



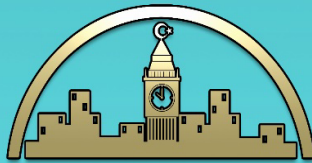
**T.C.**  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**CAPRİNE-ARTHRİTİS ENCEPHALİTİS TEŞHİSİ KONULAN**  
**SAANEN KEÇİLERİNDE BAZI OKSİDATİF STRES**  
**PARAMETRELERİNİN TESPİTİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SENA BALCI**

**İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı**



**BALIKESİR**  
2026

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

**CAPRİNE-ARTHRİTİS ENCEPHALİTİS TEŞHİSİ KONULAN SAANEN  
KEÇİLERİNDE BAZI OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN  
TESPİTİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SENA BALCI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ERDOĞAN UZLU**

**İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı**

**BALIKESİR  
2026**



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



**TEZ KABUL VE ONAY**

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde  
**SENA BALCI** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Caprine-Arthritis-Encephalitis Teşhisi Konulan Saanen Keçilerinde Bazı  
Oksidatif Stres Parametrelerinin Tespiti”**

başlıklı tez çalışması,  
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi:** 21 /01/ 2026

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

Prof. Dr. Uğur AYDOĞDU  
Balıkesir Üniversitesi  
**(Başkan)**

Prof Dr. Erdoğan UZLU  
Balıkesir Üniversitesi  
Üye **(Danışman)**

Dr.Öğr.Üyesi Durmuş Fatih BAŞER  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,  
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 12 /02/2026 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr.Şükrü Metin PANCARCI  
Enstitü Müdürü

## BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi beyan ederim.

12/02/2026

İmza

Sena BALCI

## TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam sűresince ve eğitim hayatımda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman bir telefon kadar uzağımda olan saygıdeğer Danıőman Hocam Prof. Dr. Erdođan UZLU'ya, katkılarından dolayı Prof. Dr. Ersoy BAYDAR'a, Prof. Dr. Uđur AYDOĐDU'ya ve tezin istatistiksel çalıőmalarına desteğinden dolayı Prof. Dr. Sinan SARAÇLI'ya teőekkűr ederim.

Hayatımın bu dűneminde sabrı, anlayıőı ve manevi desteđiyle her koőulda yanımda olan bana gű veren her zaman ilerlememi sađlayan Orhan Anıl ÖRTÜCÜ'ye teőekkűr ederim.

Bu zorlu sűrete hiçbir yardımı esirgemeyen, motivasyonumu yűksek tutmamı sađlayan Arő. Gűr. Bilge Kaan ÜNAL'a teőekkűr ederim.

Hayatım boyunca aldıđım her kararda beni destekleyen ve maddi manevi yanımda olan sevgili annem Nermin BALCI ve sevgili babam Ayhan BALCI'ya beni bugűnlere getirdikleri için teőekkűr ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER .....	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IX
TABLolar DİZİNİ .....	X
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Keçilerin Arthritis-Ensefalitisi (Caprine Arthritis Encephalitis-CAE).....	3
2.1.1. Etiyoloji .....	4
2.1.2. Bulaşma .....	5
2.1.3. Patogenez.....	6
2.1.4. Klinik Bulgular .....	8
2.1.5. Laboratuvar teşhisi .....	10
2.1.6. CAE ile Mücadele ve Korunma .....	11
2.2. Oksidatif Stres .....	12
2.2.1. Serbest Radikaller.....	13
2.2.2. Serbest radikallerin üretimi .....	14
2.2.3. Serbest radikallerin fizyolojik ve patolojik etkileri .....	15
2.2.4. Malondialdehit (MDA).....	15
2.2.5. Nitrik oksit (NO) .....	16
2.3. Antioksidanlar.....	17
2.3.1. Glutasyon .....	18
2.3.2. Katalaz (CAT) .....	19

2.3.3.	Total Antioksidan Kapasitesi (TAS), Total Oksidan Kapasite (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	21
2.3.4.	Tiyol .....	22
2.3.5.	Disülfid .....	23
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>24</b>
3.1.	Etik Kurul .....	24
3.2.	Hayvan Materyali .....	24
3.2.1.	Cihazlar.....	24
3.3.	Yöntem .....	24
3.3.1.	Laboratuvar analizleri.....	25
3.4.	İstatistiksel analizler .....	25
<b>4.</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
4.1.	Klinik Bulgular .....	26
4.2.	Laboratuvar Bulguları.....	26
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>30</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ .....</b>	<b>36</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>37</b>
	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>52</b>

## ÖZET

### CAPRİNE-ARTHRİTİS ENCEPHALİTİS TEŞHİSİ KONULAN SAANEN KEÇİLERİNDE BAZI OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN TESPİTİ

Bu çalışmada, Caprine Arthritis Encephalitis Virüsü (CAEV) ile enfekte Saanen keçilerinde oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemindeki değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın hayvan materyalini, Saanen keçi sürülerinde yapılan rutin sağlık taramaları sırasında CAEV varlığı PCR ile doğrulanan ve çeşitli klinik bulgular (özellikle kronik artrit, mastitis ve nörolojik belirtiler) gösteren 30 adet Saanen keçisi ile 10 adet sağlıklı kontrol keçisi oluşturmuştur.

Çalışma kapsamında CAEV pozitif ve sağlıklı keçilerden alınan kan örneklerinde oksidatif stres belirteçleri olan malondialdehit (MDA) ile antioksidan parametreler olan glutatyon (GSH), katalaz (CAT), doğal tiyol (NT), total tiyol (TT) ve disülfid (DSF) düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca dinamik tiyol/disülfid homeostazını değerlendirmek amacıyla DSF/NT, DSF/TT ve NT/TT oranları hesaplanmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre, CAEV ile enfekte keçilerde MDA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Antioksidan parametrelerden GSH, NT ve TT düzeylerinin CAEV'li keçilerde anlamlı şekilde azaldığı, disülfid düzeylerinin ise arttığı tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Katalaz düzeylerinde kontrol grubuna CAEV'li grupta düşüş gözlenmekle birlikte bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenirken Tiyol/disülfid oranlarında ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Elde edilen bulgular, CAEV enfeksiyonunun Saanen keçilerinde belirgin bir oksidatif stres oluşturduğunu ve antioksidan savunma mekanizmalarının baskılandığını göstermektedir. Sonuç olarak, oksidatif stres parametrelerinin CAEV enfeksiyonunun patogenezinde önemli rol oynadığı ve bu biyobelirteçlerin hastalığın

izlenmesi ve prognozunun değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği kanaatine varılmıştır.

*Anahtar Kelimeler: Caprine arthritis encephalitis, keçi, lentivirüs*

## **ABSTRACT**

### **DETERMINATION OF SOME OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN SAANEN GOATS DIAGNOSED WITH CAPRINE ARTHRITIS ENCEPHALITIS**

This study aimed to evaluate changes in oxidative stress and the antioxidant defense system in Saanen goats infected with Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CAEV). The animal material of the study consisted of 30 Saanen goats that were confirmed to be CAEV-positive by PCR during routine health screenings in Saanen goat herds and exhibited various clinical findings (particularly chronic arthritis, mastitis, and neurological signs), as well as 10 healthy control goats.

Within the scope of the study, blood samples collected from CAEV-positive and healthy goats were analyzed for oxidative stress markers, including malondialdehyde (MDA), and antioxidant parameters, including glutathione (GSH), catalase (CAT), native thiol (NT), total thiol (TT), and disulfide (DSF) levels. In addition, DSF/NT, DSF/TT, and NT/TT ratios were calculated to assess dynamic thiol/disulfide homeostasis.

According to the results, MDA levels were found to be statistically significantly higher in CAEV-infected goats compared to the healthy control group ( $p < 0.05$ ). Among the antioxidant parameters, GSH, NT, and TT levels were significantly decreased in CAEV-infected goats, while disulfide levels were increased ( $p < 0.05$ ). Although a decrease in catalase levels was observed in the CAEV-infected group compared to the control group, this reduction was not statistically significant. No significant differences were detected between the groups in terms of thiol/disulfide ratios.

These findings indicate that CAEV infection induces marked oxidative stress in Saanen goats and suppresses antioxidant defense mechanisms. In conclusion,

oxidative stress parameters play an important role in the pathogenesis of CAEV infection, and these biomarkers may be useful in monitoring the disease and evaluating its prognosis.

**Keywords:** *Caprine arthritis encephalitis, goat, lentiviruses*

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>-SH</b>	:Sülfidril
<b>1O<sub>2</sub></b>	:Singlet Oksijen
<b>4-HNE</b>	:4-Hidroksinonenal
<b>AGID</b>	:Agar Jel İmmunodifüzyon
<b>BLV</b>	:Bovine Lökemi Virus
<b>CAE</b>	:Caprine Arthritis Encephalitis
<b>CAEV</b>	:Caprine Arthritis Encephalitis Virus
<b>CAT</b>	:Katalaz
<b>CCl<sub>3</sub></b>	:Triklorometil
<b>CDV</b>	:Canine Distemper Virus
<b>DSF</b>	:Disülfit
<b>ELISA</b>	:Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Test
<b>GR</b>	:Glutasyon Redüktaz
<b>GSH</b>	:Glutasyon
<b>GSH-Px</b>	:Glutasyon Peroksidaz
<b>GSSG</b>	:Glutasyon Disülfit
<b>GST</b>	:Glutasyon-S-Transferaz
<b>H</b>	:Hidrojen
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	:Hidrojen Peroksit
<b>HNO<sub>2</sub></b>	:Nitroz Asit
<b>HO<sub>2</sub></b>	:Hidroperoksil
<b>HOBr</b>	:Hipobromik Asit
<b>HOCl</b>	:Hipokloröz Asit
<b>IL-2</b>	:İnterlökin-2
<b>IP</b>	:İmmunperoksidaz
<b>LOO</b>	:Lipit Peroksil
<b>LOOH</b>	:Lipit Hidroperoksit
<b>MDA</b>	:Malondialdehit
<b>MVV</b>	:Maedi-Visna Virus
<b>N<sub>2</sub>O</b>	:Nitröz Oksit

<b>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	:Dinitrojen Trioksit
<b>Na</b>	:Sodyum
<b>NaBH<sub>4</sub></b>	:Sodyum Borohidrat
<b>NO</b>	:Nitrik Oksit
<b>NO<sup>-</sup></b>	:Nitroksil Anyonu
<b>NO<sup>+</sup></b>	:Nitrosonyum Katyonu
<b>NO<sub>2</sub></b>	:Nitrojen Dioksit
<b>NO<sub>2</sub>Cl</b>	:Nitril Klorür
<b>NT</b>	:Doğal Tiyol
<b>O<sub>2</sub></b>	:Süperoksit
<b>O<sub>3</sub></b>	:Ozon
<b>OH</b>	:Hidroksil
<b>ONNO<sup>-</sup></b>	:Peroksinitrit
<b>OSİ</b>	:Oksidatif Stres İndeksi
<b>PCR</b>	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PUFA</b>	:Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
<b>RNS</b>	:Reaktif Nitrojen Türleri
<b>RO</b>	:Alkoksil
<b>ROO</b>	:Peroksil
<b>ROOH</b>	:Organik Peroksit
<b>ROS</b>	:Reaktif Oksijen Türleri
<b>RS</b>	:Tiyil
<b>S-S</b>	:Disülfit Bağı
<b>SH</b>	:Serbest Tiyol
<b>SOD</b>	:Süperoksit Dismutaz
<b>SRLV</b>	:Küçük Ruminant Lentivirüsleri
<b>SRMV</b>	:Küçük Ruminant Morbillivirus
<b>TAS</b>	:Total Antioksidan Kapasitesi
<b>TOS</b>	:Total Oksidan Kapasite
<b>TT</b>	:Total Tiyol

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Şekil 4.1.</b> Kontrol ve CAE'li Keçilerden Elde Edilen Malondialdehit Değerleri.....	26
<b>Şekil 4.2.</b> Kontrol ve CAE'li Keçilerden Elde Edilen Glutasyon Değerleri.....	27
<b>Şekil 4.3.</b> Kontrol ve CAE'li Keçilerden Elde Edilen Doğal Tiyol Değerleri.....	27
<b>Şekil 4.4.</b> Kontrol ve CAE'li Keçilerden Elde Edilen Total Tiyol Değerleri.....	28
<b>Şekil 4.5.</b> Kontrol ve CAE'li Keçilerden Elde Edilen Disülfit Değerleri.....	28

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo2.1.</b> Serbest Radikallerin Sınıflandırılması.....	14
<b>Tablo2.2.</b> Antioksidan Maddelerin Sınıflandırılması.....	18
<b>Tablo4.1.</b> CAE ve Kontrol Grubu Keçilerin Oksitadif Stres Parametrelerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları .....	27

## 1. GİRİŞ

Küçük ruminant yetiştiriciliği, özellikle koyun ve keçi yetiştiriciliği, hem dünya genelinde hem de Türkiye’de hayvancılık sektörünün önemli bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Bu hayvanların et, süt, yün ve yan ürünler açısından sunduğu ekonomik katkıların yanı sıra, zorlu çevre koşullarına uyum sağlayabilmeleri ve nispeten düşük bakım maliyetlerine sahip olmaları, küçük ruminant yetiştiriciliğini sürdürülebilir bir üretim modeli haline getirmektedir. Türkiye’nin coğrafi yapısı, geniş mera alanları ve iklim özellikleri de küçük ruminant yetiştiriciliği için elverişli bir ortam sunmaktadır (Kaymakçı ve ark. 2000; Çolpan, 2008; Günaydın, 2009).

Türkiye’nin coğrafi yapısı, iklim koşulları ve geniş mera alanları dikkate alındığında, küçük ruminant yetiştiriciliği hayvancılık sektörü içerisinde stratejik bir konuma sahiptir. Bu durum, küçük ruminantların ülke ekonomisine sağladığı katkının her geçen gün daha fazla önem kazanmasına neden olmaktadır (Çolpan, 2008; Günaydın, 2009). Türkiye İstatistik Kurumu’nun 2023 yılı verilerine göre, ülkedeki koyun sayısı 42.565.444, keçi sayısı ise 10.708.674 olarak bildirilmiştir (TÜİK, 2023).

Küçük ruminantlarda önemli sağlık sorunlarına yol açan etkenlerden biri olan Küçük Ruminant Lentivirüsleri (SRLV), konakçıda yaşam boyu sürebilen enfeksiyonlara neden olabilmesi ve sürü içerisinde sessiz şekilde yayılabilmesi nedeniyle ciddi ekonomik kayıplara yol açabilmektedir. Bu virüsler, koyun ve keçilerde kronik interstisyel pnömoni, ensefalomyelit, artrit ve mastitis gibi klinik tablolarla seyreden hastalıklara neden olmaktadır (Giadinis ve ark. 2012; Glaria ve ark. 2009; Glaria ve ark. 2012; Pritchard ve McConnell, 2007). Ayrıca enfeksiyonun üreme performansını olumsuz etkileyebileceği de bildirilmektedir (Pérez ve ark. 2010).

SRLV enfeksiyonları genellikle uzun süre asemptomatik seyredebilmekte ve bu durum enfekte hayvanların sürü içerisinde hastalığı fark edilmeden yaymasına

olanak tanımaktadır (Álvarez ve ark. 2006). Virüsün kolostrum ve süt yoluyla bulaşmasının yanı sıra, solunum salgıları ve doğrudan temasla da enfeksiyonun yayılabildiği bildirilmektedir. Ayrıca, SRLV durumu bilinmeyen hayvanların kontrolsüz şekilde sürülere dahil edilmesi, hastalığın yayılımında önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Peterhans ve ark. 2004; Pritchard ve McConnell, 2007 ).

Normal fizyolojik koşullarda organizmada oksidanlar ile antioksidanlar arasında hassas bir denge bulunmaktadır. Ancak enfeksiyon, yangı ve stres gibi durumlarda bu dengenin oksidanlar lehine bozulması, oksidatif stresin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Oksidatif stres sonucunda artan serbest radikaller; lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler üzerinde hasara yol açarak hücrel ve dokusal bozukluklara neden olabilmektedir (Bozukluhan ve ark. 2016).

Enfeksiyon hastalıklarının patogeneğinde oksidatif stres mekanizmalarının önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Viral enfeksiyonlar sırasında artan serbest radikal üretimi, antioksidan savunma sisteminin baskılanmasına ve hücrel hasarın derinleşmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle oksidatif stres belirteçleri ile antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi, enfeksiyon hastalıklarının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması bakımından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Caprine Arthritis Encephalitis Virüsü (CAEV) ile enfekte Saanen keçilerinde oksidatif stres parametreleri ve antioksidan savunma sistemindeki değişimlerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Elde edilecek bulguların, CAEV enfeksiyonunun patogeneğine katkı sağlaması ve hastalığın izlenmesinde kullanılabilecek biyokimyasal göstergeler hakkında bilgi sunması hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Keçilerin Arthritis-Ensefalitisi (Caprine Arthritis Encephalitis-CAE)

Caprine Arthritis Encephalitis Virüsü (CAEV) enfeksiyonu, tüm yaş gruplarındaki ve farklı ırklardaki keçileri etkileyebilen, bu tür için büyük önem taşıyan retroviral bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalık ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde, eklem bozuklukları gösteren keçilerde tanımlanmış ve etkenin varlığı bu hayvanlardan izole edilmiştir (Cork ve ark. 1974; Cork ve Narayan, 1980; Crawford ve ark. 1980). Progresif seyir gösteren bu enfeksiyon; dispne, zayıflama, paraliz ve ensefalit gibi klinik tabloların gelişmesine neden olmakta ve çoğu olguda ölümle sonuçlanmaktadır.

CAEV, Maedi-Visna Virüsü (MVV) ile belirgin antijenik benzerlikler göstermesine rağmen, hem MVV'den hem de Retrovirüs ailesindeki diğer patojenlerden ayırt edici özelliklere sahiptir. Enfeksiyonun Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya başta olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir (Adams ve ark. 1984; Bandeira ve ark. 2009; Benavides ve ark. 2009; East ve ark. 1987; Greenwood,1995; Gufler ve ark. 2007; Malher ve ark. 2001; Nord ve Ádnøy, 1997; Turin ve ark. 2005)

Sürüde enfeksiyon oranı yüksek olsa dahi, hastalığın uzun inkübasyon süresine sahip olması, bulaşma zamanına bağlı farklılıklar göstermesi ve bireysel duyarlılıktaki değişkenlikler nedeniyle, aynı anda klinik belirti gösteren hayvan sayısı genellikle sınırlı kalmaktadır. Özellikle enfeksiyonun sürüye yeni girdiği erken dönemlerde semptomların spesifik olmaması, hastalığın klinik teşhisini güçleştiren önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir.

Hastalık; oluşturduğu ciddi sağlık sorunlarının yanı sıra süt veriminde azalma, düşük doğum ağırlığı, vücut kondisyonunda bozulma ve uluslararası hayvan ticaretine getirilen kısıtlamalar nedeniyle de büyük önem taşımaktadır. Bu faktörler

birlikte ele alındığında, ölümlerle sonuçlanabilen CAEV enfeksiyonunun neden olduğu ekonomik kayıpların boyutu daha net bir şekilde ortaya konulabilmektedir (Özkan, 2012).

### 2.1.1. Etiyoloji

Caprine Arthritis Encephalitis (CAE) hastalığının etkeni, Retroviridae ailesine bağlı Lentivirus genusunda sınıflandırılan bir RNA virüsüdür. CAE virüsünün ilk izolasyonu, Crawford ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup, artrit bulguları gösteren keçilerin eklem bölgelerinden alınan sinovyal membran örneklerinden elde edilmiştir. Lentivirus grubunda yer alan CAEV, onkojenik özellik göstermeyen bir virüs olarak tanımlanmaktadır (Crawford ve ark. 1980).

Zarlı yapıya sahip olan CAEV, liposolvent maddelere karşı duyarlıdır. Bu nedenle eter, kloroform, sabun, deterjanlar, fenol, kuarter amonyum bileşikleri, formol ve hipoklorit gibi maddelerle muamele edildiğinde enfeksiyöz özelliğini kaybetmektedir. Ayrıca virüsün 56 °C'de 10 dakika süreyle ısıya maruz bırakılması durumunda inaktif olduğu bildirilmektedir (Brinkhof, 2009; Jones, 2014).

CAEV, laboratuvar koşullarında genel hücre kültürlerinde kolaylıkla çoğaltılamadığından, virüsün üretimi amacıyla keçi sinovyal membran hücre kültürleri tercih edilmektedir. Bu hücrelerde virüsün yaklaşık 15–20 saat içerisinde çoğaldığı ve replikasyon süreci sırasında hücre kültürlerinde sınırsız oluşumunun gözlemlendiği belirtilmektedir (Klevjer-Anderson ve Cheevers, 1981; Narayan ve ark. 1980).

CAEV ile Maedi-Visna Virüsü'nün (MVV) farklı izolatlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, her iki etkenin birbirleriyle yakın akraba oldukları ortaya konulmuştur. Yapılan genetik analizlerde, koyunlardan izole edilen genotiplerin CAEV'ye, keçilerden elde edilen genotiplerin ise MVV'ye daha yakın özellikler sergilediği bildirilmektedir (Chebloune ve ark. 1999; Granoff ve Webster, 1999; Oliver ve ark. 1984).

### 2.1.2. Bulaşma

Caprine Arthritis Encephalitis (CAE) enfeksiyonunun başlıca bulaşma yolu kolostrum ve süt olarak kabul edilmektedir (Blacklaws ve ark., 2004; Peterhans ve ark., 2004). CAEV ile enfekte kolostrumun ya da keçi sütünün oğlaklar tarafından oral yolla alınması, ayrıca süt sağım ekipmanlarının virüsle kontamine olması enfeksiyonun yayılmasında en önemli faktörler arasında yer almaktadır (Adams ve ark. 1983; Rowe ve ark. 1992b).

Bunun yanı sıra, transplasental ve perinatal geçişin yanı sıra salya, solunum yolu sekresyonları, gaita ve ürogenital akıntılar aracılığıyla da bulaşmanın gerçekleşebileceği bildirilmektedir. Enjektörler, küpeleme ve numaralama materyalleri gibi enfekte ekipmanların kullanımı ile kedi ve köpek gibi hayvanların mekanik taşıyıcı olarak rol oynayabileceği de belirtilmektedir (Blacklaws ve ark. 2004; Lara ve ark. 2005; Peterhans ve ark. 2004; Sherman ve ark. 1992).

Virüsün spermada saptanmış olması nedeniyle, doğal olarak enfekte tekeler aracılığıyla bulaşma riskinin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (Ali Al Ahmad ve ark. 2008a; Peterson ve ark. 2008). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda embriyo transferi yoluyla da enfeksiyonun taşınabileceği ileri sürülmüştür (Ali Al Ahmad ve ark. 2008b; Lamara ve ark. 2002). Gebelik sürecinde virüsün yavruya geçişi ise halen tartışmalı bir konu olarak değerlendirilmektedir (Peterhans ve ark. 2004).

Adams ve arkadaşları (1983) tarafından yapılan bir çalışmada, kolostrum verilmeden sezaryen ile elde edilen 32 yavrudan 2'sinin ve normal doğumla dünyaya gelen 10 yavrudan 1'inin enfekte olarak doğduğu bildirilmiştir. Keçilerde gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise, doğumdan sonra enfekte annelerinden ayrılan yavruların yaklaşık dörtte birinin beş ay sonraki kontrollerde CAEV pozitif bulunduğu ortaya konulmuştur (East ve ark. 1993).

CAEV'in zoonotik bir etken olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Isıl işlem uygulanmamış keçi sütü tüketen insanlarda dahi CAEV enfeksiyonuna

rastlanmadığı bildirilmiştir (Smith ve Sherman, 2009). Enfekte hayvanlardan sağlıklı hayvanlara virüsün, özellikle makrofaj içeren vücut sıvıları aracılığıyla geçebildiği belirtilmektedir (Reilly ve ark. 2002).

Horizontal bulaşmanın genellikle uzun sürede gerçekleştiği, ancak meralar ve ağıl koşullarının enfeksiyonun yayılmasında rol oynayabildiği ifade edilmektedir (Matthews, 2009). Süt sağım makineleri ve süt tankları, aerosol yoluyla ya da doğrudan temas, sütçü sürülerde bakım ve besleme uygulamaları, işletme ve ağıl koşulları (kirliliği su, düşük kaliteli yem, yetersiz beslenme, kontamine ekipmanlar), yetiştiricilerin kullandığı giysiler ile birlikte sperma, kolostrum, süt, salya, dışkı, solunum sekresyonları, oral ve lakrimal sıvıların hastalığın bulaşmasında etkili olduğu çok sayıda çalışmada ortaya konulmuştur (Ali Al Ahmad ve ark. 2008a; Belknap, 2002; De Souza ve ark. 2015; East ve ark. 1987; Gjerset ve ark. 2009; Greenwood ve ark. 1995; Matthews, 2009; Reilly ve ark. 2002). Buna karşın, insektler aracılığıyla bulaşmaya ilişkin kesin bir kanıt henüz bulunmamaktadır (Reilly ve ark. 2002).

### **2.1.3. Patogenez**

Caprine Arthritis Encephalitis (CAE) yavaş seyirli bir viral enfeksiyon olup, zaman içerisinde hayati organlarda hasar oluşturarak ölüme sonuçlanabilmektedir (Smith ve Sherman, 2009). Virüs, enfekte makrofajları içeren süt ve kolostrumun alınmasının ardından ince bağırsak mukozasından emilerek dolaşım sistemine ulaşmaktadır. Bu süreçte enfekte mononükleer hücreler aracılığıyla etkenin organizma genelinde yayılımı gerçekleşmektedir (Zanoni, 1998).

Virüsün dönemsel olarak replikasyon göstermesi ve makrofajların olgunlaşması sonucunda, akciğer, sinovyum, koroid pleksus ve meme bezi gibi hedef dokularda karakteristik lenfoproliferatif lezyonlar meydana gelmektedir (Narayan ve ark. 1989). Konakçıda antikor yanıtı gelişmesine rağmen virüs yaşam boyu persiste olarak kalmaktadır. CAEV'in monositler içerisinde sınırlı kalması ve bağışıklık sistemi tarafından tam olarak kontrol altına alınamaması, enfeksiyonun kronikleşmesine neden olmaktadır (LeChat ve ark. 2005). Enfeksiyonun yayılımı virüs replikasyonu ile birlikte makrofajların olgunlaşması sonucu hız kazanmakta ve

hedef dokulara lenfoproliferatif değişiklikler şekillenmektedir. Etkenin başlıca yerleşim gösterdiği dokular arasında akciğer interstisyumu, meme bezi, sinoviya ve lenf nodülleri yer almaktadır (Knight ve Jokinen, 1982).

Patolojik incelemelerde öncelikle akciğerler interstisyel pnömoni, beyin ve omurilik meningoensefalit, meme bezi mastitis, karpal eklemler ve sinoviya artrit, böbrekler ise vaskülit açısından değerlendirilmesi gereken organlar olarak bildirilmektedir (Crawford ve Adams, 1981; Cutlip ve ark. 1985; Cutlip ve ark. 1986; Knowles ve ark. 1990). Histopatolojik bulgular arasında akciğer, beyin ve omurilikte yaygın konjesyon, alveoller arası septalarda belirgin kalınlaşma, akciğer dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, santral sinir sisteminde spongiyozis ve vakuolizasyon yer almaktadır. Ayrıca beyin dokusunda kırmızı nöronlar ve vaskülit bulgularının saptandığı bildirilmektedir. Karaciğerde ise Kupffer hücrelerinin viral RNA'yı anlamlı düzeyde transkribe etmemesi nedeniyle bu organda lezyon oluşmadığı belirtilmektedir (Murphy ve ark. 2021).

Patolojik değişimlerin temelini demiyelinizasyon ile karakterize ensefalomyelit oluşturmaktadır. Akut dönemde pleositoz gelişmesi sonucu serebrospinal sıvıda mononükleer hücre sayısının 100.000 hücre/mm<sup>3</sup>'e kadar yükseldiği bildirilmektedir. Beyin parenkiminin geniş alanlarında perivenöz mononükleer hücre birikimleri gözlenmekte, bu inflamatuvar sürece miyelin yıkımı ve gliyal hücre proliferasyonu eşlik etmektedir. Benzer patolojik değişiklikler spinal kordta da izlenmektedir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde inflamatuvar hücreler germinal merkezler ve gliyal hücrelerin fokal kümelenmeleri şeklinde organize olmaktadır. Felçli hayvanlarda ise demiyelinizasyon alanlarının yaygın olduğu, ancak bu bölgelerde aktif inflamasyonun devam etmediği bildirilmektedir (Özkan, 2012).

Nörolojik bozuklukların görüldüğü yavrularda, geçici subklinik interstisyel pnömoni de eşlik edebilmektedir. Otopside akciğerlerin tam olarak kollabe olmadığı, histolojik incelemelerde ise alveoler septalarda kalınlaşma, makrofaj infiltrasyonu ve nodüler yapılarla karakterize lenfoid hiperplazinin bulunduğu bildirilmektedir (Özkan, 2012).

Oğlak ve kuzularda enfeksiyonun erken döneminde genellikle hızlı seyirli lökoensefalomyelit ön planda iken, yetişkin hayvanlarda artrit daha belirgin klinik tabloyu oluşturmaktadır. Yetişkin keçilerde gözlenen patolojik bulguların, genç hayvanlardakilere benzerlik gösterdiği bildirilmektedir. Beyin ventriküllerindeki inflamasyon, gliyal proliferasyon ve miyelin kılıfı hasarına ek olarak nekrotik ve malazik lezyonlar da gelişebilmektedir. Bu lezyonların sıklıkla orta beyin, serebellum, pons, medulla ve spinal kord bölgelerinde lokalize olduğu belirtilmektedir. CAEV enfeksiyonuna özgü bu patolojik bulguların, koyunlarda görülen Visna hastalığındaki lezyonlarla benzerlik gösterdiği ifade edilmektedir (Sigurdsson ve ark. 1960).

#### **2.1.4. Klinik Bulgular**

Caprine Arthritis Encephalitis Virüsü (CAEV) ile latent olarak enfekte bulunan keçilerde çoğu zaman herhangi bir klinik belirtiyeye rastlanmamaktadır. Seropozitif hayvanlarda klinik artrit gelişme oranının %25'in altında olduğu bildirilmekle birlikte, bu bireyler persiste enfekte olarak kalmakta ve yaşamları boyunca kolostrum, süt ve solunum sekresyonları yoluyla etkeni çevreye yayabilmektedir. Enfeksiyonun inkübasyon süresinin aylar hatta yıllar sürebildiği bildirilmektedir (OIE, 2017; Smith ve Sherman, 2009).

Klinik belirtiler daha çok 2–9 yaş arasındaki keçilerde ortaya çıkmaktadır. Hasta hayvanlarda genellikle ateş görülmemekle birlikte iştahın korunduğu, ancak zaman içerisinde belirgin zayıflama gelişebildiği ve olguların ölümle sonuçlanabildiği bildirilmektedir. Gebe hayvanlarda zayıf yavru doğumu ve bazı durumlarda abortlar şekillenebilmektedir. CAEV enfeksiyonunda görülen başlıca klinik tablolar; artrit, ensefalitis, mastitis ve pnömoni olarak sıralanmaktadır (Matthews, 1999). Bu klinik formlar tek başına görülebileceği gibi bazı olgularda birden fazla form birlikte de ortaya çıkabilmektedir.

Artrit formu, CAEV enfeksiyonunun en tipik klinik bulgusu olup çoğunlukla yetişkin keçilerde gözlenmektedir. En sık etkilenen eklemler karpal ve tarsal eklemler olmak üzere, zamanla diğer eklemler de sürece dahil olabilmektedir (Pugh, 2002). Klinik olarak ani başlangıç gösteren, ancak kronik seyirli; şişlik, ağrı

ve iyileşmeyen topallık tablosu dikkati çekmektedir. Ağrıya bağlı olarak yürüme isteksizliği, hareketsizlik, durgunluk ve sürüden geri kalma gibi davranış değişiklikleri görülebilmektedir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde tırnak düşmesi, osteomyelit, tendon ve ligament yırtıkları gelişebilmekte ve buna bağlı olarak hayvanlar ayakta duramaz hale gelebilmektedir. Eklemlerde fleksiyon deformiteleri gelişebildiği ve bazı hayvanların dizleri üzerinde yürüdüğü bildirilmektedir. Artritisin erken dönemlerinde eklem sıvısındaki artışa bağlı olarak eklem kapsülü, bursal boşluklar ve tendon kılıflarında yapısal bozulmalar meydana gelmekte, lezyonlar kollajen dokunun nekrozu şeklinde gelişebilmekte ve süreç fibrozis ile sonuçlanabilmektedir (Adams ve ark. 1980; Cork ve Narayan, 1980; Crawford ve ark. 1980).

Ensefalitis formu çoğunlukla 2–6 aylık oğlaklarda görülmektedir. Klinik olarak progresif paralizi ve parezi, arka ekstremitelerde tek ya da çift taraflı güç kaybı, topallık, sallantılı yürüyüş ve ataksi gibi nörolojik bulgular ön plana çıkmaktadır (Knight ve Jokinen, 1982; Sherman ve ark. 1992).

Mastitis genellikle doğum dönemlerinde ortaya çıkmakta olup, daha çok yaşlı keçilerde gözlenmektedir (Knight ve Jokinen, 1982; Koop ve ark. 2013). Enfeksiyon süt verimi ve kalitesinde azalma, infertilite ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir (Bergonier ve ark. 2003; Malher ve ark. 2001). CAEV'in neden olduğu "sert meme" veya "induratif mastitis" tablosunda, doğum sırasında agalakti ile birlikte sertleşmiş ve büyümüş meme bezleri dikkati çekmektedir. Bu olgularda artmış somatik hücre sayısı ve belirgin süt verimi düşüşü tipik bulgular olarak bildirilmektedir (Dawar ve ark. 2024).

Hastalığın solunum sistemi formunda, etkilenen hayvanlarda kronik interstisyel pnömoni gelişebilmektedir. Solunum semptomları genellikle öksürük ile başlamakta ve zaman içerisinde şiddetlenmektedir (Pugh, 2002).

Progresif seyir gösteren CAEV enfeksiyonu; dispne, zayıflama, paralizi ve ensefalit gelişimi ile sonuçlanmakta ve çoğu olguda ölümlerle son bulmaktadır. Bu durum, hastalığın neden olduğu ciddi ekonomik kayıpların daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (Özkan, 2012).

### 2.1.5. Laboratuvar teşhisi

Caprine Arthritis Encephalitis Virüsü (CAEV) enfeksiyonunun laboratuvar teşhisinde, yalnızca klinik belirti gösteren hayvanların değerlendirilmesi yeterli olmamaktadır. Bunun temel nedeni, enfekte hayvanların büyük bir bölümünün uzun süre klinik belirti göstermeden enfeksiyonu taşıyabilmesidir. Bu nedenle, sürüde bulunan tüm hayvanların CAEV yönünden laboratuvar testlerine tabi tutulması önerilmektedir (Jones, 2014).

CAEV varlığının ortaya konulmasında serolojik ve virolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Western Blotting ve Radioimmünopresipitasyon testleri, referans testler olarak kabul edilmektedir (Brinkhof, 2009; OIE, 2017). Virolojik tanı ise viral nükleik asidin saptanmasına yönelik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminden yararlanılmaktadır (Brinkhof ve ark. 2008; Eltahir ve ark. 2006; Fieni ve ark. 2002).

Teşhis amacıyla en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, kan serumunda CAEV'e karşı oluşan antikorların belirlenmesidir. Bu amaçla Agar Jel İmmünodifüzyon (AGID), Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve İmmünperoksidaz (IP) testleri uygulanabilmektedir (De Andres ve ark. 2005).

AGID testi, CAEV teşhisinde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmakla birlikte, ELISA testinin duyarlılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Viral antikorların saptanmasında temel biyolojik materyal kan serumu olmakla birlikte, kolostrum ve süt örneklerinde de serolojik testler uygulanabilmektedir. Bazı çalışmalarda süt ve kan örneklerinin birlikte değerlendirilmesinin tanısal değeri artırdığı ifade edilmektedir. ELISA yöntemi; uygulama kolaylığı, çok sayıda örneğin eş zamanlı analizine olanak sağlaması ve yüksek doğruluk oranı gibi avantajları nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmekte ve birçok durumda AGID testinin yerini almaktadır (Özkan ve Acar, 2012).

### 2.1.6. CAE ile Mücadele ve Korunma

Günümüzde Caprine Arthritis Encephalitis Virüsü (CAEV) enfeksiyonuna karşı klinik semptomları ortadan kaldırmaya yönelik spesifik bir tedavi yöntemi veya koruyucu aşı uygulaması bulunmamaktadır. Hastalık sürecinde yalnızca semptomları hafifletmeye yönelik destekleyici tedaviler uygulanabilmektedir. Enfekte hayvanlarda düzenli ayak bakımı yapılması, eklemlerin yumuşak materyallerle desteklenmesi, fizik tedavi uygulamaları, uygun meralarda otlatma ve ağıl zeminlerinin yumuşak olacak şekilde düzenlenmesi klinik belirtilerin şiddetini azaltabilmektedir. Ayrıca nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, ağrı ve inflamasyonun kontrol altına alınmasında yaygın olarak tercih edilmektedir. Antibiyotik tedavisi ise induratif mastitis ve interstisyel pnömoni gibi durumlarda gelişebilecek sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı endikedir (Matthews, 1999).

CAEV'in koitus yoluyla bulaştığına dair kesin bir bulgu bulunmamakla birlikte, enfekte makrofajların mukozal yüzeylerle teması sonucunda bulaşmanın gerçekleşebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle damızlık tekelerin seronegatif olmasına dikkat edilmesi büyük önem taşımaktadır. Laboratuvar testleri ile belirlenen enfeksiyon oranı ile klinik belirti gösteren hayvanların oranı arasında çoğu zaman belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Enfeksiyon prevalansının düşük olduğu sürülerde klinik bulguların hiç görülmemesi mümkün olup, bu durum hastalığın kontrolünü zorlaştıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Özkan, 2012).

Lentivirus enfeksiyonlarının kontrolüne yönelik uygulamalar temel olarak enfeksiyon kaynağının belirlenmesi ve sürüden uzaklaştırılmasına, ayrıca enfekte annelerden doğan yavrulara bulaşma riskinin azaltılmasına dayanmaktadır. Bunun yanı sıra, genetik olarak hastalığa dirençli hayvanların seçilmesi veya bu yönde ıslah çalışmalarının yapılması gerektiği yönünde görüşler de mevcuttur (Yıldırım ve ark. 2011).

CAEV enfeksiyonlarında Zidovudin, interferon alfa ve gamma, interlökin-2 (IL-2) ve bazı antiviral özellikteki ilaçların kullanılabileceği bildirilmiş olmakla birlikte, bu uygulamaların hastalığı tamamen ortadan kaldırmadığı belirtilmektedir

(Cebra ve Cebra, 2002). Enfeksiyonun kontrol altına alınabilmesinde en etkili yöntemlerden biri, altı aylıktan büyük tüm hayvanların altı ayda bir CAEV yönünden test edilmesidir. Yapılan testler sonucunda seropozitif olduğu belirlenen hayvanların sürüden çıkarılarak kesime gönderilmesi önerilmektedir. Seropozitif hayvanların sürüde tutulması durumunda ise, yavruların annelerini emmesi mutlaka engellenmelidir (Blacklaws ve ark. 2004; Elmas ve ark. 2013).

Enfeksiyonun sürüye girişinin çoğunlukla enfekte hayvanlar aracılığıyla gerçekleşmesi nedeniyle, sürüye yeni katılacak hayvanların karantinaya alınması büyük önem taşımaktadır. Karantina sürecinin yaklaşık 60 gün sürmesi, bu süre zarfında hayvanların CAEV yönünden test edilmesi ve seronegatif olduklarının kesinleştirilmesinin ardından sürüye dahil edilmeleri önerilmektedir (Jones, 2014). Şüpheli sürülerde süt ve kolostrumun mümkünse pastörize edildikten sonra oğlaklara verilmesi gerekmektedir. Süt sağım salonlarında öncelikle seronegatif hayvanların sağılması, her sağım sonrasında sağım alanı ve ekipmanların mutlaka dezenfekte edilmesi hastalığın yayılmasının önlenmesinde etkili uygulamalar arasında yer almaktadır (Blacklaws ve ark. 2004; Rowe ve East, 1997). Ayrıca sürüdeki damızlık tekelerin düzenli olarak test edilmesi, seropozitif olanların sürüden çıkarılması ve yavruların ortak veya havuz süt ile beslenmesinden kesinlikle kaçınılması gerektiği bildirilmektedir (Matthews, 2009).

## **2.2. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres, mikroorganizmalarda serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikaller; genellikle oksijen içeren, kararsız elektron yapısına sahip ve yüksek reaktivite gösteren moleküller olarak ifade edilmektedir (Paraje, 2014). Organizmanın normal fizyolojik faaliyetleri sırasında ya da hastalık ve metabolik dengesizlik durumlarında bu moleküllerin oluşumu artmakta ve serbest radikaller, diğer biyomoleküllerle kolaylıkla reaksiyona girerek oksidatif tepkimelere neden olmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

Antioksidanlar, serbest radikalleri etkisiz hale getirmek amacıyla kendileri kararsız hale gelmeden elektron verebilen ve bu sayede hücreleri oksidatif hasara

karşı koruyan moleküllerdir (Atmaca ve Aksoy, 2009). Oksidatif stresin artması, yalnızca hücre ve dokularda yapısal hasar oluşturmakla kalmamakta, aynı zamanda bazı temel moleküler ve biyokimyasal mekanizmaların da bozulmasına yol açmaktadır (Yan ve Sohal, 1998; Yan, 2014).

Yaşlanma süreci, inflamasyon, yüksek oksijen basıncı, toksik kimyasal maddeler, radyasyon, iskemi ve reperfüzyon hasarı gibi çeşitli faktörler serbest radikal üretimini artırarak oksidatif dengenin bozulmasına neden olmaktadır. Bu dengenin bozulması sonucunda oksidatif stres düzeyi yükselmekte ve nörodejeneratif hastalıklar, inflamatuvar bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve immün sistem fonksiyon bozuklukları gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasına ve ilerlemesine zemin hazırlamaktadır (Aydın ve ark. 2012; Sosa ve ark. 2013; Şahin ve ark. 2012).

### 2.2.1. Serbest Radikaller

Atomlar ve moleküller, elektronlarının yörüngelerindeki eşleşmiş çiftleşmeler halinde bulunmaları nedeniyle kararlı bir yapıya sahiptirler. Ancak dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronu bulunan ve bu yüzden reaktivite gösteren atom ve moleküller, serbest radikal olarak adlandırılmaktadır (Liguori ve ark. 2018). Serbest radikaller arasında hidrojen ( $H\bullet$ ), sodyum ( $Na\bullet$ ) gibi atomik, süperoksit ( $O_2\bullet^-$ ), hidroksil ( $OH\bullet$ ), peroksil ( $ROO\bullet$ ), lipid peroksil ( $LOO\bullet$ ) ve alkoksil ( $RO\bullet$ ) radikalleri gibi oksijen kaynaklı reaktif oksijen türleri, (ROS), nitrik oksit ( $NO\bullet$ ) ve nitrojen dioksit ( $NO_2\bullet$ ) gibi nitrojen kaynaklı reaktif nitrojen türleri, triklorometil ( $CCl_3\bullet$ ) gibi karbon merkezli radikaller, karbonil merkezli radikaller (metil glioksal, glioksal vb.) ve tiyil ( $RS\bullet$ ) gibi sülfür merkezli radikaller yer almaktadır (Halliwell, 2007; Semchyshyn ve Lozinska, 2012). Bazı oksidan molekülleri, son yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulundurmadıkları için serbest radikal olarak kabul edilmezler. Ancak, bu moleküller kolaylıkla serbest radikal oluşturabildikleri için, oksidan maddeler ya da serbest olmayan radikaller olarak sınıflandırılırlar (Pham-Huy ve ark. 2008). Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipokloröz asit ( $HOCl$ ), ozon ( $O_3$ ), singlet oksijen ( $^1O_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), nitroz asit ( $HNO_2$ ), dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ), lipid hidroperoksit ( $LOOH$ ) serbest olmayan radikaller olarak sınıflandırılmaktadır (Genestra, 2007; Phaniendrave ark. 2015).

**Tablo 2.1.** Serbest radikallerin sınıflandırılması (Özdil, 2023)

<b>Serbest Radikaller</b>		
Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)	Diğer Serbest Radikaller
Süperoksit ( $O_2^{\bullet-}$ )	Nitrik oksit ( $NO^{\bullet}$ )	Karbon merkezli ( $CCl_3^{\bullet}$ )
Hidroksil ( $OH^{\bullet}$ )	Nitrojen dioksit ( $NO_2^{\bullet}$ )	Tiyil radikali ( $RS^{\bullet}$ )
Peroksil ( $ROO^{\bullet}$ )	Radikal olmayanlar	Atomik hidrojen ( $H^{\bullet}$ )
Alkoksil ( $RO^{\bullet}$ )		Atomik sodyum ( $Na^{\bullet}$ )
Hidroperoksil ( $HO_2^{\bullet}$ )		
Lipid peroksil ( $LOO^{\bullet}$ )		
<b>Serbest Olmayan Radikaller</b>		
Oksijen kaynaklı	Nitrojen kaynaklı	
Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )	Nitröz asit ( $HNO_2$ )	
Singlet oksijen ( $^1O_2$ )	Peroksinitrit ( $ONOO^-$ )	
Ozon ( $O_3$ )	Dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ )	
Lipid hidroperoksit ( $LOOH$ )	Nitril klorür ( $NO_2Cl$ )	
Hipokloröz asit ( $HOCl$ )	Nitröz oksit ( $N_2O$ )	
Hipobromik Asit ( $HOBr$ )	Nitrosonyum kasyonu ( $NO^+$ )	
Organik peroksit ( $ROOH$ )	Nitroksil anyonu ( $NO^-$ )	

### 2.2.2. Serbest radikallerin üretimi

Organizmada serbest radikaller, sürekli olarak elektron transferi süreçleriyle üretilmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Bu radikallerin üretildiği başlıca durumlar arasında, aşırı fiziksel egzersiz, yangı, enfeksiyon, kanser, yaşlanma, mental stres gibi durumlar ve normal metabolik faaliyetler yer almaktadır. Ayrıca, enzimatik ve enzim dışı biyokimyasal reaksiyonlar ile endojen redoks (indirgenme-yükseltgenme) süreçleri, serbest radikal üretiminin kaynağı olarak görülmektedir. Öne çıkan diğer üretim alanları arasında mitokondriyal solunum zinciri, hücre zarlarında prostaglandin sentezi, sitokrom P450 sistemi aracılığıyla detoksifikasyon süreçleri, aktif lökositler, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi mekanizmalar bulunmaktadır (Genestra, 2007; Halliwell ve Gutteridge, 2015; Lobo, ve ark. 2010; Phaniendra ve ark. 2015). Ek olarak, çevresel faktörler, serbest radikal üretimini arttıran dış etkenler arasında yer almaktadır; bunlar arasında ultraviyole ışınları, hava

kirliliği, sigara dumanı ve bazı farmasötik maddeler (örneğin nitrofurantoin) bulunur (Phaniendra ve ark. 2015; Trachootham ve ark. 2008). Serbest radikal üretimi, moleküller arasında gerçekleşen reaksiyonlar ile zincirleme bir etki yaratmakta ve bu durum, yeni radikallerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Comporti, 1985; Phaniendra ve ark. 2015).

### **2.2.3. Serbest radikallerin fizyolojik ve patolojik etkileri**

Serbest radikaller, hücrel sinyal iletimi ve mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Birçok enzimin aktivitesi dinamik serbest tiyol (SH)-disülfid bağı (S-S) redoks değişimleriyle kontrol edilmektedir (Bindoli ve Rigobello, 2013). Kök hücrelerin sessiz kalma, kendini yenileme, çoğalma ya da apoptoza gitme gibi süreçlerini tetikleyen sinyal iletim proteinleri, özellikle kinazlar, fosfatazlar ve transkripsiyon faktörleri gibi moleküller aracılığıyla ROS (reaktif oksijen türleri) tarafından yönlendirilen geriye dönük sinyallere duyarlıdır (Bigarella ve ark. 2014; Liang ve Ghaffari, 2014). Diğer bir örnek olarak, serbest radikallerin fizyolojik etkilerinden biri, hücreler arası haberci olarak görev yapan nitrik oksit (NO)'in kan akışını, trombozu ve sinirsel aktiviteyi düzenlemesidir (Pacher, vd., 2007).

Serbest radikallerin aşırı üretimi, lipid peroksidasyonuna, proteinlerde metiyonin sülfoksit ve protein karbonil oluşumlarına, karbonhidratların oksidasyonuna ve DNA'daki baz ile şekerlerin çeşitli kovalent modifikasyonlarına yol açabilmektedirler. Bu süreçler, DNA'da tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA-protein çapraz bağları gibi hasarlara neden olarak genetik yapıda tahribata yol açmaktadırlar (Dizdaroglu ve Jaruga, 2012; Jakubczyk ve ark. 2020).

### **2.2.4. Malondialdehit (MDA)**

Malondialdehit (MDA), çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan ve lipid peroksidasyonunun en yaygın incelenen son ürünlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar MDA, yağ asidi oksidasyonuna özgü mutlak bir belirteç olmasa da, lipid peroksidasyon düzeyi ile yüksek derecede korelasyon göstermesi nedeniyle oksidatif stresin

değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. 1960'lı yıllardan itibaren hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda oksidatif stresin belirlenmesi amacıyla MDA ölçümleri yapılmış ve bu molekül için çeşitli analiz yöntemleri geliştirilmiştir (Frankel ve Neff, 1983).

MDA, araşidonik asit başta olmak üzere daha uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla parçalanması sonucu oluşan bir son üründür. Enzimatik mekanizmalarla MDA oluşumu ayrıntılı biçimde tanımlanmış olmakla birlikte, molekülün kimyasal olarak görece stabil olması ve reaktif oksijen türlerine (ROS) kıyasla hücre zarlarından daha kolay difüze olabilmesi, biyolojik etkilerinin anlaşılmasında önemli bir özellik olarak öne çıkmaktadır. MDA, 4-hidroksinonenal (4-HNE) ve metil-glikoaldehit gibi diğer lipid peroksidasyon ürünlerine göre daha düşük toksisiteye sahip olsa da, biyolojik fonksiyonları ve doz-bağımlı etkileri konusunda mevcut veriler sınırlıdır (Esterbauer ve ark. 1991).

Bazı çalışmalar, MDA'nın gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayabildiğini ve hücreler arası iletişim süreçlerine katkı sağlayan bir molekül olabileceğini göstermektedir (García-Ruiz ve ark. 2002; Wang ve ark. 2014). Bununla birlikte, enzimatik olmayan yollarla gerçekleşen MDA oluşumu ve bu sürecin olası terapötik etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu belirsizliğin temel nedenlerinden biri, MDA'nın proteinler ve DNA gibi biyomoleküllerle yüksek reaktivite gösterme potansiyelidir (Blair, 2008).

Bu özellikleri doğrultusunda, birçok araştırmada artmış MDA düzeylerinin oksidatif stresin biyokimyasal bir göstergesi olduğu ve Alzheimer hastalığı, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, karaciğer hastalıkları ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (Ayala ve ark. 2014; Del Rio ve ark. 2005; Sanyal ve ark. 2009).

### **2.2.5. Nitrik oksit (NO)**

Nitrik oksit (NO), yapısında tek bir eşlenmemiş elektron bulunduran, bu özelliği nedeniyle serbest radikal olarak sınıflandırılan ve biyolojik sistemlerde

önemli etkilere sahip küçük bir moleküldür. Atmosferde doğal olarak bulunan bu gaz, tek elektronlu yapısı nedeniyle yüksek reaktivite göstermektedir (Gutteridge, 1995; Tunçtan ve Abacıoğlu, 1998). NO sentezi, nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin katalizörlüğünde L-arginin aminoasidinin oksidasyonu sonucu gerçekleşmektedir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Memeli organizmalarda hemen hemen tüm hücre tiplerinde sentezlenebilen NO, bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde ve inflamatuvar süreçlerin oluşumunda önemli bir role sahiptir. Özellikle bakteri, virüs ve parazitlere karşı gelişen savunma mekanizmalarında etkili olduğu bildirilmektedir (Bozukluhan ve ark. 2013). Kronik hastalıklar, enfeksiyonlar ve stres gibi durumlar serbest radikal üretimini artırarak dokularda hasara ve inflamasyonun tetiklenmesine neden olabilmektedir.

NO; vasküler tonusun düzenlenmesi, düz kasların gevşemesi, sinir hücreleri arasındaki iletişim ve immün savunma mekanizmaları gibi çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik süreçte görev alan bir moleküldür (Gutteridge, 1995; Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Ancak sentezlendikten sonra redoks reaksiyonlarına girerek peroksinitrite dönüşebilmekte ve bu durumda biyolojik sistemler için zararlı bir radikal halini almaktadır (Tunçtan ve Abacıoğlu, 1998). Peroksinitrit oluşumunun, çeşitli doku ve organlarda ciddi hasarlara yol açtığı birçok çalışmada rapor edilmiştir (Bozukluhan ve ark. 2018).

### **2.3. Antioksidanlar**

Antioksidanlar, serbest radikal zincir reaksiyonlarını engelleyerek veya serbest radikallerin üretimini durdurarak ya da bu radikalleri etkili bir şekilde yok ederek, serbest radikallerin zararlı etkilerinin önlenmesinde rol oynayan ve oksidatif hasarlardan koruyan moleküllerdir (Blokina ve ark. 2003; Tan ve ark. 2018a). Antioksidanlar genel olarak, enzimatik ve enzimatik olmayan olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır (Aslani ve Ghobadi, 2016). Ayrıca, antioksidanlar, buldukları yere göre hücre içi ve hücre dışı olarak, kaynaklarına göre endojen ve ekzojen olarak ve çözünürlük özelliklerine göre de yağda çözünebilir ve suda çözünebilirler şeklinde sınıflandırılabilirler.

**Tablo 2.2.** Antioksidan maddelerin sınıflandırılması (Özdil, 2023)

<b>Enzimatik Antioksidanlar</b>	<b>Enzimatik Antioksidanlar</b>	<b>Olmayan</b>
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 ( $\beta$ -Karoten, Likopen, Lutein, Zeoksantin)	
	Vitamin C	
	Vitamin E ( $\alpha$ -Tokoferol)	
	Allium, Alilsülfit, İndoller	
	Polifenoller	
	Flavonoidler (Genistein, Kateşin, Hesperidin)	
	Fenolik Asitler (Ferulik Asit, p-Kumarik Asit, Gallik Asit)	

### 2.3.1. Glutatyon

Glutatyon (GSH), ilk olarak 1888 yılında Rey Pailhade tarafından “hydrogénant le soufre” adıyla tanımlanmış, daha sonra 1929 yılında Hopkins tarafından glutatyon olarak adlandırılmıştır (Henry ve ark. 2009). Yapısal olarak  $\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin formunda bir tripeptit olan GSH, mikroorganizmalar ve insanlar dâhil olmak üzere birçok canlı hücrede sentezlenmektedir. Hücre içi ortamda yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutatyon, düşük moleküler ağırlıklı, protein yapısında olmayan ve tiyol grubu içeren önemli bir antioksidan moleküldür (Meister ve Anderson, 1983).

İnsan eritrositlerinde glutatyon konsantrasyonu yaklaşık 2 mM düzeyinde iken, hepatosit sitozolünde bu değerin yaklaşık 10 mM olduğu bildirilmektedir (Samiec ve ark. 2000). Hücre içindeki toplam glutatyonun büyük bölümü (%85–90) sitozolde yer almakta, geri kalan kısmı ise mitokondri, nükleer matriks ve peroksisom gibi hücresel kompartımanlarda bulunmaktadır (Lu, 2000). Safra asidi sekresyonu sırasında glutatyon düzeyleri 10 mmol/L'ye kadar çıkabilirken, ekstraselüler sıvılarda (örneğin plazmada) konsantrasyonu oldukça düşük olup genellikle 2–20 µmol/L aralığındadır. Bu durum, GSH'nin sistein içeren yapısı nedeniyle elektrofilik maddeler, serbest radikaller ve reaktif oksijen ya da nitrojen türleri tarafından oksitlenerek glutatyon disülfide (GSSG) dönüşmesiyle ilişkilidir (Meister & Anderson, 1983).

Glutatyonun temel görevlerinden biri, sistein yapısındaki sülfidril (-SH) grubunun katıldığı konjugasyon ve redüksiyon reaksiyonları aracılığıyla ksenobiyotik bileşiklerin ve peroksidazların detoksifikasyonuna katkı sağlamasıdır. Bunun yanı sıra, hücre döngüsünün düzenlenmesinde de rol oynadığı bildirilmektedir (Jain ve Shakkarpude, 2024). GSH; hücre içi proteinlerin yanı sıra sistein, dihidrolipoat ve koenzim A gibi moleküllerin tiyol gruplarını koruyarak ve askorbat ile  $\alpha$ -tokoferol gibi antioksidanların etkinliğini sürdürmesine katkıda bulunarak güçlü bir indirgeme kapasitesi sağlamaktadır (Dröge, 2002; Lu, 2009; Meister & Anderson, 1983; Lu, 2009).

Ayrıca glutatyon, DNA sentezi için gerekli olan deoksiribonükleozid öncüllerinin oluşumunda ribonükleotidlerin indirgenmesine katılmaktadır. Hücrelerin oksidatif stres, toksik maddeler ve radyasyona karşı korunmasında önemli bir rol üstlenen GSH, bazı farmakolojik ajanların eliminasyonunda da etkilidir. Bunun yanında östrojenler, prostaglandinler ve lökotrienler gibi çeşitli endojen bileşiklerin metabolizmasında da kritik fonksiyonlar üstlendiği bildirilmektedir (Henry ve ark. 2009).

### **2.3.2. Katalaz (CAT)**

Katalaz (CAT) enzimi, genel olarak memeli hücrelerinde mitokondriyal kompartımda bulunmamakla birlikte, sıçan kalbi gibi bazı istisnai dokularda mitokondriyal katalaz varlığı rapor edilmiştir (Ighodaro ve Akinloye, 2018). Mitokondride gerçekleşen oksijen indirgenme reaksiyonları sırasında, toplam oksijen tüketiminin yaklaşık %1–2'sinin süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit gibi sitotoksik özellikteki reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (Murphy, 2009).

Katalaz enzimi, glutatyon peroksidaza kıyasla özellikle yüksek konsantrasyonlardaki hidrojen peroksitin detoksifikasyonunda daha etkin bir rol üstlenmektedir (Radi ve ark. 1991). CAT, yüksek miktardaki hidrojen peroksit moleküllerini son derece hızlı bir şekilde parçalayabilme kapasitesine sahip olup, bir saniye içerisinde milyonlarca  $H_2O_2$  molekülünü etkisiz hale getirebilmektedir (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

Katalazın katalitik aktivitesi iki basamaklı bir mekanizma ile gerçekleşmektedir. İlk aşamada, bir hidrojen peroksit molekülü enzimin hem grubunu oksiferril forma oksitlemekte ve bu süreçte porfirin halkası ile demir atomundan bir eşdeğer ayrılarak porfirin katyon radikali oluşmaktadır. İkinci basamakta ise, ikinci bir hidrojen peroksit molekülü enzimi yeniden dinlenme durumuna döndürmekte ve reaksiyon sonucunda bir molekül oksijen ile bir molekül su açığa çıkmaktadır (Chelikani ve ark. 2004).

Düşük düzeylerdeki hidrojen peroksitin; hücre proliferasyonu, sinyal iletim yolları, programlı hücre ölümü, karbonhidrat metabolizması, mitokondriyal fonksiyonlar, trombosit aktivasyonu ve hücrel tiyol-redoks dengesinin sürdürülmesi gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynadığı bildirilmektedir (Dröge, 2002). Buna karşın, hidrojen peroksitin yüksek konsantrasyonlara ulaşması hücreler üzerinde toksik etkilere yol açabilmektedir (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

Bu bağlamda katalaz enziminin hidrojen peroksit düzeylerini etkin biçimde kontrol etmesi, hücre içi antioksidan savunma sisteminin ilk basamaklarından biri olarak görev yapmasını sağlamaktadır. Katalaz enziminin aktivitesindeki azalma ya da genetik mutasyonlar, çeşitli hastalıklar ve kalıtsal bozukluklarla

ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalar, CAT genindeki aktivite değişikliklerinin ve genetik polimorfizmlerin oksidatif DNA hasarını artırabileceğini ve buna bağlı olarak kanser gelişme riskini yükseltebileceğini ortaya koymaktadır (Zamocky ve Koller, 1999). Ayrıca, CAT genindeki bazı polimorfizmlerin mental bozuklukların gelişimiyle de ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Khan ve ark. 2010).

### **2.3.3. Total Antioksidan Kapasitesi (TAS), Total Oksidan Kapasite (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**

Normal fizyolojik koşullar altında, organizma, endojen veya eksojen kaynaklardan meydana gelen serbest radikaller ve buna bağlı oksidatif stresle başa çıkabilen karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Oksidan durumlarla mücadele için vücutta redoks dengesini sürdürebilmekte kanın önemli bir rolü bulunmaktadır. Kan, antioksidanları vücudun farklı bölgelerine taşıyarak dağıtımını sağlamaktadır. Endojen olarak üretilen serbest oksijen moleküllerinin yan ürünleri, toplam oksidan kapasiteye en büyük katkıyı sağlar. Serbest radikaller hem normal hem de patolojik koşullar altında vücutta üretilir ve eğer hemen sentez edildikleri bölgelerde detoksifiye edilmezlerse, zararlı etkilere yol açabilmektedirler. Total antioksidan kapasiteye katkı sağlayan başlıca unsurlar, plazmadaki antioksidan molekülleridir. Plazma, bilirubin, serbest demiri bağlayan transferrin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinlerin yanı sıra serbest radikalleri tutabilen zincir kırıcı antioksidanları da içerir. Plazmadaki antioksidanlar arasında bir etkileşim vardır ve bu bileşenler genellikle sinerjik bir şekilde çalışır. Bu etkileşim nedeniyle, bu bileşenlerin ayrı ayrı gösterdiği etkinin toplamından daha fazla bir etki meydana gelmektedir (Erel, 2004; Erel, 2005) .

Bu sinerjik etkiye bir örnek olarak, glutatyonun askorbatı, askorbatın ise tokoferolü yeniden aktive etmesi verilebilir. Ayrıca, bir antioksidanın seviyesindeki düşüş, diğer antioksidanın seviyesindeki artışla kompanze edebilmektedir. Vücuttaki oksidatif stres ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek amacıyla, oksidan ve antioksidan moleküllerinin tek tek ölçülmesi yerine, bu moleküllerin toplam ölçümünü sağlayan yöntemler giderek daha yaygın hale gelmektedir. Oksidatif stres indeksi (OSİ), TOS düzeyinin TAS düzeyine oranlanmasıyla hesaplanır ve bu değer,

vücudun oksidan ve antioksidan dengesinin yönünü göstermektedir (Erel, 2004; Erel, 2005).

#### 2.3.4. Tiyol

Tiyol grupları, kükürt içeren biyokimyasal süreçlerde önemli fizyolojik görevlere sahiptir ve oldukça reaktif olan (-SH) sülfidril yapıları nedeniyle kuvvetli antioksidan özellik gösterirler. Bu yüksek reaktiviteye karşı tiyollerin antioksidan kapasitesi çevresel etkenler, moleküler yapı durumları ve katalitik faktörlerden etkilenmektedir (Kükürt ve ark. 2021). Bununla birlikte oksidatif stresin olduğu tüm hastalıkların patogenezinde tiyol seviyeleri belirleyici olacak bir değere sahiptir (Erel ve Neşelioğlu, 2014). Sülfür atomunun en önemli ve en işlevli hali, tiyol veya sülfidril (-SH) gruplarından oluşmaktadır (Oliveira ve Laurindo, 2018). Çok bilinen antioksidanlardan biri olan tiyol, reaktif oksijen moleküllerinin enzimatik ve enzimatik olmayan şekillerle ortadan yok edilmesine yardımcı olur (Espinosa-Diez ve ark. 2015; Young ve Woodside, 2001). Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albumin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır (Erel ve Neşelioğlu, 2014).

Oldukça yakın bir zamanda, kandaki tiyol ve antioksidatif etkinlikte direkt ilişkili olarak, dönüştükleri disülfidlerin tespiti için kullanılan Ellman yöntemi'ni güncelleyen araştırmacılar, bu yeni yöntemde, kandaki hem tiyol hem de disülfid seviyeleri hedeflenmiştir. İlk olarak, serum/plazmadaki mevcut tiyol, ön işlem yapılmadan tespit edilmiştir ve ilk sonuç, doğal tiyol (NT) olarak kabul edilmiştir. İşlemin devamında sodyum borohidrat ( $\text{NaBH}_4$ ) kullanılarak dinamik disülfür bağlarının çözünüp serbest sülfidril gruplarına indirgenmesi için bir ön işlem adımı uygulanmış, akabinde ikinci ölçüm yapılmış ve elde edilen ikinci sonuç toplam tiyol (TT) olarak tanımlanmıştır (Total tiyol=Nativ tiyol + Disülfid  $[(-\text{SH})+(-\text{SS}-)]$ ) (Biswas ve ark. 2006; Erel ve Erdoğan 2020; Puppel ve ark. 2015).

Tiyoller, oksidan moleküllerle oluşturulan tersinir bağlar aracılığı ile disülfidleri oluşturarak oksidatif cevap sürecine katılırlar. Enzimatik reaksiyonların kontrolü, detoksifikasyon, apoptoz ve hücrel sinyal kanallarının kontrolü gibi olaylarda dinamik tiyol/disülfid homeostazı hayati bir önem taşımaktadır. Tiyol/disülfid dengesindeki farklılıklar pek çok enflamatuvar olayla alakalı olduğundan dolayı bu homeostazın muhafaza edilmesi çok önemlidir (Biswas ve ark 2006; Puppel ve ark. 2015). Hücre içerisinde mevcut olan tiyollerin büyük bir kısmını ise hücre içerisinde en fazla bulunan, antioksidan bir molekül olan GSH oluşturur (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

### **2.3.5. Disülfid**

Organizmalar, serbest radikallerin tesirini sınırlamak ve sebep oldukları hücrel zararı yok etmek için kompleks antioksidan mekanizmalar oluşturmuştur. Tiyoller, sülfhidril (-SH) grubu bulunduran ve merkaptanlar olarak bilinen organik bileşikler grubuna dahil olup hücrelerde oksidatif stresin oluşmasına engel olmada çok önemli bir göreve sahiptirler (Sen ve Packer, 2000). Organizmada gerçekleşen reaktif oksijen çeşitleri gibi oksidatif ürünler fazlalık elektronlarını tiyol bulunduran bileşiklere aktarır indirgenir. Bu sırada tiyoller okside olur. Tiyollerin oksidasyonu geri dönüşümü olan bir reaksiyon ile “disülfid bağlarının” oluşmasına neden olur ve oluşan disülfid bağları gerekli koşullar sağlandığında yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir. Bu sayede “dinamik tiyol-disülfid homeostazı” elde edilmiş olur. Bu denge, antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptoz, enzimatik aktivitenin kontrol edilmesi ve hücrel sinyallerin gönderilmesi gibi pek çok olayda önemli bir yere sahiptir. Plazmadaki disülfid miktarı, hesaplanan TT ve NT arasındaki farkın yarısı olarak kabul edilmektedir (Erel ve Erdoğan, 2020; Gumusyayla ve ark. 2016).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul**

Bu tez çalışması Balıkesir Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurul Başkanlığında alınan onay (Etik No:2024/3-9) sonrasında yürütülmüştür.

#### **3.2. Hayvan Materyali**

Çalışmanın hayvan materyalini Balıkesir Üniversitesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilen veya Balıkesir ve çevresindeki illerde bulunan Saanen keçi sürülerinde yapılan rutin sağlık taramaları esnasında Caprine Arthritis Encephalitis Virüs varlığı tespit edilen ayrıca hastalığın çeşitli klinik bulgularını gösteren farklı cinsiyetteki 30 adet saanen keçisi ve 10 adet sağlıklı saanen keçisinden elde edildi.

##### **3.2.1. Cihazlar**

Bu tez çalışmasında Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ve Balıkesir Üniversitesi Veteriner Teşhis ve Analiz Laboratuvarında bulunan cihazlardan ve alet ekipmanlardan; kan alımı için intraket, antikoagülanlı ve antikoagülanlı tüpler; elde edilen serum numunesinin kullanılacağı güne kadar uygun koşullarda saklanabilmesi için ependorf ve buzdolabı/derin dondurucu (Profilo Solo Derin Dondurucu DF1136WEVV), Malondialdehit, glutatyon ve katalaz belirlenmesi için Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi laboratuvarlarında ELISA cihazı (DAS, Italy) kullanılmıştır.

#### **3.3. Yöntem**

Saanen keçilerinin rutin muayenesi esnasında vena jugularisten K3-EDTA'lı tüpe ve antikoagülanlı tüplere tekniğine uygun şekilde 5'er ml kan alındı. Alınan serum örnekleri analizleri yapıncaya kadar 3000 rpm 10 dakika santrifüj işlemi

(Hettich UNIVERSAL 320 R) uygulanarak serumları elde edildi ve serum örnekleri mikrosantrifüj tüplerine alındı. Serumlar analiz edilinceye kadar Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan dondurucuda  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### **3.3.1. Laboratuvar analizleri**

Çalışmada kullanılacak serum ve plazmalar analizlerden yaklaşık 40 dakika önce derin dondurucudan çıkartılarak oda sıcaklığına getirildi. Hazırlanan numunelerden MDA, glutatyon, Total ve Natif tiyol, disülfid ve katalaz değerleri manuel metotlar ve ticari kitler (Cayman Chemical Company, ABD) ile, ölçüm prosedürlerine uygun olarak Veteriner Fakültesi laboratuvarlarında ELISA cihazı (Epoch, Biotek, ABD) ile, kolorimetrik olarak ve 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

Toplam tiyol (TT) ve Doğal tiyol (NT) konsantrasyonları, Erel ve Neşelioğlu (2014) yöntemine göre spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Disülfid, Disülfid/TT X 100, disülfid/NT X100 ve NT/TT X 100 analizleri, TT ve NT verileri kullanılarak hesaplanmıştır (Atalay ve ark, 2022). GSH analizi, Beutler ve ark. (1963) yöntemine göre ölçülmüştür. MDA analizi Yoshioka ve ark. (1979) tarafından oluşturulan yönteme göre gerçekleştirilmiştir.

### **3.4. İstatistiksel analizler**

CAEV pozitif ve sağlıklı Saanen keçilerinden elde edilen kan örneklerinde malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH), katalaz (CAT) ve çalışmada incelenen diğer oksidatif stres parametreleri ölçülmüş; bu parametrelere ait ortalama ve standart sapma değerleri tablolar halinde sunulmuştur. Elde edilen verilerin dağılım özellikleri ön incelemelerle değerlendirilmiş ve normal dağılıma uymadıkları belirlenmiştir. Bu nedenle, gruplar arası karşılaştırmalarda non-parametrik test yöntemlerinden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır (Cuzick, 1985; McKnight ve ark. 2010).

Tüm istatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiş olup,  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular

Klinik muayene sonucunda elde edilen bulgular klinik muayene formuna kaydedildi. Hasta keçilerde genellikle kronik bir artrit, doğum zamanı meydana gelen mastitler, bazı hayvanlarda kafayı duvara dayama, depresif bir duruş, süt veriminde azalmalar meydana geldiği tespit edildi.

### 4.2. Laboratuvar Bulguları

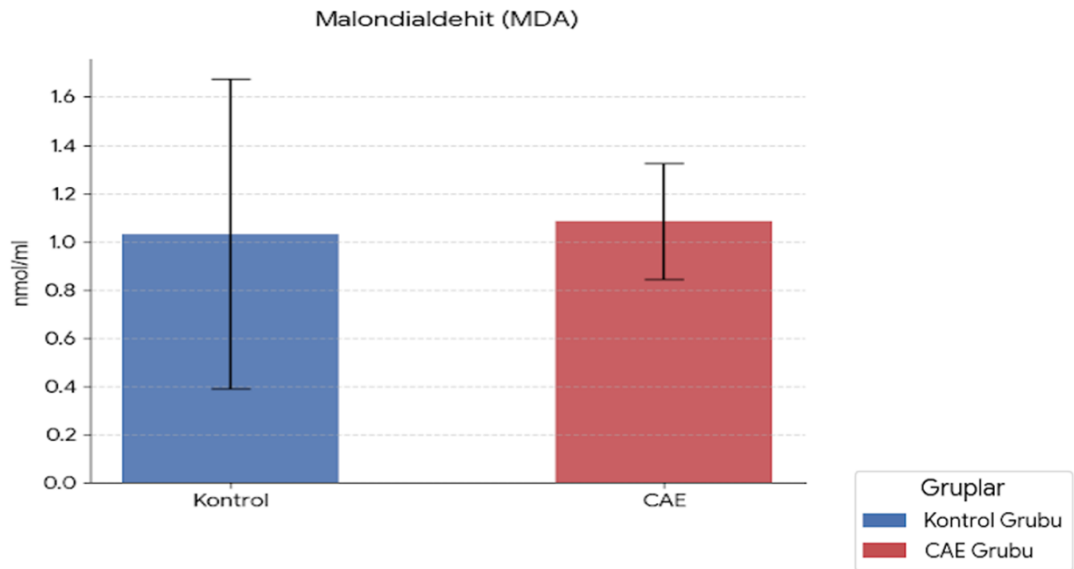
Balıkesir Üniversitesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilen veya Balıkesir ve çevresindeki illerde bulunan Saanen keçi sürülerinde yapılan rutin sağlık taramaları esnasında Caprine Arthritis Encephalitis Virüs varlığı laboratuvar incelemelerinde PCR ile tespit edilen ve kontrol grubundaki sağlıklı keçilerden elde edilen sonuçlar Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** CAE ve kontrol grubu keçilerin oksitadif stres parametrelerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları.

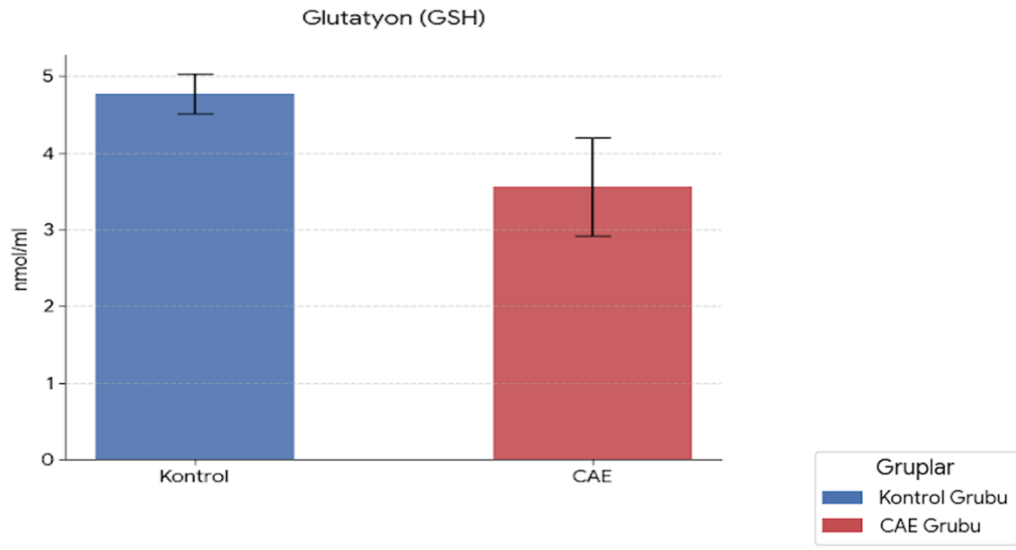
	<b>Kontrol</b>	<b>CAE</b>	<b>P</b>
<b>Malondialdehit (MDA) nmol/ml</b>	1,0326 ± 0.64	1,0857 ± 0.24	0,006*
<b>Glutasyon (GSH) nmol/ml</b>	4,7689 ± 0.256	3,5615 ± 0.644	0,000*
<b>Katalaz (CAT) kU/ml</b>	0.846 ± 0.012	0.772 ± 0.035	0.65
<b>Doğal Tiyol (NT) µmol/L</b>	658,70 ± 61.19	318,16 ± 38.28	0.004*
<b>Total Tiyol (TT) µmol/L</b>	1071,97 ± 204.82	791,21± 136.58	0.028*
<b>Disülfid (DSF) µmol/L</b>	206,63 ± 85,05	236,52 ± 51,59	0.01*
<b>DSF/NT</b>	31,36 ± 17,93	74,33 ± 33,31	0.19
<b>DSF/TT</b>	19,27 ± 4.11	29,89 ± 5,61	0.47
<b>NT/TT</b>	61.44 ± 11,22	40,21 ± 8.23	0.47

\*

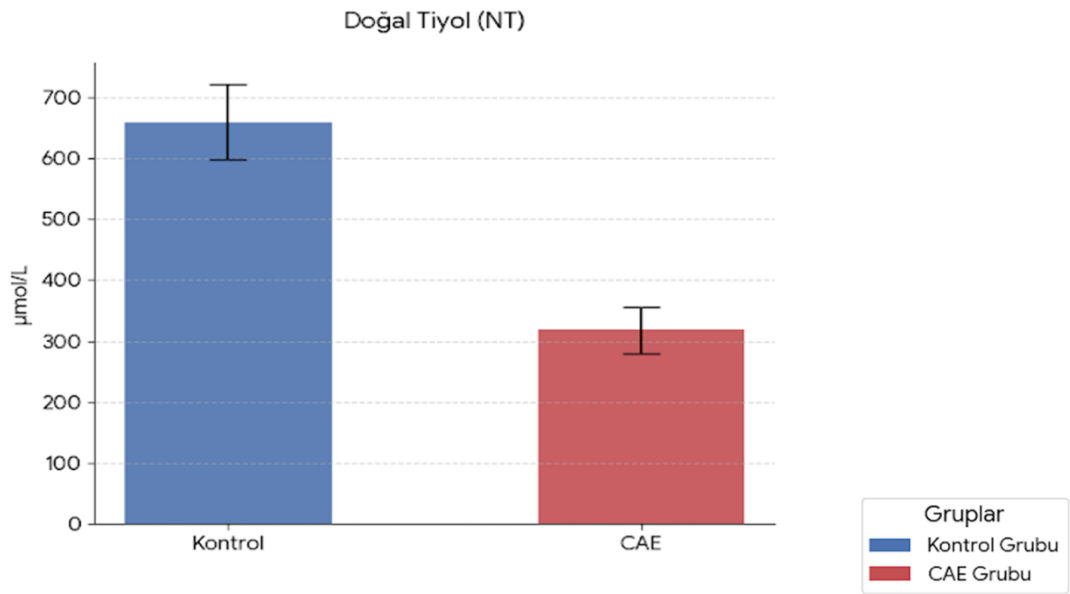
Tablo 4.1’de de gösterilen ölçümlere göre, kontrol ve CAE’li keçilerden elde edilen malondialdehit değerleri arasında ( $p < 0,006$ ) istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklılar ve CAE’li keçilerden elde edilen Glutatyon peroksidaz ölçümleri incelendiğinde, bu değerlerin hasta keçilerde anlamlı derecede düştüğü ve iki grup arasında ( $p < 0,000$ ) istatistiksel olarak oldukça önemli bir fark olduğu gözlemlenmiştir. Katalaz ölçümlerinde ise, CAE’li keçilerden değerlerin sağlıklı kontrol grubuna göre düştüğü ancak bu düşüşün ( $p > 0,67$ ) istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubu ve CAE’li keçilerden elde edilen doğal tiyol, total tiyol ve disülfid ölçümleri sonucunda NT ve TT değerlerinin CAE’li keçilerden oluşan grupta düştüğü, DSF değerinin ise yükseldiği, istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenen bu değişimlerin doğal tiyol ( $p < 0,004$ ), total tiyol ( $p < 0,028$ ) ve disülfid için ( $p < 0,01$ ) farklı istatistiksel önemlilik değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen doğal tiyol, total tiyol ve disülfid değerlerinden oranlama yolu ile otomatik olarak belirlenen DSF/NT, DSF/TT ve NT/TT ölçümleri incelendiğinde, kontrol grubundaki sağlıklı ve CAE’li keçilerden oluşan hasta grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadığı ( $p > 0,05$ ) tespit edilmiştir. İstatistiksel farklılık gösteren değerlere ait grafikler şekil 1-5’de gösterilmiştir.



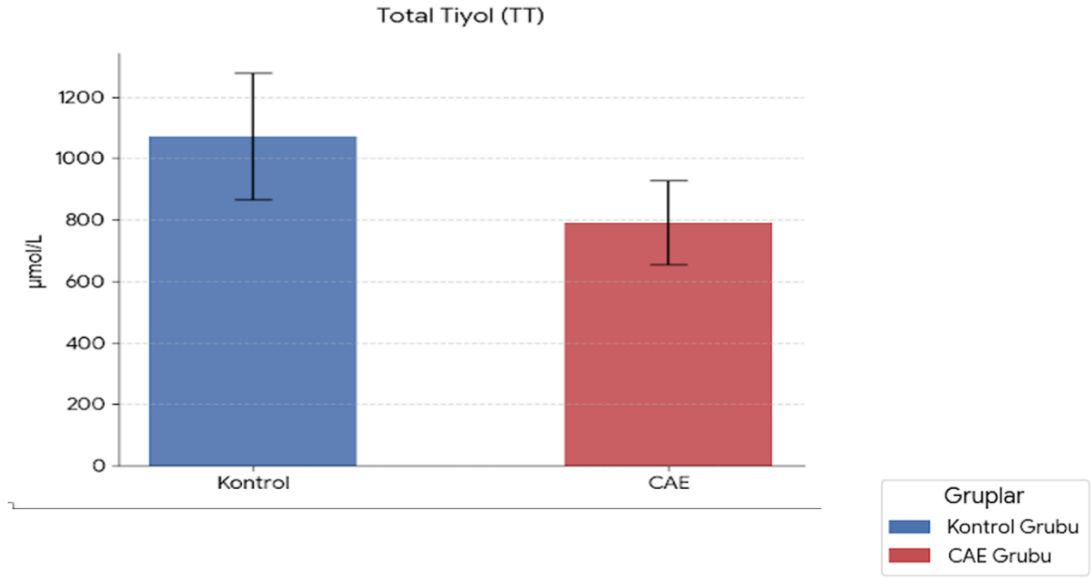
**Şekil 4.1.** Kontrol ve CAE’li keçilerden elde edilen malondialdehit değerleri



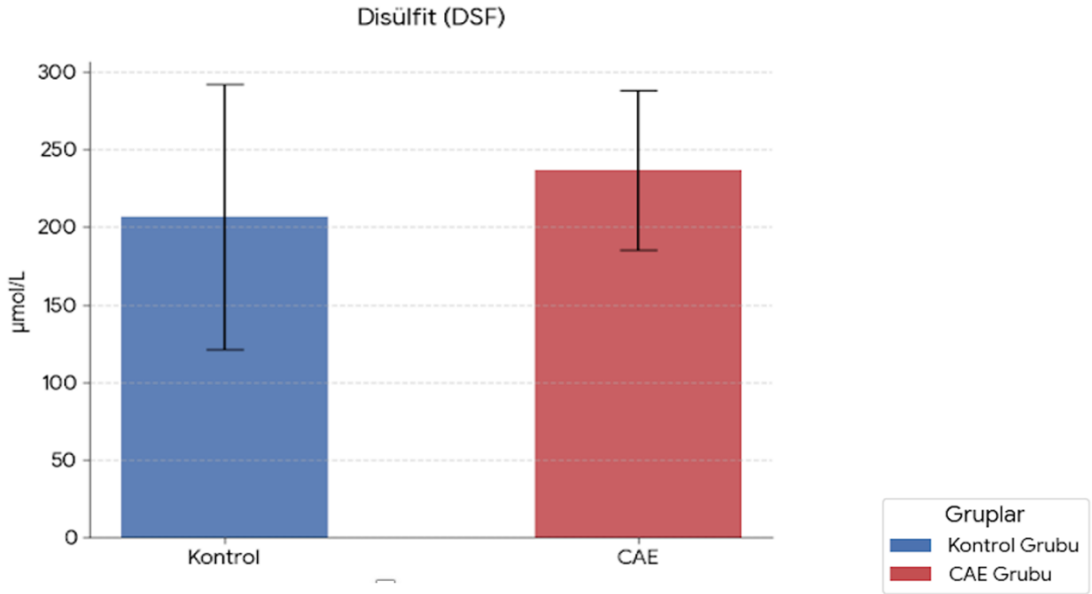
**Şekil 4.2.** Kontrol ve CAE’li keçilerden elde edilen glutasyon değerleri



**Şekil 4.3.** Kontrol ve CAE’li keçilerden elde edilen doğal tiyol değerleri



**Şekil 4.4.** Kontrol ve CAE’li keçilerden elde edilen total tiyol değerleri



**Şekil 4.5.** Kontrol ve CAE’li keçilerden elde edilen disülfid değerleri

## 5. TARTIŞMA

CAEV enfeksiyonu, keçilerde immün baskılayıcı etkiler gösteren ve uzun bir inkübasyon süresinin ardından latent enfeksiyonların gelişmesine yol açan, hayvanlarda yeni doğanlarda ve genç keçilerde hızlı ilerleyen bir lökopensefalitis ve pnömoni (Cheevers ve ark. 1988; Cork ve ark. 1974), yetişkin keçilerde kronik artrit (Crawford ve ark. 1980) ve mastitise de sebep olan (Cork ve Narayan 1980), sporadik, yavaş ilerleyen pnömoni-ensefalitis tablosu olarak ifade edilebilmektedir (Aslantaş ve ark. 2005, Azkur ve ark. 2011; Burgu ve ark. 1994, Yavru ve ark. 2002,). Etken, araştırmacılar tarafından ilk olarak artrit belirtileri gösteren bir keçinin ekleminden ve benzer aynı yıllarda yapılan farklı bir çalışmada ise encephalitis görülen bir oğlağın beyninden izole edilmiştir (Crawford ve ark. 1980; Narayan ve ark. 1980). Son yıllarda yapılan çalışmalara artan sayıda konu olan Lentivirüsler, sürüleri sıkça etkilemeleri nedeniyle endüstriyel olarak da önem arz eden ciddi işletme kayıplarına neden olmaktadır.

Vücutta meydana gelen oksidatif stres ve serbest radikal seviyelerindeki değişimler endojen (egzersiz, stres, yaşlanma, kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, malabsorpsiyon gibi) ve ekzojen (ilaç toksikasyonları, çevresel stres faktörleri, diyet, aşı uygulamaları) faktörler tarafından tetiklenebilmektedir (Çaylak, 2011; Gutteridge, 1995; Kızıl ve Gül, 2004; Trimarchi ve ark. 2000). Oksidatif stres ve antioksidan kapasitenin değerlendirildiği çalışmalar son yıllarda Veteriner hekimlikte de artan bir sıklıkla incelemelere konu olmaktadır. Oksidatif stres, temel olarak oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması ve bu dengenin zararlı oksidanlar lehine kaymasını ifade etmektedir (Akaike, 2001; Birben ve ark. 2012; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007). Viral enfeksiyonların, hücrelerde serbest radikal üretimini artırarak dokularda hasara yol açtığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir ancak ortaya çıkan bu artışın, virüsle enfekte olmuş organizmaların savunma mekanizmasında önemli bir rol oynayarak, patojenlerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olduğu da ifade edilmiştir. Bununla birlikte oksidatif stres viral etiyolojik ajanların patogenezinin birçok yönüyle ilişkilidir ve virüsler, süperoksit ve nitrik oksit gibi oksidanları artırıp, SOD, CAT ve GPx gibi antioksidan enzimlerin sentezini inhibe ederek hücrel redoks dengesini doğrudan etkileyebilirler (Akaike

ve Maeda, 2000, Akaike, 2001; Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007; Kurhaluk ve ark. 2021).

Sunulan bu çalışmada, CAE belirtisi gösteren bir keçicilik işletmesindeki Saanen keçilerde yapılan hastalık taramaları esnasında CAEV varlığı PCR ile tespit edilen ve topallık gibi klinik bulguları gösteren hayvanlardaki bazı oksidanlar ve antioksidanlar tespit edilerek (MDA, GSH, CAT, NT, TT, Disülfid) hastalığın ortaya çıkardığı oksidatif stresin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Veteriner hekimlikte oksidatif stresi ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek amacıyla yapılan birçok çalışmada MDA'nın sıklıkla değerlendirilen bir oksidatif hasar biyobelirteçi olduğu bilinmektedir. Kurhaluk ve ark.'nın (2021) çalışmamıza benzer şekilde, lentivirüs ile enfekte keçilerde yaptığı bir çalışmada MDA seviyesinin sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak oldukça önemli düzeyde arttığı bu araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Kurhaluk ve ark. 2021). İssi ve ark.'ı (2008) farklı bir viral etken olarak poxvirüs ile enfekte koyunlar üzerine yaptıkları bir araştırmada MDA seviyesinde istatistiksel olarak önemli bir artış olduğunu belirlerken, Bozukluhan ve ark. (2018) ise koyun çiçeği bulunan hayvanlarda yaptıkları bir araştırmada MDA seviyesinin istatistiksel olarak yükseldiğini benzer şekilde gözlemlemişlerdir. Bu çalışmalara benzer olarak Kırmızıgül ve ark.'nın (2016) poxvirüs ile enfekte koyunlarda yaptıkları farklı araştırmada da MDA konsantrasyonları sağlıklı ve enfekte koyunlarda karşılaştırmış ve enfekte hayvanlardan elde edilen MDA seviyelerinin sağlıklı hayvanlara oranla yüksek olduğu tespit etmiştir. Nisbet ve ark. (2007), küçük ruminantları etkileyen *Small Ruminant Morbillivirus* (SRMV) ile enfekte koyunlar üzerine yaptıkları bir araştırmada, enfekte koyunlardan elde edilen MDA seviyesinin kontrol grubuna oranla oldukça yüksek olduğunu tespit etmiş ve aynı etkenin değerlendirildiği güncel çalışmalarda da SRMV ile enfekte koyunlarda MDA değerlerinin sağlıklılara koyunlarda göre yükseldiği belirlenmiştir (Baydar ve ark. 2018; Kumar ve ark. 2018). Çalışmamızda, CAEV ile enfekte ve hastalığın topallık gibi klinik bulgularını gösteren keçilerden elde ettiğimiz MDA değerlerinin, araştırmacıların küçük ruminantlarda yapılan çalışmalarda bildirdiği değerlere benzer şekilde arttığı ve elde ettiğimiz bu yüksek değerlerin CAE'li keçilerde oluşan hastalık tablosuna bağlı bir oksidatif stresin geliştiğini gösteren önemli bir veri olduğu düşünülmüştür.

Glutasyon (GSH), hücreleri reaktif oksijen ve azot türlerine karşı koruma dahil olmak üzere birçok biyolojik role sahip bir tripeptittir. İssi ve arkadaşlarının viral bir etken olan poxvirüs ile enfekte koyunlar üzerine yaptıkları araştırmada, hasta ve sağlıklı koyunlardaki GSH seviyeleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu, hasta hayvanlarda GSH seviyelerinin düşük bulunduğu tespit edilmiştir (İssi ve ark. 2008). Nisbet ve arkadaşlarının SRMV ile enfekte koyunlar üzerine yaptıkları bir araştırmada da, enfekte hayvanlarda GSH-px seviyesinin kontrol grubuna oranla oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (Nisbet ve ark. 2007). SRMV ile enfekte koyunlar üzerinde yapılan farklı araştırmalarda da diğer araştırmacıların bildirdiğine uyumlu olarak GSH değerlerinin kayda değer bir şekilde düştüğü rapor edilmiştir (Baydar ve ark. 2018; Kumar ve ark. 2018). Uzlu ve arkadaşlarının şap hastalığı belirlenen büyükbaş hayvanlarda yaptığı bir çalışmada ise kan ve salya örneklerinden TAS, MDA, GSH ve NO değerleri incelenmiştir. Yapılan laboratuvar analizlerinde şap hastalığı belirlenen sığırlardan elde edilen GSH seviyelerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Uzlu ve ark. 2016). Souza ve arkadaşlarının bovine lökemi virüs (BLV) ile enfekte sığırların antioksidan durumunu değerlendirdiği farklı bir çalışmada ise BLV'li sığırlardan elde edilen GSH seviyelerinde sağlıklı sığırlara göre anlamlı bir azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Souza ve ark. 2011). Sunulan bu çalışmada da CAEV'li hayvanlardan elde edilen GSH seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düştüğü belirlenmiştir. GSH seviyesindeki düşüşün diğer araştırmacılarında bildirdiğine uyumlu olarak viral hastalıklar sırasında meydana gelen ROS üretimini nötröle etmek amacıyla, bir anti oksidan olarak GSH'nin vücut tarafından yoğun şekilde kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Veteriner hekimlikte oksidatif stresi ve antioksidan kapasitesini değerlendirmek amacıyla çalışılan bir diğer parametrenin ise CAT enzimi olduğu bilinmektedir. Asl ve ark.'nın viral bir hastalık olan bulaşıcı ektima ile enfekte keçiler üzerinde yürütülen bir çalışmada CAT düzeylerinin sağlıklı hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Kurhaluk ve ark'nın (2021) çalışmamıza benzer şekilde, lentivirüs ile enfekte keçilerde yaptığı bir çalışmada ise, lentivirüs ile enfekte seropozitif ve seronegatif keçilerden elde edilen CAT düzeyleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bildirmemişken

Mdurvwa ve ark.'nın (1995) benzer bir keçi sürüsünde yaptıkları çalışmada serum CAT seviyelerinin araştırmamızda hasta keçilerden elde ettiğimiz sonuçlara uyumlu olarak azaldığı, bu durumun da CAT'ın önemli bir oksidatif stres ürünü olan hidrojen peroksiti ortadan kaldırmak için kullanımına bağlı olduğunu rapor edilmişlerdir. Çalışmamızda, CAE semptomları gösteren keçilerden elde ettiğimiz düşük CAT seviyelerinin, araştırmacıların bildirdiğine uyumlu olarak, oluşan oksidatif stres moleküllerine karşı enzimin yoğun tüketiminden olduğu düşünölmüştür.

Tiyol, hücrelerde herhangi bir oksitadif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip olan sülfhidril grubunu içeren organik bir bileşik olmakla birlikte, bu ana başlık altında incelenen değerler olan nativ tiyol ve disülfid miktarları, diğer bir değer olan total tiyolün önemli bir kısmını oluşturur. Güncel çalışmalarla etkinliği daha da ortaya konulan antioksidanlardan biri olan tiyol, reaktif oksijen moleküllerinin enzimatik ve enzimatik olmayan şekillerle ortadan yok edilmesine önemli derecede yardımcı olur (Espinosa-Diez ve ark. 2015; Young ve Woodside, 2001). Tiyol bileşenlerinin bu genel fonksiyonuna bağlı olarak son yıllarda birçok hastalık durumunda yapılan çalışmalarda, oksidatif stres ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek amacıyla bu üç bileşenin bir arada değerlendirildiği görölmektedir. Tiyol bileşenleri değerlendirilirken sıkça kullanılan parametrelerden biri native tiyol (NT)'dur. Adığüzel ve ark.'nın (2024) iek hastalığıyla enfekte koyunlarda yaptığı bir çalışmada hasta hayvanlardan elde edilen native tiyol düzeylerinin sağlıklı koyunlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığını görölmüştür. Kurtdede ve ark.'nın (2023), klinik bulgular göstermeyen ancak laboratuvar incelemeleri ile parvoviral enteritis tanısı konulan köpeklerde yaptığı bir çalışmada da native tiyol ( $P < 0,001$ ) değerlerinde çalışmamıza benzer şekilde anlamlı düşüşler tespit etmişlerdir. Yıldır'ın (2018) kronik hepatit B hastalarında yaptığı çalışmada da hasta hayvanların olduğu grubun kontrol grubuna kıyasla natif tiyol düzeylerinin anlamlı biçimde düşük olduğu görölmüştür. Bu düşüş, karaciğer hasarı ve kronik inflamasyonun eşlik ettiği oksidatif stres yükünün bir işareti olarak yorumlanmaktadır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer bir tiyol parametresi olan total tiyol'ün (TT) değerlendirildiği çalışmalara son yıllarda artan sıklıkla rastlanmaktadır. Adığüzel ve ark.'nın (2024), yaptığı çalışmada koyun iek hastalığına yakalanan

hayvanlarda serum total tiyol düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Bu azalma, enfeksiyonun sistemik düzeyde oksidatif stres oluşturduğunu ve antioksidan savunma kapasitesinin zayıfladığını göstermektedir. Şenel ve ark.'nın (2024) klinik parvoviral enteritis tanısı konulan köpeklerde yaptığı farklı bir çalışmada serum total tiyol düzeylerinin, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir ( $p < 0.01$ ). Tiyol bileşenlerindeki bu düşüş araştırmacılar tarafından, oksidatif stresin sistemik düzeye ulaştığı ve vücutta antioksidan rezervlerin hızla tüketildiği şeklinde değerlendirilmiştir. Aydın ve ark.'nın (2023) *Toxoplasma gondii* ile enfekte koyunlarda yaptığı bir çalışmada, serum total tiyol düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiş ( $p < 0.05$ ) ve bu azalma da araştırmacılar tarafından enfeksiyonun neden olduğu oksidatif stresin açık bir biyokimyasal göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgulara göre toksoplazmozlu koyunlarda total tiyol düzeylerindeki bu azalmanın, oksidatif/antioksidatif dengenin antioksidanlar aleyhine bozulduğunu ortaya koyduğu ve tiyol gruplarının redoks tepkimelerinde yoğun şekilde tüketildiğine işaret ettiği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Değirmençay ve ark.'nın (2021) yaptığı farklı bir çalışmada ise köpek gençlik hastalığı (canine distemper virus - CDV) ile enfekte bireylerde serum total tiyol düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Tiyol/disülfid homeostaz analizleri, enfekte hayvanlarda total tiyoldeki düşüşün, oksidatif dengenin disülfid oluşumu lehine kaydığını ve antioksidan savunma mekanizmalarının baskılandığını ortaya koymuştur. Koç Akpınar ve ark. 'nın (2025) Brucella ile enfekte koyun ve keçilerde yapılan değerlendirmede, total tiyol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Total tiyoldeki azalma, Brucella enfeksiyonu sırasında artan reaktif oksijen türlerinin (ROS) tiyol gruplarıyla etkileşime girerek redoks homeostazını disülfid oluşumu yönünde bozduğunu göstermektedir.

Disülfid seviyesi, oksidatif stres ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek amacıyla son yıllarda incelenen ve dinamik tiyol disülfid homeostazının önemli bileşenlerinden biridir. Kurtkede ve ark. 'nın (2023) klinik bulgular görülmeden parvoviral enteritis tanısı konulan köpeklerde yaptığı ve oksidatif stresi

değerlendirildiği bir çalışmada disülfid düzeyinde anlamlı ( $P < 0,001$ ) artış saptanmıştır. Hastalıklar sırasında oluşan bu artış, enfeksiyonun neden olduğu hücresel düzeydeki oksidatif dengenin bozulması ve antioksidan savunma sisteminin verdiği cevaba bağlı olarak dinamik tiyol disülfid hemostazında dengenin, çeşitli tiyol gruplarının oksidatif moleküllerle oluşturdukları disülfid bağları aracılığıyla, disülfite doğru kayması olarak ifade edilmektedir. Adıgüzel ve ark.'nın (2024) koyun çiçek virüsü ile enfekte koyunlarda gerçekleştirdiği çalışmada disülfid düzeylerinde ve disülfid/native tiol ile disülfid/total tiol oranlarında artış eğilimi gözlenmiş olmakla birlikte, bu artışlar bildirilen çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ( $p > 0.05$ ). Bu durum, viral enfeksiyonun sistemik oksidatif stres yanıtını tetiklediğini, ancak disülfid oluşumunun sınırlı düzeyde gerçekleştiğini ya da antioksidan savunma sisteminin dinamik tiyol disülfid hemostazını belirli ölçüde aktive edebildiğini düşündürmektedir. Değirmençay ve ark.'nın (2021) distemper enfeksiyonunu taşıyan köpeklerde yaptığı çalışmada da hasta köpeklerden elde edilen disülfid (Ds) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ayrıca, Ds/Native tiol (Ds/NT) ve Ds/Total tiol (Ds/TT) oranlarında da anlamlı yükselmeler saptanmış ve bu durumu redoks dengesinde oksidatif stresin belirginleştiğine işaret olarak değerlendirmişlerdir. Disülfid miktarı ve oransal olarak belirlenen tüm bu artışlar, tiyol bileşenlerinin oksidatif moleküllerle oluşturduğu etkileşim sonucunda disülfid yapılarına aktif bir dönüşümü ve de viral enfeksiyonun yarattığı hastalık tablosuna bağlı oluşan oksidatif yükün şiddetli hale geldiğini gösterdiği düşünülmektedir. Tüm bu parametrelerin, NT, TT'deki artışlar ile pozitif ilişki göstermesi, disülfid oluşumunun CAE sonucu oluşan sistemik oksidatif strese karşı oluşan antioksidan cevap ile güçlü bir ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada, CAEV ile enfekte olduğu klinik bulgular ve PCR ile doğrulanan Saanen keçilerinde belirli oksidatif stres belirteçleri (MDA, GSH, CAT, NT, TT, Disülfit) değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, enfekte hayvanlarda oksidatif stresin arttığını ve antioksidan savunma sistemlerinin baskılandığını açıkça ortaya koymuştur. Özellikle MDA seviyelerindeki anlamlı artış, CAEV enfeksiyonunun doku ve hücrelerde oksidatif hasara yol açtığını göstermektedir. GSH ve CAT gibi antioksidan parametrelerde saptanan düşüşler oluşan bu oksidatif stresin organizma tarafından olabildiğince tolere edilmeye çalışıldığını ancak yeterince dengelenemediğini ortaya koymaktadır. Tiyol/disülfit dengesine yönelik yapılan analizlerde ise, disülfit düzeyleri ile Ds/NT ve Ds/TT oranlarında belirli miktarlarda artışlar gözlenmiş, bu değişimlerin dinamik tiyol disülfit homostazında sürecin disülfit oluşumu lehine kaydığını ve tiyol esaslı endojen antioksidan rezervlerin tükenmeye başladığını göstermiştir.

Çalışmamızda elde edilen bu veriler, CAEV enfeksiyonunun yaratmış olduğu temel hastalık bulguları, dokusal ve hücrel hasarlar, inflamasyon nedeni ile immün sistem üzerindeki etkileri, vb. değişimlerin yanısıra oluşan oksidatif stres yanıtının da hastalığın patogeneze önemli seviyede etki edebileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, küçük ruminant lentivirüs enfeksiyonlarında oksidatif stres biyobelirteçlerinin hastalık seyrinin izlenmesinde potansiyel bir prognostik araç olarak kullanılabilmesine de işaret etmektedir.

Bu bağlamda, CAEV enfeksiyonunda hastalığın sistemik etkilerinin izlenmesinde, oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi anlamlı ve önemli bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, daha geniş örneklem gruplarıyla, farklı klinik formdaki CAEV vakalarının karşılaştırılması, bu hastalıkta ve diğer hastalıklarda oksidatif stres belirteçlerinin incelenerek patogeneze rollerinin değerlendirilmesi ve de tedavi sürecine antioksidan desteklerin dahil edilmesinin, hastalık prognozuna etkilerinin araştırılması faydalı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

Adams, D. S., Crawford, T. B., & Klevjer-Anderson, P. (1980). A pathogenic study of the early connective tissue lesions of viral caprine arthritis-encephalitis. *American Journal of Pathology*, *99*, 257–278.

Adams, D. S., Klevjer-Anderson, P., Carlson, J. L., McGuire, T. C., & Gorham, J. R. (1983). Transmission and control of caprine arthritis-encephalitis virus. *American Journal of Veterinary Research*, *44*, 1670–1675.

Adams, D. S., Oliver, R., Ameghino, E., Demartini, J. C., Vervoed, D. W., Houvers, D. J., Waghela, S., Gorham, J. R., Hyllseth, B., & Dawson, M., et al. (1984). Global survey of serological evidence of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Veterinary Record*, *115*, 493–495.

Adıgüzel, S., & Merhan, O. (2024). Determination of thiol/disulfide homeostasis and oxidative stress index in sheeppox virus. *Animal Health Production and Hygiene*, *13*(2), 21–25. <https://doi.org/10.53913/aduveterinary.1534512>

Akaike, T., & Maeda, H. (2000). Nitric oxide and virus infection. *Immunology*, *101*, 300–308. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00142.x>

Akaike, T. (2001). Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation. *Reviews in Medical Virology*, *11*, 87–101. <https://doi.org/10.1002/rmv.303>

Ali Al Ahmad, M. Z., Fieni, F., Pellerin, J. L., Guiguen, F., Cherel, Y., Chatagnon, G., Bouzar, A. B., & Chebloune, Y. (2008a). Detection of viral genomes of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) in semen and in genital tract tissues of male goat. *Theriogenology*, *69*, 473–480.

Ali Al Ahmad, M. Z., Chebloune, Y., Bouzar, A. B., Baril, G., Bouvier, F., Chatagnon, G., Leboeuf, B., Pepin, M., Guibert, J. M., Russo, P., Manfredi, E., Martin, J., & Fieni, F. (2008b). Lack of risk of transmission of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) after an appropriate embryo transfer procedure. *Theriogenology*, *69*, 408–415.

Álvarez, V., Daltaubuit-Test, M., Arranz, J., Leginagoikoa, I., Juste, R. A., Amorena, B., de Andrés, D., Luján, L. L., Badiola, J. J., & Berriatua, E. (2006). PCR detection of colostrums-associated Maedi-Visna virus (MVV) infection and relationship with ELISA-antibody status in lambs. *Research in Veterinary Science*, *80*, 226–234.

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

Aslantaş, O., Özyörük, F., Pınar, D., & Güngör, B. (2005). Serological survey for caprine arthritis-encephalitis virus in Damascus and Kilis goats in Hatay, Turkey. *Revue de Médecine Vétérinaire*, *156*, 402–404.

Atmaca, E., & Aksoy, A. (2009). Oksidatif DNA hasarı ve kromatografik yöntemlerle tespit edilmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *20*(2), 79–83.

Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2014*, Article 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>

Aydın, M., Selçoki, 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.

Aydın, Ö., Özkurt, G., Camkerken, I., Eren, E., Yanar, K. E., & Aktaş, M. S. (2023). Investigation of ischemia-modified albumin and thiol/disulfide homeostasis for the determination of oxidative stress in sheep with toxoplasmosis. *Small Ruminant Research*, *225*, 107023.

Azkur, A. K., Gazyağcı, S., & Aslan, M. E. (2011). Serological and epidemiological investigation of bluetongue, Maedi-Visna and caprine arthritis-encephalitis viruses in small ruminants in Kırıkkale district in Turkey. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *17*, 803–808.

Bandeira, D. A., de Castro, R. S., Azevedo, E. O., de Souza Seixas Melo, L., & de Melo, C. B. (2009). Seroprevalence of caprine arthritis-encephalitis virus in goats in the Cariri region, Paraíba State, Brazil. *The Veterinary Journal*, *180*, 399–401.

Baydar, E., Yüce, A., Gürçay, M., & Kızıllı, O. (2018). The antioxidant status and biochemical parameters in kid goats naturally infected with peste des petits ruminants virus. *Acta Scientiae Veterinariae*, *46*, 1527.

Belknap, E. B. (2002). Diseases of the respiratory system. In D. G. Pugh (Ed.), *Sheep and goat medicine* (pp. 107–128). W. B. Saunders.

Benavides, J., García-Pariente, C., Fuertes, M., Ferreras, M. C., García-Marín, J. F., Juste, R. A., & Pérez, V. (2009). Maedi-visna: The meningoencephalitis in naturally occurring cases. *Journal of Comparative Pathology*, *140*(1), 1–11.

Bergonier, D., de Cremoux, R., Rupp, R., Lagriffoul, G., & Berthelot, X. (2003). Mastitis of dairy small ruminants. *Veterinary Research*, *34*, 689–716.

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. *Antioxidants & Redox Signaling*, *18*(13), 1557–1593.

Birben, E., Şahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, *5*, 9–19.

Biswas, S., Chida, A. S., & Rahman, I. (2006). Redox modifications of protein thiols: Emerging roles in cell signaling. *Biochemical Pharmacology*, *71*(5), 551–564. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.10.044>

Blacklaws, B. A., Berriatua, E., Torsteinsdottir, S., Watt, N. J., de Andrés, D., Klein, D., & Harkiss, G. D. (2004). Transmission of small ruminant lentiviruses. *Veterinary Microbiology*, *101*, 199–208.

Blair, I. A. (2008). DNA adducts with lipid peroxidation products. *Journal of Biological Chemistry*, *283*(23), 15545–15549.

Blokhina, O., Virolainen, E., & Fagerstedt, K. V. (2003). Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: A review. *Annals of Botany*, *91*(2), 179–194.

Bozukluhan, K., Atakisi, E., & Atakisi, O. (2013). Nitric oxide levels, total antioxidant and oxidant capacity in cattle with foot-and-mouth disease. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *19*(1), 179–181.

Bozukluhan, K., Merhan, O., Ögün, M., Cihan, M., & Gökçe, G. (2016). Omfalitisli buzağlarda bazı oksidatif stres parametre düzeylerinin belirlenmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, *30*(2), 79–81.

Bozukluhan, K., Merhan, O., Gökçe, H. İ., Ögün, M., Atakışı, E., Kızıltepe, Ş., & Gökçe, G. (2018a). Determination of some acute phase proteins, biochemical parameters and oxidative stress in sheep with naturally infected sheeppox virus. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *24*(3), 437–441.

Bozukluhan, K., Merhan, O., Çelebi, Ö., Büyük, F., Ögün, M., & Gökçe, G. (2018b). Levels of certain biochemical and oxidative stress parameters in cattle with brucellosis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 68(3), 285–290.

Brinkhof, J. M. A., van Maanen, C., Wigger, R., Peterson, K., & Houwers, D. J. (2008). Specific detection of small ruminant lentiviral nucleic acid sequences located in the proviral long terminal repeat and leader-gag regions using real-time polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods*, 147, 338–344.

Brinkhof, J. (2009). *Detection and control of lentiviral infections in sheep and goats* (pp. 1–149). Drukkerij Ridderprint.

Burgu, İ., Akça, Y., Alkan, F., Özkul, A., Karaoğlu, T., & Çabalar, M. (1994). Antibody prevalence of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) in goats in Turkey. [*Dergi adı belirtilmemiş*], 10, 390–391.

Cebra, C., & Cebra, M. (2002). Diseases of the hematologic, immunologic, and lymphatic systems (multisystem diseases). In D. G. Pugh (Ed.), *Sheep and goat medicine* (pp. 359–392). W. B. Saunders Company.

Chebloune, Y., Karr, B. M., Singh, D. K., & Narayan, O. (1999). Visna virus. In R. Ahmed & I. Chen (Eds.), *Persistent viral infections* (pp. 347–362). John Wiley & Sons.

Chelikani, P., Fita, I., & Loewen, P. C. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61, 192–208.

Cheevers, W. P., Knowles, D. P., McGuire, T. C., Cunningham, D. R., Adams, D. S., & Gorham, J. R. (1988). Chronic disease in goats orally infected with two isolates of the caprine arthritis-encephalitis lentivirus. *Laboratory Investigation*, 58, 510–517.

Comporti, M. (1985). Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. *Laboratory Investigation*, 53(6), 599–623.

Cork, L. C., Hadlow, W. J., Crawford, T. B., Gorham, J. R., & Piper, R. C. (1974). Infectious leukoencephalomyelitis of young goats. *Journal of Infectious Diseases*, 129, 134–141.

Cork, L. C., & Narayan, O. (1980). The pathogenesis of viral leukoencephalomyelitis-arthritis of goats. I. Persistent viral infection with progressive pathologic changes. *Laboratory Investigation*, 42, 596–602.

Crawford, T. B., Adams, D. S., Cheevers, W. P., & Cork, L. C. (1980). Chronic arthritis in goats caused by a retrovirus. *Science*, *207*, 977–999.

Crawford, T. B., & Adams, D. S. (1981). Caprine arthritis-encephalitis: Clinical features and presence of antibody in selected goat populations. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *178*, 713–719.

Cutlip, R. C., Lehmkuhl, H. D., Wood, R. L., & Brogden, K. A. (1985). Arthritis associated with ovine progressive pneumonia. *American Journal of Veterinary Research*, *46*, 65–68.

Cutlip, R. C., Lehmkuhl, H. D., Brogden, K. A., & McClurkin, A. W. (1986). Vasculitis associated with ovine progressive pneumonia virus infection in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, *46*, 61–64.

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

Çolpan, İ. (2008). Koyun besleme. In A. Ergün, İ. Çolpan, G. Yıldız, S. Küçükersan, Ş. D. Tuncer, S. Yalçın, M. K. Küçükersan, & A. Şehu (Eds.), *Hayvan besleme ve beslenme hastalıkları* (4. baskı, pp. 313–314). Pozitif Yayıncılık.

Dawar, P., Maravi, P., Singh, S., Jyoti, Umar, P. K., & Maravi, S. (2024). Caprine arthritis-encephalitis: A holistic review of disease etiology, diagnosis, and control measures. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, *9*(5), 324–328.

De Andrés, D., Klein, D., Watt, N. J., Berriatua, E., Torsteinsdottir, S., Blacklaws, B. A., & Harkiss, G. D. (2005). Diagnostic tests for small ruminant lentiviruses. *Veterinary Microbiology*, *107*, 49–62.

Değirmençay, Ş., Çamkerten, G., Çamkerten, İ., & Aktaş, M. S. (2021). An investigation of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in dogs with canine distemper. *Veterinarski Arhiv*, *91*(1), 39–49.

Del Rio, D., Stewart, A. J., & Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *15*, 316–328.

De Souza, T. S., Pinheiro, R. R., Costa, J. N., Lima, C. C., Andrioli, A., Azevedo, D. A., Santos, V. W., Araújo, J. F., Sousa, A. L., Pinheiro, D. N., Fernandes, F. M., & Costa Neto, A. O. (2015). Interspecific transmission of small ruminant lentiviruses from goats to sheep. *Brazilian Journal of Microbiology*, *46*, 867–874.

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

Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82, 47–95.

East, N. E., Rowe, J. D., Madewell, B. R., & Floyd, K. (1987). Serologic prevalence of caprine arthritis-encephalitis virus in California goat dairies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 190, 182–186.

East, N. E., Rowe, J. D., Dahlberg, J. E., & Pedersen, N. C. (1993). Modes of transmission of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Small Ruminant Research*, 10, 251–262.

Elmas, M., Baş, A. L., Yazar, E., Yapıcı, O., Bulut, O., Bülbül, A., Garip, M., Derinbay Ekici, Ö., Bülbül, T., Er, A., Avcı, O., Işık, N., Altan, S., Altan, F., Çetin, G., Dik, B., & Çorum, O. (2013). *Koyun-keçi el kitabı* (ss. 229–233). Billur Yayınevi.

Eltahir, Y. M., Dovas, C. I., Papanastassopoulou, M., Koumbati, M., Giadinis, N., Verghese-Nikolakaki, S., & Koptopoulos, G. (2006). Development of a semi-nested PCR using degenerate primers for the generic detection of small ruminant lentivirus proviral DNA. *Journal of Virological Methods*, 135, 240–246.

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

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

Erel, Ö., & Neselioğlu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*, 47(18), 326–332.

Erel, Ö., & Erdoğan, S. (2020). Thiol-disulfide homeostasis: An integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(10), Article 17. <https://doi.org/10.3906/sag-2003-64>

Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sánchez-Pérez, P., Cadenas, S., & Lamas, S. (2015). Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biology*, 6, 183–197. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.008>

Esterbauer, H., Schaur, R. J., & Zollner, H. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1), 81–128.

Fieni, F., Rowe, J., Van Hoosear, K., Burucoa, C., Oppenheim, S., Anderson, G., Murray, J., & BonDurant, R. (2002). Presence of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) infected cells in flushing media following oviductal-stage embryo collection. *Theriogenology*, 57, 931–940.

Frankel, E. N., & Neff, W. E. (1983). Formation of malonaldehyde from lipid oxidation products. *Biochimica et Biophysica Acta*, 754(3), 264–270.

García-Ruiz, I., de la Torre, P., Díaz, T., Esteban, E., Fernández, I., Muñoz, T., et al. (2002). Sp1 and Sp3 transcription factors mediate malondialdehyde-induced collagen alpha 1(I) gene expression in cultured hepatic stellate cells. *Journal of Biological Chemistry*, 277(34), 30551–30558.

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

Gjerset, B., Rimstad, E., Teige, J., Soetaert, K., & Jonassen, C. M. (2009). Impact of natural sheep–goat transmission on detection and control of small ruminant lentivirus group C infections. *Veterinary Microbiology*, 135, 231–238.

Glaría, I., Reina, R., Crespo, H., de Andrés, X., Ramírez, H., Biescas, E., Pérez, M. M., Badiola, J. J., Luján, L., Amorena, B., & de Andrés, D. (2009). Phylogenetic analysis of SRLV sequences from an arthritic sheep outbreak demonstrates the introduction of CAEV-like viruses among Spanish sheep. *Veterinary Microbiology*, 138, 156–162.

Glaría, I., Reina, R., Ramírez, H., de Andrés, X., Crespo, H., Jauregui, P., Salazar, E., Luján, L., Pérez, M. M., Benavides, J., Pérez, V., Polledo, L., García-Marín, J. F., Riezu, J. I., Borrás, F., Amorena, B., & de Andrés, D. (2012). Visna/Maedi virus genetic characterization and serological diagnosis of infection in sheep from a neurological outbreak. *Veterinary Microbiology*, 155, 137–146.

Giadinis, N. D., Arsenos, G., Tsakos, P., Psychas, V., Dovas, C. I., Papadopoulos, E., Karatzias, H., & Fthenakis, G. C. (2012). “Milk-drop syndrome of ewes”: Investigation of the causes in dairy sheep in Greece. *Small Ruminant Research*, 106, 33–35.

Granoff, A., & Webster, R. G. (1999). *Encyclopedia of virology* (2nd ed., pp. 223–229). Academic Press.

Greenwood, P. L., North, R. N., & Kirkland, P. D. (1995). Prevalence, spread and control of caprine arthritis-encephalitis virus in dairy goat herds in New South Wales. *Australian Veterinary Journal*, 72, 341–345.

Gufler, H., & Baumgartner, W. (2007). Overview of herd and CAEV status in dwarf goats in South Tyrol, Italy. *Veterinary Quarterly*, 29, 68–70.

Gutteridge, J. M. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41(12), 1819–1828.

Gümüşyayla, Ş., Vural, G., Bektaş, H., Deniz, O., Neşelioğlu, S., & Erel, Ö. (2016). A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: Dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatrica*, 28(6), 315–320.

Günaydın, G. (2009). Koyun yetiştiriciliğinin ekonomi politiği. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 23(2), 15–32.

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

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine* (5th ed.). Oxford University Press.

Forman, H. J., Zhang, H., & Rinna, A. (2009). Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine*, 30(1–2), 1–12.

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, 287–293.

İssi, M., Gül, Y., & Yılmaz, S. (2008). Clinical, haematological and antioxidant status in naturally poxvirus infected sheep. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 159(1), 54–58.

Jain, A. , Shakkarpude, J. (2024). Oxidative Stress : A Biomarker for Animal Health and Production : A

Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species—Sources, functions, oxidative damage. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 48(284), 124–127.

Jones, B. T. (2014). The current prevalence of caprine arthritis-encephalitis virus in Midwestern goat herds (Master's thesis). University of Nebraska, USA.

Kaymakçı, M., Eliçin, A., Tuncel, E., Pekel, E., Karaca, O., Işın, F., & Selçuk, E. (2000). Türkiye'de küçükbaş hayvan yetiştiriciliği. Türkiye Ziraat Mühendisliği V. Teknik Kongresi, 2.

Khan, M. A., Tania, M., Zhang, D. Z., & Chen, H. C. (2010). Antioxidant enzymes and cancer. Chinese Journal of Cancer Research, 22, 87–92.

Kırmızıgül, A. H., Ögün, M., Özen, H., Erkiş, E. E., Gökçe, E., Karaman, M., & Kükürt, A. (2016). Oxidative stress and total sialic acid levels in sheep naturally infected with pox virus. Pakistan Veterinary Journal, 36(3), 312–315.

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

Knight, A. P., & Jokinen, M. P. (1982). Caprine arthritis-encephalitis. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, 4, 263–269.

Knowles, D. P., Cheevers, W. P., McGuire, T. C., Stem, T. A., & Gorham, J. R. (1990). Severity of arthritis is predicted by antibody response to gp135 in chronic infection with caprine arthritis-encephalitis virus. Journal of Virology, 64, 2396–2398.

Klevjer-Anderson, P., & Cheevers, W. P. (1981). Characterization of the infection of caprine synovial membrane cells by the retrovirus caprine arthritis-encephalitis virus. Virology, 110, 113–119.

Koç Akpınar, R., Çenesiz, S., Şahin, B., Kılıçoğlu, Y., et al. (2025). Investigation of oxidative stress parameters in Brucella infected sheep and goats. Animal Health Production and Hygiene, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.53913/aduveterinary.1592505>

Koop, G., Collar, C. A., Toft, N., Nielen, M., van Werven, T., Bacon, D., & Gardner, I. A. (2013). Risk factors for subclinical intramammary infection in dairy goats in two longitudinal field studies evaluated by Bayesian logistic regression. Preventive Veterinary Medicine, 108, 304–312.

Kumar, P., Dey, A., Kumar, A., Kumar, R. P., Chandran, P. C., Kumari, R. R., & Kumar, M. (2018). The effects of PPR on the reproductive health of Black Bengal goats and the possible role played by oxidative stress. Tropical Animal Health and Production, 50, 1441–1447.

Kurhaluk, N., Tkachenko, H., Czopowicz, M., Sikora, J., Urbańska, D. M., Kawęcka, A., Kaba, J., & Bagnicka, E. (2021). A comparison of oxidative stress biomarkers in the serum of healthy Polish dairy goats with those naturally infected with small ruminant lentivirus in the course of lactation. *Animals*, 11(7), 1945. <https://doi.org/10.3390/ani11071945>

Kurtdede, E., Gür, B., Doğan, Y., Sevim, K., et al. (2023). Klinik bulgular görülmeden parvoviral enteritis tanısı konulan köpeklerde CBC, lipid profili ve oksidatif stres biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi. *Veterinary Sciences and Practices*, 17(3), 98–102. <https://doi.org/10.5152/VetSciPract.2022.222745>

Kükürt, A., Gelen, V., & Karapehlivan, M., et al. (2021). Thiols: Role in oxidative stress-related disorders. In *Lipid peroxidation*.

Lamara, A., Fieni, F., Mselli-Lakhal, L., Tainturier, D., & Chebloune, Y. (2002). Epithelial cells from goat oviduct are highly permissive for productive infection with caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV). *Virus Research*, 87, 69–77.

Lara, M. C. C. S. H., Birgel Junior, E. H., & Birgel, E. H. (2005). Possibility of vertical transmission of caprine arthritis-encephalitis virus in neonate kids. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 57, 553–555.

Lechat, E., Milhau, N., Brun, P., Bellaton, C., Greenland, T., Mornex, J. F., & Le Jan, C. (2005). Goat endothelial cells may be infected in vitro by transmigration of caprine arthritis-encephalitis virus-infected leucocytes. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 104, 257–263.

Liang, R., & Ghaffari, S. (2014). Stem cells, redox signaling, and stem cell aging. *Antioxidants & Redox Signaling*, 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. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772.

Li-Jian, Y., & Sohal, R. S. (1998). Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95, 12896–12901.

Li-Jian, Y. (2014). Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biology*, 9, 165–169.

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

Lu, S. C. (2000). Regulation of glutathione synthesis. *Current Topics in Cellular Regulation*, 36, 95–116.

Lykkesfeldt, J., & Svendsen, O. (2007). Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. *Veterinary Journal*, 173, 502–511. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.06.005>

Malher, X., Seegers, H., & Beaudeau, F. (2001). Culling and mortality in large dairy goat herds managed under intensive conditions in western France. *Livestock Production Science*, 71, 75–86.

Matthews, J. G. (1999). *Diseases of the goat* (2nd ed.). Chelmsford: Blackwell Science.

Matthews, J. (2009). Lameness in adult goats. In J. Matthews (Ed.), *Diseases of the Goat* (pp. 87–111). Oxford: Blackwell Publishing Ltd.

Mdurvwa, E. G., Ogunbiyi, P. O., Reddy, P. G., Gakou, H. S., Sodeke, S. O., & Carty, A. J. (1995). Changes in serum antioxidant concentrations during infection with caprine lentivirus. *Cellular and Molecular Biology*, 41(Suppl. 1), S65–S72.

Meister, A., & Anderson, E. (1983). Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52, 711–760.

Murphy, M.P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 417(1), 1–13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>

Murphy, B. G., Castillo, D., Mete, A., Vogel, H., Goldsmith, D., Barro, M., & Gonzales-Viera, O. (2021). Caprine arthritis encephalitis virus is associated with renal lesions. *Viruses*, 13(6), 1051.

Narayan, O., Clements, J. E., Strandberg, J. D., Cork, L. C., & Griffin, D. E. (1980). Biological characterization of the virus causing leukoencephalitis and arthritis in goats. *Journal of General Virology*, 50, 69–79.

Narayan, O., & Clements, J. E. (1989). Biology and pathogenesis of lentiviruses. *Journal of General Virology*, 70(Pt 7), 1617–1639.

Nisbet, C., Yarim, G. F., Glimusova, S. O., & Yazici, Z. (2007). Investigation of the antioxidative metabolism in sheep with peste des petits ruminants. *Acta Veterinaria-Beograd*, 57(4), 351–356. <https://doi.org/10.2298/avb0704351n>

Nord, K., & Ádnøy, T. A. (1997). Effects of infection by caprine arthritis-encephalitis virus on milk production of goats. *Journal of Dairy Science*, *80*, 2391–2397.

OIE. (2017). *Manual of standards for diagnostic tests and vaccines*. [http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2.07.02-03\\_CAE\\_MV.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.07.02-03_CAE_MV.pdf) (Erişim tarihi: 25 Aralık 2018)

Oliveira, P. V. S., & Laurindo, F. R. M. (2018). Implications of plasma thiol redox in disease. *Clinical Science*, *132*(12), 1257–1280. <https://doi.org/10.1042/CS20180157>

Oliver, R., Cathcart, A., McNiven, R., Poole, W., & Robati, G. (1984). Transmission of caprine arthritis encephalitis virus to sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, *32*, 199–200.

Özkan, V. C. (2012). *Kronik solunum sistemi problemleri olan keçi sürülerinde Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CAEV) enfeksiyonunun rolünün araştırılması* (Yüksek Lisans Tezi). Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.

Özdil, Ö. (2023). Herpesvirus-1 ile aşılanmış atlarda bazı serum oksidatif stres parametrelerindeki değişikliklerin izlenmesi.

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

Paraje, M. G. (2014). Oxidative stress in biofilms: Causes, role in diseases and biological effects. In C. Croft (Ed.), *Oxidative Stress*. Nova Science Publishers, Inc.

Pérez, M., Biescas, E., de Andrés, X., Leginagoikoa, I., Salazar, E., Berriatua, E., Reina, R., Bolea, R., de Andrés, D., Juste, R. A., Cancer, J., Gracia, J., Amorena, B., Badiola, J. J., & Luján, L. (2010). Visna/maedi virus serology in sheep: Survey, risk factors and implementation of a stressful control programme in Aragón (Spain). *Veterinary Journal*, *186*, 221–225.

Peterhans, E., Greenland, T., Badiola, J., Harkiss, G., Bertoni, G., Amorena, B., Eliazewicz, M., Juste, R. A., Krassnig, R., Lafont, J. P., Lenihan, P., Petursson, G., Pritchard, G., Thorley, J., Vitu, C., Mornex, J. F., & Pepin, M. (2004). Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Veterinary Research*, *35*, 257–274.

Peterson, K., Brinkhof, J., Houwers, D. J., Colenbrander, B., & Gadella, B. M. (2008). Presence of pro-lentiviral DNA in male sexual organs and ejaculates of small ruminants. *Theriogenology*, *69*, 433–442.

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89–96.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26.

Pritchard, G. C., & McConnell, I. (2007). Maedi-visna. In I. D. Aitken (Ed.), *Diseases of Sheep* (4th ed., Chapter 31). Blackwell, Oxford.

Pugh, D. G. (2002). *Sheep and goat medicine* (1st ed.). W. B. Saunders Company.

Puppel, K., Kapusta, A., & Kuczynska, B. (2015). The etiology of oxidative stress in the various species of animals, a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95 (11), 2179–2184.

Radi, R., Turrens, J. F., Chang, L. Y., Bush, K. M., Crapo, J. D., & Freeman, B. A. (1991). Detection of catalase in rat heart mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 266, 22028–22034.

Reilly, L. K., Baird, A. N., & Pugh, D. G. (2002). Diseases of the musculoskeletal system. In D. G. Pugh (Ed.), *Sheep and goat medicine* (pp. 223–254). W.B. Saunders Company.

Rowe, J. D., East, N. E., Thurmond, M. C., Franti, C. E., & Pedersen, N. C. (1992). Cohort study of natural transmission and two methods for control of caprine arthritis-encephalitis virus infection in goats on a California dairy. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 2386–2395.

Rowe, J. D., & East, N. E. (1997). Risk factors for transmission and methods for control of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 13, 35–53.

Samiec, P. S., Dahm, L. C., & Jones, D. P. (2000). Glutathione S-transferase in mucus of rat small intestine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 140, 1–12.

Sanyal, J., Bandyopadhyay, S. K., Banerjee, T. K., Mukherjee, S. C., Chakraborty, D. P., Ray, B. C., & Rao, V. R. (2009). Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 13(2), 129–132.

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

Sen, C. K., & Packer, L. (2000). Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2), 653–669.

Sherman, D. M., Paul, S., & Guss, B. (1992). *Caprine arthritis encephalitis. Extension Goat Handbook*. Pennsylvania State University, University Park.

Sigurdsson, B., Thormar, H., & Palsson, P. A. (1960). *Archiv für die gesamte Virusforschung*, 10, 368.

Smith, M. C., & Sherman, D. M. (2009). *Goat medicine* (2nd ed.). Wiley-Blackwell.

Sosa, V., Moline, T., Somoza, R., Paciucci, R., & Kondoh, H. (2013). Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 376–390.

Souza, F. N., Monteiro, A. M., dos Santos, P. R., Sanchez, E. M. R., Blagitz, M. G., Latorre, A. O., ... & Della Libera, A. M. (2011). Antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in bovine leukemia virus-infected dairy cows. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(1-2), 162–166.

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

Şenel, Y., Terzi, O., Kara, E., Erel, Ö., Neşelioğlu, S., & Ceylan, E. (2024). Alterations in serum thiol-disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin concentrations in clinical canine parvoviral enteritis. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 48(2), 88–96.

Tabakoğlu, E., & Durgut, R. (2013). Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Dergisi*, 3(1), 69–75.

Tan, B. L., Norhaizan, M. E., Liew, W. P., & Rahman, H. S. (2018). Antioxidant and oxidative stress: A mutual interplay in age-related diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 9, Article 1162. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162>

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

Trimarchi, J. R., Liu, L., Porterfield, D. M., Smith, P. J., & Keefe, D. L. (2000). Oxidative phosphorylation-dependent and -independent oxygen consumption by individual preimplantation mouse embryos. *Biology of Reproduction*, 62, 1866–1874.

Tunçtan, B., & Abacıoğlu, N. (1998). Biyolojik örneklerde nitrik oksit ölçümü: Diazotizasyon yöntemi. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23, 161–170.

Turin, L., Pisoni, G., Giannino, M. L., Antonini, M., Rosati, S., Ruffo, G., & Moroni, P. (2005). Correlation between milk parameters in CAEV seropositive and negative primiparous goats during an eradication program in Italian farm. *Small Ruminant Research*, 57, 73–79.

Türkiye İstatistik Kurumu. (2023, Aralık 15). Hayvansal üretim istatistikleri, Haziran 2023. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayvansal-Uretim-Istatistikleri-Haziran-2023-49680>

Uzlu, E., Karapehlivan, M., Erdoğan, H. M., Kızıltepe, Ş., Erkiş, E. E., Deveci, H. A., Gökçe, E., Kaya, İ., & Çitil, M. (2016). Serum and saliva sialic acid and oxidative stress parameters changes in bulls with foot and mouth disease. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22(3), 321–325.

Wang, X., Lei, X. G., & Wang, J. (2014). Malondialdehyde regulates glucose-stimulated insulin secretion in murine islets via TCF7L2-dependent Wnt signaling pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 382(1), 8–16.

Yavru, S., Şimşek, A., Kale, M., & Bulut, O. (2002). Konya bölgesinde keçi Caprine arthritis encephalitis virusu (CAEV) enfeksiyonunun AGID ve ELISA testleriyle serolojik olarak araştırılması. V. Uluslararası Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, 24–26 Eylül 2002, Konya.

Yıldır, N. (2018). Kronik hepatit B hastalarında tiyol-disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albümin düzeylerinin değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Bezmialem Vakıf University, Turkey).

Yıldırım, Y., Yılmaz, V., Muz, D., & Oğuzoğlu, T. Ç. (2011). Kars yöresinde küçük aile işletmelerindeki koyunlarda küçük ruminant lentivirus varlığının araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 8(1), 27–31.

Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 176–186. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.3.176>

Zámocký, M., & Koller, F. (1999). Understanding the structure and function of catalases: Clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 72, 19–66.

Zanoni, R. G. (1998). Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses. Journal of General Virology, 79, 1951–1961.

## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Sena BALCI
Eğitim	
Lise	Balıkesir İstanbulluoğlu Anadolu Öğretmen Lisesi (2015)
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2015-2021)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	B2 Seviye
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Balıkesir Veteriner Hekimler Odası





Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...

