



**KÖPEK UTERUSLARINDA HERPES VİRUS  
ENFEKSİYONLARININ HİSTOPATOLOJİK VE  
İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK  
ARAŞTIRILMASI**

**Fatma Gülten BAYRAKTAR**

**Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Serkan YILDIRIM**

**Yüksek Lisans Tezi – 2019**

**T.C  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNERLİK PATOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**KÖPEK UTERUSLARINDA HERPES VİRUS  
ENFEKSİYONLARININ HİSTOPATOLOJİK VE  
İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**Fatma Gülten BAYRAKTAR**

**Patoloji (Veteriner) Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Serkan YILDIRIM**

**ERZURUM  
2019**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNERLİK PATOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KÖPEK UTERUSLARINDA HERPES VİRUS ENFEKSİYONLARININ  
HİSTOPATOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK  
ARAŞTIRILMASI

Fatma Gülten BAYRAKTAR

Tez Savunma Tarihi : 16.09.2019

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Serkan YILDIRIM

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Kübra Asena TERİM KAPAKİN

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Emin KARAKURT



Onay

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN  
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi  
ERZURUM – 2019

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>IX</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Etiyoloji .....	3
2.2. Bulaşma .....	5
2.3. Semptomlar .....	6
2.4. Teşhis .....	6
2.5. Histopatolojik Bulgular.....	7
2.6. Patogenez .....	7
2.7. Tedavi .....	9
2.8. Koruma .....	9
<b>3. METARYAL VE METOD</b> .....	<b>11</b>
3.1. Giemsa Boyama Yöntemi.....	11
3.3. İmmunohistokimyasal İnceleme .....	12
3.4. İstatiksel Analiz .....	13
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>14</b>
4.1. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgular .....	14
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>38</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>50</b>

<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>61</b>
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>61</b>
<b>EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU .....</b>	<b>62</b>
<b>EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>	<b>63</b>



## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince, her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ilgi ve desteğini gördüğüm, katkı ve desteklerini esirgemeyerek olumlu yönlendirmesiyle bana her zaman destek olan danışman hocam, Sayın Doç. Dr. Serkan YILDIRIM'a, yetişmemde emeği geçen ve her türlü desteği veren Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM ve Anabilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Kübra Asena TERİM KAPAKİN, Doç. Dr. Mustafa ÖZKARACA, Doç. Dr. Serdar ALTUN ve Dr. Öğretim Üyesi Selim ÇOMAKLI ve Araş. Gör. İsmail BOLAT'a teşekkürlerimi bir borç bilirim. Ayrıca tez süresince tezimin her aşamasında emeği geçen Öğretim Görevlisi Gizem ESER ve Araş. Gör. M. Bahaeddin DÖRTBUDAK'a çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimime karar vermemde büyük etkisi olan ve her türlü manevi desteği ve büyük sabırla her zaman yanımda olan sevgili eşim Bülent BAYRAKTAR'a ve aileme her zaman çok teşekkür ediyorum.

**Fatma Gülten BAYRAKTAR**

## ÖZET

### **Köpek Uteruslarında Herpes Virus Enfeksiyonlarının Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Olarak Araştırılması**

**Amaç:** Canine herpesvirus-1 (CHV-1), bütün dünyada köpeklerde yaygın olarak görülen bir enfeksiyondur. Genç köpeklerde (3 haftalıktan küçük) ölümcül karakterde olan hastalık, yetişkin köpeklerde ise üreme, solunum, göz ve nörolojik rahatsızlıklara neden olmaktadır. Hastalık kontakt yolla (salya, vajinal sekret) ve plasenta yoluyla bulaşmaktadır. Yavru köpeklerde önemli patojenlerinden birisi olan CHV-1 etkenlerinin, uterus kesitlerinde histopatolojik immunohistokimyasal immunfloresans ve moleküler yöntemleri ile kesin teşhisini yapmak, makroskopik ve histopatolojik bulgularını değerlendirerek köpeklerdeki yaygınlığını ortaya koymaktır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmanın materyalini Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, hayvan hastahanesi, Erzurum Büyük Şehir belediyesi hayvan barınağı ve Erzurum ili özel veteriner kliniklerinde ovario-histerektomi yapılarak alınan 100 adet dişi köpeğe ait uterus doku örnekleri oluşturdu. Toplanan uterus dokuları histopatolojik incelemeler için %10' luk formalin solusyonunda saklanarak rutin doku takip işlemleri sonucu parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 4 mm kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksil-eozin (HE) ve immunohistokimyasal olarak boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi.

**Sonuç:** Araştırma sonunda, köpek uteruslarında herpes virüs (HSV-1) enfeksiyonlarının histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle araştırılmış ve % 33 oranında CHV-1 etkeni tespit edilmiş ve yavru köpeklerin ölümünde önemli bir etmen olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Canine herpesvirus-1, uterus, köpek, histopatoloji, immunohistokimya, immunfloresan.

## ABSTRACT

### **Histopathological and Immunohistochemical Investigation of Herpes Virus Infections in Dog Uterus**

**Aim:** Canine herpesvirus-1 (CHV-1) is a common infection in dogs all over the world. The disease is lethal in young dogs (less than 3 weeks old) and causes reproductive, respiratory, eye and neurological disorders in adult dogs. The disease is transmitted by contact (saliva, vaginal secret) and through the placenta. To make the definitive diagnosis of CHV-1 agents which is one of the important pathogens in puppies by using histopathological immunohistochemical immunofluorescence and molecular methods in uterine sections, and to determine the prevalence of these macroscopic and histopathological findings in dogs.

**Material and Method:** Material of the study consisted of uterine tissue samples of 100 female dogs taken by ovario-hysterectomy in Atatürk University, Veterinary Faculty, animal hospital, Erzurum Metropolitan Municipality animal shelter and Erzurum private veterinary clinics. The collected uterine tissues were stored in 10% formalin solution for histopathological examination and embedded in paraffin blocks after routine tissue follow-up procedures. Slices of 4 mm thickness were taken from each block. Preparations prepared for histopathological examination were stained with hematoxylin-eosin (HE) and immunohistochemically and examined with light microscope.

**Conclusion:** At the end of the study, herpes virus infections in canine uterus were investigated by histopathological and immunohistochemical methods and % 33 CHV-1 agent was determined and it was concluded that it was an important factor in the death of puppies.

**Keywords:** Canine herpes virus, uterus, dog histopathology, immunofluorescence, immunohistochemistry.



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CHV-1:</b>	Canine herpes virus
<b>HSV-1:</b>	Herpes virus
<b>PCR :</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>ELISA:</b>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>gB :</b>	Glikoprotein B
<b>gC :</b>	Glikoprotein C
<b>gD :</b>	Glikoprotein D
<b>H&amp;E :</b>	Hematoksilen-eozin
<b>İg G :</b>	İmmunoglobulin
<b>FHV-1:</b>	Feline Herpes Virus

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. HSV-1 kapsidinin kapsid-ilişkili tegument proteinleri ile yapısı.....	4
Şekil 2.2. CHV-1 enfeksiyonunda patolojik görünüm .....	8
Şekil 4.1. Proöstrus, Uterus bezlerinde şiddetli düzeyde proliferasyon, bez epitellerinde proliferasyon, hemorajik endometrium, damarlarda hiperemi.....	15
Şekil 4.2. Proöstrus, Uterus bezlerinde şiddetli düzeyde proliferasyon, bez epitellerinde proliferasyon, hemorajik endometrium, damarlarda hiperemi.....	16
Şekil 4.3. Proöstrus, Çok sayıda parabazal hücre, az sayıda intermedier hücreler. ....	17
Şekil 4.4. Östrus, Uterus lümeninde şiddetli düzeyde süperficial hücreler, epitel katmanında proliferen parabazal hücreler, lamina propria az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonları.....	18
Şekil 4.5. Östrus, Şiddetli düzeyde süperficial hücreler, az sayıda intermedier ve nötrofil lökositler.....	19
Şekil 4.6. Diöstrus, endometriumda çok sayıda atrofiye uğramış uterus bezi, orta düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonu ve çok az düzeyde hemoraji. ..	20
Şekil 4.7. Diöstrus, Şiddetli nötrofil lökosit (okbaşları) ve çok az sayıda süperficial hücre.....	21
Şekil 4.8. Anöstrus, endometriumda çok az sayıda atrofiye uğramış uterus bezi, prizmatik epitel tabakası .....	22
Şekil 4.9. Anöstrus, çok az sayıda süperficial ve az sayıda intermedier hücreler, çok az sayıda nötrofil lökosit.....	23
Şekil 4.10. Kataral endometritis, endometriumda mononükleer hücre infiltrasyonları, uterus bezleri ve uterusun lümeninde kataral bir eksudat .....	24

<b>Şekil 4.11.</b> Purulent endometritis, endometriumda, probria mukozada, uterus ve uterus bezlerinin lümenlerinde çok sayıda nötrofil lökosit, prizmatik epitel tabakası.....	25
<b>Şekil 4.12.</b> Kronik endometritis, endometriumda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, uterus bezleri sayıca azaldığı endometriumda fibröz doku artışı, prizmatik epitel tabakası.....	26
<b>Şekil 4.13.</b> Kronik endometritis, endometriumda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, uterus bezleri sayıca azaldığı endometriumda fibröz doku artışı,.....	27
<b>Şekil4.14.</b> Kronik endometritis, endometriumda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu .....	28
<b>Şekil 4.15.</b> Kataral endometritis, endometriumda mononükleer hücre infiltrasyonu, mukozada deskuamasyon, lümende eksudat, epitelde intranükleer bazofilik inklüzyon cisimciği .....	29
<b>Şekil 4.16.</b> Epitelde intranükleer bazofilik inklüzyon cisimciği. ....	29
<b>Şekil 4.17.</b> Endometrial hiperplazi immunhistokimyasal bulgular .....	30
<b>Şekil 4.18.</b> Köpek uterus, CHV-1 antijeni mukoza epitelinde, makrofajlarda, uterus bez epitelinde intrastoplazmik pozitif boyanma.....	33
<b>Şekil 4.19.</b> Köpek uterus, CHV-1 antijeni mukoza epitelinde, makrofajlarda, uterus bez epitelinde intrastoplazmik pozitif boyanma.....	34
<b>Şekil 4.20.</b> Köpek uterus, CHV-1 antijeni uterus bez epitelinde intrastoplazmik pozitif boyanma.....	35
<b>Şekil 4.21.</b> Köpek uterus, CHV-1 antijeni mukoza epitelinde, makrofajlarda, uterus bez epitelinde intrastoplazmik pozitif boyanma.....	36
<b>Şekil 4.22.</b> Köpek uterus, CHV-1 antijeni makrofajlarda intrastoplazmik pozitif boyanma .....	37

## TABLULAR DİZİNİ

**Tablo No**

**Sayfa No**

**Tablo 4.4.** İHC pozitif örneklerde, siklus dönemi, endometrit tipi ve etkenin yerleşim yerleri ile pozitifliklerin skorlanması..... 31



# 1. GİRİŞ

Canine Herpesvirus-1, evcil veya vahşi her yaşta köpeklerde tüm dünyada görülebilen ve önemli sorunlarından birisi olarak kabul edilen alfa herpes virusların sebep olduğu bir enfeksiyondur. CHV-1, yenidoğan yavrularda veya 2 haftalık olan yavru köpeklerin parankimatöz organlarında fokal nekrozise yol açan sistemik ölümcül hemorajik bir enfeksiyondur.<sup>1</sup> Bu nedenle, enfeksiyon, erişkin hayvanlarda subklinik seyir gösterirken, 3 haftalık yaştan daha küçük hayvanlarda prognoz ağır bir seyir göstermektedir.<sup>2</sup>

Canine Herpesvirus-1 (CHV-1), ilk olarak ABD'de yenidoğan köpeklerde 3 haftalıktan daha küçük genel ölümcül hemorajik enfeksiyona neden sorumlu bir sitopatojenik ajan olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Enfeksiyon, yetişkin köpeklerde asemptomatik olmasına rağmen üst solunum yolu enfeksiyonu<sup>4</sup>, oküler<sup>5,6</sup> ve üreme bozukluklarına neden olabilir.<sup>7,8</sup> Diğer yandan, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar sonucunda düşük gebelik oranı ve fetal rezorpsiyon, zayıf yavru, üreme problemleri meydana geldiği bildirilmektedir.<sup>9</sup> CHV-1, "Fading Puppy Sendromunda önemli viral ajanlardan birisi olarak bildirilmektedir."<sup>10</sup>

Virus, 37°C'den düşük sıcaklıklarda optimal replikasyon ile sıcaklığa duyarlıdır.<sup>11,12</sup> Yenidoğan köpekler, CHV-1 enfeksiyonlarına karşı oldukça savunmasız durumdadırlar ve normal sıcaklık düzeni bozulmaktadır.<sup>3, 13</sup> Ayrıca, vasküler endotel, bazı organlarda sekonder kanama ile nekrotizan vaskülite yol açmaktadır.<sup>3,14</sup>

CHV-1, dünya ve ülke ekonomisini etkileyen önemli enfeksiyonlardan birisidir. Köpeklerdeki CHV-1 coğrafi seroprevelansı oldukça değişken olup İngiltere'de % 88, Belçika'da % 45.8; İran'da % 20.7; Hollanda'da %39.3 ; Türkiye'de % 39.3 olarak bildirilmiştir.<sup>15,16</sup>

Bu çalışmanın amacı; doku kesitlerinde ise histopatolojik, immunohistokimyasal yöntemleri ile teşhisini yapmak, makroskobik ve histopatolojik bulgularını değerlendirerek, Erzurum ilinde Canine herpesvirus-1 (CHV-1) hastalığının prevalans durumunu ortaya koymaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

Yenidoğan yavruların ölüm oranları göreceli olarak yüksek olduğu ve ekonomik kayıpların yanı sıra duygusal etkiler açısından da birçok üretici için önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir. Yenidoğanlarda dönem bakımından evrensel olarak kabul edilmiş bir tanım bulunmamaktadır. Genellikle, bu dönem ilk iki-üç haftalık süreyi ifade etmektedir.<sup>17,18</sup>

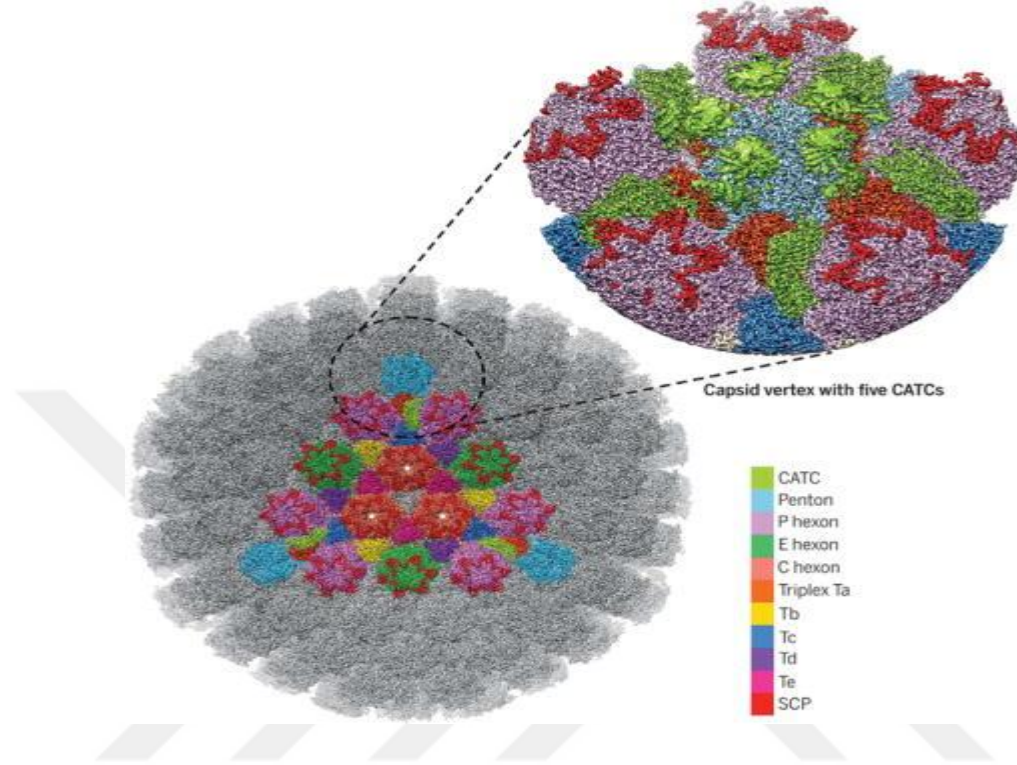
İmmun sistemleri gelişmemiş yenidoğan yavruların durumu, onları savunmasız hale getirir ve yaşamlarının ilk birkaç haftasında yoğun bakımına bağlıdır.<sup>18,19</sup> Yenidoğan yavrularda zayıf gelişen bir termoregülasyon vardır. Bu durum hipotermiye duyarlı kılar ve tam olarak gelişmemiş böbreklerin fonksiyonlarından dolayı dehidrasyon riski artırmaktadır.<sup>19</sup> İmmun sistemin gelişmemiş olması yeni doğan yavruların enfeksiyonlara karşı oldukça savunmasız hale getirmektedir.<sup>20</sup>

Yenidoğan ölümlerinin nedenleri çeşitlilik göstermekte olup, yetiştiriciler ve Veteriner Hekimlerin yenidoğan köpeklerin yönetimi, bakımında bilgi ve tavsiyeler sağlamak amacıyla uzun yıllardır araştırmalar yapılmaktadır. Yavru köpeklerde fading Puppy sendromu<sup>17,18,22</sup> olarak bilinen ve fetal asfeksinin<sup>22</sup> sebebini oluşturan canine herpes virüsünün etiyolojisinde, hipotermi, yanlış beslenme, yetersiz beslenme ve kolostrum alımı, travma, doğumsal anormallikler, düşük doğum ağırlığı, bakteriyel ve viral enfeksiyonların rol aldığı bilinmektedir.

### 2.1. Etiyoloji

Köpek herpes virusü ( CHV-1), herpesviridae familyası ve alfaherpesviridae alt familyasına ait zarflı çift sarmallı bir DNA virusudur.<sup>23</sup> CHV-1, yenidoğan ölümleri, solunum, oküler ve üreme bozuklukları da dahil olmak üzere köpeklerde önemli hastalıkların sebebini oluşturmaktadır.<sup>24</sup>

Diğer alfa herpes virusleri gibi, CHV-1 de akut enfeksiyondan sonra nöral ve nöral olmayan dokularda gizli enfeksiyonlar oluşturur. Stresli ve immünoşüpresif durumlarda enfeksiyon tekrar aktif hale gelebilmektedir.<sup>25</sup>



**Şekil 2.1.** HSV-1 kapsidinin kapsid-ilişkili tegument proteinleri ile yapısı.<sup>26</sup>

Virus zayıf immünojenik karakterli olduğu kabul edilir. Nötralize edici antikorlar enfeksiyondan sonra artar ve organizmadaki seviyesi yüksek bir oranda varlığını sürdürebilir. Ancak yine de CHV-1 antikorlarının altmış günden fazla sürmeyeceği varsayılmaktadır.<sup>24,27</sup>

Virus replikasyonunda ilk aşama hücrel reseptörlere bağlanma ve ardından viral genomun hücreye girmesidir. Herpes viruslerinde, bu fonksiyonlar virionun lipid zarfında ifade edilen yüzey glikoproteinleri tarafından yapılmaktadır. CHV-1'e ait glikoproteinlerin, çeşitli viral fonksiyonlara ve etkilere aracılık etmedeki rolü henüz açıklanamamıştır. Herpes virusunun glikoproteinini B (gB) ile homolog olan glikoproteinler, en fazla korunan herpes virüs glikoprotein grubunu oluşturmaktadır.



Aminoasit sekanslarının bu güçlü korunması, ortak bir fonksiyonel rolün göstergesi olabilir. Bir alfaherpes virusünün Glukoprotein (gB) homologunun, bir başkasının gB negatif mutantını kurtarabildiği gözlemi, bazı glikoproteinlerin sekansının korunduğunu gösterir.<sup>28</sup> Bu nedenle, CHV-1'de glukoprotein B, C, D ile diğer alfaherpes virusleri arasındaki yüksek derecede benzerlik fonksiyonları paylaştığını gösterebileceğini varsaymak makul olabilir.<sup>29</sup>

CHV-1 etiyojisi, hipotermi, yanlış beslenme, yetersiz beslenme ve kolostrum alımı, travma, doğumsal anormallikler, düşük doğum ağırlığı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar gibi çeşitli nedenleri içerir.<sup>10,30</sup> CHV-1'de maksimum viral büyüme için optimum sıcaklığın 35-36 ° C'de gerçekleştiği bildirilmektedir.<sup>11</sup> CHV-1, üst solunum yollarının ve üreme sisteminin mukozasındaki epitel hücreleri için sıcaklık virus replikasyonu için idealdir.<sup>12</sup>

Köpek herpes virusünün sadece bir serotipi, CHV-1'in diğer izolatlarının veya suşlarının solunum yolu ve genital sistem için farklı bir patojenite ile mevcut olması mümkün kabul edilmiştir.<sup>2</sup>

## **2.2. Bulaşma**

Enfeksiyonun ana bulaşma yolu, oronazal, veneral bulaşma yoludur, ancak genital ve transplasental bulaşma da görülebilir.<sup>8,31,32</sup>

Virus, pH <5, pH > 8'de ve çoğu dezenfektanın, lipit çözücülere ve 40 ° C'nin üzerinde bir sıcaklığa maruz bırakılmasıyla etkisiz hale gelmektedir. Virus, çevresel faktörlere maruz kaldığında hassas ve hızlı bir şekilde tahrip olduğundan, bulaşma, mukozal salgılarla doğrudan temas yoluyla meydana gelir.<sup>12</sup>

Enfeksiyon, yenidoğan yavrular için ilk birkaç hafta içinde gözlenirse prognoz elverişsiz ve mortalite oranı oldukça yüksek seyretmektedir. Mortalite oranı %100'e kadar çıkabilmektedir. Bunun en önemli nedeni yavruların bağışıklık ve vücut ısı

düzenleme sistemlerinin yeterince gelişmemiş olmasıdır. Erişkin hayvanlarda enfeksiyon çoğunlukla subklinikdir. Ancak bazen erişkinlerde klinik belirtiler genital bölgede papuloveziküler lezyonlar<sup>7, 33</sup> embriyonik rezorbsiyon, abort ve ölü doğum gibi fertilité bozuklukları görülmektedir.<sup>7, 32, 34</sup> Bunun yanı sıra, genç ve yetişkin köpeklerde gözde ve solunum sisteminde bozukluklar da meydana gelmektedir.<sup>5, 35, 36</sup>

### **2.3. Semptomlar**

CHV-1 enfeksiyonu, yaşa, cinsiyete, bağışıklık sistemi durumuna bağlı olarak farklı şekillerde klinik belirtiler gösterebilir. Klinik belirtilerin hipotermik, immün sistemi baskılanmış hayvanlarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.<sup>15, 37</sup>

CHV ile enfekte olmuş yetişkin köpekler genellikle herhangi bir belirti göstermese de, 1-2 haftalık yaşta duyarlı köpek yavrularıda nekrotizan vaskülit ile karakterize hemorajik hastalığa yol açmaktadır.<sup>3</sup> Diğer herpes viruslerinin konakçuları gibi köpekler, semptomatik veya asemptomatik olabilen primer enfeksiyondan sonra, trigeminal ganglionlarda ve lumbosakral ganglionlar, tonsiller ve parotis tükürük bezleri gibi virus latent kalabilmektedir. Ancak, immünsüpresyon ile birlikte etkenin yeniden aktivasyonu ile enfeksiyon oluşabilir.<sup>27</sup>

### **2.4. Teşhis**

CHV-1'in viral DNA izolasyonu, immünolojik teknikler, virus izolasyonu, elektron mikroskobu ve PCR ile tespiti yapılabilir.<sup>39</sup> CHV-1 enfeksiyonlarının tanısı için taze kan, taze doku parçası veya dokulardan swap yardımıyla alınan örnekler kullanılmaktadır. Enfeksiyonda alınan örneklerden serolojik yöntemlerle virüs izolasyonu sağlanabilir veya antikor varlığı saptanabilir. Hastalığın anemnezi ve gözlemlenebilen klinik bulgular ile yavrulardaki yüksek mortalite CHV-1 enfeksiyonunu akla getirmektedir. CHV-1 enfeksiyonlarını belirlemek için daha spesifik tanı yöntemleri için patolojik ve histopatolojik bulgular değerlendirilir. Kesin sonuç

içinse viral DNA 'nın imminohistokimyasal olarak tespit edilmesi gerekmektedir. Bu yöntem latent halde bulunan etkenlerin bile tespitinde etkili sonuç vermektedir. <sup>40</sup>

## **2.5. Histopatolojik Bulgular**

Doğal veya deneysel olarak enfekte olmuş yenidoğan yavrulara ait dokular formalin ile fikse edilerek hematoksilin-eozin (H&E) ile boyanan dokuların histopatolojik bulgularında akciğer, dalak, böbrekler, ince bağırsaklar ve beyinde hiperemi, hemoraji ve nekroz odakları görülmektedir.<sup>3, 41, 42</sup> Replikasyon oldukça hızlı ve tahrip edici olsa da nekrotik alanlarda ciddi bir yangı reaksiyonu gelişmemektedir. Viral DNA ve nükleokapsitlerin sentezi, konak hücre çekirdeğinde meydana gelmektedir.<sup>43</sup> Bu durum intranükleer inklüzyona yol açmaktadır. Bu intranükleer bazofilik inklüzyon cisimcikleri enfeksiyon tanısı için önem arz etmektedir.<sup>39</sup>

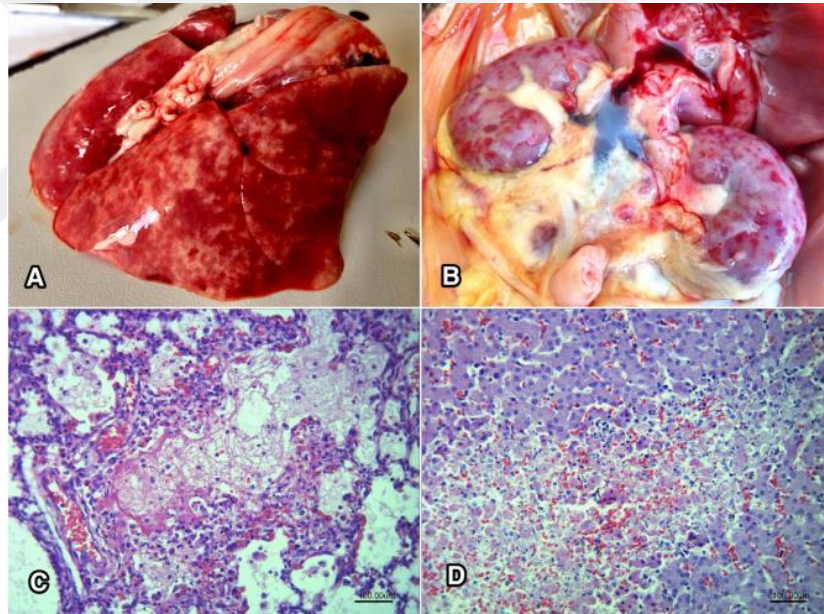
## **2.6. Patogenez**

Enfeksiyona 2 haftalıktan büyük köpek yavruları hastalığa karşı nispeten dirençli olduklarından hastalığı nispeten daha hafif geçirmektedirler. 2 haftalıktan küçük köpekler ve yenidoğanlarda enfeksiyon; vücut ısı düzenleme sistemlerinin yeterince gelişmemiş olması, virusün düşük vücut ısısında optimum şekilde gelişebilmesi nedeniyle ve immun sistemin yeterince gelişmemesinden dolayı hastalık oldukça şiddetli geçmektedir.<sup>3</sup>

Oronazal yolla etkene bulaşma sonucu, epitelyal ve mukozal hücrelerde viral replikasyon meydana gelmektedir. Virus, sistemik olarak makrofajların enfeksiyonu ile yayılır, böylece gelişen viremi ile mononükleer lenfoid hücreler ve parankimal organlar enfekte olmaktadır. Takip eden süreçte progresif multifokal nekroz şekillenmektedir. Bunlar ilk olarak lenfoid dokular başta olmak üzere böbrek, akciğer, dalak ve karaciğerde de yaygın olarak görülmektedir. <sup>3</sup>

Yaygın hücresel ve endotel hasarına bağlı olarak gelişen trombositopeni ve multifokal kanama, yaygın damar içi pıhtılaşma meydana gelmektedir. Oronasal yolla enfekte olan yavrularda trigeminal sinirdeki gangliyonörit oluşmasına rağmen ölüm genellikle yavrularda nörolojik belirtilerin ortaya çıkmadan önce görülmektedir.<sup>3</sup>

Postmortem muayene, CHV-1 tanısında önemlidir. Yavruların makroskopik olarak genel görünümü neredeyse normaldir, ancak bazen şiddetli olmayan lezyonlar görülür.<sup>42</sup> Bu makroskopik lezyonlar, böbreklerde, karaciğerde, dalakta ve ince bağırsakta genarelize yaygın peteşiyal ve ekimotik kanamalar ile karakterizedir.<sup>3, 42, 43, 44</sup> Özellikle böbreklerde multifokal, hemorajik ve nekrotik alanların varlığı bu hastalık için spesifik bir makroskopik bulgudur.<sup>14,45</sup>



**Şekil 2.2.** CHV-1 enfeksiyonunda patolojik görünümü.<sup>46</sup> (A) Akciğer loblarında şiddetli ödem ve kanama bölgeleri. (B) Renal korteks üzerindeki kanama (peteşi) bölgeleri. (C) Nekrotik ve fibrinöz plaklar ile dolu multipl alveoller ve hafif ve orta derecede nötrofilik ve histiyositik enflamatuvar infiltrat. (D) Councilmann benzeri cisimler ve orta derecede kanama ile birlikte ciddi hepatosit nekrozu. (C, D) Hematoksilen ve eozin. Bar = 100.00um.

Akciğerlerde pulmoner ödem ve amfizem mevcuttur. Ayrıca, ekimotik ve peteşiyal kanamalar ile fokal grimsi nekrotik alanlar alacalı bir görünümde yüzeysel olarak yüzey alanı boyunca dağılım göstermektedir.

Doğal veya deneysel olarak CHV-1'e maruz kalan yavrularda lenf nodlarının genişlemesi <sup>8</sup> ve yaygın hemorajik meningoensefalit ve retina lezyonlarının görüldüğü bildirilmiştir. <sup>47</sup>

İmmun sistemi tam olarak gelişmiş yaşlı köpeklerde, ilerleyen sistemik enfeksiyon ve ölüm genellikle gözlenmemektedir. Yetişkinlerde görülen herpesvirus enfeksiyonunda görülen vajinal lezyonların herpes simpleks enfeksiyonunda görülenlere çok benzediği, epidermiste ise ince kornifiye tabakanın hemen altında veziküllerin şekillendiği bildirilmektedir. <sup>7</sup>

CHV-1 viruslerin Feline Herpes Virus (FHV-1) ile genomik bir ilişkisi olmasına rağmen bu durum tam olarak netlik kazanamamıştır. Bazı FHV-1 suşlarının köpekleri enfekte edebilme olasılığı bildirilmektedir. <sup>3</sup> Ancak, yüksek dozlarda bu FHV-1 benzeri izolatlarla aşılanan köpeklerde klinik hastalığa neden olabileceği kanıtlanmamıştır. <sup>3</sup>

## **2.7. Tedavi**

Yetişkin köpeklerde solunum, oküler hastalık veya genital lezyonlar için semptomatik tedavi gerekebilir; Virüs hücre içi yerleşim gösterdiği için virusa karşı herhangi bir tedavi uygulanmamaktadır. <sup>24</sup> Ancak Asiklovir gibi yüksek doz antiviral ilaçlarla tedavi yenidoğan herpesi için önerilir. <sup>48</sup> CHV-1 ile enfekte olmuş yenidoğan yavruların tedavisinde Asiklovirin başarılı bir şekilde kullanıldığına yönelik klinik vaka raporu bildirilmiştir. <sup>49</sup> Ancak, köpeklerde asiklovirin 40 mg / kg dozunda kullanımına bağlı olarak toksisite belirtileri tespit edildiği bildirilmiştir. <sup>50</sup> CHV-1 ile enfekte yenidoğan köpeklerin tedavisinde anti-herpesviral ilaçların farmakokinetik, biyoyararlanım ve etkili doz günümüzde tam olarak netlik kazanmamıştır. <sup>24</sup>

## **2.8. Koruma**

Yenidoğan köpeklerde CHV-1'in prevalansı veya önemi hakkında çok az şey bilindiğinden, aşı, gebelik döneminde bulunan köpekler için standart bir aşı

protokolünde kullanılmaz veya tavsiye edilmemektedir.<sup>51,52</sup> Ancak, yapılan araştırmalarda aşı kullanımı ile ilgili olarak, nötrleştirici antikor seviyesinin sağlanması için, iki doz olarak gebelikte subkutan aşı uygulanmaktadır. İlk aşılama östrusta ya da çiftleşmeden yedi ila on gün sonra, ikinci aşılama ise yavrulamadan 1-2 iki hafta önce yapılmalıdır. Aşılama, ilk 12-36 saat içinde kolostrum ve süttten immunoglobulin G (IgG)'i emdiğinde yavrulara pasif maternal bağışıklık sağlamaktadır.<sup>18</sup> Aşılama yapılmayan yavrularda yavruların çoğunluğu, 6 ila 14 gün sonra ölürken, aşılanan gruptaki yavrularda CHV-1 enfeksiyonuna bağlı olarak ölüm gerçekleşmediği bildirilmiştir.<sup>42</sup>

Yenidoğan köpeklerde CHV-1 enfeksiyon riskinin azaltılmasında profilaktik prosedürlerle desteklenmelidir. Köpeklerde antikor seviyelerini etkileyerek enfeksiyon riski oluşturan faktörler iyileştirilmelidir. Bunun için kulübelerin büyüklüğü, hijyen ve kennel cough enfeksiyonu gibi birincil risk faktörlerinin oluşumuna engel olunmalıdır. CHV-1 enfeksiyonları riskinin azaltılmasında, büyük köpek kulübeleri profilaktik rejim önerisi, yavru hijyeni, izolasyonun doğru oluşturulması önerilmektedir. Enfeksiyona karşı korunma da yaşamın ilk birkaç saat içerisinde kolostrum alımı, yavrularda enfeksiyonlara karşı korumada anne antikorları alma esastır.<sup>53</sup>

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışma materyalini Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesi, Erzurum Büyük Şehir Belediyesi hayvan barınağı ve Erzurum ili özel veteriner kliniklerinde köpeklerden ovario-histerektomi yapılarak elde edilen 100 adet dişi köpeğe ait uterus doku örnekleri oluşturdu. Toplanan uterus dokuları histopatolojik incelemeler için fikzasyona bırakılmadan önce Giemsa boyaması için smear yayma preparatları hazırlandı. Bu amaçla taze uterus dokularından endoservikal fırça yardımıyla sürüntü doku alındı. Alınan örnekler yayma şeklinde aktarıldı. Bu işlemlerin ardından uteruslar %10'luk Neutral Buffer Solusyon içerisine alındı. Bu çözeltide 48 saat süre ile tespiti sağlanan dokulara rutin doku takip işlemi uygulandı. Daha sonra dokular parafin bloklar haline getirildi. Her bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin (HE) ve immunohistokimyasal olarak boyanıp ışık mikroskobu ile incelenip, bulgular hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) şeklinde hücre sayımı yapıldı. (Olympus BX51).

#### 3.1. Giemsa Boyama Yöntemi

Taze uteruslardan smear yayma metoduyla lamlara alınan dokuların alkolle fikzasyonu sağlandı. % 95'lik etil alkolde 30 dk. süreyle fikze edilen dokular bu süre sonunda alkol haznesinden çıkartılıp, havada kurutuldu. Kuruma işlemi biten preparatlara metanol damlatılarak 5 dakika süre ile dokular tespit edildi ve dokular tekrar kurumaya bırakıldı. Sıvı formdaki giemsa boyası her bir preparat için 5 ml olacak şekilde distile su ile bir mezurun içinde 1:1 oranında seyreltildi. Bu çözeltinin sirküler hareketlerle homojenizasyonu sağlandı. Çökelti oluşmasının ve yeterli karışımın olmamasının önüne geçmek için hızlı ve çubukla karıştırmadan kaçınıldı. Hazırlanan bu çözelti kurumuş lamaların üzerini tamamen kapsayacak şekilde damlatıldı. Sonra 30 dakika boyunca hazırlanan bu solüsyon ile dokuların boyaması sağlandı. Boyama için

ayrılan bu sürenin sonunda fazla hızlı akmayan çeşme suyunda dokuların durulanması yapıldı. Yıkama ile fazla boyanın deklorizasyonu sağlandıktan sonra preparatlar son kez kurumaya bırakıldı. Kuruması yapılan dokular ksilene konulup, 5 dakika bekletildi. Ksilenden çıkartılan dokular entellen yardımıyla lamelle kapatıldı. Boyama işlemi tamamlanan preparatlara immersiyeon yağı damlatılarak mikroskop altında incelemesi yapıldı.

### **3.2. Dokuların İşlenmesi**

Histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için alınan doku örnekleri %10' luk tamponlu formalin solüsyonunda 48 saat tespit edildi. Dokuların küçültme işlemi yapıldıktan sonra tespit solüsyonunun uzaklaştırılması için çeşme suyunda bir gece boyunca yıkama işlemi gerçekleştirildi. Bilinen rutin doku takip işlemleri ototeknikon cihazı (Lecia, 2000) kullanılarak sırasıyla %60, %70, %80, %96, %100'lük alkol serisinde 2 saat aralıklarla tutularak dehidrasyon işlemi, ksilol 1 ve ksilol 2 dehidrasyon solüsyonlarında tutularak şeffaflaştırma işlemleri gerçekleştirildi. Daha sonra doku örneklerinden parafin bloklar hazırlandı. Bloklanan dokulardan 4 µm kalınlığında alınan kesitlerin bir kısmı histopatolojik inceleme için normal lamlara, bir kısmı ise immünohistokimyasal boyama için polyisinli lamlara alındı.

### **3.3. İmmünohistokimyasal İnceleme**

İmmünperoksidaz inceleme amacıyla adhezivli (poly-L-Lysin) lamlara alınan tüm kesitler, ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek, deparafinize ve dehidre edilecektir. Daha sonra distile suda 5 dk. yıkandı. Kesitler çekirdekdeki antijen maskelenmesini önlemek amacıyla antijen retrieval (sitrata buffer, pH 6.1) solüsyonu içerisinde, 5'er dk. süreyle 4 kez mikrodalga fırında ısıya maruz bırakıldıktan sonra mikrodalga fırınından çıkarıldı. 30 dk oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda distile su ile yıkayıp, kesitlerin etrafı kurularak özel cam kalemi ile çizildi. Fosfat buffer solüsyonu



(PBS, pH 7.2) ile 5 dk yıkandı. % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de 10 dk. tutuldu. Endojen peroksidaz inaktive edildi. PBS de 5-10 dk yıkandıktan sonra, nonspesifik zemin boyanmasını önlemek için tüm primer ve sekonder antikorlarla uyumlu olan Protein blok ile 5 dk inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon sonunda doku kesitleri üzerinde kalan blok solüsyonunun fazlası döküldükten sonra yıkanma yapılmadan primer antikor (katolok no: SLD-IFA-CHV ) damlatıldı. Primer antikora uygun olarak 1 saat oda sıcaklığında ya da 1 gece +4 °C'de bekletildi. PBS ile 2 kez 5'er dk yıkanıp, biotinize sekonder antikor ile oda sıcaklığında 10-30 dk. inkube edildi. PBS ile tekrar yıkanan kesitler, streptavidin-peroksidaz da 10-30 dk. bekletildikten sonra PBS ile aynı şekilde yıkandı. Kromojen olarak 3-3' Diaminobenzidine (DAB) kullanıldı. Distile su ile yıkandı. Hematoksilen (Mayer's ) ile 15-20 saniye zıt boyama uygulandı. Çeşme suyu hematoksilenin fazlası uzaklaşmaya kadar yıkandı. Bu işlemden sonra sırasıyla; %80 etanol, %96 etanol, %100 etanol ve ksilol'de serilerinden geçirilerek entallen ile kapatıldı. Işık mikroskobu (Leica DM 1000) ile incelendi. Kesitler immun pozitifliklerine göre yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

#### **3.4. İstatiksel Analiz**

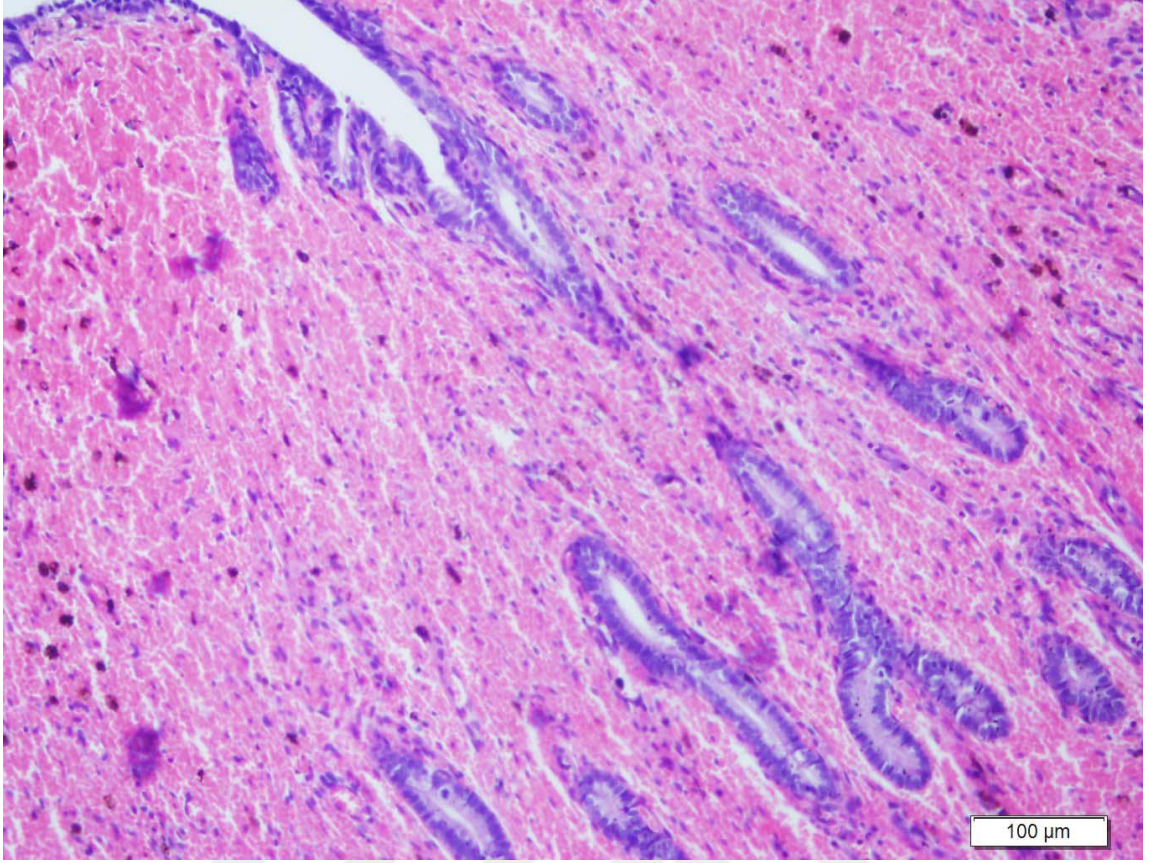
Histopatolojik incelemede semikantitatif olarak elde edilen verilerin gruplar arasındaki farklılıkların analizi için nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi, ikili grupların mukayesesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu istatistik analizleri için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

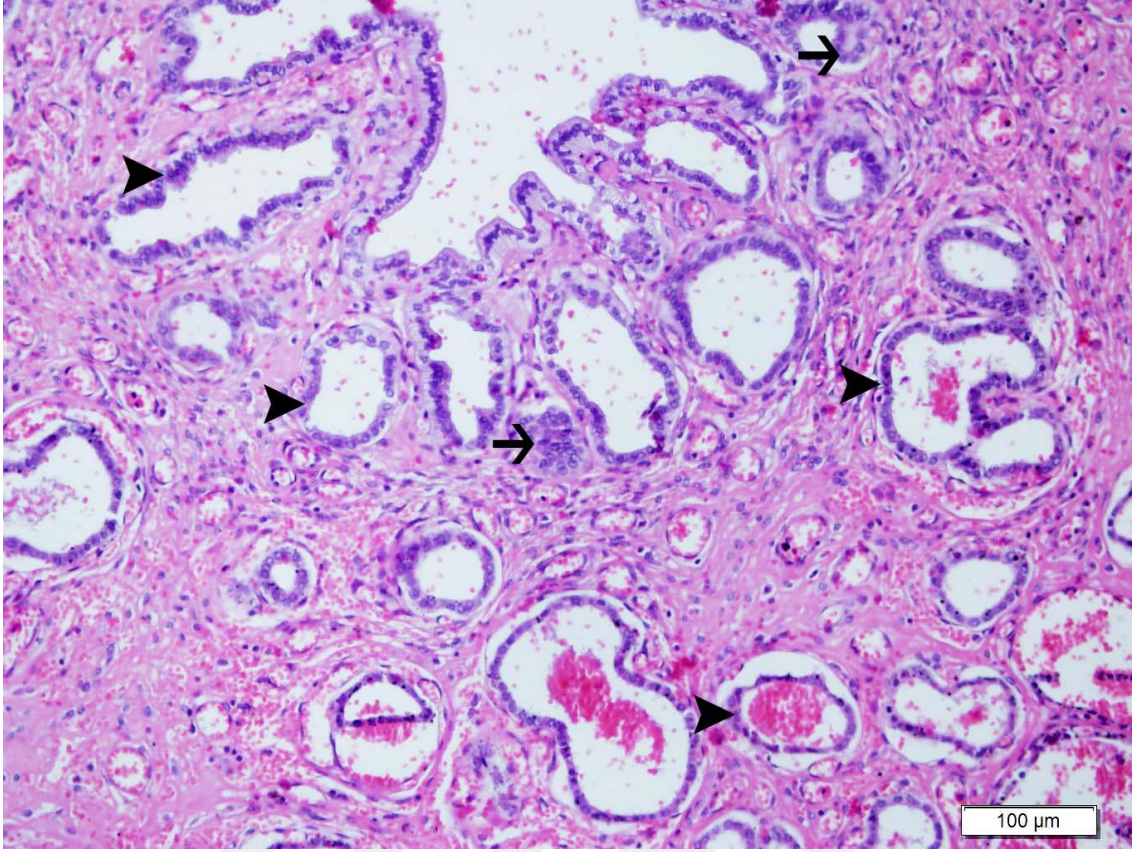
### 4.1. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgular

Yapılan histopatolojik incelemelerde, uterus dokularında gözlenen histopatolojik bulgulara göre hayvanların siklus dönemleri tespit edildi.

**Proöstrus:** Siklusun bu evresinde erken ve geç dönemlerde farklılık görünse de genellikle uterusun endometriumunda şiddetli düzeyde vaskülarizasyon, damarlarda şiddetli düzeyde hiperemi, yer yer hemorajiler tespit edildi (Şekil 4.1). Uterus epitelinde ve lümene dökülmüş şekilde çoğunluğu parabazal hücrelerden oluşan iri çekirdekli hücrelere rastlandı. Endometriumda uterus bezlerinde şiddetli düzeyde proliferasyon ve myometriumda yoğun ödem tespit edildi (Şekil 4.2). Smear boyamalarda, çok sayıda parabazal hücre, az sayıda intermedier hücreler ve östrus dönemine doğru süperfişial hücrelerin sayıca arttığı gözlemlendi (Şekil 4.3). Çalışmamızda ovariohistektomi yapılan köpeklerin % 46'sının proöstrusta olduğu tespit edildi. Bu proöstrustaki hayvan sayısında 20 adedi şiddetli düzeyde hemorajik bir endometriuma sahip olduğu gözlemlendi.

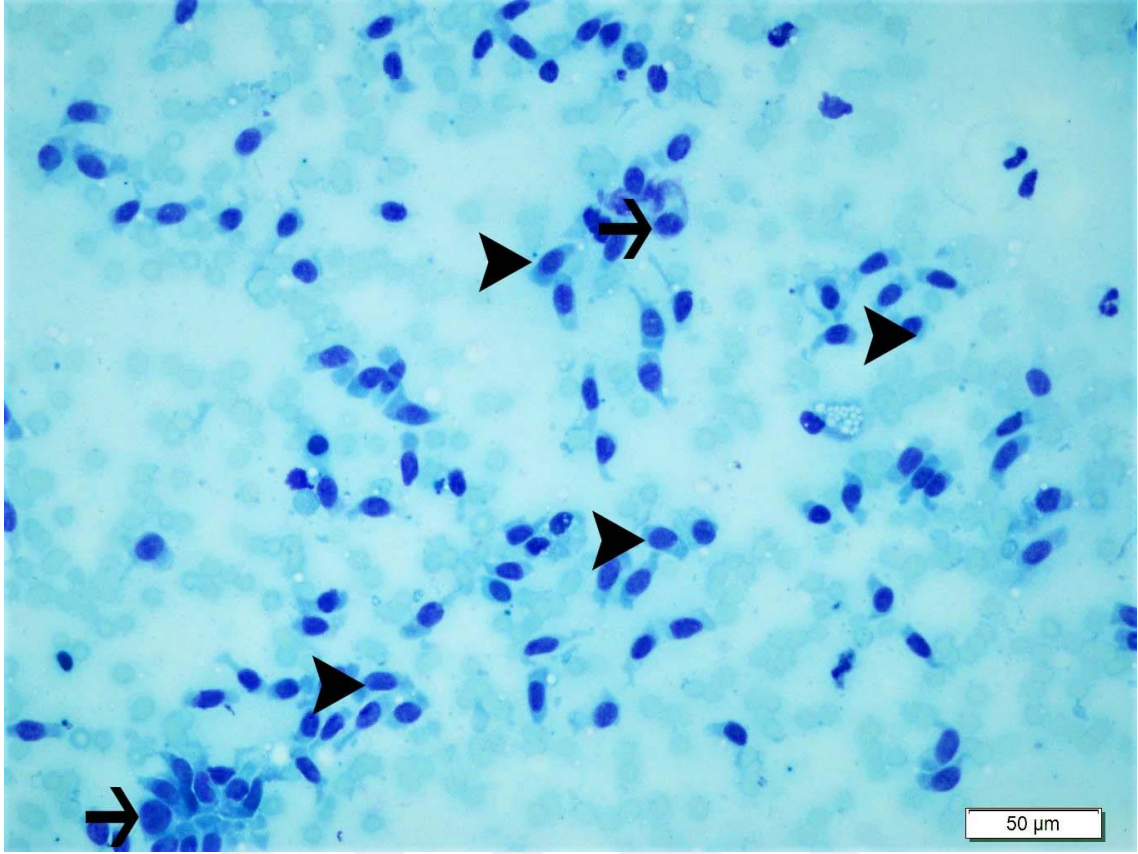


**Şekil 4.1.** Protokol no;49, Proöstrus, Uterus bezlerinde şiddetli düzeyde proliferasyon (ok ve okbaşları), bez epitellerinde proliferasyon (oklar), hemorajik endometrium, damarlarda hiperemi, H&E, Bar: 100µm.



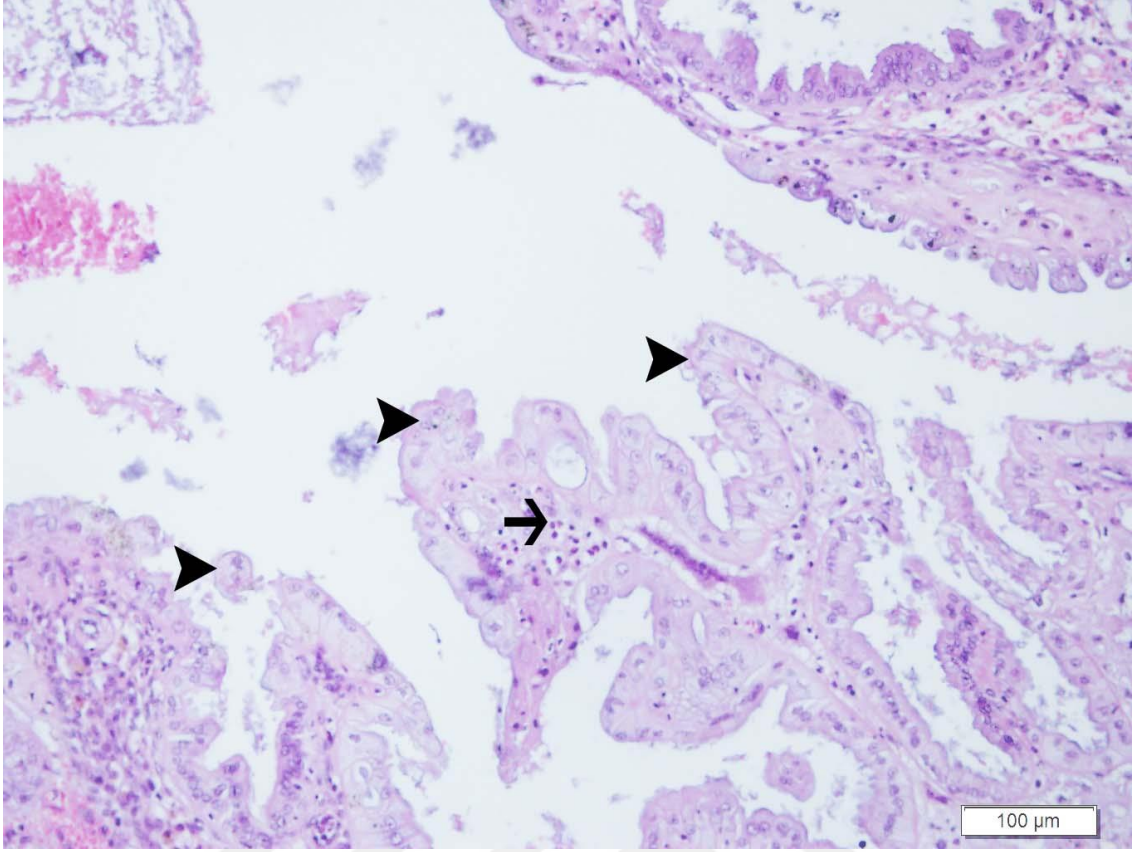
**Şekil 4.2.** Protokol no;49, Proöstrus, Uterus bezlerinde şiddetli düzeyde proliferasyon (okbaşları), bez epitellerinde proliferasyon (oklar), hemorajik endometrium, damarlarda hiperemi, H&E, Bar: 100µm.



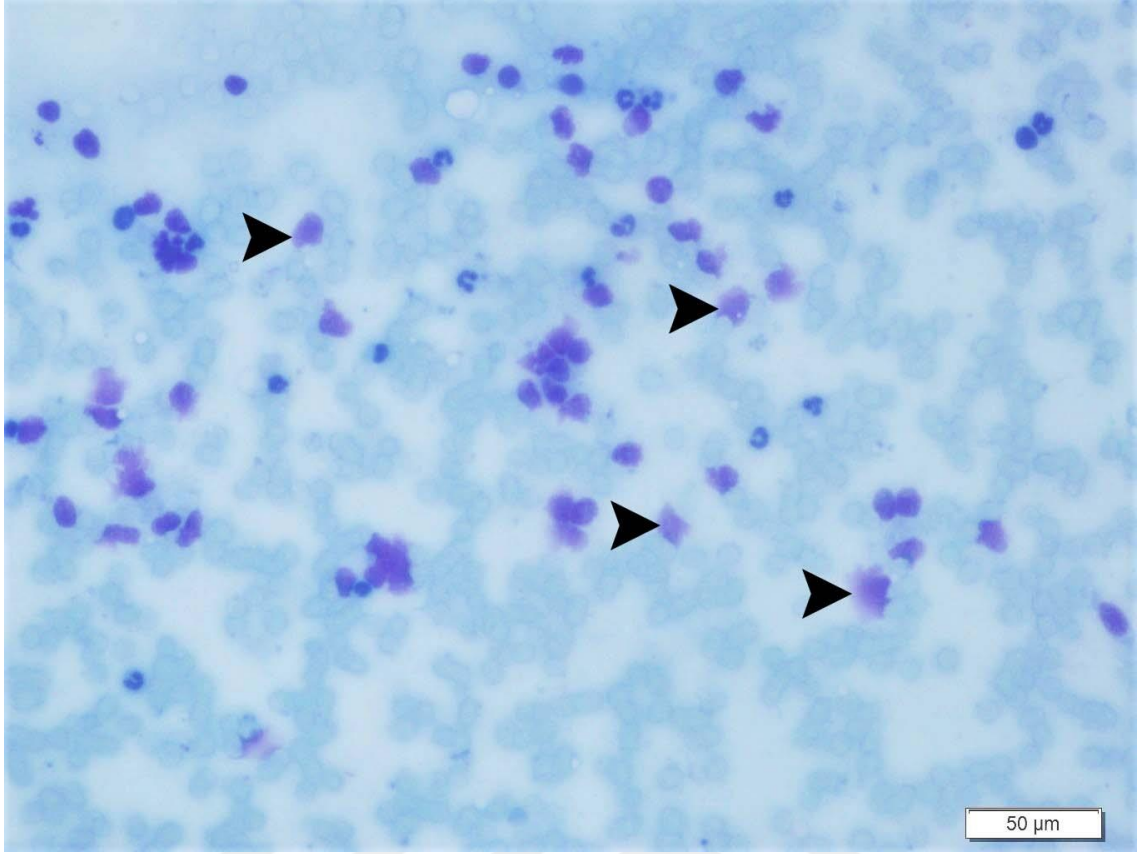


**Şekil 4.3.** Protokol no;91, Proöstrus, Çok sayıda parabazal hücre (okbaşları), az sayıda intermedier hücreler (oklar), Giemsa, Bar: 100µm.

**Östrus:** Siklusun bu evresinde uterusun lümenine çoğunluğu süperfasiyal hücre, az sayıda parabazal hücrelerden oluşan döküntü epiteli ve uterusların epitel katmanında proliferasyon gözlemlendi (Şekil 4.4). Miyometriumda ise şiddetli düzeyde hiperplazi gözlemlendi. Smear boyamalarda, çok sayıda çekirdeksiz süperficial hücreler, az sayıda parabazal ve intermedier hücreler tespit edildi (Şekil 4.5). Çalışmamızı oluşturan uterus dokularının % 12'si östrus döneminde olduğu gözlemlendi. Bu olguların 5 adedinde aynı zamanda metrit belirlendi. Metrit olmayan hayvanlarda nötrofillere rastlanmadı.



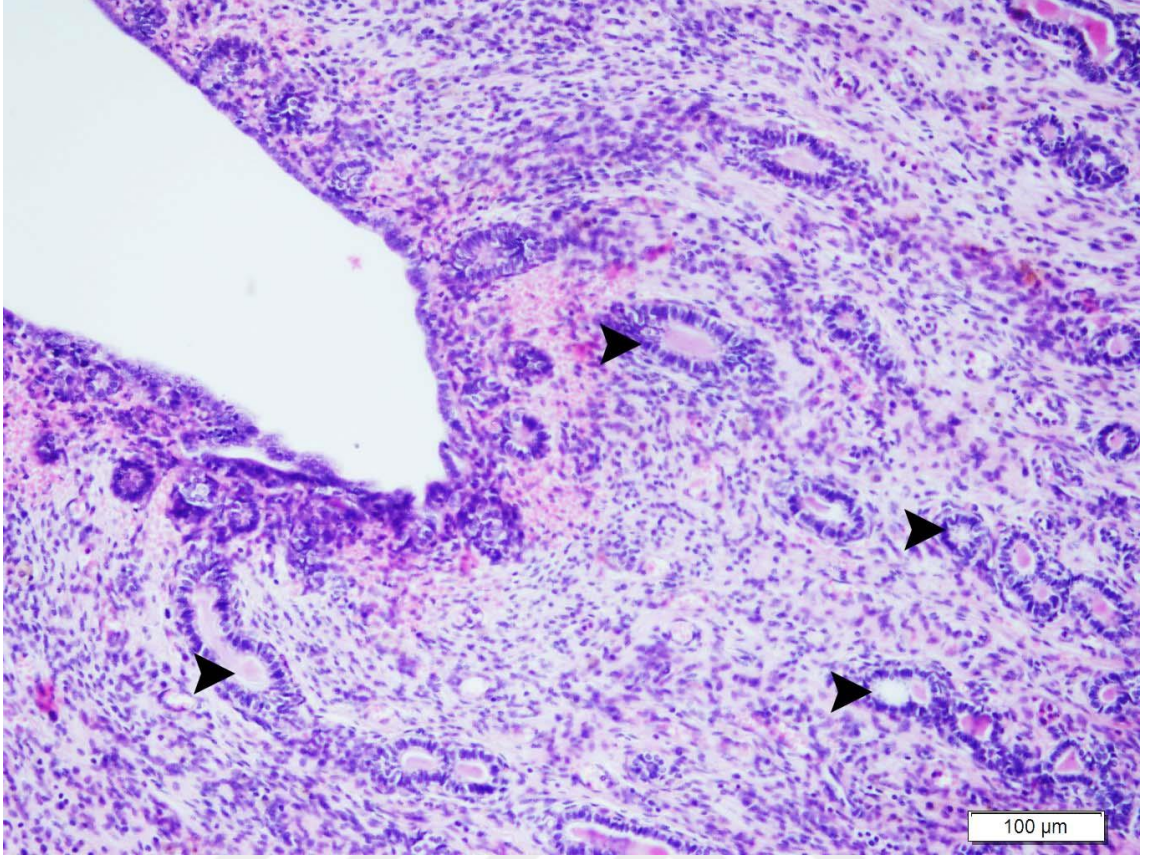
**Şekil 4.4.** Protokol no;48, Östrus, Uterus lümeninde şiddetli düzeyde süperfişial hücreler, epitel katmanında proliferere parabazal hücreler (okbaşları), lamina propriada az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonları (ok), H&E, Bar: 100µm.



**Şekil 4.5.** Protokol no;62, Östrus, Şiddetli düzeyde süperfacial hücreler (okbaşları), az sayıda intermedier ve nötrofil lökositler, Giemsa, Bar: 50µm.

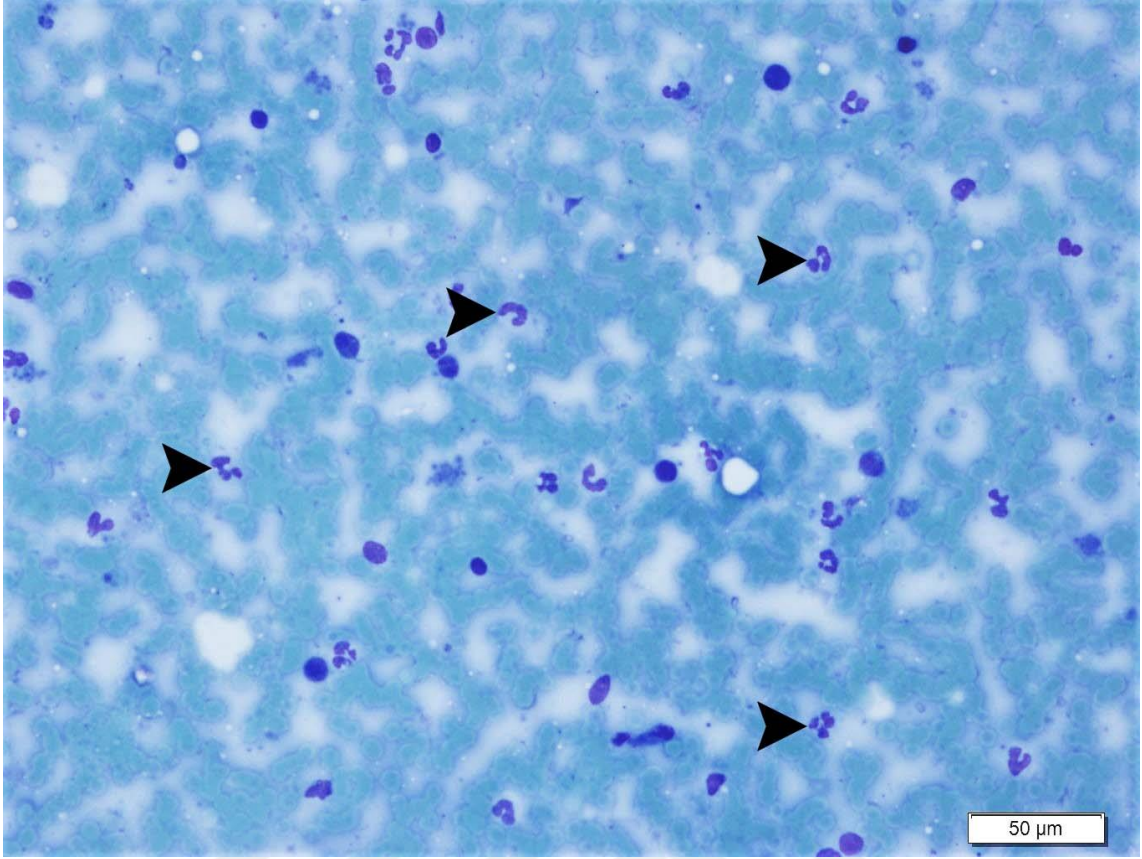
**Diöstrus:** Siklusun bu evresinde, endometriumda bulunan uterus bezlerinin sayısı çok fazla olduğu fakat atrofiye uğradığı gözlemlendi. Dönemin erken safhalarında henüz damarlarda hiperemi ve çok az olarak ta hemorajiler tespit edildi. Bu dönemde endometriumda çok sayıda mononükleer hücrelere rastlandı (Şekil 4.6). Smear boyamada, çok sayıda nötrofil lökosit, mononükleer hücreler, az sayıda süperfacial belirlendi (Şekil 4.7). Bu çalışmada incelenen uterus dokularının % 31'inin diöstrus döneminde olduğu gözlemlendi.





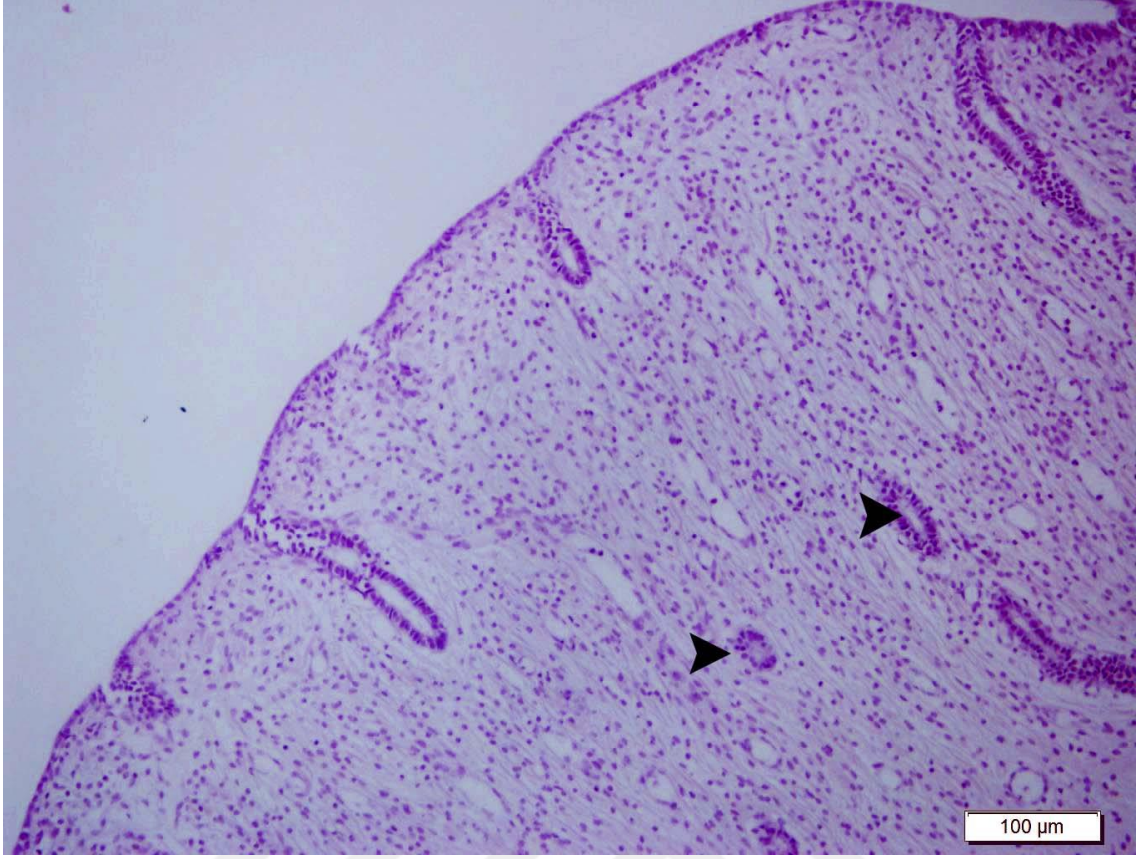
**Şekil 4.6.** Protokol no;58, Diöstrus, endometriumda çok sayıda atrofiye uğramış uterus bezi (okbaşları), orta düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonu ve çok az düzeyde hemoraji, H&E, Bar: 100µm.



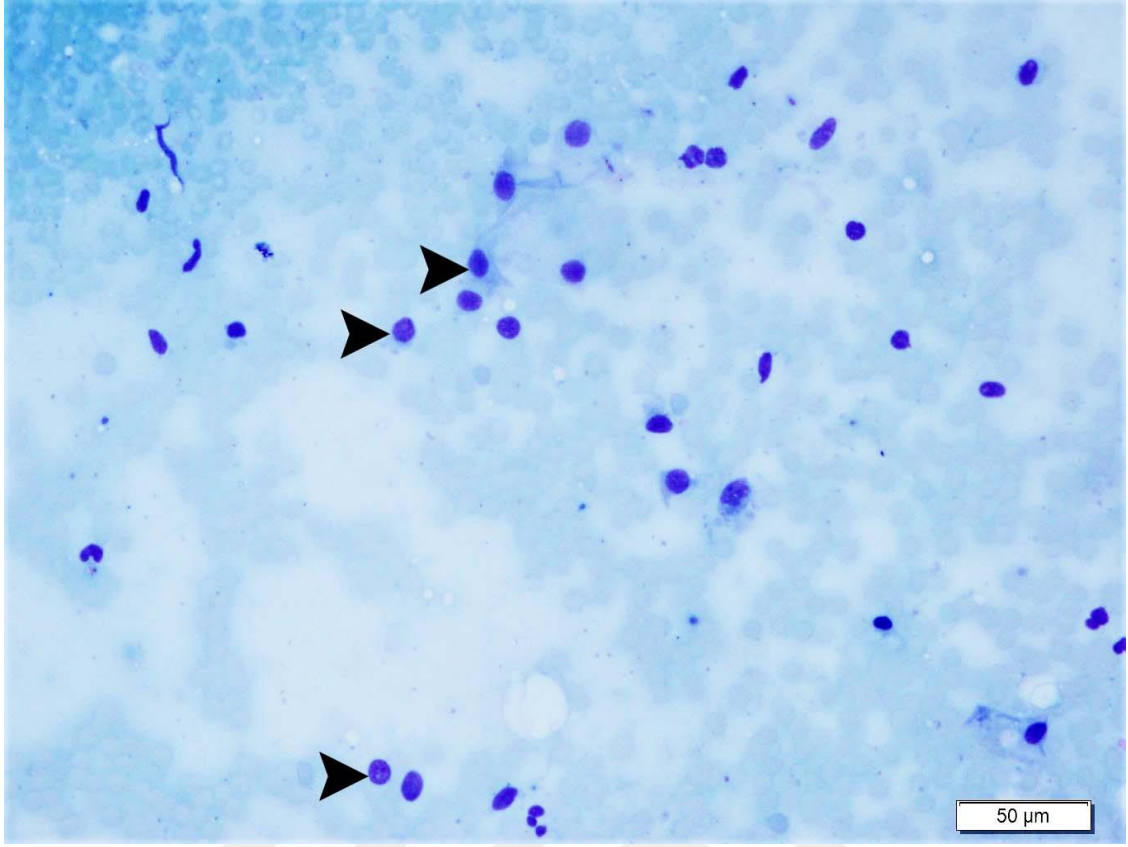


**Şekil 4.7.** Protokol no;82, Diöstrus, Şiddetli nötrofil lökosit (okbaşları) ve çok az sayıda süperficial hücre, Giemsa, Bar: 50µm.

**Anöstrus:** Siklusun bu evresinde, endometriumda uterus bezlerinin sayısında oldukça azalma, epitel katmanının ise tek katlı prizmtik epitelden oluştuğu gözlemlendi. Genellikle lümenin temiz olduğu ve uterus duvarının oldukça incelendiği belirlendi (Şekil 4.8). Smear boyamalarda, çok az sayıda süperficial hücre, az sayıda parabazal hücre ve çok az sayıda nötrofil lökosit gözlemlendi (Şekil 4.9). Tüm incelenen uterus dokularının %11'inin anöstrusta olduğu belirlendi.



**Şekil 4.8.** Protokol no;8, Anöstrus, endometriumda çok az sayıda atrofiye uğramış uterus bezi (okbaşları), prizmatik epitel tabakası, H&E, Bar: 100µm.



**Şekil 4.9.** Protokol no;3, Anöstrus, çok az sayıda süperficial ve az sayıda intermedier hücreler (okbaşları), çok az sayıda nötrofil lökosit, Giemsa, Bar: 50µm.

Uterus dokularının histopatolojik incelenmesinde endometritis olguları aşağıdaki gibi sınıflandırıldı.

Kataral endometritis; uterusun lamina propriasında hiperemi, ödem, nötrofil lökositler ve az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonu ve hemosiderin pigmentine rastlandı. Uterusun ve uterus bezlerinin lümenlerinde ise dökülmüş epitel ve mononükleer hücrelerden oluşan kataral bir eksudat tespit edildi (Şekil 4.10-15). İncelenen 100 adet köpek uterusunun % 13'ü kronik endometritis olarak tespit edildi.

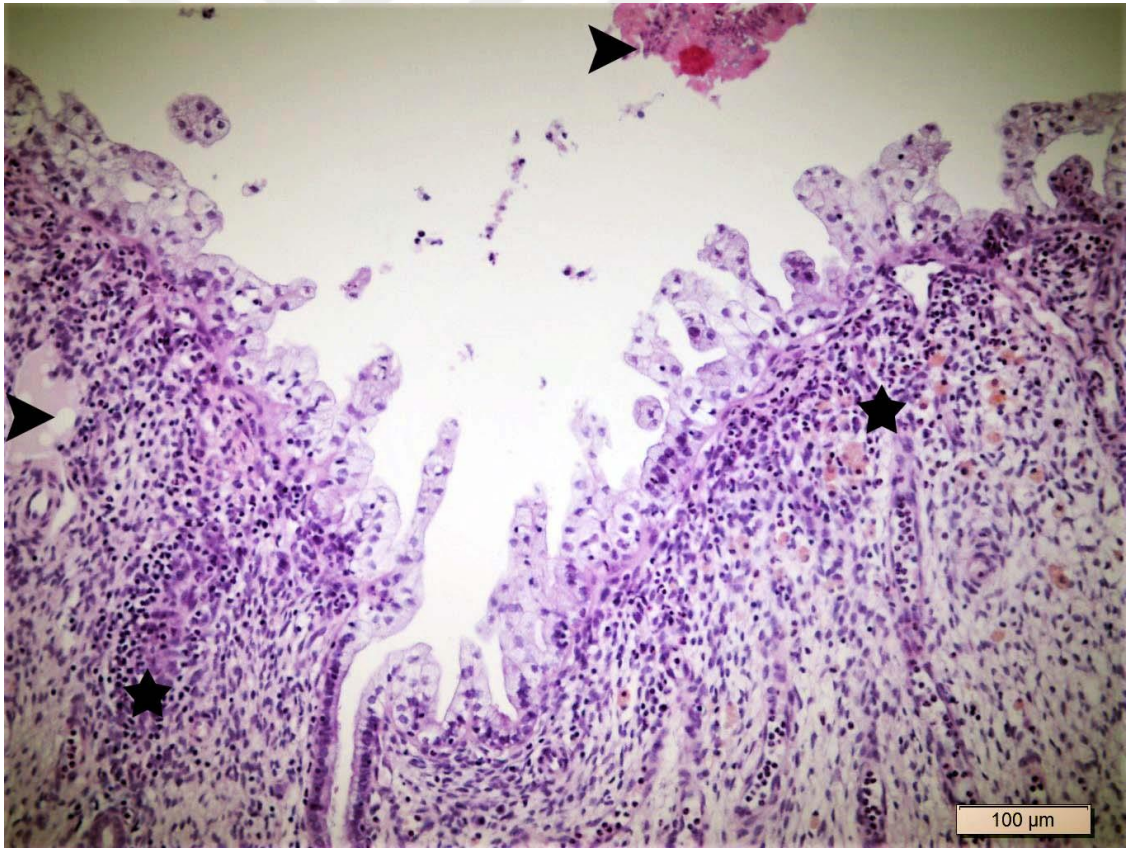
Purulent endometritis; Uterusun lamina propriasında nötrofil lökositler ve mononükleer hücre infiltrasyonu, uterus bezlerinin lümeninde nötrofil lökosit ve dökülmüş epitellerden oluşan purulent bir eksudat görüldü. Uterusun lümeninde deskuame hücreler, nötrofil lökositler ve mononükleer hücreler içeren purulent bir



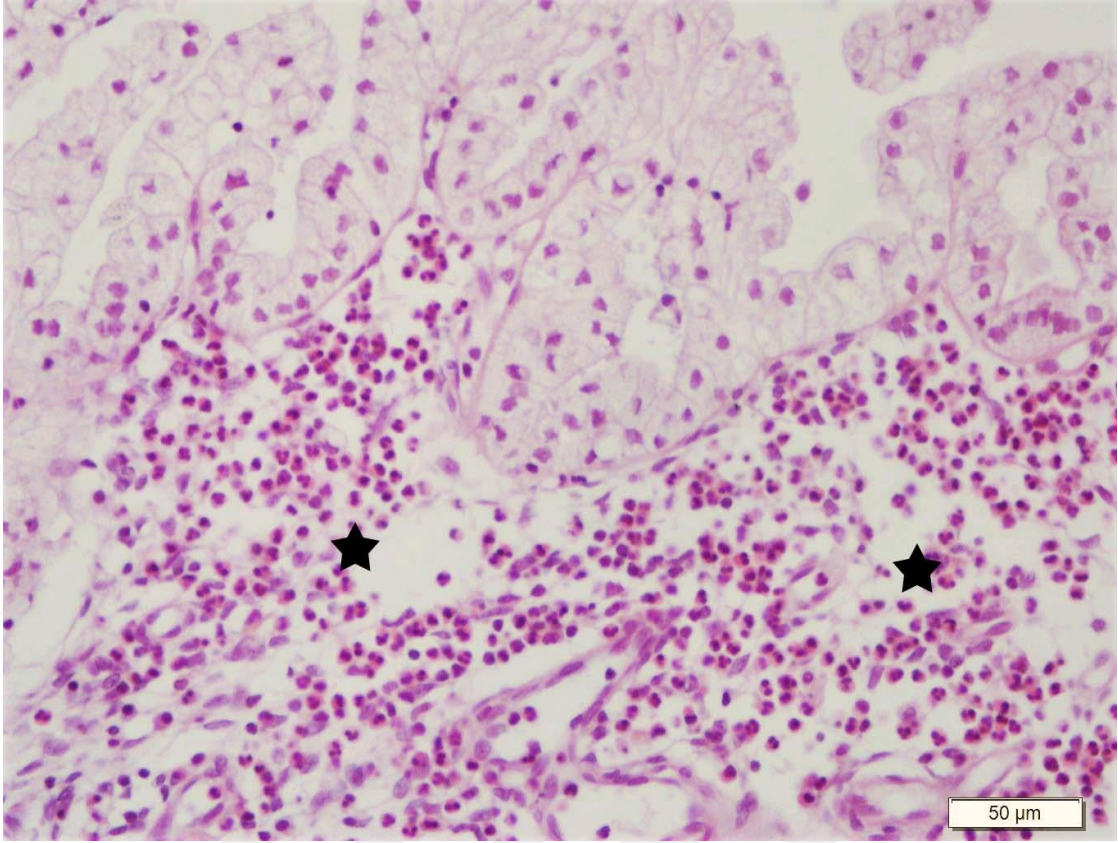
eksudat tespit edildi (Şekil 4.11). Histopatolojik olarak incelenen uterus dokularının % 9 u purulent endometritis olarak belirlendi.

Kronik nonpurulent endometritis; Uterusun lamina propriasında lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, uterus bezlerinin sayıca azaldığı ve polipoid hiperplazi ve yer yer bağ doku artışına rastlandı. Kronik endometritisli uterusların uterus duvarının kalınlığının arttığı ve kıvamının sertleştiği tespit edildi (Şekil 4.12-14). Bu kronik endometritisli olguların beş adedinde uterus epitelinde intranükleer bazofilik inklüzyon cisimciği görüldü (Şekil 4.15-16). Uterus dokularının histopatolojik incelenmesinde % 7 si kronik endometritis olarak değerlendirildi.

Bu bulguların yanısıra dört olguda endometrial hiperplazi gözlemlendi (Şekil 4.17).

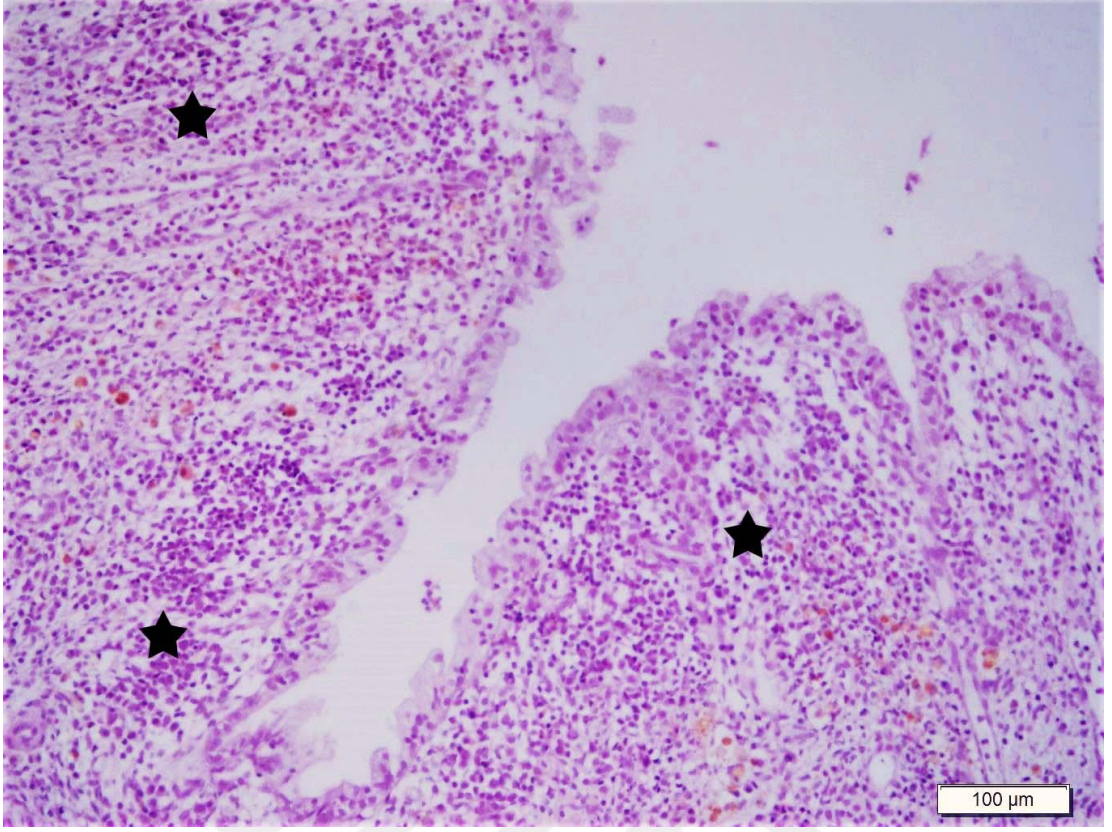


**Şekil 4.10.** Protokol no;55, Kataral endometritis, endometriyumda mononükleer hücre infiltrasyonları (yıldızlar), uterus bezleri ve uterusun lümeninde kataral bir eksudat (okbaşları), H&E, Bar: 100µm.

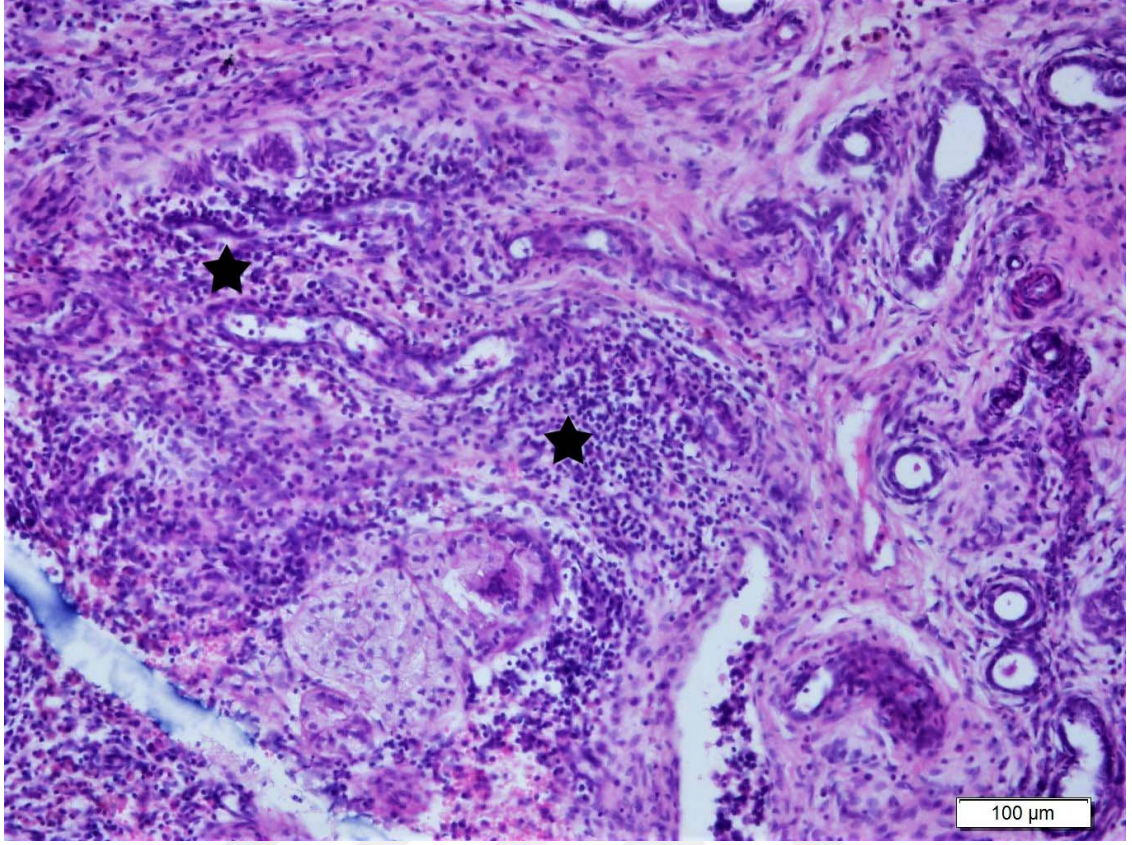


**Şekil 4.11.** Protokol no; 2, Purulent endometritis, endometriumda, propria mukozada, uterus ve uterus bezlerinin lümenlerinde çok sayıda nötrofil lökosit (yıldızlar), prizmatik epitel tabakası, H&E, Bar: 50 µm.



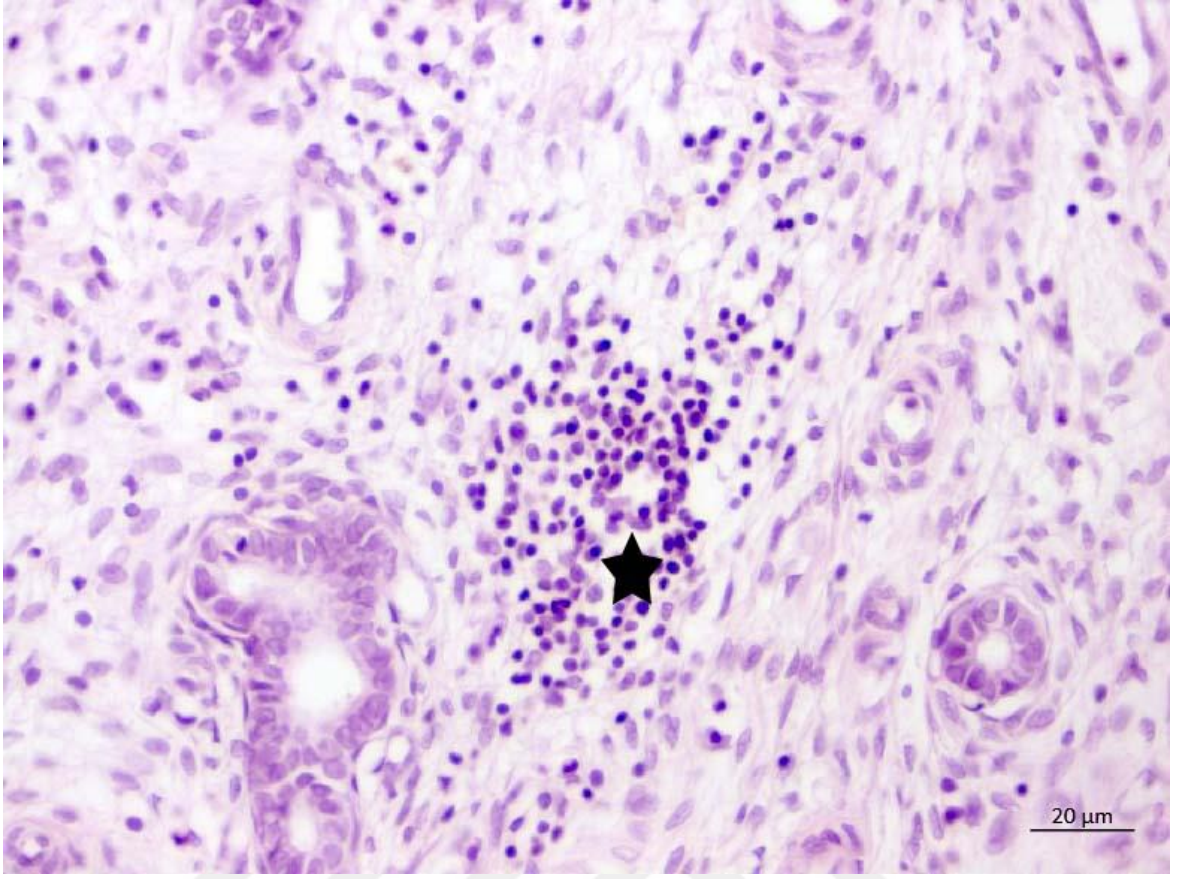


**Şekil 4.12.** Protokol no;6, Kronik endometritis, endometriumda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu (yıldızlar), uterus bezleri sayıca azaldığı endometriumda fibröz doku artışı, prizmatik epitel tabakası, H&E, Bar: 100μm.



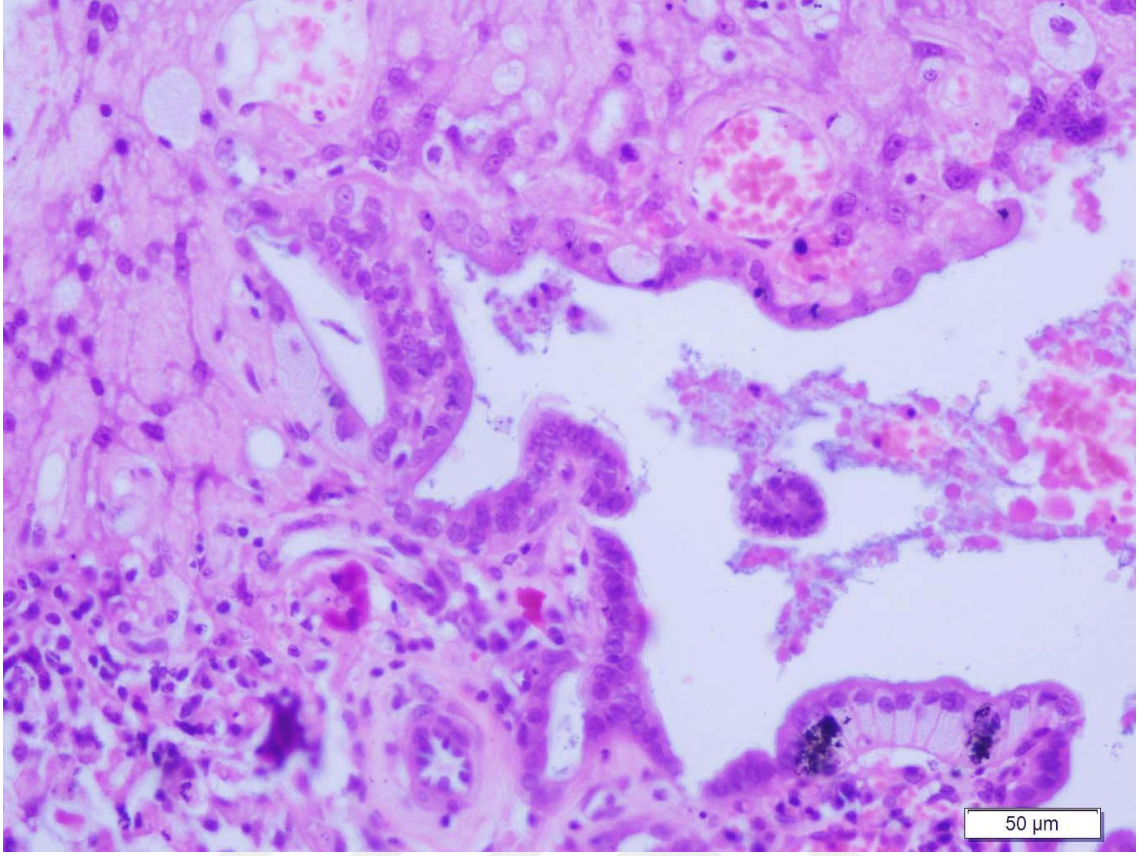
**Şekil 4.13.** Protokol no;34, Kronik endometritis, endometriumda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu (yıldızlar), uterus bezlerinin sayıca azaldığı endometriumda fibröz doku artışı, H&E, Bar: 100µm.



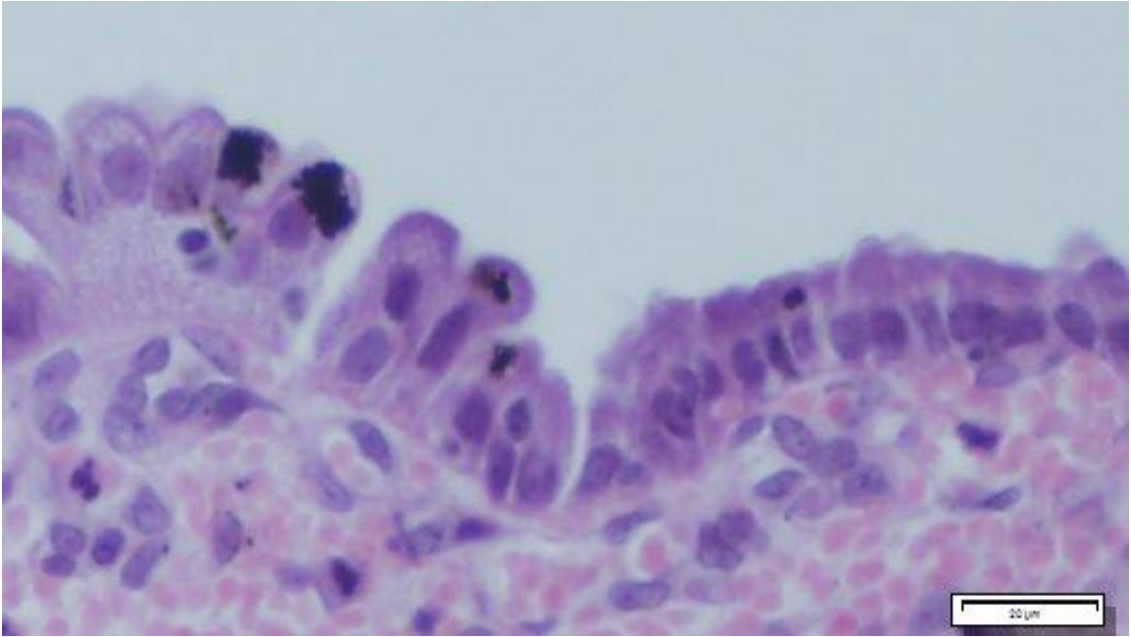


**Şekil 4.14.** Protokol no;67, Kronik endometritis, endometriumda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu (yıldızlar), H&E, Bar: 20µm.

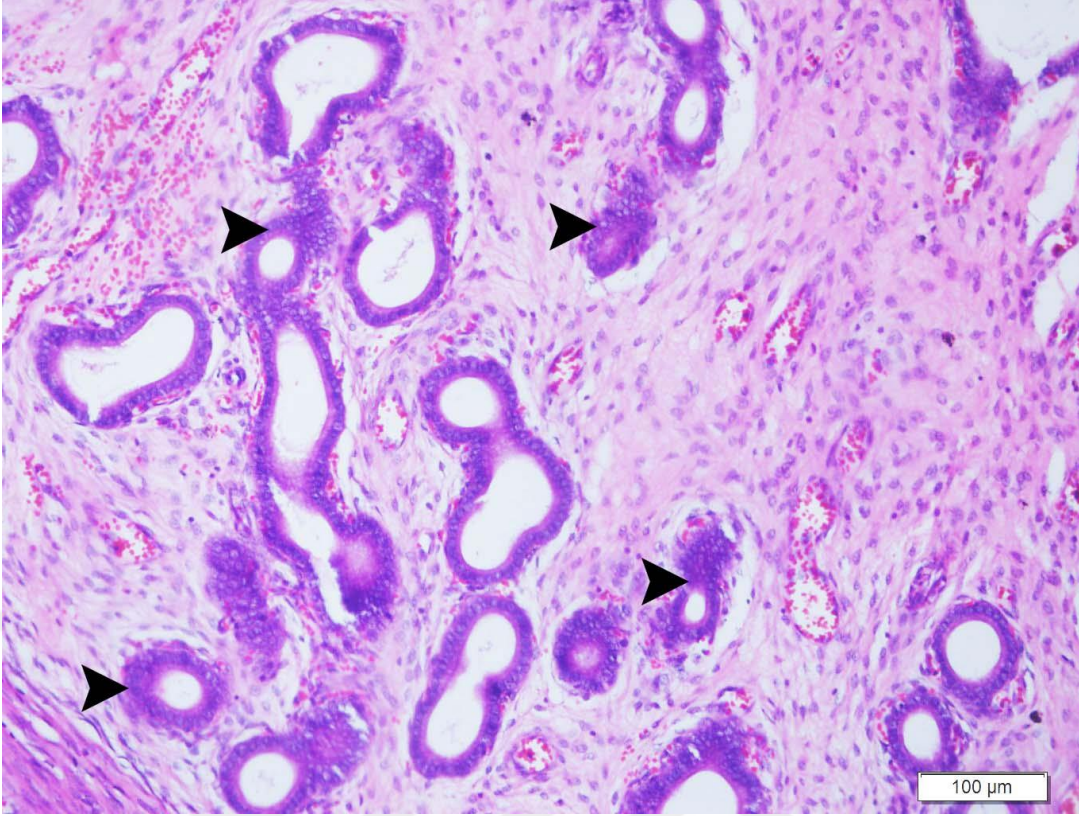




**Şekil 4.15.** Protokol no;65, Kataral endometritis, endometriumda mononükleer hücre infiltrasyonu, mukozada deskuamasyon, lümende eksudat, epitelde intranükleer bazofilik inklüzyon cisimciği, H&E, Bar: 50µm.



**Şekil 4.16.** Epitelde intranükleer bazofilik inklüzyon cisimciği, H&E, Bar: 20µm.



**Şekil 4.17.** Protokol no;80, Endometrial hiperplazi (okbaşları), H&E, Bar: 100µm.

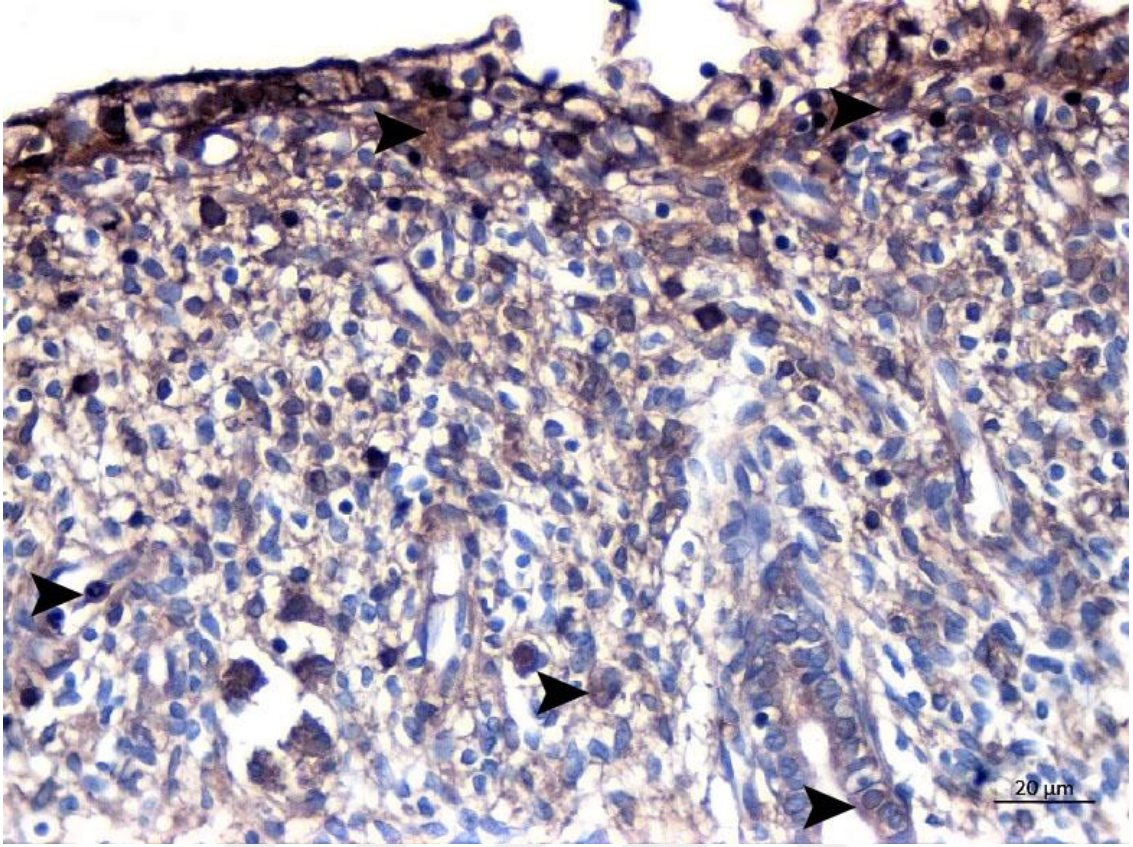
Overio-histerektomi sonucu elde edilen 100 adet köpek uterus dokularında immunohistokimya 33 adet Canine Herpes Virusunun varlığı tespit edildi. Yerleşim yerleri ve yoğunluğu Tablo 4.1’de özetlendi.

**Tablo 4.1.** İHC pozitif örneklerde, siklus dönemi, endometrit tipi ve etkenin yerleşim yerleri ile pozitifliklerin skorlanması

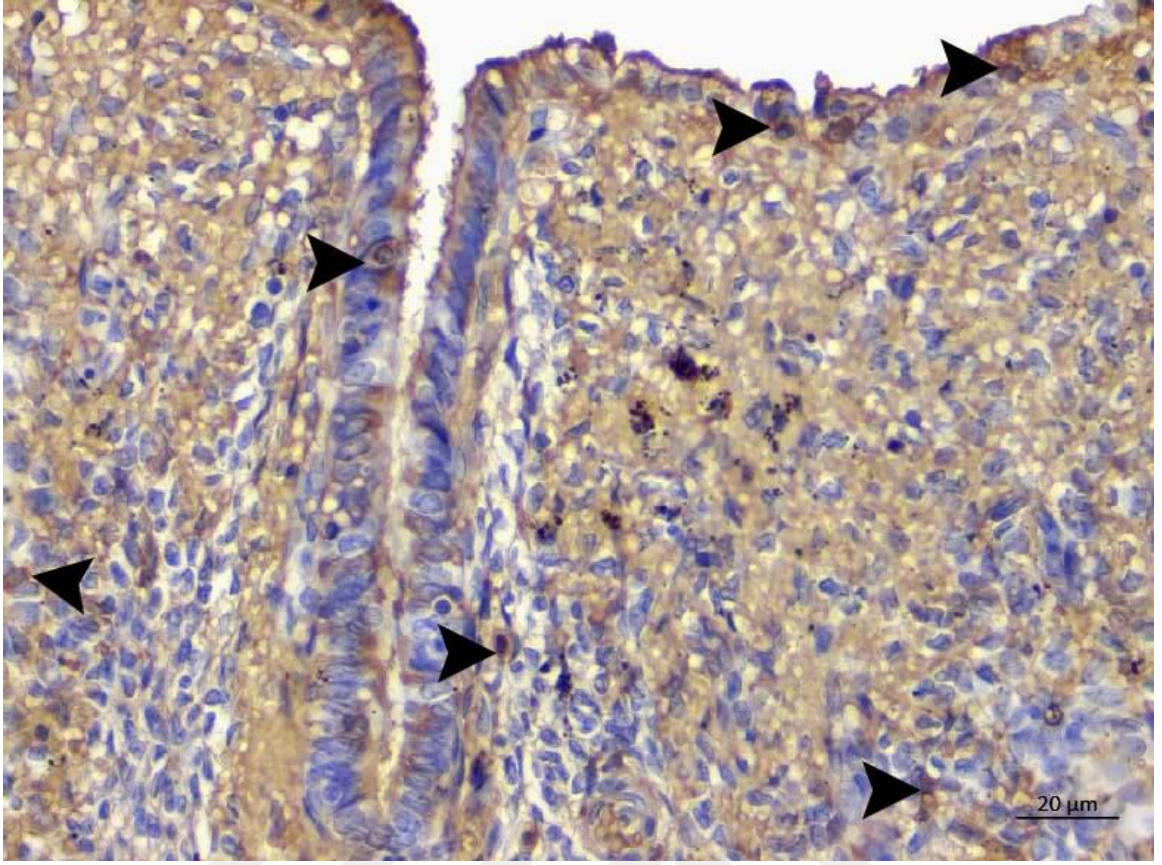
Pozitif Numune	Yangı tipi	Siklus dönemi	Uterus mukoza Epitellerinde	Makrofajlarda	Uterus Bez Epitelinde
1	Kataral endometrit	anöstrus	++	++	++
2	Sağlıklı görünümlü	diöstrus	+++	-	+
3	Sağlıklı görünümlü	anöstrus	+	-	-
5	Kataral endometrit	anöstrus	+	+	+
7	Purulent endometrit	proöstrus	+	+++	++
8	Sağlıklı görünümlü	anöstrus	+	-	+
12	Kataral endometrit	proöstrus	+	+++	+
13	Purulent endometrit	proöstrus	+	+	+
14	Sağlıklı görünümlü	diöstrus	++	-	-
16	Kataral endometrit	proöstrus	+	++	-
20	Kataral endometrit	östrus	++	++	++
22	Kataral endometrit	östrus	+	+++	+
24	Sağlıklı görünümlü	proöstrus	+	-	-
25	Kronik endometrit	diöstrus	+	++	+
30	Sağlıklı görünümlü	anöstrus	++	-	-
34	Kronik endometrit	östrus	+++	+++	+++
35	Kronik endometrit	anöstrus	+++	+++	+++
42	Purulent endometrit	proöstrus	++	++	++
45	Kataral endometrit	diöstrus	+	+	+
47	Purulent endometrit	anöstrus	++	+++	+++
48	Kronik endometrit	östrus	+++	++	++
53	Kronik endometrit	proöstrus	++	+++	++
55	Kataral endometrit	proöstrus	++	+++	+++
58	Kataral endometrit	proöstrus	++	+++	++
65	Kataral endometrit	östrus	++	+++	++
67	Kronik endometrit	proöstrus	++	+++	+++
74	Sağlıklı görünümlü	diöstrus	++	-	++
76	Purulent endometrit	diöstrus	++	+++	++
77	Kronik endometrit	östrus	+++	+++	++
78	Sağlıklı görünümlü	proöstrus	+	-	+
81	Kataral endometrit	proöstrus	+	++	+
85	Purulent endometrit	diöstrus	++	++	+
93	Purulent endometrit	proöstrus	+	+++	+

Yapılan immunohistokimyasal incelemeler sonrasında, 11 adet kataral endometritisli, 7 adet purulent endometritisli, 7 adet kronik endometritisli ve 8 adet sağlıklı görünüme sahip uterusu immunhistokimyasal olarak CHV-1 antijeni pozitif olarak tespit edildi. Tüm incelemelerde dikkati çeken, 13 adet kataral endometritisli uterusun 11'i, 9 adet purulent endometritisli uterusun 7'si, 7 adet kronik endometritisli uterusun 7'si Uterus mukoza epitelinde, uterus bez epitelinde ve makrofajlarda farklı yoğunluklarda pozitiflik belirlendi. Sağlıklı görülen uterus dokularında bu pozitiflik daha hafif veya orta düzeylerde gözlenirken özellikle kronik metritisli uterus dokularında daha şiddetli pozitiflik tesbit edildi. Siklus dönemine göre incelendiğinde 46 adet proöstruslu uterusun 13'ü, 12 östruslu uterusun 6'sı, 31 diöstruslu uterusun 7'si ve 11 anöstruslu uterusun 7'si CHV-1 antijeni pozitif olarak tespit edildi. Yapılan araştırmalar sonucunda uterusun seksüel siklunun ve endometrit tipinin (kronik endometrit hariç) CHV-1 hastalığının görülmesiyle anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığı tespit edildi. Uterus tüm yangı tiplerinde pozitiflik belirlense de kronik endometrit olgularının tamamında pozitiflik görülmesi bize kronik olaylarda CHV 1 enfeksiyonu olma olasılığının daha fazla olduğunu ispatlamaktadır (Şekil 4.18-22).



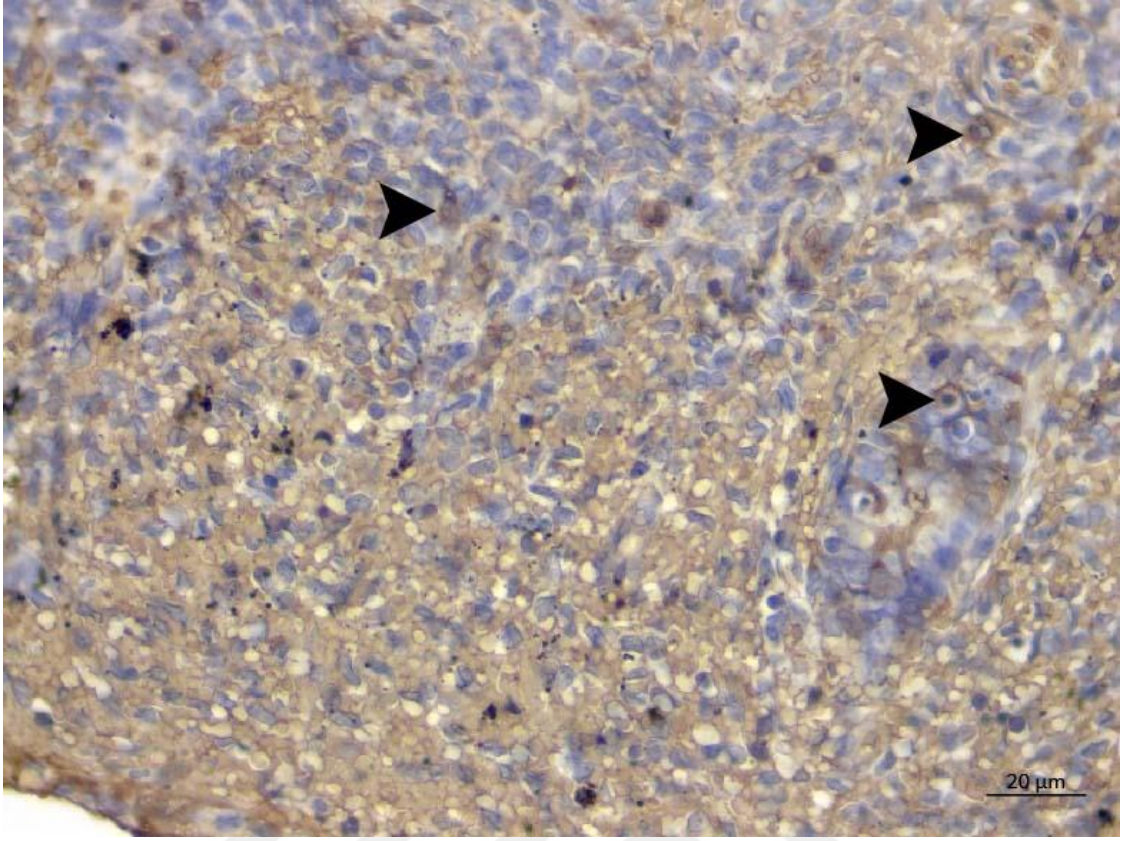


**Şekil 4.18.** Protokol no;65, Köpek uterus, CHV-1 antijeni mukoza epitelinde, makrofajlarda, uterus bez epitelinde intrastoplazmik pozitif boyanma (okbaşları), IHC-P, Bar: 20µm.

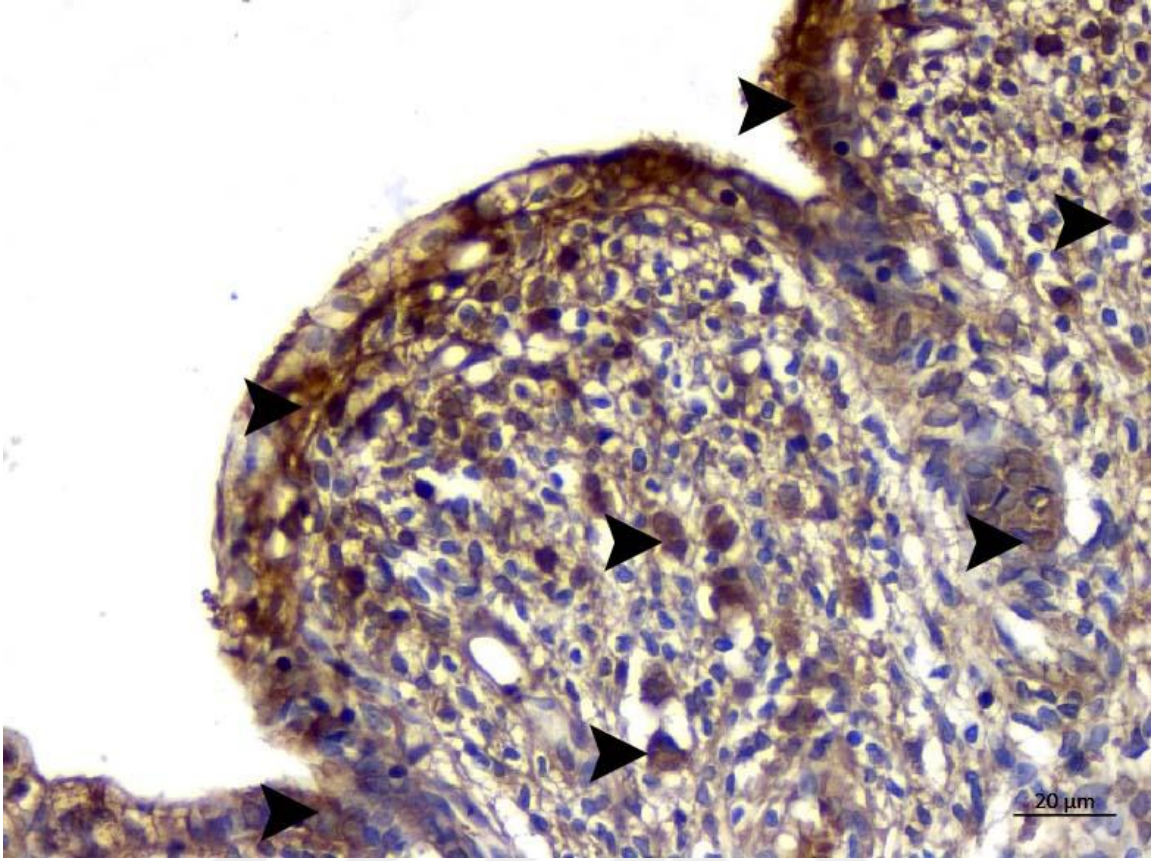


**Şekil 4.19.** Protokol no;65, Köpek uterus, CHV-1 antijeni mukoza epitelinde, makrofajlarda, uterus bez epitelinde intrastoplazmik pozitif boyanma (okbaşları), IHC-P, Bar: 20µm.



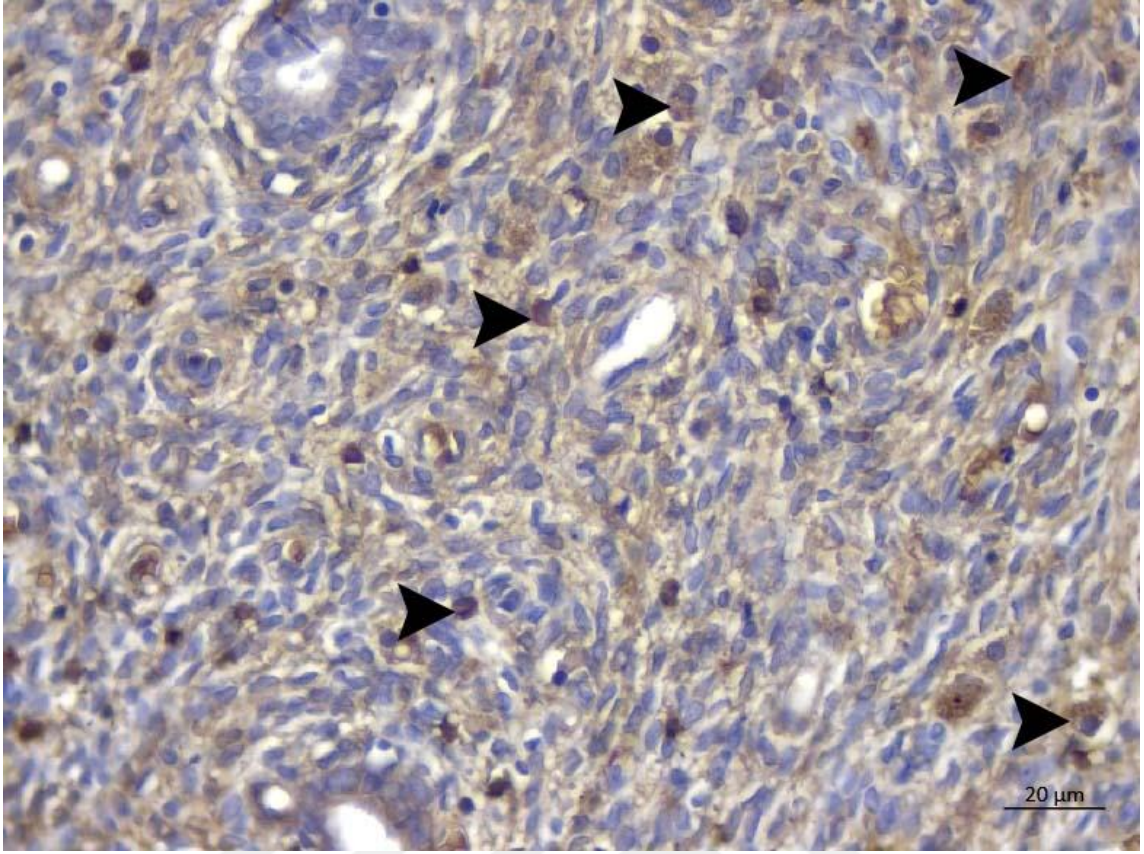


**Şekil 4.20.** Protokol no;65, Köpek uterus, CHV-1 antijeni uterus bez epitellerinde intrastoplazmik pozitif boyanma, IHC-P, Bar: 20µm.



**Şekil 4.21.** Protokol no;65, Köpek uterus, CHV-1 antijeni mukoza epitelinde, makrofajlarda, uterus bez epitelinde intrastoplazmik pozitif boyanma, IHC-P, Bar: 20µm.





**Şekil 4.22.** Protokol no;65, Köpek uterus, CHV-1 antijeni makrofajlarda intrastoplazmik pozitif boyanma, IHC-P, Bar: 20µm.

## 5. TARTIŞMA

Canine herpes virüs her yaştaki köpeklerde hastalığın sebebidir. 1960'ın ortalarında tanımlanan bu virüs erişkinlerde önemli solunum ve genital sistem hastalıklarına yol açarken; yavrularda ölümlü sonuçlanabilen fatal hemorajik hastalığına neden olmaktadır.<sup>35</sup> Hastalık çoğunlukla subklinik seyretmektedir. Enfeksiyonun akut evresi aşıldıktan sonra etken organizmada latent olarak kalabilmektedir. Bağışıklığın düştüğü durumlarda etken aktif hale gelerek gerek sekonder olarak gerekse doğrudan bir hastalık sebebi olabilmektedir.<sup>59</sup> İlk kez yavru köpeklerin fatal hemorajik etkeni olarak tanımlanan canine herpes virüs -1, alfaherpesviridea ailesindedir.<sup>3</sup> Alfaherpesvirüs ailesinin bir üyesi olan CHV-1, feline herpesvirüs-1 ve phosid herpesvirüs-1 antijenik yakınlığı bulunmaktadır. Ayrıca bu türün bovine herpes virüs-1 ve equine herpes virüs ve herpes simpleks<sup>1,2</sup> ile de yakın ilişkisi bulunmakta olup, bu türlerin oluşturduğu enfeksiyonlarla benzer patogeneze sahiptirler.<sup>54, 55, 56</sup>

CHV-1 enfeksiyonunun gelişmesinde çeşitli faktörler ön plana çıkmaktadır. Enfeksiyonun oluşumunda ve şiddetinde etkenin kendi virülansı ve patojenitesi ile beraber çevresel etmenler de rol almaktadır. Virüs zayıf karakterli bir antijen olduğundan buna karşı gelişecek immunojenik yanıtta oldukça zayıftır. Ayrıca bu antijene karşı oluşturulan antikorlar uzun ömürlü olmayıp, etkili cevap oluşturamamaktadır.<sup>15, 57, 58</sup> Canine herpes virüs vücuda girip enfeksiyon oluşturabilirse 1 haftalık bir inkübasyonun ardından ilgili (akciğer, uterus, vagina, göz vs.) dokularda lezyon oluşumuna yol açar. Şayet iyileşme sağlanırsa çeşitli dokularda etken latent halde varlığını sürdürür. Virus daha çok oronazal mukoza ve genital mukoza membranlarında latent olarak yerleşebilmektedir. Ayrıca nöral dokularda da latent olarak bulunabildiği bildirilmiştir.<sup>8,27</sup> Bağışıklığın baskılandığı durumlarda etken tekrar replike olup, hastalığa yol açabilir. Virüse bağlı etmenler dışında hayvanın yaşı, ırkı,

cinsiyeti, bulunduğu ortam ve beslenmesi de hastalığın ortaya çıkmasını etkilemektedir.<sup>52, 59, 60</sup>

Enfeksiyonda yaş oldukça önemlidir. Özellikle yeni doğanlarda hastalık mortalitesi oldukça yüksek olup, %100'lere kadar yükselebilmektedir. Bu durumda yavruların immun sisteminin yeterince gelişmemiş olması ve termoregülasyon mekanizmalarının yeterince olgunlaşmaması bunları hastalığa karşı duyarı hale getirmektedir.<sup>3,31</sup> Ayrıca düşük vücut sıcaklığının virüs için optimal bir ortam olması hastalığın yavrularda şiddetinin önemli sebeplerinden biridir.<sup>11</sup> Her ne kadar hastalık erginlerde asemptomatik olsa da sıcaklık, kalabalık, nakil, hijyen, yanlış ve yetersiz besleme, gebelik ve hastalık gibi durumlarda immun sistemin zayıflamasına bağlı olarak CHV enfeksiyonu daha ağır klinik belirtilerle kendini göstermektedir.<sup>21, 27, 59</sup>

Canine herpes virüs enfeksiyonu erişkinler arasındaki yaş farklarına bağlı olarak da değişkenlik göstermektedir. Yeşilbağ ve ark. (2012) en yüksek seropozitiflik oranının 4 yaş köpeklerde olduğunu bildirmiştir. Şahna ve Aslan, (2012) ise, seropozitiflik oranının yaşla birlikte arttığı ve en yüksek oranda (%64.7) 5 yaş köpeklerde olduğunu belirtmişlerdir.<sup>61,62</sup>

Canine herpes virüs her ne kadar yaşa bağlı olarak şiddet ve prevalans farkı gösterse de cinsiyete ve ırka bağlı olarak da farklılık oluşturmaktadır. Özellikle ülkemizde yapılan bir çalışmada dişi ve erkek köpeklere arasındaki oran kıyaslanmış (Dişi %47.2 ve erkek %51.2) erkek köpeklerin dişi köpeklere nazaran daha duyarlı oldukları görülmüştür.<sup>20,61,62</sup> Ancak bu çalışmalara benzer veya aksine sonuçların bulunduğu çalışmalarda literatürde yer almaktadır. Ronsse ve ark. (2002) seropozitiflik oranının erkeklerde dişilerden daha yüksek olduğunu ve bu farkın istatistiki olarak anlamlı olduğunu tespit etmiştir.<sup>63</sup> Nöthling ve ark. (2008) seropozitiflik oranını dişilerde %23.8 erkeklerde %17.4; Yeşilbağ ve ark. (2012) bu oranları dişilerde %46.8

erkeklerde ise %44.7 olarak bildirmişlerdir. Şahnn ve Aslan, (2012), dişilerde %25.8 erkeklerde ise %24.2 seropozitiflik elde etmişlerdir. <sup>61, 62, 64</sup>

Yine ülkemizdeki bir başka çalışmada Canine Herpes Virüsün ırklar arasındaki farklar gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda canine herpes virüs enfeksiyonun ırka göre ciddi farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu çalışmada (Alman Kurt köpeklerinde CHV-1 seropozitiflik oranı %2.5 (1/40) iken Sivas Kangal köpeklerindeki seropozitiflik oranı %41.8 (23/55) olarak belirlendi.) sivas kangallarının alman kurt köpeklerine göre canine herpes virüs enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olduklarını göstermektedir. Yeşilbağ ve ark. (2012) bu ırktaki pozitiflik oranını %43.7 olarak; Sivas Kangal köpeklerindeki seropozitiflik oranını ise %41.8 olarak saptanmıştır. <sup>61, 62</sup>

Hastalık etkeni doğal ortamda oldukça yaygın bulunmakta ve kolayca yayılmaktadır. Bulaşma daha çok oronazal yolla olmaktadır. Ancak veneral ve transplasental yolla da bulaşma olabilir.<sup>31</sup> Virüs oronasal ve ya vaginal mukozaya penetre olur. Virüs mukozal membrana tutunduktan sonra buradaki hücrelerde replike olur. Burada şekillenen yangı elemanlarından özellikle makrofajlarca yayılım gösterir. Lokal lenfoidler virüslerin çoğaldığı öncül dokulardandır. Lenfoidlerde replike olan etken kana karışarak viremi safhasını oluşturur. Virüsün en çarpıcı etkisi damar endotellerinde olmaktadır. Endotel hücrelerine affinite duyan virüs bu hücrelerde nekroza ve dolayısıyla damar hasarına yola açmaktadır. Nekrotik vaskülit ve akabinde gelişen tromboz ve hemorajilerde ilgili organ ve dokulardaki patolojik değişikliklerin sorumlusudur.<sup>65</sup> Viremi safhasının ardından etken bir süre daha dalak, karaciğer, akciğer, böbrek ve lenf nodlarında varlığını sürdürür. Bu organ ve dokularda akut enfeksiyon sonrası lezyonlar şekillenir. Akut enfeksiyon esnasında ya ölüm kaçınılmaz olur ya da enfeksiyon atlatıldıktan sonra lenf nodülleri, mukozal membranlar veya nöral dokularda

latent olarak kalmaktadır. Virüsün patogenezinde izlediği bu yol diğer DNA grubu viral etkenlerle benzerlik göstermektedir.<sup>3,27</sup>

Canine herpes virus birçok ülkede varlığı bildirilmiş ve dünyada enzootik olarak seyretmektedir. Canine herpes virus gerek evcil hayvanlarda ve gerekse vahşi köpeklerde varlığını sürdürse de evcil köpeklerdeki enfeksiyon varlığı, sokak köpeklerinkine oranla bir hayli düşüktür. Yapılan bir takım serolojik çalışmalarda evcil köpeklerdeki canine herpes virüs prevalansı %30 olarak bulunmuşken; sokak köpekleri ve köpek çiftliklerindeki hayvanlarda bu oran %100'e kadar çıkmaktadır.<sup>58</sup> Daha önce yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda İngiltere'de %88, Belçika'da %45.8, Norveç'te %80, İsviçre'de %6, Hollanda'da %39.3, Finlandiya'da %81.5, Washinton, USA %6, İran'da %20.7, Güney Afrika'da %22 ve Japonya'da %26.2 olarak kaydedilmiştir. Hastalığın seroprevalansı İngiltere ve finlandiyada bir hayli fazla çıkmıştır. Fransa'da ve Hollanda'da ise orta seviyede çıkmıştır. Güney Afrika, İran ve İsviçre'deki prevalans oldukça düşük çıkmıştır. Ülkemizde ise yapılan az sayıdaki çalışmalar arasında farklılıklar bulunsa da genel olarak Fransa ve Hollanda daki gibi prevalans elde edilmiştir.<sup>15, 63, 64, 66, 67</sup>

Ülkemizde bu enfeksiyon üzerinde yapılan ilk çalışmada Ankara ili ve çevresindeki, kangal köpek çiftliklerinde %71.8'lik seroprevalans elde edilmiştir.<sup>20</sup> Yeşilbağ ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmada Türkiye'deki seropozitiflik oranını virüs nötralizasyon testiyle %29.4 olarak belirlemişken; ELISA ile %39.3 tespit etmişlerdir.<sup>61</sup> Afyon'da sokak köpekleri üzerinde yapılan bir çalışmada %48,8 seropozitiflik bulunmuştur.<sup>20</sup> Şahna ve Aslan (2012) yaptıkları çalışmada CHV prevalansını %25.2 olarak bulmuşlardır.<sup>62</sup> Maalesef ülkemize canine herpes virüs üzerine yapılan çalışmalar bunlarla kısıtlı ve yetersiz olmaktadır. Ancak mevcut çalışmalar çerçevesinde ülkemizdeki durumu değerlendirecek olursak Türkiye'deki

Canine Herpes Virus prevalans Avrupa ülkeleri ortalamasında bir değere yakın olup, orta düzeyde bir prevalansa sahiptir. Bizim çalışmamız tüm bunlardan farklı olarak canlı hayvandan alınan kan örneklerinden değil de ovariohistektomi ile elde edilen dokulardan immunohistokimyasal metodla prevalans belirlendi. Yaptığımız bu çalışma kapsamında canine herpes virüsünün prevalansı %33 olarak belirlendi. Bu haliyle ülkemizde bulunan serolojik prevalans değerlerine yakın bir sonuç elde edildi.

Canine herpes virüs enfeksiyonunun klinik bulguları oldukça çeşitli şekilde ve şiddette seyretmektedir. Gebelik başlı başına bir stres faktörü olup, bu hassas süreç viral enfeksiyonun ortaya çıkmasına mahal vermektedir. Gebelikte oluşan herpes virüs enfeksiyon abort, embriyonik rezorbsiyon veya ölü doğuma yol açmaktadır.<sup>8, 32, 34</sup> Bu durum genellikle vertikal bulaşma ile olmakta ve anaçta infertilite problemlerini beraber getirir. Yaşama tutunan hasta veya 1 ayın altında enfekte olan hayvanlarda fatal hemorajik sendrom gelişir. Bu hastalık çok ağır seyreder, hatta ölümlü son bulur.<sup>33</sup> Gerek abort olan köpeklerde gerekse neonatal dönemde ölen hayvanların nekropsisinde sistemik olarak şiddetli hemorajik bulgular yer almaktadır. Çoğunlukla dalak, akciğer, karaciğer, böbrek, adrenler ve lenfoidlerdeki ödem, hiperemi ve kanama gözlenmektedir. Histopatolojik olarak lezyonun şekillendiği dokularda mononükleer hücre infiltrasyon, hiperemi, hemoraji, vaskülit, dejenerasyon, multifokal hemorajik nekroz, dejenerasyon ve bazen inklüzyon içeren hücrelere rastlanır.<sup>3,32,35</sup>

Erişkinlerde hastalık genelde subklinik bir pronozaya sahiptir. Ancak etkilenen hayvanlarda solunum sistemi enfeksiyonları, üreme bozukluğu ve göz hastalıkları ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup> Solunum sistemi etkilendiği durumlarda özellikle bronş ve bronşiyollerde etken tutulumu söz konusudur. Klinik olarak solunum güçlüğü, burun akıntısı gibi tipik pnömoni belirtileri gözlenmektedir. Makroskopik olarak trakeya ve bronşlarda köpüklü sekresyon birikimi; parankimde ödem, amfizem ve hafif konsolide

alan varlığından söz edilir. Histopatolojisi intersitisyel pnömonin bulgularını taşımakta olup; bronş, bronşiyollerde hiperplazi, lenfoid hiperplazi, intersitisyumda ödem, hiperemi, hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonları gözlenir.<sup>5</sup> Sinir sistemi tutulumu da göz ardı edilmeyecek düzeyde olup, meningoensefalit ve perifer sinirlerde ganglionöritis gözlenmektedir.<sup>25,68</sup> Genital sistemdeki enfeksiyonlarda papuloveziküller şekillenir. Ayrıca vaginal hiperemi ve hiperplastik lenfoid folliküller de göze çarpar. Bu lezyonlar genellikle reproduktif bozuklukları sonrasında gelişmektedir. Söz konusu bu bölgelerdeki mikroskobik bulgular da epitel dejenerasyonu, nekrozu ve hiperplastik oluşumlar bulunmakta olup, aynı zamanda yangı hücre infiltrasyonları da gözlenmektedir.<sup>2,7,33</sup> Yine erişkin köpeklerde canine herpes virüse bağlı oküler rahatsızlıklar da meydana gelebilir. Özellikle herpes keratitise neden olur. Yaygın bir şekilde karşılaşılan bir durum olarak sekonder enfeksiyonlar, keratokonjunktivit gelişebilir.<sup>69</sup> Köpeklerde farklı organ ve yapılarda herpesin sebep olduğu bu rahatsızlıklar viremi ile ateş, halsizlik, depresyon, abdominal kramp gibi klinik belirtilerle gözlenmektedir. Şiddetli viremi evresini atlatamayan hayvanlarda ortalama 3 gün içerisinde ölüm şekillenir.<sup>5, 32, 35, 52</sup>

Çalışmamızda erişkin hayvanlar baz alınarak bunlarda oluşan patolojik değişiklikler incelendi. Canine Herpes virüs enfeksiyonu erişkinlerde oluşturduğu solunum ve genital sistem enfeksiyonları ile öne çıkmaktadır. Çalışmamızda canine herpes virüs etkeninin genital organda oluşturduğu patolojik bulgular araştırıldı. Farklı inceleme yöntemlerle kapsamlı bir şekilde yapılan bu araştırmada hastalığın etiyolojisi, patogenezi, epidemiyolojisi gibi önemli yönleri aydınlatılmaya çalışıldı. Bu amaçlar çerçevesinde çalışma materyali olarak Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, hayvan hastanesi, Erzurum Büyük Şehir belediyesi hayvan barınağı ve Erzurum ili özel

veteriner kliniklerindeki köpeklerden ovario-histerektomi ile elde edilen uterus dokuları kullanıldı.

CHV hastalığının tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Laboratuvar teknikleri dışında iyi bir anemnez ve klinik belirtiler tanıya yardımcı olur. Ancak kesin tanı için laboratuvar tahlilleri gerekir. Tanı için yaygın olarak serolojik metodlar tercih edilmektedir. Bu yöntemlerinden sıklıkla kullanılanları immunfloresan, hemaglütinasyon, nötralizasyon ve ELISA'dır.<sup>57,70</sup> Hastalığın tanısını koymak için yavrulardan adren, böbrek, dalak, karaciğer, akciğer ve lenfoid nodlar kullanılmaktadır. Kan, taze doku ve organ swapları yapılacak analize uygun olarak laboratuvara sevk edilmelidir. Erişkinlerde ise oral ve ya nasal mukozal akıntı ve genital sekreatuar teşhis materyali olarak değerlendirilmektedir. PCR, İn-situ hybridization, elektron mikroskobu ve hücre kültürü gibi daha ileri teknikler kullanılarak ta teşhis konulabilir. En sık kullanılan iki serolojik yöntemler olan ELISA ve nötralizasyon metodları arasında yapılan karşılaştırmada ELISA'nın nötralizasyon testine göre daha güvenilir olduğu bildirilmiştir.<sup>70, 71</sup> Ancak Reading ve Field ve Nöthling ve ark. (2008) Nötralizasyon testinin ELISA'ya benzer duyarlılık gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak yine de PCR'ın latent dönemde bile güvenilir sonuç verdiği söylenebilir.<sup>27, 57, 64</sup>

Çalışmamızda hastalığı patolojik olarak daha ayrıntılı gözlemleyebilmek amacıyla hematoksilen-eozin ve giemsa boyamaları yapılmıştır. Bu boyamalar sayesinde uterus dokusundaki mikroskobik değişiklikler kaydedildi. Hematoksilen eozin boyaması ile öncelikli olarak uterusun bulunduğu siklus evresi tespit edildi. Böylece bu siklus evresinde fizyolojik olan değişikliklerin patolojik olarak şekillenen bulgularla karıştırılmasının önüne geçildi.

Histopatolojik bakıda proöstrus evresinde; endometriyumda vaskülarizasyon, hiperemi, hafif hemoraji ve parabazal hücre deskuamasyonları gözlemlendi. Özellikle hücre



döküntüleri giemsa boyama ile daha belirgin gösterildi. Ayrıca uterus bezlerinde proliferasyon ve myometriyumda ödem olduğu tespit edildi. Bu şekilde erken ya da geç proöstrus evresinde olan köpeklerin oranı %46 olarak belirlendi. Bunun %43'ündeki ( hayvanların 20 adedi) bulgular oldukça şiddetli gözlemlendi.

Östrus evresinde uterus lümeninde bir hayli fazla olan hücre döküntüleri giemsa ile gösterildi. Ayrıca bu evrede myometriyumdaki hiperplazi ve epitel hücre proliferasyonları hematoksil-eozin boyaması ile gözlemlendi. Çalışmamızda bu durumdaki uterusların oranı %12 olarak kaydedildi. Östrus evresindeki hayvanların %41'inde (hayvanların 5 tanesinde) metrit tespit edildi. Metritli hayvanlarda nötrofillerin varlığı önemli bir bulgu olduğu saptandı.

Diöstrus evresinde atrofiye endometriyumdaki uterus bezlerinde yoğun proliferasyon, hiperemi ve hafif hemorajiler gözlenmiş olup, bu evre de öncekilerine kıyasla oldukça fazlaca mononükleer ve nötrofil lökositlere rastlandı. Çalışmamızda yer alan hayvanların %31'nin diöstrus döneminde oldukları belirlendi.

Anöstrus evresinde endometriyumdaki bezlerin sayısında azalma ve epitelizasyondaki artış öne çıkmaktaydı. Lümeninde döküntü oldukça az kısmen süperficial ve bazal hücre ve eseri miktarda da nötrofil lökosit varlığı gözlemlendi. Numunelerimizin %11'nin anöstrus döneminde olduğu belirlendi.

Histopatolojik olarak incelenen ve siklus evresi belirlenen uteruslardan endometrit şekillenenler kendi içinde patolojik açıdan kataral endometrit, purulent endometrit ve kronik non-purulent endometrit şeklinde sınıflandırıldı. Örneklerimiz toplamının %29'unda endometrit olgusu tespit edildi.

Lamina propriyasında hiperemi, ödem, hafif hemoraji, nötrofil lökositler ve az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenirken, lümen de kataral eksudatın ve

hücre döküntülerinin bulunduğu uteruslar kataral endometrit olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme içerisinde yer alan uterusların oranı %13 olarak belirlendi.

Lamina probriyasında nötrofil lökositler ve mononükleer hücre infiltrasyonu, uterus bezlerinin lümeninde nötrofil lökosit ve deskuame epitellerin bulunduğu ve uterus lümeninde yoğun nötrofil ve bir miktar mononükleer hücre infiltrasyonu ile epitel döküntülerinin yer aldığı purulent içerik taşıyan uteruslar purulent endometrit olarak değerlendirildi. Tüm materyallerimiz içinde purulent endometrit olan uterusların oranı %9 olduğu görüldü.

Mikroskopik bakıda lamina probriyada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, atrofik uterus bezleri ve polipoid hiperplazi ile yer yer bağ doku artışının rastlandığı, makroskopik gözlemlerde ise uterus duvarında kalınlaşma ve kıvamca sertleşmenin olduğu uteruslar kronik nonpurulent endometrit olarak değerlendirildi. Çalışmamızdaki kronik nonpurulent endometritli uterusların oranı %7 olarak bulundu.

Toplanan 100 numunenin histopatolojik değerlendirilmesinde %29'u endometritli bulundu. Bu gözlem neticesinde Canine herpes virüs araması yapılacak dokuların ön izleme mahiyetinde bir inceleme yapıldı. Canine herpes virüsün tanısında klinik ve makroskopik bulgular önem arz etmektedir. Ancak mikroskopik inceleme bir adım daha ileri olup, kapsamlı bilgi vermektedir. Histopatoloji sadece tanı konulmasında yardımcı olmakla kalmayıp, hastalıkta mikroskopik düzeyde oluşan değişikliklere de katkı sağlaması amaçlandı.

Canine herpes virüsün tanısında histopatolojik bulgu yeterli olmadığından daha spesifik bir sonuç için immunohistokimyasal inceleme yapıldı. İmmunohistokimyasal inceleme ile antijenin dokudaki varlığı daha spesifik bir biçimde tespit edildi.

İmmunohistokimyasal incelememizde %33 oranında Canine Herpes Virüs varlığı saptandı. Ayrıca önceden patolojik olarak kataral, purulent ve kronik nonpurulent

şeklinde sınıflandırdığımız olgularda immun pozitifliklerine göre skorlanarak tablo halinde hazırlandı.

Histopatolojik inceleme ile %29 oranında endometrit bulunmuşken; İmmunohistokimyasal muayenede %33 oranında Canine herpes virüs tespit edildi. İmmunoperoksidaz sonuç, histopatolojiye göre daha kesin bir sonuç verdiği göz önünde bulundurulursa histopatolojik olarak herhangi bir patolojik bulgunun yer almadığı sağlıklı dokularda da canine herpes virüs varlığından bahsedebiliriz. Daha önce canine herpes virüsün subklinik olabileceğini bildirilmişti. Bu nedenle çalışmamızla uyumlu olduğu görülmektedir. Ayrıca tanı için histopatolojik bulguların her ne kadar sonuca yardımcı olsa da kesin bir netice vermediğini belirtebiliriz.

İmmunohistokimyasal değerlendirmemizde kataral endometritli hayvanların 11 adedi (%84.6) canine herpes virüs antijenine pozitiflik gösterdi. Purulent endometritli hayvanların 7 adedinde (%77.7) immun pozitif tespit edildi. Kronik nonpurulent endometritli hayvanların ise 7 tanesinde (%100) Canine herpes virüs varlığı saptandı. Sağlıklı histolojiye sahip uterusların ise 8 tanesinde (%11.2) canine herpes virüs pozitifliği görüldü. Elde ettiğimiz bu veriler ışığında mikroskopik bakıda kronik nonpurulent endometris tablosu barındıran uteruslarda canine herpes virüs varlığının olabildiğince fazla olabileceği sonucunu çıkartabiliriz. Bu yolla kataral endometritli hayvanlarda da canine herpes virüs varlığının önemli düzeyde olabileceği kanatine varılmıştır. Ayrıca purulent endometritli hayvanlarda canine herpes virüs antijenin bulunma ihtimalinin bir hayli yüksek olabileceğini söylenebiliriz. Bir diğer açıdan sağlıklı histolojik yapıda görünebilen uterus dokularında da az oran da da olsa canine herpes virüsün bulunabileceği ve subklinik seyir gösterebileceği tezini ortaya koyabilir. Her ne kadar bu kanıları öne sürebilsek de kronik endometrit dışında diğer endometrit tipleri ile canine herpes virüs varlığı arasında kesin bir ifade ile anlamlı ilişki olduğunu

diyemeyiz. Uterusun tüm yangı tiplerinde antijen pozitif verse de kronik endometritli olgularının tamamının pozitif sonuç vermesi, kronik endometritli durumlarda Canine herpes virüs varlığının olma ihtimalinin daha yüksek olacağını söylenebilir.

İmmun pozitiflikler uterus mukoza epitelinde, uterustaki makrofajlarda ve uterus bez epitelinde görüldü. Uterus mukoza epiteli, makrofajları ve bez epitelinin immün yanıtı karşı oluşturdukları yanıt değerlendirilecek olursa uterus makrofajlarında canine herpes virüs yoğunluğu ilk sırada gelmektedir. Bunun ardından mukoza epitel hücresi ve daha az olarak uterus bez epiteli antijen yoğunluğu göstermektedir. Histokimyasal bulgularımızda etkenin organın belirli hücrelerinde yer alma oranları sıralandığında en çok makrofajlarda bulunduğu sonucuna erişebiliriz. Bunun akabinde mukoza epitel hücrelerinde ve daha az oranda da bez epitel hücrelerinde var olabileceklerini belirtebiliriz. Önceden etkenin patogenezinde bahsederken virusun mukozal membranlara affinite duyduklarını ve etkenle organizmanın mücadelesinde virüsün fagositik hücrelerle yayılım gösterebildiğine değinmiştik. Bu literatür bilgilerini destekler bir durumun çalışmamızda belirlediğini söyleyebiliriz. Çalışmamızda da en çok makrofajlarda ve mukoza epitelinde bulunması hem bu mevcut kanıyı desteklemekte hem de enfeksiyonun süreci hakkında bize bilgi sunmaktadır. Söz konusu dokularımızda çoğunluk makrofajlarda virüslerin yoğunluk göstermesi organizmada etkene karşı bir mücadele geliştiğinin göstergesidir. Ayrıca sağlıklı dokulardaki antijen varlığı ise bir bakımdan etkenin latent durumundan bizi haberdar edeceğini düşündürmektedir.

İmmunohistokimyasal veriler doğrultusunda siklus dönemine göre antijen varlığı incelendiğinde proöstruslu hayvanların %28.2'sinin (13/46) antijen barındırdığı söylenebilir. Östruslu hayvanların %50'sinin (6/12) canine herpes virüsle enfekte olduğu görüldü. Diöstrusta bulunan hayvanların %22.5'i (7/31) herpes virüs

taşımaktadır. Anöstrüslü hayvanların ise %63.6'sının (7/11) canine herpes antijenine karşı pozitif sonuç verdiği görüldü.

İmmunohistokimyasal bulgularımızda anlamlı bir sonuç bulunabilmesi için histolojik olarak siklus evrelerini belirlediğimiz dokularda anöstrüslü hayvanlarda canine herpes virüs varlığı olabildiğince yüksek çıktı. Bunu 2. sırada östrus evresi takip etti. Proöstrus döneminde de canine herpes antijenin varlığı göz ardı edilemeyecek düzeyde bulundu. Canine herpes virüs varlığının en az olarak proöstrus safahasında rastlanabileceği görüldü. Bu bulgular ışığında anöstrus evresindeki hayvanların canine herpes daha yatkın olabileceği sırasıyla östrus, diöstrus ve proöstrus evrelerinde antijen duyarlılık olabileceği kanısını ortaya atabiliriz. Ancak yine de histopatolojik ve immunohistolojik bulgular arasında bir bağlantı kuracak olursak uterusun içinde bulunduğu seksüel siklus evresi ile Canine herpes virüs varlığı arasında kesin bir ilişki olduğunu belirtmek zor olmaktadır.

Hayvanın içinde bulunduğu siklus dönemi, patolojik bulgusu ve etkenin bulunduğu doku hücreleri tespit edilerek tablo haline getirildi. Bu tablo analizinde immunohistokimyasal pozitiflik şiddetli olarak kronik endometritli hayvanda görüldü. Sonra purulent endometrit bu yoğunluğu takip etti. Bunun ardından ise kataral endometritli uteruslar son olarak yer bulmaktadır. Sağlıklı histolojik yapıdaki uterusların immun pozitifliği ise en hafif düzeyde kendini göstermiştir. En az immun pozitifliğin gözleendiği sağlıklı uterus dokusundaki immun pozitiflik genellikle hafif ve orta düzeydeki skorlamaya konulmuştur. Fakat etkenin herhangi bir patolojik bulgu göstermese de vücutta yerleşebileceğini göstermektedir.

Hastalık etkenin viral olması nedeniyle etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Ancak antiviral olan asiklovirin tedavide kısmen başarılı olduğu bildirilmiştir. Hastalık subklinik seyir gösterdiğinde zaten herhangi bir uygulama gerekmezken; solunum,

genital ve oküler rahatsızlıklarda semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Virüs etiyojisi ve patogenezi hakkında yeterli çalışma olmadığı için hastalık sürecinde izlenecek etkili bir yöntem bulunmamaktadır.<sup>24, 50</sup>

Hastalığın etkin bir tedavisi bulunmadığı için koruma yöntemleri ciddiye alınmalıdır. Hastalığın önüne geçmek tedavisinden daha önemlidir. Bu sebepten enfeksiyonun oluşmasında rol oynayan faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle gebelik sürecinde gerek anne ve gerekse yavru sağlığı için hijyen kurallarına uyulmalıdır. Barınma ve beslenme koşulları iyileştirilmelidir. Stres durumlarından kaçınılmalıdır. Doğal olarak gelişebilecek stres koşullarında ise immün sistemin desteklenmesi yerinde olur. En önemli korunma yöntemi ise aşı uygulanmasıdır. Koruma için koitustan 10 gün sonra ve gebeliğin 6. haftasında ise 2. 'si olmak üzere toplam 2 doz aşı uygulaması tavsiye edilmektedir. Böylece hem anne sağlığı hem de yavru sağlığı açısından yararlı olmaktadır. Aşılama her gebelik döneminde tekrarlanmalıdır.<sup>42,72</sup> Yavrular için çok önemli sonuçları olan bu hastalıktan korunmada yavruların anne sütünden olabildiğince istifade edebilmeleri gerekmektedir.<sup>18</sup>

## **5.2. Sonuç ve Öneriler**

Canine herpes virüsün etiyojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, klinik, makroskobik ve mikroskobik bulguları hakkında genel bilgi verildi. Ayrıca tanı, tedavi ve korunma yöntemlerinden bahsedildi. Her yönüyle literatür derlemeleri yapılarak ele alınan canine herpes virüsün önemi vurgulandı. Gerek doğrudan köpeklerin sağlığı gerekse dolaylı olarak halk sağlığında rolü olan bu hastalık üzerinde durulması gerektiğinden bu çalışmaya ihtiyaç duyuldu.

Solunum ve genital enfeksiyonları ile ön plana çıkan ayrıca yavrularda ölümcül seyreden canine herpes virüsün erişkinlerdeki genital organlarda ortaya çıkardığı patolojik değişiklikler incelendi ve epidemiyolojik açıdan prevalansı belirlendi.

ovariorrektomi ile tedarik edilen materyallerin siklusları ve uterus yangı tipleri histopatolojik olarak belirlenip, daha sonra immunohistokimyasal olarak canine herpes virüs varlığının gösterilmesiyle tamamlanan bu çalışma, hem CHV enfeksiyonu için bu derece kapsamlı yapılan ilk çalışma olmakta hem de farklı parametrelerle (siklus evresi, uterus yangı tipleri) enfeksiyon arasında ilişki kurulmasına olanak sağlamaktadır. Bu çalışma ile ülkemizde daha önceden kullanılmayan, yaygın olarak kullanılan serolojik yöntemlerin dışında patolojik bir yöntemle prevalans belirlenmesi yapıldı ve bu teknik ile ülkemizdeki canine herpes virüs prevalansı %33 olarak belirlendi. Böylece ülkemizde daha önceden az sayıda yapılan CHV prevalans çalışmalarına yakın bir sonuç bulundu. Ayrıca bu çalışma ile immunohistokimyasal metodun söz konusu virüsün tanısındaki güvenilirliği görüldü. Çalışmamız sonucunda östrus siklus evrelerinin enfeksiyon ile ciddi bir ilişkisi olmadığı görüp, bir diğer açıdan enfeksiyonun uterus yangı tipiyle de önemli bir ilişkisi olduğunu söylemesek de kronik metritli hayvanlarda CHV varlığının olma ihtimalinin yüksek olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışma neticesinde canine herpes virüsün genital organdaki varlığı (prevalans), siklus evresi ve uterus yangı tipleri ile ilişkisi gözlemlendi. Elde edilen korelasyonlar neticesinde canine herpes virüs varlığının göz ardı edilmeyecek seviyede olduğu ve organizma üzerinde önemli sonuçları olan bir etken olduğu görüldü. Böylece çalışmamızın mevcut literatüre katkı sağlayacağına ve Veteriner Hekimlikte bu hastalığın önemini vurgulama konusunda başarılı olacağına inanmaktayız.

Bu sonuçlarla CHV-1 enfeksiyonun hakkında daha fazla araştırılmasını ülkemizde aşılama protokolünün alınması gerektiği kanaatine varılmıştır. Bu araştırma ile ilimizde CHV-1 enfeksiyonun prevalansı belirlenerek literatüre katkı sağlamaktadır.





## KAYNAKLAR

1. Greene CE, Carmichael LE. Canine herpesvirus infection. *Infectious diseases of the dog and cat*, 2006, 4: 48-54.
2. Ronsse V, Verstegen J, Onclin K, Farnir F, Poulet H. Risk factors and reproductive disorders associated with canine herpesvirus-1 (CHV-1). *Theriogenology*, 2004, 61(4): 619-636.
3. Carmichael LE. Clinical and pathologic features of a fetal viral disease of new born pups. *American Journal Of Veterinary Research*, 1965, 26, 803-814.
4. Prydie J, Harrison MJ, Graham J. Isolation of a canine herpes virus. *Veterinary Record*, 1966, 79 (22): 660-661.
5. Karpas A, Garcia FG, Calvo F, Cross RE. Experimental production of canine tracheobronchitis (kennel cough) with canine herpesvirus isolated from naturally infected dogs. *American journal of veterinary research*, 1968, 29 (6): 1251-1257.
6. Ledbetter EC, Riis RC, Kern TJ, Haley NJ, Schatzberg SJ. Corneal ulceration associated with naturally occurring canine herpesvirus-1 infection in two adult dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2006, 229 (3): 376-384.
7. Hashimoto A, Hirai K, Suzuki Y, Fujimoto Y. Experimental transplacental transmission of canine herpesvirus in pregnant bitches during the second trimester of gestation. *American journal of veterinary research*, 1983, 44 (4): 610-614.
8. Hashimoto A, Hirai K, Yamaguchi T, Fujimoto Y. Experimental transplacental infection of pregnant dogs with canine herpesvirus. *American journal of veterinary research*, 1982, 43 (5): 844-850.

9. Krogenæs A, Rootwelt V, Larsen S, Renström L, Farstad W, Lund A. A serological study of canine herpesvirus-1 infection in a population of breeding bitches in Norway. *Acta veterinaria scandinavica*, 2016, 56 (1); 19.
10. Ranjan A. Fading puppy syndrome: An overview. *Veterinary Practitioner*, 2010, 11 (2): 171-3.
11. Carmichael LE, Barnes FD, Percy DH. Temperature as a factor in resistance of young puppies to canine herpesvirus. *The Journal of infectious diseases*, 1969, 669-678.
12. Harrus S, Waner T, Neer TM. Ehrlichia and Anaplasma infections. *GREENE, CE Infectious diseases of the dog and cat. Philadelphia: Elsevier BV Saunders Company*, 227-238.
13. Rootwelt V, Lund A, & Krogenæs A. Herpes virus infection in the dog. A review. *Norsk Veterinærtidsskrift*, 2009, 121: 339-347.
14. McGavin MD, Zachary JF. *Pathologic Basis Of Veterinary Disease*, 4th. Mosby Elsevier, St Louis, Missouri, 2007.
15. Papageorgiou KV, Suárez NM, Wilkie GS, McDonald M, Graham EM, Davison AJ. Genome sequence of canine herpesvirus. *PloS one*, 2016, 11 (5).
16. Reading MJ, Field HJ. A serological study of canine herpes virus-1 infection in the English dog population. *Archives of virology*, 1998, (8): 1477-1488.
17. Tønnessen R, Sverdrup B, Nødtvedt A, Indrebø A. Canine perinatal mortality: A cohort study of 224 breeds. *Theriogenology*, 2012, 77: 1788- 1801.
18. Agerholm JS. *Infection In Neonatal Dogs* (Doctoral dissertation, University of Copenhagen), 2013.

19. Simpson G, England M. Harvey. The Neonate: Congenital Defects and Fading Puppies, In: Blunden T.S. BSAVA Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology. *British Small Animal Veterinary Association*, 2004, 150-152.
20. Gür S, Acar A. Afyon İli Sokak Köpeklerinde Canine Herpesvirus-1 (Chv-1) Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması, 2007,21 (1): 37 – 40.
21. Münnich A. The pathological newborn in small animals: the neonate is not a small adult, *Veterinary Research Communication*, 2008, 32: S81- S85.
22. Gill MA. Perinatal and late neonatal mortality in the dog. University of Sydney. Ph. D Thesis, 2001
23. Dubovi EJ, Maclachlan JN. *Fenner's Veterinary Virology*. 4 ed. Elsevier Inc, Boston, 2010, 179 – 195.
24. Evermann JF, Ledbetter EC, Maes RK. Canine reproductive, respiratory, and ocular diseases due to canine herpesvirus. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 2011, (41): 1097-1120.
25. Miyoshi M, Takiguchi M, Yasuda J, Hashimoto A, Takada A, Okazaki K, Kida H. Structure of the infected cell protein 0 gene of canine herpesvirus. *Archives of virology*, 2000, 145 (8): 1715-1723.
26. Dai X, Zhou ZH. Structure of the herpes simplex virus 1 capsid with associated tegument protein complexes. *Science*, 2018, 360: 6384- 7298.
27. Burr PD, Campbell MEM, Nicolson L, Onions DE. Detection of canine herpesvirus 1 in a wide range of tissues using the polymerase chain reaction. *Veterinary microbiology*, 1996, 53 (3-4): 227-237.
28. Kopp ANNEGRET, Mettenleiter TC. Stable rescue of a glycoprotein gII deletion mutant of pseudorabies virus by glycoprotein gI of bovine herpesvirus 1. *Journal of virology*, 1992, 66 (5): 2754-2762.

29. Limbach KJ, Limbach MP, Conte D, Paoletti E. Nucleotide sequence of the genes encoding the canine herpesvirus gB, gC and gD homologues. *Journal of General Virology*, 1994, 75:2029–39.
30. Indrebø A, Trangerud C, Moe L. Canine neonatal mortality in four large breeds. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2007, 49 (1), S2.
31. Cornwell JC, Wright NG. Neonatal canine herpesvirus infection: a review of present knowledge. *The Veterinary record*, 1969, 84 (1), 2-6.
32. Anvik JO. Clinical considerations of canine herpesvirus infection. *Veterinary medicine (USA)*, 1991
33. Hill H, Mare CJ. Genital disease in dogs caused by canine herpesvirus. *American journal of veterinary research*, 1974, 35 (5): 669-672.
34. Poste G, King N. Isolation of a herpesvirus from the canine genital tract: association with infertility, abortion and stillbirths. *The Veterinary Record*, 1971, 88 (9): 229.
35. Kraft S, Evermann JF, McKeirnan AJ, Riggs M. The role of neonatal canine herpesvirus infection in mixed infections in older dogs. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*, 1986.
36. Wright NG, Cornwell HJC. The susceptibility of six-week old puppies to canine herpesvirus. *Journal of Small Animal Practice*, 1970, 10:669-674.
37. Lust G, Carmichael LE. Suppressed synthesis of viral DNA, protein, and mature virions during replication of canine herpesvirus at elevated temperature. *Journal of Infectious Diseases*, 1971, 124 (6): 572-580.
38. Okuda Y, Ishida K, Hashimoto A, Yamaguchi T, Fukushi H, Hirai K, Carmichael LE. Virus reactivation in bitches with a medical history of herpesvirus infection. *American Journal of Veterinary Research*, 1993, 54:551–4.

39. Greene CE. Canine Herpesvirus Infection. In: Greene C. E. Infectious Diseases of the Dog and Cat. 4rd ed. Saunders, 2012, 48-54.
40. Decaro N, Amorisco F, Desario C, Lorusso E, Camero MA, Bellacicco L, Sciarretta R, Lucente MS, Martella V, Buonovoglia C. Development and validation of real-time PCR assay for specific and sensitive detection of canid herpesvirus 1. *Journal of Virological Methods*, 2010, 169: 176-180.
41. Love DN, Huxtable CRR. Naturally-occurring neonatal canine herpesvirus infection. *The Veterinary Record*. 1976, 99: 501-503.
42. Poulet H, Guigal PM, Soulier M, Leroy V, Fayet G, Minke J, Merial GC. Protection of puppies against canine herpesvirus by vaccination of the dams. *Veterinary Record*, 2001, 148 (22): 691-695.
43. Rootwelt V, Lund A, Krogenæs A. Canine herpesvirus infection-a review. *Norsk Veterinærtidsskrift*, 2009, 121 (4):339-347.
44. Wright NG, Cornwell HJC. Experimental herpes virus infection in young puppies. *Research in Veterinary Science*, 1968, 9: 295-299.
45. Kirkbride. Kirkbride's diagnosis of abortion and neonatal loss in animals. Fourth edition edited by Bradley L. Njaa. Wiley-Blackwell, UK, 2012.
46. Cargnelutti JF, Masuda EK, Neuls MG, Weiblen R, Flores EF. Outbreaks of canid herpesvirus 1 disease in puppies in southern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2015, 35(6): 557-561.
47. Percy DH, Olander HJ, Carmichael LE. Encephalitis in the newborn pup due to a canine herpesvirus. *Veterinary Pathology*, 1968, 5: 135-45.
48. Kimberlin D, Lin W, Jacobs C, Dwight RF, Corey AP, Gruber L, Rathore WC, Bradley M, Diaz JS, Kumar PS, Arvin M, Gutierrez AM, Shelton K, Weiner M, Sleasman LB, Mureguía de Sierra JW, Weller T, Soon S, Kiell SJ, Lakeman JF,

- Whitley RJ. Safety and efficacy of high-Dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*, 2001, 108: 230-238.
49. Davidson AP, Grundy SA, Foley JE. Successful medical management of neonatal canine herpes virus; a case report. *Theriogenology*, 2003, 3(1): 115-120.
50. Richardson JA. Accidental ingestion of acyclovir in dogs: 105 reports. *Veterinary and human toxicology*, 2000, 42 (6): 370-371.
51. Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD. Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 2007, 51: 1-32.
52. Ronsse V, Verstegen J, Thiry E, Onclin K, Aeberlé C, Brunet S, Poulet H. Canine herpesvirus-1 (CHV-1): clinical, serological and virological patterns in breeding colonies. *Theriogenology*, 2005, 64 (1): 61-74.
53. Ronsse V, Verstegen J, Onclin K, Farnir F, Poulet H. Risk factors and reproductive disorders associated with canine herpesvirus-1 (CHV-1). *Theriogenology*, 2004, 61 (4): 619-636.
54. Lundgren, D. L., & Clapper, W. E. (1969). Neutralization of canine herpesvirus by dog and human serums: a survey. *American journal of veterinary research*, 30 (3), 479-482.
55. Tyack, S.G., Studdert, M. J., & Johnson, M. A. Nucleotide sequence of canine herpesvirus homologues of herpes simplex virus type 1 US2, US3, glycoproteins I and E, US8, 5 and US9 genes. *DNA Sequence*, 1997, 7(6), 365-368.
56. Manning, A., Buchan, A., Skinner, G. R. B., Durham, J., Thompson, H. The immunological relationship between canine herpesvirus and four other herpesviruses. *Journal of general virology*, 1988, 69 (7), 1601-1608.

57. Reading, M. J., & Field, H. J. Detection of high levels of canine herpes virus-1 neutralising antibody in kennel dogs using a novel serum neutralisation test, 1999.
58. Lacheretz A, Cognard S. Epidemiologie et diagnostic serologique de l'herpesvirose canine. *Rev Med Vet*, 1998; 149: 853-856.
59. Okuda, Y., Hashimoto, A., Yamaguchi, T., Fukushi, H., Mori, S., Tani, M., ... & Carmichael, L. Repeated canine herpesvirus (CHV) reactivation in dogs by an immunosuppressive drug. *The Cornell Veterinarian*, 1993, 83(4), 291-302.
60. Bujko, M., Sulović, V., Zivanović, V., Lako, B., & Dotlić, R. (1988). Effect of progesterone and pregnancy on the replication of herpes simplex virus type 2 in vivo. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 15(1-2), 34-37.
61. Yeşilbağ, K., Yalçın, E., Tuncer, P., & Yılmaz, Z. Seroprevalence of canine herpesvirus-1 in Turkish dog population. *Research in veterinary science*, 2012, 92 (1), 36-39.
62. Şahna, K. C., ASLAN, Ö. Sivas Kangal ve Alman Kurt Köpeklerinde Canine Herpesvirus-1 Seroprevalansı, 2012.
63. Ronsse, V., Verstegen, J., Onclin, K., Guiot, A. L., Aeberlé, C., Nauwynck, H. J., & Poulet, H. Seroprevalence of canine herpesvirus-1 in the Belgian dog population in 2000. *Reproduction in domestic animals*, 2002, 37(5), 299-304.
64. Nöthling, J. O., Hüseyin, D., Steckler, D., & Ackermann, M. Seroprevalence of canine herpesvirus in breeding kennels in the Gauteng Province of South Africa. *Theriogenology*, 2008, 69(3), 276-282.
65. Yamamura, T., Minato, Y., Kojima, A., & Okanawa, A. Electron microscopy of renal arterial lesion in a pup infected with canine herpes virus. *Journal of Veterinary Medical Science*, 1992, 54(4), 779-780.

66. Osterhaus, A., Vries, J. B. D., & Steur, K. Antiviral antibodies in dogs in the Netherlands. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 1977, 24(2), 123-133.
67. Engels, M., Mayr-Bibrack, B., Ruckstuhl, B., Metzler, A., & Wyler, R. Die Seroepizootologie der caninen Herpesvirusinfektion in der Schweiz und präliminäre Versuche mit einer Vakzine. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 1980, 27(4), 257-267.
68. Parzefall, B., Fischer, A., Blutke, A., Schmahl, W., & Matiasek, K. Naturally-occurring canine herpesvirus-1 infection of the vestibular labyrinth and ganglion of dogs. *The Veterinary Journal*, 2011, 189(1), 100-102
69. Ledbetter, E. C., Kim, S. G., & Dubovi, E. J. Outbreak of ocular disease associated with naturally-acquired canine herpesvirus-1 infection in a closed domestic dog colony. *Veterinary ophthalmology*, 2009, 12(4), 242-247.
70. Rijsewijk, F. A., Luiten, E. J., Daus, F. J., van der Heijden, R. W., & Van Oirschot, J. T. Prevalence of antibodies against canine herpesvirus 1 in dogs in The Netherlands in 1997–1998. *Veterinary Microbiology*, 1999, 65(1), 1-7.
71. Xuan, X., Horimoto, T., Limcumpao, J. A., Takumi, A., Tohya, Y., Takahashi, E., & Mikami, T. Neutralizing determinants of canine herpesvirus as defined by monoclonal antibodies. *Archives of virology*, 1991, 116(1-4), 185-195.
72. Ford, R. B., Larson, L. J., McClure, K. D., Schultz, R. D., & Welborn, L. V. AAHA canine vaccination guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2017, 53(5), 243-251.



## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Fatma Gülten BAYRAKTAR
Doğum tarihi:	1982
Doğum Yeri:	Osmaniye
Medeni Hali:	Evli
Uyruğu:	T.C.
Adres:	İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, BAYBURT
Tel:	0541 239 7442
Faks:	-
E-mail:	gultennbayraktar@gmail.com
Eğitim	
Lise:	
Lisans:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2006
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı (2012)
Doktora:	-
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Almanca:	-
Rusça:	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
2006-2009	Et Balık Kurumu -VAN
2009-2010	Adıyaman Besni İlçe Tarım Müdürlüğü
2010-2015	Çorum Boğazkale İlçe Tarım Müdürlüğü
2016-	Bayburt İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü
İlgi Alanları ve Hobiler	
Bilimsel İlgi Alanları; Katıldığı Proje, Makale, Kurs, Çalıştay, Kongre ve Sempozyumlar: Bayburt İlinde Yetiştirilen Koç Katım Dönemi Öncesindeki Koyunlarda Serum Apelin Üzerine Irk ve Vücut Kondisyon Skorunun Etkisinin İncelenmesi, Bayburt Üniversitesi BAP Projesi, 2018. "Koyunlarda Serum Apelin Seviyesi Üzerine Irk Etkisinin İncelenmesi", Bülent Bayraktar, Emre TEKCE, Vecihi AKSAKAL, Fatma Gülten BAYRAKTAR, Bülent ŞENGÜL (25.08.2018-26.08.2018), Ahtamara I. Uluslararası Multi Disipliner Çalışmalar Kongresi, 2018 " Effects Of Race, Gender, Body Condition Score And Pregnancy On Serum Apelin Levels In Ewe" , Bülent Bayraktar, Emre TEKCE, Vecihi AKSAKAL, Fatma Gülten BAYRAKTAR, Bülent ŞENGÜL, Journal of Agricultural Sciences,2019.	

## EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

**T.C.**  
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ**  
**ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU**

Yüksek Lisans Tezi olarak Doç. Dr. Serkan YILDIRIM danışmanlığında sunulan “Köpek Uteruslarında Herpes Virus Enfeksiyonlarının Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Olarak Araştırılması” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

<b>Tez Bölümleri</b>	<b>Tezin Benzerlik Oranı (%)</b>	<b>Maksimum Oran (%)</b>
<b>Giriş</b>	8	<b>15</b>
<b>Genel Bilgiler</b>	3	<b>30</b>
<b>Materyal ve Metod</b>	16	<b>35</b>
<b>Bulgular</b>	0	<b>10</b>
<b>Tartışma</b>	4	<b>15</b>

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 11 /09/ 2019

**Öğrenci Adı-Soyadı**  
**İmza**

**Danışman Adı-Soyadı**  
**İmza**

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

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

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

### EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



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



Karar Sayısı: 2018 / 65	Karar Tarihi: 12 / 06 / 2018
<p>Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr.Öğr.Gör.Serkan YILDIRIM tarafından sunulan <b>(Köpek Uteruslarında Herpes Virus Enfeksiyonlarının Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal olarak Araştırılması)</b> adlı başvuru formu birim etik kurulumuz tarafından değerlendirilmiştir.</p> <p>Sunulan çalışmasının Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ilkesine <b>UYGUN</b> olduğuna karar verilmiştir</p>	
Prof. Dr. Dursunali ÇINAR	Başkan 
Prof.Dr.Bülent POLAT	Üye 
Prof.Dr.Ekrem LAÇIN	Üye 
Prof.Dr.Zafer OKUMUŞ	Üye 
Prof.Dr.Ziya Gökalp CEYLAN	Üye 