



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
VPT-YL-2015-0002

**BUZAĞI BRONKOPNÖMONİLERİNDE HİSTOPATOLOJİK VE  
İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER**  
(INFECTIOUS BOVINE RHINOTRACHEİTİS, PARAINFLUENZA  
TYPE-3, BOVINE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS)

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Pınar AKÇALI CAN**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. S. Serap BİRİNCİOĞLU**

**AYDIN-2015**

**T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
VPT-YL-2015-0002**

**BUZAĞI BRONKOPNÖMONİLERİNDE HİSTOPATOLOJİK VE  
İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER  
(INFECTIOUS BOVINE RHINOTRACHEİTİS, PARAINFLUENZA  
TYPE-3, BOVINE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS)**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Pınar AKÇALI CAN**

**DANIŞMAN**

**Prof.Dr. S. Serap BİRİNCİOĞLU**

**AYDIN-2015**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE  
AYDIN

Patoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Pınar Akçalı CAN tarafından hazırlanan “Buzağı Bronkopnömonilerinde Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal İncelemeler (İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis, Parainfluenza type-3, Bovine respiratory syncytial virus)” başlıklı tez, 15/06/2015 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

**Ünvanı, Adı ve Soyadı :**

- 1- Prof. Dr. S. Serap BİRİNCİOĞLU
- 2- Prof. Dr. Fatih Hatipoğlu
- 3- Doç. Dr. Hamdi Avcı

**Üniversitesi :**

- Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner  
Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
- Selçuk Üniversitesi Veteriner  
Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
- Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner  
Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

**İmzası:**

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans Tezi Enstitü Yönetim Kurulunun..... Sayılı kararıyla ..... tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN  
Enstitü Müdürü

---

Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Santral : (256) 218 20 00      Direk Telefon : 214 47 45

09100- AYDIN  
\*Fax : (256) 213 36 57

## ÖNSÖZ

Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonları tüm mevcut sistem hastalıkları içerisinde en çok karşılaşılan ve her dönem daha şiddetli tehdit unsuru oluşturan sorunların başında gelmektedir. Daha çok yetiştiricilik yönünden önem taşımakta, çoğunlukla öldürücü olmamakta ve sekonder enfeksiyonlar nedeniyle büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Sığır yetiştiriciliğinde tüm sığır hastalıklarının % 40-80'ni oluşturan viral solunum sistemi enfeksiyonları çok önemli bir yer tutmaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda 20'den fazla viral etkenin sığırların solunum sistemi enfeksiyonları oluşumunda doğrudan veya dolaylı olarak rol oynadıkları belirlenmiştir.

Solunum sisteminin dış ortamla doğrudan bağlantısının olması her inspirasyon esnasında dış ortamdaki havada bulunan yabancı partiküller, alerjenler ve en önemlisi mikroorganizmalarla teması kaçınılmazdır. Böylesine dış patojenlere karşı açık olan sistem lizozim, mukozal enzimler, normal flora, mukus, silialar, lokal mukozal antikorlar, bronşlarla ilişkili lenfoid dokular (BALT) ve makrofajlar gibi önemli savunma bariyerleri ile donatılmıştır.

Sığırların solunum sistemi hastalıkları genellikle viral ve bakteriyel ajanlarla stres faktörünün ortak etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Solunum sistemi hastalığını şekillendiren hastalık etkenleri, bütün sığır populasyonlarında her zaman bulunmakta, genellikle tek ya da kombine stres faktörleri solunum sistemi hastalığının ortaya çıkmasını sağlamak için yeterli olmaktadır. Sığır solunum sistemi hastalıklarının, et ve süt sığırcılığında özellikle Amerika, Kanada, İngiltere ve Avrupa başta olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde büyük kayıplara neden olduğu bilinmektedir.

Türkiye' de daha önce yapılan araştırmalar ile sığırlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen birçok viral etkenin varlığı virolojik ve serolojik olarak ortaya konulmuştur. Bu tür enfeksiyonlara neden olan viruslar içinde Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) virusu, Parainfluenza type-3 virus (PI-3), Bovine Respiratory Syncytial Virus (BRSV), Bovine Virus Diarrhea Virus (BVDV), Rhinovirus, Bovine Coronavirus, Enterovirus, Bovine Adenovirus (BAV), Reovirus önemli yer tutmaktadır. Özellikle solunum sistemi sinsityal virusu, parainfluenza tip-3 virusu ve bovine adenovirus tek başına pnömoni sebebidir ancak daha yaygın olarak, buzağılarda enzootik pnömoni etiyolojik kompleksinin bir parçasıdır.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ÇİZELGELER	vi
RESİMLER	vii
1.GİRİŞ	1
1.1. Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR)	3
1.1.1.Etiyoloji	3
1.1.2.Epizootiyoloji	4
1.1.3.Bulgular	5
1.1.3.1.Klinik bulgular	6
1.1.3.2.Makroskobik bulgular	8
1.1.3.3.Mikroskobik bulgular	8
1.2. Parainfluenza type-3 (PI-3)	10
1.2.1.Etiyoloji	11
1.2.2.Epizootiyoloji	11
1.2.3.Bulgular	12
1.2.3.1.Klinik bulgular	12
1.2.3.2.Makroskobik bulgular	12
1.2.3.3.Mikroskobik bulgular	13
1.3. Bovine Respiratory Syncytial (BRS)	13
1.3.1.Etiyoloji	15
1.3.2.Epizootiyoloji	16

1.3.3.Bulgular	16
1.3.3.1.Klinik bulgular	17
1.3.3.2.Makroskopik bulgular	17
1.3.3.3.Mikroskopik bulgular	18
2.GEREÇ ve YÖNTEM	21
2.1.Gereç	21
2.2.Yöntem	21
2.2.1.Histopatolojik inceleme	21
2.2.2. İmmunohistokimyasal inceleme	21
3. BULGULAR	23
3.1.Histopatolojik Bulgular	23
3.1.1. Akut kataral bronkopnömoni	24
3.1.2. Fibrinli pnömoni	24
3.1.3. İnterstisyel pnömoni	24
3.1.4. Aspirasyon pnömonisi	25
3.2.İmmunohistokimyasal Bulgular	30
4. TARTIŞMA	37
5. SONUÇ	42
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	57
TEŞEKKÜR	58

## SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
µg	Mikrogram
µm	Mikrometre
°C	Santigrad derece
ABC	Avidin-Biotin Peroksidaz Kompleks
AK	Akut kataral bronkopnömoni
AP	Akut purulent bronkopnömoni
ASP	Aspirasyon pnömonisi
BALT	Bronşlarla ilişkili lenfoid dokular
BAV	Bovine Adenovirus
BHV-1	Bovine herpesvirus tip 1
BRDC	Sığır Solunum Sistemi Hastalık Kompleksi (Bovine Respiratory Disease)
BRSV	Bovine Respiratory Syncytial virus
BVDV	Bovine Viral Diarrhea virus
CPE	Cytopathic effect
DAB	3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochlorid
DFAT	Direk floresan antikor tekniği
DNA	Deoksiribonükleik asit
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FP	Fibrinli pnömoni
GR	Granülom
HE	Hematoksilen ve eozin
HRSV	Human Respiratory Syncytial virus
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
IBR	İnfeksiyöz Sığır Rinotrakitis
IFAT	İndirek floresan antikor tekniği
IHC	İmmunohistokimya (Immunohistochemistry)
IP	İnterstisyel pnömoni
IPB/IPV	İnfeksiyöz Pustular Balanopostitis/ İnfeksiyöz Pustular Vulvovajinitis
IPX	İmmunperoksidaz yöntemi
M	Molar
NP	Nekrotik pnömoni
NBF	Neutral buffered formalin
OIE	Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (Office International Epizootics)
PBS	Fosfat tamponlu solüsyonu (Phosphate buffer saline)
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
pH	Asit ve alkali yoğunluğunun göstergesi
PI-3 (BPIV-3)	Parainfluenza type 3 virus
RNA	Ribonükleik asit
SSH	Solunum sistemi hastalığı

## ÇİZELGELER

	<b>Sayfa</b>
<b>Çizelge 3.1.</b> Buzağılarda pnömoni tipleri, sayıları ve olgulara göre dağılımı	23
<b>Çizelge 3.2.</b> Avidin – Biotin Peroksidaz Kompleks metodu ile antijen pozitif reaksiyonların şiddeti ve pnömoni tiplerine göre dağılımı	30





## RESİMLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Resim 3. 1.</b> Akut kataral pnömoni, olgu no; 465-14. H.E., x 100. Alveol lümenlerinde eksudat, makrofajlar ve nötrofil lökosit infiltrasyonu, olgu no; 465-14. H.E., x 100.	25
<b>Resim 3. 2.</b> Akut kataral pnömoni, olgu no; 55-08. H.E., x 200. Çok sayıda dev hücre oluşumu (oklar), olgu no; 55-08. H.E., x 200.	26
<b>Resim 3. 3.</b> Alveol lümenlerinde fibrinli eksudat, makrofajlar ve lökosit infiltrasyonları, olgu no; 14-08, H.E.,x 40.	26
<b>Resim 3. 4.</b> İnterstisyel pnömoni, olgu no; P-247-13. H.E., x 40. İnteralveoler septumda kalınlaşmalar, olgu no; P-247-13. H.E., x 40.	27
<b>Resim 3. 5.</b> Bronşiol epitellerinde hiperplazi (yıldız) ve peribronşial fibrozis, olgu no; 385-14. H.E., x 100.	27
<b>Resim 3. 6.</b> İntersitisyel pnömoni, olgu no; P-184-13. H.E., x 100. Perivasküler lenfoid hiperplazi, olgu no; P-184-13. H.E., x 100.	28
<b>Resim 3. 7.</b> Kronik intersitisyel pnömoni, olgu no; P-277-13. H.E., x 40. Bronşiolitis obliterans (yıldız), olgu no; P-277-13. H.E., x 40.	28
<b>Resim 3. 8.</b> Aspirasyon pnömonisi, Çok sayıda dev hücre oluşumu (ok). Nekrotik bronşiolitis (yıldız), olgu no; 79-09, H.E., x 200.	29
<b>Resim 3. 9.</b> Aspirasyon pnömonisi, Bronşiol lümeninde yabancı içerik (yıldız) ve lökosit infiltrasyonu, olgu no; 222-11, H.E., x 100.	29
<b>Resim 3. 10.</b> A. Bronş epitellerinde BRSV pozitif boyanmalar, olgu no; 55-08. ABC metot. x 400. B.Bronş epitellerinde hiperplazi ve BRSV pozitif boyanmalar, olgu no; 55-08. ABC metot. x 1000.	32
<b>Resim 3. 11.</b> BRSV. A.İnteralveoler septumda kalınlaşma ve immunpozitif boyanma, olgu no;55-08. ABC metot. x 100. B. Alveolar makrofajlarda viral antijen pozitifliği, olgu no; 55-08. ABC metot. x 1000.	33
<b>Resim 3. 12.</b> Alveol duvarlarında ve alveolar makrofajlarda BRSV pozitif boyanmalar, olgu no 79-09. ABC metot. x 200.	33
<b>Resim 3. 13.</b> Dev hücresinde BRSV granüler tarzda intrasitoplazmik immunpozitiflik, olgu no; 13-13. ABC metot. x 1000.	34
<b>Resim 3. 14.</b> Bronş ve bronşiol epitellerinde BRSV negatif boyanma, olgu no; 48-11. ABC metot. x 200.	34

<b>Resim 3. 15.</b> Bronş ve bronşiol epitellerinde PI-3 viral antijen pozitifliği, olgu no; P-39-13. ABC metot. x 400.	35
<b>Resim 3. 16.</b> Bronş ve bronşiol epitellerinde PI-3 negatif boyanma, olgu no;114-09. ABC metot. x 200.	35
<b>Resim 3. 17.</b> Bronş epitelinde IBR viral antijen pozitif boyanmaları, olgu no; P-186-13. ABC metot. x 200.	36
<b>Resim 3. 18.</b> Bronş ve bronş epitellerinde IBR negatif boyanma, olgu no; 189-10. ABC metot. x 200.	36



# 1.GİRİŞ

Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonları daha çok yetiştiricilik yönünden önem taşımakta ve çoğunlukla öldürücü olmamakla birlikte enfeksiyon sonrası kondisyon kaybı, büyümede gerileme, pnömoni (Donovan ve ark 1998, Çeribaşı ve ark 2014) ve sekonder enfeksiyonlar nedeniyle büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Bagley 1997, Brodersen ve Kelling 1998). Sığır yetiştiriciliğinde tüm sığır hastalıklarının %40-80'ni oluşturan viral solunum sistemi enfeksiyonları çok önemli bir yer tutmaktadır. Ülkemizde hayvan hareketlerinin kontrolünün sistemli yapılamaması ve hayvan kayıt sistemlerinin olmamasından dolayı hastalık etkenleri yurt genelinde yayılma göstermektedir (Ertürk ve ark 2006).

Solunum sisteminin dış ortamla doğrudan bağlantısının olması her inspirasyon esnasında dış ortamdaki havada bulunan yabancı partiküller, alerjenler ve en önemlisi mikroorganizmalarla teması kaçınılmazdır. Böylesine dış patojenlere karşı açık olan sistem lizozim, mukozal enzimler, normal flora, mukus, silialar, lokal mukozal antikorlar, bronşlarla ilişkili lenfoid dokular (BALT) ve makrofajlar gibi önemli savunma bariyerleri ile donatılmıştır. Akciğer savunma mekanizmaları birçok koşulda hastalık etkenlerinin vücuda girişini ya da akciğerlerde kalışını engeller. Akciğer savunma mekanizmaları akciğerlerin alveol parenkimini yıkımlara karşı korur. Savunma, hava yolları ve burun boşluğunda bol bulunan zararlı etkenlerin uzaklaştırılması ile başarılıdır. Solunum sistemi her zaman hastalık oluşturabilecek potansiyel etkenlerle karşı karşıyadır (Lo'pez 1995, Caswell ve Williams 2007).

Hastalığın ortaya çıkışında transport, süttten kesme, kalabalık ahırlarda barınma ve ani iklim değişiklikleri gibi stres faktörleri ile birden fazla mikroorganizma (viruslar, çeşitli bakteriler, mantar ve parazit) türleri rol oynadığından, bu hastalıkların etiyolojik olarak kompleks bir yapıya sahip oldukları kabul edilmektedir (Dyer 1996, Donovan ve ark 1998, Seleim 2005).

Sığırların solunum sistemi hastalıkları, genellikle viral ve bakteriyel ajanlarla stres faktörünün ortak etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Solunum Sistemi Hastalığı (SSH) şekillendiren hastalık etkenleri, bütün sığır popülasyonlarında her zaman bulunmakta, genellikle tek ya da kombine stres faktörleri Solunum Sistemi Hastalığı'nın (SSH) ortaya çıkmasını sağlamak için yeterli olmaktadır (Donovan ve ark 1998, Caswell ve Williams 2007).

Viruslar sığırlarda görülen solunum sistemi hastalıklarının önemli bir başlatıcı etkeni olarak rol oynamaktadırlar. Özellikle dış etkilere karşı açık hale gelen solunum sistemi mukozasına sekonder bakteriyel etkenlerin yerleşmesi ile hastalıkların şiddeti artmakta ve ölüme varan tablolar ortaya çıkmaktadır (Ertürk ve ark 2006). Virusların hem terminal bronşiol epitellerine, hem de tip II alveol epitellerine tropizmi vardır. Bu hücrelerde virusların replikasyonu yangısal reaksiyonun terminal hava yollarında ve çevre interalveoler septumlarda (Örn; proksimal asiner alanlar) gelişmesine yol açarak bronkointerstisyel pnömoni oluşmasına neden olurlar (Jubb ve ark 1993, Caswell ve Williams 2007).

1991 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) solunum yolu enfeksiyonlarının meydana getirdiği ekonomik kaybın 600 milyon doların üzerinde olduğu bildirilmiştir (Smith 2000). Besi sığırlarındaki SSH insidensi genetik, çevresel ve ekonomik nedenlerle ilişkili olduğu ve SSH'nın besi sığırı kayıplarının en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Aylık ve yıllık SSH'na bağlı ölüm oranlarının hesaplandığı bir araştırma sonucu yıllık sığır kaybının ortalama 12.6/1000 düzeyinde olduğu ve ölüm riskinin her yıl artış kaydettiği belirtilmiştir (Arslan 2008).

Türkiye'de daha önce yapılan araştırmalar ile sığırlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen birçok viral etkenin varlığı virolojik (Burgu ve Akça 1987, Burgu ve ark 1991) ve serolojik (Burgu ve Toker 1985, Çabalar 1993, Bilge 1996) olarak ortaya konulmuştur. Ancak yapılan serolojik araştırmaların çoğunda örneklenen kan serumları tek bir virusa spesifik antikorlar bakımından kontrol edilerek enfeksiyonların seroprevalansı saptanmıştır (Alkan 1997). Yıldırım ve ark (2009) Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi sığırlarında solunum sistemi viral enfeksiyonlarının seroprevalanslarının yüksek olduğunu ve genellikle çoklu enfeksiyonlar şeklinde görüldüğünü ifade etmişlerdir.

Sığırlarda Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) virusu, Parainfluenza type-3 virus (PI-3), Bovine Respiratory Syncytial Virus (BRSV), Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV), Rhinovirus, Bovine Coronavirus, Enterovirus, Bovine Adenovirus (BAV), Reovirus solunum sisteminin önemli viral enfeksiyonlarıdır (Barber ve ark 1985, Edwards ve ark 1988, Fulton 2009, Roshtkhari ve ark 2012).

Bu virusların neden olduğu solunum sistemi enfeksiyonu genç sığırlarda şiddetli solunum belirtilerine neden olmakta ve sıklıkla enfekte hayvanların ölümüne yol

açmaktadır. Ayrıca, sekonder bakteriyel enfeksiyonların sığır solunum yolu hastalık kompleksine karışmasıyla enfeksiyonun şiddeti daha da önem kazanmaktadır. İmmunohistokimyasal incelemeler solunum sistemindeki viral antijenleri açığa çıkarmayı ve enfeksiyonun şiddeti ve patogenezi hakkında bilgi vermeyi amaçlamaktayız. Veteriner hekimliğinde buzağuların tedavisinde kullanılabilir birçok antibiyotik seçeneği var olup, elde ettiğimiz sonuçlar ışığında; bunların doğru etiyojilerde ve kurallar çerçevesinde kontrollü tüketimleri sağlanmasını hedeflemekteyiz.

### **1.1. Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR)**

Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) B listesinde ihbari mecburi hastalık olarak IBR/IPV yer almaktadır (OIE 2004). Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonlarından izole edilen ilk etken BHV-1 sığırların bulaşıcı, latent ve akut seyirli viral bir enfeksiyonudur (Moreno-Lopez 1990, Roshtkhari ve ark 2012). Enfeksiyonun biri solunum, diğeri genital sisteme ait olmak üzere iki klinik seyri vardır. Solunum ve genital sistem hastalıkları, birbirinden ayrı olarak meydana gelebildiği gibi birlikte de görülebilirler. Hastalık özellikle sığırların kalabalık olduğu yerlerde ve çoğu kapalı besiyeye alınan hayvanlarda şekillenir. BHV-1 hiçbir zaman insan enfeksiyonu ile birlikte rapor edilmemiştir (Jubb ve ark 1993, Range 2005).

BHV-1 primer olarak genital (IPV, IPB, koital exantem) ve respiratorik (IBR) sistemde enfeksiyon meydana getirmektedir. BHV-1.1b suşu genital hastalıkla ilişkilidir ve BHV-1.1 ve 1.2b suşu solunum sistemi hastalığıyla ilişkilidir (Wentink ve ark 1993, Range 2005). Virus ayrıca konjunktivitis, nazal, mukopurulent akıntı (Rajkhowa ve ark 2004), mastitis, ensefalitis (Hungerford 1990), enteritis ve yeni doğanlarda ise generalize bir enfeksiyona neden olabilmektedir (Bradley ve ark 1985, Xia ve ark 1995, Jones ve ark 1996, Yıldırım ve ark 2009).

#### **1.1.1.Etiyoloji**

Bovine herpesvirus 1 (BHV-1) *Herpesviridae* familyasının *Alphaherpesvirinae* alt familyasında yer almaktadır. Etken büyük ve zarlı olup DNA virusları arasında yer alır (Harrison 2001). İkozahedral simetrik bir kapside sahip olan virus 120-200 nm. çapındadır. Genom linear yapıda ve çift iplikçikli olup 125-136 kb molekül ağırlığında DNA'dan oluşmaktadır (Murphy ve ark 1999, Aly ve ark 2003, Nandi ve ark 2009, Pardon ve ark 2011).

IBR ve IPV virusları birbirinin aynı olup, bunları serolojik ve enzimatik olarak reaksiyonlarla birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Referans suş IBR/IPV Colorado'dur. Virus eter, kloroform ve ısıya karşı duyarlıdır. Virus -65°C'den aşağı ısı derecelerinde stabildir. Bu nedenle enfekte sperma içerisinde saklanabilen virus aktivitesini sürekli koruyabilmektedir. Virus donmuş spermada -196°C'de bir yıl kadar yaşayabilir. Virus üretilmesi amacıyla IBR/IPV virusunun doğal konakçısının dışında hücre kültürü olarak sığırların fotal böbrek, deri, akciğer, nazal türbinatları ile koyun ve vizonların fotal akciğer hücre kültürleri kullanılmaktadır. Virus belirgin bir cytopathic effect (CPE) ile ürer. Deney hayvanları içinde tavşanlar ve kokarcalar virusa karşı duyarlı olup, deneysel çalışmalarda tavşanlar başarıyla kullanılmaktadır (Fenner ve ark 1993).

Besi işletmelerinde bulunan çok sayıdaki genç sığırlar, bu hastalığa karşı en duyarlı olanlardır. Hastalık sıklıkla %100'e ulaşan morbidite oranı ve enfekte hayvanların %10'a varan mortalite oranları ile birlikte son derece infeksiyözdür (Jones ve ark 1996).

### **1.1.2. Epizootiyoloji**

Sığırların önemli bir patojeni olan BHV-1 bulaşıcı, akut ve latent seyirli bir enfeksiyona neden olmaktadır (Roizman ve ark 1992). Etken başta üst solunum yolu Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) ve genital sistem enfeksiyonu Infectious Pustular Vulvovaginitis/Infectious Balanopostitis (IPV/IBP) olmak üzere yerleştiği dokuya göre değişen farklı klinik tablolar oluşturmaktadır (Jones ve ark 1996, Range 2005).

İnfeksiyöz sığır rhinotrakeitis (IBR) virusunun şu an dünya çapındaki dağılımı sığır herpesvirus olarak tanınmakta ve sığır Herpesvirus tip-1 olarak ifade edilmektedir. Hayvanların aktif viral hastalıktan iyileşmesinin ardından, virus siyatik ve trigeminal gangliyonlarda latent kalmakta (Rock ve ark 1986) ve insanlar (Herpesvirus kompleks), maymunlar (Herpesvirus T ve Herpesvirus B) ve köpeklerdeki (Herpesvirus canis) gibi diğer türlerde herpesviruslar ile birlikte görülen türlere benzer olduğuna inanılan bir biçimde periyodik olarak saçılmaktadır. Enfeksiyonun esas kaynağını burun sıvıları, damlacık enfeksiyonu (Kahrs 2001), semen ve genital sıvılar, fotal sıvı ve dokuları oluşturmaktadır (Muylkens ve ark 2007, Nandi ve ark 2009).

IBR/IPV enfeksiyonunun nakli virusla enfekte hayvanla direkt temas veya indirekt olarak çeşitli mekanik vektörlerle olmaktadır. Etken enfekte hayvanlardan nazal (gözyaşı, burun akıntısı), oral, genital akıntılar (uteroservikal akıntı, sperma, gaita) ve süt gibi sekret

ve ekskretlere (Mars ve ark 2000) ilave olarak ftal membran ve dokular ile saçılmaktadır (Nandi ve ark 2009).

Virusun bulaşmasında akut veya latent enfekte evcil ve yabani hayvanlar, sperma, embriyo transferi ve yumuşak kabuklu keneler rol oynarlar. Fakat sinekler sığırlara virusu iletmezler (Wentink ve ark 1993, Range 2005).

Enfeksiyon çoğunlukla sığırlar arasında görülmesine rağmen birçok evcil ve vahşi hayvan türleri virusa karşı duyarlıdır. Deneysel çalışmalarda keçiler (Whetstone ve Evermann 1988) ve domuzlar enfeksiyona duyarlı bulunmuştur.

Enfeksiyon sağlıklı hayvanlara akut, subklinik veya latent enfekte hayvanlar yoluyla bulaşır. Latent enfekte hayvanlarda virus stres, doğum, nakil, soğuk, aşırı kalabalık, aşılama ve kortikosteroidlerin uygulanması sonucunda reaktif olarak saçılmaya başladığı gözlenmiştir (Gu ve Kirkland 2008, Nandi ve ark 2009). Bu nedenle latent enfekte hayvanlar virus rezervuarı olarak tanımlanırlar (Çabalar ve Akça 1994, Gu ve Kirkland 2008). Akut, subklinik veya latent enfekte boğalara ait sperma, likit nitrojende dondurularak saklandığında, virus sperma içinde muhafaza olduğundan suni tohumlama yoluyla enfeksiyonun yayılmasına neden olmaktadır. Doğal yolla enfekte boğalarda yaklaşık 600 gün kadar virusun saçılabileceği tespit edilmiştir. Bu nedenle seropozitif olan boğalar epidemiyolojik açıdan virus taşıyıcısı ve saçıcısı olarak kabul edilmelidir. Enfekte ineklerin sütlerinde hastalığın epidemiyolojisinde rol oynayabileceği birçok araştırmacı tarafından tespit edilmiştir. IBR/IPV virusunun bulaşmasında diğer önemli bir yol da enfekte inekten yapılan embriyo transferleridir (Fenner ve ark 1987, Fenner ve ark 1993).

### **1.1.3. Bulgular**

Virus nazal yolla organizmaya girdikten sonra farenks ve tonsillere ulaşır. Çoğalma fazının ardından lenfohematojen yolla üst solunum yolları epitellerine ve viremiye bağlı olarak solunum sistemi derinliklerine geçer. Ayrıca viremi sırasında plasentaya geçen virus, gebeliğin 4-7. ayları arasında abortlara neden olabilmektedir (Straub 1990, Muylkens ve ark 2007).

Virus genital sistem enfeksiyonunun ardından sakral, solunum sistemi enfeksiyonunun ardından ise trigeminal ganglionlara yerleşebilmektedir. Ayrıca, yaşam boyu asemptomatik olarak seyredabilen bu latent virus (Roizman ve Sears 1991, Fenner ve ark 1993) zaman zaman stres faktörleri ve kortikosteroid uygulamalarına bağlı olarak reaktif olarak olabilmektedir. Virus trigeminal ganglionun mandibular ve maksillar kollarıyla

tonsiller, farenks ve burun boşluğuna, buradan da neural yolla direkt olarak merkezi sinir sistemine ulaşarak, ensefalitis tablosu oluşturur (Fenner ve ark 1993).

BHV-1; yaygın solunum sistemi enfeksiyonları, rhinotracheitis, konjunktivitise (Mweene ve ark 2003), süt veriminde azalma, metritis, artritise, enteritise, yeni doğanlarda generalize bir enfeksiyon (Xia ve ark 1995), dişilerde vulvovaginitise, boğalarda balanopostitise, gebe hayvanlarda abort (Ackermann ve ark 1990, Van Oirschot ve ark 1993, Hage ve ark 1998, Mweene ve ark 2003) ve nadiren ensefalitise neden olabilmektedir (Ellis 2009, Pardon ve ark 2011, Roshtkhari ve ark 2012). İneklerde bu hastalığın belirtileri, enfekte bir boğa ile çiftleşme sonucu 24-72 saat içerisinde ortaya çıkmasıyla tanımlanmaktadır. Vulva mukozasında, veziküller 5.0 mm çapından daha küçüktür ve sarımsak-kırmızı renkten çok daha açık bir renk olabilir. Penis ve prepusyumdaki benzer lezyonlardan etkilenmiş boğalarda genellikle prepusyal eksudat az miktardadır. İyileşme yaklaşık iki hafta içinde tamamlanır ancak nüks eden enfeksiyonlar meydana gelebilmektedir (Hungerford 1990, Gürses 2008).

Deneysel olarak, IBR virusu intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve fokal nekrozlar ile karakterize olan mastitise neden olur (Range 2005). Ayrıca virus, birlikte veya bağımsız olarak solunum sistemi hastalığı oluşturabilecek konjunktivitise neden olur. IBR virusun neden olduğu ensefalitis, ABD ve Avustralya'da buzağılarda bildirilmiştir. Virus, büyük bir ihtimalle sinir lifleri yoluyla giriş yaparak ilerler. Lezyonlar, nöronlarda intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve nöronal nekroz ile karakterizedir. Lenfositlerin oluşturduğu perivasküler cuffing ve meninklerde mononükleer hücre infiltrasyonları tespit edilmiştir. Herpesvirus grubunun çoğu üyesi tarafından nörotropizm dikkate alındığında bu bulgular şaşırtıcı değildir (Jones ve ark 1996).

#### **1.1.3.1. Klinik bulgular**

Genç buzağılardaki BHV-1 enfeksiyonunun multiple 1-7 mm çapındaki sistemik lezyonları ağız boşluğu, özefagus ve rumeni içeren üst sindirim sistemindeki nekroz odakları olarak belirlenmiştir. Nekrotik odaklar genellikle kesilmiş sütün kazeöz kümeleri gibi görünen, yapışık döküntüler veya maddeler tarafından kaplanmıştır. Nekrozun beyaz odakları multifokal, 1 mm çapındaki noktalar halinde karaciğerde genellikle böbrekte ve dalakta bulunmaktadır. Nazofarinks ve larinks eroziv ve eksudatif lezyonlar içermektedir fakat trakeal ve pulmoner lezyonlar tipik değildir. Histolojik olarak, kazeöz nekroz odakları epitelin bütün kalınlığını etkilemektedir ve nötrofillerin infiltrasyonuna eşlik



etmektedir. Eozinofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri genellikle nekrotik lezyonların kenarında belirgindir (Lo'pez 1995, Caswell ve Williams 2007).

Enfeksiyonun solunum seyri, yaygın bir rhinotrakeitis ve konjunktivitis şeklinde ortaya çıkıp subklinik, bulaşıcı ve hafif ya da şiddetli bir hastalık tablosuna neden olmaktadır. Enfeksiyonun 3-4 günlük bir inkubasyon süresinden sonra ilk klinik bulgular yüksek ateş, depresyon, iştahsızlık, seröz ve mukopurulent bir burun akıntısıdır. Nazal mukoza hiperemiktir. Nekrotik ve ülserleşen mukozaya bağlı olarak nefes kötü kokuludur (Muykens ve ark 2007). Hastalık sekonder bakteriyel komplikasyonlara bağlı olarak uzayabilir ve hayvanlar solunum yolları enfeksiyonundan ölebilirler. Enfeksiyonda morbidite %20-100 arasında olurken, mortalite komplikasyonlara bağlı olarak %1-10 arasında değişmektedir. Solunum sistemi enfeksiyonunda virusun uterus epitelinden geçmesi sonucu embriyonik ölüm ve resorbsiyon ile abortus meydana gelebilmektedir (Kahrs 2001). Bunlara bağlı olarak hayvanların fertilitate periyodu bozulup gebelik oranlarında düşme ve süt veriminde azalma görülmektedir. Abort olmuş fötusta ise otoliz şekillenir (Fenner ve ark 1993, Jubb ve ark 1993).

Gastroenteritis, BHV-1 ile enfekte danalarda meydana gelebildiği gibi neonatal buzağuların generalize enfeksiyonu sonucunda da ortaya çıkmaktadır. Bu tür enfekte buzağularda gastroenteritis en önemli klinik bulgudur (Hungerford 1990). Danalarda ensefalitisin oluşmasından 5-6 gün sonra ölüm görülmektedir. Enfeksiyonun genital seyir şeklinde hafif bir ateş, dış genital mukozalarda kırmızılık ve şişkinlik görülür. Bu belirtilere vajinal akıntı eşlik eder. Genital mukozada veziküler, pustuler ve ülseratif değişiklikler oluşur (Ackermann ve ark 1990, Radostits ve ark 2000).

Klinik bulguların şiddetine göre iyileşme genellikle 1-2 hafta içinde meydana gelir. İneklerde en şiddetli klinik belirti prolapsus uteridir. Boğalarda şiddetli enfeksiyonlar penis ve prepusyal yaralanmalara ve adhezyonlara neden olmaktadır. Bu da normal üreme fonksiyonlarına engel olur. Enfekte boğaların spermaları enfeksiyöz virus taşıdığından dolayı uterus içine giren virus endometritis meydana getirerek geçici infertiliteye neden olur. Ayrıca virusun veziküler meme başı lezyonları ve mastitise sebep olduğu bilinmektedir (Fenner ve ark 1993, Jones ve ark 1996).

Bir sürüde gebe ineklerin %60'ından fazlasında solunum sistemi hastalığı veya aşılama sonrası iki haftalıktan iki aylağa kadar abort görülebilmektedir. Abort gebeliğin herhangi bir aşamasında ortaya çıkmasına rağmen, gebeliğin ilk üç aylık döneminde en sık

görülmektedir. Maruz kalınan kritik dönem gebelik oluşumundan sonraki 4,5 – 6,5 ayları arası olarak bilinmektedir. Abort zamanında anaç hayvanda tanımlanan herhangi bir klinik hastalık yoktur (Ackermann ve ark 1990, Xia ve ark 1995, Hage ve ark 1998).

### **1.1.3.2. Makroskobik bulgular**

IBR’de makroskobik lezyonlar genellikle burun boşluğu, larinks ve trakea’da sınırlıdır. Püstüller enfeksiyondan sonra erken evrede oluşur, hassastır ve nadiren görülmektedir. Akut lezyonlarda mukozada peteşiler ve seröz eksudat görülebilmektedir (Sacco ve ark 2014). Daha yaygın olarak, psödodifteritik bir membran oluşturan fibrinonekrotik ve suppuratif eksudatı mat bir şekilde kaplayan diffuz ülserler ya da gevşek olarak beyaz kalıntıların bağlı olduğu plaklar ile multifokal koalesan erozyonlar mukoza dokusunda yoğun hiperemi oluşturmaktadır. Burun boşluğu ve trakea yüzeyinden eksudat soyulduğu zaman granüler mat doku kalıntıları erozyona uğramıştır. Buna karşın, bakteriyel pnömoni olgularında burun ve trakea mukozası üzerinde bir madde (balgam) birikmektedir ve eksudatın hafifçe temizlenmesi sağlam parlak bir mukoza yüzeyini açığa çıkarmaktadır. Şiddetli vakalarda, yoğun eksudat tarafından laringeal veya trakeal lumenin tıkanması (obstrüksiyon) ölümcüldür. Ciddi bir şekilde etkilenen buzağılarda amfizem, dispnenin devamı niteliğindedir (Jubb ve ark 1993, Caswell ve Williams 2007).

Makroskobik lezyonlardaki varyasyonlar hem kranyoventral hem de kaudodorsal bölgelerde ve tüm akciğer loblarında generalize kırmızı renk değişikliği ile meydana gelmektedir. Şiddetli solunum güçlüğü çeken hayvanlarda pnömotoraks, pnömomediastinum veya pnömoperikardiyumda yerleşen interlobüler veya subplöral bölgelerdeki amfizematöz lezyonlar mevcuttur. Bazı vakalarda subkutanöz ve amfizematöz bullalar omuzlar, sırt, boyun ve perineum boyunca gelişebilir (Kimman ve ark 1989, Bryson 1993). Akciğer lenf nodülleri genellikle (örneğin; mediastinal ve trakeobronşial) ödematöz veya hemorajiktir (Sacco ve ark 2014).

Patolojik olarak, hastalığın bu formunda lezyonlar yaygın fokal nekrozlar içermektedir. Doğal ve deneysel olgularda, fokal nekrozlar solunum sistemi epitelinde, karaciğer, böbrek, dalak, lenf düğümleri ve ağız boşluğu ile özefagus ve rumen mukozasında gözlemlendiği bildirilmiştir (Jones ve ark 1996).

### **1.1.3.3. Mikroskobik bulgular**

En erken histolojik lezyonlarda enfeksiyondan sonraki ilk iki gün içinde, sitoplazmik vakuolizasyon ile nüklear piknoz ya da karyolizis içermektedir. Eozinofilik

intranükleer inklüzyon cisimcikleri nazal konka epitellerinde, trakeal submukozal bezlerde ve bronşlarda bulunmaktadır fakat trakea yüzeyindeki epitelde nadiren görülür. Teşhis edilen birçok olguda inklüzyon cisimcikleri bulunmaz ve bundan sonraki zamanlarda oluşan lezyonlar nötrofiller ve fibrin eksudasyonu, enfekte epitel hücrelerinin eksofoliyasyonu ve nekrozu ile burun ve trakea mukozasının ülserleşmesi ya da erozyonunu içermektedir. Nötrofiller ve mononükleer hücreler lamina propria katmanına infiltre olmaktadır. Lenfositlerin hafif perivasküler infiltrasyonu trigeminal gangliyonda ve beyin sapında tespit edilmektedir (Lo'pez 1995, Caswell ve Williams 2007).

Primer viral pnömonilerin pulmoner lezyonları nadirdir fakat genç buzağılarda önemli üst solunum sistemi lezyonları olmadan bronkointerstisyel pnömoni gelişebilmektedir. Bu pnömonilerde bronşiol epitelinin erozyonu ve tip II pnömositlerinin proliferasyonu mevcuttur. Epitelyal sinsityal hücreler alveollerde çok sayıda olabilmektedir ve IBR'de eozinofilik intranükleer inklüzyon cisimciklerinin daha fazla görüldüğü yaygındır (Jubb ve ark 1993).

Kranyoventral loblarda mikroskobik lezyonlar eksudatif veya proliferatif alveolitis, tip II pnömosit hiperplazisi, sinsityal hücre oluşumu, nekrotik bronşiolitis ve bronkointerstisyel pnömoniler şeklindedir (Caswell ve Williams 2007, Sacco ve ark 2014). Alveol lumenleri genellikle seroproteinöz sıvı, fibrin kalıntıları, hücre döküntüleri az miktarda da alveoler makrofajlar ve nadiren nötrofilleri içermektedir (Sacco ve ark 2014).

Submukozanın yoğun nötrofil ve mononükleer yangısı ile solunum sistemi mukozasının nekrozu belirgindir. Bronş mukozası ülserli olabilir, nekrotik ve fibrin birikintileri ile kaplıdır. İntranükleer inklüzyon cisimcikleri epitel hücrelerinde yaygındır (Jones ve ark 1996).

Floresan antikor testleri ve immunohistokimyal testler BHV-1 enfeksiyonunun teşhisinde yaygın olarak kullanılır ve hızlı bir teşhise ihtiyaç duyulduğu zaman avantaj sağlamaktadır. Karakteristik lezyonlar bulunmadığında BHV-1 enfeksiyonunu teşhis ederken bir uyarı garanti edilmektedir, diğer hastalıkları olan sığırlar bu testlerin herhangi birinde reaktive olan virusun tanımlanmasına yol açan latent herpesvirus enfeksiyonlarının stres kaynaklı reaktivasyonu ile karşılaşabilmektedir (Caswell ve Williams 2007, Çeribaşı ve ark 2014).

Hematoksilen-eozin (HE) ile boyanan sadece histolojik incelemelerin yapıldığı kesitlerin teşhis için yetersiz olduğu bildirilmiştir. Çünkü PI-3 ve BRSV veya BAV3 ve

BHV-1 ile enfekte edilen akciğerlerde gözlenen patolojik değişiklikler birbirine benzemektedir. Bu viruslar direk virus izolasyonu, hücre kültürü, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), immunperoksidaz (IPX), indirek floresan antikor tekniği (IFAT), direk floresan antikor tekniği (DFAT) ve elektron mikroskopi gibi yöntemlerle tespit edilmektedir (Viuff ve ark 1996, Graham ve ark 1999, Flores ve ark 2000, Narita ve ark 2002, Keuser ve ark 2004).

## **1.2. Parainfluenza type-3 (PI-3)**

PI-3 virusu ‘‘ Sığır Solunum Sistemi Hastalık Kompleksi (BRDC) ‘‘ ile ilişkili olan sığırların en önemli viruslarından birisidir. ‘‘Shipping fever (taşıma hastalığı)’’ olarak yaygın bir şekilde adlandırılan sığır solunum yolu hastalık kompleksi enfeksiyöz ajanlar, bağışıklık ve barınma koşulları arasında multifaktöriyel etkilerle sonuçlanmaktadır (Cusack ve ark 2003).

PI-3 virus ilk kez 1959 yılında Shipping fever ile enfekte olan sığır ve koyunlardan izole edilmiştir (Haines ve ark 1992). PI-3 virus şu an hem genç hem yetişkin sığırların bilinen en önemli viral solunum patojenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. PI-3 virusu sığırlarda solunum yolu enfeksiyonlarının etkeni veya yardımcı faktörü olarak bildirilmiş olup solunum sistemi enfeksiyonunu tek başına meydana getirebileceği gibi IBR, BAV, BRSV gibi diğer viral ajanlarla birlikte de enfeksiyona neden olabilmektedir (Pernthaner ve ark 1990).

Parainfluenza-3 virusu sığırların solunum sisteminde akut enfeksiyonlara neden olmaktadır. Deneme hayvanlarında da çoğunlukla subklinik enfeksiyon oluşturmaktadır. Parainfluenza-3 virusunun, diğer viruslarla veya bakterilerle birlikte bulunması halinde ise şiddetli solunum yolu hastalıkları meydana gelmektedir. Özellikle buzağılarda ve besicilik işletmelerinde ağır bronkopnömoniye bağlı olarak büyük ekonomik kayıplar oluşturmaktadır. PI-3 virus enfeksiyonu insanlarda da tespit edilmiş olup özellikle 2 yaşına kadar olan çocuklarda yetişkinlere oranla daha sık görülmektedir (Fenner ve ark 1993).

PI-3 virus üst ve alt solunum sisteminin silyalı ve silyasız epitel hücrelerini, alveolar makrofajları, tip II pnömositleri ve lenfositleri enfekte ettiği bildirilmiştir (Caswell ve Williams 2007).

### 1.2.1. Etiyoloji

Sığır parainfluenza tip-3 virus (PI-3) *Paramyxoviridae* ailesi içerisindeki *Respirovirus* cinsinde yer alan zarflı, segmentsiz, negatif polariteli bir RNA virusudur. Paramiksoviruslar pleomorfik, 150-200 nm çapında ve tek iplikçiklidir. Yapısal proteinler hemagglütinin-nöraminidaz glikoprotein (HN), füzyon glikoprotein (F), yüksek-moleküler-ağırlıklı protein (L), fosfoprotein (P), nükleokapsid protein (NP) ve matriks protein (M) içermektedir (Jones ve ark 1996, Caswell ve Williams 2007). Genellikle Shipping fever olarak adlandırılan BRDC enfeksiyöz ajanlar, immunité ve barınak koşulları arasındaki multifaktöriyel etkileşimlerden ileri gelmektedir. Sığır solunum sistemi virusları; PI-3, BHV-1 ve BRSV'lerini kapsamaktadır. Stres yapıcı faktörlerin bileşimi genellikle BRDC'nin indüklenmesi için gereklidir (Cusack ve ark 2003). PI-3 virus, BRDC olması halinde ilk kez tespit edilmiştir. BRDC Kuzey Amerika'daki besi sığırlarında önemli bir hastalıktır ve dünya çapındaki sığırlarda büyük bir sağlık problemidir (Mahony ve ark 2002).

Serolojik olarak tek tip olan virusun referans suşu SF-4 (Shipping fever)'tür. Virus polimorf yapıda olup büyüklük yönünden varyasyon gösterir. Virus helikal simetrik bir nükleokapside sahip ve dıştan bir zar ile çevrilidir. Zar üzerinde çıkıntılar vardır. Genom tek iplikçikli RNA'dan oluşmuştur. Virus dıştan saran zar, hemagglütinin ve nöroaminidaz aktivitesine sahip peplomerler taşır. Etken CPE oluşturarak ürer. Virusun üremesi sırasında sinsityum oluşumu ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri görülmektedir (Fenner ve ark 1993, Cusack ve ark 2003).

### 1.2.2. Epizootiyoloji

Sığırlarda PI-3 virus enfeksiyonu en yaygın olarak sonbahar ve kış aylarında görülür. PI-3 virusu, genellikle *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma* gibi bakteriyel ya da BRSV, BAV, BVDV ve BHV-1 gibi viral etkenlerle birlikte solunum sistemini etkileyerek enfeksiyon oluşturabildiği gibi tek başına da enfeksiyon meydana getirebilmektedir. PI-3 virusunun neden olduğu bu solunum sistemi hastalık tablosu virus suşunun virulensine, konağın immunitésine ve çevresel stres faktörlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Bryson 1990, Fulton ve ark 2004, Yıldırım ve ark 2009).

Gerek virus izolasyonları ve gerekse serolojik kontrol sonuçları PI-3 virus enfeksiyonunun sığır sürülerinde yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalık

çoğunlukla subklinik enfeksiyon şeklindedir (Bryson 1990). Virus rezervuarının yalnızca sığırlar olduğu düşünülmektedir. Akut enfekte hayvanlarda virus göz ve burun akıntısı ve salya ile enfeksiyondan sonraki 9. güne kadar saçılır. Bunun dışında etken indirekt olarak insanlara ve transport araçları ve enfekte yem ve ahır malzemeleri ile de nakledilebilir. Sürüye yeni katılan subklinik enfekte hayvanlar da bulaşmada önemli rol oynar. Epizootiyolojik gelişim içinde enfeksiyon çoğunlukla Adenovirus, Reovirus, Rhinovirus, BVDV ve Enterovirus gibi virus enfeksiyonları veya *Pasteurella multocida* ve Streptokok gibi bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olabilmektedir (Fenner ve ark 1993).

### **1.2.3.Bulgular**

Bulgulara, en belirgin olarak enfeksiyondan sonraki 4-12 gün içerisinde saptanır. PI-3 virus enfeksiyonu 2-8 aylık et ve sütçü buzağılarda yaygındır. PI-3 virusunun primer enfeksiyonu komplike olmayan durumlardaki klinik bulguları geçişli ateş, burun akıntısı, sporadik öksürük, hafif depresyon ve artan solunum hızıdır. Virus bazen nazal erozyonlar, epistaksis, fibrinöz kalıntılar ve submandibular ödem ile yetişkin ineklerde nazal hastalık salgınlarına neden olmaktadır (Lo'pez 1995).

#### **1.2.3.1. Klinik bulgular**

Klinik bulgular etkene maruz kalmayı takiben 1-3 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır. İntrauterin yolla fötüs enfekte olabilir ve fötüsün akciğer dokusunda virus replike olmaktadır. Buna bağlı olarak gebe hayvanlarda abortlar oluşabilir. Neonatal hayvanlar aerosol yolla veya kolostrum ile enfeksiyona yakalanabilirler. Hastalık klinik olarak belirsizdir ya da öksürük, hafif ateş, taşipne ve hafif mukoid ya da mukopurulent burun akıntısı gibi klinik bulgular dikkati çekmektedir (Caswell ve Williams 2007, Al-Sadrani ve Abdelsalam 2010). Hastalığın klinik tablosunun ortaya çıkmasında ekzojen ve endojen stres faktörleri, viral ve bakteriyel enfeksiyonları (özellikle *P. multocida*, *Mannheimia haemolytica*), mikoplazma ve klamidyalar önemli bir yere sahiptir. Bunların etkisi ile klinik tablo ağırlaşır ve şiddetli bir bronkopnömoni oluşur. Genç hayvanlarda ölüm oranı % 6-8 arasında değişmektedir. Bu hayvanlar klinik semptomların görülmesinden bir hafta kadar sonra ölürler (Fenner ve ark 1993).

#### **1.2.3.2. Makroskobik bulgular**

Makroskobik olarak Parainfluenza tip-3 virusu (PI-3), Sığırların solunum sinsityal virusu (BRSV), Sığırların Adenovirus 3 (BAV3) ve Sığırların herpesvirus 1 (BHV-1) viruslarının doğal ve deneysel enfeksiyonlarında akciğerlerde özellikle gri-kırmızı renk değişikliği ve

atelektazinin olduğu konsolide alanlar bildirilmiştir (Belknap ve ark 1995, Narita ve ark 2002, Sacco ve ark 2012). PI-3 virus, doğal vakalarında genellikle bronkointerstisyel pnömoni oluşturur ve akciğerin kranyoventral bölgelerinde veya generalize olarak görülmektedir. Çoğunlukla burun boşluğu ve üst hava yollarında hafif mukopurulent eksudat vardır. Solunum güçlüğünden ölen buzağılarda kaudal akciğer loblarında amfizem olabilmektedir (Lo'pez 1995, Caswell ve Williams 2007).

### **1.2.3.3. Mikroskopik bulgular**

Mikroskopik olarak Parainfluenza tip 3 virusu (PI-3), Sığır solunum sinsityal virusu (BRSV), Sığır Adenovirus 3 (BAV3) ve Sığır herpesvirus 1 (BHV-1) gibi viral enfeksiyonlarda incelenen akciğer lezyonlarıyla karakterize solunum sistemi epitelindeki nekrotik bronşiolitis, alveolitis, bronşlarda, bronşiolerde ve tip II pnömositlerde hiperplazi, interalveoler septumların kalınlaşması, atelektazi, lenfoid hiperplazi, eozinofilik inklüzyon cisimciklerinin olduğu bildirilmiştir (Viuff ve ark 1996, Brodersen ve Kelling 1998, Narita ve ark 2003, Sacco ve ark 2014).

PI-3 virusu silyumlu ve silyumsuz ve müköz epitel hücrelerinde çoğalır. Bronşiolitis ve hafif bronşitis karışık olmayan primer PI-3 pnömonosinin doğal vakalarında önemli histolojik lezyonlardır (Jubb ve ark 1993, Çeribaşı ve ark 2014).

Haines ve ark (1992) yapmış oldukları çalışmada formalinle fikse edilmiş parafine gömülü dokularda ve donmuş kesitlerde PI-3 virusunun tespiti için immunohistokimyasal yöntemler ile monoklonal ve poliklonal antikorların üretimini bildirmişlerdir.

Hematoksilen-eozin (HE) ile boyanan sadece histolojik incelemelerin yapıldığı kesitlerin teşhis için yetersiz olduğu bildirilmiştir çünkü PI-3 ve BRSV veya BAV3 ve BHV-1 ile enfekte edilen akciğerlerde gözlemlenen patolojik değişiklikler birbirine benzemektedir (Caswell ve Williams 2007). Bu viruslar direk virus izolasyonu, hücre kültürü, polimeraz zincir reaksiyonu, immunperoksidaz, indirek floresan antikor tekniği (IFAT), direk floresan antikor tekniği (DFAT) ve elektron mikroskopi gibi yöntemlerle tespit edilmektedir (Viuff ve ark 1996, Graham ve ark 1999, Flores ve ark 2000, Narita ve ark 2002, Keuser ve ark 2004, Çeribaşı ve ark 2014).

## **1.3. Bovine Respiratory Syncytial (BRS)**

Sığır solunum sinsityal virusu (BRSV) tüm dünyadaki buzağıkların solunum sistemi hastalığı ile ilişkili bulunmuş ve ekonomik açıdan sığırların önemli bir patojeni olarak kanıtlanmıştır. Sığır solunum sinsityal virusunun sığır endüstrisi için ekonomik maliyeti,

aşular ve tedavi yöntemlerinin maliyetleri, azalan performans ve ölüm kayıpları nedeniyle yılda 1 milyar \$'a yaklaştığı tahmin edilmektedir. İnsan ve sığır RSV enfeksiyonu sonrası indüklenen immün modulasyon mekanizmaları ve histopatolojik lezyonlardaki benzerlikler ile viruslar yakından ilişkilidir (Baker 1986, Haines ve ark 1988, Sacco ve ark 2014).

Başlangıçta Nomi virusu olarak adlandırılan, ancak daha sonra BRSV olarak tanımlanan Japonya'da akut sığır solunum hastalığı vakalarından yeni bir virus olduğu ortaya çıktığı izole edilmiştir. Daha sonra BRSV, 1974 ve 1975 yılında yayınlanan raporlarda ABD'de sığır solunum hastalığı salgınlarında teyit edilmiştir (Sacco ve ark 2014).

BRSV ciddi klinik ve patolojik değişiklikler ile karakterize olan genç sığırların solunum yolu hastalığının salgınlarından sıklıkla tespit edilmiştir. Yetişkin sığırlarda klinik hastalık zaman zaman bildirilmektedir (Elvander 1996, Driemeier ve ark 1997). Virus mezbahada toplanan buzağuların akciğer dokularında ilk kez tanımlanmış (Gonçalves ve ark 1993), ardından pnömonili buzağulardan izole edilmiştir (Campalans ve Arns 1995). Son yıllarda, virus izole edilmiş ve BRSV serokonversiyonu hem genç hem de yetişkin sığırları etkileyen solunum yolu hastalığı salgınlarında ortaya konmuştur (Baker 1986, Driemeier ve ark 1997).

BRSV alt solunum sistemi için ayrı bir predileksiyona sahiptir ve örneğin; kimyasal mediyatörlerin (Kimman ve ark 1989) doğrudan neden olduğu değişiklikleri takiben solunum sistemi epiteline zarar verebilirler ve akciğerleri invaze ederek bakterilerin yeteneğini arttırabilir ve sekonder bakteriyel enfeksiyona neden olabilmektedirler (Babiuk ve ark 1988). Altı aydan küçük buzağular maternal antikorların varlığına rağmen daha sıklıkla BRSV ile enfekte olurlar. Ayrıca reenfeksiyonlar seropozitif buzağularda bile meydana gelebilmektedir. Antikorlar kısmen koruyucu olabilir ancak hastalığın şiddeti ve görülme insidansı spesifik maternal antikor seviyesi ile ters orantılı olarak ilişkili olduğu görülmektedir (Kimman ve ark 1989, Elvander 1996).

Castleman ve ark (1991) orta şiddetli bir klinik hastalık tablosu elde etmiştir fakat diğerleri sadece gnotobiyotik buzağularda az veya hiç bulunmayan klinik hastalık tablosu ile BRSV pnömonisinin nekropsisi kanıtlarını elde ederken, konvansiyonel yetiştirilen buzağuların tek inokulasyonlarını takiben nekropsisi örneklerinin çok azı pnömoninin kanıtı olmuştur (Gaddum ve ark 1996). Arka arkaya dört gün boyunca intranazal ve intratrakeal inokulasyon sırasında diğerleri sadece BRSV enfeksiyonunun hafif belirtilerini



gösterirken, Ciszewski ve ark (1991) konsolide akciğer dokusunun yanı sıra solunum hastalığının orta dereceden şiddetliye kadar değişen hastalık belirtilerini arttırmıştır (Kimman ve ark 1987, Otto ve ark 1996).

### 1.3.1. Etiyoloji

Sığır solunum sinsityal virusu (BRSV) *Paramyxoviridae* ailesi ve *Pneumovirus* cinsi içinde yer alan negatif tek iplikli bir RNA virusudur (Chanock ve McIntosh 1990, Larsen 2000). *Pneumovirus* sınıfı önemli üç virus içermektedir: Bunlar insan solunum sinsityal virusu, sığır solunum sinsityal virusu ve farelerin pnömoni virusudur. İnsan ve sığır solunum sinsityal virusu birbirlerine antijenik açıdan bağlıdır fakat farelerin pnömoni virusu değildir (Jones ve ark 1996, Valarcher ve ark 2006).

Onbir adet viral proteinden virus zarfı üç adet transmembran glikoproteini içerir: en büyük glikoprotein (G) protein, hücre bağlantılarını içeren füzyon protein (F) ve küçük hidrofobik (SH) protein. Füzyon proteini, sinsityumlardan meydana gelen oluşumlar ile hücre membranlarının füzyonuna neden olur ve böyle yaparak hücreler arasında virusun hareketini kolaylaştırmaktadır. BRSV genetik açıdan oldukça stabil bir virustur (Valarcher ve ark 2006, Gershwin 2012). Bu virus Brezilya dahil, özellikle yoğun büyükbaş üretiminin olduğu pek çok ülkede yaygın olarak dağılım göstermektedir. Brezilya'daki ilk virus izolasyonu, 1995 yılında Güney ve Güneydoğu bölgelerinde yetiştirilen buzağuların nazotrakeal salgularından yapılmıştır (Arns ve ark 2003).

Bu virus, sığır solunum yolu hastalık kompleksi (BRDC)'nin bir bileşeni ve tek bir hastalık ajanı olarak sığırlarda solunum sistemi hastalığına neden olmaktadır (Gershwin 2012). BRSV enfeksiyonu önemli ölçüde daha şiddetli pnömoniye neden olan, *Mannheimia haemolytica* gibi bakteriyel patojenler ve Parainfluenza tip-3 gibi diğer viruslarla solunum sistemine predispoze hale gelmektedirler. BRSV lezyonları birbirinden ayırt edilmesi gereken, Parainfluenza tip-3 virusun neden olduğu lezyonlara yakından benzerlik gösterir (Aly ve ark 2003, Al-Sadrani ve Abdelsalam 2010).

Virus, insan ve sığır orijinli hücre kültürlerinde dev hücre oluşumu ve intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri ile karakterize bir CPE meydana getirerek ürer. En iyi üreme sığır hücre kültürlerinde olmaktadır. Deneysel olarak maymunlar, gelincikler, hamsterlar ve yavru fareler de enfekte edilebilir. HRSV ve BRSV'u arasındaki yakın antijenik ilişki, komplement fikzasyon ve immunofloresan testleriyle doğrulanmıştır (Fenner ve ark 1993).

### 1.3.2. Epizootiyoloji

Virus, genellikle enfeksiyonun bulunmadığı ülkelere enfekte hayvan girişi ile yayılmaktadır. Virusun vektörlerle taşınıp taşınmadığı ya da enfeksiyonu geçiren hayvanların virüsü taşıdığı henüz kanıtlanmamıştır. BRSV, 1-3 aylık buzağılarda zayıf bir insidans ile 2 haftalıktan 5 aylağa kadar olan etçi ve sütçü buzağılardaki hem ‘enzootik pnömoni’ ve hem de solunum sistemi enfeksiyonlarındaki akut salgınların önemli bir nedenidir (Caswell ve Williams 2007). İnsanlar, özellikle veteriner hekimler ve hayvan bakıcıları virüsün taşınmasında rol oynarlar. RSV enfeksiyonu sığır ve koyunların hijyenik olmayan ve aşırı kalabalık ahırlara kapatıldığı kış aylarında yaygındır. Buna rağmen sığır ve danalarda önemli salgınlar yaz aylarında da saptanmıştır. Seronegatif hayvanlar, enfekte olduktan 3-8 gün sonra virus saçmaya başlarlar (Fenner ve ark 1993).

Enfeksiyon insidansı yüksektir. Hastalık, yüksek bir morbidite oranı ancak düşük mortalite oranı ile hafif ya da şiddetli olmaktadır (Jones ve ark 1996). BRSV özellikle genç buzağılar için öldürücü olmasına rağmen daha erişkin sığırlarda daha az etkilidir. Bu durum insan patojeni ile yakından ilişkili olan sığır solunum sinsityal virusuyla paraleldir.

Bu virus aerosoller tarafından iletilir ve solunum sisteminin mukoza hücrelerini enfekte eder. BRSV enfeksiyonunun klinik belirtileri akciğerin kranyo-ventral lobunda ağırlıklı olarak, virüsün akciğer lokalizasyonu ile ilişkilidir. BRSV solunum yolu silyalı epitelin öncelikle süperfisyal tabakasında çoğalmaktadır ve virüs replikasyonu aynı zamanda tip II pnömositlerde tespit edilmektedir (Al-Sadrani ve Abdelsalam 2010, Çeribaşı ve ark 2014).

### 1.3.3. Bulgular

BRSV enfeksiyonu ya üst solunum yoluyla sınırlı, asemptomatik olabilir ya da hem üst (URT) hem de alt solunum sistemine (LRT) yerleşmektedir. Üst solunum sistemi hastalığı (URT) serömüköz nazal ve oküler akıntıyla beraber öksürük ile karakterizedir. Daha şiddetli enfeksiyonlarda, hafif depresyon ve iştahsızlık, laktasyondaki ineklerde süt veriminde bir azalma, hipertermi, polipne (solunum hızı  $\geq$  dakikada 60) ve abdominal dispne mevcuttur. Bronkopnömoni veya bronşiyolitisin neden olduğu anormal akciğer solunum sesleri oskültasyonda tespit edilmektedir (Valarcher ve Taylor 2006).

Virusun sığır ve koyun formları önemli solunum sistemi patojeni olarak da tanımlanmıştır ve rhinitis, trakeitis, bronşitis, bronşiolitis ve orta şiddetli bronkopnömoniye değişen aralıkta üst ve alt solunum sistemi enfeksiyonlarının çeşitli tipleriyle sığır ve

koyunlardan izole edilmiştir (Evermann ve ark 1985, Kovarcik 1999, Al-Sadrani ve Abdelsalam 2010).

Nekropside, bronkointerstisyel bir pnömoni gözlemlenmektedir (Bryson 1993, Viuff ve ark 1996). Akciğerlerin kranyoventral alanları konsolide olmuştur ve mukopurulent bir akıntı küçük bronşiyol ve bronşlarda görülmektedir. Akciğerin kaudodorsal alanları interlobüler, lobüler ve plöra altındaki amfizematik lezyonlardan dolayı sıklıkla hava ile dolmaktadır (Bryson 1993). Trakeobronşiyal ve mediastinal lenf düğümleri büyümüş, ödematöz ve hemorajik olabilmektedir. Bakteriye süperenfeksiyon meydana geldiğinde, akciğer parenşimi daha şişkindir ve konsolide olmuştur, fibrin veya suppuratif bronkopnömoni gözlemlenmektedir (Valarcher ve Taylor 2006).

#### **1.3.3.1. Klinik bulgular**

BRSV'un neden olduğu hastalık ateş, öksürük ve daha sıklıkla mukoid nazal akıntı ile başlar. Ateş 41°C'ye kadar yükselse de zaman zaman artmaktadır. Bu duruma depresyon, artan solunum hızı ve anoreksi eşlik etmektedir. En şiddetli vakalarda, akciğer oskültasyonunda hırıltı oldukça belirgindir. Baş ve boynunu uzatarak ağızdan nefes alma hastalığın en şiddetli formu için karakteristiktir. Daha az şiddetli vakalarda, birkaç gün süren ateş ve öksürüğün tek klinik bulgu olarak tanımlanmıştır (Gershwin 2012).

Klinik açıdan ateş, öksürük, hiperpne, seröz göz ve burun akıntısı ve letarji vardır. Ağır hasta hayvanların ağızları açık olup güç solunum dikkati çeker ve hırıltılı ekspirasyon vardır (Bryson 1993, Kovarcik 1999, Çeribaşı ve ark 2014).

Dilini dışarı çıkarma, tükürüğünü yere akıtma, baş aşağı ve boynun gergin olmasıyla açık bir ağızdan nefes alan hayvanlarda ciddi bir solunum güçlüğü görülmektedir. Bu hayvanlarda bazı çıtırtılar ve nefes darlığı ile akciğer ödemi ve amfizemi tespit edilmektedir ve bazı olgularda subkutanöz amfizem meydana gelmektedir (Bryson 1993, Belknap 1995, Valarcher ve Taylor 2006).

#### **1.3.3.2. Makroskobik bulgular**

Doğal olarak hastalıktan ölen hayvanlarda, düzensiz lobüler ya da birbirleriyle birleşmiş ateletazik alanlar ile akciğerlerin kranyoventralinde lokalize olmuş konsolidasyon sahaları dikkati çeker. İnterstisyel amfizeme sık rastlanılır ve özellikle interlobüler septumlarda büyük bullalar tarzında kaudal bölgelerde yerleşir (Jubb ve ark 1993, Jones ve ark 1996).

Hastalanan hayvanların akciğerlerinde BRSV enfeksiyonunun makroskopik lezyonları kranyoventral bir dağılıma sahip olup palpasyonda atelettazik, kollabe olmuş, lastiksi kıvamda koyu kırmızı-mor lezyonlar ile karakterizedir. Pembe, şişkin, konsolide lezyonlar akciğerin lobüllerini çevreleyen ve multifokal olarak dağılan konsolidasyon alanlarındaki dağılımları kranyal, orta ve aksesuar loblar ve lobüller boyunca mevcut olabilir (Sacco ve ark 2012). Burun boşluğu, trakea, bronş ve bronşiyoller köpüklü bir mukopurulent akıntı bulunabilir. Kaudodorsal loblar ise sıklıkla interlobüler, lobüler veya subplöral amfizematöz ve ödematöz lezyonlar ile genişlemiştir. Kaudodorsal akciğer bölgeleri amfizem nedeniyle solgun olabilir ve kollaps başarısız olabilir (Sacco ve ark 2014).

Etkilenen hayvanların trakeobronşiyal lenf nodüllerinde sıklıkla belirgin foliküllerin kortikal büyüyen alanlarıyla karakterizedir ve lenfositik hiperplazi nedeniyle parafoliküller alanlar ve medullar kordlar genişlemiştir. Medullar sinuslar genellikle hemosiderin yüklü makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositlerin değişken sayıları ile makrofajlar ve bazen nötrofiller ve eozinofilleri içermektedir. Sekunder bakteriyel enfeksiyonlar veya sığır solunum hastalık kompleksiyle trakeobronşiyal lenf nodülleri suppuratiften lenfositik ve granüloamatöz yangıya kadar değişen özellikler gösterebilir. Enfeksiyon ilerledikçe, nekrotik hava yollarını iyileştirmek için bir girişim de obliteratif bronşiolitis, organize bronşiolitis veya bronşiolitis fibroza obliterans olarak bilinen, bronşiolitis obliterans ve epitel hiperplazisine sebep olabilir (Caswell ve Williams 2007).

Fibrinöz eksudatlı persiste yangılar neovaskülarizasyon ve fibroblast infiltrasyonu iyileştirme girişimlerinin sonucu olarak oluşabilir. Enfeksiyon sonrası ilerleyen günlerde, sonuçlar hava akımı ve alveoler ventilasyonla kalıcı düşüslere neden olabilen ve solunum yolları lümenleri içerisinde uzanan solunum yolu epitelini kaplayan, fibröz poliplere neden olabilir. Bronşiolitis obliterans çeşitli ajanlar tarafından uyarılabilir (Örn; viral, bakteriyel, parazitik, toksik), ancak BRSV için spesifik değildir. Ultrastrüktürel olarak, tip I ve tip II pnömositlerde olduğu gibi, silyalı ve silyasız epitel hücrelerindeki değişiklikler, akut hücre şişkinliğinden nekroza kadar değişen lezyonlar ile karakterizedir (Kimman ve ark 1989, Sacco ve ark 2014).

### **1.3.3.3. Mikroskopik bulgular**

Histolojik olarak, özellikle kranyoventral bölgelerdeki trakea, bronş, bronşiol ve proksimal asiner alanların yangısı hastalığın önemli bir bulgusudur. Karakteristik bulgu

ise, bazı olgularda asidofilik sitoplazmik inklüzyon cisimciklerin bulunduğu proliferasyonlu silyumsuz bronşiol epitel hücreleri tarafından oluşturulan sinsityal dev hücrelerinin varlığıdır (Jubb ve ark 1993, Jones ve ark 1996).

Kranyoventral loblardaki mikroskobik lezyonlar eksudatif veya proliferatif alveolitis, tip II pnömosit hiperplazisi, sinsitya oluşumu, nekrotik bronşiolitis ve bronkointerstisyel pnömonilerin çoğudur (Caswell ve Williams 2007, Sacco ve ark 2014). Alveol lumenleri genellikle seroproteinöz sıvı, fibrin kalıntıları, hücre döküntüleri az miktarda alveoler makrofajlar ve nadiren nötrofilleri içermektedir. Alveollerin yakınında hava içerebilir ve hiperinflasyon (aşırı havalanma) nedeniyle hafif olarak dilate olmuştur. Nekrotik bronşiolitisin en tutarlı özelliği dejeneratif veya nekrotik silyalı ve silyasız bronşioleler epitel ile karakterize olmasıdır. Yuvarlak ülser odaklarına yol açan epitel hücre nekrozu hücrelerin sınırlarını gösteren dejenere hücrelerin yakınındaki nekrotik hücre kalıntıları ile kaplanmıştır. Epitel tabakasının erozyon ve ülserleşmesi ortaya çıkan bazal membran üzerinde uzanan hücreler gibi epitel hücrelerinin de azalmasına yol açmaktadır. Bronşiollerdeki bu sonuçlar bazen skuamöz bir morfolojiye sahip olan yassı hücreleri ile kaplıdır. IHC bronşioleler epitel hücrelerindeki viral antijenleri açığa çıkarmaktadır (Valarcher ve Taylor 2006, Gershwin 2007).

Multinükleer sinsityal tipi dev hücreler genellikle lümen boşluğunda veya bronşiollerin duvarında uzanmış bulunmaktadır. Sinsityal hücreler alveollerde de bulunur. Nadiren, eozinofilik intrastoplazmik viral inklüzyonlar epitel veya mononükleer hücrelerin yanı sıra sinsityal hücrelerde görülmektedir (Viuff ve ark 2002, Sacco ve ark 2012). Nötrofilik eksudatlar bronş, bronşiyoller veya alveollerin içerisinde var olabilir. Alveoler septumların diffuz interstisyel kalınlaşması lobüler görülmektedir. Tip II pnömositlerin hiperplazisi, yangısal hücrelerin infiltrasyonu (Ör; lenfositler, makrofajlar) ve alveoler kapillar konjesyonun bir sonucudur. İnterlobüler septum çoğunlukla genişler veya ödem ve lenfatik damarların dilatasyonu ile genişletilmiştir. Viral yük veya viral dağılım ile ilişkili olmayan genellikle lezyonların şiddeti primer viral enfeksiyondan ziyade konakçı yanıtıyla sonuçlanan doku hasarının fazla olduğunu düşündürmektedir (Çeribaşı ve ark 2014, Sacco ve ark 2014).

Komşu hücreler tarafından fagosite edilen apoptotik epitel hücreleri ve epitel nekrozu görülmektedir. Dev hücreleri veya sinsitya ya bronş lümeninde, bronşioleler epitelinde ya da alveol duvarı ve lümeninde serbest halde bulunmaktadır (Viuff ve ark 2002, Çeribaşı ve ark 2014). Bronş, bronşiyol ve alveol lümenleri çoğunlukla nötrofiller, dökülmüş epitel

hücreleri, makrofajlar ve bazen eozinofilleri içeren genelde hücresel döküntüler tarafından engellenmektedir (Viuff ve ark 2002) ve bronşiol onarımı ve reorganizasyonu ile şiddetlenmektedir (Kimman ve ark 1989).

Eozinofiller ve lenfositler (CD4+, CD8+ ve WC1+ $\gamma/\delta$  T hücreleri) ayrıca lamina propria'da gözlemlenmektedir (Thomas ve ark 1996, Viuff ve ark 2002). Alveoler değişiklikler konsolidasyon alanlarında interstisyel pnömoni ve atelektazi ile belirgindir ve akciğerin kaudo-dorsal alanlarındaki alveol duvarlarının rupturu ile şiddetli amfizem ve ödem meydana gelmektedir. Kaudo-dorsal alanlardaki mikroskobik değişikliklerin görülmesi nadiren BRSV antijeni, sinsitya veya bronşiyolitisin varlığıyla ilişkilendirilmektedir (Kimman ve ark 1989). Bir pnömosit hiperplazisinde alveol epitelizasyonu hücre infiltrasyonu ile alveol septumlarının genişlemesine katkıda bulunmaktadır. Hyalin membranlar yangı ve pnömosit nekrozunu takiben alveollerde varolabilmektedir (Bryson 1993, Valarcher ve Taylor 2006).

## 2.GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1.Gereç

Aydın ve ilçelerinden Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na patolojik incelemeler (2008-2014 yılları) için getirilen 48 adet buzağıya ait akciğerlerin formalin stokları ve parafin blokları bu çalışmanın materyalini oluşturdu. Bu hayvanlara ait ırk, yaş, cinsiyet ve geldiği yer ile ilgili bilgiler incelenme sırasına göre dizilip olgu numaraları oluşturularak Çizelge 1'de sunulmuştur.

### 2.2.Yöntem

#### 2.2.1.Histopatolojik inceleme

Formalin solüsyonunda bulunan dokular trimleme işleminin ardından 6-8 saat süre ile akan çeşme suyu ile yıkandı, doku takip cihazında (Leica TP1020) bilinen yöntemlerle, alkol (70°, 80°, 90°, 96° ve 100°) ve ksilol serilerinde işlem gördükten sonra parafinde bloklandı. Bu bloklardan 5 µm kalınlığında normal ve Poly-L-lysine'li lamlara kesitler alındı (Mikrotom, Leica RM 2135). Normal lamlara alınan kesitler, hematoksilin ve eozin (HE) ile boyandı (Culling ve ark 1985). Poly-L-lysine'li lamlara alınan seri kesitler ise immunohistokimyasal incelemeler için kullanıldı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX51) incelendi ve mikroskobik dijital fotoğraflar (Olympus C-5050) çekilerek bilgisayar ortamına aktarıldı.

#### 2.2.2. İmmunohistokimyasal inceleme

Doku kesitlerinde, viral antijeni saptayarak kesin tanıya giden immunohistokimyasal yöntemlerden Avidin-Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) metodu (Invitrogen Histostain-Plus Bulk Kit LAB-SA Detection System) firmanın önerdiği yönteme göre takip edildi. Testin her aşaması nemli kamarada gerçekleştirildi ve takipler arasında kesitler 3x5 dakika süreyle fosfat tamponlu solüsyonu (Phosphate buffer saline, PBS-pH 7.2) ile yıkandı. Kısaca; parafin kesitler, ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek deparafinize ve rehidre edildi. Lamlar absolut metanolde hazırlanmış %0,3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile 30 dakika süreyle bekletilerek dokuların endojen peroksidaz aktivitesi engellendi. Daha sonra, doku örneklerine üçer kez yıkama işlemi uygulandı.

Antijenin açığa çıkarılması işleminde preparatları pH 6.0 sitratlı tampon (invitrogen) solüsyonuna yerleştirilerek önceden ısıtılan su banyosunda 30 dakika bekletildi.

Sonraki adımda PBS ile yıkanan kesitlere, spesifik olmayan antijenik bağlanmaları engellemek için kit içerisinde yer alan Blok Solüsyon damlatıldı ve nemli kamarada oda ısısında 15 dakika inkube edildi.

Sonraki adımda, lamlardaki fazla blok solüsyon akıtıldıktan hemen sonra, alınan seri kesitlerin her biri sırasıyla ve ayrı ayrı olmak üzere dokuda viral antijenin belirlenmesi için 1/100 oranında sulandırılmış mouse anti-Infectious Bovine Rhinotracheitis virus monoklonal antikoru (LifeSpan Biosciences, Inc. LS-C129957), mouse anti-Parainfluenza virus monoklonal antikoru (LifeSpan Biosciences, Inc. LS-C84374) ve Mouse anti-Bovine Respiratory Syncytial virus (LifeSpan Biosciences, Inc. LS-C56537) monoklonal antikoru ile kaplandı ve +4 °C'de bir gece süreyle inkube edildi.

Bunu takiben tüm dokular PBS ile yıkandıktan sonra, kullanıma hazır biyotinlenmiş sekonder antikor ile kaplandı ve oda ısısında 15 dakika nemli kamarada inkube edildi. Daha sonra PBS'te tekrar yıkanan dokular streptavidin peroksidaz konjugatı ile oda ısısında 15 dakika süreyle nemli kamarada inkube edildi ve yıkama işleminden sonra 10 dakika DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride, Invitrogen® DAB plus Substrate Kit) ile reaksiyon sonlandırıldı. Tekrar akan çeşme ve PBS'te yıkanan dokular Harris hematoksilin ile karşıt boyaması yapıldıktan sonra alkol serilerinde dehidre edildi. Ksilolde şeffaflandırılan kesitler yapıştırıcı (Entellan-Merck) ile kapatıldı. Tüm kesitlerin aynı şartlarda ve prosedürde boyanmasından sonra, sonuçlar ve dokulardaki ekspresyon yoğunlukları ışık mikroskopunda değerlendirildi.



### 3. BULGULAR

Bu çalışmada Anabilim Dalımızın 2008-2014 arası yıllarına ait arşiv parafin bloklar kullanıldı. Döneminde pnömoni teşhisi konulan buzağılara ait akciğer kesitlerinden uygun görülen 48 adet olgu seçildi. Öncelikli olarak hematoksilen-eozin boyamalarda buzağı pnömonilerinin histopatolojik bulguları incelenerek sınıflandırmaları yapıldı (Çizelge 3.1).

#### 3.1.Histopatolojik Bulgular

Pnömoniler bu çalışmanın histopatolojik incelemeleri sonucunda dört ana grup altında sınıflandırıldı.

- 1.Akut kataral bronkopnömoni
2. Fibrinli pnömoni
3. İnterstisyel pnömoni
4. Aspirasyon pnömonisi

Bu sınıflandırmalar, kesitlerde en yaygın görülen bulgular dikkate alınarak yapıldı. Ancak aynı kesitte iki veya üç pnömoni tipine ait bulgulara da rastlanıldı. Ayrıca bronş lümeninde yabancı materyal bulunan olgularda yangının karakteri akut kataral-irinli görülmesine karşın aspirasyon pnömonilerine kaydedildi.

**Çizelge 3.1.** Buzağılarda pnömoni tipleri, sayıları ve olgulara göre dağılımı.

Pnömoni tipi	Sayı (n)	Olgu no
Akut kataral bronkopnömoni	8	48/11, 170/11, 264/11, 13/13, P/57/13, P/284/13, 410/14, 465/14
Akut purulent bronkopnömoni	3	P/61/13, P/129/13, P/142/13
Fibrinli pnömoni	4	14/08, 222/11, 383/14, 409/14
Fibrinli pnömoni+granülom	4	244/11, 334/12, 335/12, 359/12
Fibrinli pnömoni+ nekroz	2	P/199/08, P/10/13
İnterstisyel pnömoni	16	242/10, 09/11, 179/11, 186/11, 231/11, 250/11, 369/12, 170/13, P/39/13, P/90/13, P/181/13, P/184/13, P/186/13, P/247/13, 31/14, 309/14
İnterstisyel pnömoni + Akut kataral bronkopnömoni	6	55/08, 114/09, 189/10, 45/11, 256/11, 23/12
İnterstisyel pnömoni + Aspirasyon pnömonisi	2	79/09, P/44/13
Aspirasyon pnömonisi	3	P/277/13, 384/14, 385/14
TOPLAM	48	

### **3.1.1. Akut kataral bronkopnömoni (AK)**

Akut kataral bronkopnömoni sekiz buzağıda tanımlandı. Bunlardan üç adeti akut purulent bronkopnömoni olarak kategorize edildi (Resim 3.1). Sıklıkla belirtilen bakterilerin sorumlu tutulduğu akut kataral pnömonilerde yapılan bu çalışmada multinükleer dev hücrelerine rastlandı. Alveol lümenlerinde makrofajlarla birlikte 2-6 çekirdekli çok sayıda dev hücre formasyonları tespit edildi (Resim 3.2).

### **3.1.2. Fibrinli pnömoni (FP)**

Alveol lümenlerinde bol fibrin, makrofajlar ve lökosit infiltrasyonlarından oluşan eksudat mevcuttu (Resim 3.3). Yoğun lökosit içeren gri konsolidasyon bölgelerinde lökositlerin arasında uzun mekik tarzında yulaf hücreleri (oat cell) gözlemlendi. İnterlobüler aralıklarda, fibrin kordonları ve lenf damarlarında fibrin tıkaçları sıklıkla belirlendi. İki olguda nekrozlar yaygındı ve fibrinli – nekrotik olarak değerlendirildi. Fibrinli pnömonili dört olguda, iyi kapsüllenmiş granülomlara ve intraalveoler dev hücrelerine rastlandı. Dev hücrelerinin granülomlardan bağımsız intraalveoler lokalizasyonları viral etioloji ile ilişkili bulundu.

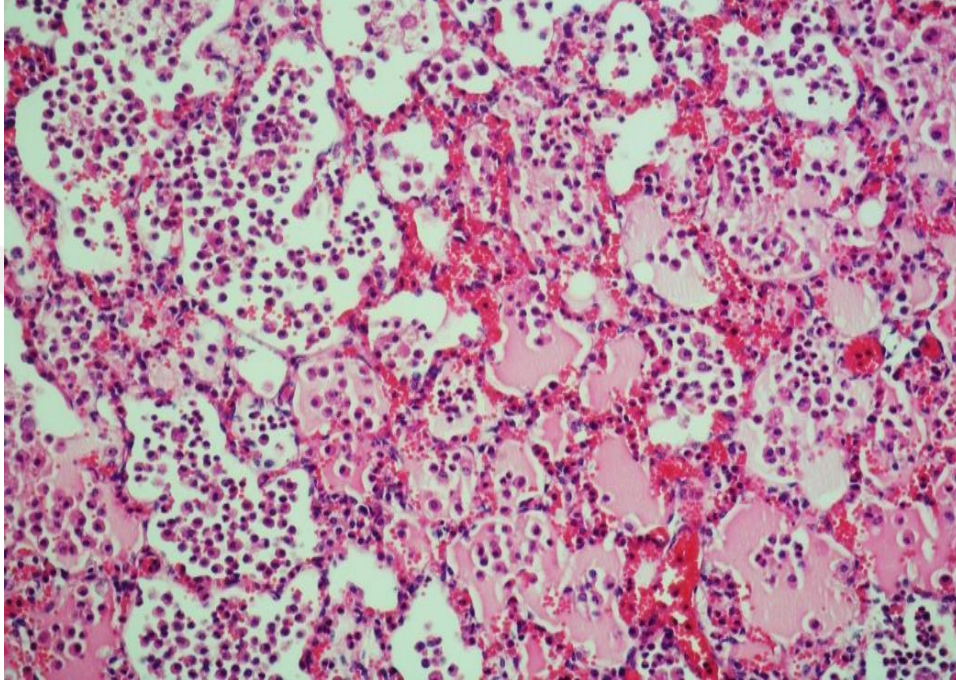
### **3.1.3. İnterstisyel pnömoni (IP)**

İnteralveoler kapillarlar hiperemiktir. İnteralveoler septumlarda eksudat ve makrofajlarla birlikte mononükleer hücre infiltrasyonlarıyla kalınlaşmalar görülmüştür (Resim 3.4). Bu alanlardaki alveol lümenleri boştu. Bronş epitellerinde değişen derecelerde hiperplazi, bazılarında ise dökülmeler tespit edildi (Resim 3.5). Peribronşial, peribronşioler ve perivasküler lenfoid hücre infiltrasyonları oldukça belirgindi (Resim 3.6). İnterstisyel pnömonilerin bir bulgusu olan alveoler epitelizasyon iki olguda belirlendi. Alveol lümenlerinde makrofajlar, nötrofil lökositlerle birlikte dev hücreleri de görüldü. Bu hücreler oldukça değişken şekil ve büyüklükte olup 3- 20 arasında çekirdek içeriyordu. Alveol lümenleri dışında dev hücrelerine bronşiol lümenleri ve az sayıda interstisyumda da rastlandı.

İnteralveoler, peribronşial fibrozis ve lenfoid hücre infiltrasyonu ile karakterize beş olguda (5/16) interstisyel pnömoninin kronik formu görüldü (Resim 3.7). Altı olguda interstisyel pnömoni ile birlikte akut kataral pnömoni, iki olguda ise aspirasyon pnömonisi görüldü. Primer lezyonun interstisyum tutulumu olduğu varsayılarak, kompleks pnömoniler bu grupta incelemeye alındı. Akut kataral pnömonilerden iki olguda, aspirasyon pnömonili olguların ise üçünde dev hücreleri görüldü.

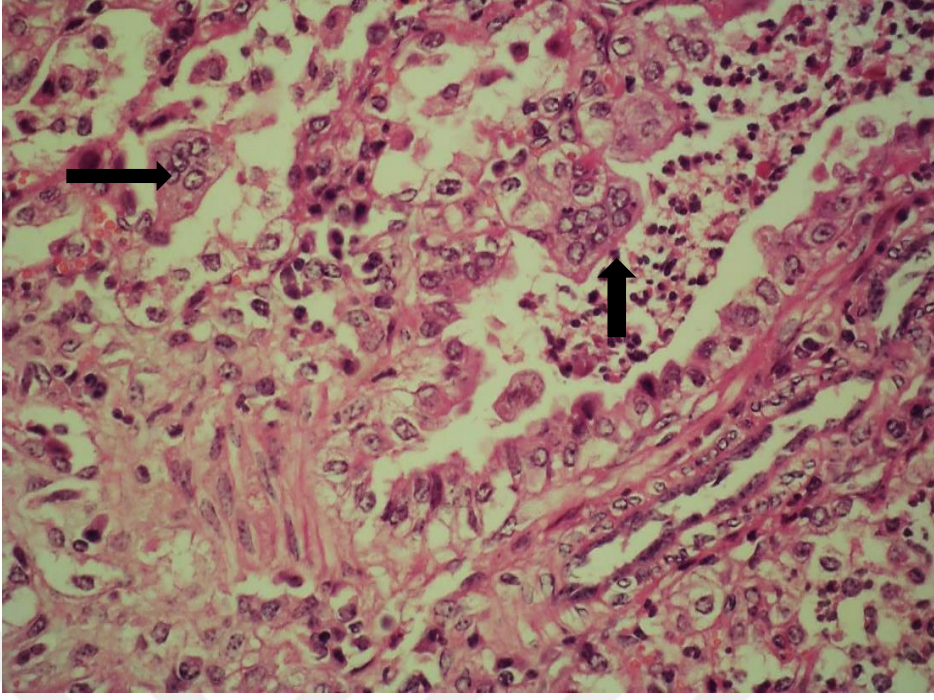
### 3.1.4. Aspirasyon pn6monisi (ASP)

Histopatolojik incelemelerde bronş veya bronşiollerde g6r6l6n yem içeriği ve yoğun bakteri k6meleri ile n6trofil l6kositlerinin g6r6ld6đi olgular aspirasyon olarak tanımlandı. Bu olgularda etkilenen bronşlarda Şiddetli hiperemi, epitellerde nekroz ve d6k6lmeler vardı (Resim 3.8). L6menleri gıda içeriği ve karışık bol l6kosit infiltrasyonu ile doluydu (Resim 3.9). Bu kısma yakın alveollerde ise benzer bulgular izlendi.



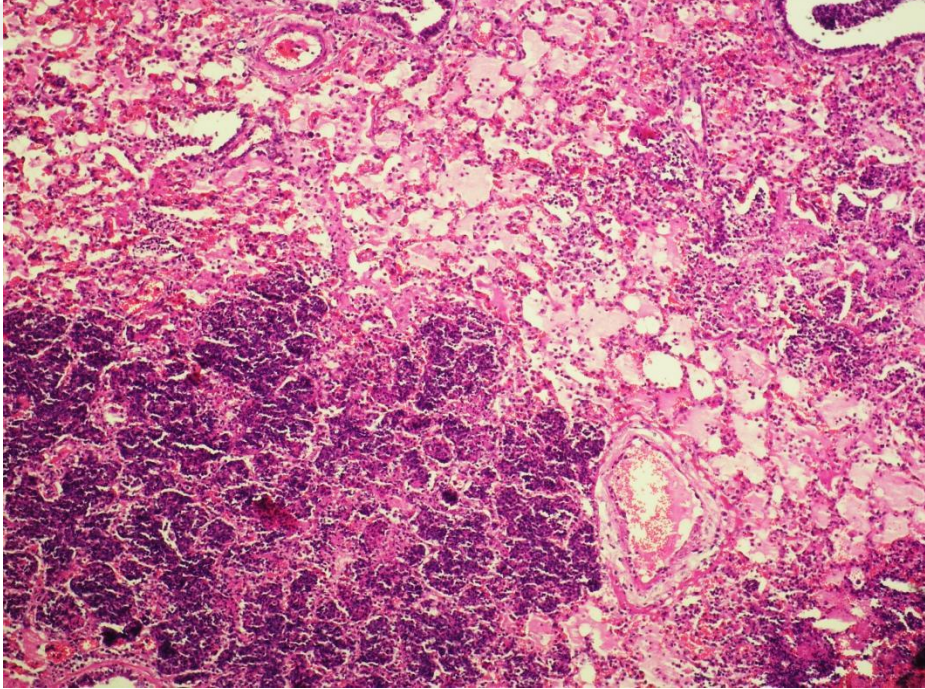
Resim 3.1. Akut kataral pn6moni. Alveol l6menlerinde eksudat, makrofajlar ve n6trofil l6kosit infiltrasyonu. Olgu no; 465-14, H.E., x 100.





Resim 3.2. Akut kataral pnömoni. Çok sayıda dev hücre oluşumu (oklar).

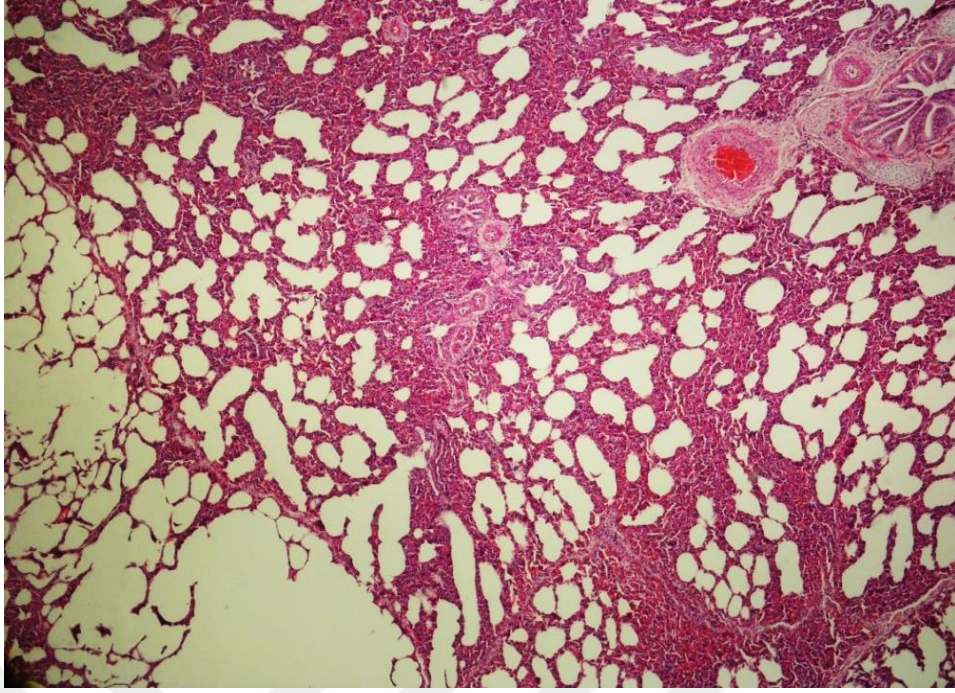
Olgu no; 55-08, H.E., x 200.



Resim 3.3. Alveol lümenlerinde fibrinli eksudat, makrofajlar ve lökosit infiltrasyonları,

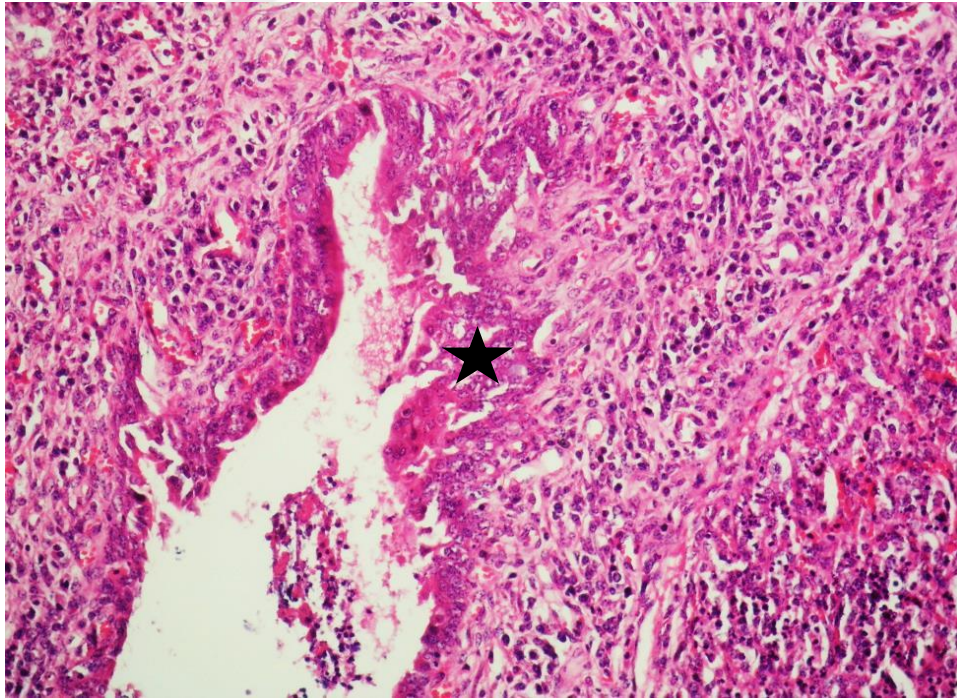
Olgu no; 14-08, H.E., x 40.





Resim 3.4. İnterstisyel pnömoni. İnteralveoler septumda kalınlaşmalar.

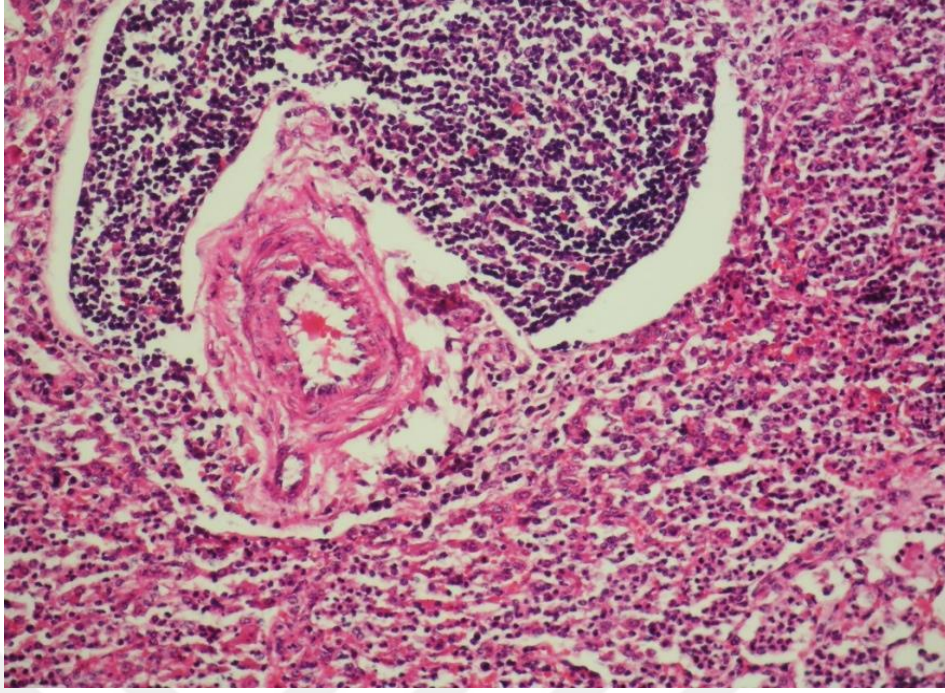
Olgu no; P- 247-13, H.E., x 40.



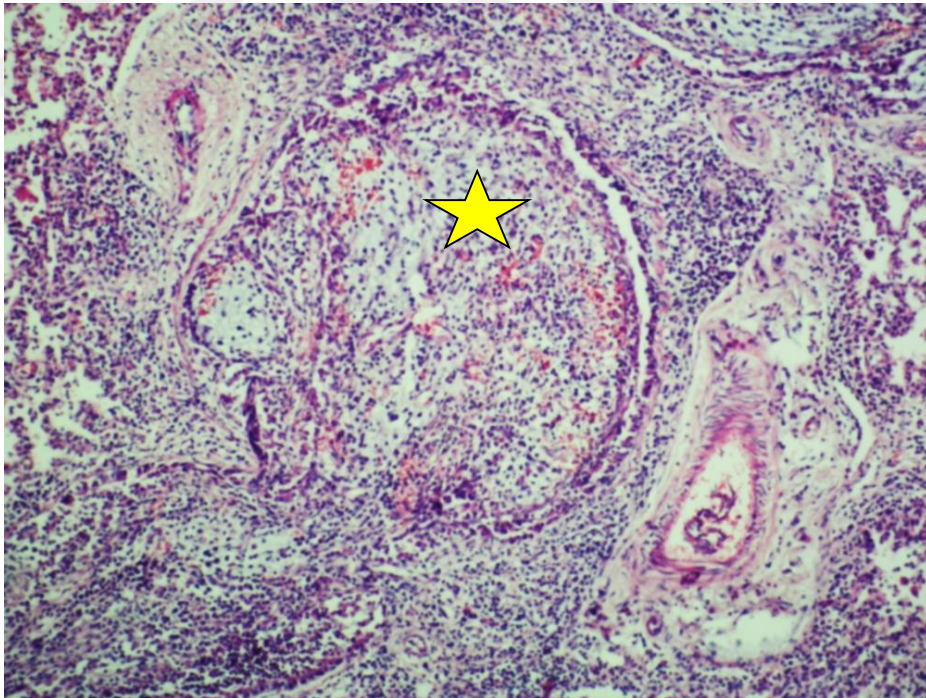
Resim 3.5. Bronşiol epitellerinde hiperplazi ve peribronşial fibrozis.

Olgu no; 385-14, H.E., x 100.



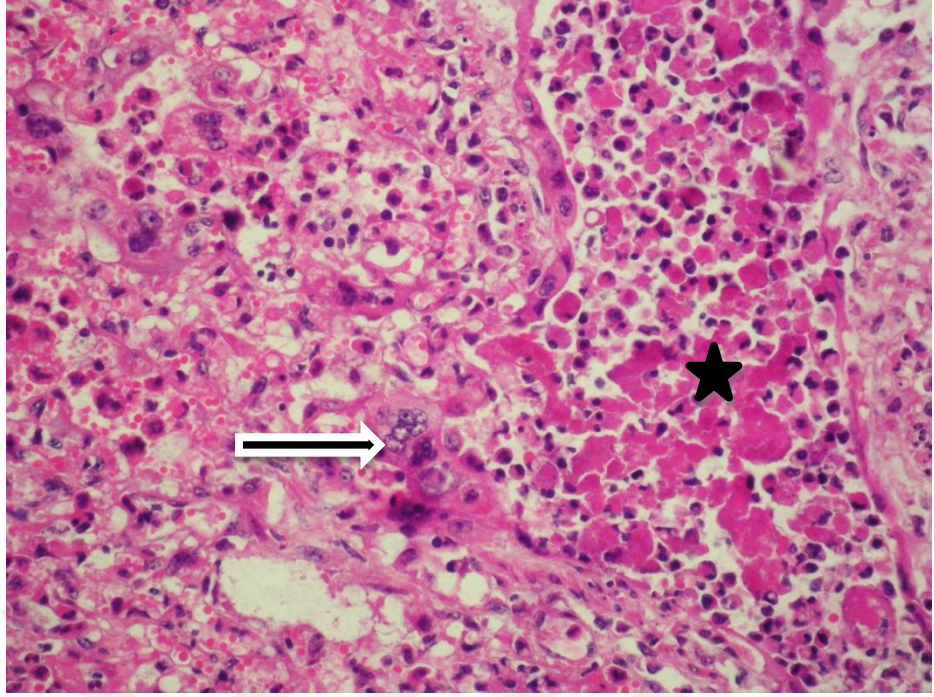


Resim 3.6. İntersitisyel pnömoni. Perivasküler lenfoid hiperplazi.  
Olgu no; P-184-13, H.E., x 100.

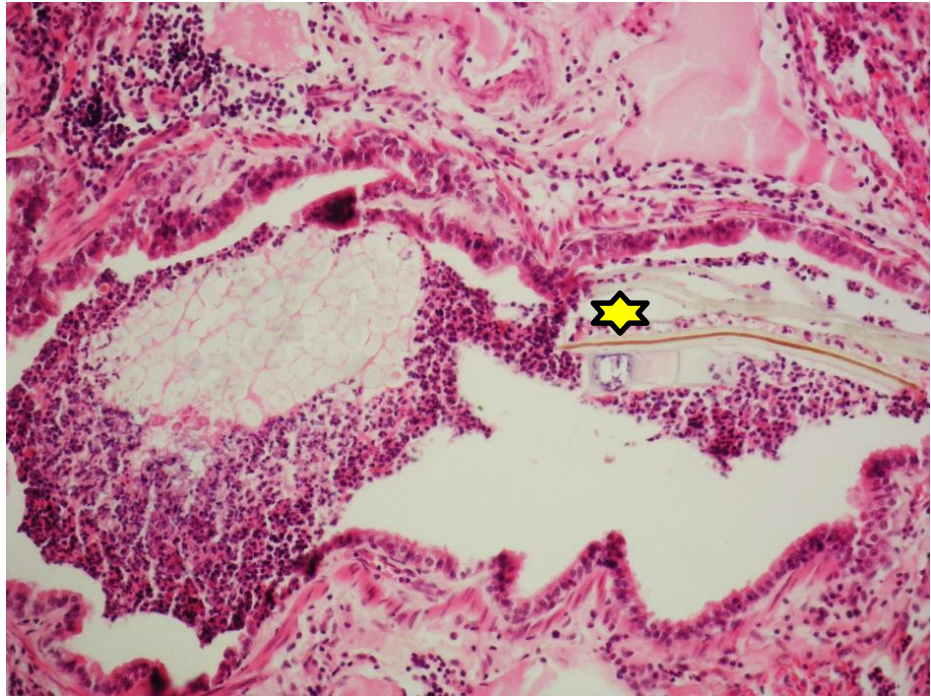


Resim 3.7. Kronik intersitisyel pnömoni. Bronşiolitis obliterans (yıldız).  
Olgu no; P-277-13, H.E., x 100.





Resim 3.8. Aspirasyon pn6monisi. Çok sayıda dev h6cre oluşumu (ok).  
Nekrotik bronşiolitis (yıldız). Olgu no; 79-09, H.E., x 200.



Resim 3.9. Aspirasyon pn6monisi. Bronşiol l6meninde yabancı içerik  
(yıldız) ve l6kosit infiltrasyonu (oklar). Olgu no; 222-11, H.E., x 100.

### 3.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

Her bir buzağıdan alınan parafin kesitleri IBR, PI-3 ve BRSV yönünden Avidin – Biotin Peroksidaz Kompleks metodu ile boyanarak pozitif (+) ya da negatif (-) olarak değerlendirildi ve sonuçlar Çizelge 2’de sunuldu. Bunlardan 34/48 (%70,83) olguda virus pozitiflik, 14/48 (%29,17) virüs negatif saptandı. Bunlardan BRSV pozitiflik 22/48 (%45,83), IBR 16/48 (%33,33), PI-3 11/48 (%22,90) oranında tespit edildi. En fazla tespit edilen BRSV sekiz olguda (8/22) IBR ile birlikte, bir olguda ise (1/22) IBR+PI-3 birlikte bulundu. Antijen +/+++ pozitif değerler özellikle BRSV’de tespit edildi.

**Çizelge 3.2.** Avidin – Biotin Peroksidaz Kompleks metodu ile antijen pozitif reaksiyonların şiddeti ve pnömoni tiplerine göre dağılımı.

SIRA	PREPARAT NO	YAŞI (Gün)	PNÖMONİ TİPLERİ	PI-3	BRSV	IBR
1.	P-199-08	45	FP+NB	-	-	+
2.	14-08	60	FP	-	+	-
3.	55-08	86	IP+AK	-	+++	+
4.	79-09	57	IP+ASP	-	+++	-
5.	114-09	88	IP+AK	++	-	-
6.	189-10	30	IP+AK	++	-	-
7.	242-10	90	IP	-	++	-
8.	09-11	75	IP	++	-	-
9.	45-11	60	IP+AK	-	-	-
10.	48-11	20	AK	-	-	-
11.	170-11	45	AK	++	-	-
12.	179-11	5	IP	++	+	+
13.	186-11	50	IP	-	-	+
14.	222-11	20	FP	++	-	-
15.	231-11	45	IP	-	++	-
16.	244-11	73	GR	-	+	-
17.	250-11	115	IP	-	-	++
18.	256-11	10	IP+AK	-	++	++
19.	264-11	55	AK	-	++	-
20.	23-12	10	IP+AK	-	++	+
21.	334-12	87	FP-GR	-	-	-
22.	335-12	74	FP-GR	-	-	-
23.	359-12	45	FP-GR	--	-	-
24.	369-12	10	IP	++	-	-
25.	13-13	10	AK	+	-	-
26.	170-13	29	IP	+	-	-
27.	P-10-13	15	FP+NB	-	-	-
28.	P-39-13	20	IP	++	-	+



<b>Çizelge 3.2. Devamı</b>						
SIRA	PREPARAT NO	YAŞI (Gün)	PNÖMONİ TİPLERİ	PI-3	BRSV	IBR
29.	P-44-13	30	IP+ASP	-	++	-
30.	P-57-13	28	AK	-	+	++
31.	P-61-13	22	AP	-	+	++
32.	P-90-13	34	IP	-	-	-
33.	P-129-13	59	AP	-	+	-
34.	P-142-13	40	AP	-	-	-
35.	P-181-13	42	IP	-	-	-
36.	P-184-13	36	IP	-	++	-
37.	P-186-13	25	IP	-	-	++
38.	P-247-13	34	IP	-	++	+
39.	P-277-13	47	ASP	-	++	-
40.	P-284-13	38	AK	-	-	-
41.	31-14	46	IP	-	-	-
42.	383-14	19	FP	-	+	++
43.	384-14	60	ASP	-	+++	+++
44.	385-14	52	ASP+FP	-	++	++
45.	309-14	47	IP	-	++	++
46.	409-14	63	FP	-	-	-
47.	410-14	52	AK	++	-	-
48.	465-14	38	AK	-	++	-

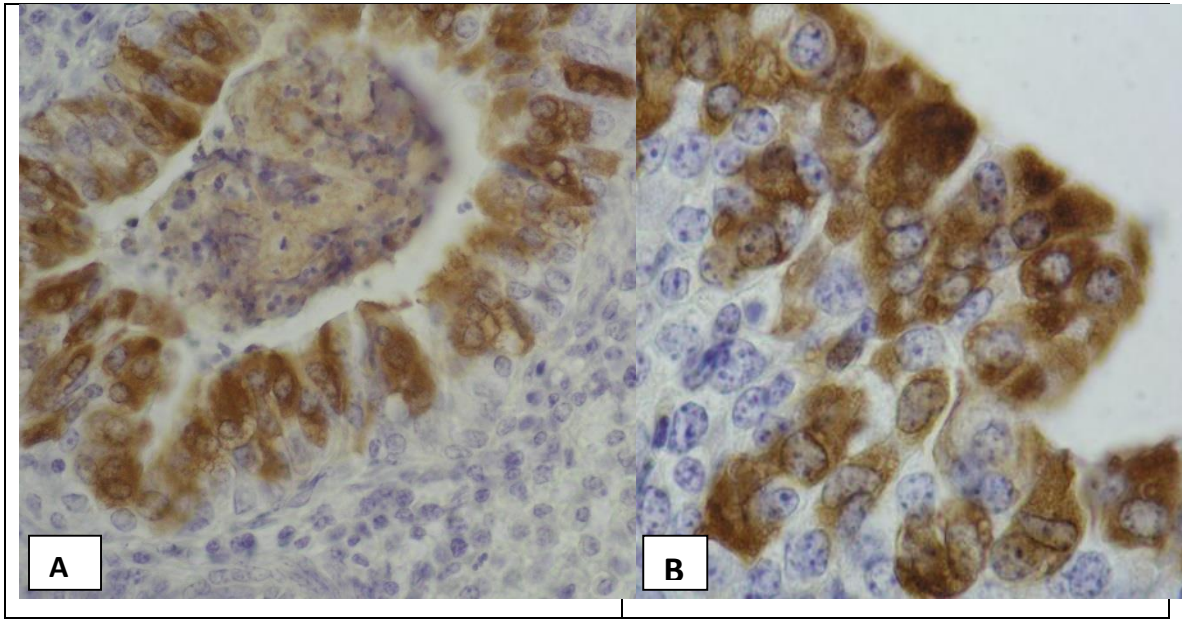
BRSV: Bovine respiratory syncytial virüs, PI-3: Parainfluenza tip 3virüs, IBR: Infeksiyöz bovine rhinotracheitis. AK: Akut kataral bronkopnömoni, AP: Akut purulent bronkopnömoni, FP: Fibrinli pnömoni , ASP: Aspirasyon pnömonisi , IP: İnterstisyel pnömoni, GR: Granülom, NP: Nekrotik pnömoni (Yok: -, hafif:+, orta:++, şiddetli:+++)

**BRSV:** Antijen pozitifliliğin en iyi tespit edildiği olgular BRSV boyamalarıydı. Pozitif boyanmalar bronş epitellerinde, alveollerin bazal membranlarında, makrofajlarda ve dev hücrelerinde saptandı (Resim 3.10, 3.11, 3.12). Bronş epitellerinde diffuz ya da parsiyel pozitiflik izlendi. Bronşların normal görünümlü veya hiperplastik epitellerinin yanında, dejeneratif ve lümene dökülmüş epitel hücrelerinde de antijen varlığı ortaya konuldu. Bazı olgularda dev hücrelerinde boyanmalar yoğun kontrast vermesine karşın her olguda bu boyanmalar saptanmadı (Resim 3.13). Aynı kesitte bronşiol epitelleri pozitif iken dev hücreleri boyanmadı. Ayrıca BRSV negatif kontrol (Resim 3.14) preparatında bronş ve bronşiol epitellerinde boyanmalar mevcut değildi. (Olgu no; 48-11).

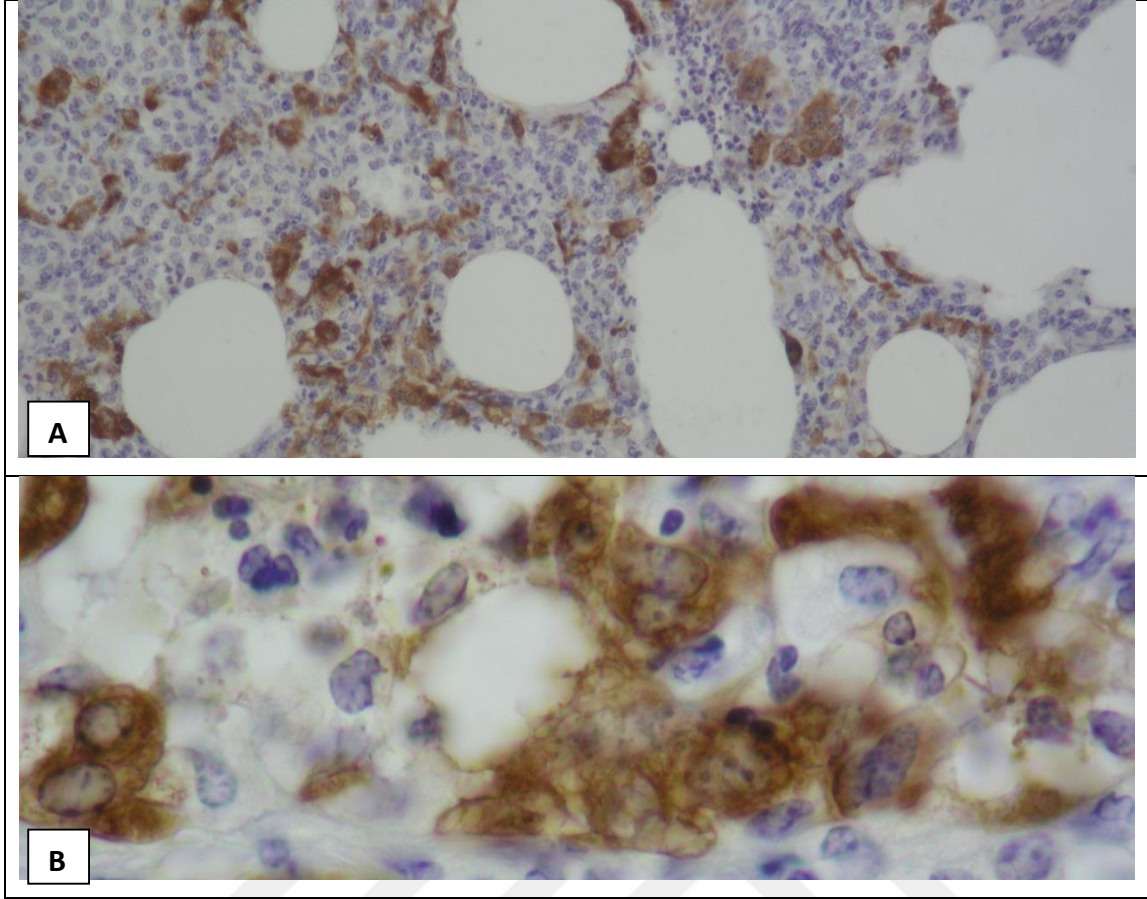
**PI-3:** PI-3 immün boyamalarında pozitif reaksiyonlara bronş ve bronşiol epitellerinde saptandı (Resim 3.15). Antijenin aynı bronşiolerde diffuz lokalizasyonu dikkati çekti. Çizelge 3.2’de sunulan derecelendirmeler boyanan bronş-bronşiol sayısı dikkate alınarak yapıldı. PI-3 yönünden incelenen 11 adet olgu pozitif olarak

değerlendirildi. PI-3 negatif boyanmalarında (Olgu no;114-09) bronş ve bronşiol epitellerinde antijenik boyanmalar tespit edilmedi (Resim 3.16).

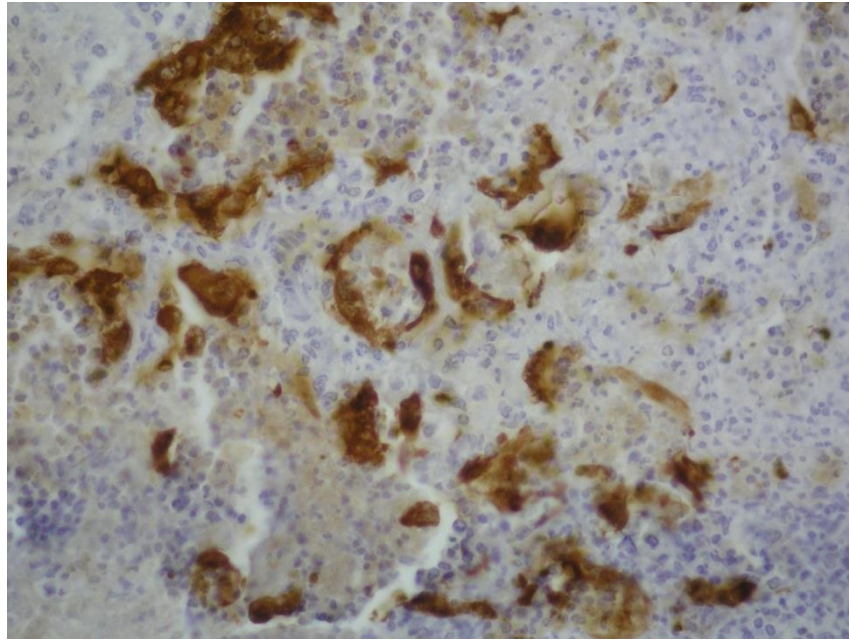
**IBR:** Antijen pozitif boyanmalara 16 olguda saptandı. Şiddetli boyanma bir olguda (Olgu no; 384-14), hafif pozitiflik ise yedi olguda belirlendi. IBR; BRSV ile sekiz olguda, PI-3 ile bir olguda (Olgu no; P-39-13) mikس enfeksiyon şeklindeydi. İmmun boyamalarda üç virusun birarada bulunduğu pozitiflik tek olguda (olgu no; 179-11) saptandı. Pozitif reaksiyonlar PI-3'de olduğu gibi çoğunlukla bronş ve bronşiol epitellerinde intrasitoplazmik boyanmalar şeklinde saptandı (Resim 3.17). IBR negatif boyanma olgu no; 189-10 görüntülend. (Resim 3.18).



Resim 3.10. A. Bronş epitellerinde BRSV pozitif boyanmalar, olgu no; 55-08. ABC metot. X 400. B. Bronş epitellerinde hiperplazi ve BRSV pozitif boyanmalar, olgu no; 55-08. ABC metot. x1000.

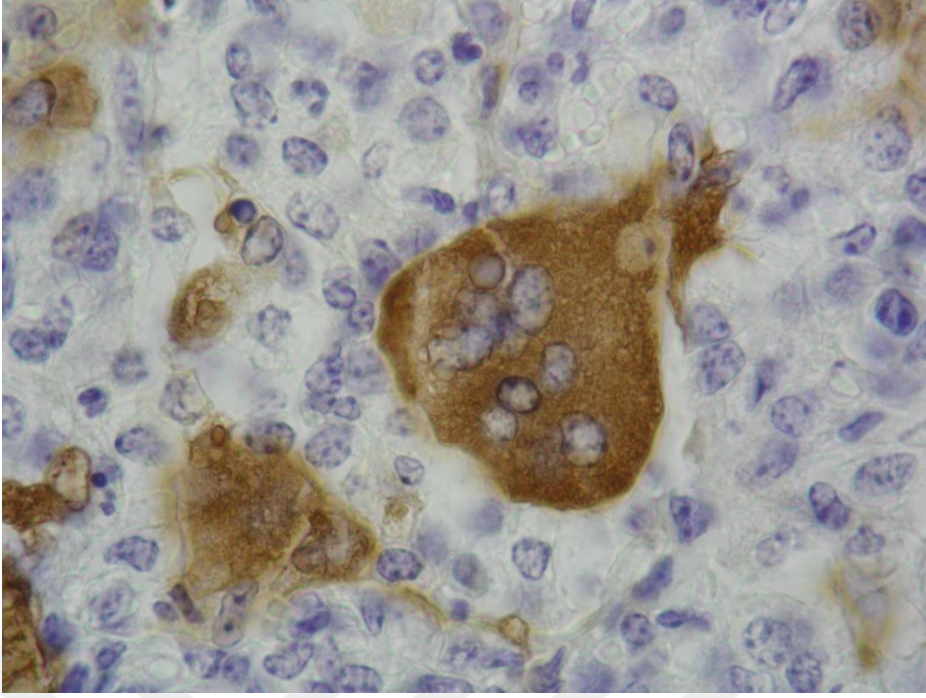


Resim 3.11. BRSV. A. İnteralveoler septumda kalınlaşma ve immunpozitif boyanma, olgu no;55-08. ABC metot. x100. B. Alveolar makrofajlarda viral antijen pozitifliği, olgu no; 55-08. ABC metot. x1000.

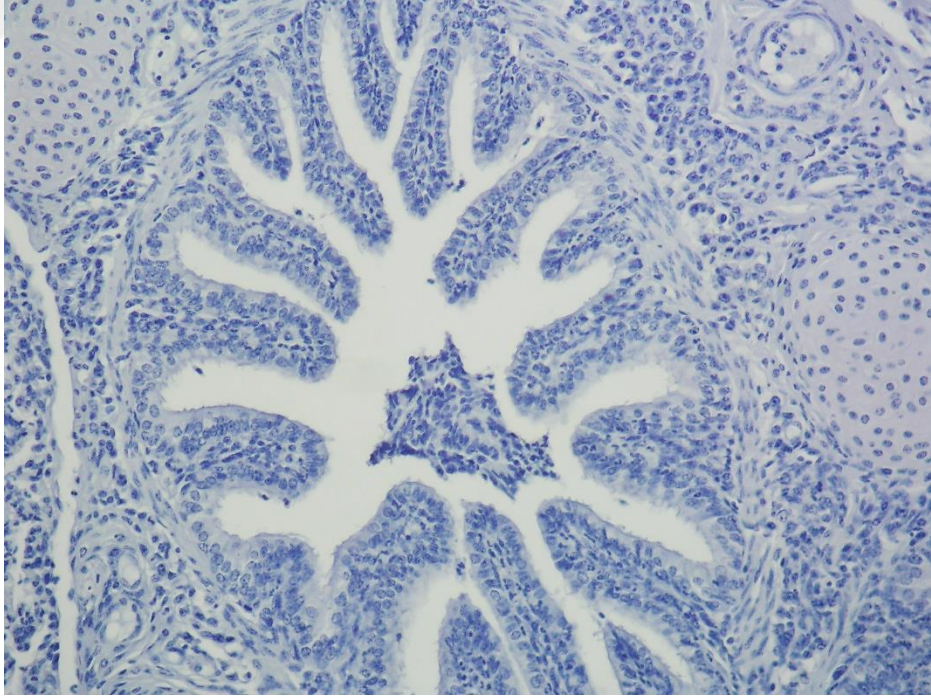


Resim 3.12: Alveol duvarlarında ve alveolar makrofajlarda BRSV pozitif boyanmalar, olgu no 79-09. ABC metot. x200.

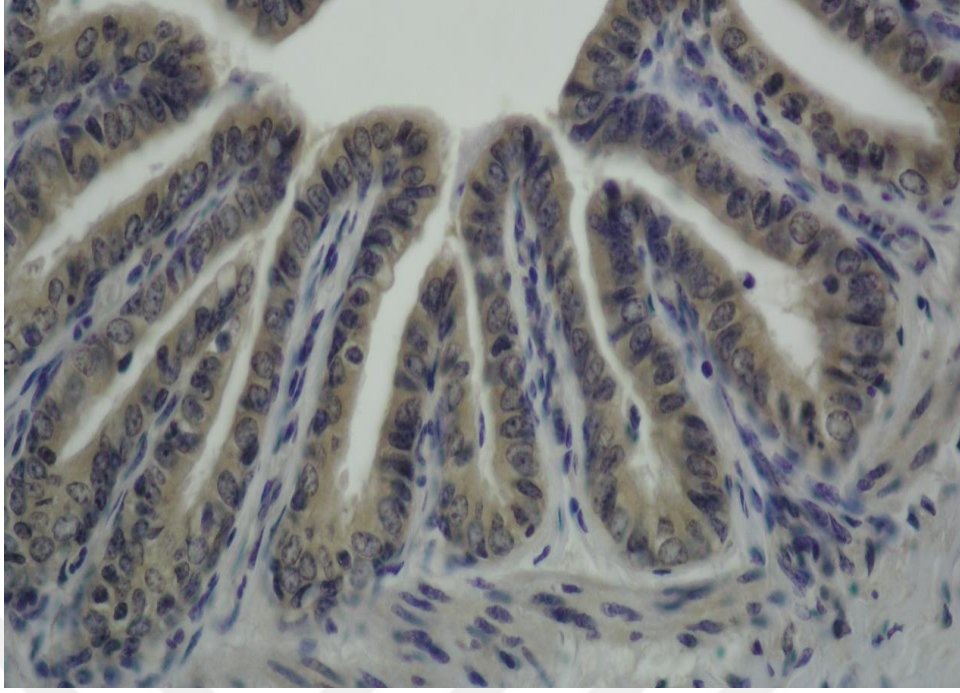




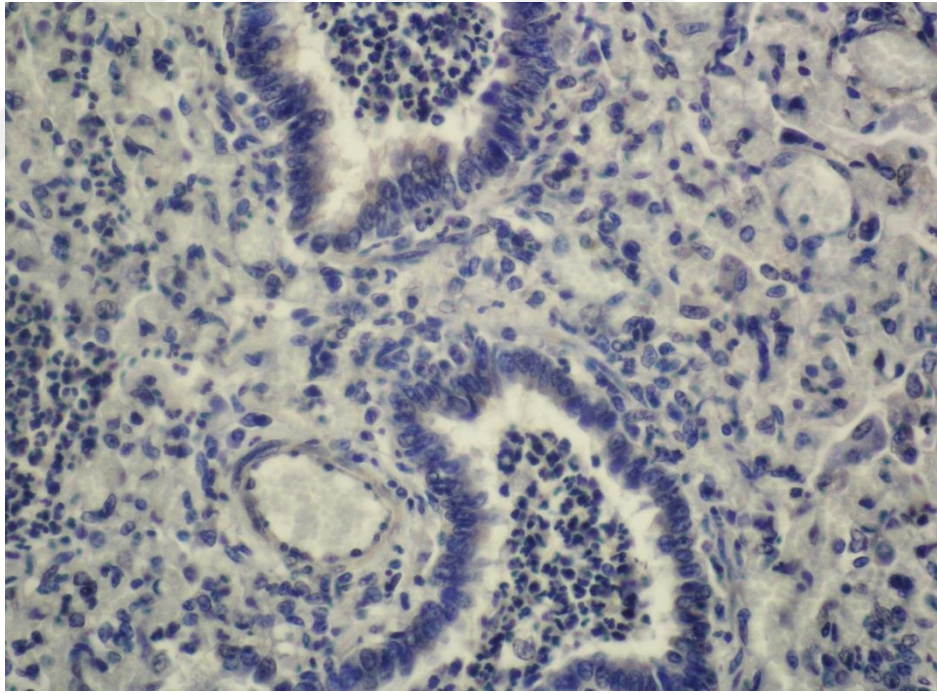
Resim 3.13. Sinsityal tipi mononükleer dev hücrede BRSV granüler tarzda intrasitoplazmik immunpozitiflik, olgu no; 13-13. ABC metot. x1000.



Resim 3.14. Bronş ve bronşiol epitellerinde BRSV negatif kontrol, Olgü no; 48-11. ABC metot. x200.

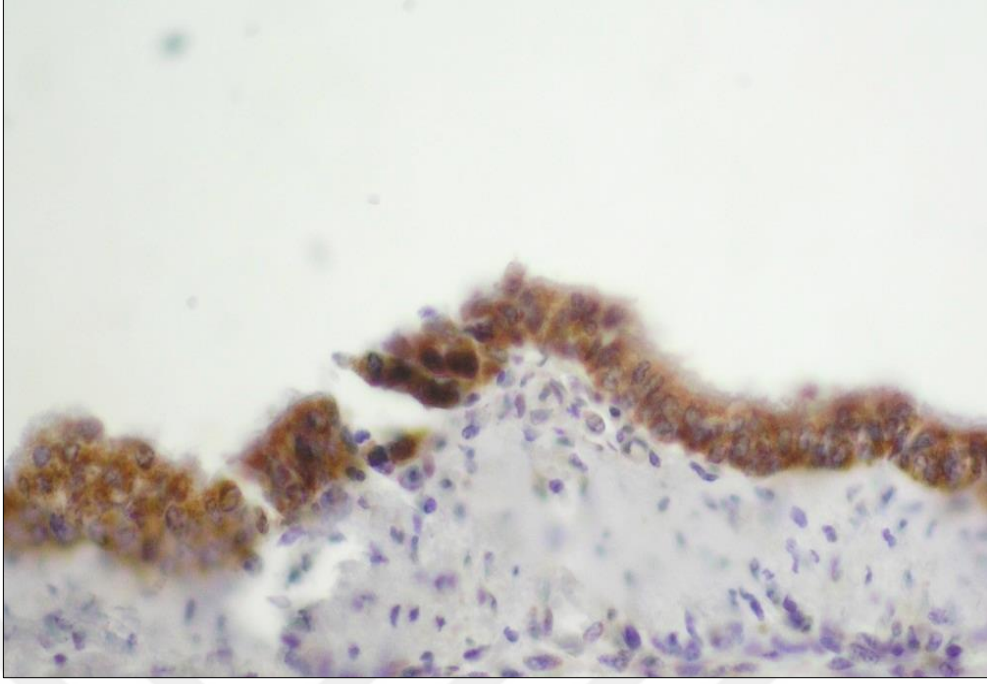


Resim 3.15. Bronş ve bronşiol epitellerinde PI-3 viral antijen pozitifliği, olgu no; P-39-13. ABC metot. x400.

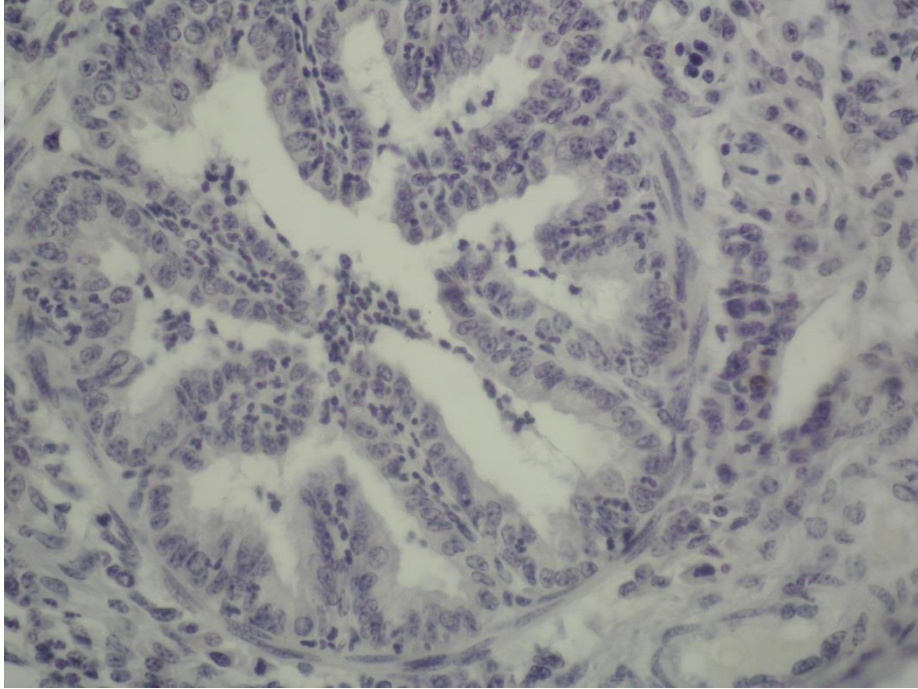


Resim 3.16. Bronş ve bronşiol epitellerinde PI-3 negatif kontrol olgu no; 114-09. ABC metot. x200.





Resim 3.17. Bronş epitelinde IBR +/+++ pozitif boyanmalar, olgu no; P-186-13.  
ABC metot. x200.



Resim 3.18. Bronş ve bronş epitellerinde IBR negatif kontrol, olgu no;189-10.  
ABC metot. x200.

## 4.TARTIŞMA

Sığır yetiştiriciliğinde tüm sığır hastalıklarının % 40-80'ini oluşturan viral solunum sistemi enfeksiyonları çok önemli bir yer tutmaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda 20'den fazla viral etkenin sığırların solunum sistemi enfeksiyonları oluşumunda doğrudan veya dolaylı olarak rol oynadıkları belirlenmiştir.

Türkiye' de yapılan araştırmalar ile sığırlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen birçok viral etkenin varlığı virolojik ve serolojik olarak ortaya konulmuştur (Alkan ve ark 1997, Ertürk ve ark 2006, Gürses 2008, Yeşilbağ ve Güngör 2008, Yıldırım ve ark 2009, Avcı ve Yavru 2013, Alpay ve ark 2014,). Bu enfeksiyonlar içinde Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) virusu, Parainfluenza type-3 virus (PI-3), Bovine Respiratory Syncytial Virus (BRSV), Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV), Rhinovirus, Bovine Coronavirus, Enterovirus, Bovine Adenovirus (BAV) ve Reovirus pnömoni etiyojilerinde önemli yer tutmaktadır (Edwards ve ark 1988, Fulton ve ark 2000, Caswell ve Williams 2007).

Türkiye'de yapılan serolojik çalışmalarda, pozitiflik oranları sığırlarda % 38,20-91,11; % 46,05-95,55; % 20,07-95,8 ve % 17,1-61,50 olarak sırasıyla PI-3, BRSV, BAV3, BHV-1 enfeksiyonları yönünden bildirilmiştir (Öztürk ve ark 1988, Ertürk ve ark 2006, Gürses 2008, Yeşilbağ ve Güngör 2008, Yıldırım ve ark 2009). Sunulan çalışmada bu viruslardan Aydın Bölgemizdeki yaygınlığı dikkate alınarak BRSV, PI-3 virus ve IBR virus seçilmiş; pozitiflikleri, arşiv bloklarımızdaki pnömonili 48 olgudan ABC yöntemi ile boyanarak incelenmiştir. Bunlardan 34/48 (% 70,83) olguda virus pozitiflik saptandı. Bunlardan pozitiflik BRSV 22/48 (% 45,83), IBR 16/48 (% 33,33), PI-3 11/48 (% 22,90) oranında tespit edildi. En fazla belirlenen BRSV, IBR ile sekiz olguda (8/22), bir olguda ise (1/22) IBR+PI-3 ile birlikte belirlendi. Her üç virusda da pozitifliklerin çoğunluğu bronş ve bronşiol epitellerinde saptandı. Daha az olarak sırası ile alveol epitelleri, alveoler makrofajlar ve dev hücrelerinde tespit edildi. Flores ve ark (2000)'de BRSV antijenleri çoğunlukla bronşiollerin epitel hücrelerinde ve multinükleer dev hücrelerinde saptandığını ifade etmiştir.

Çeribaşı ve ark (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, totalde 247 pnömoni vakasında IPX ile 45 akciğerde (% 18,22) ve DFAT ile 69 akciğerde (% 27,94) BHV-1 antijenleri tespit edilmiştir.

Türkiye'de sığırlarda PI-3'den ileri gelen viral enfeksiyonun varlığı çeşitli araştırmacılar (Öztürk ve ark 1988, Alkan ve ark 1997) tarafından bildirilmiştir. Alkan ve ark (1997) birçok kamu işletmelerinde enfeksiyonun varlığı ve hayvanların tümü dikkate alındığında % 47,8-72 oranlarında seropozitiflik saptanmış olup PI-3 virus enfeksiyonunun da IBR/IPV virus enfeksiyonunda olduğu gibi uzun yıllar yüksek oranlarda kapalı yetiştirmelerde varlığını ortaya koymaktadır.

IBR enfeksiyonu, Bovine Herpesvirus tip 1 (BHV-1) tarafından oluşturulan ateş, konjunktivitis (Mweene ve ark 2003), rinotrakitis ile karakterize bir hastalıktır ve üst solunum yolları, trakea ve konjunktivada yangısal lezyonlarla karakterize edilmekte, az oranda akciğer tutulumu bildirilmesine karşın (Roizman ve ark 1992, Jubb ve ark 1993, Lo'pez 1995), bu çalışmada ABC yöntemi ile boyamada IBR virus pozitif oranı (16/48) % 33,33 olarak belirlenmiş, bunlardan 10/16 olguda diğer bir virusla birlikte tespit edilmiştir. Kompleks enfeksiyonun akciğer tutulumunu tetiklediği düşünülmüştür. BVDV ile enfekte edilmiş ve edilmemiş buzağılardan oluşan deneysel çalışma gruplarında, IBR enfeksiyonunu takiben yapılan patolojik ve virolojik çalışmalara dayanarak, BVDV ve IBR virusunun solunum sistemi mukozaları ve akciğerdeki yayılışını arttırdığı hatta solunum sistemi ile ilgili olmayan birçok organdan da IBR virusunun saptandığı bildirilmiştir (Alkan ve ark 1997). Bu enfeksiyonlara ilişkin maddi kayıplar; hayvan ölümleri, canlı ağırlık kaybı, verim düşüklüğü, veteriner hekimi ücretleri ve ilaç maliyetlerinden ileri gelmektedir (Smith 2000). Bu nedenle birçok ülke BHV-1 ile mücadele etme kararı almıştır. BHV-1 enfeksiyonu ile mücadelede farklı ülkelerde çeşitli stratejiler belirlenmiştir (Van Oirschot ve ark 1996). Türkiye'de ise henüz BHV-1 ile mücadele programı bulunmamaktadır (Avcı ve Yavru 2013).

Solunum sisteminin viral ajanları, besi sığırları arasında morbidite ve mortalitenin en yaygın sebebi olan sekonder bakteriyolojik (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ve *Histophilus somnus*...) pnömonilere karşı buzağıları yatkın hale getirmektedir (Fulton 2009, Gulliksen 2009). SSH'nın başlıca etkenleri olan bu organizmalar solunum sistemi florasının da doğal konakçılarıdır. Sığırlarda görülen solunum yolu hastalıklarından hemen hemen en önemlisi olan Pnömonik Pastörelloz, *P. multocida* ve *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* ile ilişkili olup bronkopnömoni, toksemi, eksudatif pnömoni ile karakterizedir (Lo'pez 1995, Tegtmeier ve ark 1999, Sacco ve ark 2014). Bu çalışmada da 10 olguda fibrinli pnömoni belirlenmiş olup bunların beş tanesi IBR, BRSV ve PI-3 virusları bakımından pozitif bulunmuştur. Son yıllarda rutinimize gelen buzağı



pnömonilerinin tamamında yaygın antibiyotik kullanımlarının pnömoniye ilişkin ölümleri durdurmadığı ifade edilmiştir. Nitekim bakteriyel etioloji işaret eden FP veya AK pnömoni tiplerinde antijen pozitifliğinin saptanmış olması literatürlerde de (Haritani ve ark 1990, Hazıroglu ve ark 1997, Çeribaşı ve ark 2014) ifade edilen primer viral antijenlerin varlığını ve önemini teyit etmesi açısından önemli bulunmuştur.

BRSV enfeksiyonu azalan verimlilik, tedavi için artan maliyetler nedeniyle sektörde önemli ekonomik kayıplarla sonuçlanan bir hastalık olarak devam etmektedir (Lorenz ve ark 2011, Sacco ve ark 2014). Brezilya'da 41 adet pnömonili buzağılardan yapılan BRSV'la ilişkili immunohistokimyasal (IPX) incelemelerde % 24,4 BRSV antijenleri için pozitifliğin, esas olarak bronşiollerin epitel hücrelerinde ve daha az sıklıkla alveollerde bulunduğu bildirilmiştir (Flores ve ark 2000). Sunulan bu çalışmaya uyumlu olarak ABC boyamalarında BRSV pozitif reaksiyonlar çoğunlukla bronş ve bronşiol epitellerinde, az sayıda intraalveoler dev hücrelerinde tespit edilmiştir (n:22/48). Histopatolojik olarak da literatürde tanımlanan alveoler sinsityal dev hücrelerinin varlığı, mononükleer hücre infiltrasyonları ve alveoler septumların kalınlaşması ile karakterize bronkointerstisyel pnömoni bu çalışmada da (n:11/22) görülmüştür. PI-3 ve BRSV enfeksiyonlarında görülen bronşiol ve alveol lümenlerindeki sinsityal hücreler, direk olarak hücreden hücreye viruslar yayılırken füzyon proteini sebebiyle hücre kombinasyonlarından kaynaklanmaktadır (Viuff ve ark 1996). Bu çalışmada interstisyel pnömonilerin yanında aynı olgularda akut kataral veya fibrinli pnömonilerde görülmüş olması viral enfeksiyonun sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla komplike olduğunu görüşünü desteklemektedir (Tegtmeier ve ark 1999, Flores ve ark 2000, Narita ve ark 2003, Sacco ve ark 2014).

Sadece PI-3, BRSV, BAV3 ve BHV-1 antijenlerinin DFAT pozitif olduğu olgular histopatolojik olarak da incelenmiştir. Genellikle interalveoler septumda kalınlaşma ve fibrozis, bronşiol epitelinde hiperplazi, dejenerasyon ve deskuamasyon, peribronşioler ve interalveoler mononükleer hücre infiltrasyonları ve alveoler makrofajların sayısındaki artış PI-3, BRSV, BAV3 ve BHV-1 antijenlerinin pozitif olduğu tüm olgularda en önemli mikroskobik değişikliklerdir (Kimman ve ark 1989, Narita ve ark 2003, Caswell ve Williams 2007). Buna ek olarak, lenfoid hiperplazisi bu viral enfeksiyonlarda diğer bir önemli lezyondur. Ayrıca, bronşiol lümeninde tek katlı kübik epitel ile kaplı olan fibröz doku oluşumlarının yerleşmesi ile karakterize bronşiolitis obliterans belirgin başka bir lezyon olmuştur (Çeribaşı ve ark 2014).

BRSV başlıca buzağı üretiminin yoğun olduğu pek çok ülkede yaygın bir dağılım göstermektedir. Brezilya'da ilk kez 1995 yılında güney ve güneydoğu bölgelerinde yetiştirilen buzağuların nazotrakeal sekretlerinden BRSV izolasyonu yapılmıştır (Arns ve ark 2003). Dahası, BRSV için yapılan serolojik testlerde %95'lik pozitiflik görülmüştür (Gonçalves ve ark 1993). Ülkemizde ise hayvanlardan alınan çeşitli kan örnekleri, nazotrakeal sekretler ve svabların incelemeleri sonucunda solunum sistemi enfeksiyonlarının viral kökenli olduğu vurgulanırken, saha ise artan antibiyotik kullanımının önüne geçilememektedir. Sağaltım sadece sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yönelik yapılırken diğer viral ajanlar ve stres faktörlerine karşın önlemler nadiren alınmaktadır (Ertürk ve ark 2006, Yeşilbağ ve Güngör 2008, Avcı ve ark 2014).

Alpay ve ark (2014) yılında yapmış olduğu bir çalışmada sığır ve keçilerde BHV-1 antikoru tespit edilirken koyunlarda saptanamamıştır. Sığırlarda tespit edilen seroprevalans değeri (%58,6) Marmara bölgesinde daha önce saptanan verilere oranla oldukça yüksektir. Tüm geviş getiren hayvanlar ele alındığında PI-3, BVD ve BHV-1 enfeksiyonlarının sınırlı düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Sığır adenovirus ve BRSV enfeksiyonlarının ise ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi oldukça yüksek seroprevalans değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir (Alkan ve ark 1997, Yıldırım ve ark 2009).

Önceki çalışmalarda floresan antikor tekniği (FAT) sonuçlara hızlı ulaşmak açısından avantajlı bir teknik olduğunu bildirmişlerdir (Forghani 2010, Edwards ve ark 1988). Ancak, floresan antikor tekniği (FAT) dokulara özgü morfolojik ayrıntıları belirlemek için yetersiz bir tekniktir (Cutlip ve Lehmkuhl 1986). IPX tekniğinin, alveollerdeki virus veya antijenlerin ultrastruktural ve immunfloresan teknikler ile tam olarak tespit edilememesi nedeniyle bahsedilen tekniklerden daha duyarlı olduğu vurgulanmıştır (Belknap ve ark 1995). Ancak, IP teşhisi için kullanılan immunojenik epitoplara ve birçok antiserumların fikzasyonun zararlı etkisinden dolayı tespit edilen örneklerde etkili değildir (Haines ve Chelack 1991). Avidin-biotin peroksidaz kompleks metodun sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının teşhisi için, lezyonlardaki viral antijenlerin tanımlanması ve lezyonlarla özel hücre tipleri arasındaki ilişki, sağlıklı hayvanlardan virusların izole edilmesi nedeniyle önemli olduğu bildirilmiştir (Haines ve ark 1992).

Bu tez sonuçları ile bölgemizde sürü sağlığında risk oluşturan viral pnömonilerin varlığının ve yaygınlığının önemi ortaya konulmuştur. Rutin incelemelerimizde

karşılaştığımız ve tedavi edilemeyen buzağı pnömonilerinde; bakterilerin sıklıkla sekonder etiyojijiyi oluşturdukları, çoğu zaman viral ajanlarla birlikte hastalık oluşturdukları ortaya konulabilmiştir.



## 5. SONUÇ

Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonları daha çok yetiştiricilik yönünden önem taşımakta ve enfeksiyon sonrası kondisyon kaybı, büyümede gerileme, pnömoni ve sekonder enfeksiyonlar nedeniyle ağır ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Dyer 1996, Gulliksen 2009). Sığır yetiştiriciliğinde solunum yolu enfeksiyonları stres faktörleri, viruslar ve bakteriler olmak üzere çok faktörlü etkenler tarafından oluşturulan önemli bir sorundur. Bu sebeple tedavi giderleri ve nükslerin tekrar tedavi edilmesi önemli ölçüde çözümden daha çok işletme açısından masrafa yol açacaktır (Lorenz ve ark 2011). Genel olarak asıl çözüm korumadır. Koruma stres yapıcı faktörleri önleme, viruslara ve bakterilere karşı aşılama yöntemleriyle mümkün olmaktadır (Çeribaşı ve ark 2014, Sacco ve ark 2014).

Veteriner hekimliğinde sığırların solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılacak birçok antibiyotik seçeneği vardır. Bunların doğru yerde ve kurallar çerçevesinde kontrollü tüketimleri sağlanmalıdır (Alkan ve ark 1997, Bagley 1997, Arslan 2008).

Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) B listesinde ihbari mecburi hastalık olarak IBR/IPV yer almaktadır (OIE 2004). BHV-1 hiçbir zaman insan enfeksiyonuyla birlikte rapor edilmemiştir (Range 2005, Jubb ve ark 1993). BHV-1 primer olarak genital (IPV, IPB, koital exantem) ve respiratorik (IBR) sistemde enfeksiyon meydana getirmektedir (Wentink ve ark 1993). Sığırlarda solunum sistemi sinsityal virusu (BRSV), dünya çapındaki sığırlarda solunum sistemi hastalığının bir nedenidir. BRSV enfeksiyonu besi sığırları arasında morbidite ve mortalitenin en yaygın sebebi sığır solunum hastalığı kompleksi ile sonuçlanan, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ve *Histophilus somni* gibi organizmalar tarafından sekonder bakteriyel enfeksiyonlara buzağular yatkın hale gelebilir.

Sonuç olarak, bu virusların neden olduğu solunum sistemi enfeksiyonu genç sığırlarda şiddetli solunum belirtilerine neden olmakta ve sıklıkla enfekte hayvanların ölümüne yol açmaktadır. Ayrıca, sekonder bakteriyel enfeksiyonların sığır solunum yolu hastalık kompleksine karışmasıyla enfeksiyonun şiddeti daha da önem kazanmaktadır. İmmunohistokimyasal incelemeler solunum sistemindeki viral antijenleri açığa çıkarmaktadır, enfeksiyonun şiddeti ve patogenezi hakkında bilgi vermektedir. Veteriner

hekimliğinde buzağuların tedavisinde kullanılacak birçok antibiyotik seçeneği vardır. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında; bunların doğru etiyojilerde, yerde ve kurallar çerçevesinde kontrollü tüketimleri sağlanmalıdır.



## ÖZET

### **Buzağı bronkopnömonilerinde histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler (infeksiyöz bovine rhinotracheitis, parainfluenza type-3, bovine respiratory syncytial virus)**

Buzağuların solunum sistemi hastalıklarında viral etiyolojiye dayalı salgınlar, dünyanın birçok bölgesinde ve ülkemizde, özellikle sekonder enfeksiyonlar nedeniyle büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Anabilim Dalımıza getirilen çeşitli tip buzağı pnömonilerinde viral etkenlerin varlığından sıklıkla şüphe edilmiş ancak bu olgularda tam olarak ortaya konulamamıştır.

Sunulan bu çalışma ile arşiv bloklarından seçilen, 48 adet adet buzağıya ait akciğer dokularında immunohistokimyasal metot ile üç viral etkenin varlığının araştırılması planlandı. Bu amaçla adezivli lamlara alınan parafin kesitler Avidin-Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) metoduna uygun olarak, fare monoklonal anti- IBRV, anti-PIV-3 ve anti-BRSV antikorları ile işaretlenerek pozitiflikleri araştırıldı. Bunlardan 34 olguda (BRSV pozitiflik 22/48 (% 45,83), IBR 16/48 (% 33,33), PI-3 11/48 (% 22,90) olguda viral antijenlere rastlanırken, 14 olguda ise viral antijenlere rastlanılmadı. Ayrıca 8 olguda ise IBR+BRSV viral antijenlerine ilişkin pozitif boyanmalar dikkati çekti. Üç hastalıkta pozitif boyanmalar genellikle bronş- ve bronşiol epitellerinde görüldü. Daha az olarak sırası ile alveol epitelleri, alveoler makrofajlar ve dev hücrelerinde tespit edildi. Virus antijenlerin saptandığı olgularda, interalveoler septumda kalınlaşma, bronşiol epitelinde hiperplazi, dejenerasyon ve deskuamasyon, peribronşiyoler mononükleer hücre infiltrasyonları ve alveoler makrofajların sayısında artış ve çok çekirdekli dev hücreleri bulunmakta idi.

Histopatolojik incelemeleri sonucunda pnömoniler; akut kataral bronkopnömoni (n:17/48), fibrinli bronkopnömoni (n:10/48), interstisyel pnömoni (n:23/48), aspirasyon pnömonisi (n:5/48) olarak dört ana grupta sınıflandırıldı. Birçok olguda 2 tip pnömoni birlikte belirlendi. Özellikle interstisyel pnömoni ile birlikte akut kataral bronkopnömoni ve aspirasyon pnömonilerinde pozitif boyanmalar oldukça belirgindi. Nitekim bakterilerin sorumlu tutulduğu fibrinli pnömonilerde veya AK pnömoantijen pozitifliğinin saptanmış olması, primer viral etiyolojinin varlığını teyit etmesi açısından önemli bulunmuştur.

Bu sonuçlar, bölgemizde yoğun antibiyotik kullanımına rağmen önlenemeyen pnömonili buzağı ölümlerinin etiyojisi ve patogenezi hakkında bilgi vermekte, hastalıkla mücadelede antibiyotik tedavisinden ziyade, öncelikli olarak koruma kontrol önlemlerinin ve aşılamların önemini ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Buzağı, BRSV, IBR, immunohistokimya, PI-3, pnömoni,



## SUMMARY

### **Histopathological and immunohistochemical studies about calves bronchopneumonia (Infectious bovine rhinotracheitis, Parainfluenza type-3, Bovine respiratory syncytial virus)**

Based on the viral etiology outbreaks of the respiratory diseases in calves has been caused huge economic losses due to secondary infections in the world, as well as in Turkey. The presence of viral agents in various types of calf pneumonia brought to our department was suspected, but the etiology in these cases were not demonstrated.

In the present study, the existence of three viral agents was determined in the 48 lung of calves selected from archive blocks with immunohistochemically. For the detection of viral antigens (a mouse monoclonal anti-Infectious Bovine Rhinotracheitis, anti-Parainfluenza virus and anti-Bovine Respiratory Syncytial Virus antibodies) in formaline-fixed, paraffin embedded tissues the paraffin tissues, the avidin-biotin peroxidase complex (ABC) method were used. Viral antigens were detected in 34 cases (BRSV in 22 cases, IBR in 16 cases, PI-3 in 11 cases), while in 14 cases was not found. However in 8 cases, viral antigens of the IBR+BRSV were also observed. Positive stainings for the three diseases were often in the epithelium of the bronch and bronchioles. Positive reactions were also noted in the alveolar epithelium, alveolar macrophages and giant cells. In cases where the detection of viral antigens, thickness of the interalveolar septum, hyperplasia in the bronchioles epithelia, degeneration and desquamation, peribronchiolar mononuclear cell infiltration and an increases in the number of alveolar macrophages and multinucleated giant cells were generally observed.

As a result of the histopathological examinations, the pneumonia were classified into four main groups; acute catarrhal bronchopneumonia (n:17/48), fibrinous bronchopneumonia (n:10/48), interstitial pneumonia (n:23/48) and aspiration pneumonia (n:5/48). In most cases, there was a combination of the two types of pneumonia. Positive reactions were quite evidence in the fibrinous bronchopneumonia and aspiration pneumonia together with interstitial pneumonia. However, identified of the positive reactions in the fibrinous pneumonia caused by bacterium, it is important to confirm the presence of viral etiology.



The results show that our region can not be avoided despite the heavy use of antibiotics in giving information about the etiology and pathogenesis of pneumonia in calves death, rather than antibiotics in combating the disease, primarily reveals the importance of the protection control measures and vaccination.

**Keywords:** Calf, BRSV, IBR, immunohistochemistry, PI-3, pneumonia.



## KAYNAKLAR

- Ackermann M, Belak S, Bitsch V, Edwards S, Moussa A, Rockborn G, Thiry E. Round table on infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis virus infection diagnosis and control. *Veterinary Microbiology* 1990;23: 361-363.
- Alkan F, Akça Y, Özkul A, Burgu İ, Karaoğlu MT, Bilge S, Yeşilbağ K, Oğuzoğlu TÇ. Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının seroepidemiolojisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1997;44: 1-8.
- Alpay G, Tuncer P, Yeşilbağ K. Bir ada ekosistemindeki sığır, koyun ve keçilerde bazı viral enfeksiyonların serolojik olarak araştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2014;61: 43-48.
- Al-Sadrani AA, Abdelsalam EB. Histological evidence of a respiratory syncytial virus infection in pneumonic lungs of sheep in Al-Qassim area, Kingdom of Soudi Arabia. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine* 2010;13(3): 186-189.
- Aly NM, Shehab GG, Abd el-Rahim IH. Bovine viral diarrhoea, bovine herpesvirus and parainfluenza-3 virus infection in three cattle herds in Egypt in 2000. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 2003;22(3): 879-892.
- Arns CS, Campalans J, Costa SCB. Characterization of bovine respiratory virus isolated in Brazil. *Brazilian Journal of Medical Biological Research* 2003;36: 213-218.
- Arslan HH. Sığırlarda solunum sistemi hastalıkları kompleksi. *Ruminant Yetiştiriciliği ve Hastalıkları*, yıl 3, sayı 10, Vilsan Dergi, 2008.
- Avcı O, Yavru S. Konya'da bir süt sığırcılığı işletmesinde doğal enfekte hayvanlarda Bovine Herpesvirus-1, Bovine Viral Diarrhea Virus ve Bovine Herpesvirus-4 enfeksiyonlarının araştırılması. *Eurasian Journal of Veterinary Science* 2013;29(2): 82-86.
- Avcı O, Yavru S, Sevik M. Antibody prevalence against respiratory viruses in naturally infected cattle in Central Anatolia. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences* 2014; 30(2): 80-84.
- Babiuk LA, Lawman MJP, Ohmann HB. Viral-bacterial synergistic interaction in respiratory disease. *Advences in Virus Research* 1988;35: 219-242.
- Bagley CV. Bovine respiratory disease. *Animal Health Fact Sheet* 1997; AH/Beef/04.
- Baker JC. Bovine respiratory syncytial virus: pathogenesis, clinical signs, diagnosis, treatment and prevention. *Compendium Food Animal* 1986;8: 31-38.
- Barber DML, Nettleton PF, Herring JA. Disease in dairy herd associated with the introduction and spread of bovine virus diarrhea virus. *Veterinary Record* 1985;117:459-464.

Belknap EB, Ciszewski DK, Baker JC. Experimental respiratory syncytial virus infection in calves and lambs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 1995;7: 285-298.

Bilge S. Kan ve süt serumlarında enfeksiyöz bovine rhinotracheitis-enfeksiyöz pustuler vulvovaginitis (IBR/IPV) antikorlarının nötralizasyon testi ile saptanması ve süt örneklerinden virus izolasyonu. Doktora Tezi Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye. 1996.

Bradley JA. Eradication of Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus (Bovine Herpesvirus-1) from a herd of beef cattle. *Canadian Veterinary Journal* 1985;26: 195-198.

Brodersen BW, Kelling CL. Effect of concurrent experimentally induced bovine respiratory syncytial virus and bovine viral diarrhoea virus infection on respiratory tract and enteric diseases in calves. *American Journal of Veterinary Research* 1998;59: 1423-1430.

Bryson DG. Necropsy findings associated with BRSV pneumonia. *Veterinary Medicine* 1993;88: 894-899.

Bryson DG. Parainfluenza-3 virus in cattle. In: Dinter Z, Morein B (Eds). *Virus infections of ruminants*. Elsevier Science Publishers; 1990; 319-333.

Burgu İ, Akça Y, Şahal M. First isolation of bovine adenovirus type-3 in Turkey (Short communication) *Deutsche tierärztliche wochenschrift* 1991;98: 237.

Burgu İ, Akça Y. First isolation of IBR virus in Turkey (Short communication) *Tropical Animal Health Production* 1987;19: 56.

Burgu İ, Toker A. Türkiye’de sığır adenoviruslarının (tip 1-2-3) serolojik olarak tespiti. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1985;32:1,223-230.

Campalans JB, Arns CW. Isolation of bovine respiratory syncytial virus in Brazil. *Anais 5 Virologica* 95. Ribeirão Preto, SP. B-34. 1995.

Castleman WL, Northrop PJ, McAllister PK. Replication of parainfluenza type-3 virus and bovine respiratory syncytial virus in isolated bovine type-II alveolar epithelial cells. *American Journal of Veterinary Research* 1991;52: 880-885.

Caswell JL, Williams KJ. Respiratory System. In: *Pathology of Domestic Animals*. Edit M Grant Maxi. 5<sup>th</sup> Ed., Elsevier Ltd, Philadelphia, USA; 2007;2: p. 523-626.

Ceribasi AO, Ozkaraca M, Ceribasi S, Ozer H. Histopathologic, immunoperoxidase and immunofluorescent examinations on natural cattle pneumonia originated from Parainfluenza type 3, Respiratory Syncytial Virus, Adenovirus type 3 and Herpesvirus type 1. *Revue de Médecine Vétérinaire* 2014;165(7-8): 201-212.

Chanock RM, McIntosh K. Parainfluenza viruses. in *Fields Virology*, 2<sup>nd</sup> Ed., 963-988. Fields BN, Knipe DM (Eds), Raven press, New York. 1990.

Ciszewski DK, Baker JC, Slocombe RF, Reindel JF, Haines DM, Clark EG. Experimental reproduction of respiratory tract disease with bovine respiratory syncytial virus. *Veterinary Microbiology* 1991;28: 39–60.

Culling AF, Allison TR, Barr TW. *Cellular pathology technique*. 4<sup>th</sup> Ed. London: Butterworth & Co.(Publ.) Ltd. 1985; 269-270.

Cusack PM, Mcmeniman N, Lean IJ. The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. *Australian Veterinary Journal* 2003;81: 480-487.

Cutlip RC, Lehmkuhl HD. Pulmonary lesions in lambs experimentally infected with ovine adenovirus 5 strain RTS-42. *Veterinary Pathology* 1986;23: 589-593.

Çabalar M, Akça Y. Fertilité problemlí ineklerde enfeksiyöz bovine rhinotracheitis-enfeksiyöz pustuler vulvovaginitis (IBR/IPV) virus izolasyonu ve seroepidemiyojisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Dergisi* 1994;41(3-4): 337-349.

Çabalar M. Fertilité problemlí ineklerde enfeksiyöz bovine rhinotracheitis- enfeksiyöz pustuler vulvovaginitis (IBR/IPV) virus izolasyonu ve seroepidemiyojisi. *Doktora Tezi*, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye. 1993.

Donovan GA, Dohoo IR, Montgomery DM, Bennett FL. Calf and disease factors affecting growth in female Holstein calves in Florida, USA. *Preventive Veterinary Medicine* 1998;33: 1-10.

Driemeier D, Gomes MJP, Moojen V, Arns CW, Vogg G, Kessler L, da Costa UM. Manifestação clínico-patológica de infecção natural pelo vírus respiratório sincicial bovino (BRSV) em bovinos de criação extensiva no Rio Grande do Sul, Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 1997;17: 77-81.

Dyer RM. The bovine respiratory disease complex. A complex interaction of host, environment and infectious factors. *Comp. Cont. Educ.*, 4:296-304. *Journal of Clinical Microbiology* 1996;34: 1270–1274.

Edwards S, White H, Newman RH, Nixon P. A veterinary services scheme for the rapid diagnosis of viral infections in ruminants, using immunofluorescence. *State Veterinary Journal* 1988;42: 41-47.

Ellis JA. Update on viral pathogenesis in BRD. *Animal Health Research Reviews* 2009;10: 149-153.

Elvander M. Severe respiratory disease in dairy cows caused by infection with bovine respiratory syncytial virus. *The Veterinary Record* 1996;138(5): 101-105.

Erbaş G, Kaya O. Aydın ve İzmir bölgesindeki sığırlardan *Pasteurella multocida*'nın izolasyonu, tiplendirilmesi ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Dergisi* 2008;30(44): 7-14.

Ertürk A, Çizmeci ŞG, Barut MF. Sığırlarda solunum sistemi enfeksiyonlarının viral etiyojisi (2002-2005). *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi* 2006;17: 1-2.

Evermann JF, Liggitt HD, Parish SM, Ward AC, LeaMaster BR. Properties of a respiratory syncytial virus isolated from a sheep with rhinitis. *American Journal of Veterinary Research* 1985;46: 947–951.

Fenner F, Bachmann PA, Gibbs BPJ, Murphy FA, Studdert MJ, White DO. *Veterinary Virology*, Academic Press, Orlando Florida, USA; 1987.

Fenner FJ, Gibbs EP, Murphy FA. *Herpesviridae: Diseases caused by Alphaherpes Viruses*, In: *Veterinary Virology*. 2<sup>nd</sup> Ed. Academic Press New York 1993; 338-368.

Flores FE, Weiblen R, Mederios M, Botton AS, Irigoyen FL, Driemer D, Schuh FL, Moraes MS. A retrospective search for bovine respiratory antigens in histological specimens by immunofluorescence and immunohistochemistry. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 2000;20: 139-143.

Forghani B. Diagnosis by viral antigen detection. In: Jerome K.R. (Ed.): *Lennette's Laboratory diagnosis of viral infections*. 4<sup>th</sup> Ed. Informa Healthcare, New York, London, 2010; p. 113-132.

Fulton RW, Briggs RE, Payton ME, Confer AW, Saliki JT, Ridpath JF, Burge LJ, Duff GC. Maternally derived humoral immunity to bovine viral diarrhoea virus (BVDV) 1a, BVDV 1b, BVDV2, bovine herpesvirus-1, parainfluenza-3 virus, bovine respiratory syncytial virus, *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* in beef calves, antibody decline by half-life studies and effect on response to vaccination. *Vaccine* 2004;22: 643-649.

Fulton RW, Purdy CW, Confer AW, Saliki JT, Loan RW, Briggs RE, Burge LJ. Bovine viral diarrhoea viral infections in feeder calves with respiratory disease: Interactions with *Pasteurella spp.*, parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2000;64: 151-159.

Fulton RW. Bovine respiratory disease research (1983-2009). *Animal Health Research Reviews* 2009;10(2): 131-139.

Gaddum RM, Cook RS, Thomas LH, et al. Primary cytotoxic T-cell responses to bovine respiratory syncytial virus in calves. *Immunology*. 1996;88: 421–427.

Gershwin LJ. Bovine respiratory syncytial virus infection: immunopathogenic mechanisms. *Animal Health Research Reviews* 2007;8: 207–213.

Gershwin LJ. Immunology of bovine respiratory syncytial virus infection of cattle. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 2012;35: 253–257.

Gonçalves IPD, Jost HC, Soglio AD, Simanke AT, Hötzel I, Moojen V. Detection of bovine respiratory syncytial virus in calves of Rio Grande do Sul, Brazil. *Ciência Rural*, 1993;23: p.389-390.

Graham DA, Foster JC, German A, McLaren E, Adair BM, Merza M. Evaluation of an immunofluorescent antibody test to detect bovine herpesvirus 1-specific IgM. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 1999;11: 324-329.

Gu X, Kirkland PD. Infectious Bovine Rhinotracheitis. Australia and New Zealand Standard Diagnostic Procedures, Elizabeth Macarthur Agricultural Institute, 2008.

Gulliksen SM, Jor E, Lie KI, Løken T, Åkerstedt J, Østerås O. Respiratory infections in Norwegian dairy calves. *Journal of Dairy Science* 2009;92: 5139-5146.

Gürses E. Sığırlarda solunum yolu viral enfeksiyonlarının serolojik incelenmesi. Selçuk Üniversitesi, Fen Enstitüsü ve Fen Bilimleri, Biyoloji Bölümü, Yüksek lisans tezi, 2008.

Hage JJ, Schukken YH, Dijkstra T, Barkema HW, van Valkengoed PH, Wentink GH. Milk production and reproduction during a subclinical bovine herpesvirus 1 infection on a dairy farm. *Preventive Veterinary Medicine* 1998;34: 97-106.

Haines DM, Chelack BJ. Technical considerations for developing enzyme immunohistochemical staining procedures on formalin-fixed parafin-embedded tissues for diagnostic pathology. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 1991;3: 101-112.

Haines DM, Clark EG, Chelack BJ. The detection of bovine respiratory syncytial virus in formalin fixed bovine lung with commercially available monoclonal antibodies and avidin-biotin complex immunohistochemistry. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1988;53: 366-368.

Haines DM, Kendall JC, Remenda BW, Breker-Klassen MM, Clark EG. Monoclonal and polyclonal antibodies for immunohistochemical detection of bovine parainfluenza type 3 virus in frozen and formalin fixed parafin-embedded tissues. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 1992;4: 393-399.

Haritani M, Nakazawa M, Hashimoto K, Narita M, Tagawa, Nakagawa M. Immunoperoxidase evaluation of the relationship between necrotic lesions and causative bacteria in lungs of calves with naturally acquired pneumonia. *American Journal of Veterinary Research* 1990;51(12): 1975-1979.

Harrison SC. Principles of virus structure. Chapter 3. In: DM Knipe, PM Howley(Eds). *Field's Virology*, 4<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2001;1: p.53-85.

Haziroğlu R, Erdeğer J, Gülbahar MY, Kul O. Association of *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Haemophilus somnus* with pneumonia in calves. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 1997;104: 125-164.

Hungerford TG. *Hungerford's diseases of livestock*, 9<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill Book Company, Sydney, NSW. 1990.

Jones TC, King NW, Hunt RD. Diseases caused by viruses. In: *The Respiratory System Veterinary Pathology*. Edit. Carroll Cann. 6<sup>th</sup> Ed. Williams and Wilkins, Pennsylvania, USA. 1996;228-230, 321.

Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. *Pathology of Domestic Animals*. 4<sup>th</sup> Ed. vol.2 Academic pres, Inc. London. 1993; p. 589-677.

Kahrs RF. Infectious bovine rhinotracheitis and infectious pustular vulvovaginitis. Chapter 18. In: *Viral Diseases of Cattle*, 2<sup>nd</sup> Ed. Iowa State University Press, Ames 2001; p.159-170.

Kasimanickam R. Bovine respiratory disease "Shipping Fever" in cattle. *Veterinary Medicine Extension, Washington State University* 2010. ([http://extension.wsu.edu/vetextension/Beef/Documents/BovineRespiratoryDisease\\_Aug2010.pdf](http://extension.wsu.edu/vetextension/Beef/Documents/BovineRespiratoryDisease_Aug2010.pdf)).

Keuser V, Schynts F, Detry B, Collard A, Robert B, Vanderplasschen A, Pastoret PP, Thiry E. Improved antigenic methods for differential diagnosis of bovine, caprine, and cervine alphaherpesviruses related to bovine herpesvirus 1. *Journal Clinical Microbiology* 2004;42: 1228-1235.

Kimman TG, Straver PJ, Zimmer GM. Pathogenesis of naturally acquired bovine respiratory syncytial virus infection in calves: morphologic and serologic findings. *American Journal of Veterinary Research* 1989;50(5): 684-693.

Kimman TG, Westenbrink F, Schreuder BE, Straver PJ. Local and systemic antibody response to bovine respiratory syncytial virus infection and reinfection in calves with and without maternal antibodies. *Journal of Clinical Microbiology*. 1987;25(6):1097–1106.

Kovarcik K. Isolation of bovine respiratory syncytial virus during an outbreak of acute respiratory disease in calves. *Veterinary Medicine* 1999;44: 121–127.

Larsen LE. Bovine respiratory syncytial virus (BRSV): a review. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2000;41(1): 1-24.

Lo'pez A. Respiratory System. In: *Special Veterinary Pathology*. 2<sup>nd</sup> Ed. Williams W Carlton and Donald McGavin, Mosby-Year Book, inc, St. Louis, USA. 1995; p. 116-171.

Lorenz I, Earley B, Gilmore J, Hogan I, Kennedy E, More SJ. Calf health from birth to weaning. III. housing and management of calf pneumonia. *Irish Veterinary Journal* 2011;64: 14. (<http://www.irishvetjournal.org/content/64/1/14>).

Mahony TJ, McCarthy FM, Gravel JL, West L, Young PL. Construction and manipulation of an infectious clone of the bovine herpesvirus 1 genome maintained as a bacterial artificial chromosome. *Journal of Virology* 2002;76: 6660-6668.

Mars MH, de Jong MC, van Maanen C, Hage JJ, Van Oirschot JT. Airborne transmission of bovine herpesvirus 1 infections in calves under field conditions. *Veterinary Microbiology* 2000;76: 1-13.

Masot AJ, Gomez-Tejedor C, Tovar I, Gazquez A, Redondo E. Location of bovine respiratory syncytial virus antigens in the lung of experimentally infected lambs: comparative study using indirect fluorescent antibody test, avidin-biotin-peroxidase complex and transmission electron microscopy. 1993;37: 75-82.

Moreno-Lopez J. Acute respiratory disease in cattle. Editor: Dinter Z, Morein B. *Virus infections of ruminants*, Elsevier, Netherlands, 1990;3: 551-553.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MG, Studdert MJ. *Herpesviridae*. In: *Veterinary Virology*, Chapter 18, Academic Press, USA, 1999; p.411-418.

Muylkens B, Thiry J, Kirten P, Schynts F, Thiry E. Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary Research* 2007;38: 181-209.

Mweene AS, Fukushi H, Pandey GS, Syakalima M, Simuunza M, Malamo M, Nambota A, Samui KL, Tsubota T, Nakazato Y, Onuma M, Yasuda J. The prevalence of bovine herpesvirus in traditional cattle in Southern Province, Zambia. *Revue scientifique et technique* 2003;22: 873-877.

Nandi S, Kumar M, Manohar M, Chauhan RS. Bovine herpes virus infections in cattle. *Animal Health Research Reviews*, 2009;10: 85-98.

Narita M, Yamada M, Tsuboi T, Kawashima K. Bovine Adenovirus Type 3 pneumonia in dexamethasone-treated calves. *Veterinary Pathology* 2003;40: 128-135.

Narita M, Yamada M, Tsuboi T, Kawashima K. Immunohistopathology of calf pneumonia induced by endobronchial inoculation with serum bovine adenovirus 3. *Veterinary Pathology* 2002;39: 565-571.

OIE, Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, part 2, section 2.3., chapter 2.3.5., Infectious bovine rhinotracheitis/ Infectious pustular vulvovaginitis, Office International Des Epizooties (OIE) World Organisation for Animal Health, (online), 23 July 2004. Paris. 2004. ([http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A\\_00056.htm](http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00056.htm)(2004)).

Otto P, Elschner M, Reinhold P, Köhler H, Streckert HJ, Phillippou S, Werchau H, Morgenroth K. A model for respiratory syncytial virus (RSV) infection based on experimental aerosol exposure with bovine RSV in calves. *Compendium on Immunology and Microbiology in Infectious Disease* 1986;19: 85–97.

Öztürk F, Toker A, Yavru S, Gökçay Y. Konya hayvancılık merkez araştırma enstitüsü sığırlarında Parainfluenza-3 (PI-3) virusuna karşı nötralizan antikor dağılımları ve antikor titreleri üzerinde araştırmalar. *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1988;4(1):183-188.

Pardon B, De Bleecker K, Dewulf J, Callens J, Boyen F, Catry B, Deprez P. Prevalence of respiratory pathogens in diseased, non-vaccinated, routinely medicated veal calves. *Veterinary Record* 2011;169:278.

Pernthaner A, Baumgartner W, CernyReitener S, Köfer J. Seroepidemiologische Untersuchungen auf Erreger respiratorischer Erkrankungen beim Rind. *Deutsche tierärztliche wochenschrift*. 1990;97(6):217-264.

Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW. *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*. 9<sup>th</sup> Ed. WB Saunders Company Ltd, London, New York, Philadelphia, San Francisco, St Louis, Sydney 2000; 1160-1172.



Rajkhowa S, Rajkhowa C, Rahman H, Bujarbaruah KM. Seroprevalence of infectious bovine rhinotracheitis in Mithun in India. *Revue scientifique et technique* 2004;23: 821-829.

Range H. The biology of bovine herpesvirus 1. The Australian Government, Department of health and ageing Office of the gene technology regulator.2005. (<http://www.ogtr.gov.au/.../biologyofbovineherpesvirus>. Erişim tarihi: 01.06.2015).

Rock DL, Hagemoser WA, Osorio FA, Reed DE. Detection of bovine herpesvirus type 1 RNA in trigeminal ganglia of latently infected rabbits by in situ hybridization. *Journal of General Virology* 1986;67: 2515-2520.

Roizman B, Desroisers RC, Fleckenstein B, Lopez C, Minson AC, Studdert MJ. The family *herpesviridae*: an update. *Archives of Virology* 1992;123: 425-449.

Roizman B, Sears AE. *Herpesviridae: A Brief Introduction*, Fundamental Virology 2<sup>nd</sup> Ed. Raven Press New York 1991; 841-848.

Roshtkhari F, Mohammadi G, Mayameei A. Serological evaluation of relationship between viral pathogens (BHV- 1, BVDV, BRSV, PI-3, and Adeno 3 virus) and dairy calf pneumonia by indirect ELISA. *Trop Anim Health Prod*, 2012;44: 1105- 1110.

Sacco RE, McGill JL, Pillatzki AE, Palmer MV, Ackermann MR. Respiratory Syncytial Virus Infection in Cattle. *Veterinary Pathology* 2014;51(2): 427-436.

Sacco RE, Nonnecke BJ, Palmer MV, Waters WR, Lippolis JD, Reinhardt TA. Differential expression of cytokines in response to respiratory syncytial virus infection of calves with high or low circulating 25-Hydroxyvitamin D3. *PloS one*, 2012;7:e33074.

Seleim RS. Major Pathogenic Components of *Pasteurella multocida* and *Mannheimia(Pasteurella) haemolytica* isolated from animal origin. 2005. (<http://www.priory.com/vet/pasteurella.htm> Erişim tarihi: 18.10.2006).

Smith RA. Effects of feedlot disease on economics, production and carcass value. *Bovine Practitioner* 2000;33: 125-128.

Straub OC. Infectious bovine rhinotracheitis virus. *Virus infections of ruminants*, vol. 3, Elsevier, Netherlands 1990; p.71-108.

Tegtmeier C, Uttenthal AA, Friis NF, Jensen NE, Jensen HE. Pathological and microbiological studies on pneumonic lungs from danish calves. *Journal of Veterinary Medicine* 1999;B 46(10):693–700.

Thomas LH, Cook RS, Howard CJ, Gaddum RM, Taylor G. Influence of selective T-lymphocyte depletion on the lung pathology of gnotobiotic calves and the distribution of different T-lymphocyte subsets following challenge with bovine respiratory syncytial virus. *Research in Veterinary Science* 1996;61(1): 38-44.

Valarcher JF, Taylor G. Bovine respiratory syncytial virus infection. *Veterinary Research*, BioMed Central 2006;38(2): 153-180.

- Van Oirschot JT, Kaashoek MJ, Rijsewijk FAM. Advances in the development and evaluation of bovine herpesvirus 1 vaccines. *Veterinary Microbiology* 1996;53: 43-54.
- Van Oirschot JT, Straver PJ, van Lieshout JAH, Quak J, Westenbrink F, van Exsel ACA. A subclinical infection of bulls with bovine herpesvirus type 1 at an artificial insemination centre. *Veterinary Record* 1993; 132: 32-35.
- Viuff B, Tjørnehøj K, Larsen LE, Rontved CM, Uttenthal A, Ronsholt L, Alexandersen S. Replication and clearance of respiratory syncytial virus. Apoptosis is an important pathway of virus clearance after experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *The American Journal of Pathology* 2002;161: 2195-2207.
- Viuff B, Uttenthal A, Tegtmeier C, Alexandersen S. Sites of replication of bovine respiratory syncytial virus in naturally infected calves as determined by insitu hybridization. *Veterinary Pathology* 1996;33: 383-390.
- Wentink GH, Van Oirschot JT, Verhoeff J. Risk of infection with bovine herpesvirus 1 (BHV1): a review. *Veterinary Quarterly* 1993; 15: 30-33.
- Whetstone CA, Evermann JF. Characterization of bovine herpesviruses isolated from six sheep and four goats by restriction endonuclease analysis and radioimmunoprecipitation. *American Journal of Veterinary Research* 1988;49: 781-785.
- Willoughby K, Thomson K, Maley M, Gilray J, Scholes S, Howie F, Caldow G, Nettleton PF. Development of a real time reverse transcriptase polymerase chain reaction for the detection of bovine respiratory syncytial virus in clinical samples and its comparison with immunohistochemistry and immunofluorescence antibody testing. *Veterinary Microbiology* 2007;126: 264-270.
- Xia JQ, Yason CV, Kibenge FSB. Comparison of dot blot hybridization, polymerase chain reaction, and virus isolation for detection of bovine herpesvirus-1 (BHV-1) in artificially infected bovine semen. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1995;59: 102-109.
- Yeşilbağ K, Güngör B. Antibody prevalence of bovine respiratory viruses in north-western Turkey. *Tropical Animal Health and Production*, 2008;40: 55-60.
- Yıldırım Y, Yılmaz V, Faraji Majarashin AR. Seroprevalance of viral respiratory system infections in cattle in the border provinces of North-East Turkey. *Journal of the faculty of Veterinary medicine, Kafkas University* 2009;15: 601-606.

## ÖZGEÇMİŞ

27.12.1988'da Salihli/Manisa doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi aynı ilçede tamamladım. 2007 yılında girdiğim Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2012 yılında mezun oldum. Eylül 2012 döneminde Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladım. 11.01.2013 tarihinde Gördes (Manisa) Gıda Tarım ve Hayvancılık İlçe Müdürlüğüne Veteriner Hekim olarak atandım. Halen aynı görevime devam etmekteyim. Evliyim.



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin boyunca, tezimin yürütülmesi ve yazım aşamalarında her türlü bilimsel desteğini gördüğüm, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. S.Serap BİRİNCİOĞLU' na içtenlikle teşekkür ederim. Bana yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof.Dr.Nihat Toplu, Prof.Dr.Recai Tunca'ya ve Doç.Dr.Hamdi AVCI' ya, arkadaşlarım Araş.Gör.Emrah İPEK ve Araş.Gör.Ayşenur AKKOÇ'a; tezimin yürütülmesi için gerekli mali desteği sağlayan Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne; sevgili aileme ve eşim Hüsni CAN'a teşekkürlerimi sunarım.

