

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ELAZIĞ YÖRESİNDEKİ KOYUNLARIN KÜÇÜK
RUMİNANT VEBASI, PARAINFLUENZA TİP -3 İLE
RESPIRATORİK SİNSİTYAL VİRUS KAYNAKLI
PNÖMONİLERİNDE HİSTOPATOLOJİK VE
İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER**

DOKTORA TEZİ
MUSTAFA ÖZKARACA

2013

ONAY SAYFASI



Doç. Dr. Mustafa İSSİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Hatice ERÖKSÜZ

Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Harun ÖZER



Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Harun ÖZER



Prof. Dr. Hatice ERÖKSÜZ

 (red)

Doç. Dr. Ali Osman ÇERİBAŞI

Doç. Dr. Mine YAMAN



Doç. Dr. Hayati YÜKSEL



TEŐEKKÖR

Doktora çalıőmam süresince her aşamada ve her zaman beni en iyi şekilde yönlendiren, değerli bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Harun ÖZER' e minnet ve őükranlarımı sunarım. Ayrıca destek ve yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Mehmet TUZCU' ya, Sayın Dr. Gülçin ERDAL' a, Sayın Vet. Hekim Selim ARSLAN' a, Sayın Vet. Hekim Canan KALIN' a, Sayın Araş. Gör. Yasin BAYKALIR' a ve bu çalıőmayı Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü' nün TAGEM/HS/11/08/02/186 no' lu projesi ile destekleyen Elazığ Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürü Sayın Ünal KILINÇ' a teőekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	xii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. Koyunlarda Pnömoniye Neden Olan Viruslar	4
3.2. Küçük Ruminant Vebası (PPR)	5
3.2.1. Etiyoloji.....	5
3.2.2. Epidemiyoloji	6
3.2.3. Patogenez	8
3.2.4. Klinik Bulgular	8
3.2.5. Makroskobik Bulgular	9
3.2.6. Mikroskobik Bulgular	9
3.2.7. Tanı	10
3.3. Parainfluenza Tip 3	11
3.3.1. Etiyoloji.....	11
3.3.2. Epidemiyoloji	12
3.3.3. Patogenez	13

3.3.4. Klinik Bulgular	14
3.3.5. Makroskopik Bulgular	14
3.3.6. Mikroskopik Bulgular	15
3.3.7. Tanı	16
3.4. Respiratorik Sinsityal Virus	16
3.4.1. Etiyoloji	16
3.4.2. Epidemiyoloji	17
3.4.3. Patogenez	18
3.4.4. Klinik Bulgular	19
3.4.5. Makroskopik Bulgular	19
3.4.6. Mikroskopik Bulgular	20
3.4.7. Tanı	21
3.5. PPR, PI3 ve RSV Enfeksiyonlarında Hücresel Bağışıklık.....	21
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4.1. Gereç	22
4.1.1. Hayvan Materyali	22
4.2. Yöntem	22
4.2.1. Makroskopik Yöntem	22
4.2.2. Mikroskopik Yöntem	22
4.2.2.1. Histopatolojik Yöntem	22
4.2.2.2. İmmunohistokimyasal Yöntem	23
5. BULGULAR	27
5.1. Makroskopik Bulgular	27
5.2. Mikroskopik Bulgular	34

5.2.1. Fibrinöz Bronkopnömonilerde Mikroskopik Bulgular	34
5.2.2. Suppuratif Bronkopnömonilerde Mikroskopik Bulgular	34
5.2.3. İntersitisyel Pnömonilerde Mikroskopik Bulgular	35
5.3. PI3, RSV, PPR ve CD3ait İmmunohistokimyasal ve Histopatolojik Bulgular	36
5.3.1. PI3, RSV ve CD3 İmmunohistokimyasal Bulgular	38
5.3.1.1. PI3 İmmunohistokimyasal Bulgular	38
5.3.1.2. RSV İmmunohistokimyasal Bulgular	40
5.3.1.3. PI3 ve RSV Pozitif Olguların CD3 İmmunohistokimyasal Bulguları	41
5.3.2. PI3, RSV' a ait Histopatolojik Bulgular:	44
5.3.2.1. PI3 Histopatolojik Bulguları:	44
5.3.2.2. RSV Histopatolojik Bulguları	47
6. TARTIŞMA	65
7. KAYNAKLAR	74
8. ÖZGEÇMİŞ	83

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İmmunohistokimyasal boyamada kullanılan primer ve sekonder antikorlar, üretici firma ve ürün kodları ile sulandırma oranları.....	24
Tablo 2. Pozitif kontrol olarak kullanılan dokuların, temin yerleri ve konfirmasyon şekilleri.....	24
Tablo 3. Makroskobik olarak pnömoni bulgusu gösteren akciğerlerin aylara göre dağılımları, yüzde oranları ve konsolidasyon şiddeti.....	28
Tablo 4. Pnömoni çeşitleri, yüzde oranları ve aylara göre dağılımları.	32
Tablo 5. İmmunohistokimyasal olarak PI3 ve RSV pozitif örneklerin aylara göre dağılımları ve yüzde oranları.	37
Tablo 6. PI3 viral antijenlerin dağılımı ve yoğunluğu.	39
Tablo 7. RSV viral antijenlerin dağılımı ve yoğunluğu.	41
Tablo 8. PI3 pozitif olgularda CD 3pozitif T lenfositlerin dağılımı ve yoğunluğu.	43
Tablo 9. RSV pozitif olgularda CD3pozitif T lenfositlerin dağılımı ve yoğunluğu.	44
Tablo 10. PI3 viral antijenleri saptanan pnömonilerde gözlenen histopatolojik bulgular.	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Morbilli virusun şematik görünümü (20).	6
Şekil 2. PPR virusunun elektron mikroskopik yapısı (22).....	6
Şekil 3. 1942 yılında ilk PPR vakasının bildiriminden sonraki dağılım (35).	7
Şekil 4. Respirovirus' un şematik yapısı (64).	11
Şekil 5. PI3' un elektron mikroskopik görünümü (65).	12
Şekil 6. PI3 virusun dünyada bulunduğu ülkeler (70).	12
Şekil 7. Pneumovirus' un şematik görünümü (109)	17
Şekil 8. RSV' un elektronmikroskopik yapısı (109).....	17
Şekil 9. RSV' un dünyada bulunduğu ülkeler (111).	18
Şekil 10. Makroskopik olarak pnömoni bulgusu gösteren olguların aylara göre yüzde oranları.....	27
Şekil 11. Pnömoni bulgusu gösteren olguların loblara göre dağılımı. (n:568).....	29
Şekil 12. Fibrinöz bronkopnömonilerin loblara göre dağılımı. (n:44).....	30
Şekil 13. Suppuratif bronkopnömonilerin loblara göre dağılımı. (n:71)	30
Şekil 14. İntersitisyel pnömonilerin loblara göre dağılımı. (n: 367).....	31
Şekil 15. Fibrinöz bronkopnömonide makroskopik görünüm. Plörada kalınlaşma (ok başları).	48
Şekil 16. Fibrinöz bronkopnömoninin kesit yüzeyi. Plörada ve interlobular septumda kalınlaşma.	48
Şekil 17. Suppuratif bronkopnömonide akciğerde apse odağının makroskopik görünümü (ok).....	49
Şekil 18. Suppuratif bronkopnömonide kesit yüzeyin görünümü. İçeriği boşalmış apsenin fibröz kapsülü (ok).....	49

Şekil 19. Hacim artışının belirgin olduğu intersitisyel pnömoninin makroskopik görünümü.	50
Şekil 20. Fibrinöz bronkopnömoni. Alveollerde yoğun fibrin iplikçikleri ve makrofajlar. x20, HE.	50
Şekil 21. Fibrinöz bronkopnömoni. Plörada kalınlaşma ve yangısal hücre infiltrasyonları. x20, HE.	51
Şekil 22. Suppuratif bronkopnömoni. Bronşiol lümeninde nötrofilden zengin hücresel eksudat. x10, HE.	51
Şekil 23. Suppuratif bronkopnömoni. Alveol lümenlerinde, nötrofilden zengin eksudat. x20, HE.	52
Şekil 24. İntersitisyel pnömoni. İnteralveolar septumda fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonları. x20, HE.	52
Şekil 25. İntersitisyel pnömoni. Bronşiol etrafındaki BALT’ da hiperplazinin görünümü. x20, HE.	53
Şekil 26. İntersitisyel pnömoni. Alveolar epitelizasyonun görünümü (ok başı). x40, HE.	53
Şekil 27. İntersitisyel pnömoni. Nekrotik bronşiolitis, x20, HE.	54
Şekil 28. Bronş epitelinde ve bronşial bezlerde (oklar) PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.	54
Şekil 29. Bronşiol epiteli ile lumenindeki eksudatta PI3 pozitifliği (ok). x20, ABC-P.	55
Şekil 30. Bronşiol epitelinde şiddetli, BALT’ da orta şiddette PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.	55
Şekil 31. İnteralveolar alanlarda PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.	56

Şekil 32. Alveol epitel hücrelerinde PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.	56
Şekil 33. Bronşial bez epitelinde PI3 pozitifliği (ok). x20, ABC-P.....	57
Şekil 34. Peribronşial kıvrımda dokuda (ok) ve bronşial bezde (ok başı) PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.	57
Şekil 35. Suppuratif bronkopnömonide bronşiol epitelinde PI3 pozitifliği, x20, ABC-P.....	58
Şekil 36. Suppuratif bronkopnömonide, BALT' ta PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.	58
Şekil 37. Bronşiol epitel hücrelerinde RSV pozitifliği. x20, ABC-P.	59
Şekil 38. Alveol epitel hücreleri ve interalveolar alanlarda RSV pozitifliği. x20, ABC-P.....	59
Şekil 39. Negatif kontrol. CD3pozitif T lenfositleri. x20, ABC-P.....	60
Şekil 40. PI3 pozitif olguda BALT' ta CD3pozitif T lenfositleri. x20, ABC-P... ..	60
Şekil 41. PI3 pozitif olguda peribronşioler alanda CD3pozitif T lenfositlerin görünümü. x20, ABC-P.	61
Şekil 42. PI3 pozitif olguda interalveolar alanlarda CD3pozitif T lenfositlerin görünümü. x20, ABC-P.	61
Şekil 43. RSV pozitif olguda BALT' ta CD3pozitif T lenfositler. x20, ABC-P... ..	62
Şekil 44. RSV pozitif olguda peribronşioler alanda CD3pozitif T lenfositlerin görünümü. x20, ABC-P.	62
Şekil 45. RSV pozitif olguda interalveolar alanlarda CD3pozitif T lenfositleri. x20, ABC-P.....	63
Şekil 46. PI3 pozitif olguda mononükleer hücre infiltrasyonları (ok başı) ve fibrozis (ok). x20, HE.....	63
Şekil 47. PI3 pozitif olguda bronşiol epitelinde hiperplazi. x20, HE.	64

Şekil 48. PI3 pozitif olguda alveolar epitelizasyonun görünümü (ok başları). x20,
HE 64

KISALTMALAR

ABC-P	: Avidin Biotin Kompleks Peroksidaz
AGID	: Agar Jel Immunodiffüzyon Test
BALT	: Bronş ile İlişkili Lenfoid Doku- Bronchus Associated Lymphoid Tissue
CIEF	: Counter Immun Elektroforezis
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
F	: Füzyon Protein
FAT	: Floresans Antikor Testi
H	: Hemaglutinin Protein
HE	: Hematoksilen-Eosin
HI	: Hemaglutinasyon İnhibisyon
HN	: Hemaglutinasyon-Nöroaminidaz
IFAT	: İmmunfloresans Antikor Testi
L	: Large Protein
M	: Membran Protein
N	: Nükleo Protein
P	: Polymerase Associated Protein
PBS	: Phospate Buffer Solution
PI3	: Parainfluenza Tip 3
PPR	: Küçük Ruminant Vebası- Peste des Petits Virus
RSV	: Respiratorik Sinsityal Virus
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

1. ÖZET

Bu çalışma ile Elazığ yöresinde makroskopik olarak pnömoni bulgusu gösteren koyunların akciğer doku örneklerinde immunohistokimyasal yöntemler ile Küçük Ruminant Vebası, Parainfluenza Tip 3 ve Respiratorik Sinsityal Virus antijenlerinin tespiti, hastalıkların görülme sıklığı ve mevsimsel dağılımı ile birlikte bu viruslarca meydana gelen pnömonilerin makroskopik ve mikroskopik özelliklerinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla; 2011 yılı Ocak-Aralık ayları arasında bir mezbahada kesilen, Elazığ ve çevresindeki işletmelere ait 2391 adet koyun akciğeri incelendi ve 568 (% 23.75)' inde pnömoni tespit edildi. Histopatolojik muayenede; 528 (%22.08)' sinde pnömoni teşhis edilirken, 40' ında kan aspirasyonunun bulunduğu belirlendi. Pnömoniler mikroskopik olarak; fibrinöz (n=44, %8.33), suppuratif (n=71, %13.44), intersitisyel (n=367, %69.50), verminöz (n=27, %5.11) ve pulmoner adenomatöz (n=19, %3.59) olarak sınıflandırıldı. İmmunohistokimya ile Küçük Ruminant Vebası, Parainfluenza Tip 3 ve Respiratorik Sinsityal Virus antijenleri yönünden incelemede verminöz ve pulmoner adenomatöz pnömoniler hariç 482 pnömonili akciğer dikkate alındı. İmmunohistokimyasal boyamalar ile %6.63 (n=32) oranında Parainfluenza Tip 3, %0.82 (n=4) oranında Respiratorik Sinsityal Virus antijenleri belirlenirken, Küçük Ruminant Vebası viral anijenlerine rastlanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada Elazığ yöresindeki koyunlarda Parainfluenza Tip 3 ve Respiratorik Sinsityal Virusun doğal pnömoni olgularında rol oynayan etiyolojik ajanlardan oldukları saptandı.

Anahtar Kelimeler: İmmunohistokimya, Koyun, Küçük Ruminant Vebası, Parainfluenza Tip 3, Pnömoni, Respiratorik Sinsityal Virus

2. ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL INVESTIGATIONS ON PESTE DES PETITS RUMINANTS, PARAINFLUENZA TYPE 3 AND RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS ASSOCIATED PNEUMONIAS IN SHEEP IN ELAZIG REGION

The aims of this study were to detect the prevalence of Peste des Petits Ruminants, Parainfluenza Type 3 and Respiratory Syncytial Virus antigens in ovine pneumonias in Elazig by mean of immunohistochemistry, to determine seasonal distribution of these diseases, and to investigate gross and microscopic characteristics of these viruses. With this aim, total of 2391 sheep slaughtered in a slaughterhouse in Elazig between January-December of 2011 were investigated and pneumonia was detected in 568 (23.75%) animals macroscopically. Histological examination, revealed that 528 (22.08%) samples were pneumonias while 40 were detected as blood aspiration. Microscopically these cases were classified as fibrinous (n=44, 8.33%), suppurative(n=71, 13.44%), interstitial(n=367, 69.50%), verminous (n=27, 5.11%), and pulmonary adenomatosis (n=19, 3.59%). Total of 482 pneumonic lungs, not including verminous and pulmonary adenomatosis, immunohistochemical staining method was used in order to investigate the viral antigens of Peste des Petits Ruminants, Parainfluenza Type 3 and Respiratory Syncytial Virus. In immunohistochemical staining no Peste des Petits Ruminants antigen was seen while Parainfluenza Type 3 and Respiratory Syncytial Virus antigens were detected as 6.63%(n=32) and 0.82% (n=4), respectively. In conclusion, Parainfluenza Type 3 and Respiratory Syncytial Virus antigens were detected as important etiologic agents in ovine pneumonias Elazig.

Keywords: Immunohistochemistry, Parainfluenza Type 3, Peste des Petits Ruminants, Pneumonia, Respiratory Syncytial Virus, Sheep

3. GİRİŞ

Yetiştiriciliği yapılan hayvanlar arasında koyunlar, gerek yemden yararlanma kabiliyetlerinin yüksek olması gerekse bakım ve besleme koşullarının asgari düzeyde seyretmesi nedeniyle hayvancılık ekonomisinde önemli yer tutmaktadır (1). Türkiye İstatistik Kurumu 2012 yılı verilerine göre Türkiye'deki toplam büyükbaş ve küçükbaş hayvan sayısı 49 804 466 olarak bildirilmiştir. Bu sayının %55' i koyunlardan oluşmaktadır. İki bin on iki yılında hayvansal gıda olarak, Türkiye geneli toplam süt üretiminin %5.7' sinin koyunlardan sağlandığı bildirilmiştir. Elazığ ve yöresinde 2012 yılı verilerine göre büyükbaş ve küçükbaş hayvan sayısının 791 120 olduğu, bunların %73.1' ini ise koyunların teşkil ettiği bildirilmiştir. İki bin on iki yılınaait toplam süt üretiminin %12.1' i ise koyunlardan elde edilmiştir (2).

Solunum sistemi enfeksiyonları, etiyolojisinde farklı mikroorganizmaların olması, birçok tür ve yaştan hayvanı etkilemesi, stresli şartlarda sıkça nüks etmesi bakımından mücadelesi zor ve ekonomik kayıplara neden olan durumlardır. Solunum sistemi enfeksiyonlarına bağlı önemli kayıplar sürüdeki ölüm, gelişme geriliği, koruyucu önlemler ve tedavi sırasındaki masraflara bağlanmaktadır (3). Solunum sistemi hastalıklarından pnömoniler, koyunlarda en çok görülen hastalıkların başında gelmekte (4), özellikle intansif koyun yetiştiriciliği yapılan bölgelerde önemli bir sorun oluşturmaktadır (3). Koyun pnömonilerinin ortaya çıkışında taşıma, süttten kesme, kalabalık yetiştirme, yetersiz beslenme gibi stres

faktörleri ile birden fazla enfeksiyöz ajanın (bakteriler, viruslar, mantarlar, parazitler vs.) rol oynadığı kabul edilmektedir (4, 5).

Elazığ yöresinde yapılan bu çalışma ile koyunlarda pnömoniye neden olan Küçük Ruminant Vebası (PPR), Parainfluenza Tip 3 (PI3) ve Respiratorik Sinsityal Virus (RSV)' un makroskobik, mikroskobik ve immunohistokimyasal bulgularının ortaya konulması amaçlanmıştır.

3.1. Koyunlarda Pnömoniye Neden Olan Viruslar

Koyunlarda deneysel veya doğal olarak tür spesifik ya da sığır orjinli bazı virusların pnömoniye neden olduğu bilinmektedir (6). Solunum ile akciğerlere ulaşan bu viruslar solunum yolu epitel hücrelerini etkileyerek ya da bakterilerin yerleşmesini, gelişmesini kolaylaştırmakta ve konakçının savunma mekanizmasını zayıflatmaktadır (7). Diğer evcil hayvanlarda olduğu gibi koyunlarda da pnömoniler kıvam, dağılım, görünüm ve eksudasyon karakterine göre mikroskobik olarak; fibrinöz bronkopnömoni, suppuratif bronkopnömoni, intersitisyel pnömoni, granülomatöz pnömoni ve embolik pnömoni şeklinde sınıflandırılmıştır (8).

Virusların intersitisyel bronkointersitisyel pnömoniye yol açtığı bildirilmiştir (9, 10). Ayrıca, viral pnömonilerin oluşturduğu tabloya sekonder etkenlerin karışmasıyla intersitisyel karakterdeki pnömonilerin suppuratif veya fibrinöz bronkopnömoniye dönüştüğü ifade edilmiştir (10).

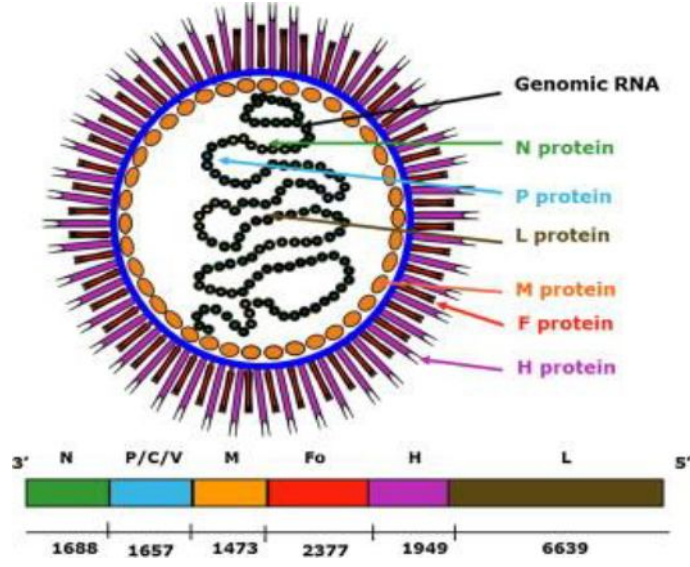
Koyun adenovirus tip 2, 5, 6, sığır adenovirus tip 2, reovirus tip 1, herpesvirus tip 1, poxvirus, border hastalığı virusu, PI3, RSV, PPR koyunlarda akut pnömoniye sebep olan viruslar olarak bildirilmiştir (11, 12, 13). Pulmoner

adenomatöz nedeniretrovirus ve maedi-visna hastalığının etkeni lentivirus ise koyunlarda kronik pnömoniye sebep olan viruslar olarak bildirilmiştir (14).

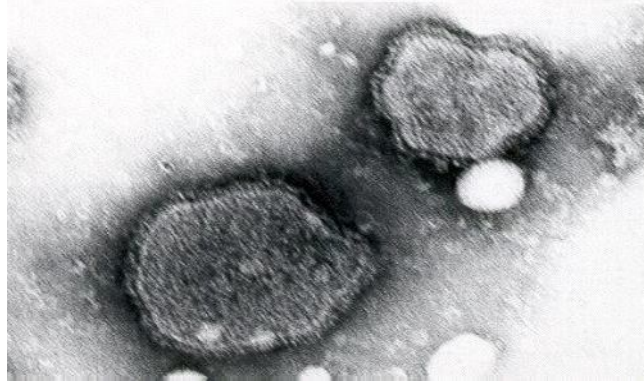
3.2. Küçük Ruminant Vebası (PPR)

3.2.1. Etiyoloji

PPR virusu Paramyxoviridae ailesinde, Morbillivirus genusundadır. Virus segmentsiz, negatif sarmallı bir RNA içerir (15, 16). Nükleokapsid helikal simetrik yapıdadır. Lipid yapıda olan virus zarı konakçı hücre membranından köken alır. Virusun bazen filamentöz formları da görülmektedir. Virus zarının içerisinde gömülü şekilde 8-12 nm uzunluğunda, konak hücre reseptörüne bağlanmayı sağlayan ve 'peplomer' olarak adlandırılan glikoprotein yapısında ışınal uzantılar bulunur. Virüs sekiz protein içermekte olup, bunlar; yapısal olan füzyon protein (F), hemaglutinin protein (H), large protein (L), membran protein (M), nükleoprotein (N), polymerase associated protein (P) proteinleri ile yapısal olmayan V ve C proteinleri kapsamaktadır (Şekil 1). Pleomorfik yapıda olan virusun büyüklüğü 150-350 nanometre (nm) arasında değişmektedir (17, 18, 19)(Şekil 2). Viral enfeksiyonun seyri sırasında yeniden sentezlenen F proteinleri, enfekte hücrelerin birbirleriyle kaynaşmasına neden olur. Böylece virüs partiküllerinin serbest hale geçmesi zorunlu bir hal almaksızın enfekte konak hücrelerin bu şekilde sinsityal hücrelerine dönüşmelerine neden olarak kendi yayılmalarını kolaylaştırmaktadırlar (20, 21).



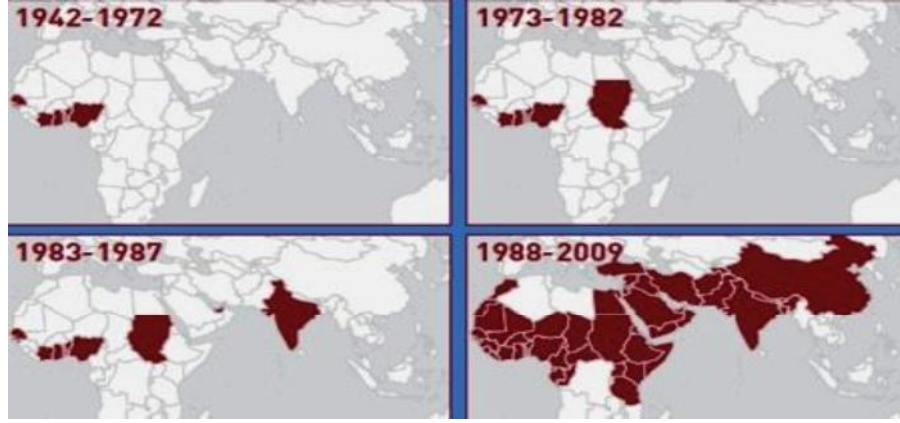
Şekil 1. Morbilli virusun şematik görünümü (20).



Şekil 2. PPR virusunun elektron mikroskobik yapısı (22).

3.2.2. Epidemiyoloji

Dünya’da ilk kez 1942 yılında Afrika’ da koyun ve keçilerde rapor edilmiştir (23). Daha sonra Nijerya, Gana, Senegal ve Sudan’ da hastalığın varlığı bildirilmiştir (24). Sonraki dönemlerde Afrika’ nın doğusundan başlayıp, Arap Yarımadası (25), Ortadoğu ülkeleri (26, 27, 28, 29), Türkiye (30), Hindistan (31, 32) Tacikistan (33), Çin (34) gibi Asya ve Uzakdoğu ülkelerine kadar olan bir coğrafi bölgeye kadar uzanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. 1942 yılında ilk PPR vakasının bildiriminden sonraki dağılım (35).

Ülkemizde ise hastalık 1996 yılında kuzularda patomorfolojik ve immunohistokimyasal olarak ortaya konmuştur (30). Elazığ bölgesinde ise 1999 yılında kuzu ve oğlaklarda hastalığın varlığı bildirilmiştir (13). Ülkemizde PPR ile ilgili olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Aydın yöresinde koyunlarda %12.3 mortaliteye sahip akut PPR enfeksiyonu saptanmıştır (36). Samsun yöresinde PPR enfeksiyonu serolojik olarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile koyunlarda % 3.47, keçilerde % 2 oranında rapor edilmiştir (37). Türkiye' nin farklı bölgelerindeki 17 ilde gerçekleştirilen serolojik bir çalışmada ise koyunlarda PPR, %29 oranında tespit edilmiştir (38). PPR seropozitifliği keçilerde %28.3, koyunlarda ise %29 olarak bildirilen bir çalışmada, enfeksiyonunun coğrafi bölgelere göre dağılımları koyun ve keçi ayrımı yapılmadan küçük ruminantlarda Akdeniz Bölgesinde %21.5, Ege' de %29.78, Güney Doğu Anadolu' da %47,17, İç Anadolu' da %32.22, Marmara' da %24.57, Karadeniz' de %8.39 ve Doğu Anadolu Bölgesinde ise %38.8 olarak belirlenmiştir (39).

3.2.3. Patogenez

Hastalık; kuzu ve oğlaklarda %100 morbidite ve %90 mortalite ile seyreder. Endemik bölgelerde ise mortalite %20 civarındadır (40). İklimin kurak olduğu bölgelerde, enfeksiyon daha çok subklinik seyreder ve başta *Mannheimia haemolytica* olmak üzere bakteriyel enfeksiyonların çıkışını artırır (41).

Enfekte hayvanlarda salya, gözyaşı ve gaita virus içerir. Öksürme ve aksırma ile etrafa yayılan damlacıklar bol miktarda virus taşır (42, 43). Virus solunum yoluyla alındıktan sonra, önce sinus ve farenks mukoza epitel hücrelerine tutunur, daha sonra bölgedeki nazofarengeal, submandibular ve retrofarengeal lenf yumrularına ulaşır. Virus replikasyonu bu dokulardaki epitel ve lenfoid hücrelerde gerçekleşir, ortalama 3-6 günlük inkubasyon periyodu sonunda viremi oluşur. Viremi ile birlikte, PPR virusu makrofaj ve lenfositler aracılığı ile bütün lenf yumruları, dalak, kemik iliği, gastrointestinal sistem ile birlikte solunum sistemini enfekte eder (44).

3.2.4. Klinik Bulgular

PPR koyun ve keçilerde klinik olarak perakut, akut ve subklinik olmak üzere 3 farklı formda seyreder (23, 45). Koyunlara göre keçiler hastalığa daha duyarlıdır. Irk, yaş ve mevsim gibi çevresel faktörlerin bu duyarlılığı etkilediği, genellikle 3-18 aylık yaştaki koyun ve keçiler, erişkin ve süt emen hayvanlara göre hastalıktan daha şiddetli olarak etkilendiği bildirilmiştir (23).

Perakut olgularda, bir ya da iki gün devam eden yüksek ateş, depresyon, anoreksi, solunum güçlüğü, konstipasyon görülür ve genellikle ölümlerle sonuçlanır (24).

Akut form klinik olarak enfeksiyonun en belirgin olduğu formdur (43, 44). Hastalık 3-6 günlük bir inkübasyon periyodu sonunda ateş (40-41,2° C civarında rektal ısı), halsizlik, öksürük, seröz burun ve gözyaşı akıntısı ile kendini gösterir. İshal ve ateşin başlamasından 3-4 gün sonra ölüm görülür (46).

Subklinik formda belirgin bir klinik semptom gözlenmez. Hayvanın yaşı, türü ve bireysel direncine göre hafif solunum sistemi bozuklukları ve ara sıra difazik ateş görülebilir (23).

3.2.5. Makroskopik Bulgular

Hastalığa ilişkin olarak akciğerlerde koyu kırmızı renk değişimi ile karakterize konsolide ve atelektazik alanlar görülür. Sert kıvam hissedilen bu lezyonlar özellikle kraniyal ve kardiak loblarda görülür (44, 47). İnterstisyel pnömoni ile başlayan lezyonlar, kısa sürede sekonder etkenlere bağlı suppuratif ya da fibrinli bronkopnömoniyle komplike olur. Zamanla fibrinli plöritis meydana gelir (43, 44, 46, 48).

3.2.6. Mikroskopik Bulgular

Akciğerdeki en belirgin bulgular bronşitis, nekrotik bronşiolitis, diffuz proliferatif intersitisyel pnömoni ve alveolar sinsityal hücre oluşumları ile karakterizedir (49). Peribronşial ve peribronşioler alanlarda, makrofaj ve lenfositlerden oluşan bir kuşak görülür. İnteralveoler dokuda mononükleer hücre infiltrasyonu nedeniyle kalınlaşmalar ve pnömosit proliferasyonu dikkati çeker (46, 48). Bronş ve bronşiole ait epitel hücrelerinde vakuoler dejenerasyon ve çekirdeklerinde piknoz - karyoreksiz ile karakterize nekrotik değişimlerle birlikte

mukoza bütünlüğünün kaybolduğu gözlenir (44, 50). Bronş ve bronşiol epitellerinde, tip 2 pnömositlerde ve sinsityal hücrelerde sitoplazmik ve nükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri bulunur (49).

PPR kaynaklı pnömonilerde immunohistokimyasal olarak viral antijenlere alveol epitellerinde, bronşiyal bezlerde, bronş ve bronşiol epitel hücrelerinde, sinsityal hücrelerde, makrofajlarda, bronş-bronşiyolar eksudat, tip 2 pnömositler ve bronş çevresindeki kıkırdak dokudaki kondrositlerde sıklıkla sitoplazmik, nadiren nükleer olarak rastlanır (50, 51). İmmun boyanmalar hücrelerin sitoplazmasında granüler veya luminal yüzeylerinde ise çizgisel tarzda görülür (50).

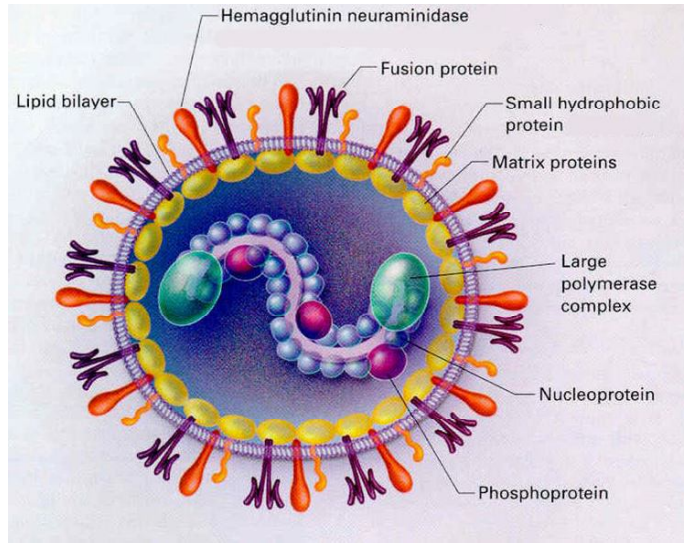
3.2.7. Tanı

PPR' ın tanısı, virus izolasyonu, agar jel immunodifüzyon testi (AGID) (52, 53), counter immun elektroforezis (CIEF) (54), hemaglutinasyon testi, hemaglutinasyon inhibisyon testi (HI) (55, 56), ELISA, reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) (20, 57), floresans antikor testi (FAT) (58) ve immunperoksidaz (59) gibi metodlarla direkt olarak dokudan sağlanır. İmmunfloresans ve immunoperoksidaz testlerle dokuların yanında konjunktival smearlarda da virus tespit edilir (53). İndirekt tanıda ise serum nötralizasyon testi, AGID ve CIEF gibi spesifik antikorların serumda saptanmasına yönelik metodlar kullanılır (60).

3.3. Parainfluenza Tip 3

3.3.1. Etiyoloji

PI3 virus, Paramyxoviridae ailesinde yer alır ve Respirovirus subfamilyasına ait, segmentsiz negatif sarmallı bir RNA içerir (61). Virus helikal simetrik bir nükleokapside sahiptir ve dıştan bir zar ile çevrilidir. Zar üzerinde kısa çıkıntılar halinde iki büyük glikoprotein mevcuttur (Şekil 4). Bunlar hemagglütinasyon-nöroaminidaz (HN) aktivitesine sahip ve hücre füzyonu ile hemolizinde görev alan F glikoproteinleridir. Bu iki protein virusun yaklaşık %15'ini oluşturur ve bağışıklık mekanizması için gereklidir (62, 63). Elektronmikroskopik olarak polimorf yapıdaki virusun büyüklüğü 120-300 nanometre arasında değişmektedir (Şekil 5).



Şekil 4. Respirovirus' un şematik yapısı (64).



Şekil 5.PI3' un elektron mikroskobik görünümü (65).

3.3.2. Epidemiyoloji

PI3 virus koyunlardan ilk kez 1966 yılında (66) izole edilmiş, Amerika ve Kanada' da yapılan serolojik çalışmalarda koyunlarda saptanmıştır (67, 68). Virus tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır (68, 69) (Şekil 6).



Şekil 6. PI3 virusun dünyada bulunduğu ülkeler (70).

Ülkemizde ise ilk olarak 1969 yılında izole edilmiştir (71). Van yöresindeki koyunlarda, PI3 seropozitifliği %52 oranında belirlenmiştir (72).Urfa ve Diyarbakır yöresinde koyunlarda yapılan bir çalışmada ise, nötralizasyon testi

ile %55.25 oranında PI3 virus seropozitifliği tespit edilmiştir (73). Elazığ ve yöresindeki koyunlarda ise PI3 seropozitifliği %43 oranında saptanmıştır (74). İmmunohistokimyasal olarak Van yöresindeki pnömonili koyunlarda PI3 viral antijenleri %5.8 oranında tespit edilmiştir (75).

3.3.3. Patogenez

PI3 virusu koyun, keçi, sığır gibi türlerde enfeksiyon oluşturmaktadır (75, 76, 77, 78, 79). Yapılan serolojik çalışmalarda deve, bufalo, geyik, kedi, köpek, sıçan, kobay, maymun, domuz gibi türlerde de PI3 antikoru tespit edilmiştir (80, 81, 82, 83, 84). Bulaşma, göz ve burun akıntısı, kontamine yem, ahır malzemeleri ve taşıma araçları ile meydana gelir. Virus enfeksiyondan sonraki 9. güne kadar bulaştırılır (68, 77, 85, 86). Enfeksiyon genellikle sonbahar sonu ve kış aylarında görülse de virus endemik olarak bütün yıl boyunca bulunur (87, 88). Doğal pnömoni olaylarında PI3 virusu çoğunlukla *M. heamolytica* ile birlikte izole edilir (89). PI3 virusu, üst solunum sistemi epitelinde çoğalarak, bu hücrelerde yıkım meydana getirir. Bunun sonucunda akciğer fagositer sistem aktivasyonu zayıflar (90). Akciğerlerin PI3 virus ile enfeksiyonunu takiben, stres faktörlerinin de katkısı ile bakteriyel çoğalma için uygun koşullar sağlanmış olur (91). Pek çok vakada pnömoni alt solunum sistemine ilerleyerek bronşlarda tıkanmaya yol açar (88).

3.3.4. Klinik Bulgular

PI3 virus kaynaklı pnömonilere başka etkenler katılmadığı sürece, hastalık genellikle subklinik seyreder. *M. haemolytica* gibi çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme yetersizliği, olumsuz çevre koşulları ve çeşitli stres faktörleri ile birlikte PI3 salgınları görülebilir (92, 93). Hastalığın inkubasyon süresi 1-4 gündür. Klinik olarak, enfekte hayvanlarda genellikle ateş görülmez, öksürük, gözyaşı akıntısı ile birlikte bol seröz burun akıntısı vardır. Genç hayvanlarda mortalite %6-8 civarındadır (94). Deneysel enfeksiyonlarda klinik bulgular 4-5 gün sonra en belirgin şekilde görülür (77, 95, 96).

3.3.5. Makroskopik Bulgular

PI3 virus enfeksiyonlarında makroskopik akciğer lezyonları sınırlı, düzensiz şekilli lobüler atelektazi odakları ya da kranioventral bölgelerdeki menekşe- kırmızı renkli hafif konsolide odaklardır (49). Kuzu ve buzağılarda, PI3 virusu ile deneysel enfeksiyonlarda lezyonlar çoğunlukla sağ kranial loblarda, bazen de diğer loblardaki hava yolları boyunca daha belirgin olan, kırmızı-kahverengi multifokal konsolidasyon bölgeleri ile birlikte düzensiz lobüler atelektazik alanlar olarak bildirilmiştir (92, 97). Soluk borusu yoluyla PI3 virusu inoküle edilen kuzularda enfeksiyonun 3. gününde akciğerlerde 1 cm den daha küçük çapta yuvarlak, koyu kırmızı renkte konsolide bölgeler tespit edilmiş, 5. ve 7. günlerde ise yaklaşık 5 cm çapında, çökük, düzensiz şekilli ve koyu kırmızı-mor renkte konsolide alanlara dönüştüğü rapor edilmiştir(96).

3.3.6. Mikroskopik Bulgular

PI3 enfeksiyonlarında akciğerlerde mikroskopik olarak; peribronş, bronşioler ve perivasküler bölgeler ile interalveoler septumlarda lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, interalveoler septumda kalınlaşmalar ile karakterize intersitisyel bronkopnömoni gözlenir. Bazı bölgelerde alveoler amfizem, hafif perivasküler ödem ve obliteratif bronşiolitise bağlı atelektazik alanlar bulunur. (6). Enfeksiyondan yaklaşık 2-4 gün sonra bronşiol epitelinde hiperplazi, vakuoler dejenerasyon ya da nekroz gözlenir (10). Bazı bronşiol epitel hücrelerinin büyük soluk çekirdekli olduğu ve hipertrofiye uğradığı dikkati çeker. Bronşiol epitel hücrelerinde nekroz ile birlikte lümeneye dökülmüş epitel hücrelere ve nekrotik artıklara rastlanır (97). Asidofilik intranükleer veya intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri bronş, bronşiol ve alveol epitelinde görülür (10, 98). Bu inklüzyon cisimciklerine bazen de alveolar makrofajlarda rastlanır (98). Enfeksiyondan sonraki 7-8. günlerde ise alveol epitelinde büyük, soluk boyanan belirgin çekirdeğe sahip, kübik epitellerden oluşan alveolar epitelizasyon görülür ve alveollerdeki hücresel eksudatın çoğu makrofajlardan ibarettir (99). Alveollerde bazen iki ya da çok çekirdekli sinsityal hücrelere rastlanabilir. Bu sinsityal hücreler virus zarfındaki F proteinlerinin, enfekte hücrenin plazma membranı ile bütünleşmesi ve hücre zarlarının kaynaşması sonucu meydana gelir (6, 63, 100). İmmunoperoksidaz boyamalarda viral antijenlere, bronş ve bronşiol epitel hücrelerinde sitoplazmik ya da lümenal yüzeylerde çizgisel tarzda, bronşiol lümenindeki eksudatta, alveollerde ve makrofajlarda rastlanır (101). Genel olarak virustan etkilenen distal bronşlardan terminal bronşiolere kadar tüm epitel hücrelerin sitoplazmalarında viral antijenler tespit edilir (102).

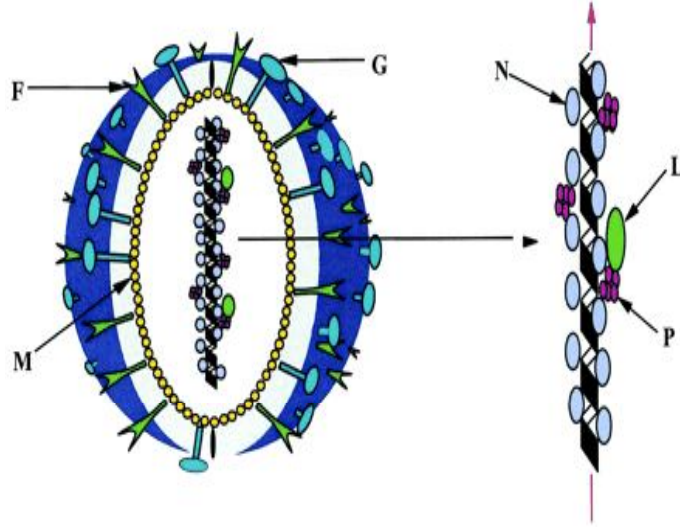
3.3.7. Tanı

PI3 virus enfeksiyonunun teşhisinde direkt ve indirekt olarak pek çok tanı yöntemi mevcuttur. Dokudan virus izolasyonu, viral antijenlerin ortaya konması, immunhistokimya, ELISA, floresan antikör tekniği (FAT) gibi metotlar direkt tanı yöntemlerindedir (63, 78). Nötralizasyon (103), komplement fiksasyon (82), FAT (104), HI (105) ve ELISA (106) gibi serolojiye dayalı metodlar ise hastalığın tanısında kullanılan indirekt yöntemlerdir.

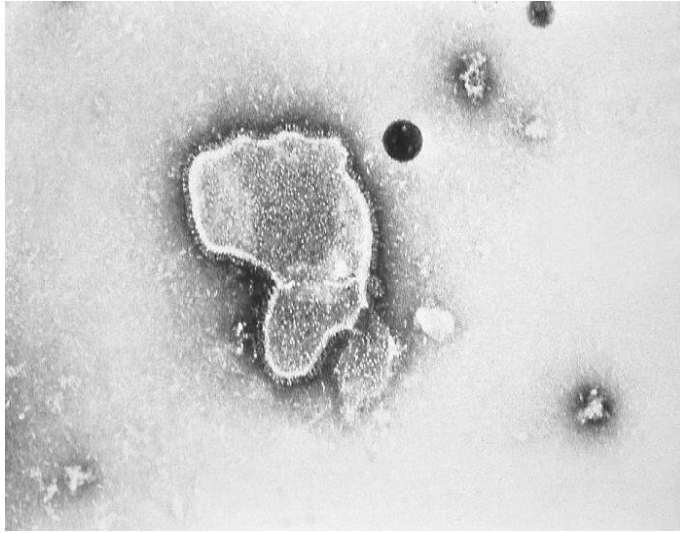
3.4. Respiratorik Sinsityal Virus

3.4.1. Etiyoloji

RSV, Paramyxoviridae ailesinin Pneumovirus subfamilyasına ait, segmentsiz negatif sarmallı RNA içeren bir virustur (107). Pneumovirus subfamilyasında olduğundan RSV virus nörominidaz ve hemaglutinin taşımaz. Virus F, L, M, P proteinlerini içermektedir (Şekil 7). Morfolojik olarak, virion küresel veya pleomorfik formda görülebilir. Küresel virionlar 80-500 nanometre çapındadır (Şekil 8). Flamentöz virionların uzunlukları ise birkaç mikrometreye kadar ulaşabilir. Zar üzerinde, birbirinden 10 nanometre uzaklıkta 12 nanometre uzunlukta çiviye benzer çıkıntılar mevcuttur. Viral partiküllerin bir çoğu iç yapı içermez ve tam değildirler. Bu partiküllerin enfektif olmadığı düşünülmektedir. Tam olarak partiküller 13,5 nanometre çapında helikal bir nükleokapsit içerirler (108).



Şekil 7. Pneumovirus' un şematik görünümü (109)



Şekil 8. RSV' un elektronmikroskopik yapısı (109).

3.4.2. Epidemiyoloji

RSVdünyanın birçok ülkesindekikoyun ve sığırlarda yaygın (Şekil 9) olarakbildirilmiştir (98, 104, 110).



Şekil 9. RSV' un dünyada bulunduğu ülkeler (111).

Koyunlardan RSV ilk olarak 1983 yılında izole edilmiştir (112). RSV enfeksiyonu Elazığ ve yöresindeki koyunlarda serolojik olarak %35 oranında bildirilmiştir (74). Van yöresinde koyunlarda ise %53.4 oranında RSV seropozitifliği saptanmıştır (72). Yine Van yöresindeki pnömonili kuzuların %3.6' sında immunohistokimyasal olarak RSV antijeni tespit edilmiştir (75).

3.4.3. Patogenez

Pneumoviruslar insan, sığır, fare, keçi ve koyun RSV' u olmak üzere 5' e ayrılır (107). İnsan RSV ve koyun RSV' u ile yapılan deneysel çalışmalarda virusun türler arasında geçişinin mümkün olduğu tespit edilmiştir (113, 114). RSV enfeksiyonunda bulaşma damlacık enfeksiyonu, kontamine yem ve su ile olmaktadır (108). Sürüde virus bulunmasına rağmen herhangi bir hastalık tablosu oluşmayabilir. Şiddetli salgınların çoğu sonbahar ve kış aylarında meydana gelir. Bir bölgedeki bir sürünün etkilenmesi sonucu hastalık hızla yayılabilmektedir. Enfeksiyon görülen bölgelerde hastalık endemik bir durum gösterebilir ve aynı sürüler hemen hemen her yıl hastalıktan etkilenebilir. Özellikle 3-9 aylık

danalarhastalığına karşı duyarlıdır (114). Sığırlardaki doğal ve deneysel çalışmalarda virusun bronşiollerdeki silyumlu ve silyumsuz epitel hücreleri ile tip 1 ve 2 pnömositlerde çoğaldığı gösterilmiştir (10). RSV enfeksiyonu da PI3 gibi genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyonla birlikte seyrederek ölümlü sonuçlanan şiddetli bronkopnömoniye neden olabilmektedir (115).

3.4.4. Klinik Bulgular

Koyunlarda RSV enfeksiyonları klinik olarak, ateş, uyuşukluk, burun akıntısı, sürekli ve derin soluk alma, solunum güçlüğü, öksürük, anoreksi gibi belirtiler gösterir (116, 117). Koyunlarda deneysel RSV enfeksiyonunda klinik belirtilerin orta şiddette, *M. haemolytica* gibi bakteriyel bir etkenle birlikte enfeksiyon oluşturulduğunda ise daha şiddetli klinik belirtilerin olduğu saptanmıştır (118). Kuzulardaki deneysel enfeksiyonda 1. ve 7. günlerde depresyon ile karakterize hafif düzeyde klinik bulgular görülmüştür. Ayrıca solunum sıklığında artış, ateş, öksürük, çok hafif derecede seröz burun akıntısı ve konjunktivitis şekillendiği tespit edilmiştir (116).

3.4.5. Makroskopik Bulgular

Makroskopik olarak; ölen hayvanların akciğerlerinde düzensiz lobüler ya da birbiriyle birleşmiş atelektazik alanlar ile kranioventral bölgelerde lokalize konsolide alanlar tespit edilir. Atelektazik ve konsolide alanlardaki bronşların lümeninde mukopurulent bir eksudat gözlenir (10). Bakteriyel etkenlerin işe karıştığı durumlarda akciğerlerdeki konsolidasyon şiddetlenerek, pnömoni fibrinöz veya suppuratif karaktere dönüşür (119).

3.4.6. Mikroskopik Bulgular

Mikroskopik olarak; bronşitis, bronşiolitis, bronş ve bronşiol epitelinde hiperplazi, peribronşioler ve perivasküler alanlarda lenfositik hücre infiltrasyonları, interalveolar septumlarda kalınlaşma ve atelektazi görülür (113). Karakteristik bulgu asidofilik sitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin bulunduğu proliferatif silyumsuz bronşiol epitel hücrelerinden oluşan sinsityal hücrelerinin varlığıdır (10). Koyunlarda deneysel RSV enfeksiyonunda mikroskopik olarak; ilk günlerde multifokal bronşiolitis, alveolar septumda kalınlaşma, bronşiol ve alveol lumenlerinde nötrofil, makrofaj ve lenfositleri içeren eksudat, terminal bronşiol ile alveol epitelinde deskuamasyon, perivasküler ve peribronşioler alanlarda lenfosit infiltrasyonları, alveol epitelinde hafif düzeyde nekroz, tip 2 pnömositlerde hiperplazi, intersitisyel ödem ile dökülmüş epitel hücreleri, lenfosit ile makrofajları içeren intraalveoler bir eksudat görülmüştür. Sonraki günlerde ise perivasküler ve peribronşioler alanlarda lenfosit infiltrasyonları, interalveoler alanlarda hafif kalınlaşma, multifokal olarak terminal bronşiol epitelinde hafif nekroz tespit edilmiştir (120). İmmunohistokimyasal olarak viral antijenlerin bronş, bronşiol ve alveol epitel hücrelerinin sitoplazmalarında diffuz bir şekilde görüldüğü ifade edilmiştir (120, 121). Ayrıca bronş, bronşiol, intraalveoler eksudat, intersitisyel alanlardaki mononükleer hücreler ve sinsityal hücrelerde de viral antijenlerin bulunduğu bildirilmiştir (116).

3.4.7. Tanı

RSV' nin tanısında direkt ve indirekt laboratuvar tanı yöntemlerinden yararlanılır. Direkt tanıda hücre kültürü (122), immunoperoksidaz, FAT ve ELISA (114) gibi metodlar kullanılmaktadır. İndirekt tanıda ise, serumda komplement fiksasyon, nötralizasyon, ELISA, indirekt immunofloresans (108), indirekt hemaglutinasyon (98) testi gibi serolojik metodlar kullanılmaktadır.

3.5. PPR, PI3 ve RSV Enfeksiyonlarında Hücresel Bağışıklık

PPR ile ilgili olarak aşı veya etkene maruz kalmada hem humoral hem de hücresel bağışıklık hızlı bir şekilde gelişir (123). Keçilere PPR virusun, rekombinant HN proteini verilerek oluşturulan deneysel enfeksiyonunda immun yanıtın hem humoral hemde hücresel olarak şekillendiği saptanmıştır (124). Sığır vebası ve PPR viruslarının rekombinant nükleokapsid proteinleri verilen farelerde hem antijen spesifik hem de her iki virusa karşı çapraz reaksiyon gösteren hücresel bir bağışıklık elde edilmiştir (125) .

Koyunlarda PI3 virus enfeksiyonunda humoral bağışıklığın yanında hücresel bağışıklığı uyarmaktadır (63, 87). RSV içinde PI3 virusuna karşı oluşan bağışıklığa benzer bir durum söz konusudur (108, 126, 127). RSV enfeksiyonu sonrası buzağı ve çocuklarda T hücre proliferasyonu tespit edilmiştir (108, 128). Hücresel bağışıklığı yetersiz çocuk ve farelerde RSV virusunun elimine edilememesi T hücrelerinin yetersizliğine bağlanmıştır (127). RSV ile persiste enfekte, atimik ya da radyasyonla immun yetersiz hale getirilmiş farelere duyarlı T hücresi verildiğinde virusun akciğerlerde elimine edildiği gözlenmiştir (129).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın materyalini 2011 yılı Ocak- Aralık ayları arasında Elazığ ilindeki bir mezbahadan alınan, 20-50 baş koyundan oluşan sürülere ait, 1 yaşından büyük, Akkaraman ırkı, erkek 2391 adet koyun akciğeri oluşturdu. Dişi hayvan kesimi yasak olduğundan dolayı, dişi hayvanlar ile ilgili bir değerlendirme yapılmadı.

4.2. Yöntem

4.2.1. Makroskobik Yöntem

Akciğerler renk, kıvam ve kesit yüzeyleri bakımından incelendi. Makroskobik değerlendirme, Sheedan ve ark. tarafından bildirilen yöntemin modifiye edilmiş hali kullanılarak yapıldı (130). Bu skorlamaya göre; akciğer hacminin %10-20 oranında konsolidasyon içerdiği lezyonlar 'hafif', %20-50 oranında konsolidasyona sahip lezyonlar 'orta', %50 ve daha fazla konsolidasyona sahip akciğerler 'şiddetli' pnömoni olarak değerlendirildi. Lezyonların akciğer loblarına göre dağılımı ise; anatomik olarak kraniyodorsal, kraniyoventral, aksesuar, kaudadorsal ve kauda ventral olarak sınıflandırıldı.

4.2.2. Mikroskobik Yöntem

4.2.2.1. Histopatolojik Yöntem

Pnömonili akciğerlerden alınan örnekler %10' luk tamponlu formaldehitte tespit edildi. Dokular, küçültme işlemi takiben çeşme suyunda yıkandı, doku

takip cihazında (Leica TP1020) bilinen klasik işlemlerden geçirildi ve parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan alınan 5 µ kalınlığındaki kesitler normal ve polyisinli lamlara alındı. Normal lamlara alınan kesitler otomatik boyama cihazında (Leica autostainer XL), hematoxylin-eosin (HE) ile boyandı (131). Boyama işleminden sonra kesitlere entellan damlatılıp, lamel kapatıldı ve ışık mikroskopunda (Nikon Ni-E) incelendi.

Pnömoniler histopatolojik olarak fibrinöz bronkopnömoni, suppuratif bronkopnömoni, intersitisyel pnömoni, granulomatöz pnömoni ve embolik pnömoni şeklinde sınıflandırıldı (8). Farklı pnömoni tiplerinin bulunduğu olgular en belirgin olan eksudat dikkate alınarak sınıflandırmaya dahil edildi.

4.2.2.2. İmmunohistokimyasal Yöntem

İmmun boyamada; Avidin Biotin Kompleks Peroksidaz (ABC-P) metodu ilgili firmanın prosedürüne göre yapıldı. PPR, PI3, RSV viral antijenlerinin varlığı ile T lenfositlerine ilişkin hücrel immunité bir göstergesi olan CD3 yoğunluğu araştırıldı. İmmun boyamada kullanılan primer ve sekonder antikorların, üretici firma ve ürün kodları ile sulandırma oranları tablo 1' de özetlendi.

Tablo 1. İmmunohistokimyasal boyamada kullanılan primer ve sekonder antikorlar, üretici firma ve ürün kodları ile sulandırma oranları.

Antikor adı	Üretici firma/Ürün kodu	Sulandırma oranı
Rabbit anti-rinderpest (Poliklonal antikor)	Pirbright Enstitüsü (İngiltere)	1:1000
Mouse anti-PI3 (Monoklonal antikor)	Biox (Jemelle- Belçika) Bio290	1:50
Mouse anti-BRSV (Monoklonal antikor)	Biox (Jemelle- Belçika) Bio031	1:50
Rabbit anti-human CD3 (Monoklonal antikor)	Lab Vision (Fremont, CA, ABD) RM-9107-S0	1:150
Anti-Polyvalent HRP/DAB (Universal Kit)	Lab Vision (Fremont, CA, ABD) TP-015-HD	

Pozitif kontrol olarak kullanılan doku örnekleri, temin yeri ve konfirmasyon yöntemi tablo 2’ de sunuldu. Serum kontrol olarak primer antikor eklenmemiş antikor sulandırma solüsyonu kullanıldı.

Tablo 2. Pozitif kontrol olarak kullanılan dokuların, temin yerleri ve konfirmasyon şekilleri.

Etken	Doku	Temin Yeri	Konfirmasyon yöntemi
PPR	Akciğer	Elazığ Veteriner Kontrol Enstitüsü	PCR
PI3	Akciğer	Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü	PCR
RSV	Akciğer	Elazığ Veteriner Kontrol Enstitüsü	Direkt İmmunfloresans
CD3	Akciğer	Elazığ Veteriner Kontrol Enstitüsü	-

İmmunohistokimyasal boyamalarda yapılan işlemler üretici firmanın belirttiği şekilde yapıldı. Bu amaçla deparafinizasyon işlemi için kesitler 3 x 5 dk.

ksilolden geçirildikten sonra, 2 x 2 dk. 99°, 1 dk. 96° alkollerde rehidre edildi. Ardından dokular distile su içerisinde yıkandı. Sonra Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için kesitlere nemli ortamda 10 dk. % 3'lik H₂O₂ uygulandı. Daha sonra dokular 2 x 5 dk. phosphate buffer solution (PBS) ile yıkandı. Dokulardaki antijeni açığa çıkarma işlemi için, 3 x 5 dk 500 watt' da sitratlı tampon çözeltisi (10mM Sitrik Asit, 0.05% Tween 20, pH 6.0) uygulandı. Bu aşamada kesitler sitratlı tampon çözeltisi içerisinde oda ısısına gelene kadar bekletildi. Ardından dokular 2 x 5 dk. PBS ile yıkandı. Protein bloklama solüsyonu dokuların üzerini kapatacak şekilde eklendi ve 5 dk. oda ısısında inkübe edildi. Protein bloklama solüsyonu akıtıldıktan sonra yıkama işlemi yapılmaksızın lamaların üstüne uygun oranda antikor dilüsyon buffer (Dako S0809, Carpinteria CA ABD) ile sulandırılmış primer antikor konularak dokular 37° de 45 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonu takiben primer antikor uzaklaştırılarak 2 x 5 dk. süre PBS ile yıkandı. Daha sonra kesitler biotinlenmiş sekonder antikor ile oda ısısında 10 dk. muamele edildi. PBS ile 2 x 5 dk. yıkanan kesitler, streptavidin-peroksidaz ile oda ısısında 10 dk. inkübasyona bırakıldı. PBS ile yıkamanın ardından kesitler 3,3-diaminobenzidine (DAB) ile muamele edildi. Son olarak, çeşme suyu ile yıkanan kesitler Mayer's hematoxylin 45 sn. boyanarak 1 dk. 96°, 2 dk. 99° alkol serisi ve 2 x 5 dk. ksilolden geçirildi. Kesitler lamel ile kapatılarak ışık mikroskobunda incelendi.

Anti-rinderpest, anti-PI3 ve anti-BRSV ile gerçekleştirilen boyamalarda pnömonili koyun akciğerlerindeki viral antijenlerin varlığı ve yerleşim yerleri dikkate alınarak skorlamaları yapıldı.

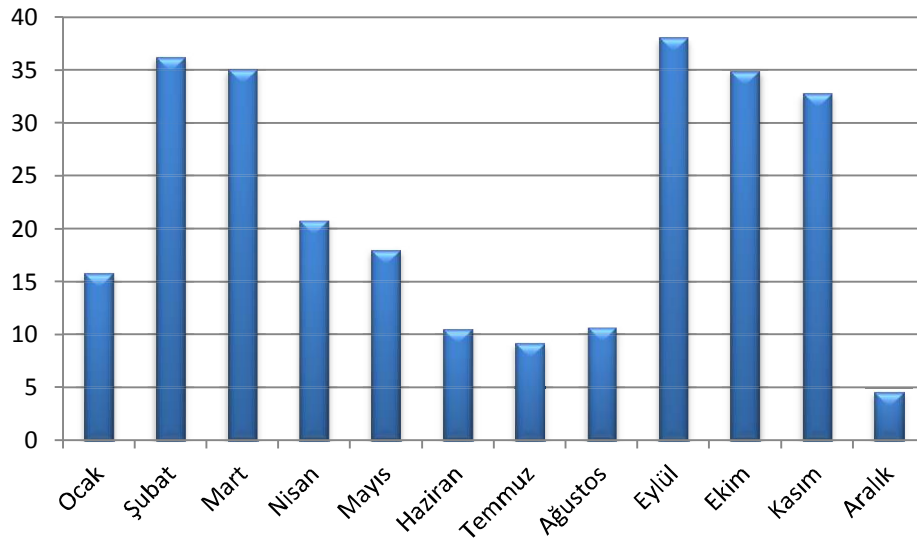
Tüm immun boyamalarda skorlama Grubor ve ark. tarafından bildirilen yöntemin modifiye edilmiş şekli dikkate alınarak gerçekleştirildi (77). İmmunpozitiflik saptanan 5 farklı alveolar alan, BALT, bronşiyol, bronş ve bronş çevresindeki bez ile kıkırdak doku incelendi. Her bir alandaki %10' dan daha az immunopozitif olan hücreler hafif (+), %10-40' si orta (++) , %40' den fazla olan immunopozitif hücreler ise şiddetli (+++) olarak skorlandı. Anti-CD3 antikoru ile erken T lenfositlerinin viral pnömonilerde yangısal cevaptaki rolleri tespit edildi. Skoramada 5 farklı BALT, bronş ve bronşiyol çevresi ile interalveolar incelendi. Her bir alandaki %10' dan daha az immunopozitif olan hücreler hafif (+), %10-20' si orta (++) , %20' den fazla olan immunopozitif hücreler ise şiddetli (+++) olarak skorlandı.

5. BULGULAR

5.1. Makroskobik Bulgular

Çalışma süresince toplam 2391 adet incelenen koyun akciğerlerinden 568 (% 23.75)' inde makroskobik olarak pnömoni bulgusu saptandı. Örneklerin aylara göre dağılımları Şekil 10' da, konsolidasyon şiddeti ve yüzde ise oranları Tablo 3' te özetlendi.

Pnömoni bulgusu gösteren örneklerin kış sonu, ilkbahar başlangıcında %35' ler civarında seyrettiği, ilkbahar ortası ve sonlarında ise %17-20' lere düştüğü belirlendi. Yaz mevsiminde ise oranın %9-%10' larda olduğu, sonbahar başlangıcında %38' ler civarına yükseldiği ve hafif bir azalma ile seyrederek, kış mevsimine girişte tekrar düşüşe geçtiği tespit edildi. Pnömoni bulgusu gösteren örnekler konsolidasyon şiddeti bakımından değerlendirildiğinde ise 310 (%54.57)' u hafif, 171 (%30.10)' u orta ve 87 (%15.31)' ü şiddetli olarak sınıflandırıldı



Şekil 10. Makroskobik olarak pnömoni bulgusu gösteren olguların aylara göre yüzde oranları.

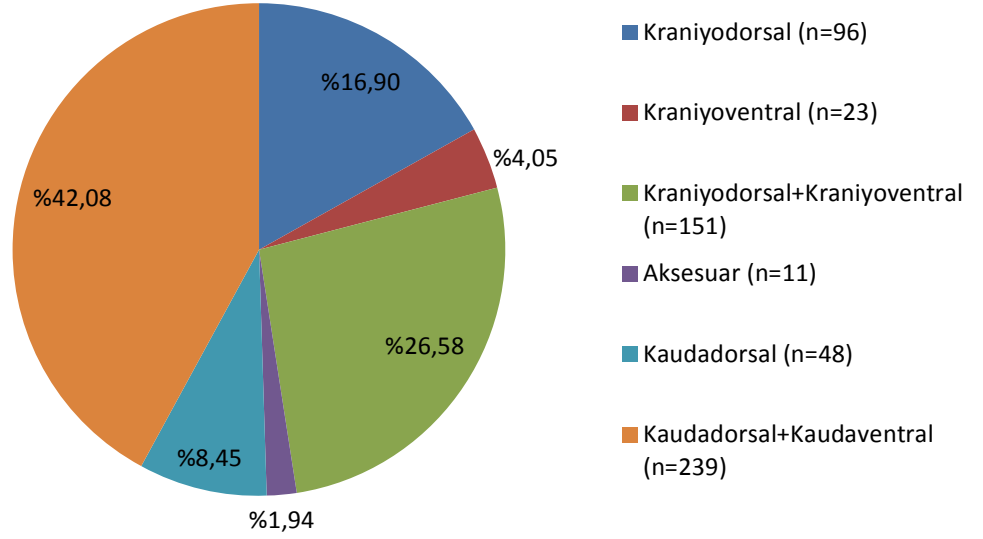
Tablo 3. Makroskobik olarak pnömoni bulgusu gösteren akciğerlerin aylara göre dağılımları, yüzde oranları ve konsolidasyon şiddeti.

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Toplam	%
Muayene edilen örnek sayısı	171	397	234	227	217	267	141	113	218	135	119	152	2391	
Makroskobik olarak pnömoni gözlenen örnek sayısı	27	144	82	47	39	28	13	12	83	47	39	7	568	23.75*
Lezyonun şiddeti														
Hafif	11	84	46	34	16	9	6	3	45	29	27	-	310	54.58**
Orta	9	43	21	7	15	14	5	7	26	12	8	4	171	30.11**
Şiddetli	7	17	15	6	8	5	2	2	12	6	4	3	87	15.31**

*Makroskobik pnömoni bulgusu gösteren örnek sayısının, muayene edilen örnek sayısına yüzde oranı.

**Lezyonların şiddetinin makroskobik pnömoni bulgusu gösteren örnek sayısına yüzde oranı.

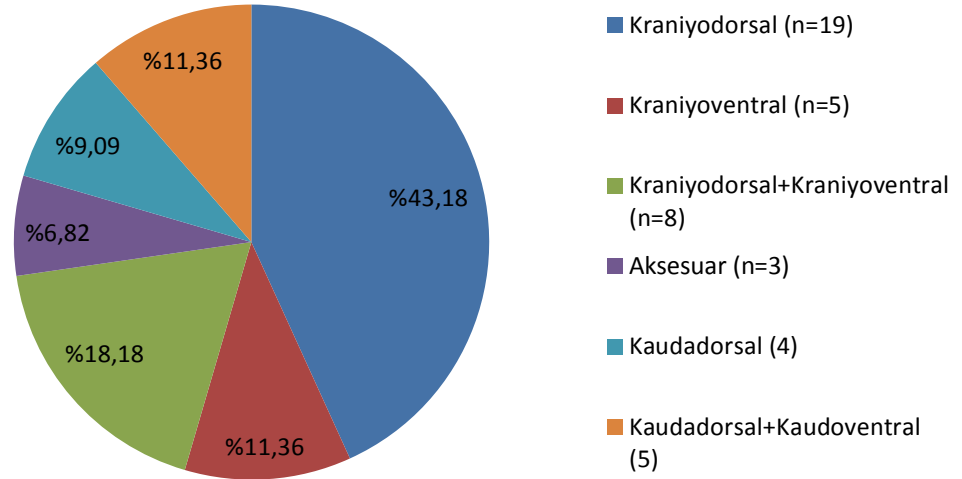
Pnömoni bulgusu gösteren olguların anatomik yerleşim bölgeleri şekil 11’de özetlendi.



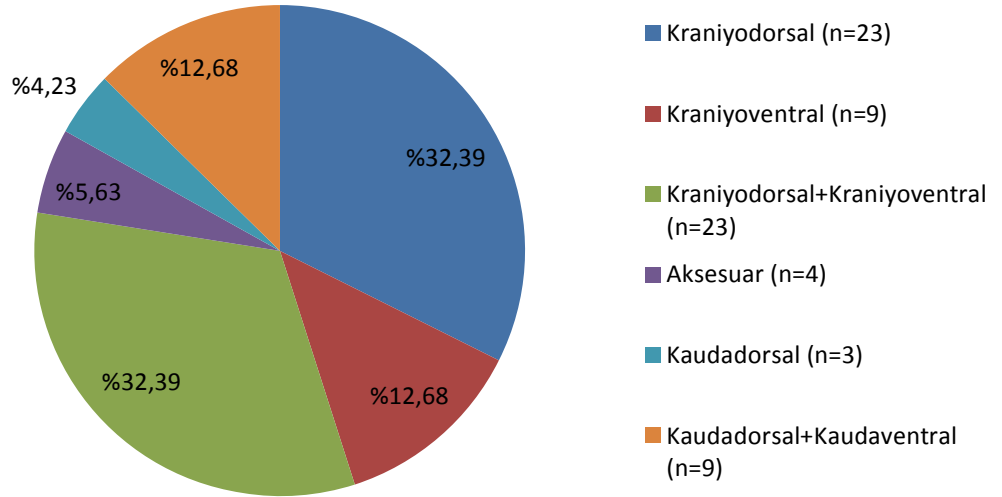
Şekil 11. Pnömoni bulgusu gösteren olguların loblara göre dağılımı. (n:568)

Makroskobik olarak pnömoni saptanan 568 koyun akciğerinde mikroskobik incelemede 528’inde pnömoni teşhis edildi. Geriye kalan 40 olguda ise bronş, bronşiyol ve alveol lümenlerinin tıka basa eritrositlerle dolu olduğu gözlemlendi ve bu olgular kan aspirasyonu olarak değerlendirilerek inceleme dışında bırakıldı. Pnömoniler mikroskobik olarak; fibrinöz (n=44, %8.33), suppuratif (n=71, %13.44), intersitisyel (n=367, %69.50), verminöz (n=27, %5.11) ve pulmoner adenomatöz (n=19, %3.59) olarak sınıflandırıldı. Özel tip pnömoniler içerisinde yer aldığından dolayı verminöz pnömoni ve pulmoner adenomatöz olguları immunohistokimyasal boyamalarda değerlendirme dışı bırakıldı. Fibrinöz,

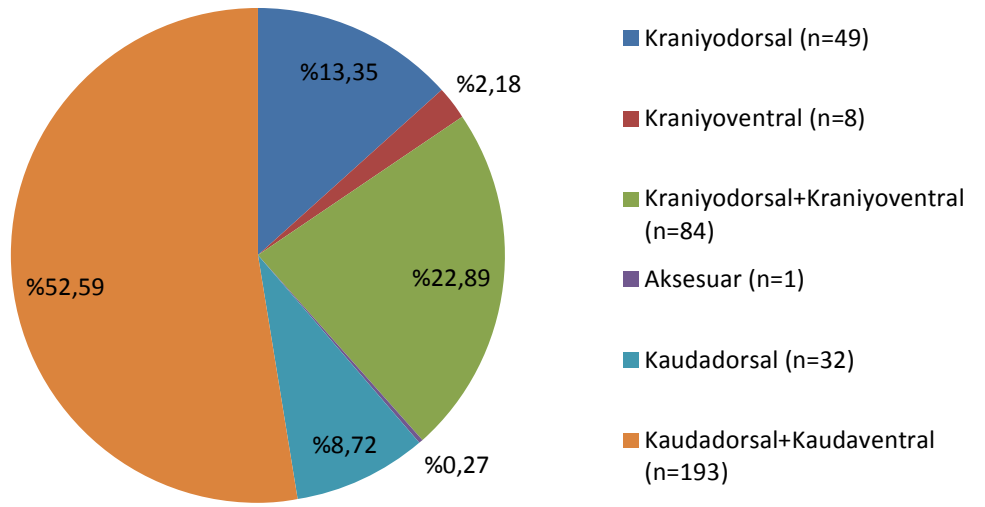
suppuratif ve intersitisyel pnömonilerin anatomik olarak yerleşim yerleri ve aylara göre dağılımları şekil 12, şekil 13, şekil 14 ve tablo 4' te özetlendi.



Şekil 12. Fibrinöz bronkopnömonilerin loblara göre dağılımı. (n:44)



Şekil 13. Suppuratif bronkopnömonilerin loblara göre dağılımı. (n:71)



Şekil 14. İntersitisyel pnömonilerin loblara göre dağılımı. (n: 367)

Tablo 4. Pnömoni çeşitleri, yüzde oranları ve aylara göre dağılımları.

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Toplam	%*
Fibrinöz Bronkopnömoni	3	15	3	5	-	1	-	-	11	4	1	1	44	9.12
Suppuratif Bronkopnömoni	5	5	2	5	8	6	2	-	23	10	5	-	71	14.73
İntersitisyel Pnömoni	9	97	64	50	15	34	4	2	37	22	24	9	367	76.14

* Eksudatif karakterdeki pnömoniler içerisindeki yüzde oranları. (n:482)

Fibrinöz bronkopnömoni görülen 44 olgudan 32' si kraniyal, 9' kaudal ve 3' ü aksesuar lob yerleşimli idi. Tüm olgularda lezyonlar sağlam akciğerden, belirgin bir sınır ile ayrılmış durumdaydı. Etkilenen bölgelerin kesit yüzleri incelendiğinde, solgun gri-kahverenginde, uniform yapıda hepatize alanlar içerdiği gözlemlendi. Özellikle plöradaki lezyonlar oldukça belirgin durumdaydı (Şekil 15). Bunlarda akciğer plörasında kalınlaşma ile birlikte, mat ve pürüzlü bir görünüm şekillendiği kesit yüzeylerinden herhangi bir eksudatın sızmadığı ve akciğerin kuru bir yapıda olduğu tespit edildi. Bazılarının kesit yüzeyleri ise alacalı bir görünümdeydi (Şekil 16).

Suppuratif bronkopnömonili 71 olguda lezyonlar çoğunlukla yukarıdaki olgulara benzer yerleşim göstermekteydi. Anatomik yerleşim yerleri olarak 55' i kraniyal, 12' si kaudal ve 4' ü aksesuar lob yerleşimli idi. Elli iki olguda, lezyonlar akciğerin sağlıklı görünen kısmından belirgin bir sınır ile ayrılmış durumda ve yer yer apse odakları içermekteydi (Şekil 17). Akciğerlerin kesit yüzeylerinin koyu kırmızı-mor veya et renginde olduğu belirlendi. Ondokuz olguda seröz veya irinli karakterde bir eksudata ek olarak, yer yer büyük küçük apse odaklarının şekillendiği belirlendi. Apsel odaklarının kronik bir hale gelip, etraflarının fibröz kapsül ile kuşatıldığı görüldü (Şekil 18).

İntersitisyel pnömoni bulgusu gözlenen 367 örneğin yerleşim şekli 225' inde kaudal, 141' si kraniyal ve 1' i aksesuar loblardaydı. Makroskobik bulgular diğerlerine göre daha hafif bir görünümdeydi. Pnömonili akciğerlerin volümü artmış, soluk yada koyu renkli ve sünger kıvamında olup, kollabe olmadıkları dikkati çekti (Şekil 19). Kesit yüzeyleri kuru bir görünümde idi. Az bir kısmında

ise hafif düzeyde seröz bir eksudat bulunmaktaydı. Plörada ise herhangi bir değişime rastlanmadı.

5.2. Mikroskopik Bulgular

5.2.1. Fibrinöz Bronkopnömonilerde Mikroskopik Bulgular

Mikroskopik olarak 482 pnömoni olgusunun %9.12 (44)' si fibrinöz bronkopnömoni olarak değerlendirildi. Bu olgularda temel değişim alveoler lumenlerde yoğun şekilde fibrin iplikçikleri, ödem ve alveolar makrofajlar olarak dikkati çekti (Şekil 20). Bazı bronşiollerde nekrotik bronşiyolitis, bronş-bronşiol epitellerinde ise hiperplazi mevcuttu. Bronş ve bronşiol lümenlerinde de dökülmüş epitel hücreleri ile birlikte nötrofil, lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve nekrotik hücrelerden oluşan yangısal eksudat gözlendi. Bronş ile ilişkili lenfoid dokuda (BALT) hiperplazi ise 27 olguda dikkati çekti. BALT hiperplazisinin bulunduğu bazı olgularda BALT çevresindeki alveolar dokunun atelektaziye uğradığı tespit edildi. Ayrıca kimi bölgelerde konjesyon mevcut idi. Kırkbir olguda ise plöranın kalınlaştığı, ağırlıklı olarak lenfosit, nadiren nötrofil ve makrofajları barındıran bir plöritisin şekillendiği tespit edildi (Şekil 21).

5.2.2. Suppuratif Bronkopnömonilerde Mikroskopik Bulgular

Pnömoni teşhisi yapılan 482 olgunun %14.73(71)'ü suppuratif bronkopnömoni olarak belirlendi. Tüm olgularda alveol epitellerinde nekroz, dejenerasyon ve deskuamasyon belirgin değişimlerdi. Bronş ve bronşiol lumenlerinde ise dökülmüş epitel hücreleri, nötrofil, lenfosit, plazma hücresi, makrofaj, nekrotik hücresel atıklardan oluşan bir eksudat dikkati çekti (Şekil 22).

Çoğu olguda alveol lümenlerinin nötrofilden zengin bir eksudat ile dolu olduğu görülürken. bazı olgularda nötrofillere ek olarak tek tük makrofaj ile birlikte ödemin bulunduğu görüldü (Şekil 23). Olguların 26' sında intersitisyel alanlarda konjesyon ile birlikte BALT çevresi ve plöraya yakın kısımlarda atelektazinin şekillendiği gözlemlendi. Plörada fibröz doku artışının neden olduğu kalınlaşmaya ek olarak, lenfosit, nötrofil ve makrofajları içeren bir plöritisin şekillendiği tespit edildi.

5.2.3. İntersitisyel Pnömonilerde Mikroskopik Bulgular

Pnömoni olarak belirlenen 482 olgudan %76.14 (367)' ü intersitisyel pnömoni olarak sınıflandırıldı. İnteralveolar septumda bağdoku artışı ve mononükleer hücre infiltrasyonları nedeniyle interalveolar septumların kalınlaştığı görüldü (Şekil 24). Özellikle olguların tamamında bronş, bronşiol epitelinde hiperplazi mevcuttu. Bronş ve bronşiol etrafındaki BALT' da belirgin bir hiperplazi dikkati çekti (Şekil 25). Alveol epitelinde dejeneratif değişimler ve yer yer dökülmeler tespit edildi. Alveol lümenlerinde ise az sayıda makrofaj ve nadiren nötrofiller mevcuttu. Otuzyediy olguda alveol epitelinde epitelizasyon şekillendiği dikkati çekti (Şekil 26). Peribronşiyolar lenfoid hiperplazi nedeniyle bronşiyol lümenin daraldığı ve kıvrımlı bir yapıya dönüştüğü görüldü. Bazı bronşiyollerde epitel hücrelerinin tamamen dökülerek, nekrotik hücrelerin lümeni tamamen tıkadığı saptandı (Şekil 27).

5.3. PI3, RSV, PPR ve CD3 ait İmmunohistokimyasal ve Histopatolojik Bulgular

İmmunohistokimyasal boyama; PPR, PI3 ve RSV yönünden 482 adet pnömonili akciğere uygulandı. Pozitif çıkan örneklerin aylara göre dağılımları Tablo 5’ de özetlendi. Pozitif olarak belirlenen olgular T lenfositleri yönünden CD3 ile boyandı. PPR viral antijenleri bakımından pozitiflik saptanmadı.

Tablo 5. İmmunohistokimyasal olarak PI3 ve RSV pozitif örneklerin aylara göre dağılımları ve yüzde oranları.

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Toplam	%
PI3	-	5	8	7	-	2	-	-	2	2	6	-	32/482	6.63%
RSV	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	1	-	4/482	0.82%
PPR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3.1. PI3, RSV ve CD3 İmmunohistokimyasal Bulgular

5.3.1.1. PI3 İmmunohistokimyasal Bulgular

Tüm pnömonili koyun akciğerlerinde PI3 viral antijenleri 32 (%6.63)'te tespit edildi. PI3 pozitiflik saptanan pnömonilerin 31' i intersitisyel, 1 olgu ise suppuratif bronkopnömoni karakterindeydi. PI3 viral antijenlerin dağılımı ve yoğunluğu tablo 6' da özetlendi.

Tablo 6. PI3 viral antijenlerin dağılımı ve yoğunluğu.

Olgu No	Bronş epiteli	Bronşiol epiteli	Bronşial bez	Kıkırdak doku	BALT	İnteralveoler alan
Şubat 1	++	++	-	-	+	-
Şubat 2	++	+	-	-	-	-
Şubat 3	+	++	-	-	-	-
Şubat 4	++	++	+	-	-	-
Şubat 5	+++	+++	-	-	+	-
Mart 1	++	+++	-	-	+	+
Mart 2	++	+	+	-	-	-
Mart 3	+	++	-	-	-	-
Mart 4	+++	+++	-	+	-	+
Mart 5	+++	+++	-	-	-	+
Mart 6	+++	+++	+	-	-	+
Mart 7	++	+	-	-	-	-
Mart 8	++	+++	-	-	+	-
Nisan 1	+++	+++	-	-	-	+
Nisan 2	++	+	-	-	-	-
Nisan 3	+	+	-	-	-	-
Nisan 4	++	+++	-	-	-	-
Nisan 5	+++	++	-	-	+	-
Nisan 6	++	+++	-	-	-	+
Nisan 7	++	+	-	-	+	-
Haziran 1	++	++	+	-	-	+
Haziran 2	++	++	-	-	-	-
Eylül 1	+	+	-	-	-	-
Eylül 2	+	++	+	-	-	-
Ekim 1*	-	+	-	-	+	-
Ekim 2	++	+	-	-	+	-
Kasım 1	++	++	-	-	++	-
Kasım 2	+++	+++	-	-	-	+
Kasım 3	+++	+++	+	-	-	-
Kasım 4	+++	++	-	-	-	-
Kasım 5	++	+	-	-	+	-
Kasım 6	++	+	-	-	-	-
Toplam	31	32	6	1	10	8

*Suppuratif bronkopnömoni karakterindeki PI3 immunpozitif olgu.

İntersitisyel pnömonili olguların tümünde viral antijenler bronş (Şekil 28) ve bronşiol epiteli ile birlikte hücreseleksudatta tespit edildi (Şekil 29). PI3 spesifik boyanmaların; bazı bronş ve bronşiol epitelinde sitoplazmada diffuz bir dağılım gösterdiği, bazı alanlarda ise epitelin luminal yüzeyinde çizgisel tarzda şekillendiği belirlendi. Orta şiddetteki yoğun boyanma 10 olguda BALT' ta tespit edildi (Şekil 30). BALT' ta görülen pozitiflik dokunun genelinde diffuz bir dağılım göstermekteydi. Hafif şiddetteki boyanma 8 olguda interalveoler septumlardaki makrofajlar (Şekil 31), lenfositler, alveol epitel hücrelerinde (Şekil 32), 6 olguda bronşial bezlerde (Şekil 33), 1 olguda ise peribronşial kıkırdak dokudaki kondrositlerde (Şekil 34) saptandı. Bronşial bezlerde görülen pozitiflikler ağırlıklı olarak bez epitel hücrelerinde sitoplazmik yerleşimli idi. PI3 pozitif suppuratif bronkopnömoni olgusunda viral antijenlere bronşiol epitelinde (Şekil 35) ve BALT' da (Şekil 36) rastlandı.

5.3.1.2. RSV İmmunohistokimyasal Bulgular

RSV viral antijenleri 4 (%0.82) olguda tespit edildi. RSV viral antijenlerinin dağılımı ve yoğunluğu tablo 7' de özetlendi.

Tablo 7. RSV viral antijenlerin dağılımı ve yoğunluğu.

Olgu No	Bronş epiteli	Bronşiol epiteli	Bronşial bez	Kıkırdak doku	BALT	İnteralveoler alan
Mart 1	-	++	-	-	-	-
Nisan 1	-	-	-	-	-	+
Nisan 2	-	++	-	-	-	-
Kasım 1	-	-	-	-	-	+
Toplam	0	2	0	0	0	2

RSV pozitif olgularda immun pozitiflik genel olarak PI3 pozitifliğine göre hafif şiddette idi. En belirgin immun boyanma bronşiol epitelindeki bazı hücrelerde intrasitoplazmik olarak görüldü. Boyanma şiddeti bazı hücrelerde diffuz bir şekilde iken bazılarında luminal yüzeye yakın olan sitoplazmadaydı (Şekil 37). Daha hafif şiddetteki boyanma ise interalveolar septumdaki hücrelerde ve alveol epitel hücrelerindeydi (Şekil 38). İki olguda immun boyanma sadece bronşiol epitelinde, diğer 2' sinde ise sadece interalveoler septumlardaki lenfosit ve makrofajlarda görüldü.

5.3.1.3. PI3 ve RSV Pozitif Olguların CD3 İmmunohistokimyasal Bulguları

PI3 ve RSV pozitif olgularda CD3 immun boyama bulguları tablo 8 ve tablo 9' da özetlendi. Negatif kontrol olarak pnömoni bulgusu göstermeyen koyun akciğeri kullanıldı (Şekil 39). Negatif kontrolde CD3immun boyanmanın, PI3 ve RSV pozitif olgulara göre daha az dağılım gösterdiği tespit edildi.

PI3 pozitif olgularda CD3 ile yapılan immün boyamalarda 32 olgu ile en yoğun olarak BALT dokusunun kenar ve merkezi kısımlarında (Şekil 40), 29 olgu ile olarak bronşiol çevresinde (Şekil 41) ve 10 olgu ile interalveolar septumlarda immünpozitiflik dikkati çekti (Şekil 42).

RSV pozitif olgularda PI3' e benzer bir boyanma görüldü. Dört olgu ile en yoğun boyanmalar BALT' ın kenar ve merkezi kısımları (Şekil 43) ile bronşiol çevresinde (Şekil 44) görüldü. Üç olguda ise interalveolar septumlarda immünpozitiflik tespit edildi (Şekil 45).

Tablo 8. P13 pozitif olgularda CD 3pozitif T lenfositlerin dağılımı ve yoğunluğu.

Olgu No	BALT	Peribronşiyolar alan	İnteralveoler alan
Şubat 1	++	++	+
Şubat 2	++	++	+
Şubat 3	+	+	-
Şubat 4	+++	++	++
Şubat 5	+++	+	++
Mart 1	++	+	+
Mart 2	++	+	-
Mart 3	++	++	+
Mart 4	+++	++	++
Mart 5	+	++	+
Mart 6	+++	++	+
Mart 7	++	+	-
Mart 8	+++	+++	++
Nisan 1	++	+	+
Nisan 2	++	-	-
Nisan 3	++	-	-
Nisan 4	+++	++	+
Nisan 5	++	++	+
Nisan 6	+++	+++	++
Nisan 7	+++	+	+
Haziran 1	+	+	+
Haziran 2	+++	++	+
Eylül 1	+++	++	+
Eylül 2	++	+	+
Ekim 1	+	-	-
Ekim 2	+++	+++	++
Kasım 1	++	+	+
Kasım 2	+++	++	+
Kasım 3	+	+	-
Kasım 4	++	+	-
Kasım 5	+	+	-
Kasım 6	++	+	-
Toplam	32	29	10

Tablo 9. RSV pozitif olgularda CD3pozitif T lenfositlerin dağılımı ve yoğunluğu.

	BALT	Peribronşiyolar alan	İnteralveoler alan
Mart 1	+	+	-
Nisan 1	++	+	+
Nisan 2	+++	+++	++
Kasım 1	++	++	+
Toplam	4	4	3

5.3.2. PI3, RSV’ a ait Histopatolojik Bulgular

5.3.2.1. PI3 Histopatolojik Bulguları

PI3 pozitif olgulara ait histopatolojik bulgular tablo 10’ de özetlendi. Otuz bir olgu intersitisyel pnömoni, 1 olgu suppuratif pnömoni olarak tespit edildi. Otuz bir olgunun tamamında interalveolar septumda fibrozis, mononükleer hücrelerden oluşan infiltrasyonları(Şekil 46), bronş ve bronşiyol epitellerinde hiperplazi ile karakterize intersitisyel pnömoni tespit edildi. Yirmi dokuz olguda bronş ve bronşiyol epitellerinde hiperplaziye ek olarak epitel hücrelerindeki deskuamasyon diğer belirgin bulgu olarak dikkati çekti (Şekil 47). Nekrotik bronşiolitis 23 PI3 pozitif olguda tespit edildi. Olguların 19’ unda atelektazi, 13’ ünde lenfoid hiperplazi ve 12’ sinde ise alveol epitel hücrelerinin kübik epitele dönüşmesiyle karakterize geldiği alveolar epitelizasyonun şekillendiği belirlendi (Şekil 48). Dört olguda ise plöritis tespit edildi. Sadece 2 olguda interalveolar septumda hafif düzeyde nötrofil hücre infiltrasyonları mevcuttu.

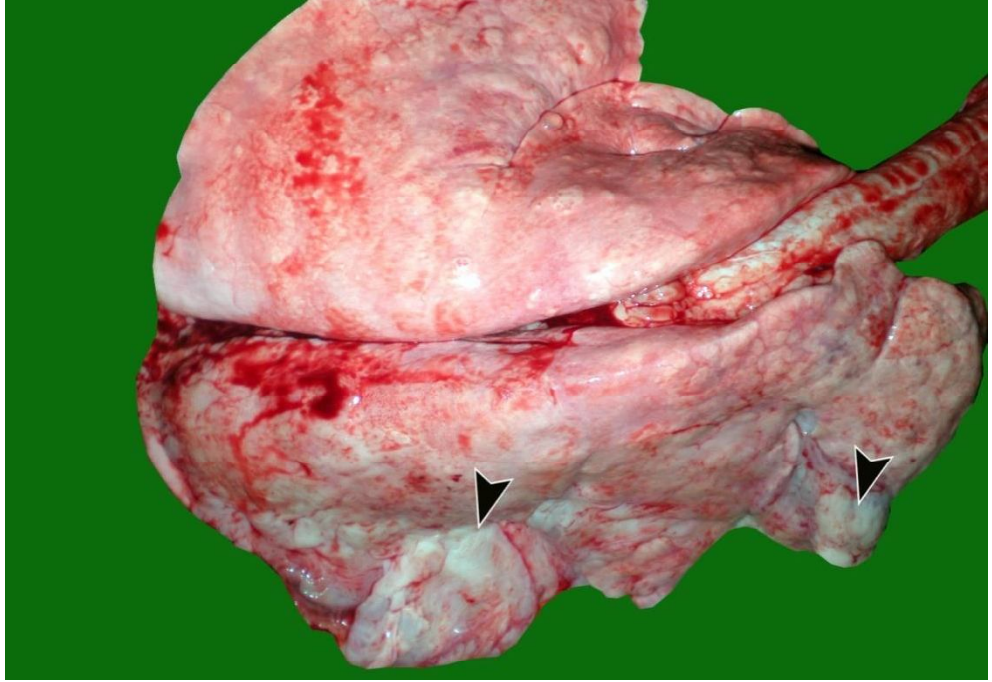
Viral antijenin tespit edildiği suppuratif bronkopnömoni karakterindeki 1 olguda ise özellikle alveol ve bronşiol lümenlerinin ağırlıklı olarak nötrofiller ile dolu olduğu tespit edildi. PI3 pozitif olarak belirlenen 32 olgunun hiçbirinde inklüzyon cisimcikleri ve sinsityal hücelere rastlanmadı.

Tablo 10. P13 viral antijenleri saptanan pnömonilerde gözlenen histopatolojik bulgular.

Lezyon	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Toplam	%
Mononükleer hücre infiltrasyonu	-	4/4	8/8	8/8	-	2/2	-	-	2/2	2/2	6/6	-	32/32	100
Bronş-Bronşiol epitelinde hiperplazi	-	4/4	8/8	8/8	-	2/2	-	-	2/2	2/2	6/6	-	32/32	100
İnteralveolar septumda fibrozis	-	4/4	8/8	8/8	-	2/2	-	-	2/2	2/2	6/6	-	32/32	100
Bronş-Bronşiol epitelinde deskuamasyon	-	4/4	7/8	7/8	-	2/2	-	-	2/2	2/2	5/6	-	29/32	90.62
Nekrotik bronşiolitis	-	2/4	6/8	8/8	-	1/2	-	-	1/2	1/2	4/6	-	23/32	71.87
Atelektazi	-	0/4	4/8	7/8	-	0/2	-	-	2/2	0/2	6/6	-	19/32	59.37
Lenfoid hiperplazi	-	4/4	3/8	2/8	-	1/2	-	-	0/2	1/2	2/6	-	13/32	40.62
Alveolar epitelizasyon	-	1/4	3/8	6/8	-	0/2	-	-	0/2	1/2	1/6	-	12/32	37.50
Plöritis	-	0/4	1/8	0/8	-	0/2	-	-	1/2	1/2	1/6	-	4/32	12.50
Nötrofil infiltrasyonu	-	0/4	0/8	0/8	-	0/2	-	-	1/2	1/2	0/6	-	2/32	6.25
İnkluzyon cisimciği	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/32	0.00
Sinsityal hücre oluşumu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/32	0.00

5.3.2.2. RSV Histopatolojik Bulguları

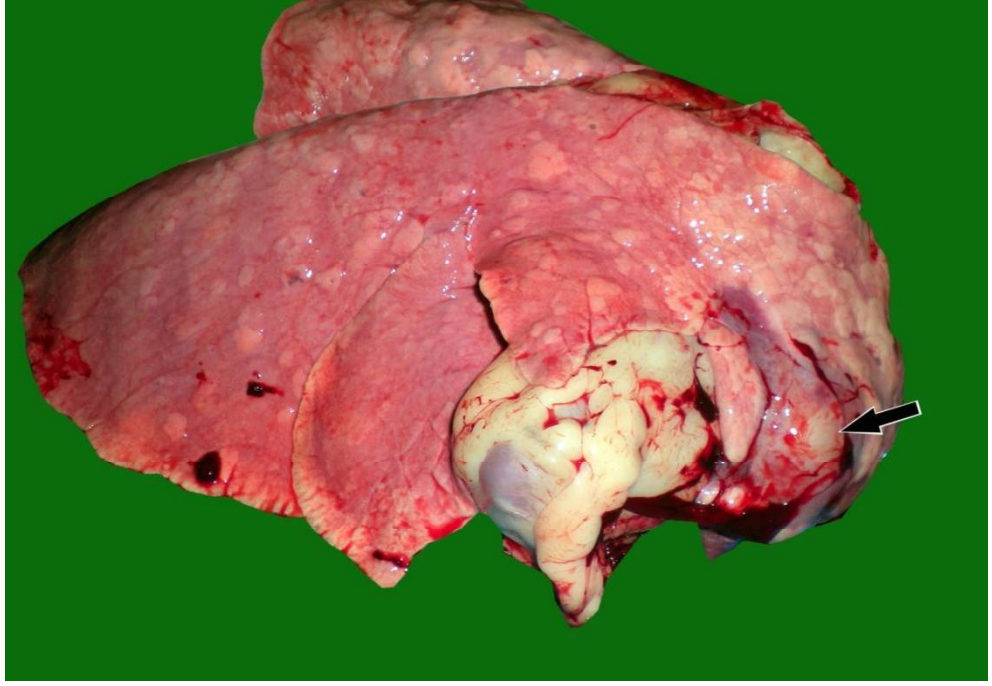
RSV pozitif olarak tespit edilen 4 olguda intersitisyel pnömoni karakterindeydi. Bu olguların tümünde mononükleer hücre infiltrasyonu, interalveolar septumda fibrozis, bronşiol epitelinde deskuamasyon ve bronşiol epitelinde hiperplazi baskın görünümdeki histopatolojik bulgulardı. İki olguda ise bunlara ek olarak plöritis, BALT' ta hiperplazi ve BALT etrafındaki alveolar dokuda atelektazinin şekillendiği tespit edildi. RSV pozitif olguların histopatolojik incelemesinde inklüzyon cisimciği ve sinsityal hücre oluşumlarına rastlanmadı.



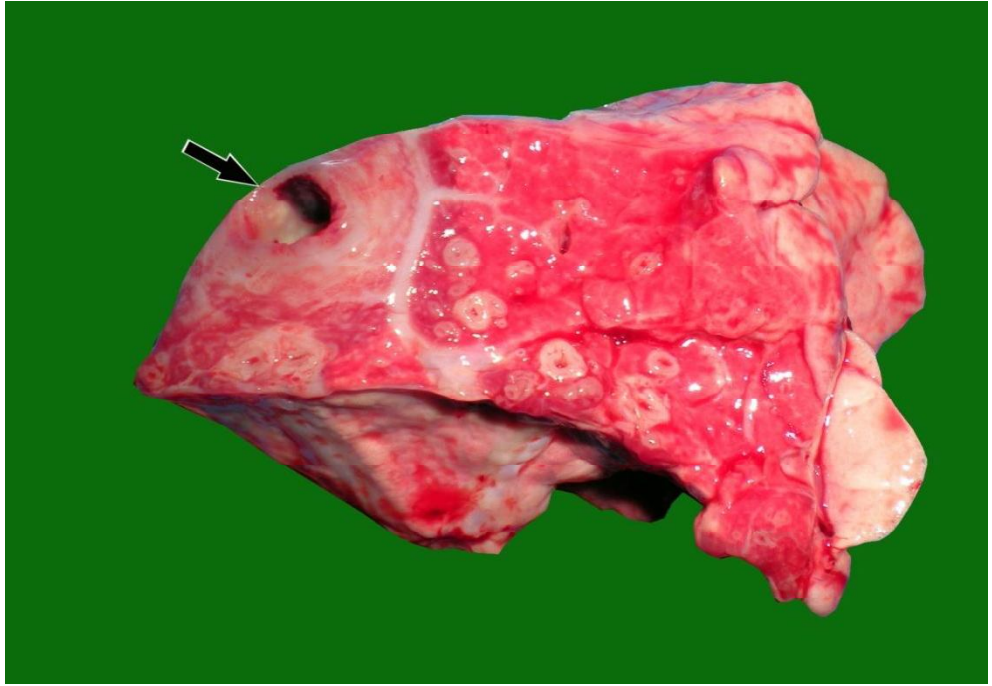
Şekil 15. Fibrinöz bronkopnömonide makroskobik görünüm. Plörada kalınlaşma (ok başları).



Şekil 16. Fibrinöz bronkopnömoninin kesit yüzeyi. Plörada ve interlobular septumda kalınlaşma.



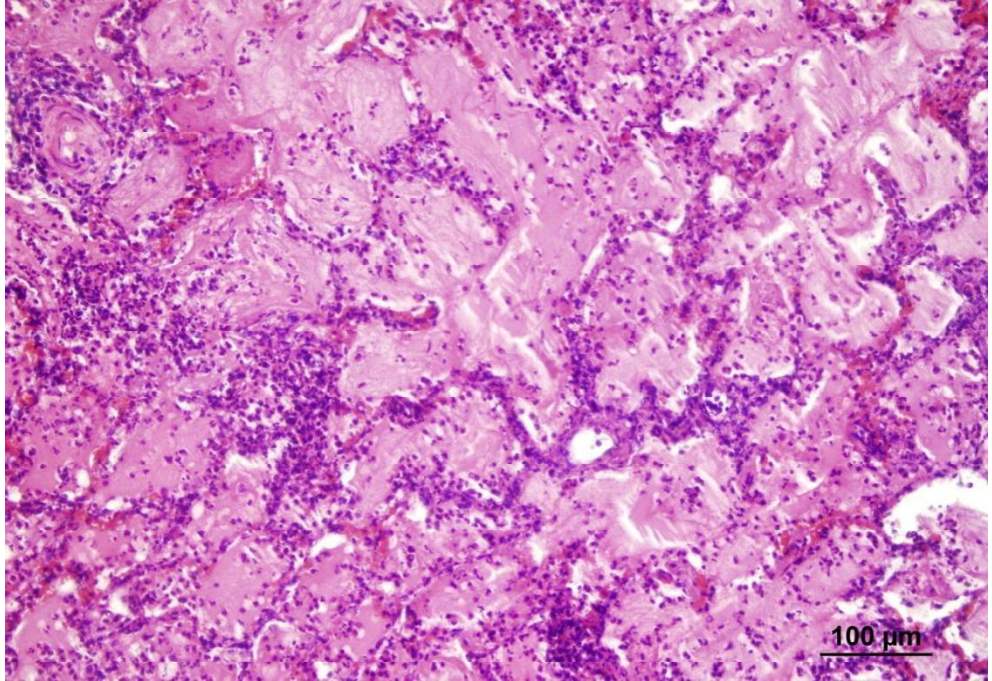
Şekil 17. Suppuratif bronkopnömonide akciğerde apse odağının makroskopik görünümü (ok).



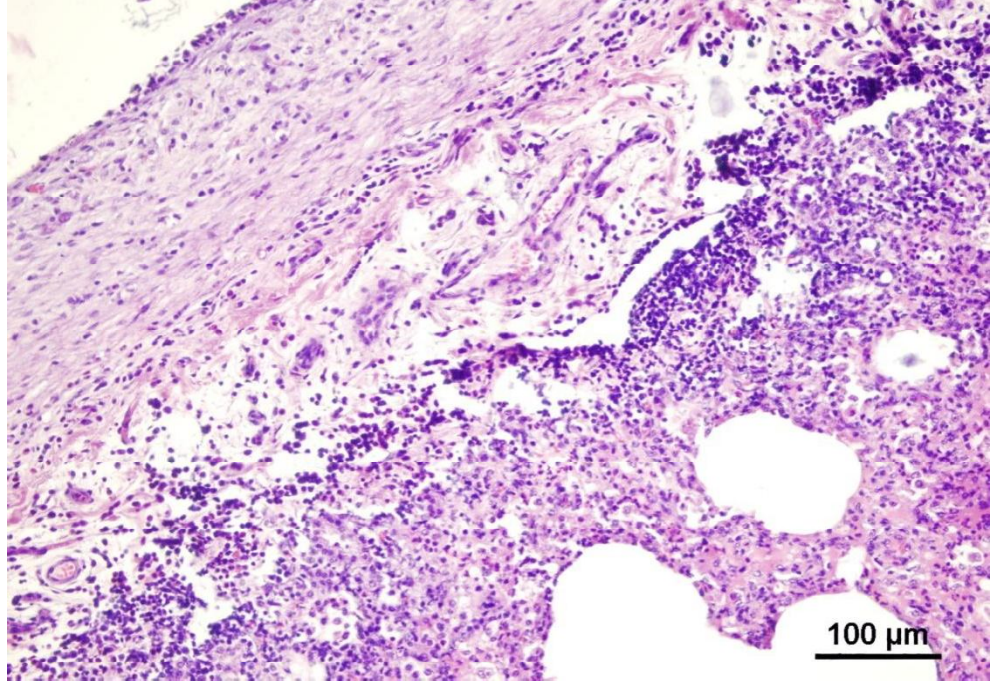
Şekil 18. Suppuratif bronkopnömonide kesit yüzeyin görünümü. İçeriği boşalmış apsenin fibröz kapsülü (ok).



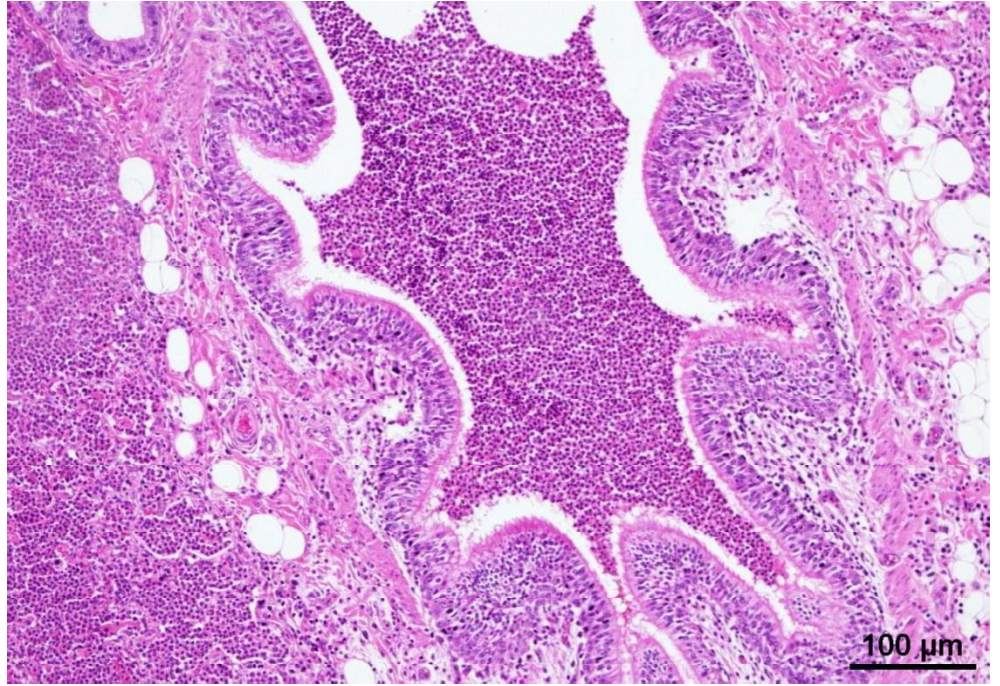
Şekil 19. Hacim artışının belirgin olduğu intersitisyel pnömoninin makroskopik görünümü.



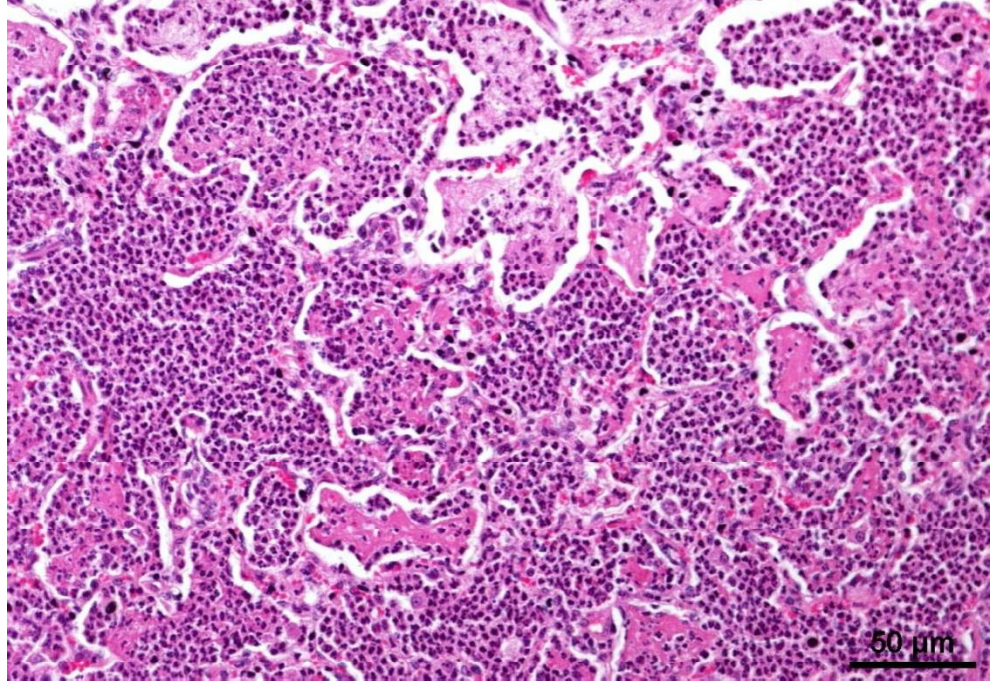
Şekil 20. Fibrinöz bronkopnömoni. Alveollerde yoğun fibrin iplikçikleri ve makrofajlar. x20, HE.



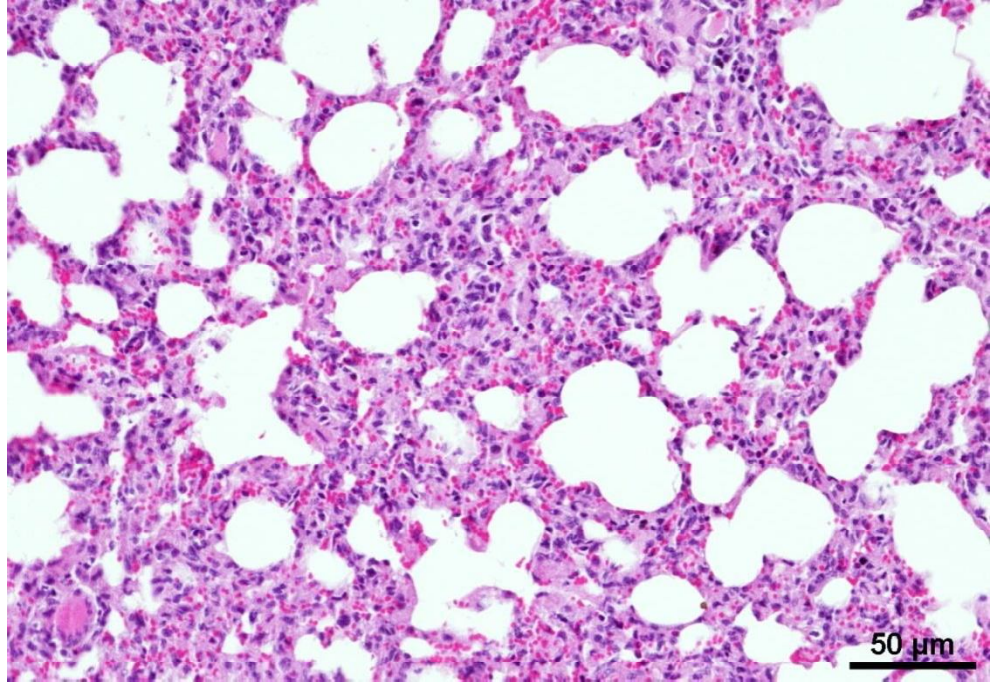
Şekil 21. Fibrinöz bronkopnömoni. Plörada kalınlaşma ve yangısal hücre infiltrasyonları. x20, HE.



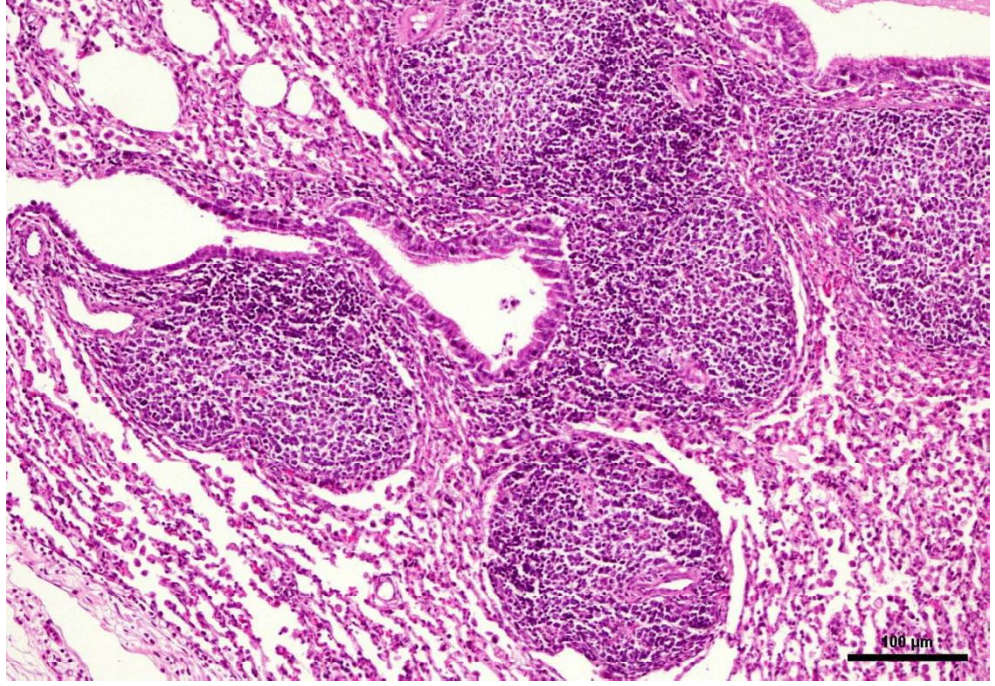
Şekil 22. Suppuratif bronkopnömoni. Bronşiol lümeninde nötrofiliden zengin hücresel eksudat. x10, HE.



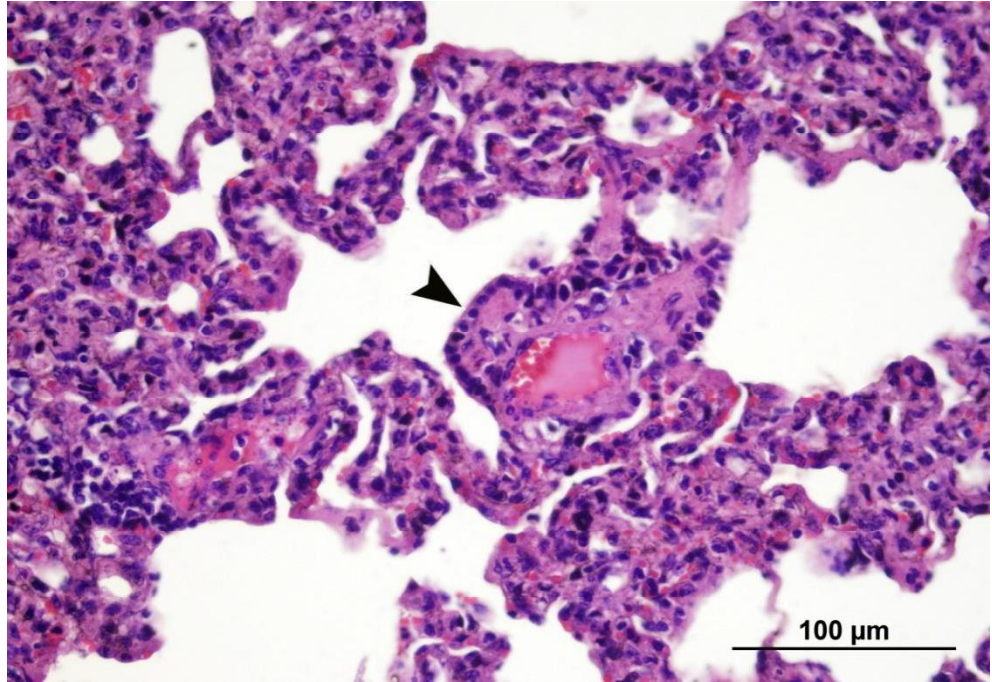
Şekil 23. Suppuratif bronkopnömoni. Alveol lümenlerinde, nötrofilden zengin eksudat. x20, HE.



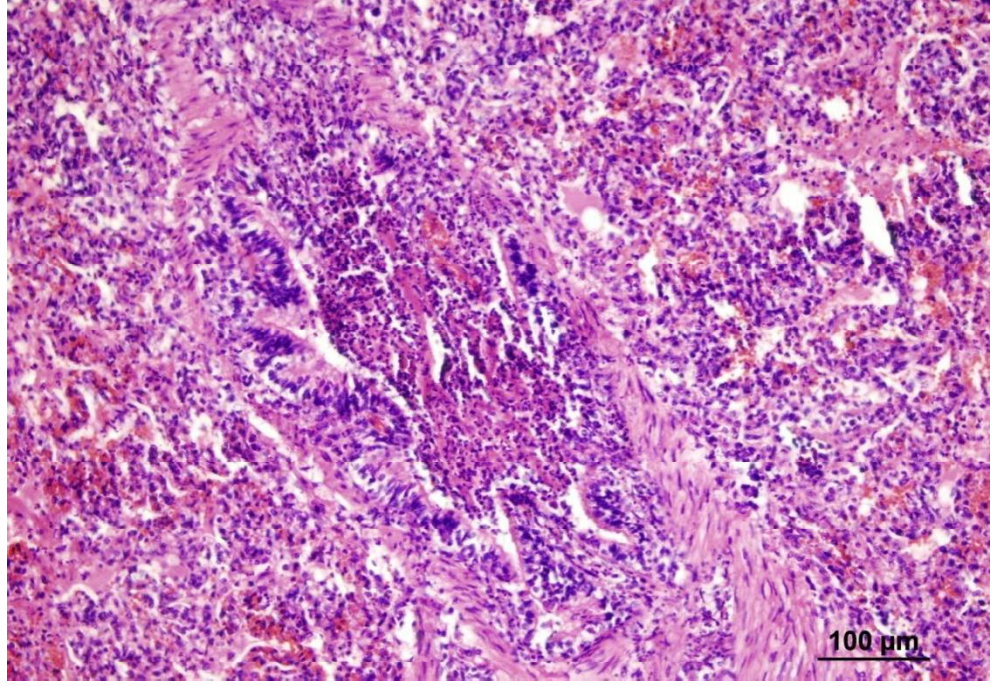
Şekil 24. İntersitisyel pnömoni. İnteralveolar septumda fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonları. x20, HE.



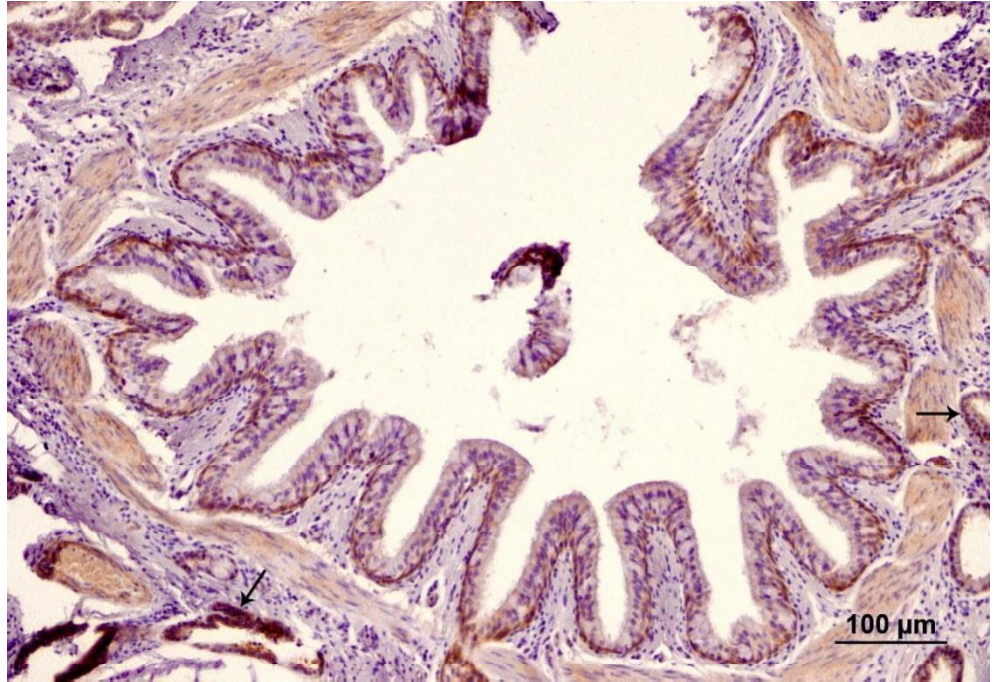
Şekil 25. İntersitsiyel pnömoni. Bronşiol etrafındaki BALT’ da hiperplazinin görünümü. x20, HE.



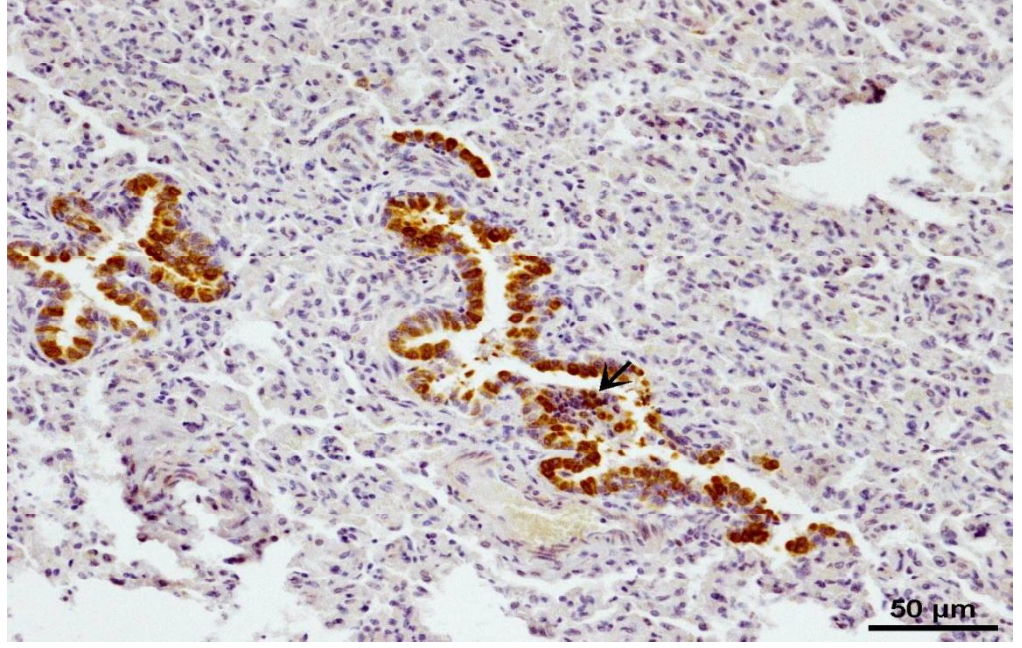
Şekil 26.İntersitsiyel pnömoni. Alveolar epitelizasyonun görünümü (ok başı). x40, HE.



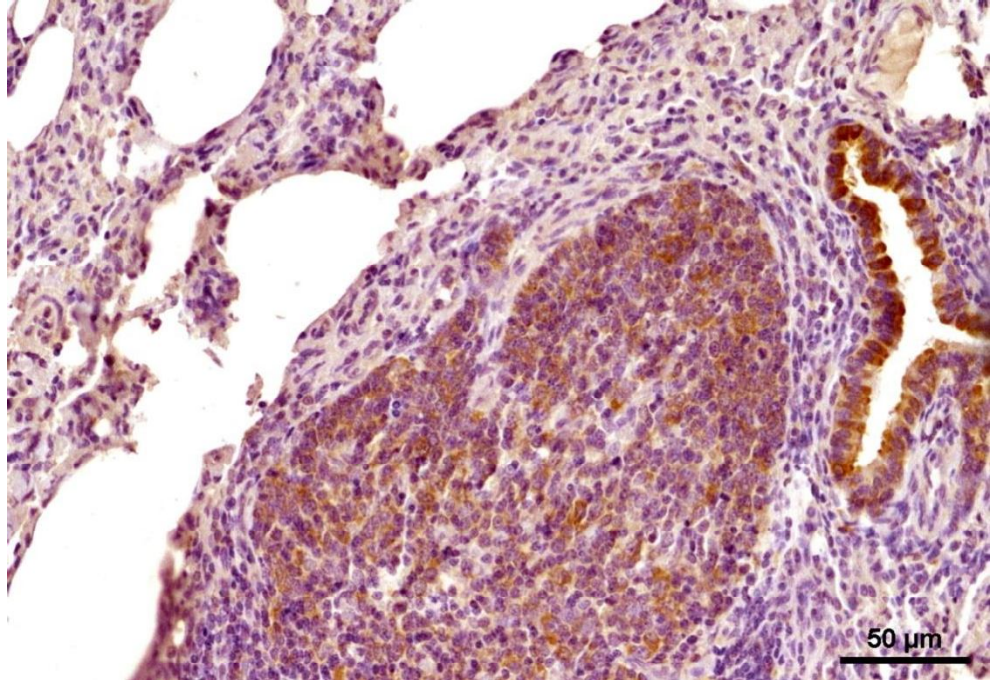
Şekil 27. İntersitsiyel pnömoni. Nekrotik bronşiolitis, x20, HE.



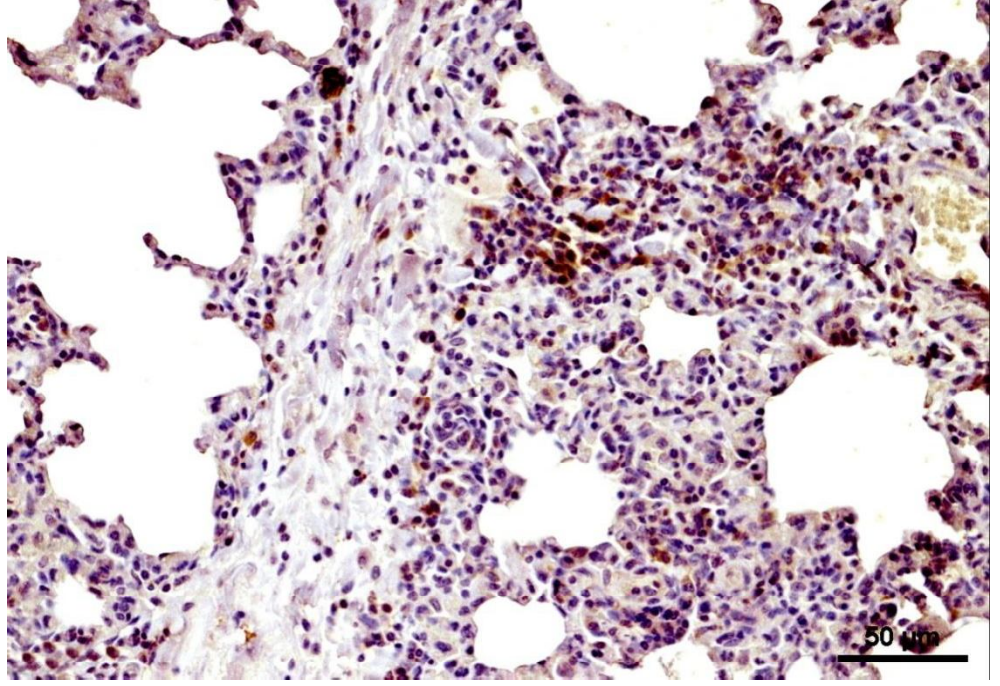
Şekil 28. Bronş epitelinde ve bronşial bezlerde (oklar) PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.



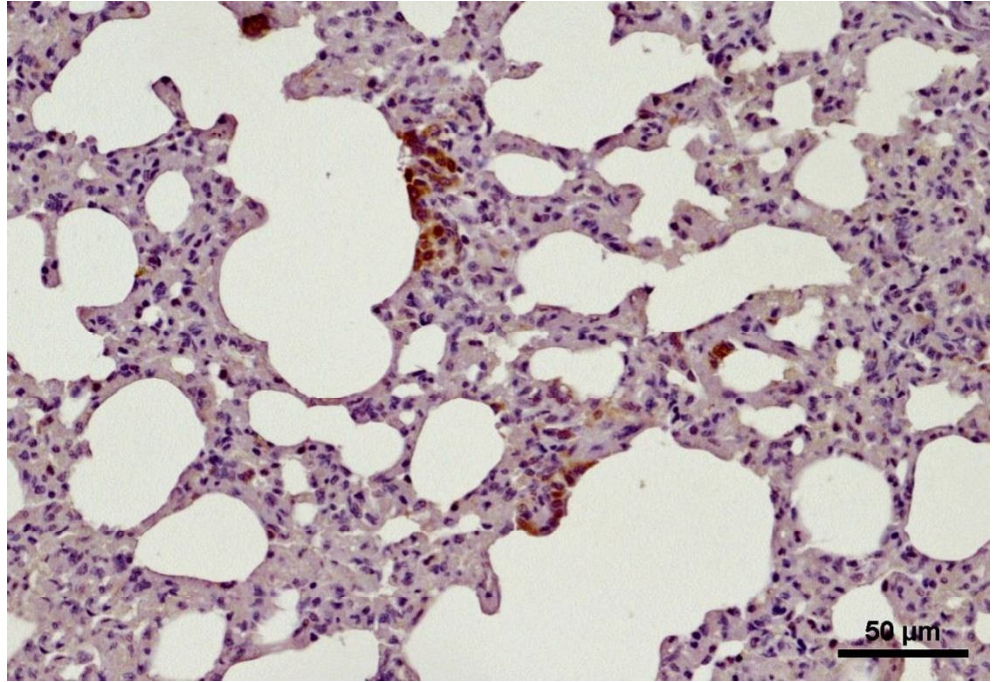
Şekil 29. Bronşiol epiteli ile lumenindeki eksudatta PI3 pozitifliği (ok).
x20, ABC-P.



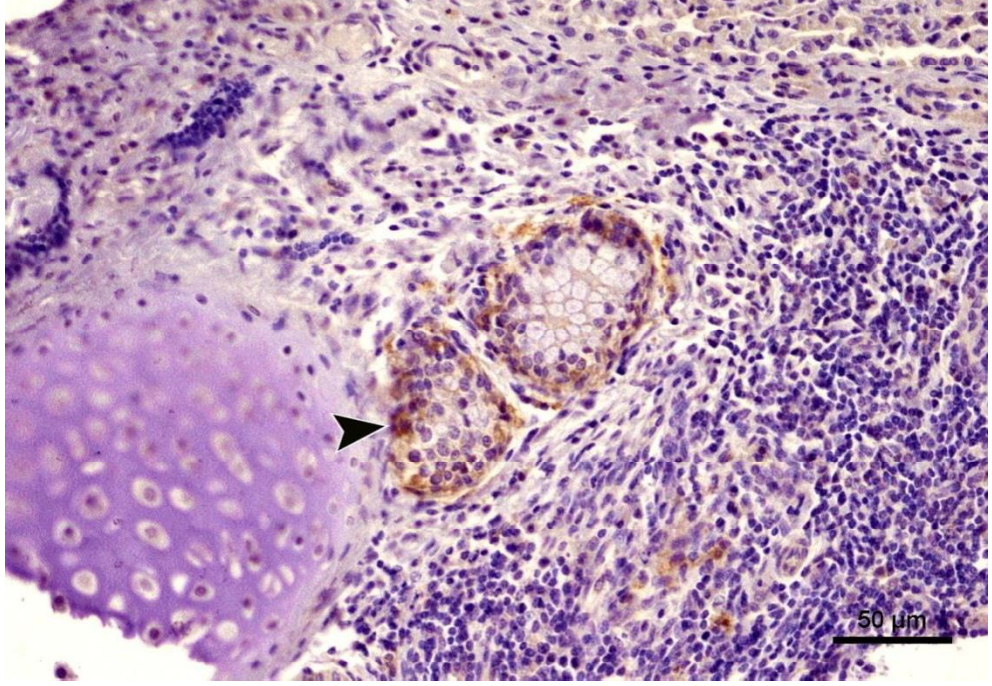
Şekil 30. Bronşiol epitelinde şiddetli, BALF' da orta şiddette PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.



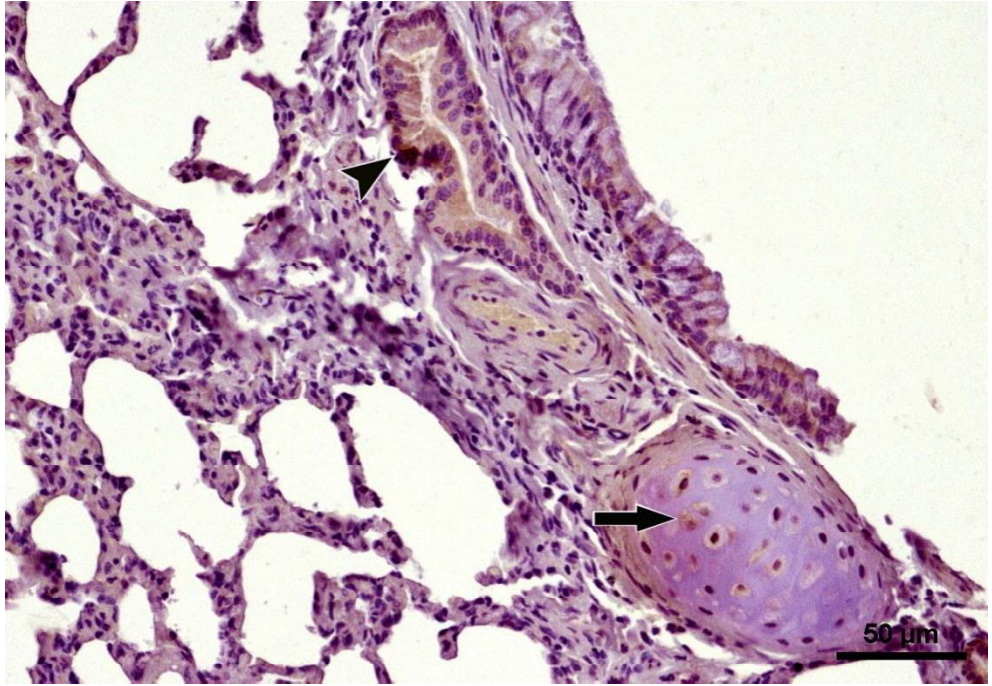
Şekil 31. İnteralveolar alanlarda PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.



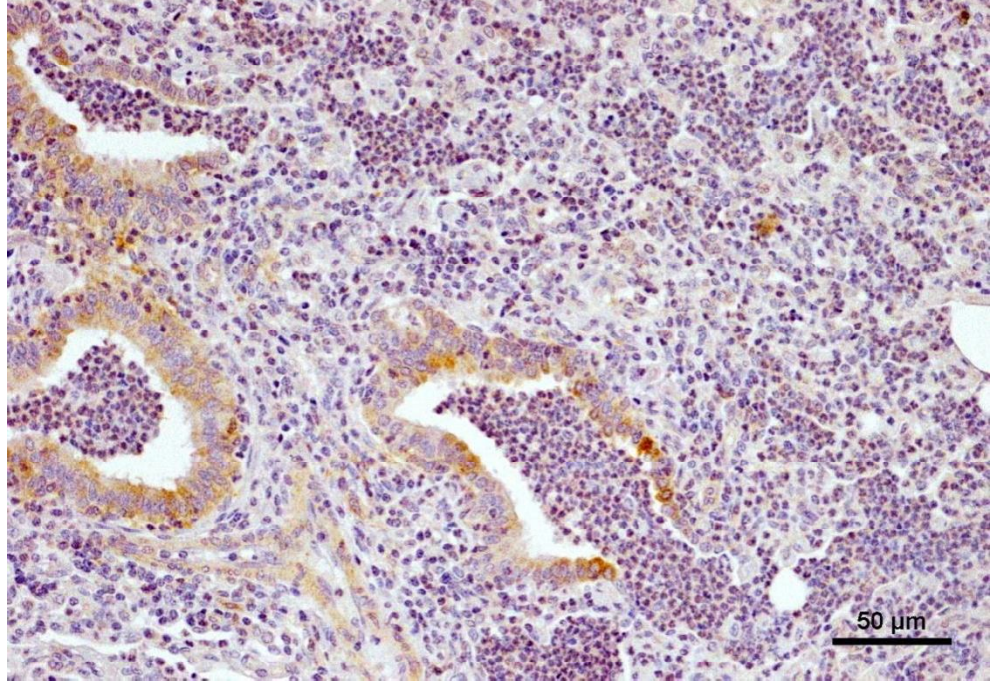
Şekil 32. Alveol epitel hücrelerinde PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.



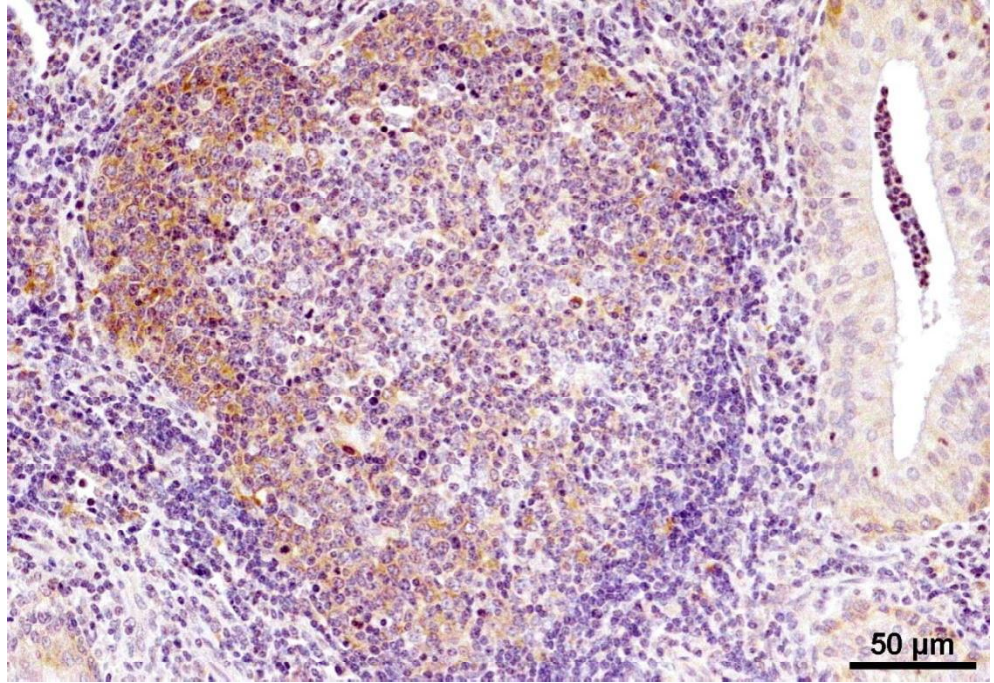
Şekil 33. Bronşial bez epitelinde PI3 pozitifliği (ok). x20, ABC-P.



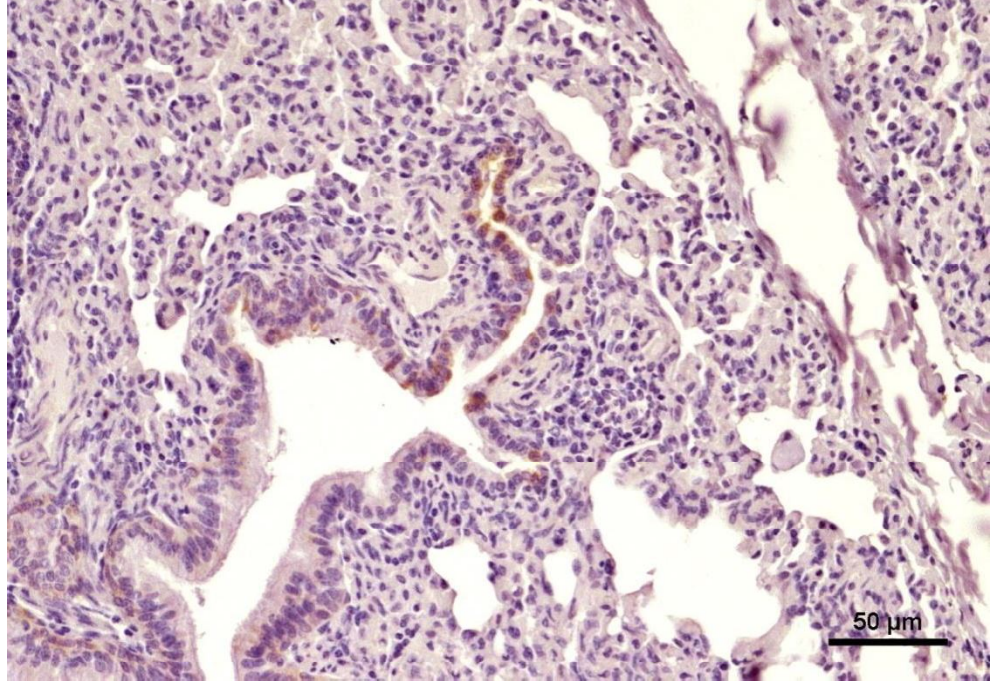
Şekil 34. Peribronşial kıkırdak dokuda (ok) ve bronşial bezde (ok başı) PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.



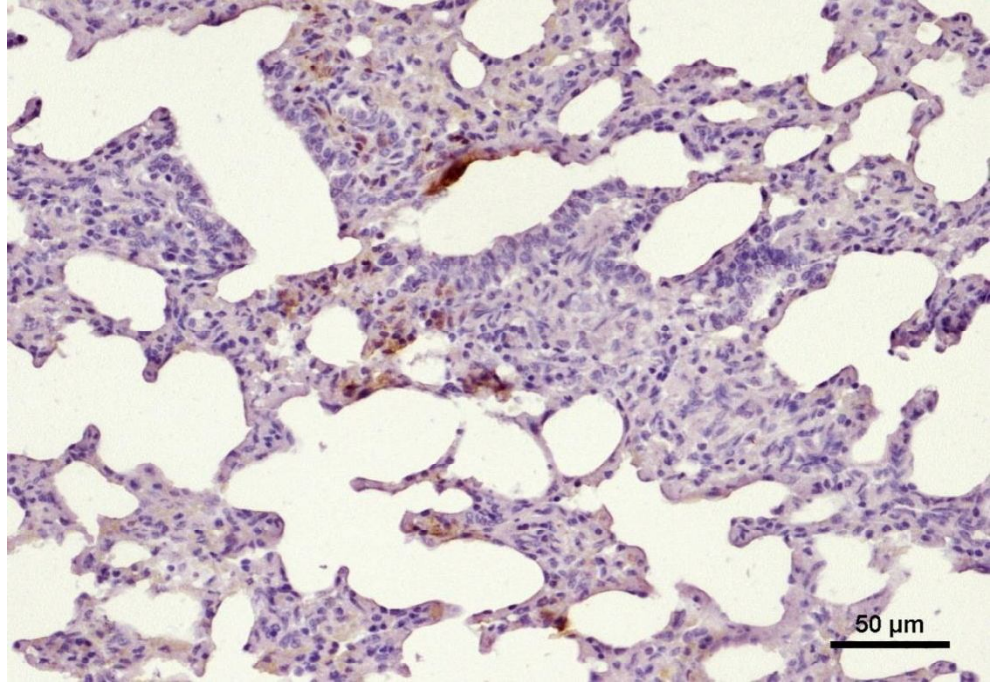
Şekil 35. Suppuratif bronkopnömonide bronşiol epitelinde PI3 pozitifliği, x20, ABC-P.



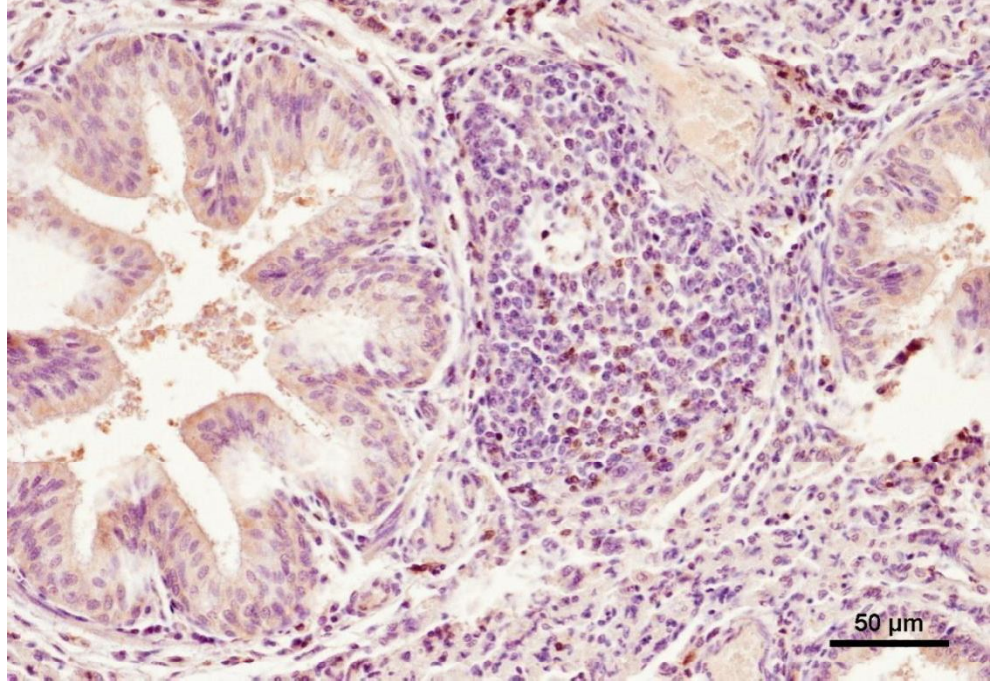
Şekil 36. Suppuratif bronkopnömonide, BALT' ta PI3 pozitifliği. x20, ABC-P.



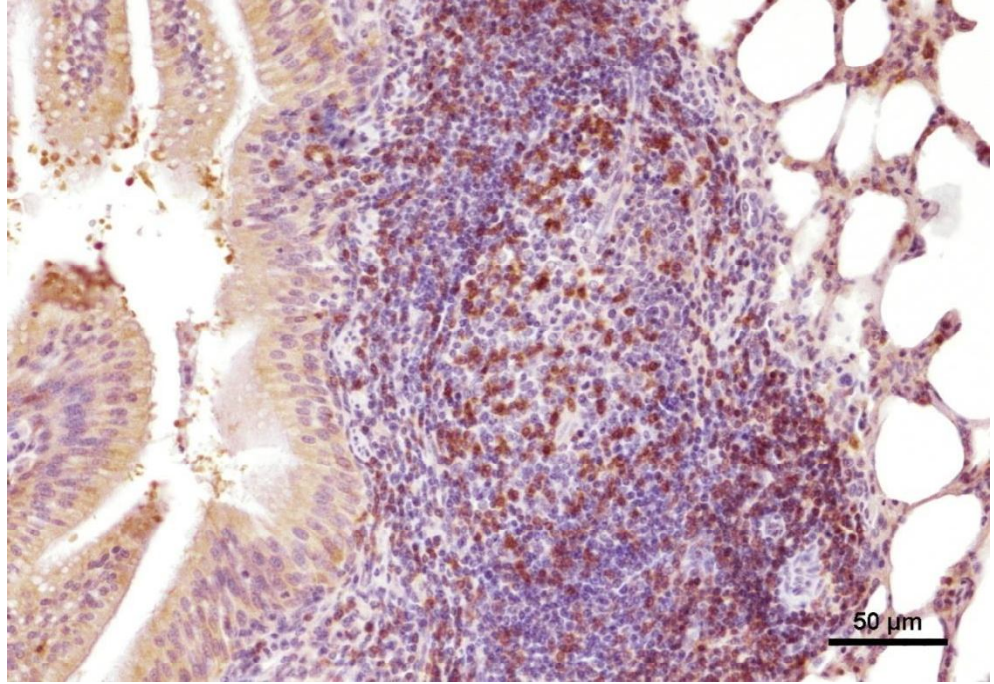
Şekil 37. Bronşiol epitel hücrelerinde RSV pozitifliği. x20, ABC-P.



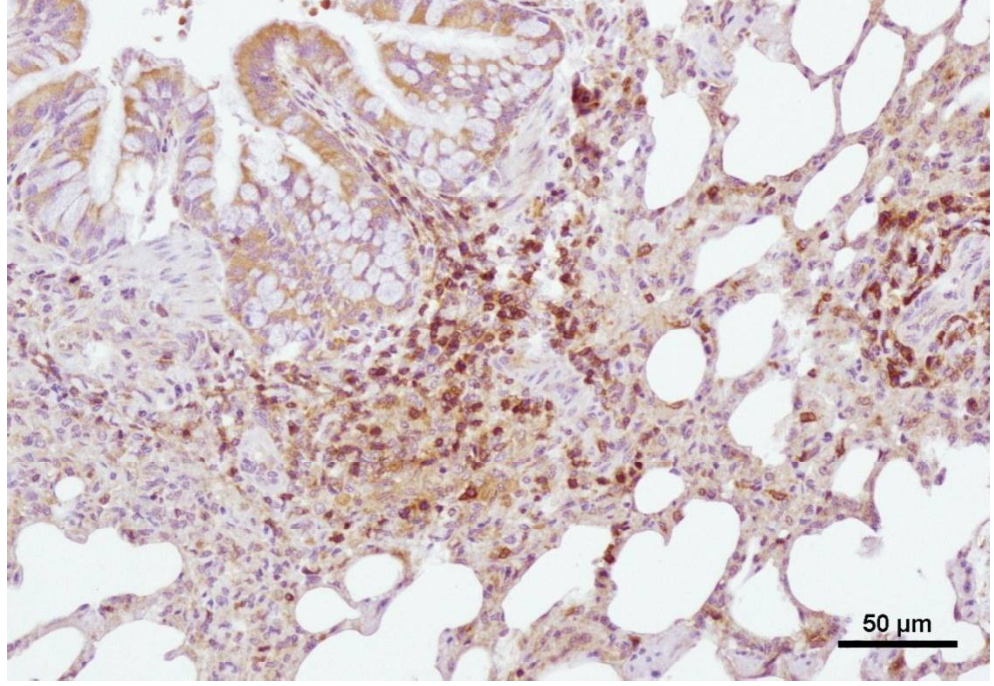
Şekil 38. Alveol epitel hücreleri ve interalveolar alanlarda RSV pozitifliği.
x20, ABC-P.



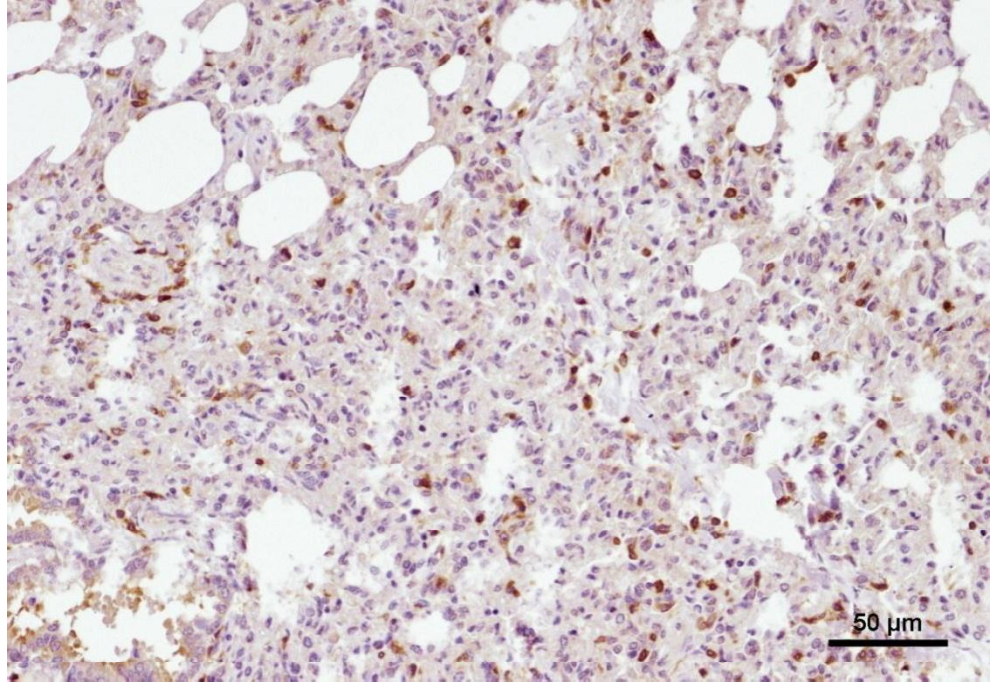
Şekil 39. Negatif kontrol. CD3pozitif T lenfositleri. x20, ABC-P.



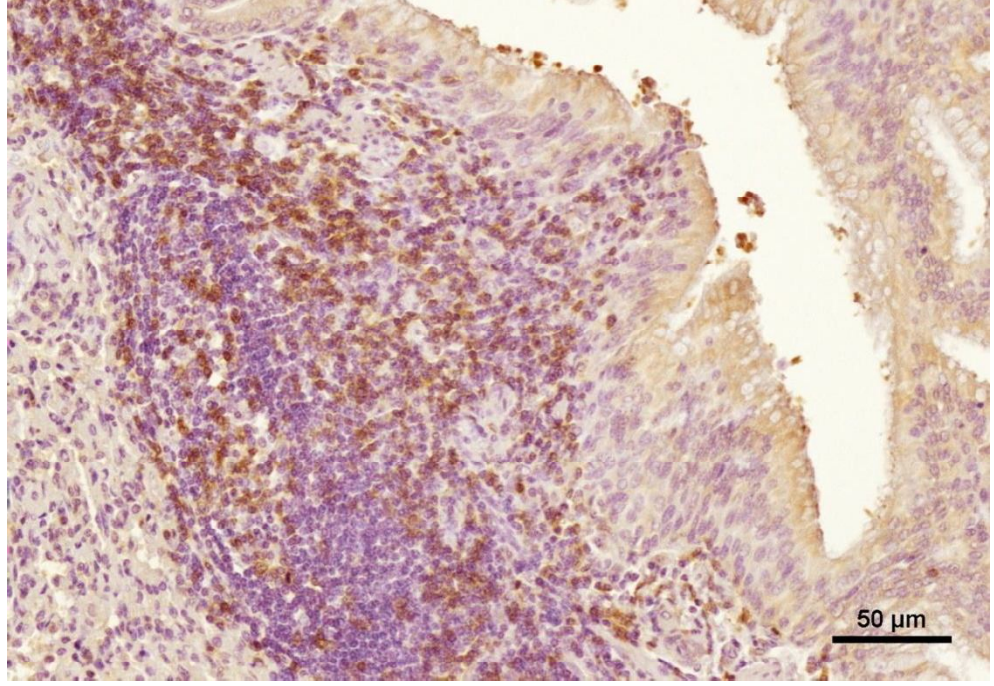
Şekil 40. PI3 pozitif olguda BALT' ta CD3pozitif T lenfositleri. x20, ABC-P.



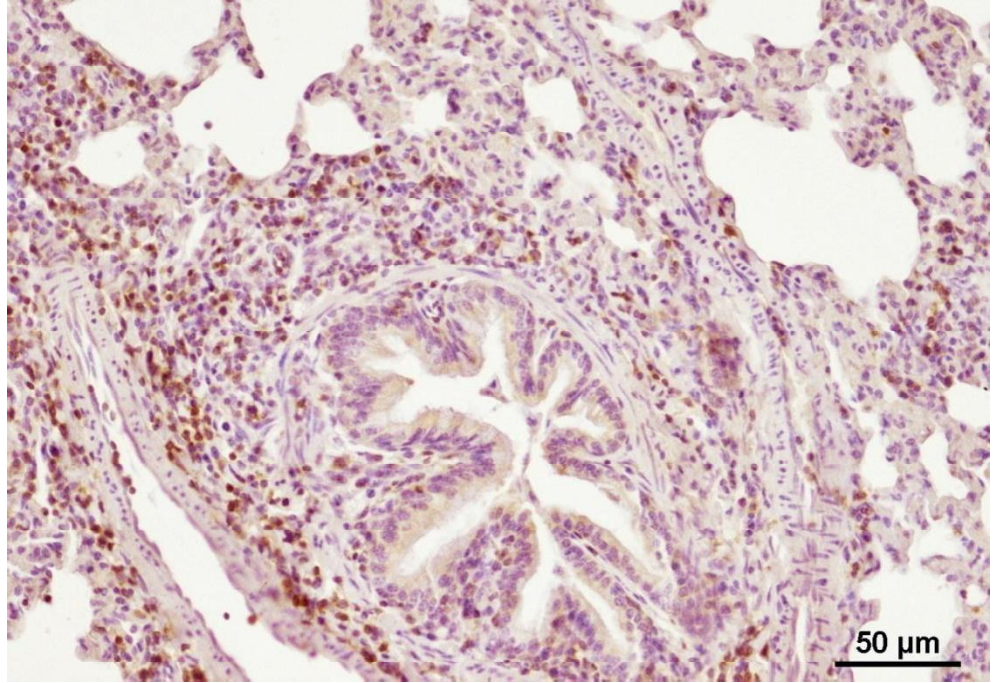
Şekil 41. PI3 pozitif olguda peribronşiyoler alanda CD3pozitif T lenfositlerin görünümü. x20,ABC-P.



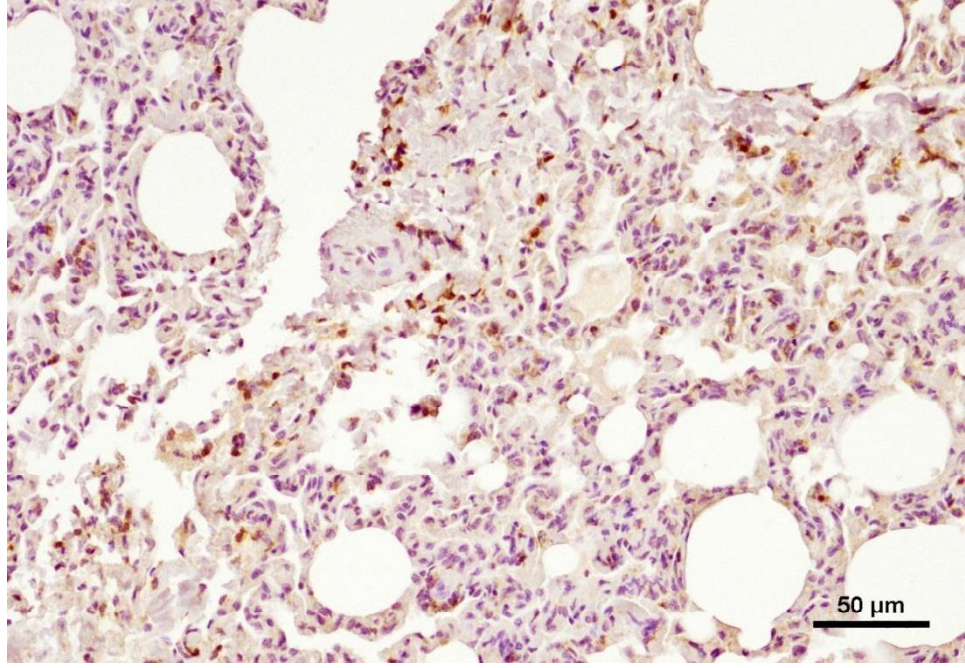
Şekil 42. PI3 pozitif olguda interalveolar alanlarda CD3pozitif T lenfositlerin görünümü. x20,ABC-P.



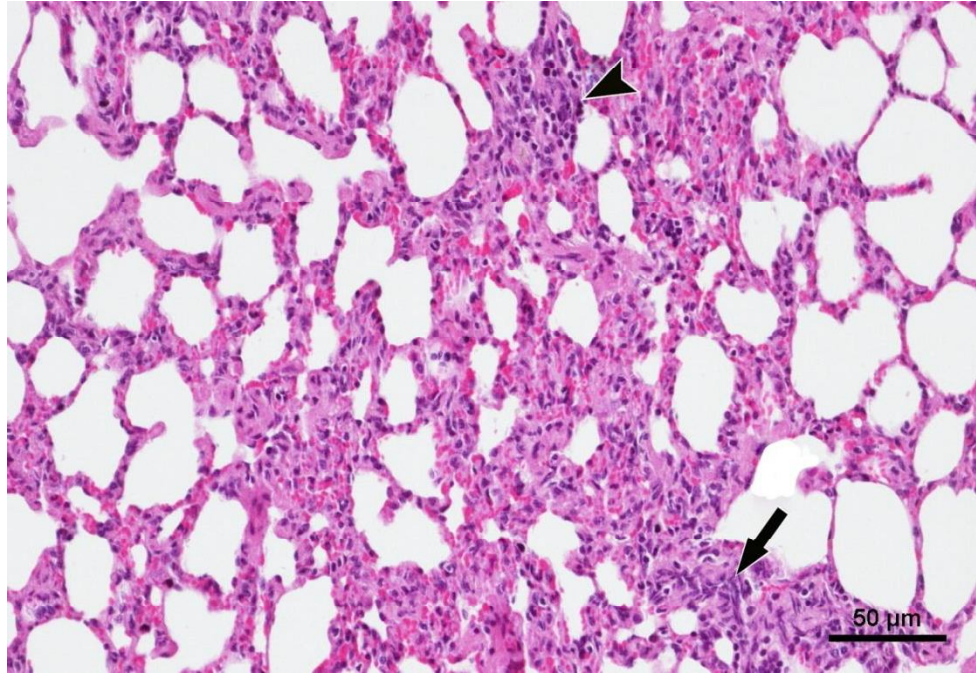
Şekil 43.RSV pozitif olguda BALT' ta CD3pozitif T lenfositler. x20, ABC-P.



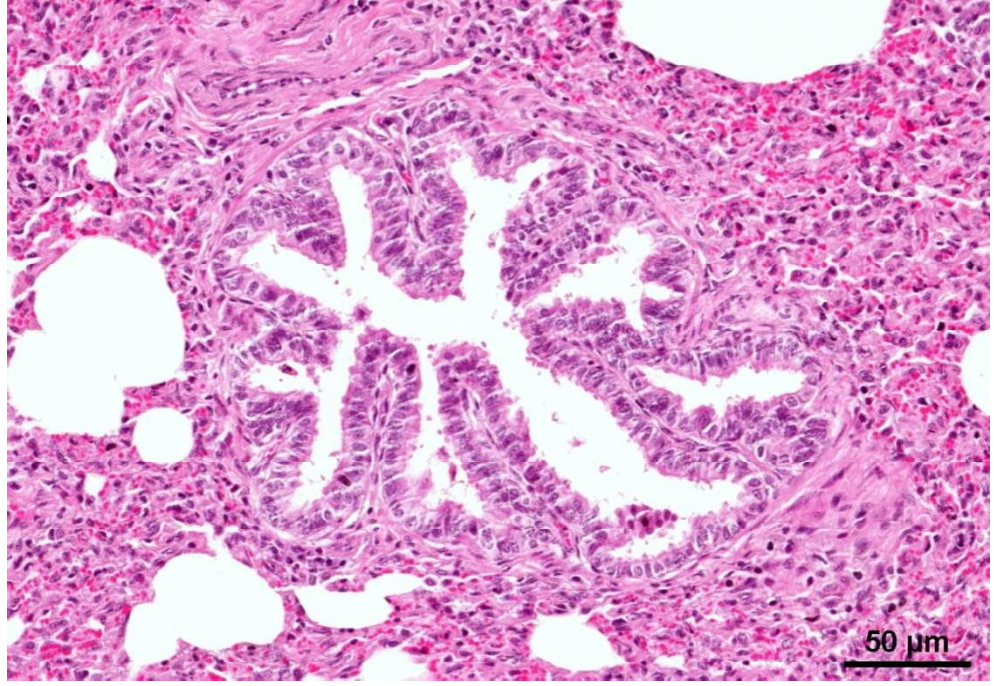
Şekil 44. RSV pozitif olguda peribronşiyoler alanda CD3pozitif T lenfositlerin görünümü. x20,ABC-P.



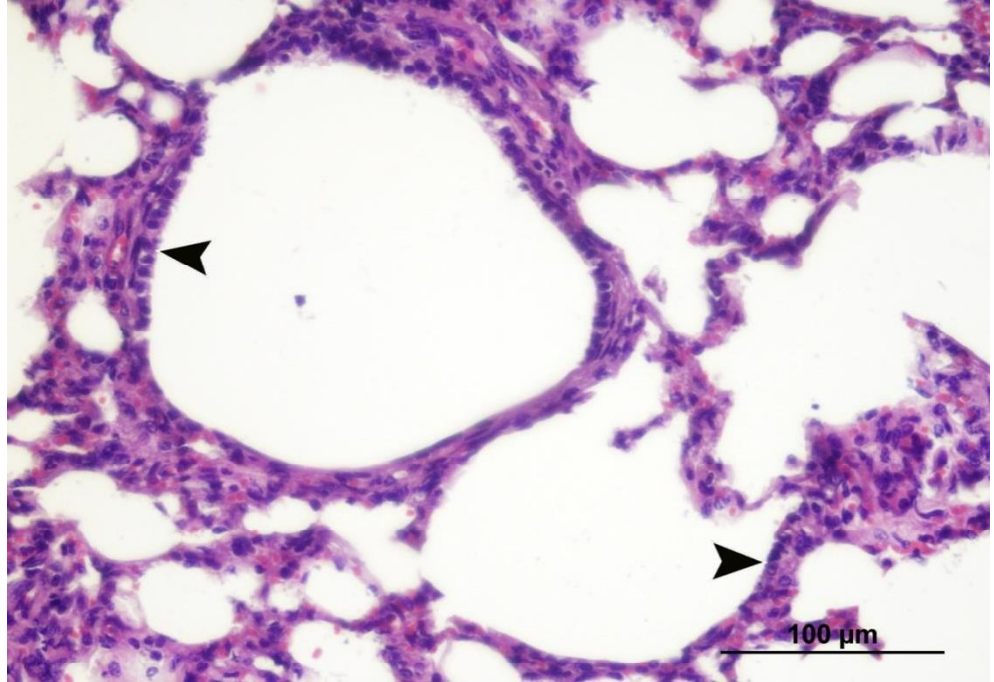
Şekil 45. RSV pozitif olguda interalveolar alanlarda CD3pozitif T lenfositleri. x20,ABC-P.



Şekil 46. PI3 pozitif olguda mononükleer hücre infiltrasyonları (ok başı) ve fibrozis (ok). x20, HE.



Şekil 47.PI3 pozitif olguda bronşiol epitelinde hiperplazi. x20, HE.



Şekil 48. PI3 pozitif olguda alveolar epitelizasyonun görünümü (ok başları). x20,HE.

6. TARTIŞMA

Ülkemizde koyun ve kuzularda pnömonilerle ilgili olarak çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiş; kuzularda %2.06-%4.7, koyunlarda ise %5.8-%25.2 oranları arasında pnömoni gözlemlendiği bildirilmiştir (5, 96, 101, 132). Sunulan çalışmada 1 yaşından daha büyük erkek Akkaraman ırkı koyunlarda pnömoni oranı %22.08 olarak belirlenmiştir.

Pnömonilerin yerleşim yerleri ile ilgili olarak özellikle kuzularda kraniyal bölgelerin daha çok etkilendiği belirlenmiştir (101, 132). Benzer şekilde koyun, keçi ve sığırlarda pnömonilerin akciğerin kraniyal loblarında daha fazla yerleşim gösterdiği tespit edilmiştir (11, 133, 134, 135). Bunun nedeni, kraniyal loblardaki hava yollarının kısa ve çok dallı olmasına, enfeksiyöz etkenlerin bu kısımlara daha çok toplanmasına ve küçük hava yollarının dar olması sebebiyle kolay tıkanmasına bağlanmıştır (6, 136). Sunulan çalışmada pnömoniler % 47.3 oranında kraniyal, %51.03 oranında kaudal, %1.65 oranında aksesuar loblarda görülmüştür. Çalışmada kaudal loplarda daha fazla pnömoni tespit edilmesi, 482 pnömoni olgusunda %76.14 (367) oranında intersitisyel karakterde olmasına bağlanmıştır. Benzer şekilde intersitisyel pnömonilerin akciğerin kaudodorsal bölgelerinde daha sık rastlandığı bildirilmiştir (6). Sunulan çalışmada intersitisyel pnömonilerin yüksek oranda saptanması ise hayvanların bir yaşından büyük olmasına, entansif yetiştirilme nedeniyle bakım ve beslenme şartlarındaki olumsuzluklara bağlanmıştır. Önceki araştırmalarda koyunlarda fibrinöz bronkopnömoni %4.13, kuzularda %16.5 (3), suppuratif bronkopnömoniyi ise koyunlarda %1.46-28.96 (3, 134); kuzularda %13.3-%53.2 (5, 101, 132, 137) oranlarında bildirilmiştir. Sunulan çalışmada tespit edilen fibrinöz bronkopnömoni (%9.12) ve

suppuratif bronkopnömoni (%14.73) oranlarının önceki çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Önceki çalışmalarda, PI3 ile enfekte pnömonili kuzularda viral antijenlerin bronş (101), bronşiol epiteli (75, 101), hücresel eksudat (101), bronşial bezlerde (75), alveolar epitel hücrelerinde (75, 101), makrofajlar (101) ve plazma hücrelerinde (101) sitoplazmik yerleşim gösterdiği bildirilmiştir. RSV antijenlerinin debronş ve bronşiol epitel hücreleri ile bronşial bez epitel hücrelerinde intrasitoplazmik olarak yerleştiği tespit edilmiştir (75). Sunulan çalışmada immunohistokimyasal olarak PI3 viral antijenleri 32 olguda bronşiol epiteli, 31 olguda ise bronş epiteli ile birlikte hücresel eksudatta, 10 olguda BALT' ta, 8 olguda interalveoler septumlardaki makrofajlar, lenfositler, alveol epitel hücrelerinde 6 olguda bronşial bezlerde, 1 olguda ise peribronşial kıkırdak dokuda tespit edilmiştir. RSV pozitif olarak tespit edilen 4 olguda ise viral antijenler hafif olarak bronşiol epitelindeki, interalveolar septumdaki hücrelerde ve alveol epitel hücrelerde belirlenmiştir. İmmunohistokimyasal olarak PI3, RSV antijenlerinin dağılımı ve boyanma şiddetinin; yaş, tür, etken, etkenin virulensi, virus miktarı, muhtemel sekonder bakteriyel enfeksiyonların varlığına bağlı olarak değişebileceğine yorumlanmıştır. Yeni doğan buzağılarda deneysel PI3 enfeksiyonunda 5. günde viral antijenlere alveol ve bronşiol epitel hücrelerinde rastlanılmıştır (78). Kuzulardaki deneysel PI3 enfeksiyonunda ise viral antijenler 6. günde bronşiol epiteli ve makrofajlarda tespit edilmiştir (77). Koyunlarda PI3 ve RSV' un birlikte seyrettiği enfeksiyonlarda viral antijenlerin dağılımı 7. ve 14. günler arasında incelenmiştir. PI3 viral antijenleri bronş, bronşiol epiteli, çok az sayıda makrofajlarda ve nasofarinkste saptanırken, RSV antijenlerine sadece

nasofarenks bölgesinde rastlanmıştır (138).RSV' un patogeneziine yönelik koyun ve kuzulardaki deneysel enfeksiyonlarda RSV antijenleri 3. ve 7. günlerde bronş, bronşiol, alveol epitel hücreleri ve bronşial bezlerde, 11. günde BALT, intersitisyel alanlardaki mononükleer hücreler, alveoler makrofajlar, sinsityal hücreler ve bronş, bronşiol, alveol lumenlerindeki hücresel eksudatta tespit edilmiştir (116, 139). Sunulan çalışmada doğal pnömoni olgularında PI3 ve RSV antijenlerinin dağılımı, yapılan diğer çalışmalardaki PI3 ve RSV antijenlerinin dağılımı ile uyumlu olarak gözlenmiştir.

Türkiye'de immunohistokimyasal çalışmalarda PPR viral antijenlerinin varlığı; pnömonili koyun akciğerlerinde %11.42, pnömonili keçilerde ise %40 oranında bulunmuştur (50, 51). PPR enfeksiyonlarına karşı aşılamanın oldukça koruyucu bir yöntem olduğu bildirilmiştir (140, 141). Sunulan çalışmada incelenen koyun pnömonilerinde PPR viral antijenlerinin varlığı immunohistokimyasal olarak tespit edilememiştir. Bu durum son yıllarda Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı' nın bölgesel olarak PPR enfeksiyonuna karşı düzenli aşılama çalışmalarının başarıya ulaşmasından veya yetiştiriciler tarafından hasta hayvanların mezbahaya getirilmemesinden kaynaklanabileceğine yorumlanmıştır.

PI3 enfeksiyonlarından sonra nötralizan hemaglutinasyonu önleyen ve komplementi bağlayan antikorlardan oluşan bir humoral bağışıklık meydana geldiği bildirilmiştir (63, 87). Kuzuların, kolostrum ile alınan maternal antikorlar sayesinde yaşamlarının ilk birkaç ayında PI3 enfeksiyonuna karşı oldukça dirençli oldukları vurgulanmıştır (87).Bu sebeple hastalık, birkaç ay ile 12 aylık kuzular arasında daha yoğun görülmekle birlikte, PI3 enfeksiyonu 5 yaşına kadar olan

yetişkin koyunlarda da tespit edilmiştir (63).Mevsimsel geçiş dönemlerinde, 2 haftalık ve daha büyük buzağlarda sık olarak RSV enfeksiyonlarının şekillendiği belirlenmiştir. Maternal antikör taşıyan 1-3 aylık buzağlarda RSV enfeksiyonuna ilişkin şiddetli klinik belirtiler tespit edilmiş, bu durum maternal antikörlerin RSV enfeksiyonlarında etkin bir koruma sağlamadığına yorumlanmıştır(127).T lenfositlerinin virus ile enfekte hücreleri yıkımladığı bildirilmiştir (142). Sunulan çalışmada PI3 ve RSV pozitif olguların tamamında T lenfositlerini belirlemeye yönelik CD3 ile yapılan immun boyamaların,negatif kontrole göre daha belirgin olduğu belirlenmiştir. Çalışmada CD3 pozitifliğine yoğun olarak BALT' da, daha az olarak bronş ve bronşiyol çevresinde, en hafif olarak ise interalveolar septumlarda rastlanmış,anılan enfeksiyonlarda belirgin bir hücresel bağışıklığın şekillendiği ortaya konmuştur.

Keçi ve kuzularda PI3 enfeksiyonlarındahistopatolojik olarak atelektazi, alveoler epitelizasyon, lenfoid hiperplazi ile karakterize intersitisyel pnömoni (76, 79) ve suppuratif bronkopnömoni (75, 79, 101) bildirilmiştir. Koyunlarda deneysel PI3 enfeksiyonlarındabronş, bronşiol epitelinde hiperplazi, bronşitis-bronşiolitis, ödem, nötrofil, lenfosit ve makrofajlar infiltrasyonları ile karakterize intersitisyel pnömoni oluştuğu saptanmıştır (138).Koyun ve kuzularda deneysel RSV enfeksiyonlarında ilk 15 gün içinde bronşiyol lumeninde nötrofil infiltrasyonları, intersitisyel ödem ve interalveoler septumda fibrozis, alveoler eksudatta nötrofil, lenfosit, monosit infiltrasyonları, ödem, epitel hücrelerindeki nekroz ile karakterize bronşiolitis ve bronşiol lumeninde deskuame epitel hücreleri, bronşiolitis obliterans ve atelektazi tespit edilmiştir (116, 139). On beşinci günden sonra ise interalveoler septumlarda fibrozis ile birlikte, belirgin bir

intersitisyel yangısal reaksiyona rastlanmış, ayrıca alveol-bronşiol epitellerinde hiperplazi dikkati çekmiştir (116, 139). Sığırlarda doğal RSV enfeksiyonlarında akciğerlerde histopatolojik olarak; bronşitis, peribronşitis, bronş, bronşiol epitelinde ve BALT' ta hiperplazi, bronş bronşiol lumeninde makrofaj ve deskuame epitel hücrelerinin de bulunduğu nötrofilden zengin bir eksudat gözlenmiştir (121). Sunulan çalışmada 32 PI3 ve 4 RSV pozitif olgunun histopatolojik incelemesinde interalveoler septumlarda fibrozis, lenfosit ve makrofajlardan oluşan mononükleer hücre infiltrasyonları, bronş ve bronşiol epitellerinde hiperplazi, dökülme, nekrotik bronşiolitis, atelektazi, lenfoid hiperplazi, alveolar epitelizasyon, plöritis, tek tük nötrofillerden oluşan hücre infiltrasyonları tespit edilmiştir. PI3 viral antijeni tespit edilen suppuratif bronkopnömoni karakterindeki 1 olgunun ise özellikle alveol ve bronşiol lümenlerinin ağırlıklı olarak nötrofiller ile dolu olduğu görülmüştür. Sunulan çalışmada tespit edilen histopatolojik bulguların daha önceki PI3 ve RSV enfeksiyonlarında bildirilen lezyonlarla uyumlu olduğu saptanmıştır.

PI3 immunpozitif 32 olgunun 29' unda, RSV immunpozitif 4 olgunun tümünde bronş, bronşiol epitelinde dökülmeler tespit edilmiştir. Bazı araştırmacılar sığırlarda özellikle bronşiol ve çevresindeki alveollerde yıkımlanmaya aerosol yolla şekillenen viral pnömonilerin neden olduğunu bildirmişlerdir (6, 143). PI3 immunpozitif olguların 13' ünde, RSV immunpozitif olguların 2' sinde BALT' ta hiperplazi şekillenmiştir. Bu durumun önceki araştırmacıların ifade ettiği şekilde, sekonder bakteriyel bir enfeksiyona maruz kalınması sonucu lenfoid dokunun uyarılması veya lenfoid dokunun yaşla birlikte artarak koyunların kuzulara göre antijenik uyarımlara daha çok reaksiyon

göstermesi nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür (144, 145, 146, 147, 148). Alveolar epitelizasyon PI3 immunpozitif olgulardan 12' sinde görülmüştür. Bazı araştırmacılar bu oluşumların kuzularda toksik bir etkene maruz kalınması sonucunda da oluşabileceğini belirtmişlerdir (132, 149).

PI3 ve RSV enfeksiyonlarında akciğer bronşiol ve alveol lümenlerindeki iki veya daha çok çekirdeğe sahip sinsityal hücre oluşumları, bu hastalıklar için spesifik bulgu olarak değerlendirilmektedir (10). PI3 pozitif pnömonili kuzu, keçi ve sığırlarda sinsityal hücre oluşumlarının varlığı bildirilmiştir (75, 76, 79, 101, 121). Koyunlarda deneysel PI3 enfeksiyonlarının 3 ve 8.günler arasında akciğerde sinsityal hücrelerin varlığı tespit edilmiştir (148). Kolostrum ile beslenen 3-5 günlük kuzulardaki deneysel PI3 enfeksiyonlarında ise 17. gün sonunda herhangi bir sinsityal hücre oluşumuna rastlanmamıştır. Bu durum maternal antikoların, enfeksiyonun hafif şiddette seyretmesinde ve sinsityal hücre oluşumlarının engellenmesinde etkisinin olmasıyla ilişkilendirilmiştir (77). Benzer şekilde yeni doğan buzağılarda deneysel PI3 enfeksiyonlarında 5. günde akciğerde çok sayıda sinsityal hücre oluşumları tespit edilmiştir (78). Deneysel RSV enfeksiyonlu koyun ve kuzularda virus inokülasyonundan sonra 3 ve 11. günler arasında sinsityal hücreler gözlenmiş, 15. günde ise bu oluşumlara rastlanmadığı bildirilmiştir (116, 139). PI3 enfeksiyonlarında sinsityal hücre oluşumlarının koyunlarda çok şekillenmediği (150) veya sinsityal hücre oluşumunun virusun aktivitesindeki artış ile ilgili olduğu (151, 152) ya da etkenin virulensi, virus miktarı, enfeksiyon dönemi, sekonder bakteriyel enfeksiyonların varlığı ve yaşı gibi pek çok faktöre göre değişebildiği ifade edilmiştir (75, 78, 79, 153, 154). Sunulan çalışmada PI3 ve RSV pozitif olgularda sinsityal hücrelerin

saptanılmaması, pnömonilerin 1 yaşlı ve daha büyük koyunlara ait olmasına ya da akut enfeksiyon döneminin bitmiş olması nedeniyle bu oluşumlarının maskelendiğine veya kaybolduğuna bağlanmıştır.

Sığırlarda PI3 ve RSV kaynaklı pnömonilerdespesifik bulgulardan birinin desolunum yolu epitelindeki asidofilik inklüzyon cisimcikleri olduğu vurgulanmıştır (10). Koyun ve kuzularda da doğal PI3, RSV enfeksiyonlarında inklüzyon cisimciklerinin görüldüğü belirtilmiştir (75, 101). Yeni doğan buzağlarda PI3 virusu verildikten, 5 gün sonra inklüzyon cisimcikleri tespit edilmiştir (78).PI3 enfeksiyonlarında inklüzyon cisimciği oluşumu ile ilgili koyunlarda yapılan deneysel PI3 enfeksiyonunda virus inokulasyonundan sonraki 3. ve 8. günler arasında bronş, bronşiol, alveol epitelleri ve sinsityal hücrelerde asidofilik intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerine rastlandığı ifade edilmiştir (148).İmmunohistokimyasal olarak PI3 pozitiflik belirlenen pnömoni keçilerde ise inklüzyon cisimciklerine rastlanmamıştır (76, 79). Sığırlarda sekonder bakteriyel etkenlerlekomplike olan RSV kaynaklı pnömonilerde inklüzyon cisimciklerinin bulunmadığı belirtilmiştir (121). Sunulan çalışmada PI3 ve RSV immunpozitif olguların tümünde inklüzyon cisimciklerine rastlanmamış, bu oluşumların gözlenmemesi anılan hastalıklarla ilgili yapılan bazı çalışmalarda açıklandığı gibi; enfeksiyon dönemine, sekonder bakteriyel enfeksiyonların varlığına, hayvanların yaşına ve tür farklılığına yorumlanmıştır.

Kuzu, keçi ve buzağlarda yapılan doğal ve deneysel PI3 ve RSV enfeksiyonlarında pnömonilerin, intersitisyel (75, 76, 78, 79, 101, 116, 121, 138, 139) karakterde olduğu, sekonder bakteriyel bir enfeksiyonla komplike olması durumunda ise suppuratif bronkopnömoniye (79, 101, 139) dönüştüğü tespit

edilmiştir. PI3 kaynaklı pnömonili keçilerde olguların %50' sinde *M. haemolytica*, *Mycoplasma spp.*, *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerin bulunduğu saptanmıştır (79). Sunulan çalışmada PI3 pozitif olgulardan yalnız bir hayvanda histopatolojik olarak suppuratif bronkopnömoniye rastlanmış, bu olgunun bakteriyel bir etkenle komplike olmuş bir pnömoniye dönüştüğü düşünülmüştür.

İmmunohistokimyasal olarak, Van yöresinde pnömonili kuzularda PI3 enfeksiyonu %5.8, RSV %3.6 (75), Konya yöresindeki kuzularda PI3 kaynaklı pnömoni ise %4 (101) oranında saptanmıştır. Sunulan çalışmada, Elazığ yöresindeki koyunlarda PI3 ve RSV kaynaklı pnömoniler ise immunohistokimyasal olarak sırasıyla %6.63 ve %0.82 oranında belirlenmiş, saptanan PI3 oranı önceki çalışmalarda bildirilenlere uyumlu olarak izlenmiştir. RSV tespit edilen olguların önceki çalışmalardan daha az olması ise sunulan çalışmadaki hayvanların 1 yaşından daha büyük olmasına bağlanmıştır. Keçilerde PI3 enfeksiyonlarının prevalansına yönelik gerçekleştirilmiş immunohistokimyasal çalışmalarda; Bitlis-Van yöresinde %66.6 (79), Elazığ yöresinde ise % 28.3 (76) oranında tespit edilmiştir. Bu durum PI3 enfeksiyonlarına koyunlara göre keçilerin daha duyarlı olmasına yorumlanmıştır.

Elazığ yöresinde PI3, RSV ve PPR 'ın koyun pnömonilerinde varlığı ile ilgili olarak daha önce immunohistokimyasal bir çalışma yapılmamıştır. Sonuç olarak; bu çalışma ile Elazığ ve yöresindeki koyunlarda doğal pnömoni olgularında immunohistokimyasal olarak PI3 %6.63 oranında, RSV ise %0.82 oranında tespit edilmiş, etkenlerin koyun pnömonilerinde etiyolojik ajanlardan oldukları saptanmıştır. Ek olarak, virus kaynaklı doğal pnömonilerde spesifik histolojik lezyonların belirlenmesindeki zorluklar dikkate alındığında, daha ileri

tekniklerin yanı sıra immunohistokimyasal tekniklerin kesin teşhiste geçerli yöntem olarak kullanılabilceği belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Epikmen ET. Doğal Küçük Ruminant Vebası (Peste des Petits Ruminants)' nin tanısında patolojik ve immunohistokimyasal incelemeler. Adnan Menderes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi 2009.
- 2- Anonymous 'Türkiye İstatistik Kurumu' <http://www.tuik.gov.tr> /16.08.2013.
- 3- Beytut E, Otlı S, Sözmen M. Kars bölgesi koyunlarında gözlerinde pnömoniler üzerine patolojik ve etiyolojik incelemeler. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 2002; 8(1): 31-39.
- 4- Hindson JC, Winter AC. Manual of Sheep Diseases. 2. Ed., Blackwell Publishing Company 2002.
- 5- Hazıroğlu R, Diker KS, Gülbahar MY, Akan M, et al. Studies of the pathology and microbiology of pneumonic lungs of lambs. Dtsch Tierarztl Wschr 1994; 101: 421-452.
- 6- Dungworth DL. The Respiratory System. In "Pathology of Domestic Animals" Ed by KVF Jubb, PC Kennedy and N Palmer, Vol 2, 3 rd ed, Academic Pres 1985; 413-556.
- 7- Yazıcıoğlu Ö. Koyunların viral pnömonileri ve histopatolojik diagnostik kriterleri. Etlik Vet Mikrob Derg 1992; 7 (2): 179-200.
- 8- Lopez A. Respiratory System. Editors: McGavin MD, Zachary JF, Pathologic basis of veterinary disease, 4. edition, Mosby Elsevier 2007; 505-517.
- 9- Gençay A, Akça Y. Direkte İmmunfloresan ve Mikronötralizasyon testleri ile koyunlarda Parainfluenza-3 (PI-3) virus enfeksiyonunun araştırılması. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 1996; 1 (2): 91-96.
- 10- Hazıroğlu R, Milli ÜH. Veteriner Patoloji, Cilt 2, Medipres yayınevi 2001; 50-69.
- 11- Brogden KA, Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Pasteurella haemolytica complicated respiratory infections in sheep and goats. Vet Res 1998; 29: 233-254.
- 12- Cutlip RC, Lehmkuhl HD, Brogden KA, et al. Lesions in lambs experimentally infected with ovine adenovirus serotype 6 and Pasteurella haemolytica. J Vet Diagn Invest 1996; 8: 296-303.
- 13- Gül Y, Dabak M, İssi M. Elazığ'da 1999 yılında koyun ve keçilerde gözlenen Peste Des petits Ruminants (PPR) olguları. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2001; 15 (1): 31-38.
- 14- Aitken I. Diseases of Sheep, 4 Edition, Blackwell Publishing 2007; 211.
- 15- Bailey D, Banyard A, Dash P, et al. Full genome sequence of peste des petits ruminants virus, a member of the Morbillivirus genus. Virus Res 2005; 110: 119-124.
- 16- Imagawa DT. Relationships among measles, canine distemper and rinderpest viruses. Prog Med Virol 1968; 10, 160- 193.
- 17- Barrett T, Romero CH, Baron MD, et al. The molecular biology of rinderpest and peste des petits ruminants. Ann Med Vet 1993; 137: 77-85.
- 18- Lamb RA, Kolakofsky D. Paramyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Fundamental Virology. 4th Edition. Ed.: D. M. Knipe, P. M. Howley. Lippincott Williams & Wilkins 2001; 689-724.
- 19- Murphy FA, Fauquet, CM, Bishop DHL, et al. Paramyxoviridae. In: Virus Taxonomy Classification and Nomenclature. Springer Verlag 1995; 268-274.

- 20- Abraham G. Epidemiology of peste des petits ruminants virus in Ethiopia and molecular studies on virulence, Le Titre de Docteur de L'Institut National Polytechnique de Toulouse 2005.
- 21- Meyer G, Diallo A. The nucleotide sequence of the fusion protein gene of the peste des petits ruminants virus: the long untranslated region in the 5'-end of the F-protein gene of morbilliviruses seems to be specific to each virus. *Virus Res* 1995; 37: 31-38.
- 22- Anonymous http://www.virology.net/big_virology/bvnapara.html/09.06.2013
- 23- Lefevre PC, Diallo A. Peste Des Petits Ruminants. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 1990; 9(4): 951-965.
- 24- Scott GR. Peste des petits ruminants (Goat plaque) virus. In: *Virus Infections of Ruminants*. Eds: Z. Dinter, B. Morein, Elsevier Science Publisher, chapter 33. 1990; 355-361.
- 25- Elzein EMEA, Hassanien MM, Al-Afaleq AI, et al. Isolation of peste des petits ruminants from goats in Saudi Arabia. *Vet Rec* 1990; 127: 309-310.
- 26- Durajoye VA, Lefevre PC. Peste des petits ruminants. In: *OIE Manual of Standards for Diagnostic Test and Vaccines*. 3rd Ed. Chapter 2.1.5. 1996; 77-84.
- 27- Hessami M, Moakhar RK, Khedmati K, Sarmest R. (1994). Seroepidemiology of rinderpest peste des petits ruminants in sheep and goats in Iran. *Arch Inst Razi* 1994; (44-45): 19-23.
- 28- Lefevre PC, Diallo A, Schenkel F, et al. Serological evidence of peste des petits ruminants in Jordan. *Vet Rec* 1991; 128: 110.
- 29- Libeau G. Antigen capture ELISA for differential diagnosis of rinderpest and peste des petits ruminants. Report on the Third Meeting of TC Regional Coordination Project TAW/5/004. Amman, Jordan. June 22-26. 1997.
- 30- Alçıgır G, Vural SA, Toplu N. Türkiye'de kuzularda peste des petits ruminants virus enfeksiyonunun patomorfolojik ve immunohistolojik ilk tanımı. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1996; 43: 181-189.
- 31- Kulkarni DD, Bhikane AU, Shaila MS, et al. (1996). Peste des petits ruminants in goats in India. *Vet Rec* 1996; 138: 187-188.
- 32- Shaila MS, Purushothaman V, Bhavsar DA, et al. Peste des petits ruminants of sheep in India. *Vet Rec* 1989; 125: 602.
- 33- Kwiatek O, Minet C, Grillet C, et al. Peste des petits ruminants (PPR) outbreak in Tajikistan. *J Comp Pathol* 2007; 136: 111-119.
- 34- Wang Z, Bao J, Wu X, et al. Peste des petits ruminants in Tibet, China. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 2.
- 35- Anonymous <http://www.flockandherd.net.au/other/reader/peste%20des%20petits.html/16.06.2013>.
- 36- Albayrak H, Gür S. A serologic investigation for Peste des petits ruminants infection in sheep, cattle and camels (*Camelus dromedarius*) in Aydın province, West Anatolia. *Trop Anim Health Prod* 2010; 42: 151-153.
- 37- Ozan E, Turan MH, Albayrak H, et al. Serological Determination of Pestivirus, Bluetongue virus and Peste Des Petits Ruminants Virus in Small Ruminants in Samun Province of Turkey. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg* 2012; 7 (1): 27-33.

- 38- Özkul A, Akça Y, Alkan F, et al. Prevalance, distribution and host range of Peste des petits ruminants virus. *Turkey Emerg Infect Dis* 2002; 8 (7): 708-712.
- 39- Tatar N, Ertürk A, Kabaklı Ö, et al. Türkiye’de küçük ruminantların vebasının (peste des petits ruminants) serolojik olarak prevalansının belirlenmesi. *Etlik Vet Mikrob Derg* 2002;13 (1) :15-31.
- 40- Roeder PL, Obi TU. Recognizing peste des petits ruminants: A field manual. *FAO. Anim Health Man* 1999; 5: 28.
- 41- Opasina BA, Putt SNH. Outbreaks of peste des petits ruminants in village goat flocks in Nigeria. *Trop Anim Hlth Prod* 1985; 17: 219-224.
- 42- Anonymous. <http://www.fao.org/docrep/003/x1703e/x1703e00.htm/21.06.2013>.
- 43- Bundza A, Afshar A, Dukes TW, et al. Experimental PPR (goat plague) in goats and sheep. *Canadian J Vet Res* 1988; 52: 46-52.
- 44- Brown CC, Mariner JC, Olander HJ. An immunohistochemical study of the pneumonia caused by petse des petits ruminants virus. *Vet Pathol* 1991; 28: 166-170.
- 45- Taylor WP. The distribution and epidemiyology of Peste Des Petits Ruminants. *Prev Vet Med* 1984; 2: 157-166.
- 46- Obi TU, Ojo MO, Durojaiye OA, et al.(1983) Peste des petits ruminants (ppr) in goats in nigeria: clinical, microbiological and pathological features, *Zentralblatt Für Veterinarmedizin Reihe B* 1983; 30: 751-761.
- 47- Losos GJ. Peste des petits ruminats.In.: *Infectious Tropical Diseases of Domestic Animals. The Bath Pres* 1994;549-558.
- 48- Perl S, Alexander A, Yakobson B, et al. Peste des petits ruminants (PPR) of sheep in Israel: case report, *Isr J of Vet Med* 1994; 49 (2): 59-62.
- 49- Haziroğlu R, Milli ÜH. *Veteriner Patoloji Cilt 1. Medipres yayınevi. 2000; 9.*
- 50- Yener Z, Sağlam YS, Temur A, Keleş H. Immunohistochemical detection of peste des petits ruminants viral antigens in tissues from cases of naturally occurring pneumonia in goats. *Small Rum Res* 2004; 51: 273–277.
- 51- Sağlam SY. Temur A. Immunohistochemical detection of Peste des Petits Ruminants (PPR) viral antigen from the cases of naturally occurring pneumonia in sheep. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2009; 15 (3):423-428.
- 52- Lefevre PC. Peste des petits ruminants et infection bovinepestique des ovins et caprins (Synthese bibliographique), *Institute d’Elevage et de Medecine veterinaire des pays tropicaux* 1987; 99.
- 53- OIE. Peste des petits ruminants. *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2004; Part 2, Section 2.1., Chapter 2.1.5.*
- 54- Obi TU. The detection of PPR virus antigen by agar gel precipitation test and counter-immunoelectrophoresis. *J Hyg* 1984; 93: 579-586.
- 55- Ezeibe MCO, Wosu LO, Erumaka IG. Standardisation of the haemagglutination test for peste des petits ruminants (PPR). *Small Rum Res* 2004; 51:269-272.
- 56- Manoharan S, Jayakumar R, Govindarajan R, et al. Haemagglutination as a confirmatory test for Peste des petits ruminants diagnosis. *Small Rum Res* 2005;59: 75-78.

- 57- Diallo A, Libeau G, Couacy-Hymann E, et al. Recent developments in the diagnosis of rinderpest and peste des petits ruminants. *Vet Microbiol* 1995; 44:307-317.
- 58- Raj GD, Thiagrajan V, Chandrasekhar M, et al. Production and characterisation of monoclonal antibodies to a Indian isolate of peste des petits ruminants virus. *Small Rum Res* 2001; 40: 223-231.
- 59- Saliki JT, Brown CC, House JA, et al. Differential immunohistochemical staining of peste des petits and rinderpest antigen in formalinixed, parafin embedded tissue using monoclonal and polyclonal antibodies. *J VetDiagn Invest*1994; 6: 96-98.
- 60- Albayrak H. Karadeniz bölgesindeki koyunlarda peste des petits ruminants (PPR) enfeksiyonunun epidemiyolojisi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. 2007.
- 61- Pringle CR. The Order Monogenavirales. *Arc Virol* 1991; 117: 37-40.
- 62- Rydbeck R, Löve A, Örvell C, et al. Antigenic analysis of human and bovine Parainfluenza Virus Type 3 Strains with monoclonal antibodies. *J Gen Virol* 1987; 68: 2153-60.
- 63- Sharp JM. Parainfluenza-3 virus in sheep. *Virus Infections of Ruminants*. Edited by Dinter, Z., Morein, Elsevier B.Ü. 1991;335-339.
- 64- <http://www.studyblue.com/notes/note/n/medmicro-exam-5-images/deck/1616927/13.11.2013>
- 65- Anonymous.http://www.accessmedicine.ca/loadBinary.aspx?name=broo25&filename=broo25_c040f003t.gif/21.06.2013
- 66- Hore DE. Isolation of ovine strains of PI-3 virus serologically related to type 3. *Vet Rec* 1966; 80:26-27.
- 67- Cutlip RC, Lehmkuhl HD. Protection from Parainfluenza-3 Virus and persistence of Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus in sheep vaccinated with a modified live IBR-PI-3 vaccine. *Can J Comp Med* 1985; 49: 58-62.
- 68- Roy R, Descoteaux JP, Lamontagne L. Epitootiological survey of Parainfluenza-3, Reovirus-3, Respiratory Syncytial and Infectious Bovine Rhinotracheitis viral antibodies in sheep and goat flocks in Quebec. *Can J Comp Med* 1985; 49: 424-428.
- 69- Bozkaya E. Parainfluenza, Adeno, Korona ve Rinoviruslar. *ANKEM Derg* 2006; 20: 248-53.
- 70- Anonymous.
<http://www.cabi.org/vetmedresource/datasheet/91744#toDistributionMaps/21.06.2013>
- 71- Erhan M, Martin WB. A preliminary report on parainfluenza-3 virus infection of sheep in Turkey. *Pendik Vet Kont ve Araş Enst Derg* 1969; 2(2):90-101.
- 72- Çabalar M, Ataseven VS. Van yöresinde koyunlarda parainfluenza virus-3, bovine herpes virus-1 ve respiratory syncytial virus enfeksiyonlarının serolojik olarak araştırılması. *YYÜ Sağ Bil Derg* 1999; 5: 73-78.
- 73- Turan T, Bolat Y. Diyarbakır ve Şanlıurfa yöresinde yetiştirilen koyunlarda Parainfluenza tip-3 enfeksiyonunun seroepidemiyolojisi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora tezi.1997.
- 74- Gürçay M, Bolat Y. Elazığ ve çevresindeki koyunlarda Parainfluenza-3 ve Respiratorik Sinsityal Viruslarına karşı serum nötralizasyon testi ile

- antikorların aranması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora tezi.1995.
- 75- Gülbahar MY, Çabalar M, Ertürk A. Detection by immunoperoxidase technique of parainfluenza type-3 virus and respiratory syncytial virus antigens in naturally occurring pneumonia in lambs. *YYÜ Vet Fak Derg* 2002; 13(1-2): 74-77.
 - 76- Çeribasi S, Özkaraca M, Özer H., et al. Prevalence of Parainfluenza type 3 virus antigens in pneumonic caprine lungs by direct immunofluorescence and immunoperoxidase techniques. *Small Rum Res* 2012; 108: 127-132.
 - 77- Grubor B, Gallup JM, Meyerholdz DK, et al. Enhanced surfactant protein and defensin mRNA levels and reduced viral replication during Parainfluenza Virus Type 3 Pneumonia in neonatal lambs. *Clin Diagn Lab Immun* 2004; 11 (3): 599-607.
 - 78- Haines DM, Kendall JC, Remenda BW, et al. Monoclonal and polyclonal antibodies for immunohistochemical detection of bovine parainfluenza type 3 virus in frozen and formalin- fixe paraffin embedded tissues. *J Vet Diagn Invest* 1992; 4: 393-399.
 - 79- Yener Z, Sağlam YS, Timurkaan N, et al. Immunohistochemical detection of Parainfluenza Type 3 Virus antigens in paraffin sections of pneumonic caprine lungs. *J Vet Med* 2005; 52: 268-71.
 - 80- Aguirre AA, Hansen DE, Starkey EE, et al. Serologic survey of wild cervids for potential disease agents in selected national parks in the United States. *Preventive Veterinary Medicine* 1995; 21(4):313-322.
 - 81- Fenner FJ, Gibbs EP, Murphy et al. Paramyxoviridae. In: Fenner FJ, Gibbs EP, Murphy FA, Rott R, Studdert MJ, White DO, eds. *Veterinary Virology*. Academic Press Inc 1993. 485-502.
 - 82- Maglione E, Rosati S. Haemagglutination inhibition antibodies to human and bovine parainfluenza-3 viruses in cattle. *Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino*, 1988; 33: 101-106.
 - 83- Ulbrich F. Demonstration of antibodies to IBR IPV, bovine diarrhoea and PI3 viruses in Vietnamese water buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Monatshefte für Veterinärmedizin* 1991; 46(10): 374-375.
 - 84- Tehteh E, Goyal SM. Antibodies to parainfluenza virus type 3 in Minnesota swine. *Brit Vet J* 1998; 144 (6): 613-615.
 - 85- Özdarendeli A, Kandil M. Malatya'da sığırlarda Parainfluenza virus Tip-3 Enfeksiyonu üzerinde serolojik araştırma. *Türk J Vet Anim Sci* 2001; 25: 223-226.
 - 86- Rolle M, Mayr A. *Microbiologie, Infections und Seuchenlehre*. 4. Ed. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1978; 454-458.
 - 87- Lennette EH. *Laboratory diagnosis of viral infections*. Ed.1. Marcel Dekker, Inc. 1985; 385-399.
 - 88- Lennette EH, Schmidt NJ. *Diagnostic procedures for viral and Rickettsial infections*. American Public Health Association Inc. 4. Ed.1969; 434-454.
 - 89- Malone FE, McCullough SJ, McLoughlin MF, et al. Infectious agent in respiratory disease of housed, Fattening lambs in Northern Ireland. *Vet Rec* 1988; 122:203-207.

- 90- Clark RK, Jessup DA, Kock MD, et al. Survey for desert bighorn sheep in California for exposure to selected infectious disease. JAVMA 1985; 187:1175-1179.
- 91- Mims AC. The pathogenesis of Infectious Disease. Acad Pres 1991; 219-220.
- 92- Carriere PD, Maxie MG, Wilkie BN, et al. Exposure of calves to aerosols of Parainfluenza-3 Virus and Pasteurella haemolytica. Can J Comp Med 1983; 47: 422-32.
- 93- Çabalar M, Can-Sahna K. Dogu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde süt sığırlarında Parainfluenza Virus-3, Bovine Herpes Virus-1 ve Respiratory Syncytial Virus Enfeksiyonlarının Seroepidemiyojisi. YYÜ Vet Fak Derg 2000; 11(2): 101-105.
- 94- Martin WB. Disease of sheep. Ed.1., Blackwell Scientific Publications. 1983; 8-10.
- 95- Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Characterization of Parainfluenza type 3 virus isolated from the lung of a lamb with pneumonia. Am J Vet Res 1982; 43(4): 626-28.
- 96- Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Experimental Parainfluenza Type 3 Infection in young lambs: clinical, microbiological and serological response. Vet Microbiol 1983; 8(5): 437-42.
- 97- Stevenson RG, Hore DE. Comparative pathology of lambs and calves infected with Parainfluenza Virus Type 3. J Comp Path 1970; 80: 613-18.
- 98- Davies DH. Aetiology of pneumoniae of young sheep. Prof Vet Microbiol Immun 1985; 1: 229-48.
- 99- Özer H, Gülcü HB. Kuzu ve oğlakların enzootik pnömonileri ile ilgili gözlemler. SÜ Vet Fak Derg 1986; 2(1): 135-41.
- 100- Rahman T, Singh B. Incidence and pathology of viral pneumonia in goats. Indian Journal of Animal Sciences 1990; 60 (10): 1159-162.
- 101- Yüzbaşıgil AF. Kuzu Pnömonilerinde patolojik ve bakteriyolojik incelemeler ile parainfluenza tip 3 virusunun etiyolojideki rolü. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. 2010.
- 102- Meyerholz DK, Grubor B, Gallup JM, et al. Adenovirus-mediated gene therapy enhances Parainfluenza Virus 3 infection in neonatal lambs. J Clin Microbiol 2004; 42(10): 4780-4787.
- 103- Çokdoğan R. Türkiye’de koyunlarda parainfluenza-3 (PI-3) enfeksiyonu üzerinde seroepidemiyojik araştırmalar. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. 1989.
- 104- Adair BM, Ferran JB, Killop ER. Et al. (1984). Survey for antibodies to respiratory viruses in two groups of sheep in Northern Ireland. Vet Rec 1984; 115: 403-406.
- 105- Elazhary M, Silim A, Dea S. Prevalence of antibodies to bovine respiratory syncytial virus, bovine viral diarrhoea virus, bovine herpesvirus-1 and parainfluenza-3 virus in sheep and goats in Quebec. Am J Vet Res 1984; 45(8): 1660-1662.
- 106- Mohanty SB, Dutta SK. Veterinary Virology. Lea&Febiger.1981.
- 107- Van Der Poel WH, Brand A, Kramps JA, et al. Respiratory syncytial virus infections in human beings and in cattle. J Infect 1994; 29 (2): 215–228.
- 108- Stott EJ, Taylor G. Respiratory Syncytial Virus. Arch Virol 1985; 84: 1-52.

- 109- Anonymous.<http://pathmicro.med.sc.edu/virol/para-rsv-aden-ver2.htm>/21.06.2013
- 110- Collins JK, Jensen R, Smith GH, et al. Association of bovine respiratory syncytial virus with interstitial pneumonia in feedlot cattle. *Am J Vet Res* 1988; 49(7): 1045-1049.
- 111- Anonymous.<http://www.cabi.org/vetmedresource/datasheet/91747#toDistributionMaps>/21.06.2013
- 112- Lea Master, Evermann JF, Mueller GM, et al. Serologic and virologic studies on naturally occurring, respiratory syncytial virus and Haemophilus somni infections in shepe. *Proc Annu Meet Am Assoc Vet Lab Diagn* 194; 26: 265-276.
- 113- Bryson DG, Evermann JF, Liggitt HD, et al. Studies on the pathogenesis and interspecies transmission of respiratory syncytial virus isolated from sheep. *Am J Vet Res* 1988; 49 (8): 1424-30.
- 114- Wellemans G. Bovine Respiratory Syncytial Virus, in *Virus Infections of Vertebrates*. Ed. By Horzienk, M.C. 1st. 1990; 363-372.
- 115- Al sadrani AA, Abdelselam EB. Histological evidence of a respiratory syncytial virus infection in pneumonic lungs of sheep in Al Qassim Area, Kingdom of Saudi Arabia. *Bulgarian Jour of Vet Med* 2010; 13(3): 186-189.
- 116- Masot AJ, Kelling CL, LopezO, et al. In Situ Hybridization Detection of Bovine Respiratory SyncytialVirus in the Lung of Experimentally Infected Lambs. *Vet Pathol* 2000; 37: 618–625.
- 117- Verhoeff J, Van der Ban M, Van Nieuwstadt AP. Bovine respiratory syncytial virus infections in young dairy cattle: clinical and haematological findings. *Vet Rec* 1984; (114): 9–12.
- 118- Belknap EB, Ciszewski DK, Baker JC. Experimental respiratory syncytial virus infection in calves and lambs. *J Vet Diagn Invest* 1995; 7: 285-298.
- 119- Valacher FJ, Taylor G. Bovine respiratory syncytial virus infection. *Vet Res* 2007; 38:153–180.
- 120- Meehan JT, Cutlip RC, Lehmkuhl HD, et al. Infected Cell Types in Ovine Lung Following Exposure toBovine Respiratory Syncytial Virus. *Vet Pathol* 1994; 31: 229-236.
- 121- Viuff B, Uttenthal A, Tegtmeier C, et al. Sites of Replication of Bovine Respiratory Syncytial Virus in Naturally Infected Calves as Determined by In Situ Hybridizatio. *Vet Pathol* 1996; 33: 383-390.
- 122- Hughes JH, Mann DR, Hamparian VV. Detection of Respiratory Syncytial Virus in Clinical Specimens by Viral Culture, Direct and Indirect Immunofluorescence, and Enzyme Immunoassay. *J Clin Microbiol* 1988; 588-591.
- 123- Jones L, Giavedoni L, Saliki JT, et al. Protection of goats against peste des petits ruminants with a vaccinia double recombinantexpressing the F and H genes of rinderpest virus. *Vaccine* 1993;13: 36-40.
- 124- Sinnathamby G, Renukaradhya GJ, Rajasekhar M, et al. Immune responses in goats recombinant hemagglutinin neuraminidase glycoprotein of Peste des petits ruminants virus: identification of a T cell determinant. *Vaccine*. 2001; 19: 4816-4823.
- 125- Mitra-Kaushik S, Nayak R, Shaila MS. Identification of a cytotoxic T-cell epitope on the recombinant nucleocapsid proteins of Rinderpest and Peste des

- petits ruminants viruses presented as assembled nucleocapsids. *Virology* 2001 5; 279(1): 210-20.
- 126- Field EW, Smith MH. Cell mediated immune response in cattle to bovine respiratory syncytial virus. *Am J Vet Res* 1984; 45:1641-1643.
- 127- Kimman TG, Westenbrink KF. Immunity to human and bovine respiratory syncytial virus. *Arch Virol* 1990; 112: 1-25.
- 128- Fenner F, Bachmann PA, Gibbs EPJ, et al. *Veterinary virology*. 1. Ed. Orlando, Florida Academic Press 1987; 501-502.
- 129- Cannon MJ, Stott EJ, Taylor G, et al. Clearance of persistent respiratory syncytial virus infections in immuno deficient mice following transfer of primed T cells. *Immunology* 1987; 62 (1): 133-138.
- 130- Sheedan M, Cassidy JP, Brady J, et al. An aetiopathological study of chronic bronchopneumonia in lambs in Ireland. *The Vet J* 2007; 173: 630-637.
- 131- Culling AF, Allison TR, Barr TW. *Cellular Pathology Technique*, 4rt Ed., Mid-County Press, 1985.
- 132- Kıran M. Konya bölgesi kuzu pnömonilerinde patolojik ve etiyolojik araştırmalar. Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. 1990.
- 133- Hazıroğlu R, Diker KS, Gülbahar YS, et al. Immunoperoxidase examination of pneumonic bovine lungs naturally infected with *Pasteurella haemolytica*. *IVMA* 2001; 56 (2): 1-4.
- 134- Kıran MM, Berkin S, Kaya O, et al. Konya Bölgesi koyun pnömonilerinde patolojik ve etiyolojik araştırmalar *SÜ Vet Fak Derg* 1993; 9 (1): 3-9.
- 135- Yener Z, Gürtürk K, Gülbahar Y, et al. Bitlis Mezbahasında kesilen keçilerde pnömoni olguları üzerinde patolojik ve bakteriyolojik çalışmalar. *Veteriner Bilimleri Dergisi* 2001; 17(1): 13-20.
- 136- Tanyolaç A. Özel Histoloji. Yorum Basım Yayın 1993; 196.
- 137- Ülgen M, Sönmez G, Aydın F. Kuzu pnömonieri üzerinde mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler. *Etlik Vet Mikrob Derg* 1997; 9 (2): 55-70.
- 138- Dassanayake RP, Shanthalingam S, Subramaniam R, et al. Role of *Bibersteinia trehalosi*, respiratory syncytial virus, and parainfluenza-3 virus in bighorn sheep pneumonia. *Vet Microbiol* 2013; 162: 166-172.
- 139- Rodendo E, Gomez L, Kelling CL, et al. Bovine respiratory syncytial virus in-situ hybridization from sheep lungs at different times postinfection. *Arch Med Vet* 2003; 35 (1).
- 140- Barber TC, De Boer CS. Response of calves sheep and pigs to a cell culture modified rinderpest virus. *Cornell Vet* 1965; 55: 590-598.
- 141- Adu FD, Nawathe DR. Safety of tissue culture rinderpest vaccine in pregnant goats. *Trop Anim Health Prod* 1981; 13: 166.
- 142- Sieg S, Muro-Cacho C, Robertson S, et al. Infection and immunoregulation of T lymphocytes by parainfluenza virus type 3. *Immunology* 1994; 91: 6293-6297.
- 143- Kerr LA, Linnabary RD. A review of interstisyel pneumonia in cattle. *Vet Hum Toxicol* 1989; 31 (3): 247-54.
- 144- Alley MR, Clarke JK. The influence of micro-organism on the severity of lesions in chronic ovine pneumonia. *New Z Vet J* 1977; 25: 200-202.

- 145- Foggie A, Jones GE, Huxton D. The experimental infection of specific pathogen free lambs with *Mycoplasma ovipneumoniae*. *Res Vet Sci* 1976; 21: 28-35.
- 146- Hore DE, Stevenson RG. Respiratory infection of lambs with an ovine strain of Parainfluenza virus type 3. *Res Vet Sci* 1969; 10: 342-50.
- 147- Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Experimental respiratory Syncytial virus Infection in feeder-age lambs. *Am J Vet Res* 1979; 40 (12): 1729-730.
- 148- Stevenson RG, Robinson G. The pathology of pneumonia in young lambs inoculated with *Bedsonia*. *Res Vet Sci* 1970; 11: 469-47.
- 149- Pfeffer A, Thurley DC, Boyes BW, et al. The prevalence and microbiology of pneumonia in a flock of lambs. *New Z Vet J* 1983; 31: 196-202.
- 150- Cutlip RC, Lehmkuhl HD. Experimentally induced Parainfluenza Type-3 Virus infection in young lambs: pathologic response. *Am J Vet Res* 1982; 43(12): 2101-107.
- 151- Li X, Castleman WL. Effects of 4-ipomeanol on bovine parainfluenza type 3 virus-induced pneumonia in calves. *Vet Pathol* 1991; 28: 428-437.
- 152- Porotto M, Murrell M, Greengard O, et al. Triggering of human parainfluenza virus 3 fusion protein (F) by the hemagglutinin-neuraminidase (HN) protein: an HN mutation diminishes the rate of F activation and fusion. *J Virol* 2003; 77: 3647-3654.
- 153- Davies DH, Jones BAH, Thurley DC. Infection of specific-pathogen-free lambs with parainfluenza virus type 3, *Pasteurella haemolytica* and *Mycoplasma ovipneumoniae*. *Vet Microbiol.* 1981; 6: 295-08.
- 154- Caswell JL, Williams K. (2007). The respiratory system. In: Maxie, M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's *Pathology of Domestic Animals*. 5. Ed. Saunders Elsevier, 2007; 594-622.

8. ÖZGEÇMİŞ

1980 Almanya doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Aksaray' da, lise öğrenimimi Ankara' da tamamladım. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun oldum. Aynı yıl Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında doktora eğitimine başladım. Halen Elazığ Veteriner Kontrol Enstitüsü Patoloji Laboratuvarında Veteriner Hekim olarak çalışmaktayım.