



**SİĞİR UTERUS DOKULARINDA *BOVİNE*
HERPESVİRÜS TİP 1 VARLIĞININ
İMMUNFLORESAN YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Esra MANAVOĞLU KIRMAN
Patoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Serdar ALTUN

Yüksek Lisans Tezi-2020

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIĞIR UTERUS DOKULARINDA *BOVİNE*
HERPESVİRÜS TİP 1 VARLIĞININ İMMUNFLORESAN
YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Esra MANAVOĞLU KİRMAN

**Patoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Serdar ALTUN**

**ERZURUM
2020**

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

SİĞİR UTERUS DOKULARINDA BOVİNE HERPES VİRÜS TİP 1
VARLIĞININ İMMUNOFLORESAN YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Esra MANAVOĞLU KIRMAN

Tez Savunma Tarihi : 03.01.2020

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Serdar ALTUN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Asena Kübra TERİM KAPAKİN
(Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Emin KARAKURT (Kafkas Üniversitesi)

Onay

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

Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM – 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uterus Enfeksiyonları	3
2.1.1. Uterus Enfeksiyonlarının Hazırlayıcı Faktörleri.....	3
2.1.2. Uterus Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması	3
2.1.3. Endometritis.....	5
2.1.4. Endometritisin Sınıflandırılması.....	5
2.1.5. Subklinik Endometritis	5
2.1.6. Kronik Endometritis	6
2.1.6.1. Kronik Endometritisin Derecelendirilmesi	7
2.1.7. Metritis.....	8
2.2. Bovine Herpesvirüs 1.....	9
2.2.1. Etiyoloji	9
2.2.2. Tarihçe	11
2.2.3. Epidemiyoloji.....	12
2.2.4. Patogenez	13
2.2.5. Klinik Bulgular	16
2.2.6. Makroskobik Bulgular	17
2.2.7. Mikroskobik Bulgular.....	17

2.2.8. Tanı/ Ayırıcı Tanı	19
2.2.9. Koruma ve Kontrol	20
3. MATERYAL VE METOT.....	22
3.1. Çalışma materyali	22
3.2. Yöntem.....	22
3.2.1. Makroskobik İnceleme	22
3.2.1.1. Dokuların İşlenmesi.....	22
3.2.1.2. Hematoksilen-Eozin Boyama	22
3.2.1.3. İmmunfloresan Boyama.....	23
4. BULGULAR.....	25
4.1. Makroskobik Bulgular	25
4.2. Mikroskobik Bulgular.....	25
4.3. İmmunfloresan Boyama Sonuçları	28
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
KAYNAKLAR	35
EKLER	52
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	52
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	53
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	54

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada emeği geçen başta danıőmanım Doç. Dr. Serdar ALTUN' a teşekkür ederim.

Anabilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Yavuz Selim SAğLAM, Prof. Dr. Asena Kübra TERİM KAPAKİN, Doç. Dr. Mustafa ÖZKARACA, Doç. Dr. Serkan YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üyesi Selim ÇOMAKLI' ya teőekkürlerimi sunarım. Tez çalıőmamda destek ve yardımlarda bulunan sevgili eőim Arő. Gör. Rıdvan KİRMAN' a teşekkür ederim.

Esra MANAVOğLU KİRMAN

ÖZET

Sığır Uterus Dokularında *Bovine Herpesvirüs Tip 1* Varlığının İmmunfloresan Yöntemi İle Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada Erzurum ilinde faaliyet gösteren mezbahalarda kesimi yapılan ineklerden alınan uterus örneklerinde *Bovine Herpesvirüs 1* etkeninin immunfloresan yöntemi kullanılarak varlığı ve yaygınlığının saptanması, ayrıca yapılan histopatolojik değerlendirmeler ışığında virüs pozitif dokulardaki bulguların incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma için rutin kesimler sonrasında mezbahadaki 120 hayvanın uterus organı makroskopik olarak incelendi ve doku örnekleri alındı. Toplanan dokular rutin doku takip aşamasından geçirildikten sonra, hematoksilin- eozin ve immunfloresans boyama uygulandı. Yapılan boyama sonuçları ışık ve floresan mikroskop altında incelendi.

Bulgular: Uterusta yapılan makroskopik incelemelerde, kıvam artışı (sertlik), lümende farklı renk ve kokularda içerik gözlenmesi gibi bulgulara rastlandı. Doku örneklerine yapılan histopatolojik incelemelerde 120 örneğin 52 (%43)' sinde farklı karakter ve şiddetlerde yangısal lezyonlara rastlandı. Ayrıca, histopatolojik incelemeler ışığında 52 örneğin 38 (%73)'inde kronik 14 (%27)'ünde ise akut endometritis tanısı konuldu. Toplanan tüm örneklerde yapılan immunfloresan boyama sonuçlarına göre başta epitel hücre ve bölgede bulunan yangı hücrelerinin sitoplazmalarında olmak üzere 6 örnekte pozitif reaksiyonlar gözlemlendi.

Sonuç: Sığır uteruslarında BoHV-1 varlığının immunfloresan boyama sonuçlarına göre %5 oranında olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: BoHV-1, endometritis, hematoksilin- eozin, immunfloresans

ABSTRACT

Investigation of Bovine *Herpesvirüs Type 1* in Cow Uterus by Immunofluorescence

Method

Aim: The aim of this study was to determine the presence and prevalence of *Bovine Herpesvirüs 1* agent using immunoflourescence staining method in uterus samples taken from slaughtered cows in slaughterhouses operating in Erzurum province. In addition, we aimed to investigate the findings in virüs positive tissues in the light of histopathological evaluations.

Material and Method: Uterine organs of 120 animals in the slaughterhouse were examined macroscopically and tissue samples were taken after routine slaughtering. After routine tissue procedure, hematoxylin-eosin, immunoflourescence staining were applied to collected tissues. The staining results were examined under light and fluorecence microscope.

Findings: Macroscopic examination revealed signs of increased viscosity in the uterus, and different color and odor contents in the lumen. Histopathological examination of tissue specimens revealed inflammatory lesions of different character and severity in 52 of 120 (%43) specimens. Furthermore, 38 (73%) of the 52 specimens were diagnosed as chronic and 14 (27%) of them were diagnosed as acute endometritis in the light of histopathological examinations. According to the results of immunofluorescence staining in all collected samples, positive reactions were observed in 6 samples, especially in the cytoplasm of epithelial cells and inflammation cells in the region.

Result: The presence of BoHV-1 in bovine uterus was found to be 5% according to immunofluorescence staining results.

Key words: BoHV-1, endometritis, hematoxylin-eosin, immunofluorescence

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BHBA	: Beta hidroksi bütirik asit
BoHV- 1	: Bovine Herpesvirüs-1
BVDV	: Bovine viral diarrhea virüs
DAB	: Diaminobenzidine
ELISA	: Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
IBR	: İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis
IF	: İmmunfloresan
IHC	: İmmunohistokimya
IPB	: Enfeksiyöz püstüler balanopostitis
IPV	: Enfeksiyöz püstüler vulvovaginitis
MDBK	: Madin-Darby sığır böbrek hücreleri
NEFA	: Esterleşmemiş yağ asitleri
PBS	: Phosphate buffer solüsyonu
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RT-PCR	: Real Time polimeraz zincir reaksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Herpesvirüsün Yapısı	9
Şekil 2.2. Bovine Herpesvirüs Patogenez.....	16
Şekil 4.1. Akut endometiritis, nötrofil lökosit eksudasyonu. Endometrium lümen.	26
Şekil 4.2. Kronik endometiritis. Endometriyumda diffuz mononükleer hücre infiltrasyonu..	26
Şekil 4.3. Kronik endometritis. Bezlerin çevresinde plazma hücreleri. Endometrium. .	27
Şekil 4.4. Kronik endometritis: bez epitellerinde dejenerasyon, nekroz ve deskuamasyon. Endometrium.	27
Şekil 4.5. Kronik endometiritis fibrozis. Fibroz bağdoku hücreleri.....	28
Şekil 4.6. Bez epitelleri çevresinde bulunan mononükleer hücrelerde pozitiflik. Uterus endometrium IF	29
Şekil 4.7. Epitel hücrelerinde pozitiflik. Uterus endometrium IF	29

1. GİRİŞ

Sığırlarda doğum oranı et ve süt besiciliği yapan işletmeler için oldukça önemlidir. Gebelik ve buzağılama hem laktasyonun başlangıcı hem de et üretiminin devamı anlamına gelmektedir. Döl tutmamanın ve ineklerin sürüden çıkarılmasında en önemli sebeplerinin başında uterusda meydana gelen yangısal hastalıklar gelir. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda işletmelerde en önemli ekonomik kaybın ineklerde görülen fertilitte ve infertilite sorunları olduğu bildirilmiştir. ¹ Dişi hayvanlarda infertiliteye sebep olan birçok patolojik durum mevcuttur. Bu patolojik olaylar sonucunda uterus ve bağlı organların yangısı şekillenmektedir. Uterus duvarının yangısına metritis, endometriyumun yangısına endometritis, ovaryumun yangısına ooforitis ve uterusun kas katmanının yangısına ise myometritis isimleri verilmektedir. Bu yangılara genellikle *Streptokok*, *Stafilokok* ve *E. coli* gibi bakteriler yol açmaktadır. Bu etkenler özellikle vaginal akıntılı klinik endometritis olgularında sıkça rastlanan etkenlerdir. Septik metritis nedeniyle bazen ölüme kadar varan problemlerle karşılaşılabilir. Brusellozis, Listeriozis, Leptospirozis, Salmonellozis gibi hastalıklara nadir olarak rastlanmakla birlikte Tüberkülozis gibi önemli zoonoz ve abort yapan etkenlerin yanında *Trichomonas fetus* gibi protozoonlar ve *Bovine Viral Diarrhea Virüs (BVDV)*, *Bovine Herpesvirüs (BoHV)* gibi birçok virüsde uterus enfeksiyona yol açmaktadır. Bu enfeksiyonlar hayvanın gebe kalmasına engel teşkil edebileceği gibi hayvanı infertil duruma da sokabilmektedir. Bununla birlikte hayvanlarda abortlara sebep olan; genetik konjenital sebepler, fiziksel sebepler (amnion kesesinin yırtılması, göbek kordonu yada uterus torsiyonu vb.), hormonal etkiler (progesteron yetersizliği v.b), beslenme sorunları (Fosfor, selenyum A ve E vitamini noksanlığı) ve toksik maddelere maruz kalma gibi durumlarda mevcuttur.

Bovine Herpesvirüs 1 özellikle solunum sistemi ve genital sisteme yatkınlığı olan, yetiştiricilikte olumsuz etkiler gösteren ve ekonomik kayıplara neden olan önemli viral ajanlardan biridir. ⁸ Uterus enfeksiyonları dışı sığırlarda tedavi ve korunmaya yönelik masraflar ile birlikte gebe olmadan geçirilen sürede uzama, tekrar gebe kalmanın gecikmesi, sürüden çıkarma oranlarında artış ve sürüde ölümlere kadar gidebilen ağır ekonomik kayıplara neden olmaktadır. ⁹ Ayrıca, bu etken *Infectious Bovine Rhinotracheitis* (IBR), *Infectious Pustular Vulvovaginitis* (IPV) veya *Infectious Pustular Balanoposthitis* (IPB) gibi klinik bulgularla seyreden morbiditesi yüksek, akut seyirli hastalıklara neden olmaktadır. ¹⁰ *Bovine Herpesvirüs 1* üç alt tipe ayrılmıştır (BoHV-1.1, BoHV-1.2 (BoHV-1.2a, BoHV-1.2b) BoHV-1.3 (BoHV-5). ¹¹ Enfeksiyonun klinik görünümü alt tiplere, virüsün virulensine ve konakçının bağışıklık durumuna bağlı olarak değişmektedir. ^{12,13} Bugüne kadar izole edilen bütün BoHV-1 suşları, tek bir viral türe aittir. ^{14,15} Dünya’da yapılan çalışmalarda seroprevalansın %4.7 ile %84.5 arasında değiştiği bildirilmiştir. ^{16,17} Türkiye’ de ise abort yapan hayvanlardan alınan kan örneklerinde etken seroprevalansı %43.5 ile %72.88 arasında olduğu bildirilmiştir. ^{18,19}

Sunulan bu çalışma ile immunfloresan gibi güvenilir ve güncel tanı metodu kullanılarak, BoHV-1 in sığırlarda gözlenen endometritis vakalarındaki varlığının ve yaygınlığının ortaya konması, etken pozitif doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Enfeksiyonları

2.1.1. Uterus Enfeksiyonlarının Hazırlayıcı Faktörleri

Doğum sonrası görülen hastalıklardan olan hipokalsemi, ketozis, abomazum deplasmanı, topallık ile uterus enfeksiyonları arasında önemli bağlantılar vardır. Örneğin, postpartum dönemde görülen hipokalsemi uterus hareketlerini azaltarak güç doğuma ve takibinde yavru zarlarının atılamamasına ve sonucunda metritis oluşumunda artışa neden olmaktadır. Hipokalsemi olmadan da metritis ve ketozis meydana gelebilir ve yine aynı şekilde doğum sonrası sorunlara yol açabilir.^{20,21} Retensiyon sekondinarum, ikiz doğum, mevsim, vücut kondisyon skoru gibi faktörlerin yanı sıra, beta hidroksi bütirik asit (BHBA), esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) ve Haptoglobin (Hb) gibi metabolitlerin de doğuma yakın süreçte meydana gelen metabolik stresi göstermesi nedeniyle metritisle olan ilişkisini değerlendirmek gerektiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmada, postpartum BHBA ve NEFA yoğunluklarının metritisle doğrudan ilişkili olmadığını; ancak doğuma yakın süreçte NEFA değerindeki yükselmenin metritis riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Yükselen NEFA yoğunluğu kuru madde alımı nedeniyle antioksidant ve kalsiyum alımının da azaldığının göstergesidir.²⁰

Bunlara ek olarak kuru dönem süresi, laktasyondaki süt verimi, önceki laktasyon süresi, gebeliğin uzaması, ikizlik ve ölü doğum postpartum performansı etkileyebilen faktörlerdendir.²¹

2.1.2. Uterus Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

Uterus enfeksiyonları metritis, subklinik ve klinik endometritis ve pyometra olarak adlandırılmaktadır.²⁰ Metritis, doğum sonrası 14 gün içerisinde (çoğunlukla 4-10 gün içerisinde) şekillenir. Yüksek ateş, uterusun büyümesi ve sulu kahverengi kırmızı renkten, purulent kirli beyaz renge değişkenlik gösteren ve çoğunlukla kötü kokulu uterus

kaynaklı akıntıyla karakterizedir. Hastalık, klinik semptomların şiddetine bağlı olarak derecelendirilmektedir. ²² Birinci derece metritiste; uterusun anormal genişlemesi ve purulent akıntıya ek olarak generalize hastalık semptomlarının bulunmaz, ikinci derece metritiste süt veriminde azalma, genel durum bozukluğu, ateşin $>39.5^{\circ}\text{C}$ ’ de bulunması gibi sistemik hastalık belirtileri mevcuttur, üçüncü derece metritiste iştahsızlık, soğuk ekstremite, depresyon ve/veya kollaps gibi toksemi belirtileriyle birlikte seyreder ve buna bağlı sınıflandırılır. Üçüncü derece metritiste prognoz oldukça kötüdür. ²²

Klinik endometritis (kronik endometritis) doğumu takiben 21. günden sonra sistemik bir belirti şekillenmeden purulent veya muko purulent vaginal akıntı ile seyretmektedir. Subklinik endometritiste ise klinik bulgular şekillenmeden uterus enfeksiyonu söz konusudur ve üreme performansını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. ^{23,24}

Uterusun yangısal değişikliklerinin patolojik olarak sınıflandırması ise;

Yangı endometriyumla sınırlıysa “endometritis” uterus duvarının iç katmanında içine alacak kadar yaygınsa “metritis”, serozaya ulaşmışsa “perimetritis” ve asıcı ligamentide içeriyorsa “parametritis” olarak isimlendirilmektedir. Çoğunlukla yaşlı kısraklarda endometritis vakalarında endometriyumda periglandular fibrozis ve glandular dilatasyon gibi dejeneratif kistik değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu durumda kullanılan patoloji terimi “endometriozis”tir. ²⁵ Pyometrada, normal luteal dönemden daha uzun süre varolan bir korpus luteum söz konusudur. Korpus luteumun varlığında uzun süreli progesteron salınımı mevcut endometritisin şiddetini arttırdığı için pyometraya dönüşüm söz konusudur. Ayrıca postpartum erken şekillenen ovulasyonda pyometra şekillenmesinde hazırlayıcı faktörler arasındadır. ^{1,26,27}

2.1.3. Endometritis

Endometritis; uterusun endometriyum katının yangısı olup uterusu etkileyen her türlü bakteriyel, viral, mekanik, termik, kimyasal ve toksik etkenlere karşı verdiği yangısal tepkidir. Bu tepki doğum, çiftleşme, suni tohumlama ve uterusu iritan maddelerin infüzyonunu takiben şekillenebilir. ⁷

2.1.4. Endometritisin Sınıflandırılması

Endometritislerin sınıflandırılmasında günümüzde kullandığımız yaklaşım; “klinik (kronik) ve “subklinik” endometritis sınıflandırmasıdır. Postpartum üçüncü haftadan itibaren şekillenen ve klinik semptomlarla seyreden uterus enfeksiyonları kronik endometritis olarak değerlendirilir. ²⁸

Bu sınıflandırmanın yanısıra endometriyumun, kendisini etkileyen her bakteriyel, viral, mekanik, termik, kimyasal ve toksik etkiye verdiği değişik derecelerdeki yanıtı akut endometritis, başlığı altında değerlendiren araştırmacılar da mevcuttur. Dolayısı ile kronik endometritise neden olan tüm faktörler akut endometritisin de nedenidir. ^{29,30}

2.1.5. Subklinik Endometritis

Subklinik endometritis, endometriyumun sadece histopatolojik ya da sitolojik inceleme ile belirlenebilen yangısıdır. Endometritisin klinik belirtisi yoktur, purulent veya mukopurulent akıntı görülmez. Endometritisin bu formunda vaginoskopi ve diğer muayene yöntemleriyle endometritis bulgusu belirlenemez. ^{28,31}

Subklinik endometritiste en geçerli tanı yöntemi uterustan yıkama, biyopsi veya özel sitoloji fırçaları ile alınan örneklerde yangı hücrelerinin oranının tespitidir. ^{32,33,34} Söz konusu olan örnekleme günlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yapılan bir araştırmada bu oran postpartum 21-33. günlerde alınan sitolojik örneklerde >%18, 34-47. günlerde ise >%10 olarak bildirilmiştir. Bu yükselen yangısal hücre sayısı endometriyumun üreme performansında önemli oranda azalma ile sonuçlanır. ^{28,33}

Örneklemenin 40-60. günlerde yapıldığı bir başka araştırmada nötrofil oranı yaklaşık 24 olarak $>5\%$ bulunmuştur. Aynı araştırmada postpartum 40-60. günlerde subklinik endometritis insidansı 53% olarak bildirilmiştir. ³⁵

Subklinik endometritisin tanısında yararlanılan bir diğer yöntem biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesidir. Döl tutmama sorunu olduğu belirlenen ineklerde yapılan histopatolojik değerlendirmelerde, tipik kronik yangı belirtisi olarak değerlendirilip endometrial asinkroni olarak adlandırılan ve fizyolojik olmayan bulguların 87.5% oranında olduğu bildirilmiştir. ³⁶

2.1.6. Kronik Endometritis

Klinik endometritisin herhangi bir belirtisi yoktur. Bu formda yangı kronik hal almıştır. Hücre proliferasyon baskınlığı mononükleer hücrelerden yana değişmiştir. Kronik endometritisi; postpartum 21. gün veya daha fazla süre geçmiş olgularda sistemik belirtiler olmaksızın purulent ($>50\%$ purulent) veya mukopurulent (50% mukus- 50% purulent) akıntının belirlenmesi şeklinde tanımlanmışlardır. Araştırmacılar bu tanımlama için, postpartum 20-21. günden itibaren purulent vaginal akıntının var olduğu veya serviks çapının 7.5 cm den büyük olduğu durumlar ile postpartum 26. günden sonra mukopurulent akıntının varlığını önemli kriterler olarak kabul etmişlerdir. ^{28,37} Postpartum 21. günden önceki dönemde losiyal akıntının normal olarak sürmesi ve spontan bakteriyel eliminasyonun desteklenmesinden dolayı bu sürecin klinik endometritis tanısı için yanıltıcı olacağı bildirilmiştir. Akut metritislerin önemli bir bölümü bir süre sonra kronik endometritise dönüşür. ^{38,39}

Endometritisin bu formunda hayvanların genel durumlarında bozukluk gözlenmez. Yalnızca endometritisin derecesine göre gri-sarıdan purulente kadar değişen karakterde akıntı gözlenebilir ve purulent karakterli akıntı aylarca sürebilir. ^{29,38,40}

Kronik endometritis, uterus endometriyumunun postpartum 21. gün ve sonrasında şekillenen ve mukopurulent akıntı ile karakterize yangısı olarak isimlendirilir. Bu durumda yangı bölgeseldir ve endometriyumda yıkımlanmalara neden olmaktadır.⁴¹

Makroskopik olarak; kronik nonpurulent endometritis, endometriyal yüzeyde çok sayıda kahverengi ve gri renkli dağınık iğne başı nodülü ile karakterize edilmiştir. Mikroskopik olarak; kronik olgularda lamina propriada ödem, nötrofil lökosit infiltrasyonu, hiperemik alanlar, mononükleer hücre infiltrasyonu, değişen yoğunluklarda bağ doku artışı, subepitelyal bölgede lenfoplazmositer hücre infiltrasyonları gözlemlendiği bildirilmiştir.⁴²

2.1.6.1. Kronik Endometritisin Derecelendirilmesi

Kronik endometritisin derecelendirmesi enfeksiyonun 1. 2. ve 3. derece endometritis olarak derecelendirilmesiyle yapılmıştır.^{43,44} Bu derecelendirmeye göre;

Birinci derece endometritis (E1; Kataral Endometritis, Endometritis Kataralis):

Serviksten özellikle östrus sırasında dumanlı görünümde, bazen küçük partiküller içeren muköz karakterli akıntı görülür. İnteröstrusta bu akıntı vaginoskopa belirlenebilir. Rektal palpasyonda uterus çeperinde kalınlaşma görülmez. Sikluslar düzenlidir.

İkinci derece endometritis (E2; Kataral-irinli Endometritis, Mukopurulent):

Endometritis (Endometritis Mukopurulenta): Dışarıdan gözlenebilen mukopurulent karakterli akıntı ve genellikle uterusu palpe edilebilen içerik mevcuttur. Akıntıda irin partikülleri dikkat çeker. Rektal palpasyonda çoğunlukla uterus çeperinde kalınlaşma görülür.

Üçüncü derece endometritis (E3; Purulent Endometritis, Endometritis Purulenta):

Uterusta palpe edilebilir içerik varlığına bakılmaksızın purulent karakterli akıntı söz konusudur. Akıntı içeriği sadece irinlidir, miktarı ve yoğunluğu gün içerisinde değişiklik gösterir. Düzensiz sikluslar veya anöstrus gözlenebilir ve uterus çeperinde kalınlaşma görülür. ⁴⁵⁻⁴⁸

2.1.7. Metritis

Uterusun yangısı olan metritis, bakteriyel enfeksiyondan kaynaklanır ve genellikle doğumdan sonra görülür. Fötal membranlar, ikiz veya ölü doğum sonrası görülür. ⁵⁰

Metritis, yüksek oranda kendiliğinden iyileşme gösteren hafif bir hastalıktan hayatı tehdit edebilen ciddi, akut bir hastalığa kadar değişebilir. Buzağılama aralığı arttıkça, hastalığın belirtileri daha az şiddetli hale gelir ve hastalık ortaya çıkan klinik metritisten, klinik endometritise ve bir subklinik endometritise dönüşür. Klinik metritis, ateş, uterusta fazla sıvı ve eksik tonu hali ve genel durum bozuklukları ile karakterizedir. Klinik metritis en sık olarak doğum sonrası ilk 10 günde görülür. Klinik metritis olan inekler, düzensiz östrus döngüleri, düşük gebelik oranları ve gebelikten bir sonraki gebeliğe kadar daha geniş aralıklarla kötü üreme performansı gösterirler. ^{28,49,50,51}

Perimetritis: Yangının serozaya ulaşmasıyla perimetritis şekillenir. Bu durumda uterus, serviks ve vajinal seroza kalınlığı sarımsı renkli irin birikimi görülür. Vajinal duvarda nekrotik ve hemorajik bir fistül görülür ve vajinal seroza ile rektum arasındaki adezyonlar şekillenir. Mikroskopik incelemede fibröz bağ dokusu ve nötrofil, eozinofil granüositlerin artmasına bağlı olarak uterusun seroza kalınlığı artmıştır. Bu durumda, reproduktif yolun diğer kısımlarında yangısal değişiklikler ve adezyonlar şekillenir. ⁵²

Parametritis: Yangı asıcı ligamentide içeriyorsa parametritis şekillenir. Bu durumda, ligamentum lata ve ligamentum intercornuale'de, sarımsı renkli içerik ve sert

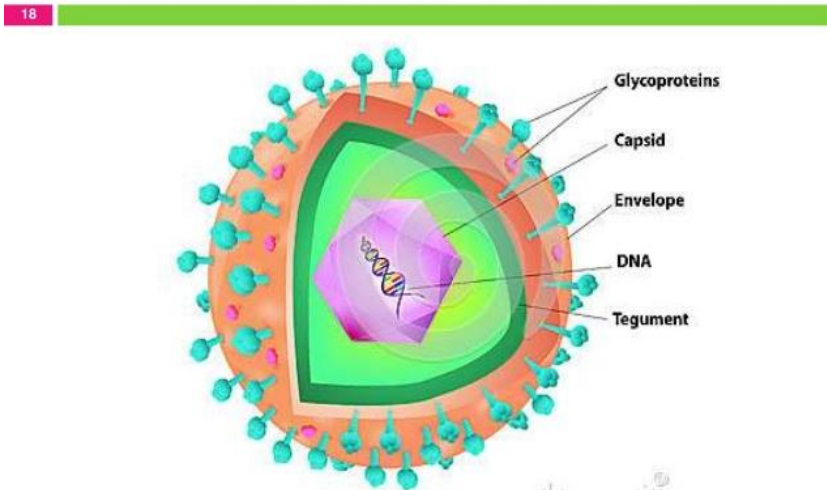
kıvamlı apse görülür. Mikroskopik incelemede, mononükleer hücre infiltrasyonu ve kalın lifli kapsüller ile nekrotik hücrelerde kalsifikasyon varlığı görülür. ^{53,54}

2.2. Bovine Herpesvirüs 1

2.2.1. Etiyoloji

Bovine Herpesvirüs 1 (BoHV-1) Herpesviridae familyasında, Alphaherpesvirinae alt familyası içinde, *Varicellovirüs* genusunda yer alan bir virüstür. ⁵⁴ Etken yaklaşık olarak 70 protein tarafından kodlanan çift zincirli DNA'dan oluşur. ^{8,55} Herpesvirüs virionu zarlı ve 120-150 nm çapındadır. 100 nm çapındaki kapsid kübik simetrik ve 12 pentamerik, 150 heksamerik olmak üzere toplam 162 kapsomerden oluşmaktadır. DNA molekülü bir uzun ve bir kısa kovalent bağlanmış zincirlerden oluşmuştur. Zar yaklaşık 8 nm uzunluğunda peplomerler içermektedir. Virüs genomunun yaklaşık 70 proteini kodlama kapasitesi vardır. *Bovine Herpesvirüs 1* genomu linear çift iplikli DNA molekülüdür. *Herpesvirüs*'lar 35'den fazla yapısal protein bulundurmaktadır. Bunların 6 tanesi nukleokapsitte, 10-20 tanesi tegumentte ve 10 tanesi ise zarla yer bulunmaktadır. ⁵⁶

HERPES VIRUS



Şekil 2.1. Herpesvirüsün Yapısı ⁵⁷

Bovine Herpesvirüs 1 izolatları genetik farklılık ve klinik semptomlardaki farklılıklarına göre dünyada BoHV-1.1, BoHV-1.2 (BoHV-1.2a, BoHV-1.2b) BoHV-1.3 (BoHV-5) olmak üzere 3 alt tip tanımlanmıştır. ⁵⁸

Herpesvirüslerin genomu *Bovine Herpesvirüs 1.1* ve BoHV-1.2a Kuzey Amerika, Avrupa'nın büyük bölümünde gözlenirken, Avustralya ve Yeni Zelanda'da tespit edilememiştir. *Bovine Herpesvirüs 1.2b* ve BoHV-1.3 diğer suşlara göre daha az virulent olduğu rapor edilmiştir. ⁵⁸

Bovine Herpesvirüs 1.1 genellikle solunum ve abort ile BoHV-1.2 genital sistem enfeksiyonları ile ilişkilirken, BoHV-1.2b dişi sığırlarda IPV, erkek sığırlarda ise IPB neden olur. ⁵⁹ BoHV-1.3 (BoHV-5) çoğunlukla 8 aylık sığırlarda nonprulent meningoensefalitise neden olur. ⁶⁰ *Bovine Herpesvirüs 1.1*, BoHV-1.2a ve BoHV-1.2b'nin antijenik özellikleri benzerdir, ancak restriksiyon enzim fragman polimorfizmlerine (REFP'ler) bakılarak ayırt edilir. *Bovine Herpesvirüs 1.3* (BoHV-5), BoHV-1.1 ve BoHV-1.2 ile antijenleri paylaşır. Restriksiyon enzim fragman polimorfizmleri enzim profilindeki farklılıklar BoHV-1.3(BoHV-5) ve diğer alt tipler arasında bulunur, bu nedenle bu virüs şimdi BoHV-5 olarak adlandırılır. *Bovine Herpesvirüs 1.3* ismi Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (International Committee o 55 Taxonomy of Viruses/ICTV) tarafından 1992 yılında BoHV-5 olarak değiştirilmiştir. ^{59,61}

Bovine Herpesvirüs 1 genel olarak çevresel etkenlere dayanıklıdır. Virüsün inaktivasyonu, ortam sıcaklığı, pH, ışık, nem oranında meydana gelen değişiklikler ve çeşitli kimyasallar gibi çeşitli etkenlere bağlıdır. Yazın, sıcak günlerde 5-9 gün, kışın yüksek nemli ortamlarda 30 güne kadar enfeksiyöz kalabilmektedir. Virüs 4°C'de 1 ay aktif durumda kalabilirken, 56°C'de 21 dakikada, 37°C'de 10 günde, 22°C'de 50 günde inaktif hale gelir. ^{62,63} Yemde 30 günden fazla yaşayabilir. PH 6.0 -9.0 arasında direnç

gösterir. ^{64,65} Virüs zarlı olduğu için kloroform, eter ve aseton gibi organik solventlere karşı dayanıksızdır ve %5'lik formalinde 1 dakikada inaktif hale gelir. Bunun yanında %0.5 sodyum klorür, %0.01 hidroklorik asit, %1 kalsiyum klorür, %1 fenol ve %10 Lugol's iodin'e de duyarlıdır. ^{58,62,65,66}

2.2.2. Tarihçe

Bovine Herpesvirüs 1 1886 yılından itibaren çoğunlukla sığır yetiştiriciliğinde ekonomik açıdan önemli kayıplara neden olan bir enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir. Hastalık sığırlarda sık görülen son derece bulaşıcı akut ve latent seyirli viral bir enfeksiyondur. ⁶⁷ *Bovine Herpesvirüs 1* ilk olarak 1841 yılında Almanya'da Buchner ve Trommsdorf tarafından "Blaschenaussschlag (kortikal veziküler ekzantem) olarak tanımlanmış ve o tarihte adlandırılmıştır. Daha sonra 1928 yılında Reisinger ve Reimann tarafından virüsün yapısı incelenmeye başlanmış ve hastalığın viral bir etiyojisi olduğunu bildirmişlerdir. ^{56,62} 1950'lerin başına kadar ineklerde IPV ve boğalarda IPB olarak tanımlanmıştır. 1954'de Kuzey Amerika'da meydana gelen salgın ile yüksek ateş (38.9-42.2°C), 24-48 saat içerisinde süt veriminde azalma, burundan muköz akıntı ile başlayan sonra da mukopurulent bir akıntıyla devam eden klinik tablo şekillenmiştir. Etkilenen hayvanlarda %3 'lük mortalite ve %7,6'lık morbidite belirlenmiştir ve ölen hayvanlarda hemorajik trakeitis ve bronşitis gözlenmiştir. Bu durumun viral bir etkenden olduğu düşünülerek rapor yazılmıştır. Bu rapor günümüzde de IBR olarak isimlendirilmiştir. ^{67,68} 1958 yılında ilk defa virüs izole edilerek antijenik yapısı incelenmiştir. Daha sonra virüs Herpesviridae ailesi altında sınıflandırılmıştır. ^{62,69}

Ülkemizde BoHV-1 varlığının araştırılması ilk kez 1971 yılında yapılmıştır. ⁷⁰ Türkiye'de sığırlarda IBR-IPV enfeksiyonu için yapılan çalışmalar, ilk olarak İnanlı Tarım İşletmesinden alınan 25 adet sığırdan %24 ve Karacabey Harasından alınan 75 adet sığır kan serumunda %29 IBR-IPV virüsüne karşı nötralizan antikorların varlığı

saptanmıştır. Türkiye'nin farklı bölgelerinde bulunan sığırlardan 1975'de alınan 1029 kan serumunun 561 tanesinde (%54.51), 1982'de Türkiye'nin farklı bölgelerinden alınan 487 adet sığır kan serumunun 233 ünde (%54.46) nötralizan antikorların bulunduğu görülmüştür. ^{71,72} İlk virüs izolasyonu ise 1987 yılında gerçekleştirilmiştir. ⁷³ Yapılan çalışmalar sonucunda, BoHV-1 seroprevalansı yıllara göre incelendiğinde; 1981 yılında %54.46, ¹⁷ %43.5¹⁸ 2013 yılında %72.88 ¹⁹ olarak belirlenmiştir.

2.2.3. Epidemiyoloji

Bovine Herpesvirüs-1 virüsüne bağlı hastalık, çeşitli ülkelerde hayvanların bulunduğu çevre koşullarına ve yaşam şartlarına bağlı olarak değişen prevalans ve insidense sahiptir. ⁷⁴ *Bovine Herpesvirüs 1* enfeksiyonu Almanya, ⁶⁵ Belçika, ⁷⁶ İtalya, ⁷⁷ İrlanda, ⁷⁸ İngiltere, ⁷⁹ Fransa, ⁸⁰ Hollanda, ⁸¹ Amerika, ⁸² Estonya, ⁸³ İran ⁸⁴ ve Türkiye'de de yüksek prevalansa sahiptir. ⁸⁵

Finlandiya, Avusturya, İsveç, Danimarka ve İtalya'nın Bolzano bölgesinde hastalığa karşı kontrol ve eradikasyon programları ile etkenin büyük ölçüde elimine edildiği bildirilmektedir. ^{86,87}

Enfeksiyonun bulaşması direkt veya indirekt şekilde gerçekleşir. Direkt bulaşmada enfekte hayvanla doğrudan temas, nasal eksudat, genital sıvılar, indirekt bulaşmada ise semen, kontamine ekipman, fötal sıvılar ve fötal dokular aracılığıyla gerçekleşmektedir. ^{88,89} *Bovine Herpesvirüs 1* diğer birçok etken gibi sperm hücrelerinden ziyade çoğunlukla seminal plazmada bulunmaktadır. ^{90,91,92} Virüs -196°C'de uzun süre aktif halde kalabildiği için BoHV-1 ile enfekte olan boğaların, doğal aşım, suni tohumlama ve embriyo transferi ile virüs duyarlı sürülere bulaşmaktadır. ⁹³ Yapılan bir çalışmada embriyo transferinde embriyoların yıkanması için kullanılan domuz pankreatik tripsini yerine rekombinant sığır tripsini kullanılmıştır. Bunun sonucunda BoHV-1 ile

enfekte embriyolarda dezenfektan etki gösterdiği ve enfeksiyonun önemli ölçüde önüne geçildiği bildirilmiştir.⁹⁴

Etkenin ana konakçıları sığırlardır. *Bovine Herpesvirüs 1* enfeksiyonundan etkilenen tüm hayvanlarda primer enfeksiyonu takiben ömür boyu latent enfeksiyon görülmektedir. Bu klinik bulguların yokluğunda ve saptanabilir serum antikorunun yokluğunda meydana gelebilmektedir. Kortikosteroid uygulaması enfeksiyonun tekrarlanmasına ve virüs salınımına sebep olabilmektedir. Doğal çıkarım stresi takiben meydana gelebilmektedir. Ancak latent ve aktivasyon mekanizması yeterince aydınlatılamamıştır. *Bovine Herpesvirüs 1* izolatları alt tiplerle ilişkisiz bir biçimde virulans bakımından farklıdır. Kapalı bir sürüye ya da yurtdışından ithal edilen hayvanların içerisine yeni hayvanlar konulduğu zaman, antikor taşıyan bu hayvanlar kabul edilmemelidirler, çünkü bu hayvanlar latent enfeksiyona sahiptirler. Seronegatif hayvanlar antikor yönünden tekrar tekrar kontrol edilmeli, tercihen kortikosteroid ile işleme tabi tutulmalı ve damızlık hayvanın girişine izin vermeden önce virüs çıkarımı yönünden örneklenmelidir.^{6,95-100}

Ülkemizde abort olgularında viral etiyolojinin araştırıldığı çalışmalarda BoHV-1 enfeksiyonunun önemi ortaya konmuştur.¹⁰¹⁻¹⁰³

2.2.4. Patogenez

Uterus mekanik olarak vulva, vestibular sfinkter ve servix tarafından bakteriyel ve viral kontaminasyondan korunur. Doğumdan hemen sonra bu mekanik bariyer etkinliğini kaybettiğinden uterus patojenik mikroorganizmalarla kontamine duruma gelir. Doğum sonrası süreçte bakterilerin büyük bir kısmı uterusun savunma mekanizması tarafından yok edilir. Fakat bazı durumlarda patojenler uterusu kalarak enfeksiyona neden olurlar.^{7,104}

Vücuda virüsün alınması solunum veya kontamine yem ile gerçekleşir. Virüs

solunum ile alınıp üst solunum yolu mukozasında çoğalır. Genital bulaşmada, BoHV-1 pozitif boğalarla çiftleştirme ve virüsle enfekte olan semen kullanılarak yapılan suni tohumlama rol oynamaktadır. ¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Lokal virüs çoğalması sonucunda respiratorik hastalık semptomları görülür. Üst solunum yollarındaki primer çoğalmadan sonra submukozadan lenf yolu ile monosit ve lökositler ile fötus, sindirim sistemi, merkezi sinir sistemi, meme gibi hedef organlara ve dokulara ulaşır. *Bovine Herpesvirüs 1* hedef hücreye yerleştikten sonra yeni projen virüslerin üretilmesine başlanır. ¹⁰⁷ Virüs yaklaşık 8 saat içerisinde hücre içinde serbest kalır ve diğer hücreleri enfekte etmeye başlar. Viral replikasyonun tam siklusu enfeksiyonu takiben 15-18 saat kadar sürmektedir. ^{108,109} *Bovine Herpesvirüs 1*'in kültüre edildiği Madin-Darby sığır böbrek (MDBK) hücrelerinde neden olduğu sitopatik etki; hücre yuvarlaklaşması ve intranükleer inklüzyon cisimciklerinin artışı ile meydana gelir. ⁵⁶ Üst solunum yolları mukozası ve submukozada lokal virüs çoğalması sınırlıdır. Enfeksiyöz püstüler vulvovaginitis virüsün vücuda alınması genital mukozadan oluşur. Virüsün çoğalması vulva, vagina, penis ve prepisyum mukozasında lokalizedir. Spermayı dondurarak saklamada bile virüsün enfekte etme özelliği devam ettiği için erkek sığırların suni tohumlama yönteminde BoHV-1 etkenini taşımamaları gerekmektedir. ⁵⁶

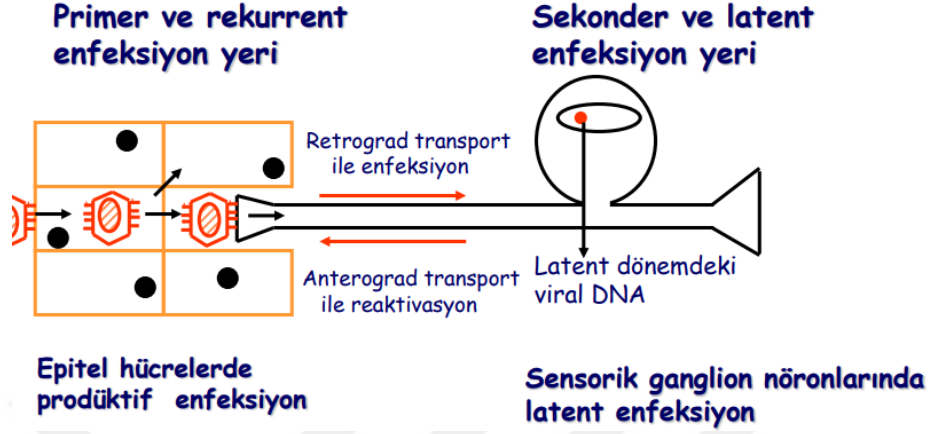
Bovine Herpesvirüs 1 viremiyi takiben maternal ve fötal bariyeri geçerek ölümcül fötal enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Virüsün ilk replikasyonu solunum sisteminde ya da gebe hayvanların vajinal mukozalarında olmaktadır. Virüs kanda lökositlerde taşınmakta ve böylece uterusu geçmektedir. ⁷⁴ Plasental villusların mezenşim ve endotelyumundaki enfeksiyon, fötusun ölümüne ve fötal dokularda yıkımlanmaya sebep olmaktadır. *Bovine Herpesvirüs 1*'in plasentadan fötusa geçişi tam olarak bilinmemektedir. Hepatik lezyonlar virüsün umbilical vena aracılığıyla plasentomdan fötusa kan yoluyla geldiğini düşündürmektedir. ¹¹⁰ Ayrıca virüs, plasental sirkülasyonu

da bozduğundan plasental dejenerasyon sonucu abortlar şekillenmektedir. Abortlar gebeliğin her döneminde şekillenir ve sıklıkla gebeliğin 5-8. aylarında görülmektedir. Abort vakası fötusun ölümünden sonra yaklaşık 3-5 gün içinde şekillenmektedir. ¹¹¹ Abort fötuslarda birçok iç organda lezyonlar görülmekte, karaciğer ve böbreklerde nekroz odakları izlenmektedir. ¹¹²

Fötal enfeksiyon, transplasental geçiş ile şekillenir. *Bovine Herpesvirüs 1* buzağılarda doğumun ardından 14. günden itibaren başta adrenal bez olmak üzere karaciğer, akciğer, böbrek, ince/kalın bağırsaklar, rumen/omazum, trake/larenks, abomazum, kalp, özafagus, timus ve lenf nodülleri gibi pek çok dokuda tespit edilebilmektedir. ¹¹³ *Bovine Herpesvirüs 1* ile enfekte dişi sığırlarda; vagina, vulva ve serviks mukozasında, erkek sığırlarda; penis ve prepiyum mukozalarında ödem ve veziküller şekillenir. Meydana gelen lezyonlar immün yanıtın oluşmasından sonra, ortamda sekonder etkenlerin bulunmadığı durumlarda kısa sürede ortadan kalkar. ¹¹⁴ Gebe sığırlarda BoHV-1'in solunum formunun 15-64 günlük inkübasyon periyodundan sonra veya modifiye canlının *Bovine Herpesvirüs 1* ile aşılması sonucu gebeliğin üçüncü döneminde abortlara neden olabilir. ⁷⁹ İntrauterin ölümlerin birçoğunda otoliz şekillenir ve 24-48 saat içerisinde abort şekillenir. ¹¹⁵

Virüsün kan-beyin bariyerini geçmesi halinde ensefalitis tablosu da ortaya çıkabilir. ^{56,65} Enfeksiyonda viremi genellikle kısa süreli olup, lökositlerde BoHV-1'i replikasyon yeteneğinin olup olmadığı henüz kesin değildir. ¹¹⁶

BoHV-1 Enfeksiyonunda latentlik mekanizması



Şekil 2.2. *Bovine Herpesvirüs* Patogenez ¹¹⁶

2.2.5. Klinik Bulgular

Bovine Herpesvirüs 1 genellikle sığırlarda, bulaşıcı, akut ve latent seyirli enfeksiyonlara yol açan viral patojendir BoHV-1 enfeksiyonunda klinik semptomların şiddetini virüsün suşu, enfeksiyon yolu, stres faktörleri, enfekte hayvanın yaşı, hayvanların bağışıklık durumu ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir. ¹⁰ Klinik bulgular çok farklı şekillerde gözlenmektedir. Bunlar; solunum formu, genital form, oküler form ve ensefalit form. ⁵⁸

Solunum formunda (IBR) yüksek ateş (41.5°C), anoreksi, öksürük, artan salivasyon, burun akıntısı, gözyaşı akıntısı ve solunum güçlüğü gibi semptomlar şekillenir. Göz ve burun akıntısı başlangıçta seröz karakterdedir, birkaç gün sonra mukopurulent bir hal alır. ^{10,118,119} Burun mukozası hiperemik ve bu bölgedeki lezyonlar püstüler nekrozdan hemorajik ve krem renkli difteroid membranla kaplı ülserli alanlara kadar değişmektedir. Bu tabakaların alt kısımları hiperemiktir. Bu yüzden bunlara kırmızı burun adı verilir. ⁵⁸

Oküler formda bir veya iki taraflı gözyaşı akıntısı ile seyreder. Semptomların bulunduğu hayvanlarda fotofobi gözlenir. Epiphora en karakteristik bulgulardan biridir. Kornea genellikle etkilenmez ancak sekonder bir enfeksiyon durumunda keratit ve korneal ülserasyon şekillenebilir. ^{10,58}

Genital formda dişi hayvanlarda IPV, erkeklerde IPB penis ve prepisyumda akut ya da kronik, irinli, kabarcıklı lezyonlara sebep olur. Seronegatif olan hayvanlarda BoHV-1 den kaynaklı solunum enfeksiyonları sonucu abort şekillenebilir. Doğal olarak şekillenen abort olguları gebeliğin 4 ila 8. ayları arasında şekillenir. ⁵⁶ Fakat deneysel çalışmalarda gebe düvelere parenteral olarak verilen virüsün 3 aydan önce embriyonik ölümleri şekillendirdiği görülmüştür. Abort olgularında plasentada değişiklik gözlenmezken, fötüste patolojik olgular olduğu bildirilmiştir. Plasentadan fötüse yayılma umbilikal ven aracılığıyla hematogen yolla şekillenir. Buda fötüs karaciğerinde multifokal nekroz odakları olarak görülür. ⁷⁹ Süt veriminde düşme, repeat breeding (döl tutmama) gibi problemler şekillenir. ^{55,74}

Ensefalit formu buzağılarda yaygın olmasına rağmen yetişkinlerde ender olarak rastlanır. ¹²⁰

2.2.6. Makroskobik Bulgular

Organların lümenleriyle karşılaştırıldığında farklı renk ve kokuda (mukoz, purulent, hemorajik) eksudata ek olarak uterus palpe edildiğinde kıvamında sertlik büyümeler mevcuttur. ¹²¹ Subklinik endometritiste eksudatta değişiklik görülmez. ^{28,122,123} Endometriyal sitoloji, ultrasonografi subklinik endometritis teşhisinde kullanılır. ^{28,121,124}

2.2.7. Mikroskobik Bulgular

Histopatolojik olarak endometritis tanımı; uterusu akut ve kronik yangı durumunda endometriyal epitelde dejenerasyon, yangısal hücre infiltrasyonu ve lenfosit

birikimi, vasküler konjesyon ve stromal ödem olarak tanımlanır. Yani yangının endometriyumla sınırlı kalarak, stratum spongiosum tabakasından daha derinde görülmediği bir durumdur. ^{26,125} Bu durumda endometriyal yangı; plazma hücrelerinin varlığı ve lenfositlerin bölgesel artışı, hücre yuvarlaklaşması, intranükleer inklüzyon cisimcikleri, farklı derecede hücre infiltrasyonu, yüzey epitelinde deskuamasyon, nekroz ve konjesyon ile karakterizedir. Hafif olgularda az sayıda lenfosit ve plazma hücre artışı şekillenirken, yaygın olmayan periglandular fibrozisın ardından iyileşme şekillenebilir. Şiddetli olgular da endometriyum dokusunun yerine fibröz dokunun artması ile karakterizedir. Sonrasında lökositosis şekillenir ve uterus dokusu yangı nedeniyle kalınlaşarak özelliğini kaybeder. Uterus bez dokusundaki bu dejenerasyon, uterus bezlerinin atrofisi ve glandular fibrozisle sonuçlanır. ¹²⁶

Histopatolojik değerlendirmelerde, tipik olarak iltihaplı infiltrat içeren plazma hücreleri lenfositler ve nadiren nötrofil ve eozinofil görülür. Endometritis olgularında plazma hücreleri en önemli bulgudur. ¹²⁷⁻¹³⁰ Kronik endometritisin teşhisini koymak için plazma hücrelerinin varlığı gereklidir çünkü lenfositlerin aksine normal endometriyumlar mevcuttur. ^{131,132} Plazma hücreleri dağınık ve yaygın odaklı olabilir ancak kolayca tanınabilir. Plazma hücreleri genellikle stromada periglandüler ve subepitelyal ve lenfoid küme çevresinde bulunur. ¹³¹⁻¹³²

Akut endometritis ve en sık doğum sonrası yada abort sonrası görülür. Akut endometritiste yoğun nötrofil varlığı görülür. Normal endometriyum, bir uçta çok sayıda kapillerden oluşan granülasyon dokusu ile değiştirilir. ^{130,132} Nötrofiller, ayrıca menstrual döngü esnasında da görülebilir. Bu yüzden nötrofil lenfositlerin varlığı akut endometriyum tanısı için yeterli değildir. Bazen eozinofil ve mikro apselerde görülebilir. Hemosiderin yüklü stromal hücreler ve histiyositler sıklıkla görülür. ^{129,131} Bazen

histiyositler büyük, belirgin olabilir ve bu hücre kümeleri plazma hücreleri ve lenfositlerle çevrili stromada bulunur. ^{130,133,134}

2.2.8. Tanı/ Ayırıcı Tanı

Bovine Herpesvirüs 1 enfeksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan çeşitli klinik ve laboratuvar teşhis yöntemleri bulunmaktadır. Akut herpesvirüs enfeksiyonlarını saptamak için klinik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Latent enfeksiyonları belirlemek için ise laboratuvar testler kullanılmaktadır. ^{119,135} *Bovine Herpesvirüs 1* enfeksiyonundan şüphelenilen durumlarda, özellikle yoğun stres dönemleri, rhinotracheitis, pnömoni semptomları ve abortların ortaya çıkması gibi tipik klinik belirtiler teşhise yardımcı olur. Coryza Gangrenosa Bovum, BVD-MD, Sığır Vebası, abort olayları, Brucellosis, Listeriosis, Vibriosis ile karışabilmektedir. Kesin tanı sadece laboratuvar testler kullanılarak yapılabilir. ⁶⁵

Laboratuvar teşhisi; virüsün hücre kültür izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), histopatoloji, İmmunohistokimya (IHC) ve İmmunofloresan (IF) boyama yöntemleri, Western blot, ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay), elektron mikroskop gibi çeşitli tanı yöntemleri kullanılarak yapılır. ^{56,58,62,118,119,135,136}

Histopatolojik uygulama için alınan doku örneklerinde, endometriyal biyopsi örneğinin muayenesiyle endometritisin kesin tanısı yapılabilir ve bu yöntemle hayvanın ilerleyen dönemdeki fertilitesi hakkında fikir yürütmek mümkündür. Ancak, pahalı olması, ekipman ve fazla zaman gerektirmesinin yanında fertiliteye zarar verme ihtimali olması nedeniyle biyopsi tekniği sahada oldukça az kullanılır. ⁵²

Ayrıca inekte biyopsinin tek bir noktadan alınması uterusun tamamı hakkında bilgi vermek için yeterli değildir ve bu yüzden farklı noktalardan üç ayrı örnek alınması önerilmektedir. Bu durumda fertilitenin olumsuz etkilendiğini bildiren araştırmalar mevcuttur. ⁵² Özellikle subklinik endometritislerde histopatolojik incelemelerde yaygın

asinkroninin ortaya konulabileceği ve tedaviye yön verilebileceği ortaya konulmuştur. ³⁶

Virüs tespiti için kullanılan materyaller, burun, geniz, konjunktiva, vaginal svaplar, plasenta, abort olmuş fötüs ve akut dönemde ise kandır. Virüs teşhisi için alınan numuneler mümkün olduğunca taze olmalı ve soğuk zincirde laboratuvara gönderilmelidir. ^{56,102} Serum ve süt örnekleri ELISA ve serum nötralizasyon testinde antikor tespiti için kullanılmaktadır. ⁷⁵ Latent enfekte olan hayvanlara yapılan kortizon uygulamaları, virüsün reaktivasyonuna sebep olabilir. Kortizon uygulamasından 2-12 gün sonra virüs saçılmaya başlar. ¹³⁵

2.2.9. Koruma ve Kontrol

Bovine Herpesvirüs 1 enfeksiyonlarında aşı kullanmanın amacı hastalığın önüne geçmek ve oluşacak ekonomik zararları en aza indirmektir. ¹¹⁹ Sığırlardaki BoHV-1 enfeksiyonlarına karşı günümüzde 4 çeşit aşı uygulanmaktadır. Bunlar; modifiye canlı virüs aşılar, inaktif aşılar, subunit aşılar ve marker aşılardır. ^{56,58,62,119} Bu aşılar latent enfekte hayvanlara karşı koruyucu etki sağlamaz ve aşının immunsupresif etkisinden dolayı genç hayvanlarda da aşı uygulaması sonrasında enfeksiyon oluşabilir. ^{119,137} Aşının bu etkileri nedeniyle genç hayvanlarda nasıl uygulanması gerektiği tartışmaya açıktır. ¹³⁷ Modifiye canlı aşılar 3 grupta incelenir. Parenteral aşılar fötal sığır böbrek doku kültüründen elde edilir. Bunun yanısıra 2 adet intranasal aşı mevcuttur. Bunlar; BoHV-1 mutant formunu içeren tavşan doku kültürü ya da sığır doku kültüründen elde edilmektedir. Modifiye canlı aşılar hızlı bir yanıt oluşturur ve uzun süreli lokal mukozal bağışıklık sağlar ama bu aşılar abortlara neden olmaktadır. ^{58,62} Bu yüzden aşılar gebe hayvanlarda kullanım için uygun değildir. Aşıların başka bir özelliği de latentlik geliştirip aşı virüsünün saçılımına neden olabilir. ⁵⁸ İnaktif aşılar modifiye canlı aşıların abort, latentlik ve immunsupresif etkilerinden dolayı geliştirilmiştir ve bundan dolayı gebe hayvanlarda kullanılabilir. Bu aşıların dezavantajı ise virüse maruz kalan hayvanlarda

latentliğin önüne geçememesidir. ^{58,62} Subunitte aşilar gB, gC ve gD gibi glikoproteinleri içerir. gD kökenli aşilar adjuvanlar ile birleştiği zaman hastalığı önlemede en etkili olan aşilardır. ⁵⁶ Marker aşilar ise doğal enfekte hayvanlar ile aşılı hayvanlar arasındaki ayırımı sağlayan bir veya daha fazla viral proteinin silinmesi esasına dayanır. Bu aşiların farklı tipleri mevcuttur. Bunlar; gE-canlı, gG-cansız, gC-canlı, gD-subunit ve gD-replication-incompenent gibi aşilardır. ⁵⁸



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma materyali

Çalışma materyalini 2018 yılı içerisinde Erzurum ilinde faaliyet gösteren mezbahalardan alınan uterus dokuları oluşturmaktadır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Makroskobik İnceleme

Çalışma için rutin kesimler sonrasında mezbahadaki 120 hayvanın uterus organ muayenesi yapıldı. Bu organların anatomik olarak corpus bölgesinden doku örnekleri toplandı. Alınan her bir örnek %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildi.

3.2.1.1. Dokuların İşlenmesi

Mezbahalardan kesim sonrasında alınan örnekler %10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde 24 saat bekletilip tespit edildi. Sonra küçültme ve trimleme işlemlerinin ardından, dokular kasetlere alındı. Kasetlerde bulunan örnekler 12 saat süre ile akan çeşme suyu altında yıkandı. Dokuların dehidrasyon ve şeffalendirme işlemleri için otomatik takip cihazı (Shandon Citadel 2000, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak cihaz programı 2'şer saat %70, %80, %90 ve %100'lük alkolde, 1 saat ksilol solüsyonlarında, 2'şer saat parafinde (56 °C) olacak şekilde ayarlandı. Bu işlemlerin cihazda sona ermesinin ardından bloklama işlemi gerçekleştirildi.

Bloklanmış olan dokulardan mikrotomda (Leica RM 2255, Almanya) 5 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitler histopatolojik inceleme için normal lamlara, immunfloresan inceleme için polilizinli lamlara alındı.

3.2.1.2. Hematoksilen-Eozin Boyama

Parafinin erimesi için lamlar 1 saat süre ile 56°C etüvde bekletildi. Sonrasında etüvden çıkarılan lamlar şalelerde sırayla ksilol I'de 5 dakika, ksilol II'de 5 dakika bekletildi. İşlem sonrasında derişik olarak hazırlanmış alkol serisinden sırasıyla %100-

%96-%80-%70-%60 3'er dk. bekletilerek geçirildi. 5 dk. distile suda bekletilerek Mayer Hematoksilen (Merck) solüsyonuna batırıldı ve 3 dk. bekletildi. Asit alkol ve çeşme suyu kullanılarak fazla boya uzaklaştırıldı. Daha sonra Eozin (Riedel Haen) solüsyonuna alındı 3dk. bekletildikten sonra bu sefer aksi yönde alkol serisinden sırasıyla %60- %70- %80- %96- %100 3'er dk. geçirilerek 10 dk. ksilole alındı ve entellan damlatıldıktan sonra lamelle kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Olympus BX51 (DP72 kamera ataçmanlı) marka ışık mikroskobunda incelendi.

3.2.1.3. İmmunfloresan Boyama

Dehidrasyon, şeffaflandırma ve parafinizasyon işlemlerinden sonra parafin doku blokları 4-5 mikron kalınlığında kesilerek polilizinli lamlara alındı. Parafinin eritilip uzaklaştırılması için lamlar preparat taşıma aparatına alınıp 1 saat süre ile 56°C etüvde bekletildi. İmmunfloresan boyama Expose Kit (Abcam: ab80436, İngiltere) üretici firmanın önerdiği şekilde yapıldı. Bu amaçla;

1. Ksilolde 15 er dk. (3 defa)
2. %100 etanolde 5 er dk. (2 defa)
3. %96 etanolde 5 er dk. (1-2 defa)
4. %90 etanolde 5 dk. (1 defa)
5. %80 etanolde 5 dk. (1 defa)
6. %70 etanolde 5 dk. (1 defa)
7. 5 dk. distile su ile yıkama
8. 10 dk. %3 lük hidrojen peroksit (300 ml distile su + 9 ml H₂O₂) solüsyonunda endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek amacıyla bekletildi.
9. 5dk. phosphate buffer solüsyonu (PBS) ile yıkama.
10. Mikrodalga fırında 15 dk (600 wat) sodyum sitrat solüsyonu (pH= 6.0) antijen retrieval aşaması için kaynamaya bırakıldı.

11. Solüsyondan çıkarmadan oda ısısında soğuması için 15 dk. bekletildi ve sonrasında 3 defa PBS ile yıkandı.
12. Lamlar üzerine dokuyu kapatacak oranda protein blok (Abcam: ab80436) damlatıldı ve 30-60 dakika nemlendirilmiş kap içerisinde bekletildi(Non spesifik antikor bağlanmasını bloke etmek için).
13. PBS solüsyonu ile bir defa yıkandı.
14. 1\250 oranında sulandırılan primer antikordan (aIBR16L12, BioX, 1/250) her lam üzerine mikropipet kullanarak 100µl eklendi, 37°C etüvde nemlendirilmiş kap içerisinde 1 saat inkübe edildi.
15. Bu işlem sonrasında Floresan boyama için 1\50 oranında sulandırılan immunfloresan sekonder antikor goat Anti- Rabbit IgG (FITC) (ab 6717) preparatlara damlatıldı ve karanlık ortamda 45 dk. bekletilip distile su ile yıkandı.
16. Yıkamayı takiben herbir preparata DAPI (ab104140) damlatılarak kapatma işlemi yapıldı.
17. Hazırlanan preparatlar (ZEISS Almanya) floresans ataçmanlı mikroskopta incelendi.

4. BULGULAR

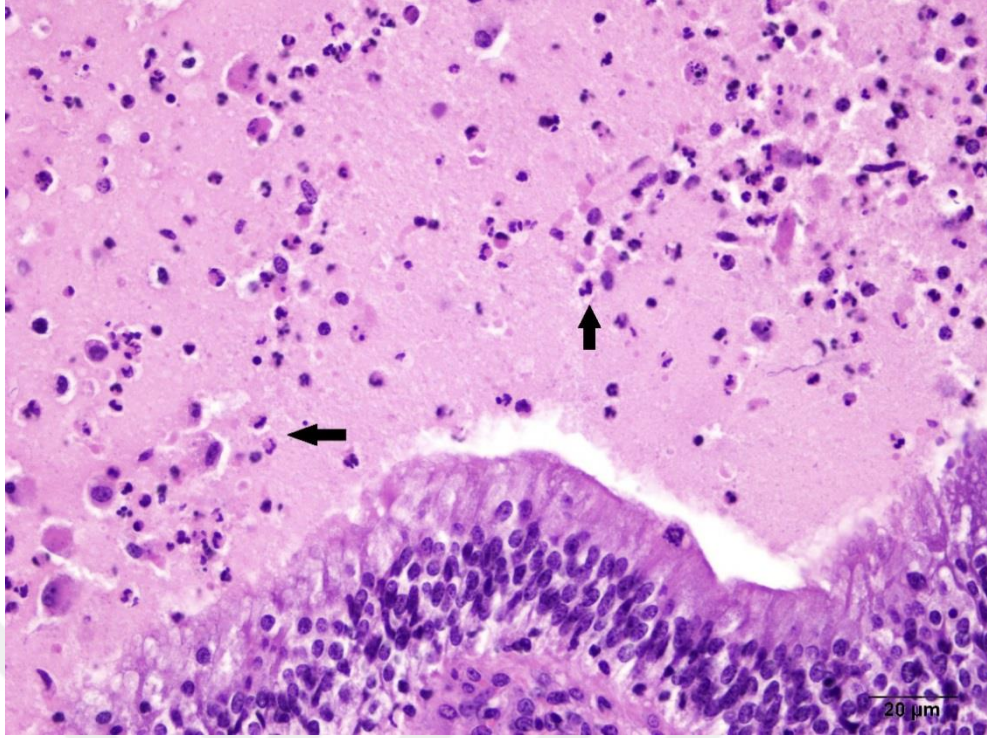
4.1. Makroskobik Bulgular

Hayvan kesimi takip edildikten sonra detaylı inceleme için sırayla organ serozası ve endometrium açılarak mukozalar palpasyon ve gözle muayene edilmiştir. Yapılan makroskobik inceleme esnasında bazı organlarda kıvam artışı (sertlik ve organlarda küçülme) tespit edildi. Yine yapılan muayenede lümenlerinde farklı renk (sarımsak renklerden yeşil ve kanlı içeriğe kadar değişen) ve kokuda içerikle karşılaşıldı. Ayrıca, lümende bezlerde kalınlaşma ve irili ufaklı farklı dağılım gösteren kistik yapılar gözlemlendi.

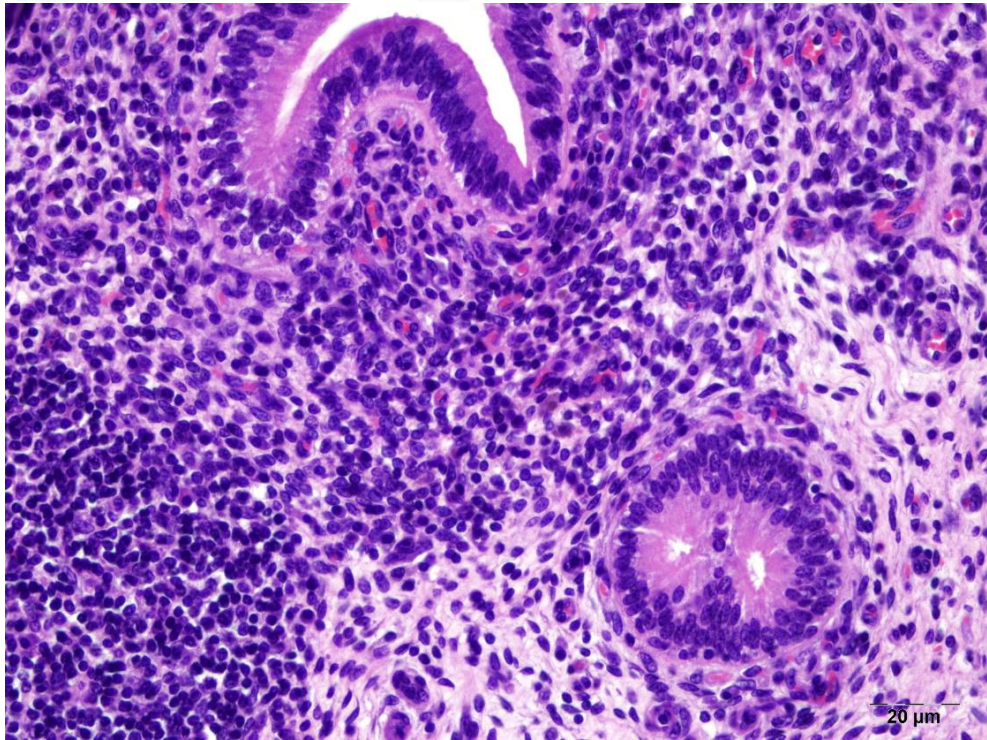
4.2. Mikroskobik Bulgular

Histopatolojik muayene sırasında alınan 120 örneğin 52' sinde farklı karakter ve şiddetlerde olmak üzere yaygın yangısal lezyonlara rastlandı. Yapılan histopatolojik incelemede lezyon gözlemlenen 52 dokunun 38' inde kronik endometritis 14 'ünde ise akut endometritis tanısı konmuştur. Akut olgularda submukozada ve lümende yoğun nötrofil lökosit (Şekil 4.1) lamina propria da deskuamasyon ve nekroz görüldü. Kronik olgularda ise yoğun bağ doku artışı (fibrosit-fibroblast), plazma hücresi, yaygın lenfosit (Şekil 4.3) ve bazı olgularda eozinofil lökosit varlığı gözlemlendi. Ayrıca, endometriyum bez epitellerinde ve epitel katmanlarda yoğun nekroz izlendi (Şekil 4.4).

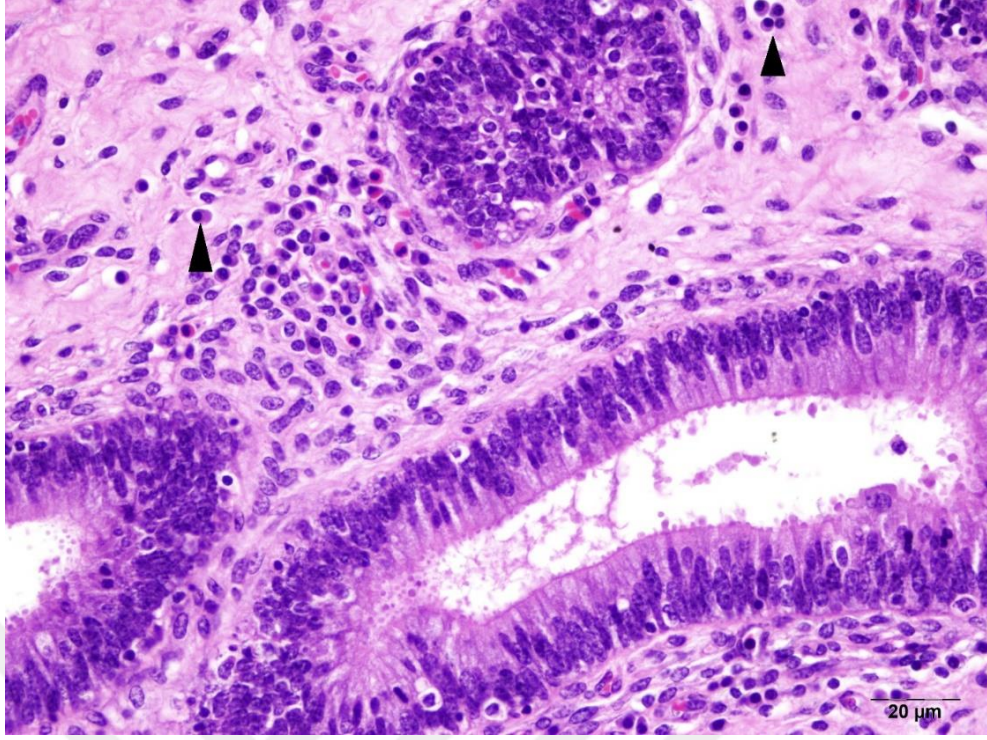
Bovine Herpesvirüs 1 pozitif örneklerin tamamı histopatolojik olarak kronik endometritis tanısı konulan örneklerde rastlandı. Pozitif olgularda uterus bez epitellerinde deskuamasyon, dejenerasyon bezlerin çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonları ile birlikte plazma hücre varlığı izlendi.



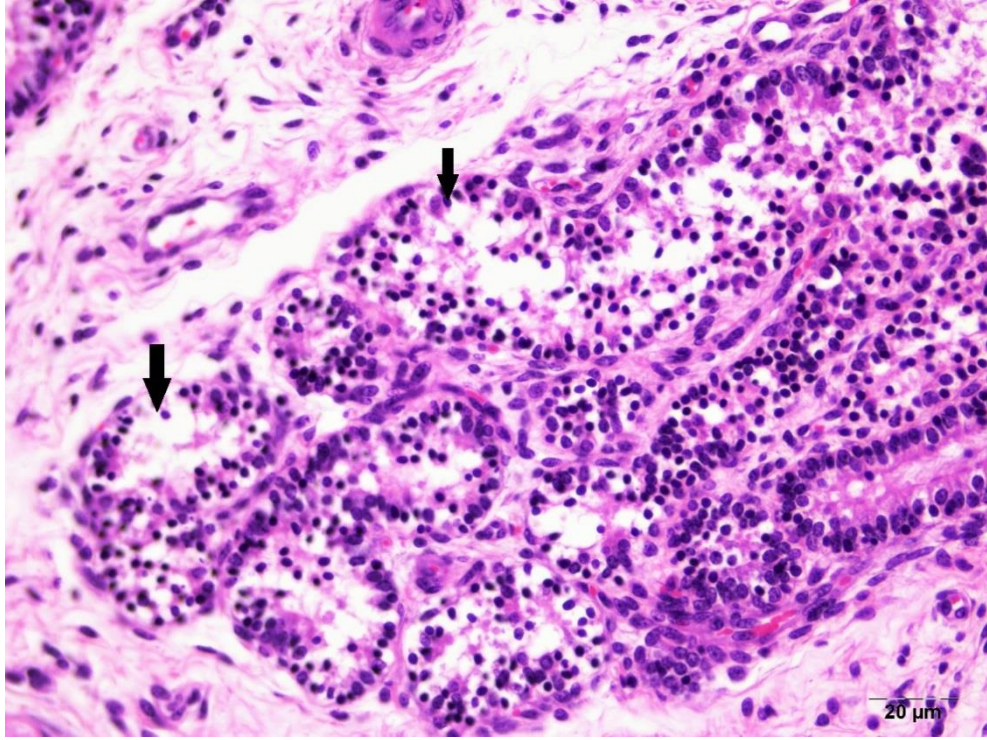
Şekil 4.1. Akut endometiritis, nötrofil lökosit eksudasyonu (oklar). Endometrium lümen. (H&E, 20 µm)



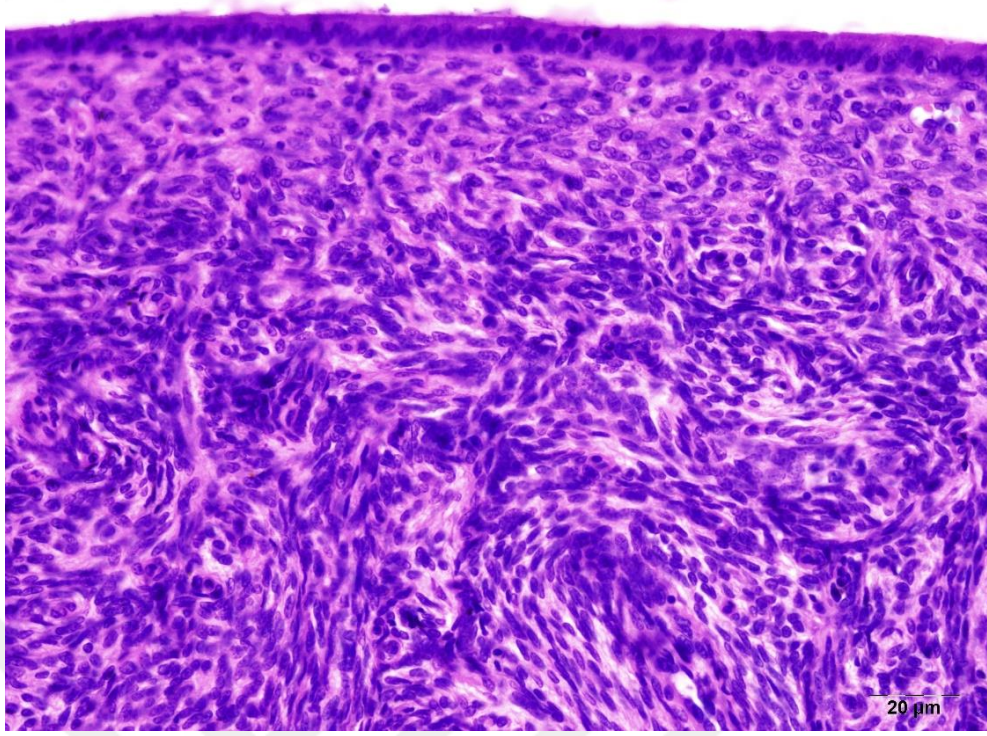
Şekil 4.2. Kronik endometiritis: endometriyumda diffuz mononükleer hücre infiltrasyonu. (H&E, 20 µm)



Şekil 4.3. Kronik endometritis: bezlerin çevresinde plazma hücreleri(ok başı). Endometrium. (H&E, 20 µm)



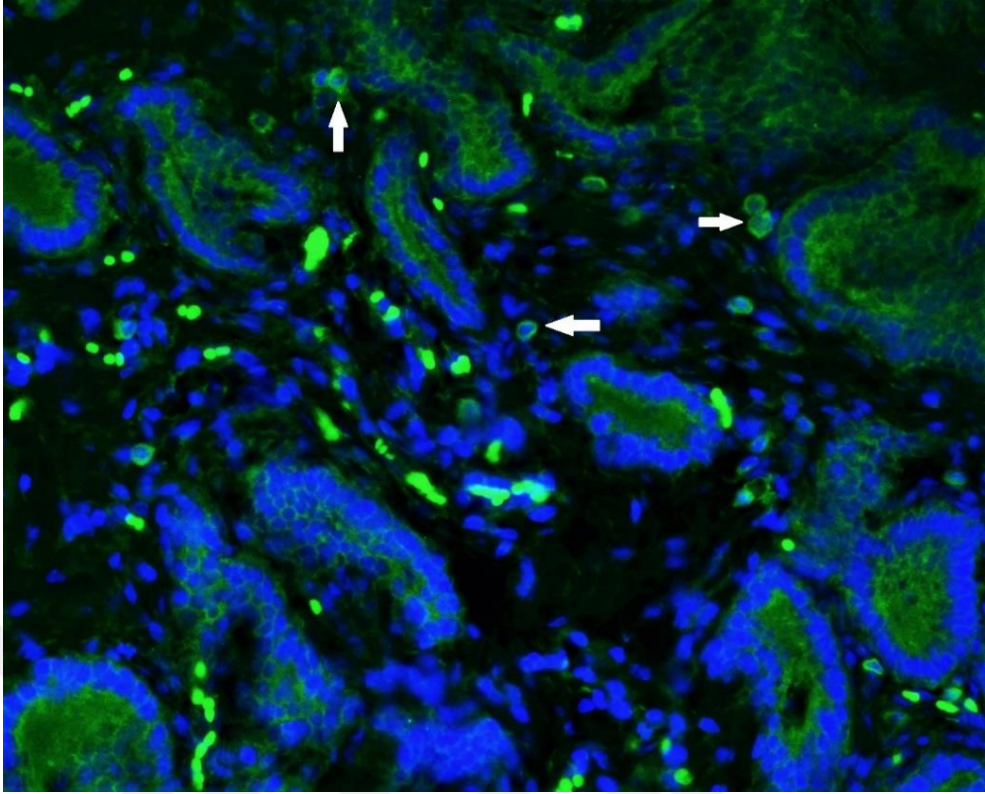
Şekil 4.4. Kronik endometritis: bez epitellerinde dejenerasyon, nekroz ve deskuamasyon (oklar). Endometrium. (H&E, 20 µm)



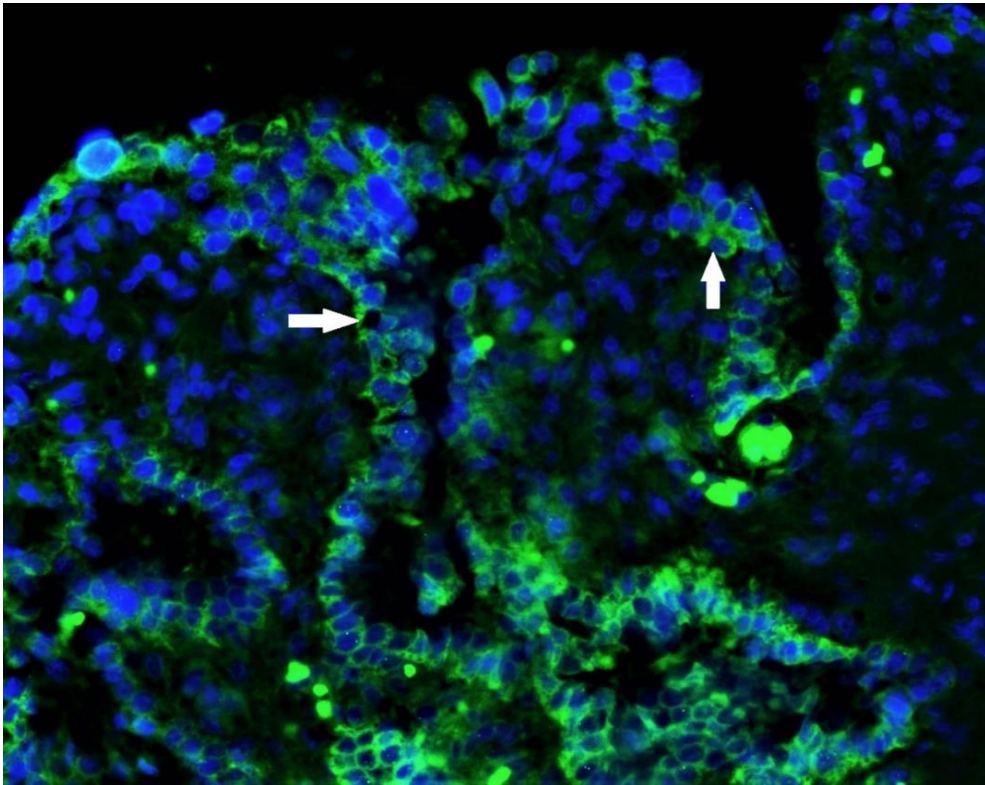
Şekil 4.5. Kronik endometiritis fibrozis: Fibroz bağdoku hücreleri. (H&E, 20 µm)

4.3. İmmunfloresan Boyama Sonuçları

Yapılan immunfloresan boyamada 6/120 oranında BoHV-1 pozitifliği tespit edilmiştir. Pozitif reaksiyonlar başta epitel hücreleri olmak üzere mononükleer hücrelerin stoplazmalarında gözlenmiştir (Şekil 4.6), (Şekil 4.7).



Şekil 4.6. Bez epitelleri çevresinde bulunan mononükleer hücrelerde (oklar) pozitiflik. Uterus endometrium. IF (FITC). 20 μ m



Şekil 4.7. Epitel hücrelerinde pozitiflik (oklar), Uterus endometrium. IF (FITC). 20 μ m

5. TARTIŞMA

Üreme sistemi hastalıkları yoğun araştırma ve önleme çalışmalarına rağmen sığır yetiştiriciliğinde ekonomik kayıplara neden olmaya devam etmektedir. Enfeksiyonun oluşmasında virüs ve bakteriler gibi canlı etkenler ile çevresel faktörler veya konakçıya bağlı stres faktörleri de rol oynamaktadır. Sığırlarda primer olarak üreme sisteminde hastalık oluşturan viral etkenler arasında BoHV, BVDV, Mavi dil, *Orthobunyavirüs* (Akabane) etkenleri sayılmaktadır. Bu etkenler arasında bulunan BoHV-1 viremiyi takiben maternal ve fütal bariyeri geçerek ölümcül fütal enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *Bovine Herpesvirüs 1* etkeni hastalık şekillendirdikten sonra genital veya solunum mukozasını innerve eden sinir gangliyonlarında latent olarak kalır ve immunsupresyon durumlarında enfekte hayvanlar virüsü saçmaya devam edebilirler. *Bovine Herpesvirüs 1*'in plasentadan fütusa geçişi tam olarak açıklanamamıştır. Virüsün primer konakçısı sığırlardır fakat, enfeksiyon diğer ruminantlarda da bilinmekte olup, türler arasında enfeksiyon nakli mümkündür.⁶

Sığırlarda infertilite ve döl verimindeki kayıplara neden olan BoHV-1 enfeksiyonu epidemiyolojisine yönelik birçok ülkede çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda, sığırlar için BoHV-1 seroprevalansı %4.7 ile %84.5 arasında değişen değerlerde bildirilmiştir.^{16,17} Süt ineklerindeki BoHV-1 kaynaklı hastalıkların yaklaşık %75'i laktasyon sürecinin ilk 30 günü içerisinde gerçekleştiği ve süt verimi yüksek olan ineklerin doğum zamanı %30 ila %50'si hastalıklardan etkilendiği bildirilmiştir.^{21,138,139}

Dünya'nın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda koyunlarda BoHV-1 seropozitifliği Minnesota'da %0.5, Kanada'da %10.8 ve Nijerya'da %2.9 olarak rapor edilmiştir.^{96,99,140} Benzer şekilde yapılan çalışmalarda Bulgaristan'da 199 adet kan örneğinde BoHV-1 seroprevalansın koyunlarda %2.4 ve keçilerde %3.4 olduğu bildirilmiştir.¹⁴² *Bovine Herpesvirüs 1*, Amerika Birleşik Devletleri, Zaire, İtalya,

Belçika, Hindistan gibi ülkelerde bulunan sığırlarda oldukça yaygın olduğu tespit edilmiştir. ^{76,77,141}

Türkiye’de ki sığırlarda da oldukça yaygın olduğu ve ekonomik kayıplara yol açan enfeksiyöz viral ajanlardan biri olduğu yapılan araştırmalar ile belirlenmiştir. ^{75,146} Kars da ki süt sığırlarında görülen abort vakalarında BoHV-1 enfeksiyonunun seroprevalansını %61.4 (86/140), Konya ilinde yaptıkları çalışmada abort vakaları görülen işletmeden alınan 450 kan örneğinde %72.88; Burdur bölgesinde ise abort olguları gözlenen bir süt sığırı işletmesinde %43.5 (40/92) oranında bulmuşlardır. ^{18,19,143}

Ülkemize komşu olan Suriye’de yapılan bir çalışmada %31.3 seropozitiflik, Irak’ta ise sığırlarda %4.7 oranında pozitiflik saptanmıştır. ^{16,144} İran’da ise IBR enfeksiyonunun prevalansı %35.6 olarak bildirilmiştir. ¹⁴⁵ Bu bulgular doğrultusunda BoHV-1 için pozitiflik oranlarının değişken olduğu görülmektedir.

Ülkemizde bildirilen oranlara göre sunulan çalışmada elde edilen %5’lik sonucun oldukça düşük olduğu dikkati çekmiştir. Ancak, bu durumun çalışmalarda örnekleme grubunun abort yapan hayvanlardan oluşması ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir. Ayrıca, materyalimizi mezbahada kesilen dişi sığırlar olması sebebi ile bölgedeki akut hastalıklar yerine kroniklerin yer alması virüsün latent durumda olduğu için düşük oranlarda tespit edilmesine neden olduğu düşünülmektedir.

Uterusta bulunan yangısal değişikliklerin tayini için akıntı muayenesi, vaginoskopi, vaginal sitoloji, ultrason gibi metodlar kullanılmaktadır. Ancak, uterusta gelişen yangısal değişiklikler hakkında ayrıntılı ve net bilgilere sahip olunması, güvenilirlik açısından histopatolojik muayenenin önemini diğer yöntemlerden daha etkili ve güvenilir kılmıştır. Bu metot canlı hayvanlarda uterusta oluşan yangısal reaksiyonların değerlendirilmesinde; biyopsi alınma zorunluluğu ve bunun gerek kanama riski gerekse

hayvanın kendi organ florası tarafından enfekte olması riski taşıması dolayısıyla tercih edilmemektedir.¹³⁶

Çalışmada elde edilen histopatolojik bulgular ışığında toplanan doku örneklerinde %52 oranında endometritis tanısı konulmuştur. Akut olgularda başta lümende bulunan eksudat olmak üzere submukozada yoğun nötrofil lökosit varlığı (Şekil 4.1) izlendi. Kronik olgularda ise submukozada yoğun mononükleer (lenfosit, histiyosit, makrofaj) hücre infiltrasyonları ile birlikte plazma hücre (Şekil 4.3), eozinofil varlığı ve bazı olgularda fibrozis (Şekil 4.5) şekillendiği dikkati çekmiştir. Ayrıca, özellikle kronik olgularda belirgin ve yaygın olmak üzere uterus bez epitelinde dejeneratif değişikliklere rastlandı (Şekil 4.4). Çalışmada elde edilen bulguların literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.^{130,132}

Sunulan çalışmada elde edilen yüksek endometritis oranlarının oluşmasında postpartum hayvan bakımı konusunda yeterli dikkat ve özenin gösterilmediğini akla getirmektedir. Doğu Anadolu Bölgesinde yetiştiricilik yapılan işletmelerde şartların yetersiz olduğu, hayvan hareketlerinin kontrolünün yetersiz yapıldığı, suni tohumlama ve doğum sonrası retensiyon sekondinarum oranlarının sık görüldüğü düşünülmektedir.

Retensiyon sekondinarumun endometritise neden olan faktörlerin başında geldiği ve retensiyon sekondinarum oluşan hayvanlarda endometritis yoğunluğunun normal hayvanlara göre 25 kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu yüzden retensiyon sekondinarum ile endometritis arasında önemli derecede paralellik bulunduğu bildirilmektedir.² Bir başka çalışmada retensiyon sekondinarum şekillenen hayvanlarda endometritis yoğunluğu %78.9 olarak belirlenmiştir.²

Günümüzde BoHV-1 enfeksiyonları teşhisi için virüs izolasyonu, Western Blot, PCR, dokudan floresan antikor tekniği, ELISA ile antijen belirleme ve immunperoksidaz boyama yöntemleri kullanılmaktadır.^{58,146,147} Yapılan bu çalışmada immunfloresan

boyamada 6/120 oranında BoHV-1 pozitifliği tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar hem pozitif örnek hemde pozitif reaksiyon lokalizasyonları açısından birebir uyumlu olduğu görülmüştür. Bununla birlikte floresan boyama yönteminin değerlendirme kolaylığı ve netliği açısından daha verimli bir metot olduğu değerlendirilmiştir. Pozitif örneklerin tamamı histopatolojik olarak kronik endometritis tanısı konulan örneklerde rastlanılmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada hayvancılık işletmelerinde önemli verim kayıplarına neden olan üreme sisteminde hastalık oluşumunda önemli rol alan BoHV-1 virüsünün yaygınlığını farklı teşhis metodları ile ortaya konulması amacıyla yapılmıştır.

Yapılan bu çalışmada immunfloresan boyamada etken varlığı %5 olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular ve literatür bilgileri ışığında bölgemizde gözlenen endometritis kaynaklı üreme sistemi sorunlarında BoHV-1 etkeninin de önemli rol aldığı düşünülmektedir.

Hayvancılık işletmelerinde koruyucu hekimlik sağlıklı hayvanların yetiştirilip yüksek verim elde edebilmek için oldukça önemlidir. Bu yüzden, hayvancılık işletmelerinin bulunduğu bölgelerdeki hastalıkların bilinmesi ve viral hastalıklar yönünden rutin aralıklarla kontrollerin yapılması büyük önem taşımaktadır. Viral hastalıkları kontrol altında tutmak ve yok etmek için enfeksiyöz etkenin tanısının yapılması ve epidemiyolojik durumunun araştırılması gerekmektedir. Bu amaçla geliştirilecek kontrol programları, sürü sağlığı ve hastalıklara bağlı şekillenen ekonomik kayıpların azaltılmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lewis GS. Uterine health and disorders. *J Dairy Sci*, 1997, 80: 984-994.
2. Han YK, Kim IH. Risk factors for retained placenta and the effect of retained placenta on the occurrence of postpartum diseases and subsequent reproductive performance in dairy cows. *J Vet*, 2005, 6: 53-59.
3. Kaneene JB, Miller R. Risk factors for metritis in michigan dairy cattle using herd- and cow-based modeling approaches. *Prev Vet Med*, 1995, 23: 183-200.
4. Pastoret PP, Thiry E, Brochier B, Derboven G, Vindevogel H. The role of latency in the epizootiology of infectious bovine rhinotracheitis. In: G. Wittmann Rosalind M. Gaskell, HJ Rziha (eds). *Latent herpes virüs in veterinary medicine*, Springer, Dordrecht, 1984: 211-227.
5. Sheldon IM, Williams EJ, Miller AN, Nash DM, Herath S. Uterine diseases in cattle after parturition. *Vet J*, 2008, 176, 115-121.
6. Yeşilbağ K, Bilge-Dağalp S. Koyunlarda bovine herpesvirüs -1 enfeksiyonunun seroprevalansı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 2006, 53, 141-143.
7. Youngquist RS, Shore MD. Postpartum uterine infections. In: R.S. Youngquist (eds) *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*, Saunders Company: Philadelphia, 1997: 335-340.
8. Roizman B, Desrosiers RC, Flenkenstein B, Lopez C, Minson AC, Studdert M J. The family herpesviridae. *Arch Virol*, 1992, 123:425-449.
9. Esslemont RJ, Peeler EJ. The scope for raising margins in dairy herds by improving fertility and health. *BR Vet J*, 1993, 149: 537-547.
10. Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MG, Studdert MJ. Herpesviridae. In: FA Murphy, EPJ Gibbs, MC Horzinek, MJ Studdert (eds). *Veterinary Virology*, 3 ed. Academic Press, 1999: 301-325.

11. Miller JM, Whetstone CA, Van Der Maaten MJ. Abortifacient property of bovine herpesvirüs type 1 isolates that represent three subtypes determined by restriction endonuclease analysis of viral DNA. *Am J Vet Res*, 1991, 52: 458–461.
12. Barnard BJH, Collett MG. Infectious Bovine Rhinotracheitis/Infectious Pustular Vulvovaginitis. In: Coetzer JAW, Thompson GR, Tustin RC (eds). *Infectious disease of livestock*. Oxford University Press, London. 1994: 932-941.
13. Tikoo SK, Campos M, Babiuk LA. Bovine herpesvirüs 1 (BHV-1) biology, pathogenesis, and control. *Adv Virüs Res*, 1995, 45: 191-223.
14. Engels M, Steck F, Wyler R, Comparison of the genomes of infectious bovine rhinotracheitis and infectious pustular vulvovaginitis virüs strains by restriction endonuclease analysis, *Arch Virol*, 1981, 67: 169–174.
15. Miller JM, Van der Maaten M.J. Experimentally induced infectious bovine rhinotracheitis virüs infection during early pregnancy: effect on the bovine corpus luteum and conceptus. *Am J Vet Res*, 1986, 47: 223–228.
16. Ahmed WA, Ameer AHA, Al-Rubba, Luma A. Preliminary investigation of IBR in buffaloe (*Bubalus bubalis*) and cattle (Cross Bred) in Baghdad/ Iraq. *Iosr-Jpbs*, 2015, 10: 75-78.
17. Patil SS, Prajapati A, Krishnamoorthy P, Desai GS, Reddy GBM, Suresh KP, Rahman H. Seroprevalence of infectious bovine rhinotracheitis in organized dairy farms of India. *Indian J Anim Res*, 2017, 51: 151-154.
18. Öztürk D, Kale M, Pehlivanoglu F. Evaluation for some bacterial and viral abortions of dairy cattle farms in Burdur district of Turkey. 2012, *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18: 255-258.

19. Avcı O, Yavru S. Investigation of bovine herpesvirüs-1, bovine viral diarrhoea virüs and bovine herpesvirüs-4 in a dairy herd with naturally infected in Konya. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 2013, 29: 82-86.
20. Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, Leblanc SJ. Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2010, 93: 5764-5771.
21. Vergara CF, Döpfer D, Cook NF, Nordlund KV, Mmcart JAA, Nydam DV, Oetzel GR. Risk factors for postpartum problems in dairy cows: explanatory and predictive modeling. *J Dairy Sci*, 2014, 97: 4127-4140.
22. Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schubrt HJ. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the reproductive tract in cattle. *Biol Reprod*, 2009, 81: 1025-1032.
23. Barański W, Łukasik K, Skarżyński D, Szachańska M, Zduńczyk S, Janowski T. Secretion of prostaglandins and leukotriens by endometrial cells in cows with subclinical and clinical endometritis. *Theriogenology*, 2013, 80: 766-772.
24. Prunner I, Wagener K, Pothmann H, Ehling-Schulz M, Drillich M. Risk factors for uterine diseases on small- and medium-sized dairy farms determined by clinical, bacteriological, and cytological examinations. *Theriogenology*, 2014, 82: 57-65.
25. Troedsson, MHT. Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*, 1999, 52: 461-471.
26. Bondurant, R.H. Inflammation in the bovine reproductive tract. *J Dairy Sci*, 1999, 82: 101-110.
27. Sheldon, IM, Dobson H. Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci*, 2004, 82-83: 295-306.
28. Sheldon IM, Lewis GS, Blanc SL, Gilbert RO, Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 2006, 65: 1516-1530.

29. Berchtold M. Uteruserkrankungen. In: E. Grunert, M. Berchtold (eds). *Fertilitätsstörungen beim weiblichen rind*. Verlag Paul Parey, Berlin And Hamburg, P. 1982: 258-286.
30. Smith BI, Donovan GA, Risco CA, Young CR, Stanker LH. Serum heptaglobin concentration in holstein dairy cattle with toxic puerperal metritis. *Vet Rec*, 1998, 142: 83-85.
31. Gilbert RO, Shin ST, Guard CL, Erb HN. Incidence of endometritis and effects of reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, 1988, 49: 251.
32. Gilbert RO. Uterine disease in the postpartum period. In: Proceedings Of the 15th *international congress on animal reproduction*, 2004, 66-73.
33. Kasimanickam R, Walton JS, Leslie KE, Foster RA, Duffield TF, Gartley CJ, Johnson WH. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 2004, 62: 9-23.
34. Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH. A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Can Vet J*, 2005, 46: 255-9.
35. Gilbert RO, Shin ST, Guard CL, Erb HN, Flajblat N. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, 2005, 64: 1879-1888.
36. Ergün, Y. Repeat breeder ineklerde subklinik endometritis rastlantılarının belirlenmesi ve intrauterin sagaltım girişimi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2000.

37. Leblanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2002, 85: 2237-2249.
38. Stolla R, De Kruif A. Subfertilite. In: Grunert E, De Kruif A (eds) *Fertiliteitsstorungen beim weiblichen Rind*. Parey Buchverlag, Berlin. 1999: 293-300.
39. Drillich M, Beetz O, Pftzner A, Sabın M, Sabın HJ, Kutzer P, Natterman H, Hauwieser W. Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2001, 84: 2010-2017.
40. Olson JD, Ball L, Mortimer RG, Farın PW, Adney WS, Huffman EM. Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained fetal membranes. *Am J Vet Res*, 1984, 45: 2251-2255.
41. Sheldon IM, Noakes DE. Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet Rec*, 1998, 142: 575-579.
42. Doğruer G, Güler M. İneklerde endometritisin tanısında klinik muayene, endometriyal sitoloji, biyopsi ve mikrobiyolojik muayene bulgularının karşılaştırılması. *Kocatepe Vet J*, 2010, 3:19-24.
43. Aslan S, Arbaiter K, Dıckıe MB. İnekte puerperal dönemde düzenli kontrollerin fertilitte üzerindeki etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 1995, 42: 307-315.
44. Murray RD, Allison JD, Gard RP. Bovine Endometritis: Comparative efficacy of alfaprostol and intrauterine therapies, and other factors influencing clinical success. *Vet Rec*, 1990, 127: 86-90.
45. Aslan S, Arbaiter K, Dıckıe MB. İnekte puerperal dönemde düzenli kontrollerin fertilitte üzerindeki etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 1995, 42: 307-315.

46. Drillich M, Raab D, Wittke M, Heuwieser W. Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes: a field trial. *Theriogenology*, 2005, 63: 1811-1823.
47. Lotthammer KH. Ursachen und maßnahmen beim primär nicht infectiösen genitalkatarrh des rindes. *Pract Tierarzt Coll Vet*, 1984, 15: 79-85.
48. Tenhagen BA, Heuwieser W. Comparison of a conventional reproductive management program based on rectal palpation and uterine treatment of endometritis with a strategic prostaglandin F2 α program. *J Am Vet Med Assoc*, 1999, 46: 167-176.
49. Bisping W, Bostedt H. Uteruserkrankungen. In: E. Grunert, A. De Kruif (eds). *Fertilitätsstörungen Beim Weiblichen Rind*. Parey Buchverlag, Berlin, 1999: 231-254.
50. Noakes DE. The Puerperium And The Care Of The Newborn. In: DE Noakes, TJ Parkinson, GCW England, Saunders Company (eds). *Arthur's Veterinary Reproduction And Obstetrics*, 8th. Philadelphia, 2001: 189-202.
51. Földi J, Kulcsar M, Pecsí A, Huyghebaert B, Desa C, Lohuis JACM, Cox P, Huszenicza, G. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Anim Reprod Sci*, 2006, 96: 265-281.
52. Bonnett BN, Martin SW, Meek AH. Associations of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows. *Prev Vet Med*, 1993, 15: 205-220.
53. Troedsson MHT. Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*, 1999, 52: 461-471.

54. Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, Pellett PE, Roizman B, Studdert MJ, Thiry E. The order herpesvirales. *Arch Virol*, 2009, 154:171-177.
55. Robinson KE, Meers J, Gravel JL, McCarthy FM, Mahony TJ. The essential and non-essential genes of bovine herpesvirus 1. *J Gen Virol*, 2008, 89: 2851-2863.
56. Muylkens B, Thiry J, Kirten P, Schynts F, Thiry F. Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Am J Vet Res*, 2007, 38: 181-209.
57. Structure of the Herpes Virion <https://tr.clipartlogo.com/istock/herpes-virus-structure-690463.html>. 22 Eylül 2019.
58. Nandi S, Kumar M, Manohar M, Chauhan RS. Bovine herpesvirus infections in cattle. Cambridge University press. *Anim Health Res Rev*, 2009, 10: 85-98.
59. Varela A, Holz C, Cibulski S, Teixeira T, Antunes D, Franco A, Roehe L, Oliveira M, Campos F, Dezen D. Neutralizing antibodies to bovine herpesvirus types 1(BoHV-1) and (BoHV-5) and subtypes. *Vet Microbiol*, 2010, 142: 254-260.
60. D' Arce RCF, Silva TC, Franco AC, Spilki F, Roehe PM, Arns CW. Restriction endonuclease and monoclonal antibody analysis of Brazilian isolates of bovine herpesviruses types 1 and 5. *Vet Microbiol*, 2002, 88: 315-324.
61. Spilki FR, Esteves PA, Lima MD, Franco AC, Chiminazzo C, Flores EF, Weiblen R, Driemeier D, Roehe PM. Comparative pathogenicity of bovine herpesvirus 1 (BoHV-1) subtypes 1 (BoHV1.1) and 2a (BoHV-2 a). *Pesqui Vet Bras*, 2004, 24: 43-49.
62. Biswas S, Bandyopadhyay S, Dimri U, H. Patra P. Bovine herpesvirus-1 (BHV-1) are emerging concern in livestock: a revisit to its biology, epidemiology, diagnosis and prophylaxis. *Vet Q*, 2013, 33: 68-81.

63. Gibbs EPJ, Rweyemamu MM. Bovine herpesviruses. Part I. Bovine herpesvirüs 1. *Vet Bull*, 1977, 47: 317–425.
64. Muylkens B, Meurens F, Schynts F. Biological characterization of bovine herpesvirüs 1 recombinants possessing the vaccine glycoprotein e negative phenotype. *Vet Microbiol*, 2006, 137: 283-291.
65. Straub OC. Infectious Bovine Rhinotracheitis Virüs. In: Dinter Z, Morein B. (eds). Virüs infections of ruminants, 1st ed. Amsterdam, Elsevier Sci Publishers, 1990: 71-108.
66. Griffin TP, Howells WV, Crandell RA, Maurer FD. Stability of the virüs of infectious bovine rhinotracheitis. *Am J Vet Res*, 1958, 19: 990–992.
67. Siebert S, Auer S, Heinen E. Marker vaccines-new oportunitres for IBR control pan 1 BHV-1 infections. *Tierarztl Uinsehau*, 1995, 50: 530–533.
68. Graham DA. Bovine herpes virüs-1 (BoHV-1) in cattle—a review with emphasis on reproductive impacts and the emergence of infection in Ireland and the United Kingdom. *Ir Vet J*, 2013, 66: 15.
69. Schroeder RJ, Moys MD. An acute respiratory infection of dairy cattle, *J Am Vet Med Assoc*, 1954, 125: 471–472.
70. Erhan M, Onar B, Csontos L, Hopkins IG. Serological survey on some virüs and bedsonia disease of cattede, sheep and horse. *Pendik Vet Kont Araş Enst Der*, 1971, 4: 55-58.
71. Akça Y. Türkiye’de sığır ve koyunlarda infectious bovine rhinotracheitis-infectious pustular vulvovaginitis üzerine serolojik araştırmalar. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Viroloji ABD. Doktora Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, 1981.
72. Gürtürk S, Finci E, Burgu İ. Yurdumuz sığırlarında enfeksiyöz rhinotracheitis (IBR) üzerinde araştırmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 1975, 22: 104-111.

73. Burgu I, Akça Y. First isolation of IBA virüs in Turkey. *Trop Amm Hlth Prod*, 1987, 19: 56.
74. Ackermann M, Engels M. Pro and contra IBR- eradication. *Vet Microbiol*, 2006, 113: 293-302.
75. Bilge S. Kan ve süt serumlarında IBR/IPV antikorlarının notralizasyon testi ile saptanması ve süt örneklerinden virüs izolasyonu. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 1998, 45: 313–321.
76. Boelaert F, Biront P, Soumare M, Dispas E, Vanopdenbosch JP, Vermeersch A, Raskin J, Dufey D, Berkvens P, Kerkhofs P. Prevalence of bovine herpesvirüs-1 in the belgian cattle population. *Prev Vet Med*, 2000, 45: 285-295.
77. Castrucci G, Frigeri F, Salvatori D, Martin WB, Ferrari M, Tagliati S, Cuter V. Serological survey of herpesvirüs 1 infection in selected dairy herds in northern and central italy. *Comp. Immun. Microbiol and Infect Dis*, 1997, 20: 315-317.
78. Cowley DJB, Graham DA, Guelbenzu M, Doherty ML, More SJ, 2014: Aspects of bovine herpesvirüs 1 and bovine viral diarrhoea virüs herd-level seroprevalence and vaccination in dairy and beef herds in Northern Ireland. *Acta Vet Scand*, 67: 1-5.
79. Crook T, Benavides J, Russell G, Gilray J, Maley M, Willoughby K. Bovine Herpesvirüs 1 abortion: current prevalence in The United Kingdom and evidence of hematogenous spread within the fetus in natural cases. *J Vet Diag Invest*, 2012, 24: 662–670.
80. Gay E, Barnouin J. A nation-wide epidemiological study of acute bovine respiratory disease in France. *Prev Vet Med*, 2009, 89: 265-271.
81. Hartman A, Wuijckhuise L van, Frankena K, Franken P, Wever P, Wit J. de, Kramps J. Within-herd BHV-1 prevalence prediction from an ELISA on bulk milk. *Vet Rec*, 1997, 140: 484-485.

82. Kirkbride CA. Viral agents and associated lesions detected in a 10-year study of bovine abortions and stillbirths. *Vet Diagn Invest*, 1992, 4: 374-9.
83. Raaperi K, Orro T, Viltrop A. Epidemiology and control of bovine herpesvirüs 1 infection in Europe. *Vet J*, 2013, 249-56.
84. Roshtkhari Fatemeh & Gholamreza Mohammadi & Ashraf Mayameei. Serological evaluation of relationship between viral pathogens (BHV-1, BVDV, BRSV, PI-3V, and Adeno3) and dairy calf pneumonia by indirect ELISA. *Trop Anim Health Prod*, 2012, 44:1105–1110.
85. Yesilbag K, Bilge-Dagalp S, Okur-Gumusova S, Gungor B. Studies on herpesvirüs infections of goats in Turkey: prevalence of antibodies to bovine herpesvirüs 1. *Rev Med Vet*, 2003, 154: 772-774.
86. Castrucci G, Martin WB, Frigeri F, Ferrari M, Sardonini Q, Cassai E, LO Dico, Rotola A, Angelini R. Vaccination of calves against bovine herpesvirüs-1 assessment of the protective value of eight vaccines. *Comp Immun Microbiol and Infect*, 2002, 25: 29-41.
87. Scahaw EU. (2000). Report on BoHV-1 marker vaccines and the accompanying diagnostic tests, <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scah/out49-en.pdf>. 20 Eylül 2019.
88. Van Engelenburg FA, Van Schie FW, Rijsewijk FA, Van Oirschot JT. Excretion of bovine herpesvirüs 1 in semen is detected much longer by pcr than virüs isolation *J Clin Microbiol*, 1995, 33: 308-312.
89. Van Schaik G, Schukken Yh, Nielen M, Dijkhuizen Aa, Benedictus G. Risk factors for introduction of bhv-1 into bhv1- free dutch dairy farms: A case-control study. *Vet Q*, 2001, 23: 71-76.

90. Amin AS, Hamdy MER, İbrahim AK. Detection of brucella melitensis in semen using the polymerase chain reaction assay. *Vet Microbiol*, 2001, 83: 37-44.
91. Van Engelenburg FA, Maes RK, Van Oirschot J.T, Rijsewijk F.A. Development of a rapid and sensitive polymerase chain reaction assay for detection of bovine herpesvirüs type 1 in bovine semen. *J Clin Microbiol*, 1993, 31: 3129-3135.
92. Van Oirschot JT. Bovine Herpesvirüs 1 in semen of bulls and the risk of transmission: Abrief Review. *Vet Q*, 1995, 17: 29-33.
93. Homan EJ, Easterday BC. Isolation of bovine herpesvirüs-1 from trigeminal ganglia of clinically normal cattle. *Am J Vet Res*, 1980, 41: 1212.
94. Bielanski A, Algire J, Lalonde A, Garceac A. Prevention of bovine herpesvirüs- 1 transmission by the transfer of embryos disinfected with recombinant bovine trypsin. *Theriogenology*, 2013, 80: 1104-1108.
95. Brako EE, Fulton RW, Nicholson SS, Amborski GF. Prevalence of bovine herpesvirüs 1,bovine viral diarrhea, parainfluenza 3, goat respiratory syncytial, bovine leukemia and blue tongue viral antibodies in sheep. *Am J Vet Res*, 1984, 45: 813-816.
96. Goyal SM, Khan MA, Mcpherson SW, Robinson RA, Boylan WJ. Prevalance of antibodies to seven virüses in a flock of ewes in minnesota. *Am J Vet Res*, 1988, 49: 464-467.
97. Lehmkul HD, Cutlip RC, Bolin, SR, Brogden KA. Seroepidemiologic survey for antibodies to selected virüses in respiratory tract of lambs. *Am J Vet Res*, 1985, 46: 2601-2604.
98. Six A, Banks M, Engels M, Bascunana C, Ackermann M. Latency and reactivation of bovine herpesvirüs -1 (BHV-1) in goats and of caprine herpesvirüs-1 (Cahv-1) in calves. *Archives Of Virology*, 2001, 146: 1325-1335.

99. Taylor WP, Okeke ANC, Shidali NN. Prevalence of bovine viral diarrhoea and infectious bovine rhinotracheitis antibodies in Nigerian sheep and goats. *Trop Anim Health Prod*, 1977, 9: 171-175.
100. Wafula JS, Mushi EZ, Wamwayi H. Reaction of goats to infection with infectious bovine rhinotracheitis virus. *Res Vet Sci*, 1985, 39: 84-86.
101. Alkan F, Özkul A, Bilge-Dağalp S, Et Al. Virological and serological studies on the role of PI-3 [parainfluenza 3] virus, BRSV [bovine respiratory syncytial virus], BVDV [bovine viral diarrhoea virus] and BHV-1 [bovine herpesvirus 1] on respiratory infections of cattle. I. The detection of etiological agents by direct immunofluorescence technique. *Dtsch Tierärztl Wochenschr*, 2000, 107: 193-195.
102. Çabalar M, Akca Y. Fertilité problemli ineklerde enfeksiyöz bovine rhinotracheitis enfeksiyöz pustular vulvovaginitis (IBR-IPV) Virüs İzolasyonu ve Seroepidemiolojisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 1994, 41: 337-349.
103. Gençay A, Dağalp SB, Şahna KC, Pınar D, Başaran Z. Kayseri bölgesindeki sığırlarda bovine herpesvirüs tip 1 (bhv-1) enfeksiyonunun seroprevalansı. *F Ü Sağ Bil Vet Derg*, 2009, 23: 47 – 52.
104. Parkinson J, Everett RD. Alphaherpesvirüs proteins related to herpes simplex virüs type 1 ICP0 affect cellular structures and proteins [In Process Citation] *J Virol*, 2000, 74: 10006-10017.
105. Kupferschmied HU, Kihm U, Bachmann P, Müller KH, Ackermann M. Transmission of IBR/IPV virüs in bovine semen: A case report. *Theriogenology*, 1986, 25: 439-443.
106. Wrathall AE, Simmons HA, Van Soom A. Evaluation of risks of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilisation with virüs-infected semen. *Theriogenology*, 2006, 65: 247–274.

107. Hanon E, Vanderplasschen A, Lyaku S, Keil G, Denis M, Pastoret PP. Inactivated Bovine herpesvirüs 1 induces apoptotic cell death of mitogen –stimulated bovine peripheral blood mononuclear cells. *J Virol*, 1996, 70: 4116–4120.
108. Babiuk LA, Tikoo SK. Immunology of bovine herpesvirüs 1 infection, *Vet Microbiol*, 1996, 53: 31–42.
109. Meurens F, Schynts F, Keil GM, Muylkens B, Vanderplasschen A, Gallego P, Thiry E, Superinfection prevents recombination of the alphaherpesvirüs bovine herpesvirüs 1. *J Virol*, 2004, 78: 3872-3879.
110. Smith KC. Herpesviral abortion in domestic animals. *Vet J*, 1997, 153: 253-268.
111. Schlafer DH, Miller RB. Female genital system. In: Maxie, MG. (eds). *Jubb Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2007, 429-564.
112. Kirkbride CA. Laboratory Examination of Livestock abortion, Iowa State University Press, Ames, IA. 1990.
113. Moeller RB JR, Adaska J, Reynolds J, Blanchard PC. Systemic bovine herpesvirüs 1 infections in neonatal dairy calves. *J Vet Diagn Invest*, 2013, 25: 136-141.
114. Wentink GH, Van Oirschot JT, Verhoeff J. Risk of infection with Bovine Herpesvirüs 1 (Bhv1) a review. *Vet Q*, 1993, 15: 30-33.
115. Kennedy PC, Richards WPC. The pathology of abortion caused by the virüs of infectious bovine rhinotracheitis. *Pathol Vet*, 1964, 1: 7–17.
116. Gençay A, Dağalp S B, Gahna KC. Kayseri Bölgesindeki sığırlarda bovine herpesvirüs tip 1 (bhv-1) enfeksiyonunun seroprevalansı. *F Ü Sağ Bil Vet Derg*, 2009, 23: 47 – 52.

117. Akça Y, Alkan F, Özkul A, Bilge-Dağalp S, Karaoğlu, Oğuzoğlu MT. Viral enfeksiyonlarda patogenez [https://acikders.ankara.edu.tr /pluginfile.php/10190/mod_resource/content/0/4.Hafta%20Viroloji%20I.pdf](https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/10190/mod_resource/content/0/4.Hafta%20Viroloji%20I.pdf). 11 Ekim 2019.
118. Rola J, Larska M, Polak MP. Detection of bovine herpesvirüs 1 from an outbreak of infectious bovine rhinotracheitis. *B Vet I Pulawy*, 2005, 49: 267.
119. Turin L, Russo S, Poli G. Bohv-1: New molecular approaches to control a common and widespread infection. *Trends Mol Med*, 1999, 5: 261-284.
120. Maxie MG, Dolan TT, Jura WG, Tabel H, Flowers MJ. A comparative study of the disease incattle caused by *Theileria parva* or *T. Lawrencei*: II.Hematology, clinical chemistry, coagulationstudies and complement. *Vet Parasitol*, 1982, 10: 1-19.
121. Polat B, Cengiz M, Cannazik O, Colak A, Oruç E, Altun S, Salar S, Baştan A. Endometrial echotexture variables in postpartum cows with subclinical endometritis. *Anim Reprod Sci*, 2015, 15: 50-55.
122. Pottera TJ, Guitian J, Wick JF, Gordonb PJ, Sherldon IM. Risk factors for clinical endometritis in postpartum dairy cattle. *Theriogenology*, 2010, 74: 127-134.
123. Singh J, Singla P, Dhaliwal G, Kumar A, Banga HS. Histomorphological alterations in uterus of repeat breeding cows with subclinical endoetritis following e. coli lipopolysaccharide and autologous serum therapy. *Anim Reprod Sci*, 2008, 78: 710-713.
124. Knutt B, Kupfer U, Busato A. reproductive efficiency of cows with endometritis after treatment with intrauterine infusions or prostaglsndin injections, or no treatment. *J Vet Med A*, 2000, 47: 609-615.

125. Bonnett BN, Miller RB, Etherington WG, Martin SW, Johnson WH. Endometrial biopsy in holstein-friesian dairy cows- 1. technique, histological criteria and results. *Can J Vet Med*, 1991, 55: 155-161.
126. Bretzlaff, K. Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow. *Vet Clin N Am Food Anim Pract*, 1987, 3: 593–607.
127. Buckley CH, Fox H. *Biopsy Pathology Of The Endometrium*. 2nd ed. London, Arnold, 2002.
128. Dallenbach-Hellweg G. *Histopathology Of The Endometrium*, 4th ed. New York, Springer Verlag, 1987.
129. Rotterdam H. *Chronic Endometritis*. A Clinicopathologic Study. *Pathol Annu* 1978, 13: 209– 231.
130. Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ. Benign Diseases Of The Endometrium. In: Kurman RJ (eds). *Blaustein's Pathology Of The Female Genital Tract*. 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002: 421–466.
131. Cadena D, Cavanzo FJ, Leone CL, Taylor HB. Chronic endometritis. a comparative clinicopathologic study. *Obstet Gynecol*, 1973, 41: 733–738.
132. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic Endometritis morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol*, 1981, 58: 176–184.
133. Ladefoged C, Lorentzen M. Xanthogranulomatous inflammation of the female genital tract. *Histopathology*, 1988, 13: 541–551.
134. Shintaku M, Sasaki M, Baba Y. Ceroid-containing histiocytic granuloma of the endometrium. *Histopathology*, 1991, 18: 169–172.
135. Kaashoek MJ, Rijsewijk FA, Van Oirschot JT. Persistence of antibodies against bovine herpesvirus 1 and virus reactivation two to three years after infection. *Vet Microbiol*, 1996, 86: 56-68.

136. Ros C, Belak S. Studies of genetic relationships between bovine, caprine, cervine, and rangiferine alphaherpesviruses and improved molecular methods for virus detection and identification. *J Clin Microbio*, 1999, 37: 1247–1253.
137. Jones C, Chowdhury S. A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (bvh-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved vaccines. *Anim Health Res Rev*, 2007, 8: 187–205.
138. Leblanc S, Lissemore JKD, Kelton DF, Duffield TF, Leslie KE. Major advances in disease prevention in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 2006, 89: 1267–1279.
139. Leblanc S. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J Reprod Dev*, 2010, 56: 29–35.
140. Elazhary M, Silim A, Dea S. Prevalence of antibodies to bovine respiratory syncytial virus, bovine viral diarrhoea virus, bovine herpesvirus-1 and bovine parainfluenza-3 virus in sheep and goats in Quebec. *Am J Vet Res*, 1984, 45: 1660-1662.
141. Rajkhowa SC, Rajkhowa H, Rahman KMB. Seroprevalence of infectious bovine rhinotracheitis in mithun in India. *Rev Sci Tech*, 2004, 23: 821-829.
142. Rusenova N, Bochev I, 2009: Comparison of the seroprevalence against some respiratory viruses in mixed sheep-goat herds in two regions of Bulgaria. *Trakia J of Sci*, 7: 58-62.
143. Yıldırım Y, Yılmaz V, Kalaycıoğlu At, Bilge Dağalp S, Farajı Majarashın AR, Çelebi Ö, Akça D. An investigation of a possible involvement of bvdv, bhv-1 and bhv-4 infections in abortion of dairy cattle in Kars district of Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2011, 17: 879-883.
144. Giangaspero M, Vacirca G, Vanopdenbosch E, Blandeel H. Epidemiological survey on virus diseases of cattle in North West Syria. *Tropicultura*, 1992, 10: 55-57.

145. Ghaemmaghami S, Ahmadi M, Deniko A, Mokhberosafa L, Bakhshesh M. Serological study of BVDV and BHV-1 infections in industrial dairy herds of Arak, Iran. *Iran j Veterinary Sci Technol*, 2013, 5: 53-61.
146. Keuser V, Schynts F, Detry B, Collard A, Robert B, Vanderplasschen A, Pastoret PP, Thirty E. Improved antigenic methods for differential diagnosis of bovine, caprine and cervine Alphaherpesviruses related to Bovine Herpesvirus 1. *J Clin Microbiol*, 2004, 42: 1228-1235.
147. Majumder S, Ramakrishnan M, Nandi S. Infectious bovine rhinotracheitis: An Indian perspective. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*, 2015, 4: 844-858.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Esra Manavoğlu Kirman
Doğum tarihi:	26 Nisan 1991
Doğum Yeri:	Ödemiş/ İzmir
Medeni Hali:	Evli
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
Tel:	0554 783 05 89
Faks:	-
E-mail:	esramanavoglu35@gmail.com
Eğitim	
Lise:	Ödemiş Lisesi
Lisans:	Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi (2010-2015)
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversssitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı (2017-2020)
Doktora:	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	Orta
Almanca:	-
Rusça:	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
	Erzurum Vteriner Hekimler Odası
İlgi Alanları ve Hobiler	
	At binmek, Doğa gezileri, Sinema.

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU


Veterinerlik Patolojisi anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak *Doç. Dr. Serdar Altun* danışmanlığında sunulan “**SİĞİR UTERUS DOKULARINDA BOVİNEHERPESVİRÜS TİP 1 VARLIĞININ İMMUNFLORESAN YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre yazıldığını, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	9	15
Genel Bilgiler	16	30
Materyal ve Metod	10	35
Bulgular	3	10
Tartışma	5	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 07/ 01/ 2020


Öğrenci Adı-Soyadı
İmza

ESRA MANAVOĞLU KIRMAN


Danışman Adı-Soyadı
İmza

SERDAR ALTUN

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

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

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

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



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



Karar Sayısı: 2018 / 52	Karar Tarihi: 14 / 05 / 2018
<p>Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr.Öğr.Üyesi Serdar ALTUN tarafından sunulan (Sığır Uterus Dokularında Bovine Herpesvirus tip 1'in Varlığının İmmunfloresan ve Real time PCR Yöntemleri ile Araştırılması) adlı başvuru formu birim etik kurulumuz tarafından değerlendirilmiştir.</p> <p>Sunulan çalışmasının Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ilkesine UYGUN olduğuna karar verilmiştir</p>	
Prof. Dr. Dursunali ÇINAR	Başkan
Prof.Dr.Bülent POLAT	Üye
Prof.Dr.Ekrem LAÇIN	Üye
Prof.Dr.Zafer OKUMUŞ	Üye
Prof.Dr.Ziya Gökalp CEYLAN	Üye