



**PNÖMONİLİ KOYUN AKCİĞERLERİNDE ADENOVİRUS
ETKENİN HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Muhammet Bahaeddin DÖRTBUDAK

Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM

Doktora Tezi – 2020

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

**PNÖMONİLİ KOYUN AKCİĞERLERİNDE ADENOVİRUS
ETKENİNİN HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Muhammet Bahaeddin DÖRTBUDAK

**Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM**

**ERZURUM
2020**

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

PNÖMONİLİ KOYUN AKCİĞERLERİNDE ADENOVİRUS
ETKENİN HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Muhammet Bahaeddin DÖRTBUDAK

Tez Savunma Tarihi : 17.12.2020

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hayati Yüksel (Bingöl Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Zafer ÖZYILDIZ (Mehmet Akif Ersoy Üniv.)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Serkan YILDIRIM (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Mehmet Özkan TİMURKAN (Atatürk Üniv.)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM - 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pnömoniler.....	3
2.1.1. Bronkopnömoni	4
2.1.1.1. Kataral-İrinli Bronkopnömoni	5
2.1.1.2. Fibrinli Bronkopnömoni	6
2.1.1.3. Aspirasyon Pnömonisi	7
2.1.2. İntersitisyel Pnömoni	8
2.1.3. Embolik-Metastatik Pnömoni	9
2.1.4. Granülomatöz Pnömoni	9
2.1.5. Verminöz Pnömoni	10
2.1.6. Tümöral Hastalıklar (Pulmoner Adenomatozis).....	11
2.2. Koyunlarda Adenovirus Pnömonileri	11
2.2.1. Etiyoloji	11
2.2.2. Epidemiyoloji.....	14
2.2.3. Patogenez	15
2.2.4. Klinik Bulgular	16

2.2.5. Makroskopik Bulgular	17
2.2.6. Mikroskopik Bulgular	17
2.2.7. Tanı	18
2.2.8. Tedavi ve Koruma	19
3. MATERYAL VE METOT.....	21
3.1. Çalışma Materyali	21
3.2. Yöntem.....	21
3.2.1. Makroskopik İnceleme	21
3.2.2. Mikroskopik İncelemeler	22
3.2.2.1. Dokuların İşlenmesi	22
3.2.2.2. Hematoksilen-Eozin (HE) Boyama	22
3.2.2.3. İmmünohistokimyasal Boyama	24
3.2.2.4. İmmünofloresan Boyama.....	25
3.2.3. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)	26
3.2.4. PCR (Polymerase Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu).....	27
3.2.4.1. DNA Ekstraksiyonu	28
3.2.4.2. PCR Mix Hazırlama.....	28
4. BULGULAR.....	30
4.1. Makroskopik Bulgular	30
4.1.1. Bronkopnömoni	33
4.1.1.1. Kataral-İrinli Bronkopnömoni	33
4.1.1.2. Fibrinli Bronkopnömoni	34
4.1.2. İntersitisyel Pnömoni	35
4.1.3. Granüloamatöz Pnömoni	36
4.1.4. Verminöz Pnömoni	38

4.1.5. Tümöral Hastalıklar (Pulmoner Adenomatozis).....	39
4.2. Mikroskopik Bulgular	43
4.2.1. Bronkopnömoni	43
4.2.1.1. Kataral-İrinli Bronkopnömoni	43
4.2.1.2. Fibrinli Bronkopnömoni	44
4.2.2. İntersitisyel Pnömoni	47
4.2.3. Granülatöz Pnömoni	49
4.2.4. Verminöz Pnömoni	50
4.2.5. Tümöral Hastalıklar (Pulmoner Adenomatozis).....	52
4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	58
4.4. İmmünofloresan Bulgular	61
4.5. Antijen ELISA Testi Bulguları	63
4.6. PCR Sonuçları.....	65
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
KAYNAKÇA.....	83
EKLER	97
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	97
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	98
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	99

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada emeği geçen benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM'a teşekkür ederim.

Tezimde çok emeği bulunan ve engin bilgisiyle her daim bizleri aydınlatan Doç. Dr. Serkan YILDIRIM ve Patoloji anabilim dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Kübra Asena TERİM KAPAKİN, Doç. Dr. Serdar ALTUN, Dr. Öğretim Üyesi Selim ÇOMAKLI ve Arş. Gör. İsmail BOLAT' a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Prof. Dr. Hayati YÜKSEL ve Öğr. Gör. Gizem ESER 'e şükranlarımı arz ederim. Tez çalışmam için maddi destek sağlayan Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine ve personeline, ayrıca çalışmam için materyal sağlanmasında yardımcı olan Oral Et Entegre Tesisi ve Bingöl Et Kombinasi yöneticilerine teşekkürü bir borç bilirim. Hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Muhammet Bahaeddin DÖRTBUDAK

ÖZET

Pnömonili Koyun Akciğerlerinde Adenovirus Etkenin Histopatolojik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada Erzurum ve Bingöl illerindeki mezbahalarda kesilen koyun akciğer örneklerinde histopatolojik ve moleküler yöntemlerle Adenovirus varlığı ve yaygınlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: İncelencek doku örneklerini temin etmek için 2018 yılı Kasım ve 2019 yılı Nisan ayları arasında mezbahaya gidilerek, kesimi yapılan 1459 koyuna ait akciğerlerin makroskopik muayenesi yapıldı. Bu muayeneler sonucunda 88 (%6.03) adet akciğerde pnömoni bulgusu tespit edildi ve laboratuvar incelemeleri için doku örnekleri alındı. Pnömonili akciğer örneklerinin rutin histopatolojik, immünohistokimyasal, indirekt immünofloresan, ELISA ve PCR yöntemleri ile laboratuvar incelemeleri gerçekleştirildi.

Bulgular: İncelenen akciğer örneklerinin histopatolojik muayeneleri sonucunda; (n=88) %15.9 kataral-irinli bronkopnömoni, %6.8 fibrinli bronkopnömoni, %79.5 interstisyel pnömoni, %5.6 granümatöz pnömoni, %6.8 verminöz pnömoni ve %1.1 oranında da pulmoner adenamatoze rastlandı. Bazı olgularda ise birden çok pnömoni tipinin bir arada bulunabildiği görüldü. İncelenen koyun akciğer örneklerinde adenovirus varlığı IHC %19.3; IF %22.7; ELISA %20.4 ve PCR ile %13.6 oranlarında saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada koyun pnömonilerinde adenovirusların saptanmasında en etkili yöntemlerin sırayla IF, ELISA, IHC ve PCR olduğu belirlendi. IHC ve IF teknikleri ile alveol epiteli, bronş/bronşiyol epiteli, makrofaj, peribronş/peribronşiyoller lenfoid doku ve mediastinal lenf yumrularında adenovirus varlığı gözlemlendi. Bazı örneklerde ise sadece mediastinal lenf yumrularında virus varlığının gözlenmiş olmasıyla etkenin latentlik gösterebileceği şeklinde yorumlandı. Ayrıca bu çalışmayla ilk defa indirekt immünofloresan, PCR ve doku homojenatında antijen ELISA testiyle koyunlarda adenovirus etkenlerin varlığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Histopatoloji, İmmünohistokimyasa, İmmünofloresan, ELISA, PCR, Koyun, Adenovirus, Pnömoni.

ABSTRACT

Adenovirus Agent in Sheep Lungs with Pneumonia Research with Histopathological and Molecular Methods

Objective: The aim of this study was to investigate the presence and prevalence of Adenovirus by histopathological and molecular methods in sheep lung samples slaughtered in slaughterhouses in Erzurum and Bingöl provinces.

Materials and Methods: The lungs of 1459 sheep slaughtered were examined macroscopically between November 2018 and April 2019 by going to the slaughterhouse to provide thesis samples. In the study, pneumonia was detected in a total of 88 (%6.03) lungs and they were examined. Pneumonia lung samples were examined by routine histopathological, immunohistochemical, indirect Immunofluorescence, ELISA and PCR methods.

Results: As a result of histopathological examinations of the investigated lung samples; (n = 88) %15.9 catarrhal-purulent bronchopneumonia, %6.8 bronchopneumonia with fibrin, %79.5 interstitial pneumonia, %5.6 granulomatous pneumonia, %6.8 vermineous pneumonia and %1.1 pulmonary adenomatosis were encountered. In some cases, it was observed that more than one type of pneumonia could be found together. The presence of adenovirus in the analyzed sheep lung samples was detected by IHC %19.3; IF %22.7; ELISA %20.4 and PCR %13.6 methods.

Conclusion: In this study, it was determined that the most effective methods for detecting adenoviruses in sheep pneumonia were IF, ELISA, IHC and PCR, respectively. Adenovirus presence was observed in alveolar epithelium, bronchial / bronchiolar epithelium, macrophage, peribronch / peribronchiolar lymphoid tissue and mediastinal lymph nodes with IHC and IF techniques. In some samples, it was interpreted that the agent could show latency, since the presence of virus was observed only in the mediastinal lymph nodes. In addition, with this study, adenovirus agents were detected in sheep for the first time by indirect immunofluorescence, PCR and the antigen ELISA test in tissue homogenate.

Keywords: Histopathology, Immunohistochemistry, Immunofluorescence, ELISA, PCR, Sheep, Adenovirus, Pneumonia

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AdV	: Adenovirus
AGID	: Agar jel immünodiffüzyon assay
BAV	: Bovine adenovirus
BHV	: Bovine herpes virus
BLV	: Bovine löykozis virus
Bp	: Base pair
BRSV	: Bovine respiratuar sinsityal virus
BTv	: Blue tongue virus
BVDV	: Bovine viral diare virus
CAR	: Cocksackie-adenovirus reseptor
CF	: Komplementfiksasyon
DAB	: 3,3'diaminobenzidine
DFAT	: Direkt floresan antikor testi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EIA	: Enzyme Immunoassay
EIM	: İmmün elektron mikroskop
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EM	: Elektron mikroskop
FAT	: Floresan antikor testi
FITC	: Florescein isothiocyanate
HA	: Hemaglutinasyon
HAI	: Hemaglutinasyon inhibisyon
IF	: İmmüno floresan
IHC	: İmmünohistokimya

IP	: İmmünoperoksidaz
Kb	: Kilo baz
MNHİ	: Mononükleer hücre infiltrasyonu
Nm	: Nanometre
OAV	: Ovine adenovirus
OD	: Optik dansimetre
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PNHİ	: Polimorfnükleer hücre infiltrasyonu
μ	: Mikron

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Adenovirusun şematik görünümü	13
Şekil 4.1. Koyun, Akciğer, Kataral-irinli bronkopnömoni, konsolide alan, hemoraji ve bronşlarda irin	34
Şekil 4.2. Koyun, Akciğer, Fibrinli bronkopnömoni, plörada kalınlaşma ve yapışma ..	35
Şekil 4.3. Koyun, Akciğer, İntersitisyel pnömoni, kosta izleri ve amfizem	36
Şekil 4.4. Koyun, Akciğer, Granülomatöz pnömoni, paraşime gömülü granülom	37
Şekil 4.5. Koyun, Akciğer, Mediastinal lenf yumrusu, kazeöz lenfadenitis	38
Şekil 4.6. Koyun, Akciğer, Verminöz pnömoni, parazit nodülleri ve amfizem	39
Şekil 4.7. Koyun, Akciğer, Pulmoner adenomatozis, plörada parlak-şeffaf görünüm ve gri-beyaz konsolide alanlar	40
Şekil 4.8. Akciğer, Kataral-irinli bronkopnömoni, bronşiyol lümeninde eksudat	44
Şekil 4.9. Akciğer, Fibrinli bronkopnömoni, interlobüler septumda fibrin artışı ve bronşiyol lümeninde nötrofil lökositler.	45
Şekil 4.10. Akciğer, Fibrinli bronkopnömoni, alveoler lümenlerinde lökosit infiltrasyonları, alveol duvarlarında hiperemi ve hemoraji.....	46
Şekil 4.11. Akciğer, Fibrinli bronkopnömoni, plörada şiddetli fibröz kalınlaşma ve mononükleer hücre infiltrasyonları.....	46
Şekil 4.12. Akciğer, İntersitisyel pnömoni, interalveoler kalınlaşma ve fibromüsküler hipertrofi.....	48
Şekil 4.13. Akciğer, İntersitisyel pnömoni, peribronşiyoler lenfoid foliküllerde hiperplazi.....	48
Şekil 4.14. Akciğer, Granülomatöz pnömoni, kalsifikasyon ve koagülasyon nekrozu, çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu, fibröz kapsül	49

Şekil 4.15. Mediastinal lenf yumrusu, Granülom, kalsifikasyon, koagülasyon nekrozu, dev hücre, fibröz kapsül, polimorfnükleer hücre infiltrasyonları .	50
Şekil 4.16. Akciğer, Verminöz pnömoni, parazit granülomu, amfizem ve interalveoler septumda kalınlaşma.....	51
Şekil 4.17. Akciğer, Verminöz pnömoni, polimorfnükleer hücre infiltrasyonları, parazitin gelişim formları.....	51
Şekil 4.18. Akciğer, Pulmoner adenomatozis, bronşiyol epitellerinde lümene doğru uzanan papiller proliferasyonlar ve alveoler makrofajlar	52
Şekil 4.19. Akciğer, Pulmoner adenomatozis, alveol lümenlerine doğru oluşan papillar uzantılar ve alveoler makrofajlar.	53
Şekil 4.20. Akciğer, Alveol epitellerinde pozitif boyanma	58
Şekil 4.21. Akciğer, Bronş epitellerinde pozitif boyanma	59
Şekil 4.22. Akciğer, Peribronşiyoler lenfoid dokuda pozitif boyanma	59
Şekil 4.23. Mediastinal lenf yumrusunda pozitif boyanma	60
Şekil 4.24. Akciğer, Alveol epitel hücrelerinde immüno Floresan pozitiflik	61
Şekil 4.25. Akciğer, Bronş epitel hücrelerinde immüno Floresan pozitiflik.....	62
Şekil 4.26. Mediastinal lenf yumrusunda immüno Floresan pozitiflik	62
Şekil 4.27. ELISA test plate	64
Şekil 4.28. PCR, Agaroz jel elektroforez sonuçları.....	65

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Akciğer doku örneklerinde makroskopik bulguların skorlanma kriterleri ...	21
Tablo 3.2. Akciğer doku örneklerindeki mikroskopik bulguların skorlanma kriterleri.....	23
Tablo 3.3. İmmünohistokimyasal ve immünofloresan boyamalarda pozitiflik şiddetlerinin skorlanma kriterleri.	26
Tablo 4.1. Akciğer dokularında gözlenen pnömoni tipi ve lokalizasyonları	30
Tablo 4.2. Akciğer örneklerinin pnömoni tipleri, makroskopik bulguları ve skorlamaları.....	40
Tablo 4.3. Akciğer doku örneklerinin pnömoni tipleri, histopatolojik bulguları ve skorlamaları.....	54
Tablo 4.4. Akciğer örneklerinde immünohistokimyasal değerlendirme ve skorlamaları.....	60
Tablo 4.5. Akciğer örneklerinde immünofloresan değerlendirme ve skorlamaları.	63
Tablo 4.6. Platteki akciğer örnekleri ve ELISA OD bulguları.....	64
Tablo 4.7. PCR, ELISA, IHC ve IF yöntemleriyle adenovirus pozitif olan akciğer örnekleri ve pnömoni tipleri.....	65

1. GİRİŞ

Koyun, meraları aktif olarak kullanabilen özellikle ülkemiz coğrafik yapısı ve iklim şartlarına uyumlu, tarımın yetersiz olduğu alanlarda uğraşsız biten tabii otları tüketerek hayvansal üretim ile ekonomiye katkı sağlayan, sığırlara nazaran daha pratik bir yetiştiricilik imkanı tanıyan bir evcil hayvan türüdür.^{1,2} Bu tür et, süt, yapağı ve deri gibi önemli hayvansal ürünler ile ekonomide önemli bir paya sahiptir. Koyun yetiştiriciliğinde beklenen optimum kazancın sağlanabilmesi için bakım, besleme ve biyogüvenlik önlemlerinin alınarak verim kaybının öncü sebebi olan hastalık durumunun önüne geçilmelidir.^{3,4}

Koyunlarda solunum sistemi hastalıkları, etioloji fark etmeksizin tüm koyun hastalıklarının %5.6'sını oluşturmaktadır.⁵ Akciğer enfeksiyonlarının oluşumunda yetersiz ve dengesiz besleme, olumsuz barınak koşulları, yetersiz havalandırma, kalabalık ortam ve nakil gibi çeşitli stres faktörlerinin predispoze etkileri ile bakteri, mikoplazma, virus, parazit ve mantarlar etkili olmaktadır.⁶ Akciğer yangısı olarak adlandırılan pnömonilere yol açan enfeksiyöz etkenlerin %30-60'ını viral ajanlar oluşturmaktadır.⁷ Viruslar, akciğer epitel hücrelerinde ve mukosilier sistemde hasara sebep olmalarının yanı sıra savunma hücrelerini de baskılayarak hem primer enfeksiyon oluşturmakta hem de sekonder enfeksiyonlara yol açmaktadır.^{8,9}

Koyunlarda pnömoni yapan viral etkenlerin başında; Parainfluenza 3 (PI3) virus, Adenovirus (AdV), Respiratory Syncytial Virus (RSV), Lentivirus, Reovirus, Poxvirus ve Herpes viruslar gelmektedir.^{10,11} Bu viral etkenlerden adenovirusların prevalansının %20-70 aralığında olduğu kaydedilmiştir.^{6,7} Koyunlarda adenovirus enfeksiyonları üzerine yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu seroprevalans çalışmaları olup, antijen prevalansının saptandığı ve çeşitli yöntemlerin bir arada kullanılarak antijen varlığının gösterildiği çalışmalar dünya genelinde oldukça yetersizdir.⁸

Hayvan yetiştiriciliğinde ülkemiz için önem arz eden Erzurum ve Bingöl illerindeki koyunlarda adenovirus enfeksiyonlarının yaygınlığı ve varlığını gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca immünohistokimyasal, indirekt immünofloresan, ELISA ve PCR yöntemlerinin bir arada kullanılarak adenovirus varlığının gösterildiği ve bu etkenle pozitif olan doğal enfekte örneklerdeki histopatolojik değişikliklerin incelendiği bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Sunulan bu çalışmada Erzurum ve Bingöl illerindeki koyunlardan sağlanan akciğer örneklerinde adenovirus varlığı immünohistokimyasal, indirekt immünofloresan, ELISA ve PCR yöntemleri ile saptanmış ve bu yöntemler arasında karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca adenovirus pozitif olan doğal enfekte pnömonili koyun akciğer örneklerinin histopatolojik incelemeleri ile bu hastalığın patomorfolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömoniler

Genel olarak akciğerlerin yangısına pnömoni denir.^{12,13} Daha geniş bir tanımlamayla pnömoni; bakteri, mikoplazma, virus ve parazitler gibi enfeksiyöz etkenler ile irrite edici gazlar gibi enfeksiyöz olmayan etmenler sonucu organ savunma sisteminin bozulması esaslı akciğer parankiminde ortaya çıkan yangısal bir durumdur.^{14,15,16} Solunum sistemi, işlevi gereği geniş yüzey alanıyla dış ortamlarla doğrudan irtibatlı olduğundan, birçok hastalık yapıcı etkene fazlaca maruz kalmaktadır.¹⁷ Pnömonilerin meydana gelmesinde özellikle hayvan nakilleri, sütten kesme, toksik gazlar, açlık, ani iklim değişiklikleri, sıcaklık, nem, kalabalık ortam ve olumsuz barınak koşulları ile uygun olmayan havalandırma gibi stres faktörleri rol oynamaktadır.^{3,15,18} Ancak tüm bu olumsuz etmenlere karşın, solunum sisteminde savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlar; sistemin anatomik yapısı, mukoz sekresyonu, siliaların hareketi, öksürme, aksırma refleksi, lenfoid doku, alveoler ve intersitisyel makrofajlar ile epitel hücrelerinin rejenere olma yeteneğidir.^{19,12}

Pnömonilerin sınıflandırılmasında akciğerin kıvamı, lezyonların dağılımı, görünümü ve eksudatın karakteri gibi farklı kriterler esas alınmaktadır.^{13,20} Yine pnömoniler yangı süresine göre akut, subakut ve kronik pnömoniler;¹⁴ yangı etkenine göre bakteriyel, mikoplazmal, viral, mikotik ve paraziter pnömoniler;¹² yangı karakterine göre eksudatif (kataral, fibrinli, suppuratif, hemorajik) ve proliferatif (intersitisyel) pnömoniler;²¹ yangının lokalizasyonuna göre lobar pnömoni, lobüler pnömoni ve intersitisyel pnömoni olarak sınıflandırılırlar.²² Tüm bu bilgiler ışığında pnömoniler; lezyonların akciğerdeki dağılımı, yangının karakteri, patogenezi ve patomorfolojileri esas alınarak çoğunlukla aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

1. Bronkopnömoni

1.1. Kataral-İrinli Bronkopnömoni

1.2. Fibrinli Bronkopnömoni

1.3. Aspirasyon pnömonisi

2. İntersitisyel pnömoni

3. Embolik-Metastatik Pnömoni

4. Granülomatöz Pnömoni

5. Verminöz Pnömoni

6. Tümöral Hastalıklar (Pulmoner Adenomatosis-jacgsiekte)^{12,15,21,23}

2.1.1. Bronkopnömoni

Akciğerde doku hasarı sonucu gelişen yangısal reaksiyonların bronş, bronşiyol ve alveol lümenlerinde gerçekleştiği pnömoni tipidir.^{13,15} Bu tip pnömonilerin sebepleri arasında en çok fırsatçı bakteriyel patojenler ve mikoplazmalar bulunmaktadır. Ancak hastalığın oluşumunda stres ve viral etkenler önemli predispoze faktörler olarak kabul edilmektedir.^{12,20,24} Bronkopnömonide yangı ilk olarak bronşıyo-alveolar bölgede başlar. Daha sonra endobronşiyal ve peribronşiyal yolla bronş, bronşiyol, alveoler duktus ve respiratorik asinuslardaki alveollere yayılır.^{14,21} Yangı önce lobun farklı lobüllerinde şekillenerek löbüler pnömoni oluştururken; zamanla lobun tamamını etkileyerek lobar pnömoniye dönüşebilir.^{15,20}

Bronkopnömoni olguları genellikle kraniyal loplarda görülür ve bu durumun; yerçekimine bağlı eksudatın çökmesi ve azalan perfüzyonun yanı sıra hava kanallarının kısa olmasıyla sonuçlanan zayıf ventilasyondan kaynaklandığı kabul edilir.^{12,23} Bu tip pnömonide lezyonlar düzensiz sınırlı, koyu kırmızı renkte, sıkı ve sert yapılı konsolide alanlar şeklindedir.^{15,25,26} Bronkopnömonin mikroskopik incelemesinde akut dönemde hiperemi, ödem, bronş, bronşiyol ve alveollerde eksudasyon görülür. İlerlemiş olgularda

bu eksudatta ve ödemli bölgelerde fibrin artışı, nötrofil lökosit ve alveoler makrofaj hücre infiltrasyonları gözlenir.^{20,27} Bronkopnömoniler, yangısal reaksiyonlarındaki hücre ve eksudatın karakterine göre kataral-irinli bronkopnömoniler ve fibrinli bronkopnömoniler olarak iki grupta incelenir.^{13,23}

2.1.1.1. Kataral-İrinli Bronkopnömoni

Kataral-irinli bronkopnömoniler, piyojenik mikroorganizmaların enfeksiyonu sonucu akciğerin kranial bölgesinde konsolide lezyonların şekillendiği, akciğer parankiminde şiddetli hiperemi ve irinleşmeler ile mikroskobisinde yangısal eksudatta bol miktarda nötrofillerin gözlendiği bronkopnömonilerdir.^{12,21,23,24} Bu pnömonilerin ortaya çıkmasında çoğunlukla *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma* spp., *Actinomyces pyogenes*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella* spp, *Escherichia coli*, ve *Bordetella bronchiseptica* gibi piyojen bakteriler etkili olmaktadır.^{28,29,30} Yangı sıklıkla birkaç lobülle sınırlı olup, lobüler dağılım gösterir. Dolayısıyla bu pnömoni llobüler pnömoni olarak ta adlandırılmaktadır.^{15,20}

Makroskobik olarak bu pnömoni tipinde, ilk evrede akciğerlerde sadece hiperemi ve ödem gözlenirken; daha sonra eksudasyon ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize konsolide alanların meydana geldiği dikkat çeker.^{13,31} Bu konsolide alanlar zamanla irinleşerek, apse ve nekrozlar meydana gelebilir. Bu pnömoni odaklarının çevresinde veya aralarında açık renkli kabarık amfizem ve yer yer koyu kırmızı renkte çökük atalektazik alanlar bulunmaktadır. Bu amfizemli ve atalektazik alanlar akciğere tipik mozaik görünümünü kazandırır.^{32,33} Pnömoni odaklarının kesit yüzlerinde palpasyonla bronşlardan gri-sarımtırak renkte ve kıvamlıca irinli eksudat akıntısı görülür.^{13,21,25}

Bu tip pnömonide mikroskobik bulgular olarak hiperemi, ödem, bronş/bronşiyol ve alveol lümenlerinde ise nötrofil lökosit infiltrasyonları gözlenir.^{21,23,24} Ancak hastalığın uzun sürdüğü kronik olgularda bronş/bronşiyol ve alveollerde ayrıca

deskuame epitel hücreleri, fibrin artışı ve çok sayıda makrofajların varlığı dikkat çeker.^{12,15} Yine yangısal alanların merkezinde koagulasyon nekrozlarının varlığı ve bu yangısal alanların çevresinde yer yer amfizem ve atalektazik alanlar dikkat çeker.³³

2.1.1.2. Fibrinli Bronkopnömoni

Fibrinli bronkopnömoniler, yangısal eksudat içerisinde çoğunlukla fibrin bulunmasıyla karakterize olan pnömonilerdir.^{15,23,34} Genellikle kranial loblarda yerleşim gösteren bu pnömonilerde bir veya birkaç lob etkilenmiş olabilir. Yangı sadece akciğer parankimiyle sınırlı kalmayıp, plörayı da etkilediği için tipik plöritis tablosu gözlenir. Bundan dolayı bu pnömonilere plöropnömoni de denilmektedir.^{12,13,14} Ayrıca fibrinli bronkopnömonilerde yangı bir birbirine komşu lobüller arasında hızlıca yayılarak lobun tamamını etkileyebildiği için lobar pnömoni olarak ta adlandırılmaktadır.^{15,33} Bu tip pnömonilerin oluşumunda çoğunlukla *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma mycoides subsp. mycoides* gibi bakteriyel etkenler rol oynarlar.^{15,28,31,35} Gözlenen bulgulara göre bu tip bronkopnömoniler bazı kaynaklarda fibrinli nekrotik bronkopnömoniler ve fibrinli irinli bronkopnömoniler olarak incelenmiştir.^{14,24,36}

Bu pnömonilerde yangının gelişim süresine göre birbirini takip eden; yangısal hiperemi, kırmızı hepatizasyon, gri hepatizasyon ve lizis evreleri bulunmaktadır.^{12,13,15} Yangısal hiperemi evresinde akciğerde makroskopik olarak lezyonlu bölge volüminöz, koyu kırmızı ve hafif sert yapıdadır. Lezyonlu bölgelerin düz ve konsolide oldukları bu evrede, akciğer kesit yüzü palpe edildiğinde çok miktarda gri-kırmızı renkte eksudat sızıntısı görülür. Mikroskopik olarak bu evrede damarlarda hiperemi, alveol lümenlerinde ödem sıvısıyla beraber eritrosit ve deskuame epitel hücrelerine rastlanır.^{21,23,24,37} Kırmızı hepatizasyon döneminde akciğerin lezyonlu lobu volüminöz, koyu kırmızı ve yangılı alan karaciğer kıvamında olup, kesit yüzü ise gri-kahverengi

renkte, kuru ve granüllüdür. Bu evrenin mikroskopik bulgularında kılcal damarlarda dilatasyon, hiperemi ve alveollerde eritrosit, nötrofil lökosit, deskuame epitel, fibrin ağları ile ödem sıvısı görülür. Peribronşiyal konnektif doku ve interlobüler septumlar yangısal ödem ve fibrin teşekkülünden dolayı oldukça genişlemiştir. Ayrıca intersitisyumda lenf damarlarının da dilate ve bazen tromboz içerdiği görülebilir.^{15,20,33} Gri hepatizasyon döneminde etkilenmiş olan akciğer lobları volüminöz, sert yapıda ve gri renkte olup, kesit yüzleri düz, gri renkli ve kurudur. Bu evrenin mikroskopik bakışında hiperemi ve dekuamasyonun azaldığı, bronş/bronşiyol ve alveollerde nötrofil lökosit ve fibrin ipliklerinin arttığı görülür. İntersitisyel alandaki kan ve lenf damarlarında trombozlar gözlenir. İnterlobüler septumlar, yangı hücreleri ve fibrinli bir ödemle kalınlaşmıştır. Ayrıca fibrinli bronkopnömonilere yol açan *Pasteurella* türü mikroorganizmalar tarafından salınan toksinlerle lökositlerin dejenerasyona uğrayarak yassılaşp, yulaf hücre şeklini aldığı görülür ki; *Oat Cell* olarak adlandırılan bu hücrelerin varlığı *Pasteurella* etkenlerinin sebep olduğu pnömoniler için patognomoniktir.^{12,14,23,38} Evcil hayvanlarda fibrinli eksudatın tamamen eritilememesi ve lenf damarlarıyla drene edilememesi nedenleriyle lizis evresine rastlanmaz.^{15,21}

2.1.1.3. Aspirasyon pnömonisi

Üst solunum yollarının irinli veya nekrotik yangılarındaki eksudatın ve solunumla alınan yabancı maddelerin akciğere aspirasyonu ile oluşan pnömoni tipidir.^{12,14} Bu tip pnömoninin oluşumunda yutma güçlüğüne yol açan hastalıklar (kuduz, ajesky, botilismus, farinks felci, baş travmaları, özafagus obstrüksiyonu vs.) önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca hatalı sondalama veya ilaç içirme durumlarında da aspire edilen materyal aspirasyon pnömonisine yol açmaktadır.^{15,23} Akciğere aspire edilen maddeler ilk olarak irinli, ülserli ve nekrotik bronşitis ve bronşiyolitise sebep

olurlar. İlerleyen süreçte bu yangı yerini daha şiddetli olan irinli apseli gangrenöz pnömoniye bırakır.^{13,21,39}

2.1.2. İntersitisyel pnömoni

Akciğerin intersitisyumunda, yani interalveoler-interlobüler septumlar ile bronş, bronşiyol ve damarlar çevresinde proliferatif karakterde yangısal olayların meydana geldiği pnömoni tipidir.^{14,15,20,40} İntersitisyel pnömoninin etiyolojisinde çoğunlukla aerojen viruslar (Parainfluenza, Respiratory Syncytial, Herpes, Adenovirus, vb.) rol almaktadır. Ancak klamidy, mikoplazma ve paraziter etkenler ile iritan kimyasal toksik gazlar ve hipersensitivite olayları da intersitisyel pnömoniye yol açabilirler.^{12,13,41}

İntersitisyel pnömonide makroskopik lezyonlar tipik değildir ve genellikle gözden kaçır.^{15,24} Diffüz bir yayılım gösteren bu lezyonlara daha çok dorso-kaudal bölgede rastlanmak mümkündür. Bu tip pnömonide, ödem ve amfizem sonucu akciğerlerin açık renkli, süngerimsi, elastiki yapıda, şişkin ve kollabe olmadıkları ve yüzeylerinde kosta izlerini taşıdıkları görülür. Bu lezyonların kesit yüzlerinde eksudat sızıntısına rastlanmaz. Kronik olgularda kesit yüzünde, lenfoproliferasiyona bağlı soluk gri renkli granüler yapıda nodüller görülebilir.^{15,23,24,42}

İntersitisyel pnömoninin mikroskopik bulgularında; akut dönemde ödem ve hafif mononükleer hücre infiltrasyonu ve kronik evrede ise yoğun mononükleer hücre infiltrasyonları ve hafif bağ doku artışıyla interalveoler septumların kalınlaştığı görülür. Akut evrede bazen alveol duktuslarında ve bronş/bronşiyol epitel hücrelerinin üzerinde hiyalin membranlar vardır.^{20,21} Bu tip pnömonide, alveol tip I hücrelerin dejenerasyonu sonucu kübikleşmiş tip II pnömositlerin proliferasyonu (epitelizasyon; fütalizasyon) önemli bir bulgudur. İntersitisyel pnömoni için diğer bir önemli bulgu bronş, bronşiyol ve damar çevrelerinde lenfoid doku hiperplazisidir. Bazen bronşiyolitits obliteransa da rastlanabilir. Yine bu tip pnömoni için spesifik bir bulgu olarak alveol duktuslarında,

bronş ve bronşiyol çevrelerinde fibromüsküler hiperplazi gözlenir. Bu tip pnömonide etiyolojiye bağlı olarak bazen sinsityal dev hücreleri (Paramyxoviridea ailesinden respirovirus ve pneumovirus) ve inklüzyon cisimcikleri (Poxvirus, Adenovirus, Respirovirus, Herpesvirus) bulunabilir.^{10,12,13,15}

Bazı intersitisyel pnömonilerde proliferatif yangının yanı sıra eksudatif değişikliklerin de meydana geldiği bronko-intersitisyel özellikte pnömonilere rastlanabilir.^{21,23} Bu pnömonilerde, farklı olarak yangı bronş, bronşiyollerde daha belirgin olup, bronş/bronşiyol lümenlerinde nötrofil ağırlıklı yangı hücrelerini içeren serö-mükoz bir eksudat bulunur.^{9,13,15}

2.1.3. Embolik-Metastatik Pnömoni

Embolik-metastatik pnömoni, irinli yangılardan köken alan septik embolilerin akciğerlerde oluşturduğu pnömoni tipidir.^{21,23} Bu pnömoniler metritis, endokarditis, hepatitis, enteritis, omphalophlebitis ve panarisiyum gibi primer yangı bölgelerindeki Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Escherichia coli ve Corynebacterium pyogenes gibi bakteriyel etkenlerin hematogen yolla akciğerlere gelip tutunmaları veya metastaz yapmalarıyla meydana gelir.^{12,25} Makroskobik olarak tüm loplarda serpilmiş tarzda irin, apse ve nekrotik odaklar gözlenir. Bu pnömonilerin mikroskobik bulgularında akciğerlerde multifokal biçimde fibröz kapsülle kuşatılmış granülosit infiltrasyonları ile karakterize apse odakları gözlenir.^{14,15,43}

2.1.4. Granümatöz Pnömoni

Granümatöz pnömoni, fagositozla elimine edilemeyen mikroorganizmalara veya yabancı partiküllere karşı çok sayıda makrofaj, lenfosit, az sayıda nötrofil ve dev hücrelerine sahip yangısal reaksiyonla karakterize kronik seyirli özel bir pnömoni tipidir.^{12,24,44} Diğer türlerde granümatöz pnömonilerin en yaygın nedeni Mycobacterium türleri olsa da koyunlarda bu pnömoni tipi için daha çok mikotik

etkenler sorumlu tutulmaktadır.¹³ Bu mikotik etkenlerin başında *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitis*, *Actinobacillus* spp., *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., türleri gelmektedir. Ayrıca *Corynebacterium* spp. koyunlarda pyogranümatöz pnömoniye yol açan önemli bir etken olup, hematojen veya solunum yoluyla akciğere ulaşmaları ile granülamatöz yangıya sebep olurlar.^{20,45}

Akciğerlerde düzensiz dağılımlı, keskin sınırlı, sert yapıda ve değişik büyüklükte kazeöz veya kazeöz olmayan granülomlar görülür. Bu granülomların enine kesitinde fibröz bağ doku ile çevrili, gri-sarımtırak renkli yoğun akışkanlıkta bazen kalsifikasyona uğramış nekrotik bir oluşum gözlenir.^{21,23} Granümatöz pnömoninin mikroskopik bulgusunda, fibröz kapsülle çevrilmiş ve merkezinde distrofik kalsifikasyonları içeren kazeifikasyon nekrozu, çevresinde nötrofil lökositler, lenfosit, plazmosit ve makrofajlar ile langhans tipi veya yabancı cisim dev hücrelerinin bulunduğu tipik granülomlara rastlanır.^{14,15,46}

2.1.5. Verminöz Pnömoni

Akciğerlerde parazitlerin sebep olduğu pnömoni tipidir. Bu tip pnömonin etkenleri arasında; *Dictyocaulus filaria*, *Dictyocaulus viviparus*, *Protostrongylus* spp., *Muellerius* spp. ve *Cystocaulus* spp. gibi parazit türleri yer alır.^{12,24,28,47} Bu pnömönide akciğerin tümü etkilenebilir olsa da, lezyonlara daha çok akciğerin kaudal loplarında rastlanır. Verminöz pnömoni lezyonları genellikle sınırları belirgin olmayan düzensiz dağılımlı gri, sarımtırak veya yeşilimsi renkte ve hafif sert nodüler yapıdadır. Trake ve bronşlarda ergin parazit formları görülebilir.^{15,23,48} Verminöz pnömoninin mikroskopik bulgularında; alveol, bronş ve bronşiyol lümenlerinde parazit larva ve yumurtalarına rastlanır. Bu parazit etkenleri başta eozinofil olmak üzere polimorfnükleer hücre infiltrasyonları, lenfosit, plazmosit ve yabancı cisim dev hücrelerden oluşan yangısal bir

reaksiyonla çevrenmiştir. Bazen bu yangısal kitle fibröz bağ dokuyla sarılmış olabilir.^{20,21,24,49}

2.1.6. Tümöral Hastalıklar (Pulmoner Adenomatosis)

Akciğerin tümöral hastalıklarından en çok bilineni koyunlarda retrovirus tip D'nin sebep olduğu kronik seyirli ve bulaşıcı bir tümöral enfeksiyon olan pulmoner adenomatozisdir.^{14,15,50} Bu hastalıkta virus alveol tip II epitel hücrelerinde ve silyumsuz (clara) bronşiyol epitel hücrelerinde neoplastik karakterde proliferasyonlar vardır.^{21,23} Makroskobik bulguda; akciğerlerin özellikle kaudal loplarında gri-beyaz renkte konsolide nodüller ve çevresinden keskin sınırlarla ayrılan bu lezyonlar parlak ve buzlu cam görünümünde olup, plörada kabartı oluşturmaksızın bulunurlar.^{12,51} Mikroskobik gözlemde; alveol duvarlarındaki kübik epitel hücrelerinde proliferasyon, alveollerde lümeneye doğru uzanan papiller çıkıntılar ve alveol lümenlerinde tümör hücrelerinin oluşturduğu kitleler vardır. Ayrıca bronş ve bronşiyol çevrelerinde lenfoid hiperplazilere ve alveol lümenlerinde alveoler makrofajlara rastlanır.^{15,21,50}

2.2. Koyunlarda Adenovirus Pnömonileri

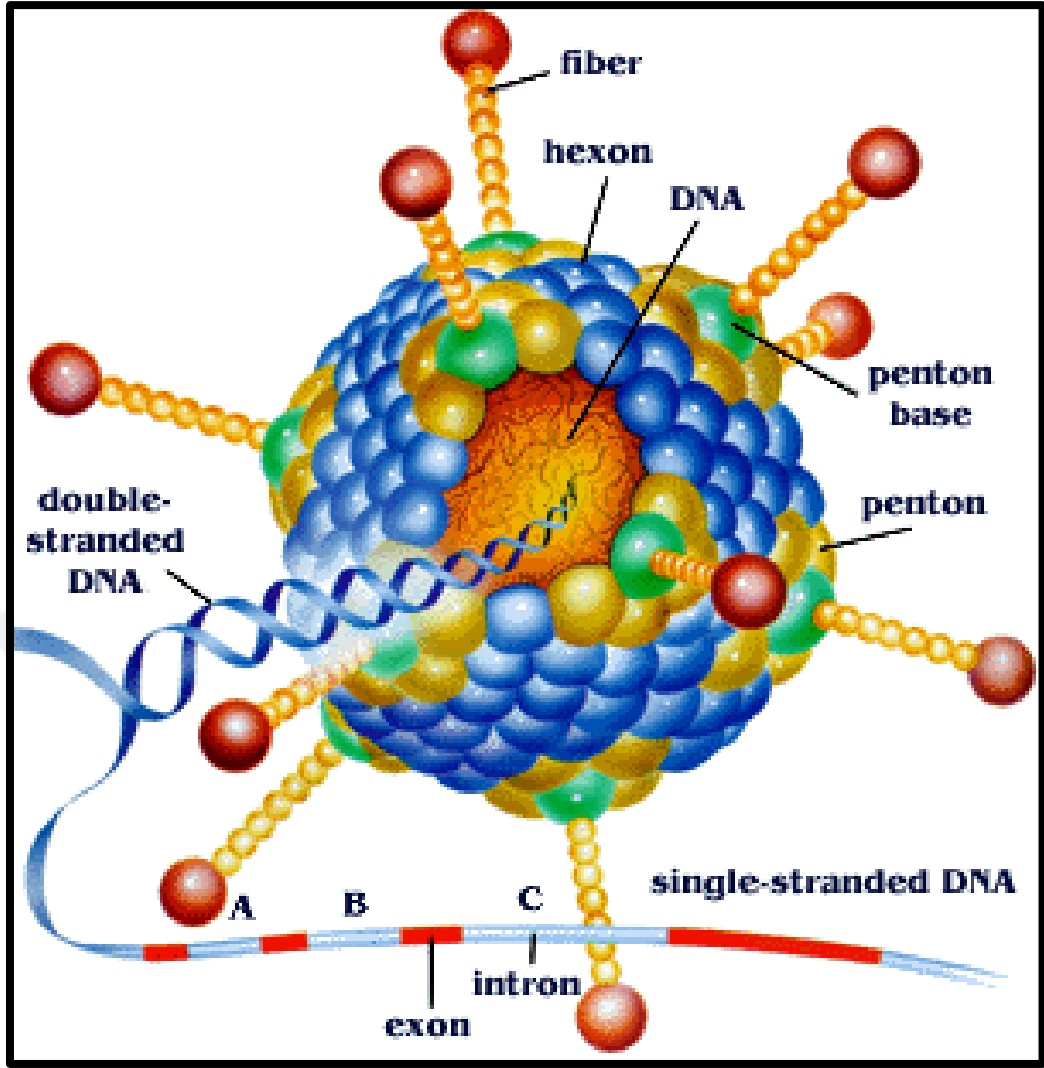
Koyun pnömonilerinin oluşmasında rol alan viruslar arasında adenoviruslar önemli yer almakta olup, dünyada yaygın görülmektedir.⁶⁻⁸ Yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu seroprevalans çalışmaları olup, antijen prevalansının saptandığı ve çeşitli yöntemlerin bir arada kullanılarak antijen varlığının gösterildiği çalışmalar oldukça yetersizdir.⁸

2.2.1. Etiyoloji

Adenoviruslar ilk olarak 1947 yılında bir köpekte⁵² ve 1950'li yılların başında ise iki farklı çalışma grubu tarafından insanlarda tanımlanmıştır.⁵³ Daha sonra çocukların adenoid dokularından hazırlanmış hücre kültürlerinde izole edilmelerinden dolayı "Adenovirus" adını almıştır.^{54,55,56}

Adenovirüsler; 70-90 nm çapında, ikozahedral kapsid yapıda, linear çift zincir DNA içeren zarfsız virüsler olup, genomu 13 polipetit ve 40 gen içerir. Virüs DNA'sı yaklaşık 35-36 kb uzunluğundadır. Virion 252 kapsomerden oluşup, bunun 240'ı eşkenar üçgen olan yüzeyden ve 12 köşegenden oluşur. Eşkenar üçgen yüzeylerdeki kapsomerlere *hekzon*, köşelerdeki 12 adet kapsomerlere ise *penton* denir. Penton bazlarına bağlı üç adet topuz şeklindeki uzantılar *fiber* olarak tanımlanır. Penton ve fiber arasındaki bağlantı ve fiberin yapısı adenovirüsler için karakteristik bir morfolojidir.^{57,58,59,60}

Adenovirüsler DNA homologileri, genom büyüklükleri, kompozisyonları, organizasyonları, onkojeniteleri, nötralizasyonları ve hemagglütinasyon özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Uluslararası Virüsleri Sınıflandırma Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses- ICTV), adenovirüsleri adenoviridae ailesi içinde virüsün genomik yapısı, virionların özellikleri, yapıları, hacimleri ve serolojik farklılıklarına göre Mastadenovirus, Aviadenovirus, Siadenovirus, Atadenovirus ve Ichtadenovirus olmak üzere 5 genusta incelemektedir.^{55,61,62,63}



Şekil 2.1. Adenovirusun şematik görünümü⁶⁴

Koyunlarda adenovirusların varlığı ilk olarak koyun kan serumlarında 1964 yılında Darbyshire ve Pereira⁶⁵ tarafından ortaya konulmuştur. Koyunlarda adenovirus izolasyonu ise 1969 yılında Kuzey İrlanda'da McFerran ve ark.⁶⁶ tarafından yapılmıştır. Aynı araştırmacılar sonraki çalışmalarında sağlıklı ve hastalıklı koyunlardan izole ettikleri adenovirusları çapraz nötralizasyon testlerine göre Ovine adenovirus (OAV) 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırmışlardır.⁶⁷ Sonraki yıllarda yine koyunlardan 1974'te İskoçya'da OAV-4;⁶⁸ 1975'te Macaristan'da BAV-2;⁶⁹ 1975'te Türkiye'de OAV-5⁷⁰ ve 1981'de Yeni zellanda'da OAV-6⁷¹ izole edilmiştir. Sağlıklı ve hasta koyunların dışkı ve mukozal sekretlerinden izole edilen ve günümüze kadar halen tespit edilen koyun

adenovirüsleri, genellikle pnömoni öncelikli olmak üzere, enteritis (OAV-1,5), hepatitis (OAV-4), nefritis (OAV-5) ve sinir sistemi (OAV-6) enfeksiyonu da yaptıkları bildirilmiştir.⁶

2.2.2. Epidemiyoloji

Koyun pnömonilerinin etiyolojisinde önemli rol alan adenovirüsler dünyada oldukça yaygın bir coğrafyada görülmektedir.⁶⁻⁸ Yapılan çalışmalarda virüsün varlığı Amerika'da %7.3-%98.6;^{72,73,74} İngiltere'de %70;⁷⁵ İskoçya'da %83;⁷⁶ İrlanda'da %0.8-%89.5;⁷⁷ Hindistan'da %4.05-64.8;⁷⁸ Nijerya'da %17.7-%18.4;⁷⁹ Sudan'da %56;⁷⁸ İran'da %13.63-%14;⁸⁰ Suriye'de %8.1;⁸¹ Bulgaristan'da %11.02-%69;^{82,83} Macaristan %63.6;⁷² Avustralya %44⁸⁴ ve Makedonya'da %31⁸⁵ oranında bildirilmiştir. Türkiye'de de koyunlarda adenovirüs üzerine seroprevalans çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarında; Bursa'da %89.3-%100, Balıkesir'de %82.7-%93.8, Bilecik'te %81.6-%93.9, Kırklareli %50-%100, Elazığ'da %5.1-%9.4, Gökçeada'da %66.6-%91.3 ve Kars'ta %92.9 oranlarında adenovirüs prevalansları rapor edilmiştir.^{86,87,88,89}

Koyun adenovirüs enfeksiyonlarında morbidite oldukça yüksek olup, %100'e kadar ulaşabildiği, mortalitenin ise %5-20 aralığında seyrettiği bildirilmiştir.⁹⁰ Ancak mortalite ve morbidite değerleri yaş, cinsiyet, bakım, besleme ve mevsime göre değişkenlik göstermektedir. Adenovirüs enfeksiyonlarında en çok gençler etkilenirken; erişkinler daha dirençlidir.⁷⁸ Özellikle 2-12 haftalık kuzularda mortalite değerleri %30-40'lara kadar ulaşmaktadır. Toklularda ise bu oran %10-15 olarak bildirilmiştir.⁷⁴ Hastalığın sekonder enfeksiyonlarla komplike olduğu durumlarında ise mortalitenin %90'lara kadar çıktığı rapor edilmiştir.⁹⁰

Hastalıkta bulaşma; ağız, burun ve gözyaşı akıntısı, idrar ve dışkıyla olmaktadır. Ayrıca aerosol yolla ve doğrudan hayvandan hayvana temas şeklinde horizontal bulaşmayla da mümkündür. Enfeksiyonun, mevsimsel olarak en çok yaz ve sonbahar

aylarında artış gösterdiği kaydedilmiştir. Kalabalık ortam, yetersiz ve dengesiz besleme, sıcaklık, nakil gibi stres durumları, enfeksiyonun ortaya çıkmasında veya şiddetlenmesinde etkili olan faktörlerdir.^{8,76,90} Bazı sığır adenovirus serotiplerinin koyunlarda izole edilmesi, benzer şekilde bazı koyun adenovirus serotiplerinin ise diğer ruminantlarda görülüyor olması, adenoviruslarda türler arası bulaşmanın mümkün olduğunu göstermektedir.^{6,87}

2.2.3. Patogenez

Adenoviruslar ya doğrudan enfekte hayvanlardan damlacık yoluyla ya da dolaylı olarak kontamine materyellerle sağlıklı organizmaya alınır. Genellikle ağız ve burundan alınan etkenler affinite duydukları orofarenks/nasofareks mukoza epitellerine ve lenfoid doku hücrelerine penetre olurlar ve bu hücrelerde etkenin primer çoğalması gerçekleşir.^{91,92} Adenoviruslar patojenik olarak litik, latent ve onkojenik olmak üzere 3 karakterde bulunurlar. Koyun akciğer dokusunda litik etki oluşturarak pnömoniye yol açmaktadırlar.^{62,93,94} Üst solunum yolu mukozasından giren adenoviruslar, bölgesel lenf düğümlerini enfekte eder ve mukosiliyer savunma sistemini bozarlar. Bu durum adenoviral pnömonilerin çoğu kez sekonder enfeksiyonlarla sonuçlanmasının nedenini oluşturmaktadır.^{74,87} Fiber proteinleri sayesinde respiratorik epitel hücre zarlarında bulunan coxsackie-adenovirus (CAR) reseptörlerine bağlanarak hücre içine pinositozla taşınan adenoviruslar, hücrelerde sitomegali/karyomegaliye sebep olurlar. Bu şekilde dejenerasyona uğrayan hücreler zamanla nekroze olurlar.^{59,95,96} Üst solunum yolundaki enfekte hücrelerin yangısal uyarımı sekresyona yol açar. Gerek sekresyon ve gerekse mekanik olarak solunum yolundan derinlere doğru taşınan viruslar bronş ve bronşiyol epitellerini enfekte ederler. Enfeksiyonun 2-3. gününden sonra alt solunum yollarına ulaşan viruslar buradaki epitel hücrelerinde dejenerasyon ve nekroza yol açarlar. Ortalama 7-8. günlerde bronşiyollerden, tip II alveol hücrelerine ulaşan etkenler, bu

hücrelerde irritasyon ve hipeplaziye sebep olurlar.^{92,97} Hastalığın pik seviyeye ulaştığı 7. günde mononükleer hücre infiltrasyonları, dejenerasyon, nekroz, hiperplazi ve fibrozis oluşumu ile karakterize bir intersitisyel pnömoni tablosu meydana gelir. Ortalama 10 gün süren hastalık periyodundan sonra hücrelerin rejenerasyonu ile iyileşme süreci başlar.^{76,98} S perenfeksiyonların gelişmediğı durumlarda 2. haftanın sonunda tam bir iyileşme gerçekleşir. Primer enfeksiyona bağlı olarak bağışıklığın zayıflaması ve olumsuz  evre koşulları ile özellikle Pasteurella spp. ve Mycoplasma spp öncelikli olmak üzere diğer bakteri türlerinden kaynaklanan süperenfeksiyon durumlarında supuratif bronkopnömoni oluşur.^{78,97,99}

2.2.4. Klinik Bulgular

Adenovirus enfeksiyonları genellikle subklinik seyretmektedir. Ancak yaş, ırk, bakım ve beslenme şartlarına göre klinik bulguların şiddeti değişiklik göstermektedir. Zayıf ve genç hayvanlarda hastalık daha şiddetli olup, en çok solunum sistemi semptomları gözlenir ve bunu sıklıkla sindirim sistemine ait bulgular izler.^{6,74} özellikle kuzular için şiddetli pn mo-enteritisle karakterize adenovirus enfeksiyonlarında ayrıca karaciğer, böbrek ve sinir sistemi tutulumu da bildirilmiştir.⁷⁶ Koyunlarda deneysel adenovirus enfeksiyonlarında; ateş, iştahsızlık, halsizlik, zayıflama, salivasyon, lakrimasyon, konjunktivitis ve ser zden mukopurulente kadar değişebilen burun akıntısı, hızlı, y zeyssel ve g   solunuma eşlik eden kuru öksürük gibi klinik gözlemler kaydedilmiştir.^{91,92} Sekonder enfeksiyon durumlarında, vücut ısısı oldukça yükselir, burun akıntısı seromukoidden mukopurulente dönüşür, solunum güçlüğü ve öksürük ise daha şiddetlidir. Özellikle süt kuzularında sekonder enfeksiyonların geliştiği durumlarda mortalite %90'lara ulaşır.^{78,97,99}

2.2.5. Makroskopik Bulgular

Koyunlarda deneysel adenovirus enfeksiyonu oluşturulmuş ve makroskopik bulgular izlenmiştir. Akciğerde kranial loplara başta olmak üzere diğer loplarda da koyu kırmızı renkli, sert ve sıkı yapılı multifokal hafif konsolide alanlara düzensiz sınırlı, koyu renkli çöküntü halindeki atalektazik ve açık renkli kabarık amfizemli alanların eşlik ettiği görülür.^{91,92,100} Ortalama 7. gün bulguların en şiddetlendiği evre olup, konsolide, atalektazik ve amfizemli alanların genişlediği ve akciğerin neredeyse tamamının volüminöz, ödemli, elastik yapıda ve kollabe olmadığı gözlenir. Ayrıca lenf yumruları normalin 2-3 katı kadar büyümüştür.^{8,92} Deneysel olarak *Pasteurella* spp. etkenleri ile oluşturulan sekonder enfeksiyonlarda ise intersitisyel pnömoni görünümündeki makroskopik tablonun supuratif pnömoniye dönüşüp, akciğerin neredeyse tüm loplara etkilendiği akut irinli-nekrotik bronkopnömoni gelişir.^{97,99} Deneysel enfeksiyonda solunum sistemi dışında bağırsaklarda kataral enteritis ve mezenteriyal lenf düğümlerinin büyüdüğü bildirilmiştir.⁹¹

2.2.6. Mikroskopik Bulgular

Deneysel oluşturulan adenovirus enfeksiyonlarında, intersitisyel tipte pnömoni geliştiği ve mikroskopik bulgular olarak bronş, bronşiyol ve alveol epitellerinde dejenerasyon ve nekrozların meydana geldiği, ilerleyen süreçte interalveoler alanda ödem, mononükleer hücre infiltrasyonları ile interalveoler septanın kalınlaştığı, bronş ve bronşiyol çevrelerinde ise lenfoid doku hiperplazisi meydana geldiği görülmüştür.^{6,76,92} Enfeksiyonun şiddetlendiği 7. günde alveollerde epitelizasyon, bronş ve bronşiyol epitellerinde hiperplazi ve bronş/bronşiyol çevreleri ile duktus alveolarislerde fibromusküler hiperplazi meydana gelir. Hastalığın sonuna doğru interalveollerde hafif fibrozis uyarımı şekillenir ve yer yer atalektazi ile amfizemli alanlar görülür.^{91,101} Ayrıca bazı deneysel çalışmalarda bronş ve bronşiyol epitellerinde intranükleer

bazofilik inklüzyon cisimciklerine rastlandığı bildirilmiştir.^{97,99} Sekonder enfeksiyonların eşlik ettiği olgularda nekroza uğrayan bronş/bronşiyol ve alveol epitel hücrelerinin lümene deskuame olup, nötrofil lökosit ve makrofaj hücre infiltrasyonları oluşur.^{97,99} Adenovirusların solunum sistemi dışında bağırsak mukozalarının propriyasında hiperplazi, lenfosit, plazmosit ve nötrofil lökosit infiltrasyonu, mezenteriyal lenf düğümlerinde nekrotik ve proliferatif değişiklikler, hepatositlerde atrofi, dejenerasyon, nötrofil ve makrofaj infiltrasyonları ile fibrin birikimiyle karakterize multifokal nekrotik hepatitis ve böbrekte tubul ve glomeruluslarda epitel dejenerasyonu ve lenfositler infiltrasyonla karakterize nonpurulent intersitisyel nefritis gözlenir.^{74, 98, 101}

2.2.7. Tanı

Adenoviruslar nasal sekret, dışkı ve idrardan izole edildiğinden teşhis için bu materyaller kullanılabilir. Genellikle etken saçılımı 3-14. günler arasında olduğu için bu zaman diliminde materyallerin alınması gerekmektedir.^{57,62,72} Enfeksiyonun akut fazında ölen hayvanların burun mukozası, akciğer, bağırsak, böbrek, karaciğer ve lenf düğümlerinden hazırlanan homojenatlardan da etken izolasyonu sağlanabilir.⁸⁰ Hastalığın kesin tanısı ya direkt tanı yöntemleri ile doğrudan etkenin varlığının gösterilmesiyle ya da etkene karşı vücutta oluşan antikor varlığının saptanması esasına dayanan indirekt yöntemlerle yapılmaktadır.^{8,78}

Diret teşhis yöntemleri olarak hücre kültürü, hemagglütinasyon (HA), İmmunofloresan (IF), Direkt floresans antikor testi (DFAT), İmmunperoksidaz (IP), Elektron mikroskop yöntemlerinden (EM), Polymerase Chain Reaction (PCR) ve Antijen Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) testleri kullanılmaktadır.^{6,59,87}

İndirekt teşhis için; Hemagglütinasyon inhibisyon (HAI), Mikronötralizasyon, Serum nötralizasyon, Agar jel immünodifüzyon (AGID), Komplement fiksasyon (CF),

Enzim Immunoassay (EIA) ve Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay ELISA gibi serolojik testlerinden yararlanılır.^{55,72}

Bu yöntemlerden hücre kültürü altın standart olarak kabul edilir. Ancak hücre kültürü son derece özgül bir yöntem olmasına rağmen zaman alıcı, zahmetli ve pahalı olduğundan pek tercih edilmemektedir.^{74,78,102} IF/DFAT oldukça hızlı ve yüksek duyarlılıkta sonuç vermekle birlikte yetersiz morfolojik detay sunmaktadır.⁸⁷ EM ve IF yöntemleri düşük konsantrasyonlarda bile sonuç verebildikleri için daha avantajlıdır. CF, AGID, Mikronötralizasyon ve HAI testleri pratik, hızlı ve duyarlı olmalarına rağmen, her serotip için spesifik oldukları için rutinde pek kullanılmamaktadırlar.^{6,78} Günümüzde hızlı moleküler tanı yöntemi olarak PCR tekniği kullanılmaktadır. Bu metod düşük konsantrasyonlarda bile yüksek spesifite ile diğer metodlara göre daha güvenilirdir. Özellikle MRT (multiplex reverse transcription)–PCR yöntemi ile adenovirusların 1’den 7’ye kadar olan tiplerin aynı anda tespiti yapılmaktadır.^{8,103,104}

2.2.8. Tedavi ve Koruma

Koyunların adenovirus enfeksiyonlarında etkene yönelik etkili bir antiviral ilaç bulunmadığı için, bu enfeksiyöz hastalıkla mücadelede immunprofilaksi ve semptomatik tedavi ön plana çıkmaktadır.^{62,63} Koyun adenovirus enfeksiyonlarıyla mücadelede, spesifik ve non spesifik yöntemler uygulanmaktadır.^{6,72}

Spesifik mücadele doğrudan etkeni ortadan kaldırmaya veya canlı organizmada etkene karşı antikor üretimini içermektedir. Non spesifik mücadelede ise enfeksiyonun predispozan faktörlerinin elimine edilmesiyle yapılmaktadır. Özellikle dışarıdan sürüye katılan hayvanlarda karantina uygulaması yapılmalıdır. Viruslarla mücadelede %3 sodyum hipoklorit, %3’lük formaldehit, %0.63 quarterner amonyum ve %70 etanol etkili olmaktadır.^{78,105} Bu önlemlerin yanı sıra hayvan bağışıklığının yüksek tutulması veya

başıklığı baskılayan stres (ısı, ışık, nem, havalandırma, kalabalık, nakil, besleme vs.) faktörlerinin önüne geçilmesi oldukça önemlidir.^{8,72}

Etkenle spesifik mücadelede en etkili yöntemlerinden biri aşılama. Ancak ülkemizde adenoviruslar için aşı bulunmamasına rağmen bazı ülkelerde koyun adenovirusları için aşılama yapılmakta olup, düzenli aşılamanın kuzu kayıplarını %10-15'lerden %2'lere kadar düşürdüğü bildirilmiştir.^{6,105,106}



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Materyali

Çalışma materyalini, Bingöl ve Erzurum illerinde faaliyet gösteren özel mezbahalarda kesimi yapılan ve makroskopik olarak pnömoni lezyonu gözlenen koyun akciğerleri oluşturdu. 2018 yılı Kasım ve 2019 yılı Nisan ayları arasında mezbahaya gidilerek, kesimi yapılan 1459 (Erzurum 748; Bingöl 711) koyun akciğerleri makroskopik olarak muayene edildi ve pnömoni bulguları gösteren 88 (Protokol No: 1-45 Erzurum; 46-88 Bingöl) adet akciğerlerde makroskopik ve mikroskopik incelemeleri için doku örnekleri alındı. Bu doku örnekleri histopatolojik muayeneler için %10'luk tamponlu formalin solüsyonuna, ELISA ve PCR yöntemlerin uygulanması için de -20°C derin dondurucuya konuldu.

3.2. Yöntem

3.2.1. Makroskopik İnceleme

İncelenen akciğer örneklerinde makroskopik bulgular, daha önce yapılan çalışmalar^{80,107} ışığında Tablo 3.1'de belirtilen kriterlere göre skorlandı.

Tablo 3.1. Akciğer doku örneklerinde makroskopik bulguların skorlanma kriterleri

	(-)/yok	(+)/hafif	(++)/orta	(+++)/şiddetli
Hepatizasyon	Yok	%10'dan az	%10-20	%20'den fazla
Atalektazi	Yok	%10'dan az	%10-20	%20'den fazla
Amfizem	Yok	%10'dan az	%10-20	%20'den fazla
Ödem	Yok	%20'den az	%20-50	%50'den fazla
Hiperemi	Yok	%20'den az	%20-50	%50'den fazla
Hemoraji	Yok	3-5 odak	6-8	9'dan fazla
Nekroz	Yok	3-5 odak	6-8	9'dan fazla
İrin-Apse	Yok	3-5 odak	6-8	9'dan fazla
Plöritis	Yok	%10'dan az	%10-20	%20'den fazla
Lenfangitis	Yok	%10'dan az	%10-20	%20'den fazla

Akciğerlerdeki lezyonların lokalizasyonu ve karakterine göre makroskopik olarak pnömoniler sınıflandırılması; lobüler, lobar, lobüler+lobar ve intersitisyel pnömoni şeklinde yapıp, lezyonlu akciğerlerin makroskopik resimleri çekildi.

3.2.2. Mikroskopik İncelemeler

Makroskopik olarak pnömoni lezyonları gösteren akciğerlerin lezyonlu bölgelerinden histopatolojik incelemeler için doku örnekleri alındı.

3.2.2.1. Dokuların İşlenmesi

Pnömonili akciğerlerden alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formalin solüsyonuna alınarak tespiti yapıldı. Dokuların küçültme işlemi yapılarak kasetlere alındıktan sonra tespit solüsyonlarından arındırmak için 24 saat akan çeşme suyunda yıkama işlemi yapıldı. Daha sonra doku takip cihazında (Leica TP 1020) dokuların sırasıyla %60, %70, %80, %90, %96 ve %100'lük alkol serilerinde birer saat süreyle dehidrasyon; ksilol I-II serilerinde ise birer saat süreyle şeffaflandırma ve 2'şer saat süreyle 57°C parafin I ve II'de parafinizasyon işlemleri gerçekleştirildi. Doku takip işlemi gerçekleştirilen örnekler parafin bloklara gömüldü ve bu parafin bloklardan histopatolojik muayene için normal lamlara, immünohistokimyasal muayeneler için ise adezivli lamlara 5 µm kalınlığında rotary mikrotom (Leica RM2125 RT) kesitler alındı.

3.2.2.2. Hematoksilen-Eozin (HE) Boyama

Histopatolojik incelemeler için alınan doku kesitlerindeki parafinin eritilmesi amacıyla 1 saat kadar 57°C etüvde bekletildi. Etüvden alınan doku kesitleri ksilol I ve ksilol II serilerinde 5'er dk bekletilerek parafinlerinden arındırıldı. Sonra doku kesitleri %100, %96, %90, %80 ve %70'lik alkol serilerinde 3'er dk tutuldu ve boyama öncesi 5 dk kadar distile suda bekletildi. Daha sonra hematoksilen ile 5 dk süreyle boyanan dokular aynı süre kadar çeşme suyunda yıkandı ve ardından fazla hematoksilen boyasının giderilmesi için asit alkol ile dekolore edildi. Dekolore edilen dokular eozin

ile 1 dk boyandı ve sonrasında dokular sırayla %70, %80, %90, %96 ve %100'lük alkol serilerinden geçirildi. Son olarak ksilol I ve II'de 3'er dk tutularak boyama işlemi tamamlanan dokular, entellan yardımıyla lamallerle kapatıldı. HE boyaması yapılan preparatlar ışık mikrobunda (Olympus BX51) incelendi ve gözlenen patolojik bulguların resimleri alındı. Gözlenen mikroskobik bulguların tipi ve şiddeti, önceki çalışmalardan^{41,108} yararlanılarak hazırlanan Tablo 3.2'de belirtilen kriterlere göre skorlandı.

Tablo 3.2. Akciğer doku örneklerindeki mikroskobik bulguların skorlanma kriterleri

	(-)/yok	(+)/hafif	(++)/orta	(+++)/şiddetli
Atalektazi	Yok	%33'den az	%33-50'da	%50'den fazla
Amfizem	Yok	%33'den az	%33-50'da	%50'den fazla
Hiperemi	Yok	1-5 damarda	6-10	10'dan fazla
Hemoraji	Yok	1-4 odak	5-8	8'den fazla
Tromboz	Yok	1-5 damarda	6-10	10'dan fazla
Ödem	Yok	%10'den az	%10-20	%20'den fazla
MNHİ	Yok	15'den az hücre	15-30	30'dan fazla
PNHİ	Yok	15'den az hücre	15-30	30'dan fazla
Lenfoid Hiperplazi	Yok	1-5 odak	6-15	15'ten fazla
Epiteliyal Hiperplazi	Yok	1-6 odak	7-16	16'ten fazla
Fibromüsküler Hiperplazi	Yok	1-4 odak	5-8	9'dan fazla
Fibrozis	Yok	%15'den az	%15-30	%30'den fazla
Deskuamasyon	Yok	10'den az hücre	10-20	20'dan fazla
Dejenerasyon	Yok	15'den az hücre	15-30	30'dan fazla
Nekroz	Yok	1-3 odak	4-7	7'den fazla
Bronşitis/Bronşiyolitis	Yok	1-3 bronş/bronşiyol	4-7	7'den fazla
Plöritis	Yok	%10'den az	%10-20	%20'den fazla
Lenfadenitis	Yok	%10'den az	%10-20	%20'den fazla

3.2.2.3. İmmünohistokimyasal Boyama

Pnömonili akciğer örneklerinde adenovirus varlığını saptamak amacıyla yapılan immünohistokimyasal boyama için adezivli lamlara alınan kesitler 57 °C etüvde 1 saat bekletildi. Etüvden çıkarılan dokular sırasıyla ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek, deparafinizasyon ve dehidrasyon işlemleri gerçekleştirildi. Distile su ile yapılan 5 dk yıkama işleminden sonra dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için kesitler %3'lük H₂O₂'de 10 dk bekletildi. Bu aşama ile beraber bundan sonraki yapılan her işlemden sonra dokular 3 kez 5'er dk fosfat buffer solüsyonu (PBS) ile yıkandı. Dokulardaki antijen varlığını ortaya çıkarmak amacıyla antijen retrieval solüsyonu olan sitrat buffer (pH⁺6.1) ile 5 dk. süreyle 2 defa mikrodalga fırınında kaynatıldı. Her kaynatmadan sonra dokular oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Dokuların etrafı hidrofobik (PAP pen) kalemle sınırlandırıldı. Dokular spesifik olmayan antijen bağlanmalarını önlemek için protein blok solüsyonuyla 10 dk. inkübe edildi. İnkübasyon uygulamaları sırasında dokular karanlık ve nemli ortamda bekletildi. 1/20 oranında sulandırılan primer antikor (Monoclonal mouse anti-adenovirus type 3 (BAV-3) Cat No: BIO 292, BIOX Jemelle, Belgium) dokular üzerine damlatılarak 1 saat süre ile 37°C'de inkübasyona bırakıldı. Dokular önce biotinize sekonder antikor ile 20 dk. daha sonra streptavidin-peroksidaz konjugatıyla 15 dk. inkübe edildi. Bu uygulamanın ardından son kez PBS ile yıkama yapıldı. Son olarak dokulardaki reaksiyonları göstermek için kesitlerin üzerine 3-3' Diaminobenzidine (DAB) kromojeni damlatılarak istenen renk gradyanına ulaşıldıktan sonra distile suyla yıkama yapıldı. Distile suda yıkanan lamlara hematoksilin ile zıt boyama yapıldı. 15-20 sn kadar hematoksilin ile arka zemin boyaması yapılan dokular çeşme suyunda yıkanarak boyanın fazlası giderildi. Dokular sırasıyla alkol serilerinden geçirilip, 5 dk. ksilolde bekletildikten sonra entellan yardımıyla lamelle kapama işlemi yapıldı. Bu şekilde

immünohistokimyasal boyaması yapılan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX51) incelendi ve pozitif boyama gösteren alanların resimleri alındı. İmmünohistokimyasal incelemede pozitiflik gösteren örneklerin bulgu şiddetleri, önceki çalışmalardan^{41,109} istifade edilerek skorlamaları Tablo 3.3 'de belirtilen kriterlere göre yapıldı.

3.2.2.4. İmmünofloresan Boyama

İmmünofloresan uygulamalar için adhezivli lamlara alınan kesitler 57 °C etüvde 1 saat bekletildi. Etüvden çıkarılan dokular ksilol ve alkol serilerinden sırasıyla geçirildi. Deparafinizasyon ve dehidrasyon işlemleri yapılan dokular 5 dk distile suyla yıkandı. Yıkama işleminden sonra dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için kesitler % 3'lük H₂O₂'de 10dk süreyle bekletildi. Daha sonra dokular üç kez 5 dk süre zarfında fosfat buffer solüsyonu (PBS) ile yıkandı. Bu aşamadan sonraki her PBS ile yıkama 5'er dk olmak üzere üç defa yapıldı. Bu yıkamanın ardından dokulardaki antijen varlığını ortaya çıkarmak amacıyla antijen retrieval işlemi uygulandı. Bunun için sitrat buffer (pH⁺6.1) solüsyonu içinde dokular 5 dk. süreyle mikrodalga fırınında ısıtıldı. Her ısıtmanın ardından dokular oda sıcaklığına erişinceye kadar soğumaya bırakıldı. Üç kez tekrarlanan bu işlem sonrasında 20 dk. kadar oda sıcaklığına soğutulan dokular PBS ile yıkandı. Daha sonra kitlerin dokularla etkili reaksiyonu için kesitlerin çevreleri hidrofobik (PAP pen) kalemle sınırlandırıldı. Doku sınırları çizilen lamalar kamara (humidty chamber) içine yerleştirilerek spesifik olmayan antijen bağlanmalarını önlemek maksadıyla primer ve sekonder antikorlarla uyumlu protein blok solüsyonuyla 10 dk inkübasyona bırakıldı. Bu aşama da dahil olmak üzere inkübasyon işlemleri karanlık ve nemli ortam sağlayan kamarlarda gerçekleştirildi. Protein blok ile inkübasyonun bitiminde dokulara yıkama yapılmaksızın lam üzerindeki solüsyonun fazlası döküldü. Daha sonra dokuların tamamını kaplayacak şekilde bir

pipet yardımıyla 1/20 oranında sulandırılan primer antikor (Monoclonal mouse anti-adenovirus type 3 (BAV-3) Cat No: BIO 292, BIOX Jemelle, Belgium) damlatılarak dokuların 1 saat süreyle 37°C’de inkübasyonu sağlandı. Bu süre sonunda antijen-antikor reaksiyonu tamamlanan dokuların PBS ile yıkaması yapıldı. Yıkaması tamamlanan dokulara 1/50 oranında sulandırılan immüno Floresan antikor (Cat No: Goat Anti-Rabbit IgG H&L (FITC)) damlatılarak karanlık ortamda 45 dk. bekletildi. Bu işlem sonunda distile su ile yıkama yapıldıktan sonra dokuların üzerine gliserol/distile su (1/9) çözeltisi damlatılarak lamelle kapatma yapıldı. Böylece immüno Floresan boyaması yapılan preparatlar (ZEISS AXIO SCOPE A1) Floresan ataçmanlı mikroskopta incelendi ve pozitif boyama gösteren alanların resimleri alındı. İmmüno Floresan incelemede pozitiflik gösteren örneklerin şiddeti önceki çalışmalar^{41,109} ışığında Tablo 3.3’de belirtilen kriterlere göre skorlandı.

Tablo 3.3. İmmünohistokimyasal ve immüno Floresan boyamalarındaki pozitiflik şiddetlerinin skorlanma kriterleri.

	(-)/yok	(+)hafif	(++)/orta	(+++)/şiddetli
İmmünohistokimya	Yok	0-10 hücrede	11-20	20’den fazla
İmmüno Floresan	Yok	0-10 hücrede	11-20	20’den fazla

3.2.3. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

Çalışmada ELISA testi için -20 ° C’de saklanan akciğer örneklerinden yaklaşık 1 gr alınarak 2 ml’lik ependorf tüpe konuldu. Dokuların yer aldığı tüplerin içine ayrıca lizis solüsyonundan 2 ml eklendi. Dokuların homojenizasyonu/parçalanması amacıyla tüplerin içine 5 mm çaplı steril çelik bilyeler bırakıldı. Homojenizasyon işlemi (QIAGEN, tissue lyser, LT) otomatik cihazla 2000 devirde 20 dk olarak gerçekleştirildi. Bu homojenizasyon işleminden sonra tüpteki dokular 5000g ‘de 10dk boyunca santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında üstte kalan süpernatant alınarak ELISA testine

geçildi. Örneklerde adenovirus varlığını saptamak amacıyla Bovine Adenovirus Antigen (ADV-Ag) ELISA Kit (MyBioSource Catalog# MBS2608731, Lot#32305765) kullanıldı.

Testin yapılışı; Kitteki solüsyonlar test işlemine başlamadan yarım saat önce oda sıcaklığına getirildi. 96 adet numune kuyucuğu bulunan platede ilk sutundaki 8 kuyucuğa testin standart solüsyonları konuldu. Kalan diğer 88 kuyucuğa ise, 100 µl örnek süpernantantları eklendi. Sonra test plate 37°C’de 90 dk inkübasyona bırakıldı. Bu inkübasyondan sonra kit protokolüne göre hazırlanan yıkama solüsyonuyla plate 3 kez yıkandı. Yıkamadan sonra biotin antikör solüsyonu 1/100 oranında sulandırılarak her bir kuyucuğa 100 µl olacak şekilde tüm gözlere eklendi. Bu şekilde plate 37°C’de 60 dk inkübe edildi. Bu inkübasyonun ardından da tekrar 3 kez yıkama solüsyonuyla yıkama yapıldı. Daha sonra konjugat enzimi 1/100 oranında sulandırılarak her bir kuyucuğa 100 µl eklendi. Konjugasyon amacıyla 37°C’de 30 dk ısı altında bekleme yapıldı. Daha sonra son kez yıkama solüsyonuyla beş defa yıkama yapıldı. Bu yıkamadan sonra substrat amacıyla colour reagent solüsyonlarından (A/B) hazırlanan çözeltiden (1/9 sulandırma oranı) her bir kuyucuğa 100 µl eklendi. Bu solüsyonlarla 37°C’de karanlık ortamda renk gradyanı belirene kadar yaklaşık olarak 30 dk inkübasyon sağlandı. Bu aşamada yıkama işlemi yapılmaksızın colour reagent çözeltisi dökülüp, colour reagent C solüsyonundan her bir kuyucuğa 100 µl konuldu. Son olarak 10dk içinde platedeki numunelerin 450 nm filtreli bir mikropate spektrofotometrede (Thermo Scientific, Multiskan GO, ABD) optik dansisiteleri (OD) okundu ve kayıt edildi.

3.2.4. PCR (Polymerase Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Tez çalışması için pnömonili akciğerlerden alınan ve -20 C’de muhafaza edilen dokulardan yaklaşık 1gr kadar alınarak 2 ml’lik ependorf tüplerine konuldu. Sonra

dokuların bulunduğu tüpe lizis buffer ile serum fizyolojik katılarak demir bilyeler sayesinde homojenizasyon sağlandı. Homojenize olan materyal 5000 g'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası alınan süpernantlarda olası adenovirus DNA'sını tespit etmek için PureLink Genomik DNA mini kit ile (Catalog no: 2024278, İnvitrogen, ABD) ekstraksiyon yapıldı.

3.2.4.1. DNA Ekstraksiyonu

Ekstraksiyon için kullanılan kitin protokolüne göre ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Bunun için; 250ml numune süpernatantı üzerine 10 µl Carrier RNA konulup, vorteksleme yapıldı. Daha sonra üzerine 20 µl proteinaz K eklenerek tekrar vorteks yapıldı. Bu şekilde hazırlanan çözeltiye 200 µl Genomik Lysisi/Binding Buffer solüsyonu katılarak, 55°C'de 10dk. inkubasyona bırakıldı. Bu aşamadan sonra inkubasyondan alınan her bir numune üzerine 200 µl etanol eklendi ve vortekslendi. Vorteks işlemi sonunda tüpteki çözelti kit içinde bulunan column tüplere aktarıldı. 5000g'de 10 dk santrifüj edilen örneklerdeki virus artık membran filtresine takıldı, altta kalan sıvı döküldü. Column tüpünün üzerine 500 µl Wash Buffer I solüsyonu eklendi. Tekrar 5000g'de 1 dk. santrifüj yapıldı ve bu yıkama işlemi 2 defa tekrarlandı. Bu işleminden sonra 1.5 ml'lik yeni bir ependorfun içine column tüp konuldu ve üzerine 100µl elution solüsyonu eklenerek 5000 g'de son kez santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Son santrifüj işleminden sonra DNA ekstraksiyonu gerçekleşmiş oldu. PCR işlemine kadar ekstraktlar -20 C'de muhafaza edildi.

3.2.4.2. PCR Mix Hazırlama

-20 C'de saklanan ekstraktlar ve PCR için kullanılacak solüsyonlar çözündürüldü ve daha sonra Mix hazırlandı. Bu mix; 22.5 µl H₂O, 3 µl 10X Taq Buffer, 2.4 µl 10 mM MgCl₂, 0.5 µl 10 mM dNTP, 0.5 µl 10 pmol, forward ve reverse Primerler (Sibley ve ark. 2011 ve De Motes ve ark 2004) ile 0.25 µl Dream Taq solüsyonlarından

oluşmaktaydı. Hazırlanan bu mikslere 5 µl numune DNA ekstraktları eklenerek PCR reaksiyonuna geçildi.

PCR Koşulu (Optimizasyonu); Termal cycler (Applied Biosystem, Verity, ABD) cihazına yerleştirilen örnekler belirtilen sıcaklık ve sürelerde ısı döngülerine tabi tutuldu. 94°C’de 5 dk ilk denatürasyon işlemini takiben 35 siklülük PCR reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu sikluslar; 94°C’de 45 sn denatürasyon, 55°C’de 50 sn primer bağlanması ve 72°C’de 1 dk uzama şeklinde gerçekleştirildi. Son olarak 72°C’de 7 dk son uzama ile reaksiyon tamamlandı.

Agaroz Jel Elektroforez; Thermal cycler’den aldığımız PCR ürünlerin amplifikasyonunu teyit etmek amacıyla agaroz jelde elektroforez işlemi gerçekleştirildi. Bunun için; 125 ml TAE (Tris Acetate EDTA) solüsyonuna 0.7 mg agaroz eklenerek 3 dk süreyle mikrodalga fırında eritilmesi sağlandı. Daha sonra oda sıcaklığına düşmesi beklenen çözeltiye 6 µl DNA’yı görmeyi sağlayan boya (SafeView Classic stain) eklendi. Hazırlanan bu çözelti jel yürütme tankına dökülerek donması sağlandı. Yarı katı hale gelen agaroz jele PCR ürünleri kuyucuklara denk gelecek şekilde yüklendi. 400 A ve 120 V’de en az 25 dk boyunca yürütme işlemi gerçekleştirildi. Son olarak tanktan alınan jel, UV ışığı altında görüntülenerek pozitif numuneler merdiven ile hizalanarak doğru baz-pair büyüklüğe karşılık gelen örnekler pozitif olarak kaydedildi.

4. BULGULAR

Mezbahada kesimi yapılan 1459 (Erzurum 748; Bingöl 711) koyunun akciğerleri makroskopik olarak muayene edildi ve pnömoni bulguları gösteren 88 (Toplam %6.03; Erzurum %6.01, Bingöl %6.05) akciğer örneği makroskopik, histopatolojik, immünohistokimyasal, immünofloresan, ELISA ve PCR yöntemleriyle incelendi. Bu pnömonili akciğerlerinin; protokol numarasına göre 1-45'ini Erzurum; 46-88'ini ise Bingöl'den toplanan örnekler oluşturmaktaydı.

4.1. Makroskopik Bulgular

İncelenen pnömonili koyun akciğerlerinde makroskopik olarak gözlenen lezyonların, organ üzerindeki dağılımına ve karakterine göre pnömoniler; lobar, lobüler, lobar+lobüler ve intersitisyel pnömoni olarak değerlendirildi ve lezyonların akciğerdeki lokalizasyonları Tablo 4.1'de sunuldu.

Tablo 4.1. Akciğer dokularında gözlenen pnömoni tipi ve lokalizasyonları

Protokol No	Makroskopik Pnömoni Tipi	Lokalizasyon
1	İntersitisyel	Sol kaudal
2	İntersitisyel	Sağ kranial
3	İntersitisyel	Sağ kaudal
4	İntersitisyel	Sağ kranial
5	İntersitisyel	Sol kaudal
6	Lobüler	Sağ kaudal
7	İntersitisyel	Sol kranial
8	İntersitisyel	Sağ kaudal
9	Lobüler	Sol kaudal
10	İntersitisyel	Sol kranial
11	İntersitisyel	Sağ kaudal
12	Lobüler	Sol medial
13	Lobar	Sağ kranial+aksesuar
14	İntersitisyel	Sağ kaudal
15	Lobar+Lobüler	Sol kranial+medial
16	İntersitisyel	Sağ kranial

Tablo 4.1. (Devamı)

17	İntersitisyel	Sağ kaudal
18	İntersitisyel	Sağ kaudal
19	İntersitisyel	Sol kaudal
20	Lobüler	Sağ kranial+aksesuar
21	Lobüler	Sağ kranial
22	İntersitisyel	Sol kaudal
23	İntersitisyel	Sağ medial
24	İntersitisyel	Sağ kaudal
25	Lobüler	Sağ kranial+aksesuar
26	İntersitisyel	Sol kaudal
27	İntersitisyel	Sağ kaudal
28	Lobüler	Sağ kranial
29	Lobüler	Sağ kranial
30	İntersitisyel	Sol kaudal
31	İntersitisyel	Sağ kaudal
32	İntersitisyel	Sağ kaudal
33	Lobüler	Sağ kranial
34	İntersitisyel	Sol kaudal
35	İntersitisyel	Sol kranial
36	İntersitisyel	Sol kaudal
37	İntersitisyel	Sol kaudal
38	İntersitisyel	Sağ kaudal
39	İntersitisyel	Sağ kranial
40	Lobüler	Sol kranial+medial
41	İntersitisyel	Sağ kaudal
42	İntersitisyel	Sağ kranial
43	İntersitisyel	Sağ kranial
44	Lober+Lobüler	Sol kranial+medial
45	İntersitisyel	Sol kaudal
46	İntersitisyel	Sol kaudal
47	İntersitisyel	Sağ kaudal
48	İntersitisyel	Sol akseuar
49	Lobüler	Sağ kranial+medial
50	Lober	Sağ kranial+aksesuar
51	İntersitisyel	Sağ kaudal
52	İntersitisyel	Sağ kaudal
53	İntersitisyel	Sol kranial

Tablo 4.1. (Devamı)

54	İntersitisyel	Sağ kaudal
55	İntersitisyel	Sağ kraniyal
56	Lober	Sağ kranial+medial
57	Lobüler	Sağ medial
58	Lobüler	Sağ kranial
59	İntersitisyel	Sağ kranial
60	İntersitisyel	Sol kaudal
61	İntersitisyel	Sol medial
62	İntersitisyel	Sol kaudal
63	İntersitisyel	Sağ kaudal
64	İntersitisyel	Sol kranial
65	İntersitisyel	Sol kaudal
66	İntersitisyel	Sağ kaudal
67	Lobüler	Sağ kranial+aksesuar
68	İntersitisyel	Sağ kaudal
69	İntersitisyel	Sol medial
70	Lobüler	Sağ kranial+aksesuar
71	İntersitisyel	Sağ medial
72	İntersitisyel	Sol kaudal
73	İntersitisyel	Sağ kranial+medial
74	İntersitisyel	Sağ kaudal
75	İntersitisyel	Sol kaudal
76	İntersitisyel	Sağ aksesuar
77	İntersitisyel	Sağ kranial
78	İntersitisyel	Sol kranial
79	Lober	Sağ kranial+aksesuar
80	İntersitisyel	Sağ kaudal
81	İntersitisyel	Sağ kaudal
82	İntersitisyel	Sol kaudal
83	Lobüler	Sağ kranial
84	Lobüler	Sağ kranial
85	İntersitisyel	Sol kaudal
86	İntersitisyel	Sağ kaudal
87	İntersitisyel	Sol kranial
88	İntersitisyel	Sağ kaudal

Protokol Numarası; 1-45 Erzurum, 46-88 Bingöl

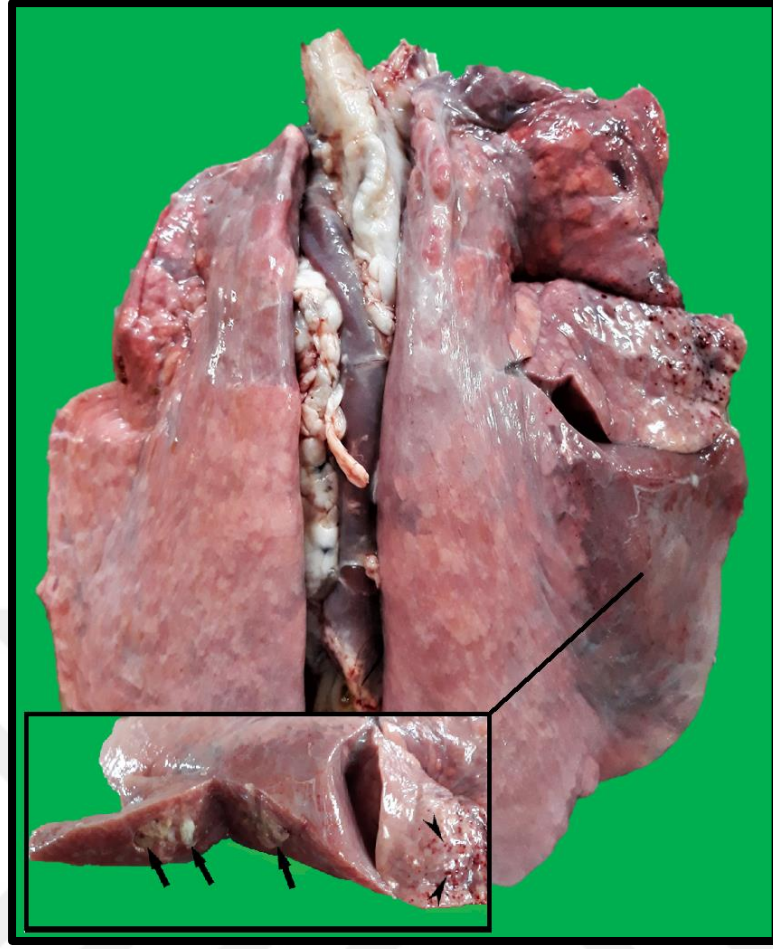
Sunulan bu çalışmada, pnömonilerin sınıflandırılması, hem makroskobik hem de mikroskobik bulgular göz önünde tutularak; Bronkopnömoni (Kataral-irinli bronkopnömoni, fibrinli bronkopnömoni), intersitisyel pnömoni, granümatöz pnömoni, verminöz pnömoni ve tümöral hastalıklar (pulmoner adenomatozis) şeklinde yapıldı.

4.1.1. Bronkopnömoni

İncelenen akciğer örneklerinde %22.7 (20/88) oranında bronkopnomoni tespit edildi. Bronkopnömoni olarak değerlendirilen bu örneklerde gözlemlenen bulguların ve eksudatın karakterine göre de ayrıca, kataral-irinli bronkopnömoni ve fibrinli bronkopnomoni olarakta iki gruba ayrıldı.

4.1.1.1. Kataral-İrinli Bronkopnömoni

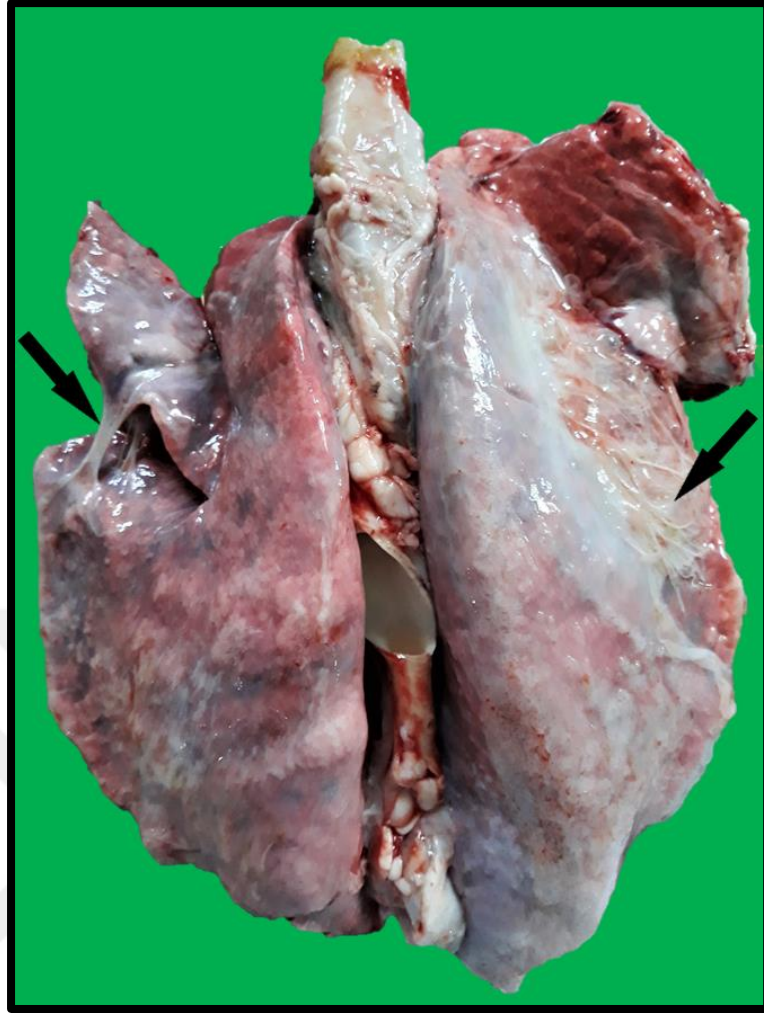
Çalışmada incelenen örneklerin %15.9 (14/88)'unda kataral-irinli bronkopnömoni saptandı. Kataral-irinli bronkopnömonili örneklerin makroskobik incelenmesinde; daha çok kranial lobta olmak üzere sınırları belirgin ve düzensiz, sert yapılı, sarımtırak ve koyu kırmızı konsolide alanlar görüldü (Şekil 4.1). Konsolide alanların çevrelerinde atalektazi ve amfizemlere rastlandı. Lezyonlu bölgelerin kesit yüzeylerinde nekrotik odaklar ve kıvamlı irin akıntısı görüldü (Şekil 4.1). Bu tip pnömonili örneklerin 7/14'ünde mediastinal lenf yumrularının ödemli, irinli ve hemorajik olduğu görüldü. Çalışmada kataral-irinli bronkopnömonili akciğerlerin makroskobik bulguları Tablo 4.2'de özetlendi.



Şekil 4.1. Koyun, Akciğer, Kataral-İrinli bronkopnömoni, konsolide alan (büyütme), hemoraji (ok başları) ve bronşlarda irin(oklar).

4.1.1.2. Fibrinli Bronkopnömoni

Çalışmada incelenen örneklerin %6.8 (6/88)'inde fibrinli bronkopnömoni saptandı. Fibrinli bronkopnömonili örneklerde lezyonların çoğunlukla kranial loplarda ve çoğunlukla lopların tamamını kapladığı görüldü. Bu lezyonların koyu kırmızı, gri renkli ve oldukça sert yapılı hepatize alanlar şeklinde olduğu belirlendi (Şekil 4.2). Kesit yüzlerinde gri renkli nekrotik odaklar ve koyu kırmızı eksudat sızıntısı görüldü. Yangılı alanlarda interlobüler septumların genişlediği ve üzerilerinin yer yer fibrin ile örtülü olduğu tespit edildi (Şekil 4.2). Bu tip pnömonilerdeki akciğerlerin 5/6'sında mediastinal lenf yumrularında nekrotik, hemorajik ve irinli lenfadenitis belirlendi. Çalışmada fibrinli bronkopnömonili akciğerlerin makroskopik bulguları Tablo 4.2'de özetlendi.

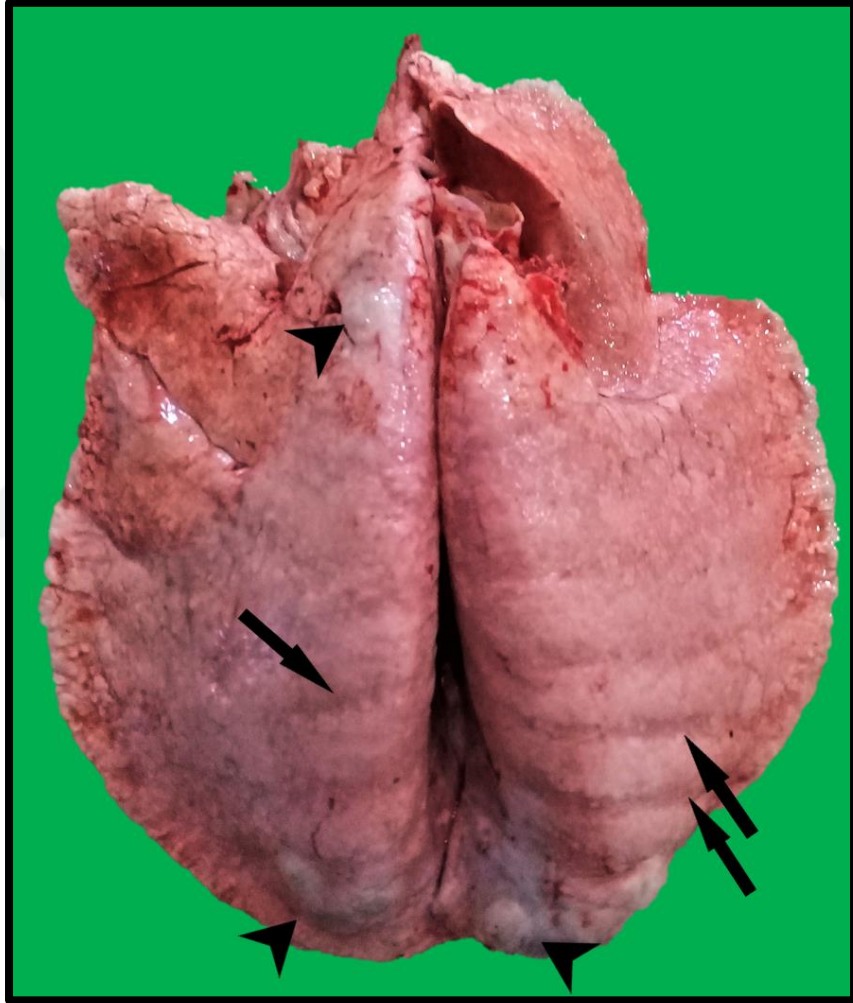


Şekil 4.2. Koyun, Akciğer, Fibrinli bronkopnömoni, plörada kalınlaşma ve yapışmalar (oklar).

4.1.2. İntersitisyel Pnömoni

Çalışmada incelenen örneklerin %79.5 (70/88)'inde intersitisyel pnömoni saptandı. İntersitisyel pnömonili örneklerin makroskopik muayenesinde; akciğerlerin, elastiki yapıda, volüminöz ve göğüs boşluğundan çıkarılınca kollabe olmadıkları görüldü. Akciğerlerin dorsal yüzünde kosta izleri ve amfizemli alanların varlığı tespit edildi (Şekil 4.3). Lezyonlu bölgelerin enine kesitlerinde herhangi bir eksudat sızıntısına rastlanmadı. Ayrıca bu tip pnömonili akciğerlerin 20/70'inde mediastinal lenf yumrularının ödemli olduğu belirlendi. Çalışmadaki intersitisyel pnömonili örneklerin makroskopik bulguları Tablo 4.2'de özetlendi.

Ayrıca, çalışmadaki örneklerin %11.3 (10/88)'ünde bronko-intersitisyel pnömoni tespit edildi. Bu örneklerde akciğerlerin ödemli, volüminöz olmalarının yanı sıra, kranial loplarda koyu kırmızı renkli, sıkı yapıda konsolide alanlara rastlandı. Bu pnömoni tipinde bulunan akciğerlerin 5/10'nunda mediastinal lenf yumrularının ödemli olduğu gözlemlendi. Çalışmadaki bronko-intersitisyel pnömonili akciğerlerin makroskopik bulguları Tablo 4.2'de özetlendi.

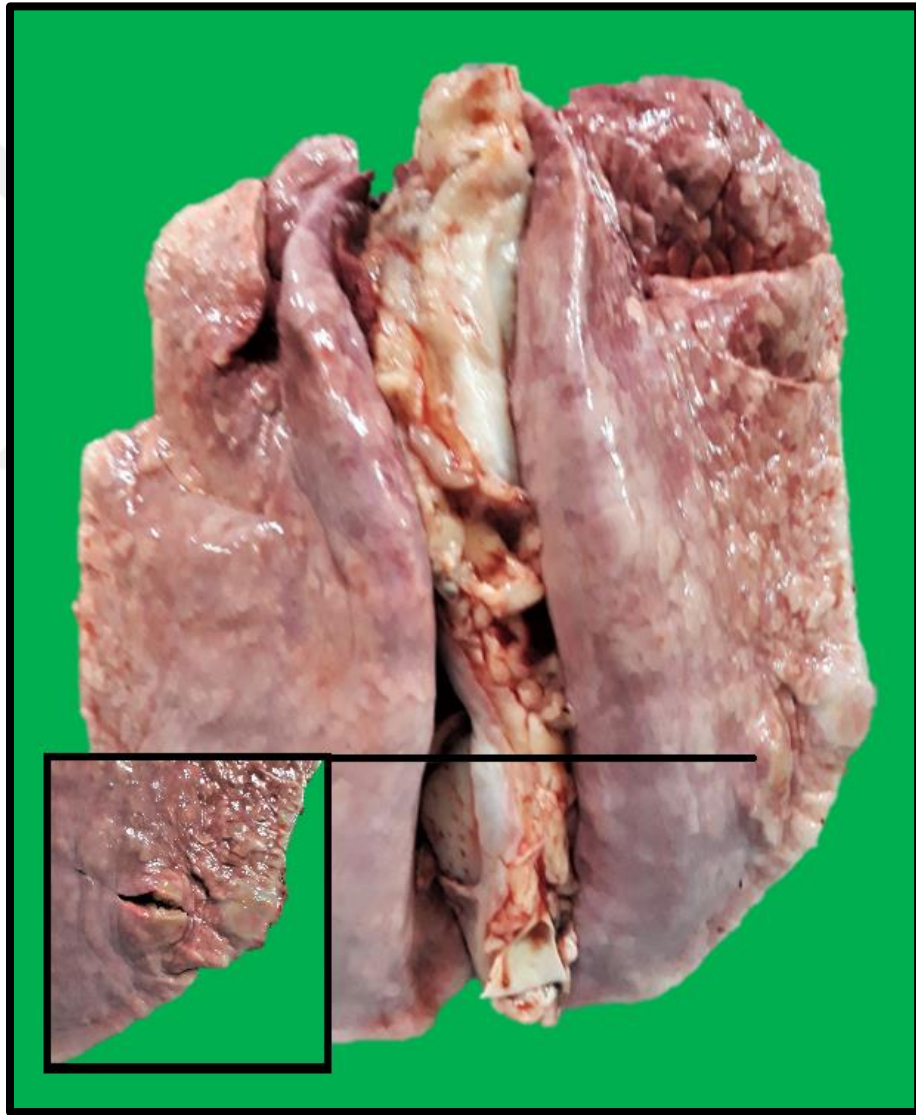


Şekil 4.3. Koyun, Akciğer, İntersitisyel pnömoni, kosta izleri (oklar) ve amfizem (ok başları).

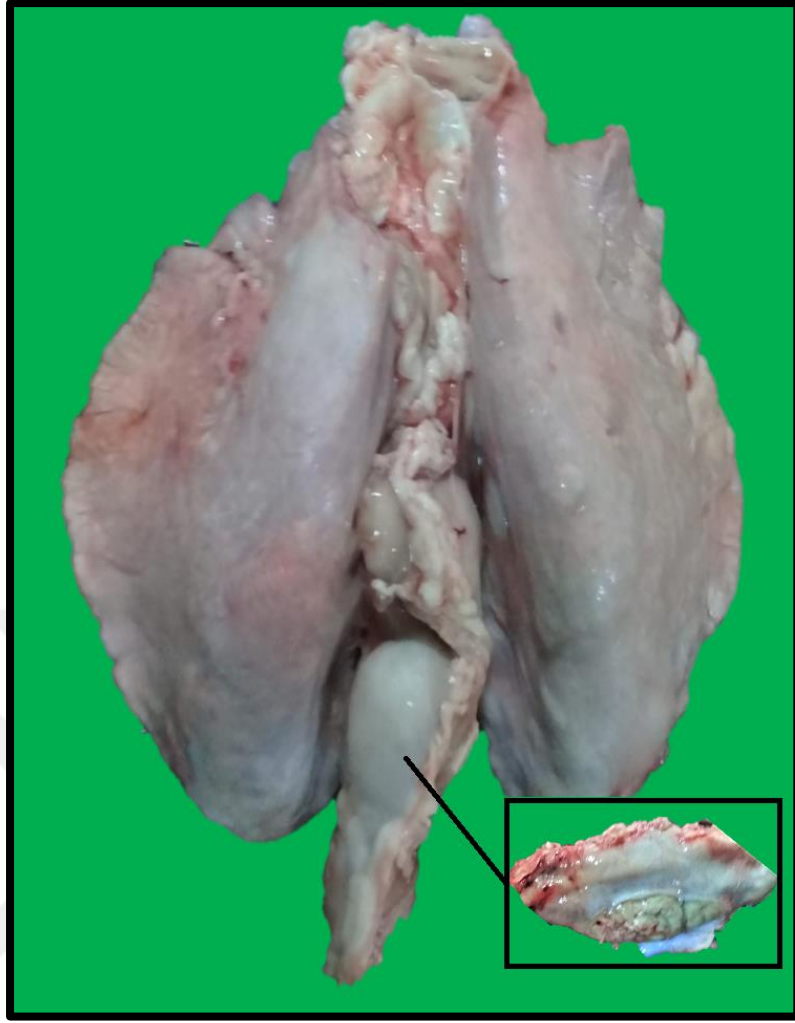
4.1.3. Granülomatöz Pnömoni

Çalışmada incelenen akciğerlerin %5.6 (5/88)'sında granülomatöz pnömoni belirlendi. Granülomatöz pnömonili örneklerin makroskopik incelemelerinde; kranial ve medial loplarda keskin sınırlı, düzensiz dağılımlı, bazen paronşime gömülü ve elle

palpasyonda sert yapıda, ortalama 1-3 cm çapında, çeşitli sayıda ayrı veya birleşik nodüller biçimde lezyonlar görüldü (şekil 4.4). Bu granülomatöz oluşumların enine kesitlerinin boz-beyaz kompakt yapıda oldukları gözlendi. Bazı örneklerin ise enine kesitlerinde gri-sarımtırak renkte yer yer kalsifiye olmuş irinler içeren piyogranlomlar saptandı (şekil 4.4). Bu pnömonili akciğerlerin 1/5'inde mediastinal lenf yumrusunda piyogranloma rastlandı (şekil 4.5). Çalışmada granülomatöz pnömonili akciğerlerin makrokobik bulguları Tablo 4.2'de özetlendi.



şekil 4.4. Koyun, Akciğer, Granülomatöz pnömoni, paraşıme gömülü granülom (büyütme).



Şekil 4.5. Koyun, Akciğer, Mediastinal lenf yumrusu, kazeöz lenfadenitis (büyütme).

4.1.4. Verminöz Pnömoni

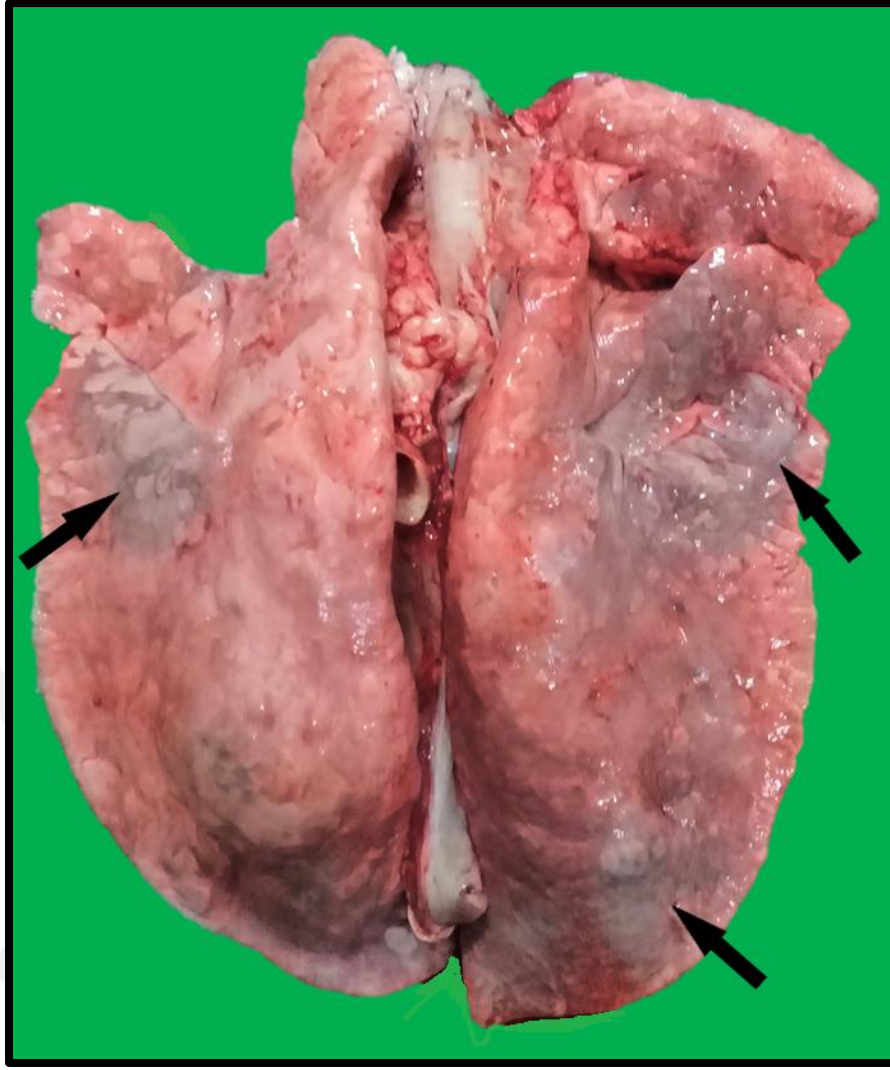
Çalışmada incelenen akciğerlerin %6.8 (6/88)'sında verminöz pnömoni saptandı. Verminöz pnömonili örneklerin makroskopik incelemelerinde lezyonlara çoğunlukla kaudal lobda, bazı akciğer örneklerinde ise hem kaudal hem de kranial loblarda rastlandı. Sınırları belirgin olmayan, düzensiz dağılımlı bu lezyonların gri, açık kahverengi ve yeşilimsi renkte, hafif sert yapıda ve nodüler şekilde oldukları görüldü (Şekil 4.6). Ayrıca bu paraziter nodüllerin çevresinde atalektazik ve amfizemli alanlar gözlemlendi (Şekil 4.6). Bu tip pnömonili akciğerlerin 3/6'sında mediastinal lenf yumrularının ödemli ve hemorajik oldukları tespit edildi. Çalışmada belirlenen verminöz pnömonili akciğerlerin makroskopik bulguları Tablo 4.2'de özetlendi.



Şekil 4.6. Koyun, Akciğer, Verminöz pnömoni, parazit nodülleri (oklar) ve amfizem (ok başı).

4.1.5. Tümöral Hastalıklar (Pulmoner Adenomatozis)

Çalışmada incelenen örneklerden %1.1 (1/88) oranında pulmoner adenomatozis saptandı. Pulmoner adenomatozisli akciğerin makroskopik incelemesinde; lezyonların medial ve kaudal lobda, gri-beyaz renkte konsolide odaklar şeklinde olduğu görüldü (Şekil 4.7). Çevre dokulardan belirgin sınırlarla ayrılan parlak ve buzlu cam görünümündeki bu oluşumların enine kesitlerinin, plörayı aşmaksızın boz-beyaz renkte sert odaklar oldukları belirlendi. Bu tip pnömonideki akciğerin mediastinal lenf yumrularında herhangi bir makroskopik değişikliğe rastlanmadı. Çalışmadaki pulmoner adenomatozisli akciğerdeki makroskopik bulguları Tablo 4.2’de özetlendi.



Şekil 4.7. Koyun, Akciğer, Pulmoner adenomatozis, plörada parlak-şeffaf görünüm ve gri-beyaz konsolide alanlar (oklar).

Tablo 4.2. Akciğer örneklerinin pnömoni tipleri, makroskopik bulguları ve skorlamaları

Protokol No	Pnömoni Tipi	Hepatizasyon	Atektazi	Amfizem	Ödem	Hiperemi	Hemoraji	Nekroz	İrin-Apse	Plöritis	Lenfadenit
1	İP	-	++	+	-	++	-	-	-	-	-
2	İP	+	+++	++	-	+++	+	-	-	+	++
3	İP	-	+++	-	++	++	-	-	-	-	-
4	İP	-	+	++	-	+	-	-	-	-	-
5	İP	+	+++	++	+	+++	-	-	-	-	-
6	İP	+	++	+	-	+++	+	+	+++	+++	+
7	İP	-	+++	+	++	++	-	-	-	-	+++

Tablo 4.2. (Devamı)

8	İP,VP	-	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-
9	İP,VP	-	+	+++	+	+	+	-	-	++	++
10	İP	+	+++	++	+++	+++	-	-	-	-	-
11	İP,VP	-	++	+++	+++	+	-	-	-	+	+
12	GP	++	+	++	+	++	-	++	-	+	++
13	FBP	+++	+	-	++	++	+++	+++	-	+++	+++
14	İP	-	+	+++	++	+	-	-	-	-	-
15	KBP,FBP	++	+++	++	+	+++	++	+	++	+	-
16	İP	+	+++	+	-	+++	-	-	-	-	-
17	İP	-	+++	++	-	++	-	-	-	++	-
18	İP	-	++	+	+++	+	-	-	-	-	+
19	İP	-	+++	-	++	++	-	-	-	+	-
20	İP,KBP	++	++	+	-	++	-	+	+	+++	++
21	İP,GP	+++	+++	++	+	+	-	++	++	+	-
22	İP,KBP	-	++	-	++	-	-	-	-	-	-
23	İP	-	++	+	+	+	-	-	-	-	-
24	İP	-	++	+	++	++	+	-	-	-	-
25	BİP,KBP	+	+	+++	-	+	-	+	+	+	-
26	İP	-	++	++	+	-	-	-	-	+	+
27	İP	-	+++	+++	++	++	-	-	-	-	++
28	KBP	+	+++	+	-	+	-	-	-	-	-
29	KBP	++	++	+	+	++	-	+	+	++	++
30	İP	-	++	+	-	+++	+	+	-	+	-
31	İP	-	+	++	+	-	-	-	-	-	-
32	İP	-	+	+	+++	-	-	-	-	-	+
33	BİP,KBP	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++
34	İP	-	+++	+++	++	++	+	-	-	+	-
35	İP	-	+	++	+	++	-	-	-	-	+++
36	İP	-	++	++	++	-	-	-	-	-	++
37	İP	-	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
38	İP	-	++	+	+++	+	-	-	-	+	-
39	İP	-	++	+	++	+	++	-	-	-	-
40	KBP,GP	++	+	++	-	+++	-	++	+	++	-
41	İP	-	+++	++	+	++	-	-	-	-	-
42	İP	-	++	+	-	++	-	-	-	++	-

Tablo 4.2. (Devamı)

43	İP	+	++	+++	-	+++	+	-	-	+	-
44	KBP,FBP	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
45	İP	-	++	+++	+	+	+	-	-	-	+++
46	İP	-	+	+++	-	+	-	-	-	-	-
47	İP	-	+	+++	+++	-	-	-	-	-	-
48	İP	-	+	+++	++	++	-	-	-	+	-
49	İP,KBP	++	+++	++	-	++	++	+	+	++	-
50	KBP,FBP	+++	++	+	+	+++	+++	+++	++	+++	++
51	İP	-	++	+++	-	+	-	-	-	-	-
52	İP	-	++	+	-	+++	+	-	-	+	-
53	İP,VP	-	+++	+	-	+++	-	-	-	-	++
54	İP,GP	-	+	++	+	++	-	+	-	-	+++
55	İP,VP	+	+++	+	-	++	+	-	-	-	-
56	FBP	+++	-	+	+	+++	+++	+++	-	+++	++
57	PA	-	+	-	+++	-	-	-	-	-	-
58	BİP,KBP	++	++	+++	++	++	+++	+	++	++	-
59	İP	-	+	++	-	++	-	-	-	-	-
60	İP	-	++	++	+	++	+	-	-	-	-
61	İP	-	++	++	-	+	++	-	-	-	-
62	İP	-	++	+++	++	+++	+	-	-	-	+
63	İP	-	+++	-	-	+	-	-	-	-	-
64	İP	-	++	+	+++	-	-	-	-	-	-
65	İP	-	++	-	++	-	-	-	-	-	++
66	İP	-	+	++	+++	+	-	-	-	+	-
67	BİP,KBP	++	+	++	++	+	+	++	-	++	-
68	İP	-	++	+++	+	+++	-	-	-	+	-
69	İP	-	+++	+++	-	+++	++	-	-	-	-
70	BİP,KBP	+	+++	++	-	+	-	+	+	+	++
71	İP	-	++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
72	İP	-	++	+	-	+	-	-	-	-	-
73	İP	-	-	+++	++	++	+	-	-	-	-
74	İP	-	++	++	++	+	-	-	-	-	-
75	İP	-	+++	++	+	++	-	-	-	++	-
76	İP	-	+	+++	+++	+++	++	-	-	-	-
77	İP	+	+	-	+	+++	+	+	+	+	+

Tablo 4.2. (Devamı)

78	İP,KBP	-	++	-	++	+	+	-	-	-	+++
79	FBP	+++	-	++	+	++	+++	+++	+	+++	+
80	İP	-	+	+++	++	-	-	-	-	-	-
81	İP	-	++	-	++	+	-	-	-	-	-
82	İP	-	+++	+	+++	-	-	-	-	-	-
83	BİP,KBP	++	++	+	++	+	++	++	++	++	+++
84	BİP,KBP,	+	++	++	-	++	-	-	-	-	-
85	İP	-	-	+	+++	-	-	-	-	-	-
86	İP	-	+	++	-	+++	+	-	-	-	-
87	İP,VP	-	+++	+	++	+	-	-	-	-	-
88	İP	-	+	+++	+	-	-	-	-	+	+

İP; İntersitisyel pnömoni, BİP; Bronko-intersitisyel pnömoni, KBP; Kataral-irinli bronkopnömoni, FBP; Fibrinli bronkopnömoni, GP; Granüloamatöz pnömoni, VP; Verminöz pnömoni, PA; Pulmoner adenomatozis / **Protokol Numarası**; 1-45 Erzurum, 46-88 Bingöl

4.2. Mikroskopik Bulgular

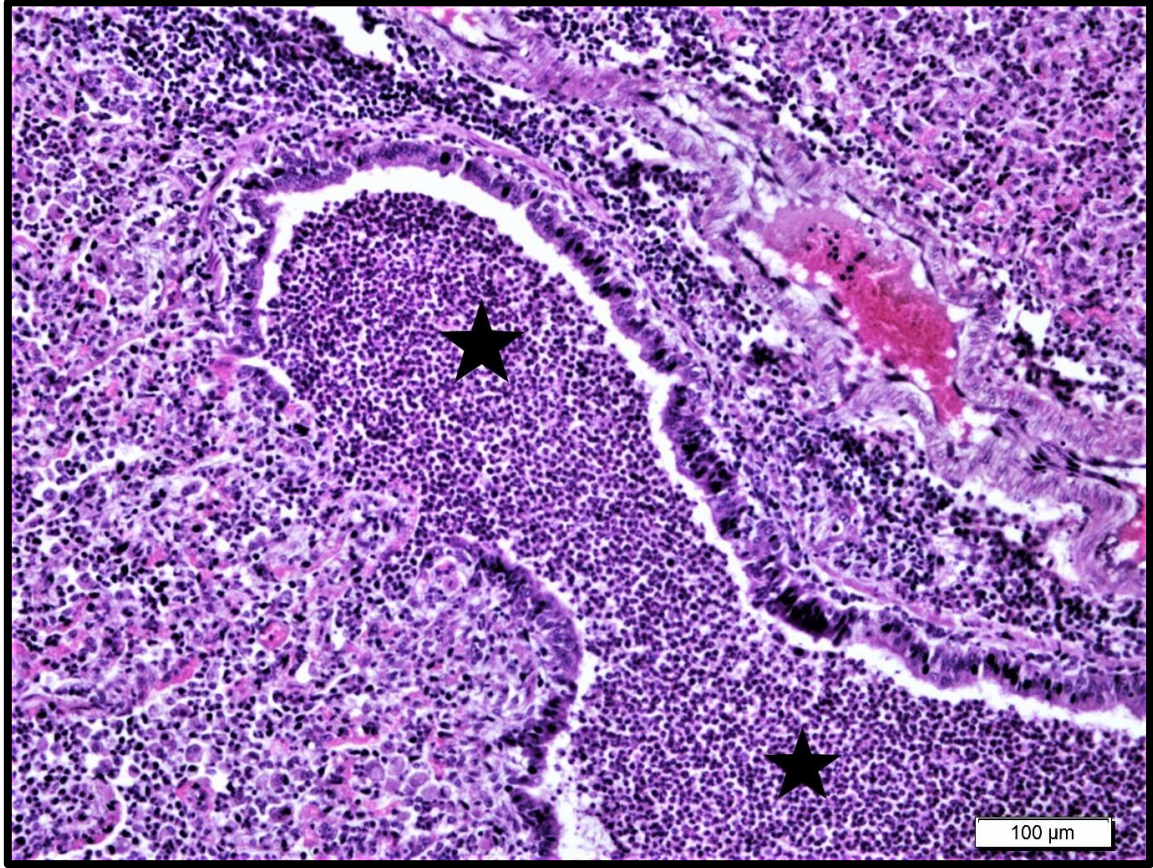
4.2.1. Bronkopnömoni

İncelenen akciğer örneklerinde tespit edilen bronkopnomoniler eksudatın karakterine göre; kataral-irinli bronkopnömoni ve fibrinli bronkopnomoni olarak iki gruba ayrıldı.

4.2.1.1. Kataral-İrinli Bronkopnömoni

Çalışmada incelenen örneklerin %15.9 (14/88)'unda kataral-irinli bronkopnömoni saptandı. Kataral-irinli bronkopnömoni bulgusu gösteren akciğerlerin alveol epitelllerinde dejenerasyon ve nekrozların şekillendiği, alveol lümenlerinde ise deskuame epitel ve nötrofil lökosit hücre infiltrasyonları gözlemlendi. Bronş ve bronşiyollerde de benzer şekilde epitel hücrelerinin dejenerasyon ve nekroza uğrayıp, lümene deskuame oldukları ve aynı zamanda lümende de çok sayıda nötrofil lökositlerin varlığı saptandı (Şekil 4.8). Bu tip pnömonili akciğerlerin 8/14'inde mediastinal lenf yumrularında mononükleer hücre infiltrasyonları ile hemorajilere

rastlandı. Çalışmadaki kataral-irinli bronkopnömoni akciğerlere ait mikroskopik bulgular Tablo 4.3’de özetlendi.

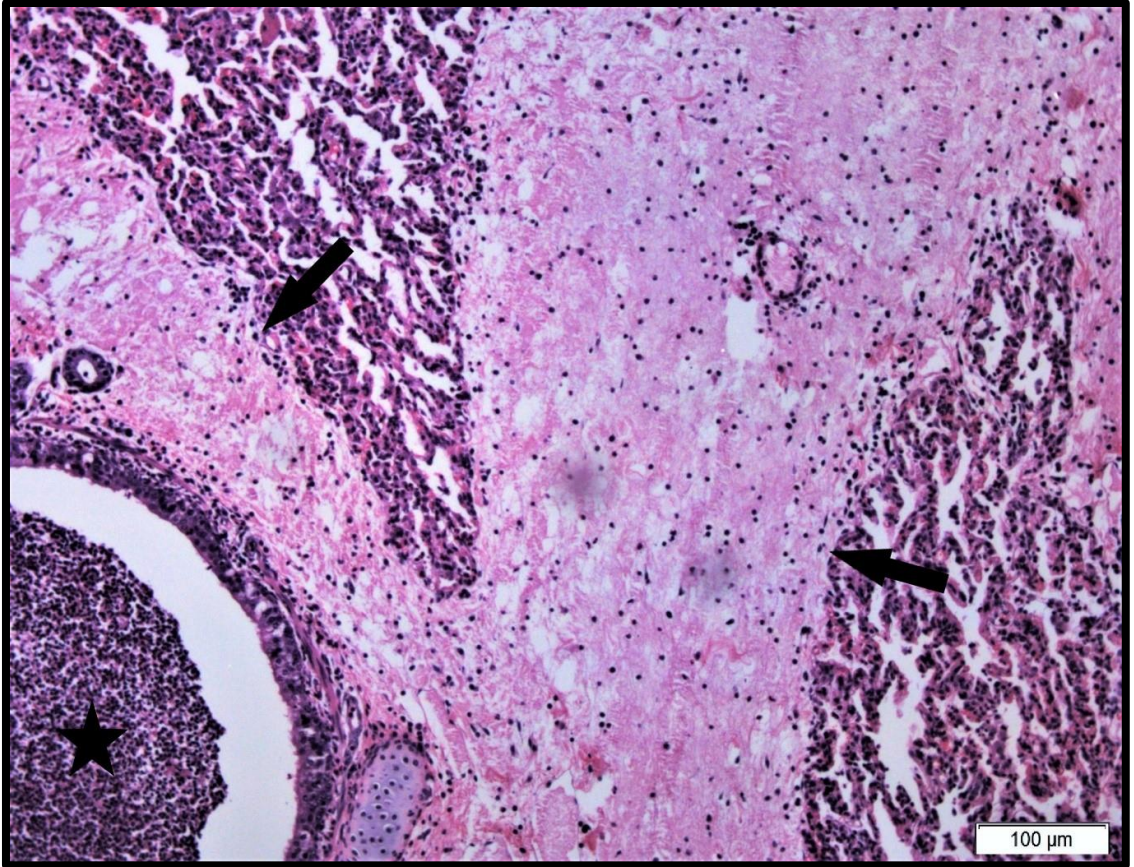


Şekil 4.8. Akciğer, Kataral-irinli bronkopnömoni, bronşiyol lümeninde eksudat (yıldız), HE, Bar: 100 µm.

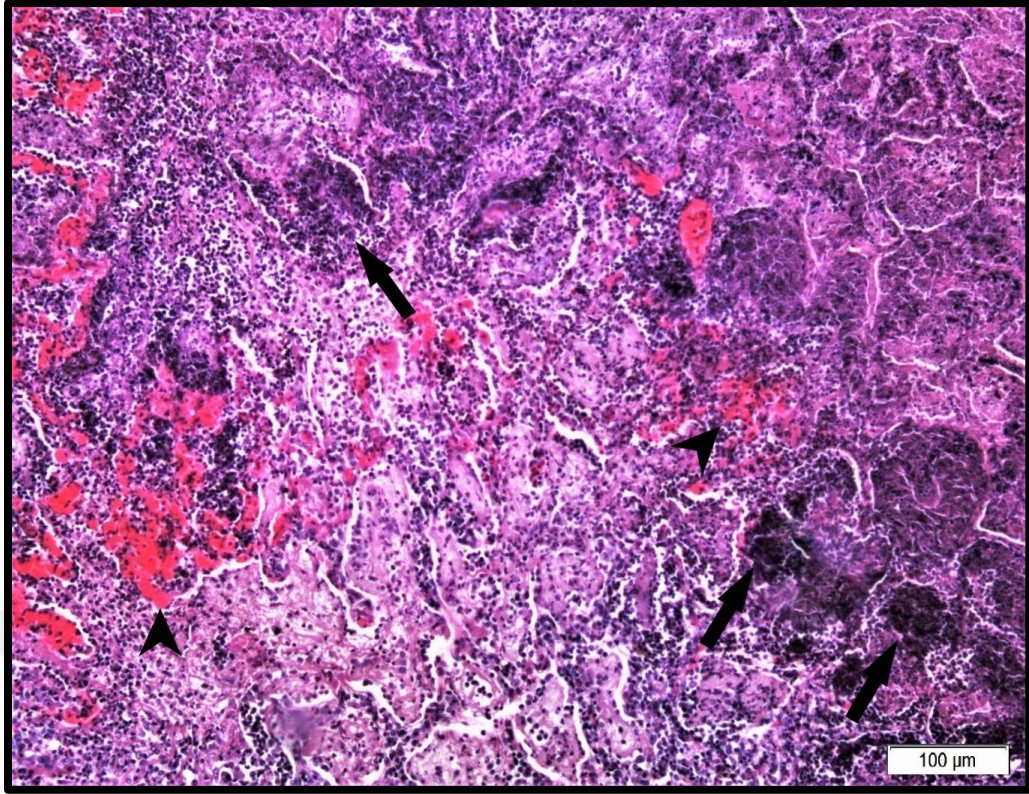
4.2.1.2. Fibrinli Bronkopnömoni

İncelenen akciğer örneklerinin %6.8 (6/88)’inde fibrinli bronkopnömoni saptandı. Mikroskopik muayenesinde kırmızı ve gri hepatize alanlar tespit edildi. Kırmızı hepatize alanlarda; alveol, bronş ve bronşiyol epitellerin dejenere ve nekroze olduğu, lümenlerinde ise deskuame epitel hücreler, eritrosit, nötrofil, makrofaj ve lenfosit hücreler ile yoğun fibrinli eksudat varlığı gözlemlendi. İnterlobüler septumda ödem, hiperemi, hemoraji, tromboz ve yangı hücre infiltrasyonları ile fibrin artışı görüldü (Şekil 4.9). Gri hepatize alanlarda hiperemi ve eksudasyonun az, fibröz bağ doku ve tromboz (kan ve lenf damarları) ile yangı hücrelerinin ise çok sayıda olduğu saptandı (Şekil 4.10). Özellikle bu nötrofil lökositlerin yoğun olduğu alveol lümenlerinde

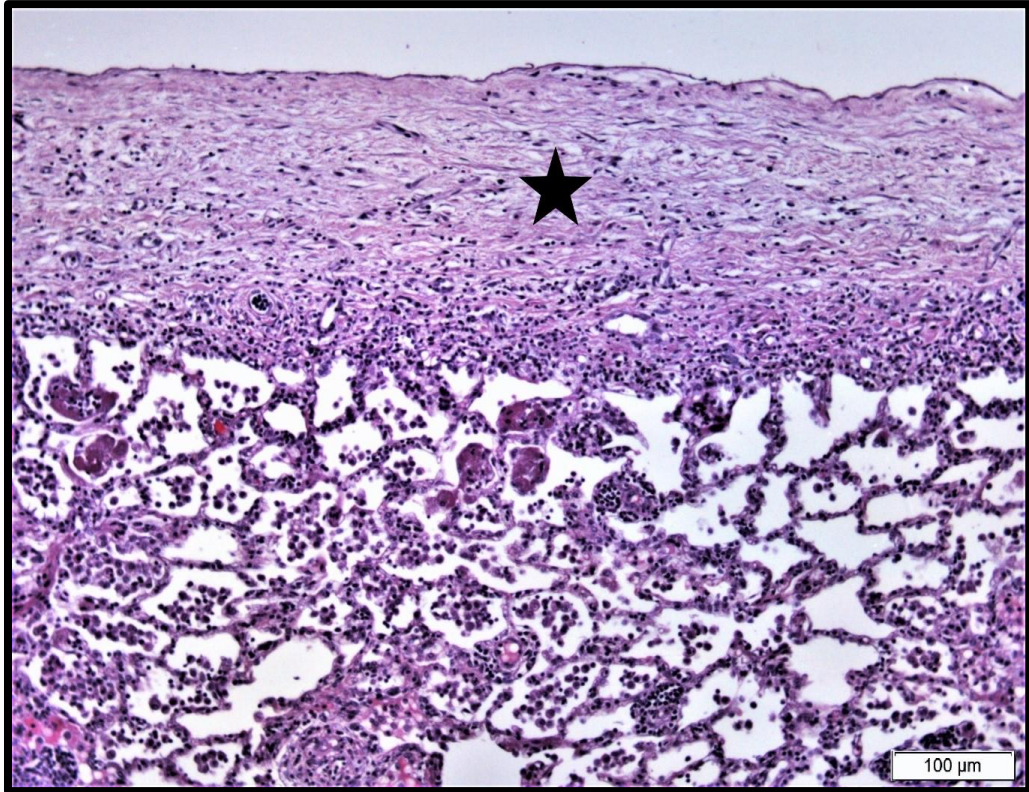
bakteriyel toksinlerin etkileriyle yulaf şeklini alan nötrofil lökositlere (oat cell) ve bakteri kümelerine rastlandı. Alveol, bronş ve bronşiyollerde trombozlara bağlı olarak şiddetli nekrotik değişikliklerin şekillendiği belirlendi. Akciğerlerin serozasında şiddetli düzeyde plöritis tespit edildi (Şekil 4.11) ve bu yangı bölgesinde nötrofil lökosit infiltrasyonu ve fibroz bağ doku artışı belirlendi. Bu tip pnömoni akciğerlerin 5/6'sının mediastinal lenf yumrularında dejenerasyon, nekroz ve hemorajik odaklara rastlandı. Çalışmadaki fibrinli bronkopnömoni akciğerin mikroskopik bulguları Tablo 4.3'de özetlendi.



Şekil 4.9. Akciğer, Fibrinli bronkopnömoni, interlobüler septumda fibrin artışı (oklar) ve bronşiyol lümeninde nötrofil lökositler (yıldız), HE, Bar: 100 µm.



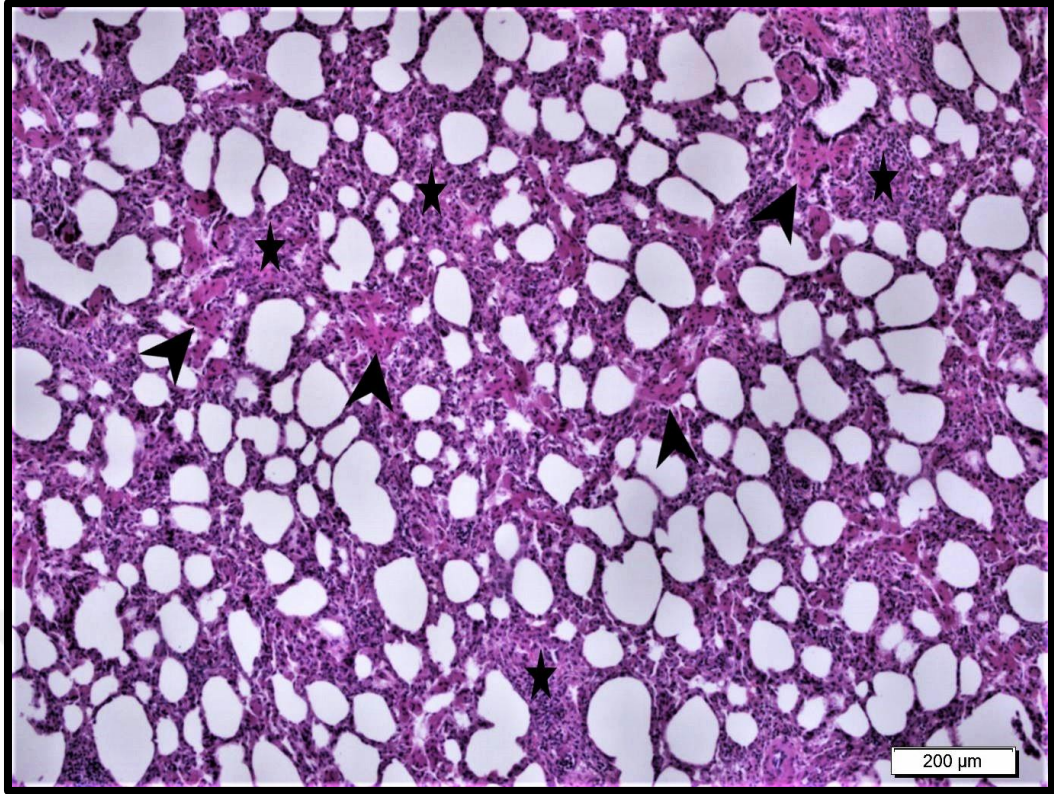
Şekil 4.10. Akciğer, Fibrinli bronkopnömoni, alveoler lümenlerinde lökosit infiltrasyonları (oklar), alveol duvarlarında hiperemi ve hemoraji (ok başları), HE, Bar: 100 µm.



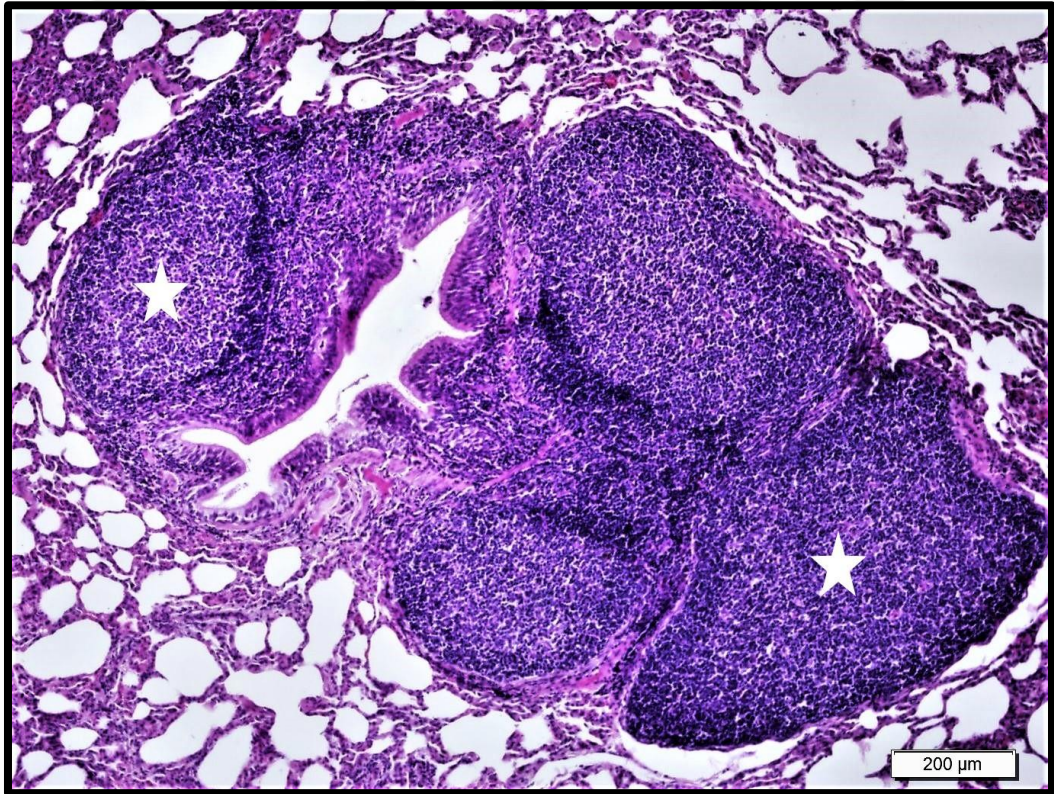
Şekil 4.11. Akciğer, Fibrinli bronkopnömoni, plörada şiddetli fibröz kalınlaşma ve mononükleer hücre infiltrasyonları (yıldız), HE, Bar: 100 µm.

4.2.2. İntersitisyel Pnömoni

Çalışmada incelenen örneklerin %79.5 (70/88)'inde intersitisyel pnömoni saptandı. İntersitisyel pnömonili akciğerlerin mikroskopik incelemelerinde; interalveoler septumda mononükleer hücre infiltrasyonları ve proliferatif değişikliklere bağlı kalınlaşma olduğu görüldü (Şekil 4.12). Alveol duvarında kübik şekilli tip II pnömosit epitelizasyonu (fötalizasyon) ve bronş/bronşiyol epitellerinde hiperplazi gözlemlendi. Alveol duktusları ile bronş ve bronşiyol çevrelerindeki musküler katmanlarda hiperplazilerin şekillendiği saptandı (Şekil 4.12). Peribronş, peribronşiyol ve perivasküler lenfoid dokularda da hiperplazi görüldü (Şekil 4.13). Bu tip pnömonili akciğerlerin 29/70'nin mediastinal lenf yumrularında ödem ve lenfositolizis belirlendi. Çalışmadaki intersitisyel pnömonili örneklerin mikroskopik bulguları Tablo 4.3'de özetlendi. Ayrıca, incelenen akciğer örneklerinin %11.3 (10/88)'ünde bronko-intersitisyel pnömoni tespit edildi. Bu olgularda intersitisyel pnömonideki proliferatif değişikliklerin yanı sıra alveol, özellikle bronş ve bronşiyol lümenlerine nötrofil ağırlıklı lökosit hücre infiltrasyonları gibi eksudatif değişiklikler de gözlemlendi. Bu tip pnömoni gözlenen akciğerlerin 5/10'nun mediastinal lenf yumrularında dejenere lökositlere ve ödeme rastlandı. Çalışmadaki bronko-intersitisyel pnömonili örneklerin mikroskopik bulguları Tablo 4.3'de özetlendi.



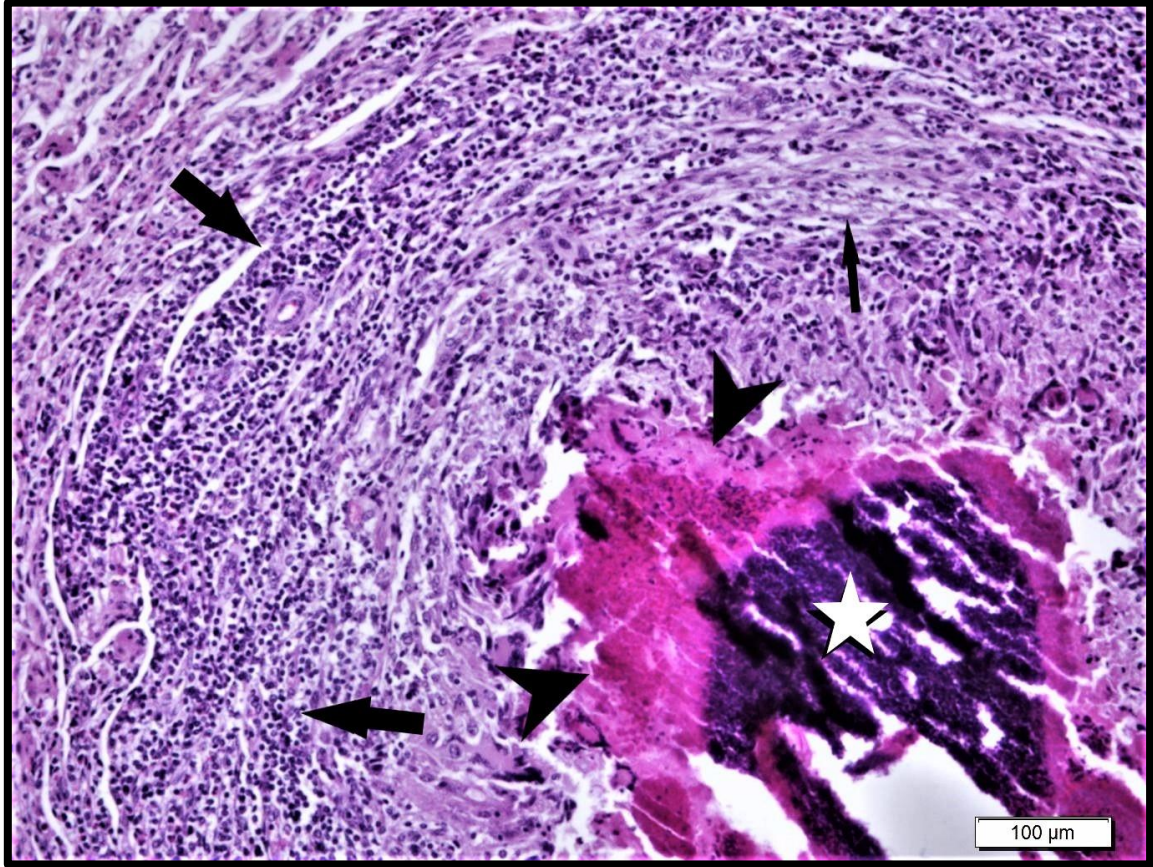
Şekil 4.12. Akciğer, İntersitisyel pnömoni, interalveoler kalınlaşma (yıldız) ve fibromusküler hipertrofi (ok başları), HE, Bar: 200 µm.



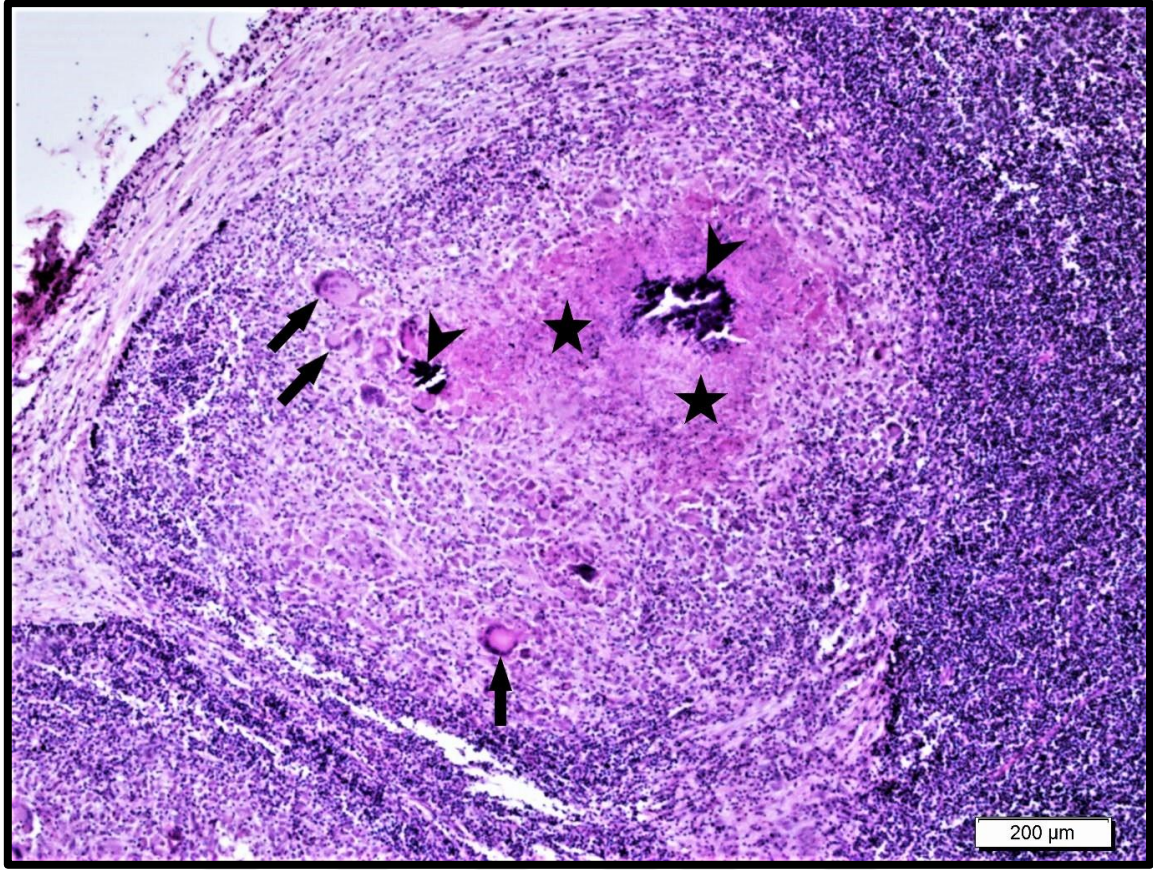
Şekil 4.13. Akciğer, İntersitisyel pnömoni, peribronşiyoler lenfoid foliküllerde hiperplazi (yıldız), HE, Bar: 200 µm.

4.2.3. Granülomatöz Pnömoni

Çalışmada incelenen akciğerlerin %5.6 (5/88)'sında granülomatöz pnömoni belirlendi. Bu örneklerin mikroskopik olarak incelenmesinde; merkezinde distrofik kalsifiye odakları ve kazeifikasyon nekrozu, çevresinde ise mononükleer, polimorf nükleer ve dev hücre infiltrasyonları bulunan en dışta fibröz kapsülle çevrelenmiş tipik granülomlara rastlandı (Şekil 4.14). Bu tip pnömonili bazı akciğerlerin 2/5'nin mediastinal lenf yumrularında akciğer parankiminde olduğu gibi tipik granülomlar gözlemlendi (Şekil 4.15). Çalışmadaki granülomatöz pnömonili örneklerin mikroskopik bulguları Tablo 4.3'de özetlendi.



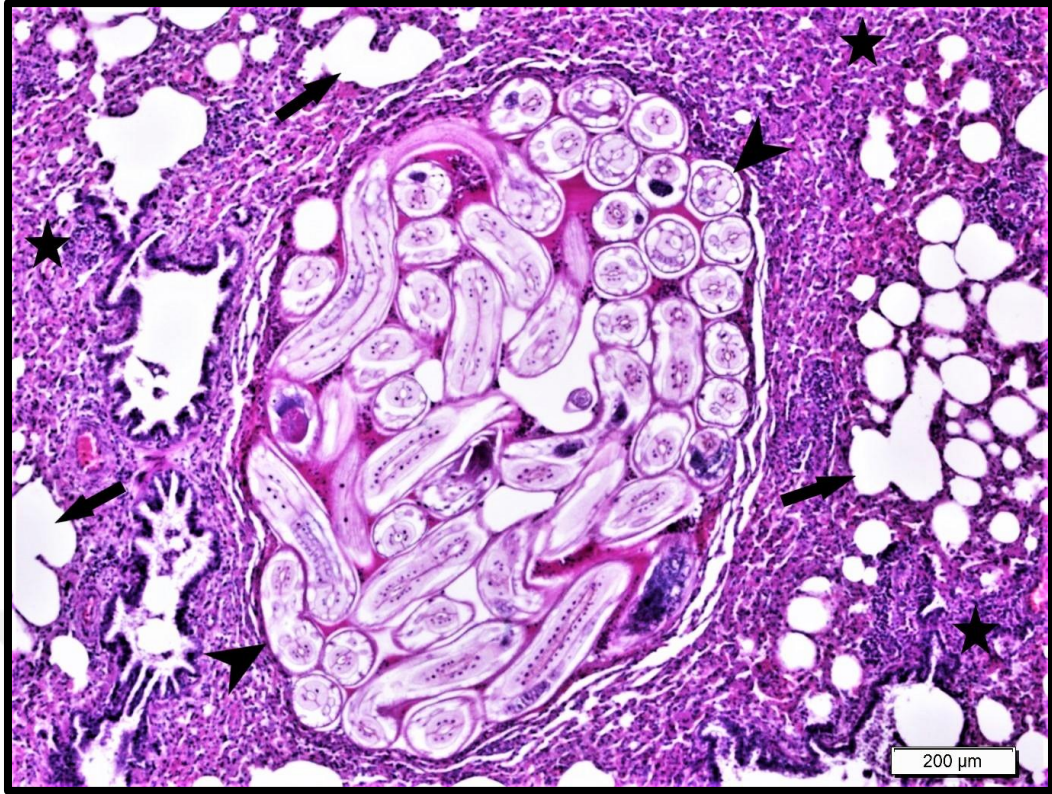
Şekil 4.14. Akciğer, Granülomatöz pnömoni, kalsifikasyon (yıldız) ve koagülasyon nekrozu (ok başları), çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu (kalın oklar), fibröz kapsül (ince ok), HE, Bar: 100 µm.



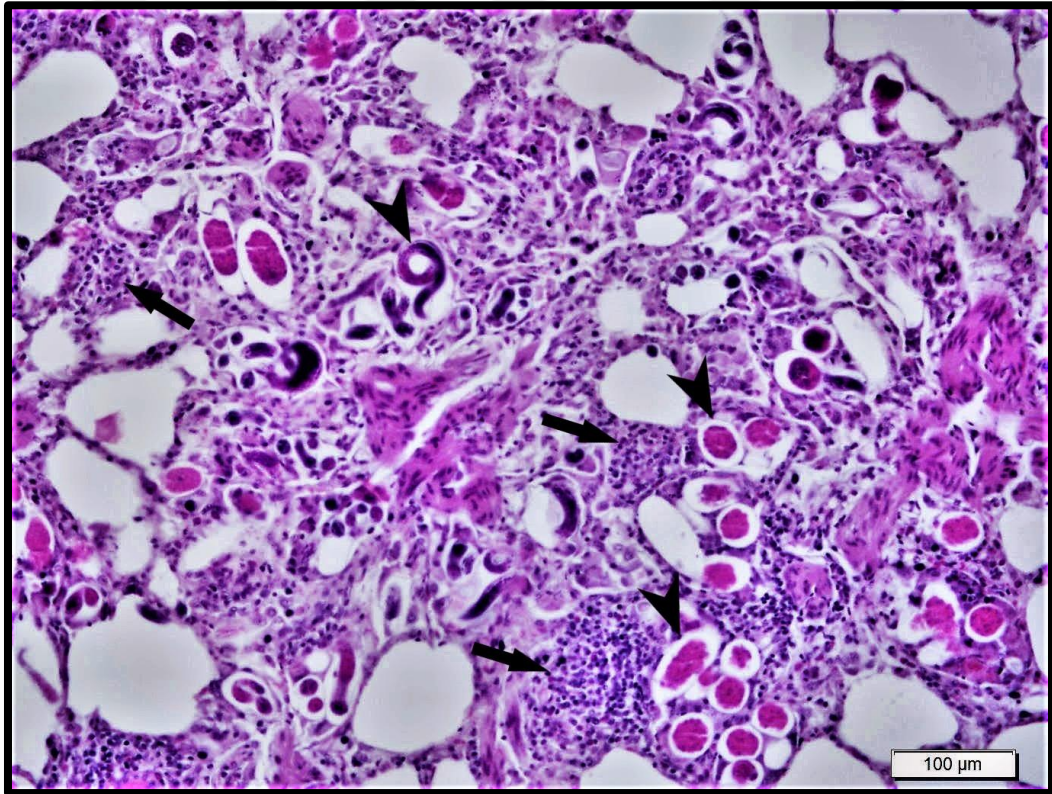
Şekil 4.15. Mediastinal lenf yumrusu, Granülom, kalsifikasyon (yıldız), koagülasyon nekrozu (ok başları), dev hücre (oklar), fibröz kapsül ve polimorf nükleer hücre infiltrasyonları, HE, Bar: 200 μ m.

4.2.4. Verminöz Pnömoni

Çalışmada incelenen akciğerlerin %6.8 (6/88)'inde verminöz pnömoni saptandı. Bu örneklerin mikroskopik incelenmesinde; alveol, bronş ve bronşiyol lümenlerinde parazitin yumurta, larva ve erişkin formlarına rastlandı (Şekil 4.16). Bu parazitlerin çevresinde çoğunluk eozinofil lökositlerden oluşan nötrofil, lenfosit, makrofaj ve yabancı cisim dev hücrelerinden oluşan yangısal bir kuşak gözlendi (Şekil 4.17). Bazı olgularda bu yangısal değişikliklerin fibröz bağ dokuyla çevrelendiği görüldü. Bu tip pnömonideki akciğerlerin 3/6'sının mediastinal lenf yumrularında ödem ve hemorajik odaklara rastlandı. Çalışmadaki verminöz pnömonili örneklerin mikroskopik bulguları Tablo 4.3'de özetlendi.



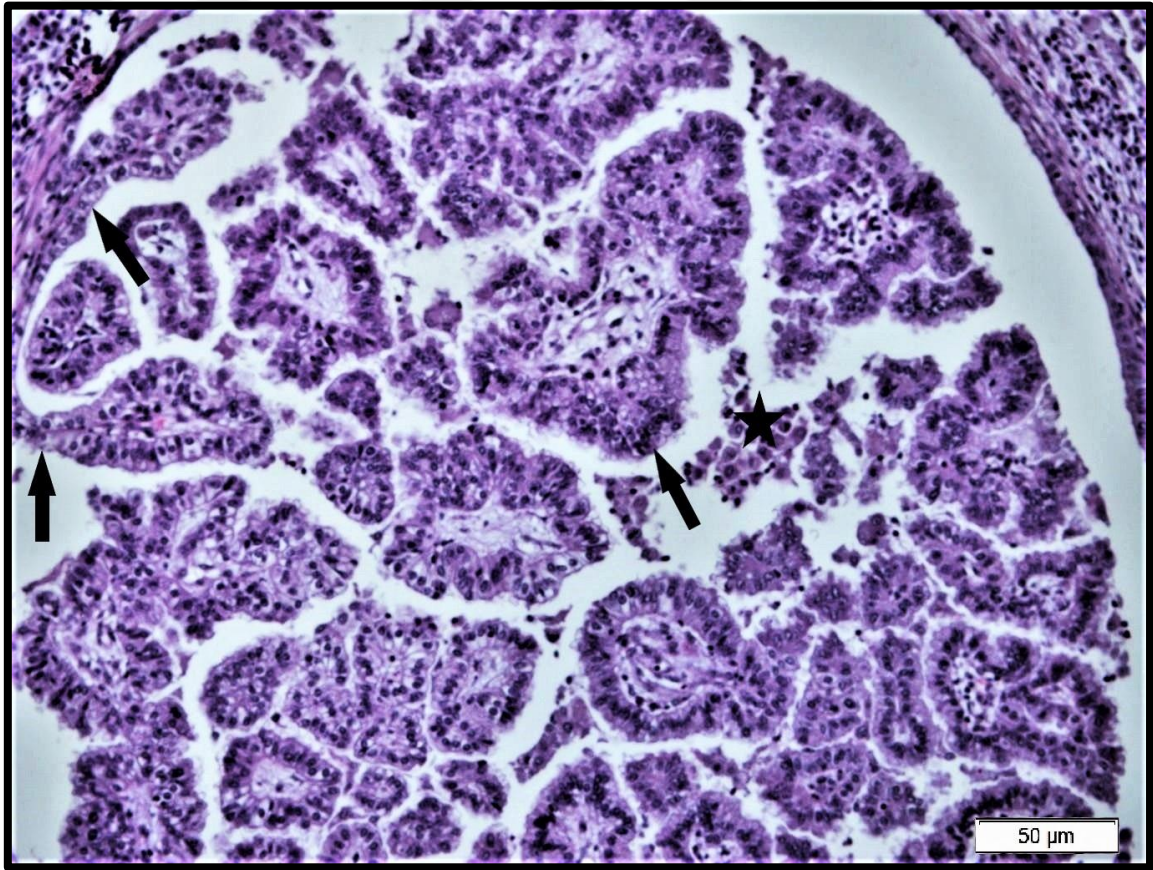
Şekil 4.16. Akciğer, Verminöz pnömoni, parazit granülomu (ok başları), amfizem (oklar) ve interalveoler septumda kalınlaşma (yıldız), HE, Bar: 200 µm.



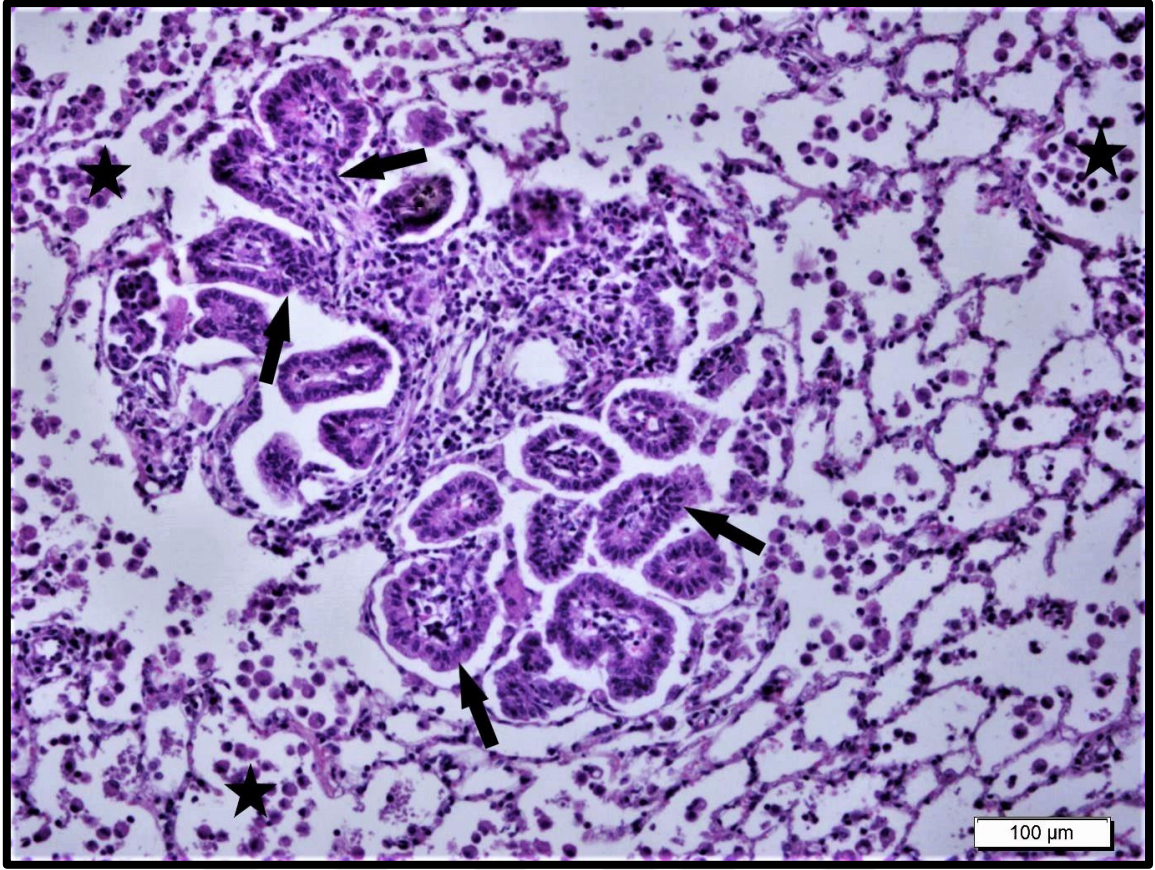
Şekil 4.17. Akciğer, Verminöz pnömoni, polimorfnükleer hücre infiltrasyonları (oklar), parazitin gelişim formları (ok başları), HE, Bar: 100 µm.

4.2.5. Tümöral Hastalıklar (Pulmoner Adenomatozis)

Bu çalışmada incelenen akciğer örneklerinde %1.1 (1/88) oranında pulmoner adenomatozis saptandı. Mikroskopik incelemede alveol tip II epitellerin lümene doğru kübikleşerek, papiller tarzda hiperplazi meydana getirdiği ve bronş/bronşiyol epitellerinde ise clara hücrelerinin papiller çıkıntılar yaptığı gözlemlendi (Şekil 4.18). Ayrıca bronş ve bronşiyol çevresinde lenfoid hiperplazi ve alveol lümenlerinde çok sayıda alveoler makrofajlara rastlandı (Şekil 4.19). Mediastinal lenf yumrusunda ise herhangi bir patolojik değişikliğe rastlanmadı. Çalışmadaki pulmoner adenomatozisli olgunun mikroskopik bulguları Tablo 4.3’de özetlendi.



Şekil 4.18. Akciğer, Pulmoner adenomatozis, bronşiyol epitellerinde lümene doğru uzanan papiller proliferasyonlar (oklar) ve alveoler makrofajlar (yıldız), HE, Bar:50 µm.



Şekil 4.19. Akciğer, Pulmoner adenomatozis, alveol lümenlerine doğru oluşan papillar uzantılar (oklar) ve alveoler makrofajlar (yıldız), HE, Bar: 100 µm.

Tablo 4.3. Akciğer doku örneklerinin pnömoni tipleri, histopatolojik bulguları ve skorlamaları.

Protokol No	Pnömoni Tipi	Atalektaz	Amfizem	Hiperemi	Hemoraji	Tromboz	Ödem	MNHi	PNHi	Lenfoid Hiperplazi	Epitelial Hiperplazi	Fibromisküler Hiperplazi	Fibrözis	Deskuamasyon	Dejenerasyon	Nekroz	Bronşitis/ Bronşiyolit	Plöritis	Lenfanjit
1	İP	++	+	+	-	+	-	++	+	+	++	+	-	+	++	-	+	+	-
2	İP	++	++	+++	++	++	-	+++	++	+	++	++	++	+	++	-	++	++	+++
3	İP	+++	++	+	-	++	+	++	+	+++	+	+	+	+	++	-	+	-	+
4	İP	+	+++	++	-	+	-	+	-	+	+	++	++	+	+	-	-	-	-
5	İP	+++	+	+++	+	++	-	++	+	+	+++	+	++	+	+	-	-	-	-
6	İP	++	+++	++	++	+	-	+++	++	++	+	+++	+++	++	+++	+	++	+	++
7	İP	++	+++	++	-	++	+	++	-	+	++	+	++	+	++	-	-	+	+++
8	İP,VP	-	++	+	+	-	+	+++	+	+	++	+++	+	++	++	+	+++	++	-
9	İP,VP	++	++	++	++	-	++	+++	+++	+	++	+++	++	+++	+++	+	+++	+	+
10	İP	++	+++	+	-	-	+	++	+	+	+	++	++	+	++	-	++	-	-
11	İP,VP	+	++	++	-	+	++	+++	+	+	++	+++	+	++	++	-	+++	++	++
12	GP	-	-	+	+	++	++	+++	++	++	+	-	+++	+++	+++	++	++	+	-
13	FBP	+	-	+++	+++	+++	++	++	+++	+	-	-	+++	++	+++	+	+++	+++	++
14	İP	++	++	+	-	-	+	++	-	+	++	+++	+	+	++	-	+	-	+
15	KBP, FBP	+++	+++	++	+	+++	++	++	+++	-	+	+	++	+	+++	+	++	-	-
16	İP	++	+	-	+	-	-	++	+	+	++	++	++	+	+++	-	++	-	-
17	İP	+++	++	+	++	+	+	+++	+	-	+++	+	+	-	++	-	+	+++	-
18	İP	+++	+	-	-	-	+	++	-	+	+	++	-	+	++	-	-	-	+
19	İP	+	-	-	-	-	++	+++	-	+	++	+	-	++	++	-	++	+++	-

Tablo 4.3. (Devamı)

20	İP,KBP	+++	+	++	+	-	+	+++	++	+++	++	+++	++	++	+++	++	+++	+++	+
21	İP,GP	+++	+	++	-	+	-	+++	++	++	+	+	+++	+	+++	+++	+	++	+
22	İP, KBP	++	+	+	+	++	-	+++	-	++	++	++	-	+	++	-	-	-	-
23	İP	++	++	++	-	++	-	++	-	+	++	++	-	++	++	-	++	-	-
24	İP	+	++	-	+	+	+	+++	+	+	+++	+	-	+	++	-	+	-	+
25	BİP, KBP	++	+++	+++	++	+	-	+++	++	+++	+++	+	+++	++	+++	+	+	++	+
26	İP	++	+++	+	-	-	-	++	-	++	++	+	+	++	++	-	++	+++	++
27	İP	+++	+++	+++	-	-	-	++	-	++	+	++	+	+	++	-	+	++	+++
28	KBP	+++	++	-	-	+	-	++	-	+	++	++	-	+	+	-	+	-	-
29	KBP	+++	++	+	+	++	+	+++	+	++	+++	++	+	++	++	+	+++	++	++
30	İP	+	+++	-	-	-	-	++	-	++	+	+++	+++	+	++	++	++	++	+
31	İP	+	+	++	-	-	-	++	-	+	++	+++	-	+	++	-	++	-	-
32	İP	++	+	-	-	-	+	+++	-	+	+++	+++	+	+	++	-	+	-	++
33	BİP, KBP	+++	++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	+	++	+++	+++	++	++	+++	++
34	İP	+++	+++	+++	++	-	+	++	-	+	++	+	+	-	+	-	-	++	-
35	İP	+	+++	++	-	+	-	+	-	+++	+	-	++	-	+	-	-	++	+++
36	İP	+	++	+	-	-	+	+++	+	+++	++	+++	++	-	++	-	+	-	++
37	İP	-	+++	+++	++	++	+	+++	+	+++	+	+	++	++	+++	-	++	+	+
38	İP	+	++	-	-	-	-	+++	-	+	++	+++	-	-	+	-	+	+++	-
39	İP	+++	+++	+++	++	++	-	+++	+	+++	++	++	+++	+	++	-	-	-	-
40	KBP,GP	+	+++	++	-	+	-	+++	++	+++	+	-	+++	+++	+++	++	+++	+++	-
41	İP	++	+++	+	-	-	-	++	-	++	++	+	+	-	+	-	-	-	+
42	İP	++	+++	++	-	+	-	++	-	+	++	+	++	-	+	-	-	++	-
43	İP	+	+++	++	++	-	-	+++	+	+++	++	++	++	-	++	-	-	-	-

Tablo 4.3. (Devamı)

44	KBP, FBP	-	+	+++	+++	+++	++	++	+++	-	+	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
45	İP	++	+++	++	+	++	-	+++	++	++	+	++	++	+	++	-	+	+	+++
46	İP	++	+++	-	-	-	++	+++	+	+	++	+++	-	-	+	-	-	++	-
47	İP	+	+++	-	-	-	+++	++	-	+	+	+++	+	+	++	-	+	+++	-
48	İP	++	+++	+	-	-	+	+++	+	++	+++	+	+++	+	++	-	-	+++	-
49	İP, KBP	+++	+++	+++	++	++	-	+	++	-	++	+	++	-	++	-	-	+	-
50	KBP, FBP	+	-	+	+++	+++	+++	++	+++	+	++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
51	İP	++	+++	++	+	-	-	++	-	-	++	-	+	-	+	-	-	-	-
52	İP	++	++	+++	++	+	-	+++	+	+	+	-	++	+	++	-	+	-	-
53	İP,VP	++	-	++	-	+	-	++	-	-	++	+++	++	+++	+++	+	+	-	++
54	İP,GP	++	+++	+	+	-	-	+++	+	+	+++	++	+++	+	+++	++	++	-	+
55	İP,VP	++	+	++	++	-	-	++	+++	+	++	+++	++	+	++	+	++	-	-
56	FBP	++	-	++	+++	+++	+	++	+++	+	+	-	+++	++	+++	+	+++	+++	+++
57	PA	-	+++	-	-	-	+	++	-	++	+++	-	++	+	+	-	++	++	-
58	BİP, KBP	+	-	-	-	-	+++	++	+	-	+	++	++	+++	++	-	+++	+++	-
59	İP	++	+++	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
60	İP	+++	++	-	++	-	+	++	+	-	++	+	-	-	++	-	+	-	-
61	İP	++	+++	-	+	-	-	++	++	+	++	-	+	-	+	-	+	-	-
62	İP	+++	++	++	+	-	+	++	+	++	+	+	++	-	++	-	-	-	++
63	İP	+	-	-	-	-	-	+++	-	++	+++	++	-	-	+	-	-	-	-
64	İP	++	+	-	-	-	+	+	-	+	++	+	-	-	+	-	+	-	-
65	İP	++	-	+	-	-	++	++	-	+	+++	++	-	-	++	-	-	+	+
66	İP	+++	+++	++	-	+	+++	+++	+	++	+++	+	++	+	++	-	+	++	+
67	BİP, KBP	-	+	-	+	-	+++	+	+++	++	+	+	++	+++	+++	++	+++	++	-

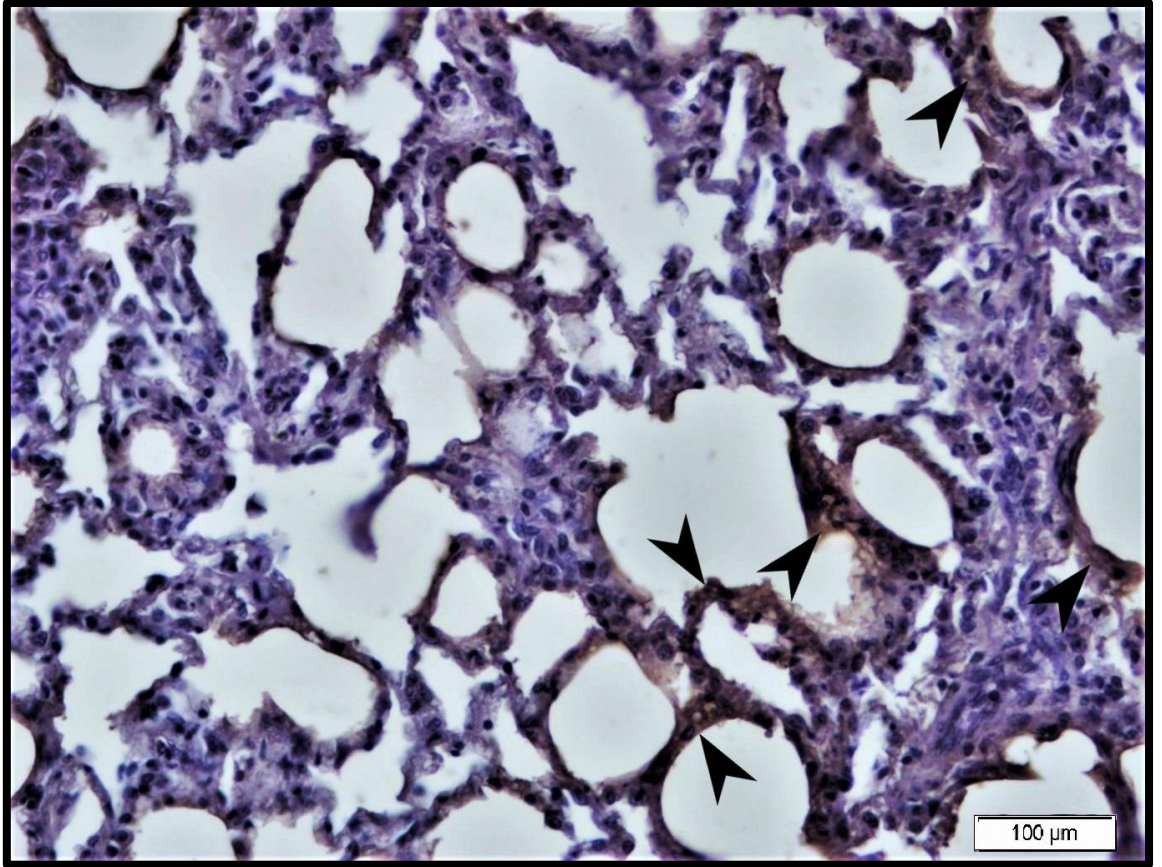
Tablo 4.3. (Devamı)

68	İP	+++	++	+++	-	-	+	++	-	+++	++	++	+	-	++	-	+	+	-
69	İP	+++	+++	++	-	-	-	+++	+	+	+++	++	+	+	+	-	-	-	-
70	BİP, KBP	+++	+++	+	+	++	+	++	+++	++	++	+++	++	+++	+++	+	+++	++	+
71	İP	++	+++	+	-	-	++	++	-	-	++	++	-	-	+	-	-	+	-
72	İP	+	++	++	+	-	-	+++	+	+	+++	+++	+	-	++	-	-	+	+
73	İP	+	+++	+++	++	+	-	++	+	+	+++	+	+	++	+	-	+	-	-
74	İP	+++	++	++	-	-	-	+++	-	++	++	++	+++	++	+++	-	++	-	-
75	İP	++	+++	+++	-	+	+	++	-	+	++	+++	++	-	+	-	-	++	-
76	İP	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	-	-	++	+	-	+	++	-	++	-	-
77	İP	++	+	++	+	++	+	+++	++	++	+++	+++	+	+	+++	+	+++	+++	+
78	İP, KBP	++	+	++	+	-	-	++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	++	++	+	+++
79	FBP	+	-	+	+++	+	+++	+++	++	+	-	-	+++	+	+++	+++	+++	++	++
80	İP	+	+++	+	-	-	-	+++	-	+	+++	++	-	+	++	-	++	-	-
81	İP	+++	+	++	-	-	+	+++	+	++	+++	+	-	+	+++	-	+++	+	-
82	İP	++	-	-	-	-	-	++	-	+++	++	+++	+	++	+++	-	++	-	-
83	BİP, KBP	++	-	++	+	+	++	++	+++	+	+++	+	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
84	BİP, KBP	++	+	++	++	+++	+	+++	++	+++	++	++	++	+++	+++	+	+++	-	-
85	İP	+	+	-	-	-	+	+++	-	-	+++	+	-	+	++	-	++	-	-
86	İP	++	+++	+++	-	++	-	+++	-	+	+++	+	++	+	+++	-	+	+	-
87	İP, VP	+	-	+	-	-	+	+++	-	+	++	+++	-	+	++	-	-	-	-
88	İP	+	+++	+	-	-	-	+++	+	+	+++	+	-	-	++	-	+	++	+

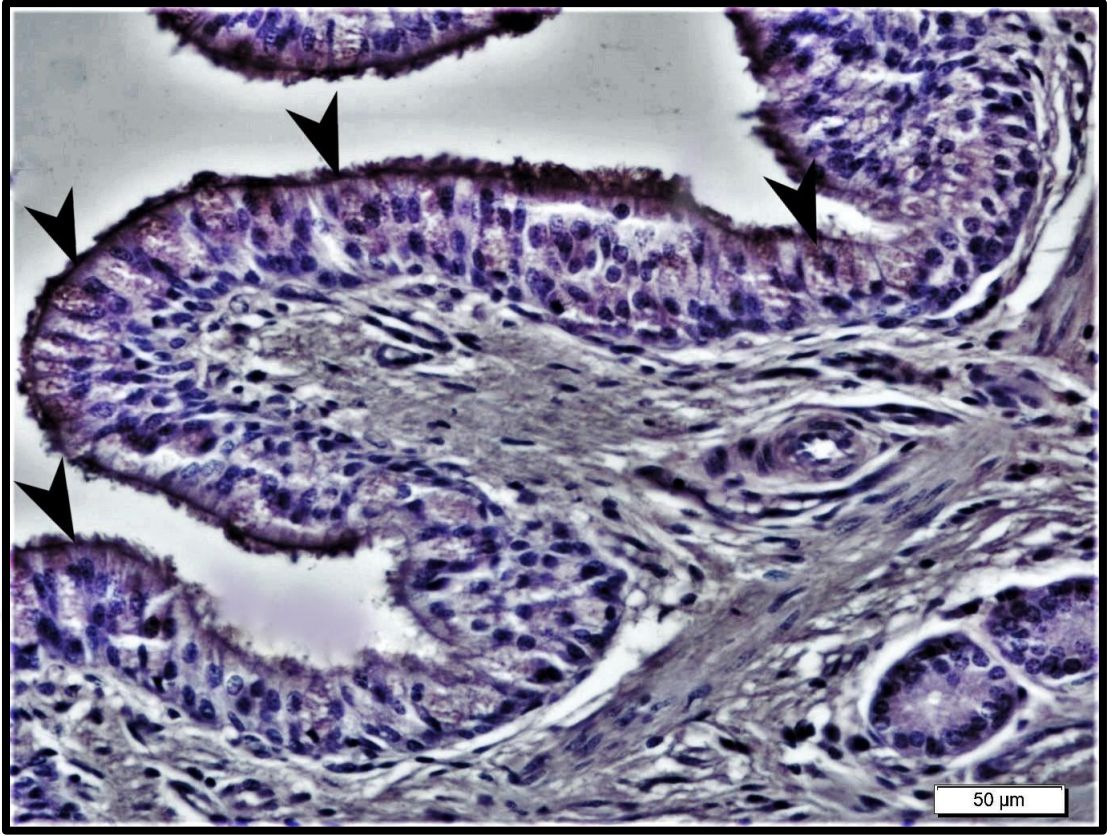
Protokol No; 1-45 Erzurum, 46-88 Bingöl

4.3. İmmunohistokimyasal Bulgular

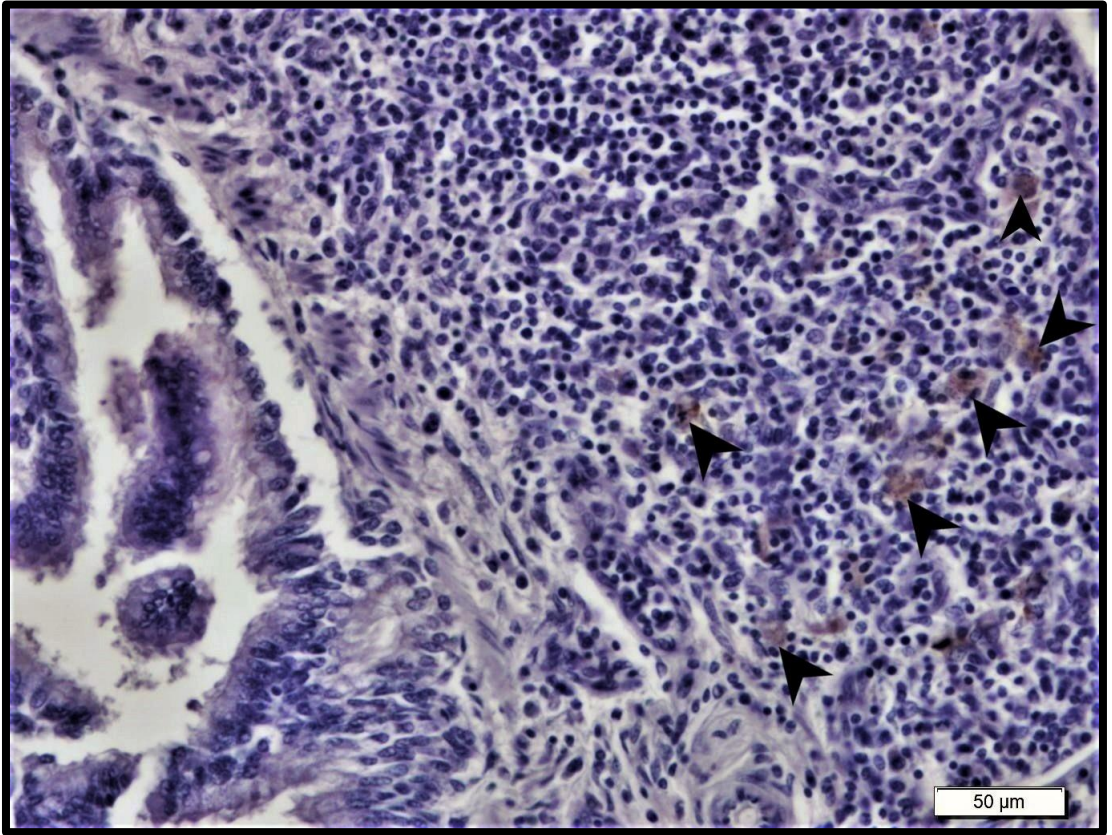
Çalışmada incelenen 88 adet pnömonili akciğerin immünohistokimyasal incelemesinde %19.3 (Toplam 17/88; Erzurum 8/45 (%17.7) + Bingöl 9/43 (%20.9)) oranında Adenovirus immünpozitifliği saptandı. Adenoviruslar, bronş/bronşiyol epiteli, alveol epiteli, makrofaj, peribronş/peribronşiyol lenfoid doku hücreleri ve mediastinal lenf yumrularındaki yangı hücrelerinin sitoplazmalarında tespit edildi (Şekil 4.20-23). Bu pozitifliklerin yerleşim yerleri ve şiddetleri pnömoni tipleriyle beraber Tablo 4.4’de sunuldu.



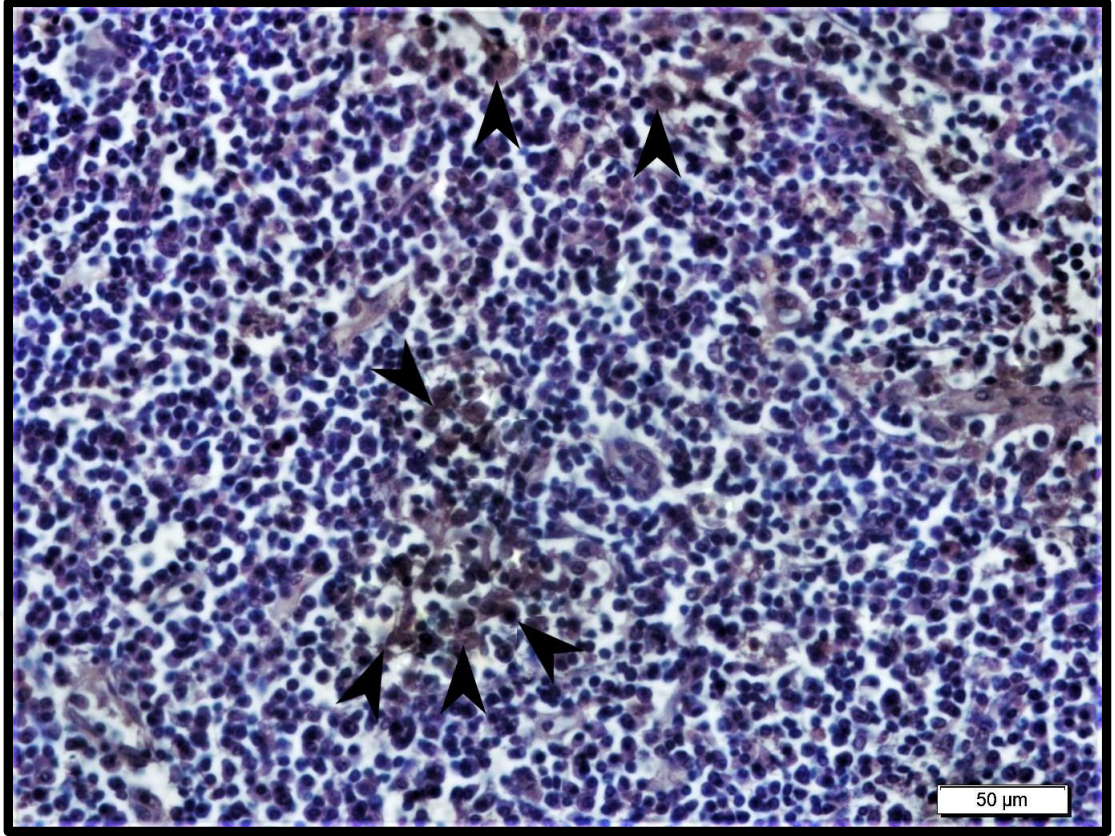
Şekil 4.20. Akciğer, Alveol epitellerinde pozitif boyanma, IHC, Bar: 100 µm.



Şekil 4.21. Akciğer, Bronş epitellerinde pozitif boyanma, IHC, Bar: 50 µm.



Şekil 4.22. Akciğer, Peribronşiyoler lenfoid dokuda pozitif boyanma, IHC, Bar: 50µm.



Şekil 4.23. Mediastinal lenf yumrusunda pozitif boyanma, IHC, Bar: 50 µm.

Tablo 4.4. Akciğer örneklerinde immünohistokimyasal değerlendirme ve skorlamaları

Protokol No	Pnömoni Tipi	Bronş/Bronşiyol Epteli	Makrofaj	İntersitisyel Alan	Peribronş/bronşiyol Lenfoid doku	Lenf Yumrusu
10	İP	+++	+++	++	+	+++
16	İP	++	++	+++	++	++
17	İP	++	-	++	+++	+
19	İP	-	+	+	-	++
22	İP,KBP	++	+	++	+++	+++
25	BİP,KBP	+++	+++	++	+++	++
26	İP	-	-	-	-	++
45	İP	+	++	+++	-	++
47	İP	+++	-	+	++	+
49	İP,KBP	+++	++	-	++	+
52	İP	-	-	-	-	+
55	İP,VP	+++	++	++	+++	+++
58	BİP, KBP	+++	+++	++	++	+++

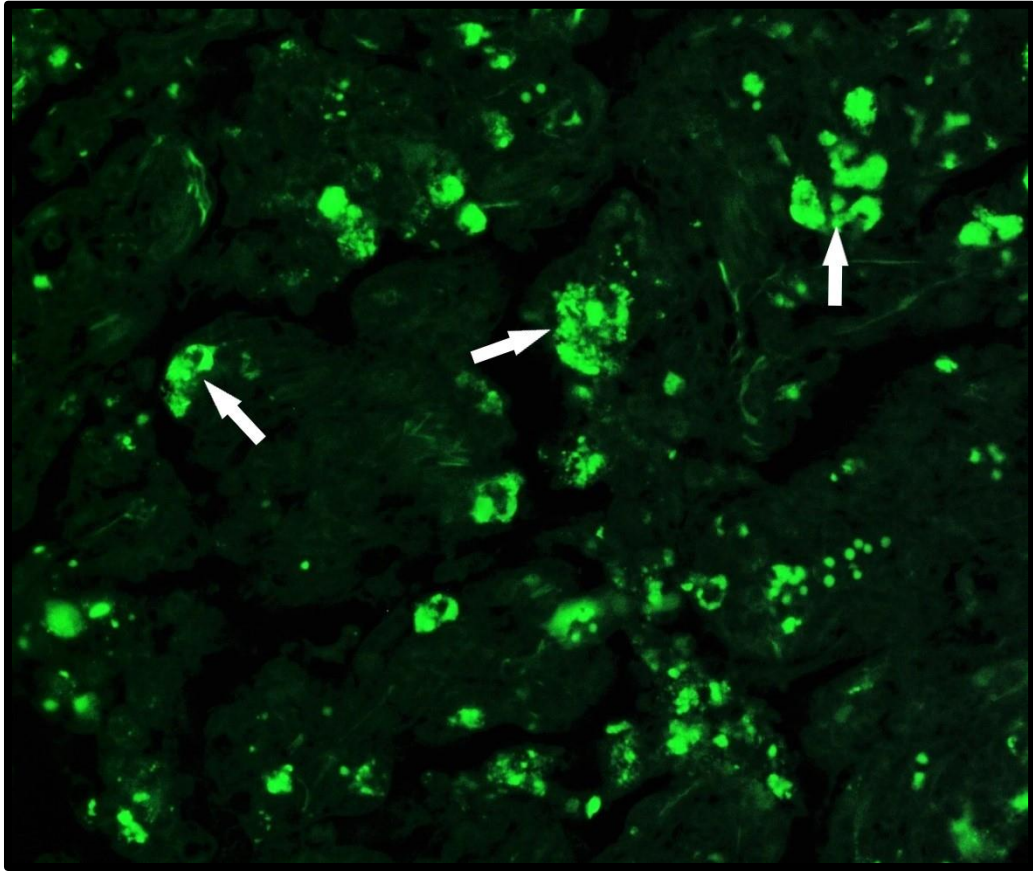
Tablo 4.4. (Devam)

62	İP	-	-	-	-	+
81	İP	+++	++	+++	+++	++
83	BİP,KBP	+++	+	++	++	+++
85	İP	+++	++	+++	+	+

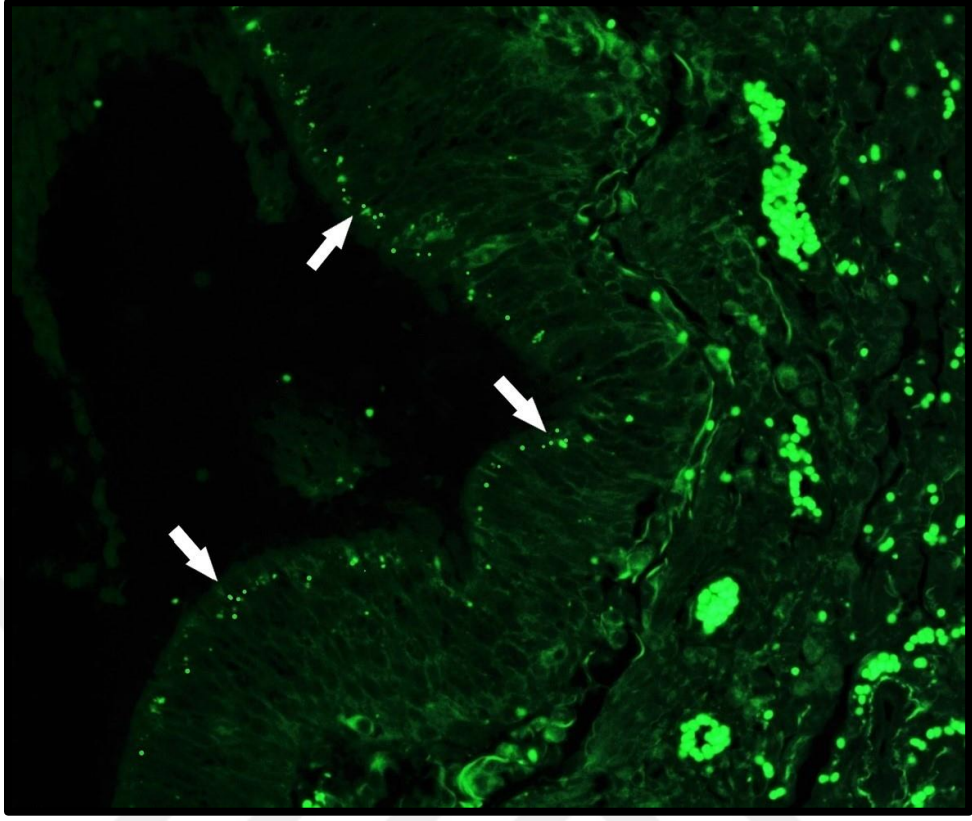
Protokol Numarası; 1-45 Erzurum, 46-88 Bingöl

4.4. İmmünofloresan Bulgular

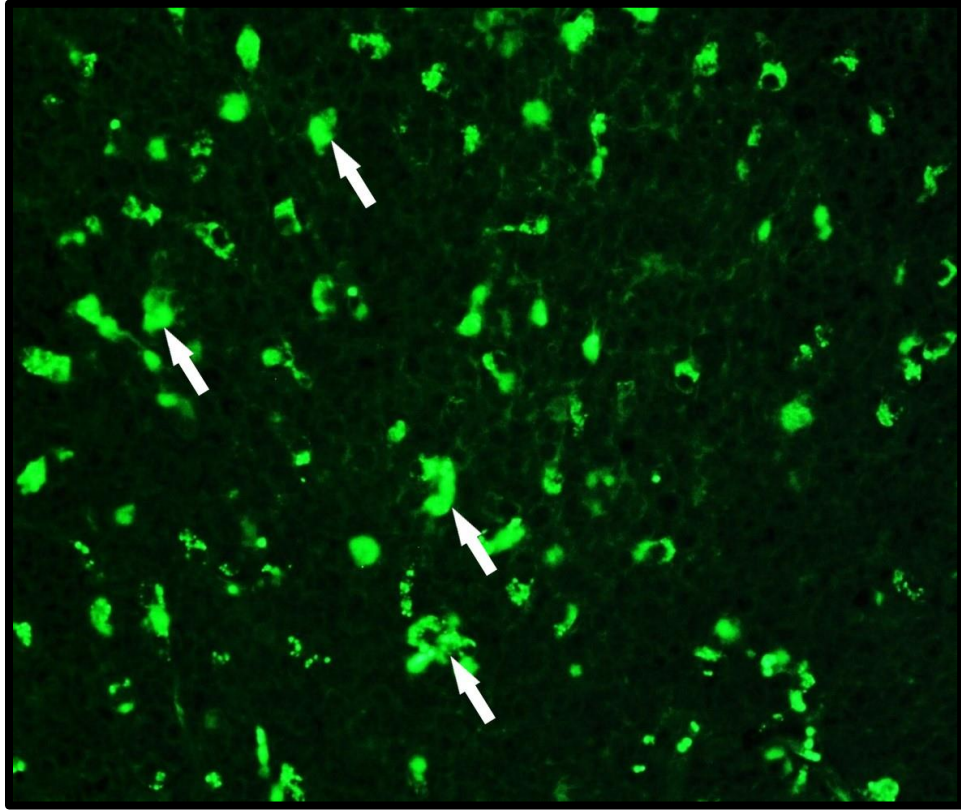
Çalışmadaki 88 adet pnömonili akciğer örneklerin immünofloresan incelemelerinde %22.7 (Toplam 20/88; Erzurum 11/45 (%24.4) + Bingöl 9/43 (%20.9)) oranında Adenovirus immünpozitifliği belirlendi. İmmünofloresan pozitifliklere bronş/bronşiyol epitelleri, alveol epitelleri, makrofaj peribronş/peribronşiyol lenfoid doku ve lenf yumrularındaki yangı hücrelerinin sitoplazmalarında rastlandı (Şekil 4.24-26). Bu pozitifliklerin yerleşim yerleri ve şiddetleri pnömoni tipleriyle beraber Tablo 4.5’de özetlendi.



Şekil 4.24. Akciğer, Alveol epitellerinde immünofloresan pozitiflik, IF, Bar: 50 µm.



Şekil 4.25. Akciğer, Bronş epitellerinde immünofloresan pozitiflik, IF, Bar: 50 µm.



Şekil 4.26. Mediastinal lenf yumrusunda immünofloresan pozitiflik, IF, Bar: 50µm.

Tablo 4.5. Akciğer örneklerinde immüno Floresan değerlendirme ve skorlamaları.

Protokol No	Pnömoni Tipi	Bronş/Bronşiyol Epiteli	Alveol Epiteli	Makrofaj	Peribronş/bronşiyol Lenfoid doku	Lenf Yumrusu
8	İP,VP	-	-	-	-	+
10	İP	++	+++	+++	++	+++
16	İP	+++	+++	++	++	+++
17	İP	++	+++	-	+++	++
19	İP	-	+++	+	-	+++
20	İP,KBP	-	-	-	-	++
22	İP,KBP	+++	+++	++	++	+++
25	BİP,KBP	+++	++	+++	+++	+++
26	İP	-	-	-	-	++
34	İP	-	-	-	-	+
45	İP	++	+++	+	+	+++
47	İP	+++	+	-	++	++
49	İP,KBP	+++	+	++	+++	+
52	İP	-	-	-	-	+
55	İP,VP	+++	+++	+++	+++	+++
58	BİP,KBP	+++	+++	++	+++	+++
62	İP	-	-	-	-	+
81	İP	+++	+++	++	+++	++
83	BİP,KBP	+++	++	+	+++	+++
85	İP	+++	+++	++	++	++

Protokol Numarası; 1-45 Erzurum, 46-88 Bingöl

4.5. Antijen ELISA Testi Bulguları

İncelenen 88 adet pnömonili akciğer örneğinin tümüne ELISA testi uygulandı. 96'lık ELISA test kitinin 8'ini stardart oluşturmaktaydı. Geriye kalan 88 adet örnek homojenatı ELISA uygulamasına tabii tutuldu. Bu örneklerin %20.4 (Toplam 18/88; Erzurum 11/45 (%24.4) + Bingöl 7/43 (%16.2))'inde adenovirus pozitifliği tespit edildi (Şekil 4.27). Plaketeki akciğer örnekleri, ELISA sonuçları ve pozitif örnekler koyu renkte olacak şekilde Tablo 4.6 'da sunuldu.



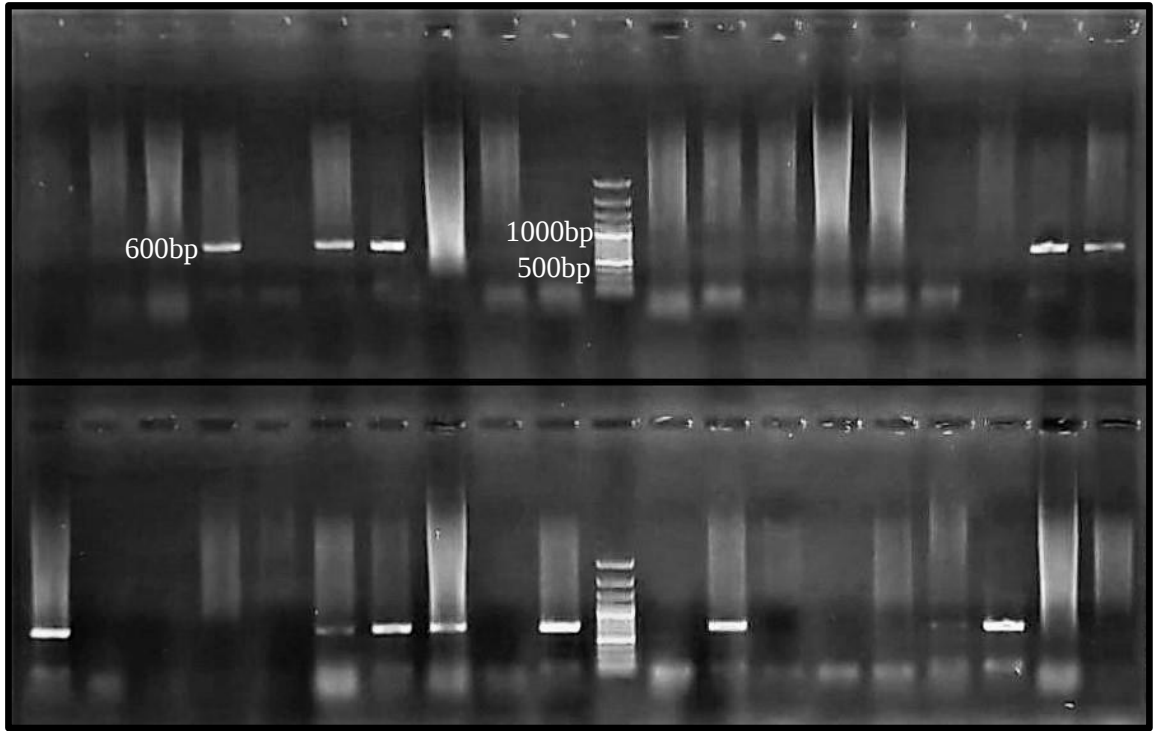
Şekil 4.27. ELISA test plate

Tablo 4.6. Platteki akciğer örnekleri ve ELISA OD bulguları ((Protokol No)/OD değeri)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A (Str.1)	(1)	(9)	(17)	(25)	(33)	(41)	(49)	(57)	(65)	(73)	(81)	
	2,626	1,109	1,015	2,517	2,38	0,822	0,834	2,19	1,19	1,565	0,64	3,295
B (Str.2)	(2)	(10)	(18)	(26)	(34)	(42)	(50)	(58)	(66)	(74)	(82)	
	1,658	1,842	2,866	1,369	2,564	2,686	1,168	1,184	1,577	1,249	0,881	0,963
C (Str.3)	(3)	(11)	(19)	(27)	(35)	(43)	(51)	(59)	(67)	(75)	(83)	
	0,891	1,288	1,302	2,648	1,029	1,7	1,39	1,366	1,19	1,447	0,971	1,911
D (Str.4)	(4)	(12)	(20)	(28)	(36)	(44)	(52)	(60)	(68)	(76)	(84)	
	0,528	0,887	0,845	2,64	0,7	0,919	0,706	2,925	1,207	1,253	1,182	1,16
E (Str.5)	(5)	(13)	(21)	(29)	(37)	(45)	(53)	(61)	(69)	(77)	(85)	
	0,337	1,083	0,728	0,812	1,279	0,543	2,904	1,25	1,229	1,396	1,873	2,66
F (Str.6)	(6)	(14)	(22)	(30)	(38)	(46)	(54)	(62)	(70)	(78)	(86)	
	0,227	0,826	0,974	2,396	0,802	0,746	1,295	1,297	2,272	0,757	1,233	0,686
G (Str.7)	(7)	(15)	(23)	(31)	(39)	(47)	(55)	(63)	(71)	(79)	(87)	
	0,167	1,52	1,053	0,582	0,787	0,966	2,66	2,06	0,846	0,87	1,181	0,845
H (Str.8)	(8)	(16)	(24)	(32)	(40)	(48)	(56)	(64)	(72)	(80)	(88)	
	0,149	2,243	2,149	1,167	0,589	1,331	1,346	1,434	1,565	1,382	1,374	1,214

4.6. PCR Sonuçları

İncelenen 88 adet pnömonili akciğer örneklerinin PCR sonuçlarına göre, %13.6 (Toplam 12/88; Erzurum 5/45 (%11.1) + Bingöl 7/43 (%16.2))’sında adenoviruslara ait genetik materyalleri gösteren pozitif bantlar tespit edildi (Şekil 4.28). Adenovirus pozitif olan akciğer örnekleri, pnömoni tipleri ve kullanılan yöntemlerin bulguları Tablo 4.7’de sunuldu.



Şekil 4.28. PCR, Agaroze jel elektroforez sonuçları

Tablo 4.7. PCR, ELISA, IHC ve IF yöntemleriyle adenovirus pozitif olan akciğer örnekleri ve pnömoni tipleri

Protokol No	Pnömoni Tipleri	PCR	ELISA	IHC	IF
8	İP,VP	-	+	-	+
10	İP	+	+	+	+
16	İP	+	+	+	+
17	İP	-	+	+	+
19	İP	+	+	+	+
20	İP,KBP	-	+	-	+
22	İP,KBP	-	+	+	+

Tablo 4.7. (Devam)

25	BİP	+	+	+	+
26	İP	-	+	+	+
34	İP	-	+	-	+
45	İP	+	+	+	+
47	İP	+	+	+	+
49	İP,KBP	+	+	+	+
52	İP	-	+	+	+
55	İP,VP	+	+	+	+
58	BİP,KBP	+	-	+	+
62	İP	-	+	+	+
81	İP	+	+	+	+
83	BİP,KBP	+	-	+	+
85	İP	+	+	+	+

Protokol No; 1-45; Erzurum, 46-88; Bingöl

5. TARTIŞMA

Koyun pnömonileri, ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da her yaş ve ırktaki koyunlarda görülebilen, başta kuzu ölümleri olmak üzere erişkinlerde de verim kaybı ve tedavi masraflarıyla ciddi ekonomik kayıplara yol açan multi-etiyolojik bir hastalıktır.^{5,7,110} Akciğerler anatomik yapısı ve fonksiyonu gereği dış ortamla, kan ve lenf dolaşımıyla iç organlarla ilişki olduğu için fazlasıyla enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etkenlere maruz kaldıklarından koyunlarda pnömonilere sıklıkla rastlanmaktadır.^{13,17}

Pnömoni oluşumunda çoğunlukla enfeksiyöz etkenler rol oynamaktadır. Bu etkenler arasında en yaygın olarak sırasıyla bakteriler, virus, mikoplazma, parazit ve mantarlar yer almaktadır.^{16,25,28,33} Viruslar, sebep oldukları pnömonilerde tedavi ve korunmanın yetersiz olması ve daha önemlisi sekonder enfeksiyonların oluşumuna yol açmaları nedenleriyle etiyolojide önemli bir yer tutarlar. Virusların pnömoni oluşturmalarının patogenezinde mukosilier sistemdeki hasar ve fagositik inaktivasyonun önemli rol oynadığı bildirilmiştir.^{8,16} Koyunlarda pnömoni yapan viral etkenlerin başında; Parainfluenza 3 (PI3) virus, Adenovirus(AdV), Respiratory Syncytial Virus (RSV), Lentivirus, Reovirus, Poxvirus ve Herpes viruslar geldiği bilinmektedir.^{9,10,11}

Koyun pnömonileri üzerine Dünya’da^{74,75,79,91,92} ve ülkemizde^{41,109,111,113} birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda ülkemizde Beytut ve ark. %5.8;¹¹¹ Yüzbaşıgil %2.06;¹¹² Özkaraca %23.75;¹¹³ Eser %6.83⁴¹ ve Usta %3.94¹⁰⁹ oranında pnömoni prevalansı bildirmiştir. Yapılan literatür taramasında ülkemizdeki çalışmalarda koyunlarda pnömoni prevalansının %2.06¹¹²-%23.75¹¹³ aralığında değişkenlik gösterdiği ve bu çalışmada ise saptanan %6.03 (Erzurum %6.01; Bingöl %6.05) oranındaki pnömoni prevalansının, daha önce bildirilen değerler aralığında yer aldığı görüldü. Erzurum ilinin de dahil olduğu bu çalışmadaki koyun pnömoni prevalansının,

daha önce Eser'in⁴¹ Erzurum'da yaptığı çalışmadaki prevalans değeriyle uyumlu olduğu saptandı. Bildirilen çalışmalarda prevalans değerleri arasındaki farklılıklarda coğrafi şartlar, iklim koşulları, mera durumu, beslenme ve barınak imkanları gibi çevresel faktörlerin yanı sıra örneklerin alındığı hayvanların yaş, cinsiyet ve ırk çeşitliliğinin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada incelenen örneklerde lezyonların tipi, akciğerdeki lokalizasyonu ve dağılımı değerlendirilerek makroskobik pnömoni tipleri intersitisyel, lobar, lobüler ve lobar+lobüler pnömoniler şeklinde sınıflandırıldı. Eser⁴¹ yaptığı çalışmada sırayla en çok lobüler (%47), intersitisyel (%37), lobar (%12) ve lobar+lobüler (%4) pnömoniye rastladığını bildirmiştir. Bu çalışmada ise sırayla en çok intersitisyel pnömoni (%73.8), lobüler (%19.1), lobar (%4.5), lobar+lobüler (%2.2) pnömoni saptanmış olup, intersitisyel pnömoninin ilk sırayı aldığı görülmüştür.

Önceki çalışmalarda Kıran¹¹⁴ incelediği akciğerlerde makroskobik lezyonları; apse, nekroz, adezyon ve lenfadenitis; Usta¹⁰⁹ hepatizasyon, amfizem, atalektazi, nekroz, apse yönünden incelemiştir. Sunulan çalışmada ise makroskobik lezyonlar; hepatizasyon, atalektazi, amfizem, ödem, hiperemi, hemoraji, nekroz, apse ve plöritis ile lenfadenitis bulguları yönünden değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda lezyonların lokalizasyonu Usta¹⁰⁹ tarafından en çok sırayla kraniyal, kaudal, medial ve aksesuar loba rastlarken; Özkara¹¹³ yaptığı çalışmasında sırayla en çok kaudal, kraniyal ve aksesuar loblarda görüldüğünü bildirmiştir. Sunulan bu çalışmada lezyonların yerleşiminin en çok sırayla kaudal, kraniyal, medial ve aksesuar loblarda olduğu görülmüştür.

Daha önce yapılan çalışmalarda pnömonilerin sınıflandırmasını; Eser⁴¹, Bronkopnömoni (fibrinli bronkopnömoni, kataral-irinli bronkopnömoni), intersitisyel pnömoni, granülomatöz pnömoni (verminöz pnömoni), tümöral hastalıklar (pulmoner

adenamatoz); Özkaraca¹¹³ fibrinöz, suppuratif, intersitisyel, verminöz ve pulmoner adenomatöz; Yüzbaşıgil¹¹², kataral bronkopnömoni, irinli bronkopnömoni, fibrinli bronkopnömoni, intersitisyel pnömoni, bronkointersitisyel pnömoni; Usta¹⁰⁹, fibrinli bronkopnömoni, intersitisyel pnömoni, bronkointersitisyel pnömoni, granülomatoz pnömoni şeklinde yapmıştır. Sunulan bu çalışmada da pnömonlerin sınıflandırılması; Bronkopnömoni (kataral-irinli bronkopnömoni ve fibrinli bronkopnömoni), İntersitisyel pnömoni, Granülomatoz pnömoni, Verminöz pnömoni ve Tümöral hastalıklar (Pulmoner adenomatozis) şeklinde yapılmış ve literatürde bildirildiği²⁸ gibi lokalizasyonu ve morfolojisine göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır.

Makroskobik ve mikroskobik incelemeler ışığında pnömoli akciğerlerin %15.9 (14/88)'unda kataral-irinli bronkopnömoniye rastlandı. Daha önceki çalışmalarda koyunlarda kataral-irinli bronkopnömoni prevalansının Beytut ve ark. %29.9;¹¹¹ Yüzbaşıgil %18.5;¹¹² Özkaraca %13.4;¹¹³ Erzurum'da Eser %14⁴¹ ve aynı ildeki kuzularda Sağlam ve ark. %38.46²⁸ olduğunu rapor etmiştir. Önceki çalışmalarda kataral-irinli bronkopnömoni prevalansının %13.4¹¹³-38.46²⁸ arasında seyrettiği ve bu çalışma prevalansının bildirilen değerler aralığında olduğu görülmüştür. Çalışmanın yürütüldüğü illerden olan Erzurum'da Sağlam²⁸ tarafından kuzularda yapılan araştırmada, kataral-irinli bronkopnömoni prevalansının sunulan bu çalışmadaki prevalans değerinden yüksek olduğu; aynı bölgedeki Eser'in⁴¹ çalışmasındaki prevalans değeriyle ise yakın bir değerde olduğu saptandı. Yapılan bu çalışmada makroskobik bulgulara genellikle lezyonların lobüler tarzda, çoğunlukla kraniyal loblarda yerleşim gösterdikleri ve bu lezyonların hiperemi, ödem, atalektazi, amfizem ve koyu kırmızı-gri renkte geniş hepatize alanlardan oluştuğu görüldü. Düzensiz sınırlı bu konsolide alanların kesit yüzlerinde, serösangius ve bulanık irinli eksudat sızıntısı gözlemlendi. Bu çalışmada, kataral-irinli bronkopnömoni saptanan olgularda mikroskobik bulgular

olarak alveol, bronş ve bronşiyol epitel hücrelerinde nekrotik değişiklikler ve deskuamasyonlar ile lümende çok sayıda nötrofil lökosit hücre infiltrasyonları gözlemlendi. Çalışmada gözlenen bu makroskopik ve mikroskopik bulguların önceki çalışma bulgularıyla uyumlu olduğu saptandı.^{41,111,112,113,115}

İncelenen pnömonili koyun akciğer örneklerinin %6,8 (6/88)'inde fibrinli bronkopnömoni görüldü. Önceki koyun pnömoni çalışmalarında Beytut ve ark. %4.13;¹¹¹ Yüzbaşıgil %16.5;¹¹² Özkaraca %8.3;¹¹³ Eser %23⁴¹ ve Usta %26¹⁰⁹ oranında fibrinli bronkopnömoniye rastlandığı bildirmiştir. Daha önce bildirilen çalışmalarda fibrinli bronkopnömoni prevalansının %4.13¹¹¹-26¹⁰⁹ arasında olduğu ve bu çalışmadaki fibrinli bronkopnömoni prevalansının belirtilen değerler arasında yer aldığı ancak aynı bölgede Eser⁴¹ tarafından yapılan çalışmada bildirilen fibrinli bronkopnömoni prevalans değerinden düşük olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada fibrinli bronkopnömonili örneklerdeki lezyonların kranial loblarda ve lobar tarzda olup, tüm loba yayıldığı ve bu lezyonların koyu kırmızı-gri renkli, sert yapılı, sınırları belirgin, kesit yüzeylerinin ise koyu kırmızı-gri renkte, kuru ve ince granüllü yapıda oldukları görüldü. Bu örneklerin mikroskopik incelemelerinde; kırmızı hepatize alanlarda hiperemi, ödem, alveol ve bronş/bronşiyol epitel hücrelerinde nekrotik değişiklikler meydana geldiği ve lümenlerinde ise deskuame epitel ve nötrofil lökosit hücreleri ile fibröz bağ doku artışının şekillendiği görüldü. Gri hepatize alanlarda ise kırmızı hepatizasyona benzer bulguların yanı sıra yangı hücre infiltrasyonları ve fibrin artışının daha fazla olduğu ve interlobüler septumların kalınlaştığı gözlemlendi. Gözlenen bu bulguların önceki çalışmalarda bildirilen bulgularla uyumlu olduğu belirlendi.^{35,41,111,112,113}

Yapılan bu çalışmadaki pnömonili akciğer örneklerinin %79.5 (70/88)'inde intersitisyel pnömoni saptandı. Koyun akciğerleri üzerine yapılan önceki çalışmalarda Beytut ve ark. %13.1;¹¹¹ Yüzbaşıgil %36.5;¹¹² Özkaraca %69.5;¹¹³ Usta %34;¹⁰⁹

Erzurum'da Eser %69⁴¹ ve aynı bölgedeki kuzularda ise Sağlam ve ark. %28.20²⁸ oranlarında intersitisyel pnömoniye rastlandığını belirtmiştir. Önceki çalışmalarda intersitisyel pnömoni prevalansının %13.1¹¹¹-69.5¹¹³ aralığında değişkenlik gösterdiği rapor edilmiş ve bu çalışmadaki intersitisyel pnömoni prevalansının bildirilen tüm değerlerin üzerinde olduğu görülmüştür. Bu çalışma kapsamında olan Erzurum ilinde, daha önceden Sağlam ve ark.²⁸ ve Eser'in⁴¹ çalışmalarında buldukları intersitisyel pnömoni prevalanslarının sunulan bu çalışmadaki prevalans değerinden düşük olduğu saptandı. Yapılan bu çalışmada intersitisyel pnömonili akciğer örneklerinin makroskopik bulgularında; akciğerlerin amfizemli, soluk renkli, elastik yapıda, kollabe olmadığı, genellikle akciğerin tümünü kapsayacak şekilde volüminöz ve ödemli olduğu, kosta izlerini üzerinde taşıdığı, enine kesitlerinde ise herhangi bir eksudat sızıntısının olmadığı görüldü. Aynı örneklerin mikroskopik incelemesinde; alveol tip II epitellerinde hiperplazi (epitelizasyon;fötalizasyon), bronş ve bronşiyol epitellerinde dejenerasyon ve hiperplazi, peribronşiyer ve peribronşiyoler lenfoid doku hiperplazi, bronş/bronşiyol çevreleri ve alveol duktuslarında fibromusküler hiperplazi, interalveoler septumun mononükleer hücre infiltrasyonları ile kalınlaştığı ve kronik olgularda fibröz bağ doku artışı gibi daha önce bildiren çalışmalarla uyumlu bulgulara rastlandı.^{41,48,111,112,113} Sunulan bu çalışmadaki bronko-intersitisyel pnömonli örneklerle ise %11.3 (10/88) oranında rastlandı. Önceki çalışmalarda Yüzbaşıgil %22¹¹², Eser %14⁴¹ ve Usta'nın çalışmasında %32¹⁰⁹ oranlarında bronko-intersitisyel pnömoniye rastladığını bildirmiş ve bu çalışmada saptanan değerlerin daha önce rapor edilen prevalans değerlerinden düşük olduğu görülmüştür. Bronko-intersitisyel pnömonli akciğer örneklerinde farklı olarak, lezyonların daha çok kranial loplarda yerleştiği ve bu konsolide alanların kesit yüzlerinde bronşitis ve eksudat sızıntısı olduğu görüldü. Mikroskopik olarak ise, önceki çalışmalarda da ^{41,109,112} bildirilen bulgulara benzer

şekilde alveollerde ve özellikle de bronş, bronşiyol lümenlerinde nötrofil lökositleri içeren eksudat ile bronşitis obliteransa rastlandı.

İncelenen pnömonili akciğer örneklerin %5.6 (5/88)'sında granümatöz pnömoni saptandı. Koyunlarda granümatöz pnömoni prevalansını Eser %7⁴¹ ve Usta %8¹⁰⁹ olarak rapor etmiştir. Bu çalışmadaki prevalans değerinin önceki çalışmalarda^{41,109} bildirilen değerlerden düşük olmasıyla birlikte yakın değerlerde olduğu görülmüştür. Yapılan bu çalışmadaki granümatöz pnömonili örneklerin makroskopik bakışında akciğerde bir veya birden fazla düzensiz dağılımda, sınırları belirgin, farklı büyüklükte ve sert yapılı granülomlar görüldü. Bu granülomların kesit yüzlerinde sağlam dokudan sert yapılı fibröz bir bağ doku ile ayrılmış oldukları ve bu kapsülün ortasında yumuşamış nekroze uğrayan dokunun bazen kalsifiye olduğu gözlemlendi. Mikroskopik bulgulara ise merkezde bazı kez kalsifikasyona uğramış, kazeifiye nekrotik odaklar ve bu odakları çevreleyen dejenere/nekrotik lökosit hücre yığınları, spesifik dev hücreler ile en dıştan saran fibröz bağ doku gözlemlendi. Gözlemlenen bu bulguların önceki çalışmalarla benzer özellikler taşıdığı belirlendi.^{41,45,109}

Sunulan çalışmadaki akciğer örneklerinin %6.8 (6/88) oranında verminöz pnömoni görüldü. Daha önceki çalışmalarda Erzurum'daki kuzularda Sağlam ve ark.²⁸ %2.56, aynı ildeki koyunlarda Eser %19⁴¹, Beytut ve ark. %19.31¹¹¹ ve Özkaraca %5.1¹¹³ oranlarında koyunlarda verminöz pnömoniyle karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Verminöz pnömoni prevalansının %2.56²⁸-19.31¹¹¹ oranlarında seyrettiği ve bu çalışmadaki prevalansın bildirilen değerler aralığında olduğu tespit edildi. Bu çalışma içerisinde yer alan Erzurum bölgesindeki kuzularda Sağlam ve ark.'nın²⁸ bulmuş olduğu verminöz pnömoni prevalansının sunulan bu çalışmanın prevalans değerinden düşük olduğu; Eser'in⁴¹ verminöz pnömoni prevalansının ise bu çalışmanın prevalans

değerinden çok yüksek olduğu görülmüştür. Son çalışmalarda verminöz pnömoni prevalansının düşük değerlerde bulunduğu rapor edilmiştir.^{48,116} Ülkemizde verminöz pnömoni oranının düşmesinde antiparazitler ilaç uygulamalarının ve diğer parazitler etkenlerle mücadele programlarının etkili olduğu ileri sürülmüş⁴⁹ ve yapılan bu çalışmada verminöz pnömoni oranı düşük bulunmuştur. Bu çalışmadaki verminöz pnömonili örneklerin makroskopik incelemelerinde lezyonlara daha çok kaudal loblarda, düzensiz dağılımlı, sınırları belirgin, yeşilimsi, kahverengi veya grimsi renklerde sert yapılı nodüler oluşumlar şeklinde rastlandı. Mikroskopik incelemelerde ise alveol, bronş ve bronşiyol lümenlerinde parazitin çeşitli gelişim formları ve parazit oluşumlarının çoğunlukla eozinofil lökosit olan polimorfnükleer, mononükleer ve yabancı cisim dev hücre infiltrasyonları ile fibroz bağ dokudan oluşan yangısal reaksiyonlarla çevrelendiği gözlemlendi. Bu çalışmanın verminöz pnömonili örneklerdeki makroskopik ve mikroskopik bulguların önce bildirilen çalışma bulgularıyla benzerlik gösterdiği saptandı.^{41,48,111,113,115}

Sunulan bu çalışmada incelenen örneklerinin bir adet (%1.1)'inde pulmoner adenomatozise rastlandı. Sınırlı sayıda bildirilen pulmoner adenomatozis prevalansını Beytut ve ark. %11.7¹¹¹; Özkaraç %3.59¹¹³ ve Eser %6⁴¹ olarak rapor etmiştir. Sunulan bu çalışmada pulmoner adenomatozis prevalansının önceden bildirilen değerlerin altında olduğu, tespit edilmiştir. Pulmoner adenomatozisli akciğerin örneklerinin makroskopik muayenesinde, medial ve kaudal loblarda sınırları belirgin, gri-beyaz renkte, parlak ve buzlu cam görünümde, plörada kabartı oluşturmeyen, tipik nodüler lezyonlar görüldü. Bu örneğin makroskopik bulgularında olduğu gibi mikroskopik bakışında da önceki çalışmalarda ^{41,50,111,113} rapor edilen bulgulara rastlandı ve bu mikroskopik bulgularda, Tip II alveol ve silimsiz (clara) bronşiyol epitellerin neoplastik

karakterdeki proliferasyonlarla lümene doğru papiller uzantılar yaptıkları ve lenfoid hiperplazi ve alveol lümenlerinde alveoler makrofajlar görüldü.

Koyunlarda adenovirus enfeksiyonları dünya genelinde^{79,83,117} olduğu gibi Türkiye’de de yaygınlık göstermekte olup, prevalans çalışmaları genellikle kan serumunda antikor varlığının araştırılması şeklinde olmuştur.^{86,88,89} Sunulan bu çalışmada akciğer örneklerinden hazırlanan doku homojenatında Antijen ELISA, immünohistokimya, indirekt immünofloresan ve PCR metodları kullanılarak adenovirus varlığı saptandı. Bu yöntemlerden doku homojenatında antijen ELISA, İndirekt immünofloresan ve PCR ile pnömonili koyun akciğerlerinde adenovirus etkenin saptanması ilk defa yapılmıştır.

Marmara bölgesi koyunlarında adenovirus seroprevalansının; Bursa’da %89.3 BAV-1 - %100 BAV-3; Balıkesir’de %82.7 BAV-1 - %93,8 BAV-3; Bilecik’te %81,6 BAV-1 - %93,9 BAV-3; Kırklareli’de %50 BAV-1 - %100 BAV-3 olduğu ve sığırlarda solunum yolu enfeksiyonu yapan virusların (BAV, BVDV, BHV-1, BRSV ve PI-3) koyunlarda görülme sıklığının araştırıldığı bu çalışmada adenovirusların (BAV-1 %85; BAV-3 %91.9) diğer respiratorik viruslardan (BHV-1(%71.5), BVDV(%38.8), BRSV(%9.8), PI3(%8.8)) daha yüksek seroprevalansa sahip olduğu rapor edilmiştir.⁸⁶ Gökçeada da 161 koyun serumunda, BVDV, BHV-1, BRSV, PI3, BTV-4, BLV, BAV-1 ve BAV-3 viruslarının seroprevalansının araştırıldığı çalışmada da (BAV-1;%93.9, BAV-3;%75.1) en yüksek seroprevalansın adenoviruslara ait olduğu belirtilmiştir.⁸⁸ Kars çevresinde yapılan bir seroprevalans çalışmasında da bazı viral etkenlerin prevalansları; BHV(%89.3), BVDV(%82.2), BRSV(%85.7), PI-3(%92.7) ve Adenovirus tip-3(%92.9) oranlarında bulunmuş ve burada da yine en yüksek seroprevalansın adenoviruslarda görüldüğü bildirilmiştir.⁸⁹

Dünya’da koyun adenovirusları üzerine yapılan çalışmalarda Amerika’da %7.3-%98.6;^{72,73,74} İngiltere’de %70;⁷⁵ İskoçya’da %83;⁷⁶ İrlanda’da %0.8-%89.5;⁷⁷ Hindistan’da %4.05-64.8;⁷⁸ Nijerya’da %17.7-%18.4;⁷⁹ Sudan’da % 56;⁷⁸ İran’da %13.63-%14;⁸⁰ Suriye’de %8.1;⁸¹ Bulgaristan’da %11.02-%69;^{82,83} Macaristan %63.6;⁷² Avustralya %44⁸⁴ ve Makedonya’da %31⁸⁵ oranında seroprevalans değerleri rapor edilmiştir. Sunulan bu çalışmada akciğer doku homojenatında Antijen ELISA testiyle %20.4 Daha önceden akciğer doku homojenatında ELISA yöntemiyle adenovirus antijenin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmadığından başka bir çalışmayla karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak durum böyle olsa da bu çalışmadaki ELISA sonucunun önce yapılan koyun adenovirus seroprevalansı (antikor) çalışmalarında bulunan değerleri destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Çünkü önceki çalışmalarda antikor varlığı araştırılmış ve oldukça yüksek bulunan (%100'lere varan) bu değerlerle⁸⁶ virusun sahada yaygın bulunduğunu göstermektedir. Sunulan bu çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak antikor varlığı yerine antijen varlığının araştırıldığı ELISA testinde %20.4 olarak saptanan değer, ülkemizde yapılan serolojik çalışma sonuçlarıyla^{88,89} uyumlu olduğu ve koyunlarda adenovirus enfeksiyonunun yaygın olduğu tespit edilmiştir.

Pnömonili koyun akciğerlerinde adenovirus antijeninin immünohistokimyasal yöntemle araştırıldığı çalışmalarda; Çeribaşı⁸⁷ pnömonili koyun akciğerlerin %5.1’inde, keçi akciğerlerinin ise %0,7’sinde IP metodla adenovirus varlığını bildirirken; Jamshidi⁸⁰ ise IHC yöntemiyle pnömonili keçi akciğerlerinde %13.6 oranında adenovirus varlığını rapor etmiştir. Bu çalışmada pnömonili koyun akciğer örneklerinin IHC boyamasında alveol epiteli, bronş/bronşiyol epitelleri, peribronş/peribronşiyoller lenfoid dokuda ve makrofaj hücrelerinde görülmek üzere %19.3 Bu çalışmadaki adenovirus prevalansının Çeribaşı⁸⁷ ve Jamshidi’nin⁸⁰ çalışmalarından daha yüksek

olduğu görülmüştür. Koyun pnömonilerinde saptanan bu pozitiflik oranları, adenovirusların varlığının yüksek oranda bulunduğunu göstermektedir. Önceki çalışmalarda mediastinal lenf yumrularında adenovirus varlığının rapor edildiği çalışmalara rastlanılmazken; bu çalışmada akciğer örneklerinde pozitifliklerin yanı sıra mediastinal lenf düğümlerinde de pozitif boyanmalara rastlandı. Ayrıca 3 adet akciğer örneklerinde pozitiflik görülmemesine rağmen, bu akciğerlere ait mediastinal lenf yumrularında antijen varlıkları saptanmıştır.

İndirekt immünofloresan boyama yöntemiyle pnömonili koyun akciğerlerinde adenovirus antijeninin gösterildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Çeribaşı⁸⁷ dondurulmuş doku kesitinde DFAT yöntemiyle pnömonili koyun akciğer örneklerinde %9.4; keçi akciğer örneklerinde ise %4.5 oranında adenovirus varlığını bildirmiştir. Sunulan bu çalışmada pnömonili koyun akciğerlerinin alveol epiteli, bronş/bronşiyol epitelleri, peribronş/peribronşiyoler lenfoid doku ve makrofaj hücrelerinde indirekt immünofloresan boyama yöntemiyle %22.7 oranında antijen varlığı saptandı. Bu çalışmadaki prevalans değerinin önceki çalışma⁸⁷ bulgularına göre yüksek olduğu ve adenovirus varlığının yaygın görüldüğü bu yöntemle de belirlendi. Bu çalışmada, İmmünofloresan boyamada daha fazla sayıda akciğer ve lenf yumrusu örneklerinde pozitifliklere rastlanırken, IHC yöntemiyle pozitiflik gösteren akciğer örneklerinin tamamının floresan boyamada da pozitiflik gösterdikleri saptanmıştır. Yine immünofloresan boyama yöntemiyle 6 adet akciğer örneklerinde pozitif boyamanın saptanmamasına rağmen bu akciğerlere ait mediastinal lenf yumrularında antijen varlıkları gösterilmiştir.

Adenovirusların litik, latent ve onkojenik etkilerinin bulunduğu daha önceden yapılan çalışmalarla bildirilmiştir.^{94,118} Gerek deneysel^{92,100,101} ve gerekse doğal^{80,87} adenovirusla enfekte koyunlarda adenovirusların litik etkileri bildirilmelerine rağmen

latent özelliklerini ortaya koyan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sunulan bu çalışmada adenovirus pozitif örneklerde hem IHC (3/17) hem de IF (6/20) boyamalarında akciğerlerde herhangi bir pozitifliğe rastlanmazken, sadece mediastinal lenf yumrularında antijen varlıklarının saptanmış olması; koyun adenovirus enfeksiyonlarının organizmada latentlik gösterebileceği ihtimalini ortaya çıkarmıştır.

Koyunlarda adenovirusların varlığını gösterme bakımından bu çalışmada kullanılan (ELISA, IF, IHC, PCR) metodların bir arada uygulandığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Çeribaşı⁸⁷ çalışmasında pnömonli koyun-keçi akciğerlerinde adenovirus varlığını DFAT sayesinde IP yöntemden daha fazla oranda saptamıştır. Sunulan bu çalışmada da benzer şekilde floresan boyama yöntemiyle, IHC boyamaya göre daha fazla olguda virus varlığı saptanmıştır. İmmünofloresan ve immünohistokimyasal boyama yöntemleri, antijen antikor bağlanması esasına dayalı olup, bu iki metod arasında ciddi özgüllük farkı yoktur. Ancak immünofloresan boyamada görüntüleme özelliğinden dolayı pozitiflikler daha seçicidir. İmmünofloresan boyama yöntemiyle daha yüksek duyarlılıkta pozitiflik elde ediliyor olsa da immünohistokimyasal boyama kadar yeterli morfolojik detay vermemesi ve floresan kaybından dolayı kısıtlı süre çalışma imkanının olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Çomaklı⁴² pnömonili sığır akciğerlerinde herpes virus varlığının araştırmasında kullandığı metodlar arasında sırayla en yüksek oranda IF (%50.83), IHC (%48.33) ve ELISA (%29.9) yöntemleriyle antijen varlığını saptadığını bildirmiştir. Sunulan bu çalışmada ise sırayla en yüksek oranda IF (%22.7), ELISA (%20.4) ve IHC (%19.3) yöntemleriyle antijen varlığı saptanmıştır. Her iki çalışma arasındaki farklılığın çalışılan virus ve hayvan türünden kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca sunulan çalışmada da kullanılan bu üç metod arasında önemli farkın olmadığı tespit edilmiştir. Bu yöntemler arasındaki kısmi farklılıkların ise doku kesiti/doku homojenitesi

(IF/IHC ve ELISA) kullanılmasıyla ve görüntüleme şeklinden (IF/IHC) kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir.

Yapılan literatür taramalarında koyun pnömonilerinde adenovirus varlığının PCR ile saptandığı herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada pnömoli koyun akciğerlerinde PCR yöntemi ile %13.6 oranında adenoviruse ait genetik materyalin varlığı ortaya konuldu. PCR metodu viruslar gibi birçok enfeksiyöz etkenin tanısında yüksek güvenilirlikte kullanılan moleküler tanı yöntemi^{119,120} olmasına rağmen sunulan bu çalışmada PCR (viruse özgü hekson ve fiber genlerinin primerleri) ile adenovirusları saptama oranı, kullanılan diğer yöntemlerden (ELISA/IF/IHC; antijen-antikor kompleksi) daha düşük oranda bulundu. Literatür bilgide, replikasyon sonrası üretilen adenovirusların ancak %10-15'nin tam bir virus partikülü halini alabildiği bildirilmiştir.¹²¹ Ayrıca başka bir çalışmada virusla enfekte bir hücrede 10^4 ve 10^5 arasında virus partikülünün olduğu ve bunlardan sadece %1-5'inin patojenite gösterebilecek morfolojide ve kapasitede oldukları belirtilmiştir.^{63,122} Önceden bildirilen bu verilere dayanarak, organizmada üretilen her adenovirus antijenin tam bir virus halini almadığı, antijen antikor kompleksini esas alan çalışmalarda da tam virus halini almayan adenovirus partiküllerinin (prokapsid) bile antikorla kompleks oluşturup, pozitiflik vermesinin ihtimal dahilinde olduğu söylenebilir. Ancak PCR metodunda antijene ait genetik materyalin (özellikle türe özgü fiber ve heksonu kodlayan gen bölgeleri) varlığı tespit edilmeye çalışıldığından, PCR yöntemi ile elde edilen oranın düşük olması muhtemeldir. Yani bu yöntemle genetik materyali taşımayan boş kapsidlerin saptanamamasının PCR değerinin düşük çıkmasında etkili olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Ayrıca kan ve serum gibi sıvı materyallerin yerine doku homojenatının da materyal olarak kullanılmasının fark oluşturabileceği tahmin edilmektedir.

Adenovirüsle doğal enfekte pnömonili koyun akciğerlerinde makroskopik ve mikroskopik değişikliklerin araştırıldığı çalışmalar oldukça az sayıdadır.^{87,80} Ancak koyunlarda adenovirüslerin birçok serotipi ile deneysel enfeksiyon oluşturulmuş ve akciğerde meydana gelen makroskopik ve mikroskopik değişiklikler incelenmiştir.^{74,97,99,101} Sunulan bu çalışmada pnömonili koyun akciğerlerinde adenovirüs varlığı saptanmış ve bu adenovirüsle doğal enfekte akciğerlerde meydana gelen makroskopik ve mikroskopik değişiklikler incelenip, enfeksiyon patomorfolojisine katkı sağlanmıştır.

Cutlip RC & Lehmkuhl HD.¹⁰¹ kuzularda yapmış oldukları deneysel adenovirüs enfeksiyonlarında, lezyonların çoğunlukla akciğerlerde meydana geldiğini ayrıca mediastinal lenf yumurularının normalin 2-3 katı kadar büyüdüğünü bildirmişlerdir. Davies DH. ve ark.⁹⁷ deneysel adenovirüs enfeksiyonlarında koyun akciğerlerinin soluk renkli, elastik yapıda ve kollabe olmadığını rapor etmişlerdir. Debey BM. ve ark.⁷⁴ yaptıkları deneysel çalışmada ise, akciğerlerin neredeyse tamamının etkilenmiş, volüminöz ve ödemli olduğu, özellikle kaudal loplarda yer yer atalektazik ve amfizemli alanlara rastladıklarını ifade etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada adenovirüs pozitif pnömonili koyun akciğer örneklerinin makroskopik bulgularının, adenovirüs enfeksiyonları üzerine yapılan deneysel çalışma bulguları^{74,97,101} ve Jamshidi, K. ve ark.nın⁸⁰ adenovirüsle doğal enfekte koyun pnömonileri üzerine yaptıkları çalışma bulgularıyla benzer oldukları görülmüştür.

Cutlip RC & Lehmkuhl HD.¹⁰¹ kuzularda yaptıkları deneysel adenovirüs enfeksiyonunun mikroskopik incelemesinde; alveol, bronş ve bronşiyol epitellerinde dejeneratif, kısmen nekrotik ve hiperplazik değişikliklerin meydana geldiğini belirtmişlerdir. Davies ve ark.⁹⁷ koyunların deneysel adenovirüs enfeksiyonlarının histopatolojik incelemelerinde; lenfoid hiperplazi, fibromusküler hiperplazi ve

mononükleer hücre infiltrasyonları ile enfeksiyonun 2. haftasında hafif fibrin artışı gözlemlediklerinin bildirmişlerdir. Debey ve ark.⁷⁴ da deneysel çalışmalarında diğer çalışmalarda olduğu gibi inceledikleri koyun akciğerlerin mikroskopik bakılarında; intersitisyel tipte pnömoni bulgularıyla karşılaştıklarını rapor etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada adenovirusle doğal enfekte 20 adet akciğer örneğin 12 tanesinde sadece İP; 2 tanesinde İP+VP; 3 tanesinde İP+KBP ve 3 tanesinde ise BİP+KBP karakterinde olduğu saptandı. Sunulan bu çalışmada adenovirus pozitif örneklerin mikroskopik bulgularının, önceden bildirilen deneysel^{74,97,101} ve Çeribaşı'nın⁸⁷ doğal enfekte çalışmasındaki mikroskopik bulgularındaki gibi genellikle intersitisyel pnömoni özelliklerini taşımalarıyla, önceki çalışmalarla uyumlu oldukları gözlemlendi. Bazı deneysel çalışmalarda^{97,99} intranükler bazofilik inklüzyon cisimciklerine rastlandığı rapor edilmiş olsa da bazı çalışmalarda^{69,100} ise inklüzyonlara rastlanmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da adenovirus pozitif örneklerde inklüzyon cisimciklerine rastlanmamıştır. Ayrıca bu çalışmayla viral etkenlerin intersitisyel pnömoni oluşturduğu bilgisi bir kez daha teyit edilmiş oldu.^{10,13,42} Adenovirus pozitif örneklerin genellikle intersitisyel pnömonili olduğu görüldü. Ancak adenovirus pozitif olmayan intersitisyel pnömonili örneklerde ise pnömoni sebebi başka viral etken veya etiyolojiye dayandırılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Koyun yetiştiriciliği, ülke ekonomisine büyük katkı sağlamakta olup, Erzurum ve Bingöl illeri ise ülkemiz için önemli hayvancılık merkezleridir. Koyun hastalıkları arasında ilk sıralarda yer alan pnömoni önemli verim düşüklüğüne sebep olmaktadır. Akciğer enfeksiyonlarının etiyolojileri arasında viruslar oldukça yaygınlık göstermektedir. Bu viral etkenlerin prevalanslarının belirlenmesi ve organizmada yol açtıkları patolojik değişikliklerin izlenmesi; sebep oldukları hastalıkların tedavi ve mücadelelerinde yol gösterici olmaktadır.

Yapılan bu çalışmada Erzurum ve Bingöl illerindenki mezbahalardan 1459 koyun akciğeri muayene edildi ve bu akciğerlerden 88 (%6.03) adetinde pnömoni lezyonları saptandı. Histopatolojik olarak incelenen pnömonili koyun akciğerlerinde %15.9 kataral-irinli bronkopnömoni, %6.8 fibrinli bronkopnömoni, %79.5 intersitisyel pnömoni, %5.6 granülomatöz pnömoni, %6.8 verminöz pnömoni ve %1.1 oranında pulmoner adenomatoz varlığı görüldü. Bazı olgularda birden çok pnömoni tipinin bir arada bulunduğu çalışmada en çok intersitisyel tip pnömoninin yaygınlık gösterdiği belirlendi.

Sunulan bu çalışmada, pnömonili koyun akciğer örneklerinde IHC %19.3; IF %22.7; ELISA %20.4 ve PCR yöntemi ile %13.6 oranında adenovirus varlığı saptandı. Aynı örnekler üzerinde uygulanan farklı yöntemlere göre adenovirusların en çok sırayla IF, ELISA, IHC ve PCR yöntemleriyle saptanabildiği görüldü. Ayrıca bu çalışmayla ilk defa indirekt immünfloresan, PCR ve doku homojenatında Antijen ELISA yöntemleriyle pnömonili koyun akciğerlerinde adenovirusların varlığı gösterilmiştir.

Adenovirus yönünden pozitif olan örneklerin makroskopik ve mikroskopik incelemeleri yapıldı. Bu incelemede adenovirus pozitif örneklerin büyük çoğunluğunun hem makroskopik hem de mikroskopik olarak intersitisyel pnömoni özellikleri

taşıdıkları ve böylece bu çalışmanın önceki deneysel ve doğal enfekte çalışma sonuçlarıyla uyumlu olduğu ortaya konuldu. Ayrıca bazı akciğer örneklerinde immünohistokimyasal ve immünofloresan yöntemlerle antijen varlığı gösterilememesine rağmen, aynı akciğer örneklerinin mediastinal lenf yumrularında adenovirus varlığının saptanmış olması, bu virusların koyunlarda ilk defa latentlik gösterebileceği kanısını akla getirmiştir.

Sonuç olarak çalışmanın yürütüldüğü bölgedeki koyun adenoviruslerinin yaygın olarak bulunduğu, bu virusların saptanmasında IF yöntemin altın standart olduğu, adenovirusların diğer viral etkenler gibi intersitisyel pnömoniye yol açtığı ve latentlik özelliği taşıyabileceği ortaya konularak enfeksiyonun yaygınlığı ve patomorfogenezi hakkında literatüre kaynak teşkil edilmiştir.

Yapılan bu çalışmayla koyun adenoviruslarının latentlik özelliklerinin kesinlik kazanmasının ve adenovirusla doğal enfeksiyon durumunda etkili olan mediatörlerin belirlenerek enfeksiyonun patogenezinin, tedavi ve mücadelesine katkı sağlamak bakımından açıklığa kavuşturulmasına gerek duyulduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmanın yürütüldüğü illerde koyun pnömonilerinin sebepleri arasında adenovirus etkenlerinin önemli bir yer tuttuğu ortaya konulmuş ve bu enfeksiyonun tanı, tedavi ve korunmasına yönelik veteriner hizmetlerinin sağlanmasında yararlı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ergün A, Tuncer ŞD, Çolpan İ, Yalçın S, Yıldız G, Küçükersen M.K, Şehu A. *Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları*, 6. Baskı, Ankara, Pozitif Baskı San. Anadolu Bulvarı, 2008; sf.313-315.
2. Goodwin-Ray, KA. Pneumonia and pleurisy in sheep: Studies of prevalence, risk factors, vaccine efficacy and economic impact. PhD, New Zealand, Palmerston North, Massey University, 2006.
3. McRae KM, Baird HJ, Dodds KG, Bixley MJ, Clarke SM. Incidence and heritability of ovine pneumonia, and the relationship with production traits in New Zealand sheep. *Small Ruminant Research*, 2016, 145, 136-141.
4. Günaydın, G. Koyun yetiştiriciliğinin ekonomi politigi. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2009, 23(2), 15-32.
5. Kennerman, E. Koyunlarda Solunum Sistemi Hastalıklarına Klinik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri-İç Hastalıkları-Özel Konular*, 2017, 3(1), 38-46.
6. Aitken I. *Diseases of sheep*. 4th, Edhinburgh, Blackwell Publishing 2007; p. 208-211.
7. Martin WB. Respiratory infections of sheep. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 1996; 19(3), 171-179.
8. Yadav MP, Singh RK, Malik YS. Epidemiological Perspective in Managing Viral Diseases in Animals. In *Recent Advances in Animal Virology*, Singapore Springer, 2019, p.381-407.
9. Çomaklı S, Sağlam YS, Özkaraca M, Altun S. Erzurum Yöresinde Sığır Akciğerlerinde Parainfluenza-3 Viral Antijenlerinin İmmunohistokimyasal

- Yöntemlerle Belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2018, 13(3), 309-316.
10. Yener Z, Sağlam YS, Timurkaan N, İlhan F. Immunohistochemical detection of parainfluenza type 3 virus antigens in paraffin sections of pneumonic caprine lungs. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 2005, 52(6), 268-271.
 11. Sağlam YS, Temur A. Immunohistochemical detection of peste des petits ruminants (PPR) viral antigen from the cases of naturally occurring pneumonia in sheep. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2009, 15(3), 423-428.
 12. Yener Z, Uyar A, Yaman T, Keleş ÖF. *Veteriner Özel Patoloji*. I.Baskı, Ankara, Matus Basımevi, 2016, sf. 92-137.
 13. Caswel JL and Willams KJ. Respiratory system in: Jubb, Kennedy and *Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5th ed. California, Academic Press, 2007, p. 523-629.
 14. McGavin MD, Zachary JF. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 4th ed. Mosby-Elsevier, St. Louis, Missouri, 2007, p. 500-530.
 15. Çiftçi MK, Ortatatlı M, Erer H, Hatipoğlu F, Özdemir Ö, *Veteriner Sistemik Patoloji* Cilt 1, Konya, Atlas Kitapevi, 2015, sf.120-220.
 16. Bell, S. Respiratory disease in sheep: 1. Differential diagnosis and epidemiology. *In Farm Animal Practice*, 2008; 30(4), 200-207.
 17. Parent RA. *Comparative biology of the normal lung*. 2th, California, Academic Press. 2015: p. 471-48.
 18. Sharif L, Obeidat J, Al-Ani F. Risk factors for lamb and kid mortality in sheep and goat farms in Jordan. *Bulgarian journal of veterinary medicine*, 2005, 8(2), 99-108.
 19. Cunningham JG, Klein BG. *Veterinary physiology* Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007, p.347-447.

20. Lopez A, Martinson SA. Respiratory system, mediastinum, and pleurae, *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 2017, p.471-560.
21. Milli ÜH, Hazıroğlu R. *Veteriner Patoloji*. 2. Baskı, (Cilt II), Ankara. Tamer Matbaacılık, 2001, sf. 31-104.
22. Ortatatlı M. Konya bölgesi mezbahalarında kesilen besi danalarında pnömonilerin insidensi ve patoloji, Doktora Tezi, Konya, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1997.
23. Zachary JF, Donald M, Gavin M. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4th Baskı. Elsevier Health Sciences, 2006, p.472-546.
24. Maxie M, Jubb K. *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5th Baskı. Philadelphia, Saunders Ltd, 2007, p.523-629.
25. Lindström L, Tauni FA, Vargmar K. Bronchopneumonia in Swedish lambs: a study of pathological changes and bacteriological agents. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2018, 60(1), 1-8.
26. Dar LM, Darzi MM, Mir MS, Kamil SA, Rashid A, Abdullah S, Hussain FA, Parihar S. Histopathological and histoenzymatic studies on bronchopneumonia in sheep. *Journal of Applied Animal Research*, 2014, 42(3), 289-296.
27. Wawegama NK, Kanci A, Marendia MS, Mansell PD, Browning GF, Markham PF. Histochemical and morphometric characterization of broncho-pneumonia in calves caused by infection with *Mycoplasma bovis*. *Veterinary microbiology*, 2012, 158(1-2), 220-224.
28. Sağlam YS, Bozoğlu H, Baş AT. Erzurum ve çevresinde kuzu enzootik pnömonileri üzerinde bakteriyolojik ve patolojik incelemeler. *Etlik Veteriner Etlik Mikrobiyoloji Dergisi*, 1999, 10 (1) 1-17.

29. Oruç E. The pathologic and bacteriologic comparison of pneumonia in lambs. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2007, 30(6), 593-599.
30. Azizi S, Korani FS, Oryan A. Pneumonia in slaughtered sheep in south-western Iran: pathological characteristics and aerobic bacterial aetiology. *Veterinaria Italiana*, 2013, 49(1), 109-118.
31. Dağ S, Gürbüz A, Özen H, Büyük F, Çelebi Ö, Karaman M, Çitil M, Karakurt E. Immunohistochemical and molecular detection of mannheimia spp. and pasteurella spp. in sheep with pneumonia in Kars province-Turkey. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2018, 24(2), 281-288.
32. Adamu JY, Wawegama NK, Browning GF, Markham PF. Membrane proteins of *Mycoplasma bovis* and their role in pathogenesis. *Research in veterinary science*, 2013, 95(2), 321-325.
33. Singh R, Kumar P, Sahoo M, Bind RB, Kumar MA, Das T, Singh KP. Spontaneously occurring lung lesions in sheep and goats. *Indian Journal of Veterinary Pathology*, 2017, 41(1), 18-24.
34. Özen H, Karaman M, Şahin M, Özcan K. Pnömonili Sığırlarda *Mycoplasma bovis*, *M. dispar*, *M. bovirhinis* ve *M. mycoides* subsp. *mycoides* (küçük koloni tipi)'in PZR ile belirlenerek patolojik bulguların incelenmesi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2009, 15(1), 125-133.
35. Özyıldız Z, Tel OY, Yılmaz R, Özsoy ŞY, Keskin O. Pathological and microbiological investigations of pneumonic pasteurellosis in sheep. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2013, 19 (1): 103-108.
36. Yılmaz R. Sığırlarda *Mycoplasma bovis* Pnömonilerinde Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgular. Doktora tezi, Bursa, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.

37. Mishra S, Kumar P, George N, Singh R, Singh V, Singh, R. Survey of lung affections in sheep and goats: A slaughterhouse study. *prevalence*, 2018, 7(12), 16-19.
38. Eser G, Yıldırım S, Sağlam YS, Çelebi D, Yılmaz A. Koyun Pnömonilerinde Mannheimia (Pasteurella) haemolytica İzolasyonu ve Patolojik İncelemeler. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2020, 15(2), 122-129.
39. Bulut İ. Sığır pnömonilerinin patolojik ve bakteriyolojik yöntemler ile araştırılması Master's thesis, Balıkesir, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
40. Luján L, Pérez M, de Andrés D, Reina R. Pulmonary lentivirus infection in sheep. *Small Ruminant Research*, 2019, 181, 87-90.
41. Eser G. Koyun Pnömonilerinde Parainfluenza-3 Virus Varlığının İmmünohistokimyasal Yöntemler Kullanılarak Araştırılması. Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Atatürk Üniversitesi, 2019.
42. Çomaklı S, Sağlam YS, Timurkan MÖ. Comparative detection of bovine herpesvirus-1 using antigen ELISA, immunohistochemistry and immunofluorescence methods in cattle with pneumonia. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 2019, 43(3). 306-313.
43. Goodwin KA, Jackson R, Brown C, Davies PR, Morris RS, Perkins NR. Pneumonic lesions in lambs in New Zealand: patterns of prevalence and effects on production. *New Zealand Veterinary Journal*, 2004, 52(4), 175-179.
44. Abdullah MA, Saeed BN. Gross and histopathological investigation of granulomas of unknown etiology in sheep and goats in duhok abattoir. *Basrah Journal of Veterinary Research*, 2016, 15(2), 313-320.

45. Ahamad DB, Azmi S, Sood S, Katoch R. Pathology of the Trachea and Lungs in Sheep. *Pathology*, 2016, 3(3), 14-21.
46. El-Mashad ABI, Moustafa SA, Amin A, Samy EM. Pathological Studies on lung affections in sheep and goat at Kalubia Governorate. *Benha Veterinary Medical Journal*, 2020, 38(1), 17-23.
47. Can V, Özdal N, Oğuz B. Prevalence of Lungworm in Lungs with Macroscopically Verminous Pneumonia and in Sheep with Respiratory Syndrome. *Van Veterinary Journal*, 2018, 29(3), 153-157.
48. Topçuoğlu H, Yoldaş A, Tekin MA. Adana bölgesinde küçük ruminantlarda görülen pnömonilerin patolojik olarak araştırılması. *AVKAE Dergisi*, 2014, 4, 19-24.
49. Fidan N, Kapakin KAT. Ordu ve Erzurum Yörelerinde Sığır Akciğerlerinin Paraziter Enfeksiyonlarının Histopatolojik Yönden İncelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2016, 11(1): 40-46.
50. Olsen RG, Krakowka S, Blakeslee JR. (Eds.). *Comparative Pathobiology of Viral Diseases* (Vol. II). New York, CRC Press. 2019, p.53-77.
51. Palmarini M, Sharp JM, De Las Heras M, Fan H. Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep. *Journal of virology*, 1999, 73(8), 6964-6972.
52. Rubarth S. An Acute Virus Disease with Liver Lesions in Dogs (Hepatitis Contagiosa Canis): A Pathologico-Anatomical and Etiological Investigation *Acta Pathology Microbiology Scand.* 1947, 69(9), 207.
53. Leppard KN. Adenoviruses: Molecular Biology. In: Mahy BWJ, Van Regenmortel MHV (eds), *Desk Encyclopedia of General Virology* (1st ed) USA, Academic Press, 2010, p.419-26.

54. Enders JF, Bell JA, Dingle JH, Francis JT, Hilleman MR, Huebner RJ, Payne AMM. " Adenoviruses": Group name proposed for new respiratory-tract viruses. *Science (Washington)*, 1956, 124, 119-20.
55. Günaydın M. Adenovirüsler. In: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M. (çeviri eds). *Klinik Mikrobiyoloji*. 9. baskı. Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009, sf. 1589-1600.
56. Tebruegge M, Curtis N. Adenovirus: an overview for pediatric infectious diseases specialists. *The Pediatric infectious disease journal*, 2012, 31(6), 626-627.
57. Ustaçelebi Ş. Adenovirüsler. İçinde: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*, cilt 2. 4. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2002, sf. 1207-11.
58. Brooks, GF. (Ed.). *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology: A Lange Medical Book*. McGraw-Hill Medical, 2013, p.457 466.
59. Echavarria M. Adenoviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P. (eds), *Principles&Practice of Clinical Virology* (6th ed) UK, Wiley-Blackwell Press, 2009, p.463-89.
60. Russell WC. Adenoviruses: update on structure and function. *Journal of General Virology*, 2009; 90(1), 1-20.
61. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> Erişim Tarihi: 04.02.2020
62. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology, with student consult Online Access, 7: *Medical Microbiology*. Elsevier Health Sciences. 2013, p.454-460.
63. Fitzgerald, S.D.; Rautenschlein, S.; Mahsoub, H.M.; Pierson, F.W.; Reed, W.M.; Jack, S.W. Adenovirus Infections. In *Diseases of Poultry*; USA, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2020, p. 321–363.

64. Rein DT, Breidenbach M, Curiel DT. Current developments in adenovirus-based cancer gene therapy. *Future Medicine* 2006, 2(1), 137–144.
65. Darbyshire JH, Pereira HG. An adenovirus precipitating antibody present in some sera of different animal species and its association with bovine respiratory disease. *Nature*, 1964, 201(4922), 895-897.
66. McFerran JB, Nelson R, McCracken JM. and Ross JG. Viruses isolated from sheep. *Nature (Lond.)*, 1969, 221, 194-195.
67. McFerran JB, Nelson R, Knox ER. Isolation and characterisation of sheep adenoviruses. *Archiv für die gesamte Virusforschung*, 1971, 35(2-3), 232-241.
68. Sharp JM, McFerran JB and Rae A. A new adenovirus from sheep. *Res. Vet. Sci.*, 1974, 17, 268-269.
69. Davies DH, Humphreys S. Characterization of two strains of adenovirus isolated from New Zealand sheep. *Veterinary Microbiology*, 1977, 2(2), 97-107.
70. Bauer K, Müller H, Gürtürk S. Isolierung eines Virus von Schafen und seine Einordnung als neuer Serotyp oviner Adenoviren. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 1975, 22(8), 656-665.
71. Belak S, Berencsi G, Rusvay M, Lukacs K, Nasz I. DNA structure, and hemagglutination properties of bovine adenovirus type 2 strains which bypass species specificity. *Archives of virology*, 1983, 77(2-4), 181-194.
72. Pálfi V, Belák S. Viral respiratory and enteric diseases of lambs in Hungary. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epizootiol.*, 1983, 2, 509-518.
73. Goyal SM, Khan MA, McPherson SW, Robinson RA, Boylan WJ. Prevalence of antibodies to seven viruses in a flock of ewes in Minnesota. *American journal of veterinary research*, 1988, 49(4), 464.

74. Debey BM, Lehmkuhl HD, Chard C, Hobbs LA. Ovine adenovirus serotype 7-associated mortality in lambs in the United States. *Veterinary pathology*, 2001, 38(6), 644-648.
75. Babar S. Viruses associated with respiratory disease: a study of sheep in an Oregon and Colorado feedlot. Master's thesis. Oregon State University. 1993
76. Sharp JM. Studies on the role of parainfluenzavirus type 3 and adenovirus in respiratory disease of sheep. Doctoral dissertation. University of Edinburgh. 1977.
77. Adair BM, McFerran JB, McKillop ER, McCullough SJ. Survey for antibodies to respiratory viruses in two groups of sheep in Northern Ireland. *The Veterinary Record*, 1984, 115(16), 403.
78. Dinter Z, Morein B. (Eds.). *Virus Infections of Ruminants: Virus Infections of Vertebrates Series* (Vol. 3), Elsevier, 1990, p.171-185.
79. Obi TU, Taylor WP. Serological survey of adenovirus antibodies in domestic animals in Nigeria. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 1984, 7(1), 63-68.
80. Jamshidi K, Ozmen O, Rahmani M, Marvaki R, Soltanmohammadi M. Adenovirus Antigen Detection in Paraffinized Lung Sections of Pneumonic Goat Lungs Using Immunohistochemistry. *Iranian Journal of Veterinary Medicine*, 2019, 13(2), 143-150.
81. Giangaspero M, Vanopdenbosch E, Nishikawa H, Tabbaa D. Prevalence of antibodies against respiratory viruses (parainfluenza virus type 3, respiratory syncytial virus, reovirus and adenovirus) in relation to productivity in Syrian Awassi sheep. *Tropical Animal Health and Production*, 1997, 29(2), 83-91.
82. Zarkov I, Sotirov L, Nikiforov I. Adenovirus Serotypes. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 1997, (3), 231-236.

83. Rusenova N, Bochev I. Comparison of the seroprevalence against some respiratory viruses in mixed sheep-goat herds in two regions of Bulgaria. *Trakia J Sci*, 2009, 7(4), 58-62.
84. Boyle DB, Pye AD, Kocherhans R, Adair BM, Vрати S, Both GW. Characterisation of Australian ovine adenovirus isolates. *Veterinary microbiology*, 1994, 41(3), 281-291.
85. Timoney PJ. Adenovirus precipitating antibodies in the sera of some domestic animal species in Ireland. *British Veterinary Journal*, 1971, 127(12), 567-571.
86. Yeşilbağ K, Güngör B. Antibody prevalence against respiratory viruses in sheep and goats in North-Western Turkey. *Tropical animal health and production*, 2009, 41(4), 421-425.
87. Çeribasi AO, Çeribasi S, Ozkaraca M. Immunohistochemical detection of bovine herpesvirus type 1 and bovine adenovirus type 3 antigens in frozen and paraffinized lung sections of pneumonic sheep and goats. *Veterinarski arhiv*, 2016, 86(1), 9-21.
88. Alpay G, Tuncer P, Yeşilbağ K. Bir ada ekosistemindeki sığır, koyun ve keçilerde bazı viral enfeksiyonların serolojik olarak araştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2014, 6(1), 43-48.
89. Gökçe E, Erdoğan HM. Neonatal kuzularda pnömoni: Yaygınlığı ve etki eden kimi risk faktörleri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2008, 14(2), 223-228.
90. Belák S, Pálfi V, Palya V. Adenovirws Infection in Lambs: I. Epizootiology of the Disease. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 1976, 23(4), 320-330.
91. Palya V, Belák S, Pálfi V. Adenovirus Infection in Lambs: II. Experimental Infection of Lambs. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 1977, 24(7), 529-541.

92. Davies DH, Dungworth DL, Mariassy AT. Experimental adenovirus infection of lambs. *Veterinary Microbiology*, 1981, 6(2), 113-128.
93. Hayden FG, Richman DD, Whitley RJ. (Eds.). (2002). *Clinical virology*. 4th. Washington, ASM Press. 2017, p.575-599.
94. Zhang Y, Huang W, Ornelles DA, Gooding LR. Modeling adenovirus latency in human lymphocyte cell lines. *Journal of virology*, 2010, 84(17), 8799-8810.
95. Meier O, Greber UF. Adenovirus endocytosis. *The Journal of Gene Medicine: A cross-disciplinary journal for research on the science of gene transfer and its clinical applications*, 2004, 6(S1), p.152-163.
96. Russell WC. Update on adenovirus and its vectors. *Journal of general virology*, 2000, 81(11), 2573-2604.
97. Davies DH, Herceg M, Thurley DC. Experimental infection of lambs with an adenovirus followed by *Pasteurella haemolytica*. *Veterinary Microbiology*, 1982, 7(4), 369-381.
98. Belak S, Vetesi F, Palfi V, Papp L. Isolation of a pathogenic strain of ovine adenovirus type 5 and a comparison of its pathogenicity with that of another strain of the same serotype. *Journal of comparative pathology*, 1980, 90(2), 169-176.
99. Cutlip RC, Lehmkuhl HD, Brogden KA, Hsu NJ. Lesions in lambs experimentally infected with ovine adenovirus serotype 6 and *Pasteurella haemolytica*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 1996, 8(3), 296-303.
100. Sharp JM, Rushton B, Rimer RD. Experimental infection of specific pathogen-free lambs with ovine adenovirus type 4. *Journal of comparative pathology*, 1976, 86(4), 621-628.
101. Cutlip RC, Lehmkuhl HD. Pulmonary lesions in lambs experimentally infected with ovine adenovirus 5 strain RTS-42. *Veterinary pathology*, 1986, 23(5), 589-593.

102. Wölfel R, Pfeffer M, Essbauer S, Nerkelun S, Dobler G. Evaluation of sampling technique and transport media for the diagnostics of adenoviral eye infections. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2006, 244(11), 1497-1504.
103. Landry ML, Ferguson D. SimulFluor respiratory screen for rapid detection of multiple respiratory viruses in clinical specimens by immunofluorescence staining. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38(2), 708-711.
104. Akan E. *Genel ve Özel Viroloji*, 3. Baskı, Ankara, Saray Medikal Yayıncılık, 1994, sf. 431-44.
105. Belák S. Properties of ovine adenoviruses. *Acta veterinaria Academiae Scientiarum Hungaricae*, 1980, 28(1), 47-55.
106. Pálfi V, Belák S, Palya V. Adenovirus vaccination of pregnant ewes and studies on the colostral immunity of their lambs. *Veterinary Microbiology*, 1980, 5(1), 73-77.
107. Sheehan M, Cassidy JP, Brady J, Ball H, Doherty ML, Quinn PJ, Markey BK. An aetiopathological study of chronic bronchopneumonia in lambs in Ireland. *The Veterinary Journal*, 2007, 173(3), 630-637.
108. Yılmaz R, Cangül IT, Onat K, Akkoç A, Özyigit MO, Akdesir E. Histopathological, immunohistochemical and bacteriological characterization of *Mycoplasma bovis* pneumonia in cattle. *Pak. Vet. J*, 2016, 36, 316-321.
109. Usta M. Koyun pnömonilerinin patolojik ve bakteriyolojik olarak araştırılması Master's thesis, Balıkesir, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
110. Altuğ N, Arslan S. Kuzuların Enzootik Pnömonisi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri*, İç Hastalıkları-Özel Konular, 2015, 1(3), 59-65.

111. Beytut E, Otlu S, Sözmen M. Kars Bölgesi koyunlarında gözlenen pnömoniler üzerine patolojik ve etiyolojik incelemeler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2002, 8(1), 31-39.
112. Yüzbaşıgil AF. Kuzu pnömonilerinde patolojik ve bakteriyolojik incelemeler ile parainfluenza 3 (PI-3) virusunun etiyolojideki rolü Doktora Tezi, Konya, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
113. Özkaraca M. Elazığ Yöresindeki Koyunların Küçük Ruminant Vebası, Parainfluenza Tip -3 İle Respiratorik Sinsityal Virus Kaynaklı Pnömonilerinde Histopatolojik Ve İmmünohistokimyasal İncelemeler, Doktora Tezi, Elazığ, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
114. Kıran MM. Konya bölgesi kuzu pnömonilerinde patolojik ve etiyolojik araştırmalar, Doktora Tezi, Konya, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1990.
115. Yener Z, Gürtürk K, Gülbahar Y, Solmaz H. Bitlis mezbahasında kesilen keçilerde pnömoni olguları üzerinde patolojik ve bakteriyolojik çalışmalar. *Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2001, 17, 13-20.
116. Singh F, Sonawane GG, Meena RK. Pathology, isolation and characterisation of virulent and diverse Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida associated with fatal pneumonia in sheep, Rajasthan, India. *Comparative Clinical Pathology*, 2019, 28(2), 531-540.
117. Lehmkuhl HD, Cutlip RC, Brogden KA. Seroepidemiologic survey for adenovirus infection in lambs. *American journal of veterinary research*, 1993, 54(8), 1277-1279.
118. Garnett CT, Talekar G, Mahr JA, Huang W, Zhang Y, Ornelles DA, Gooding LR. Latent species C adenoviruses in human tonsil tissues. *Journal of virology*, 2009, 83(6), 2417-2428.

119. Li HY, Jia WN, Li XY, Zhang L, Liu C, Wu J. Advances in detection of infectious agents by aptamer-based technologies. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1), 1671-1681.
120. Huang HS, Tsai CL, Chang J, Hsu TC, Lin S, Lee, CC. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2018, 24(10), 1055-1063.
121. Koyuncu E. Expression, Purification, and Functional Analysis of Adenovirus type 5, E4 or F3 protein Doctoral Dissertation, Ankara, Middle East Technical University. 2004.
122. Rebetz J, Na M, Su C, Holmqvist B, Edqvist A, Nyberg C, Qian Q. Fiber mediated receptor masking in non-infected bystander cells restricts adenovirus cell killing effect but promotes adenovirus host co-existence. *PLoS One*, 2009, 4(12), e8484.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Muhammet Bahaeddin DÖRTBUDAK
Doğum tarihi:	27.12.1991
Doğum Yeri:	Merkez/ŞANLIURFA
Medeni Hali:	Evli
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi A-II-39
Tel:	0542 801 63 58
Faks:	-
E-mail:	mbdortbudak@gmail.com
Eğitim	
Lise:	Esentepe İMKB Lisesi
Lisans:	Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Yüksek lisans:	-
Doktora:	Atatürk Üniversitesi
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Almanca:	-
Rusça:	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Akademik Birlik Derneği	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Football, Kayak, Masa Tenisi	
Doğa ve kültürel geziler	

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

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

Doktora Tezi olarak, Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM danışmanlığında sunulan “Pnömonili Koyun Akciğerlerinde Adenovirus Etkenin Histopatolojik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	0	15
Genel Bilgiler	0	30
Materyal ve Metod	4	35
Bulgular	6	10
Tartışma	1	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 19 /11/ 2020

Muhammet Bahaeddin DÖRTBUDAK

Öğrenci Adı-Soyadı

İmza



Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM

Danışman Adı-Soyadı

İmza



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

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

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

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



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



Karar Sayısı: 2018 / 71	Karar Tarihi: 10/ / 2018
Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Yavuz Selim SAĞLAM tarafından sunulan (Pnömonili koyun akciğerlerinde adenovirus etkenin histopatolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması.) adlı başvuru formu birim etik kurulumuz tarafından değerlendirilmiştir. Sunulan çalışmasının Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ilkesine UYGUN olduğuna karar verilmiştir	
Prof. Dr. Dursunali ÇINAR	Başkan
Prof.Dr.Bülent POLAT	Üye
Prof.Dr.Ekrem LAÇIN	Üye
Prof.Dr.Zafer OKUMUŞ	Üye
Prof.Dr.Ziya Gökalep CEYLAN	Üye