T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞAP HASTALIĞI VİRÜSÜ SEROTİP A NEPAL-84 (G-VII) SUŞU İLE ENFEKTE KUZULARDA GÖZLENEN PATOLOJİK BULGULAR

Muammer İNANÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK PATOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇİFTÇİ

KONYA-2017

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞAP HASTALIĞI VİRÜSÜ SEROTİP A NEPAL-84 (G-VII) SUŞU İLE ENFEKTE KUZULARDA GÖZLENEN PATOLOJİK BULGULAR

Muammer İNANÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK PATOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇİFTÇİ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 17202003 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2017

ÖNSÖZ

Şap hastalığı günümüzde hala evcil ve yabani ruminanatlarda salgınlar halinde ortaya çıkarak gerek ülkemizde, gerekse dünyada büyük ekonomik kayıplara neden olmaya devam etmektedir. Hastalıkla mücadelenin yoğun bir şekilde sürdürülmesine karşın ülkemiz şap'tan ari bir ülke konumuna gelememiştir. Mücadeledeki zorlukların başında hastalığın morbiditesinin çok yüksek olması, Suriye, Irak ve İran gibi hastalığın yaygın olduğu komşu ülkelerle 1855 km'yi bulan ve hayvan geçişleri açısından kontrolü çok zor olan bir sınıra sahip olmamızdır.

Şap hastalığı ile mücadelede ve ekonomik kayıpların asgari düzeyde tutulmasında hastalık olguları ile ilk karşılaşıldığında koruyucu tedbirlerin hemen alınması oldukça önemlidir. Şap hastalığı çıkışlarında ilk karşılaşılan olgular akut seyirli miyokarditis formuna ilgili ölüm olaylarıdır. Bu olgularda nekropside karakteristik özellikteki makroskobik bulgulardan hastalık fark edilerek, virüsün serotipini içeren hızlı teşhisler hastalıkla mücadelede başarılı sonuçlar alınmasını sağlar. Çalışma da bu düşünceye katkı sağlamak amacıyla düzenlenmiş ve şap hastalığı serotip A Nepal-84 şusu enfeksiyonundan ölmüş 30 adet kuzuda makroskobik ve mikroskobik bulgular kaydedilmiş, ayrıca ölen kuzuların kalp dokusu örneklerinde immunohistokimyasal (IHC) yöntem ile şap hastalığın hızlı teşhis edilebilirliği araştırıldı.

Yüksek lisans eğitimim süresince bana sürekli destek olan, tez konumun belirlenmesi ve yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇİFTÇİ'ye, teorik ve pratik bilgilerinden yararlandığım Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Hüdaverdi ERER, Prof. Dr. Mustafa ORTATATLI, Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU, Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR, Araş. Gör. Funda TERZİ, Araş. Gör. M. Burak ATEŞ ve Şap Enstitüsü Müdürlüğü'ne katkıları nedeniyle teşekkür ederim.

Ayrıca Yüksek Lisans eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen eşim Dilber İNANÇ ile oğlum Kürşad İNANÇ ve Muhammed İNANÇ'a teşekkür ederim.

Muammer İNANÇ
Konya, Haziran 2017

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **v**
1. GİRİŞ **1**
1.1.Şap Hastalığının Tarihçesi 2
1.2.Türkiye'de Şap Hastalığı 2
1.3.Şap Hastalığının Etiyolojisi 3
1.4. Şap Hastalığının Epidemiyolojisi 3
1.5. Şap Hastalığında Patogenez 5
1.6. Şap Hastalığının Klinik Bulguları 6
1.7. Şap Hastalığının Nekropsi Bulguları 7
1.8. Şap Hastalığının Histopatolojik Buguları 7
1.9. Şap Hastalığının Teşhisi 8
1.9.1.Laboratuvar Teşhisinde Kullanılan Test Metotları 8
1.9.2.Teşhis için Marazi Madde Alınması ve Gönderilmesi 10
1.9.3. Ayırıcı tanı 10
1.10. Şap Hastalığında Korunma ve Kontrol 10
1.11. Hastalık Çıktıktan Sonra Alınacak Tedbirler 11
2. GEREÇ ve YÖNTEM **12**
2.1. Gereç 12
2.2. Yöntem 12
2.2.1. Histopatolojik İnceleme 12
2.2.2. İmmunohistokimyasal İncelemeler 14
3. BULGULAR **15**
3.1. Makroskobik Bulgular 15
3.2. Mikroskobik Bulgular 19
3.2.1. Kalp 20
3.2.2. Akciğer 23
3.2.3. Karaciğer 24
3.2.4. Böbrek 26
3.2.5. Dil 29
3.3. İmmunohistokimyasal Bulgular: 30
4. TARTIŞMA **34**
5. SONUÇ ve ÖNERİLER **38**

6. KAYNAKLAR 39
7. EKLER 42
EK A: Etik Kurul Kararı.....42
8. ÖZGEÇMİŞ 43

SİMGELER VE KISALTMALAR

FMD: Foot and Mouth Disease

FMDV: Foot and Mouth Disease Virus

OIE: Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (Office International des Epizooties)

FAO: Dünya Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization)

HE: Hematoksilen-Eosin

MNH: Mono Nükleer Hücre

IHC: İmmunohistokimya (Immunohistochemistry)

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)

RNA: Ribo Nükleik Asit

SAT: (South African Territories)

ml: Mililitre

mm: Milimetre

^{0}**C**: Derece santigrat

µ : Mikron

µm: Mikrometre

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şap Hastalığı Virüsü Serotip A Nepal-84 (G-VII) Suşu İle Enfekte Kuzularda Gözlenen Patolojik Bulgular

Muammer İNANÇ

Patoloji (Vet) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA -2017

Şap hastalığının (FMD) morbiditesinin çok yüksek olması nedeniyle salgınların önüne geçilebilmesi ve kayıpların azaltılmasında hızlı teşhis, özellikle hastalığın ilk çıkışında son derece önemlidir. Bu nedenle çalışmada şap hastalığı virüsü (FMDV) serotip A Nepal -84 suşuna ilgili miyokarditis formu sonucu ölen kuzuların kalp dokusu örneklerinde immunohistokimyasal (IHC) metodla hastalığın hızlı teşhis edilebilirliği araştırıldı.

Bu maksatla Şap Enstitüsü tarafından FMDV serotip A Nepal-84 suşu enfeksiyonundan öldüğü belirlenen 30 adet kuzuya ait kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek lezyonları ile ilgili makroskobik bulgular kaydedilerek, histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle incelendi. Makroskobik olarak, kalp kasında etrafı hiperemik bir çizgi ile çevrili değişik büyüklükte solgun alanlar dikkati çekti. Akciğerlerin genel olarak hiperemik ve volümünöz olduğu, trake ve bronşlar içerisinde köpüklü bir sıvı, karaciğerlerin konjesyone, şişkin ve kenarlarının kütleştiği, böbreklerin ise şişkin ve konjesyone olduğu belirlendi. Histopatolojik olarak kalp kası hücrelerinde hiyalin dejenerasyonu ve nekroz ile lenfohistiyositer miyokarditis bütün olgularda gözlendi. Akciğerlerde hiperemi, alveol ve bronşiollerde ödem, interlobüler septumda kalınlaşma, karaciğerlerde hiperemi ve sinuzoidlerde genişlemeler, hepatositlerde şişkinlik ve sentrilobüler yağlanma, böbreklerde ise proksimal tubul epitellerinde nekroz ve deskuamasyonlar tespit edildi. Ayrıca iki olgudan alınmış olan dilde spinozum hücrelerinde belirgin bir hidropik dejenerasyon gözlendi. IHC boyamalarda 30 olgunun tamamında yoğun olarak makrofajlar ve miyositler ile epikardiyal hücrelerin çekirdek ve sitoplazmalarında antijen pozitifliği ifade eden kahverengimsi, küçük granüller halinde görüldü ve FMDV serotip A Nepal-84 (G-VII) yönünden antijen pozitif olarak değerlendirildi.

Serotip A Nepal-84 suşu ile enfekte 30 adet kuzuda yapılan bu çalışmada şap hastalığına işaret eden makroskobik ve histopatolojik bulguların yanı sıra, olguların tamamında IHC yöntemi ile antijen pozitifliğin belirlenmiş olması, hastalığın erken teşhisinde IHC yönteminin tercih edilebileceğini ve böylece hastalıkla mücadelede önemli katkılar sağlayacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Histopatoloji; İmmunohistokimya; Şap Hastalığı.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY

SELCUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Pathologic Findings in Lambs Infected with Foot and Mouth Disease Virüs Serotype A Nepal-84 (G-VII) Strain.

Muammer İNANÇ
Department of Pathology (Veterinary)

MASTER THESIS / KONYA – 2017

Rapid diagnosis is crucial to prevent and control outbreaks, especially at the first appearance of the disease, due to the high morbidity of foot-and-mouth disease (FMD). In this study, we investigated the rapid detection of FMD virus (FMDV) in heart tissue samples of lambs with myocarditis by an immunohistochemistry (IHC) protocol. Sampled lambs were died in FMD outbreaks due to FMDV serotype A Nepal-84 strain.

For this purpose, macroscopic findings were recorded from heart, lung, liver and kidney lesions of lams (n=30) which were determined to have died due to FMDV serotype A Nepal-84 strain infection by the Şap Institute (Turkey). All samples were examined by histological and immunohistochemical methods. Macroscopically, various sized pale areas in a hyperaemic line around the heart were recorded. At necropsy, hyperaemic and voluminous lungs, foamy fluid in the trachea and bronchi, enlarged and congested liver and kidney were observed. Histopathologically, lymphocytic myocarditis was observed in all cases including hyaline degeneration and necrosis in muscle cells of the heart. Furthermore, hyperaemia of the lungs, oedema of the alveoli and bronchioles, thickening of the interlobular septum, hyperaemia of the liver and enlargement of the sinusoids, swelling of the hepatocytes and centrilobular lubrication, necrosis and desquamation of the kidney proximal tubule epithelium were detected. In addition, pronounced hydropic degeneration of the spinosome cells in two tongue samples was observed. By IHC staining, intensive macrophages and monocytes in all cases (n=30) and brownish, small granules were identified in the cytoplasm and nuclei of epicardial cells that expressing antigen positivity, therefore they were evaluated as antigen positive for FMDV serotype Nepal-84 (G-VII).

In this study, lambs infected with FMDV serotype A Nepal-84 strain were investigated. In all cases (n=30), macroscopic and histopathologic findings indicating that FMD were confirmed by determination of antigen positivity by IHC. In conclusion, IHC method could be preferred in the early diagnosis of the disease and thus it would provide significant contributions to prevent and control of the disease.

Keywords: Foot and Mouth Disease; Histopathology; İmmunohistochemistry.

1. GİRİŞ

Şap hastalığı (Foot and Mouth Disease: FMD) ülkeler arası canlı hayvan ve hayvansal ürün ticaretini olumsuz yönde etkileyen, büyük ekonomik kayıplara neden olan, evcil ve vahşi ruminantların akut ve çok bulaşıcı viral bir hastalığıdır. Bir RNA virüsü olan şap hastalığı virüsünün (Foot and Mouth Disease Virus: FMDV) 7 farklı antijenik serotipleri (A, O, C, Asia 1, SAT1, SAT2, SAT3) bulunmaktadır (Sobrino ve ark 1986, Steinhauer ve Holland 1987). Dünya üzerinde en yaygın olanları A ve O tipleridir. C tipi ise Hindistan ile sınırlıdır. Asia-1 genelde güney Asya'da, SAT serotipleri (SAT1, SAT2 ve SAT3) ise Afrika'da bulunmaktadır (Knowles ve Samuel 2003). Doğal şartlarda FMDV yüksek mutasyon yeteneğine sahip olduğundan serotiplerin de çok sayıda subtipi (topotip / genotip) bulunmaktadır. A tipinin yaklaşık 80 kadar topotip olup, Nepal-84 (G-VII) bunlardan birisidir (Steinhauer ve Holland 1987). Herhangi bir serotip ile enfeksiyon başka bir serotipe karşı bağışıklık sağlamaz (Aftosa 2007). Antijenik varyasyonun çokluğu hastalıkla mücadeleyi güçleştiren bir etkendir (Mann ve Sellers 1990, Callis ve Gregg 1992, Brown ve ark 2007). Enfekte ve duyarlı hayvanlar arasında en yaygın bulaşma şekli aerosol ve doğrudan temas ile bulaşmadır (Donaldson ve ark 1987). Virüs enfekte hayvan hareketleri, kontamine hayvan ürünleri ve ekipmanların nakli, yetiştirici ziyaretleri ve rüzgâr gibi çeşitli durumlarla kolaylıkla yayılır. Virüs nazofaringeal dokularda ve yumuşak damakta çoğalarak kan yoluyla ağız boşluğu, interdigital bölge ve meme dokusu başta olmak üzere birçok doku ve organa yerleşerek şap hastalığına özgü lezyonlar geliştirir (Monaghan ve ark 2005, Windsor ve ark 2011).

Enfekte hayvanların, dorsal nazofaringeal, dorsal yumuşak damak, epiglottis, larinks, özofageal-farengeal doku, bölgesel lenf düğümleri (retrofarengeal ve mandibular), tiroid, dudak üstü dokusu, trake, akciğer, kalp kası, dil epiteli ve interdigital dokularda virüs izole edilebilmektedir (Liebler-Tenorio ve Pabst 2006, Tunca ve ark 2008, Arzt ve ark 2010, Arzt ve ark 2011, Arzt ve ark 2014).

1.1. Şap Hastalığının Tarihçesi

Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (Office International des Epizooties: OIE) kayıtlarında yer alan şap hastalığı ilk defa 1546 yılında İtalya'da Fracastorius tarafından sığırlarda bildirilmiştir. Loeffler ve Frosch hayvanlarda hastalığa neden olan etkenin filtreden geçebilen ve bakterilerden küçük özellikte olduğunu 1897 yılında tespit etmişlerdir (Grubman ve Baxt 2004).

Şap virüsünün birden fazla antijenik tipi olduğu Vallee ve Carre tarafından 1922 yılında Fransa'da bulunmuş ve iki tipi O (Oise) ve A (Allemagne) olarak adlandırılmıştır. Almanya'da 1926 yılında üçüncü bir tip olan, tip C bulunmuştur. Virüsün diğer üç antijenik tipi Pirbright Enstitüsünde tespit edilmiştir. Bu üç tip Afrika'nın güney kısmında bulunduğundan SAT (South African Territories) 1, 2, 3 olarak adlandırılmıştır. Yedinci antijenik farklılık 1954 yılında ilk olarak Pakistan'da daha sonra diğer Asya ülkelerinde bulunmuş ve Asia-1 olarak isimlendirilmiştir (Saraiva 2004, İssi ve ark 2010).

1.2. Türkiye'de Şap Hastalığı

Ülkemizde virüsün A, O, C, SAT-1 ve Asia-1 serotipleri 1914 yılından beri değişik tarihlerde izole ve identifiye edilmiştir. Etlik Veteriner Bakteriyoloji Enstitüsü bünyesinde 1958 yılında geçici bir şap laboratuvarı ve daha sonra 1967 yılında Şap Enstitüsü kurulmuştur. Ülkemizde görülen şap virüsü tiplerinin belirlenmesi, bu tiplere karşı aşı üretiminin yapılması, bağışıklık düzeyinin belirlenmesi ve şap hastalığı ile ilgili araştırma ve eğitim çalışmaları Şap Enstitüsü Müdürlüğü'nce yürütülmektedir. Şap hastalığına ilgili aşılama uygulamaları 1962 yılından itibaren yapılmaktadır. Trakya bölgesi Mayıs 2010 yılından beri "Şap Hastalığından Aşılı Arilik" statüsündedir. Günümüzde hastalık mihraklarında A Nepal-84 (G-VII), A Tur 16 (G-VII), O Tur 07 ve Asia-1 Tur 15 tipleri görülmekte olup koruyucu aşılamalarda bu alt tiplere uygun aşılar uygulanmaktadır. Ülkemizde her yıl, şap aşılaması kampanya döneminde (ilkbahar-sonbahar), büyükbaş ve küçükbaş hayvanlara şap hastalığına karşı koruyucu aşılama yapılmaktadır (Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).

1.3. Şap Hastalığının Etiyolojisi

Şap virüsü Picornaviridae ailesinden bir *Aphtovirüs*'tür. Şap virüsünün A, O, C, SAT1, SAT2, SAT3 ve Asia 1 olmak üzere 7 adet farklı serotipi ve her serotipin çok sayıda topotip / genotipi vardır (Mann ve Sellers 1990). Etken pH 7; 9 arasında stàbil olmakla birlikte en dayanıklı olduğu pH değerleri 7,4; 7,6 arasıdır (Aftoza 2007). Virüs değişik ortamlarda uzun süre canlı kalabilmektedir (Çizelge 1.1) .

Çizelge 1.1. Değişik ortamlarda şap virüsünün yaşama süreleri (Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017)

Yapağı	14 gün
Sığır derisi ve kılları	4-6 hafta
Sinekler	10 hafta
Hastalık bulaşmış ayakkabılar	11-14 hafta
Saman-ot v.s	15 hafta
Sıvı hayvan dışkısı (Kışın)	6 ay
Toprak yüzeyi (Sonbahar)	28 gün
Toprak yüzeyi (Yaz)	3 gün
İdrar	7 gün

1.4. Şap Hastalığının Epidemiyolojisi

Şap hastalığına karşı sığır, koyun, keçi ve domuz gibi evcil hayvanlarlar dışında Asya ve Güney Amerika'da su bufaloları, Afrika'da Afrika bufaloları, kunduz ve impalalar gibi vahşi ruminantlarda duyarlıdır (Terpstra 1972, Dinter ve Morein 1990). Hastalığın çok bulaşıcı olması nedeniyle geniş hayvan popülâsyonları etkilenir. Süt veriminde azalma, hayvanların gelişmesinde gerileme, gebe hayvanlarda yavru atma, genç hayvanlarda ani ölümler görülür (Lubroth 2002). Hayvan ve hayvansal ürünlerin ticaretinin engellenmesi, uluslararası ticarette önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Dukpa ve ark 2011).

Genellikle hastalık 10 Km içinde, rüzgârla daha uzun mesafelere de yayılabilir (Gürhan 1989). Virüsün en sık enfekte şekli havadan solunum yolu ile alınmasıdır. Enfekte sığır, koyun ve keçiler inhalasyon yolu ile virüs saçarlar. Enfeksiyonun ana kaynağı klinik belirti gösteren hayvanlar olup, vezikül oluşumundan 4-7 gün önce çevreye virüs bulaştırırlar. Şap hastalığından etkilenen hayvanlar solunum, deri, sekret ve ekskretleri ile virüs saçarlar (Çizelge 1.2). Bu durum epidemiyolojik yönden önemlidir (Dinter ve Morein 1990, Dekker ve ark 1997). Yakın mesafede bulunan hayvanlar arasında oluşan aerosol bulaşma direkt temasın en önemli yolu olup, genellikle hayvan hareketleri ve hayvan pazarlarının önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Alexandersen ve ark 2003).

Çizelge 1.2. Virüsünün enfekte hayvan sekret ve ekstretlerinde bulunma süreleri (Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).

Sekret veya ekstretlerde	Maksimum bulunma süresi (gün)
Solunan hava	5
Salya	14
Burun akıntısı	7
Osefago-faringeal sekret	>530
Gözyaşı	>3
Süt	9
Prepusyal sekret	6
Semen	10
Dışkı	15

1.5. Şap Hastalığında Patogenez

Şap hastalığı virüsü (FMDV) organizmaya genellikle oro-nasal yolla girer. İnkübasyon süresi, sığırlarda 2-14 gün, koyunlarda 3-8 gün arasında iken, domuzlarda ise 2 gündür (Aftosa 2007). Virüs nazofaringeal dokularda ve yumuşak damakta çoğalarak, kan yoluyla ağız boşluğu, interdigital bölge ve meme dokusu başta olmak üzere birçok doku ve organa yerleşerek, şap hastalığına özgü lezyonlar geliştirir (Donaldson ve ark 1987, Woodbury ve ark 1995, Monaghan ve ark 2005, Windsor ve ark 2011). Deneysel olarak, aerosol yolla şap hastalığı virüsü ile enfekte edilen bir sığırın ilk 24 saat içerisinde akciğerin interstisyel alanlarında, bronşiyal epitellerinde, subepitelyal katmanda virüs tespit edilmiştir. Ayaklar, yumuşak damak, dilin epitel hücrelerinde, tonsiller ve trakeabronşiyal lenf nodüllerinde 72 saat sonra belirtiler ortaya çıkmıştır (Brown ve ark 1996, Grubman ve Baxt 2004). Şap hastalığı virüsü replikasyonu kalpte yüksek seviyelerde gerçekleşmekte ve viremi döneminde genç ve duyarlı hayvanlarda virüs kalp kasında ve iskelet kasında dejenerasyon ve nekrozlara neden olarak ani ölümler görülmektedir (Gulbahar ve ark 2007). Miyokarditis formu akut seyirli olduğundan genellikle vezikül oluşumu şekillenmeden ölümler görülmektedir (Lubroth 2002).

Virüs viremi döneminde affinite gösterdiği dil başta olmak üzere sindirim sisteminin üst kısımları ile interdigital bölge ve meme derisinde hastalığın en önemli klinik belirtisi olan vezikül oluşumuna neden olur. Virüsün damarlara etkisiyle interstisyel dokuya seröz bir eksudat sızar ve eksudat epitel tabakaya geçerek str. spinozum hücreleri şişer ve sitoplâzmaları eozinofilik bir hal alır (Kitching ve Alexandersen 2002). Bu hücrelerin akontolizisi sonucu mikroskobik veziküller, bunların birleşmesi ile de makroskobik veziküller oluşur. Sindirim hareketlerinin ve alınan sert gıdaların etkisi ile kısa sürede veziküller yırtılır ve böylece erozyonlar-ülserler şekillenir. Genellikle de 24 saat içerisinde erozyonların üzerini gri-beyaz renkte kataral-irinli bir eksudat örter ve sekonder bakteriyel bir enfeksiyon meydana gelmezse kısa sürede iyileşirler. Erozyonların yerlerinde 6 ay kadar kalabilen lökoplaklar oluşur. Rumenin pila ruminislerinde de ağız mukozasındaki benzer lezyonlara rastlanır (Kitching 2002, Aftosa 2007, Çiftçi ve ark 2015).

Enfeksiyon sürecinde, virüsün titresi düşerken nötralizan antikorların titresi yükselir. Hayvanların farengeal dokularında FMDV hayatta kalabildiğinden koyun ve keçiler bir kaç ay, sığırlar 30 ay taşıyıcı kalabilirler (Mann ve Sellers 1990, Woodbury ve ark 1995, Kitching 2002).

1.6. Şap Hastalığının Klinik Bulguları

Şap hastalığı, virüsün dozuna, suşuna, bulaşma yoluna, konakçının direncine ve hayvan türüne bağlı olarak klinik veya subklinik belirtiler gösterir (Barnett ve Cox 1999, Hughes ve ark 2002). Sığırlarda genellikle 1-2 gün süren 40; 41°C yüksek ateş, iştahsızlık, solunum güçlüğü, depresyon, süt veriminde azalma ve bunu takiben 24 saat içerisinde salya akışı başlar (Alexandersen ve Mowat 2005). Mermede, dudaklarda, yanakların iç yüzlerinde, diş etlerinde, sert damakta, dilin özellikle enlemesine ön 2/3'nin dorsal ve dorsalateralinde, ön midelerde, interdigital bölgeler ile memelerde veziküller şekillenir (Aftosa 2007, Çiftçi ve ark 2015). Veziküllerin yırtılmasıyla geniş eroziv-ülseratif lezyonlar oluşur. Dildeki lezyonlar genellikle bir kaç günde iyileşir, ancak nazal boşluktaki ve ayaklardaki lezyonlarda sıklıkla bakterilerle sekonder enfeksiyonlar gelişir ve ciddi durumlarda tırnağın düşmesi de görülebilir. Virüs plasentaya geçmemesine rağmen abortlar oluşturabilir. Çoğu yetişkin hayvanlar iki üç hafta içinde iyileşmesine rağmen, sekonder enfeksiyonlarda lezyonlar daha uzun süre kalıcı olur (Fenner ve ark 1987).

Koyun ve keçilerin virüse duyarlılığı sığırlara göre daha az olduğu için klinik belirtiler de daha hafif seyreder. Lezyonlar ağızdan ziyade ayaklarda görülür. Ayak lezyonları daha çok topallık ile dikkati çeker ve topallık süreklilik gösterir. Tırnak aralarında tipik veziküllere rastlanır (Kitching ve Hughes 2002, Çiftçi ve ark 2015). Ağız lezyonları daha çok diş etleri ile dilin arka dorsal kesiminde olup, genellikle vezikül oluşmadan hafif şiddette nekrotik-ülseratif bir hal alır. Klinik bulgular gözden kaçabilir, ancak dikkatli bir gözlemle belirlenebilir. Gebe koyunlarda abort görülebilir. Şap hastalığının yol açtığı ekonomik kayıplar genellikle koyun ve keçilerde sığırlarınkinden daha düşüktür (Aftosa 2007, Çiftçi ve ark 2015).

Morbidite ve mortalite oranları türe, immünite ve diğer etkenlere göre değişir. Şap hastalığına karşı genç hayvanlar yaşlılardan daha hassastır. Morbitide oranı

%100'e kadar varabilir, mortalite oranı yetişkin hayvanlarda %1 veya %2, genç ve duyarlı hayvanlarda %20'nin üzerindedir. Hastalıktan ari bölgelerde ise mortalite çok daha yüksektir (Radostits 1994, Lubroth 2002, Aftosa 2007).

1.7. Şap Hastalığının Nekropsi Bulguları

Klasik şap hastalığı olgularında sığırlarda ağız lezyonları daha sık görülürken, koyunlarda ise ayak lezyonları daha sıktır (Kitching ve Hughes 2002). Lezyonlar, dil, diş eti, ağız, burun bölgelerinde, meme başı ve memede, interdigital bölgede ve rumen pilluslarında, vezikül, erozyon veya ülserler, abomasum ve bağırsaklarda peteşiyel kanamalar görülür. Abomazumdaki kanamalar kısa sürede ülserlere dönüşür (Kitching ve Hughes 2002, Çiftçi ve ark 2015). Genç ve duyarlı hayvanlarda viremi döneminde oluşan miyokarditise ilgili olarak miyokartta, ventrikülüslerin duvarlarında, özellikle sol ventrikülüs ile muskulus papillarislerde hiperemi ile çevrili solgun odaklar görülür (Milli 2000, Alexandersen ve ark 2003). Bu nedenle kalp kası alacalı bir görünüm alır, bu duruma 'kaplan postu görünümü' denir. Bu lezyon şap hastalığının miyokardiyal formuna ilgili ölümlerde patognomik bir bulgudur (Aftosa 2007, Çiftçi ve ark 2015). Akciğerde hiperemi, ödem, trake ve bronşlar içerisinde köpüklü bir sıvı, karaciğer ve böbrekte hiperemi ile hafif dereceli büyümeler vardır (Alexandersen ve ark 2003).

1.8. Şap Hastalığının Histopatolojik Bulguları

Ağız mukozasında erozyon ve ülserlerin geliştiği bölgelerde diffuz hiperemi ve hafif kataral stomatitis görülür. Dil epitelinin stratum spinosum hücrelerinde dejenerasyonlar, miyokarditis formundan ölen hayvanlarda, kalp kasında hiyalin dejenerasyonu ve nekroz ile birlikte lenfohistiositer miyokarditis gözlenir (Brown ve ark 1992, Alexandersen ve ark 2003, Gulbahar ve ark 2007). Akciğerde hiperemi, alveol ve bronşiyollerde yaygın ödem ile yer yer eritrosit, alveollerde makrofajlar, interalveoler septal dokuda mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonu görülür (Alexandersen ve ark 2003, El-Amir ve ark 2014, Çiftçi ve ark 2015). Karaciğerde hiperemi, yağlanma, vena sentralislerin çevresinde bağ doku oluşumları ve portal alanda MNH infiltrasyonu ile böbreklerde hiperemi, glomeruluslarda şişkinlik ve Bowman boşluğunda proteince zengin bir sıvı, tubul epitellerinde yaygın nekroz ile

bazı tubuluslarda dilatasyonlar görülür (Alexandersen ve ark 2003, El-Amir ve ark 2014). Meme bezinde bazal membrana yakın epitel hücrelerinde, fokal nekroz odakları görülür. Nekrotik bölgelerde asinus ve duktuslarda dökülmüş epitel hücreleri, nekrotik kitleler ve az sayıda lökositler bulunur. İnterstisyumda makrofaj ve nötrofillerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonları görülür (Milli 2000, Çiftçi ve ark 2015).

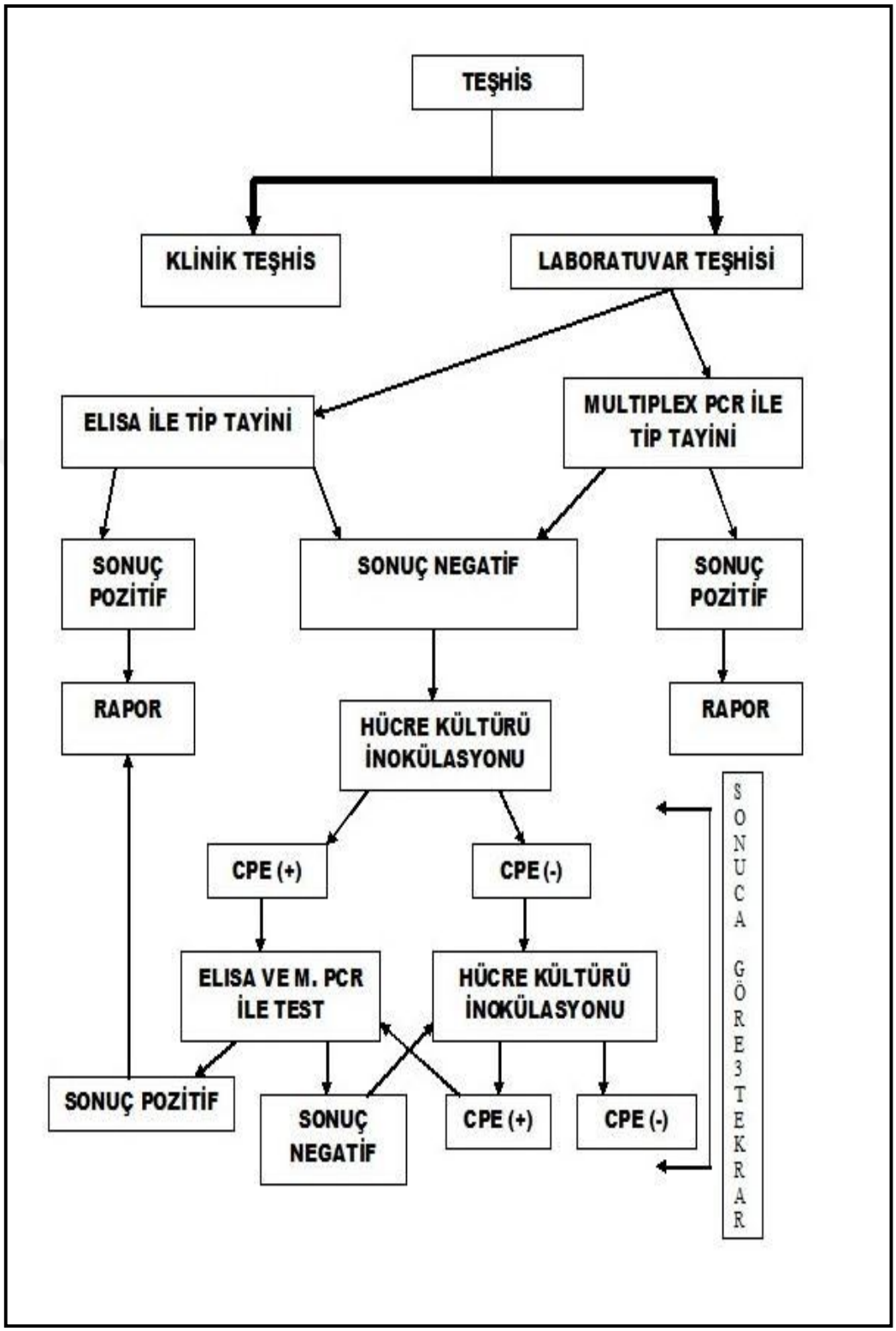
1.9. Şap Hastalığının Teşhisi

Karantina ve eradikasyon programlarının hızlı bir şekilde uygulanması için şap hastalığın kısa sürede teşhisi, hastalığı meydana getiren suşun tespiti, epidemiyoloji ve aşı seçimi açısından büyük önem taşımaktadır (Murphy ve ark 1999). Hayvanlarda topallık ve ağızda iplik tarzında salivasyonların görülmesi ile hastalıktan şüphe edilmelidir. Detaylı klinik muayene ve epidemiyolojik verilerle hastalık kolayca teşhis edilir (Gül 2006, Batmaz 2010). Bu açıdan klinik olarak hastalığın teşhisi konsa bile konulan teşhisin doğrulanması ve tip tayini için Şap Enstitüsü Müdürlüğü'ne numune gönderilmelidir. Teşhis etken izolasyonu ve serolojik yöntemlerle yapılır (Şekil 1.1). Rutin teşhiste tip ayrımı için enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ve multiple polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri uygulanır (Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).

1.9.1.Laboratuvar Teşhisinde Kullanılan Test Metotları

Virüs identifikasyonu; İndirekt Sandwich Antijen Detection ELISA, Hücre Kültüründe Virüs İzolasyonu ve Multiplex PCR ve Pen-side (Strip) test
Serolojik testler (Antikor tespiti amacıyla); LPB ELISA, Virüs nötralizasyon testi, NSP ELISA.
Antijenik karakterizasyon: ELISA ve Virüs Nötralizasyon Testi.
Genetik dizi analizi: PCR ve Nukleotid Sequencing Testi.

Şekil 1.1. Şap virüsünün teşhis metotları (Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).



1.9.2. Teşhis için Marazi Madde Alınması ve Gönderilmesi

Virüs tespiti için marazi madde hastalığın klinik belirtilerinin (1-7 gün) hemen başlangıcında, örnekler hastalıktan etkilenmiş sürüyü temsil edecek sayıda olmalıdır (Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).

Klinik belirti gösteren hayvanlarda numune alımında kimyasal madde ve dezenfektan kullanılmamalıdır. Epitel numunesi olarak, vezikül sıvısı, dil, dudak, damak, diş eti ve tırnak arası epitelleri en az 1-2 cm olacak şekilde gliserin izo-buffer solüsyonu içinde gönderilmelidir. Yedi günlükten fazla olan lezyona sahip hayvanlardan; epitel numunesi yerine, hastalık sonrası 7. ve 14. (mümkün olmayan durumlarda 21.gün) günlere ait kan serumları alınmalı (en az 4 ayrı hayvandan), üzerine günleri yazılarak gönderilmelidir. Serum numunesi hastalığın aktif döneminde tespit edilecek düzeyde antikor oluşmadığından daha sonraki dönemde alınmalıdır. Ölü hayvanlardan lenf nodülleri, tiroid ve kalp'den örnekler alınabilir (Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).

1.9.3. Ayırıcı tanı

Klinik belirtileri şap hastalığına benzer veziküler hastalıklarla karıştırılabilmektedir. Stomatitis Vezikülaris, Veziküler Exanthem, Veziküler Disease, Mukozal Disease, Sığır Vebası, Sığır Corizası, Stomatitis Papullosa, Koyun ve Keçi Vebası, Piyeten, Mavidil gibi (Çiftçi ve ark 2015, Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).

1.10. Şap Hastalığında Korunma ve Kontrol

Kontrol tedbirlerinin amacı bulaşmanın önlenmesidir. Şap hastalığı ile mücadelede uygulanabilecek üç metot vardır; aşılama, aşılama ve itlaf, sadece itlaf. Aşılama; hastalığın endemik olduğu, Arjantin, Brezilya, Fransa, İtalya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde, aşılama ve itlaf; Danimarka, İsveç, İsviçre, Hollanda, Meksika gibi ülkelerde uygulanmıştır. İtlaf politikası, İngiltere, Kanada, Norveç ve A.B.D. gibi ülkelerde uygulanmıştır (Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).

Ülkemizde şap hastalığı ile mücadelede; aşılama ve karantina tetbirleri uygulanmaktadır. Ülkemizde her yıl ilkbahar ve sonbahar döneminde büyükbaş ve

küçükbaş hayvanlara şap aşılaması uygulanmaktadır. Hastalık çıkan işletmelere karantina tedbirleri uygulanmaktadır. Şap hastalığından korunmada en etkili yöntem, hayvan hareketlerinin 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu göre İl/İlçe Müdürlüklerinin bilgisi dâhilinde yapılmasıdır (Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).

1.11. Hastalık Çıktıktan Sonra Alınacak Tedbirler

İl/İlçe Müdürlüklerine haber verilerek hastalıkla ilgili idari ve fenni tedbirler en kısa sürede alınır. Şap hastalığına yakalanan hayvanlarda virüs etkinliğini azaltarak tedaviye yardımcı olmak için antiseptikler ile barınaklar, nakil araçları, yemlikler, kıyafet gibi yeni bulaşmalara sebep olabilecek alet ve ekipmanlar dezenfekte edilir (Burgu ve Akça 2004, Şap Enstitüsü Müdürlüğü 2017).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1.Gereç

Çalışma materyalini, Ocak 2016-Mart 2017 dönemi içerisinde Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü'ne şap hastalığı şüphesi ile getirilen ve Şap Enstitüsü Müdürlüğü'nce FMDV serotip A NEPAL-84 (G-VII) şusu tespit edilen, 30 farklı işletmeden 5-45 günlük yaştaki 30 adet kuzu oluşturdu. Kuzuların 5 adedi agoni halinde, 25 adedi de ölü olarak getirildi. Kuzuların nekropsileri sistematik olarak yapıldıktan sonra kalp, akciğer, karaciğer ve böbreklerden alınan örnekler materyal olarak kullanıldı. Ayrıca agoni halinde gelen iki olguda dilin kavda dorsal'inden örnek alınmıştır.

Çalışma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'nun 30 /12/2016 tarih ve 2016/118 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

2.2. Yöntem

2.2.1. Histopatolojik İnceleme

Sistematik nekropsileri yapılan kuzulara ait kalp, akciğer, karaciğer ve böbrekten alınan örnekler; %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu içeren kavanozlara alınarak 12-24 saat süreyle (oda sıcaklığında), tespit edildi. Tespit edilen dokular, trimlenerek (*4-5 mm*) takip kasetlerine konuldu ve çeşme suyu altında yıkanarak tespit solüsyonundan arındırıldı. Doku takip cihaz'ında (Thermo Scıentııfıc-Shandon Cıtadel 2000) dereceli alkol serilerinden %60, %70, %80, %96, %96 ve absolut alkollerde, 3 kez ksilol, ksilol-parafin, parafin (46-48 °C'de eritilmiş) ve sert (56-58 °C'de erimiş) parafinde 120 dakika bekletildikten sonra, doku gömme cihazında (Sakura Tissue-Tek5) parafine gömülerek soğutuldu. Hazırlanan parafin doku bloklarından mikrotom (Leıca RM2245) ile *4 μm* kalınlığında alınan kesitler etüvde kurutulduktan sonra Hematoksilen-Eosin (H-E) yöntemi ile boyamaları yapılarak (Leıca Autostaıner XL), üzerlerine otomatik kapatma cihazı (Leıca CV5030) ile lameller yapıştırıldı. Kesitler binoküler başlıklı ışık mikroskobunda (Olympus BX51) incelendi. Gerekli görülen olgulardan fotoğraflar çekilerek dijital ortama aktarıldı (Olympus DP12, Microscopic Digital Camera Systems, Tokyo, Japan).

Çalışmada Hematoksilen-Eosin yöntemi ile boyalı kesitlerin histopatolojik incelemelerinde gözlenen değişiklerin şiddeti genel olarak değerlendirildiğinde; histopatolojik değişiklik belirlenemeyen kesitler 0, değişiklik görülenler ise lezyonun şiddetine göre 1; 2; 3 rakamı ile skorlanarak kaydedildi (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Histopatolojik değişiklerin skorları ve bunlara ait kriterler.

SKOR NO	KALP	OLGU SAYISI
0	Histopatolojik bir lezyon görülmedi.	
1	Hiperemi, kas hücrelerinde hiyalin dejenerasyonu ve az sayıda MNH infiltrasyonu,	**5**
2	Hiperemi, kas hücrelerinde hiyalin dejenerasyonu ve nekroz ile MNH infiltrasyonu,	**5**
3	Hiperemi, yer yer kanamalar, kas hücrelerinde yaygın nekrozlar ile bağ dokuda artış ve MNH infiltrasyonu,	**20**
	AKCİĞER	
0	Histopatolojik bir lezyon görülmedi.	
1	İnteralveoler damarlarda belirgin olmak üzere hiperemi, alveollerde yer yer ödem,	**2**
2	Genel bir hiperemi, alveol ve bronşiyollerde ödem, alveollerde makrofajlar, interlobüler septumda kalınlaşma,	**18**
3	Şiddetli hiperemi, alveol ve bronşiyollerde yaygın ödem ile yer yer eritrosit, alveollerde makrofajlar, interalveoler septal dokuda MNH infiltrasyonu ve kalınlaşma.	**10**
	KARACİĞER	
0	Histopatolojik bir lezyon görülmedi.	
1	Sentrilobuler hiperemi ve sinuzoidlerde genişlemeler, hepatositlerde şişkinlik	**4**
2	Sentrilobuler hiperemi ve yağlanma, sinuzoidlerde genişlemeler, hepatositlerde şişkinlik.	**14**
3	Genel bir hiperemi ve hepatositlerde yağlanma ile sentrilobüler bağdoku oluşumları ve portal alanda az sayıda MNH infiltrasyonları.	**12**
	BÖBREK	
0	Histopatolojik bir lezyon görülmedi.	
1	Glomeruler damarlarda hiperemi, proksimal tubul epitellinde hidropik dejenerasyon,	
2	Glomeruler ve intertubuler damarlarda belirgin hiperemi, Bowman boşluğunda, proteince zengin bir sıvı, proximal tubul epitellerinde nekroz ve deskuamasyon.	**28**
3	Genel şiddetli bir hiperemi, glomeruluslarda şişkinlik ve Bowman boşluğunda proteince zengin bir sıvı, tubul epitellerinde yaygın nekroz ile bazı tubuluslarda dilatasyonlar ve lümenlerinde yer yer hiyalin kitleleri.	**2**

2.2.2.İmmunohistokimyasal İncelemeler

Şap hastalığı virüsünun (FMDV) immünohistokimyasal olarak doğrulanması amacıyla, kalp dokusundan polysine lamlara *4µm* kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler, 15 dakika 60°C'lik etüvde kurutuldu. İmmünohistokimyasal boyama ultra view universal DAB detection kit (DAB Inhibitör 3% H_2O_2, HRP Multimer ≤50 µg/mL, DAB Chromogen 0.2% DAB, DAB H_2O_2 0.04% H_2O_2, DAB Copper $CuSO_4$ 5g/L), Hemotoylin 25mL (≤48%), Bluing Reagent 25ml (0.1M Li_2CO_3, 0.5M Na_2CO_3), EZ Prep, LCS, SSC, Reaction Buffer, CC1, CC2 solüsyonları kullanılarak, Ventana Benchmark® XT cihazı ile otomatik olarak yapıldı. Ankara Şap Enstitüsü Müdürlüğü'nden temin edilen primer (anti-rabbit Nepal-84 poliklonal antikor) 1/350 oranında sulandırılarak uygulandı. Boyamada kullanılan negatif kontroller de primer antikor yerine normal Antibody Dilent kullanılarak aynı prosedüre göre boyandı.

Kesitler dereceli alkol serilerinden %76, %80, %96 ve ksilolde 5 dakika bekletilerek kimyasallardan temizlendi. Lam üzerlerine otomatik kapatma cihazı (Leıca CV5030) ile lameller yapıştırıldı. Boyanan tüm kesitler ışık mikroskobunda değerlendirildi.

3. BULGULAR

3.1. Makroskobik Bulgular

Her bir olgunun ayakları, ağız boşluğu, kalp, akciğer, karaciğer ve böbrekleri ayrıntılı olarak incelendi. Olguların hiç birinde ayak lezyonu belirlenemedi, ağız boşluğunda ise sadece 2 olguda diş etlerinde hafif şiddette erozyonlar görüldü (Şekil 3.1). Olgulara ait en belirgin makroskobik bulgular kalpte gözlendi. Sol ventrikuslarda daha yaygın ve belirgin olmak üzere epikartta, miyokarta ve muskulus papillarislerde, etrafı hiperemik bir çizgi ile çevrili, değişik büyüklükte solgun alanlar dikkati çekti (Şekil 3.2). Olguların tamamında hem sol ve hem de sağ ventriküler boşluğu dolduran kan pıhtısına rastlandı (Şekil 3.3).

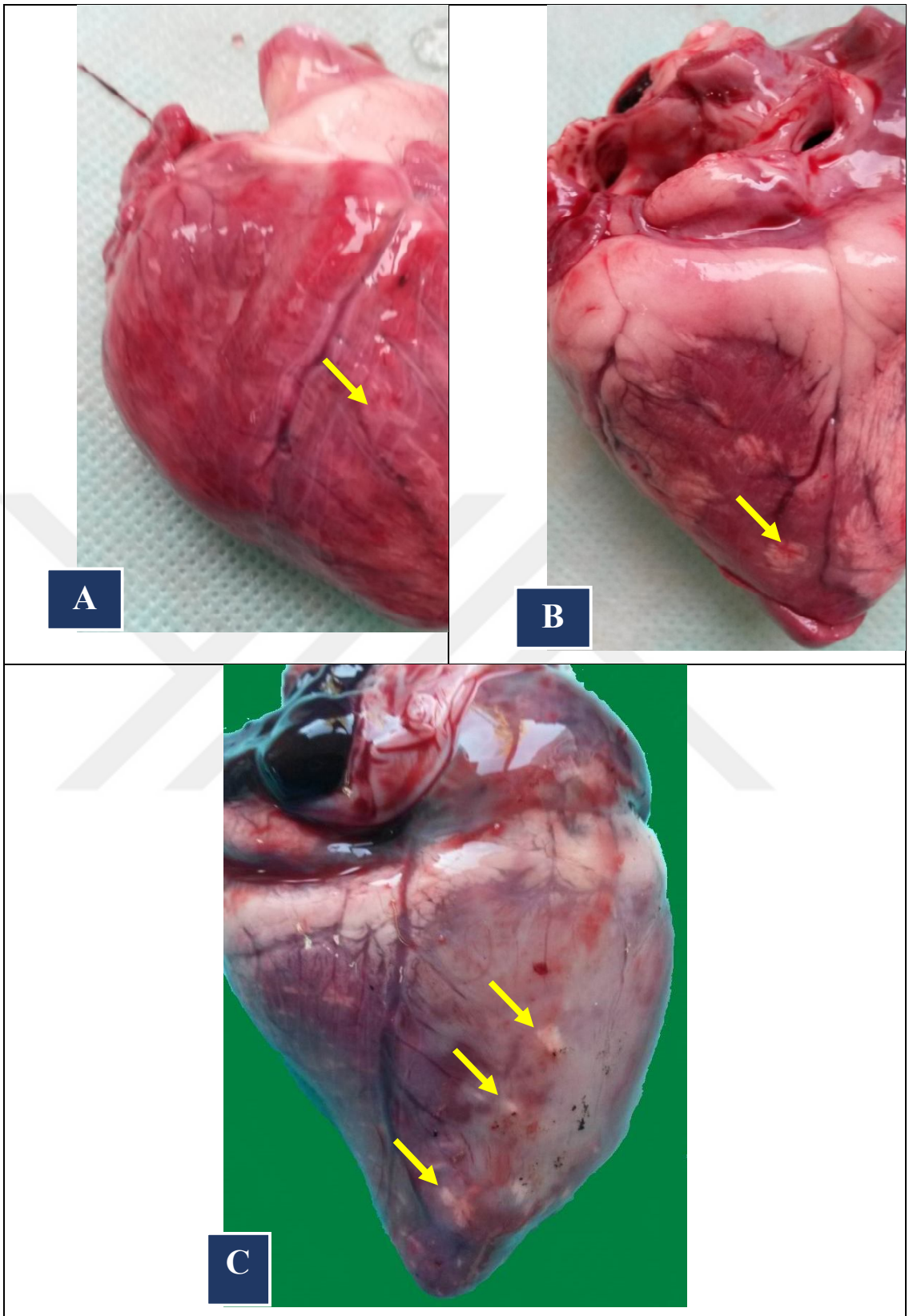
Akciğerlerin makroskobik muayenesinde; genel olarak değişen derecede hiperemik, daha ağır ve volümünöz olduğu, trake ve bronşlar içerisinde köpüklü bir sıvı tespit edilmiştir (Şekil 3.4).

Karaciğerin makroskobik muayenesinde; şişkin ve kenarlarının kütleştiği, konjesyone bir görünümde ve kolay parçalanabilir olduğu görülmüştür (Şekil 3.5).

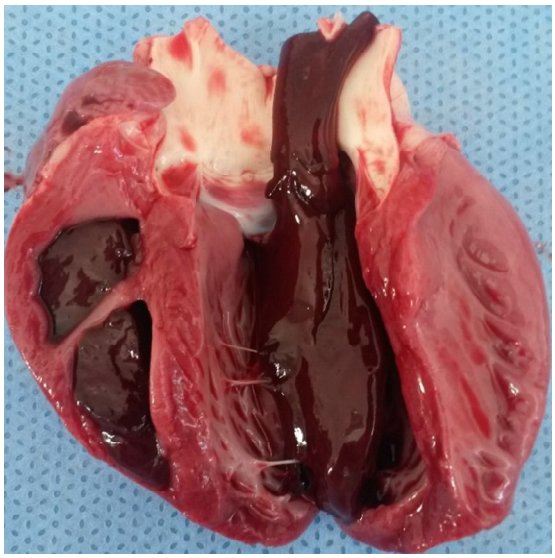
Böbreklerin makroskobik muayenesinde; genel olarak şişkin ve korteks'te daha belirgin olmak üzere konjesyone olduğu görülmüştür (Şekil 3.6).



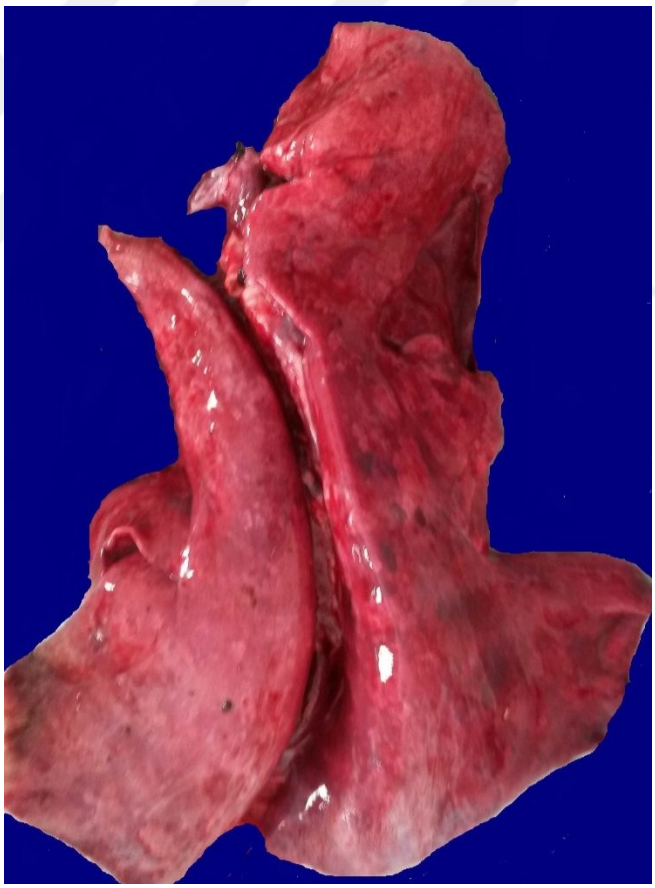
Şekil 3.1. Diş etlerinde erozyonlar (ok). Kuzu.



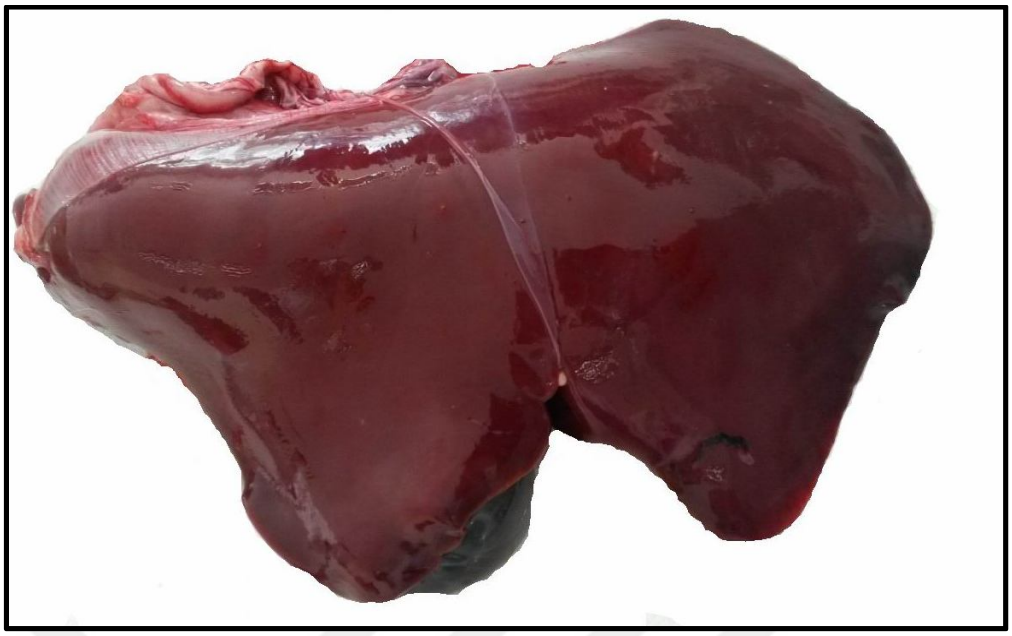
Şekil 3.2. A.B.C. Epikartta boz beyaz odaklar (ok) (Kaplan postu görünümü).Kuzu.



Şekil 3.3. Sağ ve sol vetrikülusü dolduran kan pıhtısı. Kuzu.



Şekil 3.4. Akciğerler volümünöz ve hiperemik. Kuzu.



Şekil 3.5. Karaciğerde konjesyon. Kuzu.



Şekil 3.6. Korteks ve medulada konjesyon. Böbrek. Kuzu.

3.2. Mikroskobik Bulgular

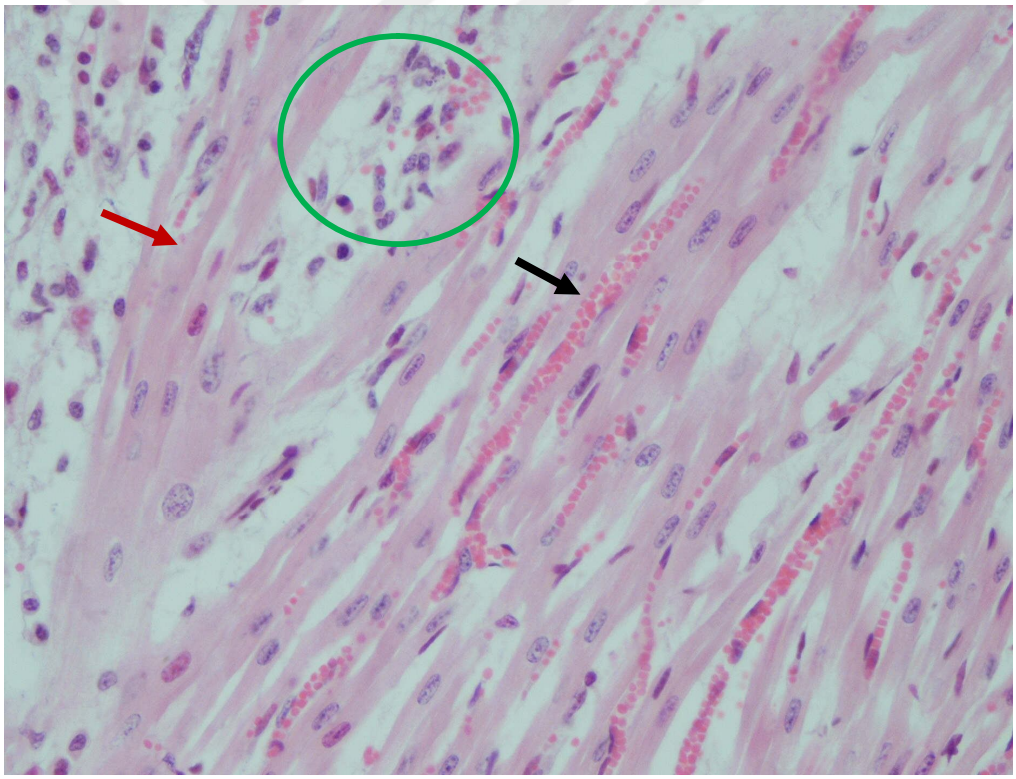
Çalışmada kalp, akciğer, karaciğer ve böbreklerde gözlenen histopatolojik değişikliklere ilgili skorlama sonuçları (Çizelge 3.1) sunulmuştur.

Çizelge 3.1. Histopatolojik bulguların skorlaması.

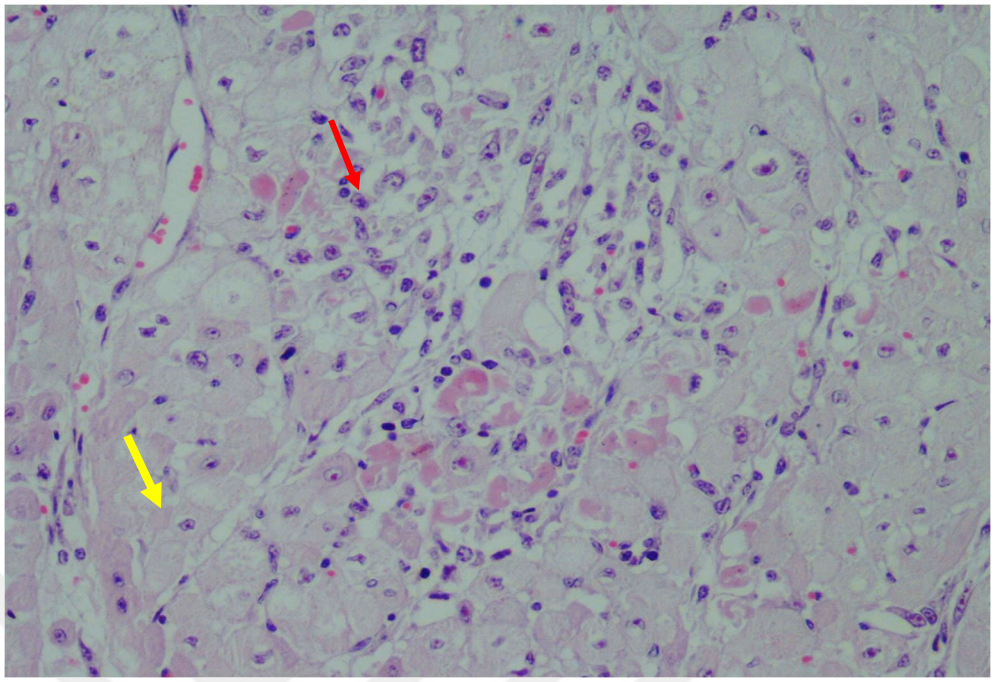
OLGU NO	KALP	AKCİĞER	KARACİĞER	BÖBREK
1	2	1	1	2
2	3	3	2	2
3	3	3	3	3
4	3	3	2	2
5	1	2	2	2
6	1	2	3	2
7	3	3	3	2
8	3	3	2	2
9	2	2	2	2
10	3	2	3	2
11	3	2	3	2
12	3	3	3	2
13	3	2	2	2
14	3	2	2	2
15	3	2	2	2
16	3	2	3	2
17	1	1	1	2
18	3	3	3	2
19	2	2	2	2
20	3	2	2	3
21	3	3	3	2
22	3	2	2	2
23	3	2	2	2
24	3	2	3	2
25	2	3	3	2
26	1	3	1	2
27	2	2	1	2
28	3	2	2	2
29	1	2	2	2
30	3	2	3	2

3.2.1. Kalp

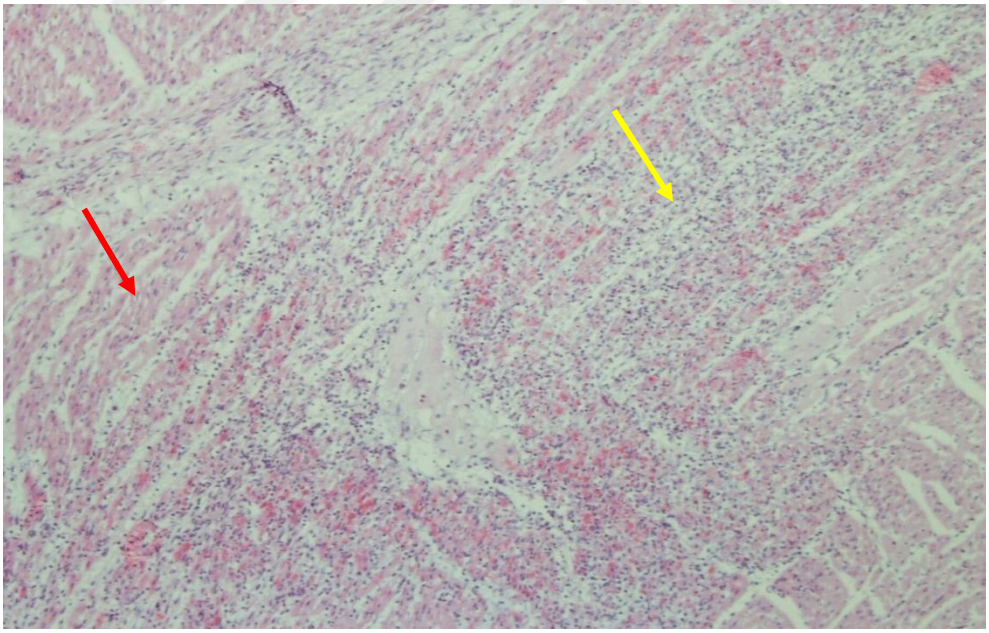
Kalp kasının mikroskobik incelemelerinde; 5 olguda hiperemi, miyositlerde hiyalin dejenersayonu ve az sayıda MNH infiltrasyonu (skor 1) (Şekil 3.7), 5 olguda hiperemi, miyositlerde hiyalin dejenerasyonu ve nekroz ile MNH infiltrasyonu (skor 2) (Şekil 3.8-3.9), 20 olguda hiperemi, yer yer kanamalar, miyositlerde yaygın nekrozlar ve MNH infiltrasyonu ile hafif bağ doku oluşumları (skor 3) (Şekil 3.10-3.11-3.12) ile beliren nonpurulent interstisyel miyokarditis belirlenmiştir. MNH infiltrasyonları genelde makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşuyordu. Lenfohistiyositer miyokarditisin yanı sıra sınırlı da olsa nötrofil lökosit infiltrasyonu da olgularda genel olarak gözlendi. Yalnız 3 olguda miyokarditis bulgularının yanısıra bağ doku artışının olduğu ve kalsifiye odakların yer yer şekillendiği beyaz kas hastalığına işaret eden lezyonlar da belirlendi.



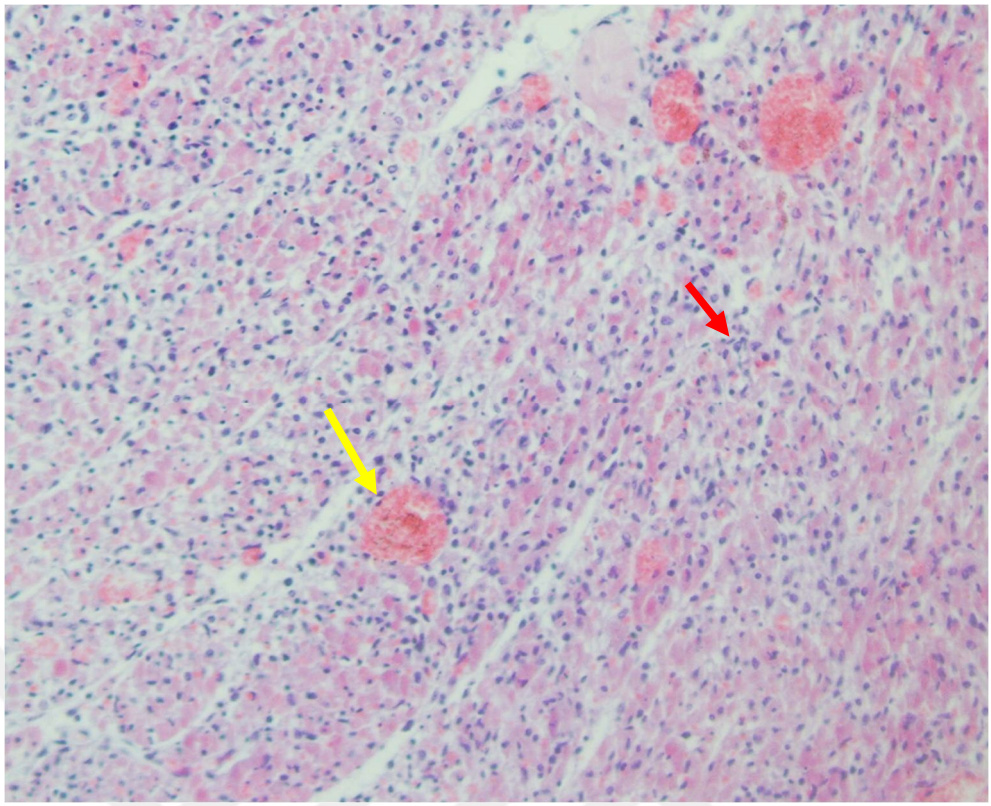
Şekil 3.7. Lenfohistiyositer miyokarditis. Damarlarda hiperemi (siyah ok), miyositlerde hiyalin dejenerasyonu (kırmızı ok), MNH infiltrasyonu (çember). Kalp, H-E. x400.



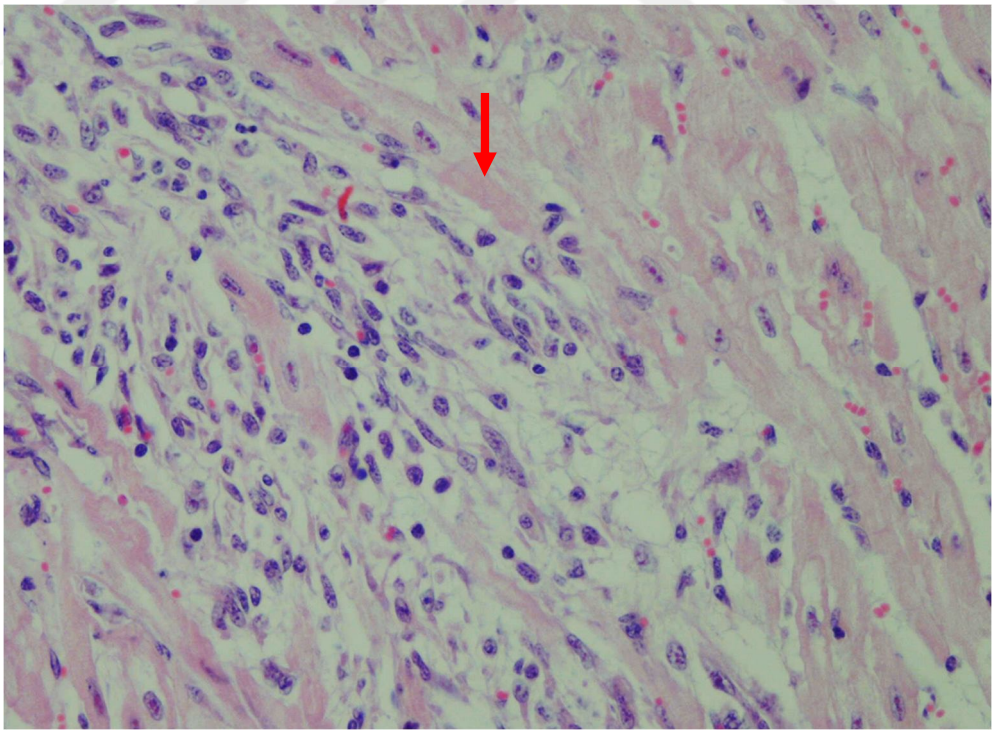
Şekil 3.8. Lenfohistiyositer miyokarditis. Miyositlerde nekroz (sarı ok) ve MNH infiltrasyonu (kırmızı ok). Kalp. H-E.x400.



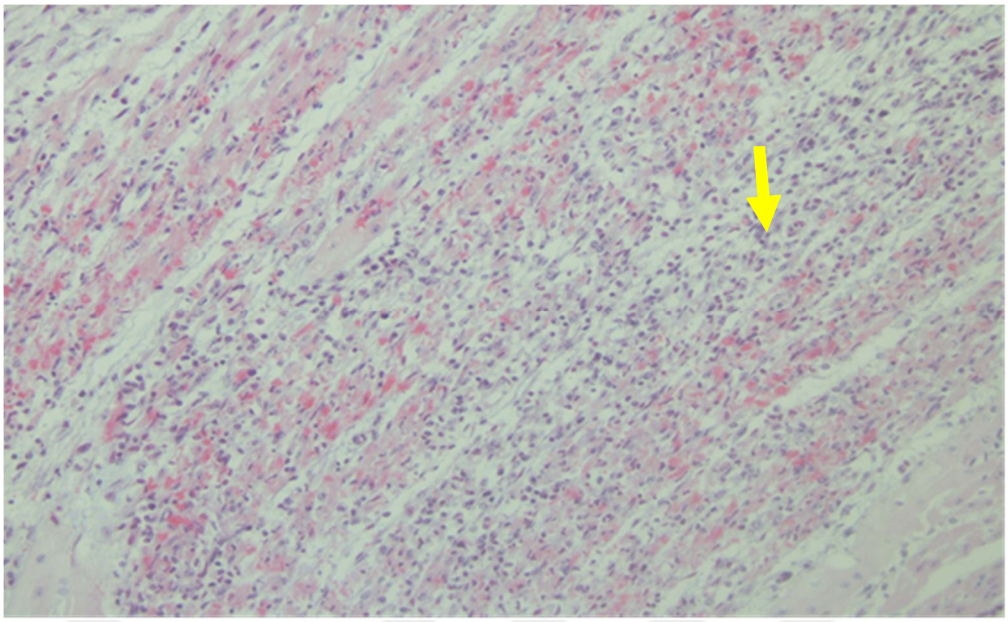
Şekil 3.9. Lenfohistiyositer miyokarditis. Yaygın MNH infiltrasyonları (sarı ok) ve miyositlerde nekroz (kırmızı ok). Kalp. H-E. x100.



Şekil 3.10. Lenfohistiyositer miyokarditis. Damarlarda hiperemi (ok), MNH infiltrasyonu (kırmızı ok). Kalp. H-Ex200.



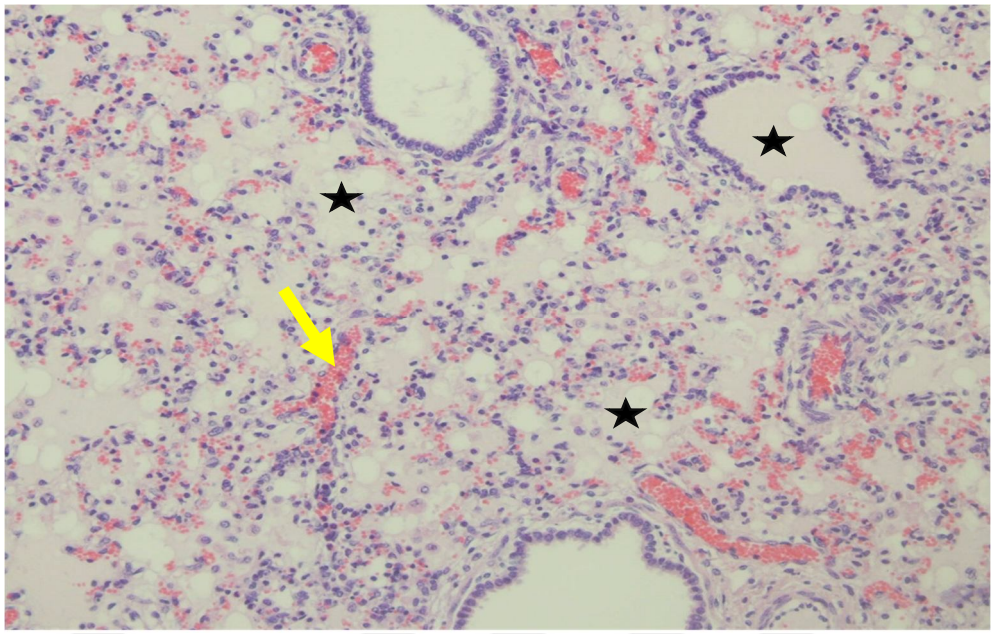
Şekil 3.11. Lenfohistiyositer miyokarditis. Miyositlerde hiyalin dejenerasyonu ve nekroz (ok) ile MNH infiltrasyonu. Kalp. H-E. x400.



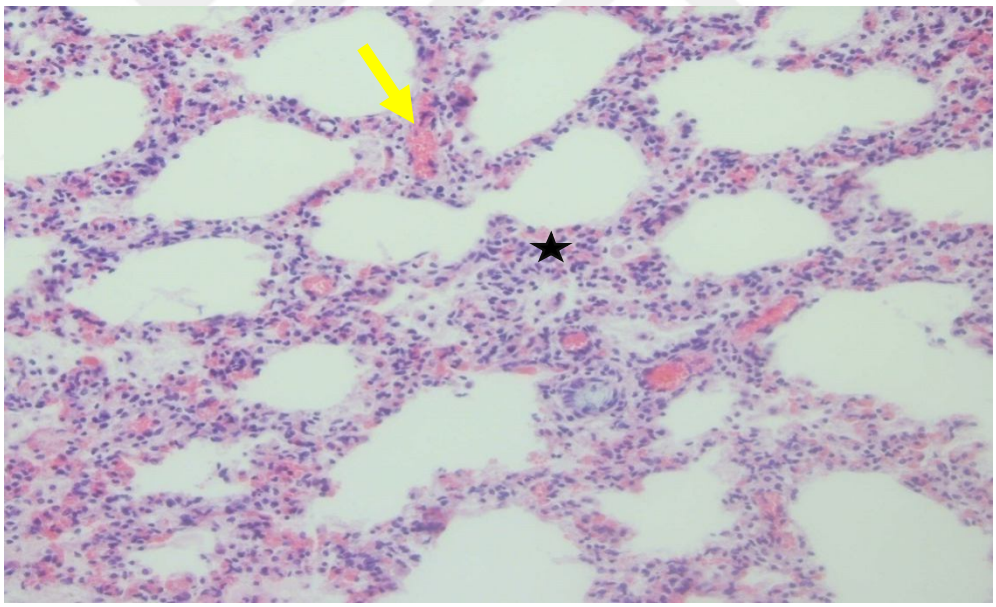
Şekil 3.12. Lenfohistiyositer miyokarditis. Damarda hiperemi, Miyositlerde Zenker nekrozu, MNH infiltrasyonu (ok). Kalp. H-E. x 200.

3.2.2.Akciğer

Histopatolojik incelemelerde; 2 olguda interalveoler kapillar damarlarda belirgin olmak üzere hiperemi, alveollerde yer yer ödem (skor 1), 18 olguda genel bir hiperemi, alveol ve bronşiyollerde ödem, alveollerde makrofajlar, interlobüler septumda kalınlaşma (skor 2) (Şekil 3.13), 10 olguda şiddetli hiperemi, alveol ve bronşiyollerde yaygın ödem ile yer yer eritrosit, makrofajlar, interalveoler septal dokuda MNH infiltrasyonu ve kalınlaşma görüldü (skor 3) (Şekil 3.14).



Şekil 3.13. Damarlarda hiperemi (ok), alveol ve bronşiyollerde ödem (yıldız). Akciğer. H-E. x200.

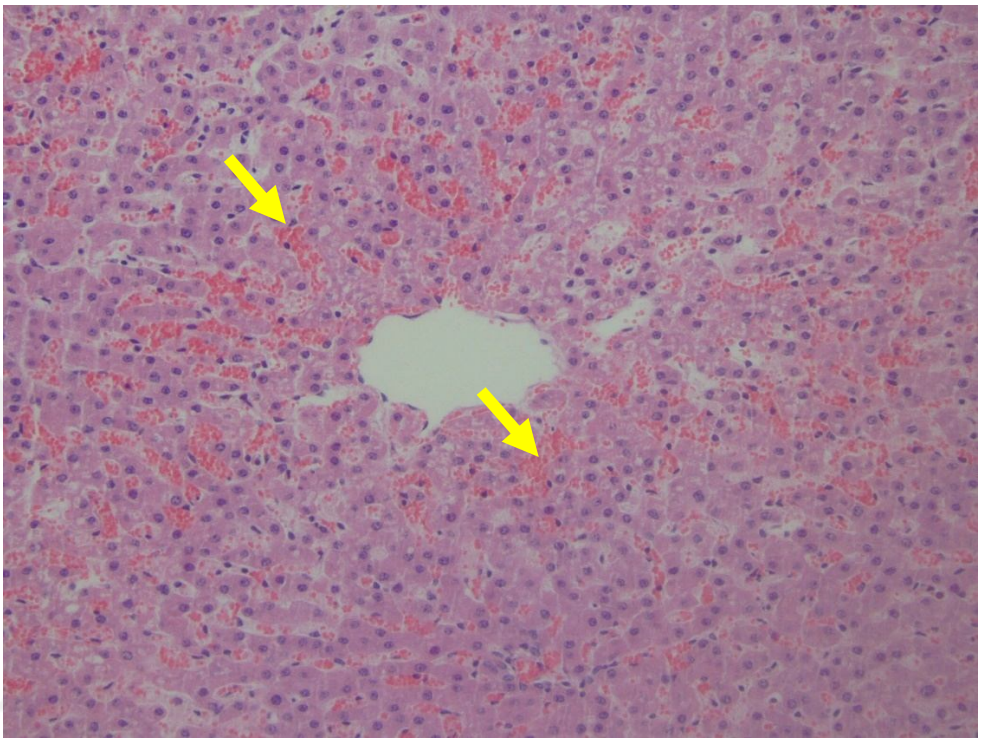


Şekil 3.14. İnteralveoler kapillar damarlarda hiperemi (ok) ve MNH infiltrasyonu (yıldız). Akciğer. H&E.x400.

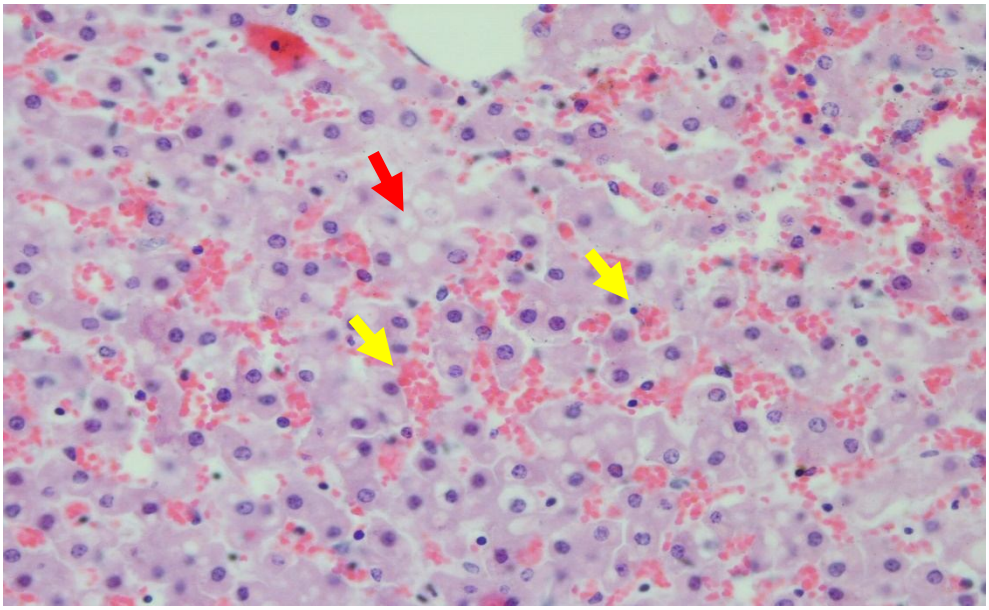
3.2.3.Karaciğer

Histopatolojik incelemelerde; 4 olguda sentrilobuler hiperemi ve sinuzoidlerde genişlemeler, hepatositlerde şişkinlik (skor 1) (Şekil 3.15) görüldü.

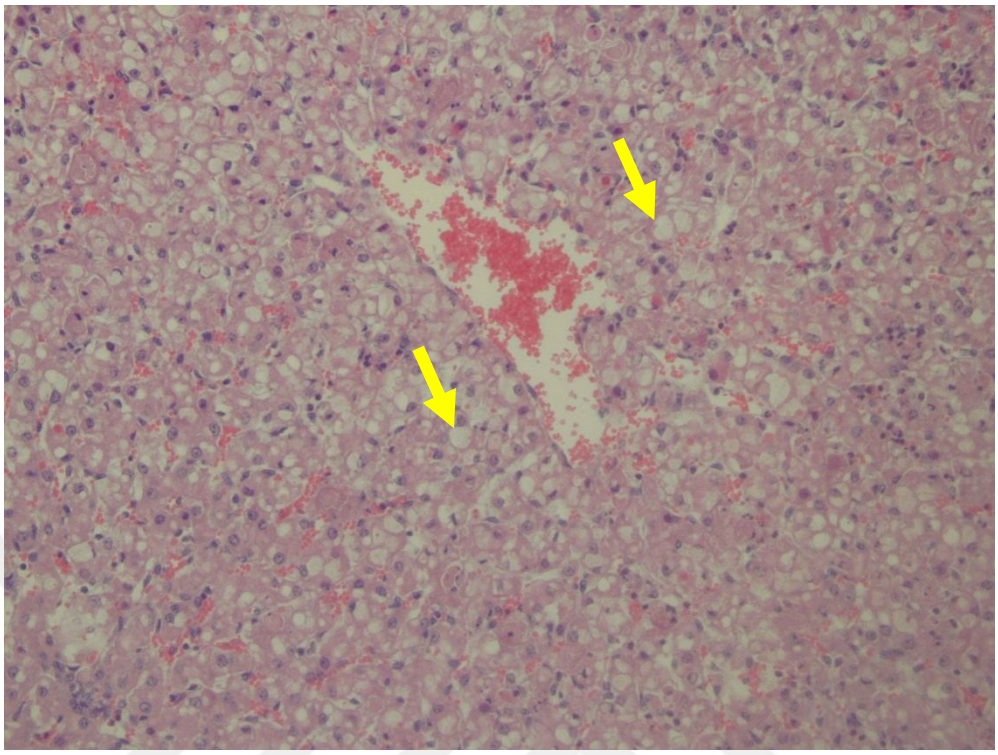
14 olguda sentrilobuler hiperemi ve sinuzoidlerde genişlemeler, hepatositlerde şişkinlik ve sentrilobüler yağlanma (skor 2) (Şekil 3.16), 12 olguda genel bir hiperemi, hepatositlerde yağlanma ile sentrilobüler bağ doku oluşumları ve portal alanda mnh infiltrasyonu tespit edildi (skor 3) (Şekil 3.17).



Şekil 3.15. Sinuzoidlerde genişleme ve hiperemi (oklar). Karaciğer. H-E. x 200.



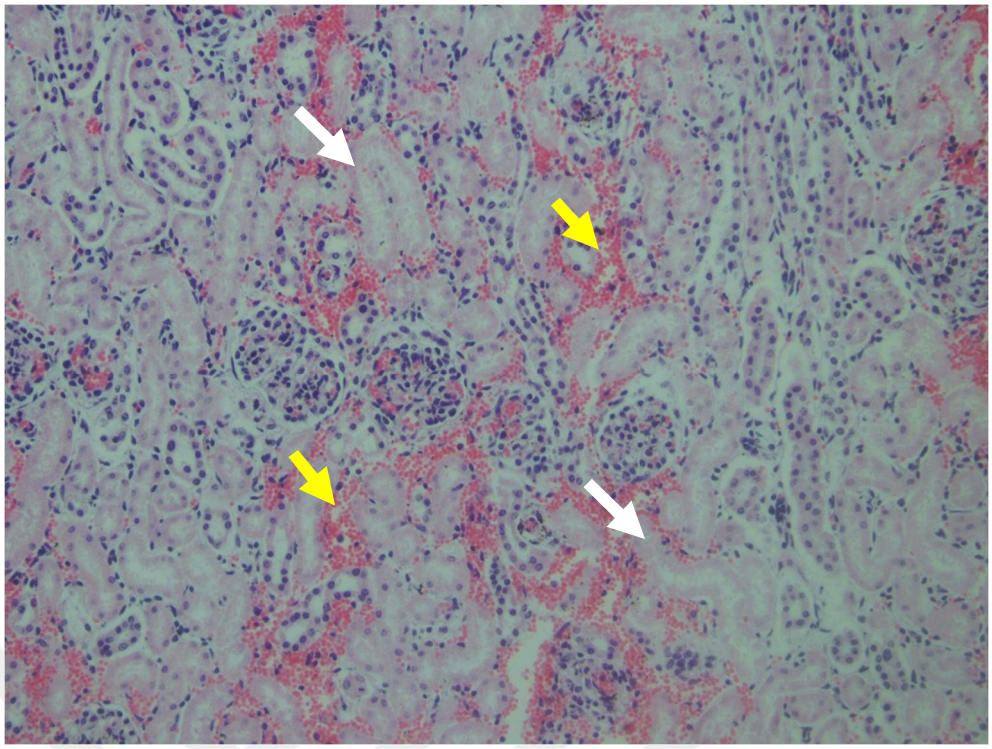
Şekil 3.16. Sinuzoidlerde genişleme (sarı ok), hepatositlerde dejenerasyon ve hafif şiddetli yağlanma (kırmızı ok). Karaciğer. H-E. x 400.



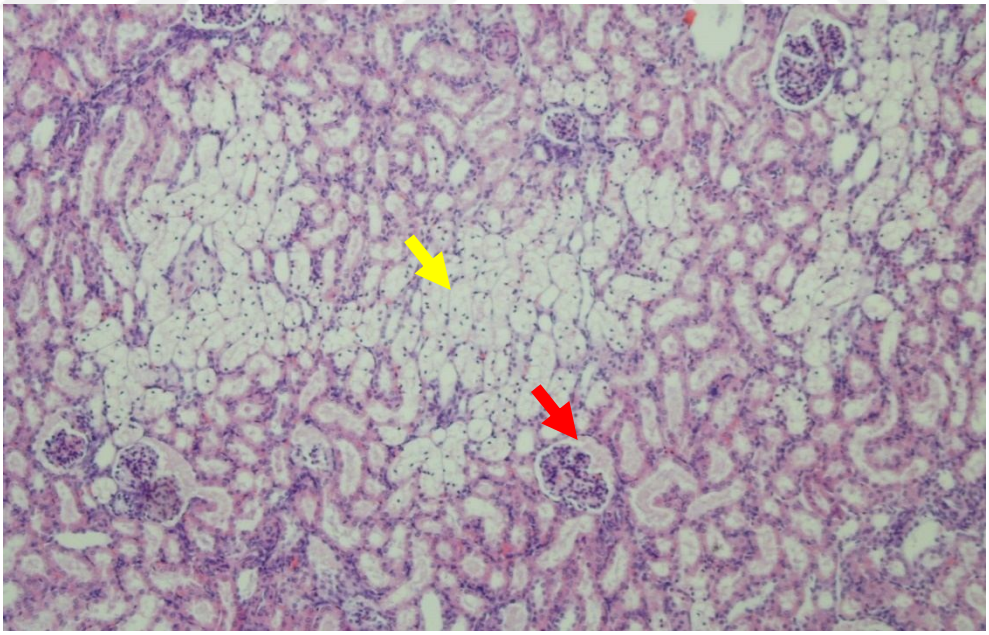
Şekil 3.17. Hepatositlerde yağlanma (ok). Karaciğer. H-E. x 200.

3.2.4.Böbrek

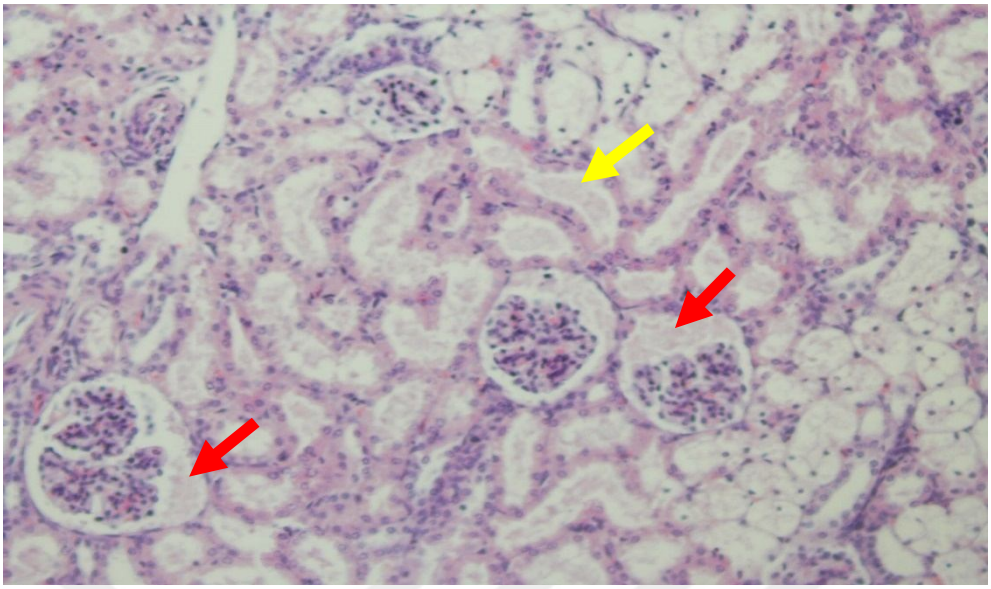
Histopatolojik incelemede; 28 olguda glomeruler ve intertubuler damarlarda belirgin hiperemi, Bowman boşluğunda proteince zengin bir sıvı, proksimal tubul epitellerinde nekroz ve deskuamasyon (skor 2) (Şekil 3.18-3.19-3.20), 2 olguda ise genel bir hiperemi, glomeruluslarda şişkinlik ve Bowman boşluğunda proteince zengin bir sıvı, tubul epitellerinde yaygın nekroz ile bazı tubuluslarda dilatasyonlar ve lümenlerinde yer yer hiyalin kitleleri (skor 3) (Şekil 3.21) görüldü.



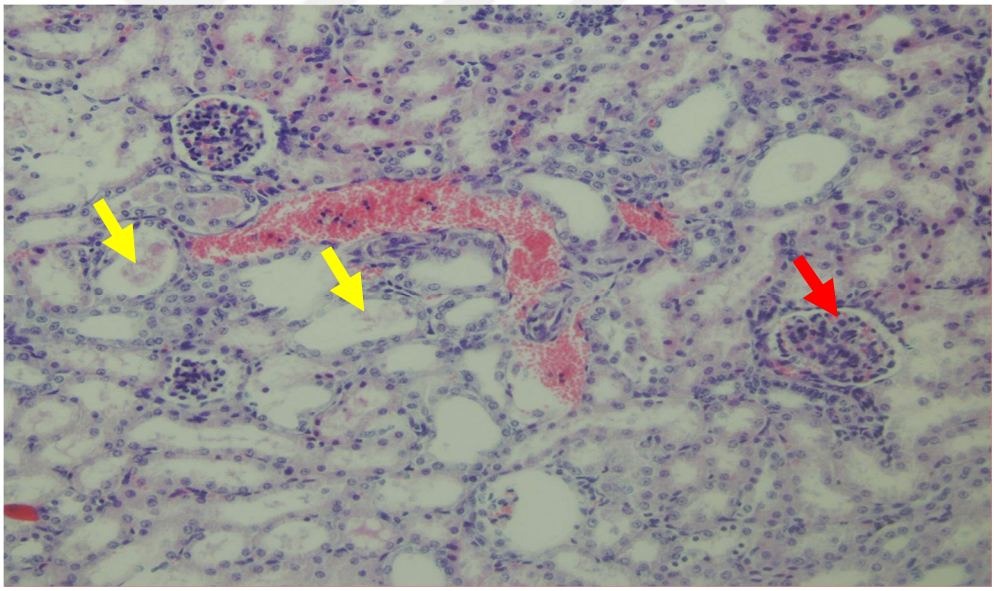
Şekil 3.18. Glomeruluslarda şişkinlik, intertubuler alanlarda hiperemi (sarı oklar), tubulus epitellerinde dejenerasyon ve nekroz (beyaz oklar). Böbrek . H-Ex 200.



Şekil 3.19. Glomeruluslarda proteince zengin sıvı (kırmızı ok) ve tubulus epitellerinde yaygın dejenerasyon ile nekroz (sarı ok). Böbrek. H-Ex 200.



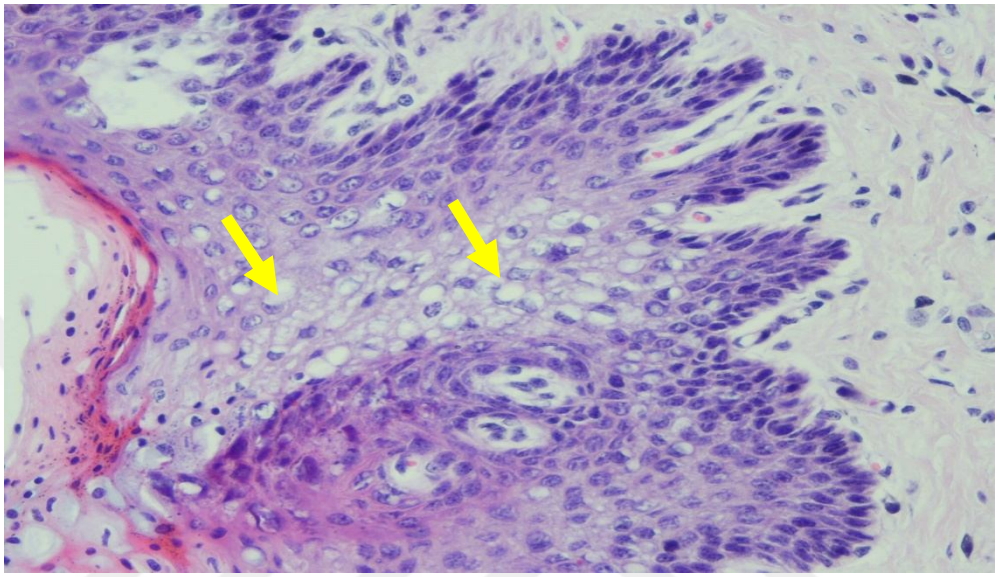
Şekil 3.20. Bowman boşluğunda proteince zengin sıvı (kırmızı ok) ve tubulus epitellerinde yaygın dejenerasyon ile nekroz (sarı ok). Böbrek. H-E.x 200.



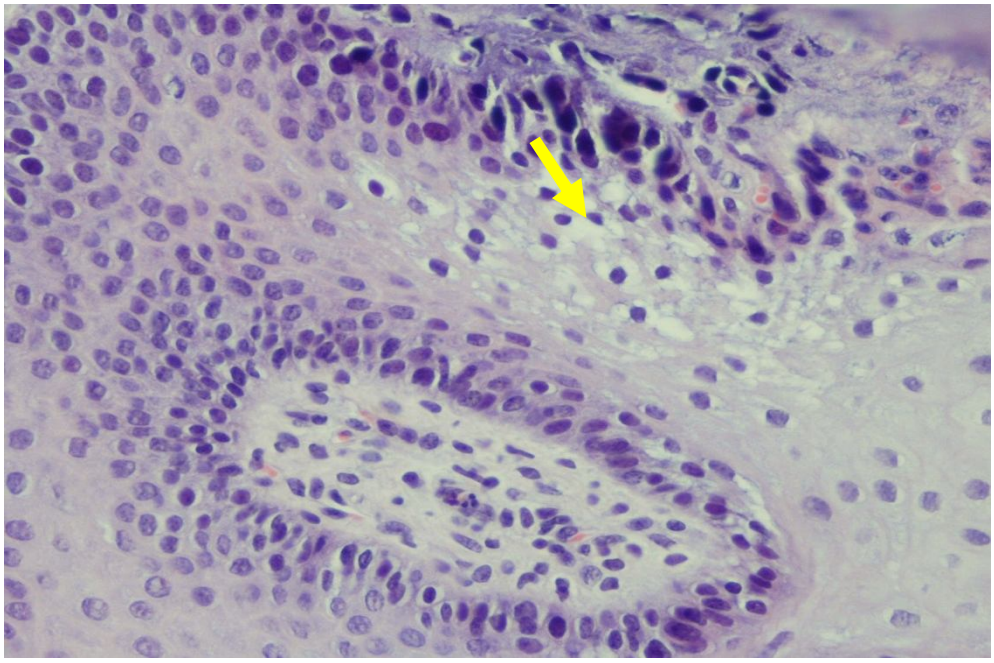
Şekil 3.21.Glomeruluslarda hiperemi (kırmızı ok), tubuluslarda dilatasyon ve hiyalin kitleleri (sarı ok). Böbrek. H-E.x200.

3.2.5.Dil

Makroskobik olarak lezyon belirlenen olgulara ait dilin histopatolojik incelemesinde her iki olguda da, bazı alanlarda epidermisin kalınlaştığı ve bu alanlarda stratum spinosum hücrelerinde hidropik dejenerasyon ile belirgin vakuol oluşumları tespit edilmiştir (Şekil 3.22-3.23).



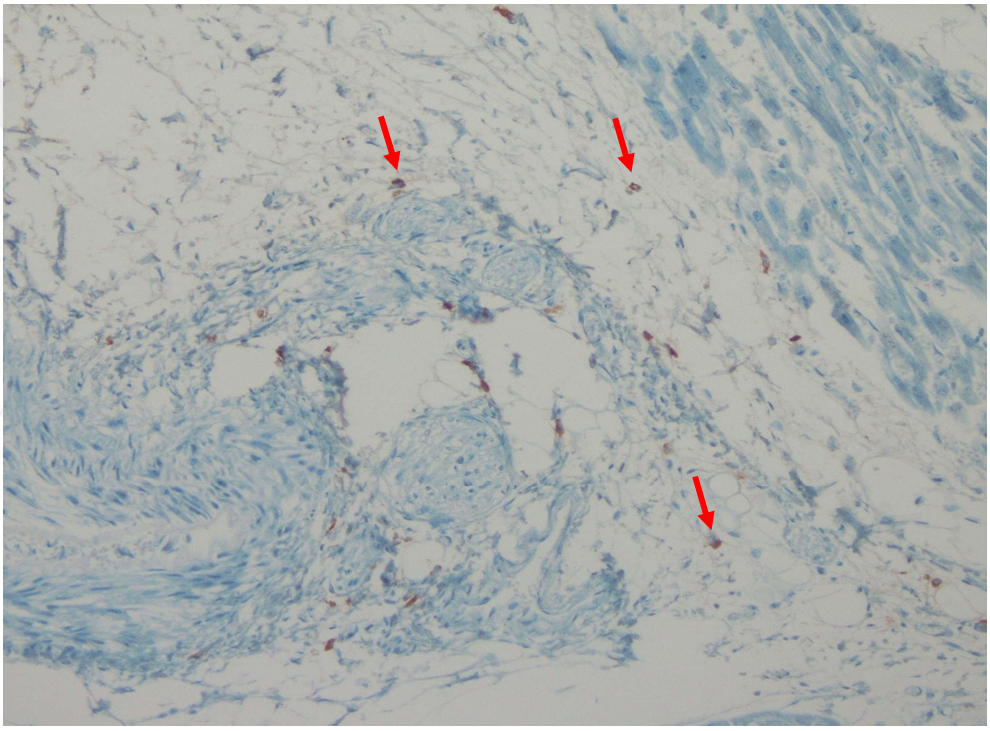
Şekil 3.22. Stratum spinozum hücrelerinde hidropik dejenerasyon (oklar). Dil. H-E x400.



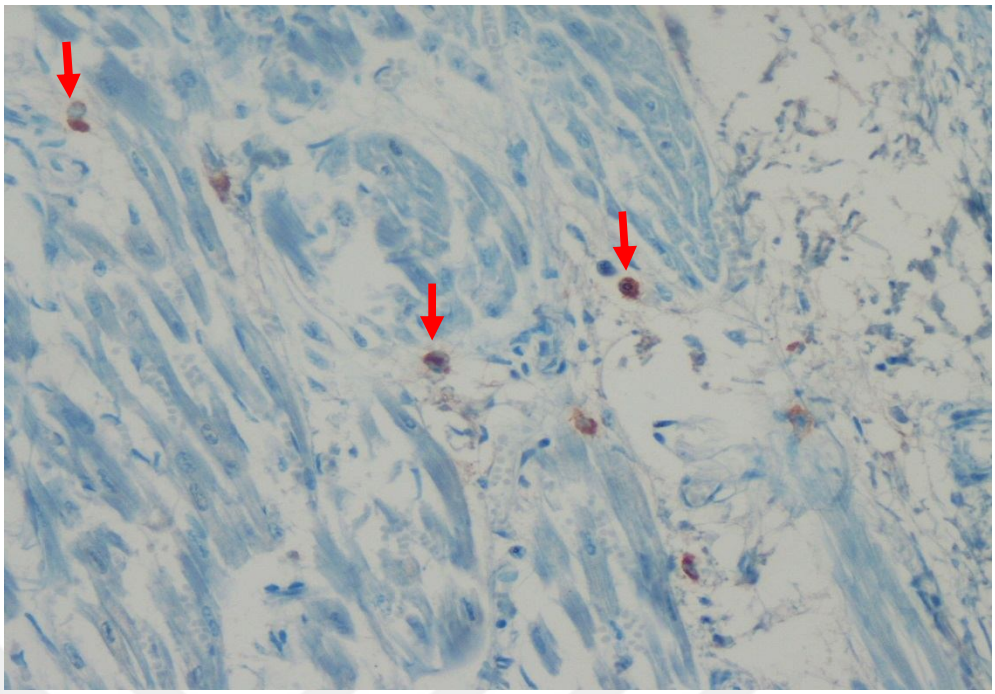
Şekil 3.23. Stratum spinozum hücrelerinde hidropik dejenerasyon (ok). Dil. H-E x400.

3.3. İmmunohistokimyasal Bulgular

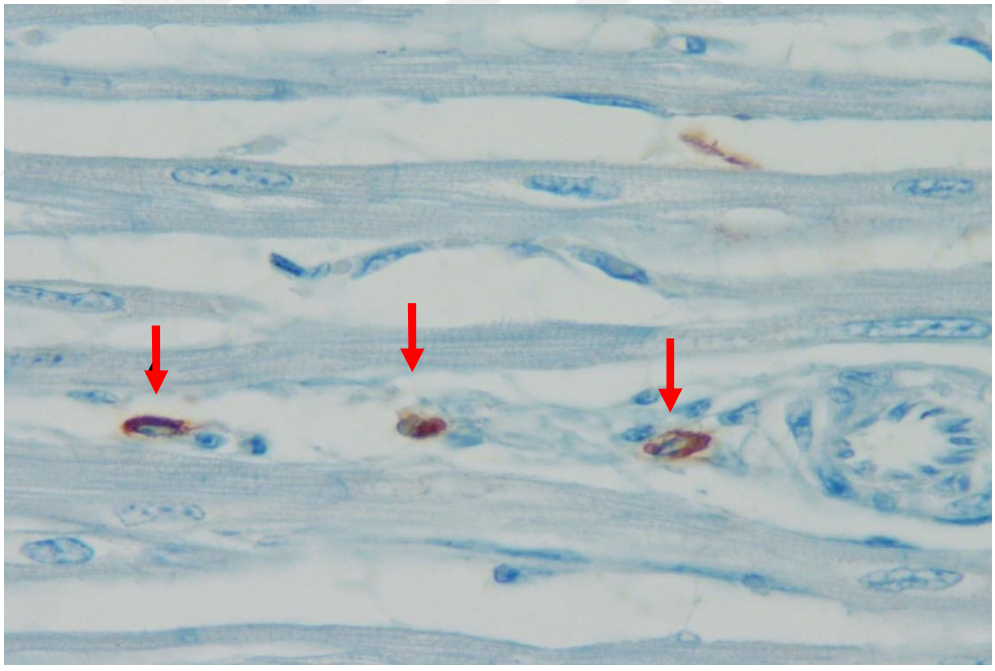
Şap Enstitüsü Müdürlüğü tarafından FMDV serotip A Nepal-84 (G-VII) pozitif olarak değerlendirilen 30 adet olguya ait kalp dokusunun immunohistokimyasal boyamalarının mikroskobik incelemelerinde; yoğun olarak makrofajlar ve miyositler ile epikardiyal hücrelerin çekirdek ve sitoplazmalarında antijen pozitifliği ifade eden kahverengimsi, küçük granüller halinde görüldü (Şekil 3.24-3.25-3.26-3.27-3.28-3.29-3.30). Böylece bütün olgularda, FMDV serotip A Nepal-84 (G-VII) için İHC boyama sonuçları pozitif olarak değerlendirildi.



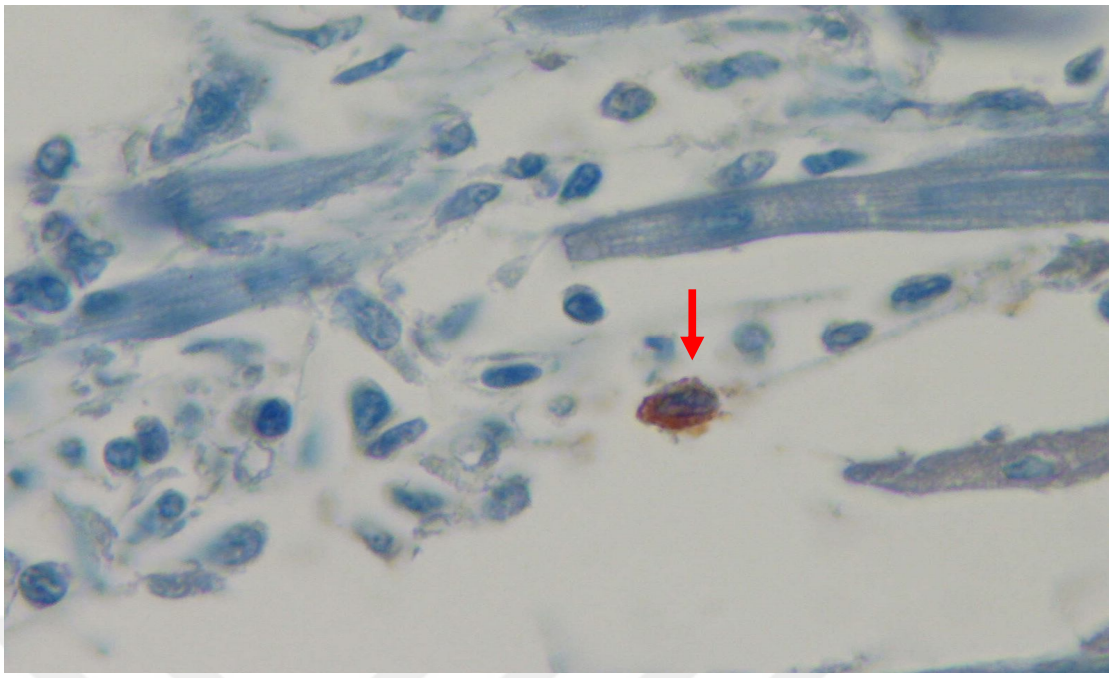
Şekil 3.24. İntersitisyumda MNH sitoplâzmasında antijen pozitif boyanma (oklar). Kalp. DAB.x200.



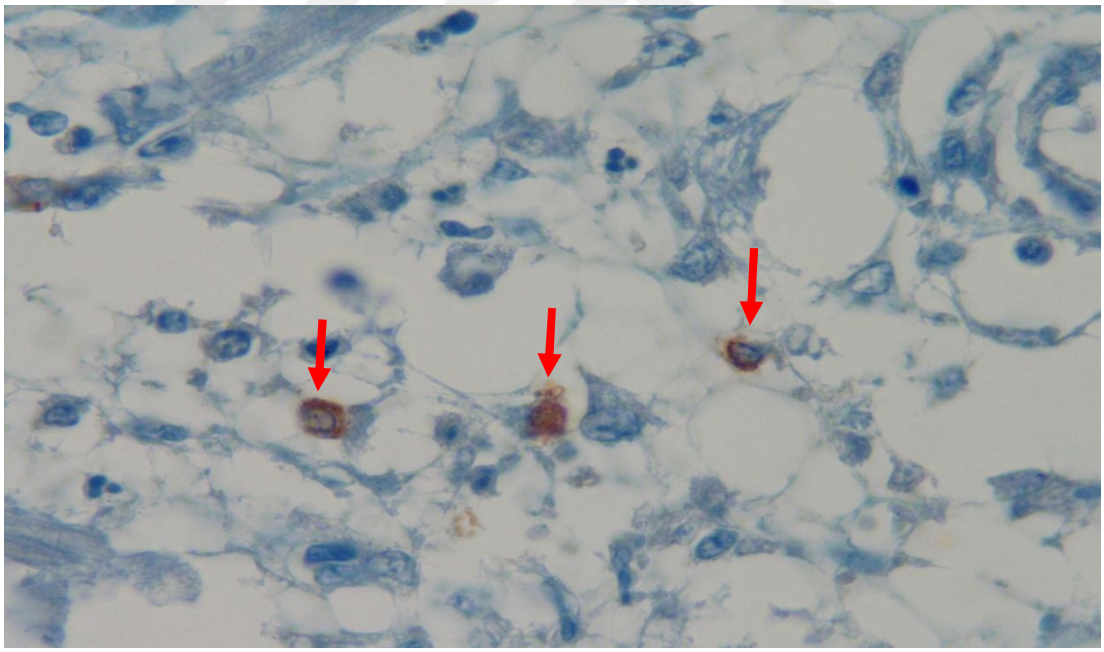
Şekil 3.25. İntersitisyumda MNH sitoplâzmasında antijen pozitif boyanma (oklar). Kalp. DAB.x400.



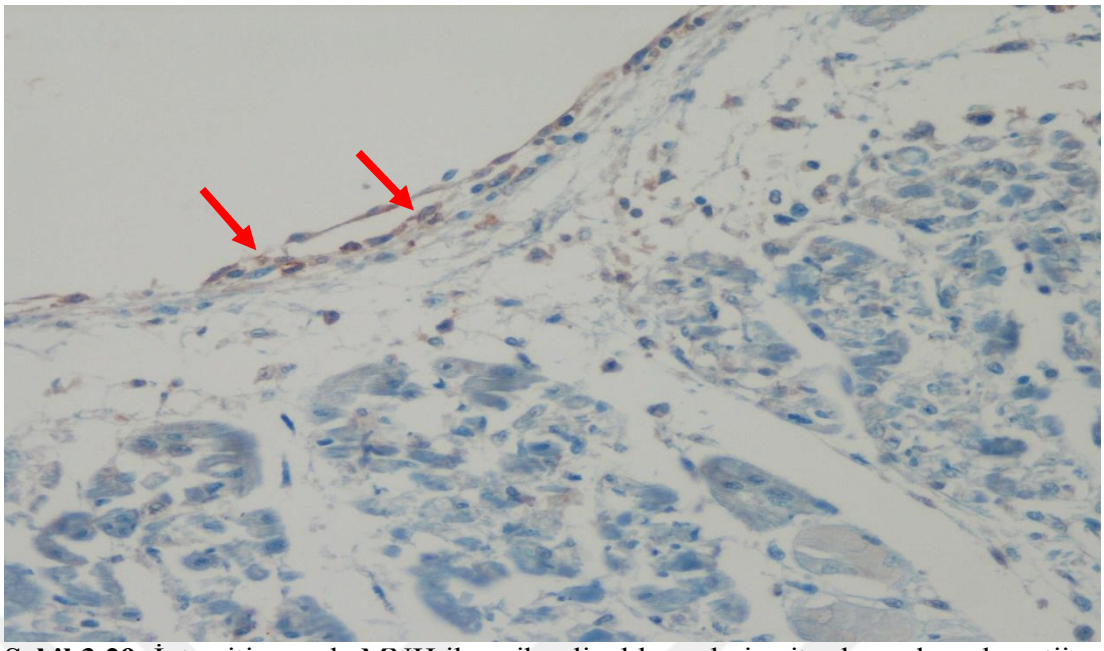
Şekil 3.26. İntersitisyumda MNH sitoplâzmasında antijen pozitif boyanma (oklar). Kalp. DAB.x1000.



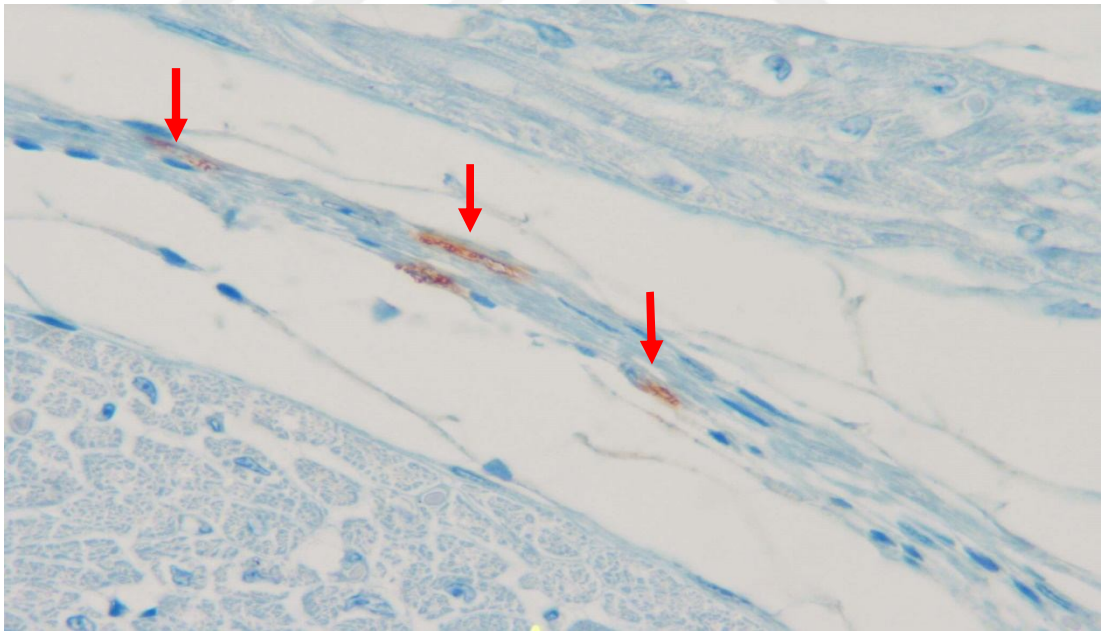
Şekil 3.27. İntersitisyumda MNH sitoplâzmasında antijen pozitif boyanma (ok). Kalp. DAB.x1000.



Şekil 3.28. İntersitisyumda MNH sitoplazmasında antijen pozitif boyanma (oklar). Kalp. DAB.x1000.



Şekil 3.29. İntersitisyumda MNH ile epikardiyal hücrelerin sitoplazmalarında antijen pozitif boyanma (oklar). Kalp. DAB.x400.



Şekil 3.30. Miyositlerin sitoplazmalarında antijen pozitif boyanma (oklar). Kalp. DAB.x1000.

4. TARTIŞMA

Şap hastalığı çok hızlı yayılan ve ülke sınırlarını aşabilen, viral bir enfeksiyon olduğu için ruminantlarda büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. İngiltere'de çıkan şap salgınında 1967-1968 yılları arasında, yaklaşık 400 000 baş hayvan itlaf edilmiş, eradikasyon için yaklaşık 150 milyon sterlin, 2001 yılı şap hastalığı salgınında 2030 vaka bildirilmiş ve eradikasyon için 3 854 000 baş hayvan itlaf edilmiş olup, İngiltere ekonomisine verdiği zararının yaklaşık 29 milyar sterlin olduğu tahmin edilmektedir (Thompson ve ark 2002). Amerika'nın şap hastalığı eradikasyon programı 25 yıl sürmüş, bu süre içerisinde 109 000 baş evcil hayvanla 25 000 yabani ruminant itlaf edilmiştir. Hastalıkla mücadele için harcadığı para 500 milyon ABD dolarından fazladır. Türkiye'de 1999 yılında görülen şap hastalığı salgınındaki verileri kullanarak, Şentürk 2004 yılında yaptığı çalışmada şap hastalığının 2003 yılı için Türkiye ekonomisine finansal maliyetinin 73 trilyon TL civarında olduğu saptanmıştır (Şentürk 2006). Şap hastalığı karantina uygulamalarına ilgili olarak hayvan ve hayvansal ürün ihracatının yasaklanması da dikkate alındığında enfeksiyonun endemik olarak seyrettiği gelişmekte olan ülkelerde ekonomiye olan olumsuz etkisi çok daha fazla olmaktadır.

FMDV serotip A Nepal-84 ülkemizde ilk defa Eylül 2015 yılında Van ilinde görülmüş olup, genel aşı uygulamalarında FMDV serotip A Nepal-84 suşu içeren aşı kullanılmadığından genç ve duyarlı hayvanlarda, özellikle kuzu ve oğlaklarda yaygın olarak ani ölümler görülmüştür. Ülkemizde 2016 yılı Ocak-Ekim ayları arasında 641 faklı işletmede hastalık çıkışı yapılarak, aşılama ve karantina tedbirleri uygulanmış olup, Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü'ne gelen vaka bildirimlerinde 2016 yılının ikinci yarısından itibaren pozitif (Nepal-84) vakalar görülmemiştir. Bu durum aşı uygulamalarından olumlu sonuçların alındığına işaret etmektedir. Şap hastalığı salgınlarında klinik belirtiler oluşmadan şekillenen miyokarditis formuna ilişkin ölümlerde hastalığın erken teşhis edilebilmesi, hastalığa karşı tedbirlerin hızla alınarak, salgınların önüne geçilmesi ve kayıpların azaltılmasında oldukça önemlidir (Sobrino ve ark 1986). Bu nedenle yapılan çalışma hastalığın erken teşhisine katkı sağlamak amacıyla planlanmış ve önemli veriler elde edilmiştir.

Gerek ölü, gerekse agoni halinde getirilen olgulardan sadece 2'sinde diş etlerinde hafif şiddette erozyonlar dışında ağız boşluğunda ve ayaklarda hiçbir lezyonun belirlenememiş olması, diğer araştırıcılar (Lubroth 2002, Bayraktar 2014) tarafından FMD'nin diğer serotiplerinde kaydedildiği gibi, Serotip A Nepal-84 genotipinde de FMD'nın miyokarditis formuna ilişkin ölümlerin, klinik bulgular ve makroskobik lezyonlar (kalp hariç) şekillenmeden gerçekleştiğini ifade eden bulgulardır.

Bilindiği gibi FMD'nın miyokarditis formuna ilgili ölümlerde en karakteristik lezyon olan kalp kasında solgun alanlar ve nekrozun, olguların hepsinde görülmüş olması ölümlerin miyokarditis formuna ilişkin geliştiğine işaret etmektedir. Ayrıca olguların 20'sinde FMD'nin miyokarditis formuna özgü "kaplan postu görünümü" lezyonların da belirlenmiş olması, FMDV serotip A Nepal- 84 suşunda da, FMD 'nin diğer serotipleri ile benzer kalp lezyonlarının şekillendiğini ifade etmektedir. Makroskobik olarak epikartta soluk alanların yanı sıra endokartta geniş nekrotik alanlar görülen 3 olguda mikroskobik incelemelerde miyokarditis ile birlikte endokartta beyaz kas hastalığını ifade eden geniş solgun alanların görülmüş olması bu olgularda şap ve beyaz kas hastalığının birlikte seyrettiğini göstermektedir. Bu durum aynı zamanda beyaz kas hastalığında lezyonların daha ziyade endokarda yerleştiği, şap hastalığında ise miyokarda yerleştiği genel bilgisinin (Milli 2000, Çiftçi ve ark 2015) doğrulanması açısından önemli bulgulardır.

Çalışmada olgulara ait akciğerlerin, genel olarak değişen derecede hiperemik, volümünöz ve daha ağır, trake ve bronşlar içerisinde köpüklü bir sıvının gözlenmiş olması sol kalp yetersizliğini, karaciğerlerin genelde konjesyone, şişkin ve kenarlarının kütleşmesi, böbreklerin ise 28 olguda şişkin, koyu siyahımsı renkte ve böbreğin kesit yüzünde, kortekste daha belirgin bir konjesyon gibi makroskobik bulgular ise sağ kalp yetersizliğinin şekillendiğini göstermektedir. Akciğer, karaciğer ve böbrekteki bulgular hastalığa ilgili gelişen miyokarditis ve nekrozların hem sol ve hem de sağ ventrikülusta oluştuğunu işaret etmektedir.

Yapılan çalışmada kuzularda Şap Enstitüsü tarafından FMDV serotip A Nepal-84 şusu tespit edilmiş 30 adet kuzunun kalp dokusunda nonpurulent bir

miyokarditisi ifade eden hiperemi, hiyalin dejenersayonu, zenker nekrozu ve mononükleer hücre infiltrasyonlarının belirlenmiş olması ölümlerin akut seyirli bir şap hastalığına ilişkin gelişen miyokarditis sonucu olduğuna işaret etmektedir.

Araştırıcılar Gulbahar ve ark (2007), Bayraktar (2014), El-Amir ve ark (2014) Şap hastalığının akut formundan ölen hayvanlarda kalp kasında hiyalin dejenerasyonu ve nekroz ile birlikte lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinden oluşan lenfohistiositer miyokarditis gözlendiğini kaydetmişlerdir. Bu çalışmada da araştırıcıların kayıtları ile benzer şekilde olguların tamamında değişen derecede lenfohistiyositer miyokarditis tespit edilmiştir. Yine Gulbahar ve ark (2007) ve Aktas ve ark (2015) tarafından da bildirildiği gibi lenfohistiyositer miyokarditisin yanı sıra sınırlı da olsa nötrofil lökosit infiltrasyonunun da gözlenmiş olması ise akut bir yangısal reaksiyonla ilgili olarak değerlendirilmiştir.

Histopatolojik olarak akciğerlerde; 20 olguda gözlenen interalveoler kapiller damarlarda daha belirgin olmak üzere hiperemi, alveol ve bronşiollerde yaygın ödem, sol kalp yetersizliğine ilgili gelişen konjesyonu göstermektedir. Akciğerlerde 10 olguda interalveoler septal dokuda MNH infiltrasyonu ve kalınlaşmalar ise muhtemel viral bir enfeksiyonun başlangıç aşamasındaki intersitisyel pnömoniye işaret eden bulgulardır. El-Amir ve ark (2014) FMDV enfeksiyonu sonucu miyokarditis formundan ölen bufalolarda akciğerlerde interlobüler ve pulmoner ödem ile interalveoler kapillerlerde konjesyon gibi benzer bulgular görüldüğünü kaydetmişler ve bu lezyonların sol kalp yetersizliğiyle ilgili olabileceğini ifade etmişlerdir.

Karaciğerde sentrilobuler hiperemi ve sinuzoidlerde genişlemeler, hepatositlerde şişkinlik (4 olguda) ve yağlanma (26 olguda) yine miyokarditise ilgili gelişen sağ kalp yetmezliğinin ve yetmezlik sonucu oluşan konjesyonun neden olduğu hipoksinin bir göstergesidir.

Histopatolojik incelemelerde böbreklerde 28 olguda glomeruler ve intertubuler damarlarda belirgin hiperemi, Bowman boşluğunda proteince zengin bir sıvı, proximal tubul epitellerinde nekroz ve deskuamasyon, 2 olguda ise ayrıca

tubuluslarda dilatasyonlar ve lümenlerinde yer yer hiyalin kitleleri kalp yetmezliğine ilişkin gelişen dolaşım bozukluğu ve hipoksinin neden olduğu lezyonlardır.

Şap hastalığının miyokarditis formu perakut seyirli olduğundan genellikle makroskobik olarak vezikül oluşumlarına rastlanılmadığından nekropsilerde ağız boşluğu ve interdigital bölgelerden örnekler alınmamaktadır. Bu çalışmada iki olgunun ağız mukozasında görülen hafif dereceli erozyonlara ilgili alınan örneklerde Str. Spinozum hücrelerinde belirgin olarak gözlenen hidropik dejenerasyonlar vezikül oluşumunun başlangıcına işaret eden önemli bir bulgu niteliğindedir. Buradan viremi döneminde kalp kasında oluşan lezyonlar ölüme neden oluyorsa da, virüsün affinite gösterdiği diğer dokularda da lezyon oluşumunun başladığı anlaşılmaktadır. Bu bulgular şap hastalığının histopatolojik teşhisinde miyokarditis bulgularına önemli derecede destek sağlayacak bulgulardır. Hatta bu bilgileri doğrulayacak araştırmaların yapılmasına da ihtiyaç vardır. Böylece miyokarditis formuna ilgili ölümlerde her ne kadar makroskobik düzeyde vezikül veya erozyon oluşumu gözlenmiyorsa da gerek ağız boşluğundan ve gerekse interdigital bölgeden de örnekler alınmalıdır.

Patchimasiri ve Rodtian (2016) yaptıkları çalışmada dil ve interdigital deri bölgelerinden özellikle eroziv ve nekrotik lezyonların olduğu bölgelerde FMDV Serotip O'nun belirlenmesinde IHC yöntemini kullanmışlar ve bu yöntemin spesifik ve hassas olduğu için erken teşhis amaçlı alternatif tanıda kullanabileceğini belirtmişlerdir. Yine Gulbahar ve ark (2007) kuzularda yaptıkları bir çalışmada kalp dokusundan alınan örneklerde FMDV O serotip pozitif antijenleri MNH ve miyositlerde IHC yöntemi ile tespit ettiklerini kaydetmişlerdir.

Yapılan çalışmada FMDV Serotip A Nepal-84 şusu ile enfekte 30 adet kuzunun kalp dokusundan alınan örneklerin tamamın, IHC yöntem ile antijen pozitif olarak belirlenmiş olması, diğer araştırıcıların (Gulbahar ve ark 2007, Patchimasiri ve Rodtian 2016) önerdiği gibi FMD salgınlarında erken teşhis ve hızlı tedbir alınması amaçlı olarak IHC yönteminin kullanılabileceğini destekleyen bulgulardır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Şap hastalığı ruminantlarda neden olduğu ciddi verim kayıplarının yanı sıra hastalıkla mücadelede ülkeler için çok büyük ekonomik maliyetlere neden olmaktadır. Hastalık çıkışlarında teşhisin hızlı yapılması ve önleyici tedbirlerin hemen alınabilmesi, salgınların önüne geçilmesi ve kayıpların azaltılmasında son derece etkilidir. Şap hastalığı salgınlarında çoğu zaman ilk belirti olarak şekillenen miyokarditis formuna ilişkin ölümler hastalığın en kısa sürede teşhis edilebileceği olgulardır. Bu maksatla FMDV Serotip A Nepal -84 şusu ile enfekte 30 adet kuzuda yapılan bu çalışmada, şap hastalığına işaret eden makroskobik ve histopatolojik bulguların yanısıra, kalp dokusundan alınan örneklerde, immünohistokimyasal yöntem ile olguların tamamında antijen pozitifliğin belirlenmiş olması immünohistokimyasal yöntemin teşhiste güvenilir bir metod olduğunu göstermektedir.

İmmünohistokimyasal yöntemin iki günde sonuçlandığı da dikkate alındığında, şap hastalığının erken teşhisinde immünohistokimyasal yöntemin tercih edilebileceğini ve böylece hızlı bir şekilde alınacak tedbirlerle, kayıpların azaltılmasında, hastalıkla mücadelede ve hatta kaynağında yok edilmesine önemli katkı sağlayacağı kanısına varılmıştır.

6.KAYNAKLAR

Aftosa F, 2007. Foot and mouth disease. The center for Food Security & Public Health.475-99.

Aktas MS, Ozkanlar Y, Oruc E, Sozdutmaz I, Kirbas A, 2015. Myocarditis associated with foot-and-mouth disease in suckling calves. Veterinarski Arhiv, 85, 3, 273-82.

Alexandersen S, Mowat N, 2005. Foot-and-mouth disease: host range and pathogenesis. In: Foot-and-Mouth Disease Virus. Eds: Springer, p. 9-42.

Alexandersen S, Zhang Z, Donaldson A, Garland A, 2003. The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. Journal of comparative pathology, 129, 1-36.

Arzt J, Juleff N, Zhang Z, Rodriguez L, 2011. The Pathogenesis of Foot and Mouth Disease I: Viral Pathways in Cattle. Transboundary and emerging diseases, 58, 4, 291-304.

Arzt J, Pacheco JM, Rodriguez LL, 2010. The Early Pathogenesis of Foot-and-Mouth Disease in Cattle After Aerosol Inoculation Identification of the Nasopharynx as the Primary Site of Infection. Veterinary Pathology Online, 47, 6, 1048-63.

Arzt J, Pacheco JM, Smoliga GR, Tucker MT, Bishop E, Pauszek SJ, Hartwig EJ, De Los Santos T, Rodriguez LL, 2014. Foot-and-mouth disease virus virulence in cattle is co-determined by viral replication dynamics and route of infection. Virology, 452, 12-22.

Barnett P, Cox S, 1999. The role of small ruminants in the epidemiology and transmission of foot-and-mouth disease. The Veterinary Journal, 158, 1, 6-13.

Batmaz H, 2010. Viral Hastalıklar. In: Sığırların İç Hastalıkları. Eds. Bursa: Özsan Mat. San. ve Tic. Ltd. , p. 305.

Bayraktar B, 2014. Kuzu ve oğlaklardaki miyokardiyal hasarın belirlenmesinde kardiyak troponinlerin etkinliğinin araştırılması.Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Brown C, Piccone M, Mason P, McKenna T, Grubman M, 1996. Pathogenesis of wild-type and leaderless foot-and-mouth disease virus in cattle. Journal of Virology, 70, 8, 5638-41.

Brown CC, Baker DC, Barker IK, 2007. Alimentary System. In: Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Eds: Maxie MG, 5. Philadelphia, U.S.A: Saunders Elsevier Publishers, p. 135–7.

Brown CC, Meyer RF, Olander HJ, House C, Mebus C, 1992. A pathogenesis study of foot-and-mouth disease in cattle, using in situ hybridization. Canadian Journal of Veterinary Research, 56, 3, 189.

Burgu İ, Akça Y, 2004. Özel Viroloji Ders Notları, Ankara, A.Ü. Vet. Fak. A.Ü. Basımevi,

Callis JJ, Gregg DA, 1992. Foot-and-Mouth Disease. In: Veterinary Diagnostic Virology. Eds: E.C, W. P. H. Missouri, U.S.A.: Mosby Year Book, p. 100-3.

Çiftçi MK, Ortatatlı M, Erer H, Hatipoğlu F, Özdemir Ö, 2015. Veteriner Sistemik Patoloji 1, Konya, SÜ Basımevi, p. 5-8.

Dekker A, Nielen M, Molendijk M, Kroonenberg F. Foot-and-mouth disease airborne transmission prediction model: data and model considerations. European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease. Research Group of the Standing Technical Committee, Kibbutz Ma'ale Hachamisha (Israel), 2-6 Sep 1996.

Dinter Z, Morein B, 1990. Virus infections of ruminants, Elsevier Science Publishers BV, p. 506-8.

Donaldson A, Gibson C, Oliver R, Hamblin C, Kitching R, 1987. Infection of cattle by airborne foot-and-mouth disease virus: minimal doses with O1 and SAT 2 strains. Research in veterinary science, 43, 3, 339-46.

Dukpa K, Robertson ID, Edwards JR, Ellis TM, 2011. A retrospective study on the epidemiology of foot-and-mouth disease in Bhutan. Tropical animal health and production, 43, 2, 495-502.

El-Amir YO, Hussein HA, Sayed MM, Aamer AA, 2014. Clinical, Biochemical and Pathological Findings in Buffaloes with Foot-and-Mouth Disease. Journal of Veterinary Advances, 4, 9, 668-76.

Fenner F, Bachmann P, Gibbs E, Murphy F, Studdert M, White D, 1987. Veterinary Virology, California, Academic Press Inc, p.55.

Grubman MJ, Baxt B, 2004. Foot-and-mouth disease. Clinical microbiology reviews, 17, 2, 465-93.

Gulbahar M, Davis W, Guvenc T, Yarim M, Parlak U, Kabak Y, 2007. Myocarditis associated with foot-and-mouth disease virus type O in lambs. Veterinary pathology, 44, 5, 589-99.

Gül Y, 2006. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Gevis Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. Eds. Malatya, Medisan Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Sti, p. 157.

Gürhan S, 1989. Şap hastalığının epidemiyolojisi. Veteriner Hekimler Dergisi, p. 99 -106.

Hughes GJ, Mioulet V, Haydon DT, Kitching RP, Donaldson AI, Woolhouse ME, 2002. Serial passage of foot-and-mouth disease virus in sheep reveals declining levels of viraemia over time. Journal of General Virology, 83, 8, 1907-14.

İssi M, Kandemir FM, Başbuğ O, Gül Y, Özdemir N, 2010. Şap Hastalıklı Besi Sığırlarında Salya ve Eritrosit Arginaz Aktiviteleri. YYU Veteriner Fakultesi Dergisi. 21, 2, 91 - 93.

Kitching R, 2002. Clinical variation in foot and mouth disease: cattle. Revue scientifique et technique-Office international des epizooties, 21, 3, 499-502.

Kitching R, Alexandersen S, 2002. Clinical variation in foot and mouth disease: pigs. Revue scientifique et technique-Office international des épizooties, 21, 3, 513-16.

Kitching R, Hughes G, 2002. Clinical variation in foot and mouth disease: sheep and goats. Revue Scientifique Et Technique-Office International Des Epizooties, 21, 3, 505-10.

Knowles N, Samuel A, 2003. Molecular epidemiology of foot-and-mouth disease virus. Virus research, 91, 1, 65-80.

Liebler-Tenorio EM, Pabst R, 2006. Malt structure and function in farm animals. Veterinary research, 37, 3, 257-80.

Lubroth J, 2002. Foot-and-mouth disease: a review for the practitioner. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 18, 3, 475-99.

Mann JA, Sellers RF, 1990. Foot-and-Mouth Disease Virus. In: Virus Infections of Ruminants. Eds: Z. D, B. M. New York, U.S.A: Elsevier Science Publishers B.V., p. 503-12.

Milli Ü, 2000. Sindirim Sistemi. In: Veteriner Patoloji. Eds: Milli Ü, R H. Ankara: Medipres Matbaacılık, p. 1-239.

Monaghan P, Gold S, Simpson J, Zhang Z, Weinreb PH, Violette SM, Alexandersen S, Jackson T, 2005. The αvβ6 integrin receptor for foot-and-mouth disease virus is expressed constitutively on the epithelial cells targeted in cattle. Journal of General Virology, 86, 10, 2769-80.

Murphy F, Gibbs E, Horzinek M, Studdert M, 1999. Veterinary Virology, California, San Diego, p. 521-27.

Patchimasiri T, Rodtian P, 2016. Using of Immunohistochemistry Technique for Detection of Foot and Mouth Disease Virus (FMDV) Type O in Cattle Tissues. Thai-NIAH eJournal, 11, 2, 40-58.

Radostits OM, 1994. Veterinary Medicine, London, W.B. Saunders, p. 965-74.

Saraiva V, 2004. Foot and Mouth Disease in the Americas: Epidemiology and Ecologic Changes Affecting Distribution. Annals of the New York Academy of Sciences, 1026, 1, 73-78.

Sobrino F, Palma EL, Beck E, Davila M, De La Torre J, Negro P, Villanueva N, Ortin J, Domingo E, 1986. Fixation of mutations in the viral genome during an outbreak of foot-and-mouth disease: heterogeneity and rate variations. Gene, 50, 1, 149-59.

Steinhauer D, Holland J, 1987. Rapid evolution of RNA viruses. Annual Reviews in Microbiology, 41, 1, 409-31.

Şap Enstitüsü Müdürlüğü, 2017. Erişim tarihi, 15 Ocak 2017. Erişim adresi, http://vetkontrol.tarim.gov.tr/sap/Menu/39/Teshis

Şentürk B, 2006. Ekonomik Perspektiften Şap Hastalığı ve Kontrolü. Türk Veteriner Hekimleri Dergisi, 6, 3-4, 38-40.

Terpstra C, 1972. Pathogenesis of foot-and mouth disease in experimentally infected pigs. Bulletin.77,1,859-74.

Thompson D, Muriel P, Russell D, Osborne P, Bromley A, Rowland M, Creigh-Tyte S, Brown C, 2002. Economic costs of the foot and mouth disease outbreak in the United Kingdom in 2001. Revue scientifique et technique-Office international des epizooties, 21, 3, 675-85.

Tunca R, Sozmen M, Erdogan H, Citil M, Uzlu E, Ozen H, Gokçe E, 2008. Determination of cardiac troponin I in the blood and heart of calves with foot-and-mouth disease. Journal of veterinary diagnostic investigation, 20, 5, 598-605.

Windsor MA, Carr BV, Bankowski B, Gibson D, Reid E, Hamblin P, Gubbins S, Juleff N, Charleston B, 2011. Cattle remain immunocompetent during the acute phase of foot-and-mouth disease virus infection. Veterinary research, 42, 1, 108.

Woodbury E, Ilott M, Brown C, Salt J, 1995. Optimization of an in situ hybridization technique for the detection of foot-and-mouth disease virus in bovine tissues using the digoxigenin system. Journal of virological methods, 51, 1, 89-93.

7. EKLER

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DENEY HAYVANLARI
ÜRETİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ETİK KURULU (SÜVDAMEK) KARARLARI

Toplantı Tarihi	30.12.2016	Toplantı Sayısı	2016/12	Karar Sayısı	2016/118

SÜ Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kemal ÇİFTÇİ tarafından sunulan **"Şap hastalığı virüsü Serotip A Nepal 84(G-VII) suşu ile enfekte kuzularda gözlenen patolojik bulgular"** başlıklı Tez Projesi başvurusu değerlendirilmiştir.

Bu araştırmayla, doku örneklerinde üzerinde, serotip A Nepal-84 suşu enfeksiyonları sonucu ölen kuzularda oluşan patolojik lezyonların ortaya konulması ve Şap hastalığına neden olan Nepal -84 suşunun immunohistokimyasal yöntemle belirlenmesinin amaçlandığı ifade belirtilmektedir.

Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK) Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin araştırma etiği açısından "**Uygun olduğuna**" oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ Başkan (Katılmadı)	Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ Üye	Doç. Dr. Serdar İZMİRLİ Raportör Üye

Doç. Dr. Özlem DERİNBAY EKİCİ Üye	Gökhan KILIÇ Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi (Katılmadı)	Salih Zeki ALPTEKİN Sivil Üye

8. ÖZGEÇMİŞ

26.01.1969 yılında Konya İlinin Kulu İlçesine bağlı Yaraşlı Köyünde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Yaraşlı Köyünde tamamladı. Lise eğitimini Konya Gazi Lisesinde 1986 yılında tamamladı. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Kars Veteriner Fakültesini kazandı ve 1991 yılında başarı ile mezun oldu. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığına bağlı İl ve İlçe Müdürlüklerinde uzun yıllar Veteriner Hekim ve İlçe Müdürü olarak görev yaptı. 2013 yılından itibaren Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü Patoloji labaratuvarında görev yapmaktadır. Yüksek lisans öğrenimine 2015 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Patolojisi Anabilim dalında başladı.