

*A. Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi, İç Hastalıklar,
Bakteriyoloji Kursüleri*

ve

Prof. Dr. M. Pamukçu, Prof. Dr. Y. Altan, Prof. Dr. H. Başkaya

SİĞİR VEBASININ KLİNİK VE PATOLOJİK YÖNLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR*

Hüseyin K. Urman**,

H. Cahit Özcan***,

Mustafa Arda****

Namık Buharalılar*****

Fikret Tanzer*****

Clinical and pathological studies on rinderpest

Summary: A major epizootic of Rinderpest reappeared in 1969 covering the most parts of Turkey. The disease was eradicated by mass vaccination campaign with live cell culture rinderpest vaccine.

This study is based on the examination of 30 cattle and buffaloes naturally infected of rinderpest and 10 experimentally infected cattle. In addition, the effect of live rinderpest cell culture vaccine, and a field strain of virulent virus on primary calf kidney cell cultures was investigated.

The clinical findings and gross and microscopic lesions characteristic of Rinderpest were equally pronounced in cattle and buffaloes; but the severity of the clinical syndrom and lesions varied from case to case.

Although the incubation period in naturally infected animals could not be determined, it ranged from 4 to 6 days as determined by the first temperature of 39,5 C and more in the experimental animals. In the prodromal phase of the disease, there was bilateral copious nasal and ocular discharges starting with serous and continuing with seromucoid and mucopurulent exudate. Visible mucous membranes of the oral cavity were hyperemic and salivation was profused.

* Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumunun desteği ile gerçekleştirilebilmiştir (Proje No: VHAG - 98).

** A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Kursüsü Profesörü. Ankara-Türkiye

*** A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Kursüsü Profesörü. Ankara-Türkiye

**** A.Ü. Veteriner Fakültesi Bakterioloji Kursüsü Profesörü. Ankara-Türkiye

***** Veteriner İşleri Genel Md. Salgın Hastalıklar Şb. Md. Vet. Dr. Ankara-Türkiye

***** A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Kursüsü asistanı. Ankara-Türkiye

White-yellowish foci of necrosis and erosions were present inside the lips, under the surface of free part of the tongue and often on the hard palate. Yellowish cheesy pseudomembranes covering almost the entire oral mucosa including the whole surface of the tongue were usually found at the beginning of the epizootic.

Fever was accompanied by a marked leucopenia that persisted until death. Severe diarrhaca was a consistent clinical sign.

The Pathological features naturally and experimentally produced Rinderpest, conformes with the previously reported observations. However, it should be emphasised that the earliest and consistent lesions (necrosis and erosions) in the oral cavity were observed on the base of the tongue and pharyngeal mucosa which were covered with a cheesy mucous exudate and in some animals nothing else but these pathological changes were the only findings. This observation is in close agreement as described by Plowright (1964). A similar predilection site for erosions were observed at the ileo-caecal valve and its surrounding mucosa.

The most characteristic microscopical features were observed mainly in the tonsils, lymphoid tissues and in the malpighian layer of the stratified squamous epithelium of the oral cavity. Numerous intracytoplasmic eosinophilic inclusion bodies and syncytial cells predominantly in the tonsillary epithelium could be easily demonstrated already during the first rise of temperature. Intranuclear inclusions (thymus and tonsil) were observed only in four experimentally infected animals. Necrosis or depletion of lymphocytes in the tonsils thymus and cephalic lymphnodes varied in its extend. Depletion begins in the germinal centers and in many cases the whole cortical part was empty leaving only a reticulum mesh behind. Intracytoplasmic inclusions in histiocytes were occasionally observed.

In cultured calf kidney cells infected with virulent rinderpest virus and live rinderpest cell culture vaccine exhibited virus specific changes in form of eosinophilic cytoplasmic and later intranuclear inclusion bodies and multinucleated (syncytial) giant cells.

Özet: 1969-1972 yılları arasında Yurdumuzda görülen sığır vebası salgını sırasında, son olarak Devrekani (Kastamonu) bölgesinde çıkan hastalık fuayyesindeki 12 adet sığır ve manda dahil, toplam 30 doğal vak'a ile Etlik bakteriyoloji enstitüsünde 10 experimental vaka klinik ve patomorfolojik yönleriyle incelenmiştir. Doğal vakalarda hastalığın özelliği nedeniyle ancak itlaf hazırlıkları sırasında klinik muayene ve inceleme yapılabilmüş, çoğu vakalarda sürekli klinik seyir ve hematolojik tablonun tetkiki mümkün olamamıştır.

Hayvanlar buldukları hastalık devrelerine göre farklı semptomlar göstermişlerdir; Örneğin bazı hastalığın henüz başlangıcında ve ateşli döneminde, diğer bir kısmı ise terminal devresinde idi.

Hastalık yüksek ateş ile başlamakta ve ishalin devamı halinde normalin altına düşmektedir. Doğal vakalarda leucocyte sayısı 1 ml. de 4500-6200 arasına, eksperimental vakalarda ise 4000 e kadar düşen bir leucopenic tablosu göstermişlerdir.

Genel durumun bozulmuş olması yanında necrose ve erosion gibi ağız lezyonları bazı hastalarda kolayca seçilebilecek halde idi. Ishalli olanlarda gaita sulu pis kokulu çok kez kan ve müküs ihtiva ediyordu.

Nekropsi de hastalığın farklı klinik devrelerinde itlaf edilen hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Son olarak Devrekani (Kastamonu) de rastladığımız vakalar gerek klinik gerek patolojik yönüyle, hastalığın ilk görüldüğü Van bölgesindeki kadar şiddetli ve yaygın değildi. Ayrıca salgının uzun sürmesi sonucunda bazı subklinikal olayların da meydana gelmesine sebep olmuştur. Tetkik ettiğimiz olayların histopatolojisi yeksenak ve karakteristik idi. Hasta-

lığın özellikle prodromal devresinde müköz zarlarda çıplak gözle görülemeyecek kadar olan mikroskopik lezyonlarda hastalığın teşhisine yarayacak intracytoplasmic inklusionları ve syncytial hücreleri tesbit etmek mümkündür.

Hastalığın tefriki teşhisinde lympho-epithelial bir doku olan tonsillerin önemli bir yeri vardır. Kadavra açılmadan çıkarılabilecek tonsil ve retro-pharyngeal lenf düğümlerinin histolojik muayeneleriyle teşhise varmak mümkündür.

Deneyssel olarak patogen virus ile enfekte edilen duyar danalarda klinik, hematolojik ve nekropsi bulguları sığır vebasının karakteristik özelliklerini göstermiştir. Eksperimental vakaların dördünde cytoplasmic inclusionlar yanında intranuclear inclusion'larda mevcuttu. Hücre kültürü aşı virusu ve patogen veba virusu ile ayrı ayrı enfekte edilen dana böbrek doku kültüründe cytopathic effect 2 gün içinde meydana gelmiş ve sırayla cytoplasmic inclusionlar, syncytial hücreler ve intranuclear inclusion cisimcikleri teşekkül etmiştir.

Giriş

Sığır vebası 1969 yılı sonlarında doğu ve güney doğu sınırlarından yurdumuza girerek bu hastalığa karşı duyarlı olan sığır ve mandalar arasında oldukça yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olmuştur. İlk günlerde hayvan hareketlerinin kontrolündeki güçlük nedeniyle hastalık Anadolunun çeşitli bölgelerine sıçramış ve zaman zaman kendini şiddetle hissettirmiştir. Hücre kültürü aşısı ile yapılan kitle aşılaması sonucunda hastalık durdurulabilmiş ve son olarak 8/Haziran/1972 de Devrekani (Kastamonu) bölgesinde tesbit edilmiş, o tarihten bu yana veba ihbarı yapılmamıştır.

Sığır vebası özellikle sığır ve mandaların akut bulaşıcı bir hastalıktır. Başlangıçta yüksek ateş, ishal, sindirim kanalında eroziv lezyonlar ve lenfoid dokularda dejeneratif değişikliklerle karakterizedir. Ayrıca ateşin yükselmesine paralel olarak leucopenie meydana gelir. Sindirim sisteminde çok sıralı yassı epitellerin malpighi katında ve lymphoid dokularda görülen syncytial hücreler, intranuclear ve sitoplazmik inkluzyonlar sığır vebasının özelliklerindedir. (9, 11, 12, 17, 25) Benzeri değişiklikler doku kültürlerinde de meydana gelir (7, 16, 24, 26).

Sığır vebası etkeninin filtrabl bir virus olduğunu ilk ortaya koyanlar Nicolle ve Adil-Bey (1902) olmuştur. 1899 yılında Pendikte başlattıkları deneylerin sonuçlarını daha o yılın temmuzunda "L'Academie des sciences" da tebliğ etmişlerdir (14). Paramyxovirus grubundan olan etken in vivo ve in vitro olarak syncytial hücreler ve inkluzyon cisimcikleri meydana getirir. (12, 16, 25, 27) Benzeri değişiklikleri lapinize, avianize ve zayıflatılmış veba virusları da yapar (7).

Sığır vebasının epizootolojisi ve klinik-patolojik belirtileri üzerindeki bilgiler yıllar boyu çeşitli araştırmacılar tarafından yayınlanmıştır (9,

12, 13, 14, 21, 25) Ancak, sığır vebası, köpek gençlik hastalığı ve kızamık virusları arasındaki sıkı morfolojik ve antijenik benzerliklerin bulunuşu ile sığır vebası üzerindeki araştırmalar yeniden canlanmıştır (2, 27). Tüm paramyxoviruslar asidofilik sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri meydana getirirler, fakat bilindiği kadar yalnız sığır vebası, köpek gençlik hastalığı, kızamık ve parainfluenza'da ayrıca intranukleer cisimcikler de şekillenmektedir (16, 25, 27, 28). Sığır vebası virusunun meydana getirdiği inklüzyonların ultrastruktürleri tetkik edilmiş (23, 24) ve cisimcikleri immunofluoressan tekniğine göre boyamak mümkün olmuştur (26).

Doku kültüründe, veba virusunun inokülasyonundan 2 gün sonra cytopathic effect, syncytial dev hücreleri ve sitoplazmik inklüzyonlar ve ancak 3. cü günden sonra da intranukleer inklüzyonların meydana geldiği gözlenmiştir (16, 26).

Sığır vebasının klinik, hematolojik ve patolojik yönleri gerek doğal ve gerekse deneysel enfeksiyonlarda incelenmiş ve özellikle Thierry (25) (1956); Maurer ve ark. (13) (1956); Liess ve Plowright (12) (1964) ve Plowright (17) (1964) bu alanda yenilikler getirmişlerdir. Mamafih, hematolojik araştırmalar çok daha önce 1902 yılında Refik bey (20) tarafından etraflı olarak açıklanmıştır.

Doğal enfeksiyonun genellikle tonsil ve solunum yolu ile meydana geldiği kabul edilmekte ve ishal devresinde bulunan hastadan virusu izole etmek için tonsil ve akciğer dokularının lenf düğümlerinden ve dalaktan daha verimli olduğu ileri sürülmüştür (17). Sığır vebasının patojenezisi ile ilgili çalışmalar özellikle Doğu Afrikadaki Muguga araştırma enstitüsünde yapılmıştır (12, 17). Hastalığın klinik belirtileri ile viremi ve virusun atılma yolları arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Nasal veya subkutan yollarla enfekte edilen sığırlarda inkübasyon süresi 3-5 gün, temas ile enfeksiyonda ise 8-11 gün sürmüştür. Viremi hastalığın 4. cü gününde tesbit edilmiş ve genellikle 9. cü günde bu durum ortadan kalkmıştır. Virus, ateşten 2 gün önce burun akıntısında, ateşin 1. ci gününde idrarda ve ateşin 3. cü gününde ise dışkıda saptanabilmiştir. Aynı araştırmacıların klinik ve virolojik bulgularına göre, ağız lezyonlarının meydana çıkmasından 5-6 gün önce hastalar virusu burun akıntıları ile etrafa saçabilmektedirler.

Sığır vebası Asya ve Afrikanın muayyen bölgelerinde enzootik durumdadır. Son yıllarda Plowright tarafından geliştirilen zayıflatılmış doku kültürü sığır vebası aşısı (29) ile hastalık kontrol altına alınmağa çalışılmaktadır (6). Bu canlı aşı ile aşılanan hayvanların ömürleri boyunca bağışık kalabilecekleri ileri sürülmüştür (29). Ancak aşı-

lama anında hayvanın maternal antikorlardan yoksun bulunması gerekmektedir (19). Sığır vebası hücre kültürü aşısının hazırlanması, dayanıklılığı ve kullanılması konusunda ayrıntılı çalışmalar vardır (18, 19). Türkiye'de de hücre kültürü aşısı Plowright metoduna göre hazırlanmakta ve duyar danalarda bu aşı ile yapılan bağışıklık denemeleri başarılı sonuç vermektedir (8).

Bu çalışmamızın birinci bölümünde, (1) Türkiye'de son görülen sığır vebası olaylarının ve deneysel olarak enfekte edilen danalarda hastalığın klinik ve patolojik yönleri ile (2) virusun doku kültüründe meydana getirdiği değişiklikler araştırılmıştır.

Materyal ve Metot

I. Doğal hastalık olayları :

Bu araştırmada, kasım 1969 - Haziran 1972 tarihleri arasında yurdumuzda görülen sığır vebası epizootisi esnasında Van yöresi ile son fuayye Devrekani (Kastamonu) bölgesinde yaşları 1,5 aylıktan 8 yaşına kadar değişen 12 adet sığır ve manda dahil, toplam 30 doğal vak'a üzerinde çalışılmıştır. Van bölgesinden toplanabilen sınırlı, Devrekani'den ise 12 sığır ve mandanın (ölmüş ve bir kısmında hastalığın ateşli devresinde itlaf edilerek) nekropsileri yapılmıştır. Biran önce itlafı gereken doğal vakalarda imkan oranında, fakat daha çok deneysel enfeksiyon olaylarında hastaların klinik durumları uzunca bir süre yakından izlenebilmiştir.

II. Deneysel hastalık olayları :

Bu bölümde, Etlik Bakteriyoloji Enstitüsünde sığır vebası epruvasyonunda kullanılan 12-20 aylık 10 adet danadan yararlanılmıştır. Denemeye alınmadan önce danaların sığır vebası nötralizan antikorları taşıyıp taşımadıkları araştırılmış ve beden ısıları ile leucocyte sayımları deneyden önce ve sonra hergün muntazaman yapılmış ve kaydedilmiştir. Klinik muayenede oral, nasal ve vaginal mukozalar hiperemi, nekroz ve erozyon bakımından yakinen incelenmiştir. Epruve virus olarak 561 kulak no: lu dananın liyofilize virusunun 10^{-6} ve 10^{-3} oranındaki sulandırılmaları s.c yol ile kullanılmıştır.

III. Kontrol hayvanları :

Son fuayye de hastalık söndükten 25 gün sonra Devrekani ve Kastamonu bölge mezbahalarından toplanan 24 adet sığır ve mandaya

ait tonsil ve retropharyngeal lenf düğümlerinde histolojik muayeneler yapılmıştır. Ayrıca Ankara Et kombinasyonundan temin edilen sağlam 10 adet dana ve tosun başında benzeri bölgeler incelenmiştir.

IV. Sığır vebası hücre kültürü aşısı virüsü ve patojen sığır vebası virüsü ile enfekte edilmiş doku kültürlerinde mikroskopik inceleme :

Dana böbrek hücrelerinden primer doku kültürü hazırlanarak hücreler tüp içerisine konan dar uzun lameller üzerinde üretilmiştir. Hücreleri üretmede Earle besiyeri kullanılmıştır. Aşı suşu virüsünün sığır böbrek epitel hücrelerindeki % 50 infeksiyöz titresi $10^{-3,5}$ olarak tesbit edilmiştir ($10^{-3,5}$ DKID₅₀/0,1 ml.) Bağışıklık kontrolü ile ilgili deneysel inokülasyonlarda kullanılan patojen sığır vebası virüsünün orijini 561 No: lu liyofilize virus olup dana böbrek epitel hücrelerindeki infeksiyöz titresi $10^{-5,6}$ /0,1 ml. dir.

Doku kültürü üretme tüplerinden belirli zaman aralıklarıyla çıkarılan lameller Bouin eriyiğinde tesbit edilerek Heam. + Eosin ve Gimsa ile boyanmışlardır. Doğal ve deneysel enfeksiyon hastalık olaylarından ve kontrol hayvanlarından alınan doku parçaları % 10 nötral formalin ve zenker eriyiklerinde tesbit edildikten sonra hazırlanan parafin kesitleri Heam. + Eosin ve gerekli durumlarda özel boya metodları ile boyanmışlardır.

Sonuçlar

I. Doğal hastalık olayları :

Klinik bulgular : Hastalıktan şüpheli sığır ve mandalar öldürülmeden önce gereği kadar klinik bir muayeneden geçirilmişlerdir. Enfeksiyonun özelliği nedeniyle hastalık klinik muayenenin yapıldığı andan itlafına kadar gözlemlenmiş, hematolojik muayeneleri yapılabilen ve leucopenie gösteren hastalarda leucocyte sayıları 4500-6200 ml. arasında bulunmuştur. Herbiri hastalığın değişik bir devresinde bulunan vak'aların klinik muayenelerinde tesbit edilen semptomlar şöyledir: Genel bozukluklar yanında konjonktivalarda şiddetli hiperemi ile beden ısı 41 C. kadar çıkmakta ve 3-4 gün devam etmektedir. Ateşli devrenin yanısıra, sindirim sistemindeki lezyonlar meydana gelmektedir. Ağız lezyonları kutan mukozada hafif kabarıklık boz beyaz nekroz odakları halinde başlamakta ve bunların açılmasıyla kepek serpilmiş görünümde çevreleri düzensiz erozyonlar teşekkül etmektedir. Çoğunluk bu erozyonlar kirli sarımsı renkte bir membran ile örtülmüş olup, köpüklü bir salivasyona, (Resim 1) muayene için ağız açıldıkta

fena bir kokuya sebep olmaktadır. Başlangıçta seröz tipteki oküler ve nazal akıntı sonradan mükoid yada mükopurulent bir karakter almaktadır. Şiddetli ve adeta su gibi kıvamda ishal, hastaların çoğunda gözlenmiştir. Isının normalin altına düştüğü vakalar genellikle ölüm ile sonuçlanmaktadır. Beden ısısı normale düşen ve ishali düzelen hayvanın hastalığı atlatmış ve nekahat devresine geçmiş olduğu sayılabilir. Böyle durumlara az sayıda bazı hastalık fuayelerinde rastlanmıştır. Ağız mukozasında gözlediğimiz erozyonların predileksiyon yerleri diş etleri, özellikle alt dudakların iç yüzleri, damak, ağız papillaları ve ağız boşluğunun gerisinde bulunması nedeniyle ancak otopside görülebilen dilin arka üst ve farinks kısımlarıdır (Resim 2 ve 3).

Nekropsi bulguları: Lezyonların şiddeti ve lokalizasyonu, klinik devreye göre değişiklik göstermiştir. Ağız mukozası ile dilin arka üst ve farinks bölgelerindeki nekroz ve erozyonlar hastalığın teşhisine çok yardımcı olmakta, öyleki bazı vakalarda buradaki lezyonlar dışında hiç bir değişikliğe rastlanmamıştır. Retrofarengeal lenf düğümleri genellikle büyümüş ve ödematöz görünüşte idi. Tonsiller şişkin kesit yüzlerindeki kript kanallarının genişlemiş ve boz sarımsı bir madde ile dolu olduğu gözlenmiştir.

Bazı olaylarda, özellikle Van bölgesinde yaptığımız nekropsilerde, abomazus mukozası, ileo-cecal valvül bölgesi koyu kırmızı, ödematöz, mercimek yada nohut büyüklüğüne varan kenarları keskin hemorrajik erozyonları ihtiva ediyordu. Pis kokulu sulu ve bazan da kanlı bir içerikle dolu olan barsak mukozası koyu kırmızı görünüşte idi. Bunlar sindirim sisteminde en sık rastlanan lezyonlardır. Ayrıca dolgun olan safra kesesi ile sidik kesesi mukozalarında yer yer kanamalara da rastlanmıştır.

Mikroskopik bulgular: Hastalığın karakteristik histo-ve sitolojik lezyonlarına ağız boşluğunun, dilin ve tonsillerin çok sıralı epitel katlarında ve bez kanallarının epitelleri ile tonsil, lenf düğümleri ve dalağın lenfoid dokularında rastlanmıştır.

Ağız mukozasının çıplak göz ile farkedilemeyecek kadar küçük nekrotik odakları histolojik kesitlerde kolayca meydana çıkmaktadır. Bu lezyonlar ağız boşluğunu örten çok sıralı yassı epitellerin Malpighi katında gelişmeye başlamakta, intraepidermal olarak yayılmakta ve ancak sekonder bakteriyel bir enfeksiyonun araya girmesiyle bazal membranı aşmaktadır. Başlangıçta, odaklar halinde malpighi tabakasının spinozum hücrelerinde bazofili artmakta, uzantıları silinmekte, lezyon çevresinden kolayca ayırt edilebilen homogen bazofilik bir kitle halini almaktadır. Bu bazofilik odaklar daha sonra eozinofilik

bir karakter kazanmakta, çekirdeklerde pycnose ve rhexis oluşmakta ve coagulatif bir nekroza dönüşmektedir (Resim 4). Bu lezyon mukoza üzerinde çıplak göz ile seçilebilen boz beyaz nekroz odaklarının histiostroktürüdür. Bu nekroz odaklarının birbirleriyle kaynaşmaları ve üst tabakalarının ölümü ile erozyonlar meydana gelmektedir. Hastalığın başlangıcında epidermisteki bu bazofilik dezorganizasyon odaklarında ve bazal hücrelerin hemen yakınında, epitel hücreleri birbirleri ile kaynaşarak "çok çekirdekli syncytial dev hücrelerin" oluşumuna yol açarlar (Resim 5). Farinks bölgesinde müköz bezlerin kanal epitelinde de bu hücreler görülmüştür. Yukarda sözü edilen lezyonların çevrelerinde ve bazal membranın hemen üstündeki epitel hücrelerinin sitoplazmaları içinde polimorfik ve asidofilik inclusion cisimciklerine çok kez rastlanmıştır.

Tonsillerin krypt kanallarını döşeyen epitel tabakasında çok çekirdekli syncytial hücre formasyonları (Resim 6) ve intracytoplasmic acidophilic inclusion cisimcikleri (Resim 7) olayların hemen hemen tümünde tesbit edilebilmiştir (Bak Tablo III). Inclusionlar bir veya birden çok sayıda sitoplazmada bulunur; yuvarlak, oval veya düzensiz büyük kitleler halinde ve çekirdeğin bir kısmını kapsıyacak şekildedirler. Hastalığı atlatmış fakat itlaf edilmiş vakalarda inclusionlar kaybolmuş ve syncytial hücrelerin hayallerine ancak krypt kanallarında rastlanmıştır. Krypt kanalları, lumen içine sızan yangı hücreleri ve dökülmüş epitel hücreleri nedeniyle ileri derecede genişlemişlerdir. Tonsillerin lymphoid dokusundaki Infositlerde genellikle bir azalma ve bazı olaylarda germinal centrumların tamamen boşalmış olduğu gözlenmiştir; bazı olaylarda syncytial ve reticulum hücrelerinde cytoplasmic inclusionlar vardı.

Lenf düğümleri ve dalak: Hasta sığır ve mandaların özellikle retrofarengeal ve diğer lenf düğümlerinin lenf follekülleri tümünden yada kısmen lenfositlerden boşalmış ve geriye retiküler bir doku kalmıştı (Resim 8 ve 9). Lenf folleküllerindeki syncytial hücrelerin biçimleri, orijinini lamina epitelialisten alanlarına göre biraz değişik olup, bunlar daha yuvarlak ve çekirdekleri piknotikti. Dalak dokusundaki lezyonlar lenf düğümlerinden farklı değildi.

Sindirim sistemi: Abomazus, ince ve kalın barsaklarda, ancak bazı olaylarda krypt'leri döşeyen glandüler epitellerin sitoplazmalarında ve lenfoid folleküllerin retikulum hücrelerinde tipik eosinofilik inclusionlar görülmüştür.

II. Deneysel hastalık olayları :

Klinik bulgular : Sığır vebası virusuna karşı duyarlı 10-20 aylık yaşta 10 adet yerli dana ve düveye virulan sığır vebası virusundan 1 ml. deri altı olarak enjekte edilmiştir. 493, 569, 577, 598 (1. ci grup) ve 589, 591, 599 (2. ci grup) ile 475, 478, 484 (3. cü grup) olarak numaralanan bu hayvanların tümü, hafif yada şiddetli derecede hastalığın klinik belirtilerini göstermişler; 569 ve 577 numaralılar hastalığı atlatarak iyileşmişlerdir.

Genellikle, beden ısı virus inokülasyonundan 4-6 gün sonra yükselmiş ve 4 ila 8 gün devam etmiştir. Bu süre içerisinde sırasıyla iştahsızlık, göz ve vajen mukozalarında hiperemi, lakrimasyon, serö-müköz yada prulent göz ve burun akıntısı, ishal ve ayakta duramama hali dikkati çekmiştir. Ateşin devamı esnasında oral mukozada, diş etleri, damakta, papillalar üzerinde nekroz ve erozyonlar gösteren stomatitis şekillenmiş, sindirim sisteminin diğer bölümlerinde catarrhal'den haemorrhagic enteritise kadar değişebilen bir tablo gözlenmiştir.

Haematolojik inceleme : Virus inokülasyonundan 2 gün önce leucocyte sayımına başlanarak (Bu dönemde ortalama leucocyte sayısı 8.400 ml. olarak saptanmıştır.) hastalık süresince her gün aynı saatlerde leucocyte sayımı tekrarlanmış ve kesim gününe kadar sürdürülmüştür. Leucocyte sayısı beden ısısının yükselmesine paralel olarak süratle düşmüştür. Bu leucopeni döneminde en düşük leucocyte seviyesi 4.000 ml. olarak saptanmıştır. Fakat 577 no: lu düvede olduğu gibi, ateşin normale dönmesi ve hayvanın hastalığı atlatması ile leucocyte rejenerasyonunda süratli bir düzelleme dikkati çekmiştir. Örnek olarak hastalık sonucunda ölen (No: 493) ve iyileşen (No: 577) iki deney hayvanının beden ısıları ve leucocyte diyagramları Tablo I ve II de gösterilmiştir.

Deneysel olaylarda histopatolojik bulgular : Doğal enfeksiyon olaylarında gözlenen yangısel reaksiyonların ve dejeneratif değişikliklerin benzeri deneysel olaylarda da gözlenmiştir. Fakat, inokülasyondan 5 gün sonra beden ısı 40,7 C. a kadar yükselmesine paralel olarak leucopenie gösteren ve ateşin ikinci gününde öldürülen 599 no: lu danada ileo-caecal valvül bölgesi dışında makroskopik bir değişiklik tesbit edilememesine rağmen, tonsil epitellerinde intracytoplasmic ve thymusun retikulum hücrelerinde intracytoplasmic ve intranuclear inclusion cisimcikleri şekillenmişti. Hastalığın tüm sendromunu gösteren 591 no: lu dana inokülasyondan 10 gün sonra ölmüş ve ilk kez bu hayvanın tonsil epitellerinde intranuclear cisimcikler bulunmuştur.

III. Sığır vebası aşısı suşu (*Kabate 0*) ve patojen virus ile enfekte edilen doku kültürlerinde inceleme :

Primer dana böbrek kültürü, hazırlanmasından 4-5 gün sonra inoküle edilmiş ve mikroskopik yoklamalar ikinci günden başlanarak belirgin aralıklarla yapılmıştır. İkinci günde her iki virus için karakteristik cytopathic değişikliklerle birlikte intracytoplasmic asidofilik cisimcikler şekillenmeğe başlamış ve bunu syncytial multinukleer dev hücreleri izlemiştir (Resim 10). Bu hücrelerin önce sitoplazmalarında (Resim 11) ve daha sonra çekirdeklerinde (Resim 12) yuvarlak ve oval biçimde ve çevrelerinden bir hale ile ayrılan cisimcikler meydana gelmiştir. Boyanmış preparatlarda 3. cü günden itibaren belirgin bir hale gelen cytopathic değişiklikler 9. cu güne kadar lamel üzerindeki hücrelerin hemen hemen tamamının dökülmesiyle sonuçlanmıştır. Ancak bu devrede lamelin çevresinde ötede beride syncytial hücrelere tesadüf edilmiştir.

Tartışma

1969 yılı sonlarında Türkiye'ye doğu ve güney doğu sınırlarından giren ve 1972 yılı haziran ayına kadar Anadolunun çeşitli bölgelerinde yer yer patlamalar halinde devam eden sığır vebası doğal vakalarından ancak Van, Ankara ve Kastamonu'daki bazı hastalık olayları ile Etlik Bakteriyoloji Enstitüsünde epruvasyonda kullanılan deneysel danalar takip edilebilmiş ve bunların klinik gözlemi ile toplanan materyali araştırmamıza konu olmuştur.

Son yıllarda yoğun aşılama gayretlerine rağmen sığır vebası Asya ve Afrikada zaman zaman ortaya çıkmaktadır. Patojen virus suşları, duyar olan sığır ve manda populasyonlarında genellikle yüksek bir mortalite (% 90 kadar) ve morbiditeye neden olabilmektedir. Benzeri durum Türkiye'de de 1969 yılındaki veba salgınında görülmüştür. Diğer taraftan hastalığın enzootik olduğu bölgelerde, gerek aşılama ve gerekse doğal enfeksiyon sonucunda sığırların çoğunluğu hastalığa karşı bir bağışıklık kazanmaktadır. Bağışık analardan colostrum yolu ile alınan antikorlar, danaları ancak 5-8 ay hastalığa karşı koruyabildiğinden bu hayvanlar aktif olarak immunize edilinceye kadar virusa her zaman hedef olabilirler (3). Aynı araştırmacıya (4) göre, vebaya hassas bir anadan doğan bir günlük buzağı, gelişmiş bir sığır gibi lapinize sığır vebası virusuna karşı bağışıklık reaksiyonu gösterir.

Doğal enfeksiyon olaylarımızın tümünde hastalığın inkubasyon devresini tesbit tüm klinik seyriyi takip etmek mümkün olamamıştır.

Sığır ve mandalar aynı gün, hastalığın o anda bulunduğu farklı devrelerinde muayene edilmişler ve ancak topyekun bir değerlendirme ile hastalığı teşhis etmek, epizootolojinin de yardım ile güç olmamıştır. Hasta mandalardaki klinik tablo sığırdakilerden ayrılık göstermemiştir. Bununla beraber Mısırdaki yapılan dencysel bir araştırmada (22) mandaların virusa karşı nisbi bir direnç gösterdikleri ileri sürülmüştür.

Sığır vebasında klinik, hematolojik ve patolojik bulguların tümü birarada değerlendirildiği takdirde ancak kat'i bir teşhise gidilebilir. Tonsil ve farinks mukozası ile lenf düğümlerindeki lezyonlar veba için çok karakteristik olup bunların histopatolojik muayenesi ayrı bir önem taşır. Bu bulgular, duyar danalar üzerinde yapılacak virus inokülasyon deneyleri ile kontrol edilebilir. Ağustos 1970 yılında Halep civarında başlayan bir hastalıkta bir ahırda 318 baş sığırdan 240 tanesi hastalanarak 30 u ölmüş ve 167 side mecburi kesime tabi tutulmuştur (1). Yazara göre, sığır vebası hakkında kişisel bilgisine rağmen, klinik, patolojik bulgular ve bir nakil tecrübesi hastalığın kat'i teşhisi için yeterli olamamış ve ancak serolojik ve kültürel muayenelerden sonra "Sığır vebası" teşhisi konulabilmiştir; yazıdan anlaşıldığına göre histolojik bir muayene yapılmamıştır.

Sığır ve mandaların ağız mukozalarında necrose, ulcer veya erosion'lar görüldükte, yapılacak diferansiyel diagnozda sığır vebası, viral diarreha-mucosal hastalığı, Coryza gangrenosa bovum, papüller ve vesiküler hastalıkları göz önünde tutulmalıdır (11). Zayıf bir veba virusunun meydana getireceği hastalık tablosu yukarıda sıraladığımız hastalıklarla karıştırılabilir ve teşhis edilinceye kadar da vebanın yayılmasına sebep olur. Virus diarreha-mucosal hastalığının makropatolojisi ve akut seyrettiğinde kliniği sığır vebasına ziyade benzerlik gösterir. Klinik semptomları ateş, ishal, lakrimasyon, burun akıntısı, oral ve intestinal mukozalarda erozyonların bulunması şeklindedir (10, 11). Coryza gangrenosa bovum ise genellikle sporadik, nadiren epizootik bir durum gösterir (15). Bu hastalıkta da sindirim sisteminde ve nasal, paranasal boşluklarda erozyon ve fibrino-purulent exudatif bir yangı vardır. Fakat yukarıda sayılan hastalıkların hiç birinde bulunmayan non-purulent encephalitis ve panophtalmis ile arteriollerdeki nekrotizan vasculitis bu hastalığın özellikleridir.

Sığır vebasında, sindirim sistemi ile lenfoid dokulardaki mikroskopik değişikliklere ilk değinenler arasında Thiery (25) (1956), Plowright (16) (1963) ve kısmen Maurer (13) (1956) gibi araştırmacılar vardır. İlk kez Thiery (25) tarafından bildirilen syncytial hücreler ve cytoplasmic inclusionlar tefriki teşhiste önemli rol oynamaktadır. Doğal ve

deneysel hastalık olaylarından edindiğimiz sonuçlara göre, hastalığın patognomonik değişiklikleri olan syncytial hücre formasyonları, cytoplasmic ve intranukleer inclusion'lar ve lenfoid dokulardan lenfositlerin kısmen yada tamamen silinmesi, kaybolması lympho-epithelial bir doku olan tonsillerde hepsini birarada gözlemek olağandır. Bu değişiklikler nedeniyle, sığır vebasından şüpheli hayvanın aslında hayvan sağlık zabıtasına aykırı olan tüm nekropsisi yapılmadan fakat crişilmesi kolay olan tonsil, bucco-pharyngeal mukoza ve retropharyngeal veya perifer lenf düğümlerinden birini çıkarıp histopatolojik muayeneleri yapılarak teşhise gitmek mümkündür. Yukarda sıraladığımız lezyonların morfogenezi üzerinde bir araştırmaya rastlayamadık, fakat gözlemlerimize göre ateşli dönemde ve makrolezyonlar henüz belirmeden bunlar teşekkül etmekte ve şifa ile sonuçlanan olaylarda da rejenerasyon süratli olmaktadır. Hastalıkta ağız mukozasında toplu iğne ucu veya başı büyüklüğünde başlayan ve intraepidermal gelişen nekroz odaklarını çıplak göz ile her zaman seçmek mümkün değildir; fakat histolojik kesitlerde bunlar kolayca meydana çıkmakta, syncytial hücrelerle inclusionlara lezyonun bu gelişme devresinde daha sık rastlanmaktadır. Lenf düğümlerinde lenfositlerin tümü yada sadece bir kısmı ortadan silinmektedir. Kan tablosundaki leucopenic lenf folleküllerinin nekrozu sonu olsa gerektir. Lenf düğümlerinin bu tür lezyonlarına Coryza gangrenosa bovim'da rastlamadık.

Peyer plaklarında ve ileo-caecal valvül çevresindeki lenf folliküllerinde de lenf düğümlerindeki benzeri lezyonlar vardı. İleo-caecal valvül çevresindeki caecum mukozası sığır vebasını için muayenesi gereken önemli bölgelerdendir, çok defa sindirim sisteminin yalnız bu bölgesinde hemorrhagic lezyonlara rastlanmıştır. Histolojik bakıda bez epitellerinde, histiocyte'lerde cytoplasmic inclusionlar ve syncytial hücreler kolayca seçilebilir.

Doğal ve experimental hasta vakalarımızda gözlediğimiz klinik belirtilerle patolojik değişiklikleri burda tekrarlamaktan kaçınarak, eklemeyi gerekli bulduğumuz dildeki nekroz ve crozyonların lokalizasyonu üzerinde bir görüş birliğinin olmadığını belirtmek isteriz. Kanaatimize göre değişiklikler sırasıyla dilin arka üst ve farinks bölgesinde başlamakta ve bunu dilin ön alt kısmı takip etmektedir. Klinik yönden dilin arka bölgesinin muayenesi saha şartlarında güç olduğundan, hayvan canlı iken buraya fazla önem verilememektedir.

Sığır vebasının hematolojisi ilk kez Refik Bey (20) (1902) tarafından oldukça etraflı incelenmiştir. Ateşin yükselmesine paralel olarak meydana gelen leucopenic hastalığın özelliklerinden biridir. Experi-

mentel vakalarımızda hastalığın tüm seyri süresince yaptığımız hematolojik incelemelerin sonuçları diğer araştırmacıların bulgularıyla (13, 20, 21, 25) uyum göstermiştir.

Dana böbreği doku kültüründe sığır vebası aşısı suşu ve patojen virusun meydana getirdikleri cytopathic effect incelenmiştir. Doku kültüründe oluşan syncytial hücreler ve inclusionlar in vivo olarak şekillenen lezyonlara benzerlik göstermiştir. Inclusionlar tek ve syncytial hücreler de sıra ile meydana gelmektedir. Cytopathic effect inokülasyonun ikinci gününde başlamakta ve tüm hücrelerin nekrozuna kadar devam etmektedir. Inclusionların teşekkülü, biçim ve büyüklükleri ile doku kültürünün diğer özellikleri daha önce yayınlanan bulgulara (16, 24, 26) paralellik göstermiştir.

Teşekkür

Çalışmamızda işbirliği olanaklarını sağlayan Veteriner İşleri Genel Md. sayın Mustafa Durusoy ile Etlik Bakteriyoloji Enstitüsü Md. Bekir İyigören ve doku kültürünü yapan Müth. Ali Demir Yonguç'a, Van Vet. Md. Gündoğan Şener'e, Kastamonu Vet. Md. İsmet Güler ile Merkez Vet.i Çetin Yılmazkaya'ya ayrıca yardımlarını gördüğümüz Prof. Dr. Mehmet Alibaşoğlu ile Doç. Dr. Çetinkaya Şendil'e teşekkürü borç biliriz.

Literatür

- 1- **Bagdady, M., Manzelgy, M., Ilchmann und Liebisch, A.** (1971): *Die Rinderpest im Nahen Osten* 1970. Mhefte. fur Vet. Med. 26, 269-272.
- 2- **Breese, J., and De Boer, C J.** (1973): *Ferritin-tagged antibody cross-reaction among rinderpest, canine distemper, and measles viruses.* J. Gen. Virol., 20, 121-125.
- 3- **Brown, R. D.** (1958): *Rinderpest immunity in calves. I. The acquisition and persistence of maternally derived antibody.* J. Hyg., 56, 427-434.
- 4- **Brown, R. D.** (1958): *Rinderpest immunity in calves. II. Active immunization.* Ibid. 435-444.
- 5- **Buharalılar, N. and Okay, G.** (1972): *A report on the control of rinderpest in Turkey.* CENTO seminar. İstanbul-Pendik.
- 6- **De Tray, D. E.** (1970): *Joint campaign against rinderpest in Afrika.* Proc. 74 th annual meeting. U. S. Animal health Ass., 225-229.

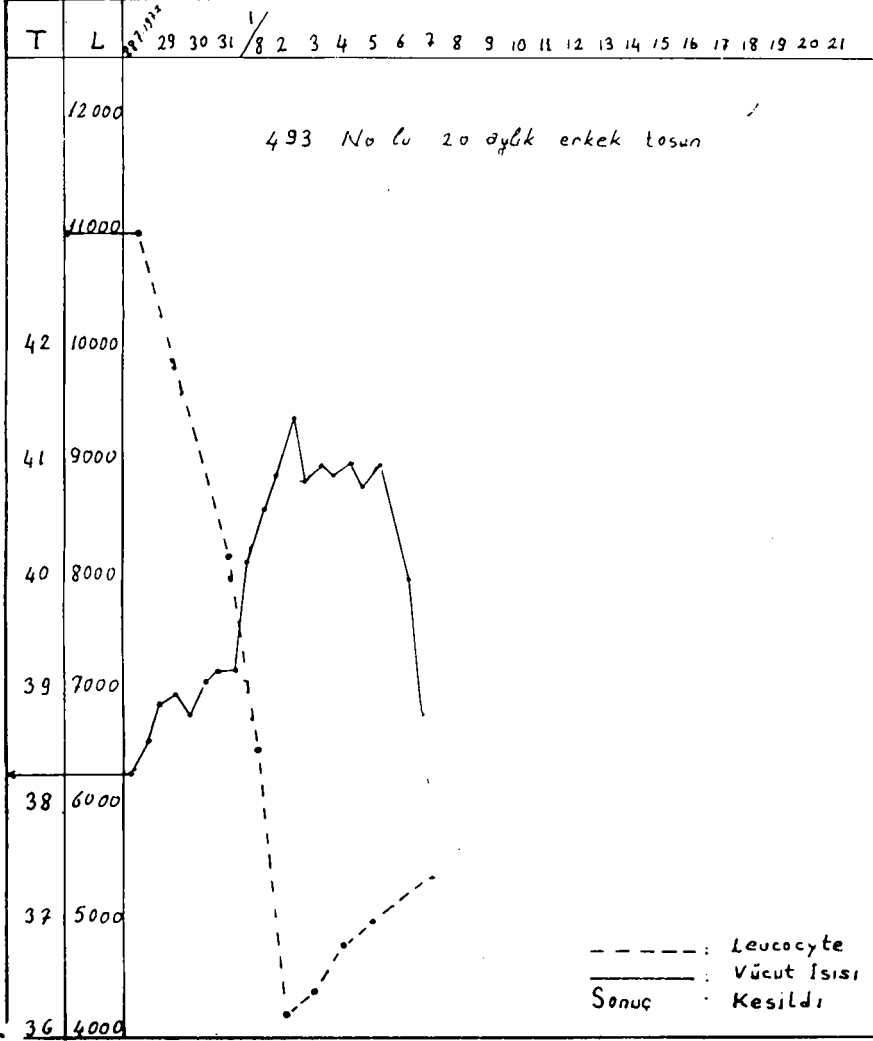
- 7- **İsogai, S.** (1964): *Pathogenicity of rinderpest virus, original and attenuated in various tissue culture.* Virology, 31, 417-432,
- 8- **İyigören, B., Ünlü, M., Kungeru, M., Yonguç, A. D. ve Girgin, H.** (1971): *Doku kültürü sığır vebası aşısının danalarda bağışıklık denemeleri.* Türk. Vet. Hek. Dern. derg. 41, 31-35.
- 9- **Jubb, K. V. F. and Kennedy, P. C.** (1970): *Pathology of domestic animals.* II. ed., vol. 2, 23-27. Academic press, New York,
- 10- **Kahrs, R. F.** (1971): *Differential diagnosis of bovine viral diarrhoea-mucosal disease.* J. A. V. M. A., 159, 1383-1386.
- 11- **Liess, B. und Bogel, K.** (1969): *Rinderpest, Virusdiarrhoe-Mucosal Disease, Bosartiges Katarrhalfieber - Differentialdiagnostische Möglichkeiten.* Dtsch. Tierarztl. Wschr., 76, 138-141,
- 12- **Liess, B. and Plowright, W.** (1964): *Studies on the pathogenesis of rinderpest in experimental cattle.* J. Hyg. Camb., 62, 81-100.
- 13- **Maurer, F. D., Jones, T. C., Easterday, B. and De Tray, D** (1956): *The pathology of rinderpest.* Proc. 92 nd. Ann. Meet. Amer. Vet. Med. Ass., 201-211,
- 14- **Nicolle, M. et Adil-Bey.** (1902): *Etudes sur la peste bovine. Experiences sur la filtration.* Ann. Inst. Pasteur. 16, 56-64.
- 15- **Pierson, R. E., Thake, D., McChesney, A. E., and Storz, J.** (1973): *An epizootic of malignant catarrhal fever in feedlot cattle.* J. A. V. M. A., 163, 349-350.
- 16- **Plowright, W.** (1963): *Rinderspest virus.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 101, 548-563.
- 17- **Plowright, W.** (1964): *Studies on the pathogenesis of rinderpest in experimental cattle.* J. Hyg. Camb., 62, 257-281.
- 18- **Plowright, W., Herniman, K. A. J. and Rampton, C. S.** (1971): *Studies on rinderpest culture vaccine.* IV. The stability of the reconstituted product. Res. Vet. Sci., 12, 40-46.
- 19- **Plowright, W.** (1972): *The production and use of rinderpest cell culture vaccine in developing countries.* World Anim. Rev., 1, 14-18.
- 20- **Refik-Bey.** (1902): *Modifications leucocytaires dans la peste bovine.* Ann. Inst. Pasteur. 16, 163-168.
- 21- **Scott, G. R.** (1967): *Diagnosis of rinderpest.* FAO Agricultural Studies No. 71,

- 22- **Singh, K. V., El Cicy, İ. F. Ata, F. A. and Baz, T. I.** (1967): *Response of Water buffaloes to experimental infection with rinderpest virus.* Cornell Vet., 57, 638-648.
- 23- **Tajima, M. und Ushijima, T.** (1971): *The pathogenesis of rinderpest in the lymphnodes of cattle.* Am. J. Path., 62, 221-228.
- 24- **Tajima, M., Motahashi, T., Kishi, S. and Nakamura, J.** (1971): *A comparative electron microscopic study on the morphogenesis of canine distemper and rinderpest viruses.* Jap. J. Vet. Sci., 33, 1-10.
- 25- **Thiery, G.** (1956): *Hematologie, histopathologie et histochemie de la pest bovine.* Rev. Elev., 9, 117-139.
- 26- **Ushijima, T., Tajima, M. and Kishi, S.** (1969): *Observations on cultured cells infected with rinderpest virus by means of fluorescent antibody technic.* Jap. J. Vet. Sci., 31, 43-49.
- 27- **Warren, J.** (1960): *The relationship of the viruses of measles, canine distemper, and rinderpest.* Advances Virus Res., 7, 27-60.
- 28- **Waterson, A. P.** (1965): *Measles virus.* Arch. ges. Virusforschung. 16, 57-80.
- 29- WHO/Tech. rep. series Nr. 444, 23-42. *Requirements for rinderpest cell culture vaccine (live) and rinderpest vaccine (live).*

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 30. 1. 1974 günü gelmiştir.

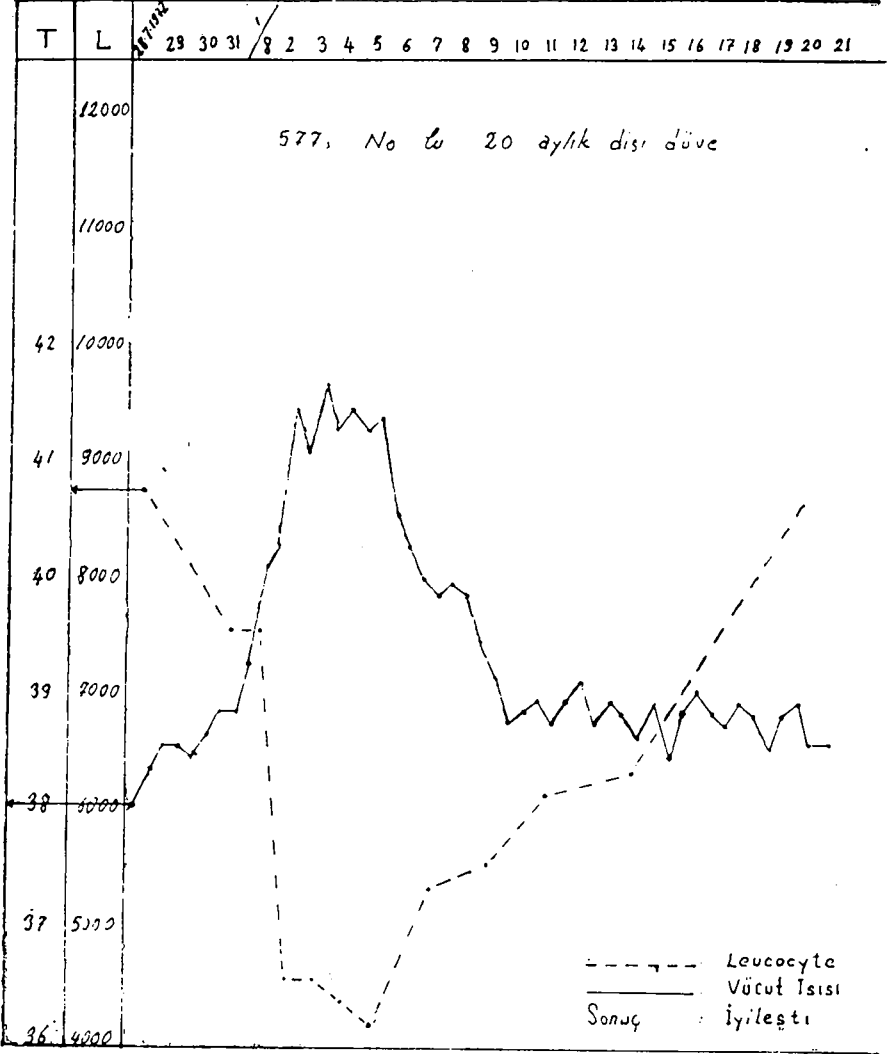
TABLO: I.

493 No: lu experimental sığır vebası vak'asında beden ısısının yükselmesine paralel olarak şekillenen leucopenic diagramı:



TABLO: II.

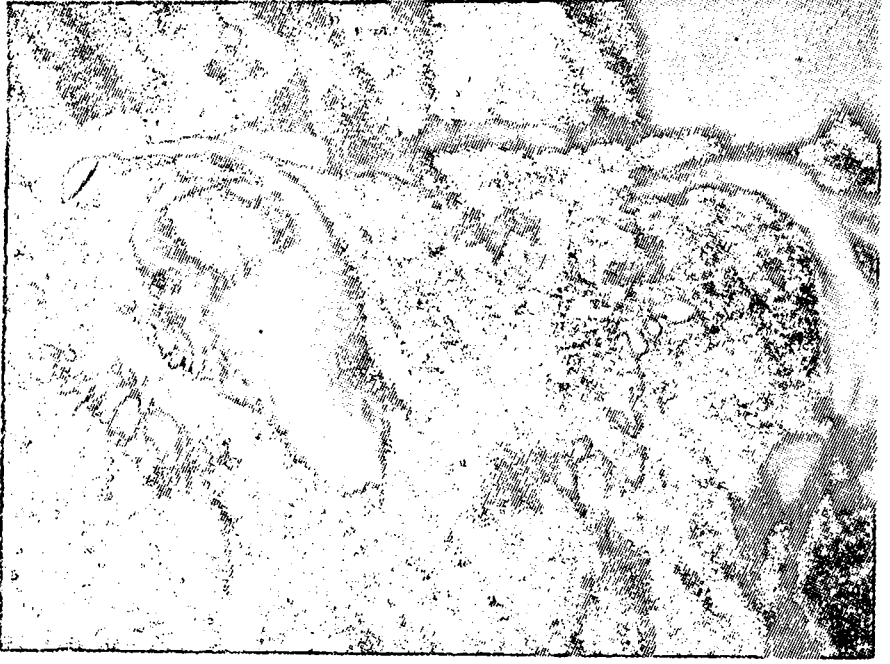
577 No: lu experimental sığır vebası vak'asında beden ısısının normale dönüşü ve hastalığın klinikman atlatılması ile leucocyte rejenerasyonundaki süratli düzelymeyi gösterir diyagram:



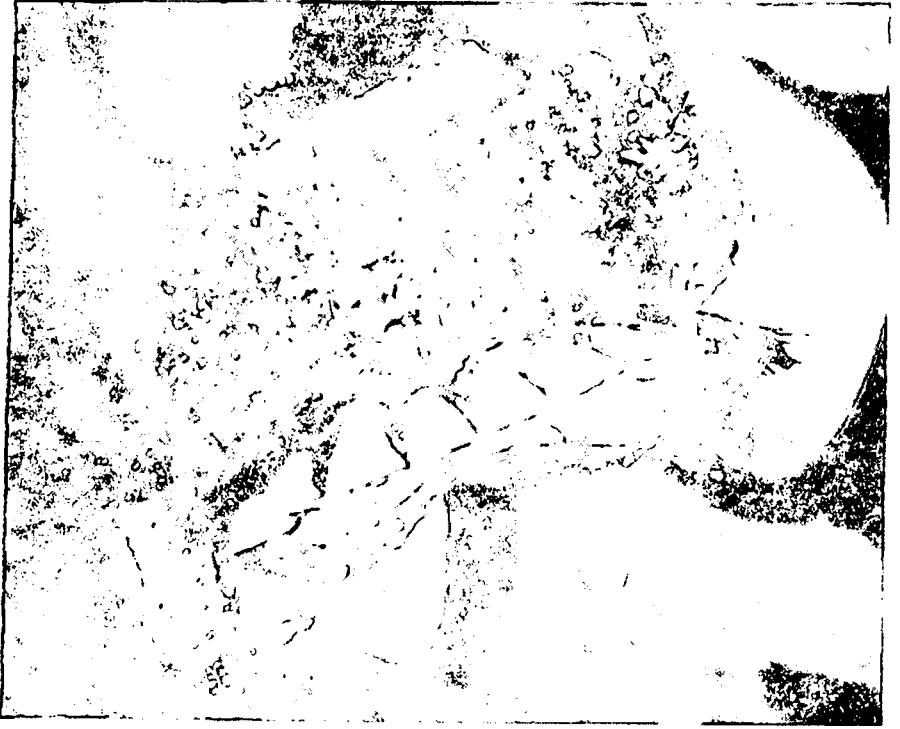
TABLO: III.

Kastamonu (Devrekani) bölgesinde çıkan sığır vebası salgınında nekropsileri yapılan 12 sığır ve mandanın histopatolojik muayene sonuçları:
(Özellikle tonsiller hastalığın karakteristik lezyonlarını taşımakla teşhiste önemli rol oynamaktadır)

DOKU	TONSİL epitel tabakası		DİL epitel tabakası		LENF DÜĞÜMÜ		
	Hayv. No:	Syncytial hücreler	Cytoplasmic inclusionlar	Syncytial hücreler	Cytoplasmic inclusionlar	Lenfositlerde necrose	Multinuclear hücreler
1	+	+	+	+	+	+	-
2	+	+	+	+	+	+	-
3	+	+	+	+	+	-	-
4	+	+	+	+	+	+	-
5	+	-	+	+	+	+	+
6	+	-	-	-	+	+	-
7	+	+	-	+	+	+	-
8	+	+	+	-	+	-	-
9	+	+	+	+	+	-	+
10	+	+	-	-	+	+	-
11	+	+	-	-	+	+	-
12	+	+	-	-	+	+	-



Resim : 1 Sığır vebalı bir Manda'da salivasyon ve purulent göz akıntısı.
Waterbuffalo with rinderpest. Note salivation and purulent lacrimal discharge.



Resim : 2 Doğal bir vak'ada alt dudak ve diş etinin mukozasında yaygın crezyon sahaları.
Areas of erosion in the mucosa of the lip and gum of naturally infected cow.



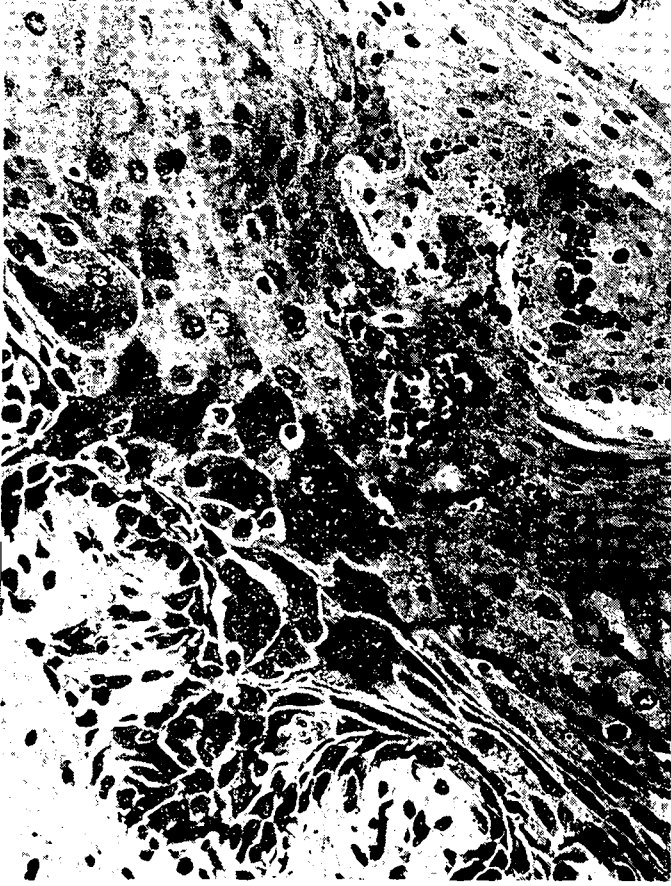
Resim : 3 Doğal bir vak'ada dilin alt yüzündeki mukoz ve erezyon sahaları.

Pist of ersion on the ventral surface of the tongue of the naturally infected cow.



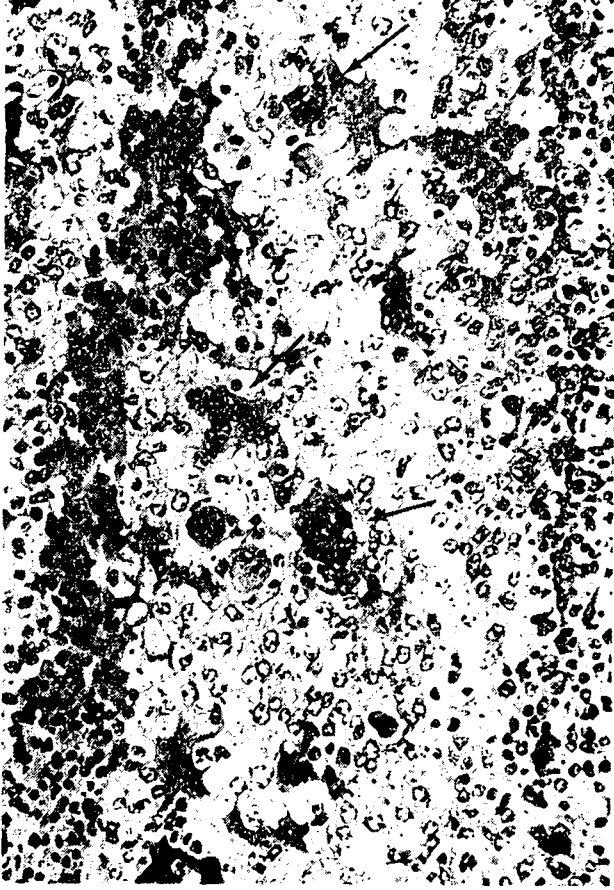
Resim. 4. Dilin epitel tabakasında fokal nekrozun başlangıç devresi ve multinuklear (syncytial) hücreler. HE. 80 X

Early stage of focal eosinophilic necrosis and formation of multinuclear (syncytial) cells.



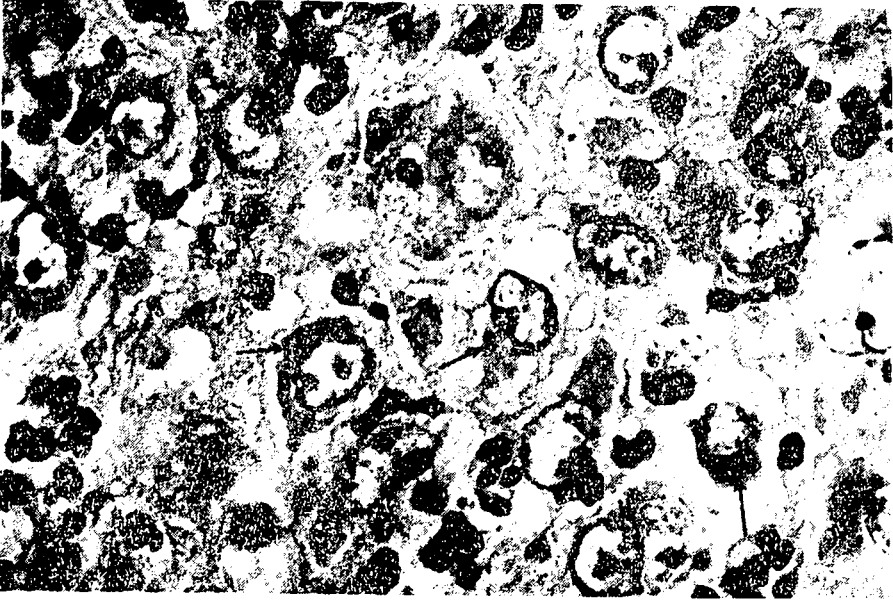
Resim. 5. Dil epitelinde bazal tabakanın hemen üst kısmında çok sayıda syncytial hücreler ve nekroz. HE. 80 X

Formation of multinucleated (syncytial) cells just above the basal layer of the tongue epithelium.



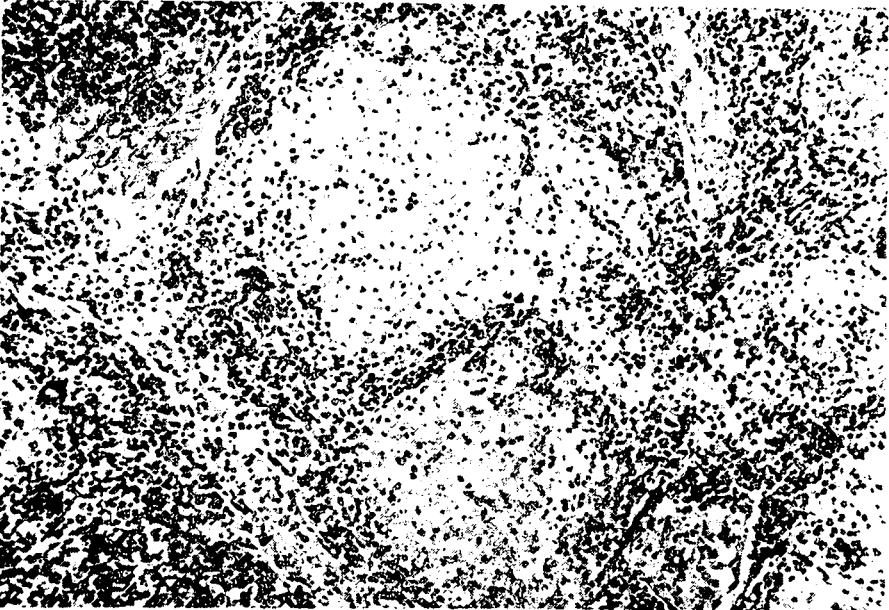
Resim. 6. Tonsil crypt epitelinde multinuklear (syncytial) dev hücreleri - oklarla işaretlenmiştir. HE. 80 X

Formation of syncytial cells in the tonsillar crypt epithelium.



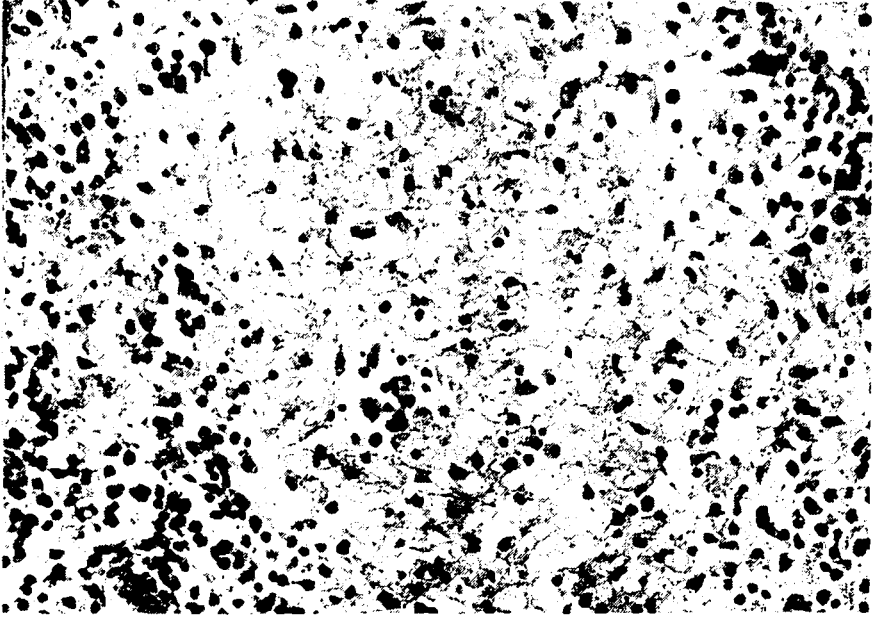
Resim. 7. Tonsil crypt epitellerinde intizamsız biçimde büyük eozinofilik intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri. HE. 320 X

Irregularly shaped large eosinophilic intracytoplasmic inclusion bodies in the tonsillar crypt epithelium.

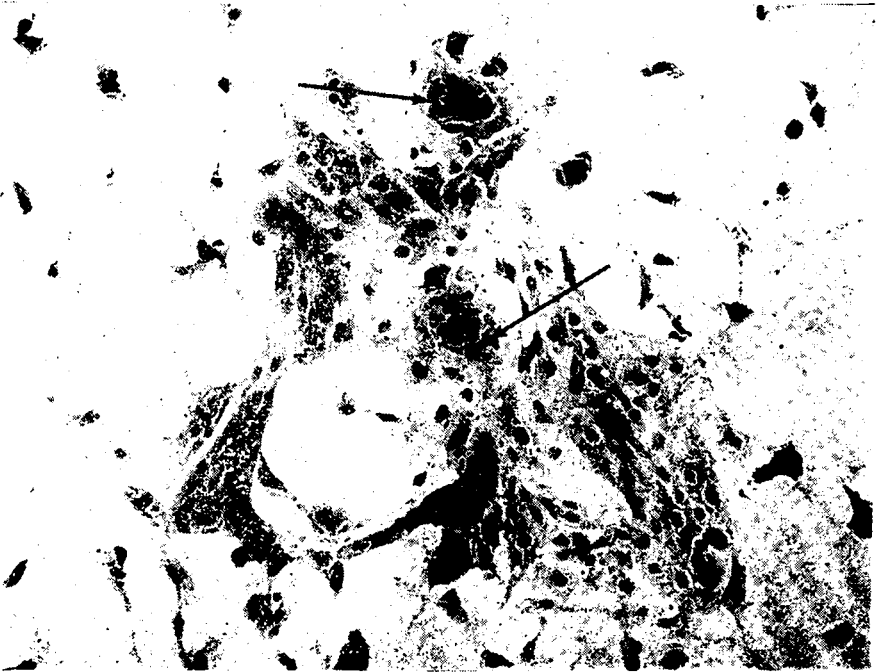


Resim. 8. Bir lenf düğümünde, germinal merkezlerde lenfositlerin silinmesi. HE. 32. X

Marked depletion of lymphocytes in the germinal centers of a lymph node.



Resim. 9. Lenfosit nekrozu sonucunda germinal merkezin boşalmış hali. HE. 80 X Lymphocyte depleted follicle remaining only a reticulum mesh.

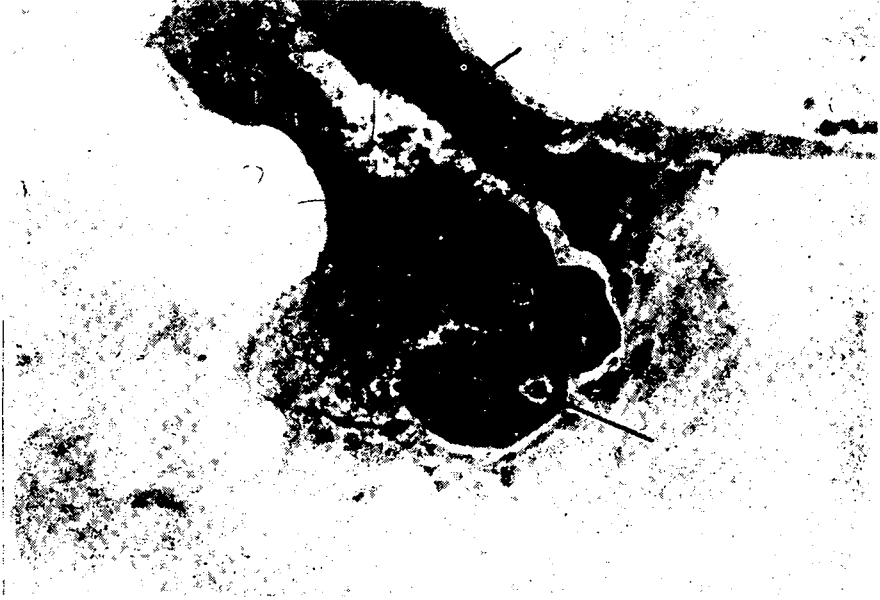


Resim. 10. İnokülyasyondan 5 gün sonra enfekte edilmiş hücre kültüründe cytopathic effect ve multinuklear (syncytial) dev hücreleri. Çekirdekler oklarla gösterilmiş intrasytoplazmik cisimciklerle sarılmıştır. HE. 80 X

Infected cultured cells 5 days after inoculation. Cytopathic effects and multinucleated (syncytial) giant cells containing large irregularly shaped eosinophilic cytoplasmic inclusions.



Resim. 11. Gayri muntazam şekilde sitoplazmik cisimciklerle sarılmış bir multinuklear (syncytial) dev hücresi (hücre kültürü). Cicimcikler oklarla işaretlenmiştir. HE. 250 X
A multinucleated giant cell with large irregularly shaped cytoplasmic inclusion (tissue culture).



Resim. 12. Büyük sitoplazmik bir inklüzyon eden multinuklear bir dev hücresi. Bu dev hücrenin çekirdeklerinde, çevrelerinde birer hale bulunan eozinofilik inklüzyon cisimcikleri (doku kültürü, inokülasyondan 6 gün sonra). HE. 320 X
A multinucleated giant cell with a large cytoplasmic inclusion. The nuclei contain small round eosinophilic bodies surrounded with clear halos (tissue culture 6 days postinoculation).