

Mastitis Olgularında Virusların Rolü

Gizem ALPAY* Kadir YEŞİLBAĞ

Geliş Tarihi: 26.06.2009

Kabul Tarihi: 09.07.2009

Özet: Bu derlemede özellikle sığır mastitis olgularının etiyolojisinde virusların rolleri irdelenmiştir. Viruslar sığır mastitis olgularında hem hazırlayıcı hem de primer etiyolojik ajan olarak rol oynayabilirler. Bovine herpesvirus 2, vaccinia virus, sığır çiçeği virusu, yalancı sığır çiçeği virusu, vesicular stomatitis virusu, şap hastalığı virusu ve bovine papillomavirus memede lezyon oluşturarak memenin doğal savunma mekanizmasını sekteye uğrattırır. Bovine herpesvirus 1, bovine viral diarrhoea virus, sığır immun yetmezlik virusu ve bovine leukemia virus enfeksiyonları ise immun yetmezliğe sebep olarak bakteriyel patojenlerin etkileriyle indirekt mastitis oluşumuna yol açabilirler. Yapılan deneysel çalışmalarda bovine herpesvirus 1, şap hastalığı virusu ve parainfluenza 3 viruslarının sığırlarda klinik mastitis oluşturabildiği, bovine herpes virus 4 gibi bazı virusların ise subklinik mastitise neden olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sığır, Mastitis, Virus.

The Roles of Viruses in Mastitis

Summary: In this review role of viruses especially in bovine mastitis is evaluated. Viruses may act as predisposing agent as well as primary aetiological agent in bovine mastitis cases. Bovine herpesvirus 2, vacciniavirus, cowpox, pseudocowpox, vesicular stomatitis, foot-and-mouth disease and bovine papilloma viruses can induce teat lesions that decrease the natural defence mechanisms of the udder. Bovine herpesvirus 1, bovine viral diarrhoea virus, bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus infections cause immunosuppression which may indirectly lead to mastitis by contrubuting the bacterial pathogenes. In experimental studies it has been shown that bovine herpesvirus 1, foot-and-mouth disease virus and parainfluenza 3 virus can cause clinical mastitis and some viruses such as bovine herpesvirus 4 may lead to subclinical mastitis in cattle.

Key Words: Cattle, Mastitis, Virus.

1. Giriş

Mastitis tüm dünyada süt sığırı işletmeleri için önemli bir problem olmakla birlikte her yıl tedavi giderleri ve üretim kaybindan kaynaklanan milyonlarca dolar zarara neden olmaktadır. Mastitis memenin bir veya birkaç bölümünün paranzim dokusunda gelişen yangısal reaksiyon olarak tanımlanır. Enfeksiyöz, travmatik ve toksik nedenlerden kaynaklanan mastitis olguları bireysel enfeksiyon şeklinde olabileceği gibi sürünün tamamı veya büyük bir kısmını da etkileyebilir. Mastitiste farklı fiziksel ve kimyasal

değişimlerle birlikte memenin glandular dokusunda patolojik değişiklikler de gözlenir. Ayrıca memede duyarlılık artışı, şişkinlik, süt morfolojisindeki değişiklikler ve süt veriminde azalma gibi klinik bulgular oluşturur. Sütteki en önemli değişiklikler; renk değişimi, pıhtı oluşumu ve aşırı miktarda lökosit içermesidir. Tedavi edilmeyen hayvanların durumu kötüleşebilir, hayvanlarda topallık ve hatta ölüm görülebilir³⁷.

Mastitis tanısı genellikle klinik bulgulara dayanılarak konulur. Birçok olguda meme bezlerinde şişkinlik, sıcaklık artışı, ağrı, sertleşme gibi bulgular görülse de, mastitis olgularının büyük

* Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Görükle-Bursa.

bir bölümü palpasyonla veya strip testleriyle tespit edilemez²⁷. Bu olgularda sütteki lökosit miktarının belirlenmesi gibi indirekt yöntemler kullanılabilir. Enfeksiyon varlığında oluşan değişiklikler aynı zamanda östrojen miktarı ile ilişkilendirilebilse de, lökosit sayısındaki artış genellikle doku hasarının bir göstergesidir²⁷.

Mastitis etiolojisinde bakteri, mikoplazma, mantar, maya ve klamidy gibi birçok etkenin bulunabileceği bilinmektedir. Enfeksiyonlara neden olan bu etkenlerin memeye yayılması mikroorganizmaların virulensi, etkene maruz kalma süresi, sıklığı ve etken miktarı ile yakından ilişkilidir. Bunların yanı sıra bazı faktörler meme dokusunun mastitise karşı duyarlılığının artmasına neden olarak enfeksiyonun ortaya çıkmasına yardımcı olabilir. Mastitis olguları üzerine mikroorganizmalarla birlikte hayvana ve çevreye ilişkin faktörlerin de etkileri vardır. Tablo I'de mastitis oluşumunda rol alan faktörler sınıflandırılmıştır.

Tablo I. Mastitis oluşumunda etkili olan faktörler*

Table I. Aetiological factors related to mastitis

Mikroorganizmalar	1. Bakteriler 2. Viruslar 3. Mikoplazmalar 4. Mantarlar	
Hayvana ait Faktörler	<i>A. Fizyolojik Faktörler</i>	<i>B. Mastitise duyarlılığı artıran anatomik faktörler</i>
	1. Yaş ve laktasyon durumu 2. Sağım özelliği ve sağım sayısı 3. Süt verimi 4. Irk	1. Memenin anatomik ve morfolojik özellikleri 2. Meme ve meme başı yaraları
Çevresel Faktörler	1. Mevsim ve hava koşulları 2. Ahır ve barınak tipi 3. Beslenme 4. Sağım ekipmanları	

*Yavru (2001)'den adapte edilmiştir.

Mastitise yol açan önemli etkenler olarak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *E.coli*, *S. zooepidemicus*, *S. faecalis*, *S. pyogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Histophilus somnus*, *S. pneumonia*, *Corynebacterium pyogenes*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Mycobacterium bovis*, *Nocardia asteroides* türleri ile birlikte bazı mantar enfeksiyonları (*Trichosporon spp.*, *Aspergillus fumigatus*, *A. Nidulans*) ve maya enfeksiyonları

da (*Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces spp.* ve *Torulopsis spp.*) sayılabilir²⁷.

Mastitise neden olan patojenler kontagiyöz ve çevresel olmak üzere iki gruba ayrılır. Kontagiyöz patojenler (spesifik olarak memeyi enfekte edenler); *S. agalactiae*, *S. aureus* ve mikoplazmaları içerir. Çevresel patojenler ise çoğunlukla koliform bakteriler (*E.coli*) ve streptokoklardan oluşmaktadır. Memenin enfeksiyonu genellikle etkenin meme kanalına girmesi sonucu oluşur ve sağım araçlarıyla bir hayvandan diğerine aktarabilirler.

Mastitise neden olan birçok etken bilinmesine karşın klinik mastitis olgularının yaklaşık üçte birinde hiçbir patojen tespit edilememektedir. Wellenberg ve ark.'nın³⁷ aktardığına göre Miltenburg ve arkadaşları²¹ 1045 klinik mastitis olgusunun % 28'ini patojenler yönünden negatif bulmuşlardır. Memede bazı patojenlerin düşük konsantrasyonda olması (*E.coli*) veya maya, mantar gibi kültüre edilmesi güç patojenlerin bulunması kültür negatif sonuçların bir nedeni olarak gösterilebilir. Ancak bu etkenler (maya, mantar) meme problemlerinde sık karşılaşılan patojenler olmadığı için kültür negatif sonuçların tamamını açıklayamayacağı kabul edilmektedir.

Yukarıda açıklandığı üzere bugüne kadar mastitis konusunda çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmış olmasına rağmen klinik mastitis olgularının %20-35'inde etioloji açıklanamamaktadır²⁷. Virolojik çalışmalar pahalı ekipmanlar gerektirmesi ve laktasyondaki ineklerin deneysel araştırmalarda kullanılmasından kaçınılması nedeniyle mastitis oluşumunda viral etioloji ile ilgili çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle virusların mastitis oluşumuna neden olan ve henüz açıklanamayan %25'lik etiolojik dilim içerisinde yer aldığı kabul edilir³⁷.

Virusların mastitis oluşturabileceğine ilişkin ilk fikirlerin 1939 yılında olduğu düşünülmektedir. Bu tarihte Broadhurst ve arkadaşları mastitisli bir ineğin sütünden ve kanından bir virus izole ettiklerini bildirmişlerdir. Bu virus 32 kez hücre kültürlerinde pasajlanarak çoğaltıldıktan sonra farelere enjekte edilmiş; yangı şekillenen lenf düğümlerinden ve meme bezlerinden tekrar izole edilebilmiştir³⁹. Daha sonraki dönemlerde de benzer nitelikte birçok çalışma yapılmıştır³⁷.

Viral mastitis; viral etkenlerle oluşan klinik, subklinik ve kronik mastitisler olarak tanımlanabilir. Ayrıca viruslar sekonder

patojenler için uygun ortamı oluşturarak da mastitis oluşumuna katılabilirler. Böyle bir sekonder enfeksiyon varlığı primer viral enfeksiyonun ağırlaşmasına sebep olabilir. Bunun sonucunda mastitise ek olarak ateş, iştahsızlık, depresyon gibi sistemik etkiler de görülebilir. Viral ajanlar lokal olarak meme kanalı yoluyla enfeksiyon başlatabileceği gibi primer sistemik enfeksiyon sonucunda da meme dokusu hücrelerini enfekte edebilirler. Böylece virusun süt aracılığıyla dış ortama yayılımı da mümkün olabilir²⁷. Bazı viral enfeksiyonlarda ise diğer klinik bulgular daha belirgin olduğu için mastitis belirtileri gözden kaçabilir.

Sığırlarda mastitise neden olan veya mastitis oluşumunda rol alan viral enfeksiyonlara örnek olarak; şap hastalığı, bovine herpesvirus 4 (BHV-4), bovine herpesvirus 2 (BHV-2), sığır çiçeği virusu, vaccinia virus, bovine viral diarrhoea virus (BVDV), veziküler stomatitis, bovine herpes virus 1 (IBR/IPV), bovine herpesvirus-3 (BHV-3), coryza gangrenosa bovinum (sığır korizası), bovine enterovirus, parainfluenza-3 (PI-3), ve sığır lökozu (BLV) sayılabilir. Küçük ruminantlarda ise maedi-visna ve caprine arthritis encefalitis viruslarının mastitis oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir³².

2. Viral Enfeksiyonların Meme Sağlığı Üzerine Etkileri

2.1. Viral enfeksiyonların direkt etkileri

Virusların meme dokusuna direkt etkileri yangısal reaksiyon oluşumu ile ilişkilidir. Virusların meme sağlığına direkt etkileri 2 başlıkta ele alınabilir.

a. Viral enfeksiyonlar ve klinik mastitis: Yapılan deneysel inokulasyonlarda BHV-1^{8,12,29} ve şap hastalığı virusunun⁶ klinik mastitisli ineklerin sütlerinde bulunduğu tespit edilmiştir. Bu etkenlerin lokal sıcaklık artışı, meme şişkinliği ve sütün pıhtılaşması gibi değişikliklerle klinik mastitis oluşturdukları gösterilmiştir³⁷.

b. Viral enfeksiyonlar ve subklinik mastitis: Subklinik mastitis süt veriminde azalma ve somatik hücre sayısında artışa sebep olarak önemli ekonomik kayıplar yaratabilir. Doğal bağışıklık bakteriyel meme enfeksiyonlarının erken savhasında predominant savunmayı oluşturur. Bu savhada kandan meme dokusuna kemotaksisle nötrofil göçü çevresel etiyolojik mastitise karşı en önemli savunma mekanizmasıdır. Sitotoksik uyarıma bağlı olarak enfekte

hücreleri elemine edebilmek için makrofajlar aktive olur. Gelişen bu savunma mekanizması sonucunda somatik hücre sayısında artış görülür. Yapılan çalışmalarda meme içi ve intranasal BHV-4 inokulasyonlarında subklinik mastitis olduğu görülmüştür. Ayrıca subklinik mastitisli ineklerin meme dokularında BLV varlığı da gösterilmiştir⁴¹.

2.2. Viral enfeksiyonların mastitisteki indirekt etkileri

Bariyer olarak görev alan meme ucu ve ductus papillarisin hasarı veya gelişen immunosupresyon mastitise karşı duyarlılığı artırır. Bakteriyel enfeksiyonlar bu durumu daha da şiddetlendirebilir. Bovine mamillitis virus, vaccinia virus, cowpox virus gibi bazı viruslar lokal dermatitise ve genellikle meme kanalında ülserasyona sebep olarak meme kanalının ve meme dokusunun sekonder enfeksiyonlarına yol açarlar²⁷.

Meme ucu lezyonları: Bovine mamillitis virus (BHV-2), vaccinia virus, inek çiçeği virusu, pseudocowpox (yalancı meme çiçeği), vesiküler stomatitis virusu ve şap hastalığı viruslarının oluşturdukları ülserasyonlara bağlı olarak meme bezlerinde ve sinus laktiferus da sekonder bakteriyel enfeksiyonlara sebep olabilir^{36,37}.

İmmunosupresyon: Bazı viruslar meme başı hasarına ek olarak immunosupresyon yaparak da mastitis oluşumuna sebep olabilirler³⁴. BVDV, BHV-1, BLV ve BIV enfeksiyonları bu kapsamda sayılabilir.

3. Sığır Mastitisinin Etiyolojisinde Rol Oynayan Viral Etkenler

3.1. BHV-1 (Bovine herpesvirus 1)

Dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen IBR/IPV enfeksiyonu *Herpesviridae* ailesinin *Alfaherpesvirinae* alt ailesinde yer alan Bovine Herpes virus tip 1 (BHV-1) tarafından meydana getirilmektedir. Türkiye'deki süt sığırı işletmelerinde BHV-1 seroprevalansı %17-%60 arasında değişmektedir^{1,40}. Enfekte hayvanların burun, göz ve salya akıntıları, gaita, sperma, vaginal akıntı ve süt gibi birçok sekret ve ekstretleri ile birlikte plasenta ve fetal dokuları da virusun saçılmasında önemli rol alır. Hastalığın sağlıklı hayvanlara bulaşması ise yakın temas virusun solunum yoluyla alınması, tohumlama, embriyo transferi ve enfekte ineklere ait sütlerin içilmesi ile olabilir²⁸.

BHV-1 immunosupresif özelliklerine bağlı olarak bakteriyel hastalıkların etiolojisinde sekonder rol oynayabilmektedir. Ancak sığır mastitis olgularında hangi sekonder rolü üstlendiği kesin olarak belirlenememiştir. Subklinik BHV-1 enfeksiyonu sırasında subklinik mastitis bulgusu olarak süt veriminde belirgin bir azalış olduğu rapor edilmiştir³⁷.

BHV-1, enfekte hayvanların süt örneklerinin yanı sıra meme ucundan ve meme üzerindeki vesiküler lezyonlardan da izole edilmiştir¹³. Her ne kadar lezyonların primer olarak BHV-1'den kaynaklandığını tespit etmek zor olsa da bu çalışma BHV-1'in sığır memesindeki lezyonlarla ilişkilendirilebileceğini göstermiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da süttten BHV-1 izolasyonu gerçekleştirilmiştir⁴. Dolayısıyla BHV-1'in sütte bulunabileceği bu çalışmayla teyit edilmiştir. BHV-1'in mastitis ile ilişkisini güçlendiren deneysel bir çalışmada sığırların memelerine BHV-1 enjeksiyonunu takiben mastitis geliştiği ve ortamda mastitis nedeni olabilecek bir bakteri tespit edilemediği bildirilmiştir⁸. Başka bir çalışmada ise 10 sürüde analiz edilen toplam 58 klinik mastitisli inek sütünden hiç birisinde BHV-1 tespit edilememiştir. Dolayısıyla BHV-1'in mastitis oluşumunda muhtemelen primer rol oynamadığı değerlendirilmektedir³⁴.

Her ne kadar BHV-1'in sığır mastitisi üzerindeki etkisi kesin olarak belli olmasa da, mevcut çalışmalar BHV-1'in doğal mastitis olgularından izole edilebildiği ve sığır meme dokusunun BHV-1'e duyarlı olduğunu göstermektedir.

3.2. BHV-4 (Bovine herpesvirus 4)

BHV-4 *Herpesviridae* ailesinde, *Gamaherpesvirinae* alt ailesinde yer alan bir DNA virusudur. Virus ruminant türlerinden sığır, koyun ve diğer birçok hayvandan izole edilir. Etken önceleri solunum hastalıkları ve keratokonjektivitis ile ilişkilendirilmiştir. Daha sonra genital, deri ve enterik problemler, pustuler meme lezyonları ve kronik ülseratif meme dermatiti içeren çok çeşitli klinik bulgulara sahip hayvanlardan izole edilmiştir. BHV-4'ün doğal yayılım yolu solunum ve sindirim sistemidir. Buzağular etkeni içeren süt ile enfekte olabilmektedir. Etkin çoğalma için bölünebilir hücrelere ihtiyaç duyar ve virus üst solunum yolları ve sindirim kanalı epitel hücreleriyle birlikte kandaki makrofaj ve lökositlerde de çoğalabilir³⁸. BHV-4 lenfoid organlarda ve sinir sisteminde latent faz oluşturabilir¹⁰ ve bu sayede etken birçok doku ve organda tespit edilebilir.

BHV-4 ayrıca deride oluşan ülserlerden, burun sürüntü örnekleri ve süt örneklerinden de izole edilebilir^{9,27}. BHV-4'ün hücrelerde latent kalmasıyla konakçıda immunosupresif etki oluşur.

Wellenberg ve ark.³⁴ kontrol grubunda pozitiflik saptayamazken klinik mastitisli 58 ineğin %5'inde BHV-4 varlığını tespit etmişlerdir. Bu ineklerin büyük çoğunluğunda (2/3) aynı zamanda BHV-4'e karşı gelişmiş antikorlar da tespit edilmiştir. BHV-4 inokule edilen memelerden elde edilen süt örneklerinin %50'sinde somatik hücre sayısında artış görülmüş ve *S. uberis* enfeksiyonunun BHV-4 replikasyonunu desteklediği bildirilmiştir³⁸. İkinci bir çalışmada PCR tekniği kullanılarak klinik mastitisli 54 inekten toplanan süt örneklerinin 3 ünde BHV-4 DNA'sı saptanırken kontrol grubu ineklerde pozitiflik bulunmamıştır³⁵. Epidemiyolojik bir çalışmada sığırlarda *S. aureus* ilişkili mastitis oluşma olasılığı ile BHV-4 antikorlarının varlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur⁴². Bu çalışma BHV-4 enfeksiyonlarının inekleri özellikle *S. aureus* varlığında oluşan mastitislere karşı daha duyarlı hale getirdiğini ortaya koymuştur.

Tedaviye yanıt vermeyen klinik mastitisli ineklerin duktus laktiferus ve meme dokularının epitel hücrelerinden BHV-4 izole edilmiş ve bu hücrelerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülmüştür. Ayrıca elektromikroskopi çalışmaları ile hücrelerde herpesvirus varlığı tespit edilmiş ve aynı dokulardan PCR yardımıyla viral DNA tanımlanmıştır²². Subklinik enfeksiyon oranını ortaya koymak için yapılan bir çalışmada kabuklaşma ve apse oluşmuş memelerden elde edilen örneklerden BHV-4 izole edilmiş ve PCR tekniği ile sığırların süt ve süt kanalı döküntü hücrelerinde BHV-4 genomu saptanmıştır¹⁷.

BHV-4'ün makrofaj ve diğer immun sistem hücrelerini enfekte ettiği ve vasküler dokuyu etkilediği kabul edilir¹⁷. Buna bağlı olarak virusun oluşturduğu immunosupresyonun ve gelişen bakteriyel enfeksiyonun klinik semptom oluşmasında önemli olduğu değerlendirilmektedir¹⁵. Sığır endotel hücreleri BHV-4'e karşı oldukça duyarlıdır. BHV-4 inokule edilen memelerde enfekte hücrelere karşı oluşan sitotoksik yanıtın dolayısıyla süttteki somatik hücre sayısında artış şekillenir. İnterferon γ sitotoksik uyarımı sağlayarak enfekte hücreleri elemine edebilmek için makrofajları aktive eder. Bu durum da somatik hücre sayısının artışına sebep olur³⁴.

Yukarıda açıklanan çalışmalar BHV-4'ün sığır mastitisinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu etkenin meme kanalının epitel

hücrelerinde ve memedeki immun sistem hücrelerinde çoğalarak subklinik mastitise yol açabileceği veya klinik mastitiste indirekt etki oluşturabileceği kabul edilmektedir³⁸.

3.3. BVDV (Bovine viral diyare virus)

Sığırlarda immunosupresyona yol açan diğer bir viral etken olan BVDV *Flaviviridae* ailesinde *Pestivirus* genusunda yer alır. Etken persiste enfekte hayvanlarda immun yanıtta yavaş gelişen bir hasara yol açar. Akut enfekte bireylerde ise lökopeni ve immunosupresyona neden olur. BVDV'nin oluşturduğu immunosupresyonun mastitis üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. BVD virusa maruz kalmanın sütçü sığırlarda meme sağlığını etkileyip etkilemediğini saptamak için yapılan retrospektif bir çalışmada BVDV'ye maruz kalmış sütçü sürülerde BVDV ile karşılaşmamış sürülerle karşılaştırıldığında mastitis gelişme oranının %7 arttığı görülmüştür³. BVDV antikoları yönünden pozitif olan sürülerde süt veriminde azalma olduğu ve sütteki somatik hücre sayısının yükseldiği farklı çalışmalarla teyit edilmiştir^{2,11}. Enfekte sürülerde tank sütü örneklerinden PCR tekniğiyle BVDV genomu tespit edilebilir. Ancak bu durum çoğunlukla mastitisten değil sürüde persiste enfekte sağmal ineklerin varlığından kaynaklanır. İneklerin süt verimi azalması sebebiyle sürüden çıkarılma olasılığının BVDV seropozitif sürülerde %95 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir³⁰. Son yapılan bir çalışmada BVDV ari onayı almış sürülerdeki meme sağlığı kayıtlarının arılık öncesi duruma göre daha iyi düzeyde olduğu ve mastitis insidensinin belirgin bir düzeyde azaldığı saptanmıştır³.

3.4. Şap hastalığı virusu

Picornaviridae ailesinde, *Aphthovirus* genusunda yer alan bir RNA virusu tarafından oluşturulan şap hastalığı çift tırnaklı hayvanlarda görülebilen akut seyirli ve bulaşıcı bir viral hastalıktır. Hastalık genelde ağır bir viremi dönemine sahiptir. Primer viremi sonrasında virus hedef organlara yayılarak gözle görülebilen karakteristik aftlar ve erozyonları oluşturur. Bu tür lezyonlar ağız ve burun boşluğunda, midede, derinin kılsız bölgelerinde ve tırnaklarda görülebilir. Virus hasta hayvanların salya, aft kabuğu, aft sıvısı, süt, dışkı ve idrarında bulunur^{19,23}. Şap hastalığı virusu meme dokusunun salgısal epitel hücrelerinde üreyebilmektedir. Birçok çalışmada şap hastalığı gözlenen hayvanların sütlelerinden etken izole edilmiştir^{24,26}. Hindistan'da yapılan bir çalışmada şap salgını sonrasında laktasyon dönemindeki ineklerin memelerinin

sertleştiği, lezyonlar geliştiği ve etkilenen memelerden elde edilen sütlerin pıhtılaşmış sarımsı renkte olduğu bildirilmiştir. Yapılan CMT testi sonucu 22 memenin 18'inde pozitif sonuç çıkması ve somatik hücre sayımında negatif hayvanlara kıyasla belirgin oranda artış görülmesi şap hastalığı virusunun meme epitelinde üremesini ve mastitis oluşturabileceği düşüncesini desteklemektedir²⁶.

Meme dokusunun primer olarak şap hastalığı virusuyla enfeksiyonu sık görülmemektedir. Ancak mevcut verilere bakıldığında doğal mastitis olguları ve deneysel enfeksiyonlarda memenin şap virusuna yüksek duyarlılık gösterdiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Şap klinik viral mastitisin primer etkeni değildir ancak sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında klinik mastitis oluşturabilir.

3.5. BHV-2

Bovine mamillitis, BHV-2 'nin neden olduğu akut seyirli bir viral hastalıktır. Etken *Herpesviridae* ailesinde, *Alfaherpesvirinae* alt ailesinde yer alır. BHV-2 enfeksiyonları buzağılarda ve ilk laktasyondaki genç ineklerde sık görülür. Hastalık subklinik veya ılımlı klinik bulgularla seyreder. Ancak meme başlarında veya loblarında ağrılı ülserasyona sebep olarak şiddetli şiddetli bir seyir de gösterebilir. Sağımın güçleşmesi sonucunda süt veriminde %10'luk bir azalma gözlenir ve mastitis oluşumuna yol açabilir^{14,23}.

Enfeksiyona bağlı olarak meme başında vezikül den ülserasyona kadar değişebilen deri lezyonları oluşabileceği gibi şiddetli seyirde duktus papillaris hasarıyla da sonuçlanabilir. Turner ve ark.³¹ sütçü ineklerin memelerinden veziküler sıvı ve sürüntü örneklerinden BHV-2 izole ettiklerini bildirmişlerdir. Kanada'da bir sürüde görülen herpes mamillitis olgusunda lezyonlardan toplanan örneklerden virus izolasyonu ve elektromikroskopi ile etken tespit edildiği ve sürüde mastitis oranının arttığı tespit edilmiştir²⁰.

Sonuç olarak BHV-2 enfeksiyonlarının memenin doğal savunma mekanizmasında hasar oluşturmaya bağlı olarak ve bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı artırdığı düşünülmektedir.

3.6. Bovine papillomavirus

Papillomaviridae ailesinde *Papillomavirus* genusunda yer alan 6 tip bovine papillomavirus tanımlanmıştır. Bu hastalıkta meme başında fibropapillomlar oluşmaktadır. Duktus papillariste fibropapillom oluşumu me-

menin doğal savunma mekanizmasını sekteye uğratar ve buna bağlı olarak mastitise oluşumuna yatkınlığı artar. Sığır papilloma virusları oluşturdukları lezyonlar sonucunda sekonder katkı sağlasalar da mastitis oluşumundaki direkt etkileri henüz kanıtlanamamıştır¹⁴.

3.7. Enzootik sığır löykozu (Bovine leukemia virus-BLV)

Retroviridae ailesinde *Deltaretrovirus* genusuna yer alan bovine leukemia virus tarafından oluşturulan enzootik sığır lökozu kronik neoplastik bir hastalıktır. Bulaşmanın kontakt yolla, insektlerle, iatrojenik yolla veya süt aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir⁴¹. BLV için sığırlarda primer hedef hücreler B lenfositleridir. B lenfositlerin enfeksiyonu humoral immun yanıtı etkileyerek IgM üretiminin azalmasına sebep olur. Hastalıkda epidemiyolojik olarak 3 aşama görülür. Etkilenen hayvanların büyük bir kısmı (%60) taşıyıcı olarak ilk safhada seyrederek yaklaşık %30'luk kısmında leukositozis ve lenfositosis görülür. Üçüncü safhada (%10) ise tümör oluşumu gözlenir. Etken lenfositleri etkilemesi sonucu sistemik direnci baskılar. Sonuç olarak mastitis, metritis, artrit ve perikarditis oluşum sıklığı artar²⁵. Birçok çalışma BLV enfeksiyonu ile sığırlarda mastitis oluşumu arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Subklinik mastitis görülen BLV antikör pozitif ineklerin meme dokusundan alınan örneklerde elektromikroskopla yapılan incelemeler sırasında lenfositlerde BLV tespit edilmiştir. Araştırma yapılan ineklerde makroskopik bir bulgu tanımlanmamış fakat histolojik incelemelerde intralobüler konektif dokuda ve alveollerde lenfosit, plazma hücresi ve nötrofil infiltrasyonu görülmüştür. Bu çalışmada bakteri varlığı veya somatik hücre sayısı ile ilgili bilgi sunulmamıştır⁴¹. Diğer bir çalışmada da EBL virusunun immunosupresif etkisi sonucunda enfekte hayvanlarda lökosit tablosundaki değişiklikler sonucunda subklinik mastitis insidensinin arttığı değerlendirilmiştir²⁵.

3.8. Sığır immünyetmezlik virusu (BIV)

Retroviridae ailesinde yer alan bir *Lentivirus* olan BIV ilk olarak 1972 de tanımlanmıştır. Her ne kadar çoğu enfeksiyon subklinik seyretse de BIV'e bağlı olarak lenfadenopati, lenfositosis, MSS lezyonları, zayıflık ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gibi klinik bulgular gelişebilir. BIV ile enfekte hayvanlarda lenf nodüllerinde folikül gelişiminde azalmayla birlikte B ve T hücrelerinde de azalma gelişmektedir. İmmun sistem hücrelerindeki

azalma sonucu metritis ve mastitis gibi sekonder enfeksiyonlar gelişmektedir. BIV'nin sığırlarda mastitis gelişimi üzerine muhtemel etkisi çok azdır ve sığırlarda primer enfektif ajan olmadığı kabul edilir¹⁶.

3.9. Diğer viruslar

Bazı viruslar meme epitel dokusunda üremekte ve burada lezyonlar oluşturmaktadırlar. Doğal patogenezi içinde meme dokusunu etkileyen bazı virusların mastitis oluşturmaları değişik çalışmalarda irdelenmiştir. Bu etkenler arasında; vaccinia virus, sığır çiçeği virusu, pseudocowpox virus ve vesiküler stomatitis virus yer alır. Bu etkenler daha çok memede oluşturdukları lezyonlar sonucu sekonder faktörlerin etkisi ile indirekt mastitis sebebi sayılırlar^{36,37}. PI-3 virus ve sığır enterovirusları da mastitisli sığırların sütlerinden izole edilen diğer ajanlardır^{37,39}.

4. Koyun ve Keçilerde Viral Mastitis

Küçük ruminantlar açısından maedi-visna virus (MVV) ve caprine arthritis ensefalitis virus (CAEV) mastitis oluşumu yönünden ele alınabilir. Bu etkenler küçük ruminant lentivirusleri (SRLV) olarak bilinirler ve kronik yangısal değişikliklerle birlikte beyin, akciğer eklem ve meme dokusunda dejeneratif lezyonlara neden olurlar. Enfeksiyonun yayılmasında enfekte sütün ya da kolostrumun alınmasının önemi büyüktür. Etkenler özellikle makrofajları hedef almakla birlikte meme epitel hücrelerini de enfekte edebilirler. Bu virusların sütte buldukları veya meme epitel hücrelerinde çoğaldıkları bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir^{5,18}. Bolea ve ark.⁷ MVV yönünden seropozitif hayvanların meme dokularında yüksek miktarda virus tespit etmişler ve MVV ile mastitis arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Van der Molen ve ark.³² tarafından 2 yıl arayla maedi-visna virusu ile doğal ve deneysel enfekte koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada meme sertleşmesi sonucunda süt veriminde azalma olduğu saptanmıştır.

5. Sonuç

Virusların birçok mekanizma ile mastitis oluşumuna katıldığı değerlendirilmektedir. Bu mekanizmalar; memedeki endotelial hücreler ve diğer hücrelerde hasar oluşumu, bu hasara bağlı olarak bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığın artması, makrofajların endotelial katmana göçü-

nün azalması, MHC I ve II moleküllerinin sunulmasının azalması veya artması, fagositozun ve sitokin salınımının azalması, bakteri adezyonunun artmasına katkı sağlama ve stres oluşturarak bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı artırma şeklinde sıralanabilir²⁷.

Bu güne kadar yapılan çalışmalar virüslerin sığır mastitis olgularının etiolojisinde direkt veya indirekt etkileri olduğunu göstermiştir. Doğal mastitis olgularında BHV-1, BHV-4, şap hastalığı virüsü ve PI-3 virüsleri süttten izole edilebilmiştir. Hijyenik şartlar yeterince uygulanmadığında virüsler da memeyi bakteriler gibi meme kanalı yoluyla enfekte edebilirler. Meme kanalı yoluyla yapılan deneysel enfeksiyonlarda bu virüslerin meme dokusunda üreyebildikleri; BHV-1, şap hastalığı virüsü ve PI-3 virüsü enfeksiyonu sonrasında klinik mastitis geliştiği, BHV-4 enfeksiyonu sonrasında ise subklinik mastitis oluştuğu gösterilmiştir³⁸. Ancak bu tip enfeksiyonların doğal şartlarda görülme sıklığı henüz belirlenmemiştir. Bu yönüyle bakıldığında mastitis epidemiyolojisinde virüslerin önemini belirleyebilmek için daha iyi planlanmış çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Alkan F., Ozkul A., Karaoğlu M.T., Bilge S., Akça Y., Burgu I., Yesilbag K., Oguzoglu T.C., 1997. Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Ankara Univ. Vet. Fak. Derg.*, 44, 1-8.
2. Beaudou F., Fourichon C., Robert A., Joly A., Seegers H., 2005. Bulk milk somatic cell counts and bovine viral diarrhoea virus infection in 7252 dairy herds in Britain. *Pre. Vet. Med.*, 72, 163-167.
3. Berends I.G.M.A, Swart W.A.J.M., Frankena K., Muskens J., Lam T.J.G.M., Van Schaik G., 2007. The effect of becoming BVDV-free on fertility and uder health in dutch dairy herds. *Pre. Vet. Med.*, 84, 48-60.
4. Bilge-Dagalp, 1998. Kan ve süt serumlarında IBR-IPV antikorlarının nötralizasyon testi ile saptanması ve süt örneklerinden virus izolasyonu. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 45, 313-321.
5. Blacklaws B.A., Berriatua E., Torsteinsdottir S., Watt N.J., Andres D., Klein D., Harkiss G.D., 2004. Transmission of small ruminant lentiviruses. *Vet. Mic.*, 101, 199-208.
6. Blackwell, J.H., Yilma T, 1981. Localisation of foot-and-mouth disease viral antigens in mammary gland of infected cows. *Am. J. Vet. Res.*, 42, 770-773 (Abstarct).
7. Bolea R., Monleon E., Carrasco L., Vargas A., Andres D., Amorena B., Badiola J.J., Lujan L., 2006. Maedi-visna virus infection of ovine mammary epithelial cells. *Vet. Res.*, 37, 133-144
8. Corner A. H., Greig A. S., Hill D. P., 1967. A Histological Study of the Effects of the Herpesvirus of Infectious Bovine Rhinotracheitis in the Lactating Bovine Mammary Gland. *Can J Comp Med Vet Sci.*, 31, 320-330.
9. Donofrio, G., Flammini, C.F., Scatozza, F., Cavirani, S., 2000. Detection of bovine herpesvirus 4 (BoHV-4) DNA in the cell fraction of milk of dairy cattle with history of BoHV-4 infection. *J. Clin. Microbiol.*, 38, 4668-4671.
10. Egyed L., 2000. Bovine herpesvirus type 4: a special Herpesvirus. *Acta Veterinaria Hung.*, 48, 501-513.
11. Graham DA, German A, McLaren IE, Fitzpatrick DA., 2001. Testing of bulk tank milk from Northern Ireland dairy herds for viral RNA and antibody to bovine viral diarrhoea virus. *Vet Rec.*, 149,261-5 (Abstact).
12. Greig A. S., Bannister G. L., 1965. Infection of bovine udder with bovine herpesvirus. *Can J. Comp. Med. Vet. Sci.*, 29, 57-62.
13. Guy J.S., Potgieter L.N., McCracken M., Martin W., 1984. Isolation of bovine herpesvirus-1 from vesicular lesions of the bovine udder. *Am. J. Vet. Res.*, 45, 783-785.
14. Hillerton J.E., Morgan W.F., Fransworth R., Neijenhuis F., Baines J.R., Mein G.A., Ohnstad I., Reinemann D.J., Timms L., 2001. Evaluation of bovine teat condition in commercial dairy herds: 2. Infectious factors and infections. Proceedings 2th International symposium on mastitis and milk quality, 352-356.
15. Izumi Y., Tsuduku S., Murakami K., Tsuboi T., Konishi M., Haritani M., Kamiyoshi T., Kimura K., Sentsui H., 2006. Characterization of bovine herpesvirus type 4 isolated from cattle with mastitis and subclinical infection by the virus among cattle. *J. Vet. Med. Sci.*, 68, 189-193.
16. Jacobs, R.M., Pollari, F.L., McNab, W.B., Jefferson, B., 1995. A serological survey of bovine syncytial virus in Ontario: associations with bovine leukemia and immunodeficiency-like viruses, production records, and management practices. *Can. J. Vet. Res.*, 59, 271-278.
17. Kalman D., Janosi S., Egyed L., 2004. Role of bovine herpesvirus 4 in bacterial bovine Mastitis. *Mic. Pat.*, 37, 125-129.
18. Lakhal L.M., Guiguen F., Fornazero C., Favier C., Durand J., Grezel D., Moussa A., Mornex J. F., Chebloune Y., 2001. Immortalized goat milkepithelial cell lines replicate CAEV at high level. *Vet. Res.*, 32, 429-440.
19. Mann J.A., Sellers R.F. 1990, Picornaviridae. In. Dinter Z., Morein B., Virus Infections of Ruminants. Elsevier, New York, 501-517.

20. Martin J.R., Harvey D., Montpetit C., 1987. Bovine herpetic mammillitis in Quebec. (İngilizce özeti Fransızca) *Can Vet. J.*, 28, 529-523.(Abstract)
21. Miltenburg, J.D., De Lange, D., Crauwels, A.P., Bongers, J.H., Tielen, M.J., Schukken, Y.H., Elbers A.R., 1996. Incidence of clinical mastitis in a random sample of dairy herds in the southern Netherlands. *Vet. Rec.*, 139, 204–207. (Abstract)
22. Miyano H., Haritani M., Sentsui H., Tsuboi, Tanimura T. N., Kimura K. M., Kobayashi M., Obara N., Akimoto Y., 2003. Mammary lesions associated with bovine herpesvirus type 4 in a cow with clinical mastitis. *J. Vet. Med. Sci.*, 66, 457460.
23. Murphy F.A., Gibbs E.P.J., Horzinek M.C., Studdert M.J, 1999. *Veterinary Virology*, 3rd Ed., Academic Press, London.
24. Reid SM, Parida S, King DP, Hutchings GH, Shaw AE, Ferris NP, Zhang Z, Hillerton JE, Paton DJ, 2006. Utility of automated real-time RT-PCR for the detection of foot-and-mouth disease virus excreted in milk. *Vet Res.*, 37, 121-32.
25. Sandev. N., Koleva M., Bnev R., Ilieva D., 2004. Influence of enzootic leukosis virus upon the incidence of subclinical mastitis in cows at a different stage of infection. *Vet. Arhiv.* 74, 411-416.
26. Sharma N., 2008. Foot and mouth disease-Mastitis cascade in dairy cattle: A field study. *Int. J. Zool. Res.*, 4, 64-67.
27. Stichting dienst L. O., Van Oirschot J. T., Wellenberg G. J., 2000. Viral mastitis. World Intellectual Property Organization, WO/2000/02310, <http://www.wipo.int/pctdb/images4/PCT-PAGES/2000/172000/00023103/00023103.pdf>
28. Straub O.C., 1990. Herpesviridae. In. Dinter Z., Morein B., *Virus Infections of Ruminants*, Elsevier, New York, 69- 151.
29. Straub O. C., 1991. BHV-1 infections: Relevance and spread in Europe, *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, 14, 175 -186.
30. Tiwari A., Van Leeuwen J. A., Dohoo I. R., Stryhn H., Keefe G. P., Haddad J. P., 2005. Effects of seropositivity for bovine leukemia virus, bovine viral diarrhoea virus, mycobacterium avium subspecies paratuberculosis, and neospore caninum on culling in dairy cattle in four Canadian provinces. *Vet. Mic.*, 109, 147-158.
31. Turner A.J., Kovesdy, L., Morgan, I.R., 1976. Isolation and characterisation of bovine herpesvirus mammillitis virus and its pathogenicity for cattle. *Aust. Vet. J.*, 52, 166-169 (Abstract).
32. Vav der Molen E.J, Vecht U., Houwers DJ, 1985. A chronic indurative mastitis in sheep, associated with maedi/visna infection. *Vet Q.*, 7, 112-119.
33. Waage S., 2000. Influence of new infection with bovine virus diarrhoea virus on udder in Norwegian dairy cows. *Pre. Vet. Med.*, 43, 123-135.
34. Wellenberg G.J., Van der Poel, W.H.M, Van der Vorst, T.J.K, Van Valkengoed, P.H.R, Y.H.wagenaar, Van Oirschot, 2000. Bovine herpesvirus 4 in bovine clinical mastitis. *Vet. Rec.*, 147, 222-225.
35. Wellenberg G.J., Verstraten E.R.A.M., Belak S., Verschuren S.B.E., Riisewijk F.A.M., Peshev R., Van Oirschot J.T., 2001. Detection of bovine herpesvirus 4 glycoprotein B and thymidine kinase DNA by PCR assay in bovine milk. *J. Virol. Methods*, 97, 101-102.
36. Wellenberg G. J. , Brusckke C. J. M. , Wisselink H. J. , Barkema H. W. and Van Oirschot J. T., 2002. Susceptibility of bovine umbilical cord endothelial cells to bovine herpesviruses and pseudocowpox virus. *Vet. Mic.*, 86, 115-129.
37. Wellenberg G.J., Van der Poel W.H.M., Van Oirschot J. T., 2002. Viral infections and bovine mastitis. *J.T. Vet. Mic.*, 88, 27-45.
38. Wellenberg G.J., Verstraten E.R.A.M., Belak S., Verschuren S.B.E., Riisewijk F.A.M., Peshev R., 2002. A simultaneous intrammary and intranasal inoculation of lactating cows with bovine herpesvirus 4 induced subclinical mastitis. *Vet. Mic.*, 86, 115-129
39. Yavru S., 2001. Mastitise sebep olan viral etkenler, Süt İnekçiliğinde Mastitis Sempozyumu, Akdeniz Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Burdur, 32-41
40. Yesilbag K., Güngör B., 2008. Seroprevalance of bovine respiratory virus in orth-Western Turkey. *Trop. Anim. Health. Prod.*, 40, 55-60.
41. Yoshikawa H, Xie B., Oyamada T., Hiraga A., Yoshikawa T., 1997. Detection of bovine leukemia virus in mammary tissues of BLV antibody-positive cows affected by subclinical mastitis, *J. Vet. Med. Sci.*, 59, 301-302.
42. Zadoks R.N., Allore H.G., Barkema H.W., Sampimon O.C., Wellenberg, G.J., Gröhn Y.T., Schukken Y.H., 2001. Cow and quarter level risk factors for *Streptococcus uberis* and *Staphylococcus aureus* mastitis. *J. Dairy Sci.*, 84, 2649–2663.