T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KUZU PNÖMONİLERİNDE PATOLOJİK VE BAKTERİYOLOJİK İNCELEMELER İLE PARAİNFLUENZA 3 (PI 3) VİRUSUNUN ETİYOLOJİDEKİ ROLÜ

Ayşe Funda YÜZBAŞIGİL

DOKTORA TEZİ

PATOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. M. Kemal ÇİFTÇİ

KONYA-2010

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KUZU PNÖMONİLERİNDE PATOLOJİK VE BAKTERİYOLOJİK İNCELEMELER İLE PARAİNFLUENZA 3 (PI 3) VİRUSUNUN ETİYOLOJİDEKİ ROLÜ

Ayşe Funda YÜZBAŞIGİL

DOKTORA TEZİ

PATOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. M. Kemal ÇİFTÇİ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 072022006 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2010

ii. ÖNSÖZ

Tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülmekte olan kuzu pnömonileri, koyun yetiştiriciliğinin yaygın olarak yapıldığı ülkelerde, önemli oranda kuzu ölümlerine neden olmaktadır (Oruç ve ark 2003, Ok ve ark 2005, Yener ve ark 2005). Pnömoniler ölümlere sebep olmanın yanı sıra, yemden yararlanamama, canlı ağırlık artışında azalma, büyümede gecikme, sağaltım için harcanan para, pazar kaybı, beslenme zamanının uzaması gibi nedenlerle önemli ekonomik kayıplara da sebep olmaktadır (Radostits ve ark 1994, Gülbahar ve ark 2002, Ok ve ark. 2005, Potter 2007).

Kuzu pnömonilerinin etiyolojisi genellikle karmaşık olup birden fazla faktöre bağlanmakta, viruslar, bakteriler, mikoplazmalar ve stres faktörleri hastalığın salgın olarak ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Baysal ve Güler 1992, Gündüz ve Kaya 1994, Ok ve ark 1995). Ülkemizde de yaygın olan bu hastalık İç Anadolu, Güney ve Doğu Anadolu bölgelerinde daha yüksek oranda görülmektedir (Özer ve Gülcü 1986, Aytuğ ve Alaçam 1990, Baysal ve ark 1992, Ülgen ve ark 1997, Özdarendeli ve Kandil 2001).

Kuzularda viral pnömoni olaylarında izole edilen viral etkenler arasında Parainfluenza-3 (PI-3), adenovirus, respiratory syncytial virus (RSV), lentivirus, reovirus ve herpes viruslar önemli bir yer tutmaktadır. Bunlar arasında PI-3 virusu sıklıkla izole edilen viral etkenlerden birisi olup, solunum sistemi enfeksiyonunu tek başına meydana getirebildiği gibi çoğu olguda diğer enfeksiyöz ajanlarla birlikte enfeksiyona neden olmaktadır (Gündüz ve Kaya 1994). PI-3 virusu tek başına genellikle belirsiz veya hafif seyirli enfeksiyonlara sebep olurken, diğer enfeksiyöz etkenlerle birlikte bulunması halinde ise daha ağır solunum sistemi enfeksiyonları gelişmektedir.

Kuzu pnömonilerinde etiyolojiye yönelik fazlaca bakteriyolojik çalışma varken, viral etiyolojiye yönelik çalışmalar sınırlıdır. Bunun nedenleri arasında virus izolasyon güçlükleri başta gelen sebeptir. Ayrıca bakteriyel pnömonilerin temelinde viral pnömoniler de olabilmekte ve bu durum çoğu zaman gözden kaçmaktadır. Konya Bölgesinde kuzu pnömonileri üzerine yapılan çalışmalarda da (Özer ve Gülcü 1986, Kaya ve Erganiş 1991, Baysal ve Güler 1992, Oruç ve ark 2003) viral etiyolojinin eksikliği dikkati çekmektedir.

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde bilimsel yardım ve desteklerinden dolayı Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Hüdaverdi ERER, merhum Prof. Dr. Metin Münir KIRAN, Prof. Dr. Mustafa ORTATATLI ve Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU'na; kimyasal ve ekipman temininde gösterdikleri kolaylıktan dolayı Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürü Dr. Adnan ÖZTÜRK ve Müdür Yardımcısı Dr. Hasan GÖZÜN'e; çalışmamın her aşamasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ertan ORUÇ ile Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarında görevli Veteriner Hekimler Emine ÇİFTÇİ, Yusuf AKPINAR, B. Selim TOKGÖZ ve Laborant Serdar DURSUN ile Bakteriyoloji ve Seroloji Laboratuvarı Şefi Dr. Ümran OK'a; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı personelinden Yard. Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR ve Araş. Gör. Özgür KANAT ile Biyolog Kadir ÖZ'e; immunohistokimyasal çalışmalardaki desteklerinden dolayı Dr. Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastenesinden Dr. Ceyhan UĞURLUOĞLU ve Ethem ÖMEROĞLU ile birlikte laboratuvar personeline ve özellikle eğitim ve öğrenimim boyunca gösterdikleri manevi katkılardan dolayı aileme, desteğini esirgemeyen Eşim Mehmet Gürhan YÜZBAŞIGİL'e; Proje desteği sebebiyle de Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ne teşekkür ederim.

Sunulan tez projesi Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 072022006).

iii. İÇİNDEKİLER **Sayfa No:**

1. GİRİŞ……... 1
1.1. Kuzu Pnömonileri…….1
1.2. Parainfluenza-3 Virus Enfeksiyonu……. 3
1.2.1. Etiyoloji…… 3
1.2.2. Epidemiyoloji……4
1.2.3. Patogenez……...5
1.2.4. Klinik Belirtiler……6
1.2.5. Makroskobik Değişiklikler……... 6
1.2.6. Mikroskobik Değişiklikler…… 7
1.2.7. İmmunoloji……9
1.2.8. Teşhis……...10
1.2.9. Tedavi ve Aşılama……...11

2. GEREÇ VE YÖNTEM……13
2.1. Gereç……13
2.2. Yöntem……..13
2.2.1. Histopatolojik İncelemeler……13
2.2.2. İmmunohistokimyasal İncelemeler…….. 14
2.2.3. Bakteriyolojik İncelemeler……... 15

3. BULGULAR……..16
3.1. Patolojik Bulgular……16
3.1.1. Eksudatif Pnömoniler…… 20
Bronkopnömoniler……20
Kataral Bronkopnömoni…… 20
İrinli Bronkopnömoni…… 22
Fibrinöz Pnömoniler…….. 26
Fibrinli Pnömoni……26
Fibrinli-Nekrotik Pnömoni…… 30
3.1.2. Proliferatif Pnömoniler…….. 32
İnterstisyel Pnömoni…….. 32
Bronkointerstisyel Pnömoni……...37
3.2. İmmunohistokimyasal Bulgular……..42
3.3. Bakteriyolojik Bulgular…….. 46
4. TARTIŞMA……48
5. SONUÇ VE ÖNERİLER……61
6. ÖZET……... 63

7. SUMMARY……. 65

8. KAYNAKLAR…… 66

10. ÖZGEÇMİŞ…… 74

iv. SİMGELER VE KISALTMALAR

BİPn; Bronkointersitisyel Pnömoni

BPn; Bronkopnömoni

CPE; Cytopathic Effect

DIF; Direkt İmmunfloresan

FNPn; Fibrino-Nekrotik Pnömoni

FPn; Fibrinli Pnömoni

HE; Haemotoxilen-Eosin

İBPn; İrinli Bronkopnömoniler

İPn; İnterstisyel Pnömoni

KBPn; Kataral Bronkopnömoni

KVKAE; Konya Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü

M. haemolytica; Mannheimia haemolytica

M. ovipneumonia; Mycoplasma ovipneumonia

MRT; Multiplex Reverse Transcription

PCR; Polymerase Chain Reaction

PI-3; Parainfluenza-3

RSV; Respiratory Syncytial Virus

µm ; Mikrometre

1. GİRİŞ

Bu çalışmada kuzu pnömonilerinin patolojik ve etiyolojik özellikleri incelenerek, klinik ve patolojik olarak solunum sisteminde enfeksiyon görülen kuzularda, PI-3 virus enfeksiyonunun varlığı histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak araştırılmıştır. PI-3 enfeksiyonunun insidensi, patomorfolojik özellikleri ve PI-3 enfeksiyonunun kuzu pnömonilerindeki rolü belirlenmeye çalışılmıştır. İmmunhistokimyasal boyamada PI-3 pozitif dokuların, hematoksilen-eozin (HE) ile boyanmış kesitlerle karşılaştırılmasıyla rutin histopatolojik incelemelerde PI-3 enfeksiyonuna yönelik histopatolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Ayrıca uygulanan immunohistokimyasal teşhis yönteminin PI-3 hastalığının rutin tanısında kullanım olanağının araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Kuzu Pnömonileri

Kuzu pnömonileri çok çeşitli mikroorganizmalar, konakçı duyarlılığı ve stres gibi fazlaca nedenin etkili olduğu multi-etiyolojik bir hastalıktır (Dungworth 1985, Osiowy 1998, Potter 2007). Enfeksiyonun oluşumunda birçok bakteriyel, viral, mikotik ve paraziter etken ile birlikte çevresel stres faktörleri söz konusudur (Metin ve ark 1988, Yaman 1991, Aytuğ ve ark 1992, Baysal ve Güler 1992, Özlem ve ark 1997, Ok ve ark 2005). Bilinen başlıca stres faktörleri; sütten erken kesme, havalandırması yetersiz kapalı yerde barındırma, uzun süreli taşıma, ani ısı değişiklikleri, yetersiz ve düzensiz beslenme ile diyet değişiklikleri, nem oranının artması, tozlu ortamlar, hava cereyanlı barınaklar, kastrasyon ve aşılamalardır (Metin ve ark 1988, Aslan 1994, Radostits ve ark 1994, Ülgen ve ark 1997). Bu faktörlerin etkisi altında akciğerde ortaya çıkan hastalığın şekli ve yapısı, etkenlerin virulensine, giriş yoluna, konsantrasyon ve tabiatına, etkilenen dokunun hassasiyetine ve organizmanın savunma gücüne bağlı olarak değişir. Hematojen yoldan giren etkenler akciğerlerde daha çok diffuz, hava yollarına eğilimi olmayan veya dağınık yerleşimli odaklar halinde lezyonlara, aerojen yoldan girenler ise bronş ve bronşioller ile bunların çevrelerindeki alveollerde odaklanmış, akciğerin kraniyo-ventral bölgelerinde lobüler veya sublobüler yerleşimli lezyonlara yol açar. Bu lezyonlar zamanla bir lobun tamamına veya tamamına yakın bir kısmına yayılarak lober pnömoniyi şekillendirebilir. Savunma mekanizmasının zayıfladığı ve etkenlerin

patojenitesinin yüksek olduğu durumlarda pnömoni, lobun tamamında aynı anda başlayabilir ve geniş nekroz alanları şekillenebilir. Viral enfeksiyonlarda özellikle etkenlerin hematojen yoldan geldiği durumlarda lezyonlar daha çok alveoler duvarlar ve bölgelerde yerleşerek pnömoniyi oluşturur (Ortatatlı 1997).

Kuzu pnömonilerinde etken izolasyonu için yapılan çalışmalarda izole edilen etkenler değişkendir. Ancak çoğu araştırmacı (Davies 1986, Hazıroğlu ve ark 1994, Ok ve ark 2005, Aydın ve ark 2006, Yener ve ark 2008) *Mannheimia haemolytica* (*M.haemolytica),* ile *Mycoplasma spp.*lerin en fazla izole edilen etkenler olduğunda birleşmektedirler. Kuzu pnömonilerinden sorumlu bir diğer önemli bakteriyel ajan pastörellalardır (Ok ve ark 2005). Pastörellalar çok yaygın olarak bulunmakta ve hayvanlar arasında solunum yolu patojenleri olarak önemli kayıplara ve ekonomik zararlara neden olmakta, hatta çoğu zaman septisemik hastalıklara yol açmaktadırlar. Bunlardan başka *Escherichia coli, Corynebacterium pyogenes, Staphylococcus aureus, Proteus ssp., Haemophilius ssp. ve Bordetella parapertussis* de izole edilen etkenler arasındadır (Jones ve Hunt 1983, Baysal ve Güler 1992, Öztürk ve ark 1996, Ülgen ve ark 1997, Kıran 1990).

Deneysel çalışmalarda bakteriyel etkenlerin tek başlarına ciddi bir enfeksiyon tablosu oluşturamadığı, genellikle viral enfeksiyonları yada stres faktörlerini takiben sekonder olarak lezyonları ağırlaştırdıkları belirtilmektedir (Cheville 1983, Jones ve Hunt 1983, Gilmour ve ark 1991, Ülgen ve ark 1997, Yener ve ark 2008). Ok ve ark'nın (2005), 13 adet sağlıklı kuzu üzerinde deneysel olarak farklı bakterilerle solunum yolu enfeksiyonu oluşturma amacıyla yaptıkları bir çalışmada önce *M. haemolytica* ($8x10^8$ bakteri/ml) 3 kez 2 gün aralıkla trake içi verilmiş, ancak enfeksiyon oluşturulamamıştır. İkinci denemede trake içi *M. haemolytica* ($8x10^8$ bakteri/ml) ile birlikte PI-3 virusu verildiği halde yine enfeksiyon oluşturulamamıştır. Ciddi stres ile birlikte (havasız ve dar kulübede tutma, amonyak koklatma, üzerini ıslatma) kuzulara *M. haemolytica* ($8x10^8$ bakteri/ml) ve *Klebsiella pneumoniae* ($8x10^8$ bakteri/ml) suşları ile birlikte PI-3 virus suşu verildikten 2 gün sonra enfeksiyon şekillenmiştir. Böylece hastalığın oluşumunda sadece bakterilerin yeterli olmadığı, viral etkenler ve stres faktörlerinin de önemli katkılarının olduğu kaydedilmiştir.

Aerojen yolla vücuda giren viruslar akciğerler ile hava yollarında ya immünosüpresif etki yapmak, ya da alveollerin hassas epiteliyal yüzeylerini bozarak

bakteriyel yapışmayı ve bakteriyel mikrokolonilerin gelişmesini kolaylaştırmak suretiyle konakçının savunma mekanizmalarını zayıflatmaktadır. Böylece gelişen mikrokoloniler alt solunum sistemine daha kolay bir giriş yaparlar (Yazıcıoğlu 1992). Viral enfeksiyonların ve diğer predispoze faktörlerin yokluğunda bakteriler akciğerlerden hızla uzaklaştırılır (Jones ve Hunt 1983, Yazıcıoğlu 1992)

Koyunlardaki viral pnömoni olaylarından PI-3, adenovirus, Respiratory Syncytial Virus (RSV), lentivirus, reovirus ve herpes viruslar izole edilmiştir (Kıran 1990, Aytuğ ve ark 1992, Yazıcıoğlu 1992, Ülgen ve ark 1997, Çabalar ve Can-Şahna 2000, Yener ve ark 2005). Kuzu pnömonilerinde de benzer virusların izole edildiği ve bu virusların mezbahada kesilen kuzularda görülen yüksek pnömoni insidensi ile yakından ilgili oldukları bildirilmektedir (Kıran 1990).

1.2. Parainfluenza-3 Virus Enfeksiyonu

1.2.1. Etiyoloji

PI-3 virusu, *paramyxoviridae* familyasının paramyxovirus cinsi içinde yer alan 4 parainfluenza virus tipinden birisidir. Bütün parainfluenza virusları aynı biyolojik, biyofiziksel ve kültürel karakterlere sahiptirler ve antijenik olarak akrabadırlar. Bunlar serolojik testler ve hemaglutinasyon işlemleriyle ayırt edilebilirler. PI-3 diğer 3 tipe göre daha sık ve daha ciddi hastalıklara yol açmaktadır (Rydbeck ve ark 1987).

Virus polimorf yapıda olup büyüklük yönünden çeşitlilik göstermekte, çapları 120-300 nanometre arasında değişmektedir. Virus helikal simetrili bir nükleokapside sahiptir ve dıştan bir zar ile çevrilidir. Zar üzerinde kısa çıkıntılar halinde iki büyük glikoprotein mevcuttur. Bunlar hemaglütinasyon ve nöroaminidaz (HN) aktivitesine sahip ve hücre füzyonu ile hemolizinde görev alan F glikoproteinleridir. Bu iki protein virusun yaklaşık %15'ini oluşturur ve bağışıklık mekanizması için gereklidir (Rydbeck ve ark 1987, Sharp 1990).

PI-3 virus, fötal dana böbrek, Madin Darby Bovine Kidney (MDBK), fötal koyun kökenli böbrek, tiroid ve testis hücre kültürleri, insan embriyonik böbrek hücre kültürü, vero ve civciv böbrek hücre kültürü, primer maymun böbrek hücre kültürlerinde cytopathic effect (CPE) oluşturarak ürer. Lehmkuhl ve Cutlip (1982),

pnömonili bir kuzudan herhangi bir bakteri izolasyonu olmadan PI-3 virus izolasyonu yapmışlardır. CPE oluşturan virusta, inokulasyondan 36 saat sonra yuvarlaklaşmış ve küçülmüş hücreler dikkati çekmiştir. Yine 48. saatte ve 72. saatte ise iri sitoplazmik inklüzyonların bulunduğu hücreler görülmüştür. İntranükleer inklüzyonlar tespit edilemezken, sinsityum oluşumuna nadiren rastlanmıştır. Ayrıca virus 9-10 günlük embriyolu tavuk yumurtasında da üretilebilir (Lehmkuhl ve Cutlip 1983).

1.2.2. Epidemiyoloji

Pnömoniye ilgili viral enfeksiyonlar arasında en yaygın olan PI-3 enfeksiyonu; sığır, koyun, keçi, manda, geyik, domuz, maymun, kedi, köpek, at ve insan gibi birçok türde hastalık oluşturmaktadır. Virus tek başına hafif ya da subklinik solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olurken, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için vücudu predispoze hale getirmektedir (Stevenson ve Hore 1970, Fenner ve ark 1987, Özdarendeli ve ark 1997, Yener ve ark 2005).

PI-3 virus toplu beslenen koyunlarda ve kalabalık keçi sürülerinde daha yaygın olarak görülmektedir. Tüm dünyada yaygın olan enfeksiyon daha çok sonbaharda görülürse de, virus endemik olarak tüm yıl boyunca bulunmaktadır (Lamontagne ve ark 1985, Grubor ve ark 2004, Bozkaya 2006).

Gerek virus izolasyonları ve gerekse serolojik kontrol sonuçları PI-3 virus enfeksiyonunun koyun ve sığır sürülerinde yaygın olduğunu göstermektedir. Saha çalışmalarında 338 adet sığır serumunda %94.37 (Burgu ve ark 1984), 480 adet sığır serumunda %52.7 (Alkan ve ark 1997), 60 adet koyun serumunda ise %16.6 oranında (Yavru ve ark 1997) PI-3 için seropozitiflik kaydedilmiştir.

Virus akut enfekte hayvanlardan gözyaşı ve burun akıntısı ve salya ile enfeksiyondan sonraki 9. güne kadar saçılır. Bunun dışında etken indirekt olarak taşınma arabaları, enfekte yem ve ahır malzemeleri ile de nakledilebilir. Sürüye yeni katılmış subklinik enfekte hayvanlar bulaşmada önemlidir (Lamontagne ve ark 1985, Grubor ve ark 2004, Bozkaya 2006).

PI-3 virusu ile ilgili enfeksiyonların çoğu subklinik veya hafif seyirli olmasına rağmen, bu durumun akciğerleri, bakteriler ve özellikle *M. haemolytica* tarafından invazyona predispoze edebileceği deneysel olarak gösterilmiştir. Doğal

olarak gelişen pnömoni olaylarında *M. haemolytica* ve PI-3 virusu genellikle birlikte izole edilir (Cheville 1983, Kennedy-Stoskopf ve ark 1983, Sharp 1990, Radostits ve ark 1994).

M. haemolytica ve PI-3 ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda meydana gelen lezyonlar, bu etkenlerin tek tek meydana getirdiklerinden daha şiddetlidir ve daha çok *M. haemolytica*'nın tek başına oluşturduklarına benzemektedir. Virus akciğerin savunma sistemini bozarak *M. haemolytica*'nın akciğerde yerleşip çoğalması için uygun ortam hazırlamaktadır (Kennedy-Stoskopf ve ark 1983). PI-3 virusu ile *M. haemoliytica* kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda en yaygın lezyonlar, PI-3 virusu verildikten 6 gün sonra *M. haemolytica* inoküle edildiğinde oluşmaktadır (Davies ve ark 1981a, Davies ve ark 1981b, Carriere ve ark 1983). Sadece virus verilen kuzularda hafif şiddetli lezyonlar oluşurken, PI-3 virusu verildikten 6 gün sonra *M. haemolytica* inokule edildiğinde, akciğerlerin anterior loblarında apseleşme ve gri-kırmızı renkli konsolide alanlarla birlikte plöritis de görülmektedir. Mikroskobik olarak bu bölgeler oat-cell veya nötrofillerle çevrili nekrotik yada purulent lezyonlar şeklinde dikkati çekmektedir (Davies ve ark 1981b). Nekrotik lezyonlar enfeksiyonun 7. gününden itibaren fibröz kapsülle sınırlandırılarak en az 21 gün süreyle kalıcı olmaktadırlar. Bronkopnömoni tablosu ise daha hafif şiddetli olup, bu lezyona enfeksiyonun 3. gününe kadar rastlanmakta, ileriki günlerde ise bu lezyon tipiyle karşılaşılmamaktadır (Davies ve ark 1986).

1.2.3. Patogenez

Virus, burun boşluğuna geldikten sonra buradan lenfoid dokulara, özellikle tonsiller ile respiratorik mukozalara geçer ve bu bölgelerde primer virus çoğalması meydana gelir. Virus hem silyumlu hem de silyumsuz epitel hücrelerde çoğalır ve bu hücrelerde yıkım meydana getirir, böylece pulmoner makrofaj fonksiyonunu zayıflatır. Yüzeysel epitel hücrelerde fazla miktarda üreyen virus, burun akıntısı ile dışarıya çıkarılmaya başlar (Clark ve ark 1985).

PI-3 virusunun alveoler boşluğu çevreleyen hücrelerden olan tip 2 pnömositlere affinitesi bulunmaktadır. Bu hücrelere girip replike olan virus, hücrelerde dejenerasyonlara neden olmaktadır. Tip 2 pnömositler ise alveoler iç basıncın ayarlanmasında rol oynayan pulmoner surfaktanlar ve alveoler

makrofajların fagositozunda rol oynayan opsonik maddeler sentezlemektedir. Hücreler virusla enfekte oldukları zaman bu fonksiyonlarını yerine getirememektedirler. Bu da akciğerlerde atelektaziye ve alveoler makrofajların fagositik aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır (Gündüz ve Kaya 1994).

1.2.4. Klinik Belirtiler

PI-3 enfeksiyonu, genellikle subklinik seyirlidir, fakat çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme yetersizliği, olumsuz çevre koşulları ve çeşitli stres faktörlerine bağlı olarak hastalık salgınları görülebilir (Çabalar ve Can-Şahna 2000). İnkubasyon süresi 1-4 gündür. Klinik bulgular 3-4 gün içerisinde ortaya çıkar. Komplike olmamış olaylarda hastalığın erken dönemlerinde yüksek ateş görülmemekte, seröz nazal ve konjuktival akıntı dikkati çekmektedir (Fenner ve ark 1987). Hastalık ilerledikçe yüksek ateş, öksürük, dispne, taşipne, anoreksi, depresyon, hafif mukoid-mukopurulent bir burun akıntısı ve bazen konjunktival bir akıntı da görülebilmektedir. Bu bulgular en belirgin olarak enfeksiyondan 4-5 gün sonra saptanır (Lehmkuhl ve Cutlip 1982, Lehmkuhl ve Cutlip 1983, Radostits ve ark 1994, Özdarendeli ve ark 1997, Grubor ve ark 2004). Carriere ve ark (1983), buzağılara solunum yolu ile PI-3 virusu verdikten sonra, nazal sekresyonda virus izole etmelerine rağmen, herhangi bir klinik bulgu gözlemediklerini, ancak PI-3 virusunun arkasından *M. haemolytica* vererek, rektal ısıda ve solunum sayısında artış tespit ettiklerini kaydetmişler, ayrıca, *M. haemolytica* gibi sekonder bakterilerin hastalık tablosunu komplike duruma soktuğunu bildirmişlerdir.

1.2.5. Makroskobik Değişiklikler

PI-3 enfeksiyonunda makroskobik olarak burun mukozası hiperemiktir ve genellikle az miktarda kanla karışık mukoid ya da mukopurulent bir eksudat içermektedir (Stevenson ve Hore 1970). Akciğer lezyonları ise sınırlı, şekilsiz lobuler atelektazi odakları ya da kranyoventral bölgelerdeki menekşe-kırmızı renkli hafif konsolide odaklardır (Hazıroğlu ve Milli 1998). Yapılan deneysel bir çalışmada pnömonili bir kuzunun akciğerinden izole edilen PI-3 virusu, kolostrum almamış 1 haftalık 5 kuzuya transtrakeal yolla verilmiş, makroskobik olarak tüm kuzuların akciğerlerinde multifokal konsolide bölgeler tespit edilmiştir (Lehmkuhl ve Cutlip 1983).

Deneysel olarak PI-3 virusu ile oluşturulan pnömonilerde makroskobik lezyonlar çoğunlukla sağ apikal loblarda, bazen de diğer loblarda hava yolları boyunca daha belirgin olan, kırmızı-kahverengi multifokal konsolidasyon bölgeleri ile düzensiz lobuler atelektazik alanlar şeklindedir (Stevenson ve Hore 1970, Carriere ve ark 1983, Davies ve ark 1986, Özer ve Gülcü 1986, Grubor ve ark 2004). En yaygın lezyonların inokulasyondan sonraki 6.-8. günlerde ortaya çıktığı bildirilmektedir (Davies ve ark 1981b, Davies ve ark 1986).

Yapılan deneysel bir çalışmada (Lehmkuhl ve Cutlip 1983), PI-3 virusu inokule edilen kuzuların akciğerlerinde tüm loblarda özellikle ventral bölgelerde multifokal konsolide alanlar görülmüştür. İnokulasyondan sonra 3. günde nekropsileri yapılan kuzularda konsolide bölgelerin 1 cm den daha küçük çapta yuvarlak, koyu kırmızı renkte, 5.-7. günlerde nekropsileri yapılan kuzularda ise bu bölgelerin yaklaşık 5 cm çapında, çökük, düzensiz şekilli ve koyu kırmızı-mor renkte olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca makroskobik olarak mediyastinal ve bronşiyal lenf düğümlerinin büyüdüğü görülmüştür.

1.2.6. Mikroskobik Değişiklikler

PI-3 virus enfeksiyonuna ilgili histopatolojik lezyonlar, enfeksiyonun başlangıcında nekrotik bronşiolitis ve interstisyel pnömoni ile karakterizedir. Bronşioler epitelin hiperplazisi, alveolar epitelizasyon, interalveolar septumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve asidofilik sitoplazmik inklüzyonlar PI-3 pnömonisinin genel özellikleridir (Stevenson ve Hore 1970, Davies ve ark 1986, Grubor ve ark 2004).

Bronşiyal ve özellikle bronşioler epitel, değişen derecelerde vakuolleşmiş ve nekrotik ya da hiperplaziktir. Bu nedenle aynı lobüldeki bronşioler lezyonlarda farklılıklar göze çarpar. Bazı bronşiollerin epitel hücreleri hipertrofik olup, belirgin bir çekirdekciği olan büyük soluk çekirdeklere sahiptir. Bir kısım bronşiollerde epitel nekrotik olup, lümenleri dökülmüş epitel hücreleri ve nekrotik artıklarla doludur (Stevenson ve Hore 1970). Bazılarında ise hiperkromatik çekirdekli yassı epitel hücreleri ile yer değiştirmiştir. Yani skuamöz metaplazi görülür. Kuzularda küçük bronşiollerde ayrıca dev hücreli bronşiolitis odaklarına da rastlanabilir (Hore ve Stevenson 1969, Cutlip ve Lehmkuhl 1982).

Bronşiollerin çoğu ve alveol lümenleri makrofaj ve yer yer nötrofil kapsayan bir eksudatla doludur. Hücreden en yoğun lezyonlar enfeksiyondan 7-8 gün sonra dikkati çeker. Bu devrede belirgin çekirdekcikli, büyük, soluk boyanan çekirdekli, küboidal epitellerden oluşan alveoler epitelizasyon barizdir ve alveollerdeki hücresel eksudatın çoğu makrofajlardan ibarettir (Özer ve Gülcü 1986). Alveol duvarları ile lümenlerinde bazen iki ya da çok çekirdekli sinsityal hücrelere rastlanabilir. Bu sinsityal hücreler virus zarfındaki F proteinlerin, enfekte hücrenin plazma membranı ile bütünleşmesi ve hücre membranlarının kaynaşmasıyla meydana gelir. Alveol lümenlerinde ve alveol duvarlarında ya da bronşioler epitelyumda görülen sinsityal hücrelerin miktarı da olaylara göre değişir (Dungworth 1985, Rahman ve Singh 1990, Sharp 1990).

Peribronşioler ve perivasküler bölgeler ile interalveoler septumlarda lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu vardır ve bu infiltrasyona ilgili olarak interalveoler septum kalınlaşmıştır. Bu bölgelere bitişik olarak alveoler amfizem, hafif perivasküler ödem ve obliteratif bronşiolitise ilgili atelektazi bölgeleri de dikkati çeker (Dungworth 1985).

PI-3 enfeksiyonları için patognomonik olarak kabul edilen asidofilik intrasitoplazmik inklüzyonlar, bronş, bronşiol ve alveol epitellerinde görülür. Bunlara bazen alveoler makrofajlarda da rastlanır. Bu inklüzyonlar daha çok virus inokulasyonundan sonraki 3.-8. günlerde ve en yoğun olarak 6. günde görülebilmektedir (Davies 1985).

İnkluzyonlar, çoğunlukla ovaldir ve çapı yaklaşık 6-10 µm dur. Fakat 25 µm kadar olabilen uzun silindirik şekillerine de rastlanır. Bunlar tek ya da bazen nükleusun her iki ucunda oluşur. Giemsa ile soluk pembe, phloxine-tartrazine ile kırmızı yada mat kırmızı, Picro-Mallory ve Pollak's trichrome'u ile parlak kırmızı ve Modifiye Shorr boyası ile mat portakal kırmızısı renge boyanır. PAS ve Feulgen teknikleri ise negatiftir (Yazıcıoğlu 1992).

1.2.7. İmmunoloji

Koyunların PI-3 virus enfeksiyonu hem humoral hem de selluler bağışıklığı uyarmaktadır. PI-3 enfeksiyonlarından sonra nötralizan, hemaglutinasyonu önleyen

ve komplementi bağlayan antikorlardan oluşan bir humoral immunite meydana gelir. Nötralizan antikorlar immun korumada en büyük role sahip olup, enfeksiyondan sonra 4.-7. günden itibaren görülmeye başlar ve yaklaşık 3 hafta sonra en yüksek titreye ulaşır. Bu antikorlar herhangi bir titre kaybı olmaksızın yıllarca etkili olurlar ve PI-3 enfeksiyonunun rutin teşhisinde önem taşırlar. Komplementi bağlayan antikorlar ise enfeksiyondan sonraki ilk hafta içinde oluşmaya başlar ve 8-28 gün içinde maksimal değere ulaşır. Sonra titre kaybına uğrayarak 2-3 ayda tamamen kaybolurlar (Lennette 1985, Sharp 1990).

Kuzular, analarından kolostrum yolu ile aldıkları maternal antikorlar ile yaşamlarının ilk birkaç ayında enfeksiyona karşı oldukça dirençli olurlar (Lennette 1985). Ancak bunlar çabuk bir şekilde kaybolur ve kuzular enfeksiyona duyarlı hale gelir. Bu sebeple hastalık, ilk birkaç aylık dönem sonrasında başlar ve 12 aylığa kadar olan kuzularda daha yoğun görülür. Erişkin koyunlarda ise enfeksiyon 5 yaşına kadar tespit edilebilmektedir (Sharp 1990, Yazıcıoğlu 1992).

Kuzularda prekolostral serum yapısını oluşturan en büyük immunoglobulin IgM'dir. Dominant olarak IgG'nin yer aldığı maternal immunoglobulinler doğumu izleyen 1. günde pik değerde bulunurken sonraki 3 hafta boyunca giderek azalma gösterir. Smith ve ark. (1976), yeni doğan kuzuların ilk 3 haftalık döneminde serum ve nazal sekresyonlarında IgG, IgM ve IgA düzeylerini ve bunların PI-3 inhibitörleri ile ilişkilerini hemaglutinasyon inhibisyon testi ile değerlendirmişlerdir. Kolostral IgG'nin burun ve gözyaşı akıntısına geçtiği, ancak serum titresi düşük annelerden doğan kuzuların nazal sekresyonlarında da PI-3 antikor titresinin ölçülemediği tespit edilmiştir. Bu düşük seviyeli maternal antikorların, IgA ve IGM'nin üretilmeye başlandığı 2-3 haftalık döneme kadar viral enfeksiyona karşı koruyucu bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu kuzularda solunum sistemi enfeksiyonlarından korunma, humoral bağışıklık şekillenene kadar nonspesifik inhibitörler aracılığıyla olmaktadır. Yeterli antikor taşıyan annelerden kolostrum yoluyla yeterli miktarda IgG alan kuzularda hemaglutinasyon inhibisyon titrelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Smith ve ark 1976).

PI-3 enfeksiyonlarında, burun mukozasında da lokal antikorlar oluşur. Bunlar sekretorik yayılışın önlenmesinde önemli role sahiptirler (Smith ve ark 1976).

1.2.8. Teşhis

PI-3 enfeksiyonlarında klinik tablo çok az spesifik olduğu için kesin teşhis laboratuvar metotlarıyla mümkündür (Lenette 1985).

Direkt teşhiste, virus izolasyonu burun akıntısından veya nasal svap numunesinden yapılmaktadır. Ölen hayvanlardan virus izolasyonu, trake, trakeal kazıntı, akciğerden ya da mediyastinal lenf yumrusundan yapılır. Virus izolasyonu için bu örnekler, klinik bulguların görüldüğü ilk 24 saat içerisinde alınmalıdır (Lenette 1985, Sharp 1990).

İndirekt teşhis serum veya sekresyonlarda nötralizasyon, hemaglütinasyon inhibisyon ve komplement fiksasyon testleri kullanılarak spesifik antikorların tespiti ile yapılmaktadır. Hemaglutinasyon-inhibisyon testi ile nötralizasyon testi, PI-3 enfeksiyonları sonucu meydana gelen antikor varlığının saptanmasında aynı derecede duyarlı bulunmaktadır (Öztürk ve Yavru 1988). Bu iki test virus türünün identifikasyonunda ve aşı tayininde de uygulanmaktadır (Öztürk ve ark 1988). Turan ve ark (1999), koyunlarda PI-3 enfeksiyonunun serolojik teşhisinde hemaglütinasyon inhibisyon testinin, nötralizasyon testine göre daha duyarlı ve özgül bir test olduğu sonucuna varmışlardır.

PI-3 virus antijenlerinin teşhisinde en çok kullanılan test hemaglütinasyon testidir. Ayrıca hemabsorbsiyon testi de virusun varlığını ortaya koyar. İmmunfloresan, Enzyme Linked Immunsorbent Assay (ELISA) ve Radioimmunassay'de (RIA) virus antijenlerinin teşhisinde kullanılan yöntemlerdendir (Sarkkinel ve ark 1981).

İmmunfloresan, ELISA, RIA ve immunperoksidaz metotları direkt antijen varlığını araştırmak için kullanılan teşhis yöntemlerindendir. Akciğerden hazırlanmış tuşe preparatlar ile kriyostat ve parafin kesitlerde direkt ya da indirekt immunfloresan boyamalarla viral antijenler gösterilebilmektedir. PI-3 virus antijenleri aynı zamanda parafin kesitlerde immunperoksidaz boyamalarla güvenilir biçimde tespit edilebilmektedir (Sarkkinel ve ark 1981, Bryson DG 1990, Johnstone ve Thorpe 1990, Barranco ve ark 2003, Yener ve ark 2005).

PI-3 virus teşhisinde son yıllarda Polymerase Chain Reaction (PCR) gibi daha hızlı teşhis metotları kullanılmaya başlanmıştır. Birden fazla solunum sistemi

virusunun tek bir adımda identifikasyonu hızlı bir teşhis metoduyla mümkündür. Osiowy C (1998), MRT (multiplex reverse transcription)-PCR tekniği ile 5 ayrı RNA'yı teşhis eden bir kit geliştirmiştir. Bu çalışmada (Osiowy 1998), MRT–PCR yöntemi ile RSV'nin A ve B alt tipi, parainfluenza virusun 1, 2 ve 3 alt tipleri ile adenovirusların 1'den 7'ye kadar olan tipleri aynı anda, hem doku kültürlerinde hem de doğrudan solunum sistemi örneklerinde tespit edilmiş, üstelik herhangi bir kross-amplifikasyon gözlenmemiştir. Araştırmacı, solunum sisteminden aldığı 112 örnekten direkt immunofloresan yöntemiyle 34'ünde pozitiflik tespit ederken, MRT –PCR ile 41'inde pozitiflik tespit etmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacı, çoğu solunum sistemi viruslarının tespitinde MRT–PCR yöntemini hızlı ve güvenilir bir test olarak önermişlerdir. Fakat bu çalışmalar henüz rutin olarak kullanılmamaktadır.

Yine hızlı teşhis metotlarından Direkt İmmunfloresan (DIF) testleri de hastalığın teşhisinde son yıllarda kullanılmaktadır. Bu test, PI-3 virusun diğer solunum sistemi virusları ile birlikte aynı anda teşhis edilmesinde kullanılmaktadır (Landry ve Ferguson 2000). Yapılan bir çalışmada (Gençay 2002), PI-3 virus antijeninin tespiti amacıyla nazal epitel preparatlarına uygulanan DIF testi sonucunda, 132 koyun nazal swap örneğinden 32'sinde (%24.24) floresan ışıldama ile karakterize PI-3 virus antijeni varlığı saptanmıştır. Araştırmacı, DIF testinin PI-3 virus enfeksiyonunun teşhisinde kısa sürede sonuca giden bir yöntem olduğu sonucuna varmıştır.

1.2.9. Tedavi ve Aşılama

Parainfluenza-3 virus enfeksiyonlarında etkene yönelik bir tedavi yoktur. Bunun için immunoprofilaksi ve semptomatik tedaviden yararlanılmaktadır. Miks enfeksiyon olaylarında ise sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik tedavisi uygulanılmaktadır (Akan 1994, Gençay 2002).

Parainfluenza-3 enfeksiyonu genellikle sekonder bakteriyel etkenlerle, özellikle de *M. haemolytica* ile komplike olduğundan, pastörellozise ilgili pnömoniler için kullanılan aşıların PI-3 virus ile kombine olarak hazırlanması tavsiye edilmektedir. Bu kombine aşıların miks enfeksiyonlar tarafından oluşturulan pnömonili lezyonların önlenmesinde daha etkili olduğu bildirilmektedir (Martin 1983).

İmmunoprofilaksi amacı ile monovalan canlı veya inaktif kombine aşılardan yararlanılmakta ancak yeterli koruma sağlanamamakta bu nedenle yaygın bir aşılama programı uygulanmamaktadır (Lehmkuhl ve Cutlip 1985). Deneysel çalışmalarda intranasal aşı uygulamalarının diğer uygulamalara göre daha yüksek, fakat daha kısa süreli koruma sağladığı görülmüştür. Bu nedenle intranasal aşı uygulamaları, uzun süreli koruma istendiğinde tercih edilmemektedir. Thonney ve ark (2008) yaptıkları bir çalışmada, kuzular ve analarına kombine IBR ve PI-3 aşısını intranasal uygulayarak aşının pnömoni insidensine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada aşılı grupta ölüm oranı %5.1 iken, kontrol grubunda %8.1 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar, aradaki farkın istatistiksel olarak çok önemli olmadığını, aşı uygulamasının pnömoni insidensini etkili bir şekilde düşürmediğini bildirmişlerdir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. GEREÇ

Bu çalışmada materyal olarak 200 adet pnömonili kuzu akciğeri kullanılmıştır. Bu akciğerlerin 100 tanesi Konya Konet Mezbahası'nda normal kesime tabi tutulan, 100 tanesi ise Konya Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'ne (KVKAE) nekropsi için getirilen kuzular arasından seçilmiştir. Araştırma projesi, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu (SUVEK)'nun 21.07.2007 tarih ve 2007/003 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmada pnömoni lezyonları gösteren 100 adet kuzu akciğerini temin etmek için, Temmuz 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında rutin aralıklarla Konya Konet Mezbahası'na gidilerek, yaşları 6-12 ay arasında değişen, farklı ırklardan (Dağlıç, Akkaraman, Merinos, Morkaraman) toplam 4834 adet kuzu akciğeri makroskobik olarak incelenmiştir.

Yine aynı tarihler arasında KVKAE'ne nekropsi için getirilen farklı ırklardan (Dağlıç, Akkaraman, Merinos, Morkaraman) yaşı 12 aya kadar olan kuzulardan pnömonili 100 adet akciğer örneği toplanmıştır.

Toplam 200 adet akciğer örneğinde görülen makroskobik lezyonlar önceden hazırlanmış akciğer şemaları üzerinde işaretlenmiştir. Pnömonili kısımlar ve kesit yüzleri incelenerek bulgular kaydedilmiş, spesifik lezyonların görüldüğü pnömonili akciğerlerin fotoğrafları çekilmiştir.

Ayrıca bu akciğerlerden bakteriyolojik incelemeler için doku örnekleri alınarak $-80\ ^{0}C$'de saklanmıştır.

2.2. YÖNTEM

2.2.1. Histopatolojik İncelemeler

Patolojik incelemeler için alınan lezyonlu akciğer parçaları %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi ve ksilol-alkol-parafin serilerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. 5 µm kalınlığında alınan kesitlerin tamamı HE boyama yöntemiyle, gerekli görülenler de inklüzyon tespiti için Page–Green yöntemiyle boyandı (Luna 1968). Işık mikroskobunda incelenen kesitlerin gerekli görülen olgularından mikroskobik resimler (Olympus BX51, Tokyo, Japan) çekildi.

2.2.2. İmmunohistokimyasal İncelemeler (Streptavidin-Biotin Yöntemi)

Rutin formol-parafin takibinden geçmiş dokuların parafin bloklarından polilizinli lamlara 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Streptavidin-biotin complex indirekt immunohistokimya uygulanacak kesitler 56 ^{0} C'lik etüvde 1 saat, sonra 37 ^{0} C'lik etüvde bir gece bekletildi. Ksilolde 15 dakika bekletilen kesitler 10 dakika süre ile %96'lık etil alkolden geçirilerek deparafinize ve rehidre edildi. Distile suda 1-2 dakika süre ile yıkandı. Kesitler taze hazırlanmış sitrat solüsyonu (pH:6) ile mikrodalga fırında 15 dakika muamele edildi. Mikrodalgadan çıktıktan sonra 20 dakika soğumaya bırakıldı ve PBS solüsyonu ile 1-2 dakika yıkandı. Daha sonra primer antikor [(the polyclonal bovine PI-3 virus antiserum) (VMRD, Inc, Pullman, WA, USA)] 1/100'lük olarak sulandırıldı. Sulandırma solüsyonu olarak Dako, Antibody Diluent with Background Reducing Components kullanıldı. 1/100'lük olarak hazırlanmış primer antikor, kesitleri kapatacak şekilde uygulanarak 1 saat sıcak su küvetinde üstü kapatılarak inkube edildi. Kesitler PBS ile yıkandı ve kurulandı. Biotinlenmiş anti-rabbit sekonder antikor ile yine sıcak su küvetinde 20 dakika inkube edildi. Kesitler PBS ile yıkandı ve kurulandı. Yirmi dakika süre ile oda ısısında peroksidaz konjuge streptavidin uygulanan kesitler tekrar PBS ile yıkandı ve kurulandı. Kesitlerin görüntülenmesi AEC (Aminoethyl Carbazole) kromojeni ile 10 dakika da yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandı. Zemin boyaması için kesitler 1 dakika Mayer's hemotoksilende bekletildi. Daha sonra önce çeşme suyunda, sonra distile suda yıkanan kesitler su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatıldı. Makroskobik ve mikroskobik olarak pnömoni lezyonları görülmeyen akciğer örneklerinden hazırlanan kesitlere aynı işlemler uygulandı. Değerlendirme ışık mikroskobunda

yapıldı. Pozitif boyamaların görüldüğü akciğer preparatlarından ve negatif kontrollerden mikroskobik resimler çekildi.

2.2.3. Bakteriyolojik İncelemeler

Pnömonili kuzu akciğerlerinden %7'lik koyun kanlı agar ve MacConkey agara ekimler yapılarak 37 ^{0} C'de 24-48 saat aerob olarak inkube edildi. İzole edilen kolonilerin morfolojileri, gram boyama özellikleri ve hemoliz özellikleri incelendi. Üreyen koloniler biyokimyasal ve diğer testleri yapılarak identifiye edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada Konya Konet Mezbahası'nda yapılan incelemede 4834 adet kuzu akciğeri içerisinden 100 adedinde (%2.06) makroskobik olarak pnömoni gözlenmiştir. KVKAE'de ise nekropsi için getirilen kuzulardan akciğerinde pnömoni lezyonları gözlenen 100 olgu incelenmiştir.

3.1. Patolojik Bulgular

Çalışmada pnömoni görülen 200 olguda lezyonların loblardaki yerleşimi esas alınarak, kraniyo-dorsal, kraniyo-ventral, aksesuar, kauda-dorsal ve kauda-ventral olmak üzere 5 bölgeye göre kaydedildi. Makroskobik ve mikroskobik incelemelerden sonra lezyonların akciğerde dağılımı Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Lezyonların akciğerde loblara göre dağılımı.

Yerleşim yeri	KBPn (37)	İBPn (13)	FPn (30)	FNPn (3)	İPn (73)	BİPn (44)
Kraniyo-dorsal	25	9	24[a]	3[b]	9[a]	18[a]
Kraniyo-ventral	4	4				
Aksesuar	8	0	6		4	0
Kauda-dorsal	0	0	0	0	60[c]	26[c]
Kauda-ventral	0	0	0	0		

a : kraniyo-dorsal ve kraniyo-ventral bölgelerde, b: kraniyo-dorsal, kraniyo-ventral ve aksesuar bölgelerde, c: kauda-dorsal ve kauda-ventral bölgelerde birlikte görüldü.

KBPn: Kataral Bronkopnömoni, İBPn: İrinli Bronkopnömoni, FPn: Fibrinli Pnömoni, FNPn: Fibrino-Nekrotik Pnömoni, İPn: İntersitisyel Pnömoni, BİPn: Bronkointerstisyel Pnömoni.

Bu çalışmada mikroskobik bulgulara göre pnömoniler eksudatif ve proliferatif pnömoniler olmak üzere 2 ana grupta toplanmıştır. Bunlar da aşağıda belirtilen alt başlıklara ayrılarak incelenmiştir.

I-Eksudatif Pnömoniler

1-Bronkopnömoniler (BPn)

a-Kataral Bronkopnömoni (KBPn)

b-İrinli Bronkopnömoni (İBPn)

2-Fibrinöz pnömoniler

a- Fibrinli Pnömoni (FPn)

b-Fibrinli-nekrotik Pnömoni (FNPn)

II- Proliferatif pnömoniler

1-İnterstisyel Pnömoniler (İPn)

2-Bronkointerstisyel Pnömoniler (BİPn)

Bazı olguların mikroskobik incelemelerinde birden fazla pnömoni tipinin bir arada bulunduğu görülmüş, bu durumda pnömoni tablosuna hakim olan lezyonlar esas alınarak isimlendirme yapılmıştır. Buna göre yapılan mikroskobik incelemeler sonucu belirlenen pnömoni tipleri, pnömoninin şiddeti; hafif (+), orta (++), şiddetli (+++) olmak üzere değerlendirilmiş ve üretilen bakteri türleri ile olgu sayıları aşağıdaki Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3 de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. KVKAE'ne getirilen akciğerlerde pnömoni lezyonlarının şiddeti ve izole edilen bakterilerin pnömonilere göre dağılımı.

	KBPn	**İBPn**	**FPn**	**İPn**	**BİPn**
Şiddeti					
Hafif (+)	7	1	3	2	3
Orta (++)	10	0	4	9	9
Şiddetli (+++)	12	8	9	10	13
Toplam	29	9	16	21	25
İzole edilen bakteri					
E. coli	7	2	6	2	6
M. haemolytica	5	1	6	1	4
P. multocida	1	0	1	0	1
Pseudomonas sp.	1	0	0	0	0
S. aureus	1	1	0	0	2
Coryn. Spp	0	1	0	0	0
M.haem+S.aureus	0	3	0	1	0

Çizelge 3.3. Konet. Mezbahasından getirilen akciğerlerde pnömoni lezyonlarının şiddeti ve izole edilen bakterilerin pnömonilere göre dağılımı.

	KBPn	**İBPn**	**FPn**	**İPn**	**BİPn**
Şiddeti					
Hafif (+)	1	1	5	7	3
Orta (++)	4	1	4	17	3
Şiddetli (+++)	3	2	8	28	13
Toplam	8	4	17	52	19
İzole edilen bakteri					
E. coli	0	1	2	1	0
M. haemolytica	1	1	7	1	5
P. multocida	1	0	2	1	5
Pseudomonas spp.	0	0	0	0	0
S. aureus	0	1	1	0	3
Coryn. Spp	0	0	0	0	0
M. haem+S. aureus	0	1	0	0	0
M. haem+P. mul.	2	0	0	0	2

3.1.1. Eksudatif Pnömoniler

Bronkopnömo

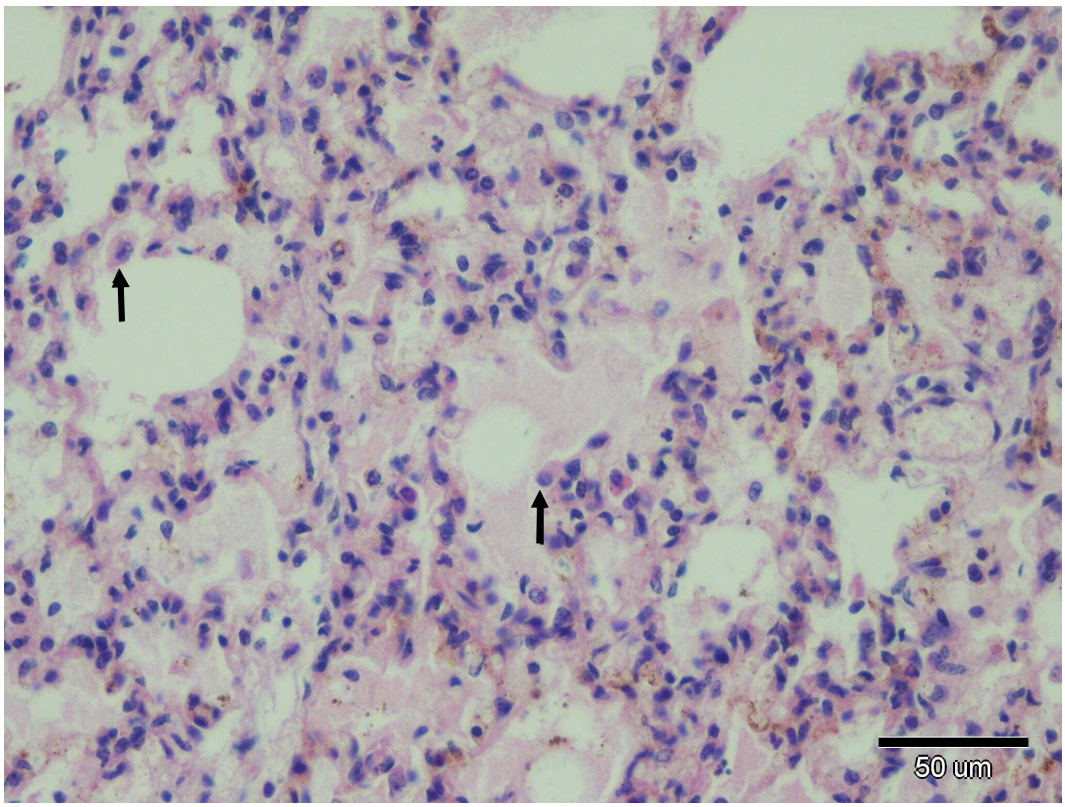
Kataral Bronkopnömoniler

Bu çalışmada KVKAE'ne getirilen pnömonili akciğerlerden 29, Konet Mezbahasından getirilen pnömonili akciğerlerden ise 8 olmak üzere toplam 37 olguda (%18.5) KBPn'ye rastlanmıştır. KBPn lezyonları makroskobik olarak incelendiğinde 8 akciğerde kranyal loblarda sınırlı hiperemik alanlarla birlikte, kesit yüzünde oldukça az seröz sızıntılar görüldü. Bu odaklar incelendiğinde, çevre dokuya oranla daha koyu kırmızı renkte olduğu belirlendi. Daha çok karşılaşılan orta ve ileri dereceli KBPn'lerde ise akciğerde değişen şiddette volüm artışı (Resim 3.1) ile kesit yüzünde belirgin eksudasyon dikkati çekti. Olguların tümünde plöra sağlam olup, hastalıktan etkilenmemiştir.

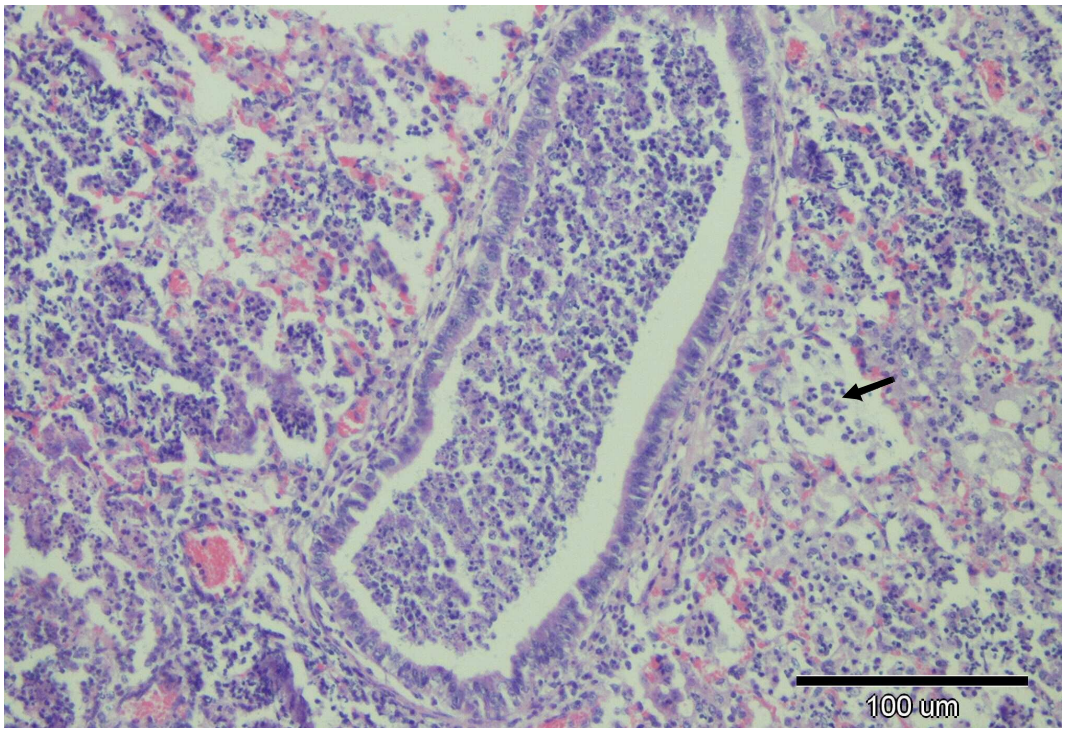


Resim 3.1. KBPn. Akciğerde belirgin volüm artışı ve kranyal lobta konsolide alanlar.

Kataral Bronkopnömoni olgularında mikroskobik incelemelerde lezyonlar farklı şiddetlerde görülmüş ve buna göre hafiften şiddetliye doğru olmak üzere 3 grupta toplanmıştır. Kapillar hiperemi ve alveollerde sınırlı ödem ile yer yer nötrofillerin de görüldüğü olgular hafif, alveol ve bronşiol lümenlerinde nötrofil ve makrofajların görüldüğü olgular orta derecede (Resim 3.2), aynı lezyonlarla birlikte bronş, bronşiol ve alveol lümenlerinde dökülmüş epitel hücre artıklarının bulunduğu kesitler ise şiddetli olarak tanımlanmıştır (Resim 3.3). Buna göre 8 olguda hafif, 14 olguda orta derecede ve 15 olguda şiddetli KBPn lezyonlarıyla karşılaşılmıştır.



Resim 3.2. KBPn. Alveollerde ödem ve alveoler makrofajlar (oklar) ve yer yer nötrofil lökosit infiltrasyonları. HE.



Resim 3.3. KBPn. Bronşiol ve alveol (ok) lümenlerinde nötrofil lökositler ve dökülmüş epitellerden oluşan eksudat birikimleri. HE.

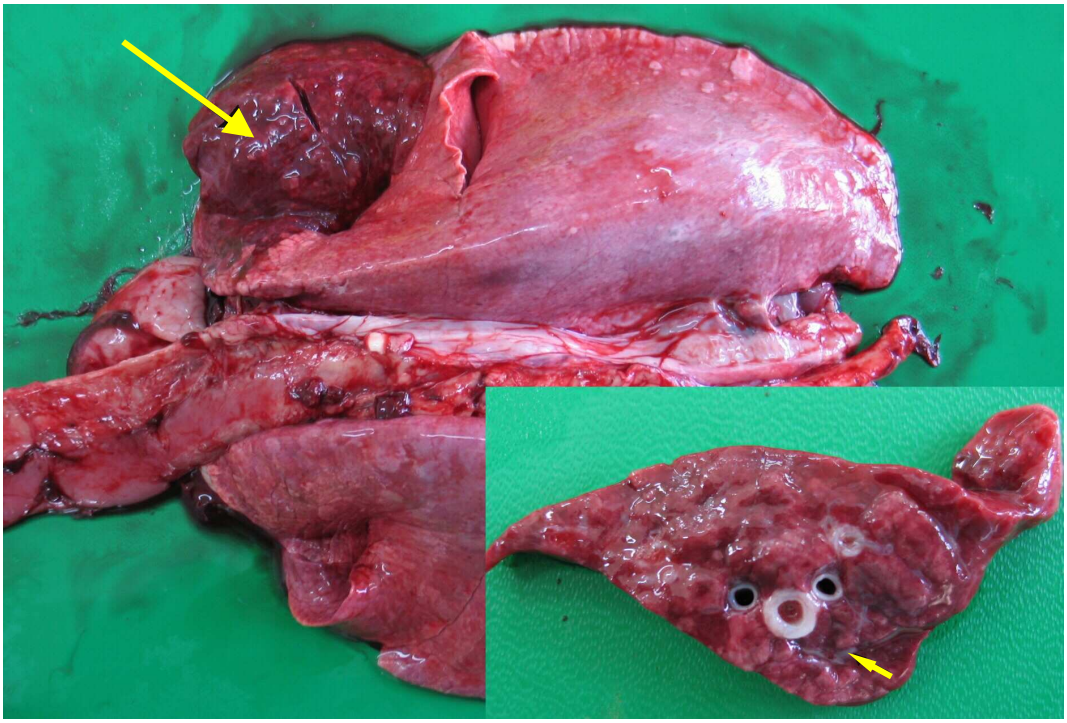
Kataral Bronkopnömoni, 20 olguda BİPn ile birlikte seyretmekteydi. Bu kesitlerde alveol, bronş ve bronşiol epitellerindeki dejenerasyon, deskuamasyon ve lümenlerindeki nötrofil lökosit birikimlerine ilaveten peribronşiyal, peribronşioler ve perivasküler lenfoid hiperplazi ile interalveoler septumlarda kalınlaşma tespit edildi.

Kataral Bronkopnömoni tespit edilen akciğerlerin bakteriyolojik ekimlerinde 7 olguda (%33.33) *E. coli*, 8 olguda (%38.10) *M.haemolytica*, 4 olguda (%19.05) *P. multocida*, 1 olguda (%4.76) *Pseudomonas spp*, 1 olguda (%4.76) *S. aureus*, ayrıca bu olguların 2'sinde *M. haemolytica* ile *P. multocida* birlikte izole edilmiştir.

İrinli Bronkopnömoniler

Bu çalışmada 13 olguda (%6.5) İBPn lezyonları belirlendi. Lezyonlar çevre dokuya oranla daha koyu kırmızı veya kırmızı-gri renkte ve volümünöz karakterdeydi. Bu olguların 7'sinde plörada taşkın milier apse odaklarıyla

karşılaşıldı. Akciğerlerin kesit yüzlerine bakıldığında kırmızı veya kırmızı-gri renkte lezyonlarla birlikte, bronşiollerden irinli bir eksudatın sızdığı gözlendi (Resim 3.4).

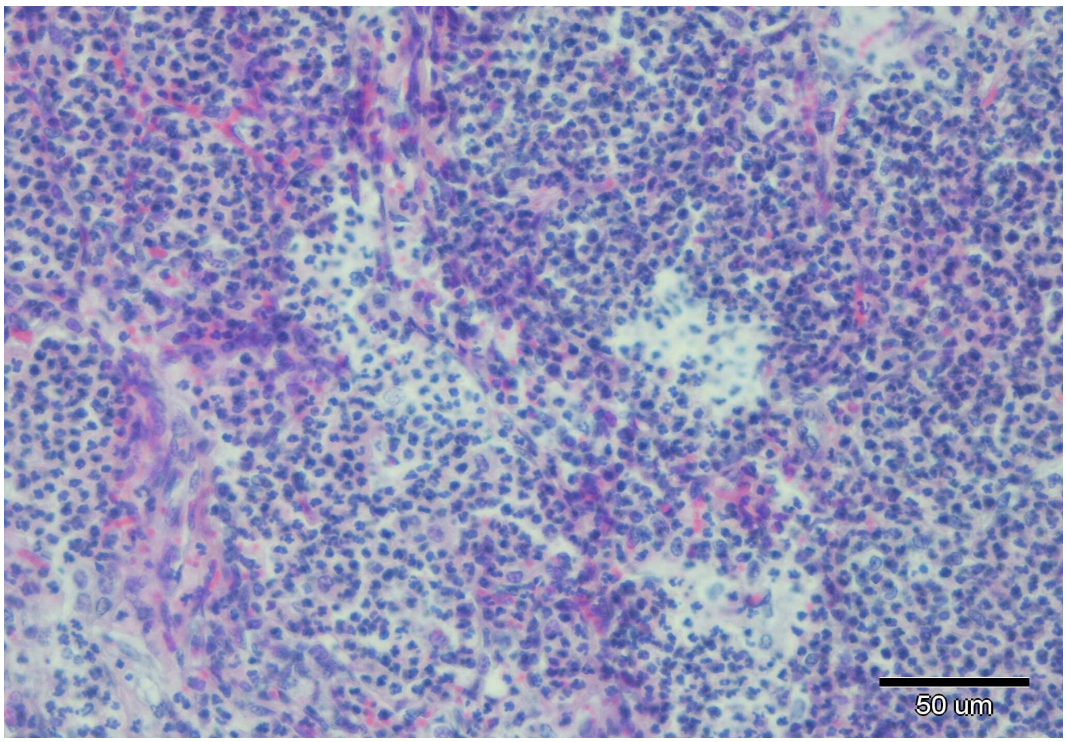


Resim 3.4. İBPn. Kranyal lobta kırmızı-gri konsolide alanlar (ok). Küçük resim: kesit yüzünde purulent akıntı (ok).

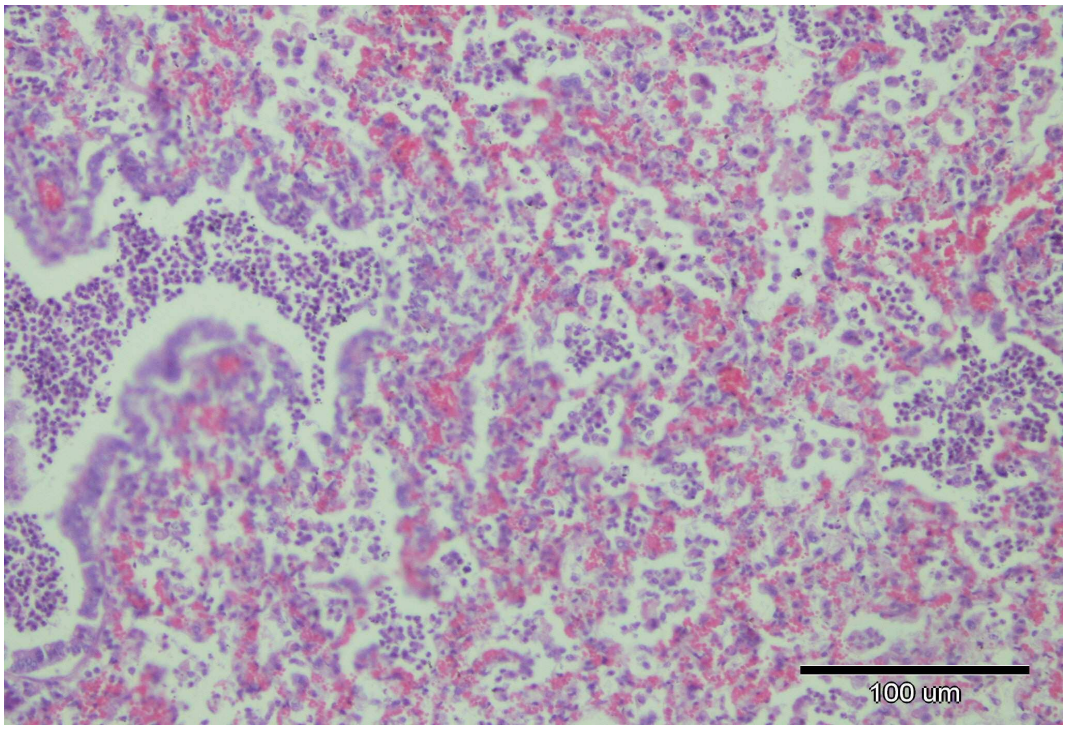
İrinli bronkopnömonilerin mikroskobisinde alveol, bronş ve bronşiol lümenlerinde KBPn'lerde olduğu gibi nötrofil lökosit birikimleri görüldü. Ancak bu birikimler İBPn'lerde daha yoğun olup, şiddetli vakalarda lümenlerin tıka basa bu hücrelerle dolu olduğu dikkati çekti (Resim 3.5). Ayrıca alveol, bronş ve bronşiol epitellerinde dejenerasyon ve deskuamasyon ile birlikte nekrozlar da mevcut olup, lümenlerindeki eksudat nötrofil lökosit birikimleri, mukus ve deskuame epitellerden oluşmaktaydı (Resim 3.6). Bazı olgularda bronş ve bronşiol epitellerinde sinsityal hücreler gözlendi.

İrinli bronkopnömoni olgularının mikroskobik bulguları lezyonun akciğer kesitinde yaygınlığına göre 3 grupta toplandı. Sınırlı ve daha küçük irin odakları hafif ve yaygın irinleşmenin bulunduğu kesitler şiddetli olarak tanımlanırken, daha

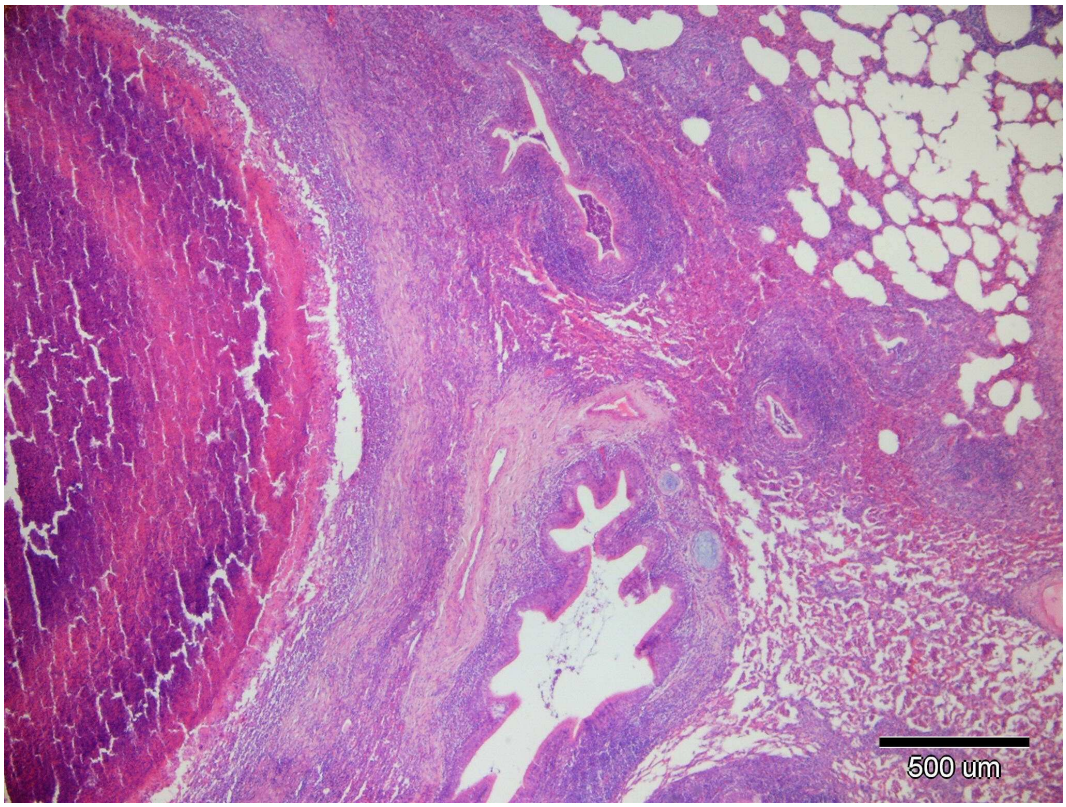
orta şiddettekiler orta derecede olarak değerlendirildi. Buna göre 2 olguda hafif, 1 olguda orta derecede ve 10 olguda şiddetli İBPn lezyonlarıyla karşılaşılmıştır.



Resim 3.5. İBPn. Yoğun nötrofil lökosit infiltrasyonu. HE.



Resim 3.6. İBPn. Bronşiol epitelinde dejenerasyon ve dökülmeler ile bronşiol ve alveol lümenlerinde nötrofil lökositler. HE.



Resim 3.7. İBPn. Nekrotik artıklar, yangısel infiltrasyon ve bağ doku proliferasyonu ile çevrelenmiş apse oluşumu. HE.

Makroskobik olarak milier apse odaklarının tespit edildiği 7 olgunun mikroskobik incelemesinde ise apseleşmiş odaklar gözlendi. Bu odaklar farklı büyüklüklerde olup, zaman zaman lezyonun iç kısımlarında nekrotik değişiklikler ve bu alanlarda kalsifikasyonlar dikkati çekti. Bu odakların fibröz bir kuşakla çevrelendiği görüldü (Resim 3.7).

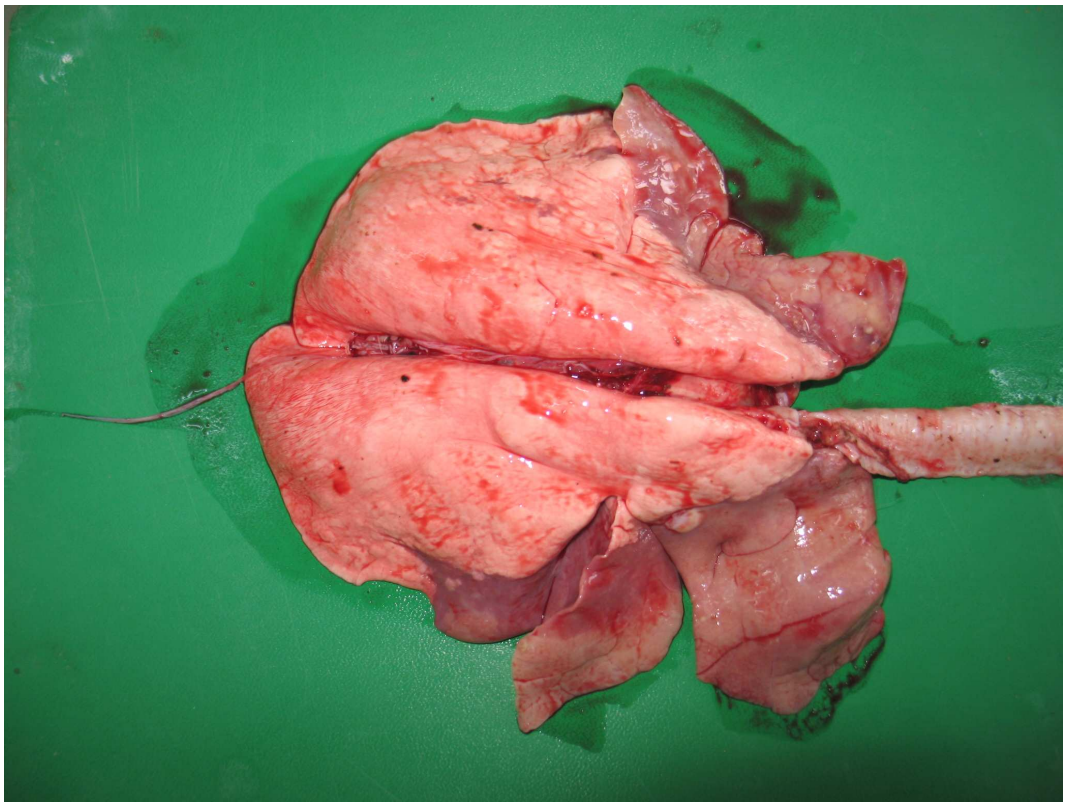
İrinli bronkopnömoniler 6 olguda BİPn'lerle komplike olmuştu. Bu olgularda peribronşiyal, peribronşioler ve perivasküler lenfoid hiperplazi ile interalveoler septumlarda kalınlaşma görülmekteydi. Ayrıca 3 olguda bronşiolitis obliterans, 2 olguda ise hiyalin membranlar bulunmaktaydı. Ancak BİPn bulgularından ziyade İBPn bulguları tabloya daha çok hakimdi.

İrinli bronkopnömoni tespit edilen akciğerlerin bakteriyolojik ekimlerinde 3 olguda (%18.75) *E. coli*, 6 olguda (%37.50) *M.haemolytica*, 6 olguda (%37.50) *S.aureus* ve 1 olguda (%6.25) Corynebacterium sp., ayrıca bu olguların 4'ünde *M. haemolytica ile S. aureus* birlikte izole edilmiştir. İBPn tespit edilen 13 vakanın sadece 1 tanesinde bakteriyolojik etken izole edilememiştir.

Fibrinöz Pnömoniler

Fibrinli Pnömoni

Çalışmada FPn lezyonlarına 30 olguda (%15) rastlandı. Lezyonlar koyu kırmızı, koyu kırmızı-gri veya gri-kahve renkte, bazı olgularda normal akciğer dokusundan daha şişkin, bazı olgularda daha çökük, kıvamlı hepatize alanlar şeklinde görülmekteydi (Resim 3.8). Plöra kalınlaşmış ve mat görünümdeydi. Yine loblar arasında ve zaman zaman perikard ve kostalara yapışmalar görüldü. Bu bölgelerin kesit yüzlerinin daha kuru görünümde olduğu, interlobüler septumların şiddetli olgularda belirgin şekilde genişlediği dikkati çekti. Yeni başlamış ve ilerlemiş lezyonların bir arada bulunması sebebiyle parankim dokunun kesit yüzü alacalı görünümdeydi. Bazı olgularda akciğerin kesit yüzünden kırmızımsı-gri renkte bir sıvının sızdığı görüldü.

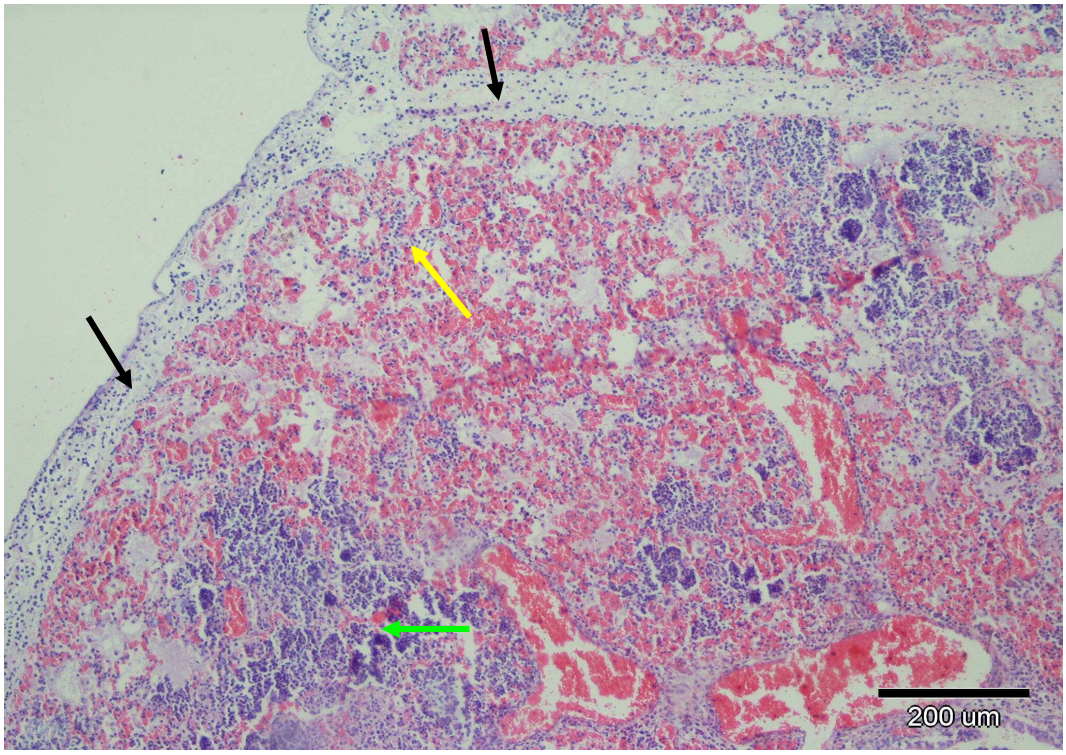


Resim 3.8. Fibrinli plöropnömoni. Kranyal loblarda hepatizasyon.

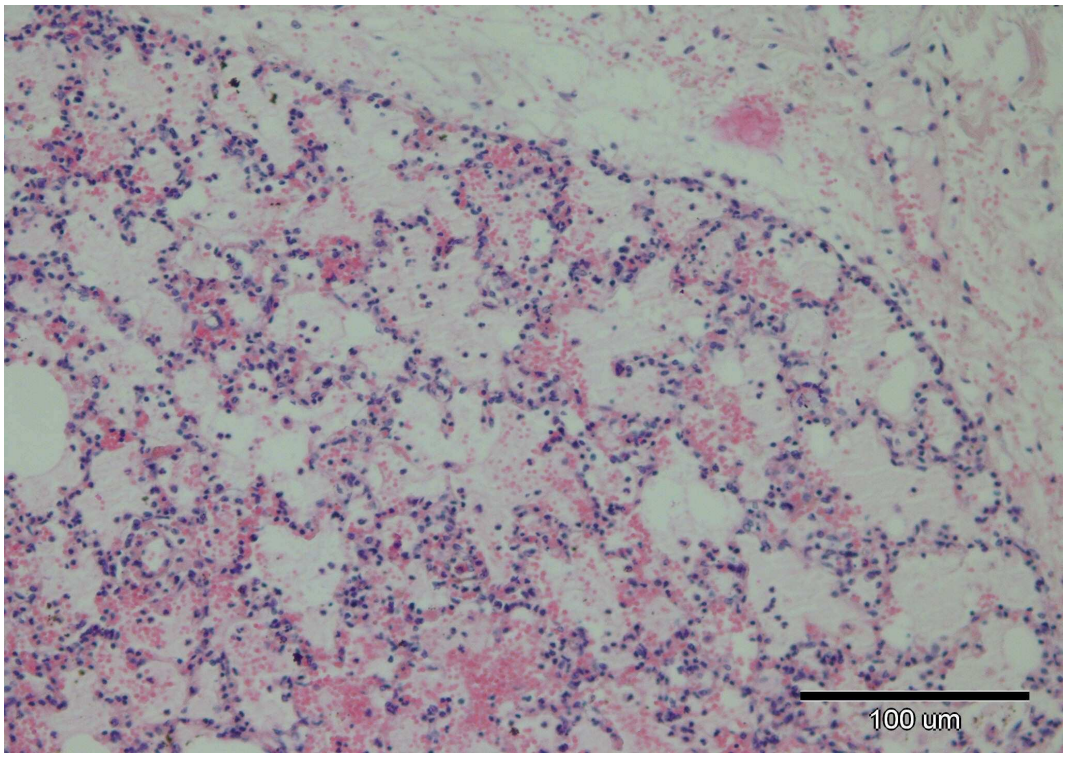
Fibrinli pnömonilerin mikroskobik incelemesinde görülen lezyonlar şiddetlerine göre 3 grupta toplanmıştır. Bu aşamada kapillar hiperemi ile birlikte bazı alveollerde fibrin ve nötrofil eksudasyonu görülenler hafif, bu lezyonlarla birlikte ödem ve fibrin eksudasyonu nedeniyle interlobuler septumların genişlemiş olduğu ve plöranın kalınlaştığı kesitler orta şiddette olarak tanımlanırken, yulaf hücrelerinin (oat cell) ve interlobuler septumlarda fibrin trombozlarının görüldüğü kesitler şiddetli olarak değerlendirildi. Buna göre 8 olguda hafif, 8 olguda orta derecede ve 14 olguda şiddetli FPn lezyonları tespit edildi.

Fibrinli pnömonilerin mikroskobik incelemesinde aynı kesitlerde bile oldukça farklı görünüme sahip bölgelerle karşılaşıldı (Resim 3.9). Yeni başlamış hafif şiddetteki olgularda kapillar damarlarda hiperemi ve alveol lümenlerinde az sayıda nötrofil lökosit, eritrosit ve alveoler makrofajlar saptandı. Alveol lümenleri

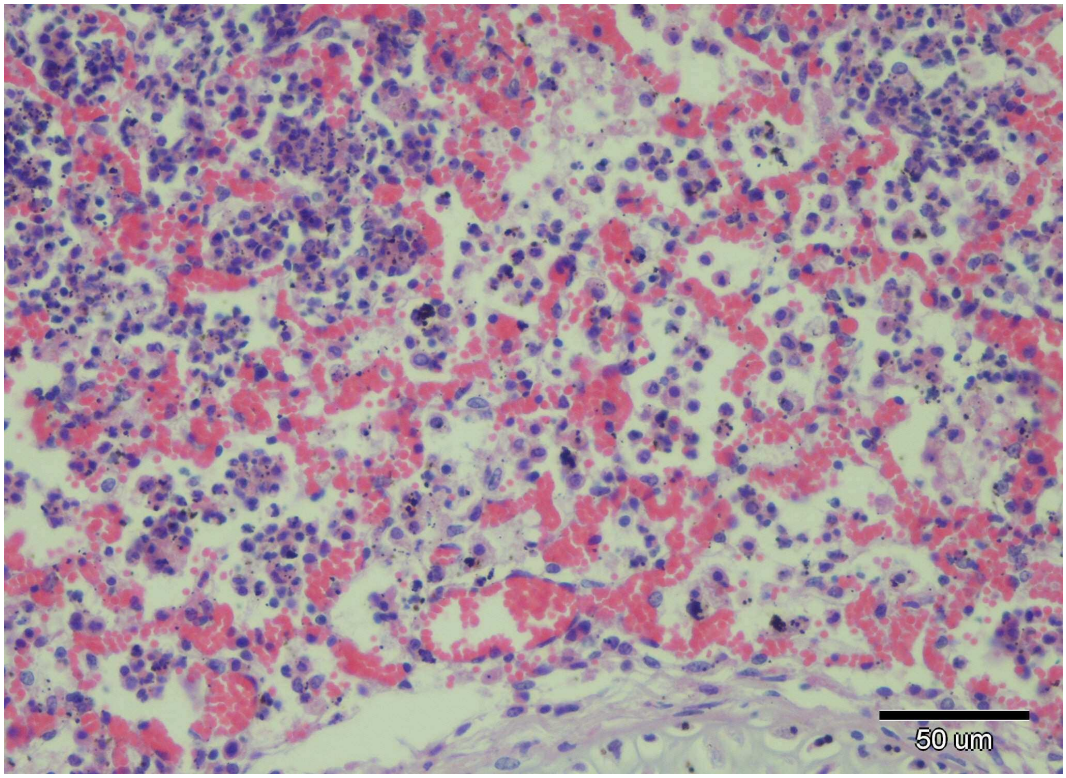
pembe renkte homojen bir sıvı ile doluydu (Resim 3.10). İlerlemiş olgularda ise kapillar damarlardaki hipereminin azaldığı, ancak alveol, bronş ve bronşiol lümenlerinde fibrinle karışık yoğun nötrofil lökositlerin bulunduğu görüldü (Resim 3.11). Bazı alveollerin lümenlerinde ise oat-cell (yulaf hücreler) adı verilen iğ şeklinde, koyu bazofilik lökositlere de rastlandı (Resim 3.12). Ayrıca alveol, bronş ve bronşiol epitellerinde genellikle dejenerasyon, deskuamasyon ve yer yer nekrozlar görüldü. Bir olguda ise bronş ve bronşiol epitellerinde proliferasyonlar ve bu prolifere epiteller arasında yer yer sinsityal hücrelere rastlandı.



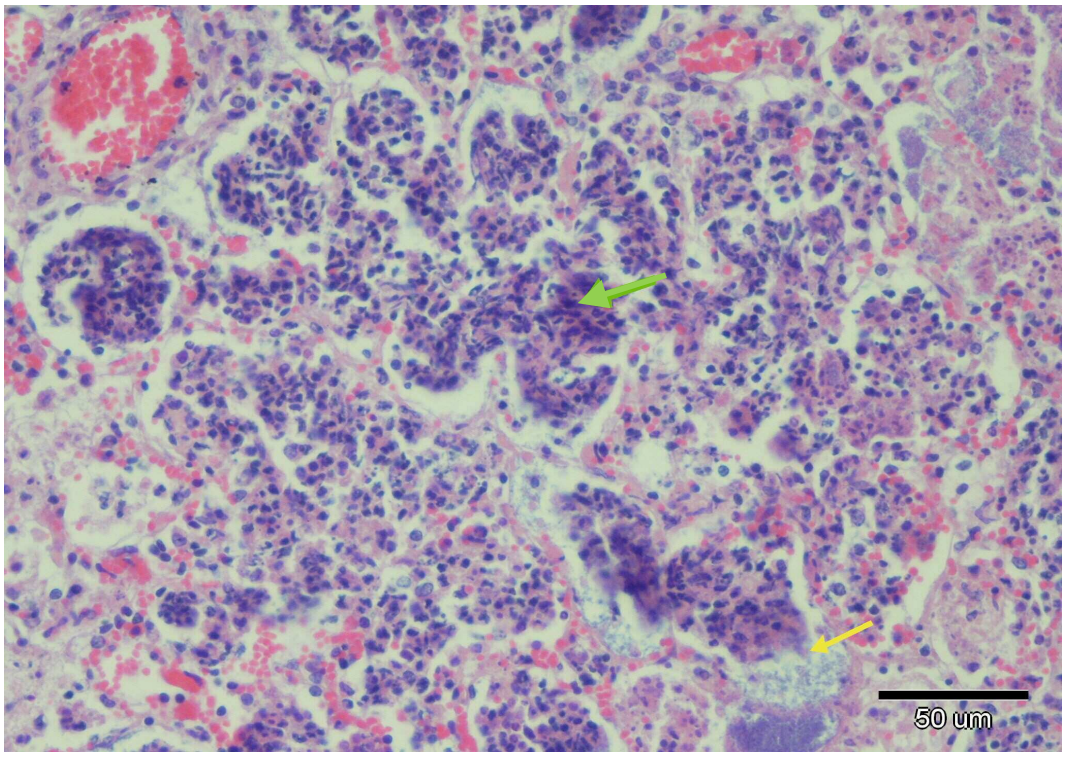
Resim 3.9. Fibrinli Plöropnömoni. Plöra ve interlobuler septumda kalınlaşma (siyah ok), kırmızı hepatize alanlar (sarı ok) ve gri hepatize alanlar (yeşil ok). HE.



Resim 3.10. Akut Fibrinli Pnömoni. Kapillarlarda hiperemi, interlobuler septum ve alveollerde ödem ile yer yer hücre infiltrasyonları ve fibrin eksudasyonu. HE.



Resim 3.11. FPn. Kırmızı hepatizasyon. Alveoler kapillarlarda hiperemi ve alveol lümenlerinde nötrofil lökosit infiltrasyonu. HE.



Resim 3.12. FPn. Alveol lümenlerinde oat-cell (yulaf hücreler) (yeşil ok) ve bakteri kümeleri (sarı ok). HE.

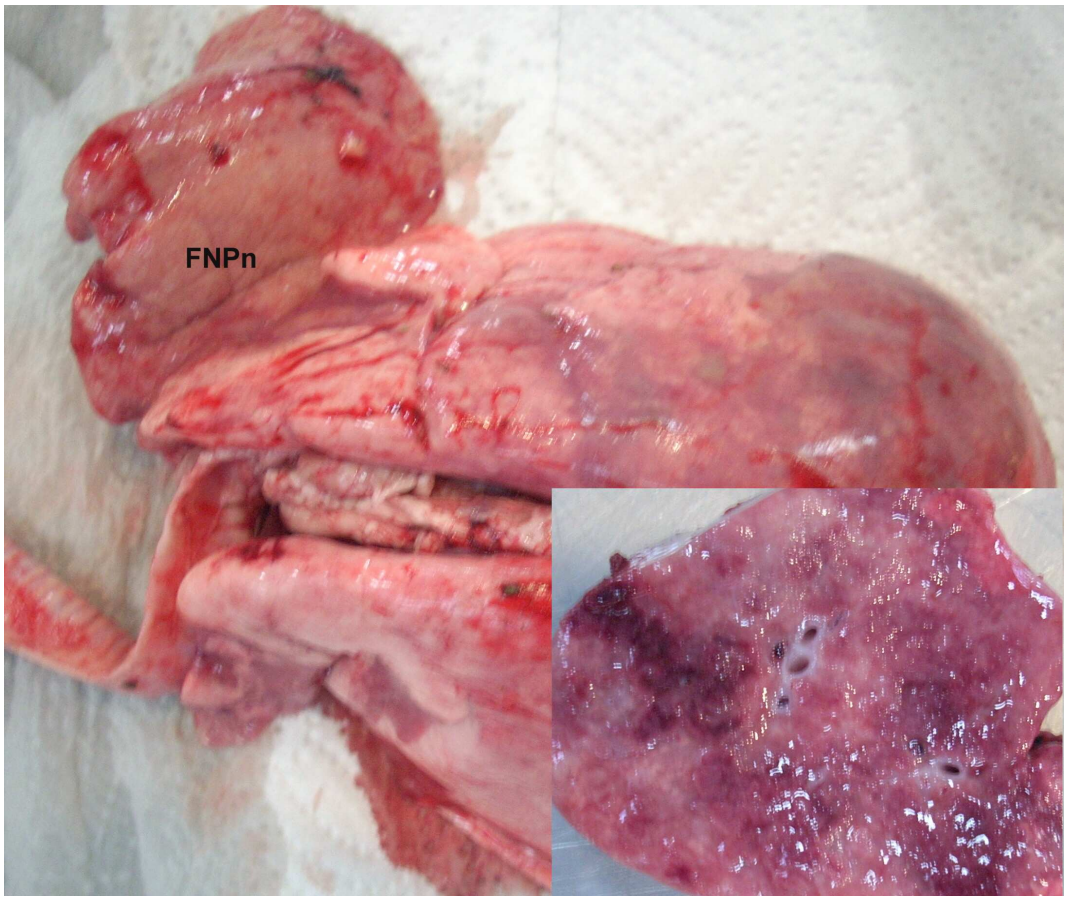
Fibrinli pnömoni tespit edilen tüm olgularda plöranın ve interlobüler septumların fibrinli bir eksudat ile kalınlaştığı, bu fibrinli eksudat içerisinde nötrofil lökosit ve mononükleer hücrelerin bulunduğu görüldü.

Toplam 30 olguda karşılaştığımız FPn'ler, 5 olguda BİPn'lerle birlikte seyretmekteydi. Bu olgularda FPn bulgularına ilaveten peribronşiyal, peribronşioler ve perivasküler lenfoid hiperplazi ile interalveoler septal kalınlaşmanın birlikte seyrettiği görüldü.

Fibrinli bronkopnömoni tespit edilen akciğerlerin bakteriyolojik ekimlerinde 8 olguda (%36.37) *E. coli*, 10 olguda (%45.45) *M.haemolytica*, 3 olguda (%13.64) *P. multocida*, 1 olguda (%4.54) *S. aureus* izole edilmiştir.

Fibrinli-Nekrotik Pnömoni

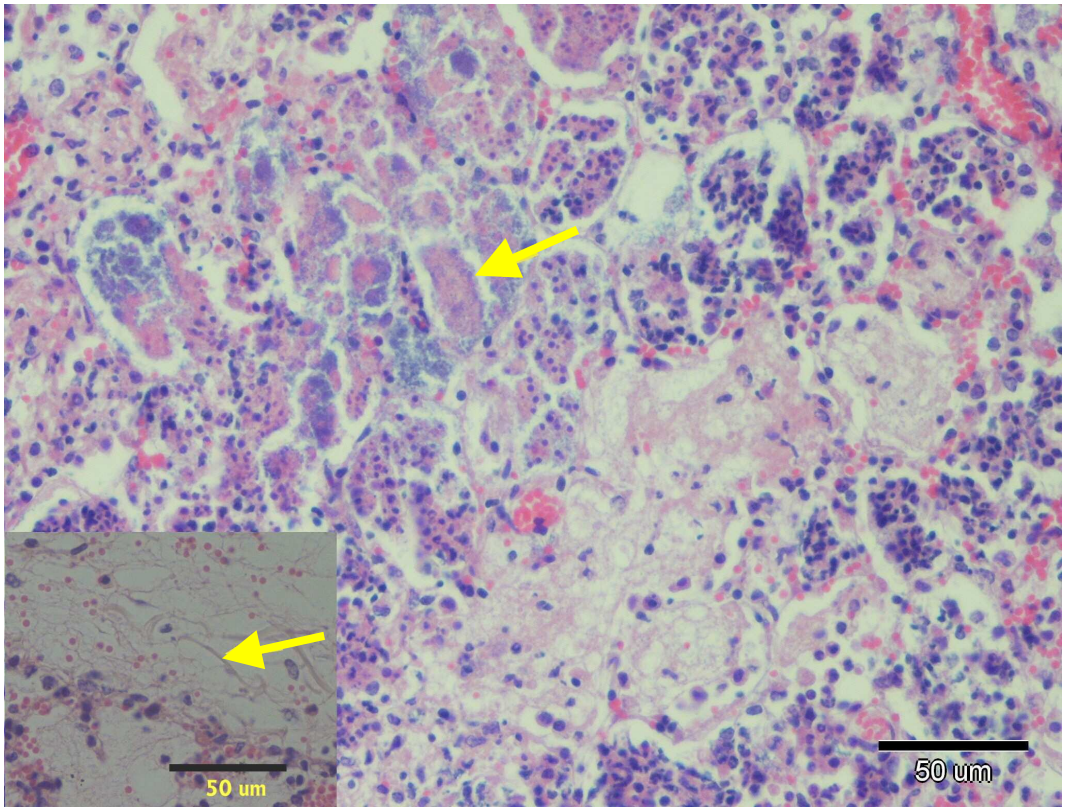
Bu çalışmada FNPn'lere 3 (%1.50) olguda rastlandı. Makroskobik lezyonlar FPn'lerde olduğu gibi koyu kırmızı–gri veya gri-kahverenginde kıvamlı, hepatize alanlar şeklinde görüldü. Akciğerlerin kesit yüzleri ise farklı şiddetteki lezyonların bir arada bulunması sebebiyle alacalı görünümdeydi. Ayrıca 2 olguda sarımtrak-boz renkte nekroz odakları mevcuttu. Diğer olguda ise koyu kırmızı-siyah renkte daha geniş bir nekrotik bölge mevcut olup (Resim 3.13) bronşlardan kirli bulanık bir eksudat sızmakta idi.



Resim 3.13. FNPn. Küçük resim: kesit yüzünde nekrotik odaklar.

Bu olguların mikroskobik incelemesinde bulguların FPn'lere benzediği ve daha şiddetli olduğu dikkati çekti. Olgularda, FPn bulgularından farklı olarak

alveoler parankimde değişik büyüklüklerde koagulasyon nekrozu alanları görüldü (Resim 3.14). Bu nekrotik alanlar içerisinde dejenere olmuş nötrofil lökositler, piknotik çekirdekli hücreler ve bakteri kümeleri mevcuttu. Nekroz odaklarının çevresinde mononükleer hücreler ile nötrofil lökosit infiltrasyonları ve dışta bağ doku proliferasyonu vardı. Çevredeki alveol, bronş ve bronşiol epitelleri genellikle dejenere olmuş veya yer yer nekrozlar şekillenmişti. Yine alveol, bronş ve bronşiol lümenleri nekrotik kitleler ile doluydu.



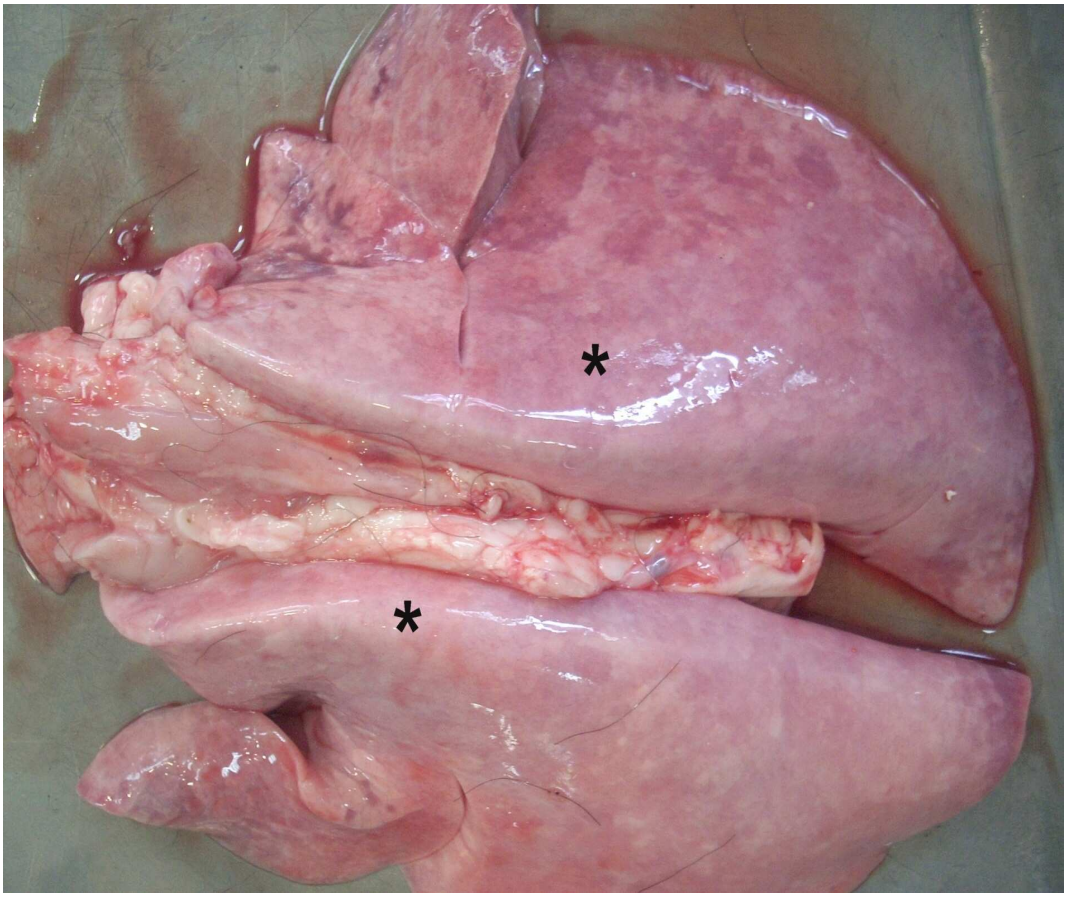
Resim 3.14. FNPn. Nekrotik alanlar (ok). İnterlobuler septumda fibrin eksudasyonu (küçük resim, ok). HE.

Fibrinli-Nekrotik Pnömoni saptanan 3 olguda da *M. haemolytica* izole edilmiştir.

3.1.2. Proliferatif Pnömoniler

İnterstisyel Pnömoni

Çalışmada KVKAE'ne getirilen pnömonili 100 kuzu akciğerinde 21 olguda, Konet Mezbahasından getirilen pnömonili 100 kuzu akciğerinde ise 52 olguda olmak üzere toplam 73 olguda (%36.50) İPn ile karşılaşıldı. Akciğerler kıvamlı, şişkin ve soluk renkli idi. Sünger kıvamında olan akciğerlerin kollabe olmadığı dikkati çekti (Resim 3.15). Kesit yüzlerinin ise yine sünger kıvamında ve kuru olduğu gözlendi. Bazı akciğerlerin kesit yüzlerinde bronşiol çevrelerinde boz-beyaz renkte odaklar görüldü.

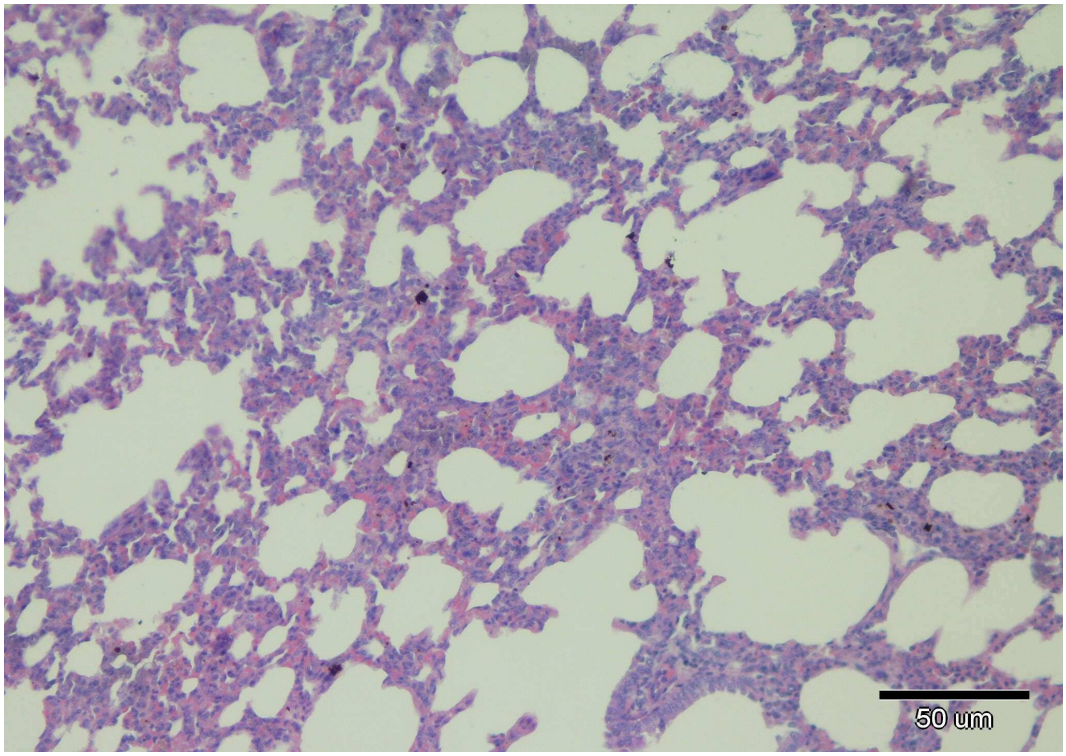


Resim 3.15. İPn. Şişkin ve kollabe olmamış alanlar (*).

İnterstisyel pnömonilerin mikroskobik incelemesinde karşılaşılan lezyonlar yaygınlığı ve şiddetine göre 3 grupta toplanmıştır. Buna göre sınırlı alanlarda

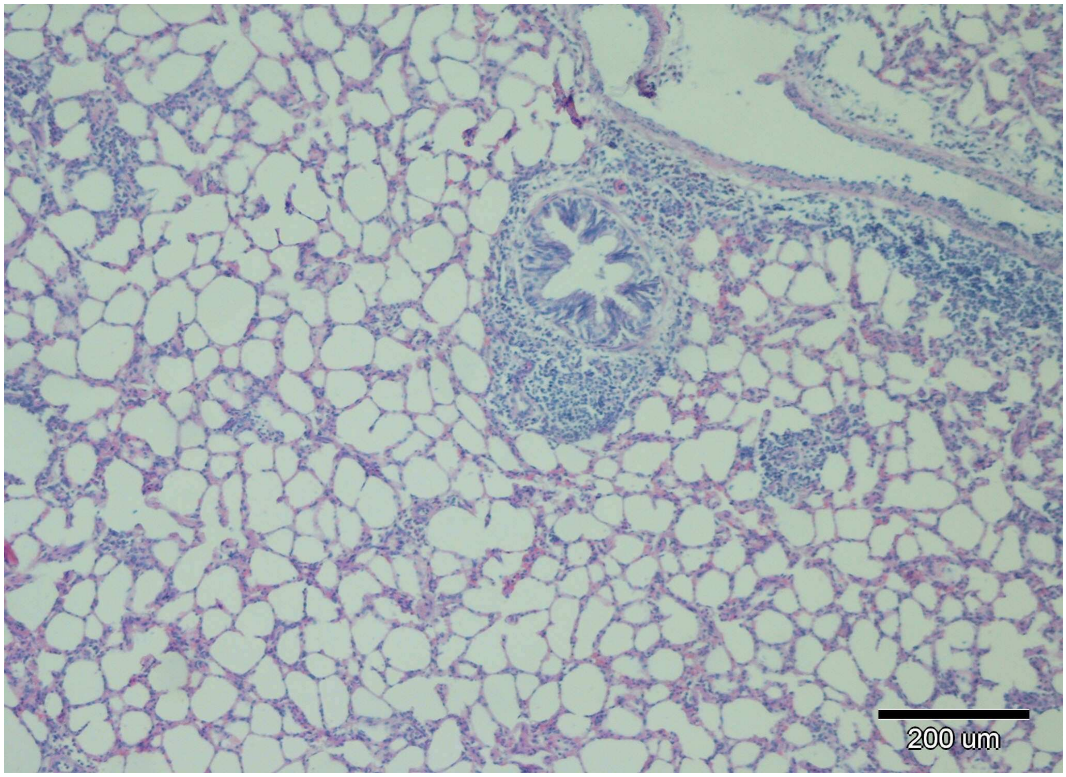
interalveoler septal kalınlaşma ile birlikte yine sınırlı peribronşiyal, peribronşioler ve perivasküler lenfoid hiperplazi görülen kesitler hafif, bu bulguların daha geniş alanlara yayıldığı ve şiddetli olduğu kesitler orta derecede, bu bulgulara ilaveten alveol epitellerinde epitelizasyon, bronşiolitis obliterans ve fibromuskuler hipertrofi görülen kesitler şiddetli olarak gruplandırılmıştır. Buna göre 9 olguda hafif, 26 olguda orta derecede ve 38 olguda şiddetli pnömoni lezyonlarıyla karşılaşıldı.

İnterstisyel pnömonilerin mikroskobik incelemesinde proliferatif tip lezyonların tabloya hakim olduğu görüldü. Lezyonlar belirgin olarak interalveoler septumlara yerleşmiş olup buralarda daha çok mononükleer hücre infiltrasyonları, bazı olgularda da hafif bağ doku artışı ve ödeme bağlı olarak değişen derecelerde kalınlaşmalar mevcuttu. Alveoller genellikle atelektazik olmakla birlikte yer yer amfizemli alanlar da tespit edildi (Resim 3.16).

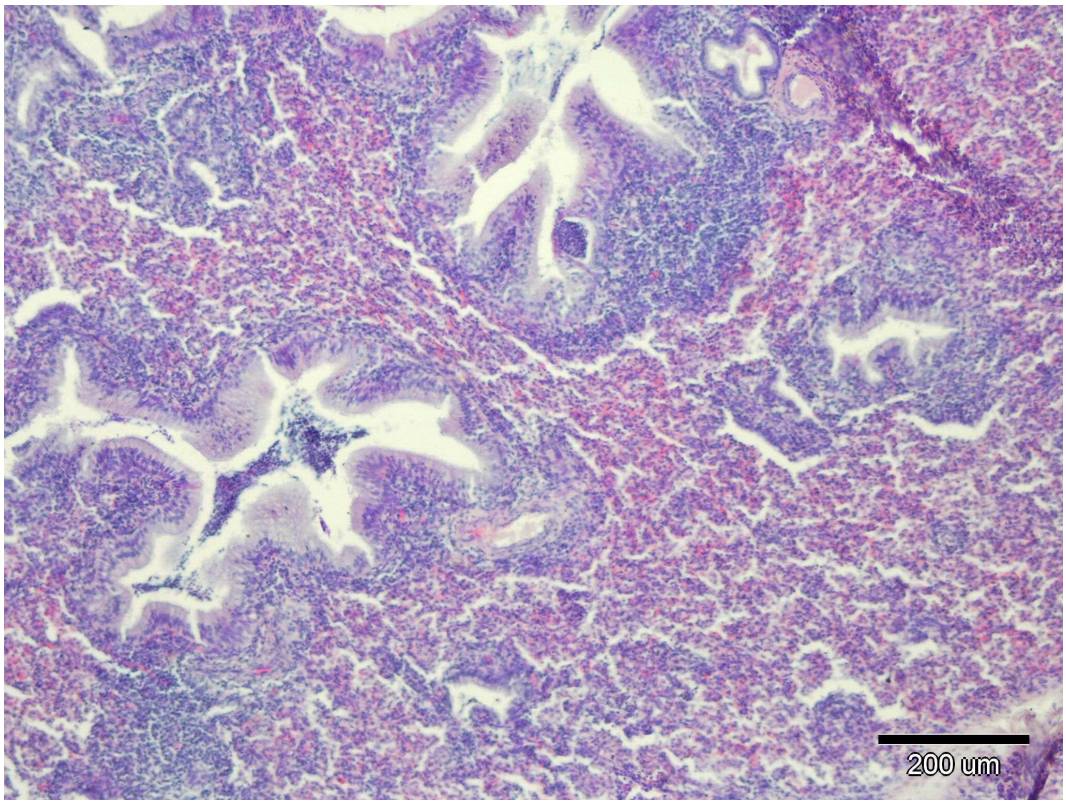


Resim 3.16. İPn. İnteralveoler septumlarda kalınlaşma ve amfizem. HE.

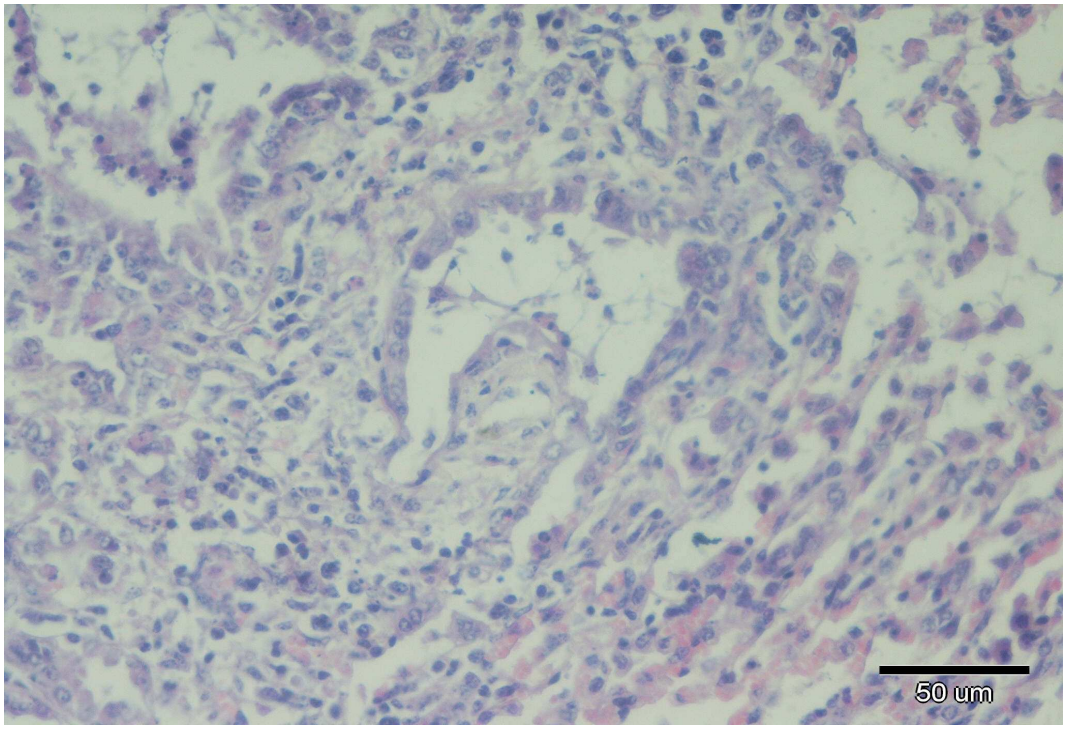
Bu çalışmada 4 olguda alveol epitellerinde epitelizasyon tespit edildi. İncelenen akciğerlerin çoğunda bazı olgularda sınırlı (Resim 3.17), bazı olgularda ise oldukça geniş olabilen peribronşiyal, peribronşioler ve perivasküler lenfoid hiperplazi dikkati çekti (Resim 3.18).



Resim 3.17. İPn. Sınırlı peribronşioler ve perivasküler lenfoid hiperplazi. HE.

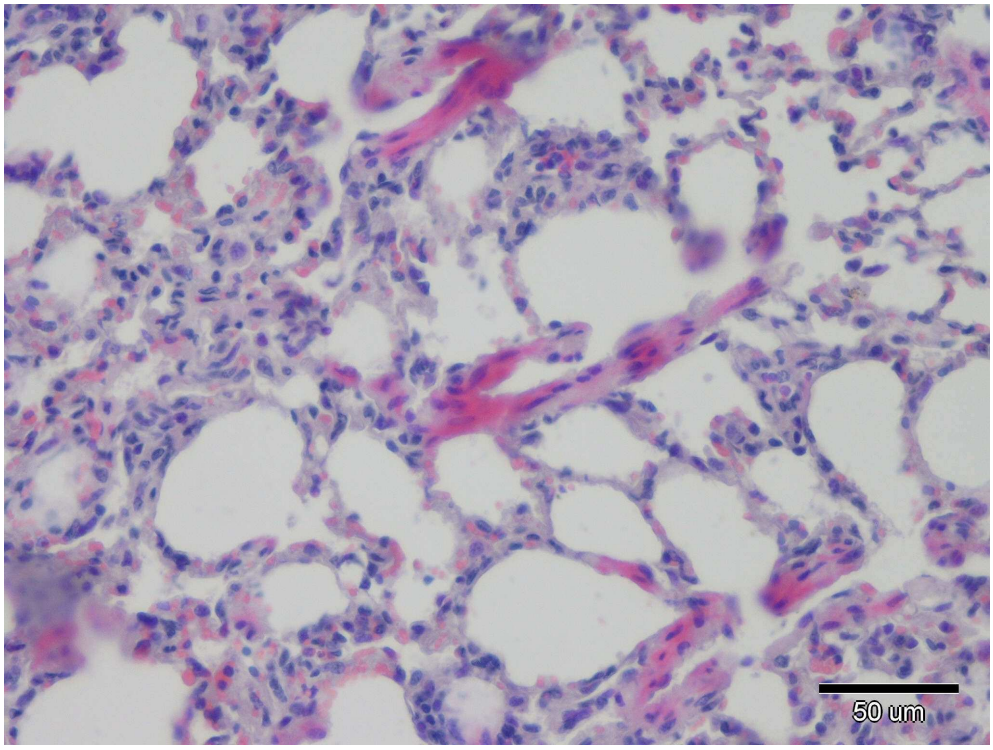


Resim 3.18. İPn. Şiddetli peribronşioler lenfoid hiperplazi ve alveollerde atelektazi. HE.



Resim 3.19. İPn. Bronşiolitis obliterans. HE.

Olguların 5'inde bronşiolitis obliterans (Resim 3.19) görülürken, 34 olguda fibromuskuler hipertrofi (Resim 3.20) görüldü.



Resim 3.20. İnterstisyel pnömoni. Fibromuskuler hipertrofi. HE.

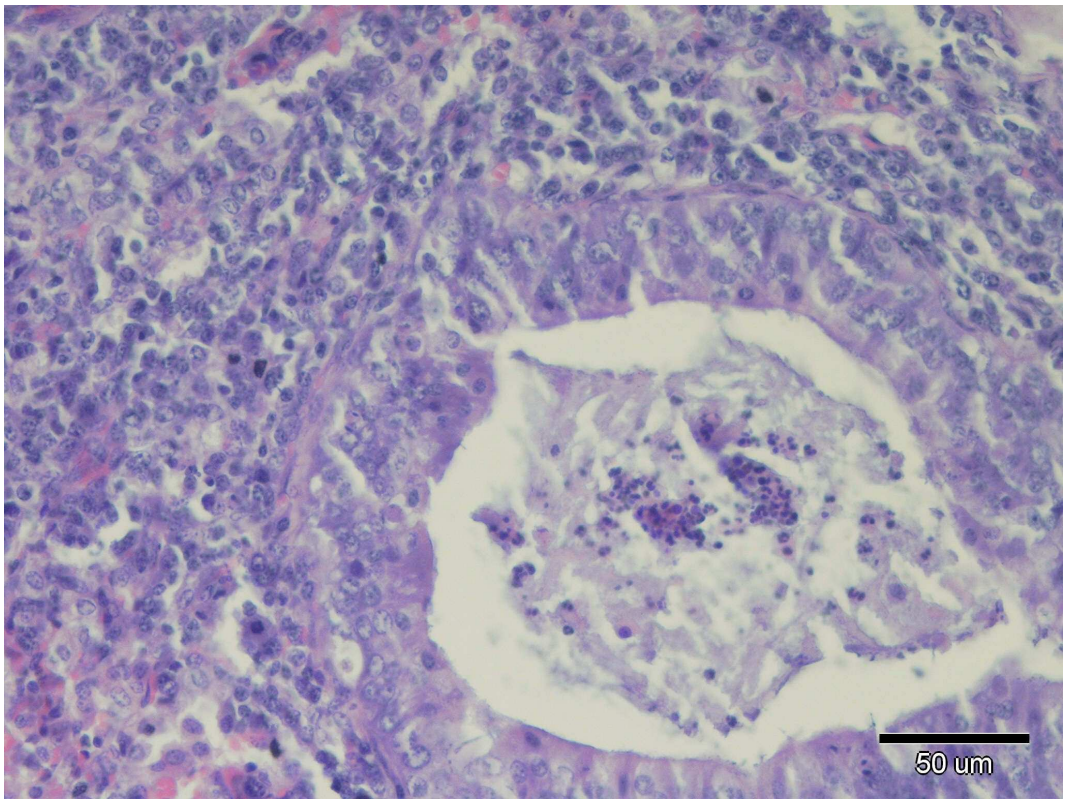
İnterstisyel pnömoni tespit edilen olguların bakteriyolojik ekimlerinde 3 olguda (%37.50) *E. coli*, 3 olguda (%37.50) *M. haemolytica*, 1 olguda (%12.50) *P. multocida* ve 1 olguda (%12.50) *S. aureus*, ayrıca bu olguların 1 tanesinde *M. haemolytica* ile *S. aureus* birlikte izole edilmiştir.

Bronkointerstisyel Pnömoni

Bu çalışmada 25'i KVKAE'nden, 19'u Konya Konet mezbahasından olmak üzere 44 olguda (%22) BİPn belirlendi. Bu pnömonilerin makroskopilerinde belirgin volüm artışı ile birlikte, bazen linear yada lobuler dağılım gösteren kataral pnömoni odakları görüldü. Kesit yüzleri incelendiğinde eksudatif bir tablo dikkati çekti.

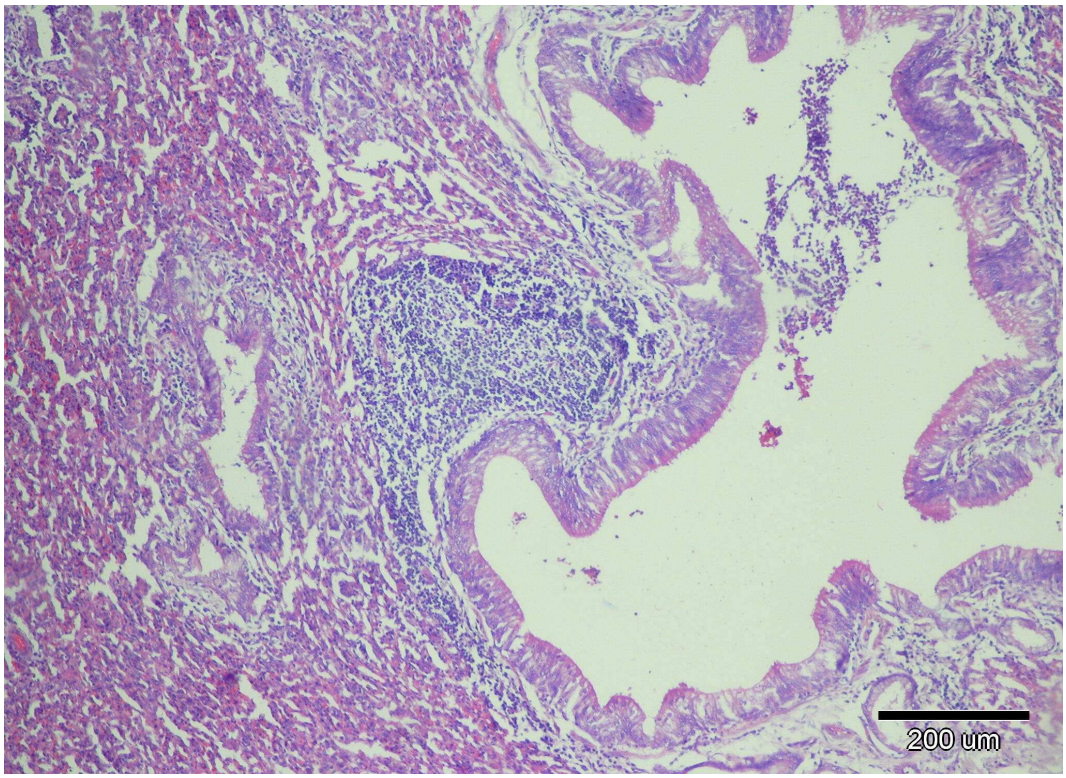
Olguların mikroskopisinde karşılaşılan lezyonlar şiddetlerine göre 3 grupta toplanmıştır. Buna göre sınırlı alanlarda interalveoler septal kalınlaşma ile birlikte sınırlı bronşitis ya da yine sınırlı peribronşiyal, peribronşioler ve perivasküler lenfoid hiperplazi görülen kesitler hafif, bu bulguların daha geniş alanlara yayıldığı ve şiddetli olduğu ayrıca bronş, bronşiol lümenlerinde deskuamasyon ve nekrotik hücre artıklarının görüldüğü kesitler orta derecede, bu bulguların daha şiddetli seyrettiği ve alveoler epitelizasyonun görüldüğü kesitler ise şiddetli olarak gruplandırılmıştır. Buna göre 6 olguda hafif, 12 olguda orta derecede ve 26 olguda şiddetli pnömoni lezyonlarıyla karşılaşılmıştır.

Mikroskobik görünüm olarak bu tür pnömonilerde interalveoler septumların mononükleer hücre infiltrasyonları, bağ doku artışı ve ödeme bağlı kalınlaştığı, alveol epitellerinde bazı olgularda proliferasyonların, bazı olgularda ise dejenerasyon ve deskuamasyonların görüldüğü dikkati çekti. Yine bazı kesitlerde (5 olguda) alveollerde epitelizasyon görüldü. Bu kesitlerin tümünün immunohistokimyasal boyamasında PI-3 pozitif tespit edildi. Bronş ve bronşiol epitellerinde ise dejenerasyon, deskuamasyon ve nekrozlar ile lümenlerinde nötrofil lökositler, dejenere ve nekrotik epitel hücreleriyle karışık müköz bir eksudat görüldü (Resim 3.21).

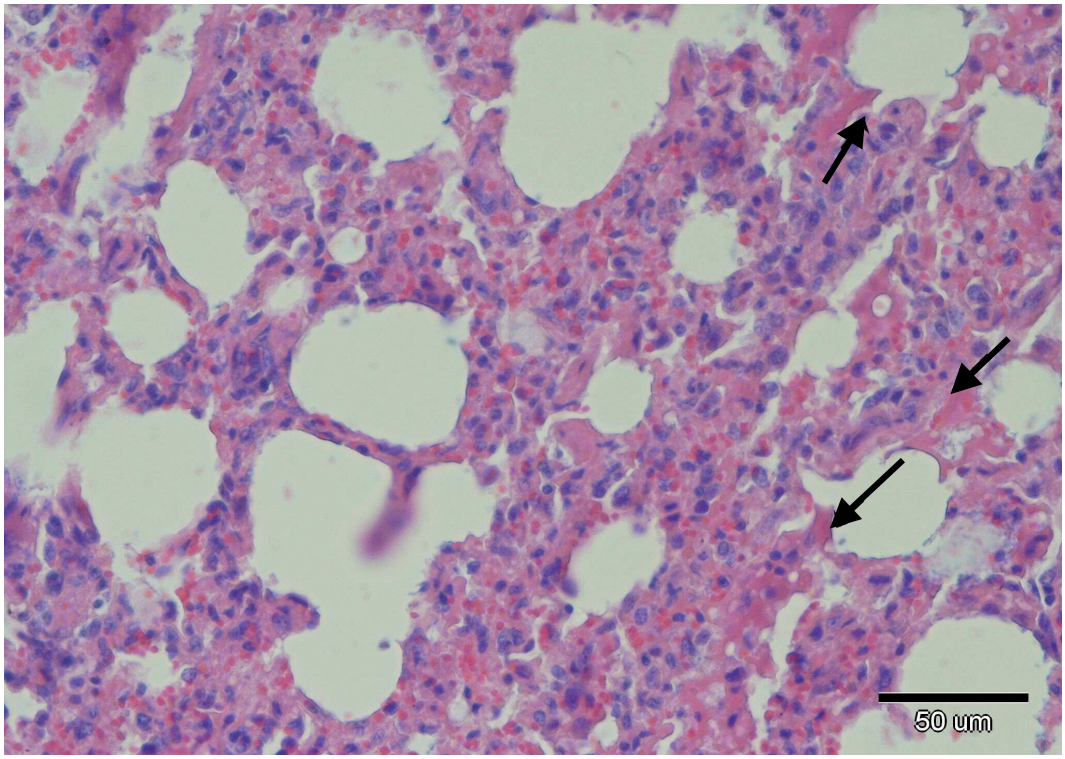


Resim 3.21. BİPn. Bronşiol lümeninde dökülmüş ve nekroze olmuş epitel hücreleri ile nekrotik nötrofillerden oluşan müköz eksudat. HE.

Ayrıca bazı vakalarda bronş ve bronşiolerlerin çevrelerinde lenfoid doku hiperplazisi (Resim 3.22), bronşitis, bronşiolitis obliterans ve alveollerde hiyalin membranlar dikkati çekti (Resim 3.23).

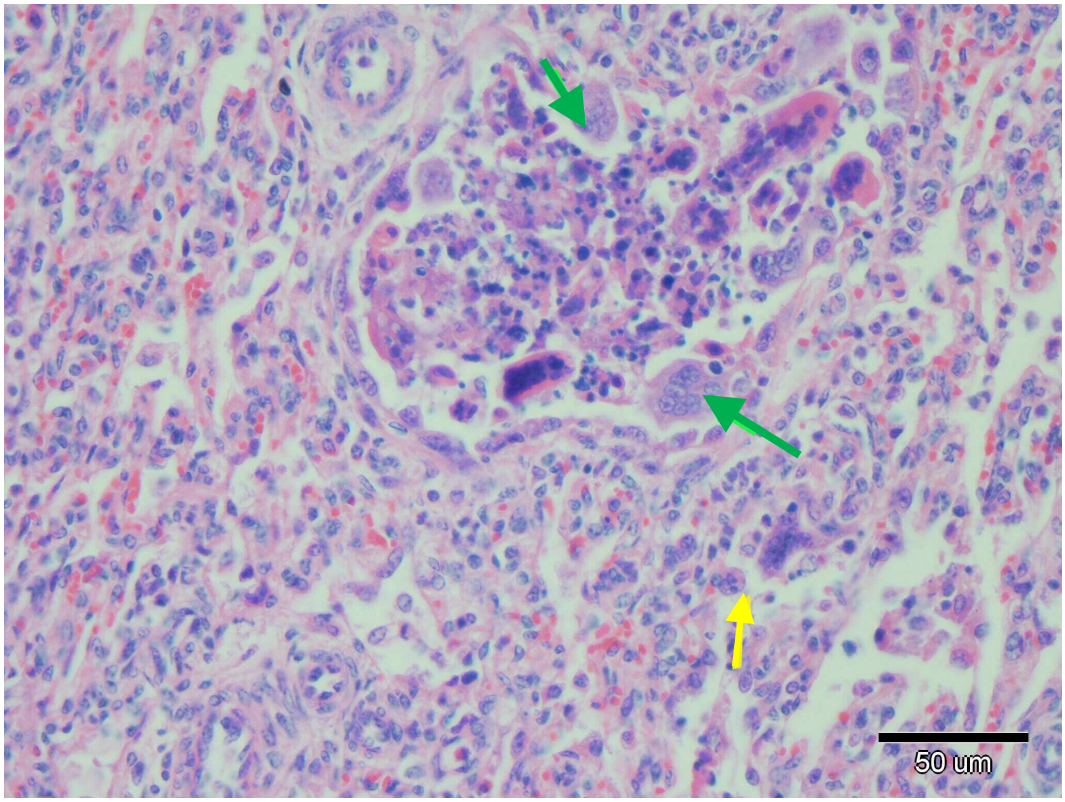


Resim3.22. BİPn. Peribronşioler lenfoid hiperplazi. HE.



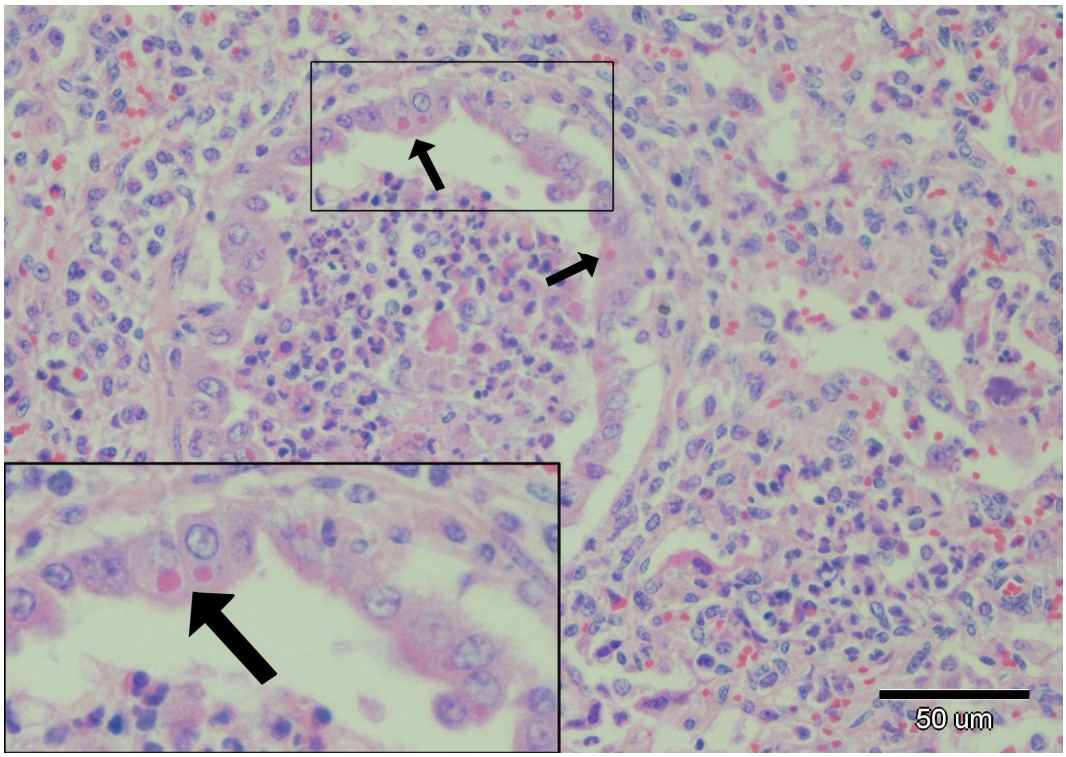
Resim 3.23. BİPn. İnteralveoler septumlarda kalınlaşma ve bazı alveollerde hyalin membran oluşumları (oklar). HE.

Olguların 4'ünde özellikle bronşiol epitelinde ve bazen alveoler epitelde sinsityal hücre oluşumlarına rastlandı (Resim 3.24).

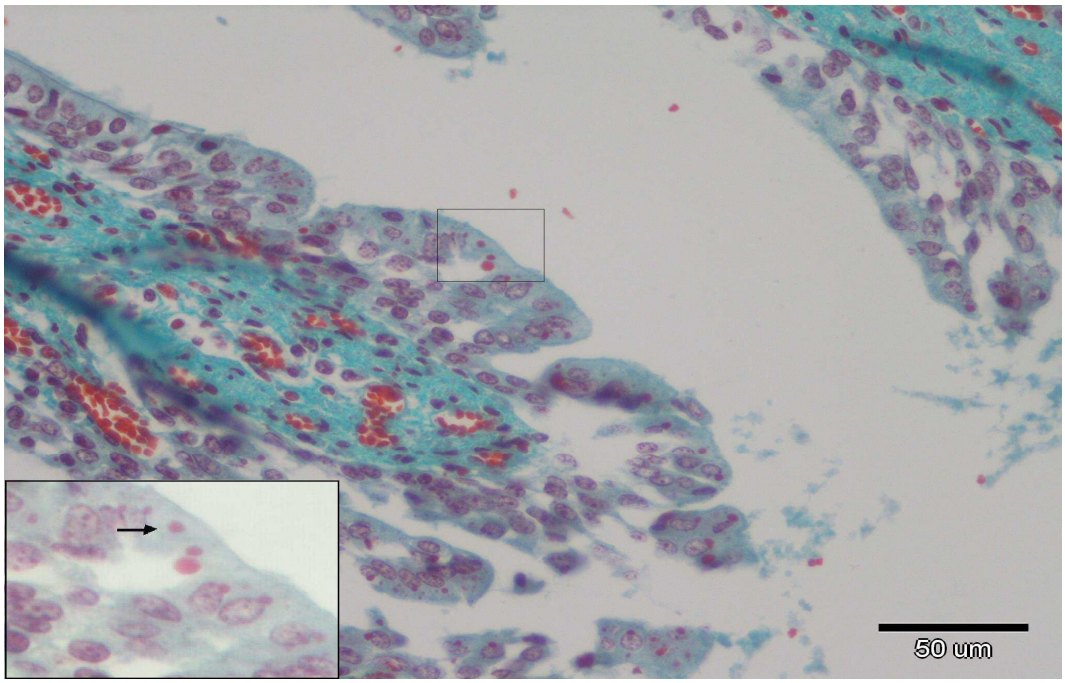


Resim 3.24. BİPn. Bronşiol epitelinde (yeşil ok) ve alveol epitelinde (sarı ok) sinsityal hücre oluşumları. HE.

Bronkointerstisyel pnömoni tespit edilen olguların 3 tanesinde bronş, bronşiol ve alveol epitellerinde intrasitoplazmik asidofilik inklüzyon cisimcikleri dikkati çekti (Resim 3.25). Bu inklüzyon cisimcikleri, inklüzyon boyası olan Page-Green boyası ile de gösterildi (Resim 3.26). Çalışmada inklüzyon cisimciklerine sadece BİPn'lerde rastlanılmış olup, bu kesitlerin immunhistokimyasal boyamasında PI-3 antijenleri pozitif olarak tespit edilmiştir.



Resim 3.25. BİPn. Bronşiol epitel hücrelerinde intrasitoplazmik asidofilik inklüzyon cisimcikleri (ok). Bronşiol lümeninde dökülmüş ve nekroze olmuş epitel hücreleri ile nekrotik nötrofil lökositlerden oluşan müköz eksudat. HE. Küçük resim: intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin (ok) daha yakın görünümü. HE. X400.

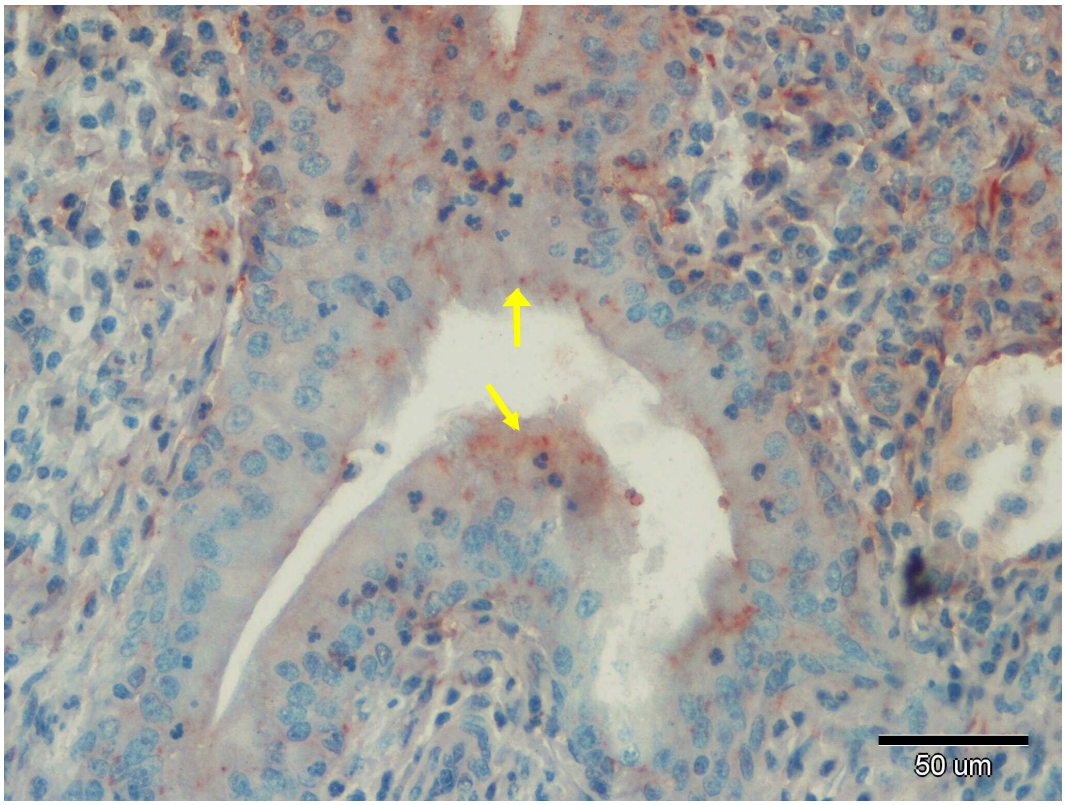


Resim 3.26. BİPn. Bronşiol epitel hücrelerinde intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri. Page Green inklüzyon boyası. Küçük resim: Page Green pozitif boyanmış intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri (ok). X400.

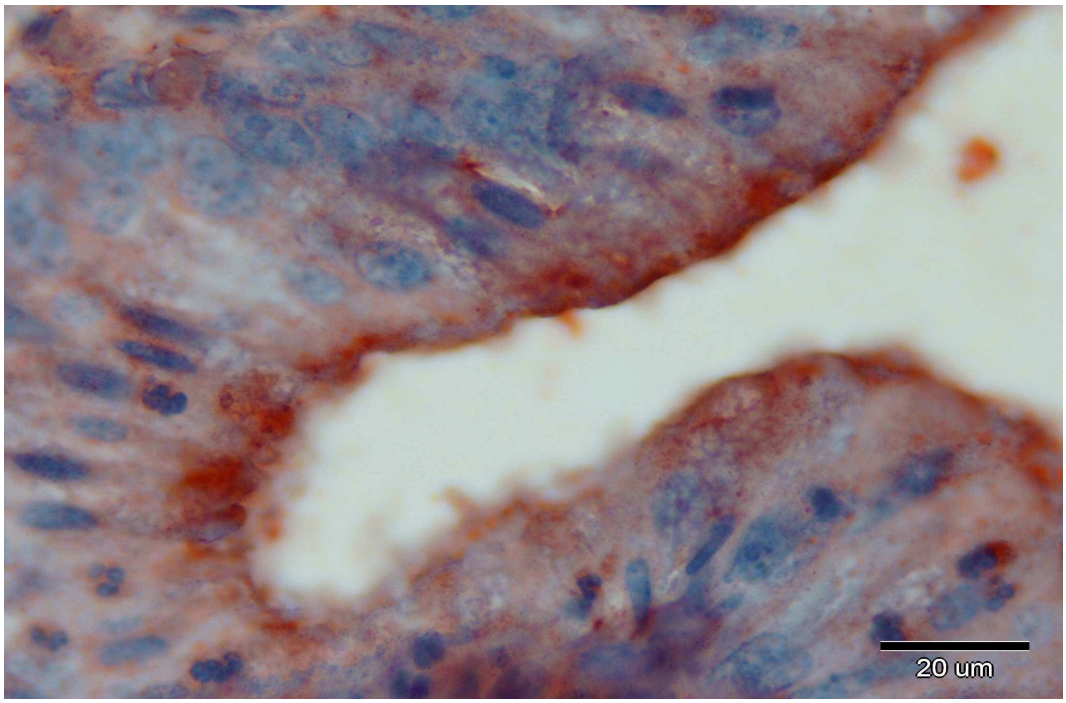
Bronkointerstisyel pnömonilerin bakteriyolojik ekimlerinde 6 olguda (%20) *E. coli*, 11 olguda (%36.67) *M. haemolytica*, 8 olguda (%26.67) *P. multocida*, 5 olguda (%16.66) *S. aureus*, ayrıca bu olguların 2'sinde *M. haemolytica* ile *P. multocida* birlikte izole edilmiştir.

3.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

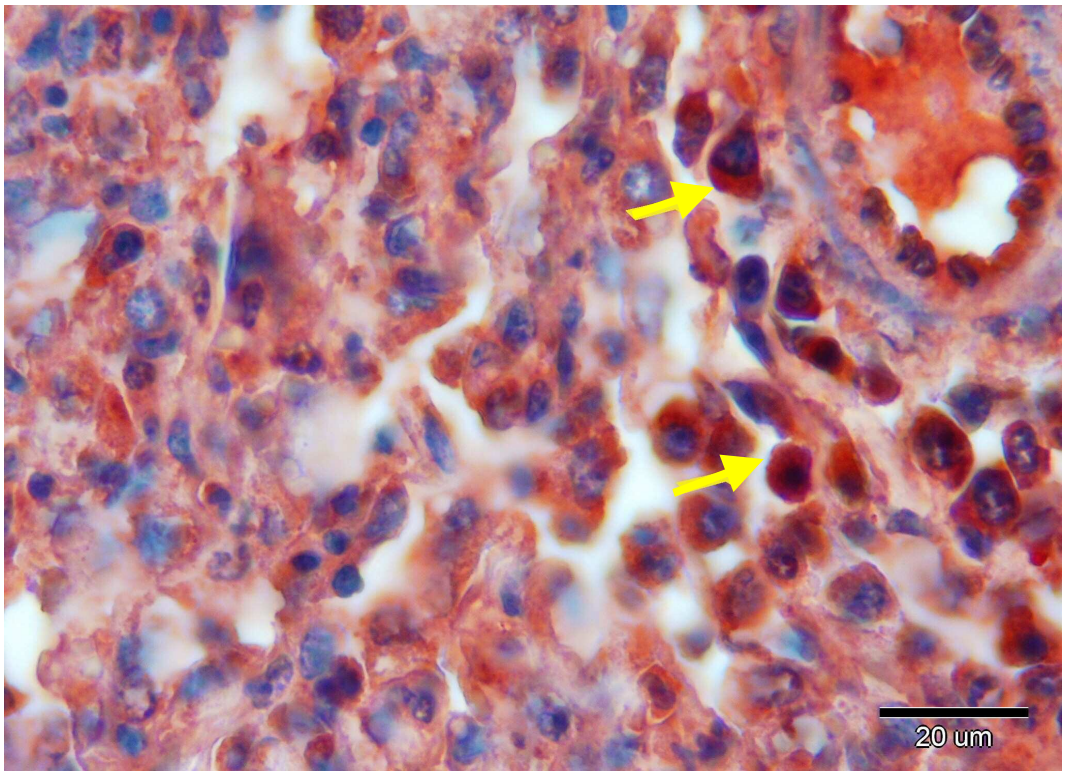
Çalışmada immunohistokimyasal boyamada pnömoni belirlenen 200 akciğerin 8'inde (%4) (6'sı Konet, 2'si KVKAE'deki olgular) PI-3 viral antijenleri pozitif bulundu. Spesifik boyanmalara özellikle bronş ve bronşiol epitellerinde intrasitoplazmik olarak silyumlara yakın bölgede (Resim 3.27-3.28) rastlandı. Benzer şekilde spesifik boyanmalar alveol, makrofaj ve plazma hücrelerinde de intrasitoplazmik olarak gözlendi (Resim 3.29-3.30). Yine luminal yüzeylerde silyumlarda ve zaman zaman bronşiol lümenindeki eksudat içerisinde de benzer boyanmalar görüldü. Aynı kesitlerin primer antikor kullanılmadan yapılan immunohistokimyasal boyamalarında ve sağlıklı akciğerlerden hazırlanan kesitlerde bu tip boyanmalar gözlenmedi (Resim 3.31-3.32). Pozitif boyanma gözlenen 8 olgunun tamamı BİPn grubunda tespit edildi. Pozitif boyanmaların görüldüğü akciğer örneklerinde, 3 olguda intrasitoplazmik asidofilik inklüzyon cisimcikleri, 4 olguda bronşiol ve alveol epitellerinde sinsityal hücre oluşumları ve 5 olguda alveollerde epitelizasyon görüldü. Yine pozitif boyanmaların görüldüğü akciğer örneklerinin mikrobiyolojik ekim sonuçlarına bakıldığında, 6 olguda (%66.67) *M. haemolytica* ve 3 olguda (% 33.33) *P. multocida* izole edilmiştir. Bu olguların 1'inde *M. haemolytica* hem de *P. multocida* birlikte izole edilmiştir.



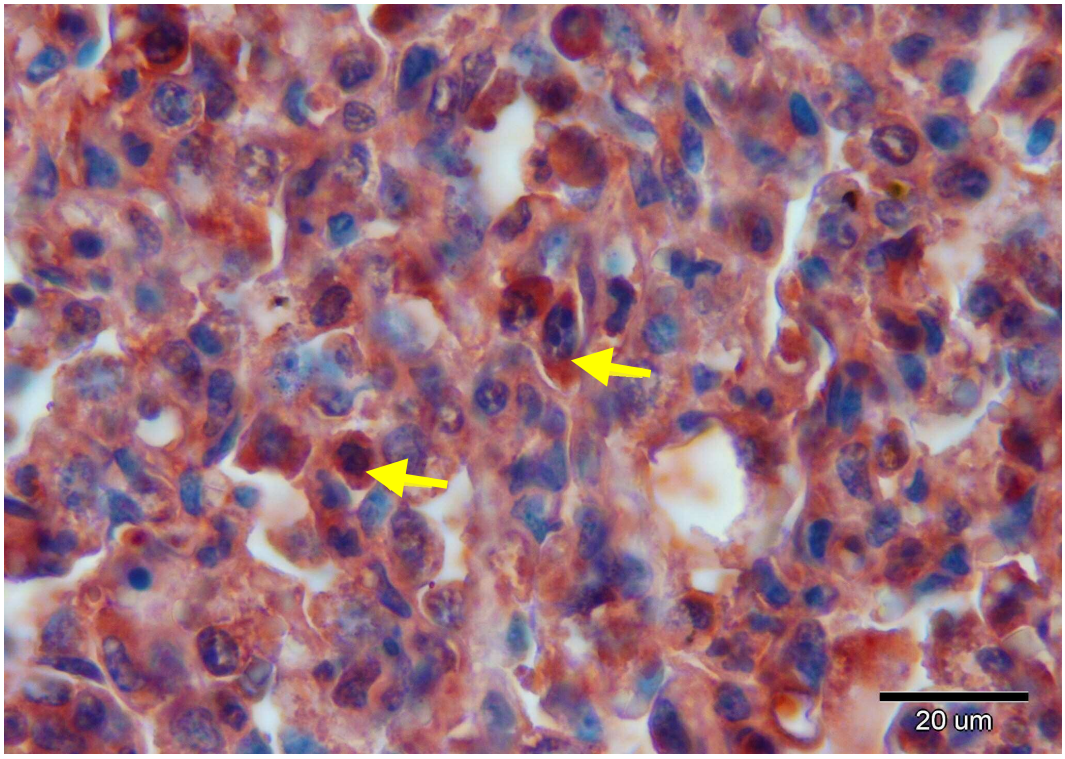
Resim 3.27. BİPn. Bronşiol epitellerinde PI-3 pozitif reaksiyon (ok). Streptavidine-Biotine.



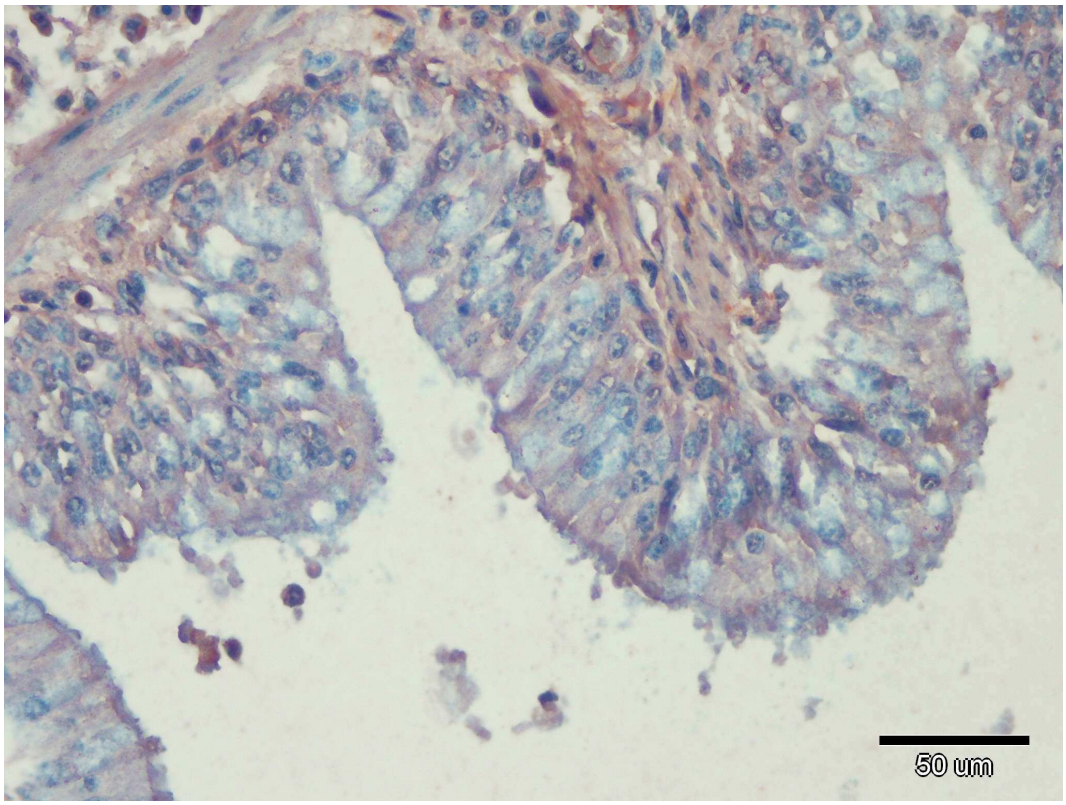
Resim 3.28. BİPn. Bronşiol epitellerinde PI-3 şiddetli pozitif reaksiyon. Streptavidine-Biotine.



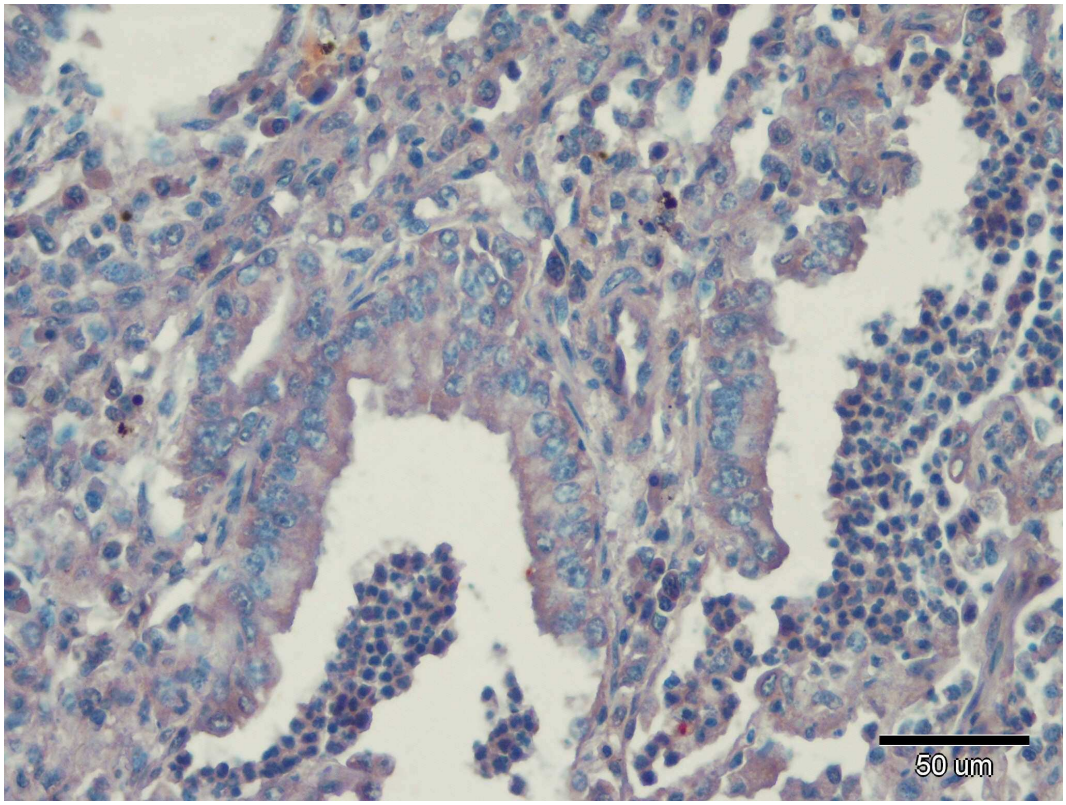
Resim 3.29. BİPn. Alveoler makrofajlarda intrasitoplazmik pozitif reaksiyon (ok). Streptavidine-Biotine.



Resim 3.30. BİPn. Alveoler makrofajlarda intrasitoplazmik PI-3 pozitif reaksiyon. Streptavidine-Biotine.



Resim 3.31. BİPn. Primer antikorla boyamanın negatif olduğu akciğer kesiti. Streptavidine-Biotine.



Resim 3.32. BİPn. Primer antikorla boyamanın negatif olduğu akciğer kesiti. Streptavidine-Biotine.

3.3. Bakteriyolojik Bulgular

Bakteriyolojik olarak incelenen 200 pnömonili akciğerin 91'inden (%45.50) çeşitli bakteriler izole edilmiştir. Bakteri izole edilen vakaların 82'sinden (%45.50) tek bir etken izole edilirken, sadece 9 vakada (%4.5) miks olarak çeşitli bakteriler izole edilmiştir.

İzole edilen bakterilerin sayısı ve bu bakterilerin izole edildiği pnömoni tipleri Çizelge 3.4'de verilmiştir.

Bu çalışmada bakteri izolasyonu sonucu elde edilen bulgular Konet mezbahasından elde edilen örnekler ve KVKAE'ne getirilen örneklerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Mezbahadan alınan 100 kuzu akciğerinin 38'inden bakteri izolasyonu yapılırken, KVKAE'ne getirilen 100 kuzu akciğerinin 53'ünden bakteri izolasyonu yapılmıştır.

Çizelge 3.4. 200 pnömonili kuzu akciğerinden bakteri izole edilen olgu sayısı ve bu bakterilerin izole edildiği pnömoni tipleri

İzole edilen bakteriler	**KBPn**	**İBPn**	**FPn**	**İPn**	**BİPn**	**TOPLAM**
E. coli	7	3	8	3	6	**27**
M. haemolytica	6	2	13	2	9	**32**
P. multocida	2	0	3	1	6	**12**
Pseudomonas sp.	1	0	0	0	0	**1**
S. aureus	1	2	1	0	5	**9**
Coryn. Spp	0	1	0	0	0	**1**
M. haem+S.aureus	0	4	0	1	0	**5**
M. haem+P. mul.	2	0	0	0	2	**4**
TOPLAM	**19**	**12**	**25**	**7**	**28**	**91**

48

4. TARTIŞMA

Akciğerler iç ve dış ortamla sürekli ilişki halinde bulunmaları sebebiyle enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz ajanlara sıklıkla maruz kalabilirler. Fakat bunun yanı sıra akciğerler güçlü bir savunma mekanizmasına da sahiptir. Bu nedenle akciğerlerle ilgili hastalıkların oluşumunda savunma mekanizmasının durumu son derece önemlidir (Dungworth 1985).

Yapılan çalışmalarda kuzularda pnömonilerin görülme oranları oldukça farklı bildirilmektedir. Oruç ve ark (2003), KVKAE'ye nekropsi amacıyla getirilmiş 496 adet kuzu ve oğlak üzerinde yaptıkları bir çalışmada olguların %20.56'sında pnömoni bulgularıyla karşılaşmışlardır. Aksoy (1993) Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsüne gelen 262 koyun akciğerinden 118'inde (%44.6) pnömoni tespit etmiştir. Thurley ve ark (1977), yaptıkları bir çalışmada Yeni Zelanda'da pnömoni insidensini % 56.77 olarak bulmuşlardır. Kıran (1990) Et ve Balık Kurumu Konya Et Kombinasında kesilen 4437 kuzu akciğerinde 209 olguda (%4.7) pnömoni saptamıştır. Hazıroğlu ve ark (1994), mezbahada inceledikleri 135888 kuzu akciğerinden 500'ünde (%3.6) pnömoni tespit etmişlerdir. Kirton ve ark (1976), Yeni Zelanda'da yaptıkları bir çalışmada kuzularda pnömoni insidensini %6.5 olarak bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmanın mezbaha ile ilgili olan kısmında 4834 adet kuzu akciğeri makroskobik olarak incelenmiş ve bunların 100'ünde makroskobik lezyon gözlenmiş ve pnömoni oranı %2.06 olarak tespit edilmiştir. Çalışmadaki pnömoni oranının diğer çalışmalara kıyasla daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Oranlar arasındaki bu farklılığın, çalışmanın yapıldığı bölge, çalışma süresi, çalışma şartları, materyal olarak kullanılan kuzuların ırk ve yetiştirme özellikleri gibi çok çeşitli sebeplerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışmada olduğu gibi pnömoni insidensinin düşük bulunduğu çalışmalar, kullanılan materyal sayısının yüksek olduğu genellikle mezbaha çalışmalarından oluşmaktadır (Kirton ve ark 1976, Kıran 1990, Hazıroğlu ve ark 1994). İnsidensin yüksek çıktığı çalışmalarda ise (Thurley ve ark 1977, Aksoy 1993, Oruç ve ark 2003) daha az sayıda hayvanlar üzerinde çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada kuzu pnömonilerinde lezyonların genellikle akciğerlerin kranyoventral bölgelerinde linear-lobuler tarzda bir yerleşim gösterdiği dikkati çekmiştir. Gerek kuzularda gerekse diğer hayvan gruplarında daha önce yapılan

çalışmalarda da (Kıran ve ark 1993, Brogden ve ark 1998, Hazıroğlu ve ark 2001, Yener ve ark 2001) benzer bulgular bildirilmiştir. Kranyal loblarda hava yollarının kısa ve ventilasyonun hızlı olması nedeniyle, enfeksiyöz etkenlerin buralarda birikimi daha kolaydır. Ayrıca ventral hava yollarının dar olması sebebiyle de bu bölgelerde tıkanmalar daha kolay oluşabilmektedir (Dungworth 1985, Tanyolaç 1993). Bu nedenlere ilgili olarak akciğerlerin kranyoventral bölgelerinde pnömoni lezyonlarına daha sık rastlanmaktadır.

Pnömonilerin sınıflandırılmasında, oluşan lezyonun tabiatı, akciğerlerdeki yerleşim yeri, yayılışı gibi değişik faktörler dikkate alınarak sınıflandırma yapılabilmektedir. Ancak genelde kabul edilen klasik veya kalıplaşmış bir sınıflandırma şekli bulunmamakta, her araştırmacı çalışmasındaki duruma ve bulgularına göre farklı şekillerde sınıflandırma yapabilmektedir. Bu çalışmada ise bazı literatür verilerine uygun olarak (Jones-Hunt 1983, Urman 1983, Dungworth 1985, Alibaşoğlu ve Yeşildere 1988) bronkopnömoniler (kataral ve irinli bronkopnömoniler) ve fibrinöz pnömoniler (fibrinli ve fibrinli-nekrotik pnömoni) eksudatif tip, interstisyel ve bronkointerstisyel pnömoniler ise proliferatif tip pnömoniler olarak sınıflandırılmış ve incelenmiştir.

Buna göre eksudatif pnömoniye 83 vakada rastlanmış, toplam numune sayısına oranı %41.5 olarak belirlenmiştir. Proliferatif pnömoni lezyonlarına ise 117 vakada rastlanılmış, oran %58.5 olarak tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda (Kıran 1990, Hazıroğlu ve ark 1994, Ülgen ve ark 1997) genel olarak bu konuyla ilgili net oranlar verilmemekte, fakat tarif edilen bulgulara göre proliferatif lezyonlara eksudatif tip lezyonlara göre daha yüksek oranda rastlandığı bildirilmektedir. Çalışmadaki proliferatif tip pnömonilerin bir kısmının diğer pnömoni tipleriyle birlikte seyrettiği düşünüldüğünde, bu pnömoni tipinin sekonder pnömonilerin ortaya çıkışında predispoze rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada KVKAE'ne getirilen pnömonili akciğerlerde 29 (%29), Konet Mezbahasından getirilen pnömonili akciğerlerde 8 (%8) adet olmak üzere toplam 37 olguda (%18.5) KBPn'ye rastlanmıştır. Kuzularda KBPn'leri Kıran (1990) %13.4, Hazıroğlu ve ark (1994) %53.2, Ülgen ve ark (1997) %33.8 oranında gördüklerini, ayrıca keçilerde Metin ve ark (1988) %23, Yener ve ark (2001) %16.2, sığırlarda Ortatatlı (1997) %16.91 ve Öztürk ve ark (1996) %57.3 oranında KBPn ile

karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada bu pnömoni tipine mezbahadan alınan örneklerde KVKAE'den alınan örneklere göre daha düşük oranda rastlanmış, ayrıca lezyonların başlangıç safhasında daha sınırlı olduğu dikkati çekmiştir. Bu duruma mezbahadan alınan örneklerde rastgele kesime sevk edilmiş kuzuların akciğerlerinin incelenmesi, enstitüden alınan örneklerde ise hastalık semptomları gösteren kuzuların getirilmesi neden olarak düşünülmüştür. Dolayısıyla KVKAE'den alınan örneklerde lezyonların genellikle ilerlemiş durumda olduğu tespit edilmiştir.

Kataral ve irinli bronkopnömonilerin etiyoloji ve patogenezlerinin benzediği, makroskobik ve mikroskobik görünümlerinin birbirlerine yakın olduğu, ancak şiddet ve süre bakımından aralarında farklılıkların bulunduğu bilinmektedir (Urman 1983, Dungworth 1985). Bu çalışmada da benzer şekilde makroskobik olarak hem KBPn'ne hem de İBPn'ler de kranyal loblarda, bir veya daha çok sayıda, koyu kırmızı renkte hepatize odaklarla karşılaşılmıştır. Farklı olarak İBPn'lerde 7 olguda milier apse odakları görülmüştür. Yine her iki pnömoni tipinde de alveol, bronş ve bronşiol lümenlerinde nötrofil lökosit birikimleri tespit edilmiş, ancak bu birikimlerin İBP'lerde daha yoğun olduğu dikkati çekmiştir. Her iki pnömoni tipi bakteri izolasyonu bakımından incelendiğinde; KBPn'den 21, İBPN'den 16 bakteri izolasyonu yapılmıştır. İzole edilen bakteriler göz önüne alındığında KBPN'lerden 7 olgudan (%33.33) *E. coli*, 8 olgudan (%38.09) *M. haemolytica*, 4 olgudan (%19.04) *P. multocida*, 1 olgudan (%4.76) *Pseudomonas sp* ve 1 olgudan (%4.76) *S. aureus* izole edilmiştir. İBPn'lerden ise; 3 olgudan (%18.75) *E. coli*, 6 olgudan (%37.50) *M. haemolytica*, 6 olgudan (%37.50) *S. aureus* ve 1 olgudan (%6.25) *Corynebacterium sp.* izole edilmiştir. Sonuçlar karşılaştırıldığında KBPn'lerde *M. haemolytica* ve *E.coli*'nin, İBPn'lerde ise *M. haemolytica* ve *S. aureus*'un daha az olarak da sayılan diğer bakterilerin söz konusu patolojik lezyonlara yol açtığı dikkati çekmiştir.

Fibrinöz pnömoniler makroskobik olarak genelde kranyoventral bölgelerde ve kaudal lobların ön yüzlerinde lezyonlara neden olurlar. Ayrıca plöra ve interlobuler septumlardaki genişlemeler ve akciğerlerdeki mozaik görünümlü konsolide bölgeler dikkat çekicidir. Mikroskobik olarak ise yaygın fibrinöz eksudat, plöra ve interlobuler septumlardaki kalınlaşma ve lenfatiklerde fibrin trombüsleri gözlenir (Daoust 1989, Dalgleish 1990). Bu çalışmada da 33 olguda (%16.5) karşılaştığımız FPn'lerdeki makroskobik ve mikroskobik bulgular bu literatür

verilerine uymaktadır. Yine çeşitli çalışmalarda (Davies 1985, Hazıroğlu ve ark 1994, Ackermann ve ark 2000, Yener ve ark 2001, Yener ve ark 2008), fibrinöz pnömonilerin en başta gelen nedeni olarak *M. haemolytica* gösterilmekte olup, bu çalışmada da bu bakterinin en çok FPn'lerden izole edildiği dikkati çekmiştir. Çalışmada, FPn tespit edilen olguların bakteriyolojik ekimlerinde 13 olguda *M. haemolytica* tespit edilmiştir. Bu olguların 3 tanesi alveoler parankimde gördüğümüz değişik büyüklüklerdeki nekrotik alanlar sebebiyle FNPn'ler alt başlığı altında incelenmiştir. Buradaki nekrozlar koagulasyon nekrozları olup, bu bulgu aynı zamanda Dungworth (1985) ve Davies (1985) tarafından bildirilen *M. haemolytica* enfeksiyonlarında koagulasyon nekrozlarının oluştuğu, uzun süren olgularda nekrotik bölgelerin fibröz kapsülle sınırlandırıldığı görüşünü desteklemektedir. Ancak pnömoni türlerinin hep aynı etkenlerden ileri geldiğini söylemek doğru değildir. Araştırmadaki bakteriyolojik izolasyon çalışmalarında da görüldüğü gibi aynı etken bir çok farklı pnömoni tipinden izole edilmiştir. Bu durum aynı etkenin vücuda giriş yolu, konakçının yaşı, direnci, hayvanın bakım ve beslenme şartları gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle, farklı pnömoni tiplerine neden olabileceğini düşündürmüştür.

Yapılan çalışmalarda (Dalgleish 1990,Brogden ve ark 1998), *M. haemolytica*'ya bağlı fibrinöz pnömonilerin meydana gelmesinde endotoksinlerden daha çok lökotoksin adı verilen maddenin daha etkili olduğu tespit edilmiştir. *M. haemolytica A1 suşu,* alveoler makrofajlar üzerine toksik etki göstermekte ve lökotoksin denilen bir sitotoksin salgılamaktadır. Makrofajların ölümü ve nötrofil lökosit infiltrasyonundan sonra, bunların erimesiyle açığa çıkan lizozomal enzimler fibrinöz pnömoni oluşumuna neden olmaktadırlar (Dalgleish 1990, Gyles ve Thoen 1993).

Fibrinöz pnömonilerde *M. haemolytica*'ya bağlı olarak görülen önemli mikroskobik bulgulardan bir tanesi de oat-cell'lerin bulunmasıdır. Bu hücreler alveoller içindeki yoğun nötrofil lökosit infiltrasyonlarına bakteriyel toksinlerin etkisiyle oluşan koyu bazofilik iğ şeklinde hücreler olup, orijinleri halen tartışma konusudur (Gourlay ve ark 1989, Thomas ve ark 1989). Bunlar özellikle *M. haemolytica* enfeksiyonlarında görülmekte ve teşhiste önemli kabul edilmektedirler. Ayrıca bu tip hücrelere Pasteurella spp. gibi diğer gram (-) bakteri enfeksiyonlarında da rastlandığı belirtilmektedir (Jubb ve ark 1993). Bu çalışmada *M. haemolytica* izole edilen 13 olgudan 7'sinde bu hücreler ile karşılaşılmış olup, bu olguların tümü

fibrinöz pnömoni olarak değerlendirmiştir. Başka bir ifadeyle oat-cell görülen olguların hepsinde de *M. haemolytica* izole edilmiştir.

Bu çalışma da proliferatif pnömoniler alt başlığı altında incelenen İPn'ler ve BİPn'ler çeşitli çalışmalarda yüksek oranlarda görülmüştür. Örneğin Ülgen ve ark (1997) kuzularda İPn'yi %21.13, Yener ve ark (2005) keçilerde İPn'yi %17.6, Ortatatlı (1997) sığırlarda İPn'yi %20.93, BİPn'yi ise %31.08 oranında bildirmişlerdir. Çalışmada da 73 olguda (%36.5) İPn ve 44 olguda ise (%22) BİPn ile karşılaşılmış olması, literatür verilerine uygunluk göstermektedir.

Genellikle subklinik seyirli olan bu pnömoni tipleri, hayvan sahipleri tarafından fark edilemezler (Jones ve Hunt 1983). Bu çalışmada İPn olgularına KVKAE'ye getirilen numunelerde %21, Konet mezbahasından alınan örneklerde ise %52 oranında rastlanılmıştır. Bu tip pnömoniler komplike lezyonlar gelişmedikçe klinik belirti göstermediklerinden ancak postmortem muayene sırasında hatta sadece mikroskobik muayene ile tespit edilebilirler. Çalışmada mezbaha muayeneleri sırasında İPn ve BİPn tipleriyle daha fazla karşılaşılırken, KVKAE'ye getirilen kuzularda daha çok diğer pnömoni tipleriyle karşılaşılmıştır. Bu bulgulara dayanılarak İPn ve BİPn'lerin genelde subklinik seyrettiği, postmortem muayenelerde, hatta sadece mikroskobik muayenelerde ancak teşhis edilebileceği sonucuna varılabilir. Bu aşamada tespit edilmiş İPn ve BİPn'lerinde uygun şartlarla birlikte komplike olarak prognozu daha kötü pnömonilere zemin hazırlayabileceği düşünüldüğünde bu pnömonilerin öneminin daha ön plana çıkartılması faydalı olacaktır.

Çalışmada tespit edilen İPn'lerle ilgili makroskobik lezyonlar daha önce bildirilen literatür bilgileriyle (Thomson 1984, Dungworth 1985, Ortatatlı 1997) uyumlu olduğu, akciğerlerin tüm loblarıyla birlikte daha çok kaudal loblarının etkilendiği görülmüş, kıvamlı, şişkin, soluk ve sünger kıvamında olan akciğerlerin kollabe olmadığı dikkati çekmiştir.

Genelde kaydedildiği gibi (Thomson 1984, Dungworth 1985), bu çalışmada da İPn tespit edilen olgularda interalveoler septumlarda mononükleer hücre infiltrasyonları, bağ doku artışı ve ödeme bağlı olarak değişen derecelerde kalınlaşmalar görülmüştür. Yine bu olguların çoğunda hafif ve orta şiddetli peribronşiyal, peribronşioler ve perivasküler lenfoid doku hiperplazisi görülmüş, bazı olgularda bu durumun oldukça

şiddetli olduğu dikkati çekmiştir. Bu değişikliğin antijenik uyarıma maruz kalmaya ilgili olduğu, bu nedenle, kolostrum verilmemiş izole şartlardaki küçük kuzularda lenfoid dokunun iyi gelişmediği ve lenfoid doku reaksiyonunun hafif şiddette olduğu, normal şartlarda yetiştirilen daha yaşlı kuzularda ise lenfoid doku reaksiyonunun daha şiddetli görüldüğü şeklinde açıklanmaktadır (Lehmkuhl ve Cutlip 1979, Kıran 1990). Bu bilgiler ışığında çalışmada şiddetli lenfoid hiperplazi görülen olguların normal şartlarda yetiştirilen dolayısıyla çevredeki antijenlere maruz kalan ve yaş olarak daha büyük kuzular olduğu düşünülebilir.

Çalışmada, 4'ü İPn'lerde 5'i BİPn'lerde olmak üzere toplam 9 olguda gözlenen alveoler epitelizasyon, çeşitli araştırıcılar (Jones ve Gilmour 1983, Pfeffer ve ark 1983, Kıran 1990) tarafından da bildirildiği gibi genelde viral pnömoni olgularında görülen ve toksik maddelerin etkisiyle de oluşabilen bir değişikliktir. Bu çalışmada da alveoler epitelizasyon görülen 5 BİPn olgusunun immunohistokimyasal boyamalarında PI-3 antijenleri pozitif olarak bulunması bu değişikliklerin viral etkenlerle ilişkili olduğunu destekleyen bulgulardır. Yine alveoler epitelizasyonun görüldüğü 4 İPn olgusunun immunohistokimyasal boyamasında PI-3 antijenleriyle karşılaşılmamış olması ise, literatür verileri (Jones ve Gilmour 1983, Pfeffer ve ark 1983, Kıran 1990) dikkate alındığında, bu bulguların toksik maddelere ilgili olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada BİPn teşhisi konulan olguların makroskobisinde, tüm akciğeri etkilemekle birlikte daha çok kranyal loblarda belirgin olan volüm artışı ve linear yada lobuler dağılım gösteren kataral pnömoni odakları tespit edilmiştir. İPn'ler ise daha çok akciğerlerin kaudal loblarına yerleşmiştir. Mikroskobik incelemelerde ise İPn'lerde alveol duvarlarında diffuz bir yıkımlanma söz konusu iken, BİPn'lerde daha çok bronşiollerde ve hasarlı bronşiollerin çevresindeki alveollerde yıkımlanma görülmüştür. Çeşitli literatürlerde (Dungworth 1985, Kerr ve Linnabary 1989), alveol duvarlarındaki diffuz yıkımlanmaya hematojen yolla gelen etkenlerin, bronşioller ve bu bronşioller çevresindeki alveoler yıkımlanmaya ise aerojen yolla oluşan viral pnömonilerin neden olduğu bildirilmektedir. Yani hematojen yolla gelen etkenlerin akciğerde daha geniş alanlarda lezyonlara neden olduğu, aerojen yolla gelenlerin ise genelde kranyal loblarda lokal lezyonlara neden olduğu anlaşılmaktadır.

İnterstisyel pnömoniler enfeksiyöz etkenler (özellikle viruslar), kimyasal maddeler, bitkisel toksinler, metabolik bozukluklar gibi birçok faktöre bağlı olarak meydana gelebildiklerinden dolayı etiyolojilerini belirleyebilmek genellikle zordur (Dungworth 1985, Kerr ve Linnabary 1989). BİPn'ler ise viruslar ve mikoplazmalar başta olmak üzere daha çok enfeksiyöz etkenlere bağlı olarak şekillenirler (Dungworth 1985). Çalışmada pnömonilerin viral etiyolojisine yönelik bir çalışma yapılmaması sebebiyle, tespit ettiğimiz İPn olguları kesin bir sebebe bağlanamamıştır. BİPn olgularında ise İPn'lere oranla daha spesifik bulgular gözlenmiştir. Bronş-bronşiol epitelinde hiperplazi, bronşiol ve alveol epitelinde sinsityal hücre oluşumları ile bronş, bronşiol ve alveol epitel hücrelerinde inklüzyon cisimciklerinin görülmesi, viral veya mikoplazmal bir enfeksiyonu düşündürmüştür. Bu çalışmada bu tip lezyonların gözlendiği kesitlerin immunohistokimyasal boyamasında, 8 olguda PI-3 viral antijenleri pozitif bulunmuş ve söz konusu lezyonların en önemli sebeplerinden birinin PI-3 virusu olduğu sonucuna varılmıştır.

Etiyolojisinde mikoplazmaların ve virusların rol oynadığı bilinen BİPn'lerden, çalışmada 6'sında *E. coli*, 11'inde *M. haemolytica*, 8'inde *P. multocida* ve 5'inde *S. aureus* olmak üzere toplam 30 olguda, diğer bir değişle 44 BİPn olgusunun 30'unda (%68.18) bakteri izolasyonu yapılmıştır. Yine etiyolojilerinde virusların önemli olduğu İPn'lerde ise 3 olguda *E. coli*, 3 olguda *M. haemolytica* ve 2 olguda *P. multocida* olmak üzere sadece 8 olguda, başka bir ifadeyle 73 İP olgusunun 8'inde (%10.95) bakteri izolasyonu yapılmıştır. Bronkointerstisyel pnömonilerde görülen bu durum bronş ve bronşioler lezyonların sekonder bakteriyel enfeksiyona ilişkin geliştiğinin bir ifadesidir. Yalnız İPn bakteri izolasyonuna karşın bronş ve/veya bronşioler lezyonların görülmemiş olması bu olgularda sekonder enfeksiyonların daha yeni şekillendiği, henüz doku lezyonlarının şekillenmediği şeklinde değerlendirilebilir. Yapılan çalışmadaki İPn ve BİPn tespit edilen olgularda izole edilen etkenlerin başlangıç aşamasındaki sekonder enfeksiyonlar olduğu, olguların çoğunda temelde viral bir enfeksiyonun bulunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmadaki BİPn'ler ise, KBPn, İBPn ve FPn'ler ile birlikte görülmüştür. Bu pnömonilerin oluşumunda ise genel olarak primer etkenlerin bakteriler olduğu bilinmektedir (Dungworth 1985). Buna göre çalışmadaki BİPn'lerde İPn'lere göre neden daha yüksek bakteri izolasyonunun yapıldığı açıklanabilmektedir.

Çalışmada daha çok prolifere olmuş bronş ve bronşiol epitelleri ile bazı olgularda alveoler epitelde çok çekirdekli sinsityal hücreler ile karşılaşılmıştır. Ancak bu bulgu PI-3 enfeksiyonu için spesifik bir bulgu değildir. Zira birçok enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz ajanlar tarafından meydana getirilen şiddetli hasarı takiben oluşan alveoler ve bronşioler epitelyumun aktif proliferatif fazında çok çekirdekli hücreler görülür. Bunlar virusun ultrastrüktürel ya da immunokimyasal gösteriminin ya da viral inklüzyonların yokluğunda bir değer taşımazlar (Dungworth 1985, Rahman ve Singh 1990, Sharp 1990, Yazıcıoğlu 1992). Epitel hasarına karşı gelişen epitel proliferasyonunun bir sonucu olarak şekillendiği düşünülen sinsityal hücrelerin görülmesi şiddetli bir pnömoni tablosunun ve güçlü bir hayvan direncinin mevcudiyetine işaret etmektedir (Dungworth 1985).

Çeşitli araştırıcılar (Martin 1983, Castleman ve ark 1985, Jubb ve ark 1993), sinsityal hücrelerin RSV ve PI-3 enfeksiyonlarında bronş, bronşiol ve alveol epitellerinde rastlanan bir bulgu olduğunu, ancak histopatolojik bulgular ile bu iki enfeksiyonun ayırımının yapılamayacağını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise sinsityal hücrelerin görüldüğü 5 olgunun immunohistokimyasal boyamasında, PI-3 antijenlerinin 4 olguda pozitif olarak bulunması literatür verileriyle uyuşmaktadır.

Kuzu pnömonilerinde izole edilen etkenlerin çok değişken olduğu, fakat en sık olarak *M. haemolytica* ve *Mycoplasma spp'*lerin izole edildiği çoğu araştırıcıların (Jones ve ark 1983, Davies 1985, Aytuğ 1987) kabul ettiği bir durumdur. Yine çeşitli araştırmalarda (Baysal ve Güler 1992, Öztürk ve ark 1996, Ülgen ve ark 1997) *E. coli*'lerin de ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir. Çalışmada 200 pnömonili akciğerin 91'inden (%45.50) çeşitli bakteriler izole edilmiştir. Literatür verilerine benzer şekilde (Jones ve ark 1983, Davies 1985, Aytuğ 1987, Baysal ve Güler 1992, Öztürk ve ark 1996, Ülgen ve ark 1997) bakteriyolojik ekimler sonucu en çok *M. haemolytica* (%16) izole edilmiş, bunu sırasıyla *E. coli* (%13.5), *P. multocida* (%6), *S. aureus* (%4.5), *M. haemolytica + S. aureus* (%2.5), *M. haemolytica + P. multocida* (%2), *Pseudomonas sp* (%0.5) ve *Corynebacterium* (%0.5) izlemiştir. Mikoplazma yönünden ise herhangi bir çalışma yapılamamıştır.

M. haemolytica'nın her tip lezyondan izole edilebilmesine karşın, daha çok eksudatif değişikliklerin baskın olduğu pnömoni olgularından izole edildiği bildirilmektedir (Davies 1986, Yener ve ark 2008). Hazıroğlu ve ark (1994)

tarafından kuzu akciğerleri üzerinde yapılan mikrobiyolojik ve patolojik incelemelerde 500 pnömonili akciğerin 258'inden (%51.6) *M. haemolytica* izole edilmiş ve bu akciğerlerin çoğunda eksudatif tipte bir pnömoni tablosuyla karşılaşıldığı kaydedilmiştir. Bu çalışmada da en fazla izole edilen etken olan *M. haemolytica* her pnömoni tipinde görülmekle birlikte daha çok eksudatif pnömonilerden izole edilmiştir. Ayrıca diğer pnömoni tipleriyle bir arada seyretmesi sebebiyle BİP'lerde de bu etkenin fazlaca izole edildiği dikkati çekmiştir.

Çalışmadaki toplam 83 eksudatif pnömoni olgusunun 62'sinde (%74.69), 117 proliferatif pnömoni olgusunun ise 38'inde (%32.47) bakteri izolasyonu yapılmıştır. Buna göre eksudatif pnömonilerdeki bakteri izolasyon oranının, proliferatif pnömonilere göre yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum eksudatif pnömonilerin oluşumunda primer etkenlerin bakteriler, proliferatif pnömonilerin oluşumunda ise primer etkenlerin viruslar ve mikoplazmalar olduğunu bildiren literatürler ile (Thomson 1984, Dungworth 1985, Kerr ve Linnabary 1989) uyuşmaktadır. Ayrıca çalışmada proliferatif pnömonilerdeki bakteriyel üremeler daha çok BİPn'lerde görülmüştür. Bu durum İPn'lerin zamanla sekonder bakteriyel etkenlerin işe karışmasıyla eksudatif tip pnömonilere kolayca kayabilecekleri görüşünü destekler özelliktedir. Etken izole edilemeyen eksudatif pnömoni olgularında ise antibiyotik tedavisi uygulamalarının, materyalin laboratuvara geç getirilmiş olmasının, muayene için ayrılan materyalin yetersizliği gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmada karşılaşılan pnömoni tipleri ile izole edilen bakteriler arasında birebir ilişki kurulamamış, daha önce de belirtildiği gibi aynı etken farklı pnömoni tiplerinden de izole edilebilmiştir. Fakat çalışmada bu konu ile ilgili dikkat çeken en önemli bulgu, *M. haemolytica* izolasyonunun en çok fibrinli pnömonilerde görülmüş olmasıdır. Bu bulgu çeşitli literatür verileriyle (Dalgleish 1990, Ortatatlı 1997, Oruç 2006) uyuşmakta olup fibrinli pnömonilerin nedeni olarak en başta *M. haemolytica* gelmektedir.

Etiyolojilerinde pek çok bakteri türünün yer aldığı kuzu pnömonilerinde, birçok viral etken de önemli birer faktör olarak rol oynarlar. Kuzularda solunum sistemi enfeksiyonlarının başlıca viral etkenleri arasında PI-3 ve adenoviruslar tanımlanmakta, RSV, reovirus, herpes virus ve lentiviruslar da önemli bir yer

tutmaktadırlar. Bu etkenler arasında PI-3 virus, solunum sistemi enfeksiyonlarından en sık izole edilen viral etkendir (Kimberling 1988). Bu araştırmada diğer viral etkenler ile ilgili bir çalışma yapılmamakla birlikte, PI-3'ün %4 gibi dikkat çekici bir oranda belirlenmiş olması bu görüşü destekler özelliktedir.

Koyunlarda hafif ve subklinik enfeksiyonlara sebep olan PI-3 virusu, kuzularda hafif ama kronik bir seyir gösterir. Virusun diğer viruslarla veya pastörella, mikoplazma gibi sekonder bakterilerle komplike olması durumunda ise ağır solunum sistemi enfeksiyonları şekillenir (Martin 1996). Bu çalışmada da PI-3 virusuna ilgili bulgular kronik bir seyiri ifade eden BİPn olgularında görülmüştür.

PI-3 enfeksiyonunun teşhisi genellikle serolojik çalışmalar (Stevenson ve Hore 1970, Lehmkuhl ve Cutlip 1982, Lehmkuhl ve Cutlip 1983, Çokdoğan 1989, Çabalar ve Ataseven 1999, Çabalar ve Can-Şahna 2000, Özdarendeli 2001) ile yapılmakta olup, hastalığın immunohistokimyasal teşhisine yönelik az sayıda çalışma (Haines ve ark 1992, Hazıroğlu ve ark 1996, Gülbahar ve ark 2002, Grubor ve ark 2004, Yener ve ark 2005) bulunmaktadır. Bu çalışmada PI-3 virus antijenleri immunohistokimyasal yöntem ile tespit edilmiş, PI-3 pozitif dokuların, HE ile boyanmış kesitlerle karşılaştırılmasıyla rutin histopatolojik incelemelerde PI-3 enfeksiyonuna yönelik histopatolojik değişiklikler belirlenmiştir.

Parainfluenza-3 virusu diğer bazı solunum sistemi virusları gibi, tek başına genellikle hafif seyirli bir enfeksiyona sebep olmaktadır. Silyumlu ve silyumsuz mükoz epitel hücrelerde çoğalan virus, bu hücrelerde yıkımlanmaya ve alveoler makrofaj fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Ayrıca bronşial epitel hücrelerde çoğalan virus mukozadaki siliaları tahrip eder. Bu durum sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için zemin hazırlar. PI-3 enfeksiyonlarında ölüm sonradan gelen bakteriyel enfeksiyonlar sebebiyledir. Birçok bakteriyel etken PI-3 enfeksiyonuyla birlikte seyredebilmekte, ancak doğal pnömonilerde *M. haemolytica* ve PI-3 virusu genellikle birlikte izole edilmektedir (Cheville 1983, Kennedy-Stoskopf ve ark 1983, Dungworth 1985, Sharp 1990). Yener ve ark (2005) tarafından yapılan bir çalışmada PI-3 viral antijenleri 42 akciğerin 28'inde (%66.6) görülürken, bunların 14'ünde (%50) aynı zamanda başka bir bakteriyel enfeksiyon da tespit edildiği ve PI-3 immunopozitif vakalardan en çok izole edilen etkenin de *M. haemolytica* (%43.7) olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da immunohistokimyasal boyamada PI-3'ün

pozitif olduğu 8 olgunun tamamından bakteri izolasyonu yapılmıştır. Mikrobiyolojik ekim sonuçlarına bakıldığında bu vakalardan 6 olguda (%66.67) *M. haemolytica*, 3 olguda (%33.33) *P. multocida* izole edilirken bu olguların birinde her iki etken birlikte izole edilmişitir.

Çalışmada 200 pnömonili akciğerin 8'inde (%4) immunohistokimyasal incelemede PI-3 antijenleri pozitif bulunmuştur. Bu pozitif olguların tamamı HE boyama ile BİPn teşhisi konulan olgularda görülmüştür. PI-3 antijenleri yönünden pozitif olgularda BİPn'nin, 3 olguda KBPn, 3 olguda FPn ve 2 olguda İBPn'ler ile birlikte seyrettiği dikkati çekmiştir. Araştırıcılar (Lehmkuhl ve Cutlip 1982, Dungworth 1985, Gülbahar ve ark 2002, Yener ve ark 2005) tarafından da bildirildiği gibi bu çalışmada PI-3 antijenleri pozitif olan olguların mikroskobik incelemesinde, interalveoler septumlarda mononükleer hücre infiltrasyonları, bağ doku artışı ve ödeme bağlı kalınlaşmalar, peribronşiyal, peribronşioler ve perivasküler lenfoid hiperplazi tespit edilmiştir. Yine alveol epitellerinde proliferasyonlar, dejenerasyonlar ve deskuamasyonlar dikkati çekmiştir. Bronş ve bronşioler epitellerde dejenerasyon, deskuamasyon ve nekrozlar ile lümenlerinde vakanın şiddetine göre değişen miktarlarda nötrofil lökositler, nekrotik epitel hücreleri görülmüştür. Üç vakada interlobuler septumlarda fibrine bağlı kalınlaşma ve bu fibrinli eksudat içerisinde nötrofil lökosit ve mononükleer hücre infiltrasyonları tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca PI-3 antijenleri pozitif olguların 5'inde alveoler epitelizasyon, 4'ünde multinükleer sinsityal hücreler, 3'ünde intrasitoplazmik asidofilik inklüzyonlar görülmüştür.

Parainfluenza enfeksiyonları için patognomonik olarak kabul edilen asidofilik intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri daha çok bronş, bronşiol ve alveol epitellerinde, daha az olarak da sinsityum ve alveoler makrofajlarda bulunurlar (Cutlip ve Lehmkuhl 1982, Davies 1986). Stevenson ve Hore (1970), PI-3 ile enfekte kuzu ve sığırlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hiperplazik bronş ve bronşiol epitelleri ile alveol epitel hücrelerinde ve makrofajlarda çok sayıda intrastoplazmik inklüzyonlar tespit etmişlerdir. Yalnız intrastoplazmik inklüzyon cisimciklerinin PI-3'e ilgili her olguda tespit edilemediği de kaydedilmektedir (Stevenson ve Hore 1970) . Gülbahar ve ark (2002), 137 kuzuda PI-3'e ilgili antijenleri 8 (%5.8) olguda belirlemişler ve bu olguların bir tanesinde hiperplazik bronşiol epitellerinde çok

sayıda intrastoplazmik inklüzyonlar ile karşılaşmışlardır. Cutlip ve Lehmkuhl (1982), PI-3 enfeksiyonu ile ilgili olarak kuzular üzerinde yaptıkları deneysel bir çalışmada enfeksiyonun erken dönemlerinde (48. saate kadar) bronşioler ve alveoler epitelde fazlaca intrastoplazmik inklüzyonlar gözlemişlerdir. Ancak inokulasyondan sonra 7. günde ölen kuzularda bu inklüzyonlara rastlanmamıştır. Benzer şekilde, Yener ve ark (2005) tarafından yapılan çalışmada da immunohistokimyasal yöntemle PI-3 antijenleri belirlenen 42 pnömonili keçi akciğerinin 28'inde boyanmanın pozitif olmasına karşın, bu olguların hiçbirinde viral inklüzyonlar görülmemiştir. Söz konusu inklüzyonların daha çok enfeksiyondan sonraki 6. güne kadar görülebildiği kaydedilmektedir (Cutlip ve Lehmkuhl 1982, Dungworth 1985, Davies 1986). Yapılan bu çalışmada ise inklüzyon görülen 3 olguda PI-3 immunopozitif boyanırken, immunopozitif boyanmış diğer 5 olguda inklüzyon cisimciklerine rastlanmamıştır. Bu sonuç da literatür verilerinde de kaydedildiği gibi histopatolajik incelemeler için patognomonik bir bulgu olarak kabul edilen intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin özellikle enfeksiyonun 6.-7. gününden sonra kaybolduğu, bu nedenle enfeksiyonun geç dönemlerinde veya inklüzyon gibi spesifik viral hastalık bulgusu olmayan olgularda immunohistokimyasal teşhisin önemini ortaya koymaktadır.

Paramyxovirusların uygun hücre sistemlerinde intrastoplazmik inklüzyonların yanı sıra, intranükleer inklüzyonlara da neden olabileceği, ancak virusun intrastoplazmik inklüzyon oluşturabilme yeteneğinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (Hore ve Stevenson 1969). Çalışmada ise 3 olguda karşılaşılan viral inklüzyonlar sadece intrastoplazmik olup, intranükleer inklüzyonlar tespit edilmemiş ve aynı zamanda bu 3 olguda PI-3 yönünden yapılan immunhistokimyasal boyamalarda intrastoplazmik pozitif boyanmalar belirlenmiştir. Paramyxoviruslarda da intrastoplazmik inklüzyonların görülüyor olması, pnömonilerin teşhisinde özellikle pnömonilerde immunohistokimyasal teşhisin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Araştırmada PI-3 virus ile ilgili immunohistokimyasal çalışmalarda spesifik boyanmalar proliferatif ve eksudatif değişiklikler belirlenen BİPn'lerde görülmüştür. Pozitif boyanmalar daha çok bronş ve bronşiol epitelinde intrasitoplazmik olarak ve özellikle de silyumlara yakın bölgede tespit edilmiştir. PI-3 antijenine has boyanmalar alveol, makrofaj ve plazma hücrelerinde de benzer şekilde

intarsitoplazmik olarak gözlenmiştir. Yine luminal yüzeylerde silyumlarda ve zaman zaman bronşiol lümenindeki eksudat içerisinde de benzer boyanmalar görülmüştür. Gülbahar ve ark (2002), doğal koyun pnömonilerinde PI-3 virus antijenlerinin özellikle bronş ve bronşiol epitellerinde, bronş bez epitel hücrelerinin sitoplazmalarında, alveol epitel hücrelerinde ve bronşiol ve alveol lümenindeki eksudat ve dökülmüş hücrelerde belirlendiğini tipik antijenik boyanmanın intrasitoplazmik olduğunu bildirmişlerdir. Grubor ve ark (2004), PI-3 antijenlerini, çoğunlukla bronş ve bronşiol epitel hücrelerinin sitoplazmasında tespit etmişler, nadiren tip-2 pnömositlerde ve makrofajlarda da antijene rastlamışlardır. Yener ve ark (2005) ise PI-3 viral antijen birikimlerini çoğunlukla küçük bronş ve bronşiollerdeki epitel hücrelerinin sitoplazması içinde, alveollerde tip-2 pnömositlerde ve damar çevrelerinde plazma hücreleri ile lenfositlerde tespit etmişlerdir. Spesifik boyanma ve yerleşim yeri karşılaştırıldığında bu çalışmada da yukarıda bahsedilen araştırmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

PI-3 virus enfeksiyonları tüm dünyada ve ülkemizde kuzu ve koyunların solunum sistemi enfeksiyonları arasında önemli bir yer tutmakta, enfeksiyon sonrası kondüsyon kaybı, büyümede gerileme, pnömoni ve sekonder enfeksiyonların oluşumuna zemin hazırlama, tedavi masrafları ve ölümlere bağlı önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir. Enfeksiyonun teşhisi rutinde daha çok serolojik çalışmalar ile (Stevenson ve Hore 1970, Lehmkuhl ve Cutlip 1982, Lehmkuhl ve Cutlip 1983, Çokdoğan 1989, Çabalar ve Ataseven 1999, Çabalar ve Can-Şahna 2000, Özdarendeli 2001) yapılmaktadır. PI-3 virusuna ilgili pnömonilerin immunohistokimyasal teşhisi ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmadığından böyle bir araştırmaya ihtiyaç duyulmuştur.

Toplam 200 adet pnömonili kuzu akciğeri hem HE ile boyanmış, hem de streptavidin-biotin complex indirekt immunohistokimya yöntemi uygulanmıştır. PI-3 viral antijenleri %4 oranında pozitif olarak bulunmuştur. PI-3'ün pozitif olduğu dokuların HE ile boyanmış kesitleri incelenmiş ve rutin histopatolojik incelemelerde enfeksiyonda ne gibi mikroskobik bulguların görülebileceği belirlenmiştir. PI-3 enfeksiyonun koyunlarda solunum sistemi ile ilgili klinik ve patolojik tablonun gelişmesinde önemli derecede etkili olduğu kaydedilmektedir (Stevenson ve Hore 1970, Fenner 1987, Özdarendeli ve ark.1997, Yener ve ark 2005). Koyunlarda olduğu gibi kuzu pnömonilerinde de PI-3'ün dikkate alınması gereken önemli bir enfeksiyon olduğu düşünülmüştür.

Kuzu pnömonilerinin makroskobik ve mikroskobik olarak incelendiği bu çalışmada, BPn'lerden KBPn'ye %18.5 (37 olguda), İBPn'ye %6.5 (13 olguda), fibrinöz pnömonilerden FPn'ye %15 (30 olguda), FNPn'ye ise %1.5 (3 olguda) oranında rastlanırken, İPn'ler %36.5 (73 olguda) ile BİPn'lere ise %22 (44 olguda) gibi daha yüksek oranlarda rastlanmıştır. Bu bulgular kuzularda pnömonilerin yarıdan fazlasının (%58.5) proliferatif tip pnömoniler olduğuna, bu tip pnömonilerin oluşumunda etkili olan viral etkenlerin kuzu pnömonilerindeki önemine dikkat çekmektedir.

Bakteriyolojik incelemeler sonucunda %45.50 oranında bakteri izolasyonu yapılmış, en çok izole edilen etkenin *M. haemolytica* (%20.50) olduğu tespit

edilmiştir. PI-3 pozitif olgular karşılaştırıldığında 6 olgudan *M. haemolytica*, 3 olgudan da *P. multocida* bakterileri izole edilmiş olması, kuzu pnömonilerinin oluşumunda PI-3 virusu ile *M. haemolytica* ilişkisinin önemine dikkat çekmiştir.

Bu çalışma ile serolojik ve virolojik teşhis yöntemlerinin sınırlı olduğu ya da mümkün olmadığı şartlarda, histopatolojik bulguların tanı için yetersiz olduğu veya daha patognomonik bulgulara ihtiyaç duyulduğunda, özellikle de formolde tespit edilmiş dokularda PI-3 enfeksiyonunun teşhisinde immunohistokimyanın tercih edilebilir ve güvenilir bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

6. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kuzu Pnömonilerinde Patolojik ve Bakteriyolojik İncelemeler ile Parainfluenza 3 (PI3) Virusunun Etiyolojideki Rolü

Ayşe Funda YÜZBAŞIGİL

Patoloji (Vet) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2010

Bu çalışmada klinik ve patolojik olarak solunum sistemi enfeksiyonu bulgularına sahip kuzularda PI-3 virus enfeksiyonu, histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak araştırılmıştır. PI-3 enfeksiyonunun insidensi, patomorfolojik özellikleri ve bu enfeksiyonun kuzu pnömonilerindeki rolü belirlenmeye çalışılmıştır. Bunun için farklı ırklardan (Dağlıç, Akkaraman, Merinos, Morkaraman) ve yaşları 6-12 ay arasında değişen 200 adet pnömonili kuzu akciğeri materyal olarak kullanılmıştır.

Mikroskobik incelemed lezyonların akciğerlerin genellikle apikal ve kardiyak loblarının kranyoventral bölgelerinde, bazı vakalarda ise diyaframatik loblarda linear-lobuler tarzda bir yerleşim gösterdiği dikkati çekmiştir.

Çalışmadaki mikroskobik bulgular eksudatın türüne göre eksudatif ve proliferatif pnömoniler olarak 2 ana gruba ayrılmış, bu gruplarda kendi içlerinde eksudatif pnömoniler bronkopnömoniler [Kataral Bronkopnömoni (KBPn) ve İrinli Bronkopnömoni (İBPn)] ve fibrinöz pnömoniler [Fibrinli Pnömoni (FPn) ve Fibrinli-Nekrotik Pnömoni (FNPn)], proliferatif pnömoniler ise İntersitisyel Pnömoni (İPn) ve Bronkointerstisyel Pnömoni (BİPn) olarak sınıflandırılmıştır.Buna göre çalışmada KBPn'ye 37 (%18.5), İBPn'ye 13 (%6.5), FPn'ye 30 (%15), FNPn'ye ise 3 (%1.5) olguda rastlanırken, İPn 73 (%36.5), BİPn 44 olguda (%22) tespit edilmiştir. Bu bulgular kuzularda pnömonilerin yarıdan fazlasının (%58.5) proliferatif tip pnömoniler olduğuna, bu tip pnömoniklerin oluşumunda etkili olan viral etkenlerin kuzu pnömonilerindeki önemine dikkat çekmektedir.

PI-3 enfeksiyonu yönünden streptavidin-biotin complex indirekt immunhistokimya yöntemiyle yapılan boyama sonucu 200 pnömonili akciğerin 8'inde (%4) PI-3 viral antijenleri pozitif olarak bulunmuştur. Pozitif boyanmalara daha çok bronş ve bronşiol epitel hücrelerinde rastlanmıştır. Pozitif boyanmanın görüldüğü 8 olgunun tümü BİPn grubunda tespit edilmiş olup, mikrobiyolojik ekim sonuçlarında 6 olguda (%66.67) *M. haemolytica*'nın izole edilmiş olması kuzu pnömonilerinin oluşumunda PI-3 virusu ile *M. haemolytica* ilişkisinin önemine dikkat çekmiştir. Çalışmada intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri görülen 3 olguda da PI-3 immunopozitif boyanmıştır.

Çalışmada pnömonili akciğerlerden yapılan bakteriyolojik ekimler sonucu 32 olguda (%16) *M. haemolytica*, 27 olguda (%13.5) *E. coli*, 12 olguda (%6) *P. multocida*, 9 olguda (%4.5) *S. aureus*, 1 olguda (%0.5) *Pseudomonas spp*, 1 olguda (%0.5) *Corynebacterium spp*, 5 olguda (%2.5) *M. haemolytica* ile *S. aureus* ve 4 olguda (%2) *M. haemolytica* ile *P. Multocida* olmak üzere 91 olguda (%45.50) çeşitli bakteriler izole edilmiştir. Bu çalışma ile serolojik ve virolojik teşhis yöntemlerinin sınırlı olduğu yada mümkün olmadığı şartlarda, histopatolojik bulguların tanı için yetersiz olduğu veya daha patognomonik bulgulara ihtiyaç duyulduğunda PI-3 enfeksiyonunun teşhisinde immunohistokimyanın tercih edilebilir ve güvenilir bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kuzu; Pnömoni; Patoloji; Bakteriyoloji: PI-3 Virus

7. SUMMARY

Pathologic and Bacteriologic Investigations of Pneumonia in Lambs with Role of Parainfluenza 3 (PI 3) Virus in Etıology

In this study, PI-3 virus infection in lambs with respiratoric problem were histopathologically and immunohistochemicaly investigated. Incidence, pathomorphologic characters and the role of lamb pneumonia of this infection were determined. For this aim 200 lung specimens (6-12 months old and in different breeds- Dağlıç, Akkaraman, Merinos, Morkaraman) were used as material.

Grossly, pneumonic lesions were observed linear and lobuler shaped on the cranio-ventral regions of apical and cardiac lobes and sometimes on diafragmatic lobes in lungs.

Histopathological findings were divided in to two groups according to lesion characters, exudative and proliferative. Exudative pneumonias were described as catarrhal bronchopneumonia (CBPn), purulent bronchopneumonia (PBPn), fibrinous pneumonia (FPn) and proliferative pneumonias were described as interstisyel pneumonia (IPn) and bronchointerstisyel pneumonia (BIPn). At the end of the study CBPn 37 cases (18.5%), PBPn 13 cases (6.5%), FPn 30 cases (15%), FNPn 3 cases (1.5%), IPn 73 cases (36.5%) and BIPn 44 cases (22%) were detected. The detection of proliferative pneumonias in many pneumonia cases (58.5%) in lamb, emphasized the importance of the viral agents which act on the pathogenesis of proliferative pneumonias.

PI-3 virus antigens were positive in 8 lungs of 200 (4%) in Streptavidine-Biotine Complex immunohistochemistry. Positive staining were observed in bronch and bronchial epithelium. All PI-3 positive staining were detective in BIPn group and *M. haemolytica* (in 6 cases; 66.67%) and *P. multocida* (in 3 cases; 33.33%) were isolated in there lungs. In addition to this findings, PI-3 immunopositive staining were observed in 3 lungs with inclusion bodies. The isolation of *M. haemolytica* from 6 lungs (66.67%) showed the corelation of PI-3 virus and *M. haemolytica* on the pathogenesis of lamb pneumonia.

In bacteriologic studies, *M. haemolytica* (32 cases; 16%), *E.coli* (27 cases; 13.5%), *P.multocida* (12 cases; 6%), *S.aureus* (9 cases; 4.5%), *Pseudomonas spp* (1 cases; 0.5%), *Corynebacterium spp* (1 cases; 0.5%), *M. haemolytica* and *S. aureus* (5 cases; 2.5%), *M. haemolytica* and *P. multocida* (4 cases; 2%) were isolated.

It is concluded that immunohistochemical detection of PI-3 virus in the pneumonic lungs is practible and reliable under the limited circumstances of virologic and serologic tests and specific histopathologic lesions.

Key words: Lamb; Pneumonia; Pathology; Bacteriology; PI-3 virus;

8. KAYNAKLAR

1. Ackermann MR, Brogden KA. Response of the ruminant respiratory tract to Mannheimia (Pasteurella) haemolytica. Microbes Infect. 2000; 2:1079-88, doi:10.1016/S1286-4579(00)01262-4.

2. Akan E. Genel Ve Özel Viroloji. Saray Medikal Yayıncılık, 3. Baskı, Ankara, 1994; 431-44.

3. Aksoy E. Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsüne gelen koyun materyallerinde mikoplazmal enzootik pnöymoni olayları ve patolojik bulgular. Etlik Vet Mikrobiol Derg. 1993; 7:4, 172-97.

4. Alibaşoğlu M ve Yeşildere T. Solunum Sistemi. "Veteriner Sistemik Patoloji" Cilt I, İstanbul, Kardeşler Basımevi, 1988; 207-62.

5. Alkan F, Özkul A, Karaoğlu MT, Bilge S, Akça Y, Burgu İ, Yeşilbağ K, Oğuzoğlu TÇ. Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının seroepidemiyolojisi. Ankara ÜnivVet Fak Derg. 1997; 44:1-8,73-80.

6. Aslan V. Evcil Hayvanların İç Hastalıkları. 1. Baskı, Konya, Mimoza Basım ve Yayım AŞ. Bölüm 2, 1994; 13-44.

7. Aydın N, İzgür M, Diker KS, Yardımcı H, Esendal Ö, Paracıkoğlu J, Akan M. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar), Pasteurella, Mannheimia, Haemophilus ve Actinobacillus İnfeksiyonları. 17. Bölüm, Yazar: Prof.Dr. Nejat Aydın, İlke-Emek Yayınları, 2006; 173-93.

8. Aytuğ NC. Kuzuların Enzootik Pnömonisi. SÜ Vet Fak Koyun Yetiştiriciliği ve Hastalıkları Sempozyumu, 1987; 113-19.

9. Aytuğ NC, Alaçam E, Özkoç Ü, Yalçın BC, Türker H, Gökçen H. Kuzuların Enzootik Pnömonileri. Koyun-Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği. TÜM-VET Hayvancılık Hizmetleri Yayını No.2, 1990, 92-98.

10. Aytuğ NC, Tavukçuoğlu F, Çöven F. Bursa yöresindeki enzootik buzağılarında Parainfluenza-3 Virusunun insidensi ve aşılamanın klinik pneumonilerin önlenmesindeki etkinliği üzerine bir araştırma. Pendik Hayv Hast Merk Araşt Enst Derg. 1992; 23:1, 51-57.

11. Barranco FJ, Tavera FJT, Gris GC, Garcia REV. Viral participation in respiratory disease in feedlot cattle, as identified by immunohistochemistry. Vet Mex. 2003; 34: 1-12.

12. Baysal T, Güler L. Konya yöresindeki kuzu ve oğlakların enzootik pnömonilerinden bakteriyel etken izolasyonu. Veterinarium, 1992; 3:1, 1-5.

13. Bozkaya E. Parainfluenza, Adeno, Korona ve Rinoviruslar, ANKEM Derg. 2006; 20: 248-53.

14. Brayson DG. Parainfluenza-3 Virus in cattle, in virus infections of ruminants. Ed. Dinter Z and Morein B, Elsevier Science Publishers. 1990; BV.

15. Brogden KA, Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Pasteurella haemolytica complicated respiratory infections in sheep and goats. Vet Res. 1998; 29: 3-4, 233-54.

16. Burgu İ, Öztürk F, Akça Y, Toker A. Karacabey Harası sığırlarında Parainfluenza-3 Virusunun neden olduğu viral pnömoni olayı. AÜ Vet Fak Derg. 1984; 31:2, 180-85.

17. Castleman WL, Lay LC, Dubovi EJ, Slauson DO. Experimental bovine respiratory syncytial virus infection in conventional calves: Light microscopic lesions, microbiology and studies on lavaged lung cells. Am J Vet Res. 1985; 46: 3, 547-53.

18. Carriere PD, Maxie MG, Wilkie BN, Savan M, Vali VEO, Johnson JA. Exposure of calves to aerosols of Parainfluenza-3 Virus and Pasteurella haemolytica. Can J Comp Med. 1983; 47, 422-32.

19. Cheville NF. Respiratory System, In "Cell Pathology". 2 nd Ed., Iowa State University Pres. 1983; 530-58.

20. Clark RK, Jessup DA, Kock MD, Weaver RA. Survey of desert bighorn sheep in California for exposure to selected infectious diseases. J Am Vet Med Assoc. 1985; 1:187, 11, 1175-179.

21. Cutlip RC, Lehmkuhl HD. Experimentally induced Parainfluenza Type-3 Virus infection in young lambs: pathologic response. Am J Vet Res. 1982; 43:12, 2101-107.

22. Çabalar M, Ataseven VS. Van yöresinde koyunlarda parainfluenza virus-3, bovine herpes virus-1 ve respiratory syncytial virus enfeksiyonlarının serolojik olarak araştırılması. YYÜ Sağ Bil Derg. 1999; 5, 73-78.

23. Çabalar M, Can-Şahna K. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde süt sığırlarında Parainfluenza Virus-3, Bovine Herpes Virus-1 ve Respiratory Syncytial Virus Enfeksiyonlarının Seroepidemiyolojisi. YYÜ Vet Fak Derg. 2000; 11:2, 101-105.

24. Çokdoğan R. Türkiye'de koyunlarda parainfluenza-3 (PI-3) enfeksiyonu üzerinde seroepidemiyolojik araştırmalar. Ankara Üniv Sağlık Bil Enst. Doktora Tezi, 1989; Ankara.

25. Dalgleish R. Bovine pneumonic pasteurellosis. In Practice, 1990; 12:6, 223-26.

26. Daoust PI. Morphological study of bacterial pneumonia of feedlot cattle: Determination of age of lesions. Can Vet J. 1989; 30: 155-60.

27. Damian M, Morales E, Salas G, Trigo FJ. Immunohistochemical detection of antigens of Distemper, Adenovirus and Parainfluenza Viruses in domestic dogs with pneumonia. J Comp Path. 2005; 133, 289-93.

28. Davies DH, Jones BAH, Thurley DC. Infection of specific-pathogen-free lambs with parainfluenza virus type 3, Pasteurella haemolytica and Mycoplasma ovipneumoniae. Vet Microbiol. 1981b; 6, 295-08.

29. Davies DH. Aetiology of pneumoniae of young sheep. Prof Vet Microbiol Immun. 1985; 1, 229-48.

30. Davies DH, Long DL, Mc Carthy AR, Herceg M. The effect of Parainfluenza Virus Type 3 on the phagocytic cell response of the ovine lung to Pasteurella haemolytica. Vet Microbiol. 1986; 11, 125-44.

31. Dungworth DL. The Respiratory System. In "Pathology of Domestic Animals" Ed by KVF Jubb, PC Kennedy and N Palmer, Vol 2, 3 rd ed, Academic Pres, London, 1985; 413-556.

32. Fenner F, Bachmann PA, Gibbs EPJ, Murphy FA, Studdert MJ, White DO. Parainfluenza 3 Infections. In:Veterinary Virology, Academic pres, London, 1987; 492.

33. Gençay A. Direkt immunfloresan ve mikronötralizasyon testleri ile koyunlarda Parainfluenza -3 (PI-3) Virus Enfeksiyonunun araştırılması. Ankara Üniversitesi Sağ Bil Enst. Doktora Tezi, 2002; Ankara.

34. Gilmour NJL, Angus KW, Gilmour JS. In "Disease of Sheep." Ed by WB Martin, ID Aitken, J.Stobo, Blackwell Scientific Publ. London, 1991; 133-39.

35. Gourlay RN, Thomas LH, Wyld SG Experimental P.multocida pneumonia in calves. Res Vet Sci. 1989; 47, 185-89.

36. Grubor B, Gallup JM, Meyerholdz DK, Crouch EC, Evans RB, Brogden KA, Lehmkul HD, Ackermann MR. Enhanced surfactant protein and defensin mRNA levels and reduced viral replication during Parainfluenza Virus Type 3 Pneumonia in neonatal lambs. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 2004; 11:3, 599-607.

37. Gülbahar MY, Çabalar M, Ertürk A. Detection by immunoperoxidase technique of parainfluenza type-3 virus and respiratory syncytial virus antigens in naturally occurring pneumonia in lambs. YYÜ Vet Fak Derg. 2002; 13:1-2, 74-77.

38. Gündüz K, Kaya O. Pnömonilerde viral-bakteriyel sinerjizm. Veterinarium, 1994; 5: 1-2, 33-39.

39. Gyles CL, Thoen CO. Pathogenesis of bacterial infections in animals. 2 nd ed, Iowa State University Pres Ames. 1993; 331.

40. Haines DM, Kendall JC, Remenda BW, Breker-Klassen MM, Clark EG. Monoclonal and polyclonal antibodies for immunohistochemical detection of bovine parainfluenza type 3 virus in frozen and formalin- fixed parafin-embedded tissues. J Vet Diagn Invest. 1992; 4, 393-99.

41. Hazıroğlu R, Diker KS, Gülbahar MY, Akan M, Güvenc T. Studies of the pathology and microbiology of pneumonic lungs of lambs. Dtsch Tierarztl Wschr. 1994; 101, 421-52.

42. Hazıroğlu R, Diker KS, Türkaslan J, Gülbahar MY. Detection of Mycoplasma ovipneumoniae and Pasteurella haemolytica antigens by an immunoperoxidase technique in pneumonic ovine lungs. Vet Pathol. 1996; 33, 74-76.

43. Hazıroğlu R, Milli ÜH. Veteriner Patoloji. Tamer matbaacılık, 2. Baskı, Ankara, 1998; 1-130.

44. Hazıroğlu R, Diker KS, Gülbahar YS, Kul O. Immunoperoxidase examination of pneumonic bovine lungs naturally infected with Pasteurella haemolytica. Israel Veterinary Medical Association. 2001; 56:2, 1-4.

45. Hore DE, Stevenson RG. Respiratory infection of lambs with an ovine strain of Parainfluenza virus type 3. Res Vet Sci. 1969; 10: 342-50.

46. Johnstone A, Thorpe R. Immunochemistry in practise. Oxford, Blackwell Scientific Publ. 2 nd ed, 1990.

47. Jones GE, Gilmour JS. Atypical Pneumonia, In “Disease of Sheep”. Ed by WB Martin, Blackwell Scientific Publ. London, 1983; 17-23.

48. Jones TC and Hunt RD. “Veterinary Pathology”. 5 th Ed. Lea And Febiger Philadelphia, 1983.

49. Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. “Pathology of Domestic Animals”. San Diego Academic Pres. 4 th, Vol 2., Inc, 1993.

50. Kaya O, Erganiş O. Koyun ve kuzu pnömonileri üzerinde etiyolojik survey. Veterinarium. 1991; 3:4, 27-29.

51. Kennedy-Stoskopf S, Narayan O, Hirsch LR. Immunosuppression in goats inoculated with Parainfluenza Type-3 Virus. American Journal of Veterinary Research. 1983; 44:12, 2302-306.

52. Kerr LA, Linnabary RD. A review of interstisyel pneumonia in cattle. Vet Hum Toxicol. 1989; 31:3, 247-54.

53. Kirton AH, O’Hara PJ, Shortridge EH, Cordes RO. Seasonal incidence of enzootic pneumonia and its effect on the growth of lambs. New Z Vet J. 1976; 24, 4:59-64.

54. Kimberling CV. Jensen and Swift's diseases of sheep. 3 th edition, Lea&Febiger: Philadelphia, 1988; 173-77.

55. Kıran MM. Konya bölgesi kuzu pnömonilerinde patolojik ve etiyolojik araştırmalar. SÜ Sağlık Bil Enst. Doktora Tezi, 1990, Konya.

56. Kıran MM, Berkin Ş, Kaya O, Dinçer Z. Konya Bölgesi koyun pnömonilerinde patolojik ve etiyolojik araştırmalar. SÜ Vet Fak Derg. 1993; 9:1, 3-9.

57. Lamontagne L, Descoteaux JP, Roy R. Epizootological survey of Parainfluenza-3, Reovirus-3, Respiratory Syncytial and infectious Bovine Rhinotracheitis viral antibodies in sheep and goat flocks in quebec. Can J Comp Med. 1985; 49:4, 424-28.

58. Landry ML, Ferguson D. Simulfluor respiratory screen for rapid detection of multiple respiratory viruses in clinical specimens by immunfluorescence staining. Journal of Clinical Microbiology. 2000; 38:2, 708-11.

59. Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Experimental respiratory Syncytial virus Infection in feeder-age lambs. Am J Vet Res. 1979; 40:12, 1729-730.

60. Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Characterization of Parainfluenza type 3 virus isolated from the lung of a lamb with pneumonia. Am J Vet Res. 1982; 43:4, 626-28.

61. Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Experimental Parainfluenza Type 3 Infection in young lambs: clinical, microbiological and serological response. Veterinary Microbiology. 1983; 8:5, 437-42.

62. Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Protection from Parainfluenza-3 Virus and persistence of infectious Bovine Rhinotracheitis Virus in sheep vaccinated with a modified live IBR-PI-3 vaccine. Can J Comp Med. 1985; 49, 58-62.

63. Lennette EH. Laboratory Diagnosis of Viral Infections. 1 st Ed. Marcel Dekker, Inc. New York: Basel, 1985; 385-99.

64. Luna LG. Manuel of Histologic Staining Methods of The Armed Forces Institue of Pathology. Mc Graw-Hill Book Company, 3 rd ed, New York, 1968.

65. Martin WB. Diseases of Sheep. Blackwell Scientific Publications. 1983; 9-10.

66. Martin WB. Respiratory infections of sheep. Comp Immun Microbiol Infect Dis. 1996; 19:3, 171-79.

67. Metin N, Özer H, Çiftçi MK. Elazığ ve çevresi keçilerinde pneumonie'lerin yayılışı üzerine patolojik incelemeler. SÜ Vet Fak Derg. 1988; 4:1, 231-37.

68. Ok M, Koç Y, Aslan V, Maden M, Sevinç M, Ok Ü, Kuyucuoğlu Y. Kuzu enzootik bronkopnömonilerinin teşhisinde kan proteinleri, radyografi ve

bakteriyolojik yoklamaların önemi. Tr J of Veterinary and Animal Sciences. 1995; 19, 231-36.

69. Ok M, Güzelbekteş H, Şen İ, Coşkun A. Kuzularda deneysel oluşturulan akut solunum sistemi enfeksiyonlarının teşhisinde arteriyal kan gazlarının önemi. Vet Bil Derg. 2005; 21, 3-4, 119-25.

70. Ortatatlı M. Konya Bölgesi mezbahalarında kesilen besi danalarında pnömonilerin insidensi ve patolojisi. SÜ Sağlık Bilimleri Ens. Patoloji (Vet) Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 1997; Konya.

71. Oruç E, Bali F, Gözün H. Konya ve çevresinde 2000-2003 yılları arasında incelenen kuzu ve oğlaklarda patolojik bulgular. Veterinarium. 2003; 14, 32-8

72. Oruç E. The pathologic and bacteriologic comparison of pneumonia in lambs. Turk J Vet Anim Sci. 2006; 30, 593-99.

73. Osiowy C. Direct detection of respiratory virus, parainfluenza virus and adenovirus in clinical respiratory specimens by a multiplex reverse transcription –PCR assay. Journal of Clinical Microbiology. 1998; 3149-154.

74. Özdarendeli A, Bolat Y, Bulut H, Doymaz MZ. Sığırlarda Anti-Parainfluenza 3 Virus antikorlarının belirlenmesinde enzime bağlı immunosorbent testi (ELISA)'nın geliştirilmesi ve kullanımı. FÜ Sağlık Bil Derg. 1997; 11:2, 277-82.

75. Özdarendeli A ve Kandil M. Malatya'da sığırlarda Parainfluenza virus Tip-3 Enfeksiyonu üzerinde serolojik araştırma. Türk J Vet Anim Sci. 2001; 25, 223-26.

76. Özer H, Gülcü HB. Kuzu ve oğlakların enzootik pnöymonileri ile ilgili gözlemler. SÜ Vet Fak Derg. 1986; 2:1, 135-41.

77. Özlem MB, Kaya O, Akar F, Arıkan S. Characterisation of Pasteurella Haemolytica and teraphy of calf pneumonia. Bornova Vet Kont ve Araşt Enst Md Derg. 1997; 22:36, 7-22.

78. Öztürk F. Konya Tarım İşletmesi sığırlarında Parainfluenza Virus Tip 3 Enfeksiyonu üzerinde serolojik araştırmalar. SÜ Vet Fak Derg. 1985; 1, 1-5.

79. Öztürk F, Yavru S. Konya Bölgesi Sığırlarında Parainfluenza Virus-3 (PIV-3) Enfeksiyonu üzerinde serolojik araştırmalar. SÜ Vet Fak Derg. 1988; 4:1, 135-41.

80. Öztürk F, Toker A, Yavru S, Gökçay Y. Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü Sığırlarında Parainfluenza-3 (PI-3) Virusuna karşı nötralizan antikor dağılımları ve antikor titreleri üzerinde araştırmalar. SÜ Vet Fak Derg. 1988; 4:1, 183-88.

81. Öztürk G, Özcan C, Kalender H. Elazığ Et ve Balık Kurumu Mezbahasında kesilen sığırlarda rastlanan pnöymonilerin patolojik ve bakteriyolojik olarak incelenmesi. Pendik Vet Mikrobiyol Derg. 1996; 27:2, 163-74.

82. Pfeffer A, Thurley DC, Boyes BW, Davies DH, Davies GB, Price MC. The prevalance and microbiology of pneumonia in a flock of lambs. New Z Vet J. 1983; 31, 196-202.

83. Potter T. Calf Pneumonia. UK Vet. 2007; 12, 1-3.

84. Radostits OM, Blood DC, Gay CC. Veterinary Medicine, A Textbook Of the Diseases Of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses. Eighth Edition, Bailliere Tindall, London, 1994.

85. Rahman T, Singh B. Incidence and pathology of viral pneumonia in goats. Indian Journal of Animal Sciences. 1990; 60:10, 1159-162.

86. Rydbeck R, Löve A, Örvell C, Norrby E. Antigenic analysis of human and bovine Parainfluenza Virus Type 3 Strains with monoclonal antibodies. J Gen Virol. 1987; 68, 2153-160.

87. Sarkkinel HK, Halonen PE, Salmi AA. Type-specific detection of Parainfluenza Viruses by Enzyme-Immunoassay and Radioimmunoassay in nasopharyngeal specimens of patients with acute respiratory disease. J Gen Virol. 1981; 56, 49-57.

88. Sharp JM. Parainfluenza-3 Virus in sheep. Virus Infections of Ruminants. 1990; 335-39.

89. Smith WD, Wells PW, Burrells C, Dawson MCL. Maternal immunoglobulins and parainfluenza 3 virus inhibitors in the nasal and lachrymal secretions and serum of newborn lams. Clin Exp Immunol. 1976; 23, 544-53.

90. Stevenson RG, Hore DE. Comparative pathology of lambs and calves infected with Parainfluenza Virus Type 3. J Comp Path. 1970; 80, 613-18.

91. Tanyoloç A. Özel Histoloji. Yorum Basım Yayın Sanayi Ltd Şti. Ankara, 1993; 196.

92. Thomas LH, Gourlay RN, Wyld SG, Parsons KR, Chanter N. Evidence that blood-borne infection is involved in the pathogenesis of bovine pneumonic pasteurellosis. Vet Pathol. 1989; 26:3, 253-59.

93. Thomson RG. The interpretation of lesions found in the lungs of feedlot cattle. Can Vet J. 1984; 25:1, 42-43.

94. Thonney ML, Smith MC, Mateescu RG, Heuer C. Vaccination of ewes and lambs against Parainfluenza 3 to prevent lamb pneumonia. Small Ruminant Research. 2008; 74, 30-6.

95. Thurley, DC, Boyes BW, Davies DH, Wilkins MF, O'Conniel, E, Huophreys S. Subclinical pneumonia in lambs. New Z Vet J. 1977; 25: 173-74.

96. Turan T, Bolat Y. Diyarbakır ve Şanlıurfa yöresinde yetiştirilen koyunlarda Parainfluenza Virus Tip-3 Enfeksiyonunun seroepidemiyolojisi. Fırat Ün Sağ Bil Derg. 1999; 13:2, 39-47.

97. Urman HK. Evcil Hayvanların Özel Patolojik Anatomisi. Cilt I, Ankara, AÜ Basımevi, 1983.

98. Ülgen M, Sönmez G, Aydın F. Kuzu pnömonieri üzerinde mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler. Etlik Vet Mikrob Derg. 1997; 9:2, 55-70.

99. Yaman D. Evcil Hayvanlarda Rastlanan Akciğer Yangılarının Etio-Patolojisi. UÜ Vet Fak Derg. 1991; 10:1-2-3, 151-58.

100. Yavru S, Öztürk F, Gürhan İ, Ünver G, Duman R, Yapkıç O. Koyunlarda Solunum Yolu Viruslarının Serolojik Olarak Araştırılması. Veterinarium. 1997; 8:1-2, 38-47.

101. Yazıcıoğlu Ö. Koyunların viral pnöymonileri ve histopatolojik diagnostik kriterleri. Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi. 1992; 7:2, 179-200.

102. Yener Z, Gürtürk K, Gülbahar Y, Solmaz H. Bitlis Mezbahasında kesilen keçilerde pnömoni olguları üzerinde patolojik ve bakteriyolojik çalışmalar. Veteriner Bilimleri Dergisi. 2001; 17:1, 13-20.

103. Yener Z, Sağlam YS, Timurkaan N, İlhan F. Immunohistochemical detection of Parainfluenza Type 3 Virus antigens in paraffin sections of pneumonic caprine lungs. J Vet Med. 2005; 52, 268-71.

104. Yener Z, İlhan F, İlhan Z, Sağlam YS. Immunohistochemical detection of *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* antigens in goats with natural pneumonia. Vet Res Common, 2008; DOI 10.1007/s11259-008-9178-z.

10. ÖZGEÇMİŞ

Ayşe Funda YÜZBAŞIGİL 27.11.1972 tarihinde Konya ilinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Muğla, Burdur ve Konya'da tamamladı. 1990 yılında kazandığı Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 1995 yılında mezun oldu. 1997 yılında Milli Eğitim Bakanlığı'nda öğretmenlik görevine başladı ve 1 yıl Konya'da öğretmenlik yaptı. 1998 yılında Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Sivas İli Ulaş Tarım İlçe Müdürlüğü'nde veteriner hekim olarak görev yaptı. 2000 yılında Konya Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'ne atandı. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü *"Tavuk Yetiştiriciliği ve Hastalıkları"* Tezsiz Yüksek Lisans Programını 2004 yılında tamamladı. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı adına *"Konya Mezbahalarında Kesime Alınan Koyunların Böbrek Lezyonları Üzerine İncelemeler"* adlı Uzmanlık Tezini 2006 yılında tamamlayarak Uzman Veteriner Hekim ünvanı aldı. Halen Konya Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarı'nda çalışmakta olan Ayşe Funda YÜZBAŞIGİL, orta derecede İngilizce bilmekte olup, evli ve iki çocuk annesidir.