TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TAVUKLARDA DENEYSEL AMİLOİD ARTROPATİNİN IŞIK MİKROSKOBİK VE ELEKTRON MİKROSKOBİK İNCELENMESİ

Kübra Asena TERİM KAPAKİN

PATOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Osman KUTSAL

2006 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Patoloji Doktora Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi: / /

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Rıfkı HAZIROĞLU
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Serdar DİKER
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. M. Müfit KAHRAMAN
Uludağ Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Osman KUTSAL
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı (Danışman)

Üye

Prof. Dr. Yılmaz AYDIN
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	vii
Çizelgeler	xi
1.GİRİŞ	**1**
1.1. Amiloidin Tarihçesi	6
1.2. Amiloidin Sınıflandırılması ve Yapısı	7
1.3. Enterokokların Tarihçesi	10
1.4. Enterokokların Etiyolojisi	11
1.5. Hastalığın İnsidensi ve Dağılımı	11
1.6. Patogenezis	13
1.7. Klinik Bulgular	17
1.8. Makroskobik bulgular	17
1.9. Mikroskobik ve Elektron Mikroskobik Bulgular	18
1.9.1.Mikroskobik Bulgular	18
1.9.2. Elektron Mikroskobik Bulgular	20
1.10. Teşhis	21
1.11. Korunma	21
1.12. Tedavi	22
2. GEREÇ VE YÖNTEM	**24**
2.1. Deney Hayvanları	24
2.2. Suşun Temin Edilmesi	24
2.3. İnokulumun Hazırlanması	24
2.4. Deneysel Enfeksiyonun Oluşturulması	24
2.5. Deney Düzeni	25
2.6. Histopatolojik İnceleme İçin Doku Kesitlerinin Hazırlanması	25
2.7. Elektron Mikroskobik İnceleme İçin Doku Kesitlerinin Hazırlanması	26

3. BULGULAR **27**
3.1. Klinik Bulgular 27
3.1.1. I. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFAA–01 suşu ile enfekte) 27
3.1.2. II. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFTD–07 suşu ile enfekte) 27
3.2.Makroskobik Bulgular 30
3.2.1. I. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFAA–01 suşu ile enfekte) 30
3.2.1. II. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFTD–07 suşu ile enfekte) 38
3. 3. Mikroskobik Bulgular 40
3. 3. 1. I. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFAA–01 suşu ile enfekte) 40
3.3. 2. II. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFTD–07 suşu ile enfekte) 56
3. 4. Elektron Mikroskobik Bulgular 59
3. 4. 1. I. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFAA–01 suşu ile enfekte) 59
4. TARTIŞMA **67**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **79**
ÖZET **81**
SUMMARY **82**
KAYNAKLAR **83**
ÖZGEÇMİŞ **92**

ÖNSÖZ

Eklemlerde görülen hastalıklar tavuk yetiştiricilerinin en önemli problemlerinden biridir. Artritis ile seyreden hastalıklar tüm hayvanlarda olduğu gibi tavuklarda da ekonomik kayıplara ve verim düşüklüğüne sebep olmaktadır. Konu ile ilgili olarak günümüze kadar yapılan gerek deneysel ve gerekse saha çalışmaları az sayıda olup, bu çalışmalarla artritislerin önemli sebeplerinden birinin de enterokoklar olduğu belirlenmiştir. Prekürsör veya otolog eriyebilir proteinlerin çeşitli doku veya iç organlarda fibriller formda ekstrasellüler olarak birikmesi sonucu paranşimal hücre ve mikro anatomik yapı kaybı nedeniyle organlarda meydana getirdiği bozukluğa amiloidozis denir. Amiloid artropati amiloidozisin özel bir formu olup, eklemlerde amiloid birikimi ile karakterizedir.

Ülkemizde *E. faecalis*'in kahverengi yumurtacı tavuklarda neden olduğu amiloid artropatiyle ilgili elektron mikroskop çalışması mevcut değildir. Sunulan çalışmada ülkemizde ilk kez kahverengi yumurtacı tavuklarda eklemlerde amiloid birikimine bağlı oluşan amiloid artropatideki lezyonların elektron mikroskobik görünümü yanında patolojik bulguları da gösterilmiştir.

Doktora tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen doktora hocam Prof. Dr. Osman KUTSAL'a; Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Araştırma Görevlileri ve Personeline; elektron mikroskop için dokuların takibinde ve resimlerinin çekiminde yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mürvet TUNCEL, Doç. Dr. Mine ERGUN ve Sağlık Teknisyeni Zekeriya YÖNDEMLİ'ye; polarize ışık mikroskop resim çekimlerinde yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Jeoloji Mühendisliği öğretim üyelerinden Prof. Dr. Erkan AYDIN, Araş. Gör. Dilek TURAN ve Araş. Gör. Kenan EROL'a; çalışmamda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Samet KAPAKİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Amyloid Inflamation Associated
AL	Amyloid Light Chain
apoE	Apolipoprotein E
AS	Agregasyon Substance
BHI	Brain Heart Infusion
CAV	Chicken Anemia Virus
CFU	Coloni Forming Unit
CS	Chondroitin sulfhates
FLS	Fibroblast –like synoviocytes
GAG	Glicosaminoglicans
HS	Heparan sulphate
IL–1	Inter Leukin
M-CSF	Macrophage colony stimulating factor
PG	Proteoglican
SAA	Serum Amiloid -A
SAP	Serum Amiloid P Component
SOD	Süperoxide Dismutase
TNF-α	Tumor Necrosis Factor
TTC	Trifenil Tetrazolium Cloride

Not: Tez içerisinde kullanılan anatomik kısaltmalar, Nomina Anatomica Veterinaria kitabına göre yapılmıştır.

ŞEKİLLER

Şekil 1. I. grup hayvanlarda: 29
a) Gözlerde kapanma, teleklerini düşürme ve ayakta duramama (Olgu No. 1, 2, 3, 4).
b, c) Tibio-metatarsal eklemde unilateral şişlik (Olgu No. 9, 14)

Şekil 2. 29
a) I. grup hayvanların ayakta duramaması ve yürümede zorluk çekmesi (ince ok), (Olgu No. 1, 2, 3, 4), II. grup hayvanlarda daha hafif klinik görünüm (kalın ok), (Olgu No. 9, 14).
b) I. grup hayvanlarda şiddetli kilo kaybı (ince ok) (Olgu No. 3), II. grup hayvanlarda daha az kilo kaybı (kalın ok) (Olgu No. 9).
c) I. grup hayvanlarda eklemlerde şiddetli şişlik (kalın ok), (Olgu No. 3), II. grup hayvanlarda belli belirsiz bir şişlik (ince ok) (Olgu No. 7).

Şekil 3. I. grup hayvanlarda: 32
a) Femoro-tibial (kalın ok), tibio-metatarsal (ince ok) eklemde bilateral kalınlaşma (Olgu No. 5).
b) Tibio-metatarsal eklemde bilateral kalınlaşma (Olgu No. 5).

Şekil 4. I. grup hayvanlarda: 32
a) Femoro-tibial eklemde unilateral kalınlaşma (Olgu No. 9).
b) Tibio-metatarsal eklemde unilateral kalınlaşma (Olgu No. 9).

Şekil 5. I. grup hayvanlarda; kalça ekleminde unilateral kalınlaşma (Olgu No. 11). 33

Şekil 6. I grup hayvanlarda: 33
a, b) Tibio-metatarsal (Olgu No. 3, 4).
c, d) Tibio-metatarsal, femoro-tibial eklemlerde capsula articularis'in eklem boşluğu ve eklem kapsülünün çıkmazlarında portakal renkli amiloid birikimi (Olgu No. 3, 4).

Şekil 7. I. grup hayvanlarda: 34
a, b) Femur ve tibia'nın condylus lateralis ve condylus medialis'lerinin yüzeyinde amiloid birikimi (Olgu No. 4, 5).

Şekil 8. I. grup hayvanlarda; periartiküler kapsülde portakal renkli amiloid birikimi (oklar) (Olgu No. 5). 34

Şekil 9. I. grup hayvanda amiloid birikimine bağlı eklem yüzeyindeki yıkımlanma (ok) (Olgu No. 3). 35

Şekil 10. I. grup hayvanda: 35
a) Karaciğerde kanama ve sarımtırak renkte odaklar (oklar) (Olgu No. 16).
b) Karaciğerde lugol solüsyonu dökülmesiyle oluşan renk değişikliği (Olgu No. 3).

Şekil 11. I. grup hayvanlarda: 36
a) Dalak şişkin ve mermer görünümde (ok) (Olgu No. 1).
b, c) Dalak yüzeyinde kanamalı, kesit yüzeyi solgun pembe renkli ve ödemli fokal odak (oklar) (Olgu No. 3).

Şekil 12. I. grup hayvanlarda; böbrek şişkin ve solgun görünümde (Olgu No. 9). 36

Şekil 13. I. grup hayvanlarda: 37
a) Kalpte myokardiumda sulcus interventricularis'e yerleşmiş kanama alanı (kalın ok) (Olgu No. 4).
b) Kalpte birkaç mm çapında kanama alanı (ince ok) (Olgu No. 7).

Şekil 14. I. grup hayvanlarda; bağırsakta seroza yüzeyinde fokal kanama alanları (oklar) (Olgu No. 7). 37

Şekil 15. II. grup hayvanlarda: 39
a) Tibio- metatarsal,
b) Femoro-tibial eklem yüzeylerinde amiloid birikimine rastlanmaması (Olgu No. 10).

Şekil 16. II. grup hayvanlarda: 39
a) Karaciğer yüzeyinde toplu iğne başı büyüklüğünde beyaz odaklar (oklar) (Olgu No. 10).
b) Dalak şişkin ve koyu kırmızı renkte (Olgu No. 2).
c) Böbrek koyu kırmızı renkte (Olgu No. 2).

Şekil 17. I. grup hayvanlarda: 43
a) Sinovial membranda amiloid birikimi (kalın ok), sinovial villuslar ile sinovial boşlukta lenfosit, histiyosit ve plazma hücre infiltrasyonu (yıldızlar), HE, x 40. (üst köşede, -ince ok-, Congo red, x100)
b) Hipertrofik sinovial villuslarda amiloid birikimi (kalın ok) ile lenfosit, histiyosit ve plazma hücre infiltrasyonu (yıldız), HE, x100. (üst köşede - ince ok -, Congo red, x100).

Şekil 18. I. grup hayvanlarda: 43
a, b) Damar duvarlarında amiloid birikimi, (ok), HE, x100.

Şekil 19. I. grup hayvanlarda: 44
a, b) Kondrositleri çevreleyen matriksde amiloid birikimi (kalın ok), HE, x100. (üst köşede,-ince ok-, Congo red, x100).
c) Kondrositleri çevreleyen matriksde amiloid birikimi (ok), Congo red, x200.
d) Kondrositleri çevreleyen matriksde amiloid birikimi (ok), Congo red, x400.

Şekil 20. I. grup hayvanlarda: 44
a, b) Artiküler yüzeyde amiloid birikimi, Congo red, x400.
c, d) Kondrositleri çevreleyen matriksde amiloid birikimi (ok), Congo red, x200.

Şekil 21. I. grup hayvanlarda: 45
a) Damar duvarlarında amiloid birikimi, (ok), HE, x200.
b) Damar duvarlarında amiloid birikimi, Congo red, x200.
c) Damar duvarındaki amiloid maddesinin Polarize ışıkta yeşil yansıma vermesi, x10.

Şekil 22. I. grup hayvanlarda: 45
a) Sinovial villuslarda amiloid birikimi, Congo red, x40.
b) Sinovial villuslarda amiloid birikimi, Polarize ışıkta yeşil yansıma vermesi, x2,5.

Şekil 23. I. grup hayvanlarda: 46
a) Damar duvarındaki amiloid maddesinin Polarize ışıkta yeşil yansıma vermesi, x10.
b) Sinovial villuslarda amiloid birikimi, Polarize ışıkta yeşil yansıma vermesi, x2,5.

Şekil 24. I. grup hayvanlarda: 46
a) Karaciğerde disse aralıklarında amiloid birikimi (ok), HE, x100,
b) Karaciğerde disse aralıklarında amiloid birikimi (kalın ok), Congo red, x200, (üst köşede,- ince ok-, Congo red, x400).

Şekil 25. I. grup hayvanlarda: 47
a) Damar duvarında amiloid birikimi (ok), HE, x200.
b) Karaciğerde disse aralıklarında amiloid birikimi (ok), HE, x400.

Şekil 26. I. grup hayvanlarda: 47

a) Periportal alanlarda lenfosit, histiyosit ve plazma hücre infiltrasyonu (ok), HE, x100.
b) Perivasküler ve paranşimde eozinofil lökosit, lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu (oklar), HE, x200.

Şekil 27. I. grup hayvanlarda: 47
a) Dalakta beyaz pulpada amiloid birikimi, HE, x100.
b) Dalakta beyaz pulpada amiloid birikimi, Congo red, x100.

Şekil 28. I. grup hayvanlarda: 48
a) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), HE, x100, (üst köşede,-ince ok-, HE, x400).
b) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi, Congo red, x100.

Şekil 29. I. grup hayvanlarda: 48
a) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi, Congo red, x400.
b) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi, Congo red, x400.
c) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi, HE, x400.

Şekil 30. I. grup hayvanlarda: 49
a) Dalakta kapsüla altında amiloid birikimi, HE, x100, (üst köşede, -ince ok-, HE, x400).
b) Dalakta kapsüla altında amiloid birikimi, Congo red, x100.

Şekil 31. I. grup hayvanlarda: 49
a) Dalakta damar lümeninde bakteri kümeleri, HE, x100, (Olgu No. 3).
b) Dalakta damar lümeninde bakteri kümeleri Congo red, x100, (Olgu No. 3).
c) Dalakta paranşimde bakteri kümeleri, HE, x100, (Olgu No.3).
d) Dalakta paranşimde bakteri kümeleri, Congo red, x200, (Olgu No.3).

Şekil 32. I. grup hayvanlarda: 50
a) Böbrekte damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), HE, x200,
b) Böbrekte damar duvarında (kalın ok), tubul bazal membranında ve intertubuler bölgede amiloid birikimi (ince ok), Congo red, x200.

Şekil 33. I. grup hayvanlarda intertubuler bölgede fokal odak halinde lenfosit, histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x400. 50

Şekil 34. I. grup hayvanlarda: 51
a) Bezli midede submukozada damar duvarında amiloid birikimi (ok), HE, x100.
b) Bezli midede submukozada damar duvarında amiloid birikimi (ok), Congo red, x100.

Şekil 35. I. grup hayvanlarda bezli midede serozal damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), bezler arasında lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu (büyük ok), HE, x100, (üst köşede, -ince ok-, Congo red, x200). 51

Şekil 36. I. grup hayvanlarda: 52
a) Bezli midede interstisyumda amiloid birikimi (kalın ok), HE, x100.
b) Bezli midede interstisyumda amiloid birikimi (ince ok), Congo red, x200.

Şekil 37. I. grup hayvanlarda: 52
a) Bağırsakta serozal damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), HE, x40.
b) Bağırsakta serozal damar duvarında amiloid birikimi (ince ok), Congo red, x40.

Şekil 38. I. grup hayvanlarda: 52

a) Pankreasta damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), HE, x100.
b) Pankreasta damar duvarında amiloid birikimi (ince ok), Congo red, x100.

Şekil 39. I. grup hayvanlarda; pankreasta paranşimde lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE,x400 53

Şekil 40. I. grup hayvanlarda: 53
a) Kalpte kas fibrilleri arasında lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x100.
b) Kalpte subepikardial yağ dokusunda lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE,x100.

Şekil 41. II. grup hayvanlarda; sinovial villuslar ve sinovial membranda lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x400. 57

Şekil 42. II. grup hayvanlarda; karaciğerde periportal alanlarda lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x400. 58

Şekil 43. II. grup hayvanlarda; böbrekte kortekste intertubuler bölgelerde lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x100. 58

Şekil 44. II. grup hayvanlarda kalpte kas fibrilleri arasında lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x400. 59

Şekil 45. I. grup hayvanlarda: 61
a) Sinovial villuslarda amiloid fibrilleri birikimi(ince oklar), x15000.
b) Büyütülen kısımda yapının içinde yer alan amiloid fibrilleri**,** (kalın oklar), x25000.

Şekil 46. I. grup hayvanlarda: 62
a) Sinovial villuslarda ektraselüller sınırlı bir alanda yerleşmiş, granüler ve fibriller özellikte amiloid birikimi,(oklar), x15000.
b) Büyütülen kısımda yapının içinde yer alan amiloid fibrilleri, x25000.

Şekil 47. I. grup hayvanlarda damar duvarına yakın yerleşim gösteren amiloid fibrilleri, (oklar), x2000. 62

Şekil 48 I. grup hayvanlarda: 63
a) Eklem kıkırdağı altında, bağ dokusu ile perikondrium arasındaki amiloid birikimi, (oklar), x4000.
b) Granüler yapı içindeki fibriller görünüm, (ok), x4000.

Şekil 49 I. grup hayvanlarda: 63
a) Kondrositler etrafında fibriller yapıda amiloid birikimi, (oklar), x2500.
b) Fibriller yapılar, x25000.

Şekil 50 I. grup hayvanlarda: 64
a) Perisinüzoidal bölgede amiloid fibrilleri, x15000.
b) Seyrek amiloid fibrilleri (ok), x15000.
c) Yoğun amiloid fibrilleri (ok), x15000.

Şekil 51 I. grup hayvanlarda; dalakta beyaz pulpada amiloid fibrilleri (oklar), x25000. 64

Şekil 52 I. grup hayvanlarda; dalakta beyaz pulpada amiloid fibrilleri (oklar), x25000. 65

Şekil 53. I. grup hayvanlarda: 65
a) Böbreklerde hem toplama kanallarında hem de tubullerde hücrelerin periferine doğru yerleşmiş amiloid fibrilleri (oklar), x4000.
b) Fibrillerin yakından görünümü (oklar), x25000.

Şekil 54. I. grup hayvanlarda: 66
a) Glomerul bazal membranının kalınlaşması (yıldız), x20000.
b) Glomerul bazal membranının endotel hücreleri ve pseudopotlarda füzyon ve kalınlaşmalar, (oklar), x40000.

ÇİZELGELER

Tablo 1. Husby ve arkadaşlarına (1990) göre, aminoasit sekans analizi ile amiloid ve amiloidozun klasifikasyonu. 9

Tablo 2. Gruplar ve dozlara göre hayvan sayısı. 25

Tablo 3. I. Grup, II. Grup ve Kontrol grubundaki hayvanlarda inokulasyondan sonraki ağırlık artışı (gr.). 28

Tablo 4. I. Grup hayvanlarda amiloid birikiminin organlara göre dağılımı ve derecelendirilmesi. 54

Tablo 5. I. Grup hayvanlarda histopatolojik bulguların organlara göre dağılımı ve derecelendirilmesi. 55

Tablo 6. II. Grup hayvanlarda histopatolojik bulguların organlara göre dağılımı ve derecelendirilmesi. 60

1. GİRİŞ

Streptokoklar fenotipik ve biyokimyasal özelliklerine göre 1930'lu yıllarda 4 ana gruba ayrılmış ve enterokoklar fekal streptokok grubuna dahil edilmişlerdir (Mundy ve ark., 2000). Çeşitli hayvan türleri ve insanlarda sporadik enfeksiyonlara yol açan enterokoklar, insanlarda; bakteriyemiye, yumuşak doku lezyonlarına (diabete bağlı yaralar, yanık vb.), üriner sistem enfeksiyonlarına, endokarditise, osteomiyelitise, peritonitise, subdural empiyeme ve endoftalmitise sebep olmaktadırlar (Barrie, 2000; Sandoe ve ark., 2001). Enterokoklar, hastane enfeksiyonlarından (nazokomial) izole edilen mikroorganizmalar arasında üriner sistem ve yumuşak doku enfeksiyonları içerisinde ikinci (Murray ve Weinstock, 1999), bakteriyemi vakalarından izole edilen mikroorganizmalar içerisinde ise üçüncü sırada yer almaktadırlar (Barrie, 2000).

Epidemi ve salgınlara neden olmamaları, hayvanların insanlara oranla hastane enfeksiyonlarına daha dirençli olmaları nedeniyle, veteriner hekimlikte enterokoklar üzerine az sayıda çalışmaya rastlanılmaktadır. Fakat insanlarda enterokokların oldukça önemli olduğu fark edilmiş ve özellikle de vankomisine dirençli enterokokların insanlara bulaşmasında hayvanların rol aldığı ortaya çıkmıştır. Bu nedenle birtakım çalışmalar yapılmış ve enterokoklar çeşitli hayvanların sporadik enfeksiyonlarından, ev veya küçük hayvanların hastane enfeksiyonlarından izole edilmeye başlanmıştır (Romalde ve ark., 1996; Devriese ve ark., 1999). Enterokoklar köpeklerde karaciğer apseleri, alt solunum yolu enfeksiyonları, septisemi, idrar yolu enfeksiyonları, diskospondilitis vakalarından (Farrar ve ark., 1996), sığırlarda subklinik mastitis enfeksiyonlarından (Devriese ve ark., 1999), tavşanlarda artritis vakalarından (Yamamoto ve Komatsuzaki, 1987), kedilerde kolangiohepatitis, kolangitis ile birlikte seyreden enteritislerden ve pankreatitis vakalarından (Lapointe ve ark., 2000), tatlı su balıklarının septisemilerinden (Romalde ve ark., 1996) izole edilmiştir.

Kanatlılarda ise enterokoklar; endokarditis, meningitis, yumurta kesesi yangısı, fibrinli artritis ve tendosinovitis olgularından izole edilmiştir (Gross ve Domermuth,

1962). Aynı zamanda enterokokların kanatlı hayvanlarda, bahsedilen sporadik enfeksiyonların dışında eklemlerde amiloid birikimine (amiloidozis) ve tavuklarda amiloid artropatiye neden olduğu bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1998a).

Prekürsör veya otolog eriyebilir proteinlerin çeşitli doku veya iç organlarda fibriller formda ekstrasellüler olarak birikmesi sonucu paranşimal hücre ve mikro anatomik yapı kaybı nedeniyle organlarda meydana getirdiği bozukluğa amiloidozis denir (Glenner, 1980).

Generalize amiloidozisin su kuşları hariç kanatlılarda nadir görüldüğü belirlenmiştir (Von Rampin ve ark., 1989). Ancak amiloidozis (özellikle su kuşlarında) kanatlılarda iyi tanımlanmış olan patolojik bir bozukluk olup, Anseriformes, Gruiformes (su tavuğu) ve Phoenicopteriformes (filamingo) takımlarında insidensin yüksek olduğu bildirilmiştir (Zschiesche ve Jakop, 1989). Anseriformes'ler içerisinde ise özellikle Anatidae'lerde (ördek, kaz, kuğu) amiloidozisin geliştiği (Sato ve ark., 1981) ve bu hayvan türlerinde biriken amiloidin kronik yangısal bozukluklar ile ilişkili AA tip (Amyloid Inflammation Associted) amiloid, yani reaktif amiloid olduğu saptanmıştır (Schneider ve ark., 1988).

Kanatlı hayvanlarda eklemlerde amiloid birikimi ile karakterize ilk hastalık 1970 yılında Maestrini ve Pascucci (1970) tarafından Guinea (Numida meleagris galeata) kuş sürüsünde eklemler ve iç organlarda saptanmış ve % 5 topallık ve büyüme geriliği ile seyrettiği gözlenmiştir. Shivaprasad ve arkadaşları (1991), bir ticari hindi (Meleagris gallopavo gallopavo) yetiştirme merkezinde, artiküler sıvılarında *Mycoplasma synovia* pozitif tespit edilen hindilerin iç organları ile artiküler sıvılarında amiloid birikimini bildirmişlerdir.

Tavuklarda generalize amiloidozisin, yağlı emülsiye aşı uygulamalarından sonra (Von Rampin ve ark., 1989) veya karaciğer hastalıkları ile birlikte (Tablante ve ark., 1994) görülebileceği bildirilmiştir. Son yıllarda tekrarlanan *Salmonella pullorum* aşısı enjeksiyonlarından sonra da amiloidozisin görüldüğü saptanmıştır (Wang ve Di, 1992). Memeliler ve kuşlarda spontan amiloidozis vakalarının çoğunluğu reaktif

amiloid, yani AA tip amiloid olmasına rağmen, bütün türlerde artiküler lokalizasyon nadirdir (Landman ve ark., 1998a).

Tavuklarda eklem lezyonlarına (artritis ve/veya tendosinovitis) ve bunlara bağlı olarak ta topallığa neden olan çeşitli etiyolojik sebepler belirlenmiştir. Bunlar Mycoplasma, Staphylococ, Streptococ, Salmonella, *Escherichia coli, Streptobacillus moniliformi*s gibi enfeksiyöz veya Reovirus, gout, taban yastığı nekrozu (bumblefoot) gibi nonenfeksiyöz nedenlerdir (Calnek ve ark., 1991).

Amiloidozisin özel bir formu olan amiloid artropati eklemlerde amiloid birikimi ile karakterizdir. İnsanlarda multiple myeloma'lı (Donnely ve ark., 1993) ve kronik hemodiyalizli (Athanasou ve ark., 1991) hastaların eklemlerinde amiloid birkiminin gözlenebildiği ve bu amiloid tipinin AL tip amiloid (Donnely ve ark., 1993), β2 - mikroglobulin amiloid (Aβ2M) (Okada ve ark., 1993) ve transthretin amiloid (ATTR) (Athanasou ve ark.,1995) gibi amiloid tiplerinin olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, evcil ve vahşi hayvanlarda bu amiloid tiplerine rastlanmamıştır (Landman ve ark., 1998b).

Amiloid artropati geniş ölçüde kahverengi yumurtacı tavuklarda tanımlanmış olup (Landman ve ark., 1994, 1997, 1998a) kronik artritis ile komplike ve eklemlerde AA amiloid fibrillerinin birikmesi ile karakterizedir (Landman ve ark., 1996).

Kanatlı hayvanlar dışında AA tip amiloid artropati, yalnızca romatoid artritis belirtileri gösteren iki köpekte (Colbatzky ve ark., 1991) ve iki fare türünde (Shimizu ve ark., 1985) bildirilmiştir.

Hedef bölgesi eklemler olan lokal amiloidozisin (çoğunlukla femoro-tibial eklemler ve daha az oranda da kanat eklemleri), tavuklardaki eklem yerleşimi lokalize bir form olarak tanımlanmasına rağmen (Randal ve Reece, 1996), dalak, karaciğer gibi iç organlarda da amiloid birikimlerinin görülebileceği ve sistemik amiloidozise

de dönüşebileceği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1997, 1998a; Peperkamp ve ark., 1997).

Tavuklarda amiloid artropatiye; *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella enteritidis*, *Mycoplasma synoviae* gibi bakteriler ile Reovirus ve Chicken anaemi virusu (CAV) gibi virüslerin neden olabileceği, bu etkenler arasında ise en fazla *Enterecoccus faecalis'*e rastlanıldığı bildirilmiştir (Landman ve ark., 1998a). *E. faecalis* kahverengi yumurtacı tavuklarda amiloid artropatinin major patojeni olarak bulunmuştur (Landman ve ark., 1994, 1998a). Amiloidojenik ve artropatik özelliğe sahip *Enterococcus faecalis* tavuklarda genellikle artiküler, bazen de sistemik amiloid birikimleri ile karakterize artritise neden olmaktadır (Steentjes ve ark., 2002).

Enterokokal amiloid artropatinin genellikle, kahverengi yumurtacı tavuklarda görüldüğü (Landman ve ark., 1994, 1997, 1998a) ancak broiler damızlıklarda da gelişebildiği bildirilmiştir (Steentjes ve ark., 2002). Bununla beraber bu iki ırkın amiloid eğilim derecesi hala açıklığa kavuşturulmamıştır (Upragarin ve ark., 2005). Yapılan bir çalışmada *E. faecalis'*in bu ırklarda amiloid artropati oluşturmasındaki farklılığın, immun cevaplarındaki farklılıktan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Zekarias ve ark., 2000). Yapılan diğer bir çalışmada ise yerel SAA üretiminin olası kaynağının fibroblast benzeri sinovisitler (FLS) olabileceği belirtilmiştir (Upragarin ve ark., 2005).

Tavuklarda amiloid artropati ile ilgili en yoğun çalışmalar Landman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Landman ve ark., 1994, 1997, 1998a, 1999b). *E. faecalis'*in kahverengi yumurtacı tavuklarda spontan olarak amiloid artropatiye neden olduğu ilk kez 1994 yılında Landman ve arkadaşları (1994) tarafından bildirilmiştir. Tavuklarda amiloid artropatinin önemli düzeyde büyüme geriliği, topallık, unilateral ya da bilateral tibio-metatarsal, femoro-tibial ve kalça eklemlerinde şişlik ile karakterize olduğu görülmüştür (Landman ve ark., 1994). Nekropside etkilenen eklemlerde periartiküler portakal rengi birikimler gözlenmiş ve yapılan Weigert van Gieson, Congo-red boyamalarıyla bu birikimlerin amiloid olduğu belirlenmiştir

(Landman ve ark., 1994; Stokes, 1976). Ayrıca iç organlarda da amiloid birikimlerine rastlanmıştır (Landman ve ark., 1994). Sonraki yıllarda amiloid artropati vakası bir Hindistan tavus kuşunda da (Indian peafowl- Pavocristatus) tanımlanmıştır (Landman ve Gruy, 1998).

Amiloid fibrillerinin oluşumu az anlaşılmakla beraber, tavuklarda intrasellüler amiloid fibrillerinin oluşumu için delil bulunamamıştır. Peperkamp ve arkadaşları (1997), amiloid fibrillerinin ekstrasellüler olarak birikimini Transmission Elektron Mikroskobu (TEM) ile ortaya koymuş ve bu bulguları Immunelektron Mikroskobu ile de (IME) doğrulamışlardır.

Landman ve arkadaşlarının (1997) yapmış oldukları bir çalışmada, altı haftalık kahverengi yumurtacı tavuklara 10^{8-9} CFU'luk (coloni formation unit-koloni topluluk oluşturan birim) dozda amiloidojenik ve artropatik *E. faecalis* suşunun intravenöz ve intraartiküler inokule edilmesini takiben artritis ve amiloid artropatinin meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ancak Landman ve arkadaşları (1999a) yaptıkları bir diğer çalışmada ise, altı haftalık kahverengi yumurtacı tavuklara 10^{8-9} CFU'luk dozda amiloidojenik ve artropatik *E. faecalis* suşunun intraperitoneal olarak inokule edilmesini takiben artritis ve amiloid artropatinin meydana geldiğini, fakat etkenin intramusküler, intratrakeal veya oral yolla düşük dozlarda verilmesini takiben artritis ve amiloid artropatinin oluşmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca etkenin bir günlük civcivlere oral yolla verilmesinden sonra herhangi bir lezyonun şekillenmediği, fakat 10^6 CFU oranında intramüsküler olarak inokule edilmesini takiben % 60 oranında büyüme bozukluğu ve artritise, % 40 oranında ise amiloid artropatiye neden olduğu saptanmıştır (Landman ve ark., 1999a). Kahverengi yumurtacı tavuklara *E. faecalis'*in amiloidojenik ve artropatik suşunun inokule edilmesinden 5 gün sonra ilk olarak amiloid birikiminin eklemlerde, inokulasyondan 12 gün sonra ise iç organlarda görüldüğü bildirilmiştir (Landman ve ark., 1997).

Tavuklarda spontan olarak gelişen amiloid artropati vakalarında amiloid pozitif eklemlerin % 10-12'sinden *E. faecalis* izole edilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1998a). Sistemik amiloidozis saptanan 30 adet broiler tavuğun ekleminden etken

izolasyonu yapılmış ve % 77 oranında *E. faecalis'*in (23/30 hayvanda), bir hayvandan (1/30) ise *S. aureus'*un izole edildiği bildirilmiştir (Steentjes ve ark., 2002). Landman ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmalarda enterokokların vertikal yolla düşük düzeyde bulaştığı gösterilmiştir (Landman ve ark., 1999b, 2001).

Kanatlı hayvanlarda görülen eklem lezyonlarının (artritis ve/veya tendosinovitis), hayvanlarda topallığa, yem ve su alınımında azalmaya yol açtığı, böylece hayvanlarda büyümenin yavaşlamasına ve gerilemesine sebep olduğu saptanmıştır. Bu nedenle de ciddi ekonomik kayıplara neden olan önemli bir sorundur (Landman ve ark., 1994). Amerika Birleşik Devletleri'nde ulusal düzeyde yapılan bir araştırmaya göre eklem lezyonu bulunan hayvanların tavukçuluk endüstrisinde yol açtığı kayıpların 80–100 milyon dolar arasında olduğu belirlenmiştir (McNamee ve Smyth, 2000). Amiloid artropati özellikle kahverengi yumurtacı tavuklarda son yıllarda Avrupa'da kümeslerin % 20-30'unu etkileyen önemli bir klinik problem olmuştur (Landman ve ark., 1998a).

1.1. Amiloidin Tarihçesi

Kronik yangısal hastalıkların etkilediği organlarda balmumu benzeri birikimlerin saptanmasına ilişkin olan amilodozisle ilgili ilk çalışma, Virchow tarafından (1854) başlatılmıştır. Balmumu benzeri bu birikimlerin iodin solüsyonu ile reaksiyona girmesiyle kahverengi renk alması ve bunun üzerine sülfürik asit damlatılınca rengin maviye dönüşmesi nedeniyle bu madde nişastaya benzetilmiş ve bu maddeye Virchow tarafından, latince nişasta benzeri anlamına gelen "amiloid" adı verilmiştir. Botanik terminolojisinde amiloid, hemisellüloz anlamını da taşıyan nişasta benzeri yapılar anlamına gelmektedir. Amiloid birikiminin protein yapısı ilk defa 1859 yılında, Friedreich ve Kekule tarafından (1859), amiloid fibrillerinin moleküler yapısı ise ilk defa 1959 yılında Cohen ve Calkins (1959) tarafından elektron mikroskobu ile ortaya konmuştur. Amiloidin beta kıvrımlı yapısı Eanes ve Glenner tarafından 1968 yılında, x-ray difraksiyon-analizi ve infrared spektroskopu ile belirlenmiştir. Devam eden araştırmalar sonrasında amiloid fibrillerinin yapısında beta kıvrımların yanı sıra

alfa heliksler ve rasgele donanımlar gibi moleküler protein yapılarının da bulunduğu saptanmıştır (Turnell ve ark., 1986). Son olarak ta amiloid proteinlerinin beta helikslerinden oluştuğu ileri sürülmüştür (Lazo ve Downing, 1998).

1.2. Amiloidin Sınıflandırılması ve Yapısı

Amiloidin ve amiloidozis'in bugünkü kimyasal sınıflandırılması, amiloid proteinlerinin primer aminoasit dizisine dayandırılarak (Husby, 1994) hayvan ve insan kaynaklı 17'den fazla amiloid proteini ile karakterize edilmiştir (Tablo 1). Amiloid tiplerinin isimlendirilmesinde; fibrillerdeki amiloid proteini "A" harfi ile gösterilmekte, ikinci veya üçüncü harfler ise amiloidin biriktiği organı veya dokuyu ya da beraberinde görülen patolojik durumu ifade etmektedir. Bu tür adlandırmaya AA amiloid (Amiloid Inflamation Associated) ve AL amiloid (Amyloid Light Chain) örnek olarak verilebilir (Niewold ve Tooten, 1990).

Amiloid proteinlerinin primer amino asit ve sekonder moleküler yapıları amiloid maddesinin kongofilik özellikte ve düşük çözünürlükte olmasına sebep olduğu düşünülmüştür (Klunk ve ark., 1989). Amiloid fibrillerinin ana yapısını 7-10 nm çapında, branşsız yapıda ve belirsiz uzunluktaki moleküller oluşturmaktadır (Glenner, 1980). Amiloid fibrillerinin fizyolojik koşullarda düşük çözünürlüğü ve proteolizise rölatif direnci amiloidozun irreversibl olmasına neden olmaktadır (Ray ve ark., 1999).

Hayvanlarda en sık rastlanan amiloid tipi amiloid fibrillerinin amiloid protein A tarafından oluşturulduğu reaktif amiloid yani AA amiloid'tir (Niewold ve Tooten, 1990). AA amiloidozisin meydan gelmesinde uzun zaman devam eden kronik enfeksiyonlar (tüberküloz, metritis gibi), tümörler, viral veya bakteriyel hastalıklar, fiziksel stres gibi hazırlayıcı faktörler etkili olmaktadır. Bu gibi faktörler serum amiloid A düzeyini (SAA) yükseltip, dokularda parçalanarak çökmesine ve bunun sonucunda da spesifik amiloid fibrillerinin oluşmasına yol açtığı bildirilmiştir (Glenner, 1980).

SAA başlıca karaciğerde sentezlenir, ancak fibroblast, monosit ve sinovial hücreler gibi ekstrahepatik olarak ta sentezlenebilmektedir (Sack ve Zink., 1992). Amiloid fibrillerinin prekürsör proteini olan SAA'nın, hepatik ve eksrahepatik sentezinin Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Macropahage Colony Stimulating Factor (M-CSF) ve Tumor Necrosis Factor (TNF-α) gibi çeşitli sitokinler tarafından arttırıldığı bildirilmiştir (Ray ve ark., 1999). SAA'nın parçalanmasında ve dokularda amiloid fibrilleri şeklinde çökmesinde, nötrofil lökositlerin azurofil granüllerinde ve az miktarda da monositlerde bulunan enzimatik proteazların etkisiyle ve doku makrofajlarının hücre yüzeyinde amiloid proteinlerinin parçalaması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (Stone ve ark., 1993).

Bütün amiloid birikimlerinde dolaşımda bulunan serum amiloid P komponentinden (SAP) türeyen (Baltz ve ark., 1986) glikozaminoglikanlar (GAG), proteoglikanlar (PG) ve glikoprotein amiloid P formunda bir karbonhidrat bileşeni mevcuttur (Kisilevsky, 1987). Amiloid birikimlerine bağlanan bu karbonhidratların iyot ve sülfürik asit ile nişasta benzeri reaksiyondan sorumlu olduğu belirtilmiş ve böylece Virchow tarafından gözlemlenen karbonhidrat yapısı doğrulanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarla, radyoaktif etiketli sülfat izolasyon teknikleri, immunohistokimya ve histokimya gibi farklı teknikler kullanarak, insan ve hayvanlarda amiloid fibrilleri, PG'lar ve amiloid fibrilli GAG bileşenlerinin birlikteliği gösterilmiştir (Snow ve Kisilevsky, 1985). Snow ve ark. 1987'de GAG'lar ve amiloid fibrilleri arasındaki gösterdiği yakın ilişkiyi, aynı zamanda diğer yazarlar da doğrulamıştır (Nelson ve ark., 1991). İnsan amiloid fibrilleri ile birlikte depo edilen başlıca GAG'lar, heparan sülfat (HS) ve kondroitin sülfattır (CS) (Stenstad ve ark., 1991). Ancak GAG'lar ile birlikte amiloidlerdeki değişkenlik, amiloid protein tipine, hastalığın süresine, amiloid birikiminin dokulardaki yerine bağlı olarak gelişebilir. Böylece GAG/PG'ların, HS/PG'ların amiloidozisin patogenezisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Snow ve Wight, 1989).

Tablo 1. Husby ve arkadaşlarına (1990) göre, aminoasit sekans analizi ile amiloid ve amiloidozun klasifikasyonu.

Amiloid proteini	Protein prekürsörü	Protein tipi	İnsanlarda varlığı	Hayvanlarda
AA	apo SAA	Çeşitli	+	Tavuk,ördek,maymun, at, inek, köpek, kedi, hamster, fare
AL	IgL (κ ya da λ)	Aκ Aλ	+	At, kedi
AH	Ig H (γ1)	Aγ1	+	-
ATTR	Transthretin	Met30 Met111	+ +	- -
AAapoAI	apoAI	Arg26 Arg60	+ +	Köpek -
AApoAII	apoAII	Gln5	-	Fare
AGel	Gelsolin	Asn 187	+	-
ACys	Cytatin	Gln 68	+	-
ALys	Lysozyme	Thr 56	+	-
AFib	Fibrinogen	Lue554	+	-
Aβ	β- protein procursor	βPP 695 Gin 618	+ +	Ayı, köpek -
Aβ2M	β2-microglobulin	Çeşitli	+	-
APrP	Prion protein prokür 33-35	Prion protein 27-30	+	İnek, koyun
ACal	(Pro) calsitonin	calsitonin	+	-
AANF	Atrial natriuretic factor		+	-
AIAPP	Islet amyloid polypep tide		+	Rakun
AIns	Insulin		+	Fare
AKeratin	Keratin		+	-

Tavuklarda immunohistokimyasal çalışmalar ile GAG'ların eklem AA amiloid fibrilleriyle birlikteliği ve sülfatlanmış GAG'ların varlığı gösterilmiştir (Peperkamp ve ark., 1997). *Enterococcus faecalis* ile enfekte edilen yumurtacı piliçlere yemlerinde yüksek düzeyde A vitamini verilerek A vitamininin amiloid artropati oluşumunu artırıcı etkisi araştırılmış ve yemlere yüksek düzeyde A vitaminin katılmasıyla, herhangi bir nedenle başlatılmış olan amilod fibrillerinin dokularda parçalanıp çökmesine neden olarak, amiloidozisi artırıcı rol oynayabileceği bildirilmiştir (Sevimli ve Mısırlıoğlu, 2002).

1.3. Enterokokların Tarihçesi

Günümüzde Enterococcus olarak tanınan mikroorganizmalar ilk kez 19. yüzyılın sonlarında dışkıda belirlenmiş (Murray ve Weinstock, 1999) ve MacCallum ve Hastings (1899) tarafından endokarditis vakalarından izole edilen bakteriler ilk kez *Micrococcus zymogenes* olarak isimlendirilmiştir. 1906 yılından itibaren *Streptococcus faecalis* olarak tanımlanan streptokoklar, fenotipik ve biyokimyasal özelliklerine göre 1930'lu yıllarda 4 ana gruba ayrılmış ve enterokoklar fekal streptokok grubu içine dâhil edilmiştir. Presipitasyon reaksiyonu ile yapılan Lancefield şemasına göre bugün bilinen Enterokokların çoğu D Streptokoklar grubuna dâhil edilmişlerdir. 1980'li yıllarda sınıflamada temel olarak DNA baz dizilerinin alınmasına kadar Grup D streptokok tanımı devam etmiştir (Mundy ve ark., 2000). 1984 yılında moleküler genetik çalışmalar yapılarak (DNA–DNA ve DNA-RNA hibrilizasyon), enterokokların genetik farklılık göstermelerinden dolayı streptokokların içine dahil edilemeyeceği, bu yüzden de Enterokokkus cinsi olarak adlandırılmasının uygun olacağı bildirilmiştir (Schleifer ve Kilpper-Balz, 1984). Ancak genus ismi değişmesine rağmen, Streptokokkus cinsindeki takıları değiştirilmeden kullanılmıştır. Örneğin; *S. gallinarum'*um tür takısı korunmuş ve *E. gallinarum* olarak adlandırılmıştır. Son sınıflandırmada Enterococcus cinsine dahil olan 21 tür bulunmuştur. Bu türler *E. avium, E. casseliflavus, E. cecorum, E. columbae, E. dispar, E. durans, E. faecalis, E. faecium, E. flavescens, E. gallinarum, E. gilvus, E. hirae, E. malodoratus, E. mındthii, E. pallens, E.pseudoavium, E. raffinosus, E. saccharolyticus, E. seriolicida, E. solitarius*, ve *E. sulfureus*'tur (Mundy ve ark., 2000). Bunlara ek olarak Enterococcus cinsi içine dahil edilmesi önerilen bazı türlerde bulunmaktadır ki bunlar *E. asini, E. azikeevi, E. canis, E. haemoperoxidus, E. moraviensis, E. phoeniculicola, E. ratti, E rattus, E. rottae*, ve *E. villorum*'dur (Pubmed, 2005).

1.4. Enterokokların Etiyolojisi

Enterococcus cinsi içinde yer alan mikroorganizmalar, yaklaşık 1 μm çapında çift, tek ya da kısa zincirler halinde dizilim gösteren, Gram pozitif koklardır. Fakültatif anaerob mikroorganizmalar olup, türlere bağlı olmak üzere oksidatif veya fermantatif metabolizmaları vardır (Jett ve ark., 1994). Enterokoklar yüksek tuz konsantrasyonunda (% 6,5), 10-45^0 C ısı aralığında ve pH 9,6'da üreyebilmektedirler. Grup D dahil olmak üzere diğer Streptokoklardan bu özellikleri ile ayrılabilirler. Diğer gram pozitif mikroorganizmalardan ayrımı için öncelikle katalaz reaksiyonları baz alınmış ve stafilokok ve mikrokoklardan katalaz negatif olmaları ile ayrılmışlardır (Kaufhold ve Ferrieri, 1993). Koyun kanlı agarda β -hemoliz oluşturmazlar. Bu özellikler dışında tüm enterokok türleri için ortak olan fenotipik bir özellik bildirilmemiştir (Carvalho ve ark., 1998).

1.5. Hastalığın İnsidensi ve Dağılımı

Enterokoklar insanların ve çeşitli hayvanların ağzından, gastrointestinal kanalından, derisi üzerinden, genital ve üriner sisteminden izole edilmiştir (Devriese ve ark., 1992). Geniş bir konakçı dağılımına sahip olan ın en yoğun olarak bulundukları yer, bağırsak içeriği olup burada 10^7 bakteri /gram sayısına kadar ulaşabilmektedirler (Bensoussan ve ark., 1998). Ayrıca enterokoklar canlı organizmalar dışında yüzey sularından, akarsulardan, lağım sularından, topraktan ve çeşitli besin maddelerinden izole edilmiştir (Pinto ve ark., 1999)

Enterokokal enfeksiyonların epidemiyolojisi, bulaşması, enfeksiyon kaynakları ve dirençli suşların yayılması üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır. Eskiden enterokokal enfeksiyonlarda hastalığın bireyin kendi florasından kaynaklandığı düşünülmekteydi. Fakat yapılan epidemiyolojik ve genetik çalışmalar sonucunda, enterokok suşlarının ve plazmidlerinin bireyler veya hastalar arasında transfer olabileceği görülmüştür (Eaton ve Gasson, 2001). Enterokokların çevreye yayılmasındaki en önemli kaynağın asemptomatik bireylerin dışkıları ve

orofarinksleri olduğu ve bu hastaların aylarca enterokoklarla kolonize kalabileceği bildirilmiştir (Peset ve ark., 2000). Hastane gibi belirli ortamlarda epidemilere yol açabilen bazı enterokokkolonileri ortamda aylar hatta yıllar boyunca endemik olarak kalabilir (Malathum ve Murray, 1999). Enterokok enfeksiyonları üzerine etkisi olmayan antibiyotiklerin de uzun süre damar içi olarak verilmesinin, enterokokkal enfeksiyonları uyarabileceği ön görülmüştür (Çetinkaya ve ark., 2000). Bu gözlemler belirli enterokok suşlarının hastalığa yol açabilme, kolonizasyon, hızlı çoğalma, konak dokularına invazyon ve kalıcı olabilme özelliklerinin endojen enterokok florasına üstünlük sağlaması gerekliliğini fark ettirmiştir. Endojen florayı baskılayan antibiyotik uygulamasının da bakteriyosid üreten hastane suşlarına avantaj sağlayabileceği bildirilmiştir (Wells ve ark., 1988; Peset ve ark., 2000).

Enterokoklar normal bağırsak, vagina ve üretra florasında bulunabilirler. Ayrıca toksin gibi virülens faktörlere sahip değildirler. Bu nedenle de düşük virülensli mikroorganizmalar olarak kabul edilirler. Fakat özellikle insanların yüksek mortaliteli bazı enfeksiyonlarında önemli bir role sahip oldukları anlaşılmış ve bu enfeksiyonların büyük bir kısmını *E. faecalis* ve *E. faecium*'un oluşturduğu bildirilmiştir (Çetinkaya ve ark., 2000).

Enterokoklar çeşitli hazırlayıcı faktörlerin etkisi altında sporadik enfeksiyonlara da yol açmaktadırlar. Bu enfeksiyonlardaki klinik belirtilerin şiddetli ve ölümlerin yüksek oranda olması enterokokal virulens faktörlerinin varlığını göstermektedir (Murray, 1998).

Enterokokların virulens faktörlerini araştırmak için yapılan çeşitli hayvan modeli çalışmalarında endojen enterokoların bazı özelliklerini plazmid nakli vasıtasıyla kazanabilecekleri gösterilmiştir (Robredo ve ark., 1999). Hayvan kaynaklı enterokok suşları ile insanlarda enfeksiyona neden olan suşların genetik düzeyde karşılaştırılmaları sonucunda tavuk, domuz ve ev hayvanları ile hayvansal ürünlerin, ın insanlara bulaşmasında önemli bir kaynak olduğu ortaya çıkmıştır (Eaton ve Gasson, 2001). En sık rastlanan enterokok türünün *E. faecalis* olduğu ve klinik vakaların %80-90'nından izole edildiği bildirilmiştir (Çetinkaya ve ark., 2000).

Enterokok enfeksiyonlardaki yüksek ölüm oranı dikkate değer bulunmuş ve Enterokokların oluşturduğu bakteriyemilerde mortalitenin % 68'e kadar yükseldiği bildirilmiştir (Jett ve ark., 1994; Peset ve ark., 2000). Gram pozitif patojenler içerisinde sistemik enfeksiyonlarda bu kadar yüksek ölüm oranına ve ölüm riskine sahip tek mikroorganizma enterokoklardır (Romalde ve ark., 1996; Devriese ve ark., 1999).

1.6. Patogenezis

Enterokokların enfeksiyon oluşturmalarına sebep olan değişik virulens faktörleri belirlenmiştir ki bunlar; agregasyon maddesi (AS), sitolizin, jelatinaz, lipoteikoik asit, hyaluronidaz AS- 48, lipaz, hemaglutinin yüzey karbonhidratları, ekstrasellüler yüzey proteini ve ekstrasellüler süperoksit dismutazlar (SOD)'dır (Jett ve ark., 1994). Bu virulens faktörleri içerisinde sitolizin, AS ve jelatinazın birinci derecede, ekstrasellüler SOD ve ekstrasellüler yüzey proteinlerinin ise ikinci derecede öneme sahip olduğu bildirilmiştir (Murray, 1998).

Sitolizin protein yapısında bir toksindir. Hemolitik özelliğe sahiptir ve bu nedenle de hemolizin olarak isimlendirilmiştir. Sitolizinin enterokok türleri arasında *E. faecalis, E. faecium, E. gallinarum* ve *E.hirae*'de bulunduğu bildirilmiştir (Savaşan, 2001). Sitolizin insan ve at eritrositlerinde beta-hemoliz oluştururken, koyun eritrositlerinde oluşturmazlar (Mundy ve ark., 2000).

Sitolizinin bakteriyosid etkisinin bulunduğu ve enterokokal sitolizinin stafilokok, streptokok ve propinobakteriler üzerine bakteriyosid etki gösterdiği bildirilmiştir (Jett ve ark., 1994). Sitolizin pozitif ve negatif *E. faecalis* suşlarının serumdan pasajı yapılarak diğer bakterilere nazaran ın makrofajlar içinde daha uzun süre yaşadıkları ve makrofajlar içinden kurtulabildikleri bildirilmiştir (Gentry Weeks ve ark., 1999).

Enterokoklarda virulens faktörü olarak üzerinde en fazla durulan maddelerden birisi de agregasyon maddesidir (AS). Bu madde bakteriyel konjugasyon esnasında kümelenmeyi oluşturarak verici ile alıcı enterokok suşlarının etkili bir şekilde temas etmesini sağlar (Clewell, 1993). AS bakteriler arasında antibiyotik direnç genlerinin ve bazı virulens genlerinin aktarımına aracılık ettiği gibi enterokokların ökaryotik hücrelere bağlanmasını da sağlamaktadır (Jett ve ark., 1994). Aynı zamanda AS'nin enterokokların bağırsak epitel hücrelerine girişinde önemli bir fonksiyona sahip olduğu bildirilmiştir (Wells ve ark., 2000). Ancak enterokokların bağırsak epitel hücrelerine bağlanmasını ve hücre içine girişini artıran AS, translokasyonda görev almamaktadır (Sartingen ve ark., 2000). AS'nin tip III komplement reseptörü ve diğer reseptörler vasıtasıyla nötrofil lökositlere bağlanabilme yeteneğine sahip olmasından dolayı, *E. faecalis*'in nötrofil lökosit içinde yaşama gücünü artırır (Submuth ve ark., 2000).

Enterokokal enfeksiyonların patogenezisinde AS'nin rolü aşağıda belirtilen mekanizmayla oluşmaktadır.

- Enterokok hücre duvarında bulunan AS, bakterilerin daha büyük kümeler oluşturmasını sağlar. Böylece fagositozun gerçekleştirmesini zorlaştırır (Mundy ve ark., 2000).
- AS'nin teikokik asite bağlanması ile immun düzeyde doku tahribi oluşturabilen süperantijen aktivitesi ortaya çıkabilir (Schlievert ve ark., 1997).
- Enterokok yüzey hidrofobisitesini artıran AS lizozomal vezikül ile fagozomun birleşmesini zorlaştırır (Hirt ve ark., 2000).
- AS üreten *E. faecalis* suşlarının çoğu sitolizin de üretebilir. Hem sitoilizin hem de AS taşıyan suşlar daha virulenttirler (Chow ve ark., 1993). *E. faecalis'*in klinik vakalardan izole edilen en virulent suşlarından birisinin sitolizin ve AS üreten olmasıda bu durumu göstermektedir (Mundy ve ark., 2000).

Jelatinaz, enterokok enfeksiyonlarının patogenezinde rol oynadığı düşünülen diğer bir virülens faktördür (Mundy ve ark., 2000). Jelatinaz proteolitik aktiviteye sahiptir (Jett ve ark., 1994).

E. faecalis monositler tarafından üretilen IL-1, IL-6, TNF- α gibi yangısal sitokinlerin güçlü uyaranı olan immun cevabı düzenleyen lipoteikoik asitler üretir (Jett ve ark., 1994).

Tavuklarda amiloid artropati oluşumunda Enterokokal virulens faktörlerinin rolünü belirlemek amacı ile yapılan bir çalışmada, jelatinaz özelliğine sahip *E. faecalis* suşlarının tavuklarda amiloid artropati oluşturabileceği bildirilmiştir (Çiftçi, 2004).

Enfeksiyonun patogenezisi ve Enterokokların virülens faktörlerinin incelenmesi için çeşitli hayvan modelleri kullanılmıştır ki bu hayvanlar, rat veya fare peritonit modeli (Schulin ve ark.; 1999), tavşan endokardit modeli (Schlievert ve ark., 1998), tavşan endoftalmit modeli (Callegan ve ark., 1999) ve fare letalite modelidir (Dupont ve ark., 1998).

Enterokok enfeksiyonlarının patogenezisini belirlemek için yapılan çalışmalarda kullanılan hayvan modelinin elde edilecek sonuçları etkileyebilecek olması nedeniyle her bir virülens faktörü için spesifik bir modelin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Dupont ve ark., 1998). Doğal ve deneysel enfeksiyonlardan elde edilen bulgular eşliğinde ve virulens faktörlerinin incelenmesi ile enterokokal enfeksiyonların patogenezisi hakkında bazı açıklamalar yapılabilmiştir. Bakteriyemiye sebep olan Enterokok suşlarının çoğunluğunun bağırsaktan kana geçtiği, ancak etkenlerin üriner sistemden, apselerden ve direkt olarak intravenöz yoldan da kana geçebildiği belirlenmiştir (Peset ve ark., 2000). Enterokoklar sekum ve kolon mukozası epitel hücrelerine endositoz yoluyla veya intraepiteliyal makrofajlar tarafından fagositoz yolu ile alınarak epitel hücrelerinin apikal uçlarından veya makrofajlar içinde mezenteriyal lenf yumrularına ulaşırlar (Jett ve ark., 1994; Bensoussan ve ark., 1998).

Mezenteriyal lenf yumrularına ulaşan bu hücreler çoğaldıktan sonra kan yoluyla karaciğer, böbrek, dalak gibi organlara yayılırlar (Wells ve ark., 1988).

E. faecalis, eklemlerde reaktif amiloidogenezisdeki prekürsör protein SAA'nın yüksek kan seviyeleri ile sonuçlanan uzun dönem yangısal reaksiyona neden olur. Enfeksiyonun neden olduğu eklemdeki yangısal değişiklikler tavuk eklem kıkırdağındaki kan damarlarını etkileyerek eklemlerdeki kan akımını değiştirir. Artan kan akımının hepatik orijinli SAA'nın lokal kaynağı olarak rol oynayabildiğini ve SAA'nın aynı zamanda da monositler (Meek ve ark., 1992) ya da sinovial membrandaki fibroblast benzeri hücreler tarafından da üretilebildiği bildirilmiştir (Mitchell ve ark., 1991).

Yüksek ve kalıcı SAA seviyelerine ek olarak sülfatlanmış GAG'ların da amiloidogenezis için gerekli olduğu düşünülmüştür. Hem spontan hem de deneysel olarak oluşturulan amiloid artropati vakalarının eklem kıkırdağı ve sinovial membranda ki amiloid birikiminin yüksek sülfatlı GAG'lar içerdiği bildirilmiştir. Aynı yerleşimde özellikle heparin/heparan sülfat gibi yüksek sülfatlanmış GAG'ların ve amiloid fibrillerinin eş zamanlı birikimi muhtemelen β tabakalı yapıda amiloid proteinlerinin katlanmasında rol oynadığı amiloidogenezisde GAG'ların önemli bir fonksiyona sahip olduğu bildirilmiştir (Snow ve ark., 1987).

Ağırlık taşıyan eklemlerde, amiloid birikimlerini destekleyen mekanik cevapta yüksek sülfatlanmış GAG'lar artarlar (Lohmander, 1988). Ayrıca GAG üretiminde sinovisitlerinde önemli olabileceği bildirilmiştir (Wilkinson ve ark., 1992). AA amiloidli tavukların eklemlerinde (özellikle yük taşıyan femoro-tibial eklemlerde) tercih yeri enfeksiyondan kaynaklanabilir. Lokal yangısal değişiklikler ile sonuçlanır ve SAA'nın artan desteğine yol açar. Eklem amiloid birikimlerinde bir diğer faktör de mekanik olarak strese maruz kalan eklem kıkırdağının GAG bileşimindeki kalitatif ve kantitatif değişiklikleri de olabilir (Peperkamp ve ark., 1997).

1.7. Klinik Bulgular

Tavuklarda amiloid artropatinin önemli düzeyde büyüme geriliği, topallık, unilateral ya da bilateral tibio-metatarsal, femoro-tibial eklemlerde ve kalça eklemlerinde şişlik ile karakterize olduğu görülmüştür. Kanatlı hayvanlarda görülen eklem lezyonları hayvanların sağlığını etkileyen ve ciddi ekonomik kayıplara yol açan önemli bir sorundur. Eklem lezyonu bulunan hayvanlarda topallık ve büyüme geriliği gözlenmekte olup, topal hayvanların yem alınımında zorluklar yaşamaları ile hastalık dehidrasyon ve ölümle sonuçlanabilmektedir. Oluşan lezyonların eklemlerde artritis ve/veya tendolar da tendosinovitis ile karakterize olduğu bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994; 1997; 1999a).

1.8. Makroskobik Bulgular

Enfekte olan kanatlılar kaşektik olup, aynı yaş gruplarındakilere oranla daha az gelişirler. Özellikle femoro-tibial eklemlerde olmak üzere, kalça eklemi ve tibio-metatarsal eklemlerde unilateral ya da bilateral kalınlaşma ve genişlemeler gözlenir (Landman ve ark., 1994, 1997, 1998a, 1999a; Peperkamp ve ark., 1997). Ayrıca diğer eklemler de (artt. digitorum, art. humeri, art. cubiti ve art.carpometacarpica s. intercarpica) etkilenmesine rağmen (Landman ve ark., 1997; 1998b), küçük eklemler daha az etkilenir (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997). Eklemler açıldığında kemik epifizinin normale oranla yaklaşık 1,5 katı genişlediği sinovial sıvının hacminin arttığı, berrak, folliküler portakal rengi sarı proteinöz materyal içerdiği ve eklem yüzeyinin yıkımlandığı gözlenir (Landman ve ark., 1994, 1997; Peperkamp ve ark., 1997). Eklemlerde portakal rengindeki amiloid materyali, artiküler kıkırdağın yüzeysel katmanlarında, periartiküler kapsulada ve özellikle sinovial girintide lokalize olur (Landman ve ark., 1994; Peperkamp ve ark., 1997). Sertleşen eklemlerin meniskuslarında portakal ya da grimsi renkli kaba şişlikler ve meniskus sınırlarında yıkımlanmalar gözlenir (Landman ve ark., 1994, 1997; Peperkamp ve ark. 1997). Ayrıca tibio-metatarsal eklemlerin tendo ve kılıflarında amiloid birikimlerine rastlanır (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997).

Karaciğerde hepatomegali ve subkapsüler kanamalar ya da bronz renge dönüşüm (renkte açılma) gözlenir. Dalakta splenomegali, ara sıra mermer görünümü fark edilir. Böbrekler solgun ve şişkin görünümdedir (Landman ve ark., 1994, 1997, 1998b; Peperkamp ve ark., 1997). Ara sıra kalpte sol ventrikülün dilatasyonu nedeni ile bir genişleme ya da hidroperikardium ve asites görülebilir (Peperkamp ve ark., 1997).

1.9. Mikroskobik ve Elektron Mikroskobik Bulgular

1.9.1. Mikroskobik Bulgular

Eklemlerde, femoro-tibial ve tibio-metatarsal eklemler ile bütün artiküler yapılarda geniş amiloid birikimi ile yıkımlayıcı osteoartritik değişiklikler görülür. En baskın artiküler değişiklikler sinovial membranın yaygın villus hipertrofisi ve artiküler kıkırdağın küçük yırtıklarıdır. Femoro-tibial eklemin hipertrofik sinovial villuslarında, artiküler çıkmazda, tibio-metatarsal eklemin sinovial villuslarında ve bitişik tendo kılıflarında yoğun miktarda amiloid birikimi gözlenir. Artiküler kıkırdağı çevreleyen yüzeysel tabakada da diffuz olarak amiloid birikimi dikkati çeker. Eklemin dıştaki bağ doku tabakasında fibroblast benzeri hücrelerin sayıca artmış olduğu ve amiloid birikimi ile kalınlaştığı gözlenir. Amiloid birikimi, damar duvarlarında (media ve adventisya) ve bunları çevreleyen matriks de görülürken, bazı alanlarda kondrosit kümelerinin ait olduğu matriksde de gözlenir. Amiloid birikimi eklem kıkırdağının yüzeysel tabakasında yaygın olarak gözlenirken, damar duvarlarında ve çevreleyen matrikste fokal olarak gözlenebilir. Fakat amiloid birikimi büyüme plaklarında görülmez. Bunların yanı sıra belirlenemeyen periartiküler fibröz dokularda, kan damarlarında, çapraz bağların kollojen fibrilleri arasında (cruciate ligamentlerde) ve menüsküslerde amiloid birikiminin saptandığı belirtilmiştir. Yapılan Congo-red özel boyamasından sonra polarize ışık altında amiloid birikimlerinin yeşil yansıma verdiği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1997, 1999a; Peperkamp ve ark., 1997) Aynı zamanda sinovial boşlukta heterofil lökosit içeren eksudat, hipertrofik sinovial villuslarda ise plazmosit, mononüklear hücreler ve

heterofil lökosit infiltrasyonlarının bulunduğu yangısal değişiklikler gözlenir (Landman ve ark., 1994, 1997, 1998a, 1999a; Peperkamp ve ark., 1997). Ayrıca tendo kılıflarında da benzer yangı hücrelerine rastlanır (Landman ve ark., 1994).

Karaciğerde, yaygın amiloid birikimleri disse aralıklarında gözlenir (Landman ve ark., 1994, 1997; Peperkamp ve ark., 1997). Aynı zamanda az miktarda amiloid birikimi terminal hepatik venül endotelleri altında, portal üçgenin geniş vasküler damar duvarlarında ve glisson kapsülünün fibröz dokusunda da saptanabilir (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997).

Dalak kapsülasında ve beyaz pulpanın ince retiküler ağı boyunca yoğun miktarda amiloid birikimi gözlenirken (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997), beyaz pulpa ve ara sıra trabeküllerdeki damar duvarlarında da amiloid saptandığı bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1997; Peperkamp ve ark., 1997).

Böbreklerde, amiloid korteks ve medullanın interstisyumunda, tubulusların bazal membranında diffuz ya da fokal olarak toplanır. Amiloid ara sıra toplayıcı tubulusların çevresi ve üreterlerin adventisya tabakasında da toplanabilir. Fakat glomeruluslarda amiloid birikimi görülmemiştir (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997).

Amiloidozisin şiddetli seyrettiği kanatlılarda proventrikulusda bazal membranda, proventriküler bezlerin interstisyumunda ve mukozal myofibroblastlara yakın olarak az miktarda amiloid birikimi gözlenir. Duodenum ve jejenum da tunika propria'da myofibroblastların yakınında ve bazal membran boyunca amiloid biriktiği gözlenir. Pankreas amiloidozis'ten geç etkilenir ve yalnızca az miktarda vasküler amiloid birikimleri gözlenir. Ara sıra fokal mural endokarditis ile birlikte kalbin sol ventrikül'ünün apeksinde intramural vasküler amiloid birikimi gözlenirken, myokardial dokuda amiloid birikimi gözlenmez (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997).

Ayrıca bütün bu organlarda heterofil lökosit, lenfosit ve plazmosit hücre infiltrasyonunun görüldüğü yangısal değişiklikler de gözlenir (Landman ve ark., 1994; Peperkamp ve ark., 1997).

1.9.2. Elektron Mikroskobik Bulgular

Eklemler; paralel amiloid fibrillerinin tek çapraz yaparak düzenlenmiş lifleri ile düzensiz demetleri sinovial villuslarda ve yüzeysel artiküler kıkırdağa ait ekstrasellüler matriksde gözlenir. Değişen kalınlıktaki çapraz çizgilenmiş kollojen lifler ile içiçe geçmiş olarak görülür. Kondrosit ve sinovisitler zaman zaman amiloid liflerinin demetlerine bağlı invaginasyon gösterir. Fragmente sitoplazmik organeller ekstrasellüler matriks içinde yayılır.

Karaciğerde; perisinüzoidal yapıların çok sayıda amiloid fibriller ile şiddetli yıkımlandığı görülür. Yıkımlanmış bu hücrelerin sitoplazmaları içinde membran sınırları invaginasyonu aşırı derecede paralel amiloid fibrillerini içerdiği görülür.

Dalakta; amiloid fibrillerinin yoğun miktarda damar duvarlarında subintimal olarak yerleştiği, medial hücrelerin şişkin ve yıkımlanmış olduğu gözlenir. Ayrıca amiloid fibrillerinin lif iplikçikleri beyaz pulpanın çevresinde ışınsal olarak yayılır (Peperkamp ve ark., 1997).

1.10. Teşhis

Amiloidozisin klinik semptomları nonspesifik olup, amiloid birikimlerinin dokulardaki lokalizasyonu ile organlarda meydana getirdiği fonksiyonel bozukluk derecesine bağlı olduğu için amiloidozis nadir olarak ölüm öncesi tanımlanabilir. Bu nedenle teşhis için biyopsi ve nekropsiyi takiben histopatolojik incelemeler yapılır. İnsanlarda histopatolojik olarak kloakal biyopsiler veya subkutanöz yağ aspirasyonları incelenmektedir. Fakat bu uygulamanın kuşlarda uygun bir çözüm olup

olmadığı henüz bilinmemektedir. Herhangi bir vakada amiloid maddesinin biriktiği kan damar duvarlarının artan frajiletisinin sebep olduğu hafif hemorajilerin varlığı, ancak herhangi bir cerrahi müdahale yapılırsa dikkati çekebilir (Yood ve ark., 1983).

Genelde amiloid birikimini tespit etmek için doku kesitlerine Congo red özel boya uygulamasına (Landman ve ark., 1994; Stokes, 1976) ek olarak daha ileri sınıflandırma için farklı amiloid proteinlerine karşı spesifik anti-serumların kullanıldığı immunohistokiyasal tekniklerden yararlanılarak (Landman ve ark., 1998b; Sevimli ve Mısırlıoğlu, 2004) ilgili amiloidin kimyasal tipi belirlenebilir.

1.11. Korunma

Serumdaki SAA ve sekonder amiloid birikimlerinden elde edilen protein AA arasında prekürsör ürün ilişkisi göz önünde tutulduğunda prekürsör protein azalması şimdilik amiloid oluşumunu önlemek için en iyi yoldur. Kanatlılar ve diğer türlerde yangısal hastalıkların eşlik ettiği kronik bakteriyel enfeksiyonlar akut faz proteini artırıcı özelliğe sahiptir. Aksine viral enfeksiyonların akut faz proteinleri üzerine daha az belirgin etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Putto ve ark., 1986). Eğer enfeksiyon önlenemezse teşhis ve bakteriyolojik analizlerden sonra antibiyotikler ve cerrahi girişimlerle (tümör gibi) uygun tedavi SAA'yı en düşük taban değere çekmede yardımcı olabilir. Devam eden stres kafes kuşlarında amiloidozisin gelişiminden sorumlu olabilir. Örneğin; fiziksel stresin SAA plazma seviyesini anlamlı derecede artırdığı bildirilmiştir (Alsemgeest ve ark., 1995). Bu yüzden hem stresi önleme, hem de hijyenik koşulları sağlama reaktif amiloidi önlemek için faydalı olur. Uyumlu türlerin aynı barınakta bulundurulması, kuşların barınak gereksinimlerinin yeterince uygun olması, barınakta fazla hayvanın bulundurulmaması önerilmektedir (Landman ve ark., 1998b).

1.12. Tedavi

AA amiloidozis teşhisi konduktan sonra hastalığın gelişimine neden olan ve altta yatan nedenler bulunarak, bunların gerekli olan tedavisi gerek cerrahi girişimler gerekse de yangısal hastalıklarda antibiyotik tedavisi yapılarak hastalık durdurulabilir. Bu ise hayatı tehdit eden organ hasarı olmadan önce mümkün oldukça en kısa sürede yapılmalıdır (Ksilevsky ve ark., 1995). Günümüzde amiloid birikimlerini ortadan kaldıran bir tedavi olası değildir. En iyi seçenek varlığını sürdüren yangısal aktiviteyi ve daha ilerleyen fibrilogenezisi durdurmaktır. Devamlı bir akut faz reaksiyonunun yokluğunda amiloid birikimleri bazı vakalarda devamlılığını sürdürmesine rağmen insanlarda gösterildiği gibi SAP izotop çalışmaları kullanılarak amiloid birikimleri yavaş bir hızla gerileyebilir (Hawkins ve ark., 1993).

Klinik mikrobiyolojide antibiyotik dirençliliğinin en fazla gözlendiği mikroorganizmaların başında Enterokoklar gelmektedir. Bazı vakalarda enterokok suşları çoğul dirençliliği gösterdiğinden başka bir tedavi olasılığı kalmamaktadır. Enterokok suşları intrinsik olarak; ampisilin, sefalosporin gibi β laktamlara, düşük konsantrasyondaki klindamisin florokinonlar, trimethoprime ve amino glikozitlere dirençlidirler (Çetinkaya ve ark., 2000; Mundy ve ark., 2000). Yüksek konsantrasyondaki aminoglikozidler, kloramfenikol, fusidik asit, eritromisin ve nitrofurantoine karşı da kazanılmış bir dirence sahiptir (Malathum ve Murray, 1999). Enterokoklar antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar olduğundan ölüm oranı da yüksektir (Schouten ve ark., 1999). Bu antibiyotiklere dirençli enterokok suşlarından ileri gelen ciddi enfeksiyonlarda başvurulacak son tedavi seçeneği vankomisindir. Fakat enterokokların vankomisine karşı dirençliliği gittikçe artmış ve antimikrobiyal tedaviye sonuç vermediği ve bu nedenle de ölüm oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Malathum ve Murray., 1999).

Enterokoklar üzerinde zayıf etkiye sahip olan antibiyotik uygulamasının translokasyonu uyararak enterokokal süperenfeksiyona yol açtığı deneysel hayvan modelleri ile belirlenmiştir (Wells ve ark., 1988).

Eklemlerde görülen hastalıklar tavuk yetiştiricilerinin en önemli problemlerinden biridir. Artritis ile seyreden hastalıklar tüm hayvanlarda olduğu gibi tavuklarda da ekonomik kayıplara ve verim düşüklüğüne sebep olmaktadır. Günümüze kadar yapılan gerek deneysel ve gerekse de saha çalışmaları yetersiz olup, bu çalışmalarda artritislerin önemli sebeplerinden birinin de Enterokoklar olduğu belirlenmiştir (Calnek ve ark., 1991; Landman ve ark.; 1994). Son yıllarda *E. faecalis'*in gerek spontan gerekse de deneysel çalışmalarla artritis ve amiloid artropatiye neden olduğu açığa çıkarılmış olup patogenezisi üzerine az sayıda çalışma yapılmıştır (Landman ve ark.; 1994, 1997, 1998a; Peperkamp ve ark., 1997). Ülkemizde ise tavuklardan izole edilen çeşitli enterokok suşlarının artropati oluşturmasına ilişkin sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (Sevimli ve Mısırlıoğlu., 2002; Çiftçi, 2004). Özellikle enterokoklarla amiloid artropati ve artritis ilişkisi son yıllarda önem kazanmaktadır.

Yapılan bu çalışma ile Türkiye'de tavuk orijinli *Enterococcus faecalis* suşlarının amiloid artropati ve artritis oluşturma yetenekleri ile bunların patolojik bulguları ayrıntılı olarak, gerek ışık mikroskobik ve gerekse elektron mikroskobik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları

Çalışma, 5 haftalık ISA Brown ırkı kahverengi yumurtacı tavuklarda yapıldı. Çalışmada kullanılmak üzere ticari bir tavuk çiftliğinden 5 haftalık 45 adet tavuk temin edildi. Bir haftalık aklimatizasyon süresi sonunda hayvanlar 20'şer adet tavuktan oluşan iki gruba ayrıldı. Beş adet tavuk kontrol grubu olarak tutuldu.

2.2. Suşun Temin Edilmesi

Tavuklarda deneysel amiloid artropati oluşturmak için Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kültür koleksiyonunda bulunan; dışkıdan izole edilen *Enterococcus faecalis'*in EFTD–07 (*Enterococcus faecalis'*in dışkıdan izole edilen-07 suşu) suşu ile bir amiloid artropati vakasından izole edilen *Enterococcus faecalis'*in EFAA–01 (*Enterococcus faecalis'*in amiloid artropatiden izole edilen-01 suşu) suşu kullanıldı.

2.3. İnokulumun Hazırlanması

Suşların stok kültürlerinden kanlı Brain Heart Infusion (BHI) agara ekim yapılarak inkübasyona bırakıldı. Üreyen kolonilerden %10 serumlu BHI buyyona pasaj yapıldı ve 37 ^{0}C'de 24–48 saat bekletildi. İnkübasyondan sonra kültürler BHI buyyon ile McFarland neflometre standardına göre 10^{9} CFU/ml olacak şekilde ayarlandı.

2.4. Deneysel Enfeksiyonun Oluşturulması

Çalışmada ticari bir tavuk çiftliğinden alınan 45 adet, 5 haftalık ISA Brown ırkı kahverengi yumurtacı tavuk, 1 haftalık aklimatizasyon süresi sonunda 20'şer

hayvandan oluşan iki gruba ayrıldı. Ayrıca 5 tavuk, sadece steril tuzlu su verilerek kontrol amacı ile kullanıldı.

Altı haftalık kahverengi yumurtacı tavuklardan oluşturulacak I. gruba *Enterococcus faecalis*'in EFAA-01 suşu, II. gruba ise *Enterococcus faecalis'*in EFTD-07 suşlarının % 10 serumlu Brain Heart Infusion (BHI) buyyondaki kültürlerinden intravenöz (v.ulnaris) yolla 0,1 ml., 10^9 CFU dozda, inokulasyon yapıldı. Kontrol grubuna ise sadece steril tuzlu su (% 0,10'luk NaCl) verildi (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar ve dozlara göre hayvan sayısı

Gruplar	Hayvan Sayısı	Yaş	Suş	Doz
I. (EFAA-01)	20	6 haftalık	EFAA–01	0,1 ml, 10^9 CFU
II. (EFTD-07)	20	6 haftalık	EFTD–07	0,1 ml,10^9 CFU
Kontrol	5	6 haftalık	NaCl	0,1 ml

2.5. Deney Düzeni

İnokulasyondan sonra tavuklar 10 hafta süreyle gözlem altında tutuldu. Bu süre içerisinde I. grup hayvanlardan ikisi, II. grup hayvanlardan üçü kanibalismus nedeniyle öldü. Gözlem süresi içinde ölen ve gözlem süresi sonrasında servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazileri gerçekleştirilen hayvanların nekropsileri yapıldı. Nekropsileri yapılan hayvanların çeşitli organlarına lugol solüsyonu damlatılarak amiloid birikimine bağlı renk değişikliği incelendi (Culling ve ark., 1985).

2.6. Histopatolojik İnceleme İçin Doku Kesitlerinin Hazırlanması

İnokulasyondan sonra 10 hafta süreyle gözlem altında tutulan; gerek gözlem süresi içinde ölen, gerekse de gözlem süresi sonunda nekropsileri yapılan tavuklardan

eklemler, karaciğer, dalak, böbrek, kalp, akciğer, jejenum, duodenum, ileum, pankreas, sekum, bezli mide, kaslı mide, beyin, beyincik'ten doku örnekleri alındı. Örnekler %'10'luk tamponlu formalin solusyonunda tespit edilip 24 saat sonra tirimlendi. Eklem örnekleri % 36,8 formik asit ve % 6,8'lik sodyum formiatta dekalsifiye edildi. Tespit edilen doku örnekleri akarsuyun altında bir gün boyunca yıkandıktan sonra alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek, parafinde bloklandı. Her bloktan LEICA RM2125RT mikrotom ile 5–6 mikron kalınlığında 4 adet kesit alındı. Bu kesitlerin iki tanesi Hematoksilen–Eosin (HE), iki tanesi özel boyalarda kullanılmak üzere ayrıldı. Seçilmiş olan bazı kesitlere Congo-red özel boyaması yapıldı (Culling ve ark., 1985; Presnell ve Schreibman., 1997). Tüm preparatlar LEICA DM4000B ışık mikroskobunda incelendi. Yapılan Hematoksilen- Eosin ve Congo-red özel boyamasında lezyonların şiddetine göre (-) bulgu yok, (+) zayıf, (++) orta, (+++) şiddetli arasında değerlendirmeler yapıldı. Mikroskobik resimler dijital fotoğraf makinası LEICA DFC280 ile çekildi.

2.7. Elektron Mikroskobik İnceleme İçin Doku Kesitlerinin Hazırlanması

Elektron mikroskop incelenmesi için eklemler, karaciğer, dalak ve böbrek'ten her biri 1 mm^3'lük boyutlarda örnekler alınarak, Karnovsky's fiksatifinde (% 2,5 gluteraldehit ve % 2 paraformaldehitde, 0,1 M cacodylat taponunda, pH 7,3) fikse edilerek, % 2'lik Osmium tetroksitle postfiksasyonu yapıldı. Örnekler distile su ile yıkanarak, dereceli alkollerden ve propilen alkolden geçirilerek dehidre edildi. Apoksi resin gömme materyaline gömülerek bloklanan kesitlerden alınacak 1 mikronluk yarı ince kesitlere toluidin blue boyama yöntemi uygulanarak, kesitlerde istenilen bölgenin işaretlenmesi yapıldıktan sonra 40-50 nm'lik kalığında çok ince kesitler alındı. Bu kesitlere uranil asetat ve kurşun sitrat boyaları uygulandı (Bozzola ve Russell., 1998). JEOL JEM 1200 EX elektron mikroskobuyla incelendi.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

3.1.1. I. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFAA–01 suşu ile enfekte)

Etken verilmesinden 2 gün sonra; hayvanların halsiz ve durgun oldukları, gözlerini kapattığı, yem yeme ve su alınımlarının azaldığı, kanat teleklerinin düştüğü, birbirlerine sokulmaya çalıştıkları gözlendi (Şekil 1a). Bir hafta sonra ise; hayvanların yürümede ve ayakta durmada zorluk çektikleri (Şekil 2a, b), birbirlerini ezdiği ve dolayısıyla da yem yeme ve su içmede zorluk çektikleri, ayrıca kanatlarını kullanarak hareket etmeye çalıştıkları ve buna bağlı olarak da hayvanların şiddetli bir şekilde zayıfladıkları, büyümelerinin de yavaşladığı fark edildi (Tablo 3). Zamanla hayvanların ayakta duramadıkları, sürekli yattıkları ve tüylerinin dışkıyla bulaştığı gözlendi. Enjeksiyondan bir hafta sonra femoro-tibial ve tibio-metatarsal eklemlerin gruptaki 12 (12/18) hayvanda bilateral, 2 hayvanda ise (2/18) unilateral olarak oldukça şişkin olması (Şekil 1b, c) ve çok şiddetli bir şekilde topalladığın görülmesi en dikkat çekici klinik bulguydu. Ayrıca hayvanların gaitası yeşilimtrak sarı renkte ve sulu kıvamdaydı. Bu gruptaki hayvanların iki tanesi kanibalismus sonucu çalışmadan çıkarıldı. Giderek artan klinik bulgular gösteren hayvanlar on hafta süreyle gözlem altında tutulduktan sonra servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazileri gerçekleştirilerek nekropsileri yapıldı.

3.1.2. II. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFTD–07 suşu ile enfekte)

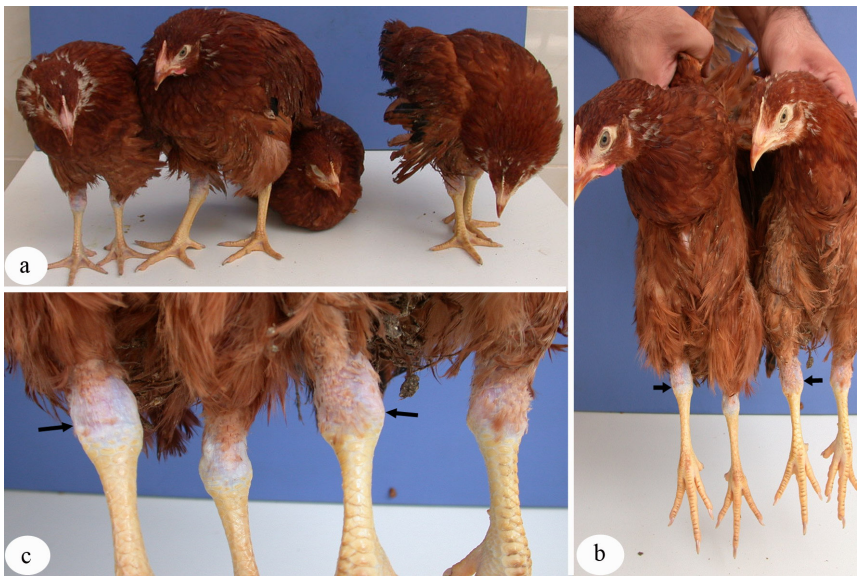
Birinci gruptaki hayvanlarda gözlenenlerden çok daha hafif olmak üzere; etken enjeksiyonundan bir hafta sonra hayvanlarda halsizlik, durgunluk, yem yeme ve su içmede azalma gibi klinik bulgular gözlendi (Şekil 2a, b). On gün sonra yürümede zorluk çektikleri, ayakta duramadıkları ve dolayısıyla yem yeme ve su içmede zorluk çektikleri, zayıfladıkları gözlendi. Gruptaki hayvanların 11'inde (11/17) I. gruptaki

hayvanlarda şekillenenden çok daha hafif olmak üzere eklemlerinin şiştiği (Şekil 2c) ve hayvanların topalladığı gözlendi. Bu gruptaki hayvanların üç tanesi kanibalismus sonucu çalışmadan çıkarıldı. Klinik bulgularda önemli sayılabilecek pek fazla lezyon göstermeyen hayvanlar, on hafta süreyle gözlem altında tutuldu ve servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazileri gerçekleştirilerek nekropsileri yapıldı.

Tablo 3. I. Grup, II. Grup ve Kontrol grubundaki hayvanlarda İnokulasyondan sonraki ağırlık artışı (gr.)

Hayvan No	I.Grup	II. Grup	Kontrol Grubu
1	0, 268	0, 425	0, 457
2	0,271	0,436	0,446
3	0,261	0,429	0,443
4	0,275	0,446	0,457
5	0,268	0,418	0,461
6	0,379	0,407	
7	0,289	0,411	
8	0,386	0,418	
9	0,311	0,407	
10	0,304	0,418	
11	0,289	0,411	
12	0,268	0,396	
13	#	0,421	
14	0,400	0,418	
15	0,421	0,425	
16	0,304	0, 411	
17	0,400	0,404	
18	0, 304	#	
19	0,286	#	
20	#	#	

Değerlendirilemedi.



Şekil 1. I. grup hayvanlarda:
a) Gözlerde kapanma, teleklerini düşürme ve ayakta duramama (Olgu No. 1, 2, 3, 4).
b, c) Tibio-metatarsal eklemde unilateral şişlik (Olgu No. 9, 14)



Şekil 2.
a) I. grup hayvanların ayakta duramaması ve yürümede zorluk çekmesi (ince ok), (Olgu No. 1, 2, 3, 4), II. grup hayvanlarda daha hafif klinik görünüm (kalın ok), (Olgu No. 9, 14).
b) I. grup hayvanlarda şiddetli kilo kaybı (ince ok) (Olgu No. 3), II. grup hayvanlarda daha az kilo kaybı (kalın ok) (Olgu No. 9).
c) I. grup hayvanlarda eklemlerde şiddetli şişlik (kalın ok), (Olgu No. 3), II. grup hayvanlarda belli belirsiz bir şişlik (ince ok) (Olgu No. 7).

3.2.Makroskobik Bulgular

3.2.1. I. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFAA–01 suşu ile enfekte)

Hayvanların besi durumları oldukça kötü olup tamamı kaşektikti. Kan koyu kırmızı renkte ve iyi pıhtılaşıyordu.

Eklemler: On iki (12/18) olgunun femoro-tibial, tibio-metatarsal eklemlerinde bilateral (Şekil 3a, b), 2 olguda (2/18) unilateral (Şekil 4a, b) ve kalça ekleminde ise 9 olguda (9/18) unilateral, 2'sinde (2/18) bilateral kalınlaşma (Şekil 5) ve genişlemeler gözlendi. Beş olguda (1., 2., 3., 4. ve 5.) artt. digitorum da etkilenmişti. Femoro-tibial ve tibio-metatarsal eklemlere yapılan kesitlerde ekleme ait capsula articularis'in çevrelediği eklem boşluğu ve eklem kapsülünün (sinovial girinti) çıkmazlarının portakal renkli amiloid maddesiyle tamamen dolu olduğu (Şekil 6a, b, c, d), eklem içi bağların da (ligamentum transversum genus, ligamentum cruciatum anterius, ligamentum cruciatum posterius, ligamentum meniscofemorale anterius ve ligamentum meniscofemorale posterius) portakal renkli amiloid maddesinin birikimiyle kalınlaştığı gözlendi. Ayrıca femoro-tibial eklemin yapısına katılan femur ve tibia'nın kondilus lateralis ve kondilus medialis'lerinin yüzeyi portakal renkli proteinöz materyal ile kaplanmıştı (Şekil 7a, b). Eklemi çevreleyen kapsül de (periartiküler kapsül) tamamen portakal renkli amiliod maddesi ile yıkıma uğramıştı (Şekil 8). Eklem kapsülünün dışında yer alan eklem dışı bağlar da; (lig. patellae, retinaculum patellare mediale, retinaculum patellare laterale, lig. collaterale tibiale, lig. collaterale fibulare, lig. popliteum obliquum ve lig. popliteum) portakal renkli amiloid maddesiyle doldurulmuştu. Musculus quadriceps femoris'in tendonu ve distal uçları portakal renkli amiloid maddesiyle doluydu.

On bir olgunun 9'unda bilateral, 2'sinde unilateral olarak art. sacroiliaca, cavum articulare ve capsula articulare portakal renkli amiloid maddesiyle doluydu.

Etkilenen bu eklemlerin kıkırdak yüzeyinin amiloid maddesiyle kaplı olduğu ve eklemlerin yüzeylerinin yıkımlandığı, özelliklede 1, 2, 3, 4, 5 no'lu olgularda bu yıkımlanmanın oldukça derinlere indiği gözlendi (Şekil 9).

Karaciğer: Gevrek kıvamda, kahverengimsi bronz renkte kenarları kütleşmiş ve kesitinden kan sızmaktaydı. Ayrıca 11 olguda subkapsüler 2 olguda ise çizgisel kanamalar gözlendi. Üç olguda (7., 8. ve 14.) karaciğerin pariyetal yüzeyinde 1-2 mm. büyüklüğünde beyaz renkte odaklar gözlendi. On altı no'lu olgunun karaciğerinde visseral ve pariyetal yüzeyinde ekimotik kanama alanları ve 0,5–1 cm. çapında sarımtırak renkte birkaç odak dikkati çekti (Şekil 10a). Dokulardaki amiloidin varlığı lugol solüsyonu dökülerek incelendi. Üç no'lu olgunun karaciğerinin kesit yüzeyine lugol solusyonu döküldü. Yapılan bu işlemden sonra karaciğerin kesit yüzeyinin koyu kahverengine dönüştüğü gözlendi (Şekil 10b).

Dalak: Oldukça şişkin ve mermer görünümde, kesit yüzeyleri ise oldukça nemli ve solgun renkteydi (Şekil 11a). Üç no'lu olguda dalak oldukça şişkin olmakla beraber, dalak yüzeyinde yer yer pembemsi renkte yer yer de kanamalı 1x 0,5 cm çapında tek bir odak gözlendi. Dalağa yapılan kesitte bu bölgenin oldukça solgun pembe renkte ve kesit yüzeyinin ise nemli olduğu gözlendi (Şekil 11b, c).

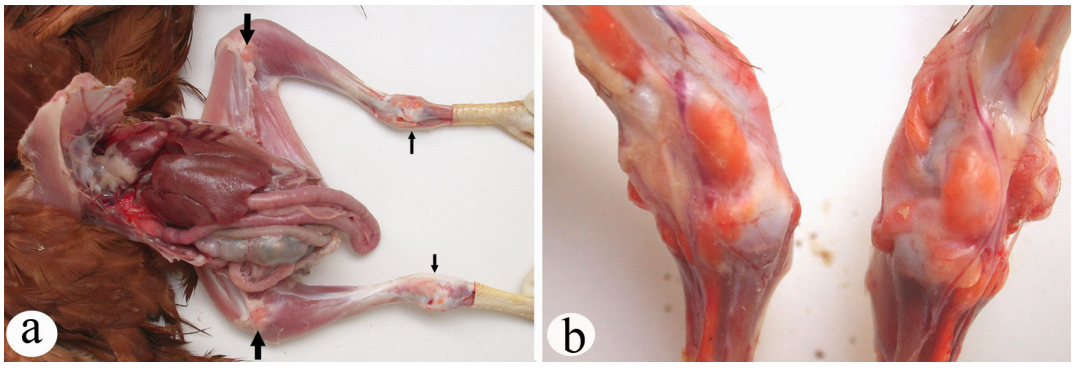
Böbrekler: Şişkin, solgun renkte, gevrek kıvamda ve subkapsüler damarlarının dolgun olduğu fark edildi (Şekil 12). Kesit yüzleri ise ödemli ve konjesyonlu görünümdeydi.

Kalp: Dört no'lu olguda kalbin yüzeyinde myokardiumda sulcus interventricularis'e yerleşmiş kanama alanı dikkati çekti (Şekil 13a). Üç ve 7 no'lu olgularda myokardiumdan taşkınlık göstermeyen submilier odaklar fark edildi. Aynı zamanda bu hayvanlarda perikardiyal sıvının da artığı gözlendi Dört olguda (7., 8., 10. ve 16.) ise birkaç mm. çapında kanama alanları dikkati çekti (Şekil 13b).

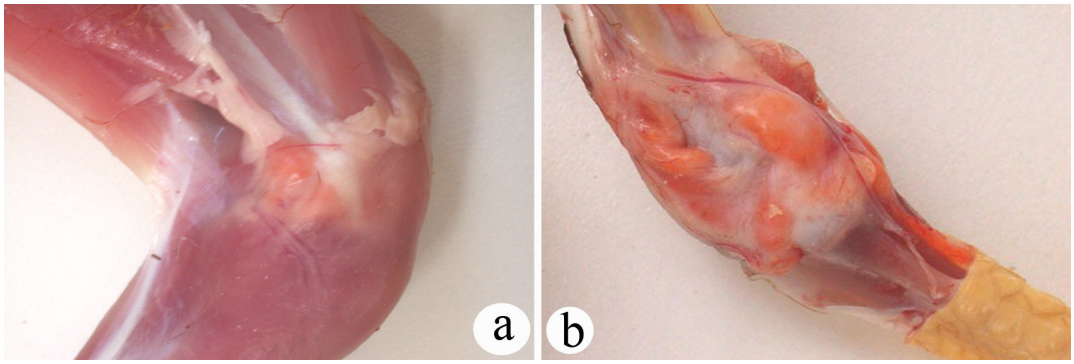
Bezli mide: Serozal damarlar dolgun görünümdeydi.

Bağırsak: Tüm bağırsak bölümlerinin serozal damarları dolgun, lümenlerinde sarımtırak renkte içerik mevcuttu. Dokuz olguda bağırsak seroza yüzeyinde fokal kanama alanlarına rastlandı (Şekil 14). Dört olguda (1., 2., 3. ve 4.) seroza yüzeyinde peteşiyal tarzda kanama alanları gözlendi.

Diğer organlarda önemli bir makroskobik bulgu saptanamadı.



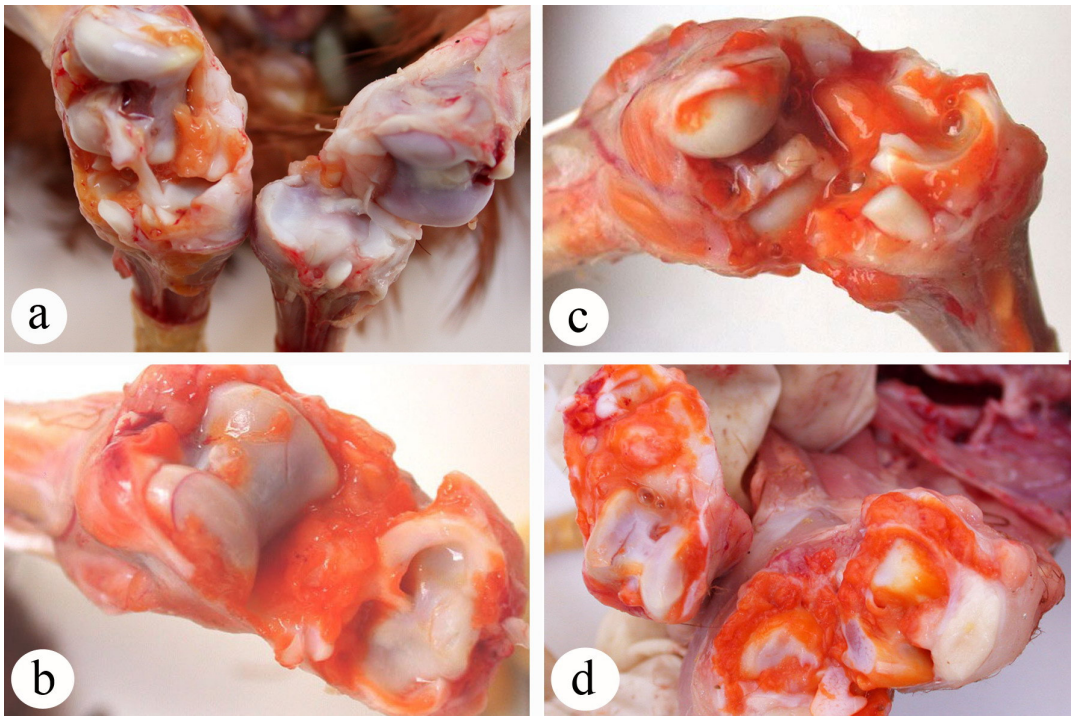
Şekil 3. I. grup hayvanlarda:
a) Femoro-tibial (kalın ok), tibio-metatarsal (ince ok) eklemde bilateral kalınlaşma (Olgu No. 5).
b) Tibio-metatarsal eklemde bilateral kalınlaşma (Olgu No.5).



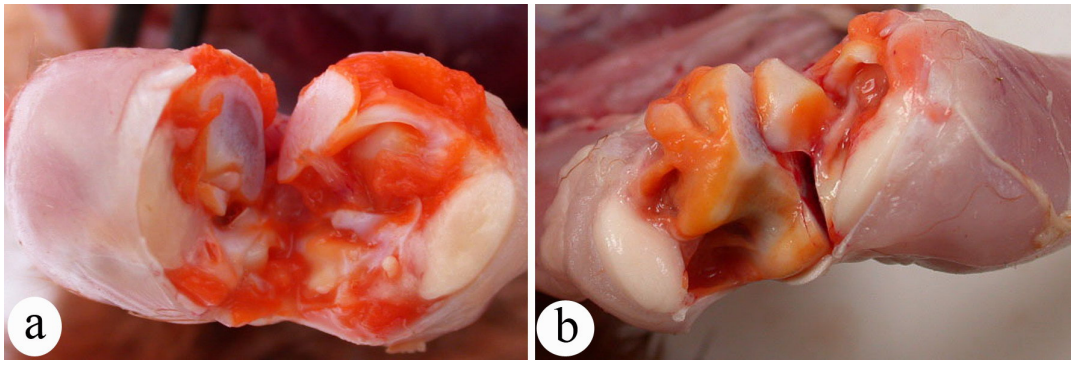
Şekil 4. I. grup hayvanlarda:
a) Femoro-tibial eklemde unilateral kalınlaşma (Olgu No.9).
b) Tibio-metatarsal eklemde unilateral kalınlaşma (Olgu No.9).



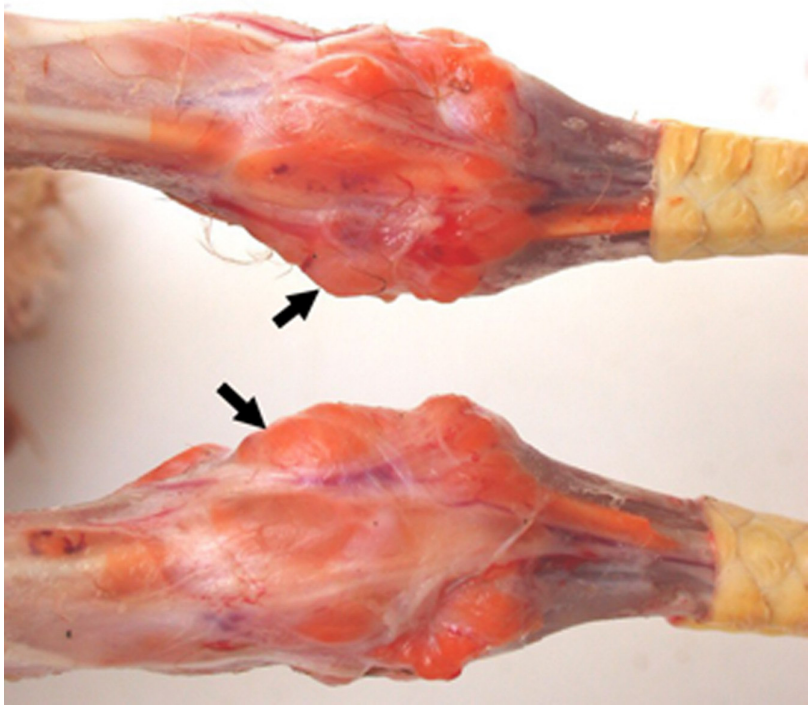
Şekil 5. I. grup hayvanlarda; kalça ekleminde unilateral kalınlaşma (Olgu No.11).



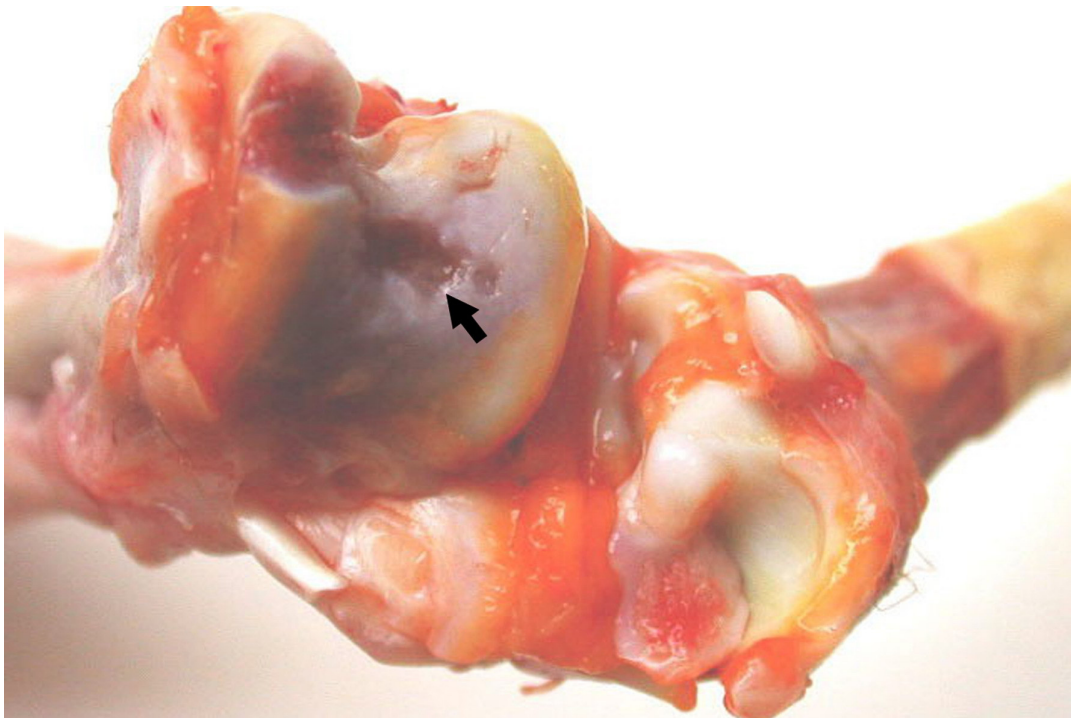
Şekil 6. I grup hayvanlarda:
a, b) Tibio-metatarsal (Olgu No.3, 4).
c, d) Tibio-metatarsal, femoro-tibial eklemlerde capsula articularis'in eklem boşluğu ve eklem kapsülünün çıkmazlarında portakal renkli amiloid birikimi (Olgu No.3, 4).



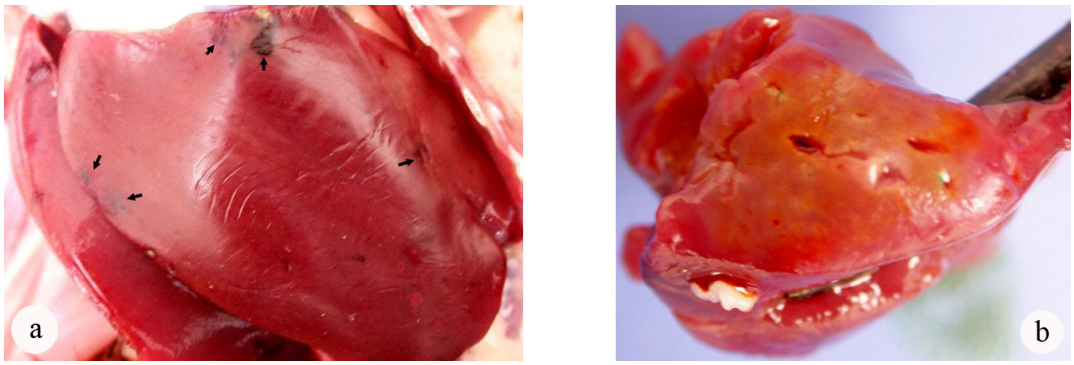
Şekil 7. I. grup hayvanlarda:
a, b). Femur ve tibia'nın condylus lateralis ve condylus medialis'lerinin yüzeyinde amiloid birikimi (Olgu No. 4, 5).



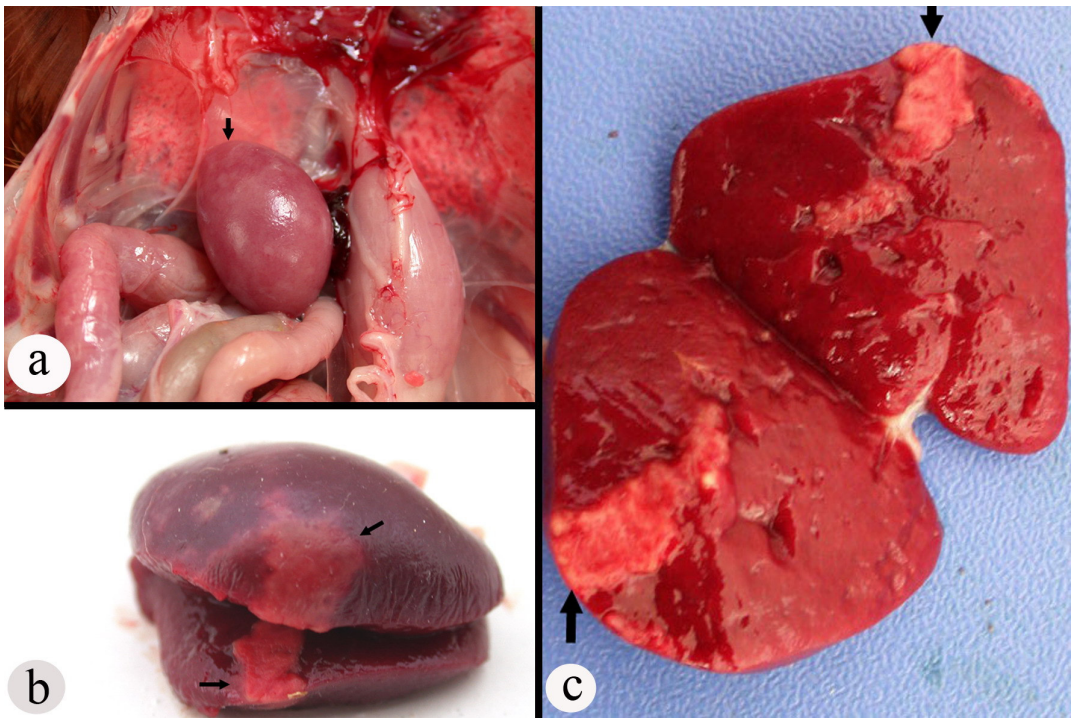
Şekil 8. I. grup hayvanlarda; periartiküler kapsülde portakal renkli amiloid birikimi (oklar) (Olgu No.5).



Şekil 9. I. grup hayvanda amiloid birikimine bağlı eklem yüzeyindeki yıkımlanma (ok) (Olgu No. 3).



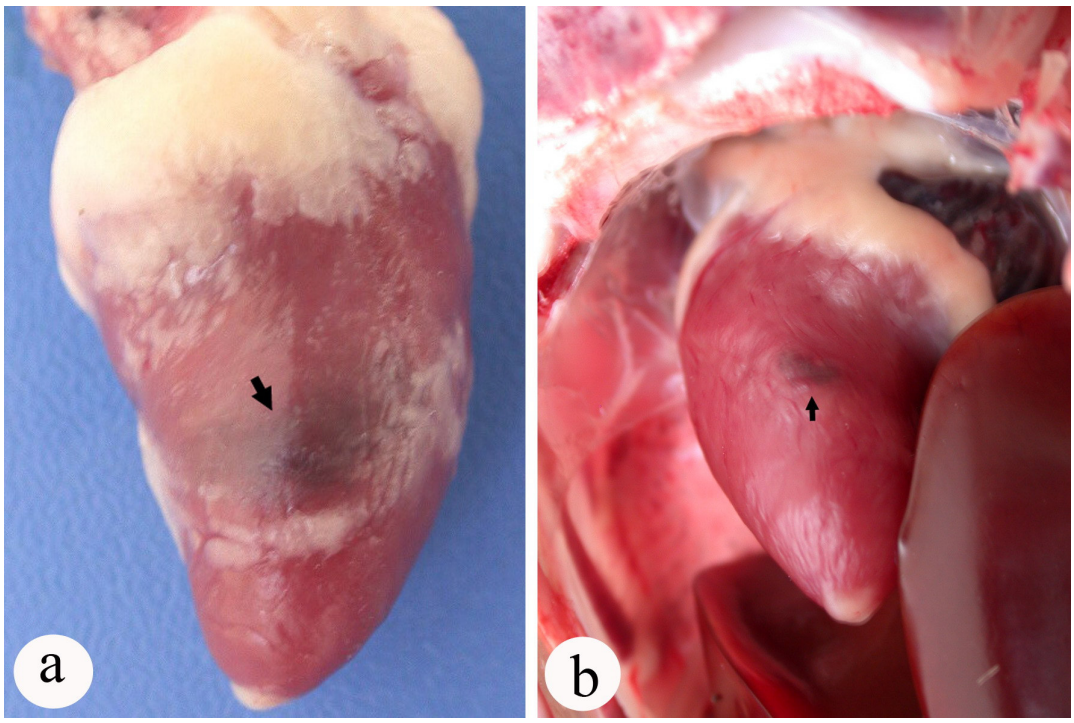
Şekil 10. I. grup hayvanda:
a) Karaciğerde kanama ve sarımtırak renkte odaklar (oklar) (Olgu No. 16).
b) Karaciğerde lugol solüsyonu dökülmesiyle oluşan renk değişikliği (Olgu No. 3).



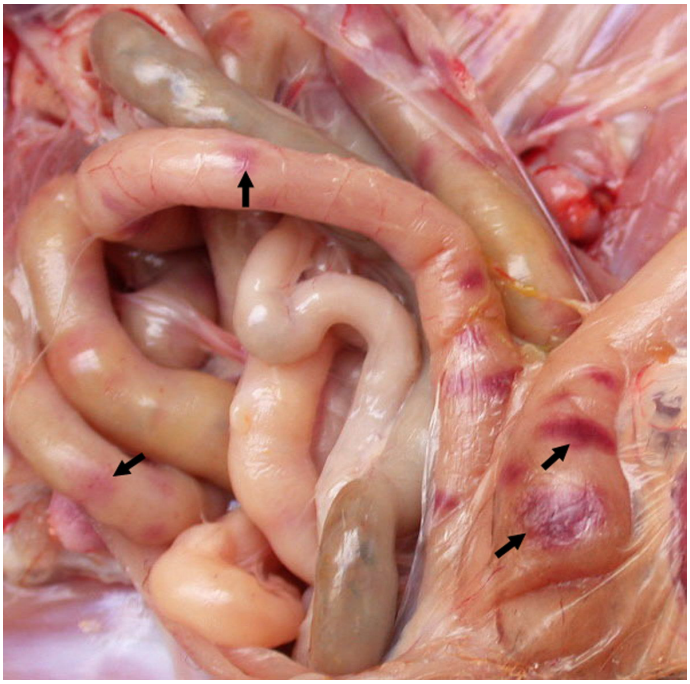
Şekil 11. I. grup hayvanlarda:
a) Dalak şişkin ve mermer görünümde (ok) (Olgu No.1).
b, c) Dalak yüzeyinde kanamalı, kesit yüzeyi solgun pembe renkli ve ödemli fokal odak (oklar) (Olgu No. 3).



Şekil 12. I. grup hayvanlarda; böbrekte şişkin ve solgun görünüm (Olgu No.9).



Şekil 13. I. grup hayvanlarda:
a) Kalpte myokardiumda sulcus interventricularis'e yerleşmiş kanama alanı (kalın ok) (Olgu No. 4).
b) Kalpte birkaç mm çapında kanama alanı (ince ok) (Olgu No. 7).



Şekil 14. I. grup hayvanlarda; bağırsakta seroza yüzeyinde fokal kanama alanları (oklar) (Olgu No. 7).

3.2.1. II. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFTD–07 suşu ile enfekte)

Hayvanların besi durumları iyiydi. Kan koyu kırmızı renkte olup iyi pıhtılaşıyordu.

Eklemler: On bir olguda femoro-tibial, tibio-metatarsal eklemlerinde bilateral kalınlaşma ve genişlemeler gözlendi. Eklemlere yapılan kesitlerde eklem boşluğunda (sinovial boşluğun) az miktarda berrak renkte sıvının olduğu gözlendi. Buna karşın amiloid birikimine rastlanmadı (Şekil 15a, b).

Karaciğer: Kahveden-kırmızıya değişen renkte, kenarları kütleşmiş ve kesitinden kan sızmaktaydı. İki olguda (8. ve 10.) karaciğerde toplu iğne başı büyüklüğünde beyaz renkte odaklar mevcuttu (Şekil 16a).

Dalak: Oldukça şişkin, koyu kırmızı renkte, (Şekil 16b) yumuşak kıvamda ve kesit yüzeylerinin nemli olduğu gözlendi.

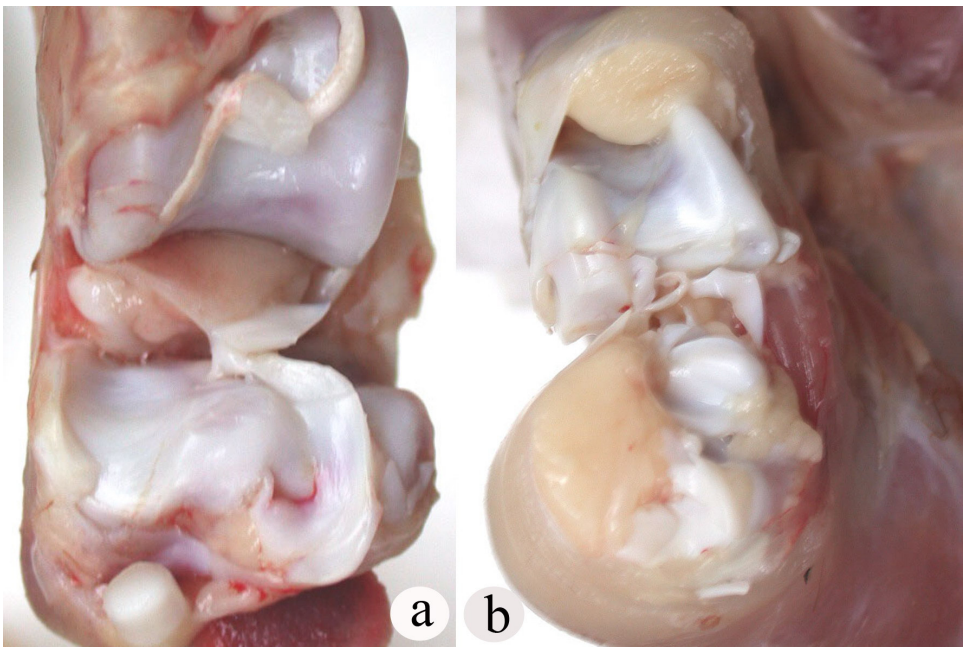
Böbrekler: Koyu kırmızı renkte ve subkapsüler damarlarının oldukça dolgun olduğu gözlendi. Kesit yüzleri ise ödemli ve hiperemikti (Şekil 16c).

Kalp: Üç olguda (8., 10. ve 11.) endokartta peteşiyal tarzda kanama alanları gözlendi.

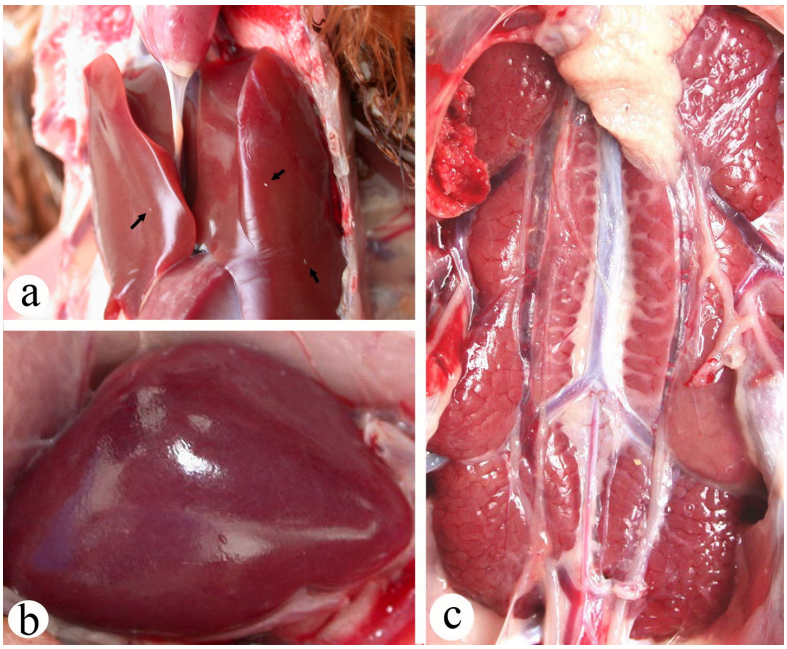
Bezli mide: Serozal damarlar dolgun görünümdeydi.

Bağırsaklar: Tüm bağırsak bölümlerinin serozal damarları dolgun, lümenlerinde sarımtırak renkte içerik mevcuttu.

Diğer organlarda önemli bir makroskobik bulguya rastlanmadı.



Şekil 15. II. grup hayvanlarda:
a) Tibio- metatarsal,
b) Femoro-tibial eklem yüzeylerinde amiloid birikimine rastlanmaması (Olgu No.10).



Şekil 16. II. grup hayvanlarda:
a) Karaciğer yüzeyinde toplu iğne başı büyüklüğünde beyaz odaklar (oklar) (Olgu No.10).
b) Dalak şişkin ve koyu kırmızı renkte (Olgu No.2).
c) Böbrek koyu kırmızı renkte (Olgu No.2).

3. 3. Mikroskobik Bulgular

3. 3. 1. I. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFAA–01 suşu ile enfekte)

Eklemler: Femoro-tibial, tibio-metatarsal ve kalça eklemlerinin sinovial membran villuslarında hipertrofi ve artiküler kıkırdakta da yer yer yıkımlanmalar fark edildi. Hipertrofik sinovial villuslarda (Şekil 17a, b), eklem çıkmazlarında, eklem kapsülasında, bitişik tendo kılıflarında yoğun miktarda diffuz dağılım gösteren homojen amorf, eozinofilik renkte amiloid birikimi gözlendi. Eklemlerin dıştaki bağ doku tabakasının amiloid birikimi ile kalınlaştığı fark edildi. Damar duvarları ile bunları çevreleyen matrikste (Şekil 18a, b) ve kondrositlerin bulunduğu matriksde (Şekil 19a, b, c, d) de amiloid birikimi gözlendi. Ayrıca bu bölgedeki ligamentler ve kas hücreleri arasında da amiloid birikimi gözlendi (Tablo 4). Yapılan Congo red özel boyama metodu ile biriken bu amiloidin turuncu-pembeden kırmızıya değişen renkte olduğu (Şekil 20a, b, c, d) ve polarize ışık mikroskobunda bu maddenin yeşil yansıma verdiği (Şekil 21a, b, c; 22a, b; 23a, b) dikkati çekti.

Ayrıca amiloid birikiminin yanı sıra sinovial boşlukta ve artiküler çıkmazda heterofil lökosit, plazma hücresi ve serbest eritrositler gözlendi. Sinovial villuslarda ödemin yanı sıra, gerek sinovial villuslar ve gerekse de sinovial membranda, lenfosit, histiyosit, plazma hücresi ve heterofil lökosit infiltrasyonları gözlendi (Şekil 17a, b). Ayrıca kas hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ile birlikte yangı hücrelerinin çevre kas hücreleri arasına kadar yayılmış olduğu ve bu yangının tendolarda da devam ettiği fark edildi (Tablo 5).

Karaciğer: Bütün hayvanlarda damarlar oldukça hiperemikti. Sinüzoidler genişlemiş ve eritrositlerle dolu durumdaydı. Hepatositlerde çoğunlukla parankim dejenerasyonu ve Kupffer hücrelerinde hiperplazi gözlendi. On dört olguda disse aralıklarında homojen pembe renkli amiloid maddesinin birikmesiyle remark kordonlarının düzeninin bozulduğu ve dissosiye olduğu dikkati çekti (Şekil 24a, b; 25b). Ayrıca amiloid birikimlerine v. sentralis, portal vena ve arterlerin duvarında (Şekil 25a) ve glisson kapsülünün fibröz dokusunda da rastlandı (Tablo 4). Yapılan

Congo red özel boyamasında gerek disse aralıkları ve gerekse de glisson kapsülünün fibröz dokusu ile damarlar çevresinde birikmiş olan pembeden kırmızıya değişen renkte amiloid maddesi görüldü. Polarize ışık mikroskobu altında bu madenin yeşil renkte yansıma verdiği gözlendi.

On yedi olguda sinuzoidlerde, fokal odaklar halinde paranşimde, periportal alanlarda, v. sentralislerin ve portal damarların çevresinde az sayıda plazma hücresi, çok sayıda lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonları gözlendi (Şekil 26a). Aynı zamanda bu hayvanlarda damar lümenlerinde de lenfosit, histiyosit ve heterofil lökositlerin bulunduğu fark edildi (Tablo 5).

Beş olguda ise paranşimde, özellikle perivasküler yerleşim göstermiş çok sayıda eozinofil lökositler ile az sayıda histiyosit, lenfosit ve plazma hücrelerinin varlığı gözlendi (Şekil 26b).

Dalak: On dört olguda beyaz pulpanın ince retiküler ağı boyunca (Şekil 27a, b) ve damar duvarları (Şekil 28a, b; 29a, b, c) ile dalak kapsülasında (30a, b) yoğun miktarda amiloid birikimi dikkati çekti. Aynı zamanda 1., 2., 3., 4., 5., 14. ve 16. olgularda trabeküllerdeki damar duvarlarında da yoğun miktarda amiloid birikimi gözlenirken, diğer hayvanlarda daha hafifti (Tablo 4). Üç no'lu olgunun beyaz pulpasının yoğun amiloid birikimi nedeniyle yıkımlandığı ve keskin bir sınır halinde diğer bölgeden ayrıldığı dikkati çekti. Bu hayvanlarda beyaz pulpanın azaldığı, lenfoid folliküllerin lenfositlerden yoksunlaştığı, kırmızı pulpanın arttığı gözlendi. Sinuslarda heterofil lökosit, plazma hücresi ve az sayıda lenfosit hücre infiltrasyonları gözlendi (Tablo 5). İki (2. ve 3.) olguda gerek damar lümenlerinde trombozlar şeklinde ve gerekse paranşimde mavi bulut şeklinde yığınlar oluşturmuş bakteri kümelerine rastlandı (Şekil 31a, b, c, d).

Böbrek: Damarlar hiperemik görünüşteydi. On dört olguda tubul bazal membranlarında, intertubuler bölgede ve damar duvarlarında amiloid maddesinin biriktiği dikkati çekti (Tablo 4). Biriken bu amiloid maddesine bağlı olarak damar duvarı kalınlaşmıştı (Şekil 32a, b). Glomeruluslarda amiloid birikimi gözlenmedi. On

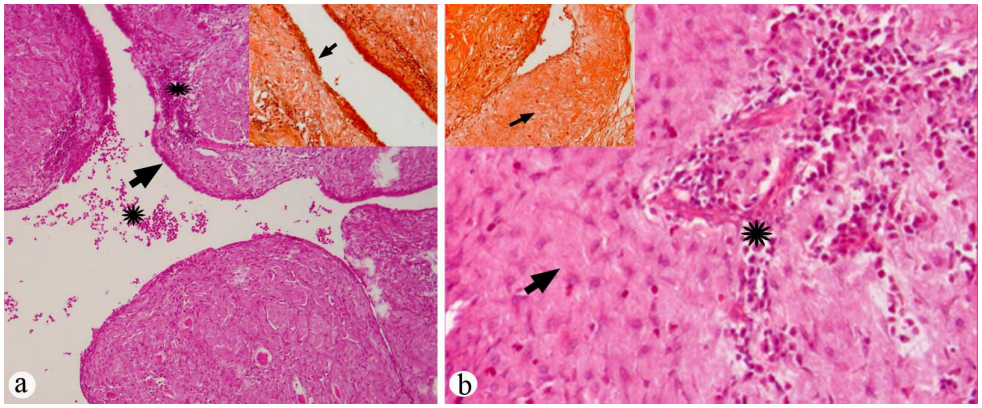
üç olguda (1., 2., 3., 4., 5., 6., 8., 11., 12., 14., 15., 16. ve 18.) intertubuler bölgede yoğun kanama alanları gözlendi. Tubul epitellerinde dejeneratif değişikliklerin yanı sıra bazı glomerulusların oldukça şişkin olduğu ve pariyetal yaprağının kalınlaştığı bazı glomerusların ise atrofik görünümde olduğu fark edildi. On iki olguda intertubuler bölgede fokal odaklar halinde çok sayıda lenfosit az sayıda da histiyosit ve tek tük heterofil lökositlerden oluşan hücre infiltrasyonları gözlendi (Şekil 33) (Tablo 5).

Bezli Mide: Propria mukozada ve serozadaki damarlar hiperemikti. On dört olguda damar duvarlarında (Şekil 34a, b; 35), bazal membran, mukozadaki fibroblastlara yakın yerleşimli ve bezlerin interstisyumunda (Şekil 36a, b). amiloid maddesi gözlendi (Tablo 4). Yapılan Congo red özel boyasında bu bölgenin kırmızı-pembe renkte boyandığı dikkati çekti. On altı olguda propria mukozada çok sayıda lenfosit ve az sayıda da histiyosit ile tek tük heterofil lökositlerin bulunduğu hücre infiltrasyonları gözlendi (Tablo 5). Bu hücrelerin 14 olguda (1., 2., 3., 4., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 14., 15., 16. ve 18.) bezler arasına girdiği fark edildi (Şekil 35). Üç olguda (14., 16. ve 18.) bezlerin bir kısmının kistik olduğu, ayrıca 6 olguda (1., 2., 3., 4., 11. ve 12.) ise lenfoid folliküllerde hiperplazi gözlendi.

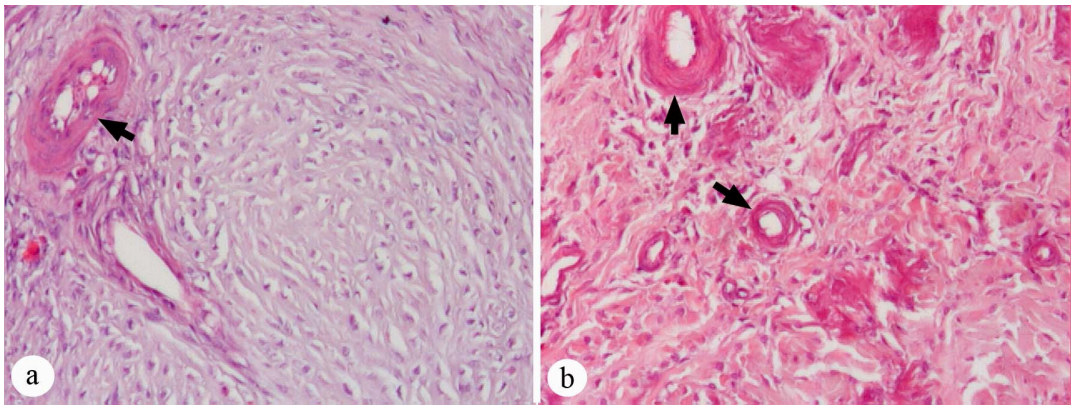
Bağırsaklar: Damarlar hiperemikti. Damar duvarlarında (Şekil 37a, b) ve propria mukozadaki fibroblastlara yakın amiloid madde birikimi gözlendi (Tablo 4). Yapılan Congo red özel boyasında bu bölgeler kırmızı pembe renkteydi. On dört olguda propria mukoza da lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonları gözlendi (Tablo 5). Benzer hücrelere submukoza ve fokal odaklar halinde tunika muskulariste de rastlandı.

Pankreas: Damarlar hiperemikti. Beş olguda damar duvarında pembe homojen renkli amiloid maddesi gözlendi (Tablo 4). Congo red özel boyasında bu bölgeler kırmızı pembe renkteydi (Şekil 38a, b). Üç olguda paranşimde fokal odaklar halinde lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu fark edildi (Şekil 39) (Tablo 5). Ayrıca benzer hücrelere bir olguda (5.) serozada, 2 olguda da (4. ve 6.) perivasküler olarak rastlandı.

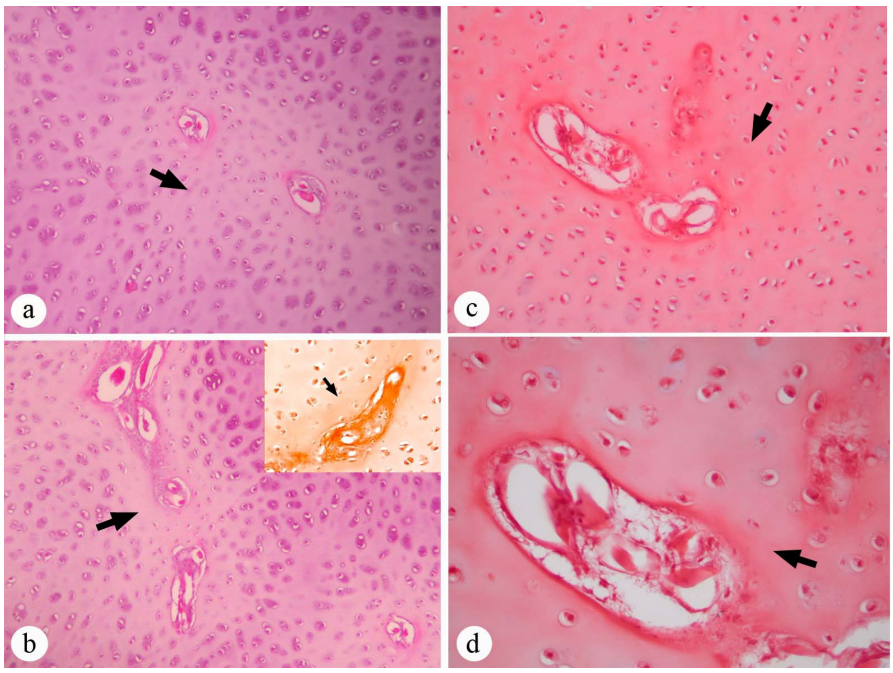
Kalp: Bazı olgularda kalp kası hücreleri arasında serbest eritrositler gözlendi. On bir olguda kas fibrilleri arasında lenfosit, histiyosit, plazma hücresi ve tek tük heterofil lökosit infiltrasyonlarına rastlandı (Şekil 40a) (Tablo 5). Dokuz olguda (1., 2., 3., 4., 7., 8., 10., 14. ve 16.) subepikardiyal yağ dokusunda (Şekil 40b), epikard yüzeyinde ve perikartda çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu mononüklear hücre infiltrasyonu gözlendi.



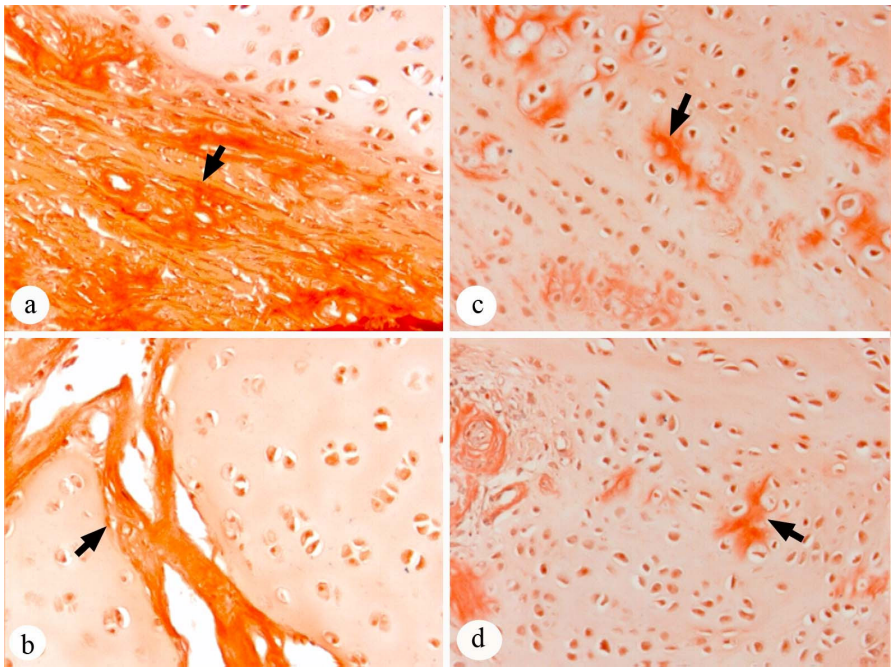
Şekil 17. I. grup hayvanlarda:
a) Sinovial membranda amiloid birikimi (kalın ok), sinovial villuslar ile sinovial boşlukta lenfosit, histiyosit ve plazma hücre infiltrasyonu (yıldızlar), HE, x 40. (üst köşede, -ince ok-, Congo red, x100).
b) Hipertrofik sinovial villuslarda amiloid birikimi (kalın ok) ile lenfosit, histiyosit ve plazma hücre infiltrasyonu (yıldız), HE, x200. (üst köşede, - ince ok -, Congo red, x100).



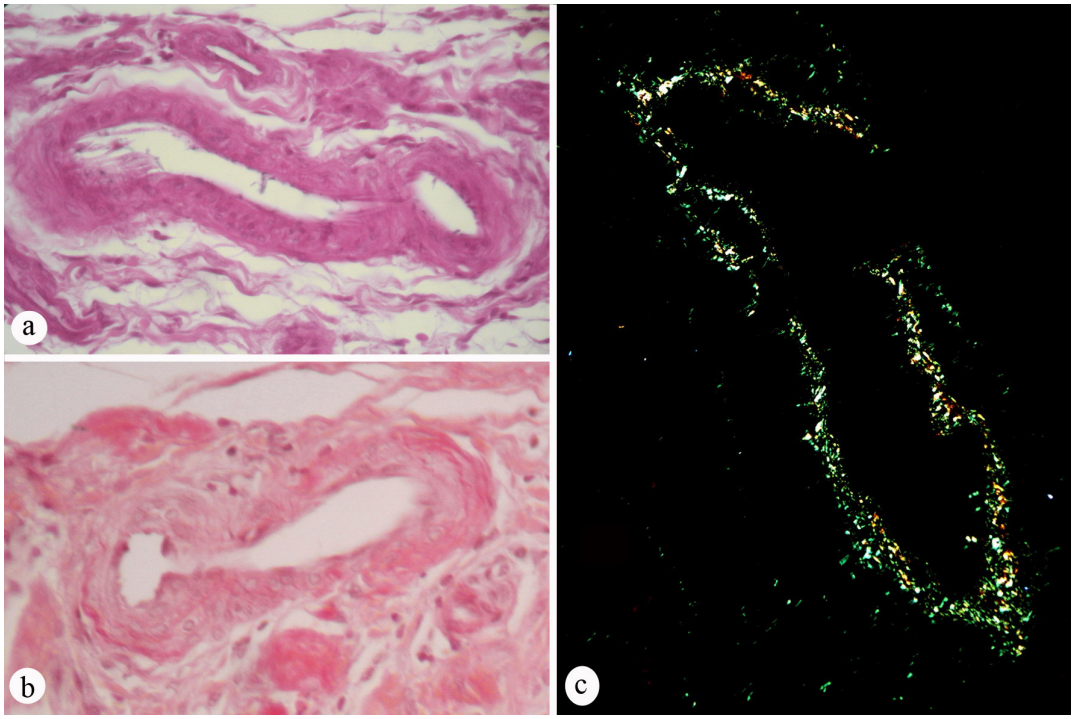
Şekil 18. I. grup hayvanlarda:
a, b) Damar duvarlarında amiloid birikimi, (0k), HE, x100.



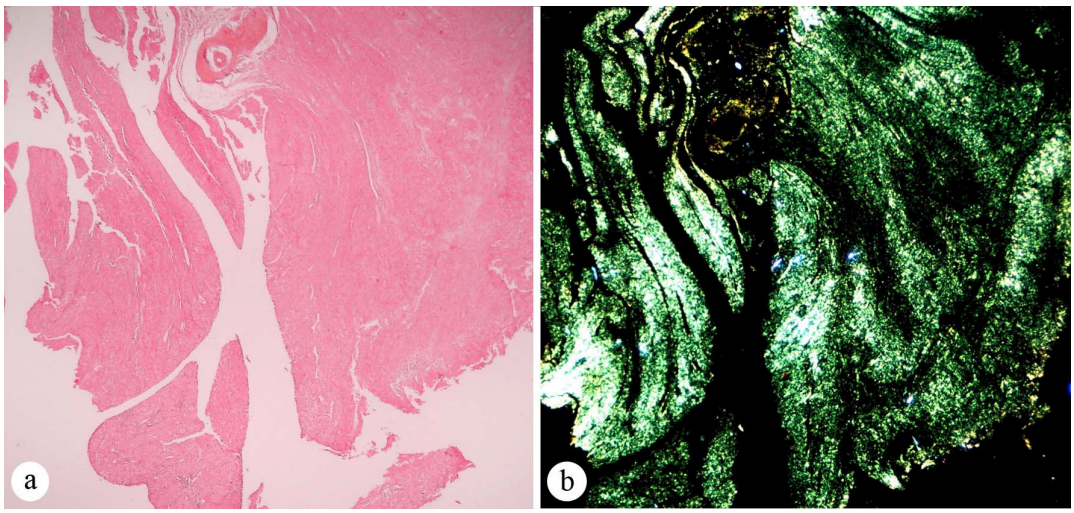
Şekil 19. I. grup hayvanlarda:
a, b) Kondrositleri çevreleyen matriksde amiloid birikimi (kalın ok), HE, x100 (üst köşede, -ince ok-, Congo red, x100).
c) Kondrositleri çevreleyen matriksde amiloid birikimi (ok), Congo red, x200.
d) Kondrositleri çevreleyen matriksde amiloid birikimi (ok), Congo red, x400.



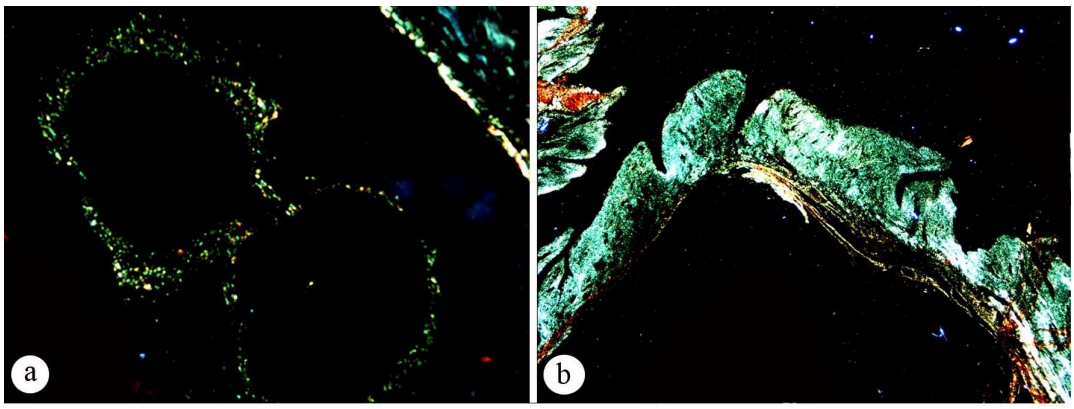
Şekil 20. I. grup hayvanlarda:
a, b) Artiküler yüzeyde amiloid birikimi, (ok), Congo red, x400.
c, d) Kondrositleri çevreleyen matriksde amiloid birikimi (ok), Congo red, x200.



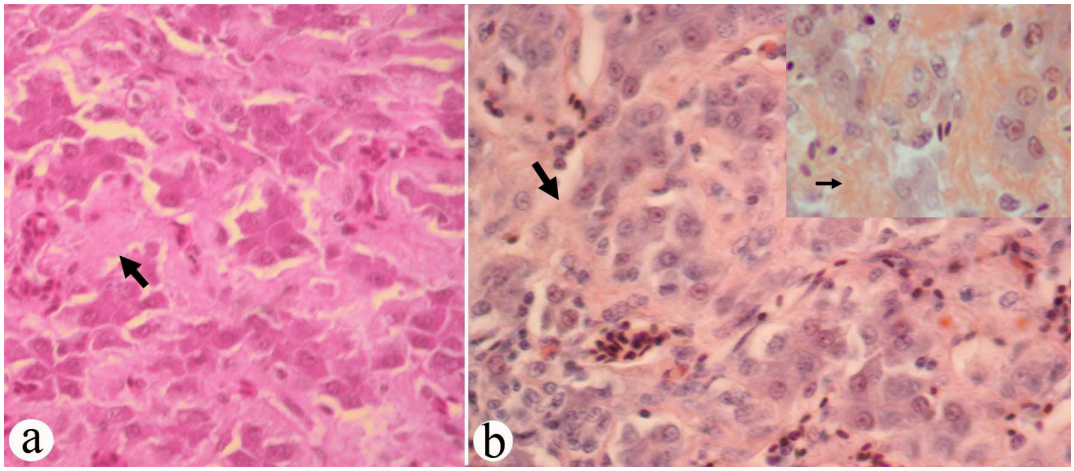
Şekil 21. I. grup hayvanlarda:
a) Damar duvarlarında amiloid birikimi, HE, x200.
b) Damar duvarlarında amiloid birikimi, Congo red, x200.
c) Damar duvarındaki amiloid maddesinin Polarize ışıkta yeşil yansıma vermesi, x10.



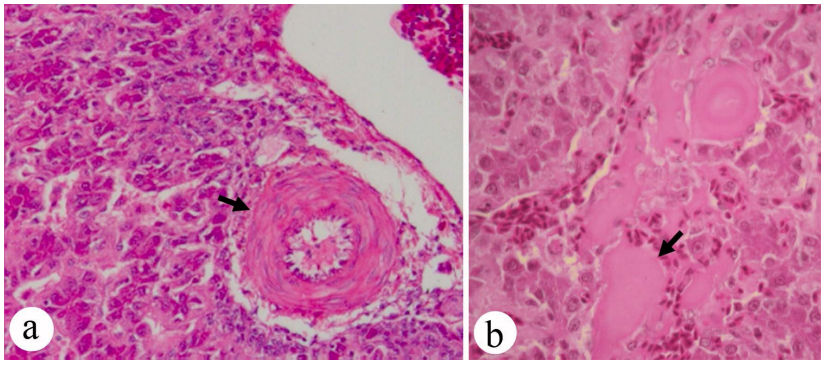
Şekil 22. I. grup hayvanlarda:
a) Sinovial villuslarda amiloid birikimi, Congo red, x40.
b) Sinovial villuslarda amiloid birikimi, Polarize ışıkta yeşil yansıma vermesi, x2,5.



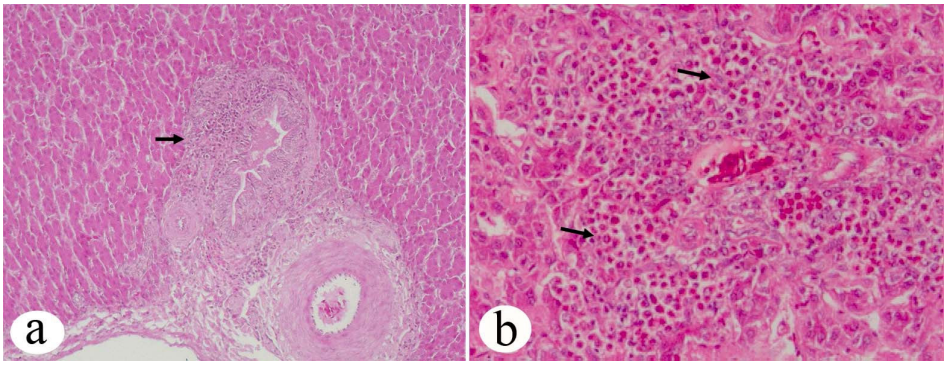
Şekil 23. I. grup hayvanlarda:
a) Damar duvarındaki amiloid maddesinin Polarize ışıkta yeşil yansıma vermesi, x10.
b) Sinovial villuslarda amiloid birikimi, Polarize ışıkta yeşil yansıma vermesi, x2,5.



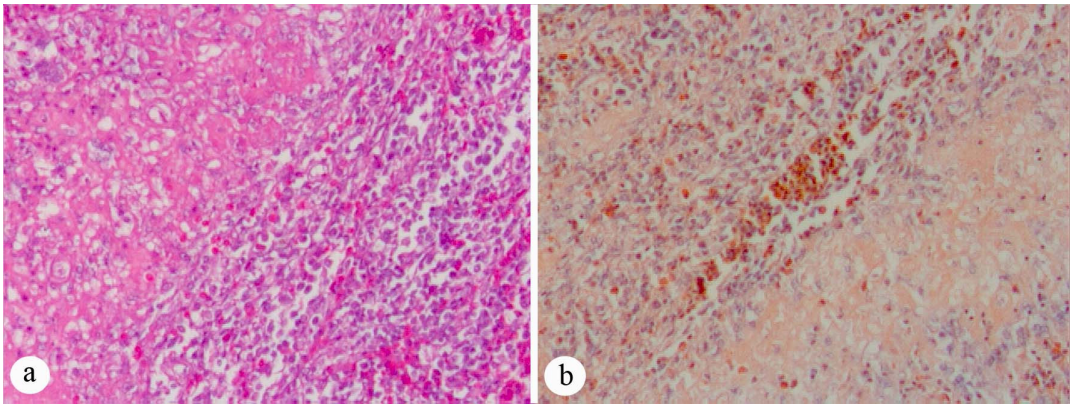
Şekil 24. I. grup hayvanlarda:
a) Karaciğerde disse aralıklarında amiloid birikimi (ok), HE, x100,
b) Karaciğerde disse aralıklarında amiloid birikimi (kalın ok), Congo red, x200, (üst köşede, -ince ok-,Congo red, x400).



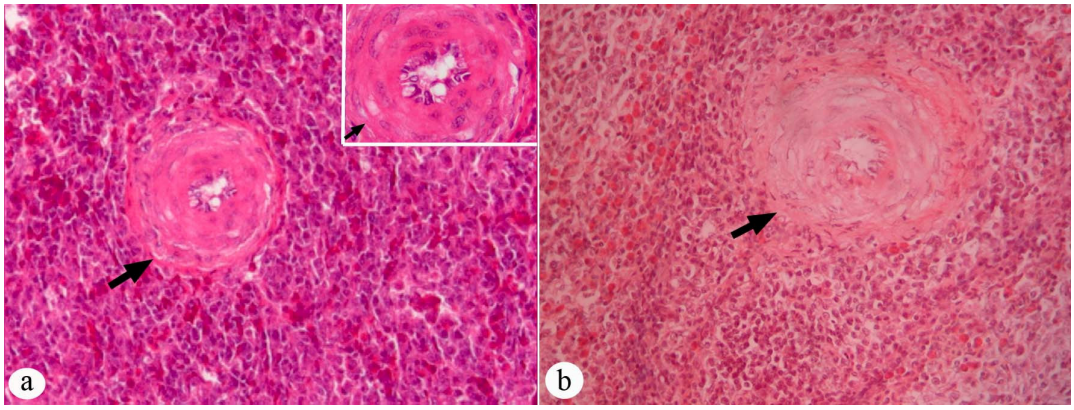
Şekil 25. I. grup hayvanlarda:
a) Damar duvarında amiloid birikimi (ok), HE, x200.
b) Karaciğerde disse aralıklarında amiloid birikimi (ok), HE, x400.



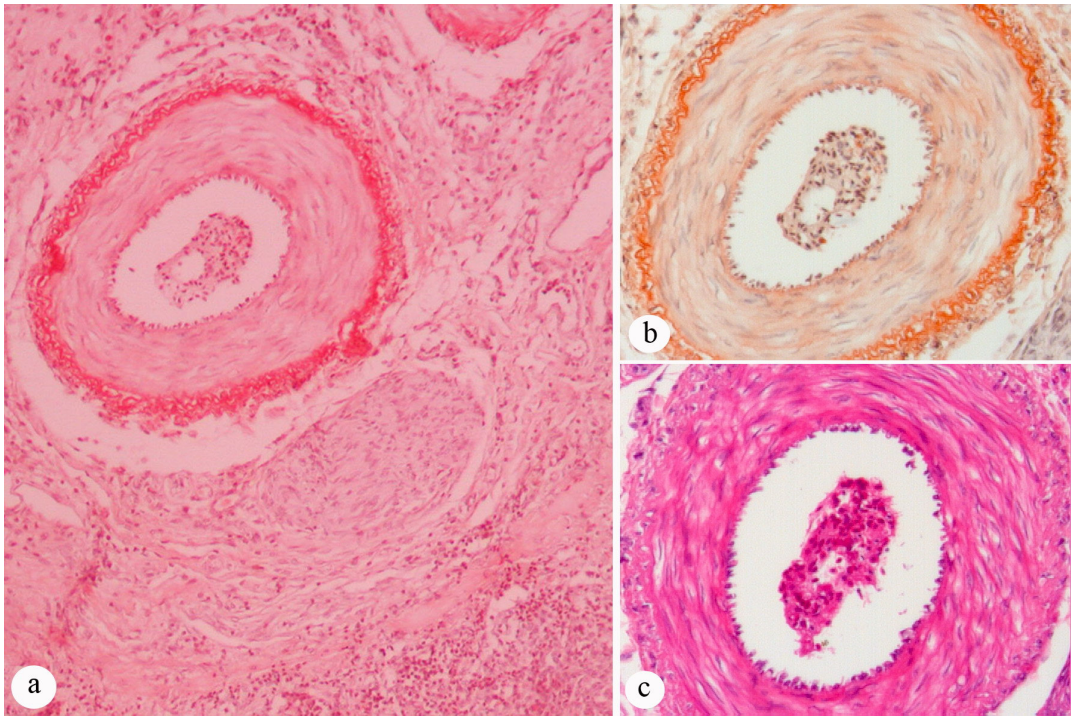
Şekil 26. I. grup hayvanlarda:
a) Periportal alanlarda lenfosit, histiyosit ve plazma hücre infiltrasyonu (ok), HE, x100.
b) Perivasküler ve paranşimde eozinofil lökosit, lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu (oklar), HE, x200.



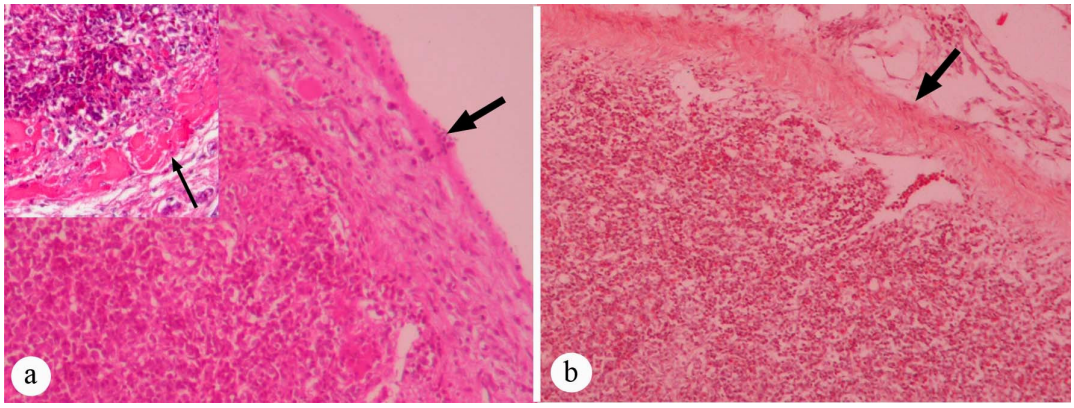
Şekil 27. I. grup hayvanlarda:
a) Dalakta beyaz pulpada amiloid birikimi, HE, x100.
b) Dalakta beyaz pulpada amiloid birikimi, Congo red, x100.



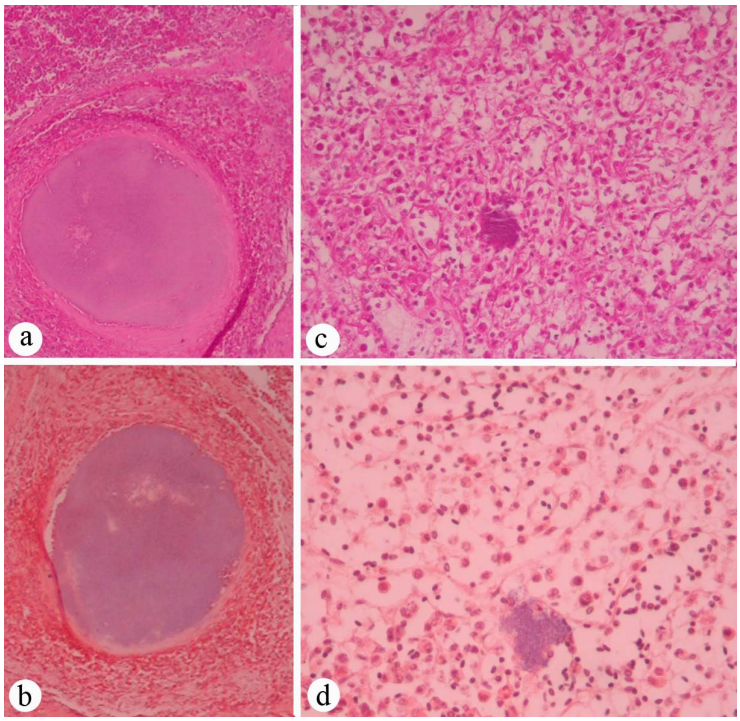
Şekil 28. I. grup hayvanlarda:
a) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), HE, x100, (üst köşede, -ince ok-, HE, x400).
b) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi, Congo red, x100.



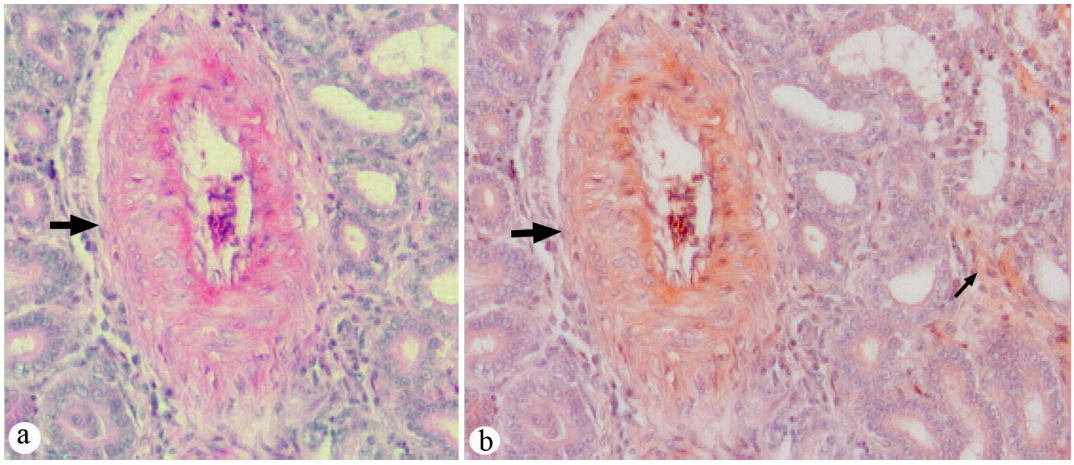
Şekil 29. I. grup hayvanlarda:
a) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi, Congo red, x400.
b) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi, Congo red, x400.
c) Dalakta damar duvarında amiloid birikimi, HE, x400.



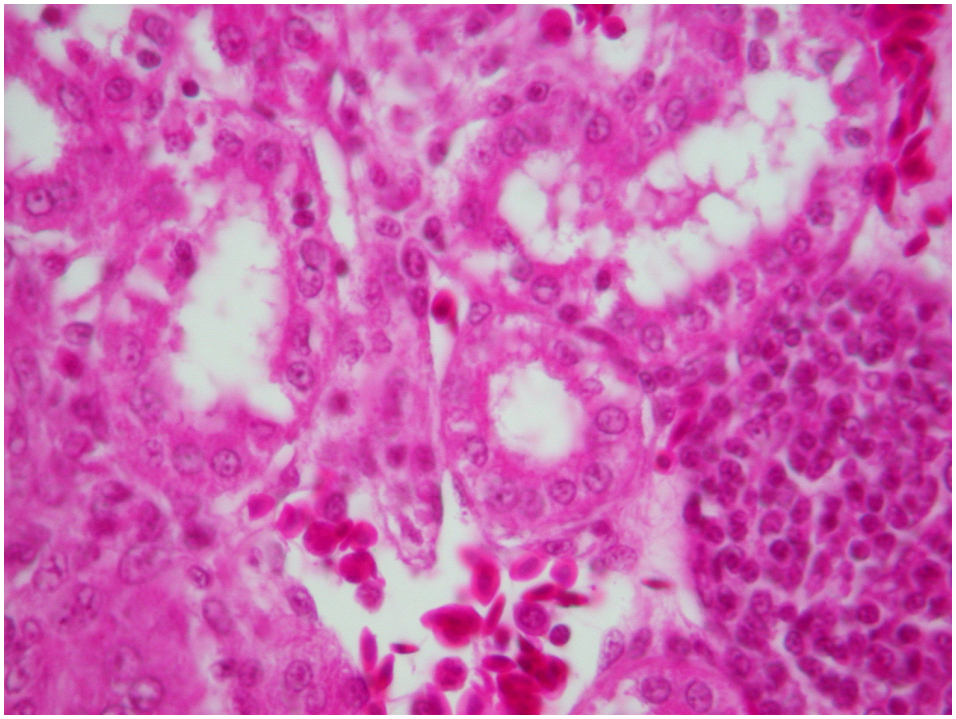
Şekil 30. I. grup hayvanlarda:
a) Dalakta kapsüla altında amiloid birikimi, HE, x100, (üst köşede, -ince ok-, HE, x400).
b) Dalakta kapsüla altında amiloid birikimi, Congo red, x100.



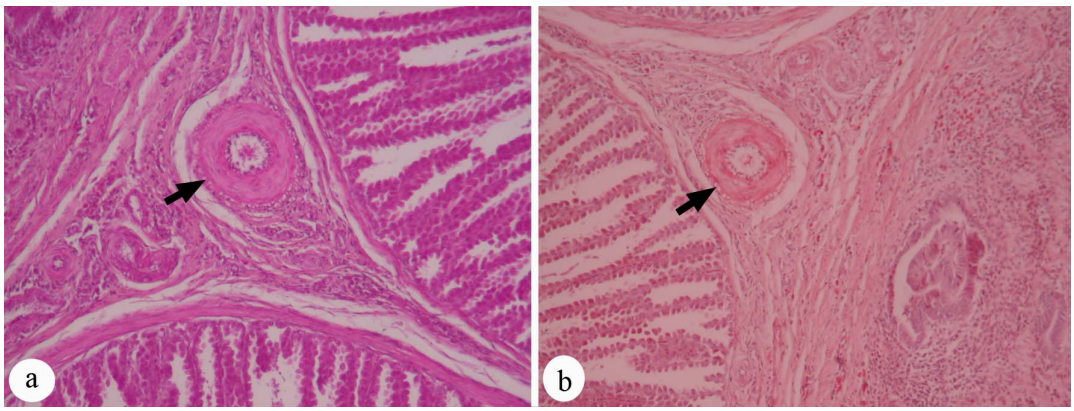
Şekil 31. I. grup hayvanlarda:
a) Dalakta damar lümeninde bakteri kümeleri, HE, x100, (Olgu No.3).
b) Dalakta damar lümeninde bakteri kümeleri Congo red, x100, (Olgu No.3).
c) Dalakta paranşimde bakteri kümeleri, HE, x100, (Olgu No.3).
d) Dalakta paranşimde bakteri kümeleri, Congo red, x200, (Olgu No.3).



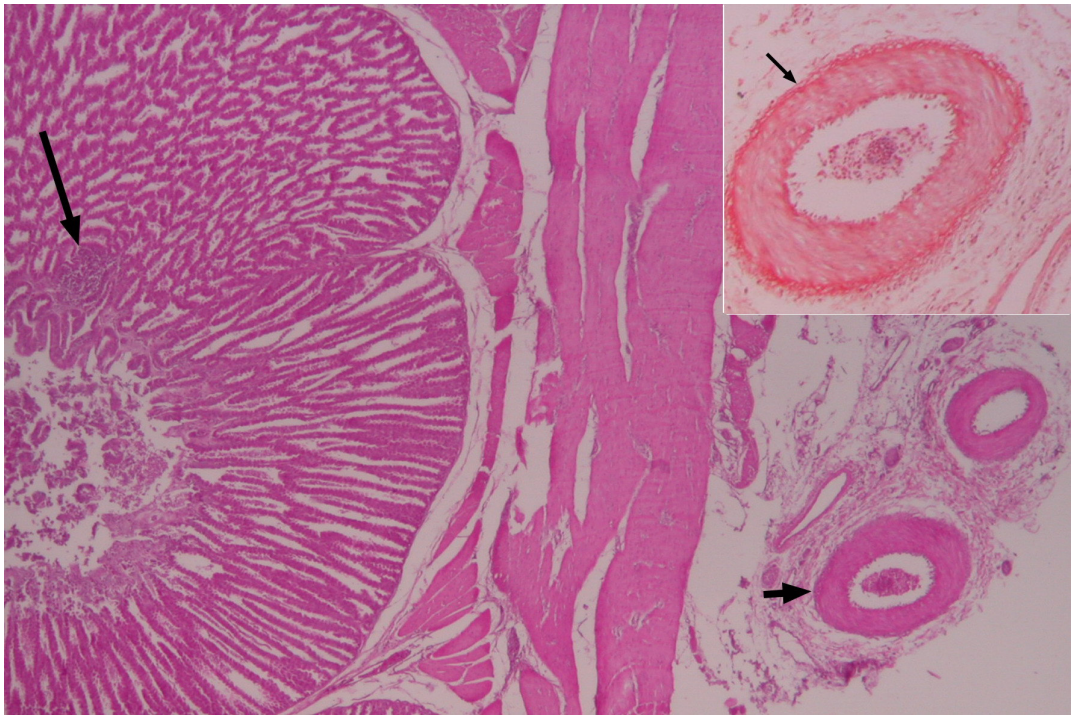
Şekil 32. I. grup hayvanlarda:
a) Böbrekte damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), HE, x200,
b) Böbrekte damar duvarında (kalın ok), tubul bazal membranında ve intertubuler bölgede amiloid birikimi (ince ok), Congo red, x200.



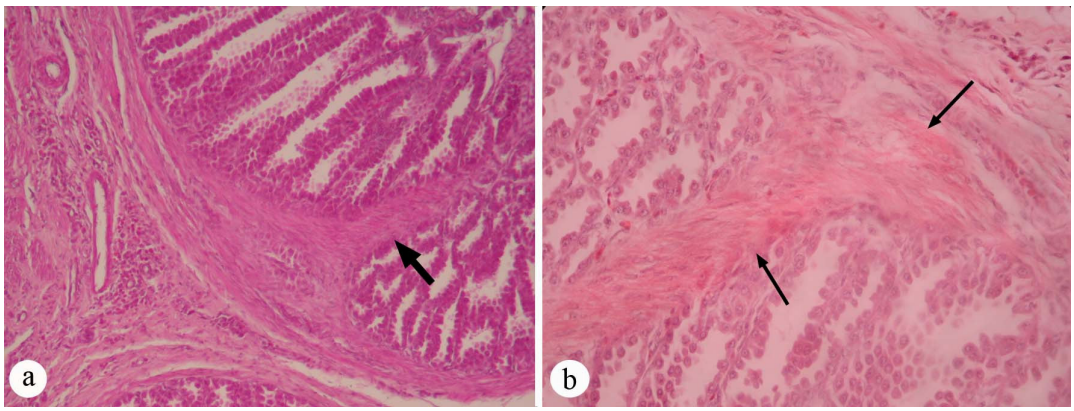
Şekil 33. I. grup hayvanlarda intertubuler bölgede fokal odak halinde lenfosit, histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x400.



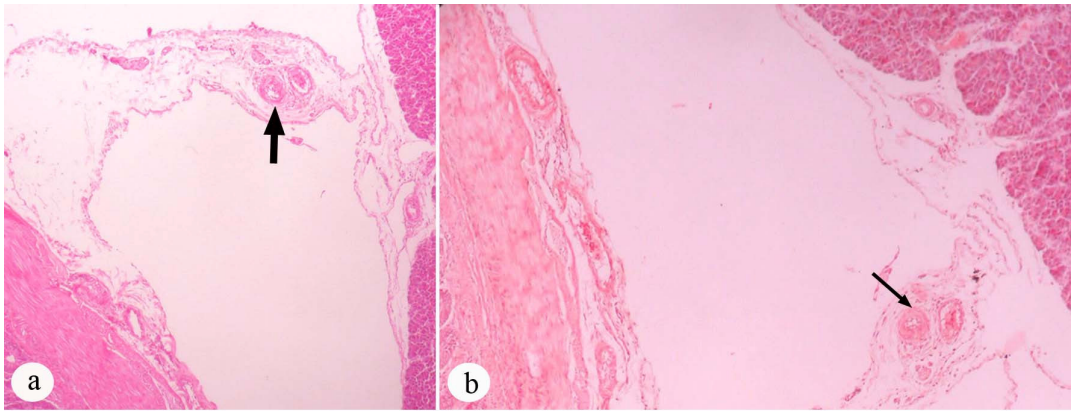
Şekil 34. I. grup hayvanlarda:
a) Bezli midede submukozada damar duvarında amiloid birikimi (ok), HE, x100.
b) Bezli midede submukozada damar duvarında amiloid birikimi (ok), Congo red, x100.



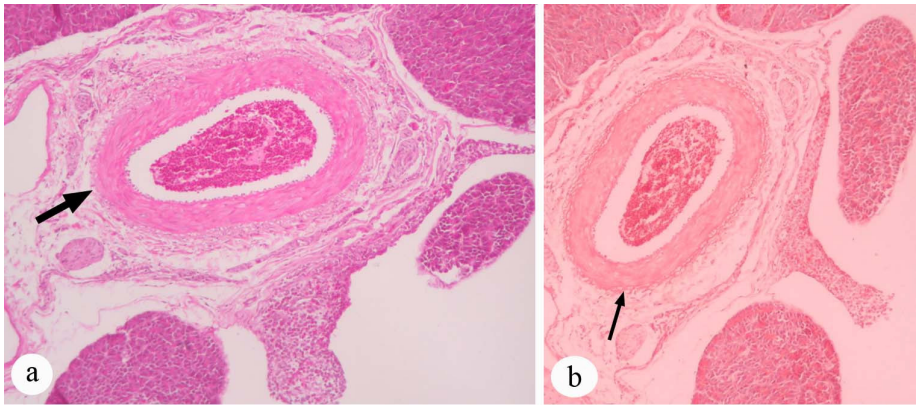
Şekil 35. I. grup hayvanlarda bezli midede serozal damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), bezler arasında lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu (büyük ok), HE, x100, (üst köşede,-ince ok-, Congo red, x200).



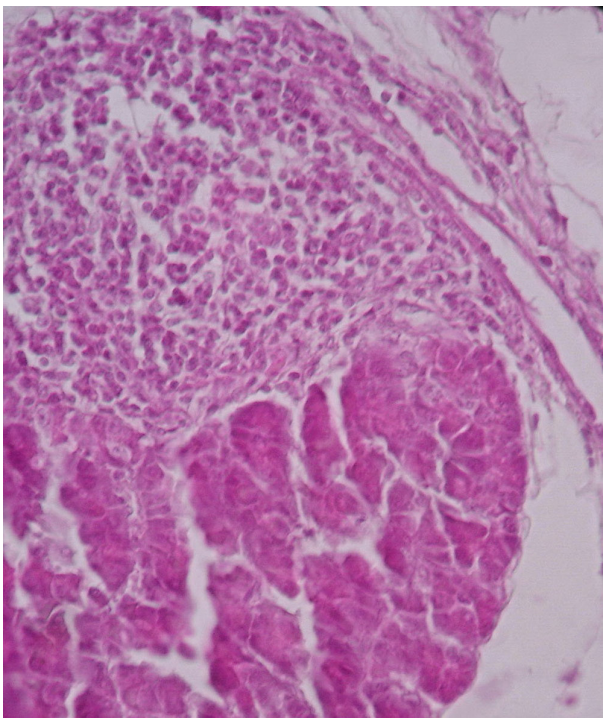
Şekil 36. I. grup hayvanlarda:
a) Bezli midede interstisyumda amiloid birikimi (kalın ok), HE, x100.
b) Bezli midede interstisyumda amiloid birikimi (ince ok), Congo red, x200.



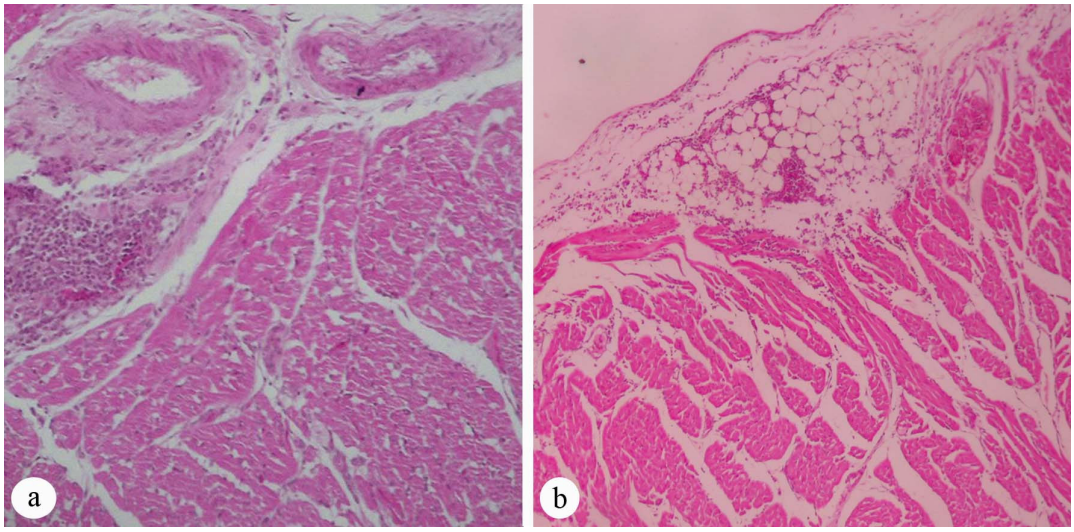
Şekil 37. I. grup hayvanlarda:
a) Bağırsakta serozal damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), HE, x40.
b) Bağırsakta serozal damar duvarında amiloid birikimi (ince ok), Congo red, x40.



Şekil 38. I. grup hayvanlarda:
a) Pankreasta damar duvarında amiloid birikimi (kalın ok), HE, x100
b) Pankreasta damar duvarında amiloid birikimi (ince ok), Congo red, x100.



Şekil 39. I. grup hayvanlarda pankreasta paranşimde lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE,x400.



Şekil 40. I. grup hayvanlarda:
a) Kalpte kas fibrilleri arasında lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x100.
b) Kalpte subepikardial yağ dokusunda lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE,x100.

Tablo 4. I. Grup hayvanlarda amiloid birikiminin organlara göre dağılımı ve derecelendirilmesi.

Hayvan No	Eklemler	Karaciğer	Dalak	Böbrek	Bezli mide	Pankreas	Bağırsak
1	+++	++	+++	++	++	+	++
2	+++	++	+++	++	++	+	++
3	+++	++	+++	++	++	+	++
4	+++	++	+++	++	+++	+	+++
5	+++	++	+++	++	++	+	++
6	++	+	+	+	+	_	+
7	_	_	_	_	_	_	-
8	++	+	+	+	+	_	+
9	++	+	++	++	++	_	++
10	+	+	+	+	+	_	+
11	_	_	_	_	_	_	_
12	++	++	++	++	++	_	++
13	*	*	*	*	*	*	*
14	+	+	+	+	+	_	+
15	+	+	+	++	+	_	+
16	++	+	+	+	+	_	+
17	++	+	++	+	+	_	+
18	_	_	_	_	_	_	_
19	_	_	_	_	_	_	_
20	*	*	*	*	*	*	*

(-) Bulgu yok

(+) Zayıf

(++) Orta

(+++) Şiddetli

(*) Değerlendirilemedi

Tablo 5. I. Grup hayvanlarda histopatolojik bulguların organlara göre dağılımı ve derecelendirilmesi.

Hayvan No	Eklemler	Karaciğer	Dalak	Böbrek	Bezli mide	Pankreas	Kalp	Bağırsak
1	++	++	++	_	++	_	++	++
2	++	++	++	_	++	_	++	++
3	++	++	++	++	++	_	++	++
4	++	++	++	++	++	_	++	++
5	++	++	++	+	++	+	-	++
6	++	++	++	++	++	+	+	++
7	++	++	_	_	++	+	++	++
8	+++	+++	+++	+	++	_	++	++
9	+++	++	++	++	++	_	_	++
10	+++	+++	+++	_	++	_	++	_
11	++	+++	_	++	++	_	_	+++
12	++	+++	+++	++	+++	-	-	+++
13	*	*	*	*	*	*	*	*
14	+	++	++	++	+	_	++	_
15	+++	++	++	++	+++	-	++	+++
16	++	+++	+++	++	+++	-	++	+++
17	_	_	_	_	_	_	_	_
18	++	+++	_	++	++	_	_	+++
19	++	+++	_	_	_	_	_	_
20	*	*	*	*	*	*	*	*

(-) Bulgu yok

(+) Zayıf

(++) Orta

(+++) Şiddetli

(*) Değerlendirilemedi

3. 3. 2. II. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFTD-07 suşu ile enfekte)

Eklemler: On bir olguda sinovial boşlukta oldukça az sayıda heterofil lökosit, plazma hücresi ve eritrositler gözlendi. Ayrıca sinovial villusların ödemli ve damarlarının hiperemik olması yanında, sinovial villuslar ile sinovial membranda tek tük yangısal hücre infiltrasyonu gözlendi (Şekil 41), (Tablo 6).

Karaciğer: Bütün hayvanlarda damarlar oldukça hiperemik olup, sinüzoidler genişlemiş ve eritrositlerle dolu durumdaydı. Hepatositlerde dejeneratif değişiklikler ve Kupffer hücrelerinde hiperplazinin yanı sıra remark kordonlarının düzeninin bozulduğu dikkati çekti. On iki olguda v. sentralisler ile portal damarların çevresinde ve periportal alanlarda fokal odaklar halinde çok sayıda lenfosit ve histiyositlerden oluşan hücre infiltrasyonları gözlendi (Şekil 42), (Tablo 6).

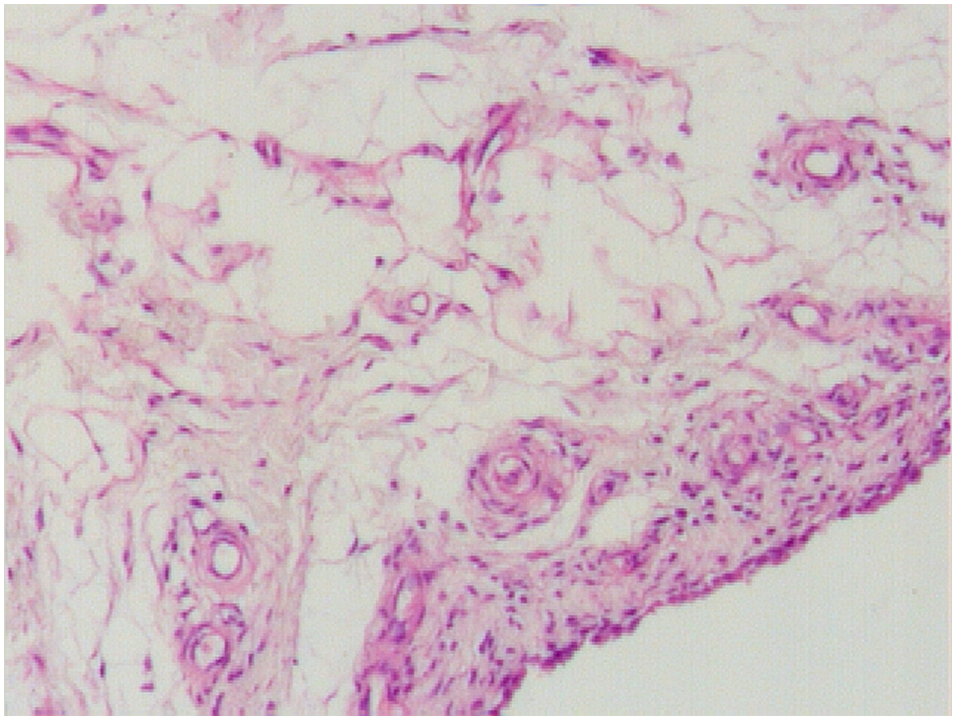
Dalak: Dokuz olguda beyaz pulpanın azaldığı, lenf folliküllerinin lenfositlerden yoksunlaştığı, kırmızı pulpanın arttığı gözlendi. Sinüslerde tek tük heterofil lökosit, plazma hücre ve mononüklear hücre infiltrasyonları gözlendi (Tablo 6).

Böbrek: Olguların tamamında damarlar hiperemikti. On olguda fokal odaklar halinde intertubuler bölgede çok sayıda lenfosit ve az sayıda da histiyosit ile tek tük heterofil lökositlerin oluşturduğu hücre infiltrasyonları gözlendi (Şekil 43), (Tablo 6). On iki olguda (1., 2., 3., 4., 6., 9., 10., 11., 12., 13., 14. ve 15.) intertubuler bölgede serbest eritrositler mevcuttu. Tubul epitellerinde dejeneratif değişiklikler yanı sıra, bazı glomerulusların oldukça şişkin olduğu ve bazılarının da pariyetal yaprağının kalınlaştığı dikkati çekti.

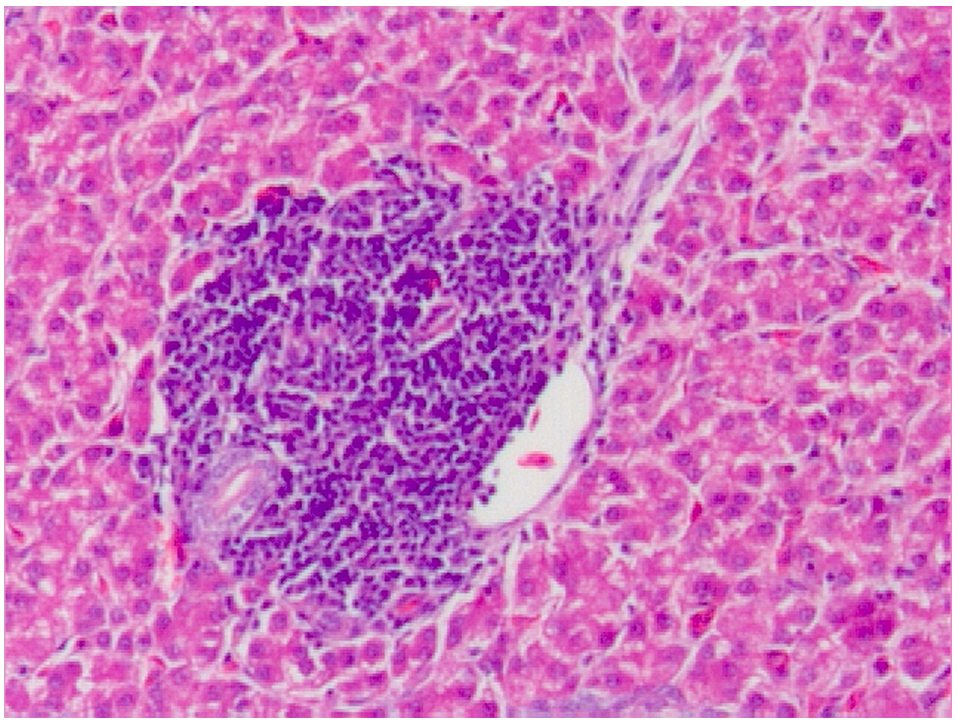
Bezli Mide: Propria mukoza ve serozal damarlar hiperemik olup, sekiz olguda propria mukozada çok sayıda lenfosit ve az sayıda da histiyosit infiltrasyonları gözlendi (Tablo 6). Ayrıca bu hücrelerin bezler arasına girdiği de fark edildi.

Bağırsaklar: Sekiz olguda (1., 2., 8., 9., 10.,11., 13. ve 16.) damarların hiperemik olması yanında propria mukozada lenfosit ve histiyositlerden oluşan hücre infiltrasyonları gözlendi (Tablo 6).

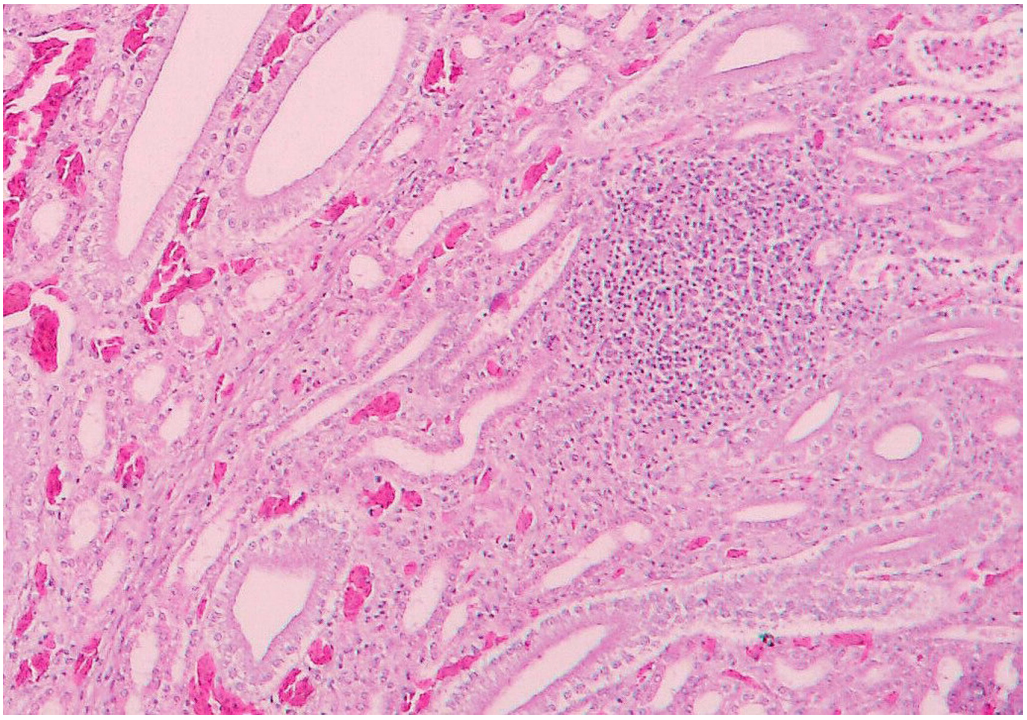
Kalp: Damarlar hiperemikti. Üç olguda kas fibrilleri arasında fokal odaklar halinde lenfosit ve az sayıda da histiyosit infiltrasyonlarına rastlandı (Şekil 44), (Tablo 6). Yedi olgu ise kalp kası hücreleri arasında serbest eritrositler gözlendi.



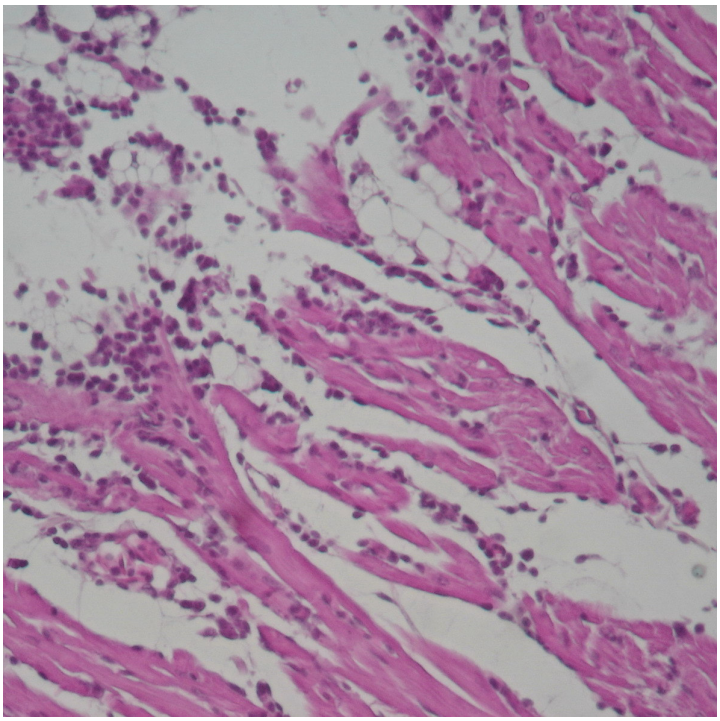
Şekil 41. II. grup hayvanlarda sinovial villuslar ve sinovial membranda lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x400.



Şekil 42. II. grup hayvanlarda; karaciğerde periportal alanlarda lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x400.



Şekil 43. II. grup hayvanlarda; böbrekte kortekste intertubuler bölgelerde lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x100



Şekil 44. II. grup hayvanlarda; kalpte kas fibrilleri arasında lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonu, HE, x400.

3. 4. Elektron Mikroskobik Bulgular:

3. 4. 1. I. grup (*Enterococcus faecalis'in* EFAA–01 suşu ile enfekte)

Eklemler: Bağ dokusu içerisinde (sinovial villuslarda) ektraselüller sınırlı bir alanda yerleşmiş granüler ve fibriller özellikte amiloid birikimi gözlenirken (Şekil 45a, b; 46a, b), endotel altında yer alan fibriller ve daha az olarak da granüler görünüm veren birikimin sınırlı olmadığı, ekstrasellüler aralıkta damar duvarına yakın kısımda yerleştiği dikkati çekti (Şekil 47). Eklem kıkırdağı altında, bağ dokusu ile perikondrium arasında granüler yapı içindeki fibriller görünüm amiloid madde birikimini doğruladı (Şekil 48a, b). Ayrıca kondrositler etrafında fibriller yapıdaki amiloid birikimi de fark edildi (Şekil 49a, b).

Tablo 6. II. Grup hayvanlarda histopatolojik bulguların organlara göre dağılımı ve derecelendirilmesi.

Hayvan No	Eklemler	Karaciğer	Dalak	Böbrek	Bezli Mide	Pankreas	Kalp	Bağırsak
1	_	++	++	+	++	_	_	++
2	+	++	++	+	++	+	_	++
3	_	_	_	+	_	_	_	_
4	_	++	+	+	++	_	_	_
5	+	++	++	_	_	_	_	_
6	+	+	_	+	_	_	_	_
7	+	_	_	_	_	_	_	_
8	+	+++	+	+	+	_	+	+++
9	+	++	+	+	++	_	_	++
10	+	++	++	+	+	_	+	+
11	_	+++	_	+	_	_	+	+
12	+	+++	++	_	_	_	_	_
13	+	+	_	+	++	_	_	++
14	_	+	+	_	_	_	_	_
15	-	_	_	_	_	_	_	_
16	+	_	_	_	+	_	_	++
17	+	_	_	_	_	_	_	_
18	*	*	*	*	*	*	*	*
19	*	*	*	*	*	*	*	*
20	*	*	*	*	*	*	*	*

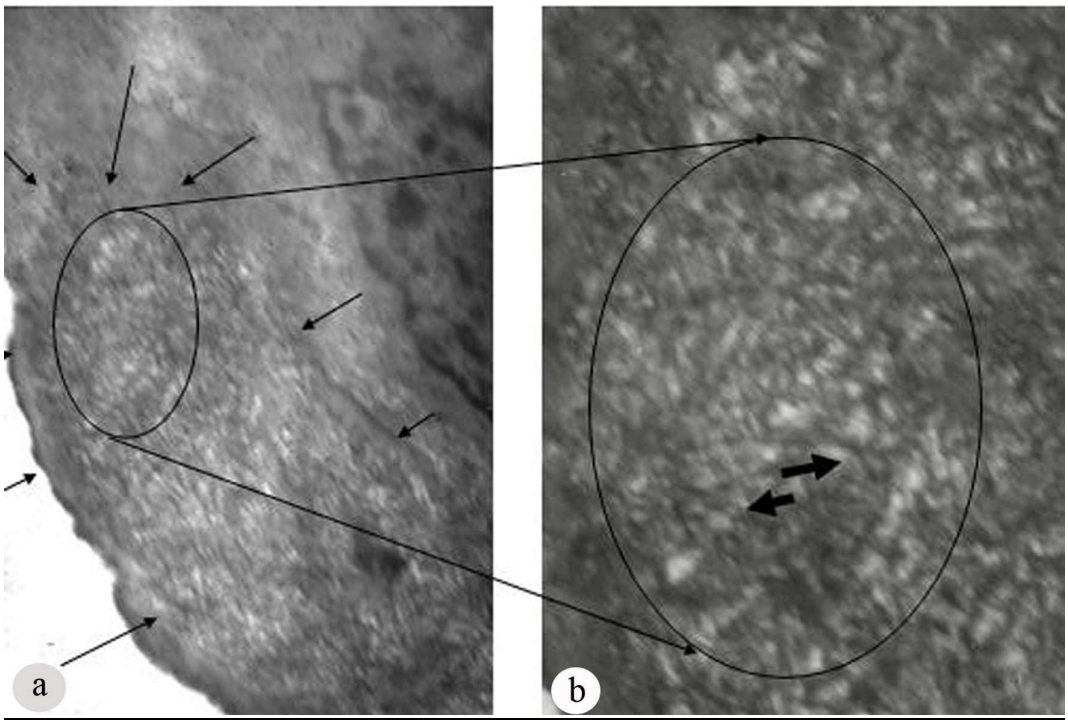
(-) Bulgu yok, (+) Zayıf, (++) Orta, (+++) Şiddetli, (*) Değerlendirilemedi.

Karaciğer: Perisinüzoidal yapıların filamantöz özellik kazanan amiloid birikimi ile yıkımlandığı ve sinüzoit hücrelerinin içeriğe doğru girinti yaptığı ve bu bölgelerde de fibriller halde amiloidin biriktiği gözlendi (Şekil 50a, b, c).

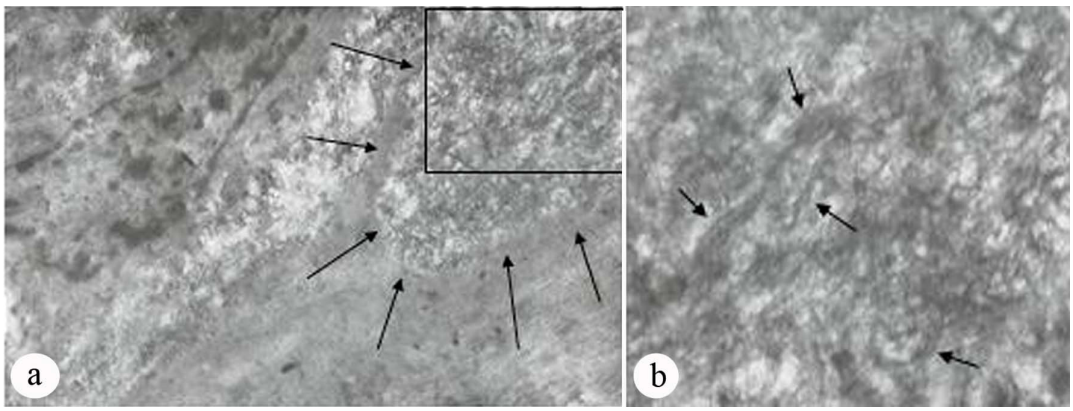
Dalak: Damar çevresi ve endotel içinde yoğunluk kaybına uğradığı, damar duvarlarında subintimal amiloid fibrillerinin biriktiği tespit edildi. Beyaz pulpada hücreler arasında çoğunlukla yoğunluğu az olan ve granüler yapıda yer yer de filamantöz özellik kazanan amiloid birikimi gözlendi (Şekil 51, 52). Ayrıca kırmızı

pulpada kolonları oluşturan hücrelerde sitoplazmik yoğunluğun azaldığı kısımlara rastlandı.

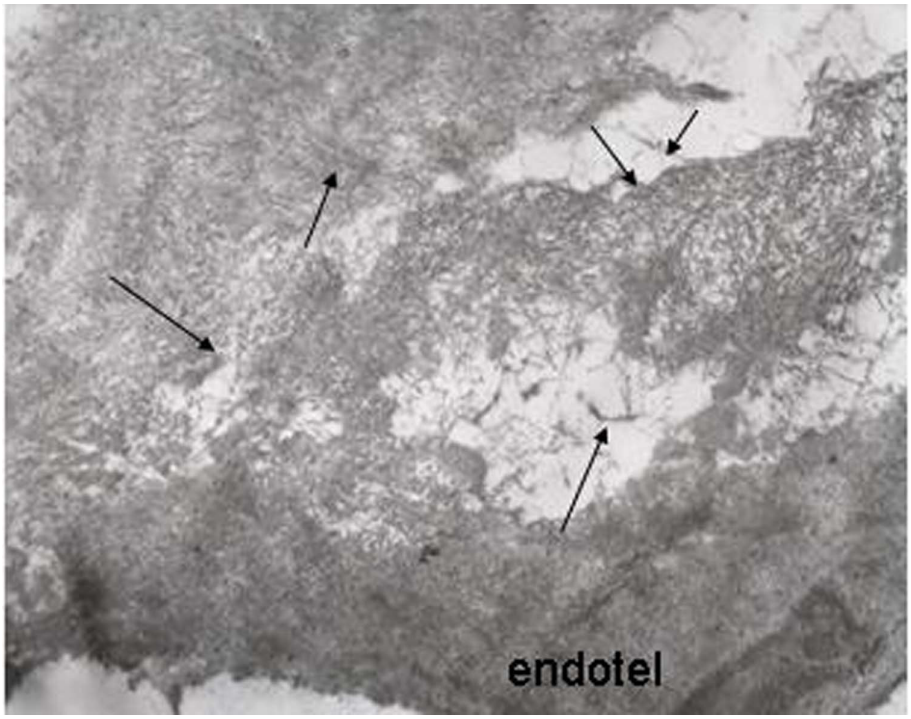
Böbrek: Böbreklerde hem toplama kanallarında hem de tubullerde hücrelerin periferinde yerleşmiş amiloid maddesi görüldü (Şekil 53a, b). Bazı kısımlarda hücre sitoplazmasında yoğunluk kaybı olduğu gözlendi. Glomerul bazal membranının birçok yerde kalınlaştığı fark edildi. Ancak bazal membran içinde madde birikimi tespit edilmedi. Glomerul bazal membranının her iki tarafında da endotel hücreleri ve pseudopotlarda füzyon ve kalınlaşmalar görüldü (Şekil 54a, b).



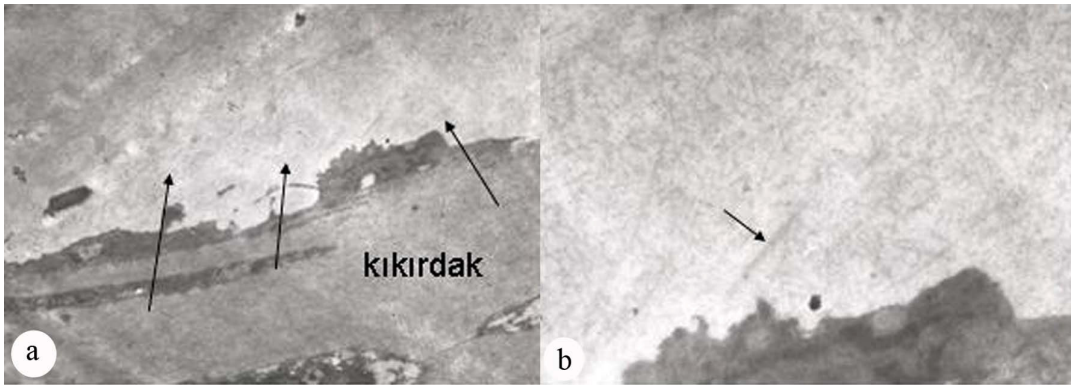
Şekil 45. I. grup hayvanlarda:
a) Sinovial villuslarda amiloid fibrilleri birikimi (ince oklar), x15000.
b) Büyütülen kısımda yapının içinde yer alan amiloid fibrilleri, (kalın oklar), x25000.



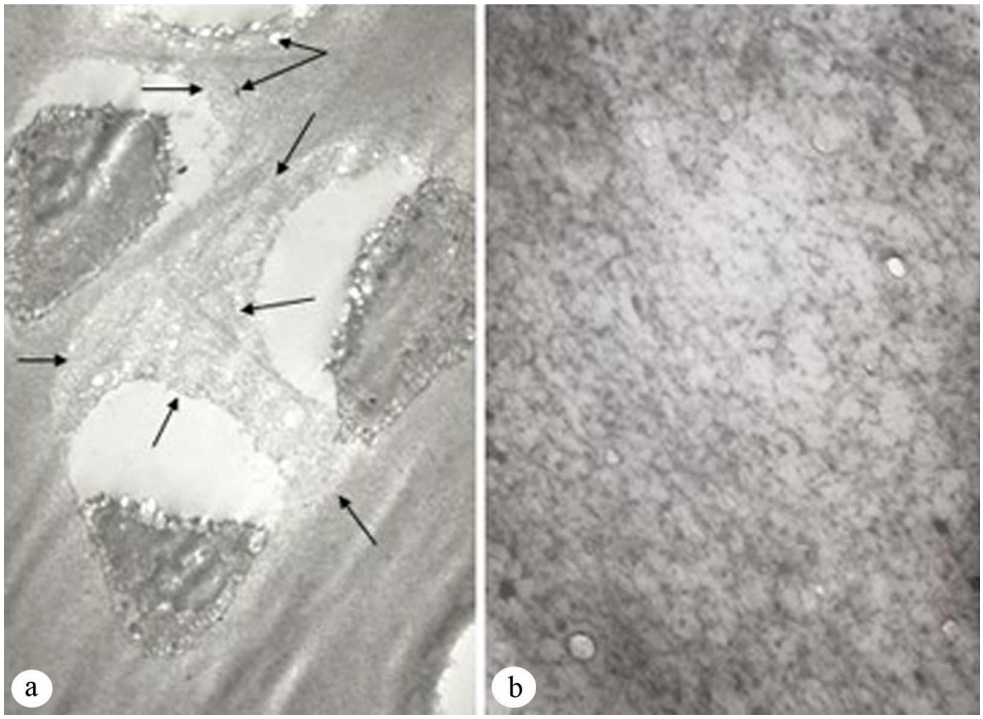
Şekil 46. I. grup hayvanlarda:
a) Sinovial villuslarda ektraselüller sınırlı bir alanda yerleşmiş, granüler ve fibriller özellikte amiloid birikimi,(oklar), x15000.
b) Büyütülen kısımda yapının içinde yer alan amiloid fibrilleri, (oklar), x25000.



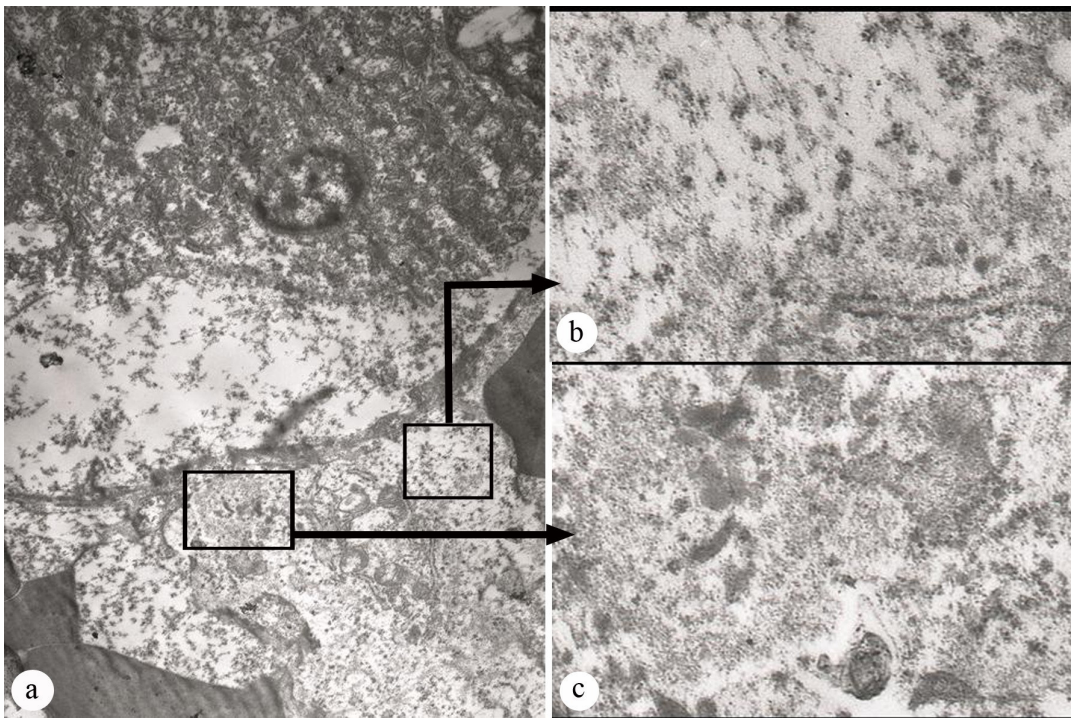
Şekil 47. I. grup hayvanlarda damar duvarına yakın yerleşim gösteren amiloid fibrilleri, (oklar), x2000.



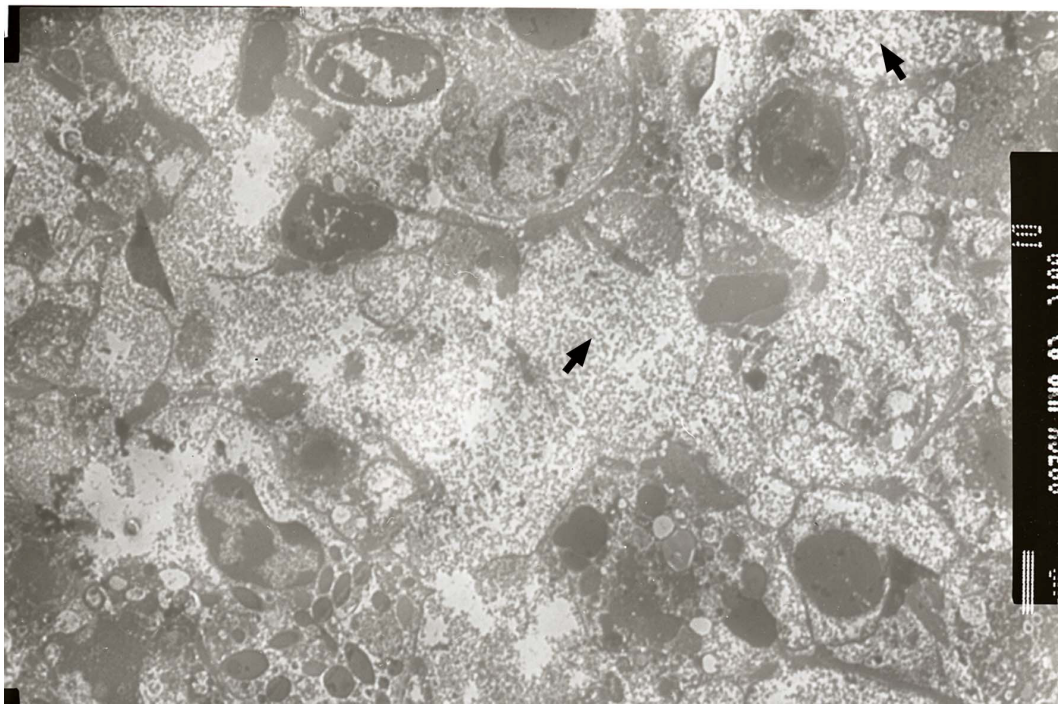
Şekil 48 I. grup hayvanlarda:
a) Eklem kıkırdağı altında, bağ dokusu ile perikondrium arasındaki amiloid birikimi, (oklar), x4000.
b) Granüler yapı içindeki fibriller görünüm, (ok), x4000.



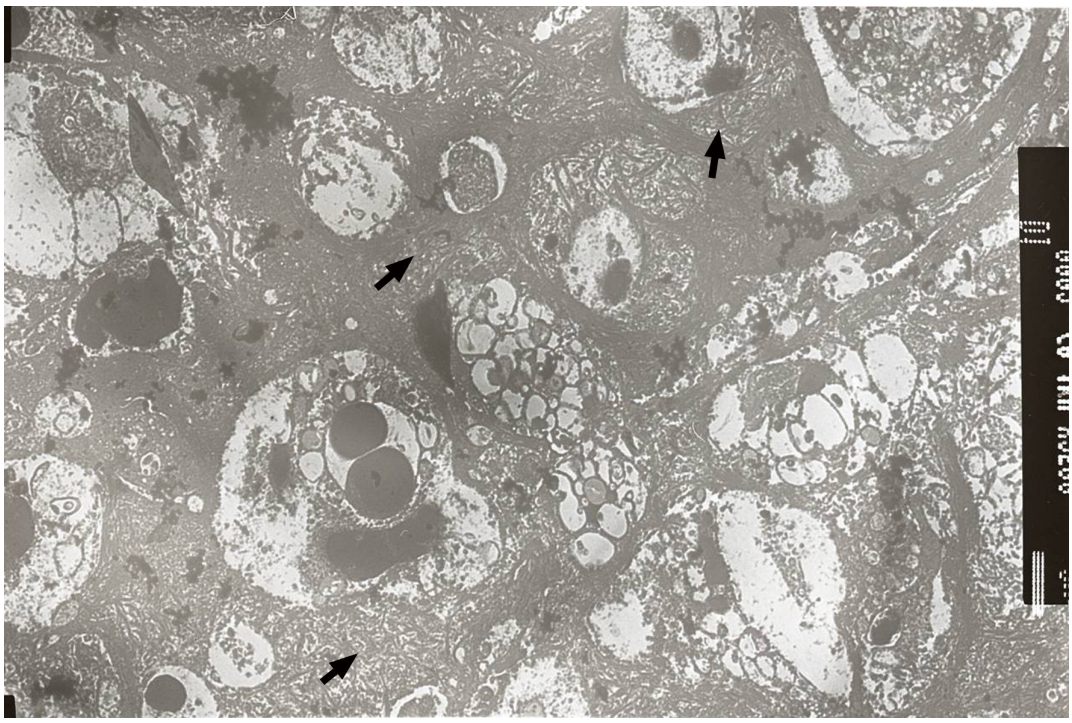
Şekil 49 I. grup hayvanlarda:
a) Kondrositler etrafında fibriller yapıda amiloid birikimi, (oklar), x2500.
b) Fibriller yapılar, x25000.



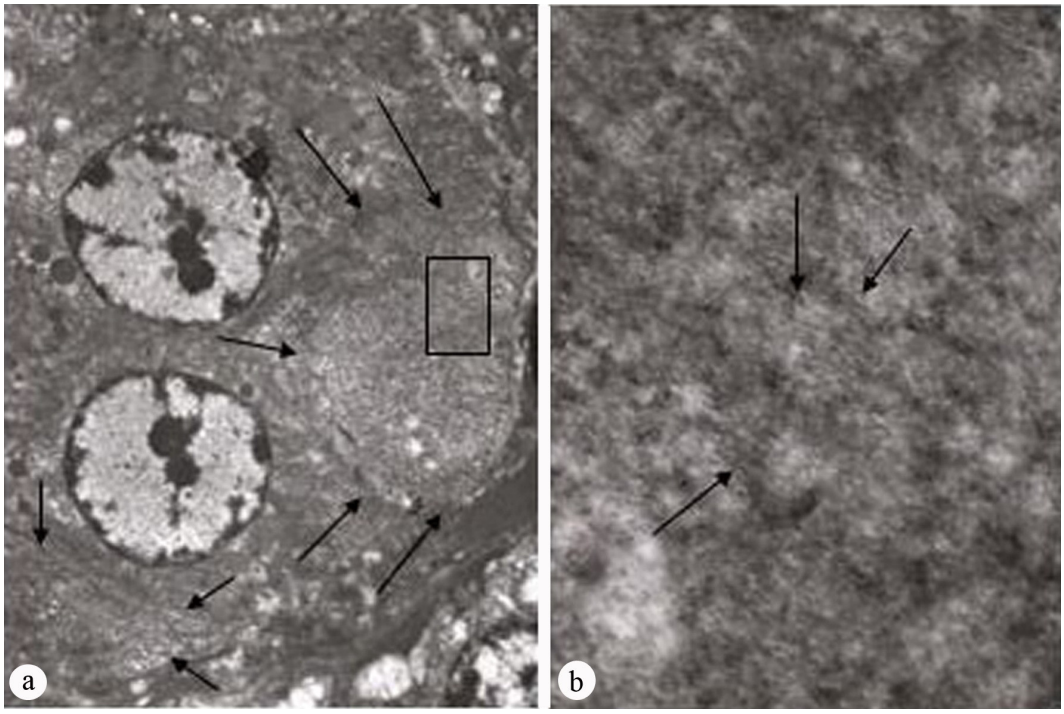
Şekil 50 I. grup hayvanlarda:
a) Perisinüzoidal bölgede amiloid fibrilleri, x15000.
b) Seyrek amiloid fibrilleri (ok), x15000.
c) Yoğun amiloid fibrilleri (ok), x15000.



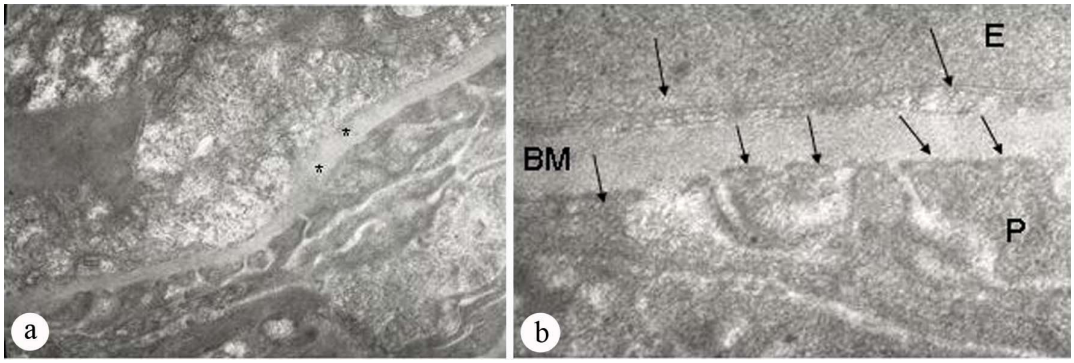
Şekil 51 I. grup hayvanlarda dalakta beyaz pulpada amiloid fibrilleri (oklar), x25000.



Şekil 52 I. grup hayvanlarda dalakta beyaz pulpada amiloid fibrilleri (oklar), x25000.



Şekil 53. I. grup hayvanlarda:
a) Böbreklerde hem toplama kanallarında hem de tubullerde hücrelerin periferine doğru yerleşmiş amiloid fibrilleri (oklar), x4000.
b) Fibrillerin yakından görünümü (oklar), x25000.



Şekil 54. I. grup hayvanlarda:
a) Glomerul bazal membranının kalınlaşması (yıldız), x20000.
b) Glomerul bazal membranının endotel hücreleri ve pseudopotlarda füzyon ve kalınlaşmalar, (oklar), x40000.

4. TARTIŞMA

Enterokoklar çeşitli hayvanların sporadik enfeksiyonlarından, ev veya küçük hayvanların hastane enfeksiyonlarından izole edildikleri gibi (Romalde ve ark., 1996; Devriese ve ark., 1999), kanatlıların endokarditis, meningitis, yumurta kesesi yangısı, fibrinli artritis ve tendosinovitis olgularından da izole edilmiştir (Gross ve Domermuth, 1962). Enterokokların kanatlı hayvanlarda oluşturduğu bu enfeksiyonlar dışında tavuklarda amiloid artropatiye de yol açtığı bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1997, 1998a,1998b, 1999; Peperkamp ve ark., 1997).

Enterokokal amiloid artropatinin immun cevap göstermelerindeki farklılıktan dolayı (Zekarias ve ark., 2000) genellikle kahverengi yumurtacı tavuklarda (Landman ve ark.,1994, 1997, 1998a) görüldüğü bildirilmiştir. Bu bilgiler eşliğinde yapılan bu çalışmada 45 adet kahverengi yumurtacı tavuk kullanıldı.

Kahverengi yumurtacı tavuklarda amiloid artropatiye birçok patojen etkenin neden olabileceği, fakat bunlar arasında ise en fazla *Enterococcus faecalis'*in rol aldığı bildirildiğinden (Landman ve ark., 1994, 1998a) bu deneysel çalışmada etken olarak *Enterococcus faecalis* suşları kullanıldı.

Landman ve arkadaşları (1994) kahverengi yumurtacı tavuklarda spontan olarak oluşan amiloid artropati vakasından izole ettikleri *Enterococcus faecalis* suşunu yapmış oldukları farklı deneysel çalışmalarda kullanarak amiloid artropati oluşturmayı başarmışlardır (Landman ve ark., 1998a, 1999a). Bu nedenle de bu çalışmada I. gruba *Enterococcus faecalis'*in amiloidojenik ve artropatik özelliğe sahip olduğu bilinen (EFAA–01) suşu verildi. II. gruba ise artritis yaptığı bilinen (Landman ve ark., 1997, 1998a, 1999a; Peperkamp ve ark., 1997) *Enterococcus faecalis'*in (EFTD-07) bir diğer suşu verildi.

Amiloidojenik ve artropatik *E. faecalis* suşunun altı haftalık kahverengi yumurtacı tavuklara intravenöz, intraartiküler (Landman ve ark., 1997) ve

intraperitoneal yollarla yüksek dozda 10^{8-9} CFU (Landman ve ark., 1999a) inokule edilmesini takiben artritis ve amiloid artropatinin oluşabileceği rapor edildiğinden mevcut çalışmada her iki gruptaki tavuklara intravenöz (v. ulnaris) yolla 0,1 ml., 10^9 CFU dozda, etken inokulasyonu yapıldı.

Tavuklarda eklem lezyonlarına (artritis ve /veya tendosinovitis) ve bunlara bağlı olarak ta topallığa neden olan çeşitli Mycoplasma, Staphylococ, Streptococ, Salmonella, *Escherichia coli*, *Streptobacillus moniliformis* gibi enfeksiyöz veya Reovirus, gout, taban yastığı nekrozu (bumblefoot) gibi nonenfeksiyöz etkenler belirlenmiştir (Calnek ve ark., 1991).

Amiloid artropatili tavuklarda klinik olarak tibio-metatarsal, femoro-tibial eklemlerde ve kalça eklemlerinde unilateral ya da bilateral şişliklerin oluştuğu ve eklemlerde artritis ve /veya tendosinovitis ile karakterize şiddetli bir topallığın görüldüğü bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1997, 1999a). Yapılan başka bir çalışma ile kahverengi yumurtacı tavuklara *E. faecalis'*in amiloidojenik ve artropatik olduğu bilinen suşunun 10^9 CFU/ml dozda intravenöz enjeksiyonundan bir hafta sonra topallığın şekillendiği gözlenmiştir (Landman ve ark., 1997). Etkenin intravenöz olarak inokule edilmesini takiben bilateral olarak hem tibio-metatarsal hem de femoro- tibial eklemlerde lezyonlar geliştiği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1997, 1998a). Artritis yaptığı bilinen *E. faecalis* suşlarının, amiloid artropati oluşturup oluşturmadığını saptamak için yapılan çeşitli deneysel çalışmalarda topallığa yol açtığı ortaya konmuştur. Ancak meydana gelen bu topallığın amiloidojenik ve artropatik olduğu bilinen *E. faecalis* suşlarının oluşturduğu topallığa nazaran çok daha hafif olduğu belirtilmiştir ((Landman ve ark.,1994, 1997, 1998a, 1999a). Sunulan bu çalışmada da, amiloidojenik ve artropatik olduğu bilinen *E. faecalis* suşunun inokule edildiği I. grup'taki olguların 12'inde eklemlerin (femoro-tibial, tibio-metatarsal) bilateral, 2'inde unilateral olarak inokulasyondan bir hafta sonra şiştiği ve buna bağlı olarak da çok şiddetli bir topallığın oluştuğu gözlendi. II. gruptaki 11 olguda eklemlerin inokulasyondan 10 gün sonra bilateral olarak şiştiği ve topallığın oluştuğu gözlendi. Fakat oluşan bu topallık ve şişliğin I. gruptaki hayvanlara kıyasla çok daha hafif olduğu dikkati çekti. Bu bulgular bir kez daha

amiloid birikimine neden olan *E. faecalis* suşunun, artritis yaptığı bilinen *E. faecalis* suşlarına nazaran daha fazla eklem yıkımına neden olduğunu ve bu yüzdende topallık ve şişliğin daha şiddetli olduğunu doğrular niteliktedir.

Meydana gelen eklem lezyonlarına bağlı olarak topallığın oluşması ve topal hayvanların yem ve su almada güçlük çekmelerinden dolayı da büyüme geriliğinin gözlendiği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1997). Landman ve arkadaşları (1997) kahverengi yumurtacı tavuklara amiloidojenik ve artropatik *E. faecalis* suşunun intravenöz (i.v.) yolla 10^9 CFU/ml. dozda inokule edilmesini takiben bu hayvanlarda amiloid artropatinin geliştiğini ve oluşan bu duruma bağlı olarak da şiddetli bir büyüme geriliğinin oluştuğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir başka deneysel çalışmada ise amiloid artropati gözlenen tavuklarda ortalama canlı ağırlık artışının 9-11 g/gün, amiloid artropati oluşturmayan *E. faecalis* suşu verilen diğer gruplarda ise ortalama canlı ağırlık artışının 13-18 g/gün arasında olduğu tespit edilmiştir (Landman ve ark., 1998a). Mevcut çalışmada amiloidojenik ve artropatik *E. faecalis* suşu inokule edilen I. gruptaki hayvanlardaki (etken inokulasyonundaki günden deney sonuna kadar) canlı ağırlık artışının, eklemlerde yalnızca artritis oluşumuna neden olduğu bilinen bir diğer *E. faecalis* suşunun inokule edildiği II. gruptaki ve kontrol grubundaki hayvanlara oranla daha az olduğu (Tablo 3.) dikkati çekti. Bu sonuçlar doğrultusunda da amiloidojenik ve artropatitik olduğu bilinen *E. faecalis* (EFAA–01) suşunun inokulasyonundan sonraki dönemde, meydana gelen ağırlık artışının, artritis yaptığı bilinen bir diğer *E. faecalis* suşunun (EFTD–07) inokulasyonundan sonra tavuklarda meydana gelen ağırlık artışından daha düşük olduğu ve bu bulguların literatürle paralellik gösterdiği gözlendi.

Amiloid artropatili hayvanlarda topallığın daha şiddetli olması ve buna bağlı olarak da hayvanların su ve yem almalarında oldukça zorlandıkları gözlendi. Bu nedenle de hayvanlarda ki büyümenin II. gruptaki hayvanlara nazaran daha az olduğu gözlendi. Bu bulgular doğrultusunda artritisin, amiloid artropati gözlenen I. gruptaki hayvanlarda, II. gruptaki hayvanlara nazaran daha şiddetli seyrettiği gösterilmiş olup, böylece ağırlık artışının artritisin şiddetine bağlı olduğu bir kez daha vurgulandı.

Tablo 3. I. Grup, II. Grup ve Kontrol grubundaki hayvanlarda İnokulasyondan sonraki ağırlık artışı (gr.)

Hayvan No	I.Grup	II. Grup	Kontrol Grubu
1	0, 268	0, 425	0, 457
2	0,271	0,436	0,446
3	0,261	0,429	0,443
4	0,275	0,446	0,457
5	0,268	0,418	0,461
6	0,379	0,407	
7	0,289	0,411	
8	0,386	0,418	
9	0,311	0,407	
10	0,304	0,418	
11	0,289	0,411	
12	0,268	0,396	
13	#	0,421	
14	0,400	0,418	
15	0,421	0,425	
16	0,304	0, 411	
17	0,400	0,404	
18	0, 304	#	
19	0,286	#	
20	#	#	

Değerlendirilemedi.

Amiloidojenik ve artropatik *E. faecalis* suşu verilen tavuklarda başta femoro-tibial eklemler olmak üzere, tibio-metatarsal eklemler ve kalça eklemlerinde unilateral ya da bilateral kalınlaşma ve genişlemelerin geliştiği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1998a, 1999a; Peperkamp ve ark., 1997). Sunulan bu çalışmada amiloidojenik ve artropatik olduğu bilinen *E. faecalis* suşu inokule edilen I. gruptaki on iki olgunun femoro-tibial, tibio-metatarsal eklemlerinde bilateral, 2 olguda unilateral, kalça ekleminde olguların 9' unda unilateral, 2 olguda ise bilateral kalınlaşma ve genişlemeler gözlendi. Yapılan deneysel çalışmalarda bu eklemler dışında artt. digitorum, art. humeri, art. cubiti ve art.carpometacarpica s. intercarpica eklemlerinin de etkilendiği (Landman ve ark.,1997, 1998a), fakat küçük eklemlerin

daha az etkilendiği saptanmıştır (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997). Mevcut çalışmada ise, yalnızca 5 olguda artt. digitorum'un etkilendiği gözlendi.

Eklemler açıldığında makroskobik olarak, kemik epifizinin normalden daha geniş olduğu, sinovial sıvının arttığı, berrak, folliküler portakal rengi, sarı proteinöz materyal içerdiği ve eklem yüzeyinin yıkımlandığı gözlenmiştir (Landman ve ark., 1994, 1998b; Peperkamp ve ark., 1997). Artiküler kıkırdağın yüzeysel katmanlarında, periartiküler kapsulada ve özellikle sinovial girintide de portakal rengindeki amiloid materyalin yerleştiği saptanmıştır (Landman ve ark., 1994, 1998a; Peperkamp ve ark., 1997) Eklemlerin sertleştiği, meniskuslarında portakal ya da grimsi renkli kaba şişlikler ve meniskus sınırlarında yıkımlanmalar gözlendiği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994; Peperkamp ve ark., 1997). Ayrıca amiloid birikimine tibio-metatarsal ekleminin tendon kılıflarında da rastlandığı bildirilmiştir (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997).

Mikroskobik olarak, femoro-tibial, tibio-metatarsal eklemin hipertrofik sinovial villuslarında, artiküler çıkmazda, ve bitişik tendo kılıflarında, artiküler kıkırdağı çevreleyen yüzeysel tabakada, damar duvarlarında, bunları çevreleyen ve kondrosit kümelerinin ait olduğu matriksde amiloid birikimlerini saptamışlardır. Bunların yanı sıra belirlenemeyen periartiküler fibröz dokularda, kan damarlarında, çapraz bağların kollojen fibrilleri arasında ve menüsküslerde amiloid birikiminin saptandığı belirtilmiştir. Yapılan Congo-red özel boyamasından sonra polarize ışık altında amiloid birikimlerinin yeşil yansıma verdiği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1997, 1999a; Peperkamp ve ark., 1997) Aynı zamanda sinovial boşlukta heterofil lökosit içeren eksudat, hipertrofik sinovial villuslarda ve tendo kılıflarında plazmosit, mononüklear hücreler ve heterofil lökosit infiltrasyonlarının bulunduğu yangısal değişikliklerin gözlendiği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1997, 1998a, 1999a; Peperkamp ve ark., 1997). Sunulan bu çalışmada da I. gruptaki hayvanların eklemlerinde benzer lezyonlar mevcut olup literatüre uygunluk sağlamaktaydı.

*E. faecalis'*in farklı suşları verilerek yapılan deneysel çalışmalarda (Landman ve ark.,1994, 1997, 1998a, 1999) hayvanların eklemlerinde genişlemelerin oluştuğu,

sinovial membranın ödemli ve sinovial sıvının artığı, eklem boşluğunun berrak bir sıvı ile dolu olduğu gözlenmiştir. Mevcut çalışmada ise, *E. faecalis'*in EFTD–07 suşu inokule edilen II. gruptaki olguların 11'inde femoro-tibial, tibio-metatarsal eklemlerin bilateral olarak genişlediği ve sinovial membranın ödemli ve konjesyone, eklem boşluğunun ise az miktarda berrak bir sıvı ile dolu olduğu dikkati çekti. Ancak amiloidojenik ve artropatik suş inokule edilen hayvanların eklemlerinde gözlenen bulgular gözlenmedi. Bu da her *E. faecalis* suşunun amiloid artropatiye neden olmadığının amiloid artropati meydana getirebilmesi için *E. faecalis* suşlarının bir takım özelliklerinin olması gerektiğini düşündürdü. Çiftçi, (2004) yapmış olduğu çalışmada da her *E. faecalis* suşunun amiloid artropatiye neden olmadığını, jelatinaz özelliğe sahip *E. faecalis* suşlarının tavuklarda amiloid artropatiye yol açacağını bildirmiştir.

Eklemlerde oluşan amiloid artropatinin yanı sıra iç organlarda da amiloid birikimlerinin saptandığı bildirilmiş (Landman ve ark., 1994, 1998a) amiloidojenik ve artropatik özelliğe sahip *E. faecalis* suşunun tavuklarda genellikle artiküler, bazen de sistemik amiloid birikimleri ile karakterize artritise neden olduğu bildirilmiştir (Steentjes ve ark., 2002). Ayrıca bütün bu organlarda (başta eklemler, karaciğer, dalak, bezli mide, kalp olmak üzere) heterofil lökosit, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonunun bulunduğu yangısal odaklar saptanmıştır (Landman ve ark., 1994; Peperkamp ve ark., 1997).

Makroskobik olarak *E. faecalis'*in amiloidojenik ve artropatik suşu ile enfekte olduğu bilinen hayvanların karaciğerlerinde şişkinlik, renkte açılma, bronz renge dönüşüm ve subkapsüler kanamaların oluştuğu bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1998b; Peperkamp ve ark., 1997). Mikroskobik olarak bu hayvanların karaciğerinde, yaygın amiloid birikimlerine disse aralıklarında (Landman ve ark., 1994, 1997; Peperkamp ve ark., 1997), az miktarda da terminal hepatik venül endotelleri altında, portal üçgenin geniş vasküler damar duvarlarında ve glisson kapsülünün fibröz dokusunda rastlandığı bildirilmiştir (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997).

Mevcut çalışmada, makroskobik olarak I. gruptaki hayvanların tümünün karaciğerlerinin kahverengimsi bronz renkte, oldukça şişkin, gevrek kıvamda olduğu, kenarlarının kütleştiği ve kesitinden kan sızdığı gözlendi. Olguların bazılarında subkapsüler, bazılarında ise lineer, birinde ise ekimotik kanama alanları fark edildi. Bu bulguların dışında I. gruptaki olguların birkaçında karaciğerin pariyetal yüzeyinde 1-2 mm. çapında beyaz renkte, bir olguda ise 0,5–1 cm. çaplarında sarımtırak renkte birkaç yangısal odak dikkati çekti.

Sunulan bu çalışmada mikroskobik olarak, I. gruptaki olguların birçoğunda disse aralıklarında homojen pembe renkli amiloid maddesi saptandı. Ayrıca amiloid birikimleri v. sentralis, portal vena ve arterlerin duvarında ve glisson kapsülünün fibröz dokusunda da fark edildi. Çalışmada ayrıca bütün olgularda pasif hiperemi tablosunun yanı sıra birçok olguda sinuzoidlerde, fokal odaklar halinde paranşimde, periportal alanlarda, v. sentralislerin ve portal damarların çevresinde az sayıda plazma hücresi, çok sayıda lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonları ve damar lümenlerinde de lenfosit, histiyosit, ve heterofil lökositlerin bulunduğu fark edildi. Literatür verilerinden farklı olarak ise bu çalışmada, birkaç olguda özelliklede, perivasküler yerleşim gösteren hücrelerin çok sayıda eozinofil lökosit aralarında ise az sayıda histiyosit, lenfosit ve plazma hücresinden oluştuğu dikkati çekti.

Dalakta makroskobik olarak splenomegalinin gözlendiği ve dalağın ara sıra mermer görünümünde olduğu bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1998b; Peperkamp ve ark., 1997). Mevcut çalışmada, I. gruptaki bütün hayvanlarda makroskobik olarak benzer bulgular gözlendi. Ancak farklı olarak bir olguda (3. no'lu) dalak yüzeyinde yer yer pembemsi renkte yer yer de kanamalı görünümde 1 x 0,5 cm çapında amiloid birikimine bağlı fokal bir odak gözlendi.

Mikroskobik olarak dalak kapsülasında ve beyaz pulpanın ince retiküler ağı boyunca yoğun miktarda (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997) beyaz pulpa ve ara sıra trabeküllerde ki damar duvarlarında da amiloid birikimlerine rastlandığı bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1997; Peperkamp ve ark., 1997). Sunulan çalışmada mikroskobik olarak I. gruptaki birçok olguda beyaz pulpanın ince

retiküler ağında, beyaz pulpada ki damar duvarlarında ve dalak kapsülasında yoğun miktarda, birkaç olguda trabeküllerde ki damar duvarlarında yoğun, bazı olgularda ise hafif miktarda amiloid birikimi gözlendi. Ancak bir olguda beyaz pulpasının amiloid maddesinin yoğun birikimi nedeniyle yıkımlandığı ve keskin bir sınır halinde diğer bölgeden ayrıldığı dikkati çekti. Ayrıca sinuslarda heterofil lökosit, plazma ve az sayıda da mononüklear hücre infiltrasyonu gözlendi.

Literatür verilerinde belirtilmeyen, ancak bu çalışmada gözlenen bazı bulgular şöyle sıralanabilir. Olguların bazılarında beyaz pulpanın azaldığı, lenf folliküllerinin lenfositlerden yoksunlaştığı, kırmızı pulpanın arttığı, iki olguda bakteri kümelerinin paranşimde ve damar lümenlerinde mavi bulut şeklinde trombozlar oluşturduğu fark edildi.

Böbreklerin makroskobik olarak solgun ve şişkin görünümde olduğu bildirilmiştir (Landman ve ark., 1994, 1998b; Peperkamp ve ark., 1997). Mevcut çalışmada I. gruptaki hayvanların tümünde böbrekler oldukça solgun renkte ve şişkindi.

Mikroskobik olarak böbreklerde amiloid maddesi korteks ve medullanın interstisyumunda, tubulusların bazal membranında diffuz ya da fokal olarak, ara sıra da toplayıcı tubulusların çevresi ve üreterlerin adventisya tabakasında toplanabildiği, ancak glomeruluslarda amiloid birikimi görülmediği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997). Sunulan bu çalışmada mikroskobik olarak damarların oldukça hiperemik olduğu birçok olguda tubulusların bazal membranda, intertubuler bölgede ve damar duvarında amiloid maddesinin biriktiği ve biriken bu amiloid maddesine bağlı olarak da damar duvarının kalınlaştığı gözlendi. Ancak glomeruluslarda amiloid birikimi gözlenmedi. Birçok olguda intertubuler bölgede fokal odaklar halinde çok sayıda lenfosit az sayıda da histiyosit ve tek tük heterofil lökositlerin oluşturduğu hücre infiltrasyonları fark edildi. Literatürde belirtilmemesine karşın yapılan çalışmada; birçok olguda intertubuler bölgede yoğun kanama alanları, tubul epitellerinde dejeneratif değişikliklerin yanı sıra bazı

glomerulusların oldukça şişkin ve pariyetal yaprağının kalınlaştığı, bazı glomerusların atrofik olduğu görüldü.

Peperkamp ve arkadaşları (1997) makroskobik olarak kalpte ara sıra sol ventrikülün dilatasyonu uğradığını, hidroperikardium veya asites görülebildiğini bildirmiştir. Mevcut çalışmada I. gruptaki olguların birinde myokardiumda sulcus interventricularis'e yerleşmiş, dört olguda birkaç mm. çapında kanama alanı dikkati çekti. Olguların ikisinde ise myokardiumdan taşkınlık göstermeyen yangısal odaklar fark edildi. Ayrıca her iki olguda da perikardiyal sıvının da artığı gözlendi.

Mikroskobik olarak ara sıra fokal mural endokarditis ile birlikte kalbin sol ventrikülü'nün apeksinde intramural vasküler amiloid birikimi gözlendiği fakat myokardial dokuda birikimine rastlanmadığı bildirilmiştir (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997). Sunulan çalışmada, mikroskobik olarak, I. gruptaki olguların birçoğunda damarların hiperemik olduğu ve kalp kası hücreleri arasında eritrositlerin bulunduğu gözlendi. Birçok olguda ise kas fibrilleri arasında lenfosit, histiyosit, plazma ve tek tük heterofil lökosit infiltrasyonlarına rastlandı. Ayrıca birkaç olguda subepikardiyal yağ dokusunda, epikard yüzeyinde perikartda çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu mononüklear hücre infiltrasyonları gözlendi. Ancak olgularımızın hiçbirinde amiloid birikimine rastlanmadı.

Amiloidozisin şiddetli seyrettiği kanatlılarda proventrikuluslarında ise, az miktarda bazal membranda, proventriküler bezlerin interstisyumunda ve mukozal myofibroblastlara yakın olarak, duodenum ve jejenum da tunika propria da myofibroblastların yakınında ve bazal membran boyunca amiloid birikiminin gözlendiği bildirilmiştir. Pankreas'ın amiloidozis'den geç etkilendiği ve yalnızca az miktarda vasküler amiloid birikimlerine rastlandığı belirtilmiştir (Landman ve ark., 1997; Peperkamp ve ark., 1997).

Mevcut çalışmada mikroskobik olarak I. gruptaki birçok olguda bezli midenin damar duvarlarında, bazal membran, fibrobalastlara yakın yerleşimli ve bezlerin interstisyumunda amiloid maddesinin biriktiği, yapılan Congo red özel boyasında bu

bölgenin kırmızı-pembe renkte boyandığı dikkati çekti. Ayrıca olguların tümünde propria mukoza ve serozal damarların hiperemik olduğu, olguların birçoğunda propria mukoza da çok sayıda lenfosit az sayıda da histiyosit, tek tük heterofil lökositlerin de bulunduğu hücre infiltrasyonları gözlendi. Literatürde belirtilmemesine rağmen olguların bazılarında bu hücrelerin bezler arasına girdiği fark edildi. Birkaç olguda propria mukozadaki bezlerin bir kısmının kistik olduğu, olguların bazılarında ise lenfoid follikülerde hiperplaziye uğradığı gözlendi.

Literatürde bağırsaklarda makroskobik bulgulara dair bir veriye rastlanılmamasına rağmen, sunulan bu çalışmada I. gruptaki tüm hayvanların bağırsak bölümlerinin serozal damarlarının dolgun, lümenlerinde sarımtırak renkte içerik bulunduğu gözlendi. Ayrıca olguların bazılarında bağırsakta seroza yüzeyinde fokal, birkaçında ise peteşiyal kanama alanlarına rastlandı.

Mevcut çalışmada mikroskobik olarak I. gruptaki hayvanlarda duodenumun ve ileumun damar duvarlarında ve propria mukozadaki fibroblastlara yakın yerleşimli amiloid maddesinin biriktiği gözlendi. Yapılan Congo red özel boyasında bu bölgenin kırmızı-pembe renkte boyandığı dikkati çekti. Birçok olguda bağırsaklarda propria mukoza submukoza ve tunika muskulariste lenfosit ve histiyosit hücre infiltrasyonları gözlendi. Mevcut çalışmada pankreasta birkaç olguda damar duvarında pembe homojen renkli amiloid maddesi gözlendi. Yapılan Congo red özel boyasında bu bölgenin kırmızı-pembe renkte boyandığı dikkati çekti. Pankreasta ise birkaç olguda damarların hiperemik olduğu ve fokal odaklar halinde paranşimde, bir olguda serozada, iki olguda perivasküler yerleşim gösteren benzer hücrelere rastlandı.

Yapılan deneysel çalışmalarda farklı *E. faecalis* suşları verilen hayvanlarda eklemlerde ve iç organlarda amiloidozisin gelişmediği ancak *E. faecalis'*in bakteriyemiye neden olmasından dolayı yangısal değişikliklerin görülebileceği bildirilmiştir (Landman ve ark., 1997, 1998a, 1999a). Bu çalışmada da EFTD–07 *E. faecalis* suşu verilen II. gruptaki hayvanların hiçbirinde eklem ve iç organlarda amiloid birikimlerine rastlanmadı. Ancak makroskobik olarak 11 olguda femoro-tibial, tibio-metatarsal eklemlerinde bilateral, kalınlaşma ve genişlemeler gözlendiği,

yapılan kesitlerde eklem boşluğunun az miktarda berrak renkte sıvı ile dolu ve sinovial membranın ödemli ve konjesyone olduğu dikkati çekti.

Ayrıca mevcut çalışmada makroskobik olarak, II. grup hayvanların karaciğerleri I. gruptaki hayvanlara benzer lezyonlar içermesine rağmen, buradaki renk değişimi kahveden kırmızıya değişen renkteydi. II. gruptaki hayvanların tümünde dalaklar şişkin, koyu kırmızı renkte, yumuşak kıvamdaydı. Böbrekler ise I. gruptaki hayvanların böbrekleri gibi oldukça şişkin olmasına rağmen I. gruptaki hayvanların aksine koyu kırmızı renkteydi. II. grupta 3 olguda kalpte peteşiyal tarzda kanama alanları gözlendi. Tüm bağırsak bölümlerinin serozal damarları dolgun, lümenlerinde sarımtırak renkte içerik mevcuttu. Sunulan çalışmada mikroskobik olarak ise, *E. faecalis*'in EFTD–07 suşu verilen II. gruptaki 11 olguda eklemlerde yalnızca yangısal değişiklikler gözlenirken; karaciğer, dalak, böbrek, bezli mide, bağırsak ve kalp kası gibi organlarda da, bakteriyemiden dolayı yine yangısal değişiklikler dikkati çekti.

Amiloid fibrillerinin moleküler yapısı ilk defa 1959 yılında Cohen ve Calkins (1959) tarafından elektron mikroskobu ile ortaya konmuş ve daha sonraki yıllarda bununla ilgili gerek insanlarda, gerekse de hayvanlarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak yapılan bu çalışmaların çoğu insan hekimliği ile ilgili olup (Bardin ve ark., 1985; Bely ve ark., 2005), hayvanlarda bununla ilgili çalışmalar azdır (Korenaga ve ark., 2006) Özelliklede *E. faecalis*'in kahverengi yumurtacı tavuklarda eklemlerde amilod birikimine neden olduğu amiloid artropatiyle ilişkili elektron mikroskobik çalışmaları yalnızca Peperkamp ve arkadaşları (1997) tarafından yapılmış olup, bu çalışmanın dışında herhangi bir literatüre rastlanılmamıştır. Ülkemizde ise *E. faecalis*'in kahverengi yumurtacı tavuklarda neden olduğu amiloid artropatiyle ilgili birkaç çalışma mevcuttur (Sevimli ve Mısırlıoğlu., 2002; Çiftçi, 2004). Ancak bunların hiçbiri elektron mikroskopla ilgili değildir. Sunulan çalışmada ülkemizde ilk kez kahverengi yumurtacı tavuklarda eklemlerde amiloid birikimine bağlı oluşan amiloid artropatideki lezyonların elektron mikroskobik görünümü gösterilmiştir.

Peperkamp ve arkadaşlarının (1997) yapmış oldukları elektron mikroskobik çalışmalarda *E. faecalis*'in amiloidojenik ve artropatik olduğu bilinen suşunun

inokule edildiği tavuklarda eklemlerde; sinovial villuslarda ve yüzeysel artiküler kıkırdağa ait ekstrasellüler matriksde amiloidin biriktiğini, kondrosit ve sinovisitlerin zaman zaman amiloid liflerinin demetlerine bağlı invaginasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Karaciğerde ise perisinozoidal yapıların çok sayıda amiloid fibriller ile şiddetli yıkımlandığı ve bu hücrelerin sitoplazmaları içinde membran sınırları invaginasyonu aşırı derecede paralel amiloid fibrillerini içerdiğini dalakta; amiloid fibrillerinin yoğun miktarda damar duvarlarında subintimal olarak yerleştiği, ayrıca amiloid fibrillerinin lif iplikçiklerinin beyaz pulpanın çevresinde ışınsal olarak yayıldığını belirtmişlerdir.

Sunulan bu çalışmada da *E. faecalis'in* amiloidojenik ve artropatik suşu verilen hayvanlarda da eklemler, karaciğer ve dalakta da benzer lezyonlar gözlendi.

Peperkamp ve arkadaşları (1997) böbreklerdeki amiloid birikimini Hematoksilen–Eosin ile göstermelerine rağmen elektron mikroskopta incelediklerine dair bir bilgi bildirmemişlerdir. Mevcut çalışmada ise böbreklerde hem toplama kanallarında hem de tubullarda hücrelerin periferine doğru yerleşmiş amiloid maddesi görüldü, ancak glomeruluslarda amiloid birikimine rastlanmadı.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada *Enterococcus faecalis'*in (EFTD-07) suşu ile *Enterococcus faecalis'*in (EFAA-01) suşu altı haftalık ISA Brown ırkı kahverengi yumurtacı tavuklara iki farklı gruplara ayrılarak intravenöz (v.ulnaris) yolla 0,1 ml., 10^9 CFU dozda uygulanarak enfeksiyon oluşturuldu. Enfeksiyonda klinik, makroskobik, mikroskobik ve elektron mikroskobik bulgular değerlendirildi. İntravenöz yolla *Enterococcus faecalis'*in amiloidojenik ve artropatik özelliğe sahip olduğu bilinen (EFAA–01) suşu inokule edilen tavuklarda klinik olarak topallığın daha şiddetli gözlendiği, yem alımında zorlandıkları ve günlük canlı ağırlık artışının azaldığı, fakat *Enterococcus faecalis'*in (EFAA–07) suşu inokule edilen tavuklarda meydan gelen topallığın daha hafif seyrettiği ve günlük canlı ağırlık artışının diğer gruba göre daha fazla olduğu dikkati çekti. Bu veriler doğrultusunda amiloidojenik ve artropatik özelliğe sahip *Enterococcus faecalis* suşunun topallık, verim düşüklüğü ve hatta ölümle sonuçlanan önemli klinik bozukluklara neden olacağı ve ekonomik kayıplara yol açacağı bir kez daha gösterilmiş oldu. Her iki deney grubunda da artritis gözlendi. Ancak amiloidojenik ve artropatik özelliğe sahip *Enterococcus faecalis* suşu inokule edilen tavuklarda artritis daha şiddetli seyretmekteydi. Bu bulgular da bu gruptaki hayvanlardaki şiddetli topallığın sebebini göstermekteydi. Makroskobik olarak amiloidojenik ve artropatik özelliğe sahip *Enterococcus faecalis* suşu verilen tavuklarda eklemlerde portakal renkli madde birikimi gözlendi. Yapılan histopatolojik incelemelerde, özel boyamalarda ve elektron mikroskobik çalışmalarda biriken bu maddenin amiloid olduğu gözlendi. Diğer grup tavuk eklemlerinde böyle bir birikime rastlanmadı.

*E. faecalis'*in artritis ve amiloid artropatiye yol açtığı belirtilmiş, ancak patogenezisi üzerine az sayıda çalışma yapılmıştır. Türkiye'de *E. faecalis*'in kahverengi yumurtacı tavuklarda neden olduğu amiloid artropatiyle ilgili ilk kez elektron mikroskop çalışması yapılmış olup, ülkemizde ve dünyada giderek artan ekonomik kayıplara neden olan amiloid artropatiye bağlı artritisler konusuna dikkati çekmek ve gerekli önlemleri almak gerekliliği bu çalışma ile vurgulanmaktadır.

Son yıllarda Enterokoklarla amiloid artropati ve artritis ilişkisi önem kazandığından, barınaklarda yeterli hijyen önlemleri alınmalı, daha detaylı saha çalışmaları ve daha da önemlisi E. faecalis'e duyarlı tavuk ırklarının belirlenmesi için gerekli çalışmalar yapılmalıdır.

ÖZET

Tavuklarda Deneysel Amiloid Artropatinin Işık Mikroskobik ve Elektron Mikroskobik İncelenmesi.

Bu çalışmada, beşi kontrol grubu olacak şekilde 45 adet 6 haftalık ISA Brown ırkı kahverengi yumurtacı tavuk kullanılarak iki farklı gruba ayrıldı. I. gruba *Enterococcus faecalis*'in EFAA-01 suşu, II. gruba ise *Enterococcus faecalis'*in EFTD-07 suşları intravenöz (v.ulnaris) yolla 0,1 ml., 10^9 CFU dozda, inokule edildi. İnokulasyondan sonra tavuklar 10 hafta süreyle gözlem altında tutuldu. Gözlem süresi içinde ölen ve gözlem süresi sonrasında servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazileri gerçekleştirilen hayvanların nekropsileri yapıldı. Bulgular klinik, makroskobik, mikroskobik ve elektron mikroskobik yönden değerlendirildi. Klinik olarak I. grupta durgunluk, gözlerini kapama, kanat teleklerini düşürme, yem yeme ve su alınımlarında azalma, şiddetli zayıflık ve büyümede yavaşlama, femoro-tibial, tibio-metatarsal eklemlerinde bilateral veya unilateral şişlik ve şiddetli topallık gözlendi. II. gruptaki hayvanlarda klinik bulgular birinci gruptaki hayvanlara göre yok denecek kadar azdı. Makroskobik olarak, I. grupta femoro-tibial, tibio-metatarsal ve kalça eklemlerinde unilateral veya bilateral amiloid birikimine bağlı kalınlaşma ve genişlemeler gözlendi. Karaciğer gevrek kıvamda, kahverengimsi bronz renkteydi. Dalak oldukça şişkin ve mermer görünümdeydi. II. grupta ki hayvanlarda, eklemlerde amiloid birikimine rastlanmadı. Karaciğer kahveden-kırmızıya değişen renkteydi ve birkaç hayvanda karaciğerde toplu iğne başı büyüklüğünde beyaz renkte yangısal odaklar mevcuttu. Dalak oldukça şişkin, koyu kırmızı renkteydi. Mikroskobik olarak, I. gruptaki hayvanların femoro-tibial, tibio-metatarsal ve kalça eklemlerinde damar duvarlarında, bunları çevreleyen matrikste ve kondrositlerin bulunduğu matrikste amiloid birikimi gözlendi. Karaciğerde disse aralıklarında, v. sentralis, portal vena ve arterlerin duvarında ve glisson kapsülünün fibröz dokusunda amiloid birikimlerine rastlandı. Dalakta beyaz pulpanın ince retiküler ağı boyunca, damar duvarları ile dalak kapsülasında ve trabeküllerdeki damar duvarlarında amiloid birikimi gözlendi. Böbreklerde tubul bazal membranlarında, intertubuler bölgede ve damar duvarlarında amiloid maddesinin biriktiği dikkati çekti. Bezli mide de, bazal membran ve bezlerin interstisyumunda amiloid maddesi gözlendi. Bağırsakta serozadaki damar duvarlarında ve propria mukozadaki myofibroblastlara yakın amiloid maddesinin birikimi fark edildi. Bu amiloid birikimlerinin yanı sıra tüm bu organlarda yangısal hücre infiltrasyonları gözlendi. II. grup hayvanlarda, eklemlerde ve iç organlarda amiloid birikimleri gözlenmezken, I. gruptaki hayvanlarda gözlendiği gibi yangısal hücre infiltrasyonları fark edildi. Elektron mikroskop incelemesinde I. gruptaki hayvanlarda eklemler, karaciğer, dalak ve böbrekte biriken bu maddenin fibriller formda amiloid maddesi olduğu dikkati çekti.

Anahtar Sözcükler: Amiloid artropati, *E. faecalis*, elektron mikroskop, kahverengi tavuk, patolojik bulgular.

SUMMARY

Light Microscopic and Electron Microscopic Examination of Experimental Amyloid Arthropathia in the Chickens.

In this study, it has been used 45 brown egg type ISA Brown breed chicken of 6 weeks which 5 of them to become the control group, and they have been separated in two different groups. Ist group have been inoculated with EFAA-01 strain of *Enterococcus faecalis*, and IInd group however have been inoculated with EFTD-07 strain of *Enterococcus faecalis* by means of intravenous way (v. ulnaris) in 0.1 ml, 10^9 CFU dose respectively. The chickens have been kept under observation for 10 weeks. The necropsy of animals who dead during observation period and the animals whose euthanasia have been realized by means of cervical dislocation after observation period, have been performed respectively. The findings have been evaluated from the macroscopic, microscopic and electron microscopic point of view. It has been observed, in the Ist group clinically, stagnation, closing the eyes, losing the wing feathers, increase in the feeding themselves, and water taking, severe weight loosing and slowness on the growing, bilateral or unilateral swelling in their femoro-tibial and, tibio-metatarsal articulation and severe lameness accordingly. The clinical findings were as little as not to mention, in the IInd group of animals. It has been observed macroscopic thickening and enlargening in the Ist group of animals on femoro-tibial, tibio-metatarsal and hip articulations depended on unilateral or bilateral amyloid accumulation. The liver was in the maturity of brittle, and in the brownish bronze colour. The spleen was rarely swollen and in the marble like appearance. No amyloid accumulation have been encountered in articulation of IInd group of animals. The liver was in a colour changing from brown to red colour, and there were white colour inflammation focuses on the liver, in some animals, in the size of pinhead. The spleen was rarely swollen and in dark red colour. It has been observed amyloid accumulation microscopically in the femoro-tibial, tibio-metatarsal, and hip articulation, in the blood vessel wall, in the matrix encircling the same, and in the matrix where chondrocytes taken place. Accumulation of amyloid have been observed in the liver in the spaces of dysse, v. centrales, portavena and the wall of arteriae and in the fibrous tissue of Glisson's capsule. Amyloid accumulation has been observed in the spleen all along reticular of white pulp, in the wall of blood vessel and in the spleen capsule and in the blood vessel walls of trabeculae. Accumulation of amyloid in the kidneys' tubule basal membranes, intertubular areas and blood vessel's walls. Amyloid substance has been also observed in glandular stomach, in interstitium of the basal membrane and the glands. It has been noticed accumulation of amyloid substance in intestines in the blood vessel walls in serosa and near to myofibroblast in propria mucosa. Also inflammatory cell infiltration has been observed in all of those organs in addition to such amyloid accumulation. It has been noticed inflammatory cell infiltration in the IInd group of animals as it was observed in the Ist group of animals while no amyloid accumulation have been observed in the joints and the viscera in the IInd group of animals.It had been noticed in the electron microscope examination the fact that, the said substance accumulated in the joints, liver, spleen and kidneys of the Ist group of the animals was amyloid substance in fibrillary form.

Key Words: Amyloid arthropathy, brown chicken, *E. faecalis*, electron microscope, pathologic findings.

KAYNAKLAR

ALSEMGEEST, S.P., LAMBOOY, I.E., WIERENGA, H.K., DIELEMAN, S.J., MEERKERK, B., VAN, EDEREN, A.M., NEIWOLD, T.A. (1995). Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobulin (Hp) in calves. *Vet. Q*., **17**: 9-12.

ATHANASOU, N.A., AYERS, D., RAINEY, A.J., OLIVER, D.O., DUTHIE, R.B. (1991). Joint and systemic distrubition of dialysis amyloid. *Q. J. Med.,* **28**: 205-214.

ATHANASOU, N.A., WEST, L., SALLIE, B., PUDDLE, B. (1995). Localized amyloid deposition in cartilage is glycosaminoglycans- associated. *Histopathol.,* **26**: 267-272.

BARDIN, T., KUNTZ, D., ZINGRAFF, J., VOISIN, M.C., ZELMAR, A., LANSAMAN, J. (1985). Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Rheum*., **28**:1052-1058.

BARIE, P.S. (2000).Enterococcus in perspective. *Surg. Infect.,* **1**: 91-93.

BALTZ, M.L., CASPI, D., EVANS, D.J., ROWE, I.F., HIND, C.R.K., PEPYS, M.B., (1986). Circulating serum amyloid P component is the precursor of amyloid P component is tissue amyloid deposits. *Clin Exp Immunol.,* **66**: 691-700.

BELY, M., KAPP, P., SZABO, T.S., LAKATOS, T., APATHY, A. (2005). Electron microscopic characteristics of beta2-microglobulin amyloid deposits in long-term haemodialysis. *Ultrastruct. Pathol*., **29**: 483-491.

BENSOUSSAN, R., WEISS, K., LAVERDIERE, M. (1998). Vancomycin- resistant -Enterococcus. *Scand.J. Gastroenterol*., **33**: 1233-1238.

BOZZOLA, J.J., RUSSELL, L. D., (1998): Electron Microscopy Principles and Techniques for Biologist, 2 th ed. London. Jones and Bartlett Publishing.

CALLEGAN, M.C., BOOTH, M.C., JETT, B.D., GILMORE, M.S., (1999). Pathogenesis of gram-positive bacterial endophthalmitis. *Infect Immun*., **67**: 3348-3356.

CALNEK, B.W., BARNES, H.J., BEARD, C.W., YODER, H.W. (1991). Diseases of Poultry, 9th ed. Ames, lowa State University Press.

CARVALHO, M.G.S., TEIXEIRA, L.M., FACKLAM, R.R., (1998). Use of tests for acidification of methyl-α-D- glucopyranoside and susceptibility to efrotomycin for differentiation of strains of enterococcus and some related genera. *J. Clin. Microbiol*., **36**: 1584-1587.

CHOW, J.W., THAL, L.A., PERRI, MB., VAZQUEZ, J.A., DONABEDIAN, S.M., CLEWELL, D.B., ZERVOS, M.J. (1993). Plasmid-associated hemolysin and aggregation substance

production contribute to virulence in experimental enterococcal endocartitis. *Antimicrob. Agents. Chemother*., **37**: 2474-2477.

CLEWELL, D.B. (1993). Bacterial sex pheromone – induced plasmid transfer. *Cell*., **73**: 9-12.

COHEN, A.S., CALKINS, E. (1959). Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature*, **183**: 1202-1203.

COLBATZKY, F., BRUNNBERG, L., LINKE, R.P., GEISEL, O., HERMANNS, W. (1991). AA-like amyloid deposits confined to arthritic joints in two dogs with rheumatoid arthritis. *J. Comper. Pathol*., **105**: 331-343.

CULLING, C.F.A., ALLISON,R.T., BARR, W.T. (1985).Cellular Pathology Technique, 4th ed. Typeset by Mid- County Press, London. pp:465-473.

ÇETİNKAYA, Y., FALK, P., MAYHALL, C.G. (2000). Vancomycin- resistant enterococci. *Clin. Microbiol. Rev*., **13**: 686-707.

ÇİFTÇİ, A. (2004). Tavukların deneysel amiloid artropatisinde enterokok virülens faktörlerinin rolü. Doktora Tezi., Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

DEVRIESE, L.A., HOMMEZ, J., LAEVENS, H., POT, B., VANDAMME, P., HAESEBROUCK, F. (1999). Identification of aesculin–hydrolyzing streptococci, lactococci, aerococci and enterococci from subclinical intramammary infections in dairy cows. *Vet. Microbiol*., **70**: 87-94.

DONNELLY, S., BOURNE, J.T., LEVISON, D.A., DOYLE, D.V., HAMMOND, A. (1993). Amyloid arthritis associated with IgM kappa lymphoplasmacytoid lymphoma. *Br. J. Rheumatol*., **32**: 1004-1007.

DUPONT, H., MONTRAVERS, P., MOHLER, J., CARBON, C. (1998). Disparate findings on the role of virulence factors of *Enterococcus faecalis* in mouse and rat models of peritonitis**.** *Infect. Immun.,* **66**: 2570-2575.

EANES, E.D., GLENNER, G.G. (1968). X-ray diffraction studies on amyloid filaments. ***J.*** *Histochem. Cytochem*., **16**: 673-677.

EATON, T.J., GASSON, M.J. (2001). Molecular screening of Enterococcus virulence determinants and potential for genetic Exchange between food and medical isolates. *Appl. Environ. Microbiol*., **67**: 1628-1635.

FARRAR , E.T., WASHABAU, R.J., SAUNDERS, H.M.(1996). Hepatic abscesses in dogs: 14 cases (1982-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc*., **208**: 243-247.

FRIEDREICH, N., KEKULE, A. (1859). Zur Amyloidfrage. *Virchows Archiv A für Pathologische Anatomie und Physiologie nund für Kliniche Medizin,* **16**: 5065. 'Alınmıştır'' LANDMAN,

W.J.M., GRUYS, E., GIELKENS, A.L.J. (1998b). Avian amyloidosis. *Avian Pathol.*, **27**:437-449.

GENTRY-WEEKS, C.R., KARKHOFF-SCHWEIZER, R., PIKIS, A., ESTAY, M., KEITH, J.M. (1999). Survival of *Enterococcus faecalis* in mause peritoneal macrophages. *Infect. Immun*., **57**: 2160-2165.

GLENNER, G.G. (1980). Amyloid deposits and amyloidosis. *New England J. Med*., **302**: 1283-1292.

GROSS, W.B., DOMERMUTH, C.H. (1962). Bacterial endocarditis of poultry. *Am. J. Vet. Res*., **23**: 320-329

HAWKINS, P.N., RICHARDSON, S., VIGUSHIN, D.M., DAVID, J., KELSEY, C. R., GRAY, R.E., HALL, M.A., WOO, P., LAVENDER, J.P., PEPYS, M. B. (1993). Serum amyloid P component scintigraphy and turnover studies for diagnosis and quantitative monitoring of AA amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.,* **36**: 842-851.

HIRT, H., ERLANDSEN, S.L., DUNNY, G.M., (2000). Heterologous inducible expression of *Enterococcus faecalis* pCF10 aggregation substance Asc10 in *Lactococcus lactis* and *Streptococcus gordonii* contributes to cell hydrophobicity and adhesion to fibrin. *J.Bacteriol*., **182**: 2299-2306.

HUSBY, G. (1994). Classification of amyloidosis, In. Bailliere's Clinical Rheumatology. Reactive Amyloidosis and the Acute Phase Response. G. Husby, **8**: 503-511 (London, Bailliere Tindall)

HUSBY, G., ARAKI, S., BENDITT, E.P., BENSON, M.D., COHEN, A.S., FRANGIONE, B., GLENNER, G.G., NATVİNG, J.B., WESTERMARK, P. (1990). The 1990 guidelines for nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis. In: Amyloid and amyloidosis, 8th ed. NATVING, J.B., FORRE, Q, HUSBY, G., HUSESEBEKK, A., STOGEN, B., SLETTEN, WESTERMARK, K., pp. 7-11.

JETT, B.D., HUYCKE, M.M., GILMORE, M.S. (1994). Virulence of Enterococci. *Clin Microbiol. Rev*., **7**: 462-478.

KAUFHOLD,A., FERRIERI, P. (1993). The microbiologic aspects, including diagnosis, of beta-hemolytic streptococal and enterococal infections. *Infect. Dis. Clin. North. Am*., **7**: 235-256.

KISILEVSKY, R. (1987). From arthritis to Alzheimer's disease: current concepts on the pathogenesis of amyloidosis. *Can. J. Physiol. Pharmacol*., **65**. 1805-1815.

KISILEVSKY, R., LEMIEUX, L.J., FRASER, P.E., KONG, X., HULTIN, P.G., SZAREK, W.A. (1995). Arresting amyloidosis in vivo using small-molecule anionic sulphonates or sulphates: implications for Alzheimer's disease. *Nat. Med.*, **1**:143-148.

KLUNK, W.E., PETTEGREW, J.W., ABRAHAM, D.J. (1989). Quantitative evaluation of congo red binding to amyloid-like proteins with a beta-pleated sheet conformation. *J. Histochem. Cytochem*., **37**: 1273-1281.

KORENAGA, T., YAN, J., SAWASHITA, J., MATSUSHITA, T., NAIKI, H., HOSOKOWA, M., MORI, M., HIGUCHI, K., FU, X. (2006). Transmission of amyloidosis in offspring of mice with AApoAII amyloidosis. *Am J Pathol.,* **168**: 898-906.

LANDMAN, W.J.M., GRUYS, E., DWARS, R. M. (1994). A syndrome associated with growth depression and amyloid arthropathy in layers: a preliminary report. *Avian Pathol.*, **23**: 461- 470.

LANDMAN, W.J.M., SLETTEN, K., KOCH, C.A. M., TOOTEN, P.C.J., GRUYS, E. (1996) Chicken joint amyloid protein is of the AA type. I. Characterization of the amyloid protein. *Scand. J. Immunol.*, **43**: 210-218.

LANDMAN, W.J.M., PEPERKAMP, N.H.M.T., KOCH, C.A.M., TOOTEN, P.C.J., CRAUWELS, P.A.P., GRUYS, E. (1997). Induction of amyloid arthropathy in chickens Amyloid. *The International Journal of Experimental and Clinical İnvestigation*, **4:** 87-97.

LANDMAN, W.J.M., GRUYS, E. (1998). Amyloid arthropathy in an Indian peafowl. *Vet. Rec*., **142:** 90-91.

LANDMAN, W.J.M., BOGAARD, A.E.J.M., DOORNENBAL, P., TOOTEN, P.C.J., ELBERS, A.R.W., GRUYS, E. (1998a). The role of various agents in chicken amyloid artropathy. Amyloid: *İnt. J. Exp. Clin. Invest.,* **5**: 266-278.

LANDMAN, W.J.M., GRUYS, E., GIELKENS, A.J. (1998b). Avian amyloidosis. *Avian Pathol.*, **27**:437-449.

LANDMAN, W.J.M., MEKKES, D.R., CHAMANZA, R., DOORNENBAL, P., GRUYS, E. (1999a). Arthropathic and Amylodogenic *Enterococcus faecalis* infections in brown layers: a study on infection routes. *Avian Pathol.*, **28**: 545-557.

LANDMAN, W.J.M., FEBERWEE, A., MEKKES, D.R., VELDMAN, K.T., MEVİUS, D.J. (1999b). A study on the vertical transmission of arthropathic and amyloidogenic *Enterococcus faecalis*. *Avian Pathol*., **29**:559-566.

LANDMAN, W.J.M., FEBERWEE, A., VELDMAN, K.T., MEVIUS, D.J. (2001). Study on the vertical transmission of arthropathic and amyloidogenic *Enterococcus faecalis* in a flock of brown layer chickens. *Vet. Q*., **23**: 88-89.

LAPOINTE, J.M., HIGGINS, R., BARRETTE, N., MILETTE, S. (2000). *Enterococcus hirae* enteropathy with ascending cholangitis and pancreatitis in a kitten. *Vet. Pathol*., **37**: 282- 284.

LAZO, N.D., DOWNING, D.T., (1998). Amyloid fibrils may be assembled from helical protofibrils. *Biochem.*, **37**: 1731-1735.

LOHMANDER, S. (1988) Proteoglycans of joint cartilage: structure, function turnover and role as markers of joint disease. *Clin. Rheumatol*., **2**: 37-62.

MACCALLUM, W.G., HASTINGS T.W. (1899). A case of acute endocarditis caused by *Micrococcus zymogenes* (Nov. Spec.), with a description of the microorganism. *J. Exp. Med*., **4**: 521-534. 'Alınmıştır.''HANCOCK, L.E., GILMORE, M.S. Pathogenicity of Enterococci. Erişim Tarihi: 29.09.2005 Erişim:[http://www. Enterococcus. Ouhsc.edu/lynn-revirew.asp]

MAESTRINI, N., PASCUCCI, S. (1970). Amyloidosis in guinea fowl. *Atti della Societa Italiana delle Scienze Veterinarie*, **24:** 485-486.

MALATHUM, K. MURRAY, B.E. (1999). Vancomycin-resistant enterococci: recent advances in genetics, epidemiology and therapeutic options. *Drug Resist. Updates*., **2**: 224-243.

McNAMEE, P. T., SMYTH, J.A. (2000). Bacterial chondronecrosis with osteomyelitis ('femoral head necrosis') of broiler chickens: A review. *Avian Pathol*., **29**: 253-270.

MEEK, R.L., ERIKSEN, N., BENDITT, E.P.(1992). Murine Serum Amyloid A(3) is a high density apolipeprotein and is secreted by macrophages. *Proc. Natl Acad. USA*., **89**: 7949-7942.

MITCHELL, T., COON, C.I. BRINCKERHORF, C.E. (1991). Serum Amyloid -A (SAA3) produced by rabbit synovial fibroblast treated with phorbol ester or interleukin-1 induces synthesis of collagenese and is is neutralized with spesific antiserum. *J. Clin. Invest*., **87**: 1177-1185.

MUNDY, L.M., SAHM, D.F., GILMORE, M. (2000). Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin. Microbiol.Rev*., **13**: 513-522.

MURRAY, B.E., WEINSTOCK, G.M. (1999). Enterococci: new aspects of an old organism. *Proceed. Assoc. Am. Physicians*., **111**: 328-334.

MURRAY, B.E. (1998). Diversty among multidrug resistant enterococci. *Emerg.Infect. Dis.,* **4**: 37-47.

NEIWOLD, T.A., TOOTEN, P.C. (1990). Purification and characterization of hamster serum amyloid A protein (SAA) by cholesteryl hemisucicnate affinity chromatography. *Scand. J. Immunol*., **31**: 389-396.

NELSON, S.R. LYON, M., GALLAGHER, J.T., JOHNSON, E.A., PEPYS, M.B. (1991). Isolation and characterization of the integral glycosaminoglycan constituents of human amyloid A and monoclonal light –chain amyloid fibrils. *Biochem. J*., **275** : 67-73.

OKADA, M., MIYAZAKI, S., HIRASAWA, Y. (1993). Increase in plasma concentration of ubiquitin in dialysis patients. *Clin. Chim. Acta.,* **220**: 135-144.

7.

PEPERKAMP, N.H.M.T., LANDMAN, W.J.M., TOOTEN, P.C.J., ULTEE, A., VOORHOUT, W.F., GRUYS, E. (1997). Light Microscopic, Immunohistochemical, and Electron Microscopic Features of Amyloid Arthropathy in Chickens. *Vet. Pathol*., **34**: 271-278.

PESET, V., TALLON, P., SOLA, C., SANCHEZ, E., SARRION, A., PEREZ-BELLES, C., VINDEL, A., CANTON, E., GOBERNADO, M. (2000). Epidemiological, microbiological, clinical and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin- resistant Enterococcus species. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*., **19**: 742-749.

PINTO, B., PIEROTTI, R., CANALE, G., REALI, D. (1999). Characterization 'of faecal streptococci' as indicators of faecal pollution and distribution in the environment. *Lett. Appl. Microbiol*., **29**: 258-263.

PRESNELL, J., SCHREIBMAN, M.P.(1997). Animal Tissue Techniques, 5 ed.The Johns Hopkins University Press Ltd., London. pp: 269-271.

PUBMED (2005). National Library of Medicine. Erişim: [http://www. Ncbi.nlm.nih.gov/ Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=1350]

PUTTO, A., RUUSKANEN, O., MEURMAN, O., EKBLAD, H., KORVENRANTA, H., MERTSOLA, J., PELTOLA, H., SARKKINEN, H., VILJANEN, M.K., HALONEN, P. (1986). C- reactive protein in the evaluation of febrile illness. *Arch. Dis. Ch.*, **61:** 24-29.

RANDALL, C.J., REECE, R.L. (1996). Colour atlas of avian histopathology. pp:186. London, Times Mirror International.

RAY, A., SCHATTEN, H., RAY, B. K. (1999). Activation of Spl and its functional co-operation with serum amyloid A-activating sequence binding factor in synoviocyte cells trigger synergistic action of interleukin-1 and interleukin-6 in serum amyloid A gene expression. *J. Biol. Chem.,* **274**: 4300-4308.

ROMALDE, J.L., MAGARINOS, B., NUNEZ, S., BARJA J. L., TORANZO, A.E. (1996). Host range susceptibility of Enterococcus sp. strains isolated from diseased turbot: possible routes of infection. *Appl. Environ. Microbiol.,* **62**: 607-611.

ROBREDO, B, SINGH, K,V., BAQUERO, F., MURRAY, B.E., TORRES, C. (1999). From vanA *Enrerococcus hirae* to vanA *Enterococcus faecium*: a study of feed supplementation with avoparcin and tylosin in young chickens. *Antimicrob. Agent. Chemother.,* **43**: 1137-1143.

SACK, G.H., ZINK, M.C. (1992). Serum Amyloid A gene transcription in synovial cells during retroviral arthritis. *Am. J. Pathol*., **141**: 525-529.

SANDOE, J.A.T., WITHERDEN, I.R., SETTLE, C. (2001). Vertebral osteomyelitis caused by *Enterococcus raffinosus. J. Clin. Microbiol.,* **39**: 1678-1679

SARTINGEN, S., ROZDZINSKI, E., MUSCHOLL-SILBERHORN, A., MARRE, R. (2000). Aggregation substance increases adherence and internalization, but not translocation, of

Enterococcus faecalis through different intestinal epithelial cells in vitro. *Infect. Immun*., **68**: 6044-6047.

SATO, A., KOGA,T., INOUE, M., GOTO, N. (1981). Pathological observations of amyloidosis in swans and other Anatidae. *Jap. J. Vet. S.*, **43**:509-519.

SAVASAN, S. (2001). Hayvan kökenli enterokok suşlarının virülens faktörleri, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

SCHLEIFER, K.H. KILPPER-BALZ, R. (1984). Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus Enterococcus nom. Rev. As *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *Int. J. Sys. Bacteriol*., **34**: 31-34.

SCHLIEVERT, P., DUNNY, G., STOEHR, J., ASIMACOPOULOS, A. (1997). Aggregation and binding substances enhance pathogenicity in a rabbit model of *Enterococcus faecalis* endocarditis., *Adv. Exp. Med. Biol*., **418**: 789- 791.

SCHNEIDER, R.R., HUNTER, D.B., WALTNER-TOEWS, D., BARKER, I.K. (1988). A descriptive study of mortality at the Kortright Waterfwol Park: 1982-1986. *Can. Vet. J.,* **29**: 911-914.

SCHOUTEN, M.A., VOSS, A., HOOGKAMP-KORSTANJE, J.A.A. (1999). Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. *Antimicrob. Agents. Chemother*., **43**: 2542-2546.

SCHULIN, T., THAUVIN- ELIOPOULOS, C., MOELLERING, R. C., ELIOPOULOS, G.M. (1999). Activities of the oxazolidinones linezolid and eperozolid in experimental intra-abdominal abscess due to *Enterococcus faecalis* or vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agent. Chemother*., **43**: 2873-2876.

SEVİMLİ, A., MISIRLIOĞLU, D. (2004). *Enterococcus faecalis* ile enfekte edilen yumurtacı piliçlerde A vitamini'nin amiloid artropati oluşumunu artırıcı etkisi. *Türk. J. Vet. Anim. Sci.,* **28**: 131-138.

SHIMIZU, K., HIGUCHI, K., MATSUSHITA, M., YAMAMURO, T., TAKEDA, T. (1985). Immunohistochemical Studies of Age- Associated Amyloid Deposition in the Joint of Senescence- Accelerated Mouse (sAM). *Zeitschr. Rheumatol*., **51**: 243-248.

SHIVAPRASAD, H.L., METEYER, C.U., JEFFREY, J.S. (1991). Amyloidosis in Turkeys. Proceedings of the 34. Annual Meeting of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, San Diego, California.

SNOW, A.D., KISILEVSKY, R. (1985). Temporal relationship between glycosaminoglycans acumulation and amyloid deposition during experimental amyloidosis. *Lab. Invest*., **53:** 37-44.

SNOW, A.D., WIGTH, T.N. (1989). Proteoglycans in the pathogenesis of Alzheimer's disease and other amyloidoses. *Neurobiol. Aging.*, **10**: 481-497.

SNOW, A.D., WILLMER, J., KISILEVSKY, R. (1987). A close ultrastructural relationship between sulfated proteoglycans and AA amyloid fibrils. *Lab. Invest*., **57**: 687-698.

STEENTJES, A., VELDMAN, K.T., MEVIUS, D.J., LANDMAN, W.J.M. (2002). Molecular epidemiology of unilateral amyloid arthropathy in broiler breeders asssociated with *Enterococcus faecalis*. *Avian Pathol.*, **31**:31-39.

STENSTAD, T., MAGNUS, J. H., KOLSET, S.O., HUSBY, G. (1991). Identification of glycosaminoglycans in human renal and splenic secondary AA amyloid fibril preparations. *Scand. J. Rheumatol*., **20**: 1-7.

STOKES, G. (1976). An improved Congo red metod for amyloid. *Med. Lab. Sci.*, **33**: 79-80.

STONE, P.J., CAMPISTOL, J.M., ABRAHAM, C.R., RODGERS, O., SHIRAHAMA, T., SKINNER, M. (1993). Neutrophil proteases associated with amyloid fibrils. *Biochem. Biophys. Res. Commun*., **197**: 130-136.

SUBMUTH, S.D., MUSCHOLL-SILBERHORN, A., WIRTH, R., SUSA, M., MARRE, R., ROZDZINSKI, E. (2000). Aggregation substance promotes adherence, phagocytosis and intracellular survival of *Enterococcus faecalis* with in human macrophages and supresses respratory burst. *Infect. Immun*., **68**: 4900-4906.

TABLANTE, N.L. VAILLANCOURT, J.P., JULIAN, R.J. (1994). Necrotic, haemorrhagic, hepatomegalic hepatitis associated with vasculitis and amyloidosis in commercial laying hens. *Avian Pathol*., **23**: 725-732.

TURNELL, W., SARRA, R., BAUM, J.O, CASPI, D., BALTZ, M.L., PEPYS, M.B. (1986). X-ray scattering and diffraction by wet gels of AA amyloid fibrils. *Mol. Biol. Med*., **3**: 409-424.

UPRAGARIN, N., VAN ASTEN, A.J.A.M., TOOTEQ N, P.C.J., LANDMAN, W.J.M., GRUYS, E. (2005). Serum amyloid A production by chicken fibroblast-like synoviocytes. *Vet. Immunol. Immunopathol*., **106**: 39-51.

VIRCHOW, R. (1854): Ueber eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaktion der Cellulose. *Virchows Archiv A für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Kliniche Medizin*., **6**: 135-138, 268-271, 416-426. ‘‘Alınmıştır’’ LANDMAN, W.J.M., GRUYS, E., GIELKENS, A.L.J. (1998b). Avian amyloidosis. *Avian Pathol*., **27**: 437-449.

VON RAMPIN, T., SIRONI, G., GALAZI, D. (1989). Amyloidoseepisoden bei Jughennen nach wiederholter Anwendung van antibakteriellen ölemulsionvakzinen. *D.T.W*., **96**: 168-172.

WANG, D.H., DI, B.X. (1992). Pathological study on amyloidosis in chickens. *Acta Vet.Zzootech Sin*., **23**: 256-251.

WELLS, C.L., JECHOREK, R.P., MADDAUS, M.A., SIMMONS, R.L. (1988). Effect of clindamycin and metronidazole on the intestinal colonization and translocation of enterococci in mice. *Antimicrob. Agent. Chemother*., **32**: 1769-1775.

WELLS, C.L., MOORE, E.A., HOAG, J.A., HIRT, H., DUNNY, G. M., ERLANDSEN., S.L., (2000). Inducible expression of *Enterococcus faecalis* aggregation substance surface protein facilitates bacterial internalization by cultured enterocytes. *Infect. Immun*., **68**: 7190-7194.

WILKINSON, L.S., PITSILLIDES, A.A., WORRALL,J.G., EDWARDS J.C.W., (1992). Light microscopic characterization of the fibroblast – like synovial intimal cell (synoviocyte). *Arthritis Rheum*., **35**: 1179-1184.

YAMAMOTO, H., KOMATSUZAKI, T. (1987) Pathological study of *S. faecalis* antigen- induced arthritis in New Zealand White rabbits. *Jikken Dobutsu*., **36**: 17-25.

YOOD, R.A., SKINNER, M., RUBINOW, A., TALARICO,L., COHEN, A.S. (1983). Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *J.A. M. A*., **249**: 1322-1324.

ZEKARIAS, B., LANDMAN, W.J.M., TOOTEN, P.C.J., GRUYS, E. (2000). Leukocyte responses in two breeds of layer chicken that differ in susceptibility to induced amyloid arthropathy. *Vet. Immunol Immunopathol.,* **77**: 56-69.

ZSCHIESCHE, W., JAKOB, W. (1989). Pathology of animal amyloidosis. *Pharmacol. Ther*., **41**: 49-83.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Kübra Asena TERİM KAPAKİN

Doğum Tarihi : 11.07.1972

Doğum Yeri : KARS

Medeni Hali : Evli

Askerlik Durumu : -

I. Eğitim-Öğretim

Üniversite **:** Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 1991-1997, Kars

Doktora **:** Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2001, Ankara

Doktora Tezi Konusu **:**"Tavuklarda Deneysel Amiloid Artropatinin Işık Mikroskobik ve Elektron Mikroskobik İncelenmesi "

Doktora Tezi Danışmanı **:** Prof. Dr. Osman KUTSAL

II. Akademik Yükselmeler

Arş. Gör. : Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 1998-1999, Kars

Arş. Gör. : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 1999- 2000, Erzurum

Arş. Gör. : Ankara Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2001, Ankara

Yabancı Dil **: İngilizce**

YabancıDil Sınavı **: ÜDS–57**

III. ***Üyesi Bulunduğum Uluslararası ve Ulusal Mesleki Kuruluş ve Dernekler***

1. Veteriner Patoloji Derneği, Ankara, 2003

VI. Yayınlar

1. TERİM KAPAKİN A.K., ÖZSOY, Ş.Y., HAZIROĞLU R. (2006). Köpeklerde folliküler tiroid adenokarsinomu. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **53**: 69-72.

2. ATALAY VURAL, S., TERİM KAPAKİN, A.K, YARDIMCI. B. (2006). Glucagonoma and concomitant mammary neoplasia in a dog. Indian Vet. Jour. (Baskıda)

3. TERİM KAPAKİN, A.K. (2006). Transmission Elektron Mikroskobu. YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi. (Baskıda)

V. Ulusal-Uluslararası Bildiri ve Posterler:

1. KAPAKİN, S., TERİM KAPAKİN, A.K., SARGON, M.F, KUTSAL, O. Scanning Electron Microscopic Examination of the Joint Cartilage and the Amyloidosis Developed in this Region. **Poster sunumu,** VIII. Ulusal Anatomi Kongresi, 26-30 Ağustos 2004, Konya.

2. ATALAY VURAL, S., TERIM KAPAKIN, A.K, YARDIMCI. B. Bir köpekte multiple tümör olgusu. **Poster sunumu,** II. Veteriner Patoloji Kongresi, 6-10 Eylül 2004 Kapadokya.

3. TERİM KAPAKİN, A.K., ÖZSOY, Ş.Y., HAZIROĞLU R. Köpeklerde folliküler tiroid adenokarsinomu. **Sözlü sunum,** II. Veteriner Patoloji Kongresi, 6-10 Eylül 2004 Kapadokya.

4. ATALAY VURAL, S., TERIM KAPAKIN, A.K, KELEŞ, H., ÖZKUL, I.A. Adverse Effect of Salmonella Enterica Serotype Enteritidis Vaccine in Chickens. **Poster sunumu,** International Science Conference, 01-02 Haziran 2006. Stara Zagora, Bulgaristan.

5. TERİM KAPAKİN, A.K., BOZKURT, M.F., HAZIROĞLU R. Bir Kedide Yağ Bezi Adenokarsinomu. **Poster sunumu,** III. Veteriner Patoloji Kongresi, 6-9 Eylül 2006. Elazığ.

V I. Diğer Bilgiler

1. 12th International Conference on Plastination, 11-16th July 2004 University of Murcia, Murcia, SPAIN (Katılımcı)

2. Scaning Elektron Mikroskop Kursu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 11,12 Nisan 2002. Ankara

3. Introduction to Confocal Microscopy and its Aplication, at the Hacettepe University on October 13,14 2004. Ankara