



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
VPT-YL-2009-0001**

**DOĞAL KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (PESTE DES
PETİTS RUMİNANTS)'NIN TANISINDA PATOLOJİK VE
İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER**

Erkmen Tuğrul EPİKMEN

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nihat TOPLU**

AYDIN-2009

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
VPT-YL-2009-0001**

**DOĞAL KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (PESTE DES
PETİTS RUMİNANTS)'NIN TANISINDA PATOLOJİK VE
İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER**

Erkmen Tuğrul EPİKMEN

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nihat TOPLU**

AYDIN-2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Patoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Erkmen Tuğrul EPIKMEN tarafından hazırlanan “Doğal Küçük Ruminant Vebası (Peste des Petits Ruminants)’nın Tanısında Patolojik ve İmmunohistokimyasal İncelemeler.” başlıklı tez, 14/08/2009 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Ünvanı, Adı ve Soyadı :

Üniversitesi :

İmzası:

1- Prof. Dr. Nursal METİN

ADÜ, Veteriner Fakültesi

2- Prof. Dr. M. Yavuz GÜLBAHAR

OMÜ, Veteriner Fakültesi

3- Doç. Dr. Nihat TOPLU

ADÜ, Veteriner Fakültesi



Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muharrem BALKAYA
Enstitü Müdürü

Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 09100- AYDIN

Santral : (256) 218 20 00

Direkt Telefon : 218 20 44

***Fax : (256) 218 20 44**

ÖNSÖZ

Türkiye İstatistik Kurumu 2008 verilerine göre Türkiye'deki koyun ve keçi varlığı yerli ve kültür ırkları birlikte incelendiğinde 23 974 591 adet koyun ve 5 593 561 adet keçi şeklindedir (TÜİK 2008). Bu hayvanların gerek yemden yararlanma kabiliyetlerinin yüksek olması gerekse bakım besleme koşullarının asgari düzeyde seyretmesi nedeniyle Ege Bölgesi'nde de yetiştiriciliği yaygın bir şekilde yapılmakta ve hayvancılık ekonomisinde önemli yer tutmaktadır.

Türkiye'deki varlığı patolojik ve immunohistokimyasal bulgularıyla ilk kez 1993 yılında Alçıgır ve ark (1996) tarafından ortaya konan, küçük ruminant vebası hastalığına (Peste des Petits Ruminants; PPR); RNA virüslerden *Paramyxoviridae* familyasının *Morbillivirus* genusunda yer alan PPR virüsü neden olmaktadır. Başlıca koyun ve keçilerde hastalığa ait klinik tablonun şekillenmesine yol açan PPR, yüksek ateş, gözyaşı ve burun akıntısı, ağız lezyonları, ishal ve öksürük şeklindeki klinik bulgular ile seyreden, morbidite ve mortalite oranları yüksek seviyelere ulaşabilen, koyun ve keçi yetiştiriciliğinin yaygın şekilde yapıldığı bölgelerde önemli ekonomik kayıplara neden olan viral etiyolojili bir hastalıktır.

Mevsimsel bir insidens farklılığı olmamasına karşın, özellikle Ege Bölgesi'nde yağmurlu ve soğuk mevsimlerde, hayvan hareketlerinin yoğun olduğu dönemlerde ve doğum mevsiminde hastalık daha sık görülmektedir (Toplu 2004). Son yıllarda enfeksiyonun tanıtıcı klinik ve makroskobik bulgularının kısmen şekillenmesi ya da hiç şekillenmemesi tanıda güçlükler neden olarak, hastalığın gözden kaçmasına, sonuçta da farklı sağaltım yöntemleri uygulanmasına yol açmaktadır. Bu durum gereksiz ilaç kullanımıyla maliyetleri arttırmakta ve tanısız problemlerden dolayı da aşı uygulamalarının gecikmesine yol açmaktadır. Bu çalışma ile doğal PPR enfeksiyonunun karakteristik ve nonkarakteristik koyun ve keçi olgularında makroskobik ve mikroskobik bulgular tanımlanmış ve PPR'ın rutin tanısında immunohistokimyasal yöntemlerden immunoperoksidaz tekniğinin etkinliği ortaya konmuştur.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	I
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER ve KISALTMALAR	IV
ÇİZELGELER	V
ŞEKİLLER	VI
GİRİŞ	1
1.1. Etiyoloji	2
1.2. Epizootiyoloji	5
1.3. Patogenez	6
1.4. Bulgular	7
1.4.1. Klinik Bulgular	7
1.4.2. Nekropsi Bulguları	7
1.4.3. Histopatolojik Bulgular	9
1.4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular	11
1.5. Çalışmanın Amacı	12
2. GEREÇ VE YÖNTEM	13
2.1. Mikroskopik İnceleme	13
2.2. İmmunohistokimyasal İnceleme	13
2.3. İmmunohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Analizi	14
3. BULGULAR	16
3.1. Anamnez	16
3.2. Nekropsi Bulguları	16
3.3. Histopatolojik Bulgular	19
3.3.1. Ağız Mukozası	19
3.3.2. Ön Mideler ve Bağırsaklar	22
3.3.3. Trake ve Akciğer	24
3.3.4. Karaciğer	25
3.3.5. Böbrekler	26
3.3.6. Adrenler	26
3.3.7. Dalak, Lenf Yumruları ve Tonsiller	28
3.4. İmmunohistokimyasal Bulgular	28
3.4.1. Ağız Mukozası ve Farenks	30
3.4.2. Ön Mideler ve Bağırsaklar	33
3.4.3. Trake ve Akciğerler	33
3.4.4. Karaciğer	36
3.4.5. Dalak, Tonsiller ve Lenf Yumruları	37
3.4.6. Adrenler	37
3.4.7. Böbrekler	37
4. TARTIŞMA	40
5. SONUÇ	49
ÖZET	50
SUMMARY	51
KAYNAKLAR	52
TEŞEKKÜR	57
ÖZGEÇMİŞ	58

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABC	Avidin-biotin peroxidase complex
Ark	Arkadaşları
Cm	Centimeter
CPE	Cytopathic effect
DNA	Deoxyribonucleic Acid
rRNA	Ribosomal ribonucleic acid
µm	Micrometer
%	Yüzde işareti
°C	Centigrade
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natriumhydroxid
F protein	Fusion protein
H protein	Hemagglutinin protein
L protein	Large protein
M protein	Matrix ya da Membran protein
N protein	Nucleoprotein
P protein	Polymerase associated protein
PPR	Peste des Petits Ruminants (Küçük Ruminant Vebası)
pH	Power of Hidrogen (Bir çözeltinin asitlik veya bazlık derecesini tarif eden ölçü birimi)
ml	Millilitre
HE	Hematoxylin-Eosin
İP	İnterstisyel pnömoni
PBS	Phosphate buffer saline
H ₂ O ₂	Hydrogen peroxide
DAB	3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride
Vero	African Green Monkey Kidney

ÇİZELGELER

		Sayfa
Çizelge 1.	Nekropsisi yapılan hayvanlara ait tür, cinsiyet, yaş ve geldiği yer ile ilgili bilgiler	15
Çizelge 2.	Ağız mukozası, bağırsaklar ve akciğerlerde şekillenen makroskopik lezyonların olgulara göre dağılımı	17
Çizelge 3.	Histopatolojik inceleme sonuçlarının dokulara göre dağılımı	27
Çizelge 4.	Karakteristik ve nonkarakteristik olgulara ait, doku ve organlardaki immunohistokimyasal bulguların karşılaştırılması	30

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1.	A. Diş etinde hiperemi ve ülser (oklar), üst dudağın iç yüzünde erozyon ve ülserler (okbaşı), olgu no; 27 B. Üst damakta hiperemi ve ülser (oklar), olgu no; 5	18
Şekil 2.	A. Mukozada erozyon (okbaşları arası) ve ülser (oklar arası), dil, olgu no; 13, HE. Bar=50µm. B. Erozyona uğramış mukozayı tamamen örten psödomembranöz (oklar arası) oluşum ve epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyon, dil, olgu no; 8, HE. Bar=50µm. C. Mukoza epitel hücrelerinde yuvarlak, oval ya da amorf intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri (oklar), dil, olgu no; 27, HE. Bar=50µm. D. Epitel katmanda çok çekirdekli sinsityal hücre oluşumları (oklar), dil, olgu no; 13, HE. Bar=50µm.	21
Şekil 3.	A. Propriya mukozada lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinden oluşan yaygın mononükleer hücre infiltrasyonları, ileum, olgu no; 2, HE. Bar=50µm. B. Peyer plaklarında lenfoid boşalmalar, piknotik çekirdekli lenfositler ve retiküler hücre hiperplazisi, ileum, olgu no; 2, HE. Bar=50µm.	23
Şekil 4.	A. Bronş ve bronşiyol epitel hücrelerinde intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri (oklar), akciğer, olgu no; 13, HE. Bar=30µm. B. Alveol lümenlerinde sinsityal hücreler (oklar), akciğer, olgu no; 15, HE. Bar=50µm.	25
Şekil 5.	Tüm olgularda immunopozitif hücrelerin ortalama değerlerinin doku ve organlara göre dağılımı.	29
Şekil 6.	Nonkarakteristik ve karakteristik olgularda, PPR viral antijen pozitif reaksiyon gösteren hücrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırmalı olarak organ ve dokulara göre dağılımı.	29
Şekil 7.	A. Mukoza epitel hücrelerinde viral antijen pozitif immunoreaksiyonlar, dil, olgu no; 5, ABC metot, Bar=50µm. B. Submukozada infiltre mononükleer hücrelerde immunopozitif reaksiyonlar, dil, olgu no; 18, ABC metot, Bar=50µm. C. Sinsityal hücrelerde immunopozitif boyanmalar (ok), dil olgu no 5, ABC metot, Bar=50µm. D. Ülseratif odağı örten psödomembranda immunopozitif reaksiyonlar, dil, olgu no; 13, ABC metot, Bar=50µm.	32
Şekil 8.	A.,B. Kript epitel hücrelerinde ve lamina propriyada infiltre mononükleer hücrelerde immunopozitif boyanmalar, jejunum, olgu no; 27 ve 28, ABC metot, Bar=50µm. C. Peyer plaklarında retiküler hücreler ve lenfositlerde viral antijen pozitif reaksiyonlar, ileum, olgu no; 28, ABC metot, Bar=50µm.	34

Şekil 9.	A. İnteralveolar dokuda mononükleer hücrelerde immunopozitif boyanmalar, akciğer, olgu no; 25, ABC metot, Bar=50µm. B. Alveol epitellerinde immunopozitif boyanmalar (oklar), akciğer, olgu no; 28, ABC metot, Bar=50µm. C. Bronş, bronşiyol ve bronş bez epitel hücrelerinde (oklar) immunopozitif boyanmalar, akciğer, olgu no; 21, ABC metot, Bar=50µm. D. Epitel hücreleri, submukozadaki mononükleer hücreler ve bez epitellerinde (ok) pozitif antijenik immunoreaksiyonlar, trake, olgu no; 20, ABC metot, Bar=50µm.	35
Şekil 10.	A. Periasiner alanlardaki hepatositlerin sitoplazmalarında immunopozitif reaksiyonlar, karaciğer, olgu no; 31, ABC metot, Bar=50µm. B. Koagülatif nekroz odaklarında immunoreaksiyonlar, karaciğer, olgu no; 11, ABC metot, Bar=50µm.	36
Şekil 11.	A. Retiküler hücreler ile sinüzoidlerdeki viral antijen pozitif boyanmalar, dalak, olgu no; 20, ABC metot, Bar=50µm. B. Sinüzoidal makrofajlarda görülen immunopozitif boyanmalar, lenf yumrusu, olgu no; 13, ABC metot, Bar=30µm. C. Medullar kordonlardaki lenfositlerde immunopozitif reaksiyonlar, lenf yumrusu, olgu no; 29, ABC metot, Bar=50µm. D. Lenfoid boşalmanın olduğu bir folliküldeki retiküler hücrelerde immunopozitif boyanmalar, lenf yumrusu, olgu no; 28, ABC metot, Bar=50µm.	38
Şekil 12.	A. Medullada bez epitellerinde viral antijen immunopozitif reaksiyonlar, adren, olgu no; 31, ABC metot, Bar=50µm. B. Medulla tubulus epitel hücrelerinde ve mononükleer hücrelerde immunopozitif boyanmalar, böbrek, olgu no; 32, ABC metot, Bar=50µm.	39

GİRİŞ

Küçük Ruminant Vebası (Peste des Petits Ruminants, PPR), koyun ve keçilerde yüksek mortaliteyle seyreden ve hayvancılık sektöründe de önemli ekonomik kayıplara yol açan endemik seyirli viral bir hastalıktır (Dhar ve ark 2002).

PPR evcil ve yabani küçük ruminantlarda salgınlar şeklinde kaydedilir. Hastalık, özellikle koyun ve keçilerde yüksek ateş, iştahsızlık, başlangıçta seröz ya da mukopurulent karakterde gözyaşı ve burun akıntısı, ağız mukozasında erozyon ve ülserler, ishal ve öksürük gibi klinik bulgular ile seyreder (Scott 1990, Dhar ve ark 2002).

Diallo ve ark (1987), hastalığın ilk kez 1942 yılında Batı Afrika'da Fildişi Sahilleri'nde (Ivory Cost), Gargadennec ve Lalanne tarafından tanımlandığını bildirmiştir. Hastalık için Kata, psödorinderpest, pnömoenteritis kompleks ve stomatitis-pnömoenteritis sendromu gibi isimler de kullanılmıştır (Hamdy ve ark 1976, Scott 1990). Daha sonra Nijerya, Gana, Senegal'de tanımlanan hastalık Ekvatorun kuzeyinde, Afrika Kıtası'nın batısında varlığını devam ettirirken; 1972 yılında Sudan'da keçilerde sığır vebası tanısı konulan hastalığa, aslında sığır vebası virüsü ile serolojik yakınlığı olan PPR virüsünün neden olduğu ortaya konmuştur (Scott 1990). İlerleyen zamanlarda da Afrika'nın doğusuna yayılan PPR, Arap Yarımadası, Ortadoğu ülkeleri, Türkiye, Asya ve Hindistan'a kadar yayılmıştır (Elzein ve ark 1990, Alçığır ve ark 1996, Aruni ve ark 1998, Özkul ve ark 2002, Taylor ve ark 2002). Son zamanlardaki kayıtlar hastalığın Tacikistan ve Çin gibi Orta ve Uzakdoğu Asya ülkelerinden de rapor edildiğini göstermektedir (Kwiatek ve ark 2007, Wang ve ark 2009). Bununla birlikte henüz bir bildirim bulunmayan bir kıta ülkesi olan Avustralya

ve Avrupa ülkelerinde, PPR veteriner acil durum planlaması kapsamında yer almakta ve hastalıkla mücadele stratejileri geliştirilmektedir (Ausvetplan 1996).

Türkiye’de PPR, Ankara’da Alçığır ve ark (1996) tarafından saptandıktan kısa bir süre sonra, hayvan hareketlerinin yoğunluğuna bağlı olarak birçok bölgeden karakteristik lezyonları ve histolojik bulguları ile tanımlanmıştır (Toplu 2004, Yener ve ark 2004, Kul ve ark 2007). Son yıllarda Ege Bölgesi’ndeki salgınlarda, sığır vebası ile benzer özellikler gösteren ve klinik-makroskobik tanıda önemli yer tutan ağız mukozası lezyonlarının şekillenmediği ya da hafif şiddette olduğu ve hatta PPR’a özgü histopatolojik bulguların da tam olarak yansımadağı görülmüştür (Toplu 2004). Bu durum PPR’ın sahada klinik, laboratuvarda patolojik tanısını güçleştirmekte ve salgınlarm önüne geçilmesinde de önemli sıkıntılara yol açabilmektedir.

1.1. Etiyoloji

PPR virüsü izole edildikten sonraki uzun bir zaman diliminde (1942-1962), sığır vebası virüsünün küçük ruminantlara uyum sağlamış bir varyetesi olarak düşünölmüştür. Ancak, çapraz nötralizasyon ve elektron mikroskobik çalışmalar sonucu fizikokimyasal özelliklerinin sığır vebası virüsünden farklı, biyolojik ve antijenik özelliklerinin ise sığır vebası virüsü ve *Morbillivirus* genusundaki diğer virüsler ile (canine distemper virus, measles virus, dolphin distemper virus, phocine distemper virus ve porpoise distemper virus) çok yakın olduğu belirlenmiştir. Hibridizasyon çalışmaları için spesifik nükleik asit problemlerinin geliştirilmesiyle birlikte sığır vebası virüsü ile PPR virüsünün nükleik asit sekanslarının oldukça farklı olduğu ortaya konulmuştur (Diallo ve ark 1994, Meyer ve ark 1995).

PPR virüsü 1962 yılında Gilbert ve Monnier tarafından izole edilerek *Morbillivirus* genusunda sınıflandırılmıştır (Scott 1990). Linear, negatif polariteli, tek iplikçikli, segmentsiz RNA içeren PPR virüsü, replikasyonunu konakçı hücre sitoplazması ve çekirdeğinde gerçekleştirir (Bailey ve ark 2005). Viral genom 15948

nükleotit büyüklüğündedir (Bailey ve ark 2005). Nükleokapsit helikal simetrik yapıdadır. Virüs zarı konakçı hücre membranından köken alır. Lipid yapılı olan virüs zarı, içine gömülü şekilde 8-12 nanometre uzunluğunda glikoprotein yapıda peplomerlere sahiptir. Virüs pleomorfik yapıdadır ve büyüklüğü 150-350 nanometre arasında değişmektedir (Durojaiye ve ark 1985, Scott 1990, Chandran ve ark 1995). Virüs sekiz protein içermektedir. Bunlar; yapısal olan F, H, L, M, N, P proteinleri ile yapısal olmayan V ve C proteinleridir. Yapısal olan toplam 6 protein kendi aralarında biyolojik işlevleri ve özelliklerine göre iki gruba ayrılır. İlk grup viral genom ile birlikte nükleokapsiti oluşturan internal polipeptit kompleksin viral yapı proteinleri olan L, N, P proteinlerini içerir. İkinci grup ise virüs zarf proteinleri olan F, H, M proteinleridir. Bu proteinler içerisinde en iyi korunmuş olanları F, L, M, N proteinleridir (Abraham 2005, Bailey 2005). Virüs zarf proteinleri olan F ve H proteinleri, virüsün hedef hücreye girişinde önemli rol oynar. Virüse ait proteinler içinde P proteini ile birlikte en az korunmuş protein olan Hemagglütinin (H) proteini lipid yapıdaki virüs zarının yüzey glikoproteinidir ve bu şekilde hücre reseptörlerle etkileşime girerken Füzyon (F) proteini virüsün hücre içine penetrasyonunu sağlar. İlk önce H proteini hedef hücrenin sialik asit reseptörlerine tutunur daha sonra F proteini viral zarf ile hücre zarının birleşmesini sağlar. Böylece nükleokapsitin sitoplazma içerisine direkt olarak verilmesine olanak tanır. Viral enfeksiyonun seyri sırasında yeniden sentezlenen F proteinleri, enfekte hücrelerin birbirleriyle kaynaşmasına neden olur. Böylece virüs partiküllerinin serbest hale geçmesinin tamamlanması zorunlu bir hal almaksızın enfekte konak hücrelerinin bu şekilde sinsityal form almalarına neden olarak kendi yayılmalarını kolaylaştırmaktadırlar (Meyer ve ark 1995, Abraham 2005). Viral zarfın altında yer alan Matriks ya da Membran (M) protein ise viral genomu saran Nükleoprotein (N) ile H ve F proteinleri arasında bağlantı kurar. N protein, viral nükleik asiti sararak korur ve transkripsiyon ve replikasyonda rol alır. L (Large) protein, viral replikasyon ve transkripsiyonun enzimatik aşamasında görevlidir. P (Polymerase associated) protein, L ve N proteinlerle etkileşimde bulunarak virüsün çoğalmasında rol alır (Diallo ve ark 1994). Paramikzovirüslerin içerdiği yapısal olmayan proteinler olan C ve V proteinleri enfeksiyon için özellikle replikasyon aşamasında önemli unsurlardır (Baron ve Barrett 2000).

Farklı coğrafi bölgelerden izole edilen PPR virüs izolatları arasındaki genetik ilişkiyi ortaya çıkarmak amacıyla yapılan moleküler çalışmalar, virüsü dört farklı genetik hatta sınıflandırmıştır. Bunlardan Hat-I (lineage 1) 1970'li yıllarda Afrika'dan izole edilen virüsleri (Nijerya 1975/1, Nijerya 1975/2, Nijerya 1975/3, Nijerya 1976/1 ve Senegal) içerir. Batı Afrika (Fildişi Sahilleri 1989 ve Gine 1991)'da 1980'li yıllarda izole edilen virüsler Hat-II olarak sınıflandırılmıştır. Hat-II virüsler Ortadoğu'da da belirlenmiş olup Kızıldeniz'e kadar ulaşmış, ancak Doğu ve Orta Asya ülkelerine yayılmamıştır. Asya ve Afrika kıtasından izole edilen; Umman 1972 Dorcas, Umman 1972 Ibri, Umman 1983, Hindistan 1992, Sudan 1972 ve Etiyopya 1996 virüsleri de Hat-III kapsamında değerlendirilmektedir. Asya virüslerini içeren Hat-IV ise Bangladeş 1993, İsrail 1994, İran 1994, Nepal 1995, Hindistan 1994 UP, Hindistan 1994 MAH, Hindistan 1994 RAJ, Pakistan 1994, Suudi Arabistan 1994, Türkiye 1996, Hindistan 1996 Bengal, Hindistan 1996 Orissa, Türkiye 2000 izolatlarından oluşmaktadır (Dhar ve ark 2002, Özkul ve ark 2002, Abraham 2005).

PPR virüsü çevre koşullarına karşı dayanıksızdır. Güneş ışığı ve ultraviyole ışınlarına karşı oldukça duyarlı olan virüs 37 °C'de iki saatte, 50 °C'de 30 dakikada inaktive olurken, düşük ısıda ve nem oranı yüksek olan ortamda enfeksiyöz özelliklerini korur. pH'sı 4'ten küçük olan yüksek asiditeye sahip asidik çözeltiler ya da pH'sı 10'dan büyük olan alkali çözeltiler virüsü inaktive eder. Virüsün replikasyonu için en uygun pH aralığı 7,2-8,0 arasındadır. Virüs lipid yapıda bir zara sahip olduğu için, lipofilik özellikte olan dezenfektan ve yağ eriticilere karşı oldukça hassastır. Alkol, eter, fenol gibi yağ çözücüler ve % 2-5'lik sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi dezenfeksiyon işleminde kullanılabilir. Hayvanın ölümünü takiben 40 °C sıcaklıkta sekiz gün boyunca karkas üzerindeki lenf yumrularında enfeksiyöz özelliğini koruyabilen virüs, bu özelliğini enfekte karkaslarda laktik asit oluşumunu engelleyerek gösterir (Scott 1990). PPR virüsü, fetal kuzu böbrek hücre kültürlerinde kolaylıkla üremektedir (Abraham 2005). Virüs pasajında ise Afrika Green Maymun Böbrek (vero) hücre kültürlerinden yararlanılmaktadır (Saliki ve ark 1994, Özkul ve ark 2002, Abraham 2005).

PPR virüsü, duyarlı hücre kültürlerinde sitopatik etki (CPE) oluşturur. Virüsün replikasyonu sırasında, F proteinin hücre zarlarını eriterek hücreleri kaynaştırması sonucu oluşan, intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri de içerebilen çok çekirdekli sinsityal hücreler CPE olarak değerlendirilir. Hücre membranlarının kaynaşması, virüsün serbest kalmadan enfekte hücreden sağlam hücreye geçişini kolaylaştırır. Duyarlı hücre kültürlerinde CPE'nin oluşumu hücreden hücreye farklılık gösterir. Bu sürenin 3 günden 19 güne kadar değişebileceği bildirilmektedir (Elzein ve ark 1990).

1.2. Epizootiyoloji

PPR virüsüne karşı genç hayvanlar daha duyarlıdır. Hastalığın ilk tanımlandığı Batı Afrika'da keçiler koyunlara göre daha şiddetli bulgular göstermiştir (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983).

Enfeksiyona yakalanmış keçilerle birlikte barındırılan sığırların da enfeksiyondan etkilendikleri gözlenmiştir. Sığırlarda deneysel enfeksiyondan sonra hafif derecede ateş yükselmesi ve kanda virüse karşı antikorların oluştuğu tespit edilmiştir (Scott 1990). Ayrıca virüsün geyik ve domuzlarda da yerleşip ürediği görülmüştür. Geyiklerde PPR perakut ya da akut öldürücü hastalıktan subklinik enfeksiyona kadar değişen klinik seyir gösterir. Domuzlar ise PPR'ın epidemiyolojisinde çok fazla önem taşımazlar. Ancak yaban domuzlarında PPR virüsüne karşı antikorlar saptanmıştır. Develerde de sığırlarda olduğu gibi hastalığın klinik formu görülmezken, kanda virüse karşı antikorların varlığı belirlenmiştir (Scott 1990).

PPR virüsü çoğunlukla Büyük Sahra'nın kuzeyinde ve Arap Yarımadası'nda yayılım gösterir. Salgınlardan en fazla Batı Afrika'nın yağışlı bölgelerindeki köy ve otlaklarda bulunan sürülerin etkilendiği dikkati çekmiştir. Ortaya çıkan salgınlarda başta genç hayvanlar olmak üzere sürülerin tamamına yakınının öldüğü görülmüştür. Yağışlı mevsimlerde hayvanların yağmurdan korunmak için barınaklarda birbirleriyle çok yakın temasta bulunmak zorunda olmaları nedeniyle kontakt enfeksiyon

olasılığının arttığı ve bu durumda özellikle virüsün solunum yoluyla bulaşmasının kolaylaştığı ileri sürülmüştür. Büyük Sahra'nın güney bölgelerindeki salgınlar Batı Afrika'dakilere göre daha azdır. Genellikle de kurak mevsimlerde ortaya çıkar. Buna neden olarak, bu mevsimlerde besin kıtlığına bağlı hayvan hareketlerindeki artış gösterilmektedir (Scott 1990). Asıl büyük salgınlar Nijerya ve Sudan'dan bildirilmiştir (Obi ve ark 1983). Bununla birlikte Sudan'da "Abu nini" olarak bilinen perakut septisemilerin de PPR'ı anımsattığı ileri sürülmüştür. Benzer klinik bulgular Etiyopya koyun ve keçilerinde de gözlenmiştir. Serolojik çalışmalar, Afrika'daki Müslüman ülkelerle yoğun ticari ilişkileri bulunan Umman, Dofar, Yemen Arap Cumhuriyeti ve Suudi Arabistan'daki küçük ruminantlarda PPR'ın varlığını ortaya koymuştur. Lübnan'da 1986, Ürdün'de 1989 yıllarında karşılaşılan hastalığın, Suudi Arabistan'dan yayıldığı ileri sürülmüştür. Ayrıca hastalık 1989 yılında Mısır, Hindistan ve 1994 yılında da İsrail'de klinik ve patolojik bulgularıyla birlikte tespit edilmiştir (Taylor ve ark 2002). İlerleyen zamanlarda da Afrika'nın doğusundan yayılan hastalık, Ortadoğu ülkeleri, Türkiye, Güney ve Güneydoğu Asya'ya uzanan geniş bir coğrafyada kendini göstermiştir (Elzein ve ark 1990, Alçıgır ve ark 1996, Aruni ve ark 1998, Özkul ve ark 2002). Son zamanlarda Tacikistan, Çin, Fas gibi ülkelerde de PPR virüsünün varlığı tespit edilmiştir (Kwiatek ve ark 2007, Wang ve ark 2009).

1.3. Patogenez

PPR virüsü solunum yoluyla alındıktan sonra, önce sinus ve farenks mukoza epitel hücrelerine tutunur, daha sonra bölgedeki tonsiller, submandibular ve retrofaringeal lenf yumrularına ulaşır. Virüs, replikasyonunu bu dokulardaki epitel ve lenfoid hücrelerde gerçekleştirir ve ortalama 3-6 günlük inkübasyon periyodu sonunda viremi oluşur. Viremi ile birlikte, PPR virüsü makrofaj ve lenfositler aracılığı ile bütün lenf yumruları, dalak, kemik iliği, gastrointestinal ve solunum sistemini enfekte eder (Obi ve ark 1983, Brown ve ark 1991).

1.4. Bulgular

1.4.1. Klinik Bulgular

Perakut olgular, bir ya da iki gün devam eden yüksek ateş, depresyon, anoreksi, solunum güçlüğü ve konstipasyon bulguları ile karakterize edilir ve genellikle de ölümle sonlanır (Scott 1990).

Keçi ve koyunların akut enfeksiyonunda PPR, 3-6 günlük inkübasyon periyodu sonu ateş (rektal ısı 40-41,2 °C), halsizlik, öksürük, seröz burun ve gözyaşı akıntısı ile kendini gösterir. Bunu izleyen dönemlerde dudakların iç yüzü, ağız mukozası ve diş etlerinde konjesyon, erozyon, ülser, grimsi nekroz odakları ve difterik plaklar oluşur (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Perl ve ark 1994).

İshal, ateşin başlamasından üç dört gün sonra görülür. PPR virüsünün immun sistemi baskılaması sonrası bakterilerin neden olduğu fibrinli pnömoni ya da bronkopnömoni belirtileri de bu arada gelişir. Bu durum PPR'da görülen klinik ve postmortem bulguların diğer hastalıklarla karışmasına yol açabilir (Obi ve ark 1983).

1.4.2. Nekropsi Bulguları

Dil, dudakların iç yüzü ve diş etleriyle, kısmen de damak ve farenkste konjesyon, erozyon, ülser ve grimsi nekrotik odaklar görülür (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Brown ve ark 1991, Perl ve ark 1994). Bu bulguların doğal bir salgında 24-48 saat sonra şekillendiği görülmüştür. Zamanla erozyon ve ülserler seröz bir eksudatla kaplanarak kabuklaşır ya da difterik membranlarla örtülebilir (Obi ve ark 1983, İsmail ve House 1990). Ayrıca, erozyon ve ülser gibi ağız lezyonlarının görülmediği PPR olguları da bildirilmiş olup, bunlar nonkarakteristik olgular olarak sınıflandırılmıştır (Toplu 2004). Özofagusta şekillenen ülserler de bu yapıdadır. Ancak bu ülserler çoğunlukla özofagusun üst 1/3'lük bölümünde linear tarzda dikkati çeker (Bundza ve ark 1988, Brown ve ark 1991, Perl ve ark 1994).

Nekropside, ön midelerden rumen ve retikulumda erozyon, ülser ve kanamalar dikkati çeker. Rumendeki kanamalar daha çok papillalarda yer alır (Rowland ve ark 1969, Bundza ve ark 1988). Abomazum, ince ve kalın bağırsaklarda daha geniş yapıda erozyon, ülser ve kanamalarla karşılaşılır (Obi ve ark 1983, Bundza ve ark 1988, Brown ve ark 1991, Perl ve ark 1994). Bağırsakta erozyon-ülser ve kanamayla karakterize lezyonlar çoğunlukla ileosekal bölgede göze çarpar (Obi ve ark 1983, Bundza ve ark 1988). Kimi olgularda ileumdan başlayan ve rektuma kadar uzanabilen “Zebroid” görünüm olarak adlandırılan çizgisel tarzdaki kanamalar, PPR için karakteristik bir bulgu olarak değerlendirilir (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983).

Lenf yumruları ve tonsiller genellikle şişkin olup, kesit yüzleri nemli ve koyu kırmızı renktedir. Bu görünüm mezenteriyal lenf yumrularında daha belirgindir (Bundza ve ark 1988, Perl ve ark 1994). Dalak büyük ve konjesif görünümündedir (Obi ve ark 1983).

Karaciğer, çoğunlukla solgun renkte, bazen de gevrek kıvamda ve çok sayıda nekrotik odaklarla bezeli olabilir (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983).

Solunum sistemi bulguları, PPR’ın sığır vebasından ayırımında önemlidir. Burun, larenks ve trake mukozasında erozyonlar, multifokal kanamalar, mukopurulent ya da köpüklü bir eksudat bulunur (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Perl ve ark 1994). Akciğerde interstisyel pnömoni ile başlayan lezyonlar, kısa sürede sekonder etkenlere bağlı kataral ya da fibrinli bronkopnömoniye komplike olur (Obi ve ark 1983, Bundza ve ark 1988, Brown ve ark 1991, Perl ve ark 1994). Böyle olguların akciğerlerinden çoğu kez *Mannheimia haemolytica*, *Klebsiella* sp., *Escherchia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus pyogenes*, *Proteus* sp. ve *Staphylococcus epidermidis* izole edilmiştir (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Perl ve ark 1994).

1.4.3. Histopatolojik Bulgular

Ağız mukozasında, eroziv ve nekrotik bölgelerden alınan kesitlerin mikroskopik incelemesinde; özellikle stratum spinosum katında, balonumsu dejenerasyon ve çekirdekleri karyoreksise uğramış epitel hücreleri görülür (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Bundza ve ark 1988). Nekrotik bölgelerin çevresinde yer alan sağlam epitel hücrelerinde eozinofilik intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleriyle karşılaşılır (Rowland ve ark 1969). Çekirdekte görülen inklüzyonlar yuvarlak ya da oval şekildedir. Sitoplazmadaki inklüzyonlar ise oval, yuvarlak ya da şekilsiz bir yapıda ve birkaç adet olabilir. Epitel hücrelerinin bir araya gelerek oluşturduğu sinsityal hücreleri, birçok olguda görmek mümkündür (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983). Sinsityal hücreler de eozinofilik intrasitoplazmik ve/veya intranükleer inklüzyon cisimcikleri içerebilmektedir (Obi ve ark 1983). Mukoza yüzeyinde dökülmüş epitel hücreleri, nötrofil lökositler, makrofajlar ve fibrin kitlelerinden oluşan psödomembranlar görülür. Kronik olgularda hiperkeratozis ve akantozis belirgindir. Bunun yanı sıra propriya mukozada makrofaj hücre infiltrasyonları ve fibroblast proliferasyonu da dikkat çeker (Obi ve ark 1983). Ayrıca mukozada sekonder enfeksiyonlardan ileri gelen mikroapse odaklarıyla da karşılaşılmaktadır (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983).

İnce bağırsak villusları kütleşmiş olup, epitel hücrelerinde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler görülür (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983). Villus epitel hücrelerinde eozinofilik intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülebilir (Obi ve ark 1983). Lamina propriyada mononükleer, nötrofil lökosit hücre infiltrasyonları ve kanama odakları dikkati çeker. Bağırsak bez epitelinde dejeneratif ve nekrotik değişikliklerle birlikte, lümenlerinde dökülmüş epitel hücreleri bulunur (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983).

Elektronmikroskopik incelemelerde virüs, ileum epitel hücreleri ve makrofajlarda sitoplazmik ve nükleer iplik agregasyonları şeklinde tanımlanmıştır. Ayrıca virüs partiküllerinin sitoplazmada daha yoğun olduğu gözlenmiştir (Bundza ve ark 1988).

Lenf yumrularında, kimi olgularda lenfoid foliküllerde hiperplazi, kimi olgularda ise lenfositlerde sayısal olarak belirgin bir azalma dikkati çeker. Lenfosit çekirdeklerinde piknoz ve karyoreksis görülür (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983). Sinuslar genişlemiştir ve içlerinde çok sayıda makrofajlar bulunur (Bundza ve ark 1988, Perl ve ark 1994). Dalakta lenf yumrularındakine benzer değişiklikler yanında eritrofaji ve hemosiderin pigmenti birikimi göze çarpar (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983).

Karaciğerde, multifokal koagülatif nekroz odakları ile karşılaşılır. Bu odakların çevresindeki hepatositlerde vakuoler dejenerasyon, çekirdekte piknoz ve karyoreksis dikkati çeker (Rowland ve ark 1969). Bu bulgular yanında, Türkiye'deki bazı salgınlarda hepatositlerce oluşturulmuş ve aynı zamanda inklüzyon cisimcikleri de içeren sinsityal hücreler karaciğerde saptanmıştır (Alçıgır ve ark 1996, Kul ve ark 2007).

Bronş ve bronşiyol mukozasında mukoza bütünlüğünün yer yer kaybolduğu alanlarla birlikte, epitellerde vakuoler dejenerasyon, çekirdeklerinde piknoz ve karyoreksis dikkati çeker (Brown ve ark 1991, Yener ve ark 2004). Epitel hücrelerin yer yer hiperplazik ve yassı epitele dönüştüğü alanlar da görülür (Rowland ve ark 1969, Brown ve ark 1991, Perl ve ark 1994). Bronş ve bronşiyol epitellerinde eozinofilik intrasitoplazmik (Rowland ve ark 1969, Brown ve ark 1991, Perl ve ark 1994) ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri (Brown ve ark 1991) PPR'ın patognomonik bulguları arasında yer alır. Peribronş ve bronşiyoler bölgelerde, aralarında makrofajları da içeren, lenfositlerden oluşan bir kuşak görülür. İnteralveoler doku mononükleer hücre infiltrasyonu ile kalınlaşmıştır ve pnömosit proliferasyonu dikkati çeker (Obi ve ark 1983, Perl ve ark 1994). Bronkopnömoni ile komplike olan olgularda; trake, bronş, bronşiyol ve alveol lümenlerinde dökülmüş epitel hücreleri, nötrofil lökositler, makrofajlar ve bakteri kümelerinden oluşan eksudat yer alır (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Bundza ve ark 1988, Brown ve ark 1991). Bunun yanı sıra bazı alveol lümenlerinde yine PPR için patognomonik olan sinsityal hücreler görülür (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Bundza ve ark 1988, Brown ve ark 1991). Bu hücreler

değişik yapı ve büyüklükte olabilirler ve çekirdek sayısı 50'ye kadar ulaşabilir (Brown ve ark 1991). Çoğu zaman sinsityal hücrelerin yapısında eozinofilik intrasitoplazmik (Bundza ve ark 1988, Brown ve ark 1991) ve intranükleer (Bundza ve ark 1988, Brown ve ark 1991) inklüzyon cisimcikleri de yer almaktadır. Pnömosit ve alveoler makrofajlarda da intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülebilir (Bundza ve ark 1988, Brown ve ark 1991). Fibrinli pnömoni olgularında plöradan akciğer paranzimine doğru genişleyen multifokal fibrin kitleleri dikkati çeker (Obi ve ark 1983).

1.4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular

PPR enfeksiyonunda, parafin bloklardan elde edilen doku kesitlerinde, viral antijeni saptayarak tanıya giden immunohistokimyasal yöntemlerden immunoperoksidaz metodu ilk kez Bundza ve ark (1988) tarafından kullanılmıştır.

Ağız mukozasındaki immunopozitif reaksiyonlar dejenere ve dökülmüş epiteller, sinsityal hücreler ve submukozadaki serömüköz bezler ile mononükleer hücrelerde göze çarpar (Alçıgır ve ark 1996, Kumar 2004, Toplu 2004, Kul 2007). Gastrointestinal kanalda immunoreaksiyonlar, özellikle ince bağırsak villus ve kript epitelleri ile submukozada mononükleer hücrelerde, Peyer plaklarında retiküler hücreler ve lenfositlerde dikkati çeker (Wholsein ve ark 1995, Kumar 2004, Toplu 2004, Kul 2007). İnce bağırsaklara nazaran daha az yoğunlukta olmak üzere kalın bağırsaklar, rumen ve abomazumda da benzer reaksiyonlar kaydedilmiştir (Kul ve ark 2007).

PPR virüsünün asıl replikasyonunu tamamladığı lenf yumruları, tonsiller ve dalakta immunopozitif reaksiyonlar olgudan olguya değişmekle birlikte genellikle retiküler hücrelerde ve daha az olmak üzere lenfositlerde saptanmıştır (Bundza ve ark 1988, Barker ve ark 1993, Dungworth 1993, Wohlsein ve ark 1993, Brown 1994, Eligulashvili ve ark 1999, Kumar 2004, Rajak ve ark 2005). Bunun yanı sıra, güçlü pozitif reaksiyonlar sinuzoidal makrofajlarda da tespit edilmiştir (Toplu 2004, Kul ve ark 2007).

Karaciğerde immunoreaksiyonlar özellikle nekrotik odaklarda ve bunlara komşu hepatositlerde, Kupffer hücreleri ve makrofajlarda belirlenmiştir (Alçığır ve ark 1996, Toplu 2004, Kul ve ark 2007).

Solunum yollarında ve akciğerlerde; PPR viral antijenleri trake, bronş ve bronşiyol epitellerinde, akciğerlerde alveol epitelleri, alveolar makrofajlar, sinsityal hücreler ve pnömositlerde göze çarpar (Brown ve ark 1991, Alçığır ve ark 1996, Kumar 2004, Toplu 2004, Yener ve ark 2004).

1.5. Çalışmanın Amacı

Türkiye’de PPR, 1993 yılında Ankara’da Alçığır ve ark (1996) tarafından saptandıktan kısa bir süre sonra, hayvan hareketlerinin yoğunluğuna bağlı olarak birçok bölgeden karakteristik lezyonları ve histolojik bulguları ile tanımlanmıştır. Son yıllarda Ege Bölgesi’ndeki salgınlarda ve Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’na yansıyan olgularda, PPR klinik ve nekropsi bulguları açısından oldukça heterojen bir görünüm sergilemektedir. PPR’in sığır vebası ile benzer özelliklere sahip olan ve klinik-makroskobik tanıda önemli bir yer tutan sindirim kanalı lezyonlarının şekillenmediği ya da hafif şiddette olduğu 1999 yılından beri gözlenmektedir. Bununla beraber, gerek sindirim kanalı gerekse akciğerde PPR’a özgü histopatolojik bulguların da her olguya tam olarak yansımadağı görülmüştür (Toplu 2004). Hastalık, olgularda belirtilen heterojenlikten dolayı, PPR’ın sahada ve laboratuvarlardaki tanısı gözden kaçabilmekte ve sonuçta sorunların daha da büyümesine yol açabilmektedir. Sunulan çalışma, Aydın ve Aydın çevre illerindeki salgınlarda ve Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’na yansıyan PPR’ın karakteristik ve nonkarakteristik koyun ve keçi olgularında makroskobik ve mikroskobik bulguları tanımlamak ve rutin tanısında immunoperoksidaz tekniğinin etkinliğini ortaya koymak amacıyla yürütülmüştür.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Aydın ve Aydın çevre illerindeki salgınlardan ve Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 16 farklı sürüden nekropsi için getirilen PPR şüpheli 14 kuzu, 10 oğlak, altı koyun, iki keçi çalışma materyalini oluşturdu. Bu hayvanlara ait tür, cinsiyet, yaş ve geldiği yer ile ilgili bilgiler Çizelge 1.'de sunulmuştur.

2.1. Mikroskopik İnceleme

Nekropsileri yapılan hayvanlardan alınan doku ve organ örnekleri 12-24 saat % 10'luk formalin solüsyonunda tespit edildi. Örnekler 6-8 saat süre ile akan çeşme suyu ile yıkandıktan sonra, doku takip cihazında (Leica TP1020) bilinen yöntemlerle, alkol (70°, 80°, 90°, 96° ve 100°) ve ksilol serilerinde, işlem gördükten sonra parafinde bloklandı. Bu bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler (mikrotom, Leica RM2135), hematoksilin ve eozin (HE) ile boyandı (Culling 1985). Poly-L-lysin'li lamalar üzerine alınan seri kesitler ise immunohistokimyasal incelemeler için ayrıldı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX51) incelendi ve gerekli görülen preparatlardan mikroskopik dijital fotoğraflar (Olympus C-5050) çekilerek bilgisayar ortamına aktarıldı.

2.2. İmmunohistokimyasal İnceleme

Doku kesitlerinde, viral antijeni saptayarak kesin tanıya giden immunohistokimyasal yöntemlerden avidin-biotin peroksidaz kompleks (ABC) metot, ilgili firmanın (avidin-biotin peroxidase complex (ABC), DakoCytomotion LSAB+System-HRP for Autostainer, Denmark) önerdiği yönetime göre takip edildi. Testin her aşaması nemli kamarada takip edildi ve takipler arasında kesitler 3x5 dakika süreyle fosfat tamponlu solüsyonu (PBS, pH 7.2) ile yıkandı. Parafin kesitler, ksilol ve

alkol serilerinden geçirilerek deparafinize ve rehidre edildi. Lamlar absolut metanolde hazırlanmış % 3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) ile 30 dakika süreyle inkübe edilerek dokuların endojen peroksidaz aktivitesi engellendi. Daha sonra, doku örnekleri % 0,1'lik proteaz K solüsyonunda nemli kamarada 37 °C'de 10 dakika bekletildi. Fosfat tamponlu solüsyon (Phosphate buffer saline, PBS) ile yıkanan kesitlere, spesifik olmayan antijenik bağlanmaları engellemek için % 1'lik normal keçi serumu damlatıldı ve nemli kamarada oda ısısında 20 dakika inkübe edildi. Sonraki adımda, lamlardaki fazla keçi serumu akıtıldıktan hemen sonra, dokuların üzeri primer serum olan tavşan anti-rinderpest (sığır vebası) poliklonal antikorunu (1/1000, Pirbright Enstitüsü, İngiltere) ile kaplandı ve +4 °C'de bir gece süreyle inkübe edildi. Dokular PBS ile yıkandıktan sonra, biyotinlenmiş keçi anti-tavşan antikorunu ile kaplandı ve oda ısısında 15 dakika nemli kamarada inkübe edildi. Bunu takiben, PBS'te tekrar yıkanan dokular streptavidin peroksidaz konjugatı ile oda ısısında 15 dakika süreyle nemli kamarada inkübe edildi ve yıkama işleminden sonra DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride, DAKO)-H₂O₂ substratı ile reaksiyon sonlandırıldı. Tekrar PBS'te yıkanan dokular Harris hematoksilen ile karşıt boyaması yapıldıktan sonra alkol serilerinde dehidre edildi. Ksilolde şeffaflandırılan kesitler yapıştırıcı (Entellan-Merck) ile kapatıldı. Sonuçlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.

2.3. İmmunohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Analizi

PPR viral antijeninin immunoreaktivitesi semikantitatif olarak değerlendirildi. Derecelendirmede incelenen alanlardaki pozitif hücre sayısı baz alındı ve analiz için yüksek yoğunlukta reaksiyon belirlenen alanlar seçildi. Işık mikroskopunda her örnek için, toplam 20x'lik büyütmede her biri toplam 100 gritlik (10x10) ve toplamı 0,025 mm²'ye denk gelen 10 ayrı saha incelendi. Her sahadaki immunopozitif hücre verileri toplanarak ortalaması alındı ve o dokunun verisi olarak değerlendirildi. Bu çalışmada, karakteristik ve nonkarakteristik olgulardaki immunohistokimyasal bulguların istatistik olarak değerlendirilmesi, SPSS 10.0 paket programı kullanılarak T testi ile yapılmıştır (Evrin ve Güneş 1994, Özdamar 1999).

Çizelge 1. Nekropsisi yapılan hayvanlara ait tür, cinsiyet, yaş ve geldiği yer ile ilgili bilgiler

Olgu no	Sürü	Tür	İrk	Yaş	Cinsi	Geldiği yer
1	A	Koyun	Sakız	1 yaşlı	Dişi	Ovaeymir/Aydın
2	A	Koyun	Sakız	6 aylık	Dişi	Ovaeymir/Aydın
3	B	Keçi	Kıl keçisi	1 yaşlı	Erkek	Bornova/İzmir
4	B	Keçi	Kıl keçisi	1 yaşlı	Erkek	Bornova/İzmir
5	C	Koyun	Sakız	25 günlük	Erkek	Söke/Aydın
6	D	Koyun	Sakız	1,5 aylık	Erkek	Çine/Aydın
7	E	Koyun	Sakız	1 yaşlı	Dişi	Merkez/Aydın
8	F	Koyun	Sakız	1 yaşlı	Erkek	Umurlu/Aydın
9	F	Koyun	Sakız	1 yaşlı	Erkek	Umurlu/Aydın
10	G	Koyun	Sakız	6 yaşlı	Dişi	Koçarlı/Aydın
11	G	Koyun	Sakız	1 yaşlı	Erkek	Koçarlı/Aydın
12	H	Keçi	Kıl keçisi	20 günlük	Dişi	Milas/Muğla
13	H	Koyun	Merinos	20 günlük	Dişi	Milas/Muğla
14	H	Keçi	Kıl keçisi	20 günlük	Erkek	Milas/Muğla
15	H	Keçi	Kıl keçisi	20 günlük	Dişi	Milas/Muğla
16	H	Koyun	Merinos	6 aylık	Erkek	Milas/Muğla
17	H	Keçi	Kıl keçisi	1,5 aylık	Dişi	Milas/Muğla
18	I	Koyun	Kıvırcık	1 aylık	Dişi	Milas/Muğla
19	J	Koyun	Sakız	3 aylık	Erkek	Merkez/Muğla
20	J	Koyun	Sakız	6 aylık	Erkek	Merkez/Muğla
21	J	Koyun	Sakız	3 aylık	Erkek	Merkez/Muğla
22	J	Koyun	Sakız	2 yaşlı	Erkek	Merkez/Muğla
23	J	Koyun	Sakız	6 aylık	Dişi	Merkez/Muğla
24	J	Koyun	Sakız	6 aylık	Dişi	Merkez/Muğla
25	K	Keçi	Kıl keçisi	3 aylık	Dişi	Karpuzlu/Aydın
26	K	Keçi	Kıl keçisi	3 aylık	Dişi	Karpuzlu/Aydın
27	L	Koyun	Sakız	1 aylık	Dişi	Koçarlı/Aydın
28	M	Keçi	Kıl keçisi	1 aylık	Dişi	Kuyucak/Aydın
29	M	Keçi	Kıl keçisi	1 aylık	Dişi	Kuyucak/Aydın
30	N	Keçi	Saanen	1 aylık	Dişi	Karpuzlu/Aydın
31	O	Koyun	Sakız	2,5 aylık	Dişi	Çine/Aydın
32	P	Keçi	Kıl keçisi	20 günlük	Dişi	Karacasu/Aydın

3. BULGULAR

3.1. Anamnez

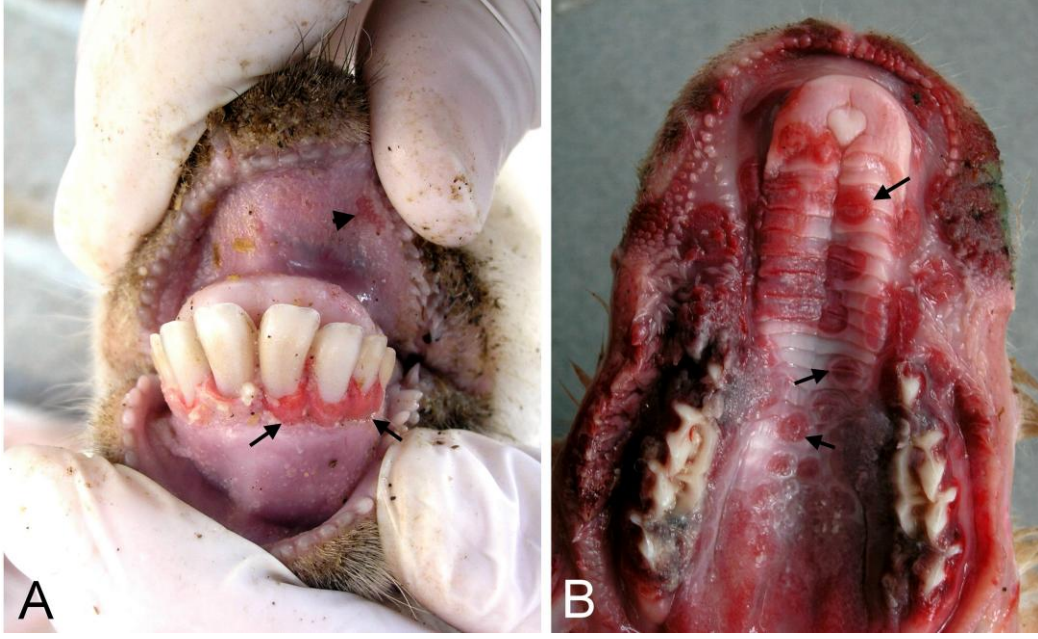
Hayvan sahiplerinden ya da sahadaki veteriner hekimlerden alınan anamnez bilgilere göre; bu çalışma olgularının elde edildiği salgınların endemik seyirli olmadığı ve o bölgede bir ya da birkaç sürüyü etkilediği kaydedildi. Bazı sürü sahipleri aynı merayı kullanan ya da komşu sürülerin enfeksiyondan etkilenmediklerini bildirdi. Ayrıca, bu salgınlarda mortalite oranlarının % 15-20 arasında değiştiği saptandı.

3.2. Nekropsi Bulguları

Çalışmanın materyalini oluşturan olgularda en dikkat çekici bulgular ağız mukozası, akciğerler, bağırsaklar ve daha az olarak da lenfoid organlarda görüldü. Ağız mukozası, bağırsaklar ve akciğerlerde şekillenen makroskobik lezyonların olgulara göre dağılımı Çizelge 2.'de sunulmuştur. Ağız mukozasındaki lezyonlar olgulara göre oldukça değişiklik gösterdi. Ağız mukozasında PPR için karakteristik olarak nitelendirilen eroziv-ülseratif lezyonlar 17 olguda dikkati çekti. Bu lezyonlar (olgu no; 1, 2, 5, 7-9, 13, 14, 19, 22, 23, 25-29, 31), dudaklarda, diş etlerinde, ağırlıklı olarak dilin üst yüzeyinde ve daha az olarak da alt yüzeyinde görüldü (Şekil 1.A.). Bu bulgular yanında, iki olguda (olgu no; 9, 29) diş etleri üzerinde sert kıvamlı, boz-beyaz karnabahar benzeri taşkın üremeler belirlendi. Bir olguda (olgu no; 5) ise, ağız mukozasındaki bulgulara ek olarak; sert ve yumuşak damak ile özofagusta eroziv-ülseratif lezyonlar göze çarptı (Şekil 1.B.). Diğer 15 olguda (olgu no; 3, 4, 6, 10-12, 15-18, 20, 21, 24, 30, 32) ise ağız mukozası, farenks ve özofagusta dikkat çekici bir bulguya rastlanmadı.

Çizelge 2. Ağız mukozası, bağırsaklar ve akciğerlerde şekillenen makroskobik lezyonların olgulara göre dağılımı

Olgu no	Ağız mukozası	Bağırsaklar	Akciğerler	Karakteristik	
				Karakteristik	Nonkarakteristik
1	EÜ (+)	KÖ (+)	PL (+)	Karakteristik	
2	EÜ (+)	KÖ (-)	PL (+)	Karakteristik	
3	EÜ (-)	KÖ (+)	PL (+)	Nonkarakteristik	
4	EÜ (-)	KÖ (+)	PL (+)	Nonkarakteristik	
5	EÜ (+)	KÖ (+)	PL (-)	Karakteristik	
6	EÜ (-)	KÖ (-)	PL (-)	Nonkarakteristik	
7	EÜ (+)	KÖ (-)	PL (+)	Karakteristik	
8	EÜ (+)	KÖ (-)	PL (+)	Karakteristik	
9	EÜ (+)	KÖ (-)	PL (+)	Karakteristik	
10	EÜ (-)	KÖ (-)	PL (-)	Nonkarakteristik	
11	EÜ (-)	KÖ (-)	PL (-)	Nonkarakteristik	
12	EÜ (-)	KÖ (+)	PL (-)	Nonkarakteristik	
13	EÜ (+)	KÖ (+)	PL (+)	Karakteristik	
14	EÜ (+)	KÖ (+)	PL (+)	Karakteristik	
15	EÜ (-)	KÖ (+)	PL (-)	Nonkarakteristik	
16	EÜ (-)	KÖ (-)	PL (-)	Nonkarakteristik	
17	EÜ (-)	KÖ (+)	PL (-)	Nonkarakteristik	
18	EÜ (-)	KÖ (+)	PL (+)	Nonkarakteristik	
19	EÜ (+)	KÖ (-)	PL (+)	Karakteristik	
20	EÜ (-)	KÖ (-)	PL (-)	Nonkarakteristik	
21	EÜ (-)	KÖ (-)	PL (+)	Nonkarakteristik	
22	EÜ (+)	KÖ (+)	PL (+)	Karakteristik	
23	EÜ (+)	KÖ (-)	PL (-)	Karakteristik	
24	EÜ (-)	KÖ (-)	PL (-)	Nonkarakteristik	
25	EÜ (+)	KÖ (-)	PL (+)	Karakteristik	
26	EÜ (+)	KÖ (+)	PL (+)	Karakteristik	
27	EÜ (+)	KÖ (-)	PL (-)	Karakteristik	
28	EÜ (+)	KÖ (+)	PL (-)	Karakteristik	
29	EÜ (+)	KÖ (-)	PL (+)	Karakteristik	
30	EÜ (-)	KÖ (+)	PL (+)	Nonkarakteristik	
31	EÜ (+)	KÖ (+)	PL (+)	Karakteristik	
32	EÜ (-)	KÖ (+)	PL (+)	Nonkarakteristik	



Şekil 1.A. Diş etinde hiperemi ve ülser (oklar), üst dudağın iç yüzünde erozyon ve ülserler (okbaşı), olgu no; 27

Şekil 1.B. Üst damakta hiperemi ve ülser (oklar), olgu no; 5

Hayvanların genelinde, bağırsakların subserozal damarları hiperemikti ve özellikle ince bağırsak bölümlerinde sulu kıvamda ya da sarı-yeşilimsi renkte, ender olarak da kanlı olabilen oldukça akışkan bir içerik mevcuttu (olgu no; 1-4, 12-15, 17-19, 25, 26, 28, 29, 30-32). Bir olguda, bağırsak mukozasında 0,3 cm'den 0,5 cm'ye varan, boz beyaz renkli nodüler oluşumlar dikkati çekti (olgu no; 32).

Bronkopnömonili olgularda trake ve bronşlar genellikle konjesyonlu, ödemli ve bazılarının lümenleri de köpüklü sıvı içermekte idi. Akciğerler iyi kollabe olmamakta, özellikle kranial loblarda hepatizasyonla birlikte, amfizematöz alanlar yer almaktaydı. Yirmi olguda (olgu no; 1-4, 7-9, 13, 14, 18-22, 25, 26, 29, 30-32) akciğerlerin kesit yüzlerinden genellikle akışkan kıvamda renksiz ya da kirli beyaz görünümde sıvı sızdığı belirlendi. İnterstisyel pnömonili olgularda trake ve bronşlar genellikle boş, akciğerler sert kauçuk kıvamda ve kesit yüzlerinden ise herhangi bir sıvının sızmadığı dikkati çekti.

Submandibular, retrofaringeal, preskapular, mezenteriyal lenf yumruları ve tonsiller genellikle büyümüş, kesit yüzleri koyu gri ve nemli görünümde idi.

Bir olguda (olgu no; 31), çiçek hastalığına ilişkin, ön bacakların iç yüzünde ve inguinal bölgede 0,3-0,5 cm çapında papüller dikkati çekti. Kuyruğun ventral yüzünde el ayası genişliğinde, etrafı hiperemik bir alanla kuşatılmış, üzerinde psödomembranlar bulunan nekrotik ve ülseratif bölge bulunmaktaydı. Yine kuyruk altı derisinde anüs ve vulva etrafında vezikül, papül ve püstüller göze çarptı.

3.3. Histopatolojik Bulgular

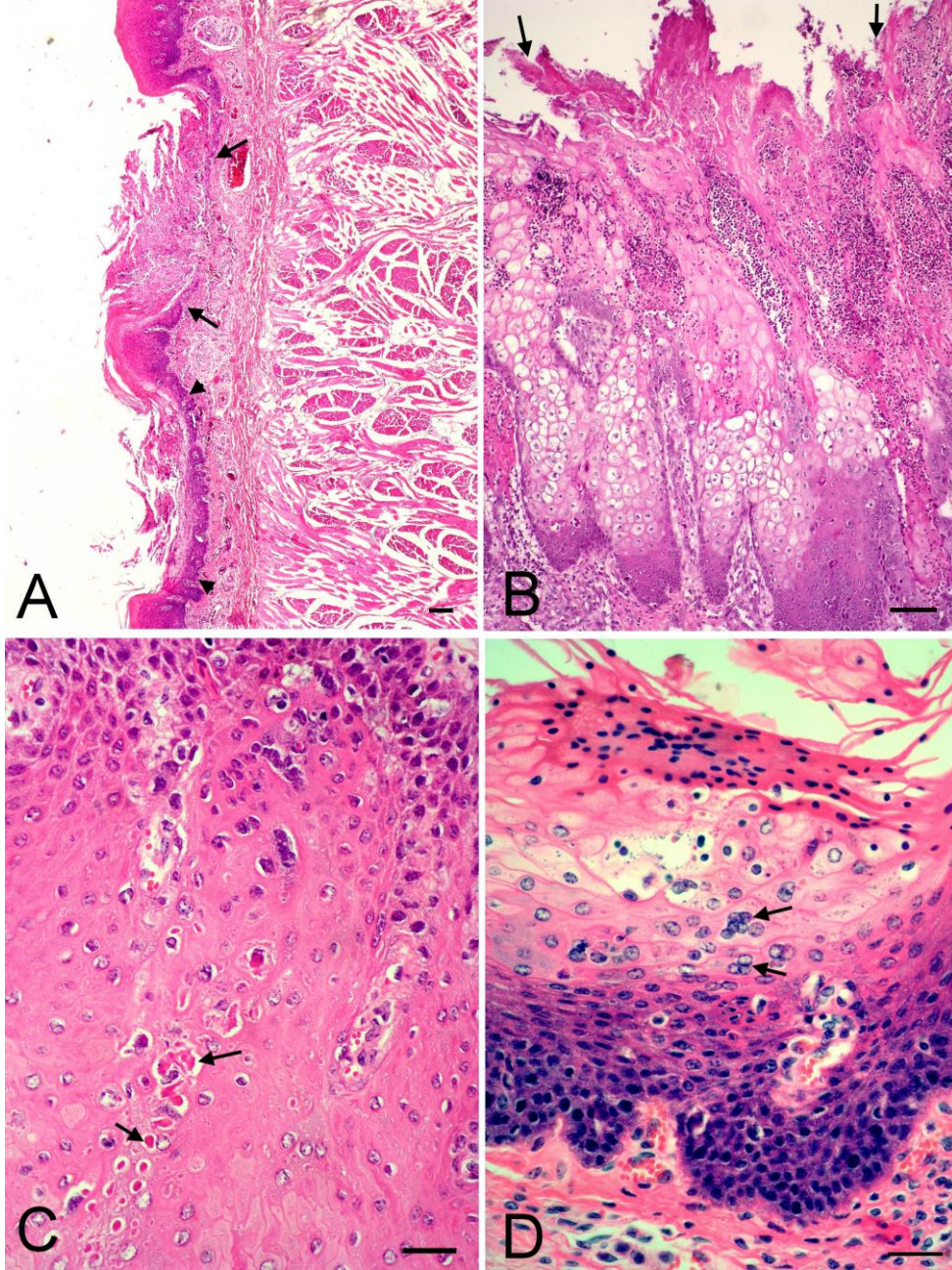
Histopatolojik inceleme sonuçlarının dokulara göre dağılımı Çizelge 3.'te özetlenmiştir.

3.3.1. Ağız Mukozası

Bütün olgularda, submukozada hiperemi ve ödem, bazı olgularda (olgu no; 1, 3, 11, 13, 18, 21, 27) da fokal ya da diffuz kanamalar görüldü. Dil, dudak, yanak ve diş etlerinde, epitel hücrelerinin stratum bazaleye kadar yıkımlanarak gözden kaybolduğu eroziv odakların (olgu no; 1, 2, 3, 5, 7-9, 11, 13-15, 19, 22, 23, 25-29, 31) yanı sıra bazal tabakanın da tamamen bütünlüğünü kaybettiği ülseratif alanlar dikkat çekti [olgu no; 1, 2, 5, 8, 10, 13, 23, 27, 28, 31; (Şekil 2.A.)]. Bu olgularda, bazı eroziv ve ülseratif alanlar, fibrin iplikleri arasında dejenere ve nekrotik epitel hücreleri (piknotik ve karyorektik çekirdekli), yangı hücreleri (nötrofil ve mononükleer hücreler) ve bakteri kümelerini içeren psödomembranlar ile örtülüydü (Şekil 2.B.). Makroskopik incelemede eroziv-ülseratif lezyonların belirlenmediği olgularda (olgu no; 3, 4, 6, 10-12, 15-18, 20, 21, 24), mikroskopik incelemede ise ağırlıklı olarak eroziv ve daha az olarak da ülseratif stomatitise ilişkin değişiklikler dikkati çekti. Beş olguda (olgu no; 9, 21, 25, 26, 29) dil ve dudakların epitel katmanlarında akantotik ve papillamatöz

üremeler ile birlikte hiperkeratotik alanlar da görüldü. Öne çıkan bulgulardan bir diğeri de epitel katmandaki dejeneratif ve nekrotik değişikliklerdi. Özellikle spinozum, granülozum ve lusidum katmanlarında epitel hücreleri hidropik dejenerasyona uğramıştı. Yine aynı katmanlarda nekrotik sahalarda da göze çarptı. Özellikle böyle dejeneratif ve nekrotik sahalarda, epitel hücrelerinin sitoplazmalarında beyaz bir haloyla çevrelenmiş pembe homojen renkli, kimileri yuvarlak ya da oval, kimileri ise amorf inklüzyon cisimcikleri (olgu no; 3, 4, 8, 13, 18, 23, 26, 27, 31) dikkati çekti (Şekil 2.C.). Sitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin yanı sıra bir olguda da intranükleer inklüzyon cisimciklerine rastlandı (olgu no; 13). Diğer önemli bir bulgu da özellikle spinozum ve granülozum katmanlarında ikili ya da daha fazla sayıdaki hücre grupları halinde kümelenmiş sinsityal hücrelerdi (olgu no; 1-4, 8, 12, 13, 15, 18, 19, 23, 25-27) (Şekil 2.D.).

Olguların tamamında submukozada çoğunluğu lenfosit, makrofaj ve ender olarak da plazma hücrelerinden oluşan perivasküler, fokal ya da diffuz mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü. Çiçek lezyonlarının komplike olduğu bir olguda ise bu infiltrasyona ek olarak “koyun çiçeği” hücrelerinin varlığı dikkati çekti (olgu no; 31). Ayrıca, yedi olguda (olgu no; 1, 8, 11, 13, 25-27) yangısal hücre infiltrasyonu dudak ve yanak dış derisi submukozası ile buradaki kıl folikülleri çevrelerinde ve kas demetleri arasında da göze çarptı. Tanımlanan bulgular yanında, bir olguda (olgu no; 8) özellikle kıl folikülleri ve bezler etrafında bağ doku proliferasyonları, kıl foliküllerinde yıkımlanma ve hiperkeratotik değişiklikler de dikkati çekti. Bazı kas demetlerinin şişkin olduğu, çizgilenmelerini yitirerek sitoplazmalarının pembe homojen, hiyalinimsi bir görünüm aldığı görüldü (olgu no; 8). Eroziv ve ülseratif alanlarda mononükleer hücrelere yoğun şekilde nötrofil lökositler de eşlik etmişti. Hatta böyle olgularda epitel katmanlarında mikroapse odaklarına da sıklıkla rastlandı.



Şekil 2.A. Mukozada erozyon (okbaşları arası) ve ülser (oklar arası), dil, olgu no; 13, HE.
Bar=50µm.

Şekil 2.B. Erozyona uğramış mukozayı tamamen örten psedomembranöz (oklar arası) oluşum ve epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyon, dil, olgu no; 8, HE. Bar=50µm.

Şekil 2.C. Mukoza epitel hücrelerinde yuvarlak, oval ya da amorf intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri (oklar), dil, olgu no; 27, HE. Bar=50µm.

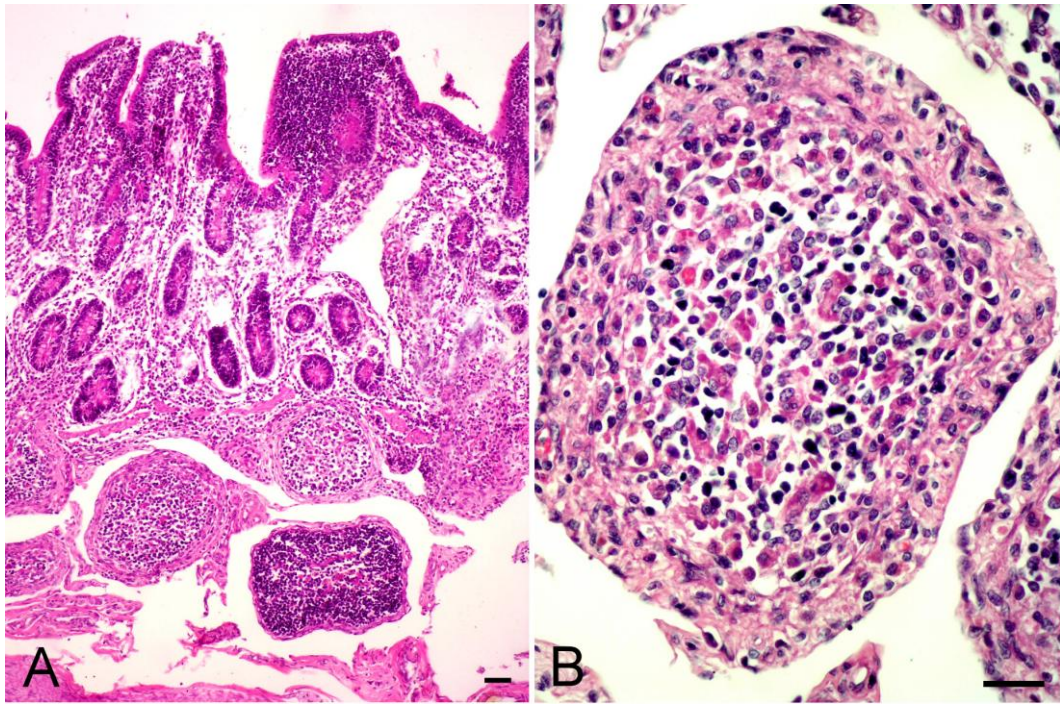
Şekil 2.D. Epitel katmanda çok çekirdekli sınısityal hücre oluşumları (oklar), dil, olgu no; 13, HE.
Bar=50µm.

3.3.2. Ön Mideler ve Bağırsaklar

Özellikle rumen, retikulum ve abomazum mukoza epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyona ilişkin bulgular ve daha az olarak da nekrotik değişiklikler görüldü. Ayrıca rumende (olgu no; 12) ve retikulumda (olgu no; 25) dejenere epitellerde oval ya da amorf eozinofilik intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri dikkati çekti. Sinsityal hücreler rumen (olgu no; 12), retikulum (olgu no; 25) ve omazum (olgu no; 8) mukozasında da belirlendi. Nekrotik rumen papillaları (olgu no; 9, 25, 26) fibrin ağları aralarında nekrotik epitel hücrelerinin olduğu yangısal hücreler ve bakteri kümelerinden oluşan psödomembranlar ile örtülmüştü. Genel olarak, submukozada hafif mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu.

Genel olarak bütün olgularda, ince bağırsakların ve daha az olmak üzere kalın bağırsakların submukoza ve seroza katmanlarında hiperemi ve ödem mevcuttu. Olguların yarıya yakınında villuslar ve kriptlerde dejeneratif ve/veya nekrotik değişiklikler ile birlikte villus ve kript epitellerinin yer yer ya da tamamına yakınının döküldüğü, bazı alanlarda epitel hücrelerinin şişkin, sitoplazmalarının açık ya da koyu eozinofilik, sınırları belirsiz, çekirdeklerinin ise karyorektik ya da piknotik olduğu görüldü (olgu no; 1-3, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 18, 19, 25-27, 31). Böyle olguların bazılarında özellikle dejenere bez ve villus epitel hücrelerinde oval ya da amorf şekilli pembe eozinofilik renkte sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ile villusların uç kısımlarındaki epitellerde ve kriptlerde epitel hücre çekirdeklerinin kümeler halinde görüldüğü ve sitoplazmalarının tam olarak seçilemediği sinsityal hücreler göze çarptı (olgu no; 2, 12, 27). Villuslar, lakteallerin genişlemesi ve propriya mukozadaki mononükleer hücre infiltrasyonları (lenfosit, makrofaj ve plazma hücreleri) ile kalınlaşmıştı (Şekil 3.A.). Kimi kesitlerde mononükleer hücrelere eozinofil lökositler ile nötrofil lökositlerin eşlik ettiği görüldü. Aynı zamanda bu ince bağırsak kesitlerinde (olgu no; 2, 13, 15, 25, 26, 29, 32), villus ve kript epitellerinde *Coccidia* sp. şizontları, oositleri ve makrogametleri dikkati çekti. İki olguda ise kütleşen villus epitel yüzeylerinde pembe-bazofilik *Cryptosporidium* sp. etkenleri kaydedildi (olgu no; 2, 12).

Peyer plaklarındaki lenfositlerde boşalmalar ve retiküler hücrelerde hiperplaziler belirlendi. Geriye kalan lenfositlerin ise birçoğu piknotik ve daha az olarak da karyorektik görünümdeydi [olgu no; 1-4, 8, 12, 28, 30; (Şekil 3.B.)]. Bir olguda retiküler hücrelerin ikili ya da daha fazla hücre grubu halinde birarada görüldüğü sinsityal hücrelere rastlandı. Bu olguda aynı zamanda retiküler hücre sitoplazmalarında eozinofilik inklüzyon cisimcikleri de dikkati çekti (olgu no; 8).



Şekil 3.A. Propriya mukozada lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinden oluşan yaygın mononükleer hücre infiltrasyonları, ileum, olgu no; 2, HE. Bar=50µm.

Şekil 3.B. Peyer plaklarında lenfoid boşalmalar, piknotik çekirdekli lenfositler ve retiküler hücre hiperplazisi, ileum, olgu no; 2, HE. Bar=50µm.

3.3.3. Trake ve Akciğerler

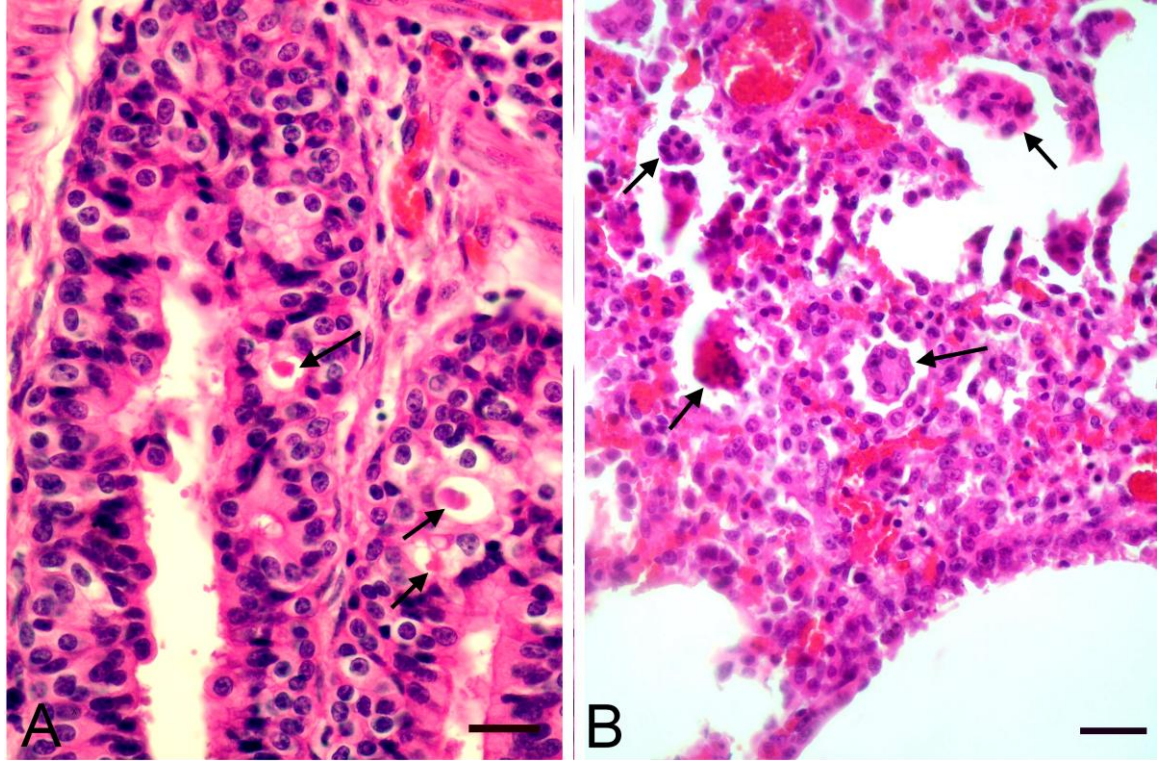
Trake genel olarak hiperemik ve ödemli idi. Mukozada epitel hücrelerinde hiperplazi, hidropik dejenerasyon ve bir olguda da sinsityal hücreler (olgu no; 25) belirlendi. Bazı olgularda epitel hücrelerinde intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri dikkati çekti (olgu no; 12, 13, 15, 18, 19). Subepitelyal alanlarda fokal ve/veya diffuz ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü.

Akciğerlerde ağırlıklı olarak akut kataral bronkopnömoniye (olgu no; 1-6, 8, 10, 13-22, 24-27) ve interstisyel pnömoniye (olgu no; 7, 9-12, 18, 23, 27-32) ilişkin lezyonlar belirlendi.

İnterstisyel pnömoniye ilişkin değişikliklerin görüldüğü olgularda (olgu no; 7, 9-12, 18, 23, 27-32), bronş ve bronşiyol çevreleri ve interalveoler septal dokuda mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü.

Kataral bronkopnömoni olgularında bronş, bronşiyol ve alveol lümenleri ödem sıvısı, nötrofil lökosit ve makrofajlardan oluşan eksudat ile dolu idi. Bazı alveollerde ise ödem sıvısıyla birlikte diapedezin kanamalar dikkati çekti. Ödem sıvısı ya da eksudat ile dolu alveollere bitişik sahalarda amfizem ve/veya atelektazi kaydedildi. İnteralveoler septal doku lenfosit ve makrofaj infiltrasyonları, pnömosit proliferasyonları ile kalınlaşmıştı. Bununla birlikte kimi olgularda belirgin perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü. Plöra ve interlobuler septum ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile kalınlaşmıştı. (olgu no; 10, 18, 21). Bronşlarda, epitel katman lümenine doğru parmaklı uzantılar vererek hiperplaziye olmuştu (olgu no; 2, 13, 19, 21, 27, 31). Bazı olgularda (olgu no; 1, 2, 8, 9, 13, 21, 27, 31) ise bronş ve bronşiyol epitelleri çok katlı epitellere dönüşmüştü. Bununla birlikte bronş ve bronşiyollerin dejenere ve/veya nekrotik epitel hücrelerinde genelde sitoplazmik halo içerisinde, yuvarlak, oval ya da amorf eozinofilik inklüzyonlar göze çarptı (Şekil 4.a.). Bunun yanında, alveol lümenleri (olgu no; 8, 9, 13, 14, 19, 21, 25) ve duvarı (olgu no;

19, 21, 25), interalveolar septum (olgu no; 1, 2, 13, 15, 21) ile daha az olmak üzere bronş ve bronşiyoler lümen ve duvarlarında (olgu no; 1, 2, 13, 19, 25, 30) sinsityal hücreler dikkati çekti (Şekil 4.b.).



Şekil 4.A. Bronş ve bronşiyol epitel hücrelerinde intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri (oklar), akciğer, olgu no; 13, HE. Bar=30µm.

Şekil 4.B. Alveol lümenlerinde sinsityal hücreler (oklar), akciğer, olgu no; 15, HE. Bar=50µm.

3.3.4. Karaciğer

Karaciğerde genel bulgu olarak damarlar hiperemik, sinuzoidler genişlemiş ve Remark kordonlarının düzeni bozulmuştu. Hepatositlerde dejeneratif değişiklikler ile birlikte Kupffer hücre proliferasyonları görüldü (olgu no; 1, 2, 8, 9, 11, 13, 21, 25-31).

Portal aralıklarda ve damarlar çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü (olgu no; 2, 3, 5, 8, 9, 12, 31). Paraşim dokuda fokal ya da diffuz kanamalar kaydedildi (olgu no; 21, 25, 26). Glisson kapsülünde ve portal alanda fibröz doku proliferasyonları oldukça belirgindi ve safra kanal epitelleri hiperplazikti (olgu no; 2, 3, 13, 21, 29). Üç olguda (olgu no; 3, 25, 26) sinuzoidlerde tek tük nötrofil lökositlerin de yer aldığı küçük lenfoid kümeler görüldü. Bu genel bulgular dışında, beş olguda (olgu no; 1, 11, 13, 27, 31) subkapsüler ve periasiner bölgelerde multifokal koagülasyon nekrozları dikkat çekici idi. Bu alanlarda hepatositler şişkin, sitoplazmaları koyu eozinofilik görünümde, çekirdekleri gözden silinmiş ya da piknotik idi. Ayrıca dejenere epitel hücre sitoplazmalarında beyaz bir haloyla çevreli eozinofilik inklüzyon cisimcikleri de dikkati çekti (olgu no; 13).

3.3.5. Böbrekler

Glomeruluslar şişkin ve Bowman boşluğunu doldurmuştu. Korteks ve medullada fokal ve/veya diffuz kanamalar görüldü (olgu no; 1, 2, 8, 12, 13, 21, 25, 28, 29, 31). Özellikle kortekste tubulus epitelleri şişkin, bazılarının sitoplazmaları granüler eozinofilik görünümdeydi. Bazı alanlarda ise epitel hücrelerinin sitoplazmalarının koyu pembe homojen renkte, hücre sınırlarının seçilemediği, çekirdeklerinin gözden silinmiş ya da piknotik görünümde olduğu belirlendi (olgu no; 1, 3, 8, 10-13, 19, 21, 25, 27, 29, 31). Dört olguda, medullada sınırlı sayıda tubulusta dejenarasyon ile perivasküler ve fokal mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü (olgu no; 2, 22, 28, 29). Bir olguda glomerulusların atrofik olduğu, Bowman boşluğunun pembe eozinofilik, köpüklü materyal içerdiği dikkati çekti (olgu no; 25, 29).

3.3.6. Adrenler

Kortekste, subkapsular alana yakın hücrelerde ve yer yer medullada dejeneratif değişiklikler göze çarptı. İki olguda ise subkapsular yerleşimli sinsityal hücre formasyonları dikkati çekti (olgu no; 25, 26).

Çizelge 3. Histopatolojik inceleme sonuçlarının dokulara göre dağılımı

Olgu no	Ağız mukozası (dil, dudak, yanak, dişeti)				Mide (rumen, retikülüm, omazum, abomazum)			Bağırsak			Akciğer-Trake		
	İnklüzyon cisimciği	Sinsityal hücre	Erozyon Ülser	Yangı	İnklüzyon cisimciği	Sinsityal hücre	Yangı	İnklüzyon cisimciği	Sinsityal hücre	Yangı	İnklüzyon cisimciği	Sinsityal hücre	Yangı
1		+	+	+ D			+			+		+	+ BP
2		+	+	+ Y			+	+	+	+	+	+	+ BP
3	+	+	+	+ Y			+			+			+ BP
4	+	+		+ Y			+			+			+ BP
5			+	+ Y			+			+			+ BP
6				+ Y			+			+			+ BP
7			+	+ Y			+			+			+ İP
8	+	+	+	+ D		+	+			+	+	+	+ BP
9			+	+ Y			+			+		+	+ İP
10			+	+ Y			+			+			+ İP
11			+	+ D			+			+			+ İP
12		+		+ Y	+	+	+	+	+	+	+		+ İP
13	+	+	+	+ D			+			+	+	+	+ BP
14				+ Y			+			+		+	+ BP
15		+	+	+ Y			+			+	+	+	+ BP
16				+ Y			+			+			+ BP
17				+ Y			+			+			+ BP
18	+	+		+ Y			+			+	+	+	+ İP
19		+	+	+ Y			+			+	+	+	+ BP
20				+ Y			+			+			+ BP
21				+ Y			+			+	+	+	+ BP
22			+	+ Y			+			+			+ BP
23	+	+	+	+ Y			+			+			+ İP
24				+ Y			+			+			+ BP
25		+	+	+ D	+	+	+			+		+	+ BP
26	+	+	+	+ D			+			+			+ BP
27	+	+	+	+ D			+	+	+	+	+	+	+ İP
28			+	+ Y			+			+			+ İP
29			+	+ Y			+			+			+ İP
30				+ Y			+			+		+	+ İP
31	+		+	+ D			+			+	+		+ İP
32				+ Y			+			+			+ İP

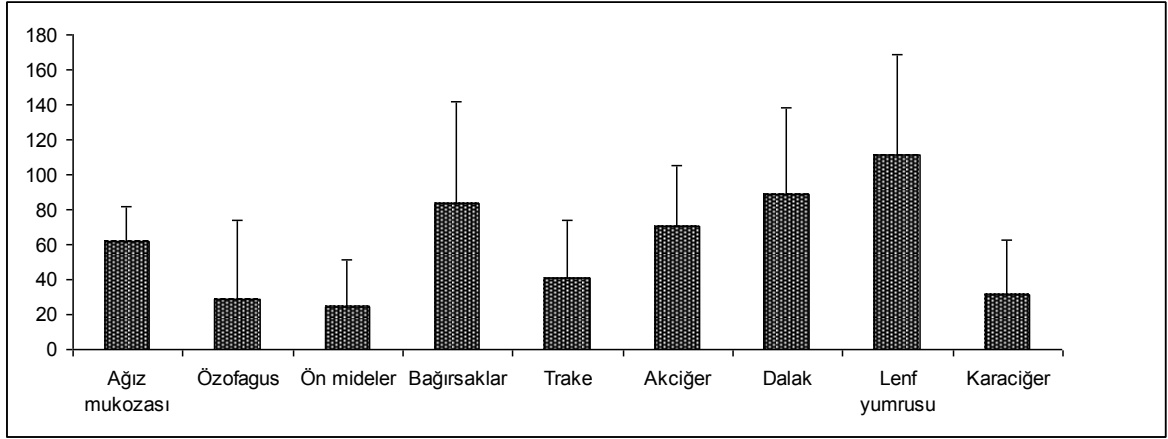
D: Derin yangı, Y: Yüzeysel yangı, BP: Kataral bronkopnömoni, İP: İnterstisyel pnömoni

3.3.7. Dalak, Lenf Yumruları ve Tonsiller

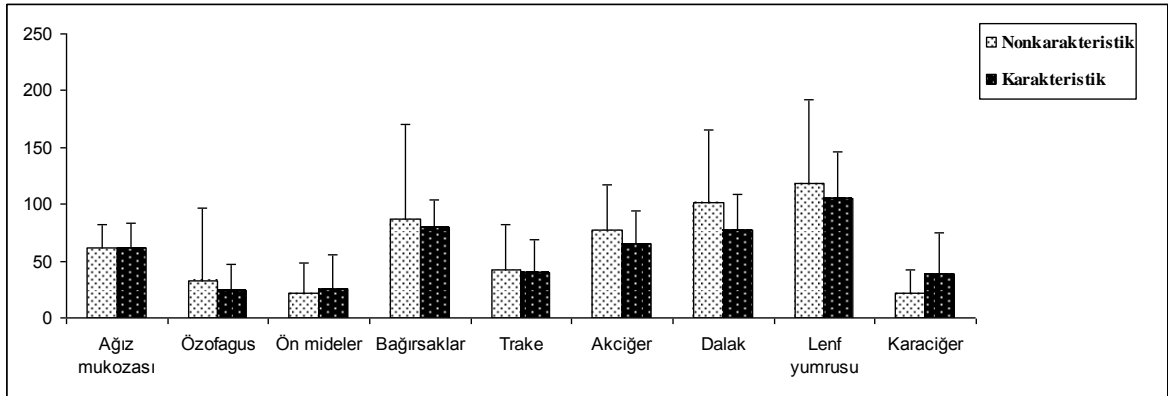
Dalak, lenf yumruları ve tonsillerde damarlar oldukça hiperemikti. Lenfoid foliküllerde belirgin bir boşalma ve lenfositlerin çekirdeklerinde piknoz dikkati çekti (olgu no; 1, 2, 5, 8, 9, 13, 19, 20, 21, 23, 25-32). Hem kortikal hem de medullar sinuzoidler oldukça genişlemişti ve içleri sinuzoidal makrofajlarla doluydu (olgu no; 1, 2, 3, 5, 8, 9, 13, 19, 20, 21, 23, 25-32). Bir olguda (olgu no; 8) sinuzoidlerde sinsityal hücreler dikkati çekti. Yine bir olguda (olgu no; 27), medullar sinuzoidlere kadar uzanmış yaygın bağ doku proliferasyonları görüldü. Tonsil kriptlerinde genellikle kaydadeğer bir lezyona rastlanmazken, üç olguda (olgu no; 13, 14, 19) epitellerde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler gözlemlendi. Sinsityal hücrelere ve inklüzyon cisimciklerine ise rastlanmadı.

3.4. İmmunohistokimyasal Bulgular

Bütün olgular temelinde, immunopozitif hücrelerin ortalama değerlerinin organ ve dokulardaki dağılımı Şekil 5.'te gösterilmiştir. Bu verilere göre, immunopozitif reaksiyon gösteren hücreler en yoğun olarak sırasıyla lenf yumruları, dalak, bağırsaklar, akciğerler, ağız mukozası ve trakede, daha az olarak da karaciğer, özofagus ve ön midelerde saptandı.



Şekil 5. Tüm olgularda immunopozitif hücrelerin ortalama değerlerinin doku ve organlara göre dağılımı



Şekil 6. Nonkarakteristik ve karakteristik olgularda, PPR viral antijen pozitif reaksiyon gösteren hücrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırmalı olarak organ ve dokulara göre dağılımı

Çizelge 4. Karakteristik ve nonkarakteristik olgulara ait, doku ve organlardaki immunohistokimyasal bulguların karşılaştırılması

	Karakteristik olgular	Nonkarakteristik olgular
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
Ağız mukozası	61,35 ± 5,22	61,53 ± 5,29
Bağırsak	79,41 ± 5,82	87,53 ± 21,39 *
Akciğer	65,00 ± 6,98	77,20 ± 10,40
Dalak	77,52 ± 7,65	101,80 ± 16,28 *
Lenf yumrusu	104,70 ± 10,15	118,93 ± 18,73 *
Karaciğer	38,23 ± 8,81	21,30 ± 5,96
Ön Mide	25,75 ± 8,44	22,22 ± 8,78
Özofagus	24,20 ± 7,35	33,11 ± 21,25
Trake	40,35 ± 7,76	42,44 ± 13,24

* : P<0,05

3.4.1. Ağız Mukozası ve Farenks

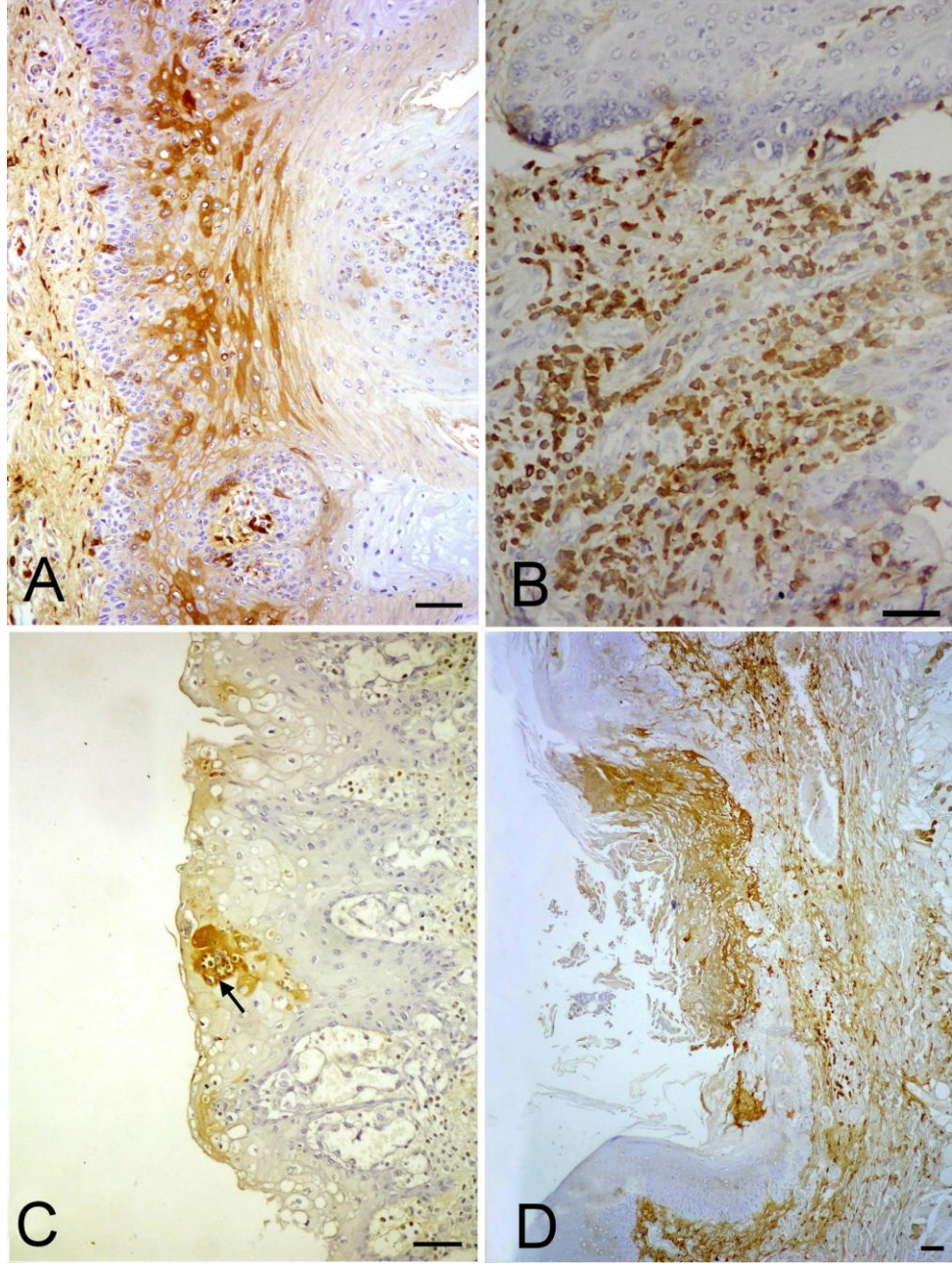
Ağız ve farenks mukozasında viral antijeni belgeleyen immunopozitif reaksiyonların lokalizasyonları ve dağılımı olgulara göre değişkenlik gösterdi. Pozitif reaksiyonlar değişen yoğunluklarda dil, dudak ve farenkste gözlemlendi.

Diffuz ya da granüler boyanmalar şeklinde dikkati çeken immunopozitif reaksiyonlar mukoza epitel hücreleri ve/veya submukozadaki infiltre mononükleer hücrelerde genellikle sitoplazmik ve/veya daha az olarak da çekirdekte lokalize idi (Şekil 7.A., 7.B.).

İmmunopozitif reaksiyonlar bir olgu hariç (olgu no; 15) bütün olguların ağız mukozasında infiltrate mononükleer hücrelerde görülürken, 22 olguda (olgu no; 1, 2, 4, 5, 8-11, 13, 18-23, 25, 27-32) ise mukoza epitel hücrelerinde de tesbit edildi. Mukozanın tüm katmanlarındaki epitel hücrelerini kapsayan fokal ya da diffuz şeklindeki immünopozitif reaksiyonlar sekiz olguda (olgu no; 1, 8-11, 13, 18, 28, 31) görüldü. Bunun yanı sıra, bazal tabaka hücrelerinde yaygın, tek tük de spinozum ve granülozum katmanlarındaki hücrelerde lokalize pozitif reaksiyonlar (olgu no: 4, 19, 22, 25, 30) da göze çarptı. Kimi olgularda (olgu no; 5, 20, 21, 23, 27, 29, 32) ise immünopozitif reaksiyonlar sadece spinozum ve granülozum katmanlarında birkaç hücrede belirlendi. Sinsityal hücrelerdeki immünopozitif reaksiyonlara ender olarak rastlandı (Şekil 7.C.). Bunun yanı sıra (olgu no; 1, 8, 9, 13, 23, 29, 31), özellikle dilde eroziv ve ülseratif odakları örten psödomembran içerisinde dejeneratif ve nekrotik epitel hücreleri, mononükleer hücreler ve yapısı seçilemeyen doku kalıntılarındaki immünopozitif reaksiyonlar yoğun olarak saptandı (Şekil 7.D.)

İnfiltrate mononükleer hücrelerdeki immünoreaksiyonlar genel olarak submukozada damar çevrelerinde, dudak ve yanak dış derisi submukozası ile buradaki kıl folikülleri çevresinde makrofaj ve lenfositlerde kaydedildi. Bunun yanı sıra pozitif reaksiyonlara (olgu no; 13, 20-23, 27, 28, 30, 32) minör tükrük bezleri ve kas demetleri aralarına infiltrate olmuş makrofajlar ve lenfositlerde görüldü. Bu olgulardan ikisinde (olgu no; 22, 27) ise minör tükrük bez epitel sitoplazmalarında da immünopozitif reaksiyonlara rastlandı.

Farenkste, ağız mukozasındakilere benzer şekilde, mononükleer hücrelerde ve mukoza epitel hücrelerinde (olgu no; 8, 12, 16-25, 28, 29) değişen derecelerde immünopozitif reaksiyonlar görüldü.



Şekil 7.A. Mukoza epitel hücrelerinde viral antijen pozitif immunoreaksiyonlar, dil, olgu no; 5, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 7.B. Submukozada infiltre mononükleer hücrelerde immunopozitif reaksiyonlar, dil, olgu no; 18, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 7.C. Sinsityal hücrelerdeki immunopozitif boyanmalar (ok), dil olgu no; 5, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 7.D. Ülseratif odağı örten psödomembranda immunopozitif reaksiyonlar, dil, olgu no; 13, ABC metot, Bar=50µm.

3.4.2. Ön Mideler ve Bağırsaklar

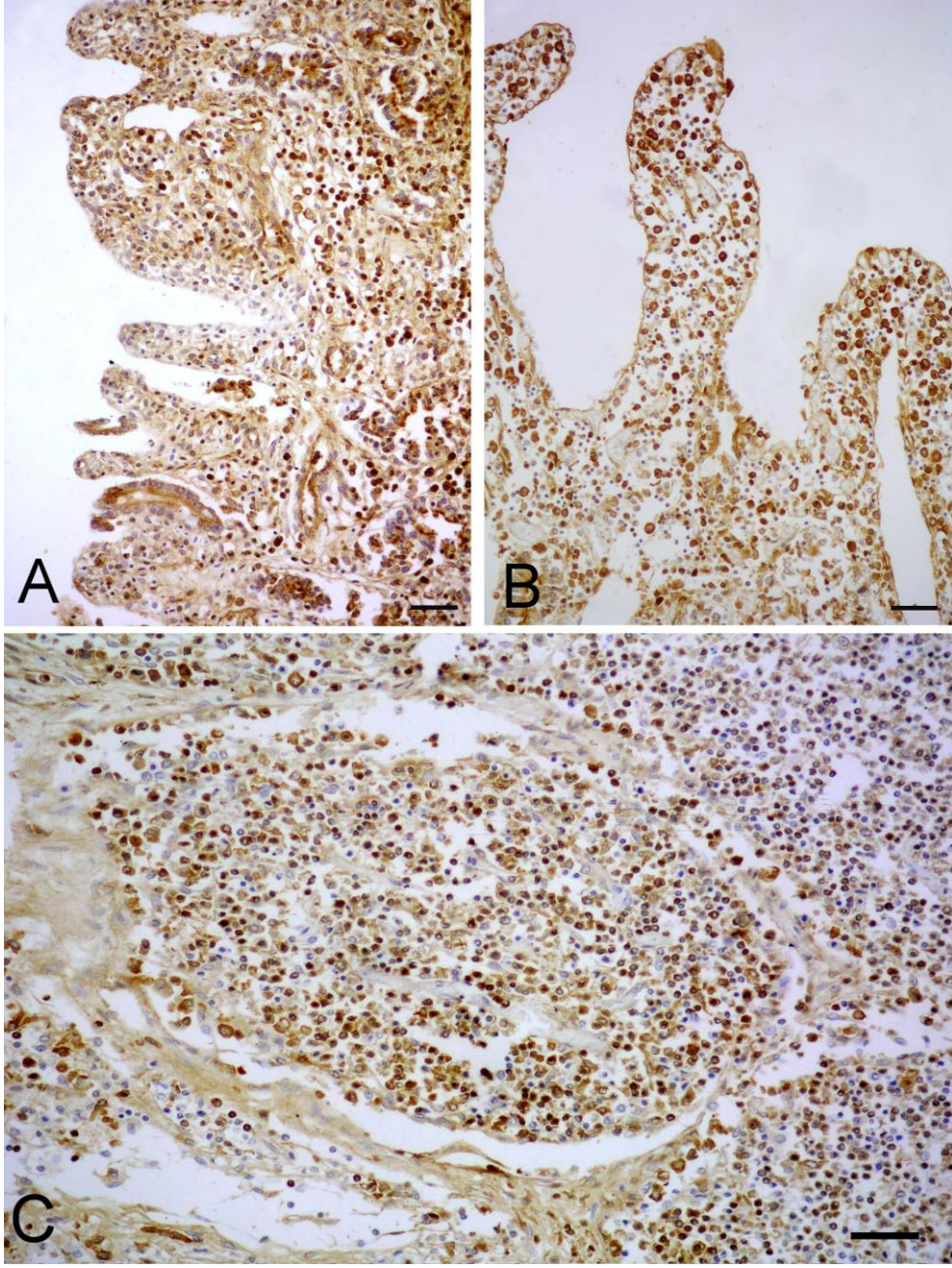
Ön midelerdeki immunoreaksiyonlara submukozada makrofajlarda ve ender olarak da mukoza epitel hücrelerinde rastlanıldı (olgu no; 6, 8, 9, 12, 14, 18, 22, 25, 28-30).

Bütün olgularda ince bağırsaklarda (özellikle jejunum, ileum ve kısmen de duodenum) yoğun olarak dikkati çeken immunopozitif reaksiyonlar, kalın bağırsaklarda ise hafif şiddette idi. Pozitif reaksiyonlar villus epitellerinde sitoplazmik (olgu no; 18, 20, 26-28), kript ve bez epitel hücrelerinde genellikle sitoplazmik ve ender olarak da nükleer boyanmalar şeklinde idi (olgu no; 3-5, 8, 12-14, 17-19, 22, 23, 25-29) (Şekil 8.A., 8.B.). Bütün olgularda, ağırlıklı olarak propriya mukoza, daha az olarak da kas ve seroza katmanlarında infiltrate makrofaj ve lenfositlerde şiddetli immunopozitiflikler dikkati çekti. Bunun yanı sıra, viral antijenler Peyer plaklarında (olgu no; 1-4, 8, 12, 28, 30), retiküler hücrelerde ve makrofajlarda göze çarptı (Şekil 8.C.).

3.4.3 Trake ve Akciğerler

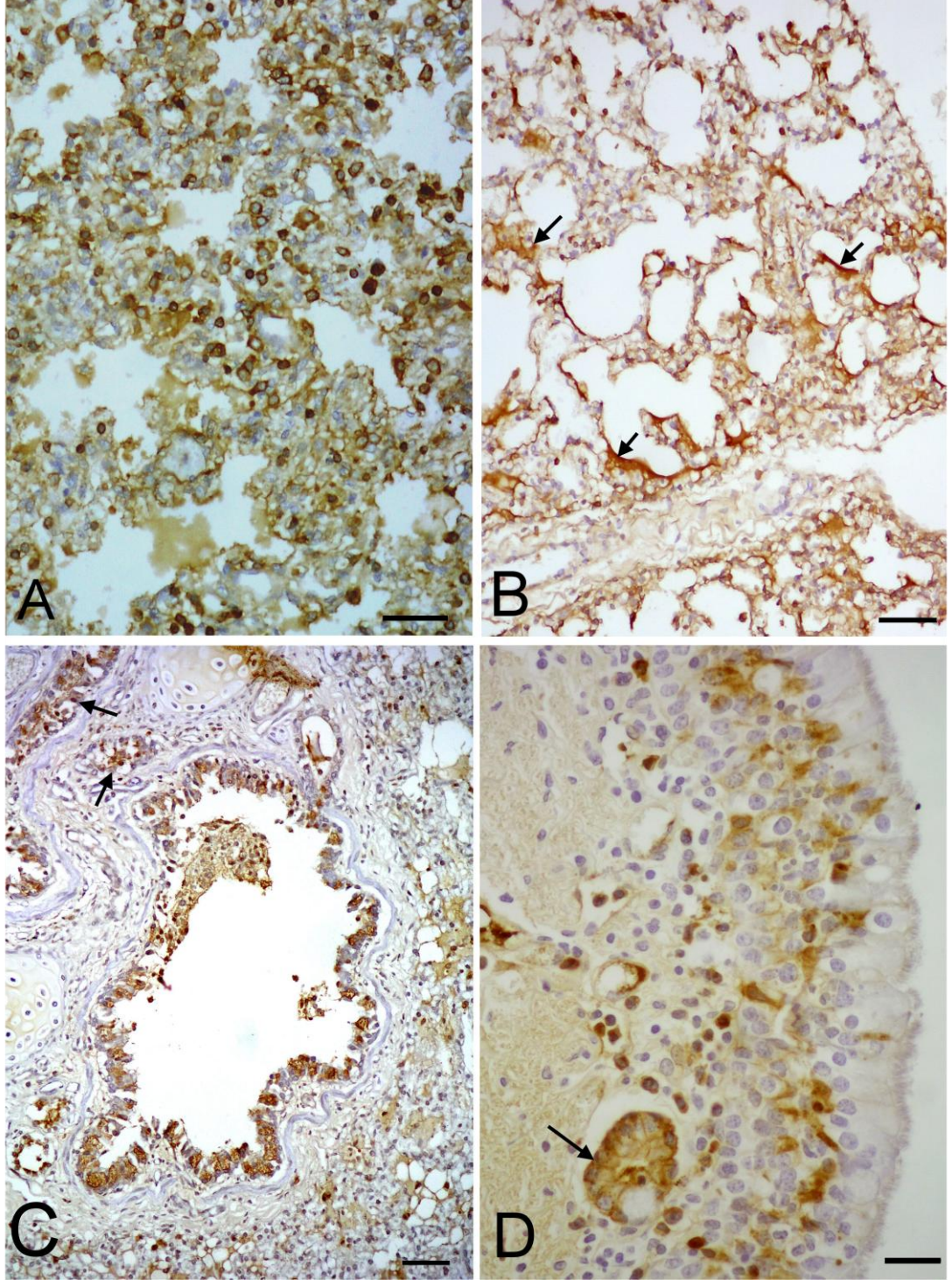
Viral antijenler, immunopozitif olarak bütün olguların akciğerlerinde yangısal hücrelerde göze çarparken, bronş ve bronşiyol epitellerinde olguların % 66'sında belirlendi. En yoğun immunopozitif reaksiyonlar interalveoler doku, interlobuler septum ve plöra, bronş ve bronşiyol çevrelerini kuşatan makrofaj ve lenfositlerde (olgu no; 8, 9, 13, 16, 19, 20, 21, 22, 25) göze çarptı (Şekil 9.A.). Bunun yanı sıra pozitif reaksiyonlar alveol epitelleri (olgu no; 1-5, 8, 9, 10-14, 16, 18, 19, 21, 22, 25-32) ve alveolar makrofajlarda (olgu no; 1, 2, 8, 10, 13, 15, 18, 19, 21, 27) görüldü (Şekil 9.B.). Viral antijenik reaksiyonlar bronş, bronşiyol ve bronş bez epitellerinde de kaydedildi (olgu no; 1, 2, 4, 7-9, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 25-29, 31, 32) (Şekil 9.C.).

Trakedeki pozitif antijenik reaksiyonlar (olgu no; 1, 2, 5-7, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 25, 27-32) submukozadaki mononükleer hücrelerde, mukoza ve bez epitellerinde saptandı (Şekil 9.D.). İki olgudaki pozitiflikler epitel hücrelerinde hiç görülmezken, yalnızca infiltrate makrofaj ve lenfositlerde görüldü (olgu no; 16, 18).



Şekil 8.A, 8.B. Kript epitel hücrelerinde ve lamina propriyada infiltre mononükleer hücrelerde immunopozitif boyanmalar, jejunum, olgu no; 27 ve 28, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 8.C. Peyer plaklarında retiküler hücreler ve lenfositlerde viral antijen pozitif reaksiyonlar, ileum, olgu no; 28, ABC metot, Bar=50µm.



Şekil 9.A. İnteralveolar dokuda mononükleer hücrelerde immunopozitif boyanmalar, akciğer, olgu no; 25, ABC metot, Bar=50µm.

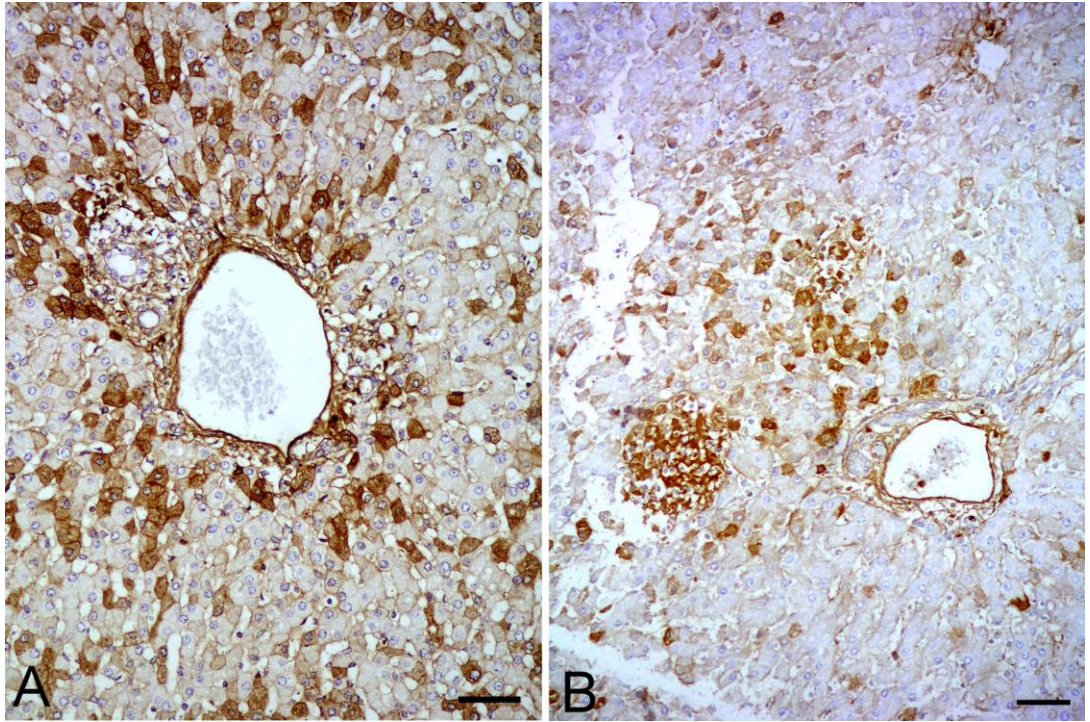
Şekil 9.B. Alveol epitellerinde immunopozitif boyanmalar (oklar), akciğer, olgu no; 28, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 9.C. Bronş, bronşiyol ve bronş bez epitel hücrelerinde (oklar) immunopozitif boyanmalar, akciğer, olgu no; 21, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 9.D. Epitel hücreleri, submukozadaki mononükleer hücreler ve bez epittelerinde (ok) pozitif antijenik immunoreaksiyonlar, trake, olgu no; 20, ABC metot, Bar=50µm.

3.4.4. Karaciğer

PPR viral antijenik pozitif reaksiyonlar özellikle periasiner alanlardaki hepatositlerin sitoplazmalarında dikkati çekti (olgu no; 5, 6, 8-14, 18, 19, 23, 27-29, 31, 32) (Şekil 10.A.). Benzer pozitif reaksiyonlar iki olguda (olgu no; 21, 29) Kupffer hücrelerinde ve Kiernan aralıklarındaki infiltre mononükleer hücrelerde de görüldü. Beş olguda ise (olgu no; 1, 11, 13, 27, 31) fokal koagülasyon nekrozunun şekillendiği alanlardaki dejeneratif ve nekrotik hepatositlerde görüldü (Şekil 10.B.).



Şekil 10.A. Periasiner alanlardaki hepatositlerin sitoplazmalarında immunopozitif reaksiyonlar, karaciğer, olgu no; 31, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 10.B. Koagülatif nekroz odaklarında immunoreaksiyonlar, karaciğer, olgu no; 11, ABC metot, Bar=50µm.

3.4.5. Dalak, Tonsiller ve Lenf Yumruları

Dalakta, sitoplazmik ve/veya nuklear yerleşimli viral antijenik reaksiyonlar lenfoid foliküllerde retiküler hücreler ve uzantıları ile sağlam kalan ya da dejeneratif ve nekrotik lenfositlerde görülürken, sinuzoidlerde ise makrofajlarda saptandı (Şekil 11.A., 11.B.).

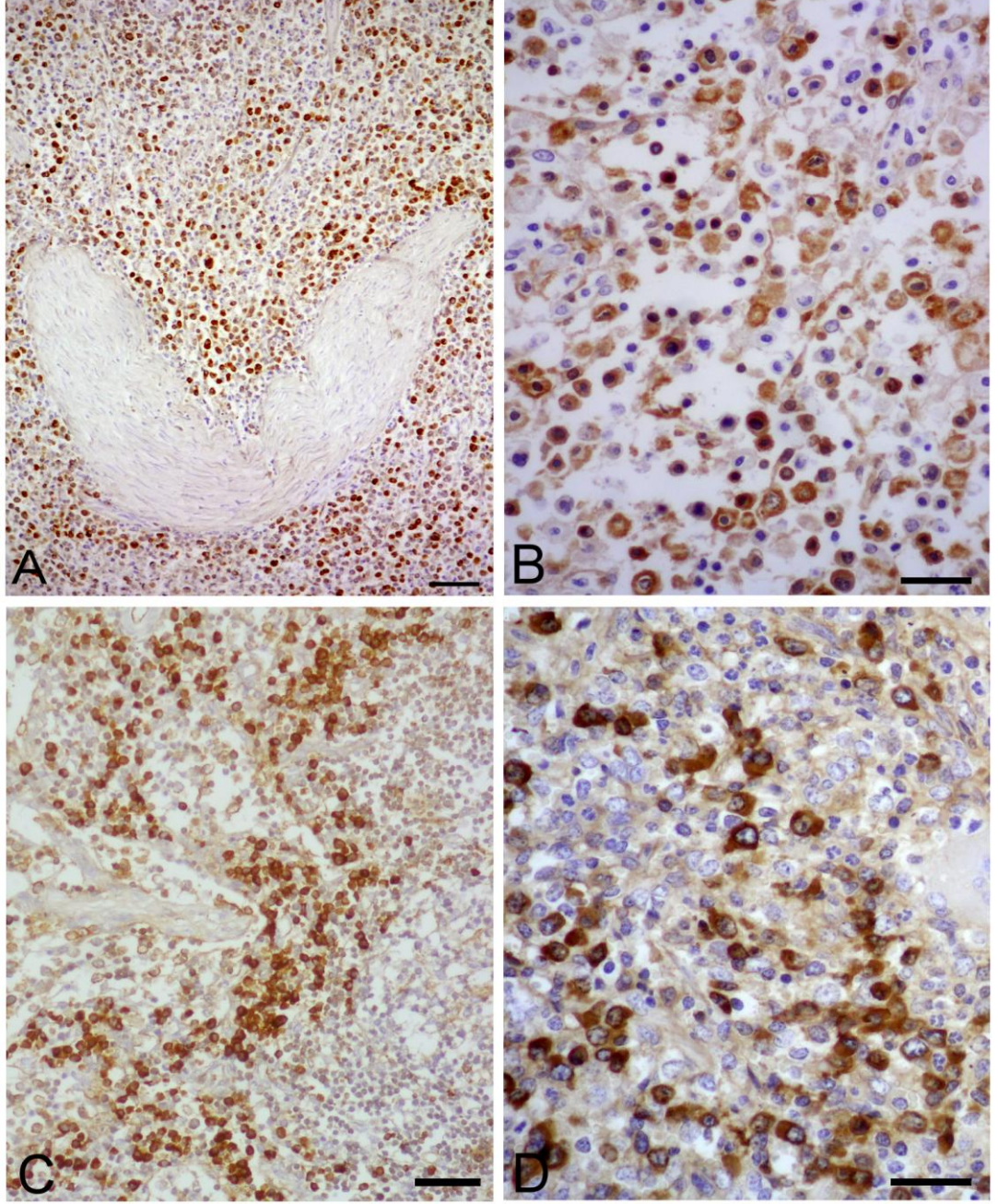
Lenf yumrularında ve tonsillerde hem kortikal hem de medullar bölgelerde genellikle şiddetli immunopozitiflikler saptandı. Ağırlıklı olarak medullar daha hafif olarak da kortikal sinuzoidlerdeki makrofajlarda göze çarptı (Şekil 11.C., 11.D). Bununla birlikte, lenfoid foliküllerde ve medullar kordonlardaki lenfositler ile retiküler hücrelerde de belirgin şekilde reaksiyonlar belirlendi. Üç olgunun (olgu no; 13, 14, 19) tonsil kript epitelinde hafif şiddette immunoreaksiyonlar gözlemlendi.

3.4.6. Adrenler

İmmunopozitif reaksiyonlara az sayıda olguda rastlandı (olgu no; 8, 9, 20, 23, 25, 26, 31). Üç olguda (olgu no; 8, 9, 31) hem korteks hem de medullada bez hücrelerin sitoplazmasında belirlenen viral antijenik reaksiyonlar (Şekil 12.A.), dört olguda ise (olgu no; 20, 23, 25, 26) kortekste birkaç hücrede sınırlıydı.

3.4.7. Böbrekler

Viral antijenik pozitif reaksiyonlar zayıf boyanmalar şeklinde yalnızca beş olguda (olgu no; 22, 28, 29, 30, 32) görüldü. Bu reaksiyonlar özellikle medullanın pelvis renalis kısmının yakın alanlardaki tubulus epitel hücre sitoplazmaları ile interstisyumda makrofajlar da saptandı (Şekil 12.B.).

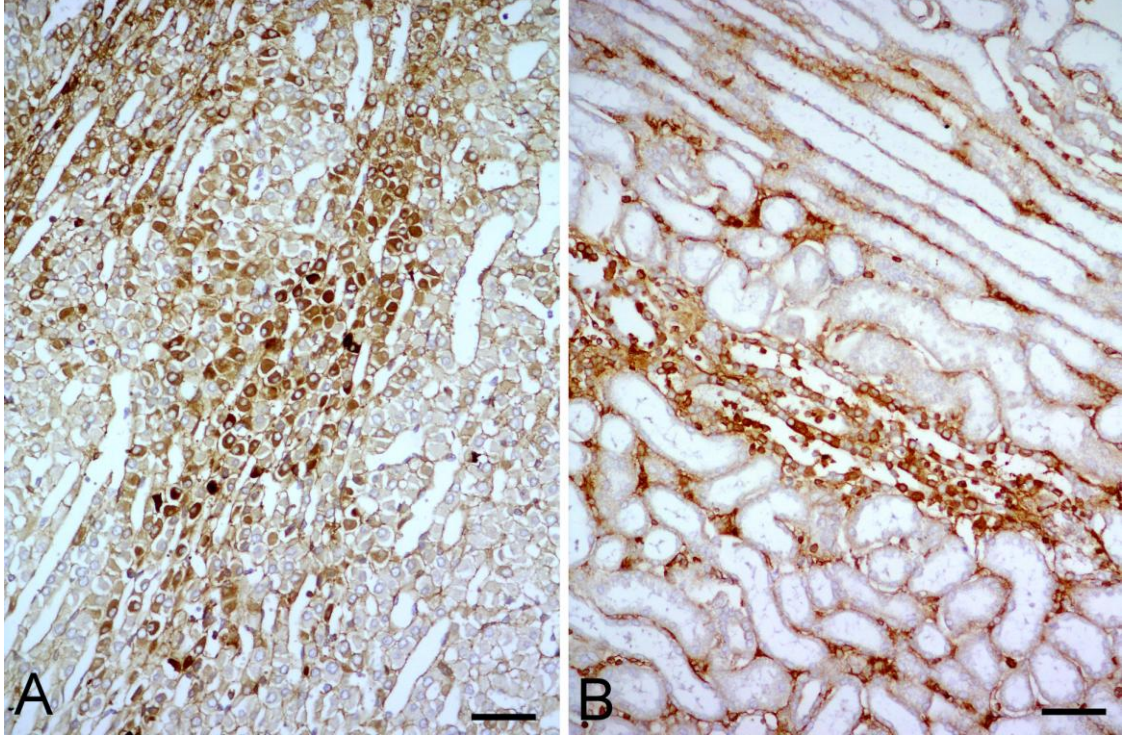


Şekil 11.A. Retiküler hücreler ile sinüzoidlerdeki viral antijen pozitif boyanmalar, dalak, olgu no; 20, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 11.B. Sinüzoidal makrofajlarda görülen immunopozitif boyanmalar, lenf yumrusu, olgu no; 13, ABC metot, Bar=30µm.

Şekil 11.C. Medullar kordonlardaki lenfositlerde immunopozitif reaksiyonlar, lenf yumrusu, olgu no; 29, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 11.D. Lenfoid boşalmanın olduğu bir foliküldeki retiküler hücrelerde immunopozitif boyanmalar, lenf yumrusu, olgu no; 28, ABC metot, Bar=50µm.



Şekil 12.A. Medullada bez epitellerinde viral antijen immunopozitif reaksiyonlar, adren, olgu no; 31, ABC metot, Bar=50µm.

Şekil 12.B. Medulla tubulus epitel hücrelerinde ve mononükleer hücrelerde immunopozitif boyanmalar, böbrek, olgu no; 32, ABC metot, Bar=50µm.

4. TARTIŞMA

PPR ilk olarak Fildişi sahillerinde 1942 yılında, keçilerde tanımlanmasının ardından, hayvan hareketlerinin yoğunluğuna bağlı olarak kısa sürede birçok Afrika ve Ortadoğu ülkesine kısa sürede yayılmıştır (Obi ve ark 1983, Elzein ve ark 1990, El-Sergany ve ark 1992, Alçığır ve ark 1996, Aruni ve ark 1998, Özkul ve ark 2002). Türkiye’de ise hastalık ilk kez Alçığır ve ark tarafından, 1993 yılında Ankara İlinde, kuzularda patolojik ve immunohistokimyasal bulgularıyla tanımlanmıştır (Alçığır ve ark 1996). Bunu takip eden çalışmalarda ülkenin diğer bölgelerinde de oldukça karakteristik ve tanıtıcı bulgularıyla bildirilmiştir (Özkul ve ark 2002, Yeşilbağ ve ark 2005, Kul ve ark 2007). Türkiye’nin bazı bölgerindeki salgınlarda, Afrika’daki olguların aksine keçilere nazaran koyunların PPR’dan daha fazla etkilendiği dikkati çekmiştir (Toplu 2004). Ege Bölgesi’nde kaydedilen verilere göre, koyun-keçi karışık ya da komşu keçi sürülerindeki keçilerin koyunlara nazaran hastalığı daha hafif bulgularla atlattıkları ve ölümlerin çok az görüldüğü belirtilmiştir (Toplu 2004). Sekans analizleri, Ortadoğu ülkeleri ve Türkiye’de izole edilen suşların Afrika’dakilere göre daha farklı genotipik yapıya sahip ve alt tiplendirmeleri olarak da Hat-4 olduklarını göstermektedir (Dhar ve ark 2002, Özkul ve ark 2002, Abraham 2005, Couacy-Hymann ve ark 2005). Hat-4’ün keçilerde daha patojenik olduğu vurgulayan kayıtlarla (Özkul ve ark 2002), yukarıda belirtilen raporlar ve gözlemler çelişmektedir. Sunulan çalışmada da olguların çoğunlukla koyun sürülerinden olması, bu çelişkiyi daha da güçlendirmektedir. Diğer yandan, anamnez ve klinik gözlemler PPR’ın Aydın ve Aydın çevresindeki illerde endemik salgınlar yerine bir bölgede bir ya da birkaç sürüde lokal salgınlar şeklinde olduğunu ve mortalite oranlarının hem keçi hem de koyun sürülerinde yaklaşık % 15-20 dolaylarında olduğunu göstermektedir. Bu veriler kapsamında, Ege Bölgesi’ndeki salgınlara neden olan PPR virüsünün farklı bir Hat’a

ya da bölgeye ait mutant bir virüs olabileceğini de düşündürmüştür. Bu konunun açıklığa kavuşturulması için daha kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

PPR'ın klinik ve makroskopik tanısında karakteristik lezyonlar olarak belirtilen eroziv-ülseratif lezyonlar (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Scott 1990, Brown ve ark 1991, Barker ve ark 1993, Perl ve ark 1994), bu çalışmada olguların % 53 (beş koyun, yedi kuzu, beş oğlak)'ünü oluşturmuştur. Olguların % 47'sinde ağız mukozasında dikkati çekici bir lezyonun bulunmadığı hayvanlar, Ege Bölgesi'ndeki üç PPR salgınında tanımladığı şekilde (Toplu 2004), nonkarakteristik olgular olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, Toplu (2004) nonkarakteristik olguların bir sürü içerisinde altı aylıktan büyük hayvanlarda daha yaygın olduğunu da vurgulamıştır. Bu çalışmada ise nonkarakteristik olgularda yaş faktörü değerlendirildiğinde, sekiz koyundan birinin altı yaşlı, birinin bir yaşlı, üçünün altı aylık, üçünün de üç aylık ve daha küçük yaştakilerden oluştuğu görülmüştür. Nonkarakteristik olarak değerlendirilen yedi keçiden ikisinin bir yaşlı, birinin birbuçuk aylık, birinin bir aylık ve üçünün yirmi günlük yaşta olduğu dikkati çekmiştir. Bu verilere göre, nonkarakteristik olguların genç hayvanlarda da görüldüğü; hayvan türleri arasında yaş faktörü bakımından önemli bir farkın olmadığı belirlenmiştir.

Nekropside özofagus ve gastrointestinal kanalda sıklıkla görüldüğü kaydedilen erozyon, ülser ve kanamalar şeklinde tanımlanan lezyonların (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Perl ve ark 1994), bu çalışmadaki bir olgu dışında diğer hayvanlarda bağırsak mukozasında ödem ve subserozal damarlarda konjesyon şeklinde olduğu görülmüştür. Birçok araştırıcı lenf yumruları ve tonsillerde şiddetli konjesyon ve kanamaların oluşabileceğini vurgularken (Obi ve ark 1983, Bundza ve ark 1988, Perl ve ark 1994, Aruni ve ark 1998), incelenen olgularda böyle kanamaların görülmediği, yalnızca şişkinlik ve ödemin olduğu belirlenmiştir.

PPR ve sığır vebasası hastalığının ayırıcı tanısında; sığır vebasından farklı olarak PPR'da kaydedilen trake ve akciğer lezyonları oldukça önemli bulgular olarak değerlendirilir. Mikroskopik olarak alveol ve bronşiyol lümenlerinde çok çekirdekli

sinsityal hücreler ile trake, bronş ve bronşiyol epitellerinde intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri PPR için patognomonik kabul edilir (Rowland ve ark 1969, Brown ve ark 1991). Doğal olgularda, PPR'da trake mukozasında erozyon-ülser ve kanamaların sıklıkla şekillendiğine dikkat çekilirken (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Perl ve ark 1994); bu çalışmanın olgularında ise trake mukozasında genellikle konjesyon ve ödemden başka bir bulgu görülmemiştir. Bu bulgular, üst sindirim kanalında belirtildiği gibi, sunulan çalışmada PPR'ın üst solunum yolları bulgularını da tam olarak sergilemediğini göstermektedir. Birçok araştırmacı, interstisyel pnömoni şeklinde başlayan akciğer lezyonlarının, aynı aileden kızamık ve köpek gençlik hastalığı virüslerine benzer biçimde, PPR virüsünün de immun sistemi baskılaması sonucu şekillenen ikincil ve hatta üçüncül bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olduğunu vurgulamışlardır (Rowland ve ark 1969, Barker ve ark 1993, Aruni ve ark 1998, Yener ve ark 2004, Toplu 2004, Kul ve ark 2007). Sunulan çalışmada akciğerde kataral bronkopnömoniyeye ilişkin olarak olguların % 47'sinde hepatize alanlar görülürken, % 53'ünde ise yalnızca interstisyel pnömoniyeye ilişkin bulgular kaydedilmiştir. Klasik bildirimlere göre akciğerlerdeki bu farklılığın, PPR virüsünün patojenitesinin ve/veya immunosupresif etkisinin zayıflamasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Sürülerdeki mortalite oranlarının düşük oluşu ve lenfoid organlardaki histopatolojik değişiklikler bu olasılığı desteklemektedir.

PPR'ın gerek üst ve gerekse alt sindirim kanalındaki mikroskobik lezyonları da sığır vebasındakilere oldukça benzerlik gösterir (Gathumbi ve ark 1989, Brown ve ark 1991, Barker ve ark 1993, Dungworth 1993, Brown ve ark 1994). Makroskobik olarak da kaydedilen eroziv-ülseratif stomatitis, sunulan çalışma olgularında dil, dudak, yanak ve diş etlerinde histolojik olarak da kaydedilmiştir. Ancak, makroskobik olarak ağız mukozasında eroziv ülseratif lezyonların görülmediği nonkarakteristik olguların % 33'ünde eroziv ve daha az olarak da ülseratif stomatitise ilişkin değişiklikler de kaydedilmiştir. Bunun yanında, bu çalışmanın karakteristik olgularında PPR için tanıtıcı bulgu olarak kabul edilen sinsityal hücreler (% 53) ile intrasitoplazmik ve/veya intranükleer inklüzyon cisimcikleri (% 35) kaydedilirken; nonkarakteristik olgularda da sinsityal hücreler (% 29) ve inklüzyon cisimcikleri (% 20) belirlenmiştir.

Bu veriler, bahsedilen lezyonların nonkarakteristik olgularda daha düşük oranlarda olmasına karşın, karakteristik olgularda da görülemeyebileceğine işaret etmektedir. Bu anlamda, ağız mukozasında PPR için tanıtıcı histopatolojik değişikliklerin hem karakteristik hem de nonkarakteristik olgularda oldukça heterojen bir dağılım gösterdiği ve hastalığın mikroskobik tanısını güçleştirdiği yargısına varılmıştır.

PPR'da özellikle ince bağırsaklarda villuslardaki kütleşmeyle birlikte villus ve kript epitellerindeki dejenerasyon, nekroz ve dökülmeler (Rowland 1969, Obi ve ark 1983), sunulan çalışma olgularının % 47'sinde dikkati çekmiştir. Diğer yandan, dejenere bez ve villus epitel hücrelerinde sıklıkla karşılaşılan intrasitoplazmik inklüzyonlar ve sinsityal hücrelere (Obi ve ark 1983), bu çalışma olgularının yalnızca % 9'unda ve aynı olgularda saptanmış olması dikkat çekici bulunmuştur. Bütün olgularda, bağırsakların propria mukozasında ve daha ender olarak da kas ve seroza katmanlarında belirlenen mononükleer hücre infiltrasyonu, daha önceki çalışmalarda (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Perl ve ark 1994) değinildiği üzere PPR'ın bağırsaklardaki genel bulguları olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında, Peyer plaklarında sıklıkla şekillendiği dikkat çekilen retiküler hücre hiperplazileri yanında lenfoid boşalma ve nekroza (Rowland ve ark 1969, Barker ve ark 1993, Kumar ve ark 2005, Rajak ve ark 2005), bu çalışmadaki olguların yalnızca sekizinde (% 25) rastlanmıştır. Ayrıca ince bağırsaklarda kaydedilen *Coccidia* sp. (% 22) ve *Cryptosporidium* sp. (% 6)'nin endojen gelişim formlarının görülmesi; PPR'ın immün sistemi baskılaması sonucu paraziter enfeksiyon riskini arttırdığına yorumlanmıştır. Benzeri raporlar PPR ve aynı virüs ailesinde yer alan köpek gençlik hastalığından etkilenmiş köpekler için diğer araştırmacılar tarafından da yayımlanmıştır (Turnwald ve ark 1988). Bununla beraber, PPR canlı aşuların uygulanmasına takiben dahi paraziter hastalıklara duyarlılığın olabileceğine de dikkat çekilmiştir (Rajak ve ark 2005).

Afrika'daki salgınlarda, karaciğerdeki multifokal nekroz odakları yalnızca keçilerde tanımlanırken (Rowland ve ark 1969), Türkiye'de yapılan araştırmalarda (Alçıgır ve ark 1996, Toplu 2004, Kul ve ark 2007) benzeri nekrozlar koyunlarda da tanımlanmıştır. Sunulan çalışma olgularında, subkapsüler ve periasiner bölgelerde

benzeri multifokal koagülatif nekrozlar olguların % 16'sında göze çarpmıştır ve çalışma materyalini oluşturan hayvanlar arasında değişik yaş gruplarına dahil keçiler de olmasına karşın, bahsedilen nekrozların yalnızca koyunlarda görülmesi ilgi çekici bulunmuştur. Diğer yandan ilk kez Alçıgır ve ark (1996) ve daha sonra Kul ve ark (2007) tarafından kaydedilen inklüzyon cisimcikleri içerebilen sinsityal hücreler, sunulan çalışma olgularında görülmemiştir.

PPR'da lenfoid organlarda lenfositlerde boşalma ya da çok şiddetli yıkımlanmalar görülmekte ve bu da immun sistemin baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (Rowland 1969, Obi ve ark 1983, Kumar ve ark 2005). Dalak, lenf yumruları ve tonsillerde lenfoid foliküllerde boşalma, lenfositlerde nekroz ve retiküler hücrelerde hiperplaziler (Rowland ve ark 1969, Barker ve ark 1993, Kumar ve ark 2005, Rajak ve ark 2005), bu çalışma olgularının % 56'sında belirgin olarak göze çarpmıştır. Sunulan çalışma olgularında lenfoid organlardaki lezyonların düşük oranlarda kalması; lenfotropik bir özelliğe de sahip olan PPR virüsünün bu dokularda yıkımlayıcı etkisinin zayıflamış olabileceğine yorumlanmıştır.

Ege Bölgesi'nden izole edilen PPR virüslerinin in vitro ortamlarda lenfositlerdeki etkileri ve patojeniteleri sonraki çalışmalara ışık tutabilecektir.

Akciğer lezyonları PPR'ın sığır vebasından ayırımında önemli bir kriter olarak değerlendirilir. Araştırmacılar akciğerlerde interstisyel pnömoni şeklinde başlayan lezyonların, PPR virüsünün güçlü immunosupresif etkisi ile ikincil bakteriyel enfeksiyonlar sonucunda genellikle kataral ya da fibrinli bronkopnömoni ile sonuçlandığını belirtmişler ve bu nedenle de akciğerdeki asıl PPR bulgularının gölgelendiği ve histopatolojik tanının güçleştiğini vurgulamışlardır (Obi ve ark 1983, Bundza ve ark 1988, Alçıgır ve ark 1996, Aruni ve ark 1998). Bu çalışmada ise, olguların % 62'sinde kataral bronkopnömoninin görülmesi ve geri kalanlarda ise yalnızca interstisyel pnömoninin kaydedilmesi çarpıcı bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Bunun dışında, sıklıkla şekillendiği bildirilen fibrinli pnömoniyeye ise rastlanmaması dikkat çekici bulunmuştur.

PPR'da bronş, bronşiyol ve alveol lümenleri ile alveol duvarı ve interalveoler dokuda sıklıkla bildirilen ve tanıda patognomonik değere sahip olan çok çekirdekli sinsityal hücreler (Rowland ve ark 1969, Obi ve ark 1983, Brown ve ark 1991), karakteristik olguların % 56'sında görülürken, nonkarakteristik olguların ise % 23'ünde kaydedilmiştir. Yine patognomonik değerde olan bronş ve bronşiyol epitel hücrelerinde kaydedilen inklüzyon cisimcikleri (Obi ve ark 1983, Brown ve ark 1991, Perl ve ark 1994), hem karakteristik olguların hem de nonkarakteristik olguların % 31'inde belirlenmiştir. Bu sonuçlar, PPR'ın histolojik tanısına değer katan sinsityal hücreler ile inklüzyonların, sunulan çalışma olgularının tamamı açısından değerlendirildiğinde düşük bulunmuş, buna karşın nonkarakteristik olgularda ise karakteristik olgulardaki orana ulaşması ise anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Diğer yandan, koyunlarda da bildirilen, PPR virüsüyle aynı ailede olup farklı genoslarda yer alan respiratorik sinsityal virüs ve parainfluenza-3 virüs enfeksiyonlarında alveollerde sinsityal hücre oluşumları görülür (Scott 1990, Dungworth 1993). Sunulan çalışmada immunohistokimyasal boyamalarla lezyonlu akciğer dokusunda PPR viral antijeni saptanması ile ayırıcı tanı gerçekleştirilmiştir.

PPR'da viral antijen indirekt immunoperoksidaz metot ile ilk kez Bundza ve ark (1988) tarafından ortaya konulmuş, hastalığın patogenezisinde ve ayırıcı tanısında oldukça değerli bilgiler sunmuştur. Daha sonraki araştırmacılar PPR'ın tanısında, bu çalışmada olduğu gibi, formalin tespitli parafin blok kesitlerinde, primer antikor olarak sığır vebasası ile antijenik yakınlığından dolayı da tavşan anti-rinderpest virüs serumu ve ABC (avidin-biotin complex) metottan yararlanmışlardır (Brown ve ark 1991, Alçıgır ve ark 1996; Toplu, Kul ve ark 2007). Sunulan çalışmada da anti-rinderpest antiserumu ile uygulanan immunohistokimyasal yöntem PPR'ın yanı sıra sığır vebasası hastalığına da işaret etmiş olmasına karşın, akciğer ve trakede histolojik lezyonların ve viral antijenlerin varlığı PPR'ın sığır vebasından ayırımında kilit rol oynamıştır. Ancak, viral patojenlerin çevre koşulları ve hayvan türleri arasında hızlı mutasyonlar gösterdikleri düşünüldüğünde, ileriki çalışmalarda yalnızca PPR'ı hedef alan monoklonal antikorlarla da immunohistokimyasal yöntemlerin uygulanması gerekmektedir.

Sığır vebası virüsü benzeri PPR virüsünün de lenfoepiteliotropik karaktere sahip olduğuna dikkat çekilmiş, immunohistokimyasal çalışmalarda en yoğun olarak sindirim kanalı ve solunum mukoza epitelleri ile lenfoid organlarda lenfositler ve retiküler hücrelere affinite gösterdikleri ortaya konmuştur (Brown ve ark 1991, Saliki ve ark 1994, Kumar 2004). Bu çalışmanın olgularında, ağız mukozasındaki immunopozitif reaksiyonlar hem mukoza epitellerinde hem de submukozadaki yangısal mononükleer hücrelerde görülmüştür, ancak tür ayrımı olmaksızın bütün olgularda yangısal hücrelerde % 100 oranında göze çarparken, mukoza epitelinde ise olguların yalnızca % 69'unda immunopozitif reaksiyonlar (altı keçi; 16 koyun) görülmüştür; bu olgulardan 13 tanesi karakteristik, dokuz tanesi ise nonkarakteristik olgulardan oluşmaktadır. Bu çalışmada ağız mukozasında, immunohistokimyasal veriler eşliğinde makroskobik ve mikroskobik bulgular birlikte yorumlandığında, PPR virüsünün epiteliotropik özelliğinin zayıflamış olabileceği düşünülmüş ve bu çerçevede nonkarakteristik olgularda eroziv-ülseratif değişikliklerin hafif şekillenmesinin ya da hiç şekillenmemesinin patogenezi de açıklanmıştır.

Sunulan çalışmadaki olguların bağırsaklarında, gerek sığır vebasında gerekse PPR'da daha önce tanımlandığı üzere (Eligulashvili ve ark 1999, Toplu 2004, Kul ve ark 2007), viral antijen pozitif reaksiyonlar özellikle ince bağırsakların ileum, jejunum ve kısmen de duodenum bölümlerinde villus ve kript epitelleri, submukozada yangısal mononükleer hücrelerde ve Peyer plaklarında da lenfositlerde ve retiküler hücrelerde tanımlanmıştır. Sığırlarda düşük patojeniteli ve yüksek patojeniteli sığır vebası virüsleri ile oluşturulan deneysel bir çalışmada; yüksek patojeniteli virüs ile enfekte edilenlerde, viral antijenin hem epitel katmanda hem de derin katmanlardaki yangısal hücreler ile Peyer plaklarındaki lenfoid hücrelerde dikkati çekerken, düşük patojeniteli olanlarda ise yalnızca villusların uç kısımlarını örten epitel hücrelerinde sınırlı kalmıştır (Wholsein ve ark 1995). Bu çalışmada da olguların tamamında submukozada yangısal hücrelerde immunopozitif reaksiyonlar görülürken, olguların % 56'sında villus ve kript epitellerinde, % 25'i ise Peyer plaklarında kaydedilmiştir. Villus ve kript epitellerinde kaydedilen immunopozitifliklerin % 71'i karakteristik olgular, % 29'u nonkarakteristik olgular iken; Peyer plaklarında kaydedilen immunopozitifliklerin % 50'si karakteristik olgular, % 50'si nonkarakteristik olgulardan oluşmaktadır. Bu çalışma verileri de, ağız mukozasında olduğu gibi alt sindirim kanalında da PPR virüsünün epiteliotropik özelliğinin zayıflamış olabileceğini düşündürmüştür.

Aynı genustan köpek gençlik ve kızamık hastalıkları virüslerine benzer şekilde PPR virüsünün de etkilediği trake ve akciğerler, enfeksiyonun immunohistokimyasal tanısında ve sığır ve basından ayırımında büyük önem taşımaktadır (Brown ve ark 1991). Önceki bildirimlerde, PPR viral antijenleri en yoğun olarak trake, bronş ve bronşiyol epitelleri ile alveol epitelleri ve makrofajlarda tanımlanmıştır (Brown ve ark 1991, Yener ve ark 2004). Bu çalışmadaki olguların akciğerlerinde de viral antijen pozitiflik bütün olgularda yangısal mononükleer hücrelerde saptanırken, bronş ve bronşiyol epitellerinde ise olguların % 65'i oranında belirlenmiştir. Bronş ve bronşiyol epitel hücrelerinde pozitif reaksiyonların görüldüğü olguların % 74'ünü karakteristik olgular, % 26'sını ise nonkarakteristik olgular oluşturmuştur. Sindirim kanalında tanımlandığı gibi, trake ve akciğerlerde de PPR viral antijenlerin karakteristik olgularda nonkarakteristiklere göre epitel lokalizasyonunun yüksek görülmesine karşın, olguların bütünü bakımından belirgin bir azalmanın varlığı da gözden kaçmamıştır.

PPR virüsünün asıl hedef organlarından olan dalak ve lenf yumrularında (Bundza ve ark 1987, Eligulashvili ve ark 1999; Kumar ve ark 2004; Toplu 2004), diğer çalışmalardakilere benzer şekilde, immunopozitif reaksiyonlar sinuzoidal makrofajlar, retiküler hücreler ve daha az olarak da lenfositlerde kaydedilmiştir. Ancak, morbillivirus enfeksiyonlarında lenfoid organlarda immunopozitif reaksiyon değerlerinin düşük ya da hemen hiç şekillenmediğine dikkat çekilmektedir. Genel olarak bu durumun, lenfoid dokulardaki virüs enfekte hücrelerin şiddetli yıkımından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Tajima ve ark 1971, Dungworth 1993, Brown ve ark 1994, Toplu 2004). Bu çalışmanın olgularında ise, tam tersine dalak ve lenf yumrularındaki immunopozitif hücre değerleri oldukça yüksek bulunmuştur. Histopatolojik değerlendirmeler eşliğinde düşünüldüğünde, sunulan çalışmanın olgularında lenfoid yıkımın da düşük olması immunoreaksiyonların şiddetini açıklamaktadır. Ayrıca, nonkarakteristik olgularda immunoreaktivitenin yüksekliği de bu kapsamda değerlendirilmiştir.

PPR virüsünün böbreklere affinitesine dikkati çekilmemesine karşın, Kul ve ark (2007), pelvis renalisin transisyonel epitelinde ve daha az olarak da proksimal tubuluslarda immunopozitiflikleri tanımlamışlardır. Benzeri şekilde, çalışma olgularının yalnızca beşinde özellikle medullanın pelvis renalis kısmına yakın alanlardaki tubulus epitel hücre sitoplazmaları ile intersitisyumdaki makrofajlarda belirlenmesi; köpek gençlik hastalığındakine benzer şekilde PPR virüsünün üriner sistem yerleşimi ve idrarla olası atılımı bakımından kayda değer bulunmuştur. Diğer yandan çalışma olgularının yedi tanesinde belirlenen adrendeki immunoreaksiyonlar, daha önceki çalışmalarda kaydedilmemiştir. Ayrıca, bu çalışmadaki olgulardan yalnızca iki keçide sinsityal hücrelerin adrenlerde görülmesi, adrenlerin PPR'ın patogenezisinde ve tanısında önemli bir yere sahip olabileceğini düşündürmüştür.

5. SONUÇ

Aydın ve Aydın çevre illerindeki Doğal Küçük Ruminant Vebası (Peste des Petits Ruminants) salgınlarında hastalıktan etkilenen hasta hayvanların klinik ve nekropsi muayenelerinde, bütün sindirim kanalında, akciğerler ve lenfoid organlarda PPR için oldukça karakteristik olan lezyonların bazı olgularda tam olarak oluşmadığı ya da hiç şekillenmediği görülmüştür. Bu nedenlerle de hastalığın klinik ve makroskobik tanısının güçleştiği ve hatta çoğu zaman enfeksiyonun gözden kaçtığı kanısına varılmıştır. Sahada çalışan Veteriner Hekimlerin bu veriler ışığında, ağız lezyonlarını görmeseler dahi, klinik olarak öksürük ve ishal belirlenen koyun ve keçilerde PPR'dan şüphe etmeleri gerekmektedir. Ayrıca, nonkarakteristik olgularda makroskobik lezyonların özellikle ağız mukozasında görülmemesi ve mikroskobik değişikliklerin kısmen de olsa tabloya yansımaları nedeniyle; histopatolojik inceleme için bu dokulardan mutlaka örnekler alınması önerilmektedir.

Mikroskobik olarak, ağız mukozasında PPR için tanıtıcı histopatolojik değişikliklerden sinsityal hücrelerin ve inklüzyon cisimciklerinin karakteristik olgularda da görülme oranının oldukça düşmüş olması, hastalığın mikroskobik tanısını güçleştirmekte ve böyle olgularda PPR'ın kesin ve hızlı tanısı için immunohistokimyasal tekniklere başvurulmasını kaçınılmaz hale getirmektedir.

Tüm bu makroskobik, histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler ile Ege Bölgesi'ndeki salgınlara neden olan PPR virüsünün farklı bir Hat'a ya da virüsün bölgeye özgü görülen farklı bir genotipik varyasyonu olabileceği olasılığına karşı, konu ile ilgili kapsamlı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Doğal Küçük Ruminant Vebası (Peste des Petits Ruminants)'nın Tanısında Patolojik ve İmmunohistokimyasal İncelemeler

Sunulan çalışma, karakteristik ve nonkarakteristik olgularda doğal küçük ruminant vebası (Peste des Petits Ruminants; PPR)'nın nekropsisi, histopatolojik ve immunohistokimyasal bulgularını tanımlar. Çalışma materyalini Aydın ve Aydın çevre illerindeki 16 salgından toplam 32 hayvan (14 kuzu, 10 oğlak, altı koyun, iki keçi) oluşturdu.

Nekropside, ağız mukozasında eroziv-ülseratif lezyona sahip olan hayvanlar karakteristik, olmayanlar ise nonkarakteristik olarak değerlendirildi. Karakteristik lezyonlar bu çalışmada olguların % 53'ünü (yedi kuzu, beş oğlak, beş koyun) oluştururken, olguların % 47'si de nonkarakteristik olgulardan şekillenmişti.

Histopatolojik incelemede de, yine PPR için patognomonik bulgulardan sinsityal hücreler ve inklüzyon cisimcikleri hem karakteristik hem de nonkarakteristik olguların sindirim kanalı organları ve akciğerlerinde düşük oranlarda bulunmuştur. Ağız mukozasında, sinsityal hücreler % 53 ve inklüzyon cisimcikleri % 35 oranlarında kaydedilirken; nonkarakteristik olgularda da sinsityal hücreler % 29 ve inklüzyon cisimcikleri % 20 oranlarında belirlenmiştir. Avidin-biotin peroksidaz kompleks metot ile gerçekleştirilen immunohistokimyasal incelemede ise PPR viral antijenik immunoreaksiyonlar; lenfoid organlarda makrofajlar, retiküler hücreler ve daha az olarak da lenfositlerde; solunum sisteminde yangısal mononükleer hücreler ile trake, bronş ve bronşiyol epitellerinde; sindirim sisteminde yangısal hücrelerde ve ağız mukozası epitelleri ile daha az olarak da villus ve kript epitellerinde saptanmıştır.

Sonuç olarak; Aydın ve Aydın çevre illerindeki salgınlarda, her olgu PPR'in nekropsisi ve histopatolojik bulgularını tam olarak yansıtmamaktadır ve kesin tanının mutlaka immunohistokimyasal yöntemlerle desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Histopatoloji, immunohistokimya, keçi, koyun, küçük ruminant vebası (Peste des Petits Ruminants; PPR)

SUMMARY

Pathological and Immunohistochemical Investigation in Diagnosis of Natural Peste des Petits Ruminants.

This study describes the necropsy, histopathologic and immunohistochemical findings of the characteristic and non-characteristic PPR cases. For this purpose, thirty two animals from eighteen natural outbreaks of PPR in Aydın and around Aydın province were examined.

At necropsy, the animals with erosive and ulcerative lesions were considered to have characteristic, whereas the animals with no oral lesions were evaluated as a noncharacteristic. Characteristic findings were detected in 53 % of the animals, and noncharacteristic lesions were observed in 47 % of the animals. Histopathologically, the pathognomonic findings of the PPR (syncytial cells and intracytoplasmic inclusion bodies) in the digestive tract and lung were found in low rates. In the oral mucosae, syncytial cells rates and intracytoplasmic inclusion bodies were found 53 % and 35 % in characteristic cases, respectively. In the noncharacteristic cases, rates of syncytial cells and intracytoplasmic inclusion bodies were found 29 % and 20 % respectively. Immunohistochemically, viral antigen was determined in the macrophages, reticulum cells and, to a lesser extent, lymphocytes in the lymphoid tissues. Strong immunolabelling of viral antigen were found infiltrated macrophages and epithelium of the trachea, bronchi and bronchioles. In the digestive tract, positive reactions were particularly observed in the infiltrated mononuclear cells and epithelial cells of the oral mucosae, to a lesser extent, in the epithelial cells of the villus and crypts.

In conclusion, the necropsy and histopathological findings of the each cases were not specific for the diagnosis of the PPR and, thus immunohistochemistry in such cases clarified the definitive diagnosis in the outbreaks of the PPR in Aydın and around Aydın province.

Key words: Histopathology, immunohistochemistry, goat, sheep, small ruminant plague (Peste des Petits Ruminants; PPR)

KAYNAKLAR

1. **Abraham G** (2005) *Epidemiology of peste des petits ruminants virus in ethiopia and molecular studies on virulence*, Le Titre de Docteur de L'institut National Polytechnique de Toulouse.
2. **Alçıgır G, Vural SA, Toplu N** (1996) *Türkiye'de kuzularda peste des petits ruminants virus enfeksiyonunun patomorfolojik ve immunhistolojik ilk tanımı*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 43: 181-189.
3. **Aruni AW, Lalitha PS, Mohan AC, Chitravelu P, Anbumani SP** (1998) *Histopathological study of a natural outbreak of peste des petits ruminants in goats of tamilnadu*, Small Ruminant Research, 28: 233-240.
4. **Ausvetplan (Australian Veterinary Emergency Plan)** (1996) *Disease strategy peste des petits ruminants*, This Disease Strategy forms part of: Ausvetplan Edition 2.0, Commonwealth of Australia and each of its States and Territories, ISBN 0 642 24506 1
5. **Bailey D, Banyard A, Dash P, Özkul A, Barrett T** (2005) *Full genome sequence of peste des petits ruminants virus, a member of the morbillivirus genus*, Virus Research, 110: 119-124.
6. **Barker IK, Dreumel AAV, Palmer N** (1993) *The alimentary system*, Jubb KVF, Kennedy PC and Palmer N (eds), *Pathology of Domestic Ruminants*, Academic press 4th edition pp: 162-163, London.
7. **Baron MD, Barrett T** (2000) *Rinderpest viruses lacking the c and v proteins show specific defects in growth and transcription of viral rnas*. Journal of Virology, 74: 2603-2611.
8. **Brown CC, Mariner JC, Olander HJ** (1991) *An immunohistochemical study of the pneumonia caused by peste des petits ruminants virus*, Veterinary Pathology, 28: 166-170.
9. **Bundza A, Afshar A, Dukes WD, Myers DJ, Dulac GC, Becker SAWE** (1988) *Experimental peste des petits ruminants (goat plaque) in goat and sheep*, Canadian Journal of Veterinary Research, 52(1): 46-52.

10. **Chandran NDC, Kumanan K, Venkatesan RA** (1995) *Differentiation of peste des petits ruminants and rinderpest viruses by neutralisation indices using hyperimmune rinderpest antiserum*, *Tropical Animal Health and Production*, **27**: 89-92.

11. **Couacy-Hymann E, Bodjo C, Danho T, Libeau G, Diallo A** (2005) *Evaluation of the virulence of some strains of peste-des-petits-ruminants virus (pprv) in experimentally infected west african dwarf goats*, *The Veterinary Journal*, (Article in press).

12. **Culling AF, Allison TR, Barr TW** (1985) *Cellular Pathology Technique*, 4th Ed., Mid-County Press, London.

13. **Dhar P, Sreenivasa BP, Barrett T, Corteyn M, Singh RP, Bandyopadhyay SK** (2002) *Recent epidemiology of peste des petits ruminants virus (pprv)*, *Veterinary Microbiology*, **88**: 153-159.

14. **Diallo A, Barrett T, Lefevre PC, Taylor WP** (1987) *Comprasion of proteins induced in cells infected with rinderpest and peste des petits ruminants viruses*, *Journal of General Virology*, **68**: 2033-2038.

15. **Diallo A, Barrett T, Barbron M, Meyer G, Lefevre PC** (1994) *Cloning of the nucleocapsid protein gene of peste-des-petits-ruminants virus: relationship to other morbilliviruses*, *Journal of General Virology*, **75**: 233-237.

16. **Dungworth DL** (1993) *The respiratory system*, Jubb KVF, Kennedy PC and Palmer N (eds), *Pathology of Domestic Ruminants*, Academic pres 4th edition pp: 617-624, London.

17. **Durojaiye OA, Taylor WP, Smale C** (1985) *The ultrastructure of peste des petits ruminants virus*, *Zentralblatt Für Veterinarmedizin*, **B. 32**: 460-465.

18. **Eligulashvili R, Perl S, Stram Y, Friedgut O, Sheichat N, Samina I, Trainin Z** (1999) *Immunohistochemical detection of peste des petits ruminants viral antigen in formalin fixed, parafin-embedded tissues from cases of naturally occuring infection*, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **11**: 286-288.

19. **El-Sergany MA, Reda IM, Sakr EEA, Abourwash AA** (1992) *Pathology of peste des petits ruminants (ppr) in sheep in egypt*, *Egyptian Journal of Comparative Pathology*, **5** (1): 25-29.

20. **Elzein EMEA, Hassanien MM, Al-Afaleq AI, Elhadi MAA, Housawi FMT** (1990) *Isolation of peste des petits ruminants from goats in saudi arabia*, Veterinary Record, 127: 309-310.
21. **Evrin M, Güneş H,** (1994) *Biyometri*, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayını, No: 41, İstanbul.
22. **Gathumbi P, Jönsson L, Nilsson C, Wamwayi H, Wafula JS** (1989) *Immunohistological localisation of rinderpest virus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues from experimentally infected cattle*, Journal of Veterinary Medicine, B 36: 261-270.
23. **Hamdy FM, Dardiri AH** (1976) *Response of white-tailed deer to infection with peste des petits ruminants virus*, Journal of Wildlife Diseases, 12: 516-522.
24. **İsmail FM, House J** (1990) *Evidence and identification of peste des petits ruminants from goats in egypt*, Archive Experimental Veterinary Medicine, 44,(3): 471-474
25. **Kul O, Kabakçı N, Atmaca HT, Özkul A** (2007) *Natural peste des petits ruminants virus infection: novel pathologic findings resembling other morbillivirus infections*, Veterinary Pathology 44: 479-486.
26. **Kumar P, Tripathi N, Sharma AK, Kumar R, Sreenivasa BP, Singh RP, Dhar P, Bandyopadhyay SK** (2004) *Pathological and immunohistochemical study of experimental peste des petits ruminants virus infection in goats*, Journal of Veterinary Medicine, B 51: 153-159.
27. **Kwiatek O, Minet C, Grillet C, Hurard C, Carlsson E, Karimov B, Albina E, Diallo A, Libeau G** (2007) *Peste des petits ruminants (ppr) outbreak in tajikistan*, Journal of Comparative Pathology, 136: 111-119.
28. **Meyer G, Diallo A** (1995) *The nucleotide sequence of the fusion protein gene of the peste des petits ruminants virus: the long untranslated region in the 5'-end of the f-protein gene of morbilliviruses seems to be specific to each virus*, Virus Research, 37: 23-38.
29. **Obi TU, Ojo MO, Durojaiye OA, Kasalı OB, Akperie S, Opasina DB** (1983) *Peste des petits ruminants (ppr) in goats in nigeria: clinical, microbiological and pathological features*, Zentralblatt Für Veterinarmedizin, B 30: 751-761.

30. **Özdamar K** (1999) *Paket programlar ile istatistiksel veri analizi*, Kaan Kitabevi, Eskişehir.
31. **Özkul A, Akça Y, Alkan F, Barrett T, Karaoğlu T, Dağalp SB, Anderson J, Yeşilbağ K, Çokçalışkan C, Gencay A, Burgu İ** (2002) *Prevalence, distribution, and host range of peste des petits ruminants virus, Turkey*, *Emerging Infectious Diseases*, 8: No: 7.
32. **Perl S, Alexander A, Yakobson B, Nyska A, Harmelin A, Sheikhat N, Shimshony A, Davidson N, Abramson M, Rapoport E** (1994) *Peste des petits ruminants (PPR) of sheep in Israel: case report*, *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 49 (2): 59-62.
33. **Rajak KK, Sreenivasa BP, Hosamani M, Singh RP, Singh SK, Singh RK, Bandyopadhyay SK** (2005) *Experimental studies on immunosuppressive effects of peste des petits ruminants (ppr) virus in goats*, *Comparative Immunoloji, Microbiology & Infectious Diseases*, 28: 287-296.
34. **Rowland AC, Scott GR, Hill DH** (1969) *The pathology of an erosive stomatitis and enteritis in west-african dwarf goats*, *Journal Pathology*, 98: 83-87.
35. **Saliki JT, House JA, Mebus CA, Dubovi EJ** (1994) *Comparison of monoclonal antibody-based sandwich enzyme-linked immunosorbent assay and virus isolation for detection of peste des petits ruminants virus in goat tissues and secretions*, *Journal of Clinical Microbiology*, pp: 1349-1353.
36. **Scott GR** (1990) *Peste des petits ruminants (goat plaque)*, Dinter Z, Morein B (eds), *Virus Infections of Ruminants*, Vol 3, Elsevier, pp: 355-361, Amsterdam.
37. **Tajima M, Ushijima T** (1971) *The pathogenesis of rinderpest in the lymph nodes of cattle*, *The American Journal of Pathology*, 62: 221-228.
38. **Taylor WP, Diallo A, Gopalakrishna S, Sreeramalu P, Wilsmore AJ, Nanda YP, Libeau G, Rajasekhar M, Mukhopadhyay AK** (2002) *Peste des petits ruminants has been widely present in southern india since, if not before, the late 1980s*, *Preventive Veterinary Medicine*, 52: 305-312.
39. **Toplu N** (2004) *Characteristic and non-characteristic pathological findings in peste de petits ruminants (ppr) of sheep in the ege district of Turkey*, *Journal of Comparative Pathology*, 131: 135-141.

- 40. Turnwald GH, Barta O, Taylor HW, Kreeger J, Coleman SU, Pourciau SS** (1988) *Cryptosporidiosis associated with immunosuppression attributable to distemper in a pup*, Journal of the American Veterinary Medical Association, 192: No. 1.
- 41. Tüik, Türkiye İstatistik Kurumu** (2008) *Hayvansal üretim istatistikleri*, Erişim: [http://www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=682], Erişim Tarihi: 22.02.2009.
- 42. Wang Z, Bao J, Wu X, Liu Y, Li L, Liu C, Suo L, Xie Z, Zhao W, Zhang W, Yang N, Li J, Wang S, Wang J** (2009) *Peste des petits ruminants in tibet, china*, Emerging Infectious Diseases, 15: No: 2
- 43. Wohlsein P, Wamwayi HM, Trautwein G, Pohlenz J, Liess B, Barrett T** (1995) *Pathomorphological and immunohistological findings in cattle experimentally infected with rinderpest virus isolates of different pathogenicity*, Veterinary Microbiology, 44: 141-147.
- 44. Yener Z, Sağlam YS, Temur A, Keleş H** (2004) *Immunohistochemical detection of peste des petits ruminants viral antigens in tissues from cases naturally occurring pneumonia in goats*, Small Ruminant Research, 51: 273-277.
- 45. Yeşilbağ K, Yılmaz Z, Gölcü E, Özkul A** (2005) *Petse des petits ruminants outbreak in western Turkey*, The Veterinary Record, 27: 260.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim ve öğrenimim süresince ilgi ve uyarıları ile beni yönlendiren, tezimin oluşturulmasında ve tezimin her aşamasında bilgi birikimini, tecrübelerini, görüş ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Nihat TOPLU'ya; değerli görüş ve tecrübeleriyle ışık tutan başta Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nursal METİN ve Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Serap BİRİNCİOĞLU ve Doç. Dr. Recai TUNCA'ya; istatistiksel verilerin değerlendirmesinde büyük katkı sağlayan Yrd. Doç. Dr. Değer ORAL TOPLU'ya; yardım ve destekleri ile her zaman yanımda olan Araştırma Görevlisi arkadaşlarım Dr. Hamdi AVCI ve Ahmet AYDOĞAN'a; laboratuvarındaki teknik desteği ile Fatih TUNÇ'a; tezimin yürütülmesi için gerekli mali desteği sağlayan Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na; her koşulda yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim Annem ve Babam'a teşekkür ediyorum.

ÖZGEÇMİŞ

30.04.1982'de İzmir'de doğdum. İlkokul ve Ortaokul öğrenimimi Manisa'da, lise öğrenimimi Turgutlu Halil Kale Fen Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında girdiğim Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni 2006 yılında bitirdim. Aynı yıl Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Patoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğretimime başladım ve 2009 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi kadrosuna atandım.