

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KOYUNLARIN KAZEÖZ LENFADENİTİS
(PSÖYDOTÜBERKÜLOZ) ENFEKSİYONUNDA
PATOLOJİK BULGULAR**

Veteriner Hekim

Fatma SAYIN

108118

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

108118

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şenay BERKİN

**T.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**Bu tez, Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından VHAG 1374/ADP proje
numarası ile desteklenmiştir.**

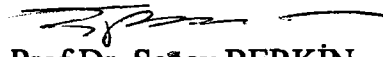
2001-ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Patoloji Anabilim Dalı Doktora Programı

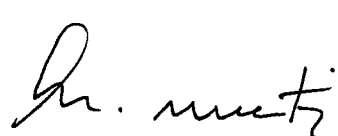
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26.10.2001


Prof.Dr. Şehay BERKİN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof.Dr. İ. Ayhan ÖZKUL
Ankara Üniversitesi


Prof.Dr. Müjgan İZGÜR
Ankara Üniversitesi


Prof.Dr. Nursal METİN
Adnan Menderes Üniversitesi


Prof.Dr. Rifki HAZIROĞLU
Ankara Üniversitesi

ÖNSÖZ

Koyun yetiştiriciliği Türkiye'nin iklim şartları, arazi koşulları ve istihdam ettiği iş gücü nedeniyle, diğer hayvancılık kolları arasında ve hayvancılığa bağlı ülke ekonomisi bakımından önemli bir yer tutmaktadır. Türkiye'de 1999 yılı istatistiksel verilerine göre koyun varlığı 30.2 milyon baş, et üretimi ise 317 bin ton olarak bildirilmiştir.

Koyunlarda *Corynebacterium pseudotuberculosis*'in neden olduğu kazeöz lenfadenitis (psödotüberküloz) enfeksiyonu özel sektör ve Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü'ne bağlı işletmelerin birçoğunda görülmektedir. Türkiye'de hayvan hareketlerinin belli bir düzen dahilinde olmaması, değişik bölgelerden gelen koyunların aynı ortamda tutulmaları ve etkenin dış ortamlarda uzun süre canlı kalması bulaşmayı kolaylaştırmaktadır.

Kazeöz lenfadenitis önemli ekonomik kayıplara neden olan bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun oluşturduğu ekonomik kayıpla ilgili Türkiye'de yazılı bir kayıt olmamasına karşın, koyun popülasyonunun yüksek olduğu Avustralya'da yapağı verimi ve kalitesinin düşmesiyle meydana gelen ekonomik kaybın 20 milyon dolar civarında olduğu, enfekte koyunlarda temiz yapağı veriminde % 4.1-6.6, kirli yapağı veriminde ise % 3.8-4.8 oranında bir azalma görüldüğü bildirilmiştir. Hastalık vücut ağırlığının azalmasına, deri kalitesinin bozulmasına ve fertilité oranının düşmesine neden olmaktadır. Oluşan apselerin karkasta istenmeyen görünümlere yol açması, buldukları bölgelerin besin olarak tüketilememesi ve böylece parça bütünlüğünün bozulması, Türkiye genelinde koyun etinin tüketilme oranı da göz önüne alındığında, enfeksiyondan kaynaklanan ekonomik kayıplar daha iyi anlaşılabilir.

Doktora tez çalışmam sırasında değerli katkılarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şenay BERKİN'e, tez izleme jürisi üyeleri Prof. Dr. İ. Ayhan ÖZKUL ve Prof. Dr. Müjgan İZGÜR'e; tez süresince yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Günay ALÇIĞIR ve Araş. Gör. Dr. Sevil Atalay VURAL'a; Uzman Biyolog Selma EKEBAŞ'a; Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Mehmet AKAN ile Araş. Gör. Dr. Ziya İLHAN'a; Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Reşat N. AŞTI ve Doç. Dr. Levent ERGÜN'e; Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet NAZLIGÜL'e; doktora yapmama imkan tanıyan Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanı sayın Prof. Dr. Necdet GÜZEL'e ve Anabilim Dalı hocalarıma; mali destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu ile materyal toplamaya izin veren Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü ile Ceylanpınar Tarım İşletmesi Müdürlüğü personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	vii
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım	1
1.2. Tarihçe	2
1.3. Etiyoloji	2
1.4. Epizootiyoloji	3
1.5. Patogenezis	5
1.6. Bulgular	9
1.6.1. Klinik Bulgular	9
1.6.2. Patolojik Bulgular	10
1.6.2.1. Makroskopik Bulgular	10
1.6.2.2. Mikroskopik Bulgular	11
1.6.3. İmmunoperoksidaz Bulgular	12
1.6.4. Elektron Mikroskopik Bulgular	12
1.7. Tamı	13
2. GEREÇ VE YÖNTEM	15
2.1. Örneklerin Temini	15
2.2. Histopatolojik İnceleme İçin Doku Kesitlerinin Hazırlanması	15
2.3. Doku Kesitlerinde Kapsül Hücre Katı Kalmıklarının Değerlendirilmesi	16
2.4. İmmunohistokimyasal İncelemeler	16
2.4.1. Hiperimmün Serumun Elde Edilmesi	16
2.4.2. İmmunoperoksidaz Yöntem	18
2.5. Elektron Mikroskopik İnceleme	18
2.6. Mikrobiyolojik İnceleme	19
3. BULGULAR	20
3.1. Patolojik Bulgular	20
3.1.1. Makroskopik Bulgular	20
3.1.1.1. Apse Yapısı	20
3.1.1.2. Apselerin Dağılımı	21
3.1.2. Mikroskopik Bulgular	39
3.1.2.1. Apse Yapıları	39
3.1.2.2. Doku ve Organlarda Apse Dışındaki Bulgular	43
3.1.2.3. Apse Kapsülünün İstatistiksel Değerlendirilmesi	44

3.1.2.4. Smear ve Kan Frotisi	45
3.1.3. İmmunoperoksidaz Bulgular	62
3.1.4. Elektron Mikroskopik Bulgular	62
3.2. Mikrobiyolojik Bulgular	64
4. TARTIŞMA	65
5. SONUÇ	73
ÖZET	74
SUMMARY	75
KAYNAKLAR	76



SİMGELER ve KISALTMALAR

ABC	Avidin-Biotin Peroksidase Complex
BHI	Brain Heart Infusion
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HE	Hematoxyline-Eosin
IL-1, IL-6	İnterleukin 1, İnterleukin 6
MHC-II	Major Histocompatibility Complex-II
PBS	Phosphate Buffer Solution
PMNL	Polimorf Nüklear Lökosit
TNF	Tümör Nekrozis Faktör



ŞEKİLLER

- Şekil 1.** C. pseudotuberculosis enfeksiyonlarında patogenezis (Batey, 1986a).
- Şekil 2.** Mandibular lenf yumrusu. Konsantrik lamelleşmiş apse içeriği (a) ve kapsülü (b).
- Şekil 3.** Mediastinal (a), bronşiyal (b) ve mandibular (c) lenf yumruları. Apse içeriğinde düzenli (➡) ve kesikli lamelleşme (→).
- Şekil 4.** Preskapular lenf yumrusu. Soğan kesit yüzüne benzer lamellar yapılı apseler.
- Şekil 5.** Preskapular lenf yumrusu. Kazeöz lenfadenitise özgü tipik lamellar yapılı apseler.
- Şekil 6.** Mandibular lenf yumrusu. Lamelleşmenin değişik dağılımda olduğu (a) ya da sadece çevrede (b) görüldüğü apse içerikleri.
- Şekil 7.** Mediastinal lenf yumruları. Küçük, lamelli apseler.
- Şekil 8.** Yüz bölgesinde deri altı apseleri (→).
- Şekil 9.** Akciğer. Değişik gelişim aşamasında multiple apse odakları.
- Şekil 10.** Mediastinal (m) ve bronşiyal (b) lenf yumrularında apseler.
- Şekil 11.** Mediastinal lenf yumrularında apse oluşumları.
- Şekil 12.** Mediastinal lenf yumrularında elipsoidal şekilli apseler.
- Şekil 13.** Karaciğer. Diyaframatik yüzde apse oluşumları (→).
- Şekil 14.** Karaciğer. Konsantrik lamelleşmiş konglomere apse (→).
- Şekil 15.** Karaciğer. Diyaframaya yapışık apsenin görünümü.
- Şekil 16.** Akciğer. Nötrofil lökosit ve kromatinden zengin apse merkezi (n) ve kapsülü oluşturan makrofaj (1), mononükleer hücreler (2) ve fibröz doku (3) katları. HE, X 130.
- Şekil 17.** Akciğer. Apse merkezi (n), makrofaj katı (1) ve mononükleer hücre katı (2). HE, X 130.
- Şekil 18.** Mediastinal lenf yumrusu. Nekroz alanı içerisinde serpilmiş tarzda kromatin materyali. HE, X 130.
- Şekil 19.** Preskapular lenf yumrusu. Nekroz alanı içerisinde fokal kireçlenme (→). von Kossa, X 130.
- Şekil 20.** Mediastinal lenf yumrusu. Bakteri kümeleri (→). May-Grünwald Giemsa, X 1300.

Şekil 21. Bronşiyal lenf yumrusu. Nekroz alanında kromatin parçaları arasında, Gram (+) etkenlerin oluşturduğu fokal odaklar (➡). Brown-Brenn Gram, X 1300.

Şekil 22. Akciğer. Erimiş görünümlü odaklarda yoğun, pleomorfik çomakçıklar şeklinde Gram (+) etkenler (→). Brown-Brenn Gram, X 1300.

Şekil 23. Akciğer. Kromatinden zengin apse merkezi (n), kapsülde makrofaj (1) ve mononükleer hücre (2) katları. HE, X 260.

Şekil 24. Preskapular lenf yumrusu. Çok sayıda makrofaj ve plazma hücresi ile daha az sayıda lenfositten oluşan mononükleer hücre katı. HE, X 260.

Şekil 25. Retrofarengiyal lenf yumrusu. Nekrotik merkez (n) ve makrofajlar arasında düzensiz yerleşim gösteren bağ doku (→). HE, X 520.

Şekil 26. Mandibular lenf yumrusu. Çoğunlukla makrofajlar arasında bulunan ve nekroza doğru da kollar veren kollagen iplikler (→). Triple, X 260.

Şekil 27. Parotid lenf yumrusu. Makrofajlar ve etrafını saran hyalinize kollagen demetler (→). HE, X 260.

Şekil 28. Mandibular lenf yumrusu. Makrofajlar arasında yerleşen ve nekrotik merkeze doğru da ince kollar veren hyalinize, kollagen iplikler (→). Triple, X 260.

Şekil 29. Akciğer. Kapsülü oluşturan makrofaj katı (1), dar fibröz yapı (→), mononükleer hücre katı (2) ve en dışta yer alan fibröz kat (3). HE, X 260.

Şekil 30. Mandibular lenf yumrusu. Kapsülde, plazma hücrelerinin yoğun olduğu mononükleer hücre katı. HE, X 520

Şekil 31. Retrofarengiyal lenf yumrusu. Kapsülün en dış kısmını oluşturan, fibröz kattaki damarlar ve çevrelerinde bulunan plazma hücreleri (➡). HE, X 520

Şekil 32. Mandibular lenf yumrusu. Nekrotik merkezin hemen çevresinde yerleşmiş yabancı cisim dev hücreleri (➡). HE, X 260.

Şekil 33. Preskapular lenf yumrusu. Tüm apse merkezinde birbirine paralel yerleşimli belirgin lameller yapan kollagen doku katları (➡) arasında kesikli dizilim gösteren kireç birikimleri (k). HE, X 60.

Şekil 34. Mandibular lenf yumrusu. Nekrotik merkezde ve kapsülde birbirine paralel seyreden hyalinize kollagen iplikler (➡). HE, X 130.

Şekil 35. Bronşiyal lenf yumrusu. Nekrozun çevresinde ve kapsülde belirgin paralel yerleşimli kollagen demetler (➡) ve açık pembe renkte erimiş görünümlü odaklar (*). HE, X 130.

Şekil 36. Akciğer. Konsantrik lamelleşmiş apse merkezi (n) ve çevresinde fibröz dokudan zengin dar kapsül (→). Düzgün sıra oluşturan erimiş görünümlü odaklar (*). HE, X 60.

Şekil 37. Mediastinal lenf yumrusu. Apsse merkezinde düzenli lamelleşme yapan kireç birikimleri. HE, X 130.

Şekil 38. Mandibular lenf yumrusu. Nekroz alanı içerisinde düzenli sıra oluşturan bakteri kümeleri. Brown-Brenn Gram, X 130.

Şekil 39. Şekil 38'in büyütülmüşü. Gram (+) etkenler. Brown-Brenn Gram, X 1300.

Şekil 40. Mediastinal lenf yumrusu. Konglomere apse. HE, X 60.

Şekil 41. Bronşiyal lenf yumrusu. Nekrotik merkez içinde, homojen pembe renkli erimiş görünümlü odaklar (➡) ve kolesterol klefi benzeri yapılar (→). HE, X130.

Şekil 42. Mandibular lenf yumrusu. Makrofaj katı oluşturan dendritik görünümlü makrofajlar (→). HE, X 260.

Şekil 43. Femoral lenf yumrusu. Lamelleşmenin belirgin olduğu bir apsede, çok az sayıda olan makrofaj ve mononükleer hücrelerin, kollagen ipliklerden fakir gevşek bir stroma içinde dağınık yerleşmesi. Apse merkezi (n) ve kapsülünde kollagen ipliklerin görünümü. (→). van Gieson, X 260.

Şekil 44. Preskapular lenf yumrusu. Apse çevresinde plazma hücreleri (→). Methyl-green pyronin, X 520.

Şekil 45. Akciğer. Bronşiyol lumeni ve çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu. HE, X 140.

Şekil 46. Kan frotisi. Gram (+) etkenler (→). Gram boyama, X1300.

Şekil 47. Nekroz alanında etkenler. Bakteriye ait açık renkli bant (→) ve lipid tabakası (➡). X 4500.

Şekil 48. Makrofaj sitoplazmasında etkenler (→). X 4500.

ÇİZELGELER

Çizelge 1. Hyperimmün serum eldesi.

Çizelge 2. Apse sayıları.

Çizelge 3. Apselerin doku ve organlardaki dağılımları ve sayıları.

Çizelge 4. Apselerin doku organlarda dağılım ve büyüklükleri.

Çizelge 5. Apselerin akciğerlerde dağılım ve sayıları.

Çizelge 6. Yüzeysel lenf yumrularında apse kapsülünün mikrometrik ölçümü.

Çizelge 7. Apselerin mikrobiyolojik sonuçları.



1. GİRİŞ

1.1. Tanım

Kazeöz lenfadenitis (psödotüberküloz) koyun ve keçilerde *Corynebacterium pseudotuberculosis* (*C. pseudotuberculosis*) tarafından oluşturulan, lenf yumrularında ve iç organlarda apse şekillenmesi ile karakterize genelde kronik seyirli enfeksiyöz bir hastalıktır (Maddy, 1953; Batey 1986a; Brown ve Olander, 1987).

Enfeksiyon, eksternal ve viseral (internal) olarak iki formda tanımlanmış; eksternal formda yüzeysel lenf yumrularının, viseral formda ise iç organlar ile bunlara ait lenf yumrularının etkilendiği kaydedilmiştir (Brown ve Olander, 1987; Leamaster ve ark., 1987; Zaitoun ve Bayoumi, 1994; Mubarak ve ark., 1999). Eksternal formda yüzeysel lenf yumrularındaki apseler deri kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (Brown ve Olander, 1987; Paton ve ark., 1988). Viseral formda ise hayvanın vücut ağırlığı, yapağı verimi ve kalitesi düşmekte, fertilité azalmaktadır (Batey, 1986b; Paton ve ark., 1988; Kuria ve Holstad, 1989; Alanso ve ark., 1992; Paton ve ark., 1994). Viseral formda şekillenen zayıflama “Thin Ewe Syndrome” olarak da isimlendirilmiştir (Renshaw ve ark., 1979; Ellis ve ark., 1995). Enfeksiyonun, karkasların tamamının ya da bir kısmının tüketilmesine olanak vermeyerek ve deri ile yapağı kalitesinde bozulma ve miktarında azalmaya yol açarak, önemli ekonomik kayıplara da neden olduğu bildirilmiştir (Paton ve ark., 1988; Kuria ve Holstad, 1989; Paton ve ark., 1994; Paton ve ark., 1995; Rizvi ve ark., 1997). Avustralya’da yapağı verimi ve kalitesinin düşmesiyle meydana gelen ekonomik kaybın 20 milyon dolar civarında olduğu (Paton ve ark., 1995) ve enfekte koyunlarda temiz yapağı veriminde % 4.1-6.6, kirli yapağı veriminde ise % 3.8-4.8 oranında bir azalmanın görüldüğü tespit edilmiştir (Paton ve ark., 1994).

Enfeksiyonun varlığı birçok ülkede (Schreuder ve ark., 1994), özellikle de küçük ruminantların yoğun olarak buldukları bölgelerde ayrıntılı olarak klinik ve serolojik incelemelerle saptanmıştır (Stoops ve ark., 1984; Leamaster ve ark., 1987; Kuria ve Holstad, 1989; Alanso ve ark., 1992; Lloyd, 1994). Ancak hastalığın subklinik seyretmesi nedeniyle insidensi ve prevalensi ile ilgili az ve oldukça değişik

sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada hastalığın prevalansının yaklaşık % 45 olduğu bildirilmiş (Paton ve ark., 1994), bu oranın % 8-60 arasında değişebileceği veya daha yüksek olabileceği de ifade edilmiştir (Kuria ve Holstad, 1989; Lloyd, 1994).

1.2. Tarihçe

Brown ve Olander (1987)' e göre, *C. pseudotuberculosis*'e benzeyen bir etken, ilk kez 1888 yılında Fransız veteriner hekim Edmond Isidore Etienne Nocard tarafından sığırların lenfangitisinden izole edilmiştir. Bundan üç yıl sonra Budapeşte'de Hugo von Preisz bir koyunun böbrek absesinden benzeri etkeni izole etmiş ve ilk olarak etken Preisz-Nocard basili olarak adlandırılmıştır. Preisz 1894 yılında etkeni ayrıntılı olarak tanımlamış ve *Bacillus pseudotuberculosis ovis* adını vermiştir. Bakteriyi, Buchanan 1911 yılında *Bacillus pseudotuberculosis*, Ebersson 1918 yılında *Corynebacterium pseudotuberculosis* (Preiszi) Ebersson olarak isimlendirmişlerdir. Bergey ve arkadaşları ise 1923 yılında etkeni ilk kez *Corynebacterium ovis* olarak adlandırmışlar; ancak, 1948 yılında *C. pseudotuberculosis* olarak kabul etmişlerdir. *C. pseudotuberculosis* doğru bir adlandırma olduğu halde, günümüzde *C. ovis* (Aydın, 1977; Ellis, 1988; Jones ve ark., 1997) ve nadiren Preisz-Nocard basili (Batey, 1986a; Mubarak ve ark., 1999) adı da kullanılmaktadır.

1.3. Etiyoloji

Corynebacterium pseudotuberculosis Gram pozitif, sporsuz, kapsülsüz, hareketsiz, aerobik veya fakültatif anaerob, aside dirençsiz, çomak veya kokoid şeklinde, intrasellüler bir mikroorganizmadır. Uzunluğu 1-3 µm, genişliği 0.5-0.6 µm'dir. Kültürlerden hazırlanan preparatlarda etkenin genellikle kokoid formda tek tek veya çift kümeler halinde ya da x, y, v gibi değişik şekillerde görüldüğü ifade edilmektedir. Doku kesitlerinde ise çoğunlukla pleomorfik çomakçıklar şeklinde görüldükleri ve bazılarının metakromatik granülleri içerdiği kaydedilmiştir (Arda ve ark., 1997).

Corynebacterium pseudotuberculosis suşları fosfolipaz D (fosfatidil kolin fosfatidilhidrolaz) olarak isimlendirilen, sitoplazmadan ve daha az olarak da hücre duvarından sentezlenen güçlü bir ekzotoksine sahiptir. Toksin yüksek sıcaklıklarda

(60°C de 10 dakika, 37°C de 2 hafta veya 25°C de 3 ay), asidik ortamda (pH<5 olduğunda) ve formolde inaktive olmaktadır. Fosfolipaz D hücre membranında bulunan sfingomyelinin, seramid fosfat ve koline ayrılmasını sağlayarak, damar permeabilitesini arttırmak suretiyle etkenin giriş noktasından vücuda yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu durum enfeksiyonun patogenezesinde oldukça önemlidir (Jolly, 1965; Batey, 1986a). *C. pseudotuberculosis*'in tüm suşları ekzotoksin sentezlemektedir. Ancak sentezlenen toksinin miktarı bakımından suşlar arasında farklılıkların olduğu bildirilmektedir (Brown ve Olander, 1987).

Corynebacterium, *Mycobacterium*, *Nocardia* ve *Rhodococcus* türlerinin hücre duvarında esas yapısını mikolik asidin oluşturduğu kalın bir lipid tabaka bulunmaktadır. Bu tabaka patogeneze önemli bir virulens faktörüdür (Brown ve Olander, 1987; Arda ve ark., 1997).

Etkenin direkt güneş ışığı ve ultraviyole ışığa duyarlı olmasına karşılık, toprakta haftalarca ve aylarca canlı kalabildiği (Brown ve Olander, 1987), kuru ot, saman ve ahşap eşyalarda 8 haftadan fazla, düşük sıcaklık ve rutubetli ortamlarda uzun süre yaşayabileceği bildirilmiştir (Augustine ve Renshaw, 1986). Bakterinin gölge alanlarda 20 haftanın üzerinde, banyo sularında ise en az 24 saat canlı kaldığı saptanmıştır (Nairn ve Robertson, 1974).

1.4. Epizootiyoloji

Enfeksiyona dünyanın birçok ülkesinde, özellikle de tropikal ve subtropikal bölgelerle (Schreuder ve ark., 1994), koyun ve keçilerin bulunduğu hemen her yerde rastlandığı bildirilmiştir (Alonso ve ark., 1992; Valli, 1993; Lloyd, 1994). Kazeöz lenfadenitis Amerika'da koyun endüstrisinde önemli ekonomik kayıplara yol açan üçüncü hastalık, Avustralya'da ise ekonomik olarak en önemli beş hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir (Rizvi ve ark., 1997). İngiltere'ye hastalığın ithal koyunlarla geldiği ve önemli bir sorun olduğu kaydedilmiştir (Lloyd, 1994; Schreuder ve ark., 1994). Hastalık Fransa, İspanya, İtalya, Norveç, İsviçre, Romanya, Almanya, Hollanda (Schreuder ve ark., 1994) ve Türkiye'de de (Argun, 1951; Saatçioğlu, 1957; Aktaş, 1966; Aydın, 1977; Muz ve ark., 1995) bildirilmiştir. Zaitoun ve Bayoumi (1994),

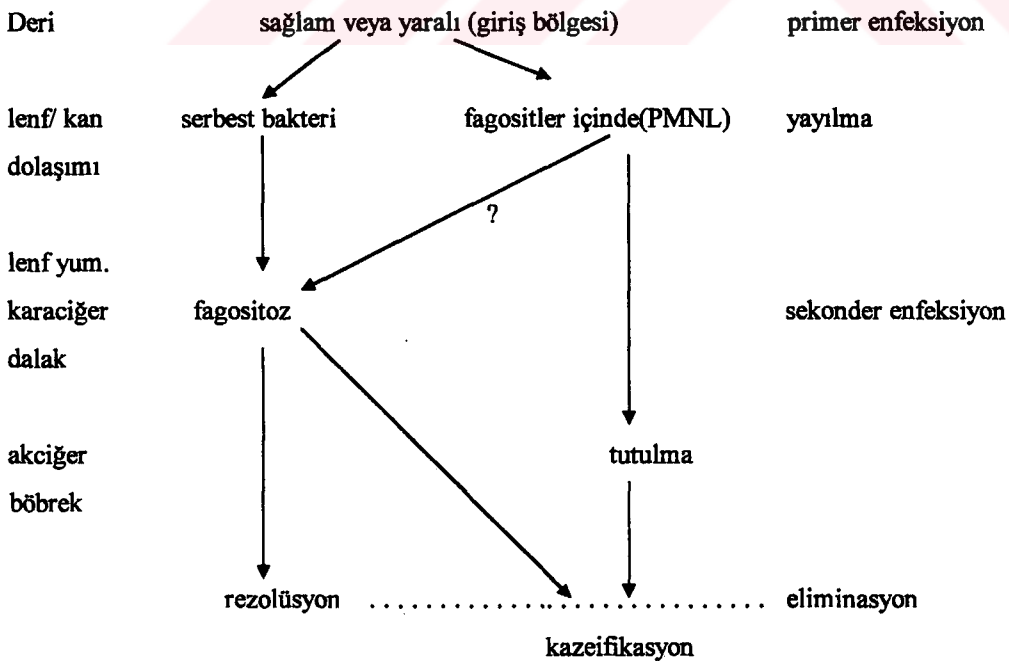
enfeksiyona duyarlılık bakımından dişi ve erkek koyunlar arasında önemli farkın olmadığını, ancak enfeksiyonun prevalansı ile yaş arasında yakın bir ilişkinin bulunduğunu ifade etmişlerdir. *C. pseudotuberculosis* enfeksiyonlarına koyun ve keçilerin yanı sıra at, geyik, deve, domuz, katır ve sığırlarda da rastlanılmaktadır (Brown ve Olander, 1987; Pepin ve ark., 1988; Valli, 1993; Zhao ve ark., 1995). Etkenin sığır ile atlarda ülseratif lenfangitise ve ayrıca yine atlarda pektoral apselerle neden olduğu kaydedilmiştir (Valli, 1993; Jones ve ark., 1997). Domuz orijinli *C. pseudotuberculosis* suşları ile yapılan çalışmalarda, bu suşların sığır ve equidelerden izole edilenlere göre koyun orijinli suşlara daha çok benzerlik gösterdikleri saptanmıştır (Zhao ve ark., 1995). Etkenin insanlarda da nadiren lenfadenitis'e neden olduğu bildirilmiştir (Mills ve ark., 1997; Péel ve ark., 1997).

Enfeksiyonun kırkım yaraları başta olmak üzere, kastrasyon, göbek kordonu yaraları, kuyruk kesimi, numaralandırma sırasında oluşan yaraların kontaminasyonları sonucu oluştuğu kaydedilmiştir (Batey, 1986a; Valli, 1993; Lloyd, 1994; Serikawa ve ark., 1994). Etkenin söz konusu yaralara hasta hayvanlardaki apselerin yırtılması ile açığa çıkan irinle doğrudan temasla veya bu irinle bulaşık toprak, araç ve gereçlerle (plastik, metal, tahta eşyalar ile kuru ot, saman, yün vb.) indirekt olarak bulaştığı (Augustine ve Renshaw, 1986; Brown ve Olander, 1987; Valli, 1993; Lloyd, 1994; Paton ve ark., 1995); ayrıca, enfekte koyunların banyo sularının da etkenin yayılmasında önemli rolü olduğu tespit edilmiştir (Nairn ve Robertson, 1974). Bulaşmanın sağlam deriden (Nairn ve Robertson, 1974; Brown ve Olander, 1987) ve müköz membranlardan da (Batey, 1986a; Brown ve Olander, 1987) olabildiği ifade edilmiştir. Bazı olgularda apselerin daha çok akciğerler ve bu organa ait lenf yumrularında (mediastinal, bronşiyal) görülmesi nedeniyle, bulaşmanın solunum yoluyla olabileceğine de dikkat çekilmiştir (Stoops ve ark., 1984; Lloyd, 1994). Etkenin sindirim yoluyla da alınabildiği kaydedilmiştir (Batey, 1986a).

Bazı araştırmacılar (Batey, 1986a; Valli, 1993), enfeksiyonun yayılmasında artropodların rolünün olmadığını bildirmişlerse de bazıları (Yeruham ve ark., 1997; Braverman ve ark., 1998) İsrail süt ineklerinde olduğu gibi *C. pseudotuberculosis*'in yayılmasında karasineklerin etkili olduğunu kaydetmişlerdir.

1.5. Patogenezis

Koyun ve keçilerde *C. pseudotuberculosis*'in vücuda girişi ve lenf yumruları ile diğer doku ve organlarda apse oluşumuna neden olmasıyla ilgili iki temel görüş vardır. Bunlardan ilkinde etkenin vücuda giriş bölgesinde lezyon oluşturmadığı hızla bölgesel lenf yumrularına giderek lezyon şekillendirdiği; bu lezyonların uzun süre lokalize bir durumda kaldığı ya da gelişerek hematojen yolla viseral organlara yayıldığı kaydedilmiştir (Maddy, 1953; Jolly, 1965; Hard, 1972; Valli, 1993; Lloyd, 1994). İkincisinde ise uygun fare modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda görüldüğü üzere sağlam deri, muköz membranlar ve özellikle de değişik nedenlerle oluşmuş deri yaralarından vücuda giren etkenin, bu ilk giriş bölgesinde lokalize olduğu ve lökositler ile az sayıda etkenden oluşan küçük lezyonları şekillendirdiği; buradan da hem serbest, hem de fagositler (polimorf nükleer lökosit-PMNL) içerisinde hızlı bir şekilde yayılarak lenf yumrularına veya karaciğer, dalak, böbrek gibi organlara direkt olarak giderek kazeöz lezyonları oluşturduğu bildirilmiştir (Şekil 1) (Doty ve ark., 1964; Batey, 1986a; Batey 1986c; Yozwiak ve Songer, 1993). Bu olgu özellikle lenf yumruları kadar akciğerlerde de lezyonların yüksek oranda şekillenmesini izah etmektedir (Batey, 1986a).



Şekil 1. *C. pseudotuberculosis* enfeksiyonlarında patogenezis (Batey, 1986a).

Lezyonların lenf yumrusu, karaciğer veya dalakta etkenin bu organlarda bulunan sinüzoidal makrofajlarca fagosite edilerek dolaşımdan alınması sonucu şekillendiği bildirilirken; akciğerlerde dejenere enfekte hücrelerin, böbreklerde enfekte lökositlerin veya serbest bakterileri içeren embolilerin tutulmasıyla meydana geldiği kaydedilmiştir. Buna bağlı olarak da kazeöz lenfadenitis lezyonları sıklığının, enfeksiyon dönemindeki fagositoz ve tutulmaya bağlı olduğu bildirilmiştir. Lezyonların, retiküloendotelyal organlardan lenf yumrularında daha sıklıkla şekillendiği bildirilmesine rağmen, karaciğer veya dalakta daha az olduğu, buna karşılık retiküloendotelyal sistemden olmadığı halde akciğerlerde de bulunuş oranının lenf yumruları kadar yüksek olduğu kaydedilmiştir (Batey, 1986a; Batey, 1986c)

Deneysel çalışmalarda, lezyonların yerleşim yerinin etkenin verildiği yola ve hayvan türlerine göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Koyunlarda enfeksiyonun etkenin subkutan, intradermal, intravenöz, intraperitoneal, intravaginal, intratrakeyal yollarla verilmesiyle de oluşturulduğu bildirilmiştir (Brogden ve ark, 1984; Batey, 1986a, Brown ve Olander, 1987; Pepin ve ark., 1988; Pepin ve ark., 1997). Bu uygulamaların her birinde yüzeysel lenf yumrularında apse oluşurken, yalnız intravenöz uygulamada çoğunlukla akciğerler ve göğüs boşluğundaki lenf yumrularında olmak üzere iç organlarda dissemine apseler olduğu saptanmıştır (Brogden ve ark., 1984; Brown ve Olander, 1987). Farelerde intraperitoneal yolla etken verilip enfeksiyon oluşturulduğunda, böbreklerde tipik lezyonlar şekillenirken, intravenöz yolla böbrek lezyonlarının şekillenmediği (Batey, 1986a), buna karşın koyunlarda ise aynı yolla böbrek lezyonlarının da olduğu gözlenmiştir (Brown ve Olander, 1987). Batey (1986c) farelere intraperitoneal yolla etken verdikten sonra çoğunlukla mezenteriyum, daha az olarak da omentum ve peritonun diğer bölgeleri ile karaciğer ve böbreklerde bazıları multiple yerleşim gösteren makroskobik lezyonlar oluştuğunu görmüştür. Araştırmacı, sekiz günden önce ölen farelerde makroskobik lezyon şekillenmediğini saptamış, bunu da ölümün kısa sürede olmasıyla açıklamıştır.

Enfeksiyonun patogeneziinde ekzotoksin ve lipid en önemli iki faktördür. Ekzotoksinin, önemli bir membran komponenti olan sfingomyelinin yapısını bozarak, damar permeabilitesinin artmasına yardımcı olduğu, etkenin fagositler tarafından alınmasını ve lenf yoluyla yayılmasını kolaylaştırdığı kaydedilmiştir (Jolly, 1965; Batey,

1986a). Enfeksiyonun oluşumunda fosfolipaz D'nin, nötrofillerin enfeksiyon bölgesine hareketini engelleyerek, bakterinin giriş bölgesinden vücuda yayılmasına yardımcı olduğu da tespit edilmiştir. Ekzotoksinin bu etkisi olmasa enfeksiyonun nötrofiller tarafından belki de daha akut dönemde önlenebileceği de bildirilmiştir (Yozwiak ve Songer, 1993). Pepin ve ark. (1997) fosfolipaz D sentezlemeyen *Attenué Tox-*, genetik olarak modifiye ve detoksifiye edilmiş fosfolipaz D sentezleme yeteneğine sahip *Attenué* fosfolipaz D-t ve yeterli miktarda fosfolipaz D sentezleme yeteneği olan *Wild-strain* olmak üzere 3 farklı *C. pseudotuberculosis* suşu ile kuzuları enfekte etmişler ve 7-28. günlerde nekropsilerini yapmışlardır. Araştırmacılar *Attenué* suşlarda fosfolipaz D miktarı yeterli olmadığı için, bakterinin yayılması ve nötrofiller üzerine etkisinin azlığından dolayı bu gruplarda oluşan lezyon sayısının, yabani suş verilen üçüncü gruptaki hayvanlara göre daha az olduğunu hatta bazılarında da lezyon şekillenmediği bildirmişlerdir. Ekzotoksinin permeabilite faktörü olarak etkisini açıklamak için yapılan deneysel bir çalışmada (Jolly, 1965) kobaylara işaretli toksinin intradermal enjeksiyonu sonucu intersitisyel sıvı miktarının arttığı, damar endotelinin şişkinleştiği ve bazen de tromboz şekillendiği görülmüştür. Farelere intraperitoneal olarak toksin verildiğinde peritoneal eksudatta protein artışı şekillenmiştir. Ekzotoksinin damarlaşma göstermeyen korneaya enjeksiyonu ise sadece hafif oposite oluşumuna neden olmuş, ancak kornea birkaç saat içinde tekrar normal yapısına dönmüştür.

Hücre duvarında bulunan lipid tabakanın etkenin virulensinde önemli rol oynadığı ve konakçının savunma sistemine karşı koruyucu bir bariyer oluşturduğu bildirilmiştir (Hard, 1969; Hard, 1972). Bu konu üzerinde yapılan bir çalışmada (Brown ve Olander, 1987), kloroform-methanol ekstraksiyon yöntemi ile lipid miktarı tespit edilen 25 farklı *C. pseudotuberculosis* suşu deneysel olarak farelere verilmiş ve lipid miktarı yüksek olan suşların daha fazla apse şekillendirdiği görülmüştür. Yalnızca lipid tabaka subkutan olarak enjekte edildiğinde ise steril apseler oluşmuştur (Zaki, 1976). Etkenin sahip olduğu lipid tabaka nedeniyle, makrofajların lizozomal enzimleri tarafından sindirilemediği ve bu nedenle de hücre parçalanıncaya kadar canlılığını sürdürdüğü bildirilmiştir (Hard, 1969; Hard, 1972). Fagositozla alındığı makrofajlarda çoğalmaya başlayan etkenin, hücredeki sayıları 30-40'a ulaştığında

enfekte makrofajların dejenere olup parçalandığı, serbest kalan etkenin yeni bir makrofaj tarafından fagosite edilmesi suretiyle siklusun devam ettiği kaydedilmiştir (Hard, 1972; Tashjian ve Campbell, 1983).

Apse odaklarının nötrofil lökositlerle başladığı, bu bölgenin daha sonra nekroza uğradığı, nekrozun ilerlemesiyle homojen pembe renkte boyanan kazeöz nekrozun oluştuğu (Pepin ve ark., 1991; Valli, 1993; Kahraman ve ark., 1998; Mubarak ve ark., 1999); veya bu odakların epitelioid hücrelerle (Jones ve ark., 1997) başladığı, ilerleyen dönemlerde bu merkezlerde değişik derecede lamelleşmenin de şekillendiği bildirilmiştir (Lloyd, 1994; Zaitoun ve Bayoumi 1994; Jones ve ark., 1997).

Laboratuvar hayvanlarının *C. pseudotuberculosis* enfeksiyonlarına karşı duyarlılıklarının farklı olduğu, kobayların ise etkene oldukça duyarlı oldukları bildirilmiştir. Kobaylarda enfeksiyon, internal apse formasyonuna ve ilerleyen dönemlerde de ölüme neden olmaktadır. Tavşanlar ise doğal olarak dirençlidir. Fareler *C. pseudotuberculosis*'in lethal etkisine duyarlı olup kolaylıkla enfekte olabilmektedir. Farelerde enfeksiyonun gelişimi ve elimine edilmesi koyunlara benzemektedir (Jolly, 1965; Hard, 1972). *In vivo* ve *in vitro* teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda normal fare makrofajlarının *C. pseudotuberculosis*'in nekrotize etkisine duyarlı olduğu, aktive fare makrofajlarının daha dirençli olduğu bildirilmiştir (Jolly, 1965; Hard, 1969).

DeneySEL enfeksiyonlarda inokulasyon bölgesinde ve lenf yumrularında, sitokinler yönünden de farklılıklar bulunmaktadır. Genellikle yangısal sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-6) enfeksiyonun akut döneminde ve inokulasyon bölgesinde, T hücreleri ile ilgili sitokinlerin enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde ve lenf yumrularında daha fazla bulunduğu bildirilmiştir. Enfeksiyonun ileri dönemlerinde az miktarda olsa bile IL-6 gibi yangısal sitokinlerin bulunabileceği de ifade edilmiş, ancak bu konuya tam olarak açıklık getirilememiştir. Nekroz alanını kuşatan makrofaj ve lenfositlerin de sitokinlerin başlıca kaynağı olduğu kaydedilmiştir (Pepin ve ark., 1997).

Ayrıca koyunların deneySEL ya da doğal kazeöz lenfadenitis enfeksiyonlarında, akciğerlerdeki pyogranülomlarda lokal olarak sentezlenmeye başlayan TNF'nin

dolaşıma karışarak “Thin Ewe Syndrom” olarak bilinen zayıflamanın oluşumunda yardımcı olduğu bildirilmiştir (Ellis ve ark., 1995).

1.6. Bulgular

1.6.1. Klinik Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresinin birkaç hafta ile 2-4 ay sürdüğü bildirilmiştir. Morbiditenin ise 32. aya kadar arttığı, daha sonra düşmeye başladığı kaydedilmiştir (Lloyd, 1994; Zaitoun ve Bayoumi, 1994).

Klinik olarak enfeksiyonun eksternal formunda, özellikle mandibular, parotid, retrofaringiyal, preskapular (cervical superficial), prefemoral (subiliac), popliteal ve supramammar/süperfisyal inguinal lenf yumrularında apselerin şekillendiği (Maddy, 1953; Lloyd, 1994; Zaitoun ve Bayoumi, 1994; Mubarak ve ark., 1999); bu apselerin zamanla fistülleşerek içerisinden sarı-yeşilimsi renkte, yapışkan, koyu kıvamda ve kokusuz bir irinin aktığı bildirilmiştir (Maddy, 1953; Valli, 1993; Lloyd, 1994). Viseral formda ise iç organlarda ve ilgili lenf yumrularında şekillenen benzeri apselerin hayvanlarda aşırı derecede zayıflamaya (Thin Ewe Syndrome) neden olduğu ifade edilmiştir (Renshaw ve ark., 1979).

Schreuder ve ark. (1994), klinik gözlemleri sonucu lezyonların başlıca baş ve meme bölgesindeki lenf yumrularına, özellikle de parotid, mandibular ve supramammar lenf yumrularına yerleştiğini bildirmişlerdir. Bunun yanında klinik olarak enfeksiyonu tanımlayan tipik bulgulara her zaman rastlanılamayacağı veya enfeksiyonun şiddetine ve yerleştiği organlara göre farklı bulguların ortaya çıkabileceğine de dikkat çekilmiştir. Örneğin akciğer lezyonlarında bronkopnömoniye bağlı şiddetli bir öksürük ve solunum güçlüğüne şekillenebileceği, büyük apselerin oluştuğu durumlarda ise nadiren ölümlerin görülebileceği saptanmıştır (Batey, 1986a; Kuria ve Holstad, 1989; Alanso ve ark., 1992; Lloyd, 1994). Apselerin meme bezi ve skrotal fasiyada da bulunabildiği, memede meydana gelen apselerin patladıktan sonra apse içeriğinin meme kanalına dökülerek kuzu ve oğlaklar ile insanlara da enfeksiyonun bulaştırıldığı bildirilmiştir (Lloyd, 1994).

Alonso ve ark. (1992), bir grup dişi koyuna çiftleşmeden 7 gün önce, gebeliğin embriyonik ve fetal dönemlerinde subkutan olarak 2.10^6 dozunda etken vererek, reproduktif sistemde bozukluk şekillenip şekillenmediğini incelemişlerdir. Gebelikten önce etken verilen koyunlarda enfeksiyonun şekillenmediği; embriyonik dönemde enfekte edilenlerde ise şiddetli bir enfeksiyonla birlikte bazılarında abortusun da şekillenebileceğini belirtmişlerdir. Böyle amelere ait yavruların enfekte olarak doğduğu ve yeteri düzeyde sağlıklı bir gelişim gösteremediklerini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, fetal dönemde enfekte edilen koyunların hastalığı kronik olarak taşıdıklarını, ancak reproduktif bozukluklar göstermediklerini saptamışlardır.

1.6.2. Patolojik Bulgular

1.6.2.1. Makroskopik Bulgular

Gerek nekropsi, gerekse kesim sırası incelemelerde enfeksiyonun tipik bulgusu olan apselere yüzeysel lenf yumrularında, göğüs boşluğu organları ile bunlara ait lenf yumrularında ve bazı karın boşluğu organlarında rastlanılmaktadır (Stoops ve ark., 1984; Leamaster ve ark., 1987; Lloyd, 1994; Zaitoun ve Bayoumi, 1994). Yeni şekillenmiş apselerde, merkezde genellikle akışkan-yarı akışkan, parlak yeşilden açık yeşile kadar değişen renklerde, eski apselerde ise daha koyu, kuru ve sert kıvamda, kremden sarıya kadar değişen renklerde içeriğe rastlandığı, apse içeriği koyulaştıkça değişik derecelerde konsantrik lamellerin de şekillendiği kaydedilmiştir (Maddy, 1953; Stoops ve ark., 1984; Lloyd, 1994). Bu içeriklerin daima fibröz doku kapsülü ile çevrelendiği bildirilmiştir (Stoops ve ark., 1984; Lloyd, 1994).

Yapılan birçok çalışmada, apselerin genellikle mandibular, preskapular, retrofaringiyal, prefemoral (Valli, 1993; Lloyd, 1994), bazı olgularda ise parotid ve inguinal yüzeysel lenf yumrularında görüldüğü bildirilmiştir (Zaki, 1976; Lloyd, 1994). İç organlardaki lezyonların en fazla akciğerlerle, mediastinal ve bronşiyal lenf yumrularında şekillendiği (Stoops ve ark., 1984; Lloyd, 1994), kalpte ise çok az olguda apseye rastlandığı kaydedilmiştir (Jones ve ark., 1997). Benzeri apseler karın boşluğu organlarından en çok karaciğer, ardından böbrek ve dalakta saptanmıştır (Brogden ve ark., 1984; Stoops ve ark., 1984; Valli, 1993). Kazeöz lenfadenitiste,

göğüs boşluğu ile yüzeysel lenf yumrularındaki apse oranının birbirine yakın olduğu, karın boşluğu organlarında ise daha az sayıda apsenin şekillendiği kaydedilmiştir (Stoops ve ark., 1984).

1.6.2.2. Mikroskobik Bulgular

Apselerin büyük nekrotik bir merkez ve fibröz dokudan yapılmış kapsül olmak üzere başlıca iki kısımdan oluştuğu bildirilmiştir (Stoops ve ark., 1984; Walker ve ark., 1991). Apselerinin nötrofil lökositlerle (Pepin ve ark., 1991; Valli, 1993; Kahraman ve ark., 1998; Mubarak ve ark., 1999) şekillenmeye başladığı ve bu merkezlerde dejenere nötrofil lökositler ile değişik derecede kalsifikasyona (Stoops ve ark., 1984) ya da içinde kromatin materyalinin bazofilik kalıntıları ve etkenin bulunduğu homojen pembe renkte boyanan geniş kazeöz nekroza rastlandığı kaydedilmiştir (Zaitoun ve Bayoumi, 1994). Bu merkezlerin epitelioid hücrelerle (Jones ve ark., 1997) ya da nötrofil lökositlerle (Pepin ve ark., 1991; Valli, 1993; Kahraman ve ark., 1998; Mubarak ve ark., 1999) şekillenmeye başladığı belirtilmiştir. Söz konusu bu merkezler, sırasıyla makrofaj katı, lenfositlerden zengin (makrofaj ve plazma hücrelerinin de bulunduğu) mononükleer hücre katı ile en dıştan da fibroblastlar ve kollagen ipliklerden zengin fibröz bir kapsül tarafından çevrelenmektedir (Stoops ve ark., 1984; Ellis, 1988; Pepin ve ark., 1991; Walker ve ark., 1991; Zaitoun ve Bayoumi 1994).

Pepin ve ark. (1991), 80-100 günlük kuzuların sağ alt göz kapağına subkutan olarak etken vererek parotid lenf yumrusunu incelemişlerdir. Bakterinin inokulasyonunu takiben birinci günde sağ parotid lenf yumrusu kapsülünün kortikal bölgesi ile subkapsüler sinusunda, çoğunluğunu nötrofil lökositlerin oluşturduğu PMNL hücre infiltrasyonu ile fokal mikroapselere rastlanmıştır. Üçüncü günde ise yaygın PMNL azalırken mikroapselerin genişleyerek, birbirleriyle kaynaştığı ve ortasında nekrozun şekillenmeye başladığı görülmüştür. Yine bu dönemde özellikle sinuslarda makrofajların toplandığı ve germinal merkezlerde de blast hücrelerin görülmeye başladığı tespit edilmiştir. Altıncı günde lezyonlar daha da genişlemiş, mononükleer hücrelerin infiltrasyonu, mikroapseler tipik olgun apselere (pyogranülom) dönüşmeye başlamıştır. Bu apselerde, merkezdeki nekroz alanının,

epitelioid hücrelerden oluşan ince bir tabaka ile çevrili olduğu ve apselerde bu gelişim şekillenirken, PMNL'nin ortamdan kaybolduğu ve foliküllerdeki lenfoid hiperplazinin azaldığı tespit edilmiştir. Onuncu günde, olgun apse odağında nekroz alanının epitelioid hücre ve makrofajlardan oluşan bir iç tabaka ile çoğunluğunu lenfositlerin ve az sayıda fibröz bağdoku hücrelerinin oluşturduğu dış tabakayla sarıldığı görülmüştür. Medullada da diffuz olarak az sayıda eosinofil ve plazma hücresinin görüldüğü bildirilmiştir.

Kahraman ve ark. (1998) tarafından kobaylarda yapılan başka bir çalışmada ise, enfeksiyonun 5. ve 9. günlerinde apse odağının merkezini oluşturan hücrelerin çoğunluğunu nötrofil lökositlerin oluşturduğu ve apse odağının ince bir fibröz doku ile çevrildiği belirtilmiştir. İnokulasyonu takip eden 14. ve 22. günlerde ise apse bölgesinde lenfosit, monosit, plazma hücresi ve epitelioid hücrelerin artış gösterdiği, apse odağını çevreleyen fibröz bağ dokunun bu dönemde iyice kalınlaştığı ve yangı hücrelerinin zaman zaman bu bölgelere infiltre olduğu da kaydedilmiştir.

1.6.3. İmmunoperoksidaz Bulgular

Yapılan literatür taramalarında, parafin kesitlerde immunoperoksidaz boyamalarla antijenin varlığını belgeleyen bilgilere rastlanamadı. Ancak bu yöntemin, dondurma mikrotomunda hazırlanan doku kesitlerinde apse yapısında dominant hücre tiplerinin belirlenmesi amacıyla kullanıldığı bildirilmiştir. Bu yöntemde, monoklonal antikorlarla makrofajlar, lenfositler (T ve B), nötrofil lökositler ve MHC-II ile boyanarak apse çevresindeki hücre morfolojisinin incelendiği ifade edilmiştir (Ellis, 1988; Pepin ve ark., 1992; Pepin ve ark., 1993).

1.6.4. Elektron Mikroskopik Bulgular

Bakterinin genellikle çomak ya da kokoid bir morfolojide olduğu, kesit yüzünün ise oval veya yuvarlak görüldüğü bildirilmiştir. Her bakteri hücresinin sitoplazmasında elektron yoğun nükleer materyalin bulunduğu ve sitoplazma ile hücre duvarı arasında açık renkli bir tabakanın yer aldığı ifade edilmiştir. Hücre duvarının dışında, elektron yoğun bir tabaka halinde görülen lipid tabakanın değişik kalınlıkta olabildiği

kaydedilmiştir. Deneysel enfeksiyonlarda bakteri makrofaj ya da PMNL içine alındığında, ilk saatlerde etkenin etrafında geniş, açık renkli, parlak vakuol yapısı görüldüğü, bu yapının ise fagozom ya da fagolizozom olduğu belirtilmiştir (Hard, 1969; Hard, 1972; Tashjian ve Campbell, 1983).

1.7. Tanı

Koyunlarda kazeöz lenfadenitisin tanısı klinik bulgular, patolojik ve mikrobiyolojik incelemelerle yapılmaktadır. Bu hastalıkta, klinik olarak zayıflama, yüzeysel lenf yumrularında apseleşmenin görülmesi; nekropside soğan kesit yüzüne benzer yapıda tipik lamelli apselerin saptanması önemli olmakla birlikte tanı için yeterli değildir. Bu nedenle hastalığın tanısı mikrobiyolojik ve serolojik incelemelerle mümkündür. Bu incelemelerde direkt ve indirekt tanı yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Direkt tanı için lezyonlu doku ve organlardan etkenin izolasyonu ve hayvan deneyleri, indirekt tanı için ise aglutinasyon, komplement fiksasyon, anti hemolizin inhibisyon, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ve immunoblot testler gibi bazı yöntemler uygulanmaktadır (Keskintepe, 1976; Kuria ve Holstad, 1986; Sutherland ve ark., 1992; Schreuder ve ark., 1994). Hastalıkta çeşitli deri testlerinin tanıya yardımcı olduğunun bildirilmesine rağmen (Kuyucuoğlu, 1995), uygulanmaya konulmuş bir allerjenin mevcut olmadığı bildirilmektedir (Brown ve Olander, 1987, Eggleton ve ark., 1991; Arda ve ark., 1997). Histopatolojik incelemelerle de apsenin yapısı ve bakterinin boyanması tanıya yardımcı olmaktadır (Pepin ve ark., 1991; Mubarak ve ark., 1999).

Türkiye’de kazeöz lenfadenitisin varlığı ilk defa 1951 yılında bildirilmiş (Argun, 1951) ve bugüne kadar yapılan mikrobiyolojik (Saatçioğlu, 1957; Aktaş, 1966; Böğrün ve Berber, 1973; Keskintepe, 1976; Erganiş ve ark., 1990; İzgür ve ark., 1999) ve serolojik (Aydın, 1977; Erganiş ve ark., 1990; Muz ve ark., 1995) incelemelerle de hastalığa hala sıklıkla rastlandığı görülmüştür.

İncelenen literatürlerde doğal enfeksiyonlarda hastalığın patolojik-anatomik yapısı üzerinde ayrıntılı bir çalışmaya rastlanamamıştır (Ellis, 1988; Pepin ve ark., 1991; Muz ve ark., 1995; Kahraman ve ark., 1998; Sayın, 1998). Bu konuda yapılacak her çalışmanın hastalığın tanısı ve sağaltımında yeni bilgilerin elde edilmesine

yardımcı olacağı düşünülerek, çalışmada hastalığın ayrıntılı patomorfolojik yapısının ve immunperoksidaz yöntemiyle de antijenin lokalizasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Örneklerin Toplanması

Çalışmanın materyalini TİGEM Ceylanpınar Tarım İşletmesi mezbahasında kesilen ve makroskopik incelemelerinde kazeöz lenfadenitis lezyonları gösteren İvesi ırkı, değişik yaşlarda, farklı cinsiyetlerdeki 115 koyundan alınan mandibular, preskapular, prefemoral, retrofaringiyal, parotid, mediastinal, bronşiyal, sternal (lenfonodi sternaes kranialis) lenf yumruları ile akciğer, karaciğer, deri ve kas dokusundaki tüm lezyonlu bölgelerden alınan örnekler oluşturdu.

Eksternal ve viseral formdaki tüm apselerin sayı ve büyüklükleri Ellis ve ark. (1990)'nın yaptıkları sınıflandırmaya göre değerlendirildi.

2.2. Histopatolojik İnceleme İçin Doku Kesitlerinin Hazırlanması

Çalışmadaki 115 hayvandan makroskopik olarak saptanan toplam 340 apsenin 239'undan örnek alındı. Alınan örnekler % 10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi ve parafinde bloklandı. Her bloktan 4-6 µm kalınlığında, genellikle 6 kesit hazırlanıp bunların 4'ü histopatolojik, 2'si immunoperoksidaz boyama için kullanıldı. Histopatolojik inceleme için alınan kesitlerin tamamı Hematoxyline-Eosin (HE), gerekli görülenlerin bazıları bakteri için Brown-Brenn Gram, MacCallum-Goodpasture Gram, May-Grünwald Giemsa, Ziehl-Neelsen; mantar için McManus' (PAS); kollagen iplikler için van Gieson, Triple (Crossmon tarafından modifiye edilen, Mallory'nin üçlü boyama tekniği); elastin iplikler için Pinkus' Acid Orcein-Giemsa; kireç için von Kossa ve plazma hücresi için methyl-green pyronin boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi (Luna, 1968; Denk ve ark., 1989). Ayrıca 15 adet apse içeriği ve kapsülünden smear, 5 adet kan örneğinden froti yapılarak Gram boyama yöntemi ile boyandı (Arda, 2000).

2.3. Doku Kesitlerinde Kapsül Hücre Katı Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Bu amaçla, 119 adet lenf yumrusu apsesine ait hematoksilen-eosin boyalı kesitlerde apse kapsül katlarının (iç mononükleer hücre-makrofaj, dış mononükleer hücre ve fibröz doku) mikrometrik ölçümleri yapıldı (Walker ve ark., 1991). Verilerin değerlendirilmesinde gruplar (yumuşak içerikli-gelişmekte olan ve lamelli-olgun apseler) arasında farklılığı belirlemek için Mann-Whitney U testi (Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu, 1997) uygulandı.

2.4. İmmunohistokimyasal İnceleme

2.4.1. Hiperimmün Serumun Elde Edilmesi

İmmünizasyonda kullanılan antijenin hazırlanmasındaki *C. pseudotuberculosis* suşu, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından, Ceylanpınar Tarım İşletmesi'ndeki hayvanlardan alınan apse örneklerinden izole edilen suşlar arasından seçildi. Antijen hazırlanması Aydın (1977)'nin metoduna göre yapıldı. Bu amaçla, biyokimyasal özellikleri ile *C. pseudotuberculosis* olduğu tespit edilen suş, 36 saat Brain Heart Infusion brotta (BHI, Sigma) üretildi. Üreyen kültürden 5 ml alınarak, BHI agar (Sigma) içeren Roux şişelerinde 48 saat üretilip, 10 ml fizyolojik tuzlu su (FTS pH 7.2) ile toplandı. Bakteri süspansiyonu, 5500-6000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilerek, 3 kez steril FTS ile yıkanıp tortu, Mc Farland tüp No:6'ya (1.8×10^5 bak./ml) ayarlandı. Süspansiyona % 0.5 formol ilave edilip, 37°C'de 1 gece bekletildi. Sterilite kontrolü yapıldıktan sonra, kullanılmaya kadar +4 °C' de saklandı.

Hayvanların immunizasyonu ise Aydın (1977), Yafez ve Liess (1972), Batey (1986c) ve bunların modifiye yöntemleri ile yapıldı (Çizelge 1). İmmünizasyon çalışmalarında toplam 24 adet Yeni Zelanda ırkı tavşan ve 2 adet kobay kullanıldı. Bu hayvanlar gruplara ayrılarak, çeşitli yollarla (damar içi, kas içi, deri altı, periton içi), değişik oranda ve zamanlarda, antijen (attenué ve canlı) ile *C. pseudotuberculosis* bakterin+toksoid yapıdaki aşısı (Case-Bac) verildi. Bir gece aç bırakılan hayvanlardan kan alınıp, serumları çıkarılarak, kullanılmaya kadar -20°C'de muhafaza edildi. Bu serumlarda antikor titre tayini yapılamadı.

Çizelge 1. Hiperimmün serum eldesi.

Gruplar ve kullanılan tavşan ve kobay sayıları	Günler																			
	1	4	7	8	10	12	15	16	17	21	28	29	25	26	28	29	32		33	35
1. Grup (2 adet tavşan)	0.2cc ¹	0.4cc ¹	-	0.6cc ¹	-	0.8cc ¹	-	1cc ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15 gün sonra kan alındı
	0.3cc ¹	0.5cc ¹	-	0.7cc ¹	-	0.9cc ¹	-	1cc ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. Grup (3 adet tavşan)	0.2cc ¹	0.4cc ¹	-	0.6cc ¹	-	0.8cc ¹	-	1cc ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. Grup (3 adet tavşan)	0.3cc ^{1,2}	0.3cc ¹	0.5cc ¹	-	0.5cc ¹	-	0.7cc ¹	-	0.7cc ¹	1cc ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4. Grup (4 adet tavşan)	1.5cc ^{1,2}	-	1.5cc ^{1,2}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 gün sonra kan alındı
5. Grup * (2 adet tavşan)	0.3cc ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50 gün sonra kan alındı
6. Grup * (2adet tavşan)	3cc ^{1,2}	-	3cc ^{1,2}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15 gün sonra kan alındı
7. Grup**(2 adet tavşan)	0.2cc ³	-	-	0.2cc ³	-	0.2cc ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 hafta içinde öldüler
	0.1cc ²	-	-	-	-	0.2cc ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8. Grup (3 adet tavşan)	0.2cc ³	0.4cc ³	-	0.6cc ¹	-	0.8cc ¹	-	1cc ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15 gün sonra kan alındı
	0.2cc ⁴	0.4cc ²	-	0.6cc ¹	-	0.8cc ¹	-	1cc ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.2cc ²	0.4cc ²	-	0.6cc ²	-	0.8cc ²	-	1cc ²	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9. Grup (1 adet tavşan)	6 cc ^{1,3}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	58-80. günlerde kan alındı
10. Grup (2 adet tavşan)	6 cc ^{1,3}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	58-80. günlerde kan alındı
11. Grup (2 adet kobay)	1cc ³	-	-	-	-	-	-	-	-	1cc ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15 gün sonra kan alındı

1 Damar içi, 2 Kas içi, 3 Deri altı, 4 Periton içi

A Adjuvanlı

* Case-Bac, C. pseudotuberculosis bacterin+toxoid aşısı (Colorado Serum Company, No. 188)

** Canlı etken

2.4.2 İmmunoperoksidaz Yöntem

Burada, Shandon'un antirabbit universal kiti (Cadenza Tags katalog:407300/Pittsburgh) ile immunoperoksidaz yöntemler içerisinde daha duyarlı olduğu (Bourne, 1983) bildirilen Avidin-Biotin Peroksidaz (ABC) yöntemiyle dokularda *C. pseudotuberculosis* antijenleri saptanmaya çalışıldı. Boyamada Shandon kitinin katalog prosedürü ile Mendez ve ark. (1998)'nin metodundan faydalanarak hazırladığımız modifiye metot kullanıldı. Rutin olarak 4-6 µm kalınlığında parafin bloklardan hazırlanan kesitler, adhezivli lamalar üzerine alındı. Kesitler etüvde (48°C) 10 dakika kurutulduktan sonra, ksilol (3x5 dakika) ve alkol serilerinden (100, 96, 80, 70 derecelik) geçirildi (5'er dakika). Phosphate buffer solution'u (PBS) ile yıkandı. Dokuda endojen peroksidaz aktivitesini bloklamak için, kesitler % 3' lük H₂O₂ 'de (oda sıcaklığında) 5 dakika bekletildikten sonra, PBS ile üç kez 5'er dakika yıkandı, normal keçi serumu ile nemli kamarada 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu işlemlerden sonra, nemli kamaraya alınan kesitlerin üzerine tavşan anti *C. pseudotuberculosis* hiperimmün serumundan 1'er damla damlatılıp 60 dakika inkübe edildi ve PBS içinde 5 dakika yıkandı. Yıkanan kesitler önce polivalant sekonder antikor sonra da Streptavidin-peroksidaz ile 30'ar dakika muamele edilip, her işlem sonunda 5'er dakika PBS içinde tutulduktan sonra kromojen solüsyonunda (konsantre sodium acetate buffer, 3-amino-9-etil karbazol (AEC), %3'lük H₂O₂) 15 dakika bekletildi. Mayer'in hematoksilen boyasıyla 1-2 dakika boyandı çeşme suyunda mavileşinceye kadar beklenip, üzerlerine sulu bir yapıştırıcı (Shandon'un, GelTol aqueous mounting medium katalog:484950) damlatılarak lamelle kapatıldı.

Her bloktan hazırlanan kontrol kesitleri de aynı işleme tabi tutuldu; ancak, serum yerine sadece PBS damlatıldı ve tüm kesitler ışık mikroskobunda değerlendirildi.

2.5. Elektron Mikroskopik İnceleme

Etkenin saptanması amacıyla Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından *C. pseudotuberculosis* izole edilmiş 10 adet apse kapsülü ve içeriğinden alınan 1mm³ büyüklüğündeki doku örnekleri kullanıldı. Bunlar önce kakodilat ile tamponlanmış % 5'lik glutaraldehit ve paraformaldehit karışımında 48 saat tespit edildi. Daha sonra 0.1 M kakodilat tamponu ile her on beş dakikada bir solüsyon değiştirilerek 3 saat süresince yıkandı. İkinci tespit işlemi % 1'lik osmik asit

ile 2 saat süreyle yapıldı. Kakodilat tamponu ile iki kez 10'ar dakika yıkandı. Sırasıyla 30, 50, 70 derecelik alkol serilerinden 15'er dakikalık sürelerle iki kez geçirilerek dehidre edilen dokular, buzdolabında 2 saat süreyle uranil asetat solüsyonunda bırakıldı. Daha sonra 90 derecelik ve absöü alkol ile propilen oksitte ikişer saat bekletildikten sonra, propilen oksit ve araldit karışımında bir gece buzdolabında tutuldu. Daha sonra hazırlanan araldit karışımında 2 saat oda ısısında bekletildi ve aralditte bloklandı. Bloklar 45°C ve 60°C'lik etüvlerde birer gün tutuldu. Araldit bloklardan alınan 1µm kalınlığındaki yarı ince kesitler toluidin blue ile boyandı (Karnovsky, 1965). Işık mikroskopta incelenen yarı ince kesitlerde istenen bölgeler işaretlenerek, bu bölgelerden bakır grid üzerine 300-700A° kalınlığında alınan ince kesitler kurşun sitrat (Venable ve Coggeshall, 1965) ile boyanarak, Carl Zeiss EM 9S-2 elektron mikroskobunda incelendi.

2.6. Mikrobiyolojik İnceleme

Toplam 44 hayvana ait apsedan izolasyon yapıldı. Bu amaçla apseli lenf yumruları ile organlar kısa sürede ve soğuk zincirde Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na ulaştırılarak değerlendirildi. (Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Protokol No: 234/2000).

3. BULGULAR

3.1. Patolojik Bulgular

3.1.1 Makroskobik Bulgular

Klinik incelemede kazeöz lenfadenitis tanısı konan 115 koyunun tümünde, kesimi takiben yapılan incelemede 72 (% 62.60) olguda hastalığın eksternal formu, 22 (%19.13) olguda viseral formu, 21 (% 18.26) olguda ise eksternal ve viseral formu birlikte görüldü. Abseler eksternal formda yüzeysel lenf yumruları (preskapular, mandibular, retrofaringiyal, parotid, prefemoral), deri altı ve kaslarda yerleşmişti. Viseral formda ise göğüs boşluğunda akciğerler ile mediastinal, bronşiyal ve sternal lenf yumrularında (lenfonodi sternales kranialis); karın boşluğunda karaciğer ve portal lenf yumrularında lokalize olmuşlardı. Bu dağılım Çizelge 2’de özetlendi.

3.1.1.1 Apse Yapısı

Eksternal ve viseral yerleşimli tüm abseler aynı yapıyı gösterdiğinden toplu olarak değerlendirildi. Her absenin bir içerik ve kapsülden oluştuğu görüldü (Şekil 2). Abseler içeriğin özelliğine göre yumuşak içerikli ve lamelli abseler olarak 2 grupta incelendi. Bu hayvanlarda toplam 340 apse saptandı. Aynı hayvanda her iki tip apseye de rastlandı.

Yumuşak içerikli abseler: Bu grup apse içeriği (340 absenin 156’sı) genellikle homojen yapıda ve değişik derecede akışkan kıvamda olup, kesilirken bıçak yüzeyine yapıştıyordu. Bu içerik kokusuz, akışkan olanlarda parlak, yarı akışkan olanlarda ise daha donuk yeşil veya yeşilimsi krem renkteydi. Yarı akışkan apse içeriğinin bazısında pıhtılaşmış peynir görünümünde yapılar ve bazı sahalarda da bıçakla kesilirken çıtırtı sesi veren ve kesit yüzünden de seçilebilen az miktarda beyaz renkli kum gibi kireç granülleri fark edildi. Bu içerik formol ile tespitite daha koyu bir görünüm alıyordu.

Apse içerikleri dıştan açık gri-beyaz renkte ve genellikle kırıkdaktan biraz daha yumuşak (az sayıda olguda sertçe) kıvamda bir kapsül ile sarılmıştı. Ölçülebilen olgularda kapsül kalınlığının 1-4 mm arasında değiştiği görüldü.

Lamelli apseler (belirgin veya hayali lamelli): Bu grup apse içeriği (340 apsenin 184'ü) değişik derecede cam macunu kıvamında ve kirli beyaz-krem renkte idi. Birkaç olguda bu apse içeriklerinde de açık yeşilimsi renk seçildi.

Belirgin lamelli apselerde, bu içerik soğan kesit yüzeyine benzer şekilde değişik derecede lamellar yapıda görüldü (Şekil 2, 3, 4, 5). Bu lameller, boz-beyaz renkli bantların birbirine paralel bir dizinde içeriği bölmesiyle oluşmuştu ve granüler yapıda kirecin biriktiği olgularda daha belirgin bir görünüm kazanmıştı. Lamelleşme bazen bütün içeriği kaplarken bazen de merkezde 2-3 sıralı odak şeklinde ya da apse içeriğinin en dış kısmında 1-2 sıra halinde şekillenmişti (Şekil 6a, b). Apsenin büyüklüğü ile içeriğin bu yapısı arasında bir bağlantı kurulamadı. Bazı büyük apselerde lamelleşme belirgin değilken, küçük olanların bir kısmında tam olarak şekillenmişti (Şekil 3, 7). Biriken kireç miktarıyla orantılı olarak apse içeriğinin sertleştiği görüldü. Bu apselerde lamelleşmenin tüm yüzeyi kapladığı içerikler diğerlerine göre daha sertti ve kesilirken lamel yapısı bozulmuyordu. Tamponlu formalinde tespit edilmemiş taze apselerde lamellar yapı daha belirgindi (Şekil 4, 5).

Hayali lamelli apse içeriğine az sayıda olguda rastlandı. Bu lameller tüm apse içeriğinde yerleşebilen, formol tespitinden sonra daha da belirginleşen birbirine paralel 2-3 sıra şeklindeydi.

Bu gruptaki tüm apse içeriklerini çevreleyen kapsül morfolojik olarak yumuşak kıvamlı apse kapsüllerine benzer özellikte olup, genellikle biraz daha sertçe kıvamda idi. Bazı olgularda hem yumuşak hem de lamelli apselerde, iki veya daha fazla apse merkezini tek bir kapsülün çevirmesiyle oluşan konglomere apse de şekillenmişti.

3.1.1.2 Apselerin Dağılımı

A. Eksternal Form

Yüzeysel lenf yumruları: Toplam 81(%70.4) olguda hayvanda yüzeysel lenf yumrularında apseye rastlandı. Bu apselerin dağılımları, sayıları da dikkate alınarak Çizelge 3'de özetlendi. Apseler genellikle tek bir lenf yumrusunda (76 olgu), az olarak da birkaç lenf yumrusunda (5 olgu) ortak şekillenmişti. Tek bir lenf yumrusunda apseye 46 olgu ile en fazla mandibular lenf yumrusunda rastlandı. Bunu 19 olgu ile preskapular, 5 olgu ile parotid, 3'er olgu ile retrofaringiyal ve prefemoral lenf

yumruları izledi. Birden fazla lenf yumrusunu kapsayan müşterek apselere 2 hayvanda preskapular, mandibular, 1 hayvanda mandibular, retrofaringiyal, 1 hayvanda retrofaringiyal, parotid ve diğer 1 hayvanda da mandibular, retrofaringiyal ve parotid lenf yumrularında rastlandı. Tek ve müşterek olgular birlikte değerlendirildiğinde olguların %43.47'sinde (50 adet) mandibular lenf yumrularında, %18.26'sında preskapular (21 adet), %6.08'inde parotid (7 adet), %5.2'sinde retrofaringiyal (6 adet) ve %2.6'sında prefemoral lenf yumrularında (3 adet) apseye rastlanmıştır. Apseler 8 olguda bilateral, diğerlerinde sağ-sol ayrımı olmadan unilateral şekillenmişti. Bir lenf yumrusundaki apse sayısı 1-10 arasında değişiyordu ve tek bir lenf yumrusunda 0.5-1cm arasında değişen çaplarda en fazla 8-10 apseye (1'er olguda mandibular ve parotid lenf yumrusunda) rastlandı (Çizelge 3). Apselerin büyüklükleri arttıkça sayısında azalma saptandı. Kesit yüzünde 25 olguda (13 olguda mandibular, 7 olguda preskapular, 3 olguda retrofaringiyal, 2 olguda prefemoral) tek bir apsenin lenf yumrusunun tamamını ya da tamamına yakın bir kısmını kapladığı görüldü (Şekil 2).

Apseler, elipsoid veya yuvarlak şekildeydi. Elipsoidal olanların çapları 1-2.5 x 2-6 cm, yuvarlak olanların 0.5-7 cm arasında bulundu. Genellikle mandibular lenf yumrusu apseleri daha büyüktü (3.5-7 cm) ve çapı 7 cm olan en büyük apse 1 olguda mandibular lenf yumrusunda görüldü. Eksternal ve viseral formdaki tüm apse büyüklükleri Ellis ve ark. (1990)'nın yaptıkları sınıflandırmaya göre Çizelge 4'de özetlendi.

Apseli lenf yumruları apse büyüklüğüne paralel olarak büyümüşü. Bu lenf yumrularında kapsula gergin ve apse bölgesi dışarıya doğru taşındı. Palpasyonda bazı apselerin fluktuan, bir kısmının ise daha kıvamlı ve sert olduğu dikkati çekti. Bu apselerin dışa doğru taşkın olan bölgelerinin üzerini örten deride bazı olgularda kılların dökülmüş olduğu ve basınca bağlı olarak derinin incelendiği, bunlardan özellikle baş bölgesi lenf yumrularında (mandibular, parotid, retrofaringiyal) bulunanların 12 adedinin bir fistülle dışarıya açıldığı saptandı.

Deri altı: Deri altında 12 (%10.4) olguda apseye rastlandı (Çizelge 3). Bunlar 10 olguda yanak bölgesinde, 2 olguda symphysis mandibulanın hemen gerisinde spatium mandibulada yer almıştı. Yüzeyden çıkıntılı görülen yanak bölgesi apseleri, 0.5-1.2 cm çaplarında olup 8 olguda 1'er adet, 1 olguda 2 adet, 1 olguda da 4 adet idi (Şekil 8).

Symphysis mandibula bölgesindeki apseler 1-1.5 cm büyüklüğünde ve her 2 olguda da 1'er adetti. Bu bölgeleri örten deri ise daha ince görünümde idi.

Kas: Kas dokusunda 4 (%3.4) olguda apseye rastlandı (Çizelge 3). Bunlar 2 olguda interkostal kaslar üzerinde, 2 olguda da gastroknemius kası içinde yer almıştı. İnterkostal kaslar üzerinde 1 olguda 2-7 cm çaplarında yan yana 5 adet ve diğer 1 olguda da 3.5 cm çapında 1 adet apseye rastlandı. Bunlar üçüncü-altıncı interkostal kasların üzerine rastlayan bölgede yerleşmişti. Gastroknemius kasının derinlerinde ise bir olguda 2.8×4 cm ve diğerinde 4.5×7 cm boyutunda elipsoid şekilli apseye rastlandı.

B. Viseral Form

Göğüs Boşluğu (akciğer ve lenf yumruları): Akciğerlerde 26 (%22.6) olguda apseye rastlandı (Çizelge 3). Bu apselerin loblara göre dağılımı Çizelge 5'te özetlendi. Bunlardan 14 olguda göğüs boşluğu lenf yumrularında da apse görüldü. Akciğer apselerinin çapları 0.5-4 cm arasında değişiyordu ve genellikle yuvarlak şekilde olup, plöradan dışa doğru taşkın görünümdeydi. Akciğerlerdeki apse sayısı 1-7 arasında değişiyordu. Beş olguda ise akciğerlerin sol kranial ve sağ kaudal loblarında sayılamayacak kadar çok (multiple) ve küçük apse odağı görüldü (Şekil 9). Apselerle, akciğer paransimi arasında grimsi renkte ve daha basık görünümde 1-2 mm genişlikte ince bir bant şekillenmişti.

Mediastinal lenf yumrularında 21 (%18.26) olguda, bronşiyal lenf yumrularında ise 13 (%11.3) olguda apse saptandı (Çizelge 3). Bunlardan 8 olguda her iki lenf yumrusunda da apse şekillenmişti. Mediastinal lenf yumrularında fazla sayıda (1-7) ve elipsoidal şekilli (Şekil 10, 11, 12), bronşiyal lenf yumrularında ise genellikle daha büyük, tek ve yuvarlak şekilli apselere rastlandı. Bu apselerin en küçüğü 0.3, en büyüğü 12 cm çapındaydı. On iki cm olan apse, 1 olguda bronşiyal lenf yumrusunda görüldü. İki olguda bronşiyal, 3 olguda da mediastinal (apseli) lenf yumrularının akciğer dokusuna sıkıca yapışmış (adhezyon) olduğu gözlemlendi. Bunların dışında 2 olguda da sternal lenf yumrusunda aynı yapıda 1'er apse daha bulundu.

Karın Boşluğu (karaciğer ve portal lenf yumruları): Karaciğerlerde 6 (%5.2) olguda apseye rastlandı (Çizelge 3). Bunlardan 1 olguda yuvarlak şekilli, 2 cm çapında

tek bir apseye, 3 olguda 2-3 adet 1.5-2 cm çapında ve 2 olguda da çok sayıda 0.5-3 cm çaplarında diffuz yayılımda apselere rastlandı. Apseler subkapsüler ve/veya paransimde yerleşmişti (Şekil 13, 14). Bunlardan iki olguda hem karaciğerde hem de portal lenf yumrusunda apse görüldü. Bir olguda da akciğerde şekillenen apsenin diyafram ile yapışık olduğu ve karaciğerdeki apseye de bir bütünlük gösterdiği dikkati çekti (Şekil 15).

Portal lenf yumrularında 3 (%2.6) olguda yuvarlak şekilli, 1.5-2 cm çaplarında 1'er adet apseye rastlandı.

Çizelge 2. Apselerin yerleşim yerleri ve sayıları.

Eksternal Form		Eksternal ve Viseral Form Müsterek	Toplam (%)
Yüzeysel lenf yumruları (preskapular, mandibular, retrofaringiyal, parotid, prefemoral)	63*	18	81 (%70.4)
Deri altı	9*	3	12 (%10.4)
Kas	1		4 (%3.4)
Toplam	72 (%62.60)	21(%18.26)	-
Viseral Form			
Göğüs boşluğu (Akciğer ve/veya lenf yumruları)	20**	19	39 (33.9)
Karın boşluğu (Karaciğer ve/veya lenf yumruları)	5**	2	7 (6.08)
Toplam	22(%19.13)	21(%18.26)	-
Eksternal ve Viseral Form Müsterek	21(%18.26)	-	-

* Bir olgu müsterek, ** Üç olgu müsterek.

Çizelge 3. Apselerin doku ve organlara göre dağılımı ve sayıları.

	Eksternal Form					Viseral Form							
	Preskapular	Mandibular	Retrofarengeyal	Parotid	Prefemoral	Kas	Deri	Akciğer	Mediastinal L.	Bronşiyal L.	Sternal L.	Karaciğer	Portal L.
1													
2							+						
3*	+												
4	+												
5			+										
6	+						+						
7*													
8													
9													
10					+								
11*								+/+					
12	+												
13*	+												
14													
15								++++		++		++	
16													
17								++++					
18													
19													
20								++++					
21													
22								+++		++		+	
23*								+					
24													
25								+					
26								++++					
27													
28								+					
29								++++		++++			
30								+					
31								++		++++			
32								+++					
33*								+/++++		+			
34													
35								+		++++		+++	
36													
37								+		++			
38								+					
39								++					

Çizelge 3. Devam. Apselerin doku ve organlara göre dağılımı ve sayıları.

	Eksternal Form					Kas	Deri	Viseral Form						
	Yüzeysel lenf Yumruları	Mandibular	Retrofarıngeyal	Parotid	Prefemoral			Akciğer	Göğüs boşluğu Mediastinal L	Bronşiyal L	Sternal L.	Karın boşluğu Karaciğer Portal L		
79														
80								++						
81	+							++			+			
82		+												
83	++													
84								+++		+				
85		+						+++						
86		+++								+				
87	+													
88	+									+				
89								+++		+		+		
90		+												
91	+													
92*								+						
93		+						+++						
94	++	+++						+++						
95	+	+						+++						
96														
97		+						++		+		+		
98		+						++		+		+		
99								+++						
100		+												
101													+++	
102		+											+++	
103		+												
104			+++											
105				++++										
106		+		+										
107		+												
108				+										
109		++								+				
110								+		++++				
111*		++		+										
112		+								+++				
113								+						
114		++												
115		+												+

+ :1 apse, ++:2 apse, +++: 3 apse, ++++: 4 ve daha fazla sayıda apse * Bilateral apseler

Çizelge 4. *Denem.* Apselerin büyüklüklerine göre doku ve organlarda yerleşimi.

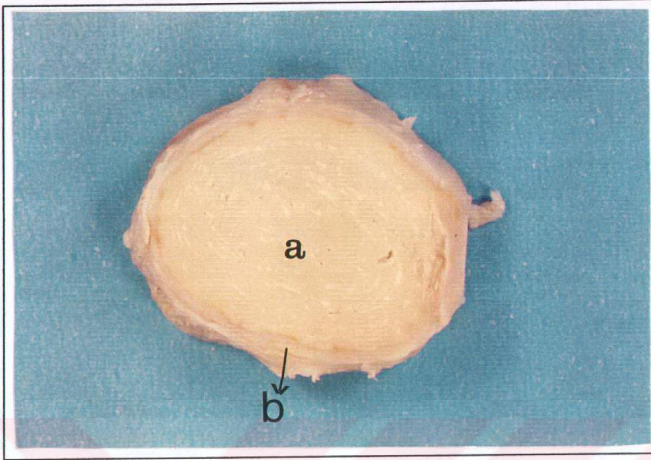
	Eksternal Form					Viseral Form								
	Yüzeyel lenf yumurtaları	Mandibular	Retrofarengeyal	Parotid	Prefemoral	Kas	Deri	Akciğer	Mediastinal L.	Bronşiyal L.	Sternal L.	Karın boşluğu	Karaciğer	Portal L.
79														
80														
81	c							a			b			
82														
83	b	b												
84								ab		b				
85		b						ab		b				
86		ab								b				
87	c													
88	b									b				
89								ab		b				
90														
91	b	b												
92*					c									
93		b						a						
94	ab	ab												
95	c	b						ab						
96								a						
97		b								b				
98		a						ab		a				
99								a		b				
100		b					b							
101													ab	
102		b											ab	
103		b												a
104			ab											
105				a										
106		b		b										
107		b												
108				a										
109		ab								a				
110							b							
111*		ca		a			a							
112		b								a				
113								a						
114		ab												
115		b						a						a

a < 2 cm , b 2-4 cm , c > 4 cm.

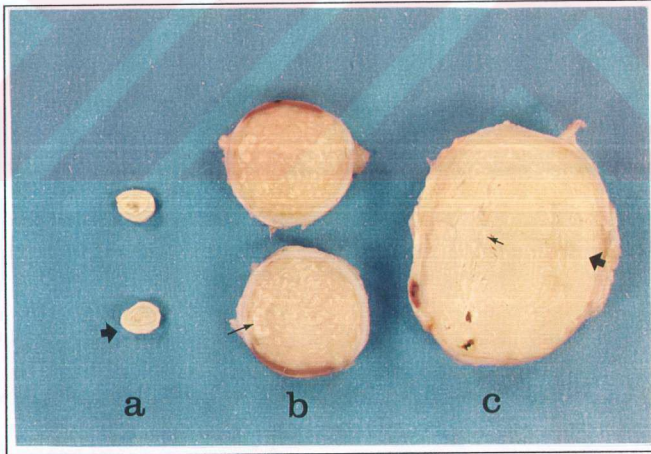
Çizelge 5. Apselerin akciğerlerdeki dağılım ve sayıları.

	Sağ kranial lob	Sağ kaudal lob	Sol kranial lob	Sol kaudal lob	Aksesör lob	Medial lob
1	-	++++	-	++++	-	-
2	-	+	-	-	-	-
3*	++++	-	-	-	-	-
4	-	-	-	+++	-	-
5*	-	+++	-	+++	+	-
6	-	++++	-	-	-	-
7	-	-	-	++	-	-
8	-	+	-	-	-	-
9	-	++	-	-	-	-
10*	-	++++	-	++++	-	-
11	-	++++	-	-	-	-
12	-	-	++++	-	-	-
13*	-	-	++++	-	+	-
14*	+++	++++	++	+++	++	+
15	-	-	-	++++	-	-
16	-	++++	-	-	-	-
17	++	-	-	-	-	-
18	-	++	-	-	-	-
19	+++	-	-	-	-	-
20	-	++	-	-	+	-
21	-	++++	-	-	-	-
22	-	+++	-	-	-	-
23	+	-	-	-	+++	-
24	++++	-	-	-	-	-
25	-	-	-	++	-	-
26	+	++	-	-	-	-

+:1 apse, ++:2 apse, +++: 3 apse, ++++: 4 ve daha fazla sayıda apse. * Multiple apse



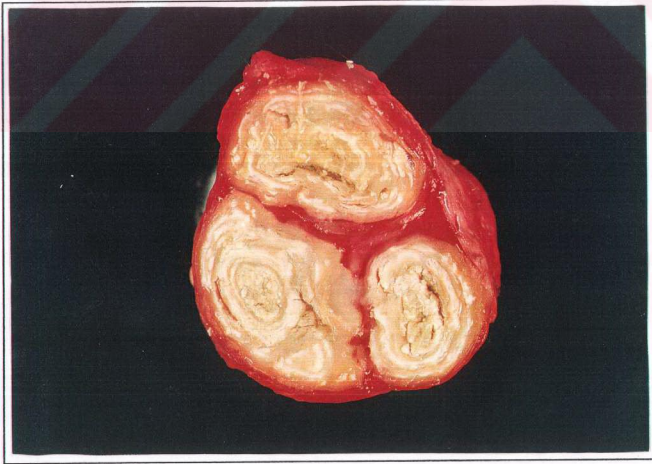
Şekil 2. Mandibular lenf yumrusu. Konsantrik lamelleşmiş apse içeriği (a) ve kapsülü (b).



Şekil 3. Mediastinal (a), bronşiyal (b) ve mandibular (c) lenf yumruları. Apsе içeriğinde düzenli (⇒) ve kesikli lamelleşme (→).



Şekil 4. Preskapular lenf yumrusu. Soğan kesit yüzüne benzer lamellar yapıli apseler.



Şekil 5. Preskapular lenf yumrusu. Kazeöz lenfadenitise özgü tipik lamellar yapıli apseler.



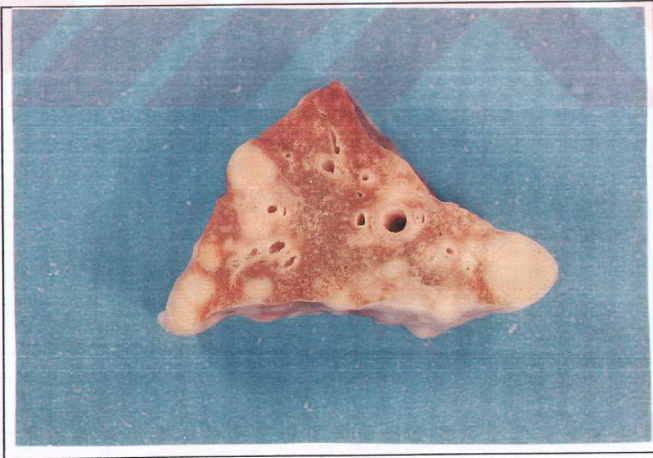
Şekil 6. Mandibular lenf yumrusu. Lamelleşmenin değişik dağılımda olduğu (a) ya da sadece çevrede (b) görüldüğü apse içerikleri.



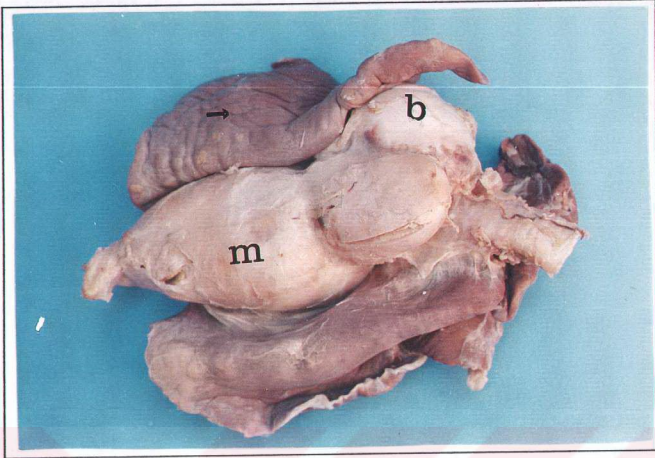
Şekil 7. Mediastinal lenf yumruları. Küçük, lamelli apseler.



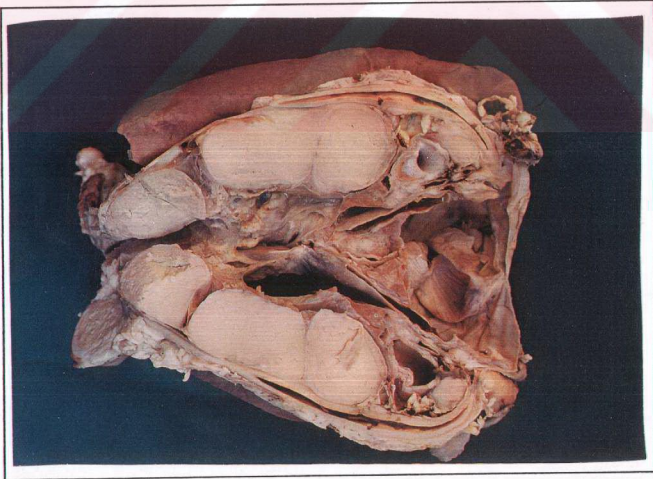
Şekil 8. Yüz bölgesinde deri altı apseleri (→).



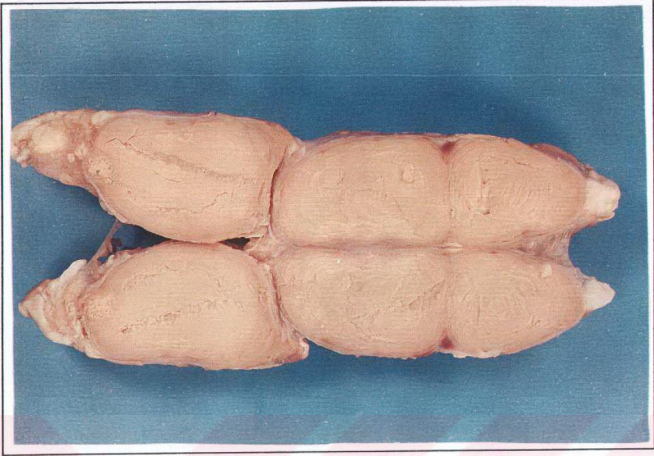
Şekil 9. Akciğer. Değişik gelişim aşamasında multiple apse odakları.



Şekil 10. Mediastinal (m) ve bronşiyal (b) lenf yumrularında apseler.



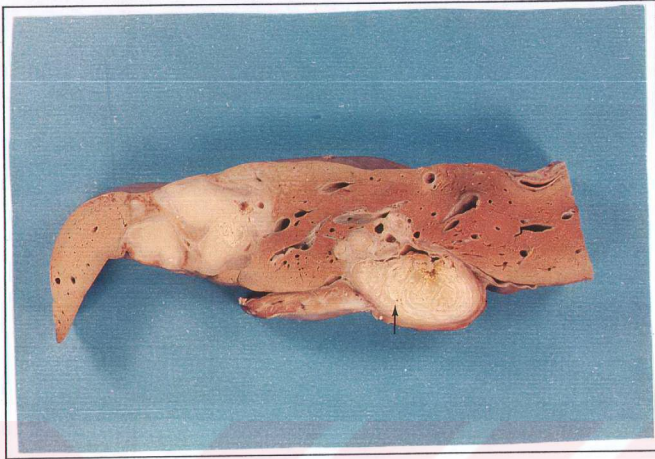
Şekil 11. Mediastinal lenf yumrularında apse oluşumları.



Şekil 12. Mediastinal lenf yumruları. Elipsoidal şekilli apseler.



Şekil 13. Karaciğer. Diyaframatik yüzde apse oluşumları (→).



Şekil 14. Karaciğer. Konsantrik lamelleşmiş konglomere apse (→).



Şekil 15. Karaciğer. Diyaframaya yapışık apsenin görünümü.

3.1.2. Mikroskopik Bulgular

3.1.2.1. Apsenin yapısı

Tüm doku ve organlardaki apseler mikroskopik olarak nötrofil lökositler veya değişik derecede nekroz ve/veya kireçlenmenin ve çoğunluğunda lamellerin bulunduğu bir merkez ile sırasıyla iç mononükleer (makrofajlar), dış mononükleer hücreler ile fibröz dokudan yapılmış kapsülden oluşmuştu (Şekil 16). Apseler mikroskopik olarak apse merkezlerinin ve kapsülün yapısına göre yumuşak içerikli-gelişmekte olan, lamelli-olgun ve yumuşak içerikli-olgun apseler olarak 3 grupta değerlendirildi. Mikroskopik olarak incelenen 239 apsenin 83'ü yumuşak içerikli-gelişmekte olan, 134'ü lamelli-olgun ve 22'si yumuşak içerikli-olgun apseler olarak değerlendirildi.

Yumuşak içerikli-gelişmekte olan apseler: Bu gruptaki apselerde, apse merkezi bazı olgularda yoğun nötrofil lökosit ve/veya kromatin kırıntıları nedeniyle koyu bazofilik renkte boyandı (Şekil 17). Bu tip apseler özellikle akciğer ve karaciğerde saptandı. Bazı apse merkezlerinde ise değişik derecede nekrozun şekillendiği görüldü. Nekrotik alanlar, içinde farklı derecede kromatinin bulunduğu homojen pembe renkte boyanma özelliğinde idi (Şekil 18). Bu grup apse merkezlerinde kromatin azaldıkça belirginleşen ufak, serpilmiş odaklar halinde kireçlenmeye rastlandı. Kireç birikimleri Hematoxylin-Eosin ile koyu mavi, von Kossa boyama ile siyaha boyanarak demonstre edildi (şekil 19). Bu son grup apselerde kirecin yanısıra, düzenli kat oluşturmayan, fokal, açık pembemsi renkli, etrafı düzensiz şekilli, erimiş görünümde alanlar da tespit edildi.

Bu kesitlerde Giemsa ile boyamada açık mavi renkte (şekil 20), Gram ile boyamada bazofilik (Gram pozitif) pleomorfik şekilli değişik yoğunlukta bakteri kümeleri bulundu. Bu etkenler, yoğun kromatin bulunan ilk grup apse merkezlerinde az sayıda ufak gruplar halinde, nekrozun şekillendiği apse merkezlerinde, özellikle erimiş alanlarda bir küme oluşturacak şekilde daha yoğun olarak görüldü (Şekil 21, 22).

Bu apselerde kapsül, merkezden dışa doğru makrofaj, mononükleer hücreler ve fibröz dokudan yapılmış 3 kattan oluşmuştu. Apsenin merkezinde koyu bazofilik boyandı olgularda, bu merkez dıştan ilk olarak granüler büyük çekirdekli, cozmofilik

geniş sitoplazmalı, bazılarının sitoplazmasında belirgin olarak vakuollerin de yer aldığı, genellikle düzenli 3-4 hücre sırası oluşturan makrofaj katı ile çevrilmişti (Şekil 23). Bu makrofajların etrafında çok sayıda makrofaj ve plazma hücresi ile daha az sayıda lenfositten oluşan mononükleer hücre katı gözlemlendi (Şekil 24). Plazma hücreleri methyl-green pyroninle kırmızıya boyanma özelliğiyle tanındı. Bazı olgularda mononükleer hücrelerin arasında van Gieson ve triple boyamasıyla daha belirgin olarak seçilen az miktarda bağ dokuya da rastlandı. Bu apseler en dıştan içinde az sayıda kollagen ipliklerin bulunduğu hücreden zengin ince bir bağ doku tabakası ile sarılmıştı (Şekil 16).

Akse içeriğinde nekrozun belirginleşip, kromatinin azaldığı olgularda, bu içerik pleomorfik şekilli, 1-3 sıralı ve birçok olguda düzensiz yerleşimde görülen makrofajlarla çevrelenmişti. Makrofaj katındaki bağ doku hücreleri ve ipliklerinin miktarı, yapısı ve dizimleri 3 farklı görünümdeydi. Bağ doku bazı olgularda nekroze apse içeriğine doğru da ince kollar veren dantel görünümünde düzensiz yerleşimde iken (Şekil 25, 26); bazılarında kollagen ipliklerden zengin, kalın ve değişik derecede hyalinizeydi. Makrofajlar bu hyalinize kollagen iplikler arasında sıkışarak kıvrıkdak benzeri bir görünüm almıştı (Şekil 27, 28). Bağ doku bazı olgularda da makrofaj katı ile mononükleer hücre katı arasında yerleşen ve bu hücre katları içine doğru da uzanan birbirine paralel dizilimde dar bir tabakadan oluşmuştu (Şekil 29). Makrofaj katı dıştan genellikle eşit oranda lenfosit, makrofaj ve plazma hücresinden oluşan, bazı olgularda ise plazma hücrelerinin (Şekil 30) veya lenfositlerin daha baskın olduğu bir mononükleer hücre katıyla sarılmıştı. Mononükleer hücre katı içinde yer yer bağ doku hücrelerine ve kollagen ipliklere de rastlandı. En dış kat ise eşit dağılımda kollagen iplikler ve bağ doku hücrelerinden oluşan, içinde damar yapılarının da oldukça belirgin olduğu kalın bir fibröz tabakadan şekillenmişti. Fibröz kattaki bu damarların birçoğunun çevresinde ve içinde plazma hücrelerinin çoğunluğunu oluşturduğu mononükleer hücreler bulunuyordu (Şekil 31).

Yumuşak içerikli-gelişmekte olan apselerde 1 olguda nekrozun hemen çevresinde, çekirdekleri nekrozun karşı yönünde yerleşim gösteren, pembe renkte geniş sitoplazmaya sahip, çok çekirdekli dev hücreleri görüldü. Bu hücrelere mononükleer hücreler arasında da dağılmış yerleşimli olarak rastlandı (Şekil 32).

Lamelli-olgun apseler (belirgin ve hayali lamelli): Mikroskopik incelemede bu grup apse merkezlerinde değişik derecede lamelleşme görüldü. Bu lameller bazı olgularda homojen eosinofilik yapıdaki nekroz alanı üzerine yerleşmiş ince, bazen de hyalinize ve kalın olan birbirine paralel yerleşimli kollagen iplik demetlerinden oluşmuştu. Kollagen iplikler van Gieson boyamayla kırmızı renge boyanarak demonstre edildi. Bazı apselerde bu bölgelerde değişik derecede kireç birikimleri de görüldü. Kireç bazı olgularda kollagen demetler üzerinde fokal odaklar halinde çoğunlukla düzgün bir hat üzerinde birikirken diğerlerinde kesiksiz lamelleşme şekillendiriyordu (Şekil 33). Aynı kireç birikimlerine kollagen ipliklerin belirgin olmadığı olgularda da rastlandı. Lamelleşmeyi sağlayan bu kollagen iplik demetleri ve/veya kireç birikimleri bazı apselerde merkezden dışa doğru tüm içeriği kaplarken (Şekil 33, 34), bazılarında nekrozun sadece en dış kısımlarında 1-2 sıra halinde şekillenmişti (Şekil 35). Lamellar yapı biriken kirecin miktarına göre belirginleşmekteydi. Lameller arasında başlangıçta içinde kromatin kırıntıları ve/veya nekrotik hücre hayallerinin bulunduğu eosinofilik yapıda nekroza rastlanırken, kirecin çok düzenli lamelleşme şekillendirdiği apselerde nekroz alanı homojen eosinofilik boyanma özelliğinde idi (Şekil 36, 37). Bu apselerde makrofaj kata komşu nekrotik alanda ve bazen bu bölgedeki kollagenlerin arasında az miktarda kromatine rastlandı (Şekil 33, 34). Kireç, yumuşak içerikli apselerde olduğu gibi von Kossa metoduyla siyaha boyanarak demonstre edildi.

Hayali lamellerin görüldüğü az sayıda apse içeriklerinde ise bu lamelleşme kromatinin yer aldığı bazofilik, sadece hücre hayallerinin seçilebildiği tamamen eosinofilik yapıdaki, birbirini takip eden katlardan oluşmuştu. Bu apselerin bir kısmında kireç odaklarına rastlanmazken, bazısında sadece merkezde fokal kireç birikimine rastlandı.

Yumuşak apse merkezlerinde olduğu gibi lamelli apse merkezlerinde de nekroz alanlarında erimiş görünümde, homojen eosinofilik boyanan alanlara rastlandı. Bu alanlar bazen dağınık yerleşim gösterirken, lamelleşmenin iyi olduğu bazı bölgelerde yan yana düzgün bir sıra oluşturmuştu (Şekil 35, 36).

Bu grup apse kesitlerinde de özellikle erimiş görünümlü bu nekroz alanlarında Giemsa ile boyamada açık mavi renkte, Gram ile boyamada bazofilik (Gram pozitif), pleomorfik şekilli değişik yoğunlukta bakteri kümeleri bulundu. Bu etkenler bazen

düzensiz yerleşim gösterirken, bazen de lameller yapı üzerinde yan yana düzenli sıra oluşturmuştu (Şekil 38, 39). Az sayıda etkene apse içeriğinde dağınık olarak da rastlandı. Bu kesitlerde birkaç olguda nekroz alanında Gram pozitif etkenler yanında tek tük Gram negatif etkende (mikst enfeksiyon) görüldü. Apselerin bir kısmında ise içerikte değişik yoğunlukta keskin sınırlı kolesterin kleftlerine benzer yapılarda seçildi (Şekil 40).

Bazı olgularda birbiriyle yer yer kaynaşmış birden fazla apse merkezi görüldü. Bu apse merkezleri genellikle dıştan tek bir kapsül ile sarılmıştı (konglomere apse) (Şekil 41).

Kollagenlerin belirgin olduğu apse merkezlerinde, kapsüldeki makrofajların çok az sayıda olup düzenli kat oluşturmadığı ve bu hücrelerin bu tabakada da yaygın olarak bulunan kollagen demetler arasında yer aldığı görüldü. Bazı apse çevrelerinde bu makrofajlar dendritik yapıda görüldü. Makrofaj kat dıştan çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu, aralarında kollajenden zengin stromanın da bulunduğu hücre yoğunluğu az mononükleer hücre katı ile çevrilmişti. En dışta ise kollagen ipliklerden zengin geniş fibröz bir doku ile sarılmıştı (Şekil 34). Bu kollagen iplikler bazı olgularda geniş, şişkin hyalinize bir görünümdeydi. Kirecin daha yoğun olarak biriktiği tam gelişmiş lamelli apselerde de genel olarak aynı kapsül yapısı görüldü. Bu kapsülde nekroz çevresinde dendritik tipte makrofajlar (Şekil 42) ile çoğunlukla hyalinize olmuş yer yer ağimsı bir manzara oluşturan az sayıda kollagen ipliklere rastlandı. Mononükleer hücre katında da çoğunlukla lenfositlerden oluşan az sayıdaki hücreler stroma üzerinde dağınık olarak yerleşmişti (Şekil 43).

Bu grupta 3 olguda nekrozun hemen çevresinde sitoplazması nekroza dönük, çekirdekleri ters yönde yerleşim gösteren, pembe renkte geniş sitoplazmaya sahip, çok çekirdekli yabancı cisim dev hücresi görünümünde dev hücre yapıları da görüldü.

Hayali lamelli apselerde kapsül içten dışa doğru pleomorfik şekilli, bazıları geniş sitoplazmalı genellikle 1-3 sıralı makrofaj katı, lenfositlerin yoğun olarak bulunduğu, az sayıda makrofaj ve tek tük plazma hücresinden oluşan mononükleer hücre katı, en dışta kollagen ipliklerin yoğun olarak bulunduğu kalın fibröz tabakadan oluşmuştu. Bazı apse kapsüllerinde makrofaj ve mononükleer hücre katları arasında kollajenlerden zengin fibröz bir kat da görüldü.

Yumuşak içerikli apselerde olduğu gibi bazı lamelli apselerde de en dışta yer alan fibröz katta, damar yapılarının oldukça belirgin olduğu ve bu damarların bazılarının çevresinde ve içinde plazma hücrelerinin çoğunluğunu oluşturduğu mononükleer hücrelerin bulunduğu gözlemlendi. Bu hücrelerin yoğunluğu ilk gruba göre daha azdı.

Yumuşak içerikli-olgun apseler: Az sayıda apsede kapsül yapısının lamelli apselere benzer olduğu görüldü. Apse merkezi yumuşak içerikli ve kromatinden zengin olmasına karşın kapsülü oluşturan makrofaj sayısının daha az, çoğunlukla dentritik görünümde veya hyalinize yapıda olduğu ve mononükleer hücre katında hücre yoğunluğunun çok az olup lenfositlerin daha baskın olduğu görüldü. En dışta yer alan fibröz kat ise ince olup daha çok kollagen ipliklerden oluşmuştu. Mononükleer hücre katında da kollagen iplikler belirgin olarak yer almıştı.

Çok az sayıda olguda ise, hem yumuşak içerikli-gelişmekte olan hem de lamelli-olgun apselerde makrofaj ve mononükleer hücre katlarının çok ince olduğu ya da seçilemediği ve nekroz alanının direkt olarak kollagen ipliklerden zengin ince fibröz bir kapsül ile sarı olduğu gözlemlendi.

3.1.2. 2. Doku ve Organlarda Apse Dışındaki Bulgular

A. Eksternal Form

Lenf yumruları: Lenf yumrularında apselerin dışında, sağlam kalan bölgelerdeki lenf follikülleri hiperplazikti. Bu folliküllerde ve medullar sinuslarda çok sayıda plazma hücresi görüldü. Bunlar methyl-green pyronin ile boyanarak tespit edildi (Şekil 44). Az sayıda olguda da medullada diffüz eosinofil infiltrasyonu gözlemlendi. Bazı olgularda ise özellikle damarlar çevresinde şişkin sitoplazmalı açık kahverengi görünümde makrofajlar dikkati çekti.

Deri altı: Dermis katında yer yer mononükleer hücre infiltrasyonları vardı.

Kas: Apse çevresindeki kas hücrelerinin sitoplazmaları, eosinofilik, şişkin ve sitoplazmaları granüler görünümde olup enine çizgileri kaybolmuştu. Bu hücreler arasında yer alan damar duvarları ödemle genişlemiş olup, endotel hücreleri şişkin ve

dejenereydi. Kas demetleri arasında bazen lenfositlerin bazen de plazma hücrelerinin çoğunlukta olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu vardı.

B. Viseral Form

Akciğerler: Akciğerlerde her 2 grup apse yapısına da rastlandı. Makroskobik olarak akciğer paranzimi ile apseler arasında grimsi bant şeklinde görülen alanın, atelektazik bölgeler olduğu tespit edildi. Bu bölgeleri kuşatan bazı alveol lumenlerinde ise ödem sıvısı, makrofaj ve lenfositlere rastlandı. Aynı kesitlerde bazı bronş lumenlerinde de dökülmüş epitel hücreleri ile kısmen sağlam, kısmen de nekroze nötrofil lökositler yer almıştı. Akciğerlerin bir kısmında bronş bezlerinde ve bronş ile bronşiyol epitellerinde hiperplaziye rastlandı. Bronş ve bronşiollerin etrafında diffuz yayılda içinde plazma hücrelerinin de yoğun olduğu, makrofaj ve lenfositlerden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu (Şekil 45) ve bu bölgelerde lenfoid folliküllerde hiperplazi, bronş ve bronşiyoller çevresi ile intersitisyel alanda fibrozis dikkati çekti. Damarların çevresinde de diffuz ya da nodüler yerleşimli mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü

Karaciğer: Birçok portal alanda, çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu fokal mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ doku artışına rastlandı.

3.1.2.3. Apse Kapsülünün İstatistiksel Değerlendirilmesi

Mikroskobik olarak incelenen 239 apsenin 119'unda (64 adet yumuşak içerikli-gelişmekte olan, 55 adet lamelli-olgun apse) apse kapsül katlarının genişliği sırası ile makrofaj katı için 55.47 ve 84.44, mononükleer hücreler için 258.47 ve 441.48, fibröz kat için 774.23 ve 590.28 olarak bulunmuştur (Çizelge 6). Yumuşak içerikli-gelişmekte olan ve lamelli-olgun apselerde makrofaj ve mononükleer hücre kat kalınlıkları arası fark istatistiksel olarak önemli ($p<0.01$ ve $p<0.001$), fibröz kat kalınlıkları arası fark ise önemsiz olarak belirlenmiştir.

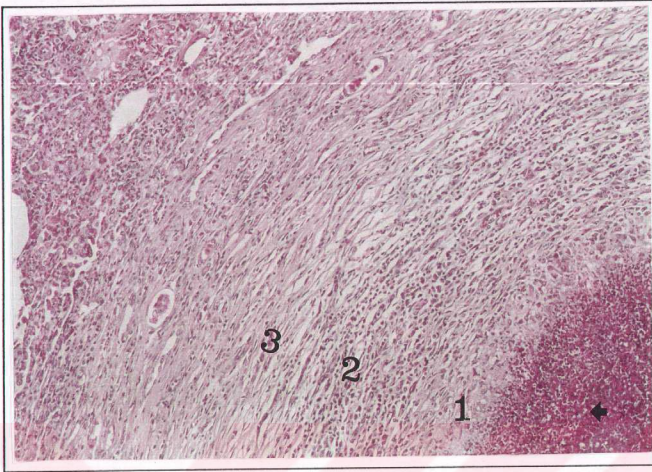
Çizelge 6. Yüzeysel lenf yumrularında apse kapsülünün mikrometrik ölçümü.

Özellik	Yumuşak içerikli-gelişmekte olan apseler $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Lamelli-olgun apseler $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Z
Makrofaj katı	55,4615±13,1918	84,4444± 9,7610	xxx
Mononükleer hücre katı	258,4615±15,6282	441, 4815±48,7966	xx
Fibröz kat	774,2308±71,0410	590,2778±55,0729	-

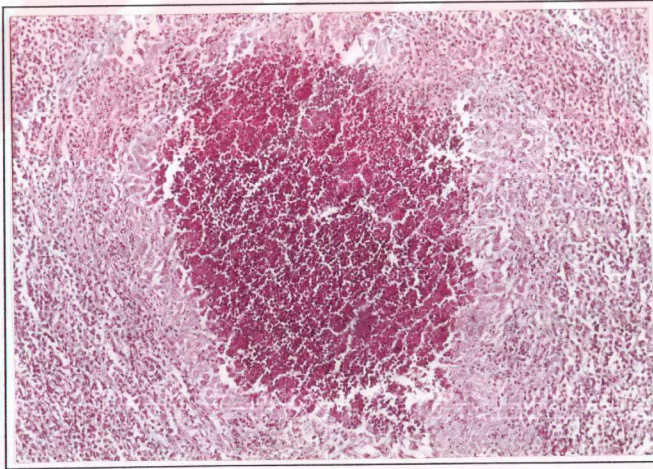
xx; p<0.01 xxx; p<0.001 - ; önemsiz

3.1.2.4. Smear ve Kan Frotisi

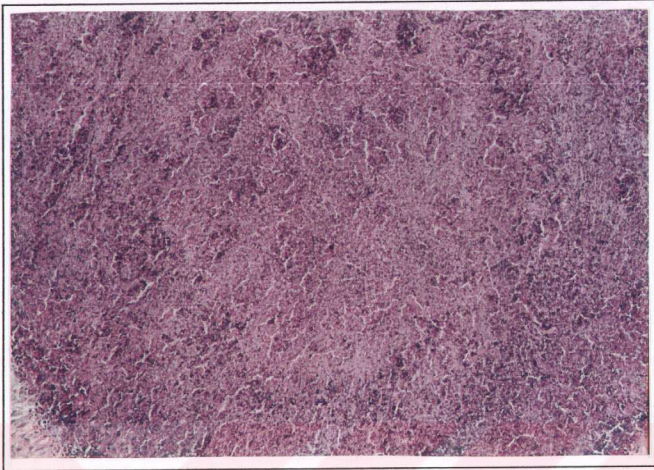
Apse içeriğinden ve kapsülünden yapılan smearlarla, kandan yapılan frotilerde Gram pozitif etkenlere rastlandı (Şekil 46)



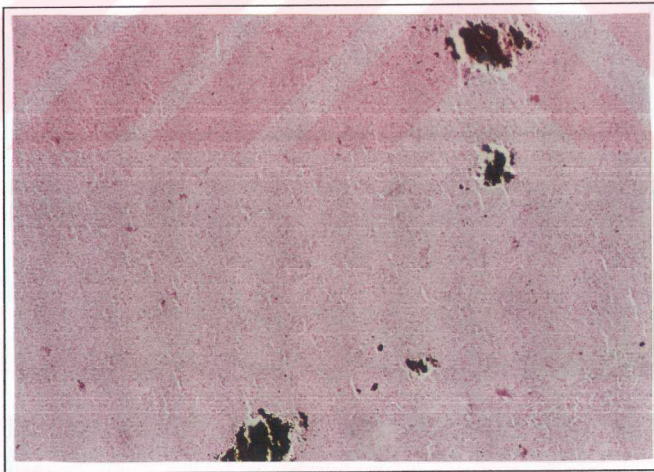
Şekil 16. Akciğer. Nötrofil lökosit ve kromatinden zengin apse merkezi (n) ve kapsülü oluşturan makrofaj (1), mononükleer hücreler (2) ve fibröz doku (3) katları. HE, X 130.



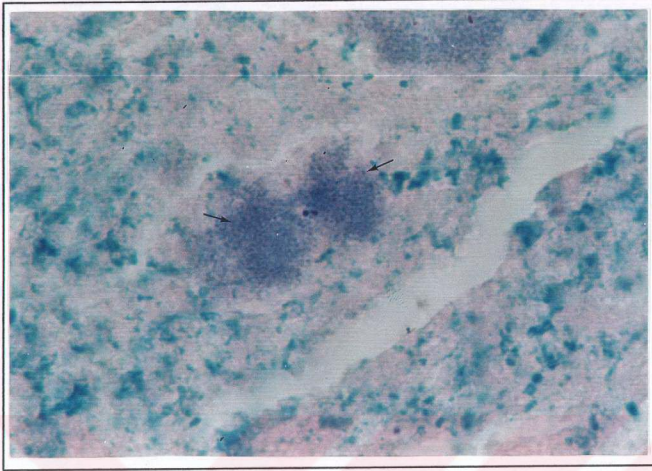
Şekil 17. Akciğer. Aps merkezi (n), makrofaj katı (1) ve mononükleer hücre katı (2). HE, X 130.



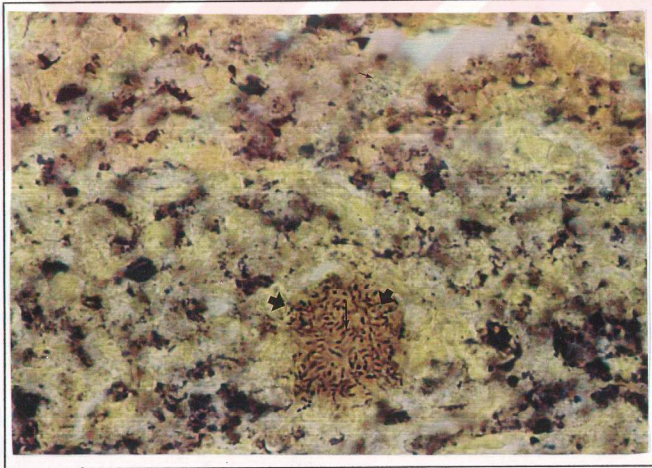
Şekil 18. Mediastinal lenf yumrusu. Nekroz alanı içerisinde serpilmiş tarzda kromatin materyali. HE, X 130.



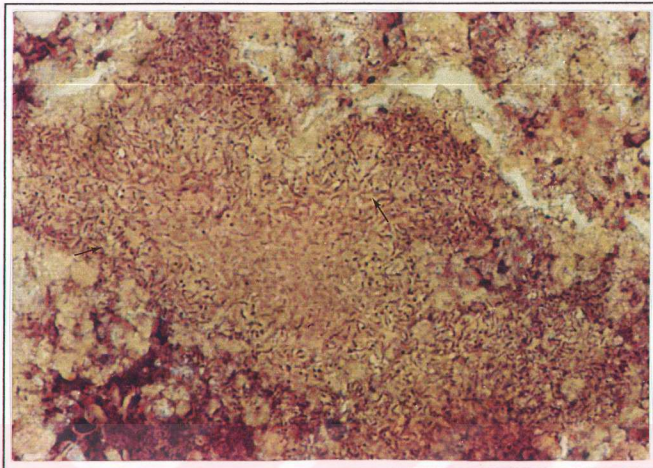
Şekil 19. Preskapular lenf yumrusu. Nekroz alanı içerisinde fokal kireçlenme. von Kossa, X 8130.



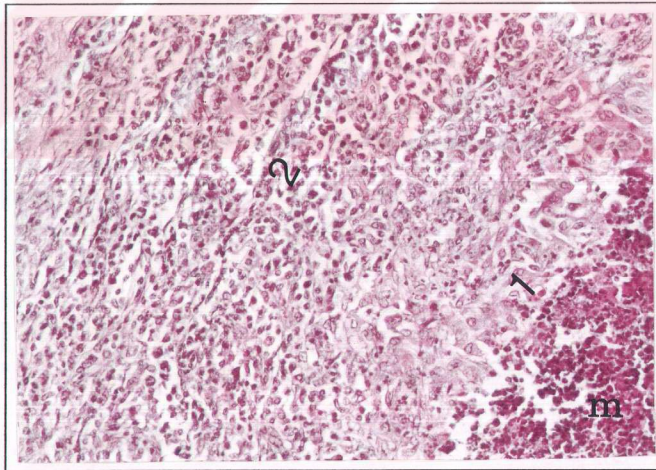
Şekil 20. Mediastinal lenf yumrusu. Bakteri kümeleri (→). May-Grünwald Giemsa, X 1300.



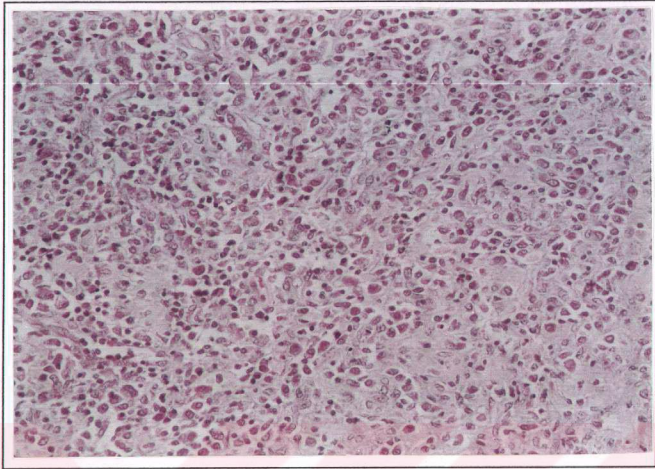
Şekil 21. Bronşiyal lenf yumrusu. Nekroz alanında kromatin parçaları arasında, Gram (+) etkenlerin oluşturduğu fekal odaklar (→). Brown-Brenn Gram, X 1300.



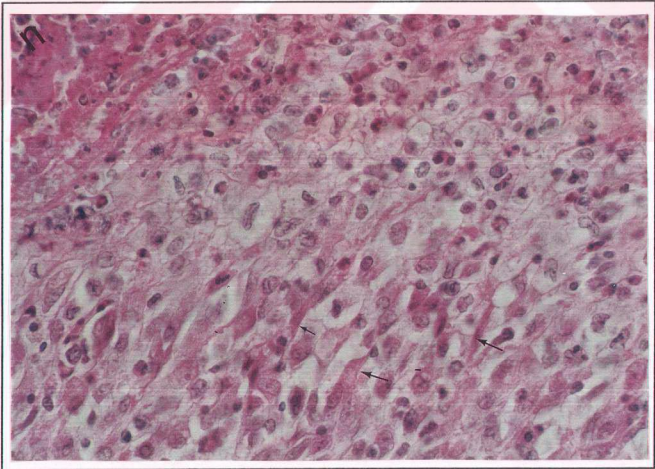
Şekil 22. Akciğer. Erimiş görünümlü odaklarda yoğun, pleomorfik çomakçıklar şeklinde Gram (+) etkenler (→). Brown-Brenn Gram, X 1300.



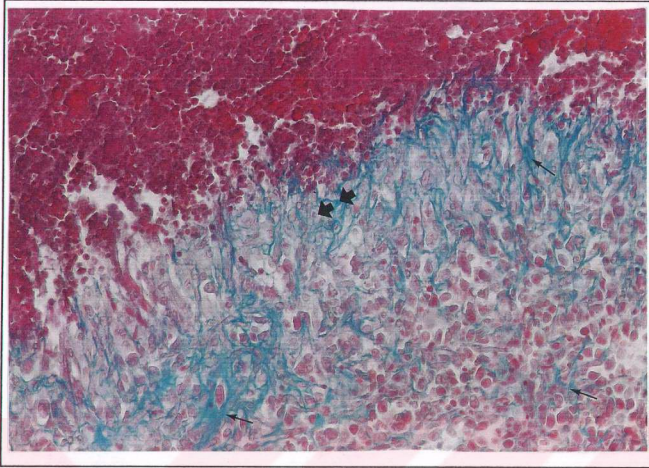
Şekil 23. Akciğer. Kromatinden zengin apse merkezi (n), kapsülde makrofaj (1) ve mononükleer hücre (2) katları. HE, X 260.



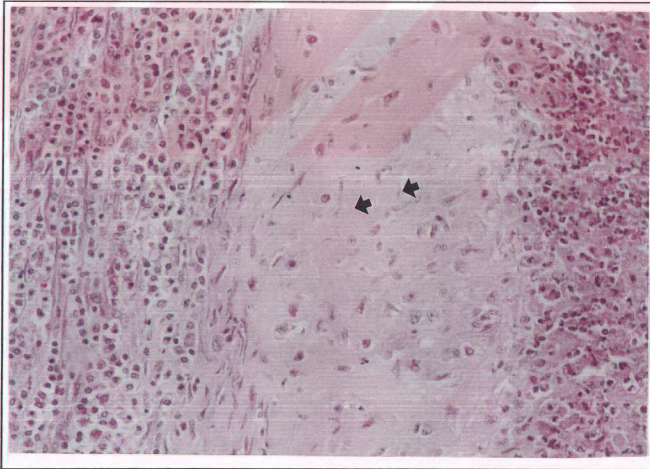
Şekil 24. Preskapular lenf yumrusu. Çok sayıda makrofaj ve plazma hücresi ile daha az sayıda lenfositten oluşan mononükleer hücre katı. HE, X 260.



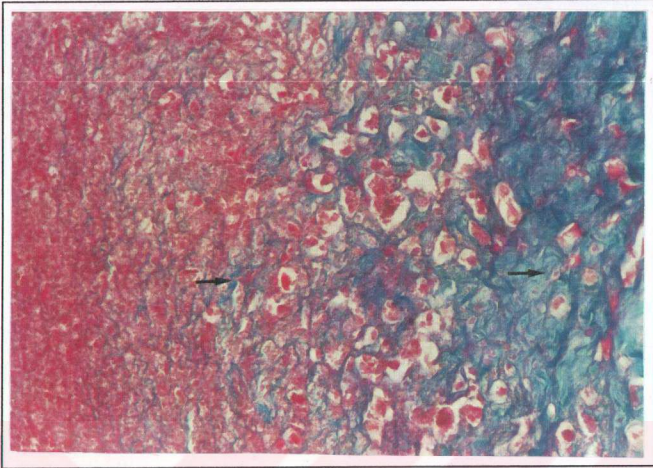
Şekil 25. Retrofaringiyal lenf yumrusu. Nekrotik merkez (n) ve makrofajlar arasında düzensiz yerleşim gösteren bağ doku (→). HE, X 520.



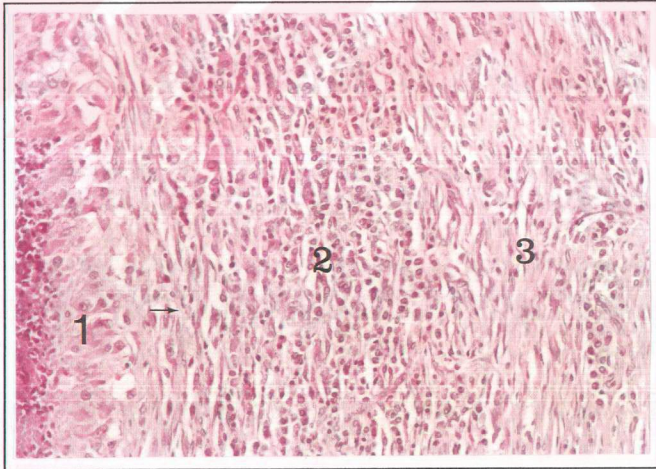
Şekil 26. Mandibular lenf yumrusu. Çoğunlukla makrofajlar arasında bulunan ve nekroza doğru da kollar veren kollagen iplikler (→). Triple, X 260.



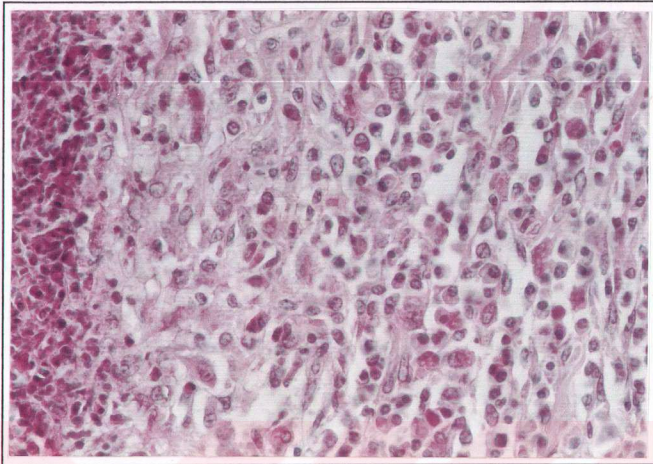
Şekil 27. Parotid lenf yumrusu. Makrofajlar ve etrafını saran hyalinize kollagen demetler (→). HE, X 260.



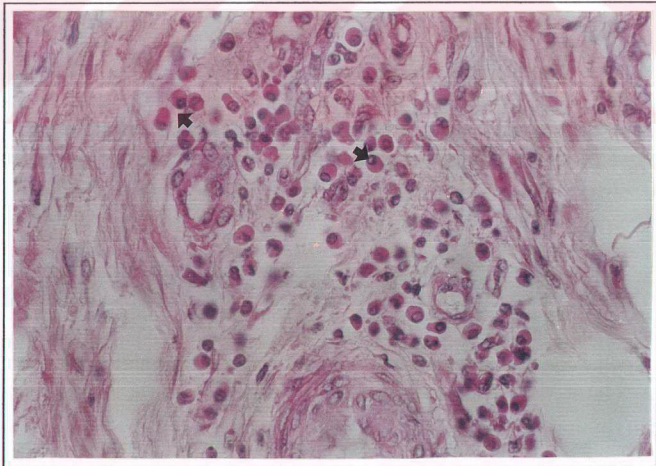
Şekil 28. Mandibular lenf yumrusu. Makrofajlar arasında yerleşen ve nekrotik merkeze doğru da ince kollar veren hyalinize, kollagen iplikler (→). Triple, X 260.



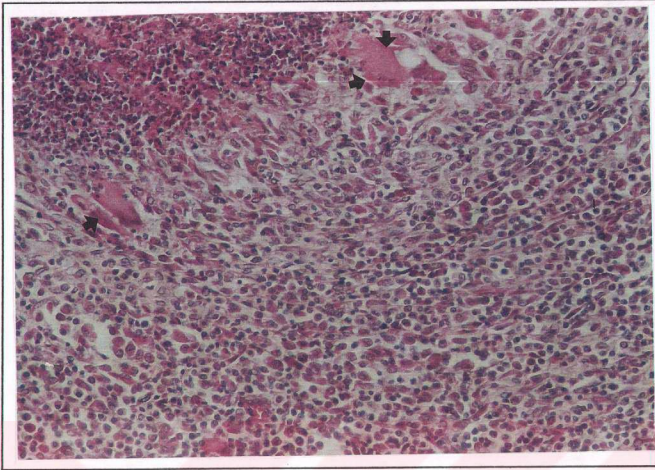
Şekil 29. Akciğer. Kapsülü oluşturan makrofaj katı (1), dar fibröz yapı (→), mononükleer hücre katı (2) ve en dışta yer alan fibröz kat (3). HE, X 260.



Şekil 30. Mandibular lenf yumrusu. Kapsülde, plazma hücrelerinin yoğun olduğu mononükleer hücre katı. HE, X 520



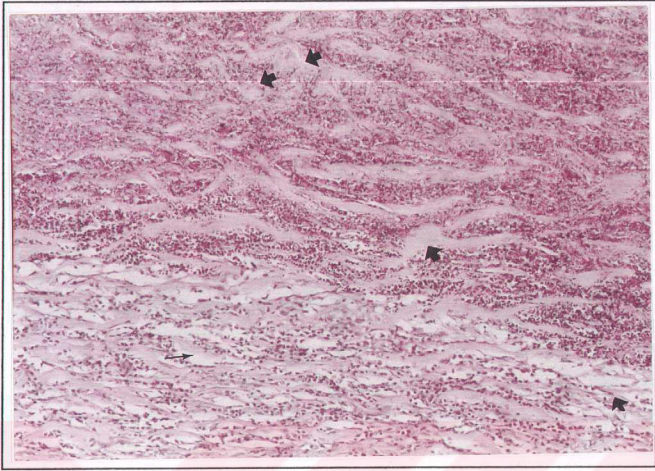
Şekil 31. Retrofaringiyal lenf yumrusu. Kapsülün en dış kısmını oluşturan fibröz kattaki damarlar ve çevrelerinde bulunan plazma hücreleri (↗). HE, X 520



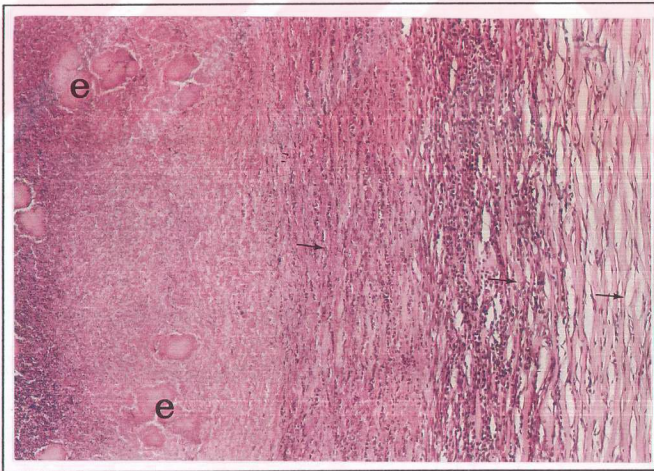
Şekil 32. Mandibular lenf yumrusu. Nekrotik merkezin hemen çevresinde yerleşmiş yabancı cisim dev hücreleri (➡). HE, X 260.



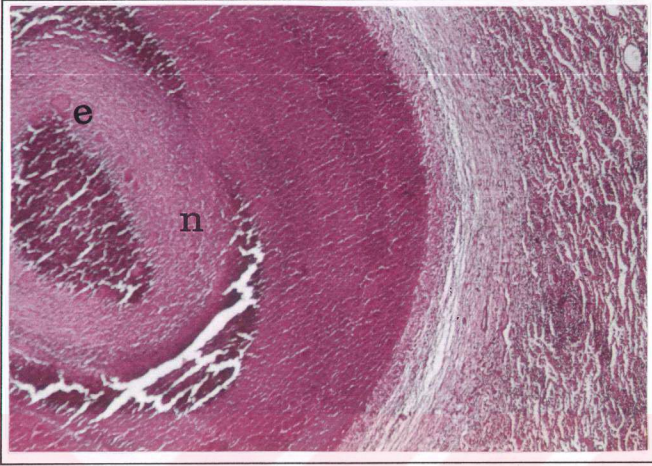
Şekil 33. Preskapular lenf yumrusu. Tüm apse merkezinde birbirine paralel yerleşimli belirgin lameller yapan kollagen doku katları (➡) arasında kesikli dizilim gösteren kireç birikimleri (k). HE, X 60.



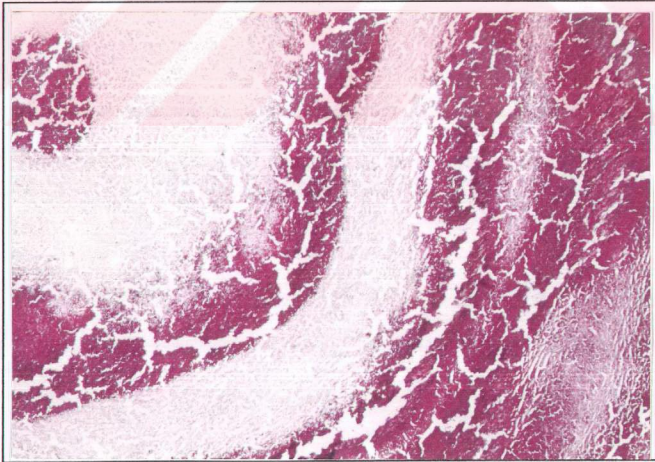
Şekil 34. Mandibular lenf yumrusu. Nekrotik merkezde ve kapsülde birbirine paralel seyreden hyalinize kollagen iplikler (➔). HE, X 130.



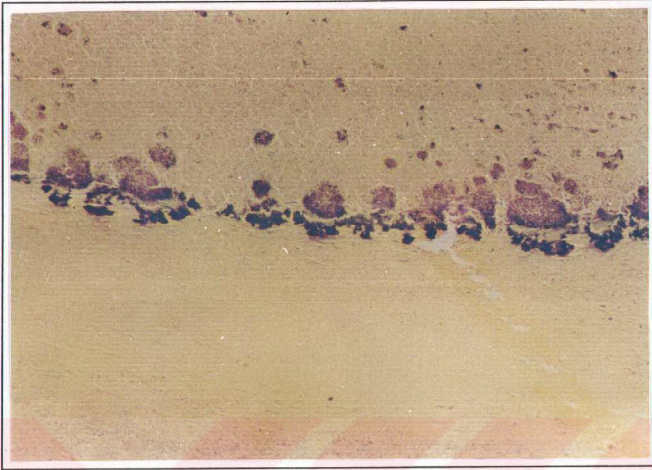
Şekil 35. Bronşiyal lenf yumrusu. Nekrozun çevresinde ve kapsülde belirgin paralel yerleşimli kollagen demetler (➔) ve açık pembe renkte erimiş görünümü nodullar ☺. HE, X 130.



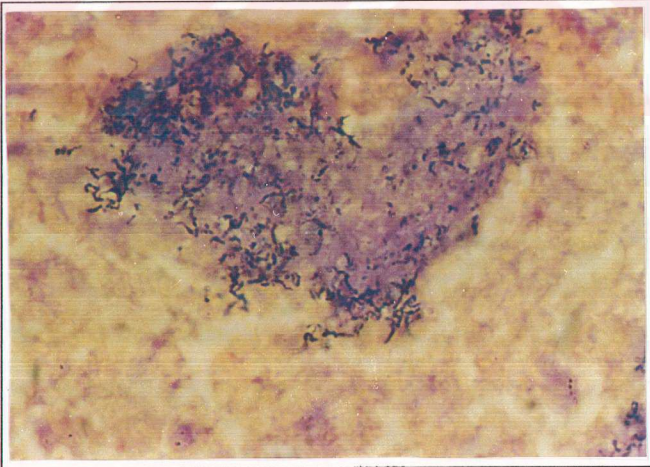
Şekil 36. Akciğer. Konsantrik lamelleşmiş apse merkezi (n) ve çevresinde fibröz dokudan zengin dar kapsül (→). Düzgün sıra oluşturan erimiş görünümlü odaklar (⊕). HE, X 60.



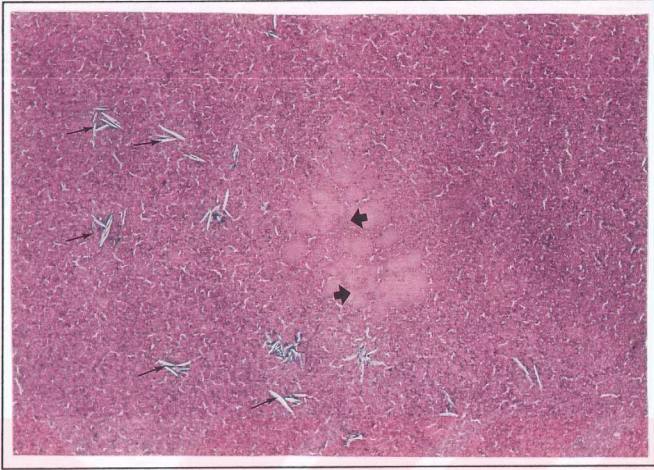
Şekil 37. Mediastinal lenf yumrusu. Apsenin merkezinde düzenli lamelleşme yapan kireç birikimleri (→). HE, X 130.



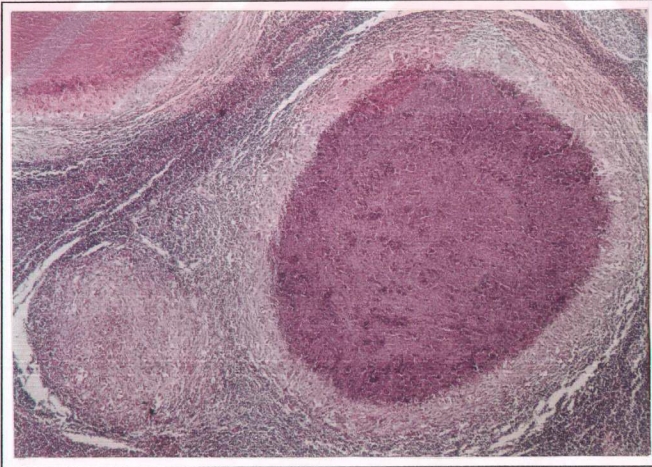
Şekil 38. Mandibular lenf yumrusu. Nekroz alanı içerisinde düzenli sıra oluşturan bakteri kümeleri. Brown-Brenn Gram, X 130.



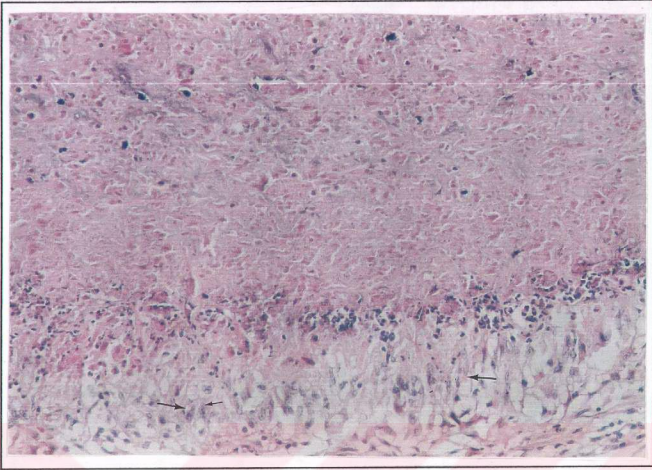
Şekil 39. Şekil 3.37'in büyütülmüşü. Gram (+) etkenler. Brown-Brenn Gram, X 1300.



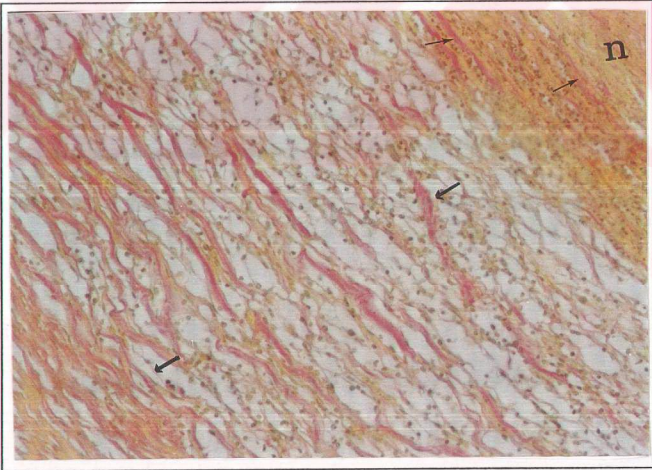
Şekil 40. Bronşiyal lenf yumrusu. Nekrotik merkez içinde, homojen pembe renkli erimiş görünümlü odaklar (➤) ve kolesterol kleftleri benzeri yapılar (→). HE, X 130.



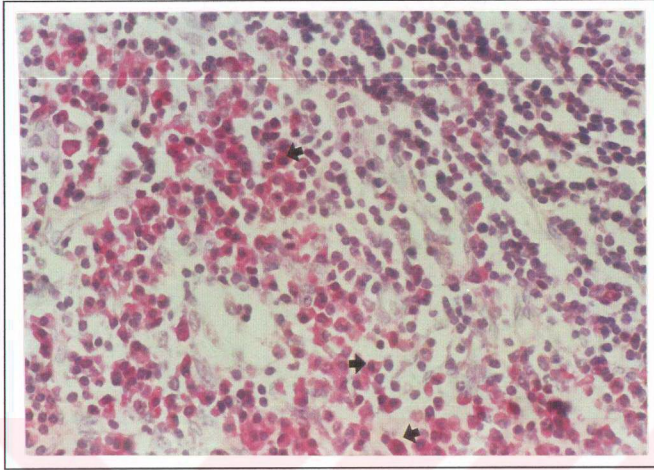
Şekil 41. Mediastinal lenf yumrusu. Konglomere apse. HE, X 60.



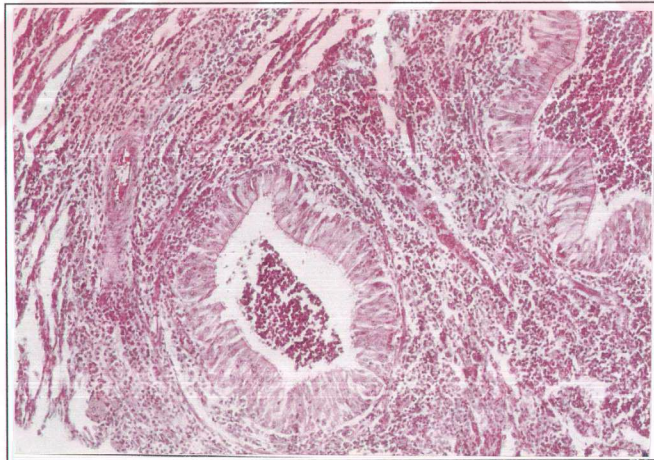
Şekil 42. Mandibular lenf yumrusu. Makrofaj katı oluşturan dendritik görünümlü makrofajlar (→). HE, X 260.



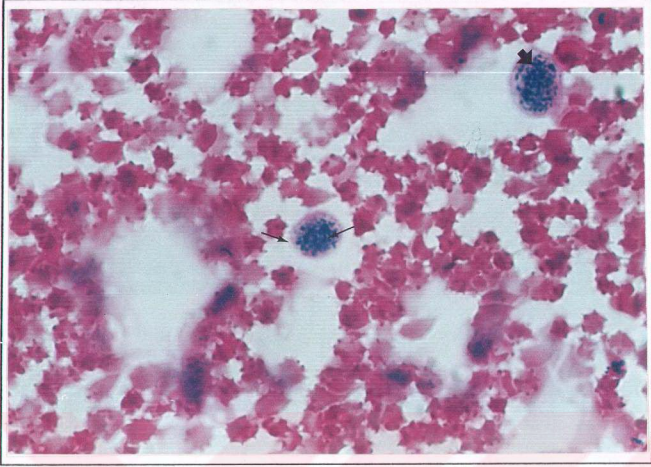
Şekil 43. Femoral lenf yumrusu. Lamellesmenin belirgin olduğu bir apsede, çok az sayıda olan makrofaj ve mononükleer hücrelerin, kolajen ipliklerden fakir gevşek bir stroma içinde dağılık yerleşmesi. Apse merkezi (n) ve kapsülünde kolajen ipliklerinin görünümü. (→). van Gieson, X 260.



Şekil 44. Preskapular lenf yumrusu. Apse çevresindeki plazma hücreleri (→). Methyl-green Pyronin, X 520.



Şekil 45. Akciğer. Bronşiyol lumeni ve çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu. HE, X 130.



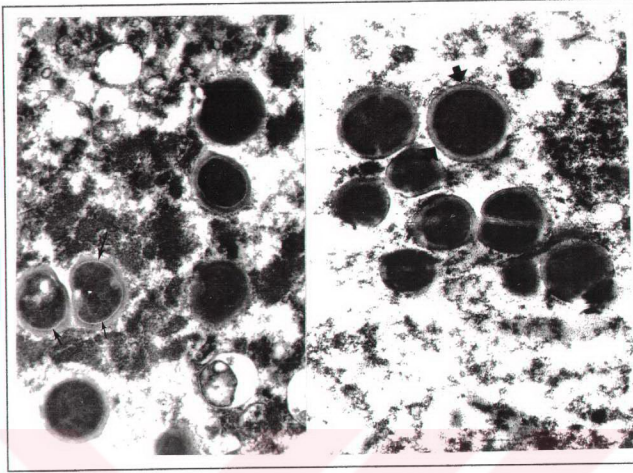
Şekil 46. Kan frotisi. Gram (+) etkenler (→). Gram boyama, X 1300.

3.1.3. İmmunoperoksidaz Bulgular

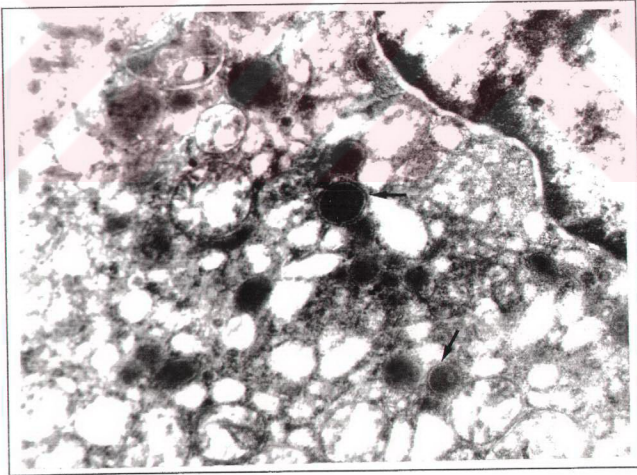
Mikrobiyolojik incelemede *C. pseudotuberculosis* izole edilen apse kesitlerinin gerek literatürlerde (Mendez ve ark., 1998; Pepin ve ark., 1993) kaydedilen ve gerekse bunların modifiye edilmesi sonucu elde edilen prosedüre göre yapılan çeşitli boyamalarında antijen saptanamadı.

3.1.4. Elektron Mikroskopik Bulgular

Bu incelemede etkenin morfolojisi araştırıldı. Bunlar ovoid ya da çomak şeklinde, bazı alanlarda da bölünmüş formda görüldü. Kesit yüzleri ise oval ya da yuvarlak şekilli idi. Etkene hem apse içeriğinde ve hem de makrofajlar içinde rastlandı. Her bakterinin merkezde elektron yoğun bir yapıdan oluştuğu, bu kısım ile hücre duvarı arasında bazılarında yapısı daha belirgin ve geniş olan, açık renkli bir tabakanın bulunduğu görüldü. En dışta ise bu açık renkli yapıya komşu olan, koyu renkli değişik kalınlıkta lipid tabakası vardı (şekil 47, 48).



Şekil 47. Nekroz alanında etkenler. Bakteriye ait açık renkli kat (→) ve lipid tabakası (⇔). X 4500.



Şekil 48. Makrofaj sitoplazmasında etkenler (→). X 4500.

3.2. Mikrobiyolojik Sonuçlar

Mikrobiyoloji Anabilim Dalına gönderilen değişik yapıdaki 44 apse örneğine ilgili sonuçlar Çizelge 6'da özetlenmiştir. Bu apselerden 6 değişik izolasyon yapılmıştır.

Çizelge 7. Apselerin mikrobiyolojik sonuçları.

	<i>C. pseudotuberculosis</i>	<i>Staphylococcus spp</i>	<i>Streptococcus spp</i>	Micrococ	<i>E. coli</i>	Maya
7*	-	+	-	-	-	-
8*	-	-	-	+	-	-
10	+	-	-	-	-	-
12	-	+	-	-	-	-
15	+	-	-	-	-	-
16*	-	+	-	-	-	-
17*	+	-	-	-	-	-
18*	+	-	-	-	-	-
19*	+	-	-	-	-	-
24*	-	-	+	-	-	-
25	+	-	-	-	-	-
28*	+	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	+	+
43	+	-	-	-	-	-
44	+	-	-	-	-	-
45	+	+	-	-	-	-
46	-	-	-	-	+	-
48	+	-	-	-	-	-
56*	-	+	-	-	-	-
61	-	+	-	-	-	-
63	-	+	-	-	-	-
64*	+	-	-	-	-	-
65*	-	-	-	-	-	+
69*	+	-	-	-	-	-
80	+	-	-	-	-	-
81	+	-	-	-	-	-
82	+	-	-	-	-	-
83	+	-	-	-	-	-
93	+	-	-	-	-	-
96	+	-	-	-	-	-
101*	+	-	-	-	-	-
103*	+	-	-	-	-	-
104*	+	-	-	-	-	-
105*	+	-	-	-	+	-
106*	+	-	-	-	-	-
107	+	-	-	-	-	-
108	+	-	-	-	-	-
109	+	-	-	-	+	-
110*	+	-	-	-	-	-
111	+	-	-	-	-	-
112	+	-	-	-	-	-
113*	+	-	-	-	-	-
114*	+	+	-	-	-	-
115	+	-	-	-	-	-

4. TARTIŞMA

Kazeöz lenfadenitiste apselerin eksternal formda yüzeysel lenf yumrularında, visceral formda daha çok akciğerler ve/veya göğüs boşluğu lenf yumruları ile daha az olarak da karın boşluğu organlarında görüldüğü kaydedilmiştir (Stoops ve ark., 1984; Pepin ve ark., 1988; Glass ve ark., 1993; Jones ve ark., 1997). Amerika Birleşik Devletlerinde 4089 koyun üzerinde yapılan bir çalışmada prevalensin %42.41 olduğu ve kazeöz lenfadenitis ile ilgili apselere yüzeysel lenf yumrularında % 23.09, akciğerler ve göğüs boşluğu lenf yumrularında % 24.97, karaciğerler ve böbreklerde % 11.79 oranında rastlandığı bildirilmiştir (Stoops ve ark., 1984). Malezya'da 360 adet koyun üzerinde yapılan başka bir incelemede ise apselere tüm lenf yumrularında % 12.5, akciğerlerde % 14.4, karaciğerlerde ise % 3.3 oranında rastlanmıştır (Sheik-Omar ve Shah, 1984). Apselerin akciğer ve/veya lenf yumrularında % 32.75 (Ellis, 1988) ve % 27.9 (Ellis ve ark., 1990) oranlarında bulunduğu da ifade edilmiştir. Çalışmada hastalığın prevalensi araştırılmamış olup, yalnızca klinik olarak müspet olgular değerlendirilmiş ve literatür bilgilerden farklı olarak yüzeysel lenf yumruları apseleri % 70.4 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Literatür bilgiyle uyumlu olarak akciğer ve/veya lenf yumrularında olguların % 33.9'unda, karaciğer ve/veya lenf yumrularında % 6.08'inde apse tespit edilirken, böbrekte ise apseye rastlanmamıştır.

Enfeksiyonun yüzeysel lenf yumrularından mandibular, parotid, retrofaringiyal, preskapular, prefemoral, popliteal, supramammar ve inguinal lenf yumrularında şekillendiği bildirilmiştir (Maddy, 1953; Lloyd, 1994; Zaitoun ve Bayoumi, 1994; Mubarak ve ark., 1999). Zaitoun ve Bayoumi (1994), 334 adet koyun üzerinde yaptıkları bir çalışmada lezyonların daha çok preskapular (% 61.53) ve prefemoral lenf yumrularında (% 50.89) şekillendiğini ifade etmişlerdir. Söz konusu çalışmada parotid ve lateral retrofaringiyal lenf yumrularının daha az (% 5.24) etkilendiği, mandibular, inguinal ve supramammar lenf yumrularında ise lezyona rastlanmadığı bildirilmiştir. Batey (1986 d) lezyonların en sık yerleşim yerinin retrofaringiyal lenf yumruları olduğunu; Lloyd (1994) lezyonların baş ve boyun bölgesinde nadiren görüldüğünü, en fazla prefemoral ve preskapular lenf yumrularında şekillendiğini; Mubarak ve ark. (1999) ise parotid lenf yumrularının en sık yerleşim yeri olduğunu kaydetmişlerdir.

Sheik-Omar ve Shah (1984) ise mediastinal ve retrofaringiyal lenf yumrularının apselerin en sık yerleşim yeri olduğunu, ayrıca mandibular, preskapular ve subiliak (prefemoral ve prekrural) lenf yumrularında da görülebildiğini belirtmişlerdir. Çalışmada apselere, literatür bilgileri dışında olguların % 42.4'ünde mandibular lenf yumrularında rastlanmıştır. Bunu % 17.39'unda preskapular, % 6.08'inde parotid, % 5.2'sinde retrofaringiyal ve % 2.6'sında prefemoral lenf yumruları takip etmiştir. Bunlardan 5 olguda lezyonlar değişik lenf yumrularında müşterek olarak şekillenmiştir. Literatür bilgilerinde bu konuda bir açıklamaya rastlanılamamasına karşın, çalışmada apselerin mediastinal lenf yumrularında, bronşiyal olanlara göre daha sıklıkla şekillenmesi dikkat çekici idi. Genellikle birçok araştırmacı (Maddy, 1953; Stoops ve ark., 1984; Lloyd, 1994), çalışmadaki bulguları doğrular nitelikte mezenteriyal lenf yumrularında apseye rastlanmadığını kaydetmişlerse de birkaç kaynakta (Sheik-Omar ve Shah, 1984; Valli, 1993) bu lenf yumrusunda lezyonların görüldüğü de bildirilmiştir.

Çeşitli kaynaklarda deri altı (Zaki, 1965; Nairn ve Robertson, 1974; Leamaster ve ark., 1987; Sutherland ve ark., 1992) ve kas dokusunda (Leamaster ve ark., 1987) apselere rastlandığı kaydedilmiştir. Çalışmada deri altında 12 (% 10.4) olguda, kas dokusunda 4 (% 3.4) olguda apseye rastlanmıştır. Koyunlarda apselere sternal bölgede sadece deri altında (Leamaster ve ark., 1987); keçilerde ise (Gezon ve ark., 1991) deri altında, daha az olarak da lenf yumruları ile kaslarda rastlandığı kaydedilmiştir. Bu çalışmada keçilerde görüldüğü gibi sternal bölgede lenf yumrusunda apseye rastlanmıştır.

Beyin ve omurilikte apse şekillendiği bildirilmesine (Glass ve ark., 1993; Jones ve ark., 1997) rağmen, bu araştırmada incelenen materyallerin alındığı kurum, sadece makroskopik olarak görülebilen lezyonlu bölgelerin materyal olarak alınmasına izin verdiği için bu organlar incelenemedi.

Literatürlerde lenf yumrularındaki apse sayıları ile ilgili bir bilgiye rastlanamamıştır. Sadece bir çalışmada akciğerler ve diğer viseral organlarda bu sayının birkaç adet ile 20-30 adet arasında değiştiği ifade edilmiştir (Lloyd, 1994). Bu çalışmada yüzeysel lenf yumrularında 1-10, mediastinal, bronşiyal ve sternal lenf yumrularında 1-7, akciğerlerde

1-7 (5 olguda tüm loblarda multifokal) ve karaciğerlerde 1-3 adet (2 olguda multifokal) apseye rastlandı.

Kazeöz lenfadenitisteki apse büyüklüklerinin lenf yumrularında ortalama 5-10 cm'ye ulaşabileceği (Batey, 1986c; Lloyd, 1994) veya bunu geçebileceği (Stoops ve ark., 1984); akciğer lezyonlarında ise 3-5 cm (Ellis ve ark., 1995) arasında olduğu kaydedilmiştir. Bu bilgilerle uyumlu olarak incelenen olgularda da apselerin yüzeysel lenf yumrularında 7 cm'ye, bronşiyal ve mediastinal lenf yumrularında 12 cm'ye (1 olgu), akciğerlerde ise 4 cm'ye ulaştığı görüldü. Ellis ve ark. (1990)'nın sadece yüzeysel lenf yumrularındaki apse büyüklüklerini saptamak için yaptıkları sınıflandırma, çalışmada yüzeysel lenf yumruları ile birlikte akciğer/lenf yumruları ve diğer iç organ apselerine uygulanmış (Çizelge 4) ve genellikle tüm lenf yumruları ile organlardaki apse büyüklüklerinin verilen literatür bulgularıyla benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmada da görüldüğü gibi makroskobik incelemelerde apselerin ya değişik derecede akışkan, krema kıvamında, parlak yeşilden açık yeşile değişen renklerde veya daha kuru ve sarımsı renkte, konsantrik lamelleşme gösteren bir içerik ile bu içeriği dıştan saran fibröz bir kapstülden oluştuğu kaydedilmiştir (Stoops ve ark., 1984; Lloyd, 1994; Mubarak ve ark., 1999). Çalışmalarda kapsül kalınlığının ölçümü üzerinde bir bilgiye rastlanamamakla beraber, incelenen apselerde bunun ortalama 1-4 mm arasında olduğu saptanmıştır. Ancak, apse büyüklüğü ile kapsül kalınlığı arasında direkt bir ilişki kurulamadı.

Mediastinal lenf yumrularında değişik büyüklükte bir veya tüm lenf yumrularını kapsayan elipsoid apselere rastlanması literatür bilgiyle uyumlu iken; bronşiyal lenf yumrularındaki lezyonların belirgin büyüme göstermediği görüşü ise genellikle daha büyük, tek ve yuvarlak şekilli apselerin gözlenmesi nedeniyle benzerlik göstermedi (Stoops ve ark., 1984). Literatürlerde (Brown ve Olander, 1987; Stoops ve ark., 1984) de bildirildiği gibi apseli mediastinal lenf yumrularının akciğerlere, bronşiyal lenf yumrularının ise çevre bölgelere yapıştığı görülmüştür.

Vücuda, derideki kesik yaralarından ya da sıyrıklardan, bazen de solunum yoluyla giren etkenin giriş bölgesinde genellikle lezyon oluşturmadığı, ancak birkaç hafta ile 2-4 aylık bir inkübasyon periyodundan sonra bölgesel lenf yumrularında lezyon şekillendirdiği bildirilmiştir. Viseral lezyonların ise bakterinin inhalasyonla

alınarak ya da bölgesel lezyonlardan hematojen yolla yayılarak şekillendiği kaydedilmiştir (Maddy, 1953; Jolly, 1965; Hard, 1972; Stoops ve ark., 1984; Lloyd, 1994). Bir başka görüşe göre ise bakterinin travmatize deriden vücuda girerek, bu giriş yerinde lökositler ve içinde tek tük etkenden oluşan ufak bir lezyon şekillendirdiği, buradan da serbest ya da fagositler içinde bölgesel lenf yumrularına taşınarak lezyonları oluşturduğu ya da direkt hematojen olarak iç organlara taşındığı bildirilmiştir (Doty ve ark., 1964; Batey, 1986a; Batey, 1986c). Bu çalışma, patogenezi çalışması olmamakla birlikte, bazı olgularda sadece deri, bazılarında deri ile birlikte diğer doku ve organlarda apseye rastlanması, etkenin vücuda giriş yerinde lezyon şekillendirdiği ve buradan yayıldığı görüşünü desteklemektedir. Ayrıca, bazı olgularda sadece akciğerlerde lezyon görülmesi, etkenin giriş yerinden direkt hematojen olarak iç organlara taşındığını ya da solunum yoluyla enfeksiyonun bulaştığını düşündürmüştür.

Mikroskopik incelemelerde, kazeöz lenfadenitisin tipik bulgusu olan apselerin nekrotik merkez ile içine pleomorfik makrofaj, değişik yoğunlukta lenfositler, az sayıda plazma hücreleri ve nötrofil lökositlerin infiltre olduğu fibroblast ve kollagen dokudan yapılmış bir kapsülden oluştuğu kaydedilmiştir (Ellis, 1988). Benzer yapı daha sonra da tanımlanmış ve burada apsenin katmanları içten dışa doğru, 1. nekroz alanı, 2. makrofaj bölgesi, 3. lenfosit bölgesi ve 4. fibröz kapsül olarak 4 grup içinde değerlendirilmiştir (Pepin ve ark., 1991; Pepin ve ark., 1993). Çalışmada da apselerin mikroskopik yapısı aynı özellikte bulunmuş, ancak bu sınıflamanın apse merkezi ve kapsül (makrofaj katı, mononükleer hücre katı ve fibröz doku katı) olarak 2 kısımda incelenmesi tercih edilmiştir.

Apse merkezinin, bu çalışmada da görüldüğü gibi nötrofil lökosit infiltrasyonu ile başladığı, ilerleyen dönemlerde bu merkezlerin içinde etken kümelerinin de bulunduğu dejeneren nötrofil lökosit, kromatin materyali ve fokal kireç odaklarından ya da homojen pembe renkte boyanan kazeöz nekroza dönüşen olduğu bildirilmiştir (Stoops ve ark., 1984; Pepin ve ark., 1991; Zaiton ve Bayoumi 1994; Kahraman ve Ark., 1998). Çalışmada da görüldüğü gibi lezyonların önce multiple mikroskopik apseler şeklinde başladığı, bu küçük odakların zamanla birleşip, kazeifiye olarak içinde bakteri kümeleri ve nükleer materyal kırıntıları içeren homojen bir şekle dönüştüğü; apselerin

hızla kapsüllendiği, fakat apsenin büyümeye devam ettiği, bu büyümeyle ilerleyen nekroz ve yeni kapsül şekillenmesinin lezyona karakteristik konsantrik lamellar yapıyı verdiği bildirilmiştir. Kireçlenme fazla olduğunda büyüyen lezyonların kenar kısımlarında bu tabakalaşmanın daha belirgin olduğu da kaydedilmiştir (Valli, 1993). Bir diğer görüşe göre (Jones ve ark., 1997) ise apse merkezlerinin küçük epitelioid hücre odakları ile başladığı, burada kısa sürede kazeifikasyon nekrozu şekillendiği, bu kazeöz merkezin epitelioid hücrelerle, lenfositlerden oluşan ince bir tabaka ile çevrelendiği ve buna fibröz dokunun da katıldığı, lezyon genişledikçe epitelioid ve fibröz tabakanın nekroze olduğu, önce epitelioid hücreler nekroze olurken, fibröz tabakanın hala görünür durumda bulunduğu ve yeni reaktif tabakaların şekillenmesiyle konsantrik lamellasyonun geliştiği de ifade edilmiştir.

Apse merkezlerinin hemen dışında yer alan ve kapsülün en iç katını oluşturan makrofajların yapısı hakkında ayrıntılı bir bilgiye rastlanamamıştır (Ellis, 1988; Pepin ve ark., 1991; Pepin ve ark., 1993; Sayın, 1998). Sadece bir araştırmada (Mubarak ve ark., 1999) köpük içeren makrofajların bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada makrofaj katı daha ayrıntılı olarak incelenmiş ve bazı yumuşak içerikli apselerde makrofaj sitoplazmasında benzeri keskin sınırlı vakuollerin şekillenmiş olduğu görülmüştür. Lamelli apselerde görülen makrofajların ise pleomorfik şekilli ya da dendritik tipte olup düzensiz bir yerleşim gösterdiği belirlenmiştir. Makrofajlardaki bu yapı hücrenin artık fagositoz yeteneğini kaybettiğini ve apselerin olgunlaştığını düşündürmüştür. Yumuşak içerikli apselerde, makrofaj kat içinde ve onu hemen dıştan ince bir tabaka halinde saran bağ dokunun bulunmasına ilgili ilk bilgi de bu çalışmada verilmiştir.

Makrofaj katın dıştan sırasıyla içinde makrofajların ve az sayıda plazma hücrelerinin de bulunduğu çoğunluğu lenfositlerden oluşan mononükleer hücre ve fibröz doku tabakası ile sarıldığı kaydedilmiştir (Stoops ve ark., 1984; Pepin ve ark., 1991; Walker ve ark., 1991; Pepin ve ark., 1993; Zaitoun ve Bayoumi, 1994). Çalışmada da bu bilgiler doğrultusunda yumuşak içerikli apselerde mononükleer hücre katı; makrofaj, plazma hücresi, lenfositler ve aralarında tek tük bağ doku hücrelerinin de bulunduğu hücreden zengin, geniş bir kat oluştururken, lamelli apselerde hücre yoğunluğunun giderek azaldığı, stromanın da daha belirginleştiği görülmüştür.

Plazma hücrelerinin, vücudun birçok alanlarındaki bağ dokuda az sayıda bulunduğu ve bu hücrelerin sayılarının kronik enfeksiyonun olduğu alanlarda bakteri veya yabancı protein invazyonuna bağlı olarak arttığı, hastalık yapıcı mikroorganizmaların deriden ve mukozal yüzeylerden içeri girdikten sonra uygun bir ortam bulduklarında bu bölgede çoğalmaya başladıkları ve dokularda zedelenmeye yol açarak yangısal odak oluşturdukları kaydedilmektedir (Fawcett, 1994; Kahraman ve ark, 1998). Bu yorumla uyumlu olarak çalışmada yumuşak içerikli ve lamelli apselerin mononükleer hücre katında, fibröz doku katında damarların içinde ve çevresinde; apse dışında ise lenf yumrularında hiperplazik lenf folliküllerinde ve medullar sinuslarda, akciğerlerde bronş ve bronşiyoller etrafında, değişik yoğunlukta plazma hücreleri görüldü. Apsel kapsülünün dışındaki sağlam bölgelerde eosinofil lökositlerin de nadiren görülebildiği bildirilmiştir (Walker ve ark., 1991; Valli, 1993). Çalışmada yüz on beş olgunun sadece 2'sinde apse dışında eosinofillere rastlanmıştır.

Literatürlerde tüm kapsül hücre katlarının ölçümleri üzerinde bir bilgiye rastlanmamıştır. Bu ölçümler sadece bir literatürde (Walker ve ark., 1991) kronik dönemde yapılmış ve kapsülü oluşturan kollajenden zengin fibröz dokunun 300 µm ve daha fazla kalınlıkta olduğu, bu kat ile kazeöz nekrotik materyal arasında yer alan mononükleer hücrelerin yoğunlukta olduğu bölgenin ise 200µm ile 1mm arasında değiştiği kaydedilmiştir. Çalışmada yumuşak içerikli ve lamelli apselerde kapsülü oluşturan hücre katlarının (makrofaj, mononükleer hücreler ve dış fibröz doku katı) genişliği mikrometrik olarak ölçülüp her 2 tip apse arasında kapsül katlarının genişliği yönünden fark olup olmadığı istatistiksel olarak Mann-Whitney U test ile değerlendirilmiştir. Buna göre iki gruptaki makrofaj katı ve mononükleer hücre katı arasındaki farkın önemli ($p<0.01$ ve $p<0.001$) olduğu, fibröz katlar arasındaki farkın ise önemli olmadığı saptanmıştır. Yumuşak içerikli apselerde makrofaj katta iri sitoplazmalı, düzgün şekilli yoğun hücrenin bulunması; mononükleer hücre katının hücreden zengin olması organizmanın savunma reaksiyonunun aktif olduğunu düşündürmüştür. Lamelli apselerde yumuşak içerikli apselere göre makrofajların pleomorfik şekilli ya da dendritik tipte olması ve düzensiz olup yoğunluğunun azalması, mononükleer hücre katında lenfositlerin sayıca yoğunlukta olmasına karşın genelde hücre yoğunluğunun azalması, bağ dokunun hücreden fakir, kollajen

ipliklerden (çoğunlukla hyalinize olan) zengin olması ve fibröz dokunun nekroz içinde, mononükleer katta ve en dış fibröz katta artması, apselerin tamamen olgunlaşmaya başladığını ve bu apselerin daha fazla büyümeyeceğini düşündürmüştür. Lamelli apselerin bir kısmında makrofajlar dentritik görünümde ve dağınık olarak yerleşim göstermekte ya da pleomorfik şekilli ancak düzenli sıra oluşturmamakta bu yüzden ölçümlerde geniş yer kaplamasına karşın hücrenel olarak zengin olmayan katlarda fark tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Eğer hücre sayımı yapılabilsaydı lamelli apselerde makrofajların sayısının ve kapladığı alanın ne kadar azaldığı daha belirgin olarak açığa çıkabilirdi. Fibröz katlar arasındaki farkın önemli olmaması ise, lamelli apselerde genel olarak fibröz katın daha geniş olmasına rağmen bazı yumuşak içerikli apse kapsüllerinin de lamelli apselere benzer yapı göstermesi ve bazı lamelli apselerde kapsülün az sayıda hücre ile dar fibröz kattan oluşmasıyla izah edilebilir. Bu durumun da etkenin virulensine, organizmanın savunma gücüne ve mikst enfeksiyonlara ilgili olabileceği düşünülebilir. Ayrıca, fibröz katlar arasında mikrometrik olarak fark çıkmamasına rağmen lamelli apselerde bu katın yumuşak apselerden farklı olarak bağ doku hücrelerinden fakir olduğu ve çoğunlukla kollagen demetlerden oluştuğu saptandı.

Literatürde, parafin doku kesitlerinde, antijenin varlığını göstermek için yapılan immunoperoksidaz boyamalarına ilgili bir bilgiye rastlanamadı. Çalışmada ise immunoperoksidaz yöntemler içerisinde daha duyarlı olduğu bildirilen (Bourne, 1983) Avidin-Biotin peroksidaz yöntemiyle, gerek literatürlerde (Pepin ve ark., 1993; Mendez ve ark., 1998) bildirilen ve gerekse bunların modifiye edilmesiyle hazırlanan yöntemlerle pek çok boyamalar yapılmasına rağmen beklenen antijen-antikor reaksiyonuna ait bir görünüm saptanamadı. Bunun da kullanılan serumun antikor titresinin düşük olması sonucu olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada mikrobiyolojik inceleme amacıyla materyal alınan toplam 44 hayvanın 29'unda (% 65.9) *C. pseudotuberculosis*, 6'sında (13.4) *Staphylococcus* spp., 1'er (% 2.2) adetinde *E. coli*, *M. Maya*, *Streptococcus* spp. ve *Micrococcus* spp. izole edilirken, 1 (% 2.2) olguda *E. coli* ve *M. Maya*, 2'ser (4.5) olguda *C. pseudotuberculosis* ve *Staphylococcus* spp. ile *C. pseudotuberculosis* ve *E. coli*'nin birlikte ürediği görüldü. *C. pseudotuberculosis*'in izole edilemediği olgularda doku

kesitlerinden yapılan Gram boyamada Gram pozitif ve Gram negatif etkenlerin birlikte görülmüş olması, bunların mikst enfeksiyonlar sonucu şekillendiğini düşündürdü. Bu görüş, bir çalışmada (Zaiton ve Bayoumi, 1994) *C. pseudotuberculosis* izole edilen bazı apse içeriklerinden *Staphylococcus aureus*'un izole edilmiş olması ile desteklenmektedir. Fransa'da hastalığın etkeni olarak *C. pseudotuberculosis* ile birlikte *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius*'un birlikte kabul edilmeleri ise bu mikroorganizmanın kazeöz lenfadenitis olgularındaki önemini göstermektedir (Pepin ve ark., 1988). Benzeri bulgu olarak da Ellis ve ark. (1990) klinik olarak kazeöz lenfadenitis bulguları gösteren 3 farklı koyun sürüsünden aldıkları 104 apse örneğinin 33'ünden *C. pseudotuberculosis*, diğerlerinden, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Pasteurella* spp. ve *E. coli* izole etmişlerdir. Bir başka çalışmada (İzgür ve ark., 1999) ise incelenen 41 örneğin 19'undan *C. pseudotuberculosis*, 8 örnekten *Micrococcus* spp. (5 örnekte saf, 3 örnekte *C. pseudotuberculosis* ile birlikte), 3 örnekten *Staphylococcus aureus*, 2 örnekten *Staphylococcus epidermidis*, 3 örnekten *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmiştir. *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* sadece 1 örnekte saf kültür olarak üremiştir.

Yumuşak içerikli apselerden bazılarında kapsül yapısının lamelli-olgun apselerle benzer özellikte olması ve bunlardan da bazen sadece *C. pseudotuberculosis*'in, bazı olgularda da diğer *Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Micrococcus* spp. ve *Streptococcus* spp. veya *E. coli* ve *Micrococcus* spp. ile *C. pseudotuberculosis* ve *E. coli*'nin birlikte izole edilmesi, bu apselerin hiçbir zaman lamelli bir yapı alamayacağını ve bunun da *C. pseudotuberculosis*'in patojenitesinin çok fazla olmamasına ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Burada *C. pseudotuberculosis* kadar diğer bakterilerin de patojenitesi, sayısı ve organizmanın savunma reaksiyonunun da birlikte düşünülmesi gerekir.

5. SONUÇ

- Çalışmada kazeöz lenfadenitisli 115 koyun incelenmiş, enfeksiyonun eksternal ve viseral formlarıyla ilgili lezyonlar makroskopik ve histopatolojik açıdan ilk kez bir bütün halinde ve ayrıntılı olarak burada değerlendirilmiştir.
- Parafin doku kesitlerinde immunoperoksidaz yöntemle antijen-antikor kompleksinin lokalizasyonu, yine ilk kez bu çalışmada araştırılmıştır. Ancak, çalışmada sonuç alınamamasının serum antikor titresinin düşük olmasından ileri gelebileceği düşünülmüştür.
- Mikrobiyolojik inceleme sonucunda, apselerden *C. pseudotuberculosis* yanında diğer bakteriyel etkenler de (*Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Micrococ*, *E. coli* ve Maya) izole edilmiştir.



ÖZET

Koyunların Kazeöz Lenfadenitis Enfeksiyonunda Patolojik Bulgular

Bu çalışmada TİGEM Ceylanpınar Tarım İşletmesi'ne ait kazeöz lenfadenitisli 115 koyun incelendi. Enfeksiyonun eksternal ve viseral formlarıyla ilgili lezyonlar makroskopik ve mikroskopik olarak ilk kez bir bütün halinde ve ayrıntılarıyla değerlendirildi. Bulgular aşağıdaki şekilde özetlendi.

1- Enfeksiyonun %62.60'ı (72 olgu) eksternal formda, %19.13'ü (22 olgu) viseral formda idi. Her iki form birlikte %18.26 (21 olgu) oranında gözlemlendi. Apselere birçok olguda müşterek olmak üzere, olguların % 70.4'ünde (81 olgu) yüzeysel lenf yumrularında (mandibular, preskapular, parotid, retrofaringiyal, prefemoral), % 10.4'ünde (12 olgu) deri altında, % 3.4'ünde (4 olgu) kaslarda, % 33.9'unda (39 olgu) akciğerler ve/veya lenf yumrularında (mediastinal, bronşiyal ve sternal) ve % 6.08'inde (7 olgu) karaciğerde ve/veya portal lenf yumrularında rastlandı.

2- Makroskopik olarak apseler içeriğin özelliğine göre yumuşak içerikli ve lamelli apseler olmak üzere 2 kısımda incelendi.

3- Mikroskopik incelemede bu apseler içerik ve kapsül yapısının özelliğine göre yumuşak içerikli-gelişmekte olan, lamelli-olgun ve yumuşak içerikli-olgun apseler olarak 3 grupta tanımlandı. Her apsenin dejenere nötrofil lökositler veya değişik derecede nekroz ve lamellasyondan oluşan bir merkez ile makrofaj, mononükleer hücreler (lenfosit, makrofaj ve az sayıda plazma hücresi) ve fibröz dokudan oluşmuş bir kapsülden şekillendiği görüldü.

4- Mikroskopik olarak kapsül katlarının mikrometrik ölçümlerine göre apse yapıları da değerlendirildi. Yumuşak içerikli-gelişmekte olan ve lamelli-olgun apselerde makrofaj ve mononükleer hücre kat kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$), fibröz kat kalınlıkları arasındaki fark ise önemsiz olarak belirlendi.

5- Yapılan immunoperoksidaz (Avidin Biotin Peroxidase Complex) boyama yöntemiyle *Corynebacterium pseudotuberculosis* (*C. pseudotuberculosis*) antijenleri saptanamadı.

6- Apselerin ışık mikroskopik incelemesinde *C. pseudotuberculosis*'in varlığı sadece nekroz alanında; elektron mikroskopik incelemesinde ise nekroz alanında serbest olarak, kapsülde makrofajlar içerisinde tespit edildi.

7- Mikrobiyolojik inceleme yapılan 44 olguda, *C. pseudotuberculosis* tek başına (29 olgu) ya da başka bakterilerle birlikte (15 olgu) izole edildi.

Anahtar kelimeler: *Corynebacterium pseudotuberculosis*, histopatoloji, immunoperoksidaz, kazeöz lenfadenitis, koyun.

SUMMARY

Pathological Observation on Caseous Lymphadenitis Infection in Sheep

In this study, a total of 115 sheep with Caseous lymphadenitis were examined. The examinations were carried out at Ceylanpınar State Farm (TİGEM). The lesions related with external and visceral forms of the disease were examined in detail and both macroscopically and microscopically. Results were summarised as follows.

1- The incidence of visceral and external forms of the disease were 19.13% (22 cases), 62.60% (72 cases) respectively. Both visceral and external forms of abscesses were seen in 18.26% (21 cases) of the cases. In most cases the abscesses were detected on the superficial lymph nodes with an incidence of 70.4% (81 cases). In addition the incidence of abscesses in tissue, muscle, lungs and/or related lymph nodes (mediastinal, bronşiyal and sternal), liver and/or portal lymph nodes were 10.4% (12 cases), 3.4 % (4 cases), 33.9% (39 cases) and 6.08% (7 cases) respectively.

2- Abscesses were examined macroscopically in two groups according to their contents: soft and laminated abscesses.

3- Abscesses were examined microscopically in three groups according to their contents and capsules: Soft-developing, laminated-developed and soft-developed abscesses. The abscesses were consisted of two parts, the first one, located in the centre, contained degenerated neutrophil leukocyte or necrotic areas in varying characters and lamellations. The second part, capsule, contained macrophages, mononuclear cells (lymphocytes, macrophages and a small number of plasma cells) and fibrous tissue.

4- Abscesses were evaluated according to the micrometric measures of capsule layers. The sizes of the macrophage and mononuclear cell layers in soft (developing) abscesses were significantly different from those of laminated (developed) abscesses ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively). But, the differences in the sizes of fibrous layers were not significant.

5- *Corynebacterium pseudotuberculosis* (*C. pseudotuberculosis*) antigens could not be able to detected using immunoperoxidase (Avidin Biotin Peroxidase Complex) staining method.

6- *C. pseudotuberculosis* were detected as free in necrotic region in light microscopic examination of abscesses. In electron microscopic examination *C. pseudotuberculosis* were detected as free in necrotic region, however in capsule, they were seen in macrophages.

7- *C. pseudotuberculosis* was isolated alone (29 cases) or together with other bacteria (15 cases) in 44 cases examined microbiologically.

Key word: Caseous lymphadenitis, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, histopathology, immunoperoxidase, sheep.

KAYNAKLAR

- AKTAŞ, H. (1966). E.B.K.'da kesilen koyunların yangılı lenf yumrularından *Corynebacterium pseudotuberculosis* mikrobu izolasyonu üzerinde çalışmalar. Kara Kuvvetleri Komutanlığı Uzmanlık Tezi. Ankara. (Alınmıştır). *Corynebacterium pseudotuberculosis ovis* suşlarının ve ekzotoksinlerinin antijenik özellikleri üzerinde araştırmalar. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. No:331. Çalışmalar 231. Doktora Tezi. Ankara.
- ALANSO, J.L., SIMON, M.C., GIRONES, O., MUZQUIZ, J.L., ORTEGA, C., GARCIA, J. (1992). The effect of experimental infection with *Corynebacterium pseudotuberculosis* on reproduction in adult ewes. *Res. Vet. Sci.*, **52**: 267-272.
- ARDA, M. (2000). Temel Mikrobiyoloji. 2. Baskı. Medisan Yayınevi. Ankara.
- ARDA, M., MİNBAY, A., LELOĞLU, N., AYDIN, N., KAHRAMAN, M., AKAY, Ö., ILGAZ, A., İZGÜR, M., DİKER, K. S. (1997). Özel Mikrobiyoloji. 4. Baskı. s. 167-175. Medisan Yayınevi. No: 26. Ankara.
- ARGUN, T. (1951). Hayvanlarda Salgın ve Parazitli Hastalıklar. s. 157-159. Pulhan matbaası. İstanbul.
- AUGUSTINE, J. L., RENSHAW, H. W. (1986). Survival of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in axenic purulent exudate on common barnyard fomites. *Am. J. Vet. Res.* **47** : 713-715.
- AYDIN, N. (1977). *Corynebacterium pseudotuberculosis ovis* suşlarının ve ekzotoksinlerinin antijenik özellikleri üzerinde araştırmalar. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. No:331. Çalışmalar 231. Doktora Tezi. Ankara.
- BATEY, R.G. (1986 a). Pathogenesis of caseous lymphadenitis in sheep and goat. *Aust. Vet. J.*, **63**: 269-272.
- BATEY, R.G. (1986 b). The effect of caseous lymphadenitis on body condition and weight of merinos mutton carcasses. *Aust. Vet. J.*, **63** : 268.
- BATEY, R.G. (1986 c). Aspects of pathogenesis in a mouse model of infection by *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Aust. J. Exp. Biol. Sci.*, **64** : 237-249.
- BATEY, R. G. (1986 d). Lesions of the head in ovine caseous lymphadenitis. *Aust. Vet. J.*, **63** : 131.

- BOURNE, J.A. (1983). Handbook of Immunoperoxidase Staining Methods. pp.:7-35. USA: Dako Corporation.
- BÖĞRÜN, Ö., BERBER, R. (1973). Marmara bölgesi koyunlarında psödotuberkülozis insidensi ve etken izolasyonu. *Pendik Vet. Mikrobiol. Derg.*, **2** : 35-49.
- BRAVERMAN, Y., CHÍZOV-GÍNZBURG, A., SARAN, A., WINKLER, M. (1998). The role of houseflies (*Musca domestica*) in transmitting the bacterium *Corynebacterium pseudotuberculosis* in Israeli dairy herds. *Isr. J. Vet. Med.*, **53**: 7-10.
- BROGDEN, K.A., CUTLIP, R.C., LEHMKUHL, H.D. (1984). Experimental *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in lambs. *Am. J. Vet. Res.*, **45**: 1532-1534.
- BROWN, C.C., OLANDER, H.J. (1987). Caseous lymphadenitis of goats and sheep: A Review. *Vet. Bull.*, **57** : 4-11.
- DENK, H., KÜNZELE, H., PLENK, H., RÜSCHOFF, J., SELLNER, W. (1989). Romeis Mikroskopische Technik. pp.: 439-450. 17., neubearbeitete auflage. Urban und Schwarzenberg, München.
- DOTY, R. B., DUNNE, H. W., HOKANSON, J. F., REID, J. J. (1964). A comparison of toxins produced by various isolates of *Corynebacterium pseudotuberculosis* and the development of a diagnostic skin test for caseous lymphadenitis of sheep and goats. *Am. J. Vet. Res.*, **25**: 1679-1684.
- EGGLETON, D. G., DOIDGE, C. V., MIDDLETON, H. D., MINTY, D. W. (1991). Immunisation against ovine caseous lymphadenitis: Efficacy of monocomponent *Corynebacterium pseudotuberculosis* toxoid vaccine and combined clostridial-corynebacterial vaccines. *Aust. Vet. J.*, **68**: 320-322.
- ELLIS, J.A. (1988). Immunophenotype of pulmonary cellular infiltrates in sheep with visceral caseous lymphadenitis. *Vet. Pathol.*, **25**: 362-368.
- ELLIS, J.A., CAMPOS, M., SNYDER, M., CHELAK, B., HAINES, D.M. (1995). Local production of tumor necrosis factor- α in *Corynebacterial* pulmonary lesions in sheep. *Vet. Pathol.*, **32**: 68-71.
- ELLIS, J.A., HAWK, D.A., HOLLER, L.D., MILLS, K.W., PRATT, D.L. (1990). Differential antibody responses to *Corynebacterium pseudotuberculosis* in sheep with naturally acquired caseous lymphadenitis. *JAVMA*, **196**: 1609-1613.
- ERGANIŞ, O., KAYA, O., ATEŞ, M., İSTANBULLUOĞLU, E. (1990). Konya EBK kombinasında keşilen koyunlardaki apseli lenf yumruları üzerine mikrobiyolojik ve serolojik incelemeler. *Veterinarium*, **1**: 8-11.

- FAWCETT, D.W. (1994). A Textbook of Histology. 12 th Ed. pp.:157. Chapman and Hall Inc. New York, USA.
- GEZON, H.M., BITHER, H.D., HANSON, L.A., THOMPSON, J.K. (1991). Epizootic of external and internal abscesses in a large goat herd over a 16-year period. *JAVMA*, **198**: 257-263.
- GLASS, E.N., LAHUNTA, A., JACKSON, C. (1993). Brain abscess in a goat. *Cornell Vet.*, **83**: 275-282.
- HARD, G.C. (1969). Electron microscopic examination of *Corynebacterium ovis*. *J.Bacteriol.*, **97**: 1480-1485.
- HARD, G.C. (1972). Examination by electron microscopy of the interaction between peritoneal phagocytes and *Corynebacterium ovis*. *J. Med. Microbiol.*, **5**: 483- 491.
- İZGÜR, M., AKAN, M., İLHAN, Z. (1999). Koyunlarda kazeöz lenfadenitis olgularından izole edilen etkenler. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **46**: 43-50.
- JOLLY, R.D. (1965). The pathogenic action of the exotoxin of *Corynebacterium ovis*. *J. Comp. Path.*, **75**: 417-431.
- JONES, T.C., HUNT, R.D. and KING, N.W. (1997). *Veterinary Pathology*. 4th ed. pp.:480-481. Williams&Wilkins, Inc., Baltimore, USA.
- KAHRAMAN, M., MERT, N., ÇETİN, C., ÖZFİLİZ, N., MISIRLIOĞLU, D., SÖNMEZ, G., ÇARLI, T., ÖZBİLGİN, S., ÜLGEN, M., YAKIŞIK, M., GÜNDÜZ, H. (1998). Kobaylarda *Corynebacterium pseudotuberculosis ovis*'in deneysel enfeksiyonu üzerinde araştırmalar. *Veterinarium*, **9** : 46-51.
- KARNOVSKY, M.J. (1965). A formaldehyde-gluteraldehyde fixative of high osmolality for use in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, **27**: 137-138.
- KESKİNTEPE, H. (1976). Stabilization of *Corynebacterium ovis* antigens for serum agglutinasyon test. *F.Ü. Vet. Fak. Derg.*, **3** : 84-93.
- KURIA, J.K.N., HOLSTAD, G. (1989). A seroepidemiological investigation of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in sheep flocks in Southern Norway. *Acta Vet. Scand.*, **30**: 107-108.
- KUYUCUOĞLU, Y. (1995). Koyun pseudotuberkülozunun allerjik deri testi ile teşhisi üzerinde çalışmalar. S. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. Konya.

- LEAMASTER, B.R., SHEN, D.T., GORHAM, J.R., LEATHERS, C.W., WELLS, H.D. (1987). Efficacy of *Corynebacterium pseudotuberculosis* bacterin for the immunologic protection of sheep against development of caseous lymphadenitis. *Am. J. Vet. Res.*, **48** : 869-872.
- LUNA, L.N. (1968). *Manuel of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3rd Ed., McGraw-Hill, New York.
- LLOYD, S. (1994). Caseous lymphadenitis in sheep and goat. *In Practice*, **1**: 24-29.
- MADDY, K.T. (1953). Caseous lymphadenitis of sheep. *JAVMA*, **122**: 257-259.
- MENDEZ, A., MARTIN DELAS MULAS, J., BAUSTISTA, M.J., CHACON, F., MILLAN, Y., FANDEVILA, D., PUMAROLA, M., (1998). Comparative Immunohistochemical study of stellate cells in normal canine and equine adenohypophyses and pituitary tumours. *J. Comp.Path.*, **118**: 29-40.
- MILLS, A.E., MITCHELL, R.D., LIM, E.K. (1997). *Corynebacterium pseudotuberculosis* is a cause of human necrotising granulomatous lymphadenitis. *Pathol*, **29**: 231-233.
- MUBARAK, M., BASTAWROWS, A.F., ABDEL-HAFEZ, M.M., ALI, M.M (1999). Caseous lymphadenitis of sheep and goats in assiut farms and abattoirs. *Assiut Vet. Med. J.* **42** : 89-107.
- MUZ, A., ERÖKSÜZ, H., ÖNGÖR, H., ERTAŞ, H.B., KAYA, A., KALENDER, H. (1995). Elazığ Et ve Balık Kurumu mezbahasında kesilen koyunlardaki apseli preskapular lenf yumruları üzerinde mikrobiyolojik, serolojik ve patolojik incelemeler. *F.Ü. Sağlık Bil. Derg.*, **9** : 204-211.
- NAIRN, M. E., ROBERTSON, J.P. (1974). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection of sheep: Role of skin lesions and dipping fluids. *Aust. Vet. J.*, **50**: 537-542.
- PATON, M.W., MERCY, A.R., WILKINSON, F.C., GARDNER, J.J., SUTHERLAND, S. S., ELLIS, T.M. (1988). The effects of caseous lymphadenitis on wool production and bodyweight in young sheep. *Aust. Vet. J.*, **65** : 117-119.
- PATON, M.W., ROSE, I.R., Hart, R.A., SUTHERLAND, S.S., MERCY, A.R., ELLIS, T.M., DHALIWAL, J.A. (1994). New infection with *Corynebacterium pseudotuberculosis* reduces wool production. *Aust. Vet. J.*, **71**: 47-49 .
- PATON, M.W., SUTHERLAND, S.S., ROSE, I.R., HART, R.A., MERCY, A.R., ELLIS, T.M. (1995). The spread of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection to unvaccinated and vaccinated sheep. *Aust. Vet. J.*, **72** : 266-269.

- PEEL, M.M., PALMER, G.G., STACPOOLE, A.M., KERR, T.G. (1997). Human lenfadenitis due to *Corynebacterium pseudotuberculosis*: Report of ten cases from Australia and review. *CID*, **24**: 185-191.
- PEPIN, M., BERNARD, S., MENANTENAU, P., OLIVIER, M., BERTHON, P., LANTIER, F. (1993). 6.24 Reactivity of workshop monoclonal antibodies with normal and pathological ovine lymph nodes. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **39** : 249-267.
- PEPIN, M., CANNELLA, D., FONTAINE J.J., PITTET, J.C., PAPE, A.L. (1992). Ovine mononuclear phagocytes in situ: Identification by monoclonal antibodies and involvement in experimental pyogranulomas. *J. Leu. Biol.*, **51**: 188- 198.
- PEPIN, M., FONTAINE, J.J., PARDON, P., MARLY, J., PARODI, A.L. (1991). Histopathology of the early phase during experimental *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in lambs. *Vet. Microbiol.*, **29**: 123-124.
- PEPIN, M., PARDON, P., MARLY, J., LANTIER, F. (1988). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in adult ewes by inoculation in the external ear. *Am. J. Vet. Res.*, **49** : 459-463.
- PEPIN, M., PARDON, P., MARLY, J., LANTIER, F., ARRIGO, J.L. (1997). Cytokine gene expression in sheep following experimental infection with various strains of *Corynebacterium pseudotuberculosis* differing in virulence. *Vet. Res.*, **28**: 149-163.
- RENSHAW, H.W., GRAFF, V.P., GATES, N.L. (1979). Visceral caseous lymphadenitis in thin ewe syndrome: isolation of *Corynebacterium*, *Staphylococcus* and *Moraxella* spp from internal abscesses in emaciated ewes. *Am. J. Vet. Res.*, **40** : 1110-1114.
- RİZVİ, S., GREEN, L. E., GLOVER, M. J. (1997). Caseous lymphadenitis: An increasing cause for concern. *Vet. Res.* **140** : 586.
- SAATÇIOĞLU, Ş. (1957). Hayvanların Deri ve Salgın Hastalıkları. s.550. Gürsoy basımevi. Ankara (Alınmıştır). AYDIN, N. (1977). *Corynebacterium pseudotuberculosis ovis* suşlarının ve ekzotoksinlerinin antijenik özellikleri üzerinde araştırmalar. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. No:331. Çalışmalar 231. Doktora Tezi. Ankara.
- SAYIN, F. (1998). Pathological studies on ovine caseous lymphadenitis in Turkey. *The 9th "Ljudevit Jurak" International Symposium on Comparative Pathology*. pp. 30. Zagreb. Croatia.
- SCHREUDER , B. E. C., TER LAAK, E. A., DERCKSEN, D. P. (1994). Eradication of caseous lymphadenitis in sheep with the help of a newly development ELISA technique. *Vet. Rec.*, **135**: 174-176.

- SERIKAWA, S., ITO, S., HATTA, T., KUSAKARI, N., SENNA, K., HIRAMUNE, T., KIKUCHI, N., YANAGAWA, R. (1994). Protection from caseous lymphadenitis in sheep by spraying iodine tincture on shearing wounds. *J. Vet. Med. Sci.*, **56** : 411-412.
- SHEIKH-OMAR, A.R., SHAH, M. (1984). Caseous lymphadenitis in sheep imported from Australia for slaughter in Malasia. *Aust. Vet. J.*, **61** : 410.
- STOOPS, S.G., RENSHAW, H.W., THILSTED, J.P. (1984). Ovine caseous lymphadenitis: Disease prevalence, lesion, distribution and thoracic manifestations in a population of mature culled sheep from Western United States. *Am. J. Vet. Res.*, **45** : 557-561.
- SUTHERLAND, S.S., ELLIS, T.M., PATON, M.J., MERCY, A.R. (1992). Serological response of vaccinated sheep after challenge with *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Aust. Vet. J.*, **69** :168-169.
- SÜMBÜLOĞLU, K., SÜMBÜLOĞLU, V. (1997). Biyoistatistik. 7. Baskı. Hatipoğlu Yayınevi. Ankara.
- TASHJIAN, J.J. and CAMPBELL, S.G. (1983). Interaction between caprine macrophages and *Corynebacterium pseudotuberculosis*: An electron microscopic study. *Am. J. Vet. Res.*, **44** : 690-693.
- VALLI, V.E.O. (1993). The Haemotopoietic System. In: K.V.F. JUBB, P.C. KENNEDY, N. PALMER (Eds). *Pathology of Domestic Animals*, 4th Ed., Vol. 3., 238-240. Academic Press Inc., San Diego, USA.
- VENABLE, J., COGGESHALL, R. (1965). A Simplified lead citrate stain for use in electron microscopy. *J. Cell. Biol.*, **45**: 407-408.
- WALKER, J., JACKSON, H., BRANDON, M.R., MEEUSEN, E. (1991). Lymphocyte subpopulations in pyogranulomas of caseous lymphadenitis. *Clin. Exp. Immunol.*, **86**: 13-18.
- YAFEZ, S.M., LIESS, B. (1972). Studies on bovine viral diarrhea-mucosal disease virus. I. Cultural behaviour and antigenic relationship of some strains. *Acta Virol.*, **16**: 388-398.
- YERUHAM, I., ELAD, D., VAN-HAM, M., SHPIGEL, N. Y., PERL, S. (1997). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in Israeli cattle: Clinical and epidemiological studies. *Vet. Rec.*, **140**: 423-427.
- YOZWIAK, M.L., SONGER, G.S. (1993). Effect of *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D on viability and chemotactic responses ovine neutrophils. *Am. J. Vet. Res.*, **54** : 392-397.

ZAKI, M.M. (1976). Relation between the toxogenicity and pyogenicity of *Corynebacterium ovis* in experimentally infected mice. *Res. Vet. Sci.*, **20**: 197-200.

ZAITOUN, A.M., BAYOUMI, A. H. (1994). Some epidemiological studies on ovine pseudotuberculosis. *Assiut Vet. Med. J.*, **31** : 238-250.

ZHAO, H. K., YONEKAWA, K., TAKAHASHI, T., KIKUCHI, N., HIRAMUNE, T., YANAGAWA, R. (1995). Isolation of *Corynebacterium pseudotuberculosis* from the cervical canal of clinically normal sows. *Res. Vet. Sci.*, **55**: 356-359.

