

KOYUN PULMONER ADENOMATOZİSİNİN EKSFOLİYATİF SİTOLOJİ VE BRONKOALVEOLAR LAVAJ YÖNTEMLERİ İLE TANISI VE SONUÇLARIN HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI*

Metin Münir Kıran¹@ M. Kemal Çiftçi¹ Hüdaverdi Erer¹ Mustafa Ortatlı¹
Fatih Hatipoğlu¹ Mehmet Tuzcu²

The diagnosis of sheep pulmonary adenomatosis by exfoliative cytology and bronchoalveolar lavage techniques and the comparison of results with histopathologic findings

Summary: This study was undertaken to examine gross, histopathologic and cytologic findings, and to determine the clinic-pathologic diagnostic criteria of sheep pulmonary adenomatosis (PA). For this purpose, 2630 sheep lungs were examined at a local slaughterhouse in Konya, and PA was found in 102 cases (3,88 %). Grossly, in 74 of 102 cases lobular lesions in one or more lobes, and in 28 cases larger lesions in all lobes were seen. These lesions were firm, shiny grey-white in colour and had grey-white nodules of different size on cut surfaces. Histopathologic examination revealed proliferation and papillary projection of alveolar and bronchiolar epithelium and in some cases neoplastic nodules in bronchiolar lumina. In 6 cases (5,88 %) metastatic tumors were found in mediastinal lymph nodes. In 53 of 102 sheep 2-25 ml of nasal discharge or sputum was obtained. In 26 cases the cytologic examinations of sputum revealed groups or clusters and sometimes single neoplastic cells resembling neoplastic cells in histopathological sections. Cytologic examinations of touch preparations and smears of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid made from 102 cases showed groups of neoplastic cells in all cases. Some neoplastic cells in sputum, BAL and touch preparations showed anisocytosis, anisonucleosis and occasional mitotic figures. In conclusion, PA is a low grade bronchioloalveolar carcinoma. It was suggested that BAL may be useful in the diagnosis of PA but cytologic examinations of sputum have limited value.

Key words: Sheep, pulmonary adenomatosis, pathology, cytology.

Özet: Koyun pulmoner adenomatozisini (PA) makroskopik, histopatolojik ve sitolojik yönden incelemek ve hastalığın klinik-patolojik tanı kriterlerini belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada, mezbahada kesilen 2630 koyunun akciğerleri incelendi ve bunların 102'sinde (%3,88) PA saptandı. Makroskopik lezyonlara daha çok kaudal loplarda olmak üzere, 74 olguda lobüler genişlikte, 28 olguda ise tüm akciğer loplara dağılmış halde rastlandı. Lezyonlu bölgelerin kesit yüzünde değişen büyüklükte ve bazıları birleşmiş parlak gri-beyaz renkte nodüller saptandı. Histopatolojik incelemelerde alveol ve bronşiyol epitellerinde proliferasyon, bazen papiller üremeler ve bronşiyol lümenlerinde tümör kitleleri görüldü. İncelenen 102 PA olgusunun 6'sında (%5,88) mediastinal lenf düğümlerinde metastaz saptandı. PA'lı 102 koyunun 53'ünden klinik muayene sonucu 2-25 ml arasında değişen sputum alınabildi. Bu 53 olgunun sitolojik incelemesi sonucu 26'sında tek veya gruplar halinde akciğerlerdeki neoplastik hücrelere benzer hücreler saptandı. PA'lı 102 akciğerden hazırlanan tuşe preparatlar ve bunların hepsinden alınan bronkoalveoler lavaj sıvısından hazırlanan sürme preparatların sitolojik incelenmesinde tüm olgularda gruplar halinde, bazen de tek tümör hücreleri görüldü. Gerek bu preparatlarda gerekse sputumdaki tümör hücrelerinde bazen anizositosis, anizonükleozis ve tek tük mitotik figürlere rastlandı. Sonuç olarak, PA'nın malignitesi düşük bir bronşiyoloalveoler karsinom olduğu, bronkoalveoler lavaj (BAL) yönteminin PA'nın tanısında kullanılabileceği, sputumun ise BAL yöntemine göre daha az güvenilir olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Koyun, pulmoner adenomatozis, patoloji, sitoloji.

Giriş

Koyunların pulmoner adenomatozisi (PA) (Jaagsiekte) kronik seyirli ve bulaşıcı tümöral bir hastalıktır (Moulton, 1978; Rosadio ve ark., 1988). Dünya üzerinde yaygın olan hastalık, Türkiye'de ilk

defa Akçay (1956) tarafından bildirilmiştir. Etkeni retrovirus tip D'dir. Doğal enfekte koyunlarda inkubasyon periyodu uzun olduğu için genellikle 2 yaşın üstündeki koyunlarda rastlanan PA, keçiler (Metin ve ark., 1989) ve ender olarak kuzularda (Rosadio ve ark., 1988; Kıran, 1990) da bildirilmiştir.

Geliş Tarihi : 19.11.1999. @:mkiran@excite.com

*: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje No: VHAG-1354).

1. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, KONYA.

2. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, KARS.

Ultrastrüktürel incelemelerde tümör hücrelerinin büyük oranda tip II pnömositlerden oluştuğu, bronşiyoller proliferasyonun ise Clara hücrelerinden köken aldığı belirlenmiştir (Milli ve ark., 1992).

Klinik olarak kilo kaybı ve solunum güçlüğü ile birlikte, koyunların arka bacaklarının yukarıya kaldırılmasıyla burundan bol miktarda sıvının gelmesi tanıda önemli bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (Nobel ve ark., 1970; Sharp ve Martin, 1983).

Nobel ve ark. (1970), PA'li koyunların burun akıntısının (sputum) eksfoliyatif sitoloji yöntemiyle incelenmesinde, sputumda görülen döküntü epitellerinin grup oluşturması ve mitoz durumuna bakarak hastalığın erken teşhisinin yapılabileceğini bildirmişlerdir. Rosadio ve ark. (1988) ise, PA'de bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında tip II pnömositlerde artış olduğunu kaydetmişlerdir. Hastalığın klinik-patolojik tanısı konusunda başka literatüre rastlanamamıştır.

Bu çalışma, PA'in makroskobik, histopatolojik ve sitolojik olarak tanısını yapmak, bu tanı yöntemlerini karşılaştırarak hastalığın klinik-patolojik tanı kriterlerini belirlemek amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmanın materyalini, Konya Konet mez-bahasında toplam 2630 koyun arasından kesimden önce klinik muayene sonucu seçilen 78 koyunun sputum örnekleri ile pulmoner adenomatöz şüpheli 140 adet koyunun akciğerleri oluşturdu.

Mezbahaya gidilen günlerdeki koyunların toplam sayıları kaydedildi. Daha sonra burun akıntısı, öksürük, solunum güçlüğü gibi belirtiler gösteren hayvanların klinik muayeneleri sonucunda PA'den şüpheli görülenlerin arka bacakları kaldırılarak ve baş öne eğilerek burun akıntısı (sputum) alındı ve miktarı ölçüldü. Burun akıntısı elde edilebilen 78 koyun işaretlenerek takip edildi. Gerek bu hayvanların akciğerleri, gerekse burun akıntısı alınmayan ancak makroskobik incelemeler sonucunda PA'den şüphelenilen akciğerler laboratuvara getirildi. Alınan sputum örnekleri ise % 95'lik alkolde tespit edilerek laboratuvara ulaştırıldı. Bu örneklerden hazırlanan sürme preparatlar Papanicolaou yöntemine göre boyandı (Luna, 1968). Laboratuvara getirilen tüm akciğerlere 250 ml phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4) solusyonu verilerek BAL yapıldı. Daha sonra bu sıvı alınarak 2000 devirde 10 dk süreyle santrifüje edildi (Myer ve ark., 1987b). Üstteki sıvı kısmı atıldıktan sonra geri kalan çökelti Dulbeco'nun Modifiye Eagle Vaseti (DMEM) ile sulandırıldıktan sonra sürme preparatlar hazırlandı ve Papanicolaou ve Neutral red

ile boyanarak (Kikkawa ve Yoneda, 1974; Lairmore ve ark., 1986) ışık mikroskopunda incelendi. Sputum ve BAL sıvısı örneklerindeki bulguları doğru değerlendirebilmek ve histolojik olanlarla karşılaştırma yapabilmek amacıyla PA pozitif vakalarda akciğerin lezyonlu kısımlarından hazırlanan tuşe preparatlar da Papanicolaou yöntemine göre boyanarak (Nobel ve ark., 1970) ışık mikroskopunda incelendi.

Ayrıca makroskobik olarak PA'den şüpheli akciğerlerden alınan doku örnekleri % 10'luk tamponlu formalinde tespit edilip, parafin blokları hazırlanarak 5 µ kalınlığında kesitler alındı ve tüm kesitler hematoxylin-eosin ile, gerekli görülenler ise ayrıca van Gieson ve periodic acid Schiff (PAS) metotlarına göre boyanarak (Luna, 1968) ışık mikroskopunda incelendi. Gerekli görülen olguların renkli makroskobik ve mikroskobik resimleri çekildi.

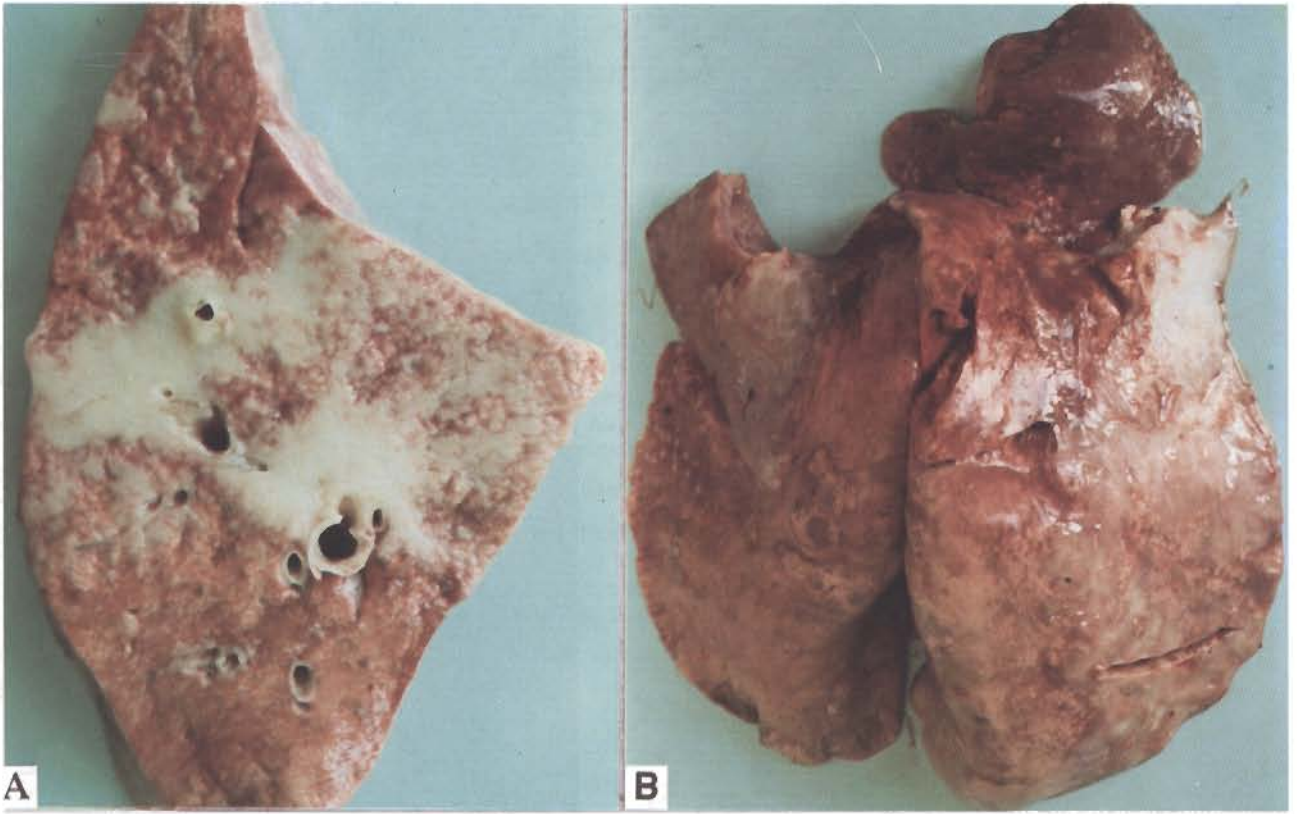
Bulgular

Makroskobik Bulgular: Çalışmada mezbahada kesilen 2630 adet koyunun akciğerleri ile mediastinal ve bronşiyal lenf düğümleri makroskobik olarak muayene edildi ve PA'den şüphelenilen 140 akciğerin 102'sinde (% 3.88) histopatolojik olarak PA saptandı.

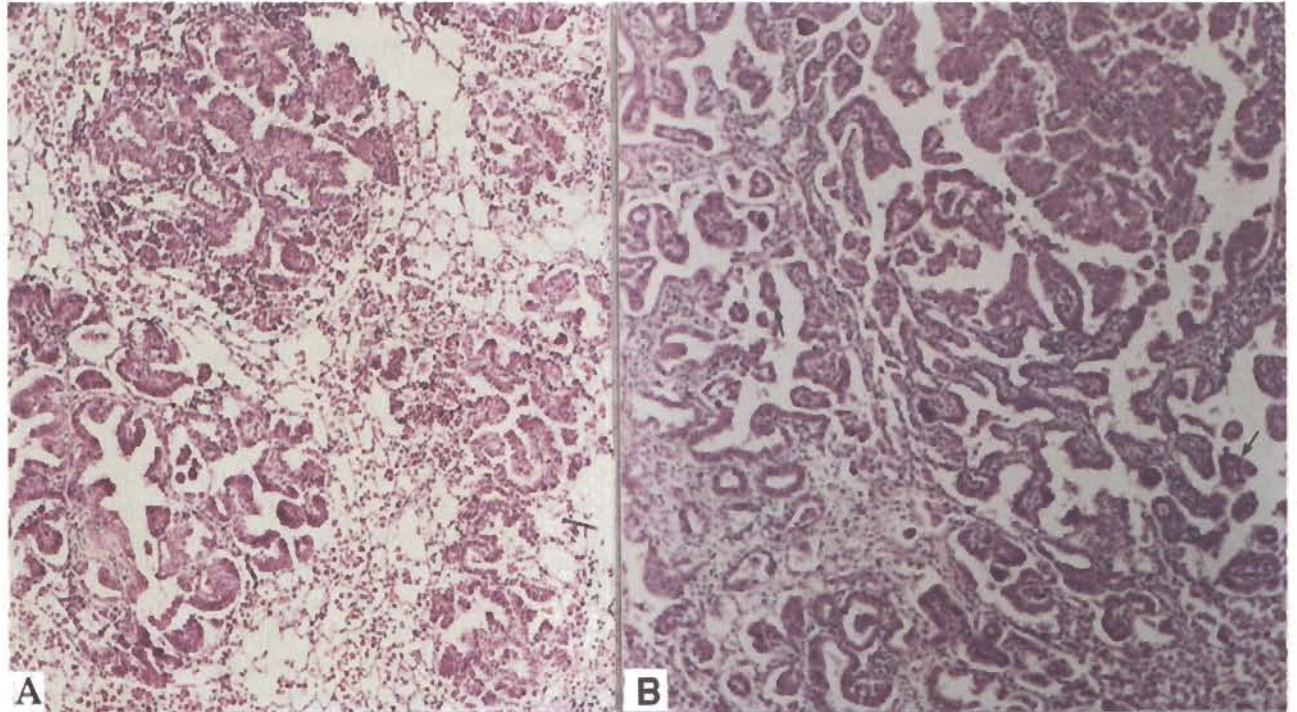
PA belirlenen 102 olgunun 74'ünde lezyonlar, akciğerlerin genellikle kaudal loplarında lobüler genişlikte, 1-2 cm çapında gri-beyaz ve hafif taşkın odaklar halindeydi ve bazen bunların birleşmesiyle daha büyük odaklar oluşmuştu. Bunlar plöradan hafif taşkın, parlak veya yarı şeffaf görünümdeydi. Lezyonlu lopların kesit yüzünde, dağınık yerleşimli veya birbirleriyle birleşmiş, çeşitli büyüklükte, parlak boz-beyaz renkli nodüller görüldü. Büyük olanların ortası genellikle homojen, beyaz mermer görünümünde iken kenarları küçük yaygın odaklarla sağlam akciğer dokusuna doğru genişlemekteydi. (Şekil 1A).

Makroskobik olarak 28 olguda lezyonlar diffuz bir şekilde tüm akciğer loplarına dağılmış, akciğer hacmi ve ağırlığı artmıştı (Şekil 1B). Lezyonlu lopların kesit yüzünde 0,2-2 cm büyüklüğünde boz-beyaz nodüllerin serpilmiş olduğu saptandı. Bazı olgularda ise bu nodüllerin birleşmesi sonucu lezyonlar bir lobun önemli bir bölümünü veya tamamını etkilemişti. Elle bastırıldığında, akciğerin kesit yüzünden köpüklü bir sıvı aktığı, ayrıca bronşlarda ve trakeyada genellikle köpüklü bir eksudat bulunduğu gözlemlendi.

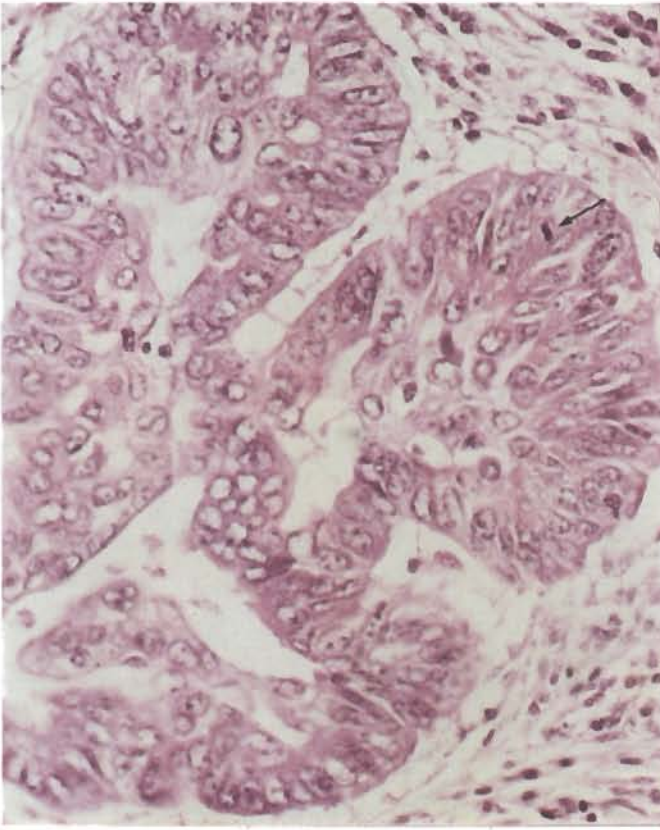
Ayrıca makroskobik olarak bazen kırmızı renkli hepatize alanlar ile 17 olguda mercimekten ceviz büyüklüğüne varan apse odakları, 19 olguda kaudal loplarda gri-sarımsı renkli 1-2,5 cm çapında parazit



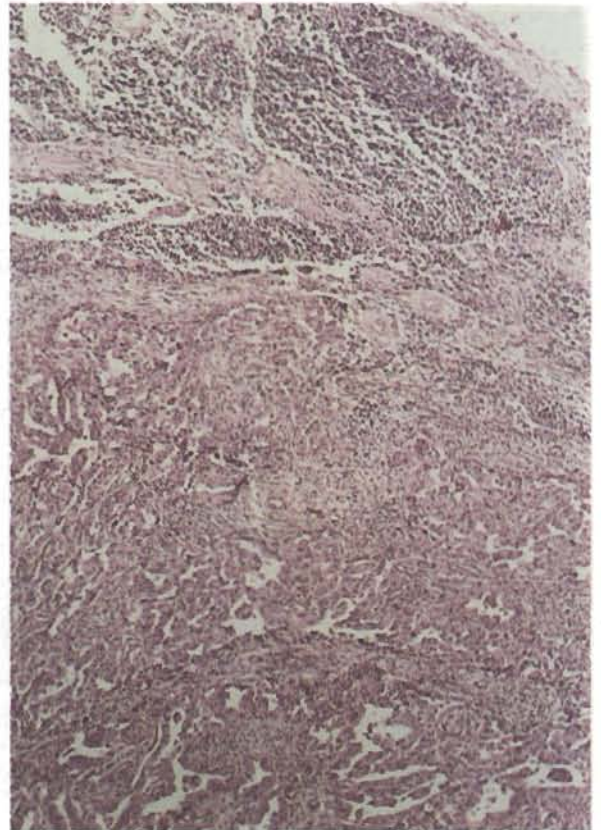
Şekil 1. A. Akciğerin kesit yüzünde, bir kısmı birleşmiş gri-beyaz nodüller. B. Akciğer şişkin, büyümüş ve yaygın gri-beyaz renkli pulmoner adenomatozis lezyonları ile sağ kranial lopta pnömoni.



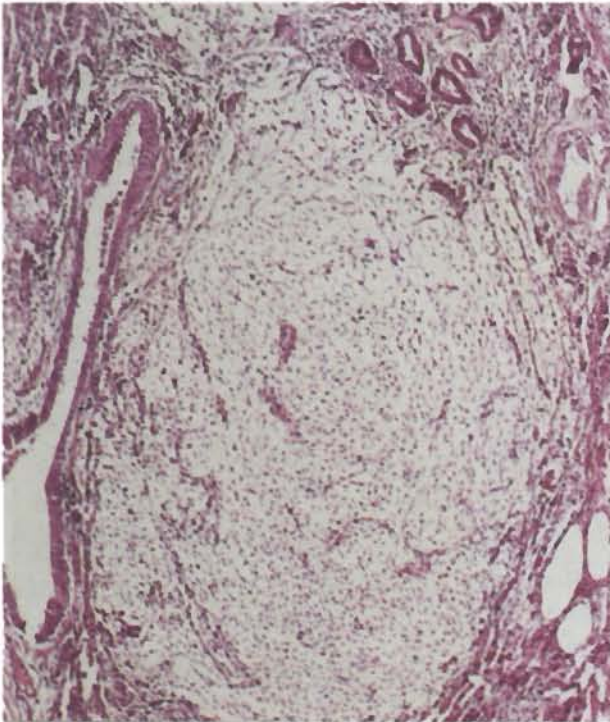
Şekil 2. A. Akciğer dokusuna serpilmiş halde, sınırlı ve değişen büyüklükte tümör odakları.H.E x 80. B. Alveol lümenlerine doğru papiller üremeler ve lümenlerinde tümör hücrelerinden oluşan kitleler (oklar). H.Ex 80.



Şekil 3. Bronşiyol epitellerinde proliferasyon, hücrelerde atipi ve mitoz (ok).H.E.x 400.



Şekil 5. Mediastinal lenf düğümünde metastatik tümör. H.E.x 65.



Şekil 4. Tümörün intersitisyumunda çevresinden iyi sınırlanmış mikzomatöz nodül. H.E.x,80.

nodülleri ve bronşlarda da bazen olgun parazitler gözlemlendi.

Makroskobik olarak 6 olguda mediastinal lenf düğümlerinde 0,5-2 cm büyüklüğünde ve bazen çok sayıda boz-beyaz metastaz odakları tespit edildi. Lenf düğümleri genel olarak büyümüş ve kesit yüzleri ödemliydi.

Histopatolojik Bulgular: Başlangıç halindeki lezyonlar, akciğere serpilmüş halde, ince bir fibröz doku ile sınırlandırılmış irili ufaklı tümör odakları şeklindeydi (Şekil 2A). Yaygın tümörlerin bulunduğu alanlarda alveoller, yuvarlak-oval çekirdekli, açık renkli ve yer yer de vakuollü sitoplazması olan kübik ve daha az olarak da silindirik hücrelerle döşenmişti. Etkilenmiş alveoller genellikle düzgün asiner yapı oluşturmakla birlikte yer yer lümeneye doğru papiller çıkıntılar da görüldü (Şekil 2B). Bronşiyol epitellerinde belirgin proliferasyon, lümeneye doğru papiller üremeler ve lümenlerinde değişen büyüklükte tümör kitleleri vardı. Bronşiyollerin epitelleri silindirik olup, oval ya da hafif uzunca çekirdekleri ve genellikle açık renkli, bazen de vakuollü sitoplazmaları bulunmaktaydı. Gerek alveol gerekse bronşiyolleri döşeyen hü-

relerde yer yer anizositozis, anizonükleozis ve tek tük mitotik figürler görüldü (Şekil 3). Ayrıca bu hücrelerde genellikle tek, ara sıra da iki adet belirgin çekirdekçik saptandı.

Tümörün intersitisyumunda değişen derecelerde bağ doku artışı ve yer yer mononükleer hücre infiltrasyonları sonucu kalınlaşma vardı. Bağ doku artışının fazla olduğu bölgelerde alveol ve bronşiyollerin lümeni düzensizdi ve buralarda papiller uzantılar daha belirgindi. Otuz olguda tümörün intersitisyumunda ve bazen bronşiyoller çevresinde değişen büyüklükte, bazen de iyi sınırlı nodüller halinde gevşek mikzomatöz alanlar görüldü (Şekil 4).

Tüm olgularda peribronşiyal ve peribronşiyoler lenfoid hiperplazi ya da mononükleer hücre infiltrasyonları, alveol lümenlerinde ise değişen sayılarda alveolar makrofajlar tespit edildi. Bazen alveoller ile bronş ve bronşiyollerde nötrofil granulositler görüldü. Onbir olguda nötrofil infiltrasyonları şiddetliydi ve kataral-irinli bronkopnömoni tablosu vardı. On yedi olguda değişen büyüklük ve sayıda, bazıları belirgin bir fibröz kapsülle sınırlanmış apse, 7'sinde ise nekroz odakları saptandı. Ayrıca 23 olguda paraziter granülomlar ile alveol, bronş ve bronşiyollerin lümeninde parazit larva ve yumurtaları görüldü. Bazı olgularda ise plöyrada gevşek bağ doku ve hafif mononükleer hücre infiltrasyonları sonucu kalınlaşma saptandı.

Metastaz gözlenen 6 olguda mediastinal lenf düğümünde, lenfoid dokuyu önemli oranda istila etmiş ve akciğerdekilere benzeyen metastatik tümör odakları vardı (Şekil 5). Tümör hücrelerinin çekirdekçikleri belirgin olup, anizositozis, anizonükleozis ve tek tük mitotik figürler dikkati çektii. Metastatik tümörün intersitisyumunda bazen bağ doku artışı, bir olguda ise akciğerlerdekilere benzer mikzomatöz odaklar görüldü.

Sitolojik Bulgular

Tuşe: Papanicolau yöntemine göre boyanan tuşe preparatlarda iri, yuvarlak-oval şekilli, homojen kromatinli, mavi renkli çekirdeklere ve bol miktarda mavi renkli sitoplazmaya sahip, yuvarlak veya köşeli tümör hücreleri görüldü. Genellikle irili ufaklı gruplar halinde, bazen de düzgün sıralanan bu hücrelerden bazısının belirgin bir çekirdekçiğe sahip olduğu, kimi olgularda ise tek tük mitotik figürlerin bulunduğu saptandı (Şekil 6C). Hücrelerde hafif derecede anizositozis ve anizonükleozis vardı, ancak belirgin bir atipi gözlenemedi (Şekil 6A). Ayrıca daha az sayıda olmak üzere, hafif

uzunca çekirdeği ve mavi renkli sitoplazması olan hücrelere de rastlandı.

Bütün olgularda değişen sayıda olmak üzere, sitoplazması bol ve yuvarlak biçimde, çekirdeği ise bazen çift, genellikle oval ya da fasulye şeklinde, kromatinden zengin, ekzantrik yerleşimli olan alveolar makrofajlar görüldü (Şekil 6C). Histopatolojik incelemeler ile tuşe preparatlardaki alveolar makrofajların yoğunluğu arasında bir paralellik vardı.

Ayrıca bazen tek tük, bazen de yoğun kolleksiyonlar oluşturan nötrofil granulositlere rastlandı. Nötrofil granulositlerin yoğunluğu bakımından, tuşe preparatlarla histopatolojik preparatlar arasında bir paralellik tespit edildi. Tuşe preparatlarda genellikle küçük yuvarlak ve koyu renkli çekirdeğe sahip lenfositler de vardı.

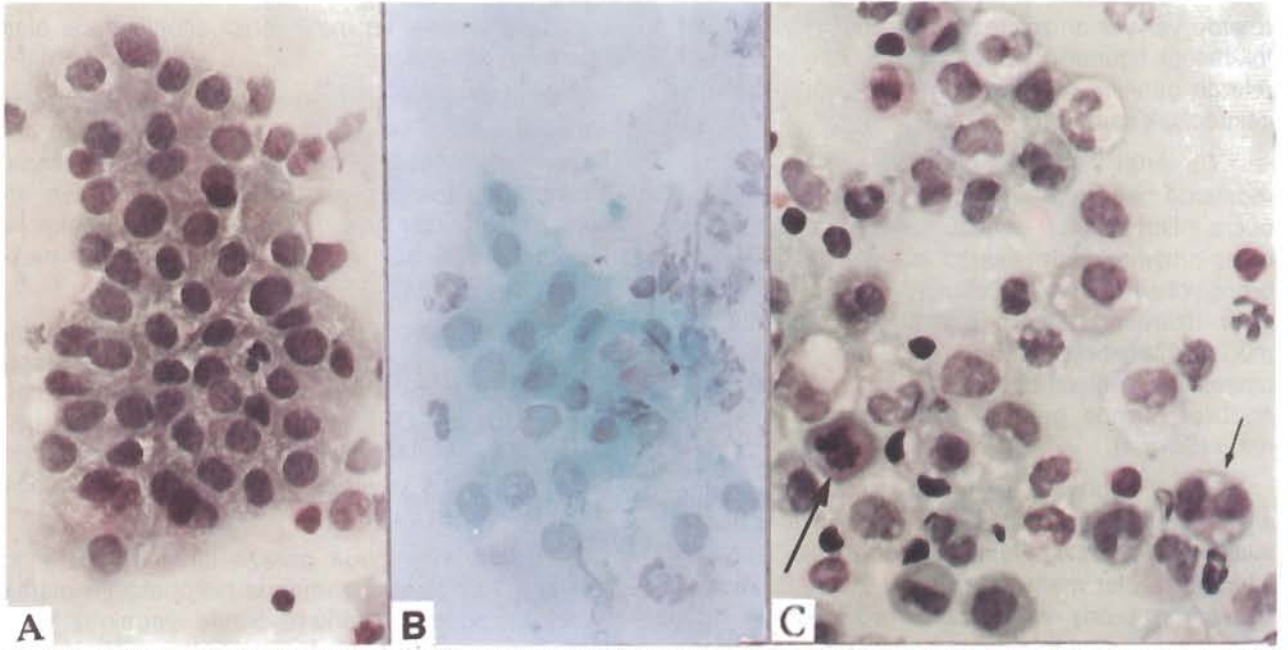
Toplam 12 olguda parazit larvaları gözlemlendi. Bunların 7'sinde aynı zamanda histopatolojik olarak verminöz pnömoni varken, 5'inde verminöz pnömoni lezyonlarına rastlanmadı.

Bronkoalveolar Lavaj (BAL): Tuşe preparatlara göre hücreden daha fakir olan BAL örneklerinde genellikle gruplar halinde, bazen de tek tek tümör hücreleri görüldü. Bunların yuvarlak-oval, bazen de hafif uzun şekilli çekirdekleri ve yuvarlak veya köşeli bir biçimde mavi renkte sitoplazmaları vardı (Şekil 6B). Bu hücrelerde genellikle anizonükleozise ve tek tük mitotik figürlere rastlandı. Tuşe preparatlarla kıyaslandığında BAL örneklerinde hücre gruplarının daha küçük olduğu ve bir kısım tümör hücrelerinde dejeneratif değişiklikler bulunduğu dikkati çektii.

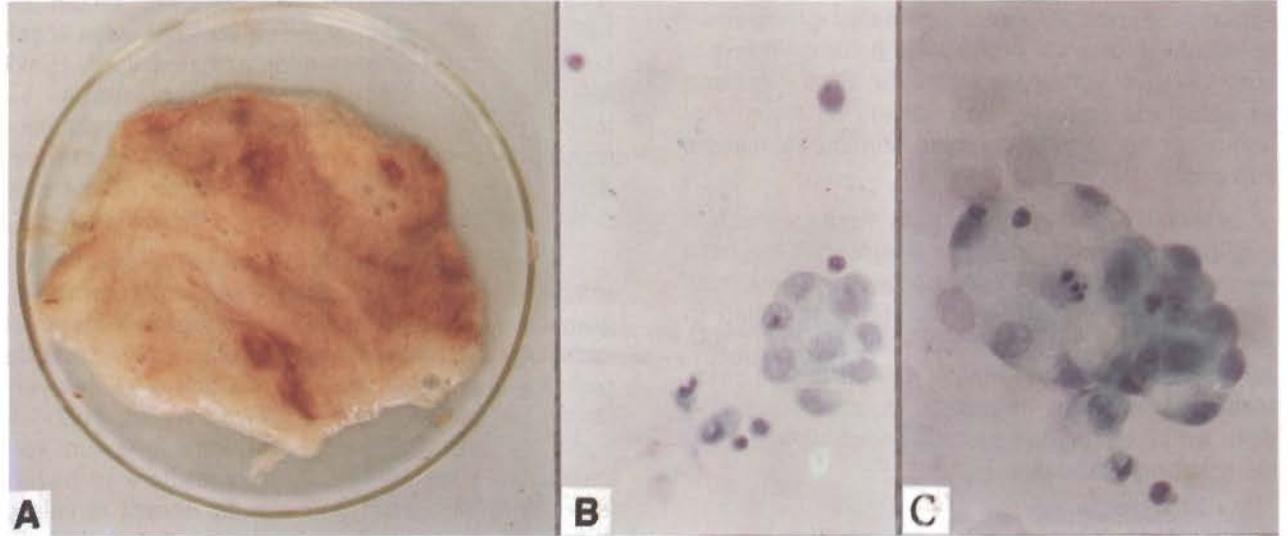
Bütün olgularda değişen sayıda alveolar makrofajlar tespit edildi. Genellikle şişkin pembe renkli, granüler veya vakuollü ve bazen fagositik materyal içeren bir sitoplazmaya sahip olan bu hücrelerde çekirdek oval ya da fasulye şeklinde, ekzantrik yerleşimli ve bazıları çift çekirdekliydi. Ayrıca çoğu olguda tek tük ya da mukusla karışık yoğun kolleksiyonlar şeklinde nötrofil granulositlere ve bazen lenfositlere rastlandı. Beş olguda parazit larvaları, birkaç olguda eozinofil granulositler, bazen de bakteri kolonileri saptandı.

Bazı olgularda, bazalde veya ortada yerleşmiş koyu renkli bir çekirdeği, mavi-pembe sitoplazması olan ve apikale doğru giderek incelen uzun şekilli kolumnar hücreler ile şişkin, yuvarlak şekilli ve sitoplazmasında gri, mavimsi granüller içeren goblet hücreleri gözlemlendi.

Neutral red ile boyanan BAL preparatlarında genellikle hücre çekirdeğinin boyanıp, sitoplazmanın ya hiç boya almaması ya da zayıf boyanması nedeniyle hücresel ayrıntılar genellikle be-



Şekil 6. A. Yuvarlak-oval tümör hücrelerinin oluşturduğu hücre grubu ve bazı hücrelerde anizositozis ve anizonükleozis. Tuşe, Papanicolaou x 495. B. Grup halinde ve tek, yuvarlak-oval çekirdekli tümör hücreleri. BAL, Papanicolaou x 495. C. Bazıları çift çekirdekli alveoler makrofajlar (kısa ok), lenfositler, nötrofiller ile tek tük tümör hücreleri ve mitoz (uzun ok). Tuşe, Papanicolaou x 600.



Şekil 7. A. Koyu yapışkan sarımsı-gri renkli ve yer yer kanla karışık sputum. B. Grup oluşturmuş farklı büyüklükteki tümör hücreleri. Sputum, Papanicolaou x 495. C. Grup halinde ve farklı büyüklükteki tümör hücrelerinde dejeneratif değişiklikler. Sputum, Papanicolaou x 495.

lirgin değildi. Bu preparatlarda çoğunlukla tek, bazen küçük gruplar halinde yuvarlak-oval çekirdekli, sınırları belirgin, ancak sitoplazması iyi boyanmamış tümör hücreleri tespit edildi. Ayrıca genellikle şişkin, hafif pembe renkli, granüler, bazen vakuollü bir sitoplazması ve eksantrik yerleşimli çekirdeği bulunan alveoler makrofajlar görüldü.

Sputum: Çalışmada 78 olguda, miktarları 2-25 ml arasında değişen sputum örneği alındı ve bunların 53'ünde akciğerlerde pulmoner adenomatozis bulunduğu tespit edildi. Sputum örnekleri koyu, kıvamlı, yapışkan, genellikle sarımsı boz-renkte olup, bazen kırmızı çizgiler şeklinde kan içeriyordu (Şekil 7A).

Toplam 26 adet sputum örneğinde ya tek (7 olgu) ya da küçük gruplar halinde (19 olgu), iri, yuvarlak veya oval çekirdeklere ve geniş, mavi renkte bir sitoplazmaya sahip (Şekil 7B) akciğerlerdeki tümör hücrelerine benzer hücreler tespit edildi. Tuşe preparattaki tümör hücreleri ile karşılaştırıldığında bu hücreler, ince granüler veya vakuollü bir sitoplazmaya sahipti ve dejeneratif değişiklikler gösteriyordu (Şekil 7C).

Sputum örneklerinde ayrıca, tek tek veya dizi şeklinde 2-3 hücreden oluşan ve oval ya da üçgen şeklinde, bol ve pembe renkte sitoplazması ile ortada yerleşmiş yuvarlak, koyu renkli bir çekirdeği olan epitel hücrelerine rastlandı. Bunların dışında tek tük, bazalde yerleşmiş yuvarlak-oval şekilli koyu çekirdekleri ve apikale doğru hafif daralan mavi renkte sitoplazması olan kolumnar hücreler de vardı.

Bazı olgularda, BAL'da da tarif edilenlere benzeyen makrofajlar, tüm olgularda nötrofil granulositler, kimi olgularda ise lenfosit, eritrosit ve genellikle kok şeklindeki bakteriler ile bir kaç olguda eozinofil granulositler ve parazit larvaları gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç

Koyunlarda PA'in patolojisi üzerinde yapılmış çok sayıda araştırma olmasına karşın sitolojik çalışmaların yok denecek kadar az olduğu dikkati çekmektedir. Bu çalışmada makroskopik ve histopatolojik incelemelerin yanısıra PA'in sitolojik bulguları da incelenmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda PA insidensi farklı oranlarda kaydedilmiştir. Ankara, İstanbul, Erzurum ve İzmir mezbahalarında kesime alınan koyunlarda PA insidensi % 0,9 (Alibaşoğlu ve Arda, 1975), Elazığ'da % 1,45 (Metin, 1979), Konya'da ise PA insidensi % 7,94 (Kıran, 1993) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada PA insidensi % 3,88 olarak belirlenmiştir. Bu veriler, PA'in ülkemiz koyuncululuğu açısından bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir. Viral etiyolojili, bulaşıcı ve tedavisi mümkün olmayan bu hastalığın eradikasyonuna yönelik çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu kanısındayız.

Çalışmada gözlenen makroskopik ve mikroskopik bulgular, daha önce bildirilenlere (Alibaşoğlu, 1969; Metin, 1979; Kıran, 1993) benzerdir. Makroskopik lezyonların daha çok kaudal loplarda yerleştiği görülmüştür. Bazı araştırmacıların (Alibaşoğlu ve Arda, 1975; Moulton, 1978; Sharp ve Martin, 1983; Milli ve ark., 1992) bildirdiği gibi, çalışmada da mikroskopik olarak alveollerde kübik

ve bazen silindirik, bronşiyollerde ise silindirik hücrelerden oluşan üremeler görülmüştür. Bu hücrelerde bazen anizositozis, anizonükleozis ve az sayıda mitotik figür görülmesine karşın genel olarak malignite özelliklerinin zayıf olduğu gözlenmiştir. Bu da PA'in malignitesi düşük bir bronşiyoloalveoler karsinom olduğunu bildiren araştırmacıların (Moulton, 1978; Rosadio ve ark., 1988) bulgularını desteklemektedir.

Mikroskopik olarak özellikle ilerlemiş olgularda intersitisyumda veya bronşiyoller çevresinde mikzomatöz odaklar tespit edilmiştir. Benzer bulgular Alibaşoğlu ve Arda (1975), Sharp ve Martin (1983) ile Kıran (1993) tarafından bildirilmiş, incelenen diğer literatürlerde bununla ilgili bir bilgiye rastlanamamıştır.

PA'li koyunlarda özellikle hayvanın arka ayakları kaldırılıp başı aşağı indirildiğinde, burundan genellikle 10-50 ml veya bazen 300 ml'yi bulan bir ek-sudatın aktığı ve bunun önemli bir klinik bulgu olduğu bildirilmiştir (Nobel ve ark., 1970; Moulton, 1978; Sharp ve Martin, 1983). Çalışmada 78 koyundan klinik muayene ile sputum alınabilmiş ve bunların 53'ünde akciğerlerde PA saptanmıştır. Bu olgularda 2-25 ml arasında değişen sputum miktarının daha önce bildirilenlerden (Nobel ve ark., 1970; Sharp ve Martin, 1983) biraz düşük olduğu görülmüştür. Çalışmada PA'li bütün koyunlardan sputum alınamamış olması ve miktarının düşüklüğü, bütün PA olgularında sputum miktarının artmadığını göstermektedir. Sputum alınabilen ancak PA'li olmayan diğer 25 koyunda ise akciğerlerde verminöz pnömoni saptanmış olması nedeniyle, sputum alınabilen her olgunun PA olmayabileceği ve özellikle bazı verminöz pnömoni olgularında da burun akıntısı örneklerinin alınabileceği söylenebilir.

Nobel ve ark. (1970), PA'li 5 koyundan aldıkları ve sitolojik olarak inceledikleri sputum örneklerinde akciğerdeki neoplastik hücrelere benzer hücrelerin küme veya grup oluşturduklarını ve bu hücrelerde mitotik figürler bulunduğunu saptamış ve PA tanısının bu yöntemle yapılabileceğini ileri sürmüşlerdir. İncelenen literatürlerde bu konuyla ilgili başka bir çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmada akciğerlerinde PA saptanan 102 koyunun 53'ünden (% 51,96) sputum alınabilmiş ve bu 53 olgunun 26'sında (% 49) tek veya gruplar halinde akciğerlerdeki neoplastik hücrelere benzer hücreler görülmüştür. Nobel ve ark. (1970)'nın bildirdiğine benzer hücre gruplarına 19 olguda rastlanmıştır. Bir başka deyişle sputum örneklerinin % 35,8'inde, 102 PA olgusu dikkate alındığında ise bu olguların % 18,6'sında sputumda akciğerdeki tümör

hücrelerine benzer hücrelerin oluşturduğu gruplar görülmüştür. Sputumda böyle hücre gruplarının görülmesi, PA'u veya en azından bronşiyoloalveoler bir tümörü akla getirmekle birlikte, bu hücre gruplarının bulunmamasının hayvanda PA olmadığı anlamına gelmeyeceği düşünülebilir. Bu bulguların ışığında sputumun sitolojik incelenmesinin PA'in klinik tanısında kullanılabilirliği, ancak bunun çok güvenilir ve tam sonuç veren bir yöntem olmadığı söylenebilir.

Sputumda birkaç olguda görülen eozinofil granulosit ve parazit larvalarının paraziter enfeksiyona, değişik şekillerdeki epitel hücrelerinin ise üst solunum yolları epitellerinin yerlerinden dökülmesine ilgili olduğu düşünülmüştür.

Bronkoalveoler lavaj sıvısının sitolojik olarak incelenmesiyle, bazı neoplastik hastalıklarla yansıyan olayları teşhis etmenin mümkün olduğu bildirilmiştir (Lay ve ark., 1986; Cowell ve ark., 1993; Hawkins ve ark., 1993). Rosadio ve ark. (1988), PA'li akciğerlerden aldıkları BAL sıvısında tip II pnömositlerin sayısında artış olduğunu ve bunun da PA'e işaret ettiğini kaydetmişler, ancak araştırmacılar bu hücrelerde malignite özellikleri hakkında bilgi vermemişlerdir. Çalışmada bazen anizozitozis ve anizonükleozis görülmüşse de tek tük görülen mitotik figürlerin normal bipolar şekilde olması, çekirdekçiklere ise tek olarak ve sadece bazı hücrelerde rastlanması nedeniyle maligniteyi belirten bulguların açık ve net olmadığı dikkati çekmiştir. Histopatolojik incelemelerde de malignite özelliklerinin zayıf olduğu görülmüştür. Hem sitolojik hem de histopatolojik incelemeler PA'in malignitesi düşük bir karsinom olduğu görüşünü desteklemektedir.

Malign epiteliyal tümörlerde tümör hücrelerinin birbirine tutunmalarının azaldığı, bu nedenle sitolojik preparatlarda hiperselülarite görüldüğü bildirilmiştir (Cowell ve ark., 1993). Buna karşılık Milli ve ark. (1992), yaptıkları elektron mikroskopik çalışmada PA'de tümör hücreleri arasındaki bağlantıların iyi gelişmiş olduğunu kaydetmişlerdir. Çalışmada BAL sıvısından hazırlanan sürme preparatların hücreden zengin olduğu görülmüş, ancak tümör hücrelerinin genellikle gruplar halinde bulunduğu dikkati çekmiştir. Bunun nedeni, Milli ve ark. (1992)'nin kaydettiği gibi hücrelerarası bağlantıların gelişmişliği ya da histopatolojik incelemelerde alveol lümenlerinde görülen ve tümör hücrelerinden oluşan küçük kitlelerin BAL sıvısına geçmesi olabilir.

Bu bulgular ışığında PA'in tanısında BAL yönteminin kullanılabilirliği kanısındayız. Ancak, bu

çalışmada BAL yöntemi mezbahadan elde edilen PA'li akciğerlere uygulanmıştır. Klinik olarak PA şüpheli koyunlarda canlı hayvana uygulanabilecek bir BAL yöntemi kullanılarak yapılacak sitolojik çalışmaların yararlı olabileceği görülmektedir.

Tuşe preparatlardaki neoplastik hücreler BAL örneklerindekiyle aynı özelliklere sahipti. Ancak, tuşe preparatların hücreden daha zengin olması, bu preparatların doğrudan lezyonlu kısımlardan hazırlanmasına bağlanabilir. Ayrıca BAL ve sputumdaki neoplastik hücrelerde bazen dejeneratif değişikliklerin bulunması, bu hücrelerin yerlerinden ayrılmalarından sonra inceleme yapıncaya kadar belli bir sürenin geçmiş olması ile açıklanabilir.

PA'de tümör hücreleri tarafından salgılanan bir kemotaktik faktör nedeniyle alveoler makrofajların sayısında artış görüldüğü (Myer ve ark., 1987a) kaydedilmiş, ayrıca tuşe ve BAL preparatlarında bazı araştırmacıların (Lay ve ark., 1986; Cowell ve ark., 1993) bildirdiği gibi çift çekirdekli alveoler makrofajlara rastlanmıştır.

BAL'dan hazırlanan sitolojik preparatlarda çeşitli yangı hücrelerine rastlandığı bildirilmiştir (Lay ve ark., 1986; Rosadio ve ark., 1988; Cowell ve ark., 1993). Çalışmada sitolojik preparatlarda nötrofil granulosit, lenfosit ve bazen eozinofil granulositler saptanan tüm olgularda aynı zamanda BAL ve tuşe, bazılarında ise sputumda aynı hücrelere rastlanmış ve bu hücrelerin yoğunluğu bakımından genellikle histopatolojik kesitlerle sürme preparatlar arasında bir paralellik bulunduğu dikkati çekmiştir. Özellikle kataral-purulent ve apseli bronkopnömoni gözlenen olgularda BAL ve sputum örneklerinde yoğun nötrofil granulositler görülmüştür. Bu pnömonilerin teşhisinde BAL ve bir dereceye kadar sputum örneklerinden hazırlanacak sürme preparatların yararlı olabileceği söylenebilir. Öte yandan histopatolojik olarak nötrofil granulositlere rastlanmamış olan bazı olgularda BAL örneklerinde nötrofillerin görülmüş olması, BAL'ın tüm akciğer dokusundan hazırlanması, histopatolojik kesitlerin ise sadece PA lezyonlarının bulunduğu akciğer bölümlerinden alınmış olması ile açıklanabilir. Benzer şekilde histopatolojik preparatlarda nötrofil granulosit bulunmayan bazı olgularda sputumda nötrofil granulositlerin olması, muhtemelen üst solunum yollarında bir yangısal olayın bulunması ile ilgili olabilir.

Bazı araştırmacıların bildirdiği gibi (Lay ve ark., 1986; Rosadio ve ark., 1988; Cowell ve ark., 1993) çalışmada da sitolojik preparatlarda nötrofil granulosit, lenfosit ve bazen eozinofil granulositler gö-

rülmüştür. Özellikle kataral-purulent ve apseli bronkopnömoni gözlenen olgularda BAL ve sputum örneklerinde yoğun nötrofil granulositlere rastlanmıştır. Bu pnömonilerin teşhisinde BAL ve bir dereceye kadar sputum örneklerinden hazırlanacak sürme preparatların yararlı olabileceği söylenebilir.

PA ile birlikte bronkopnömoni, verminöz pnömoni ve maedi hastalığına veya bunların kombinasyonlarına rastlanabileceği bildirilmiştir (Rajya ve Singh, 1964; Alibaşoğlu ve Arda, 1975). Çalışmada da PA ile birlikte 23 olguda verminöz pnömoni, 11'inde kataral-irinli bronkopnömoni, 17'sinde apse ve 7'sinde ise nekrozlar görülmüştür. PA ile maedi hastalığının birlikte seyrettiği olgularda bildirilenlere (Rajya ve Singh, 1964; Pritchard ve Done, 1990) benzer olarak, çalışmada da bazı olgularda tümör dokusu dışındaki interalveoler septumlarda yangı ve kalınlaşma ile bronş ve bronşiyoller çevresinde lenfoid hiperplaziye rastlanmıştır. Ancak, virolojik incelemeler yapılmadığından, bu olgularda maedi hastalığının PA ile birlikte bulunup bulunmadığı konusu kesin olarak aydınlatılamamıştır.

Alibaşoğlu (1969), PA'li koyunların % 16,66'sında, Alibaşoğlu ve Arda (1975) % 5,5'inde, Kıran (1993) ise % 2,3'ünde lenf düğümlerinde metastaza rastlamışlardır. Çalışmada da benzer şekilde, incelenen 102 PA olgusunun 6'sında (% 5,88) mediastinal lenf düğümlerinde metastaz görülmüştür. Bu durum PA'in potansiyel bir karsinom olduğu fikrini güçlendirmektedir.

Pulmoner adenomatozisin makroskopik, histopatolojik ve sitolojik yönden Türkiye'de ilk defa incelendiği bu çalışma ile PA'in malignitesi düşük bir bronşiyoloalveoler karsinom olduğu ve ülkemiz koyuncululuğunu tehdit eden bir hastalık olmaya devam ettiği görülmüştür. BAL yönteminin PA'in tanısında kullanılabileceği, sputum örneklerinin ise BAL yöntemine göre daha az güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

Akçay, Ş. (1956). Die Lungenadenomatosis der Schafe. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, 11-12, 110-111.

Alibaşoğlu, M. (1969). Koyunlarda adenomatosis pulmonum üzerinde araştırma. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 16, 337-351.

Alibaşoğlu, M., Arda, M. (1975). Koyun Pulmoner Adenomatozisinin Türkiyedeki Durumu ile Patolojisi ve Etiyolojisinin Araştırılması. TÜBİTAK Yay. No: 273, Proje No: VHAG-97, Ankara.

Cowell, R.L., Tyler, R.D., Baldwin, C.J. (1993). Diagnostic

Cytology of the Dog and Cat. American Vet. Publ. Inc., California.

Hawkins, E.C., Morrison, W.B., DeNicola, D.B., Blevins, W.E. (1993). Cytologic analysis of bronchoalveolar lavage fluid from 47 dogs with multicentric malignant lymphoma. JAVMA., 203, 1418-1425.

Kıran, M.M. (1990). Konya bölgesi kuzu pnömonilerinde patolojik ve etiyolojik araştırmalar. Doktora Tezi. S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Kıran, M.M. (1993). Koyunların pulmoner adenomatozisi üzerinde patolojik incelemeler. S.Ü. Vet. Fak.Derg., 9, 41-45.

Kikkawa, Y., Yoneda, K. (1974). The type I epithelial cell of the lung. I. Method of isolation. Lab. Invest., 30, 76-84.

Lairmore, M.D., Rosadio, R.H., De Martini, J.C. (1986). Ovine lentivirus lymphoid interstitial pneumonie. Rapid induction in neonatal lambs. Am.J.Path., 125, 173-181.

Lay, J.C., Slauson, D.O., Castleman, W. (1986). Volume-controlled bronchopulmonary lavage of normal and pneumonic calves. Vet. Pathol., 23, 673-680.

Luna, L.G. (1968). Manuel of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3rd Ed. Mc.Graw Hill Book Comp. London.

Metin, N. (1979). Elazığ ve Çevresi Koyunlarında Progressive Pneumonie (Adenomatozosis Pulmonum)' nin Bulunuşu ve Yayılışı Üzerinde Araştırmalar. Doktora Tezi, F.Ü. Vet. Fak. Yay; No:20, A.Ü. Basımevi, Ankara.

Metin, N., Özer, H., Çiftçi, M.K. (1989). Elazığ ve çevresi keçilerinde pneumonie' lerin yayılışı üzerinde patolojik incelemeler. S.Ü. Vet. Fak. Derg., 4, 231-237.

Milli, Ü.H., Alçıgır G., Karademir, N.(1992). Koyunların pulmoner adenomatozisinin ultrastrüktürü. A.Ü.Vet.Fak. Derg., 39, 446-460.

Moulton, J.E. (1978). Tumors of the respiratory system. In: "Tumors in domestic animals", 2nd ed, University of California Press, California.

Myer, M.S., Verwoerd, D.W., Garnett, H.M. (1987a). Production of a macrophage chemotactic factor by cultured Jaagsiekte tumour cells. Onderstepoort J. Vet. Res., 54, 9-15.

Myer, M.S., Verwoerd, D.W., Garnett, H.M. (1987b). Demonstration of growth-inhibitory as well as growth-stimulatory factors in medium conditioned by lung lavage cells stimulated with a chemotactic factor secreted by jaagsiekte tumour cells. Onderstepoort J. Vet. Res., 54, 123-130.

Nobel, T.A., Neumann, F., Klopfer, U. (1970). Clinico-pathological investigations in sheep pulmonary adenomatosis (Jaagsiekte). I. Exfoliative cytology. Zbl. Vet., 17B, 958-962.

Pritchard, G.C., Done, S.H. (1990). Concurrent maedivisna virus infection and pulmonary adenomatosis in a commercial breeding flock in East Anglia. Vet.Rec., 127, 197-200.

Rajya, BS., Singh, CM. (1964). The pathology of pneumonia and associated respiratory diseases of sheep and goats. I. Occurrence of Jagziekte and Maedi in sheep and goats in India. *Am.J. Vet.Res.*, 25, 104, 61-67.

Rosadio, RH., Lairmore, MD., Russel, HI., DeMartini, JC. (1988). Retrovirus associated ovine pulmonare car-

cinoma (Sheep Pulmonary Adenomatosis) and lymphoid intersitial pnomia. I.Lesions development and age susceptibility. *Vet .Pathol.*, 25 , 475-483.

Sharp, JM., Martin, WB. (1983). Chronic respiratory virus infections. In "Diseases of Sheep." Ed.by W.B. Martin p.12-17. Blackwell Scientific Pupl., London.