

**TAVUKLARIN MAREK VE LEUKOSIS HASTALIKLARININ BİRİBİRİNDEN AYRILMALARI İLE SAHADAKİ YAYGINLARININ ARAŞTIRILMASI VE MAREK HASTALIĞINA KARŞI ETKİN BİR AŞI HAZIRLAMA (\*)**

Ahmet SİPAHİOĞLU (\*\*)  
Aysel ERGÜN (\*\*\*\*)

Hamdi GİRGİN (\*\*\*)  
Reinhard FUHR (\*\*\*\*\*)

**G İ R İ Ő**

Son onbeş yılda yapılan çalışmalar Marek's disease (MD)'i lymphoid leukosis (LL)'den ayırmıştır; bu ayırımın nedeni, etkenlerin farklılığının anlaşılmasıdır. Her iki hastalık daha önce leukosis complex içinde incelenmiştir. Pratik olarak LL'yi MD'nin akut şeklinden ayırmak güçtür (47). Her iki hastalıkta da lenfoid hücrelerden oluşan neoplastik lezyonlar şekillenir. Daha önce bunlar lenfomatöz lezyon, lenfoid tümör, lenfoma ve lymphomatosis (41) olarak biliniyordu. Lymphomatosis'in ana lezyonun yerine bağlı olarak sinirsel, visceral ve göz şekilleri vardı.

MD epizootik bir özellik gösterir; buna karşılık, LL ergin kanatlılarda görülür ve toplu salgın yapmaz. Periferik sinirlerdeki lezyonlar MD'nin klasik tipi için temel bulgulardır (9). Bu polyneuritis gallinarum, neurogranulomatosis infectiosa gallinarum, kanatlı felci ve neurolymphomatosis gallinarum olarak biliniyordu. Lenfoid hücrelerin infiltrasyonu veya proliferasyonu ile karakteristik sinirsel lezyonlar MD'de sıklıkla bulunur. Sinirsel lezyonun mevcudiyeti MD'yi LL'den ayıran anahtar olur. Bunun dışında epizootiolojik ve bazı patolojik

(\*) VHAG - 297 No. lu proje ile bu araştırmada TÜBİTAK desteği sağlanmıştır.

(\*\*) Etlik Vet. Kont. ve Araşt. Enst. Eski Tavuk Hst. Lâb. Şefi.

(\*\*\*) Etlik Vet. Kont. ve Araşt. Enst. Patoloji Lâb. Şefi.

(\*\*\*\*) Etlik Vet. Kont. ve Araşt. Enst. Marek Aşı Üretim Lâb. Şefi.

(\*\*\*\*\*) Federal Almanya - Türkiye GTZ Proje Yöneticisi.

bulguları da unutmamak gerekir; örneğin, MD'de göz lezyonları olabilir. Bundan başka benzer klinik, makroskopik ve mikroskopik bulgular saptandığında hastalığına sporadik seyri LL'yi hatırlatabilir. Bu arada, MD'de derisel lezyonların şekillenebileceğini söylemekte yarar vardır.

LL bir virustan ileri gelen lenfoblastik, malignant bir tümör oluşumudur ve bursa fabricii'den kökenini alır. Enfeksiyondan 5—8 hafta sonra bursa fabriciinin bir veya birden fazla folliküllerindeki lenfoid hücrelerde şekil değişikliği yani transformasyon görülür, follikül genişlemiştir ve lenfoblastlar ile tıklım tıklım doludur. Buna LL virusundan ileri gelen bursa fabricii follikül veya folliküllerinin neoplastik transformasyonu denilir. Bu zamanda değişiklikler mikroskopiktir ve makroskopik olarak Bursa'da görülür tümörler yoktur. Değişikliğe uğramış bursa follikülü seksüel olgunlaşmaya kadar veya hemen öncesine kadar uyşuk kalır.

Kanatlı 16-22 haftalık olunca transformasyon gösteren Bursa follikülündeki hücreler henüz saptanamayan sebeplerle hızla divizyona başlarlar ve neoplastik özellik kazanırlar. Bursa fabricii'deki bu küçük, orta büyüklükteki tümörler LL için teşhise götürücü özellik taşırlar. Bursa'dan tümör hücreleri diğer iç organlara yayılarak orada fokal veya diffuz tümör şekillenmesine sebep olurlar. Ana ve metastatik tümörlerin her ikisi de neoplastik lenfoblastların birbirine benzeyen popülasyonundan meydana gelirler. (41). Bursa fabricii'nin LL'de ana tümörlerin yeri olduğu ve bursektomi yapılmış civcivlerde hastalığın şekillenmediği bilinmektedir (35). Buna karşılık, Bursa fabricii kanatlılarda MD'nin şekillenmesi için gerekli ve önemli değildir. (16, 33).

Kanatlılarda uzantı felci de yapabilen MD, lenfoid hücre sisteminin bir hastalığıdır. Bu hastalıkta şekillenen lezyonlar yangiselden malignant neoplasma'ya kadar değişen özellikler gösterirler. Hızla büyüyen iç organ tümörlerinde orta büyüklükte ve daha büyük lenfositler oldukça yüksek orandadır. MD'de anizomorfik ve pleomorfik hücrelerden özellikle değişik büyüklükte lenfoid hücreler, retikuler hücreler, plasma hücreleri ve arasına da granulosit ve fibrositik hücreler bulunur

(41, 47). Anizomorfik ve pleomorfik hücresel yapı özellikleri MD'nin tanısında önem taşır ve LL lezyonlarının aksine bir durumdur.

Kanatlıların bulaşıcı tümörlerinden olan ve leukosis içinde incelenen erythroblastosis, myeloblastosis ve myelocytomatosis sitomorfolojik yapı özellikleri ile MD'den kolayca ayrılabilirler. Onun için bu araştırmada sadece MD ve LL üzerinde durulmuştur.

Marek hastalığı yurdumuzda ötedenberi kanatlı felci olarak bilinmektedir (2). Bu konuda yoğun çalışmalar yapılmış değildir. A.Ü. Veteriner Fakültesinde yapılan bir çalışmada 1933-1974 yılları arasında çeşitli ırk, cins ve yaşta kanatlı hayvanlara ait 531 otopsi materyalinde 81 tümör olayı incelenmiştir; 81 tümör olayında 34 ile avian leukosis complex başta gelmektedir (15). Yurdumuzda son yıllarda yapılan bir araştırmada da, evcil kanatlılarda saptanan 61 tümöral oluşumun histopatolojik değerlendirilmesi yapılmış ve % 66 ile leukosis ilk sırayı almıştır (22).

MD'de etkenin 1967 yılında tanımlanmasından sonra, doku kültürlerinde yapılan seri pasajlarla virusun etkinliğini kaybederek aşı suşu olarak kullanıldığını görmekteyiz. Sonraki yıllarda Marek's disease herpes virus (MDHV) ile başarılı aşı çalışmaları devam etmiştir. 1969 yılında tavukların Marek etkenine antijenik yönden benzer, herpes virus of turkeys (HVT) izole edilmiştir. Hindilerden izole edilen bu virus, daha sonra aşı denemelerinde kullanılmıştır (44).

Son zamanlarda 4 tip aşı sahada uygulamaya konulmuştur :

1 — Sürekli pasajlarla hücre kültürlerinde attenue edilmiş MDHV aşı suşu olarak kullanılmaktadır. Aşı, canlı enfekte hücrelerin süspansiyonu halinde hücreye bağımlı virustan oluşmaktadır.

2 — Düşük patojeniteye sahip saha izolatları aşı suşu olarak kullanılabilir. Patojeniteyi daha da düşürmek için bu izolatlar hücre kültürlerinde seri pasajlara uğratılmaktadır. Aşı bu suşlar ile enfekte hücrelerin bir süspansiyonu halinde kullanılmaktadır.

3 — Bu tip aşı HVT ile enfekte hücrelerin bir süspansiyonu halinde yapılmaktadır.

4 — Uygun bir stabilizerde hücre parçalanmasıyla hücreye bağımlı halden serbest hale getirilen liyofilize virus süspansiyonu halindeki aşılardır.

Zanella (48), Okazaki ve ark. (29) HVT'den hem hücreye bağlı, hem de hücreye bağımsız olarak aşı hazırlamışlardır; fakat, hücreye bağımsız liyofilize aşının kurutmadan sonra bir miktar titre kaybına uğradığını belirtmişlerdir.

Calnek ve ark. (7) ise, HVT ile stabilizatör kullanmak suretiyle elde edilen aşının liyofilizasyondan sonra titre kaybına uğramadığını ifade etmişlerdir. Zanella (48) değişik laboratuvarlardan alınan sonuçlar arasındaki farklılıkların aşı toplama zamanının erken veya geç seçilmesi, kullanılan stabilizatörün özelliği, hücrelerin parçalanma biçimi ve liyofilizasyon gibi faktörlere bağlı olduğunu belirtmiştir.

Vetz ve Landgraf (44) attenué MDHV ve liyofilize HVT aşuları ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarda MD ölümleri yönünden farklı sonuçlarla karşılaşmışlardır; attenué MDHV'nin aşılanmış hayvanlarda MD ölümlerinde meydana getirdiği azalma % 6-48 olduğu halde, HVT'de bu azalma % 60-90 olmuştur. Bundan başka, MDHV ile aşı civcivlerin sinir sistemlerinde histopatolojik değişikliklere karşı HVT ile aşılanlarda bu değişiklikler görülmemiştir. Önemli olan diğer bir nokta da, aşılarla birarada bırakılan aşısız deneklerde sadece attenué MDHV'ye karşı bağışıklığın şekillenmesidir; aşısız deneklerde HVT'ye karşı antikor meydana gelmemiştir. Edison ve ark. (13)'nin, Başkaya ve Minbay (2) ın inceleme ve gözlemleri de bu noktayı doğrulamaktadır.

MDHV ile HVT arasındaki en önemli farklılıklardan birisi de, virusların tüy folliküllerinde kalış süresinde görülmektedir; gözlemlere göre HVT inokulasyondan sonra 2—3 hafta kadar tüy folliküllerinde kalmakta, MDHV'de ise bu süre en az 8 haftayı bulmaktadır (49). Ayrıca, liyofilize HVT aşısındaki depolama, sevk ve yönetim kolaylıkları hücreye bağımlı MDHV aşısına nazaran tartışılmayacak kadar üstünlük sağlamaktadır.

Aşılama, zerk şeklinin önemi de büyüktür. Aşı kanada batırma biçiminde, kasiçi ve derialtı verildiğinde etkin olmaktadır; fakat intranasal, intraocular veya içme suyu olarak alındığında doz başına 10.000 plaque forming units (PFU) bile bağışıklık vermemektedir (13, 49).

Aşılama günlük civcivlere yapılmaktadır. Gerek enfeksiyona bağlı MDHV maternal antikörlerinin, gerekse aşılama ya bağlı HVT maternal antikörlerinin durumları ile ilgili Churchill ve ark. (11) nın araştırmaları ilgi çekicidir. HVT'ye karşı maternal antikör taşımayan civcivler derhal viremi ve antikör yanıtı vermişlerdir. Spesifik HVT antikoru taşıyan civcivlerde, taşımayanlara nazaran bir - iki haftalık viremi ve antikör yanıtında gecikme olmuştur. MDHV antikoru taşıyan civcivlerde birinciye göre biraz daha farklı bir durum gözlenmiştir. Sonuç olarak 1000 PFU'dan daha az olmayan saha dozları, her üç kategorideki civcivleri doğuştan bağışıklığa rağmen, aşılama izleyen 1-2 hafta sonra canlı enfeksiyona karşı koruyabilecek antikör yanıtı oluşturmaktadır (4, 5, 20, 49).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, çeşitli genetik seri civcivlerden alınan primer ve sekonder ohicken embryo fibroblast (CEF) kültürlerinin cell associated virus (CAV)'a eşit ölçüde duyarlı, fakat CEF kültürlerinin duck embryo fibroblast (DEF) kültürlerinden beş kat daha hassas olduğunu, cell free virus (CFV)'un primer CEF kültürleri üzerindeki titresinin sekonder hücreler üzerindeki iki - üç kat yüksek olduğunu göstermiştir (5, 29, 44).

Chubb ve Churchill (10) MDHV antikör saptaması için agar - gel presipitasyon (AGP) testini geliştirdikten sonra gerçekte her tavuk kümesinde MD enfeksiyonu olduğu ve kümes içindeki bireylerin önemli bir bölümünde presipitin seviyelerinin ömürleri boyunca çok az bir düşme gösterdiği açıklık kazanmıştır.

AGP testleri ve virus nötralizasyon (VN) testinin uygulamaya konulması, presipitasyon ve nötralizasyon yapan antikörlerin ayrı olduklarını ve bir hayvanda her iki antikör tipinden birinin veya her ikisinin bulunabileceğini göstermiştir (5, 44).

Edison ve ark. (13) nin yaptığı bir araştırmada HVT'nin MDHV'den farkı açıklık kazanmıştır. Bu çalışmada MDHV'nin fluoresan antikor konjugesi HVT ile enfekte hücreleri boyamış, MDHV antijeni AGP testinde HVT antiserumu ile reaksiyona girmemiştir. Çeşitli çalışmalar HVT ve MDHV nin ortak bir antijenleri olduğunu fakat, homolog ve heterolog reaksiyonlar arasındaki farklar iki virusun antijenik olarak aynı olmadıklarını göstermiştir.

Bulow ve Biggs (6) çalışmalarında MD'ye yakalanmış tavukların tüy follüküllerinden izole edilen MDHV'nin A antijeni taşıdığını, BC antijeni veya daha fazla antijenin deri ekstrelerinde mevcut olmadığını, buna karşılık MDHV veya HVT ile enfekte hücre kültürlerinin A antijeni bakımından olumlu veya olumsuz olabileceğini fakat her ikisinde de BC antijenlerinin bulunduğunu saptamışlardır.

Dünyanın gelişmiş ülkelerinde MD'nin yaygınlığını anlamak ve serolojik teşhis için AGP testleri uygulanmaktadır.

Bu çalışmayı yapanlar deneysel değil, kendiliğinden olan olaylarda MD ve LL'nin klinik, makroskopik ve mikroskopik özelliklerini içeren bir araştırmayı amaç edinmişlerdir. Elde edilecek sonuçlarla MD ve LL'yi karşılaştırmak ve mevcut kaynakların ışığında tartışma yapmak araştırmanın diğer bir yönüdür. Son yıllarda ülke tavukçuluğuna önemli ekonomik zararlar veren MD'ye karşı etkin bir aşı yapmak araştırmanın ön planda gelen amaçlarından biridir. Bunun yanı sıra bağışıklığın kontrolü ve tavukçuluğun yaygın olduğu yörelerde enfeksiyonun yaygınlığını anlamak amacı ile AGP testi uygulamaları yapılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

### A — Klinik, makroskopik ve mikroskopik yoklamalarda : .

Araştırma için Ankara, Bursa, İzmir, Manisa, Kütahya, Eskişehir, Konya, İstanbul, Çorum ve Balıkesir illerinde bulunan çeşitli tavuk çiftliklerinde MD ve LL yönünden klinik yoklamalar yapıldı. Tarama Sonucu şüpheli görülen piliç ve tavuklar kesti-

rilerek otopsileri yapıldı ve histopatolojik yoklamalar için materyal toplandı. İkinci materyal kaynağı, Etlik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsüne teşhis amacıyla gelen kanatlı hayvanlardı. Bunların dışında, Enstitümüzde MD aş denemelerinde aşısız kontrol grubunu oluşturan ve doğal bulaşmaya bırakılan piliçlerden de yararlanıldı. Araştırma süresince çeşitli ırk, yaş ve cinsten 417 kanatlının 1015 adet doku ve organ parçası toplandı. Materyaller % 10 formalinde saptandı ve parafin blokları yapıldı. Beş - altı mikron kalınlığındaki organ ve doku kesitleri hematoksilin — eozin (H-E) ve methyl green - pyronine (41) tekniklerine uyularak boyandı.

Mikroskopik bozukluklar, özellikle periferik sinirlerdeki lezyonlar Fujimoto ve ark. (17) nin yaptığı şekilde sınıflandırıldı.

#### **B — Marek aşısının hazırlanması ile ilgili çalışmalarda : .**

1 — Doku kültürü yapımı için specific pathogen free (SPF) yumurtalar Federal Almanyanın Lohmann firmasından haftada 120 adet ve günlük olarak sağlandı.

2 — Yumurtalar gelir-gelmez kuluçka makinasına konuldu ve embryolar 11 günlük iken usulüne uygun olarak alınıp CEF hücreleri üretme vasatına ekilerek doku kültürü hazırlandı.

3 — Doku kültürleri 24 - 48 saat 37 C'de döner sistemli etüvde üremeye bırakıldıktan sonra belirli miktarlarda HVT'nin FC—126 aş suşu ekildi. Medium — 199 + % 10 triptose phosphate % 2 fetal dana serumundan oluşan muhafaza vasatı eklenip kültürler tekrar 48-72 saat döner sistemli etüve bırakıldı.

4 — Hücre kültürlerindeki sitopatik bozukluklar % 60 - 70 civarında şekillenince toplamaya geçildi. Toplama, miktarı şişelerin büyüklüklerine göre değişen tripsin eriyiği eklenmesiyle yapıldı ve 10 dakika 1000 devir yapan santrifüjde çevrilerek dipte toplanan tortu SPGA stabilizatörü (H<sub>2</sub>O—1 litre, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>—0,52 gr., K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,4 gr., sakkaroz 74,42 gr., sodyum glutamat — 0,92 gr., sığır albumini % 1 sol. dan 10 gr.) içine alındı.

5 — Kültürler hücrelerin iyice parçalanmasını ve hücreler tarafından tutulmuş olan virusların serbest hale geçmesini

sağlamak amacıyla üç kez otuzar saniye 150 watt güçteki ultrasonik elektrik dalgalarıyla sonikasyona terk edildi.

6 — Parçalanmış olan enfekte hücre suspansiyonu soğutulmuş durumda muhafaza edilen kurutma şişelerinde taksim edilerek —50 C de dondurma yapan liyofilizasyon cihazında kurutuldu.

7 — Kurutulan aşının titrasyonunda agar — overlay metodundan (20 - 23) yararlanıldı. Ancak, CO<sub>2</sub> etüv olmadığı için, petri kutusu yerine erlenmayer denendi.

#### C — Aşının zararsızlık denemeleri :

1 — Bir günlük 15 adet SPF civciv'e normal doz 1400—2000 pfu/0,2 ml. olduğu halde 20,000 pfu/0,8 ml kasiçi olarak verildi.

2 — Onbeş günlük 15 adet SPF civciv'e 20,000 pfu/0,8 ml. kas içi enjekte edildi.

3 — Birgünlük 15 adet SPF civciv'e 50,00 pfu/1,0 ml. kas içi olarak verildi. Her üç gruptaki hayvanlar 20 hafta gözlem altında tutuldu.

#### D — Yerel suş izolasyonu :

Kontrol için, epruvasyonda kullanılmak üzere, kaynak verileri ve gözlemlerimiz yerli patogen suş izole etme zorunluğunu ortaya koydu. Ankara Taşpınar köyünde MD ile bulaşık bir kümeden kan alınarak;

a) On - onbir günlük embriyonlu SPF yumurtaların korioallantoik membranlarına enfekte kandan 0,2 ml. inokule edildi. İnokulasyondan 8 gün sonra korioallantoik membran üzerinde jeneralize plaklar terekkül etti.

b) Yine dört günlük embriyonlu SPF yumurta sarısına enfekte kandan 0,2 ml. inokule edildi. İnokulasyonudan 11 gün sonra korioallantoik membran üzerinde jeneralize plakların şekillendiği her iki yöntemde görüldü.

c) Aynı enfekte materyalden günlük SPF civcivlere intra-abdominal 0,2 ml. inokule edildi. İnokulasyondan bir ay sonra, hayvanlar Marek hastalığına ait klinik belgeler gösterdiler.



Ölenlerin histopatolojik, canlıların serolojik yoklamalarında ise, hastalığın deneysel olarak bulaştırıldığı kanıtlandı.

d) Aynı enfekte kandan 20 - 48 saatlik civciv embriyo fibroblast (CEF) kültürlerine 0,2 ml. inokulasyon yapıldı. 44 dakikalık adsorpsiyondan sonra, enfekte kültür yetiştirme vasatıyla yıkandı. Bu kültürün 2. pasajında Taşpınar köyündeki hastalıklı kümeden alınmış olan materyalden Merek'e ait plakların şekillendiği görüldü. Ancak laboratuvar koşullarının yetersizliği nedeniyle 1 ml/pfu miktarı hesaplanamadı.

#### E — Bağışıklık denemeleri :

1 — Dört yüz adet yumurtacı civciv alınarak, bunlardan iki yüz adedi laboratuvarımızda üretilen seri No: 1 aşı ile günlük civcivlere adevle içi yolla aşılama yapıldı (1400 pfu/0,2 ml). Geriye kalan 200 adet civciv ise aşısız kontrol olarak, ayrı yerlerde aynı bakım ve beslenme koşullarında tutuldular. Aşılı ve aşısız civcivler arasına bağışıklığın tamamlandığı 14. günden sonra, Taşpınardan alınan enfekte kanla yapay olarak bulaştırılmış MDHV ile enfekte tavuklardan % 5 oranında bırakıldı. Aşılı ve aşısız tavuklar 28 hafta gözlem altında tutuldu.

2 — Dört yüz adet kasaplık civciv alınarak, bunlardan 200 adedi günlük iken, seri No: 1 aşı ile kasiçi (1400 pfu/0,2 ml.) aşılandı. Arta kalan 200 adet civciv ise, ayrı yerde aynı bakım ve beslenme koşullarında denemenin sonuna kadar (ellibeş gün) gözlem altında tutuldu. Aşılamanın 14. gününden sonra, Taşpınar köyündeki kümeden alınan enfekte kanla deneysel olarak MDHV ile bulaştırılmış enfekte tavuklardan % 5 oranında tabii enfeksiyona bırakıldı.

3 — Saha denemeleri için, Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsünde 30,000 aşkın günlük civcivlere partiler halinde adevle için yolla 1400 pfu/0,2 ml. aşılandılar. Aşılama 16, 18, 24, 28 No: aşılar kullanıldı.

4 — Bağışıklık denemelerinin yanı sıra, aşılı ve aşısız gruplarda ortalama kilo artışları ve yumurta verimindeki değişimler de incelendi.

## F — Serolojik Taramalar :

Hastalığın yaygın olduğu yörelerden toplanan, Etlik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsüne kontrol amacıyla getirilen hastalıklı hayvanlardan, denemede kullanılan civciv ve piliçlerden ve sahada aşılardan alınan toplam 2134 kanatlı serumu AGP (Agar Gel Presipitasyon) testli ile incelendi. Bu testin uygulanmasında Chubb ve Churchill (10) tekniği uygulandı. Bu testlerde kullanılan MDHV antijeni MD li hayvanların tüy follüküllerinden (38), HVT antijeni ise Enstitümüzde üretilen aşılarından hazırlandı (39, 44). MDHV antijeni otopsi ve histopatolojik yoklamalarla Marek hastalığı kanıtlanmış tavukların tüy follüküllerinden hazırlandı ve bunun AGP testinde negatif ve pozitif serumlarla kontrolü yapıldı.

## BULGULAR VE SONUÇ

### A. Klinik Bulgular

Yaptığımız kümes taramalarında MD'nin klasik ve akut şekilleriyle karşılaşıldı. Klasik formda tavuklarda tortikolis, kanatların düşmesi, kanatlarda ve bacaklarda tek taraflı veya iki taraflı parezis, ayak parmaklarının içeri doğru bükülmesi veya kavislenmesi, çömelme pozisyonu, ayaklardan birinin öne diğerinin geriye doğru uzanması gibi duruş bozuklukları saplandı. Bazı genç tavuklar göğsü üzerine yaslanmış ve ayağa kalkamaz durumda idi. Çok seyrek olarak kursak genişlemesi ve solunum güçlüğü görüldü. Göğüs altında ve kursak bölgesindeki tüylerin nemli ve toprakla kirlenmiş olması sık görülen klinik bulgulardan idi. Az da olsa bazı tavuklarda tortikolis ile beraberliği olan çember hareketleri dikkatimizi çekti. Çoğunlukla boyundaki ve kanatlardaki semptomlara bacaklardakiler eşlik ediyordu. Dikkati çeken noktalardan birisi de, boyun ve kanatlardakine nazaran ayak ve bacaklardaki klinik bulgu oranının daha yüksek olmasıydı. İncelediğimiz kümeslerdeki tavuklarda en çok görülen klinik bulgu, yürüyüşte güçlük ve yetersizlik idi. Tarama yaptığımız tavuklardan ikisinde depigmentasyon sonucu irisin parlaklığını kaybettiği, gri renk aldığı ve pupillanın düzgün kenarlı şeklinin bozuldu-

ğu ve ışık uyumunu yitirdiği görüldü. Gözdeki bu bozukluklara bir tavukta ayak felci eşlik ediyordu. Genel bozukluk olarak zayıflama, ibik ve sakalların solması, bazı olaylarda da sürgün gibi tipik olmayan klinik bulgularla karşılaşıldı. Bu olaylarda mortalite yetiştiricinin gözünden kaçacak kadar düşük idi. İncelediğimiz kümeslerde klasik Marek hastalığında mortalite % 3-10 arasında değişiyordu.

Marek hastalığının akut şeklinde halsizlik, kansızlık, zayıflama, ataksi bacaklarda bir veya iki taraflı paralizi, tüylerde kabarma ve bazı piliçlerde kanatlarda düşme, sürgün dikkati çekti. Hastalanan piliçlerin çoğu kurumuş ve belli bir klinik semptom göstermeksizin ölmüştü. Ankara'da incelemek fırsatını bulduğumuz ve akut Marek hastalığının hüküm sürdüğü iki kümeste morbidite ve mortalite birbirine oldukça yakın ve % 30 civarında idi; hastalık 7-10 haftalık piliçlerde daha çok ölümlere neden olmuştu.

Sonradan yapılan histopatolojik yoklamada LL'li olduğu anlaşılan iki tavuk iştahsızlık, zayıflama, ibiğin solukluğu ve büzülmesi ve karın şişkinliği gibi klinik belirtiler göstermişlerdi.

#### **M a k r o s k o p i k D e ğ i Ő i Ő i k l i k l e r :**

Tarafımızdan yapılan otopsilerde alınan ve teşhis amacı ile Enstitümüze gönderilen 110 periferik sinirin % 18,1 (20/110)'inde makroskopik olarak kalınlaşma, ödem, enine çizgi lenmenin kaybolması ve renk değişikliği, kısaca, sedef parlaklığının kaybolması dikkati çekti. Kalınlaşan sinirler gri veya sarımsak bir renkte idi. Toplanan sinirlerde kalınlaşma yerel veya diffuz bir özellik gösteriyordu. Sinirler normal kalınlıklarının 2-3 misli bir hacim kazanmışlardı; bazı olaylarda bu daha fazla idi. Periferik sinirlerin en çok hastalanan yerleri, proksimal kısımlarıydı. Siyatik ve brahiyal sinirlerde bunları izlemek mümkündü. Resim: 1, MD'de siyatik sinirdeki kalınlaşmayı göstermektedir.

Otopsi yapılan veya inceleme bölgesindeki veteriner laboratuvarlarından Enstitümüze gönderilen toplam 417 kanatlıdan alınan çeşitli materyallerde iç organlarda tümör oluşu-

mu ile karşılaşıldı. Tümöral Lezyonla karşılaşma oranı % 47,9 (200/417) idi. Tümörler bir veya birkaç organda bulunuyordu. Bu tümörlere daha çok karaciğer, glanduler mide, dalak, yumurtalık, böbrek, akciğer, kalp, testis, kasdoku, deri, pankreas ve barsaklarda rastlanıldı.

İç organlardaki makroskopik değişiklik bazen organların büyümesi şeklinde karşımıza çıktı. Organlardaki büyüme, organın normal büyüklüğünün birkaç misline varabiliyordu. İç organlarda yaygın, grimsi bir renk değişikliği vardı. Bazı olaylarda da visceral organların parenkiması içinde veya üzerinde tümör benzeri nodüler şişkinlikler görüldü. Bu tümör benzeri şişkinliklerin kıvamı katı, kesit yüzleri düzgündü. Klinik olarak MD'nin akut formunda visceral tümörlere daha çok rastlandı; sinirsel bulgular ise, daha çok klasik Marek hastalığında görüldü.

Resim: 2 MD'de dalakta diffuz büyümeyi, Resim: 3 LL'de karaciğerde nodüler tümöral lezyonları, Resim: 4 MD'de glanduler midenin bütün katmanlarını kapsayan tümöral oluşumları göstermektedir.

Laboratuvarımıza gelen 80 deri parçasında % 47,5 (38/80) oranında tüy follikülleri ve bunlara bitişik dokularda kalınlaşma saptandı (Resim: 5).

Çoğunlukla göğüs kaslarından alınan parçaların % 82 (24/29) inde ince beyazımtırak çizgilenmelerden nodüler tümörlere kadar değişen makroskopik lezyonlar bulundu.

Bursa fabricii gelen materyallerin % 46,4 (47/99)'ünde atrofik idi veya yaygın bir kalınlaşma gösteriyordu. Bir kanatlının Bursa fabriciisinin iç yüzünde fındık büyüklüğünde tümöral bir oluşum ile karşılaşıldı.

### M i k r o s k o p i k D e ğ i Ő i Ő i k l i k l e r

#### MD Olayları :

**Periferik sınırlar :** Tümöröz proliferasyon (T-tip) ve tümöröz olmayan cevap (R-tip) olmak üzere iki tip lezyon ortaya konuldu. Bunun için her olay T, T+R ve R tiplerinden bi-

rine girdi. Lezyonların tipine göre olaylarımızın sayısal durumu aşağıda gösterildi.

Lezyonun tipi	Olay sayısı
T	20
T+R	5
R	35
Toplam	55

Olaylarımızın ancak % 50 (55/110)'inde sinirsel lezyon saptandı. T-tip lezyonlar başlıca lenfositik seriden hücrelerin ve bir dereceye kadar retikuler ve diferansiye olmamış mezenseyal hücrelerin proliferasyonu ile karakteristik idi. Lezyonların dağılımı ve derecesi bireylere göre ziyadesiyle değişiyordu. Hafif lezyonlarda proliferasyon gösteren hücrelerin dağılımı seyrek ve perivasküler hücre yığınakları göze çarpmaktaydı. Orta derecedeki olaylarda tümör hücreleri sinir telleri arasına infiltrasyon gösteriyordu; böyle şiddet gösteren sinirler makroskopik olarak kalınlaşma ile dikkatimizi çekti. Daha şiddetli olaylarda tümör hücrelerinin aşırı proliferasyonu vardı (Resim, 6,7) ve bu hücreler hemen tamamen sinir dokunun yerini almıştı. Lezyonlar belirli şekilde neoplastik idi ve bunlardan bazıları makroskopik nodüler tümörler olarak görüldü. Ağır lenfoid hücre infiltrasyonu bulunan sinirlerin sinir tellerinde bozukluk çok kere dikkatimizi çekti; demyelinasyon, aksonlarda şişme veya parçalanma ve doku artıklarını temizleyen çöpçü hücrelerin görünmesi bu arada sayılabilir. Yoğun hücre yığınaklarının olduğu bölgelerde bu lezyonları bulmak güçtü; sıraladığımız lezyonlar seyrek hücre infiltrasyonunun bulunduğu kesimlerde görülebildi. Şiddetli olaylarda belirgin Schwann hücre proliferasyonu ve arasına makrofajların tabloya katılmaları da dikkatimizi çekti.

T-tip lezyonlar görülen hücrelere göre  $T_1$ ,  $T_{11}$  ve  $T_{111}$  diye bölümlere uğradı.  $T_1$ -tip lezyonlarda hepsi bir şekilde küçük lenfoid hücreler bulundu. Bu hücrelerin büyüklükleri olgun lenfositler kadardı veya biraz daha büyüktü; çekirdek küre şeklinde ve kromatinden zengindi.  $T_{11}$ -tip lezyonlara çok rastlandı. Lenfoid tümörlerin hücre yapısı pleomorfik hücrelerden oluşuyordu. Bu hücreler küçük, orta ve büyük lenfoid hü-

reler ve daha az sayıda retikuler hücrelerden ibaretti. Büyük lenfoid hücreler en azından iki çeşti; birisi veziküler çekirdek, belirgin çekirdekcik, bazofilik sitoplazma ve düzensiz sitoplasmik sınıra sahip hemositoblastik lenfoid hücre; diğeri öncekinden daha küçük, koyu bir çekirdek ve sitoplasmaya sahip lenfoblastik lenfoid hücre idi. T<sub>III</sub>-tip lezyonlarda retikuler hücreler ve diferansiye olmamış mezenşimal hücreler vardı; bu hücreler solgun çekirdek ve büyük çekirdekciklere sahipti.

Mitoz ve hücre soysuzlaşmaları her tip lezyonda çok olarak görüldü.

R-tip lezyonlarda T-tiptekilere nazaran hücrelerin gevşek ve seyrek olarak dağılımı vardı. Lezyonlar lenfositlerin yaygın infiltrasyonu, plasma hücre infiltrasyonu ve bunlara eşlik eden az - çok ödem ile karakteristik idi. Sinirtelleri ödem sıvısı ile ayrılmışlardı. Bu tip lezyonlarda arasına makrofajlar, fibroblastlar ve çift çekirdekli bazofilik hücreler de bulundu. Diğer taraftan, lenfositler ve retikuler hücrelerden oluşan perivasküler fokal hücre yığınakları da görüldü. Ödemli bölgelerde arasına demyelinasyon dikkatimizi çekti.

Karışık T + R lezyonları olaylarımızın % 9'unda bulundu. Sinirlerde hem T, hem de R - tip lezyonlar vardı. T-tip lezyonlar çoğunlukla sinir köklerinde, R-tip lezyonlar da aynı sinirin distal kısımlarında idi.

Yaptığımız histopatolojik yoklamalarda olayların çoğunda makroskopik olarak normal sinirlerde MD lezyonları bulundu.

**Beyin:** Teşhis amacıyla Enstitümüze gönderilen beyinlerin % 45 (18/40) inde MD lezyonları saptandı. Lezyonlar beyinde medulla oblongata ve beyincikte görüldü. Bazı proliferatif lezyonlara beyin zarları ve plexus chorioideus'larda da rastlanıldı. Proliferatif lezyonların çoğu perivasküler olarak dikkati çekti. Perivasküler infiltrasyon gösteren hücreler başlıca lenfositler, adventitia hücreleri ve küçük soluk çekirdekli hücrelerden ibaretti (Resim: 8). Perivasküler yığınak değişen derecede hücre sıralarından oluşuyordu. Odak çevresindeki sinir hücreleri hafif derecede soysuzlaşma gösteriyordu. Bundan başka ödem ve ha-

fif glial hücre proliferasyonları da görüldü. Beyindeki hücreler genellikle periferik sinirlerde görülenlerin benzeri idi.

**Karaciğer :** Yapılan otopsilerde toplanan ve Enstitümüze gönderilen 277 karaciğer histopatolojik olarak incelendi ve olayların % 51 (143/277)'inde MD'ye ilişkin lezyonlar saptandı.

Karaciğerde mikroskopik lezyonlar lenfoid hücrelerin tümöröz proliferasyonundan ibaretti (Resim: 9). Hücreler periferik sinirlerde görülenlerin benzeri idi (T<sub>I</sub>, T<sub>II</sub>, T<sub>III</sub>). İnterlobuler bağdokuda bazı olaylarda küçük kan damarları çevresinde fokal hücre yığınakları görüldü. Olayların çoğunda karaciğer parankiminde diffuz infiltrasyona rastlandı.

**Dalak :** Yoklanan 36 dalağın % 79 (68/86)'unda MD bulundu. Retikulum hücre proliferasyonu ve lenfoid hücreler belirgin olarak kapiller arter kınlarında görüldü. Olayların bazısında tümör hücreleri fibröz kapsül içinde veya üzerinde proliferasyon gösterdi. Daha şiddetli olaylarda hücre proliferasyonu çok belirgindi ve dalağın central kısmı tümör hücreleri tarafından istilâ edilmişti.

**Böbrek :** İncelenen 60 böbreğin % 78 (47/60)'inde MD'ye bağlı lezyonlar bulundu. Tubulus'lar arasında değişen derecede lenfoid hücre proliferasyonu görüldü (Resim : 10). Bazı olaylarda parankim hemen tamamen tümör hücrelerinin istilâsına uğramıştı (T<sub>I</sub>, T<sub>II</sub>).

**Kalp :** Yoklanan 30 kalbin % 56 (17/30)'sında MD saptandı. Şiddetli olaylarda geniş myocardium bölgeleri tümör hücrelerinin istilâsına uğramıştı (T<sub>I</sub>, T<sub>II</sub>). Tümör hücrelerinin fokal kümelenmelerine çoğunlukla subepicardial bölgelerde gevşek bağdokuda ve koroner arterin etrafındaki yağdokusunda da rastlanıldı. Bazı olaylarda hücre yığınakları yaygın bir şekilde veya yersel olarak kastelleri arasında da görüldü.

**Yumurtalık :** İncelenen 57 yumurtalığın % 89 (51/57)'unda MD saptandı. Şiddetli olaylarda karnabahar görünüşündeki tümörlerde yaygın hücre proliferasyonu bulundu. Hücreler periferik sinirlerdekinin benzeri idi (T<sub>I</sub>, T<sub>II</sub>, T<sub>III</sub>). Resim: 11, ovarian tümörün mikroskopik yapısını göstermektedir.

**Testis :** Topladığımız 15 testis'in % 73 (11/15)'ünde histopatolojik olarak MD saptandı. Nodüler lezyonlar gösteren testis'lerden yapılan mikroskopik yoklamalarda tubulus'lar arasında veya organın büyük bir kısmını kaplayan sahada belirli tümör hücrelerinin invazyonu görüldü. Hücreler periferik sinirlerdekini aynı idi (T<sub>I</sub>, T<sub>II</sub>).

**Glanduler mide :** İncelenen 92 midenin % 81 (75/92)'inde histopatolojik olarak MD bulundu. Belirli tümör hücre invazyonuna glanduler midenin serosa'ya kadar uzanan katlarının birinde, birkaçında veya tamamında rastlanıldı. Hücreler periferik sinirlerdekini benzeri idi (T<sub>I</sub>, T<sub>II</sub>).

**İnce Barsak :** Yoklanan 4 ince barsaktan ikisinde tunica propria kas tabakası ve subserosa'da belirli tümör hücre proliferasyonu görüldü.

**Timus :** İncelenen iki materyalde bir lezyon bulunamadı.

**İskelet Kası :** Toplanan 29 kas dokununun % 82 (24/29)'sinde mikroskopik olarak MD saptandı. Kas dokuda perivasküler fokal hücre yığınları çok kere görüldü (T<sub>I</sub>, T<sub>II</sub>). Şiddetli olaylarda geniş bir kas dokusu bölgesinin yerini tümör hücreleri almıştı (Resim : 12). Bundan başka kas dokuda hyalin dejenerasyonu ve reparatif değişiklikler bulundu. Uzun süren felç olaylarında muskuler atrofi dikkati çekti.

**Deri :** Lâboratuvarımıza gönderilen 80 kanatlı deri parçasının % 47 (38/80)'sinde derisel MD lezyonları saptandı. Lenfoid hücrelerin tümör benzeri kümelenmelerine deride rastlanıldı. Tüy folliküllerinin epidermis'inde bulutlu şişme ve hidrobik dejenerasyonu bulundu. Epidermis kalınlaşması hücre artmasına, daha derin katlarda dejeneratif sitoplasmik şişmeye hücresel yıkıntılara ve daha yüzlek katlarda artan miktarda keratin bulunmasına bağlı idi. Tüy folliküllerinin makroskopik kabartılı görünüşünde mikroskopik dermal lenfoid hücre kümelenmelerinin büyük payı vardı (Resim: 13).

**Bursa fabricii :** İncelediğimiz 99 Bursa fabricii'nin % 47 (47/99)'sinde MD'ye ilişkin mikroskopik lezyonlar bulundu. Bursal atrofi folliküllerin sayısında azalma ve hücre içeriğinin azalmasından ileri geliyordu. Bazı olaylarda da folliküller



arasında lenfositik proliferasyon saptandı (Resim : 14). Bir kısım olaylarda Bursal folliküller kistik genişlemeler yapmıştı. Dikkati çeken önemli bulgulardan birisi de, bursal folliküllerde lenfositlerin ve retikulum hücrelerinin sitolizisi idi.

MD tümörlerinde kesitler mehyl green-pyronine tekniğinin uyularak boyandığında anizomorfik ve pleomorfik hücresel yapı daha belirgindi, büyüklükleri değişik lenfoid hücreler arasında az sayıda sitoplasmaları pironinofilik ve çekirdekçikleri belirgin «blast» formda lenfoid hücreler dikkati çekiyordu.

### LL Olayları

**Karaciğer :** İncelediğimiz 417 kanatlıdan alınan materyallerden üçünde LL saptandı. Rastlantı oranı % 0,71 idi. Üç olay kendini karaciğerde makroskopik olarak nodüler lezyonlarla belli ediyordu. Bir olayda karaciğer lezyonları ile beraberliği olan bursal nodüler tümör görüldü; fakat, otolitik değişikliklerden dolayı histopatolojik değerlendirme yapılamadı.

Karaciğerden yapılan histopatolojik yoklamalarda nodüler lezyon gösteren sahalarda uniform görünüşe malik, geniş veziküler çekirdekli, büyük çekirdekçikli ve bozofilik sitoplasmalı «blast» formda lenfoid hücrelerin yığınakları görüldü (Resim (15). Bu hücreler pironinofilik sitoplasmalı idi.

**Diğer Tümörler :** MD ve LL dışında başka tümörlerle de karşılaşıldı. 417 kanatlıda 1 myxofibroma, 3 fibrosarcoma, 1 hemangioma cavernosum, 2 ovarian Adenocarcinoma, 1 myelocytomatosis ve 3 histiocytic sarcoma görüldü.

### C -- Aşının Zararsızlık denemeleri :

1 -- Bir günlük 15 adet SPF civciv'e mormal doz 1400 - 200 pfu/0,2 ml. olduğu halde 20,000 pfu/0,8 ml. kaşığı olarak verildi.

2 -- Onbeş günlük, 5 adet SPF civciv'e 20,000 pfu/0,8 ml. kaşığı enjektevedildi.

3 — Birgünlük 15 adet SPF civciv'e 50,000 pfu/1,6 ml. kas-  
içi olarak verildi. Her üç gruptaki hayvanlar 20 hafta gözlem  
altında tutuldu.

**D — Yerel Suş izolasyonu :**

Kontrol için, epruvasyonda kullanılmak üzere, kaynak  
verileri ve gözlemlerimiz yerli patogen suş izole etme zorunlu-  
ğunu ortaya koydu. Ankara Taşpınar köyünde MD ile bulaşık  
bir kümeden kan alınarak;

a) On-onbir günlük embriyonlu SPF yumurtaların korioal-  
lantoik membranlarına enfekte kandan 0,2 ml. inokule edildi.  
Inokulasyondan 8 gün sonra korioallantoik membran üzerin-  
de jenarilize plakların teşekkül ettiği,

b) Yine dört günlük embriyonlu SPF yumurta sarısına  
enfekte kandan 0,2 ml. inokule edildi. İnokulasyondan 11 gün  
sonra korioallantoik membran üzerinde jeneralize plakların  
şekillendiği her iki yöntemde görüldü.

c) Aynı enfekte materyalden günlük SPF civcivlere int-  
raabdokinal 0,2 ml. inokule edildi. İnokulasyondan bir ay son-  
ra, hayvanlar Marek hastalığına ait klinik beldeklar gösterdi-  
ler. Ölenlerin histopatolojik, canlıların serolojik yoklamaların-  
da ise, hastalığı deneysel olarak bulaştırıldığı kanıtlandı.

d) Aynı enfekte kandan 24 - 48 saatlik civciv embriyo  
fibroblast (CEF) kültürlerine 0,2 ml. inokulasyon yapıldı. 45  
dakikalık adsorpsiyon sonra, enfekte kültür yetiştirme va-  
satıyla yıkandı. Bu kültürün 2. pasajında Taşpınar köyündeki  
hastalıklı kümeden alınmış olan materyalden Marek'e ait  
plakların şekillendiği görüldü. Ancak laboratuvar koşullarının  
yetersiziği nedeniyle 1 ml/pfu miktarı hesaplanamadı.

**E — Bağışıklık Denemeleri :**

1 — Yumurtacı tavuklarda 3,5 aylık iken aşılı ve aşısız  
her iki gruptan ölen hayvanların bakteriyolojik, virolojik, pa-  
razitolojik ve histopatolojik yoklamalar sonunda aşılılarda  
% 3,7 aşısızlarda ise % 20,6 oranında MD saptandı.

Yumurtacı hayvanlarda denemenin sonunda, histopatolojik yoklamalara dayalı olarak aşıllarda % 1,07 aşısızlarda ise % 24,6 oranında MD saptandı.

Yumurtacı piliçlerin 3,5 aylık iken canlı ağırlık ortalamalara aşıllarda 1,630 Kg., aşısızlarda ise 1,403 Kg. idi.

Bağışıklığın serolojik yoklamalarla saptanması amacıyla epruvasyondan hemen önce başlamak üzere 7-10 gün aralıklarla yumurtacı civciv ve piliçlerde hem MDHV antijeni, hem de HVT antijeni ile AGP testleri uygulandı. Sorumlarda iki aya kadar ne MDHV, ne de HVT antijeni ile olumlu reaksiyona rastlanılmadı. Bundan sonraki tarihlerde artan miktarlarda olmak üzere aşıllarda MDHV antijeni ile % 83,07, HVT antijeni ile % 40, aşısızlarda ise, MDHV antijeni ile % 86,1, HVT antijeni ile % 4,6 oranlarında antikor saptandı.

Gözlem süresini dolduran yumurtacı tavukların diğer denekleri denemenin başlangıcından 7,5 ay sonra kesildi. Kesim öncesi yapılan tartı sonucu, canlı ağırlık ortalamasının aşıllarda 1,965 Kg., aşısızlarda 1,963 Kg. olduğu saptandı. 7,5 ay sonra yapılan AGP testlerinde aşıllarda MDHV antijeni ile % 56,2 olumlu % 36,1 şüpheli, HVT antijeni ile % 7,3 olumlu % 9,6 şüpheli yanıt alındı. Aşısızlarda MDHV antijeni ile % 73, HVT antijeni ile % 3,76 oranlarında antikorun varlığı saptandı.

Beş buçuk aylık iken yumurtlamaya başlayan her iki grubun yumurta verimi altıncı ayda aşıllarda % 59,5'e, aşısızlarda ise bu oran % 51'e ulaştı.

2 — Kasaplık civcivlerin aşısızlarında epruvasyondan sonra sekizinci günde ölümler başladı. Gözlem süresi boyunca bu bölümdeki hayvanlarda bakteriyolojik, virolojik, parazitolojik ve histopatolojik yoklamalara dayalı olarak % 15,3 oranında MD saptandı. Buna karşılık aşıllı bölümdeki hayvanlar sağlıklı kaldı.

55 günlük gözlem süresini dolduran kasaplık piliçlerde canlı ağırlık ortalaması aşıllarda 1,570 Kg., aşısızlarda ise 0,83 Kg. idi.

Kasaplık hayvanlara eprüvasyondan hemen önce başlamak üzere 7-10 gün aralıklarla hem MDHV antijeni hemde, HVT antijeni ile AGP testleri uygulandı. Aşılamadan 35 gün sonraya kadar serumlarda ne MDHV, nede HVT antijenine karşı antikora rastlanılmadı. Bundan sonraki tarihlerde artan miktarlarda olmak üzere aşıllılarda MDHV antijeni ile % 42,7, HVT antijeni ile % 7 olumlu yanıt alındı; aşısızlarda yalnız MDHV antijeni ile % 7 olumlu, % 7 şüpheli yanıtta rastlanıldı.

55'nci gün kesilen piliçlerden yapılan serolojik yoklamalarda aşıllılarda MDHV antijeni ile % 64,3 olumlu, % 8,7 şüpheli; HVT antijeni ile % 34,6 olumlu, % 3,4 şüpheli yanıt alındı. Aşısızlarda ise MDHV antijeni ile % 40 olumlu, % 0,62 şüpheli reaksiyon saptandı.

3 — Saha deneme yeri olarak seçilen Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsünde 30 bini aşkın hayvan aşılandı. Bunlardan % 0,5 nisbetinde alınan numunelerin histopatolojik yoklamalarında MD ye ilişkin lezyona rastlanmadı.

Serolojik yoklamalarda aşılanan hayvanlardan 7-10 gün aralıklarla kan alınarak AGP testi uygulandı. İlk olumlu olay, aşılamadan 30-35 gün sonra HVT antijeni ile görüldü ve oran % 6,4 idi, Aşılamadan iki aya sonra HVT antijeni ile olumlu yanıt oranı % 35,3'ü bulmuştu. Üçüncü aya kadar MDHV antijeni ile olumlu yanıtta rastlanılmadı. Bu aydan sonra % 21,4 oranında olumlu yanıt alındı. 3,5 aydan büyüklerde MDHV antijeni ile % 51,1 HVT antijeni ile % 25 nisbetinde antikor görüldü.

Tavukçuluk Araştırma Enstitüsünde geçen yıllara nazaran Marek aşılamalarından sonra sürüde yumurta artışı % 10 civarında oldu.

Bütün denemelerde aşılama sonucu enfeksiyona karşı % 76,9 oranında bağışıklık sağlandı.

#### F — Serolojik Taramalar :

Hastalığın yaygın olduğu yörelerden toplanan ve denemede kullanılan civciv ve piliçlerden alınan toplam 2134 kanatlı

serumu AGP testi ile incelendi ve % 59,2'sinde Marek'e karşı antikor varlığı saptandı.

## T A R T I Ş M A

MD ve LL'de klinik semptomlar teşhise götürücü özellikte değildir. Sinirsel belirtiler MD'den şüphe ettirebilir; yalnız riboflavin yetersizliği, E — vitamin yetersizliği, B<sub>1</sub>-vitamin yetersizliği ile botulismus, epidemik tremor, kuduz ve Newcastle hastalıklarında da benzer bulgularla karşılaşabileceğimizi hatırdan çıkarmamak gerekir.

Makroskopik derisel lezyonlar MD için spesifiktir; makroskop mikroskopik yoklamalarla desteklendiğinde kesin olarak derisel MD'ye teşhis konulabilir.

Bursa fabricii makroskopik olarak MD'de atrofi gösterir; MD için bu spesifik değildir; histopatolojik ve diğer laboratuvar yoklamaları ile inclusion body hepatitis ve Gumboro'nun eliminasyonu zorunludur. Bursa fabricii'nin iç yüzünde büyüklükleri değişik nodüler tümörler LL için büyük diagnostik değer taşımaktadır.

Sinirlerde ve sinir köklerinde belirttiğimiz makroskopik ve mikroskopik değişiklikler MD için büyük önem taşıyan, teşhise götürücü bulgulardır. Sinirlerde belli bir kalınlaşma saptanamadığında, enine çizgilenmenin görülmemesi ile MD'den şüphe edilebilir (17, 18, 24, 27). Sinirde makroskopik olarak bir lezyon bulunamadığında, sinir uzantısı boyunca birkaç noktadan yapılacak histopatolojik yoklamaların tanı bakımından büyük yararı olacaktır; araştırmamızda makroskopik olarak lezyon göstermeyen sinirlerin % 38,8'inde mikroskopik MD lezyonları bulunmuştur. Sinirlerdeki lezyonlar sadece MD'de şekillenir; yalnız, deneysel olarak reticuloendotheliosis virusu verilmiş piliçlerin periferik sinirlerinden MD'ye benzer lenfoproliferatif lezyonlara rastlanılmıştır (46).

Encephalitis non purulenta MD'den başka kuduz, epidemik tremor ve Newcastle hastalıklarında da şekillenir; sadece beyin lezyonlarına bakarak karar vermek güçtür. MD'de

beyin damarlarının endotel katında bozukluk çok az veya hiç yoktur. Newcastle'da olayların hemen hepsinde endotel katında bozukluklar bulunur. Burada olayların geçmişi ve diğer anamnestik bilgiler önem taşır (26).

Hasta tavuklarda makroskopik lezyonlar çoğunlukla siyatik pleksusta görülmektedir. Klinik olarak bacaklarda felç veya yarı - felç görüldüğünde yapılacak otopsilerde siyatik sinir ve sinir kökünde kalınlaşma hemen göze çarpacak derecede belirgin olabilir (8, 17, 24). Lâboratuvarımıza gelen ve makroskopik olarak lezyon gösteren periferik sinir parçalarının % 90 (18/20)'i siyatik sinirden alınmıştır.

Purchase ve Biggs (36) şiddetli salgınlardan izole edilen virusla yaptığı denemelerde, inokulasyon yapılan kanatlılarda % 62-80 oranında visceral lezyonlar saptamıştır. Bunun aksine daha yumuşak, klasik Marek hastalığı olaylarından elde edilen virus, sadece % 5-7 oranında visceral lymphomata'ya sebep olmuştur. Karşılaştığımız olaylarda yaşlı tavukların iç organlarında tümöral lezyonlara, kasaplık piliçlerde de iç organlardaki lymphomata'nın yanısıra periferik sinirlerde mikroskopik MD lezyonlarını oran az da olsa bulmuş durumdayız; bu da bize klasik MD ile akut şekil arasında kesin bir sınır olmadığını göstermektedir.

Marek hastalığında timik medulla'da akut sitolitik değişiklikler ve intranuclear inkluzyonlar şekillenebilir. (31). Yapılan bazı çalışmalarda neplastik proliferasyon odaklarında intranuclear inkluzyon benzeri cisimciklere retikulum ve lenfoid hücrelerin bazılarında rastlanıldığı belirtilmektedir (28). MD'li kanatlıların tüy follikül epitellerinde intranuclear inkluzyon cisimciklerinin gözleendiği bazı araştırmalarda açıklanmıştır (25,40). Cowdry tip-A nuclear inkluzyonlara, arasına, glanduler midenin epitel hücrelerinde rastlanılmıştır (38). Yaptığımız histopatolojik yoklamalarda deri, bursa fabricii, timus ve diğer neoplastik proliferasyon odaklarında intranuclear inkluzyonlar ile karşılaşılmamıştır.

Gözlemlerin sonuçlarından alınan bilgilere göre MD'de visceral lezyonlar, başlıca lenforetikuler hücrelerin neoplastik proliferasyonundan oluşmaktadır; bu hücrelere heterofiller di-

zi veya gruplar halinde bazı olaylarda eşlik etmektedir. Lenforetikuler hücreler kökenini ekstrakapillar retikuler dokuların diferansiye olmamış mezenseşimal dokularından almaktadır (28). FA tekniğinde LL tümör hücrelerinin % 90'dan fazlası B hücre antiserumu ile kuvvetli bir şekilde boyanmıştır. Hücrelerin % 5 kadarı da T hücre antiserumu ile boyanmıştır. Bu hücreler neoplastik B hücreleri arasındaki küçük T hücre popülasyonu olarak gösterilebilir. Bu çalışmada tümör hücrelerinin IgM taşıdığı da açıklık kazanmıştır. Konuyu özetlemek gerekir ise, LL tümör hücreleri kısaca B hücre özelliği göstermektedir. LL tümörlerinin yapısı MD lymphoma'larınıninkine benzememektedir. MD lymphoma'ları başlıca T hücrelerinden ve daha az oranda B hücre popülasyonundan oluşmaktadır. MD tümörlerinde saptanan lenfoblastik hücreler tamamıyla T hücrelerinden ibarettir. Bu durum MD'nin esasında bir T hücre neoplazmi olduğu fikrini vermektedir. Bunun böyle olduğu açıklık kazanırsa tavukların hem B, hem de T hücreli lenfoid tümörler için model teşkil edeceği anlaşılır (34). Kısaca özetlemek gerekir ise, dolaylı immunofluoresans testlerle de LL ve MD birbirinden ayrılmaktadır.

Sinirlerden yapılan histopatolojik yoklamalarda MD hücresi olarak tanımlanan ve bazofilik, pironinofilik, vakuollü sitoplazmaları ve ayrıntıları belli olmayan çekirdekleri olan hücreler soysuzlaşmış lenfoblastlar olarak değerlendirilmiştir (2,8). Bazı araştırmacılar da MD hücreleri için virusla enfekte soysuzlaşmış lenfoblastoid hücre demektirler (43). Biz de aynı kanıda olduğumuz için araştırmamızın bulgular bölümünde bu soysuzlaşmış hücrelere değinmedik.

MD'de şekillenen lezyonları bazı araştırmacılar yangısel, bir kısım araştırmacılar da neoplastik bir oluşum olarak gördüler. Gerçekten iki çeşit lezyon da periferik sinirlerde ve iç organlarda bulunur. R-tip lezyonlar sinirlerde immunolojik temele dayalı ikincil reaktif değişiklikler olarak görülmektedir (17). Bununla beraber yangısel, proliferatif ve neoplastik değişiklikler arasında bir hat çizmek çok güçtür. Bir enfeksiyon etkeni sinir dokuda anasal bozukluklar yapabilir, fakat sonuçta patolojik tezahürler immunolojik bir temele oturabilir; onun için bu yolda karar vermeden önce eksikliklerin tamam-

lanması, bizi kesin karara götürecektir biyolojik öncüllerin çıkışı için gerekli araştırmaların yapılması gerekir. Bazı yazarlar yangısel bozuklukların bulunuşu ile MD'nin LL'den ayrılabilceğini savunmuşlardır (12, 24).

LL ve MD'nin ayırımında klinik, makroskopik ve mikroskopik teşhise götürücü yollar bulunmaktadır. Değişkenlerden biri, hayvanın yaşıdır. LL dört aylık veya daha yukarı yaştaki kanatlılarda görülmektedir. Buna karşılık MD altı haftalık ve daha yukarı yaştaki piliç ve tavuklarda şekillenmektedir. Böylece, hastalığın salgın karakteri de dikkate alınarak dört aylıktan küçük piliçlerde visceral organlarda tümör oluşumları ile karşılaşıldığında MD'ye kabaca bir yaklaşım yapılabilir.

Felç ve göz lezyonları MD tanısında önemlidir. Neural bulgu ve lezyonlar LL'de yoktur. Tümör yerleşimi bakımından da farklılıklar vardır; LL'de bursa fabricii'de tümör şekillenir; MD'de ise tümöral oluşum yoktur.

Nodüler lenfoid deri lezyonları ve iskelet kaslarındaki lenfoid tümörler LL'de görülmez. Her iki hastalıkta iç organlarla lenfoid tümörler bulunabilir.

Hücre tipi değişkenliği soruna çözüm getirecek kadar önem taşır. LL'de «blast» formda lenfoid hücre popülasyonu, MD'de ise küçük, orta ve büyük lenfoid hücreler ile az sayıda «blast» formda lenfoid hücreler plazma hücreleri ve retikuler hücreler bulunur (37, 41). MD'de heterofil granuloitler ve fibrositik hücrelere de rastlanılır. Araştırmamız LL ve MD'de hücre tipleri yönünden bu farklılıkları açık bir şekilde ortaya koymuştur. Olgunlaşmamış «blast» formda hücreler LL için karakteristiktir ve bu hücreler oldukça pironinofiliktir. Buna karşılık MD'de görülen küçük ve orta hacimdeki lenfoid hücreleri pironin ile boyanmazlar. LL'de tümörleri kuran hücrelerin hemositoblastik lenfoid hücreler olduğunu belirten görüşler de vardır (28).

LL'de tümör hücrelerinin sitoplasması fazla miktarda RNA içerir ve bu methy green-pyronine boyası ile kırmızıya boyanır bu da bize hücrenin olgunlaşmamış olduğunu gösterir.



Sitolojik yoklamalarda bir örneklilik bakımından LL homojen, MD ise pleomorfik özellik taşır. Hacım bakımından LL'de hücreler büyüktür MD'de ise, değişik büyüklüktedir. Hücre sitoplasması LL'de çok MD'de vasattan çok aza kadar değişen durumdadır. LL'de hücre kromatini ağ şeklindedir; çekirdek membranında kromatin marjinasyonu olabilir; MD'de ise hücre kromatini kesif yığınlar yapar. LL'de hücre çekirdeği belirgindir; MD'de ise, küçüktür veya yoktur.

Bursa fabricii dışında kalan organlarda şekillenen makroskopik değişiklikler LL için spesifik değildir (2, 8).

MD'de lenfoma hücreleri orijin bakımından karışıklık gösterir; % 75 kadarı T hücreleri, geriye kalanların çoğu da B hücreleridir (32). Vasküler adventitial hücrelerin lokal proliferasyonu da görülür Marek hastalığında, Enstitümüzde MD aşı denemelerinde doğal enfeksiyona terkedilmiş civciv ve piliclerde başlangıç lezyonlarına rastlanılmıştır. Karaciğer ve kalpte bazı kan damarlarının duvarlarında retikuler hücrelerin fokal proliferasyonu dikkatimizi çemiştir; damar duvarları çevresinde bu hücrelerden başka lenfositler ve lenfoblastlar da görülmüştür. Bulgularımız histogenesis yönünden yapılan çalışmalara uyum göstermektedir (42).

Bursa fabricii özellikle üzerinde durduğumuz yerlerden biridir. Histopatolojik yoklamalar MD, LL ve Gumboro'ya açıklık getirebilir (14). Yapılan çalışmalar bizim aldığımız sonuçları doğrulamaktadır (1, 21)' MD'de en önemli bursal bozukluk, kanımızca folliküller arasında lenfoid hücre infiltrasyonudur.

Histopatolojik yoklamalarda karşılaştığımız mikroskopik derisel bulgular yapılan çalışmaların benzeridir (19, 25, 40, 45). Ayrıcalık gösteren tek nokta, çalışmalarımızda deri follikül epitel hücrelerinde inklüzyonların görülmemiş olmasıdır.

LL ve MD'nin histopatolojik ayırımında aldığımız sonuçlar daha önce yapılan araştırmalarla uyum halindedir (3).

Laboratuvar koşullarında yapılan denemelerde kullanılan yumurtacı ve kasaplık hayvanlar SPF niteliğinde olmayıp ticari tipte hayvanlardır. Denemenin başında pasif bağışıklık

kontrolü için yalnız AGP testi kullanılmış ve olumsuz sonuç alınmıştır. Serum nötralizasyon testleri laboratuvar koşullarının yetersizliğinden dolayı yapılamamıştır.

Eprüvasyondan sonra yumurtacılar da ölümler çok yavaş olmuş ve denemenin sonuna kadar devam etmiştir. Klinik olarak bariz beldeklere rastlanmıştır. AGP testlerinde en kuvvetli reaksiyonlar, eprüvasyon sonrası dalağın büyümüş olduğu 3 ve 4'ncü aylardadır. Daha sonra titre biraz düşmüş, fakat denemenin sonuna kadar devam etmiştir. Kasaplık hayvanlarda eprüvasyondan sonra sekizinci günde ölümler başlamış, çok hızlı olmuş ve onuncu günde birdenbire durmuştur. Bu sırada kümesteki tüm hayvanlar Newcastle'yı anımsatacak kadar ağır sinirsel bozukluklar göstermiştir. Klinik tablonun çok ağır olmasına karşın total ölüm oranı yumurtacılar da düşük olmuştur. Bunda, gözlem süresinin yumurtacılar a nazaran çok daha kısa oluşu bir neden olarak düşünülebilir. Kesim sonrasında yapılan histopatolojik yoklamalarda aşısızlardaki Marek olumlu olayların yüzdesi oldukça fazladır.

Eprüvasyondan sonra AGP testlerinde yumurtacılar da iki aydan sonra, buna karşın kasaplıklarda 30-35'nci günlerde görülen olumlu yanıt, antikor şekillenmesinde virusun patojenik özelliğinin ve zerk yolunun önemini ortaya koymaktadır.

Edison ve Anderson (13) ve diğer araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda aşılansmış hayvanlarda 21 hafta süre ile aşı virusunu izole etmiş olmalarına rağmen hayvandan hayvana yayılmadığı sonucunu ortaya koymuşlardır; ancak biz çalışmalarımızda yumurtacıların AGP test sonuçlarında, aşısız grupta HVT antijeni ile % 3,76 oranında olumlu yanıt almış bulunuyoruz.

Saha denemeleri için seçilen Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsündeki bulgular aşının tümör şekillenmesini engellediği, fakat hayvanların virulan MDHV ile enfekte olmalarını engellemediğini ortaya koymuştur. Kısaca, antikor bulunmuş, enfeksiyon saptanamamıştır; bu durum yapılan çalışmaları doğrulamaktadır (13).

Gerek laboratuvar gerekse saha denemelerinde tedavi edilmiş olmalarına rağmen deneklerde coccidiosis ve aspergil-

loşis'in önlenemeyişi, MD'nin vücut direncini çok kırıdığını göstermektedir; aşılı hayvanlarda bu hastalıklardan ölüm oranı çok düşük olmuştur; bu bize Marek aşısının hayvanın direncini artırdığı gerçeğini göstermektedir.

Tavukçuluk Araştırma Enstitüsünde 1976'da 0-8 haftalık larda % 4, 6, 9-22 haftalık larda % 20, 23-44 haftalık larda % 34,5 oranında ölüm görülmüştür. 1977 yılında ise 9-22 haftalık larda % 8,8 oranında ölümler olmuştur; hastalık nedeni olarak MD, CRD ve coccidiosis bulunmuştur. Aynı yıl 23-44 haftalık hayvanlardaki % 34,5 oranındaki ölümlerin MD'den ileri geldiği saptanmıştır. 1978 yılı içinde bu kurumdaki 30.000 civcive Marek aşısı uygulanmıştır. 1978 yılında 0-3 haftalık larda % 1, 3, 4-8 haftalık larda % 1, 7, 9-22 haftalık larda % 0, 23-44 haftalık larda % 1,1 oranında ölümler olmuştur; ölümler MD'den olmamış, diğer nedenlerden özellikle, yetiştirme kusurlarından ileri gelmiştir. Bu da bize aşılama dan sonra hem hastalıklara direnç, hem de MD'ye karşı savunma yönünden aşımızın etkinliğini göstermektedir.

Bütün denemelerde aşılama sonucu enfeksiyona karşı % 76,9 oranında bağışıklık sağlanmıştır. Bu immunolojide küçüksenecek bir oran değildir.

Laboratuvarımızda yürütölen deneysel çalışmalarda ortalama canlı ağırlık artışı üzerinde alınan sonuçlar oldukça ilginç bulunmaktadır; şöyle ki, kasaplıklarda aşıllılarla aşısızlar arasındaki ortalama canlı farkı 487 gramdır; buna karşın yumurtacı larda bu fark denemenin sonunda 2 gramdır. Yumurtacı larda eprüvasyondan sonra 10-15 gün aralıklarla yapılan tartı sonuçlarında aşıllılarla aşısızlar arasındaki ortalama canlı ağırlık farkı, 2-3'ncü aylarda 0,362 Kg. aşıllılar lehine yükselme gösterirken denemenin sonunda bu artış 0,002 Kg.'a inmiştir. Bu gözlem süresinin uzunluğu ve enfeksiyona direnç gösteren hayvanların denemenin sonuna kadar normal ağırlıklarını kazanmaları ile izah edilebilir. Yumurtaya başlama tarihleri aynı olan bu grup hayvanların altıncı ayda yumurta verimlerinde aşıllılar lehine % 8,5 oranında bir artış gözlenmiştir. Tavukçuluk Araştırma Enstitüsünde de Marek aşılama larından sonra, daha önceki yıllara kıyasla % 10 civarında yumurta artışı olmuştur.

Dikkati çeken noktalardan biri de, dişi piliçlerin hastalığa daha yatkın olmalarıdır; denemelerimizde enfeksiyona daha erken yakalandıkları ve ölüm oranının bunlarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Marek hastalığının serolojik taramalarında AGP testi ile yoklanan 2134 tavuk serumundan % 59,2'si olumlu yanıt vermiştir. Bu bize inceleme alanımızda hastalığın ne kadar yaygın olduğunu göstermektedir.

Sahada yapılan klinik ve makroskopik yoklamalarda hastalığın kasaplıklarda akut, yumurtacılar da klasik formda seyrettiği, beyaz ırkların hastalığa daha alingan, kırmızı ırklardan Golden Commetilerin biraz dirençli olduğu anlaşılmıştır.

MD'nin kanatlı hayvanlarda yaptığı tahribat kümeden kümese değişme göstermektedir. Buna karşılık LL yurdu-muzda sporadik bir seyir göstermektedir.

## Ö Z E T

Bu araştırma Türkiye'de MD ve LL'nin aranması, bu hastalıkların klinik, serolojik ve histopatolojik ayırımı ve Marek hastalığına karşı bir aşı hazırlamak için yapıldı.

Marek hastalığının akut formu sadece kasaplık piliçlerde görüldü; buna karşın yumurtacı tavuklarda hastalığın kronik formuna rastlanıldı. Beyaz ırkların hastalığa daha alingan oldukları, kırmızı ırkların örneğin Golden Commet'lerin en düşük alinganlık gösterdikleri saptandı.

Hastalıktan şüpheli 417 hayvandan 1015 organ ve doku parçası alındı ve bunlar histopatolojik olarak incelendi; 240 hayvanda MD, 3 hayvanda da LL bulundu. Bu materyallerde LL ve MD hücre kompozisyonlarına, göre karşılaştırıldı. LL tümörlerinde bir örnek büyük lenfoid hücreler (blast hücreler), buna karşın MD'de proliferatif lezyonlarda anizomorfik ve pleomorfik hücreler özellikle, çeşitli büyüklükte lenfoid hücreler, retikuler hücreler ve plasma hücreleri görüldü. MD'de ayrıca heterofil granulositler ve fibrositik hücreler de dikkati çekti.

Marek hastalığına karşı HVT—FC 126 aşısı suşu kullanılarak bir aşı yapıldı. Lâboratuvar koşullarında bağışıklık oranı % 76,9 bulundu.

MD'nin serolojik teşhisi için 2134 tavuk serumu yoklandı. AGP testlerinde MD yönünden % 59,2 olumlu sonuç alındı.

## S U M M A R Y

DIFFERENTIATION BETWEEN MAREK'S DISEASE AND LEUKOSIS AMONG LAYING HENS, ITS DISTRIBUTION CURVE AND PREPARATION OF VACCINE AGAINST MAREK'S DISEASE.

Ahmet Sipahioğlu; Hamdi Girgin; Aysel Ergün, Reinhard Fuhr, Etlik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Ankara.

This study was carried out in order to recognize the existence of Marek's disease and leukosis, its clinical, serological and histopathological differentiation and the production of vaccine against Marek's disease in Turkey.

Marek's disease in its acute form was observed in broilers Only whereas laying hens showed the chronical form of the disease. White hens were more susceptible to the disease whereas red races such as Golden Commets showed the lowest susceptibility.

1015 different organs from suspected hens were examined histopathologically and determined 240 of them as Marek's disease and 3 of the rest as lymphoid leukosis.

LL and MD were compared with relate to cellular composition in these materials. LL tumors showed a uniform, large lymphoid cells (blast cells) whereas the cells in MD were determined in proliferative lesions as being anisomorphic and pleomorphic cells, especially various size of lymphoid cells, reticular cells and plasma cells; it is also noticed somotimes heterophil granulocytes and fibrocytic cells.

A vaccine against Marek's disease was produced with HVT — FC 126 vaccine strain. Serological rate of immunity was 76,9 % under the laboratory conditions.

2134 sera of hens were examined serologically for the diagnosis of Marek's disease. In the agar - gel precipitation tests 59,2 % of hens sera were positive for Marek's disease.

#### L İ T E R A T Ü R

- 1 — Asdrubali, G., Dilandro, R. e Ciorba, A., 1973: Ricerche sul comportamento della borsa di fabrizio nella malattia di Marek spontanea e sperimentale. Nuova Vet., 49, 243-251.
- 2 — Başkaya, H. ve Minbay, A., 1974 : Marek hastalığı (Monografi). Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayın., 299.
- 3 — Bayer, J. und Urbanek, D., 1972 : Zur pathomorphologischen klassifikation und differentialdiagnose der Marekschen krankheit und lymphoiden leukose. Mh. Vet. Med., 17, 672-677.
- 4 — Beale, A.J., 1970 : Experience with Marek's disease vaccine. Prog. Immunobiol. Standart., 5, 116 - 119.
- 5 — Bülow, V.V. and Monreal G., 1974 : Control of Marek's disease by vaccination in the west Germany-Acta Vet. Brno., 43, 161-167.
- 6 — Bülow, V.V. and Biggs, P.M., 1975 : Precipitating antigens associated with Marek's disease viruses and herpes virus of turkeys. Avian Path., 4, 147 - 162.
- 7 — Calnek, B.W., Hitchner, S.B. and Adlinger, H.K., 1970 : Lyophilization of cell - free Marek's disease herpes virus and herpes virus of turkey. Applied Microbiol., 723 - 726.
- 8 — Calnek, B.W. and Witter, R.L., 1972 : Marek disease. In «Diseases of Poultry» edited by M.S. Hofstad, B.W. Cal-

nek, C.F. Helmbolt, W.M. Reid and H.W. Yoder, Jr. Sixth ed., 470 - 502. The Iowa State University Press, Ames.

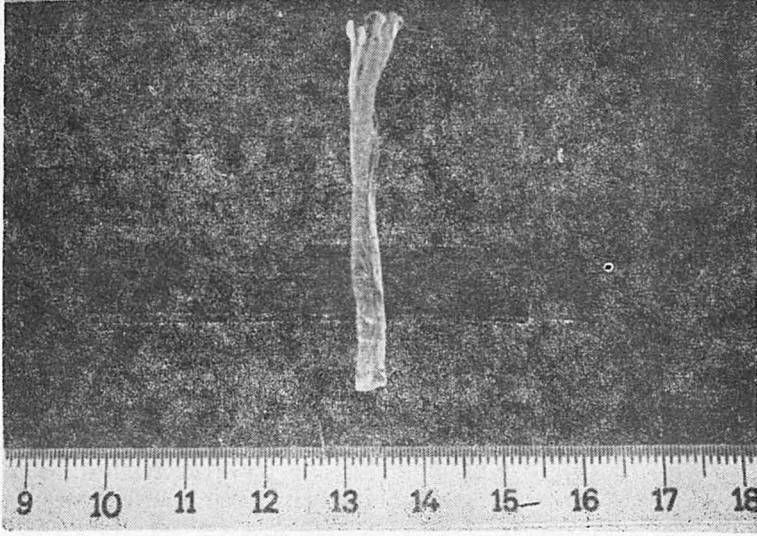
- 9 — Cauchy, L., 1971 : La maladie de Marek. Histologie, ultrastructure de cellules et des particules virales. Ann. Rech. Veter., 1,5 - 32.
- 10 — Chubb, R.C. and Churchill, A.E., 1968 : Precipitating antibodies associated with Marek's disease. Vet. Rec., 83,4 - 7.
- 11 — Churchill, A.E., Baxendale, W. and Carrington G., 1973 : Viraemia and antibody development in chicks following the administration of turkey herpesvirus. Vet Rec., 92,327 - 334.
- 12 — Darcel, C., 1973 : Tumor viruses of the fowl with special reference to avian leukosis, including Marek's disease, Monograph No. 8, Agric. - Canada.
- 13 — Eidson, C.S. and Anderson, V., 1971 : Immunization against Marek's disease Avian Dis., 15,68 - 81.
- 14 — Enchev, S., 1973 : Vurkhu patomorfologichnite izmenaniya na bursa fabricii timusa u pileta, zaboleti ot Marekova bolest. Veterinarnomed. Nauki, Sof., 10,29 - 38.
- 15 — Ertürk, E. ve Pamukçu A.M., 1974 : 1933 - 1974 yılları arasında Ankara ve yöresinde kanatlı hayvanlarda rastlanan hastalık ve tümör olayları. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg., 21,13 - 20.
- 16 — Fernando, W.W.D. and Calnek, B.W., 1971 : Influence of bursa of Fabricius on infection and pathological response of chickens exposed to Marek's disease herpesvirus. Avian Dis., 15,467 - 476.
- 17 — Fujimoto, Y., Nakagawa, M., Okada, K., Okada, M., and Masukawa, K., 1971 : Pathological studies of Marek's disease I. The histopathology on field cases in Japan. Jap. J. Vet. Res., 19,7 - 26.
- 18 — Goodchild, W.M. 1969 : Some observation on Marek's disease (Fowl paralysis) Vet. Rec., 48,87 - 89.

- 19 — Helmboldt, C.F., Wills, F.K. and Frazier, M.N., 1963 : Field observation of the pathology of skin leukosis. Avian Dis., 7,402 - 411.
- 20 — Ingwersen, P. und Monreal, G., 1974 : Untersuchungen zur standardisierung der titration von lyophilisierten putenherpes - vakzinen gegen die Marek'sche krankheit. Berl. Münch, Tierärztl. Wschr., 7,389 - 392.
- 21 — Jakowski, R.M., Fredrickson, T.N., Luginbuhl, R.E. and Helmboldt, C.F., 1969 : Early changes in bursa of Fabricius from Marek's disease. Avian Dis., 13,215 - 224.
- 22 — Köküslü, C. ve Özkul, İ.A., 1975 : Evcil kanatlılarda görüldüğümüz tümör çeşitleri. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg., 22,41 - 49.
- 23 — Kraft, V., Ingwersen, P. und Monreal, G., 1973 : Zur methodik der titration von lyophilisierten und zellossoziierten Marek vakzinen. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 86,283 - 285.
- 24 — Krasnikov, G.A., Soloviova, L.R. and Fuks, P.P., 1975: Differential diagnosis of avian leukosis and Marek's disease. Veterinariya, Kiev, 40,32 - 37.
- 25 — Lapen, R.F., Piper, R.C. and Kenzy, S.G., 1970: Cutaneous changes associated with Marek's disease of chickens. J. natn. Cancer Inst., 45,941 - 950.
- 26 — Mayor, O.Y., 1968 : Histopathological aids to the diagnosis of certain poultry diseases. Vet. Bull., 38,273 - 285.
- 27 — Nakagawa, M., 1965 : Pathological studies on fowl paralysis. The relationship between lesions in the nervous systems and those in the visceral organs. Jap. J. Vet. Res., 13,55 - 56.
- 28 — Okada, M., 1970 : Light and electron microscopic observations on the visceral lesions in Marek's disease. Jap. J. Vet. res., 18,97.
- 29 — Okazaki, W., Purchase, H.G., and Garrido, C., 1972: The invitro assay of of the herpes virus of turkeys. Prog. Immunobiol., 5,126 - 131.

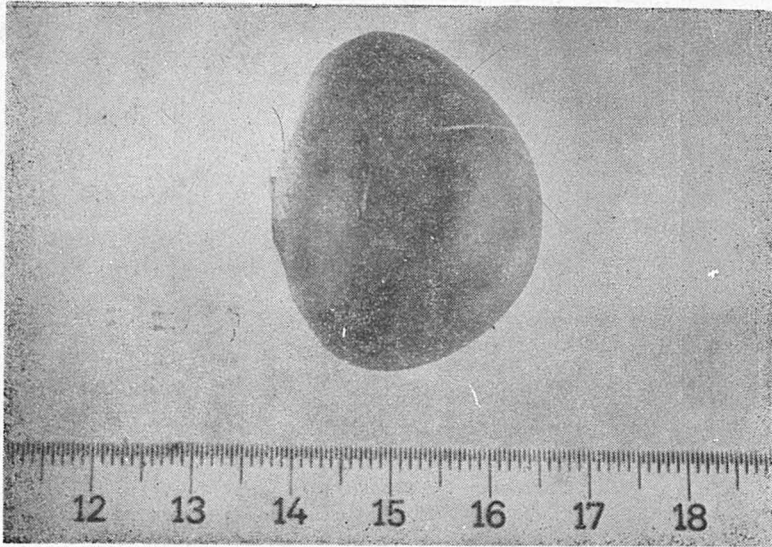


- 30 — Pappenheimer, A.M., Dunner, D.C. ve Cone, V., 1929 : Studies on fowl paralysis (Neurolymphomatosis gallinarum) I. Clinical features and pathology. Jour. exp. Med., 49,63.
- 31 — Payne, L.N., 1976 : Diferential diagnosis of avian lymphoid leukosis and Marek's disease. C.E.C. Publication EUR 5494 o Luxembourg.
- 32 — Payne, L.N., Powel, P.C, and Rennie, M., 1974 : Response of B and T lymphocyte and other blood leukocytes in chickens with Marek's disease. Symp. Quant. Biol., 39,817 - 826.
- 33 — Payne, L.N. and Rennie, M., 1970 : Lack of effect of bursectomy on Marek's disease. J. Natn. Cancer Inst., 45,387 - 397.
- 34 — Payne, L.N. and Rennie, M., 1975: B cell antigen Markers on avian lymphoid leukosis. Vet. Rec., 454 - 455.
- 35 — Peterson, R.D., Purchase, H.G., Burmester, B.R., Cooper, M.D. and Good, R.A., 1966 : Relationships among visceral lymphomatosis, bursa of Fabricius and bursa - dependent lymphoid tissues of the chicken. J. natn. Cancer Inst., 36,585 - 598.
- 36 — Purchase, H.G. and Biggs, P.M., 1967 : Characterization of five isolates of Marek's disease. Res vet. Sci., 8,440 - 449.
- 37 — Purchase, H.G. and Burmester, B.R., 1972 : Leukosis/sarcoma group. In «Diseases of Poultry» edited by M.S. Hofstad, B.W. Calnek, C.F. Helmboldt, W.M. Reid and H.W. Yoder, Jr. Sixth ed., 502 - 568. The Iowa State Press, Ames.
- 38 — Ratz, F., Szeky, A. and Vanyi, A., 1972 : Studies on the histopathologic changes of acute Marek's disease. Acta Vet. hung., 22,349 - 364.
- 39 — Ross, L.J.N., Basarab, O., Walker, D.J. and Whitby, B., 1975 : Serological relationship between a pathogenic strain of Marek's disease virus, its attenuated derivative and herpes virus of turkeys. J. gen. Virol., 28,37 - 47.

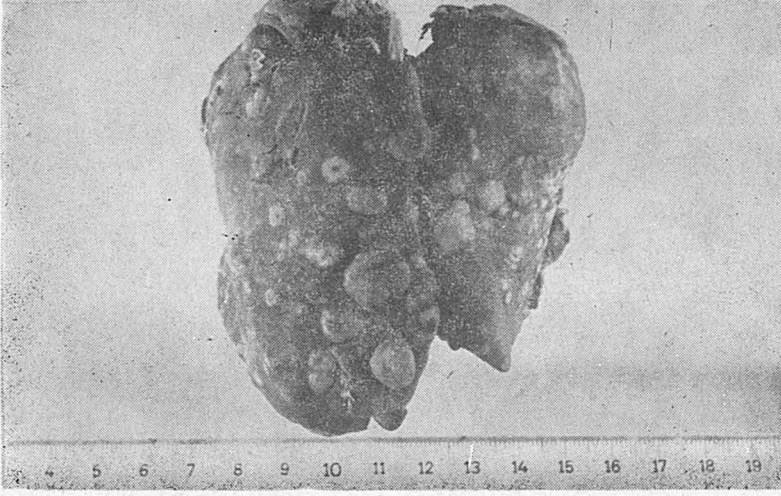
- 40 — Sharme, R.N., Mohanty, G.C. ve Rajya, B.S., 1972 : Skin manifestations of Marek's disease. *Curr. Sci.*, 41,708 - 710.
- 41 — Siccardi, F.J. and Burmester, B.R., 1970 : The differential diagnosis of lymphoid leukosis and Marek's disease. *Tech. Bull. U.S. Dep. Agric No.* 1412.
- 42 — Székely, A. and Vanyi, A., 1973 : Histogenesis of the acute Marek's disease *Acta Vet. hung.*, 23,369 - 380.
- 43 — Ubertini, T. and Cahnek, B.W., 1970 : Marek's disease herpesvirus in peripheral nerve lesions. *J. natn. Cancer Inst.*, 45,507 - 514.
- 44 — Vieltz, W.E. and Landgraf, H., 1972 : Vaccination experiments against Marek's disease by application of an attenuated Marek herpes virus and a turkey herpes virus. *Prog. Immunobiol.*, 5,141 - 148.
- 45 — Willemart, J.P. et Schricke, E., 1972 : Apparition en France de la Forme cutanée de la maladie chez le poulet de chair. *Rec. Méd. vet.* 148,1351 - 1361.
- 46 — Witter, R.L., Purchase, H.G. and Burgoyne, G.H., 1970 : Peripheral nerve lesions similar to those of Marek's disease in chickens inoculated with reticuloendotheliosis virus. *J. natn. Cancer Inst.*, 45,567 - 577.
- 47 — Yamamoto, H., Yashino, T., Hihara, H. and Ishitani, R., 1972 : Histopathologic comparison of Marek's disease with avian lymphoid leukosis. *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart.*, 12,29 - 42.
- 48 — Zanella, A., 1972 : Marek's disease : Preparation and control of vaccines and results of vaccination. *Prog. Immunobiol.*, 5,149 - 155.
- 49 — Zygraich, N., Petermans, J., Colinet, G. and Huygelen, C., 1972 : Marek's disease with turkey herpes virus. *Prog. Immunobiol.*, 5,136 - 140.



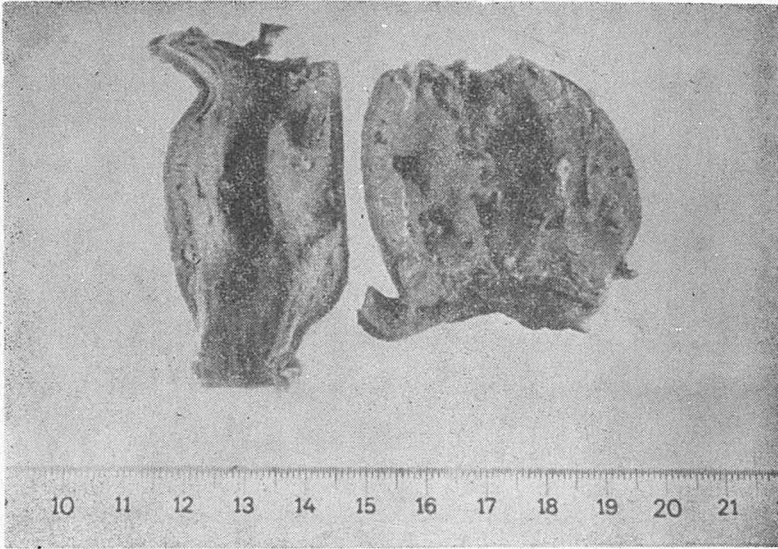
**Resim : 1. Marek Hastalığı. Siyatik sinirde kalınlaşma.**



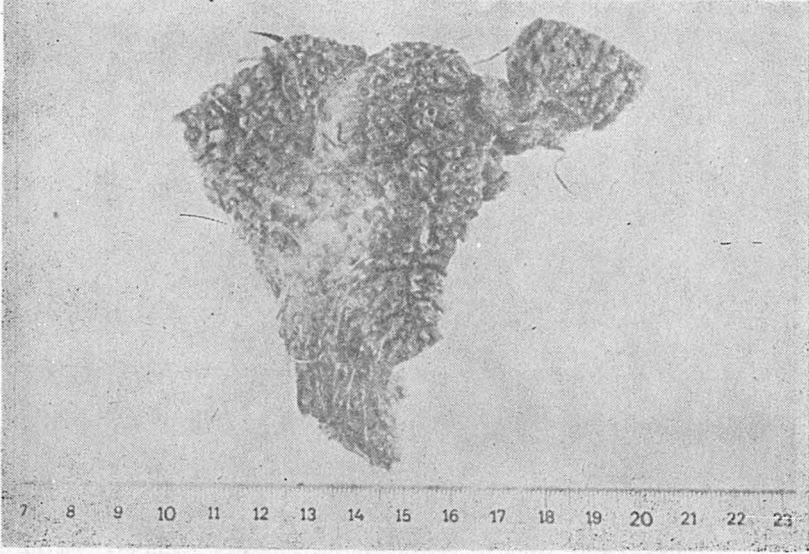
**Resim : 2. Marek hastalığı. Dalakta diffuz büyüme.**



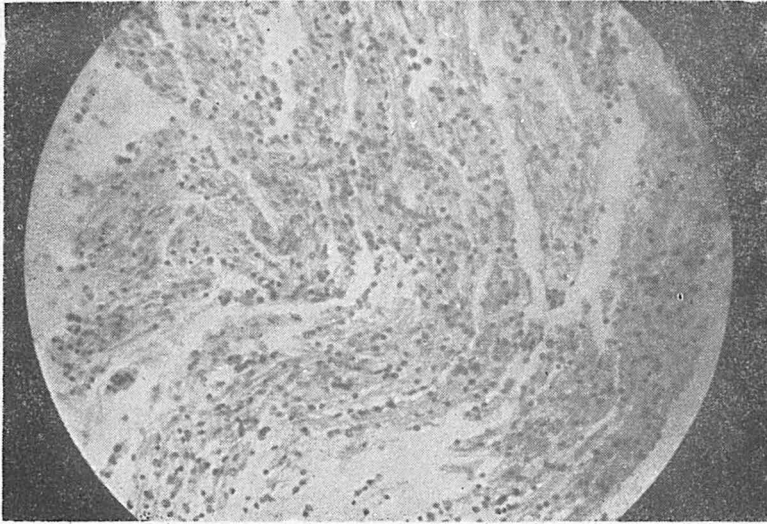
Resim : 3. Lymphoid leukosis. Karaciğerde nodüler tümöral lezyonlar.



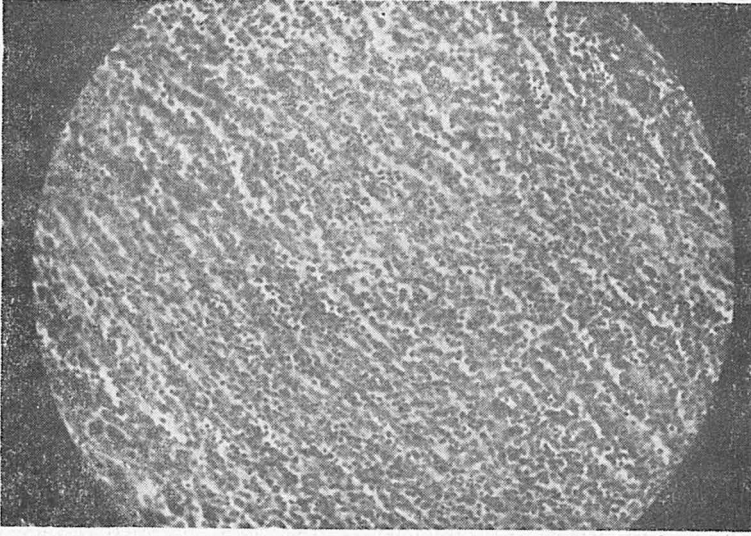
Resim : 4. Marek hastalığı. Glandular mide duvarında tümöral kalınlaşma.



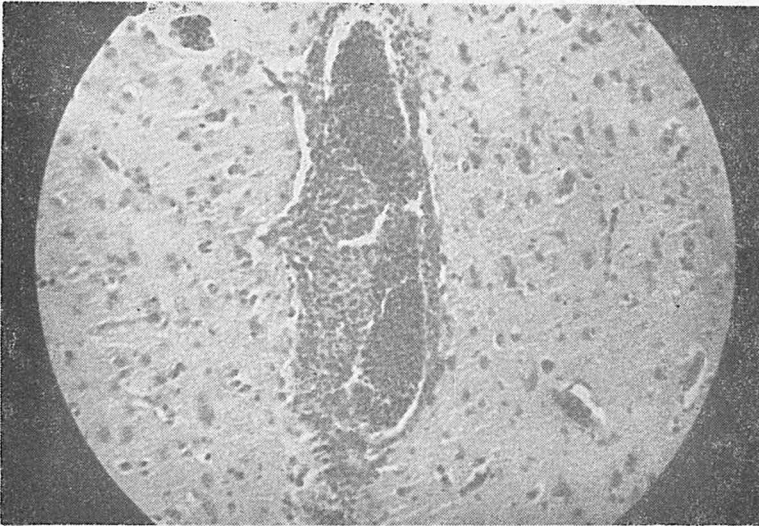
**Resim : 5. Marek Hastalığı. Deride folliküler kalınlaşma.**



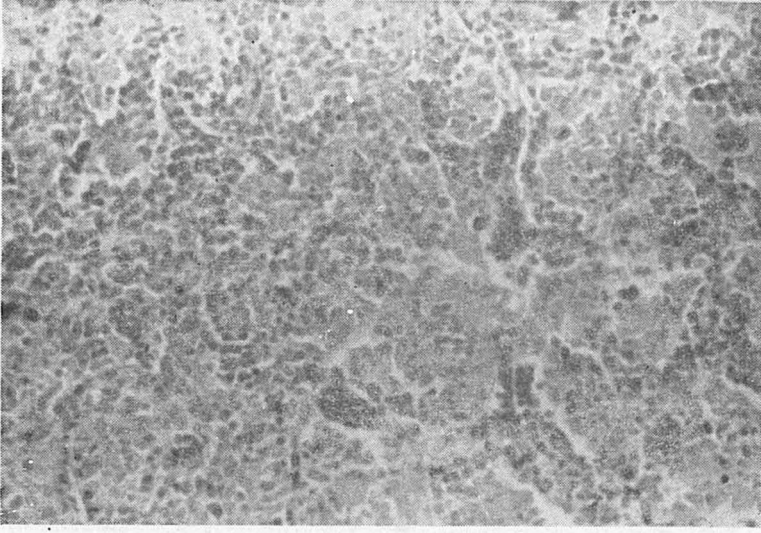
**Resim : 6. Marek Hastalığı. Siyatik sinirde orta şiddetle lenfoid hücre infiltrasyonu. H.E. x 100.**



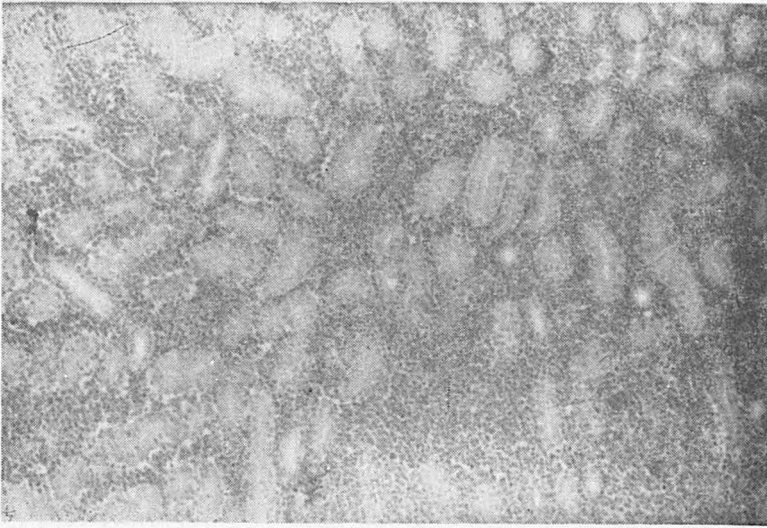
**Resim : 7. Marek Hastalığı. Siyatik sinirde şiddetli lenfoid hücre invazyonu. H.E. x 100.**



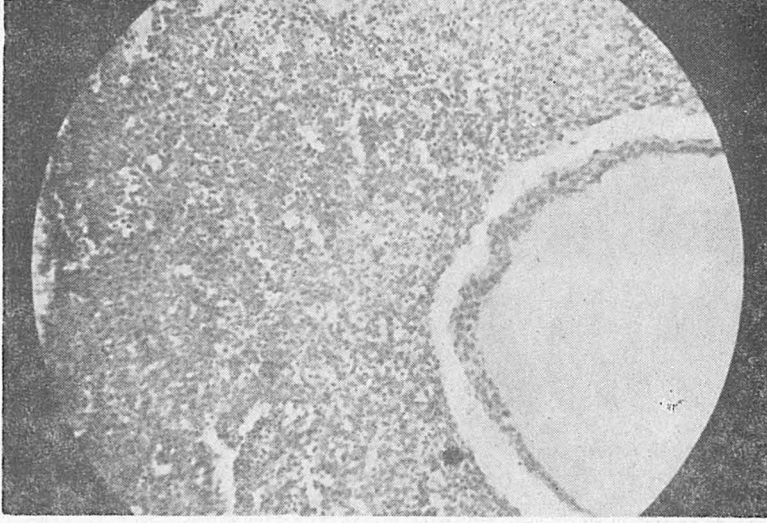
**Resim: 8. Marek Hastalığı. Beyinde perivasküler lenfoid hücre yığınağı. H.E. x 120**



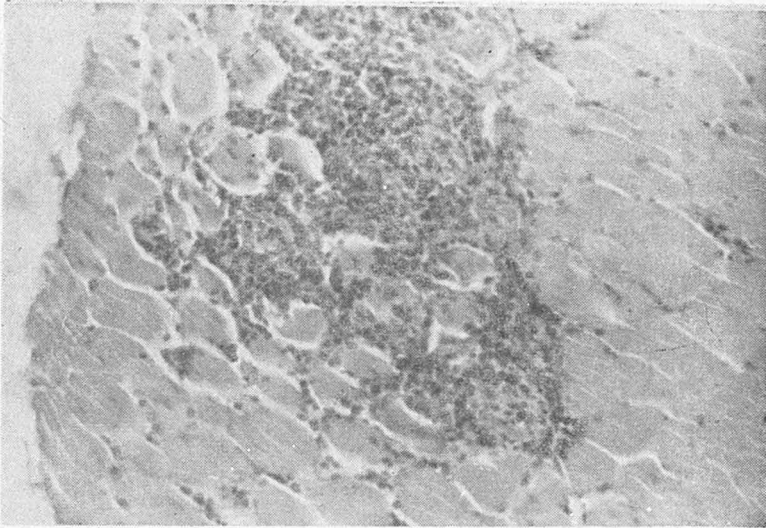
**Resim : 9. Marek Hastalığı. Karaciğerde lenfoid hücre invazyonu.  
H.E. x 131**



**Resim : 10. Marek Hastalığı. Böbrekte lenfoid hücre proliferasyonu.  
H.E. x 49**

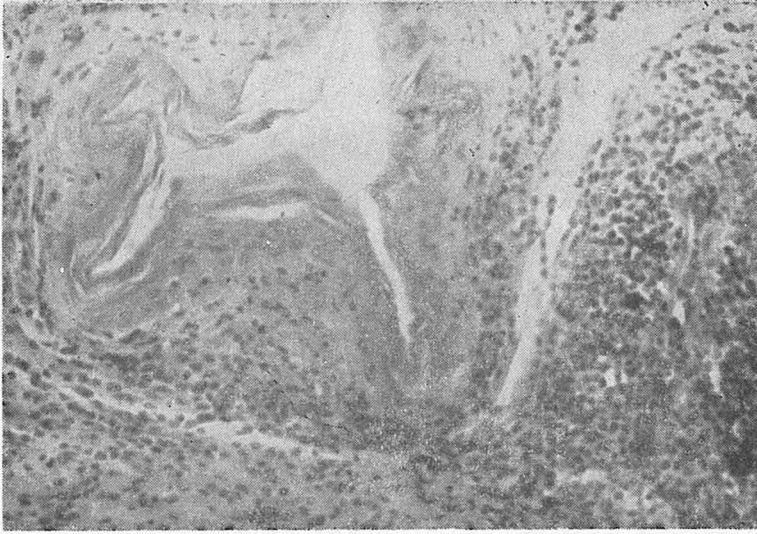


Resim : 11. Marek Hastalığı. Ovarian tümörde lenfoid hücre kümelenmesi. H.E. x 49

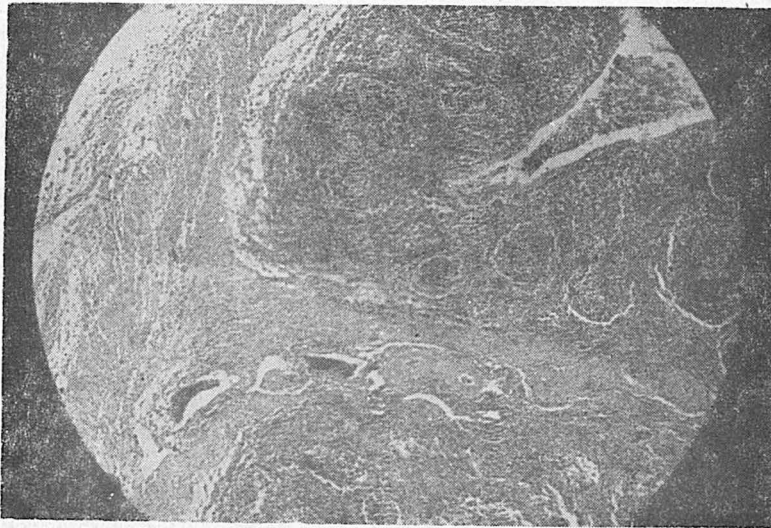


Resim : 12. Marek Hastalığı. İskelet kasında lenfoid hücre kümelenmesi H.E. x 131

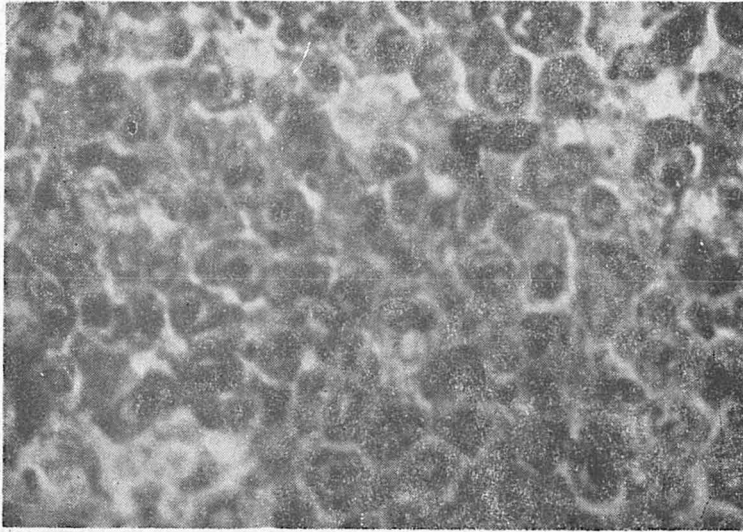




**Resim : 13. Marek Hastalığı. Deride dermal lenfoid hücre kümelenmesi  
H.E. x 120**



**Resim : 14. Marek Hastalığı. Bursa fabriciide interfolliküler lenfoid  
hücre infiltrasyonu. H.E. x 49**



Resim : 15. Lymphoid leukosis. Karaciğerde «blast» formda lenfoid hücre yığınağı H.E. x 500