

KOYUNLARIN VİRAL PNÖYMONİLERİ VE HİSTOPATOLOJİK DİAGNOSTİK KRİTERLERİ

Öznur YAZICIOĞLU (*)

G İ R İ Ş

Koyunların solunum sistemi hastalıkları, dünyanın birçok ülkesinde, bu hayvan türüne ait ekonomik kayıpların en başta gelen sebebidir.

Pnöymoniler şiddetine göre ölümlere, canlı ağırlık kaybına ve dolayısıyla düşük karkas kalitesine neden olarak koyunculuk endüstrisine önemli kayıplar vermektedir. Öldürücü pulmoner enfeksiyonlardan ileri gelen ekonomik kayıplar temel sorun olmakla beraber, öldürücü olmayan olaylarda tedavi ve koruyucu önlemler için gereken maliyet ile verim kaybından ileri gelen kayıplar daha da büyük değer taşımaktadır.

Koyunların akut respiratör hastalıklar kompleksine *Pasteurella haemolytica* biotip A serotipleri tarafından meydana getirilen pnöymonik pasteurellosis hakimdir. Ancak, *Pasteurella* türleri ile hastalığın deneysel üretiminin her zaman başarılı olmaması ve büyük inokulum dozları gerektirmesi, bakterinin akciğerlerde lokalize olması ve hastalık meydana getirmesi için, akciğerleri predizpoze eden bazı ajanların varlığını gündeme getirmiştir. Nitekim akut solunum sistemi hastalığına sahip koyunlardan virusların da izole edilmesi bu görüşü desteklemiş ve bu ajanlar PI-3, adenovirus ve respiratory syncytial virus olarak bildirilmiştir. Bunun üzerine gerek insan gerekse hayvan populasyonlarındaki şiddetli pnömoni salgılarını açıklamak üzere viral-bakteriyel sinergistik etkileşim kavramı üzerinde durulmuştur. Kolostrum verilmemiş kuzularda *Past. haemolytica*'nın PI-3, adenovirus ya da BRSV ile kombine inokülasyonları da, her iki ajanın tek başına verildiğinde meydana gelenden daha şiddetli pulmoner lezyonlar meydana getirmiştir (4,7,43,70).

(*) Hayvan Hast. Araşt. Enst. Patoloji Asistanı, Vet.-Hekim.

Koyun pnömonilerinin etyolojisine yönelik çalışmalarda; enzootik pnömoni olaylarında, *Past.haemolytica* biotip A serotipleri ve *Mycoplasma ovipneumoniae* esas ajanlar olarak suçlanmakla birlikte, bu organizmler dışında pnömonik akciğerlerden *Past.haemolytica* biotip T serotipleri, *Past. multocida*, haemolytic streptococ, staphylococ, coliform bakteriler, bacillus türleri, acinetobacter türleri, branhamella türleri, *Mycoplasma arginini*, *Mycoplasma conjunctivae*, *Acholeplasma oculi*, *Acholeplasma laidlawii*, ureaplasmalar, *Rickettsia* ve *Neorickettsiyalar* ile Chlamydial organizmler de izole edilmiştir.Ancak, bu etkenlerin birçoğunun pnömoni oluşumundaki rolleri kesinlik kazanmamıştır (35,45,51).

Koyunlarda ayrıca bir protozoon olan *Toxoplasma* organizmlerin sebep olduğu nekrotik pnömoni olaylarına, Fungal organizmlerin sebep olduğu *Aspergillose* ve *Coccidioidomycose* gibi pneumomycose'lara *Dictyocaulus filaria* ve *Muellerius* türlerinden ileri gelen özellikle larval parazitik pnömonilere de rastlanmaktadır (25,51).

Viral enfeksiyonlar, yetersiz beslenme, erken süttten kesme, nakil, kapalı barınaklar, doğum, kırkım, kastrasyon, kötü hava koşulları ve ani iklim değişiklikleri gibi stress faktörlerinin patofizyolojik etkilerinin yanısıra, birçok bağımsız ve birbirine bağlı mekanizmalarla üst solunum sisteminde normal olarak bulunan bakterilere karşı duyarlılığı değiştirmektedir. Solunum sisteminin silyumlu epitellerinde meydana gelen yıkım ve hava yolları içine olan sıvı eksudasyonu ile debri birikimi, tüm respiratör viral enfeksiyonları takiben bakteriyel gelişmeyi kolaylaştıran temel bir faktördür. Viral enfeksiyonlar, konakçı savunma mekanizmalarını şu yollarla etkilemektedirler:

- Akciğerlerde ve hava yollarında retikuloendotelial (makrofaj ve nötrofil) fonksiyona zarar vererek ya da direkt olarak immunosuppressive etki yapmak suretiyle,

- Alveollerin hassas epitelyal yüzeylerinin bozulmasına ve akciğer strüktürünün konsolidasyon ve kollapsına neden olan bol yangısal cevap meydana getirerek,

- Bakteriyel yapışmayı ve bakteriyel mikrokolonilerin gelişmesini kolaylaştıracak şekilde solunum epitellerinin yüzey özelliklerini değiştirerek Böylece gelişen mikrokoloniler fagositosis ile antikor ve verilen antibiyotiklerin etkilerine dayanır ve alt solunum sistemine daha kolay bir giriş kazanırlar (29).

Bu açıklamaya göre "viral enfeksiyonların pulmoner savunma mekanizmalarını tehlikeye soktuğuna ve böylece birçok durumda solunum sisteminin distal kısmını, şiddetli lezyonlar meydana getiren ya da ölüme yol açan bakteriyel kolonizasyona predizpose ettiğine" inanılır. Viral enfeksiyonların ve diğer predizpozisyon faktörlerinin yokluğunda bakteriler akciğerlerden süratle uzaklaştırılmaktadır (22).

Koyunlardaki viral pnömoni olaylarından bugüne kadar PI-3, adenovirus, respiratory syncytial virus, lentivirus, reovirus ve herpes viruslar izole edilmiştir.

ADENOVİRAL PNÖMONİLER

Adenoviridae familyasının Mastadenovirus genusu, memeli adenoviruslarını kapsar (29). Bugüne kadar sağlıklı, diyareli ya da pnömoenteritis belirtileri gösteren koyunlardan değişen patojenite ve doku tropizmine sahip 6 ovine ve 2 bovin adenovirus izole edilmiştir. Koyun adenoviruslarının patojenitesi tam olarak tespit edilmiş değildir. Ancak, tüm patojenik tipler solunum sistemi hastalığına sebep olur, ayrıca çoğu enteritis ve konjunktivitis yapar. Ovin adenovirus 2 ve 3'ün patojeniteleri tayin edilmemiştir. Ovin adenovirus 4 klinik hastalık yapmaz ancak pulmoner ödeme, fokal hepatik nekrosise ve lenfangitise sebep olur (56,60). Avustralya'da bir koyunun karaciğerinden izole edilen tiplenmemiş bir adenovirusun, benzer şekilde hepatik nekrosis ve hepatositlerde intranuklear inklüzyonlar oluşturduğu bildirilmiştir (53). Ovin Adenovirus 1, 5, 6 ve bovin adenovirus 2 ve 7 pnömoni ve lakrimasyona yol açar. Ovin adenovirus 1, 5 ve bovin 2, ayrıca intestinal lezyonların az olduğu ya da bulunmadığı diyare de yapar (21).

Ovin adenovirusların, kalıcı enfeksiyonlar oluşturduğu deneysel olarak gösterilmiştir. SHARP ve ark. enfeksiyondan 80 gün sonra enfekte bir kuzunun feçesinden virüsü tekrar izole edebilmişlerdir (60). Böyle sürekli enfekte koyunlar, bir sürü içinde enfeksiyonun devamlılığında önemli bir rol oynayabilirler (61).

Virolojik ve serolojik araştırmalar adenoviral enfeksiyonların bilhassa genç kuzularda yaygın olduğunu ortaya koymuştur (42). Bu enfeksiyonların çoğu 12 aylıktan küçük kuzularda oluşmaktadır (6,11).

Kuzuların adenovirus enfeksiyonlarında ilk klinik bulgular, genellikle ateş ve diyaredir. Temperatur 40-41°C'ye yükselir. Temperatur artışı süresince hayvanlar iştahsızdır. Bu bulgular enfeksiyondan 7-8 gün sonra ortaya çıkar. Diyareden 2-3 gün sonra da aksırık, seröz burun akıntısı, konjunktivitis gibi solunum sistemi semptomları görülür. Diyare genellikle 7. günde kaybolmasına rağmen akut solunum semptomları devam eder. Hastalığın akut döneminde sporadik ölümler oluşur. Olayların çoğunluğunda ise solunum semptomları kronikleşir (6,19,41,50).

Hastalığın kronik formu aralıklı ateş, seropurulent burun akıntısı, değişen iştaha, solunum güçlüğü ve nükseden öksürükle karakterizedir. Bu semptomlara pnömoninin reaktivasyonu ve şiddetlenmesi eşlik edebilir. Nitekim kronik enfeksiyon denemelerinde, enfeksiyondan sonraki uzun bir periyod süresince, virus tarafından meydana getirilen lezyonların bakteriyel komplikasyon tehlikesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle Palfi ve arka-

daşlarına göre adenoviral enfeksiyonlardaki kayıplar, sadece akut komplikasyonlardan dolayı değil, aynı zamanda büyüme hızının yavaşlamasına ve yem tüketiminin azalmasına yol açan kalıcı lezyonlardan dolayıdır (49).

Pnöymoni ve pnömoenteritisle seyreden adenoviral enfeksiyonlardaki başlıca makroskopik değişiklikler; solunum sistemi, sindirim sistemi ve bu sistemlere ilgili lenf düğümlerinde görülür. Serotiplere ilgili olarak karaciğer ve böreklerde de değişikliklere rastlanabilir.

Hastalığın başlangıcında burun mukozası hiperemiktir. Önceleri sero-mukoz daha sonra mukopurulent bir eksudatla örtülür. Mukoza üzerinde küçük, mercimek büyüklüğünde ülserler de görülebilir (6,19,50).

Trachea mukozası da hiperemiktir. Komplike olmuş olaylarda kataral bir eksudatla örtülür.

İnce bağırsak mukozası hiperemik ve şişkin olup, yapışkan müköz bir eksudatla örtülüdür. Lenfoid folliküller şişkindir ve bazen topluğne başı büyüklüğünde kanamalar da kapsayabilir.

Retrofaringeal, peribronşiyal, mediastinal ve mesenterik lenf düğümleri bariz şekilde büyümüştür. Kesit yüzleri grimsi-beyaz renkte olup aşırı miktarda bir sıvıyla örtülüdür (6,50,26).

Akciğerler hafifçe büyümüş olup, apikal, cardiac ve accessor lobların bilhassa ventral ve midventral kısımları koyu kırmızı, düzensiz, sınırlı konsolidasyon alanlarıyla benetlenmiştir. Bu bölgelerde çok sayıda koyu pembe, hafifçe içeri çökmüş lobüllerde dikkati çeker (6,19,26,50). Ovin adenovirus tip 4'e ilgili olaylarda ise akciğerlerde sadece normal akciğer dokusundan kesin şekilde ayrılmış koyu pembe ödematöz bölgeler görülür. Trachea ve bronşlar içinde de bol köpüklü bir eksudat bulunur (56,60).

Histopatoloji: Burun mukozasındaki eksudatif değişikliklere ve epitelyumdaki regressive olaylara yangısal hücre infiltrasyonu eşlik eder. Burun mukozasının lamina propria ve submukozası hiperemik ve ödemli olup, epitel katında odaklar halinde degenerasyon ve nekrosis görülür. Bu lezyonlara çoğunlukla nekrotik alanlara bitişik mukoz katlarındaki nötrofil lökosit infiltrasyonu eşlik eder. Ayrıca propriada, bilhassa kan damarları çevresinde histiyosit ve lenfoid hücre infiltrasyonu ve lenfoid folliküllerin hiperplazisi de dikkati çeker. Mukoza epitelinde intranuklear bazofilik inklüzyonlar görülür (6,19,50).

Konjunktival submukoza hiperemik ve ödemlidir. Mukozanın tüm katlarında degenerasyon ve nötrofil lökosit infiltrasyonu görülür. Bazı olaylarda lenfoid folliküllerde hiperplazik değişiklikler de gözlenir (6,50).

Hastalığın ileri bir devresinde ölen hayvanlarda; tracheanın epitel ve propria katlarında az miktarda nötrofil lökosit infiltrasyonu, submukozasında hiperemi ve ödem vardır. Bazen lamina propriada odaklar halinde mono-

nükleer hücre infiltrasyonu ve epitel katta proliferasyon da görülebilir (6,50). Bazı ovin adenovirus isolatları ile yapılan deneysel çalışmalarda; tracheanın glanduler epitelyumunda pseudostratifikasyonla birlikte mukozal epitel hücrelerde sitomegali, çekirdeklerde hiperkromasi ve sitomegali gösteren epitel hücrelerinde asidofilik ya da bazofilik intranükleer viral inklüzyonların varlığı bildirilmiştir (19,26).

Retrofaringeal, peribronşiyal ve mesenterik lenf düğümlerinde hipere mi gözlenir. Lenf düğümlerinin strüktürü, kortikal folliküllerin, proliferasyonu ve medullar kordonların kalınlaşmasından dolayı değişmiştir. Intermediate sinuslar genişlemiş ve içleri proliferatif olmuş endotelial ve retiküler hücreler, lenfositler, plazma hücreleri ve az sayıda nötrofil granülositlerle doludur. Retikülüm hücrelerinde de sitomegali ve çekirdeklerde hiperkromasiyle birlikte intranükleer inklüzyonlar görülebilir (6,26,50).

Akciğerlerde histopatolojik olarak görülen intralobular interstitial pnöymoni, proliferatif ve nekrotik bronşiolitis, peribronşiyal lenfoid folliküllerin hiperplazisi ve intranükleer bazofilik inklüzyonlar pnöymoninin genel karakteristikleridir. Mikroskopta; makroskopik olarak görülen koyu kırmızı konsolidasyon bölgelerinin, lumenleri dejenere olmuş ve dökülmüş epitel hücreleri, birkaç nötrofil lökosit ve çok sayıda makrofajları kapsayan asidofilik homogen bir eksudatla dolu bronşiolere sahip bölgeler olduğu görülür. Lobüldeki birkaç bronşiolü etkileyen söz konusu eksudatif olayın sonucu olarak atelektazi odakları oluşur. Hücresel eksudat, etkilenen bronşiyoller çevresindeki birçok alveolün lumeninde de gözlenir. Alveolar septadaki kan damarları genişlemiş ve konjesyone olup çoğu alveol epitellerinin çekirdekleri şişkindir. Bu epitellerin bazısında intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülür. Gerek genişlemiş ve kongesyone kan damarları ve gerekse şişkin alveol epitelleri, alveol duvarlarının kalınlaşmasına sebep olur. Bu değişiklikler tüm lobülü kapsar.

Küçük bronşiyollerin epitel hücrelerinin çekirdekleri genellikle büyümüş ve bariz granüler bir görünüşe sahiptir. Bu epitellerde intranükleer inklüzyonlar dikkati çeker. Çoğu bronşiyoller ise çok katlı epitelyum meydana getiren epitelyal bir proliferasyon gösterirler. Peribronşiyal bağdokuda, bilhassa perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu oluşur. Peribronşiyal lenfoid folliküller genellikle hiperplazik değişiklikler gösterir. Bazı olaylarda lenfoid folliküllerdeki hücrelerin proliferatif olarak peribronşiyal cuffing oluşturduğu da görülebilir.

İlerlemiş olaylarda interalveolar septanın kalınlaşması, alveolar epitelyum ile kapillar endoteliumun şişmesinin yanısıra mononükleer hücre infiltrasyonundan (lenfosit ve makrofaj) dolayı daha barizleşir (1,26,50).

Hava yollarının diffuz enfeksiyonuna sebep olan ovin adenovirus tip 6, solunum sistemi için en patojenik tiptir. Lezyonlar her seviyedeki hava yolları epitelyumunun sitomegali, karyomegali, büyük intranükleer inklüzyonları ile karakterizedir.

yonları ve nekrosisi ile karakterizedir. Etkilenen hücrelerin desquamasyonuna, terminal bronşioler ile alveol lumenlerinde nekrotik hücresel debris, nötrofil ve makrofajları kapsayan bir eksudatın birikimi ve respirator epitelyumun hiperplazisi eşlik eder. Hiperplazik epitelyum, bazı bronşiol ve alveollerde lumeni doldurur. Ancak hiperplazi, terminal ve respirator bronşiolerde daha şiddetli olup, sitomegali de daha çok bronşiol epitelyumda görülür. Alveolar epitelyumda daha azdır. İntranuklear inklüzyonların bulunduğu bu büyük hücrelerin çoğunda kromatin, kümelenmiş ya da margine olmuştur (19).

DeneySEL enfeksiyonlarda lezyonların, enfekte hücrelerin oranındaki azalma, hücresel debrislerin makrofaj ve nötrofiller tarafından ortaya kaldırılması ve epitelyumun hiperplazisindeki azalmayla, inokülasyondan 21 gün sonra ortadan kalktığı, ancak stress koşulları altında virusun kuzuları daha şiddetli bir enfeksiyona predizpoze edebileceği ya da daha şiddetli bir enfeksiyon meydana getirebileceği ileri sürülmüştür (19,41).

Ovin adenovirus tip 6 ile enfeksiyondan sonra P.haemolytica ile inoküle edilen kuzularda, her iki ajanın tek başına meydana getirdiğinden daha şiddetli akut bir solunum sistemi hastalığı oluşmuştur. Meydana gelen hastalığın şiddetinin iki ajan arasındaki sinergistik etkinin sonucu olduğuna inanılır (11).

Doğal ve deneysel adenovirus enfeksiyonlarında görülen bulgular, genellikle benzerdir. Ancak, bazı serotiplere ilgili doğal hastalık olaylarında, peribronşiyal lenfoid follikül hiperplazisi gelişmez (19,21).

Ovin adenovirus tip 4, pulmoner ödeme yol açar. Ödem bilhassa perivaskülerdir, fakat şiddetli olaylarda interalveolar veya peribronşioler olarak da bulunur. İnteralveolar ve interlobular septa, ödem ve ana kan damarları çevresindeki ödematöz bağdoku tarafından gerilir. Subplöyral lenfatikler genişlemiştir. Bronşioler ve bazen küçük kan damarları çevresinde az miktarda mononuklear hücre kümeleri vardır ve bu hücreler ödematöz interalveolar septa içine de infiltre olurlar. Bronşioler epitelyumda nekroz görülmez. Spesifik patogensiz kuzularda yapılan deneysel çalışmalarda intranuklear inklüzyonlar, sadece nekrotik hepatositler ile lenfatik endotelial hücrelerde bildirilmiştir (56,60).

Doğal ve deneysel adenovirus enfeksiyonlarında; hastalığın akut döneminde, burun, trachea ve bronşioler müköz membran epitellerinde, alveol epitellerinde ve lenf düğümlerinin retiküler hücrelerinde görülen, sentral olarak yerleşmiş ve bir hale çevrili bazofilik intranuklear inklüzyonların adenovirus enfeksiyonları için karakteristik ve diagnostik değere sahip olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, inklüzyonlar sadece enfeksiyonun başında ve en uygun olarak enfeksiyonu takibeden takibeden 4 ve 8. günler arasında gösterilebilir (6,19,26,50).

Inkluzyon gelişiminin başında, şişkin olan çekirdeklerin hafifçe bazofilik ya da eosinofilik granüller kapsadığı görülür. Bu granüller diffuz bir tarzda ya da küçük kümeler oluşturacak biçimde dizilmiştir. Inkluzyonlar gelişimlerinin son döneminde ise kuvvetli bazofilik boyanarak çekirdeğin merkezinde lokalize olurlar. Nüklear membranın kalınlaştığı da görülebilir (50). Bu nedenle adenoviral enfeksiyonlarda görülen inkluzyonlar, gelişim dönemine bağlı olarak nükleusun sadece bir fraksiyonunu işgal eden eosinofilik materyalden, nükleusu dolduran granüler eosinofilik ya da bazofilik materyale kadar değişir (19).

Aleksandrova ve ark. (1989) tarafından pnömonik kuzuların karaciğerlerinde adenovirus enfeksiyonunun tespiti için immunperoxidase metoduyla yapılan bir çalışmada da viral antijenin, bronş, bronşiol ve bronşiyal bezlerin epitel hücrelerinin nükleusunda bulunduğu bildirilmiştir (5).

RESPIRATORY SYNCYTIAL VİRUS ENFEKSİYONU

RSV, paramyxoviridae familyası pneumovirus genusundan olup süt çocukları ile buzağılarda şiddetli bir solunum sistemi hastalığına sebep olur ve buzağılarda akut öldürücü bir pnömoni meydana getirebilir (9). Virusa karşı antikolar, koyunların da serumunda tespit edilmiş olup (27) bu hayvan türünde de solunum sisteminin bir patogeni olarak suçlanmıştır (2,16,39,69).

Koyunların serumunda, virusun bovin tipine (BRSV) karşı hem komplemanı fikze eden hem de nötralizan antikoların bulunması, dikkatleri BRSV'nin türlerarası yayılma ihtimalini açıklayıcı araştırmalara yöneltmiştir (16,38,39).

Nitekim virusun bovin isolatları deneysel olarak 1 haftalık ve 6 aylık kuzulara intranasal ve intratracheal yollarla inoküle edildiğinde; ateş, hiperpnea ve bazen seröz oculo-nasal akıntı ile karakterize hafif klinik bir cevap meydana getirmiştir (16,38,39,69). Ancak, 6 aylık kuzularda ateş daha geçici, hiperpnea daha bariz ve lezyonlar daha az şiddetli olarak saptanmıştır (39,69).

Makroskopik olarak akciğerler, tüm loblara dağılmış halde 1-3 cm. çapında, diffüz olarak koyu kırmızı ya da soluk pembeden griye kadar değişen merkezlere sahip, hafifçe kabarık multifokal pnömonik odaklara sahiptir (16,38).

Histolojik olarak; akciğerlerde, multifokal konsolidasyon bölgelerine sahip interstital bir pnömonitis ve hafiften orta dereceye kadar değişebilen bir bronşiolitis görülür. Terminal hava yolları ve alveollerin epitel hücreleri, dejenere ya da nekrotik olup lumenleri dökülmüş epitel hücreleri, nekrotik

hücrel debriler, çok sayıda alveolar makrofaj ve az sayıda nötrofillerle doludur. Geniş ve nispeten normal akciğer dokusu ile ayrılmış olan bu odaklarda; interalveolar septa, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonuna ilgili olarak fokal bir kalınlaşma gösterir. Bazı olaylarda peribronşiyoller lenfosit, makrofaj ve birkaç plazma hücrelerinden ibaret hücre yığınakları da görülebilir. Bazı alveol epitellerinde de hipertrofi ve hiperplazi, alveol lumenlerinde ve respiratör epitelyumda çok çekirdekli sinsityal hücreler dikkati çeker. Buzağuların RSV enfeksiyonlarında karakteristik olan ve sinsityal respiratör epitelyum ile dev hücrelerde görülen asidofilik intrasitoplazmik inkluzyonlar, koyunlardaki deneysel BRSV olaylarında H.E ve Giemsa ile boyanan kesitlerde görülmemiştir (4,16,38,39,69).

Inoküle edilen 1 haftalık kuzuların trachea ve bronşlarında da bazı epitel hücrelerinin netrotik olduğu ve subepitelyumda az sayıda nötrofil lökosit ve mononükleer hücre infiltrasyonlarının bulunduğu görülmüştür (16).

Ultrastrüktürel çalışmalarda da akciğerlerde ışık mikroskobu ile görülenlere benzer değişiklikler gözlenmiş olup, interalveolar septadaki hücre nekrozunun tip I ve tip II epitel hücrelerinde olduğu, buna karşılık bronşiyollerde nekrosis bulgusunun az olduğu ve sadece silyumlu hücrelerde silyum kaybı şeklinde görüldüğü (69) ve bazı epitel hücrelerinin sitoplazmasında genellikle paranükleer konumda yoğun granüler inkluzyonların bulunduğu tespit edilmiştir (16). Ayrıca, virusun nekrotik hücrelerin hücre membranından yuvarlak ya da filamentöz şekilde tomurcuklanarak çoğaldığı ve serbest viryonların terminal bronşiyoller ile alveollerde kümelendiği görülmüştür (3,16,69).

Immunfluorescence çalışmalarında ise (+) fluorencence, bilhassa alveol duvarlarında, bronşiyoller epitelyumda ve bazen alveolar makrofajlarda gözlenmiştir (3,69,70).

Koyun popülasyonunda doğal BRSV enfeksiyonunun önemi bilinmemektedir. Araştırmacılar, doğal koşullar altında meydana gelen enfeksiyonun deneysel olarak meydana getirilen hastalık olaylarında olduğu gibi hafif bir klinik seyre sahipse, enfeksiyonun çok kere teşhis edilemeyeceğini, ancak farklı çevresel koşullar altında ya da diğer bir mikroorganizma ile birlikte enfeksiyonun, koyunların solunum sistemi hastalık kompleksinde temel bir faktör olabileceğini ileri sürmektedirler. Nitekim RSV tarafından meydana getirilen lezyonların, akciğerleri bakteriler tarafından invazyona predizpoze edebileceği, virusun *Past.haemoytica* ile kombine verilmesi sonucu oluşturulan deneysel pnömoni olaylarıyla da gösterilmiştir (4,28,70).

İki ajanın birlikte verildiği kuzularda, tek başlarına meydana getirdiklerinden daha şiddetli bir klinik hastalık meydana gelmiş olup (2) kombinasyon halinde ajanlar, mlutfokal interstitial pnömonitis ile fokal nekroz ve kanama bölgeleriyle karakterize şiddetli eksudatif bir pnömoni meydana getirmiştir (2,4).

Son immunokimyasal ve serolojik çalışmalar, koyunlarda virusun, biri bovin suşlarına benzer, antigenik olarak ayırteedilebilir 2 ovin tipi bulunduğunu göstermiştir (1).

Rhinitisli dişi bir koyundan isole edilen bir ovin isolatının indirekt immunofluorescence ve virus n6trolizasyon testlerine dayanarak BRSV'e antigenik olarak ilgili olduğu bildirilmiştir (28).

Bu isolatın 3 aylık kuzulara intranasal ve intratracheal inokulasyonu ise 6ks6r6k ve ser6z burun akıntısıyla karakterize hafif bir klinik solunum sistemi hastalığına sebep olmuştur (10).

Mağroskopik olarak akciğerlerin bilhassa cranial loblarında aÇık kırmızı renkte konsolidasyon b6lgeleri g6r6lm6ş olup pn6ymonik lob6llere bazen orta ve caudal akciğer loblarında da rastlanmıştır.

Histolojik olarak, 6st solunum yollarında hafiften orta dereceye kadar değişen şiddette multifokal rhinitis ve tracheitis g6zlenmiştir. Nasal ve tracheal epitelyumun y6zeyinde az miktarda bir eksudat bulunur. BirkaÇ odak halinde epitelyal hiperplazi b6lgeleri ve subepitelyal lamina propriada 6ok sayıda lenfosit infiltrasyonu vardır. Epitelyuma ise 6ok sayıda polimorf l6kositler infiltre olmuştur (10).

Akciğerlerde g6r6len değişikliklerin ise bronşitis ve bronşiolitis, bronşiyal ve bronşioler epitelyumun hiperplazisi, peribronşioler ve perivaskuler lenfosit yığınağları, interalveoler septanın kalınlaşması ve geniş kollaps b6lgelerinden ibaret olduğu saptanmıştır. Bu kollaps b6lgelerinin,dağınık alveolar epitelyal hiperplazi b6lgeleri, alveolar 6dem ve kanama b6lgeleri kapsadığı g6zlenir (10). Bu lezyonlar, koyunların atipik pn6ymoni ya da proliferatif eksudatif pn6ymoni olarak ağıklanan doğal olarak oluşan epizootilerinde de g6zlenmektedir (35). Ayrıca, bu değişikliklere ek olarak alveol duvarlarında az sayıda epitelyal sinsitya da g6r6lm6şt6r (10).

Akciğerlerde immunoperoksidaz boyama, bronşiyal, bronşioler ve alveolar epitelyumda ve sinsityalarda intrasitoplazmik inkluzyonların varlığını ortaya koymuştur (10).

Kuzularda ovin isolatı, yine kuzulardaki deneysel BRSV enfeksiyonlarının aksine daha bariz peribronşioler ve perivaskuler lenfoid yığınağlar ve daha yaygın bir kollaps meydana getirmiş ve pulmoner epitelyumun nekrosisi az rastlanan bir bulgu olmuştur (10).

RSV ovin isolatının, bovin tipine olan yakın antigenik ilişkisi nedeniyle diğer t6rlere bulaşma ihtimali de araştırılmış ve bu isolatın buzağı ve ge-yik yavrularına deneysel inok6lasyonu, her iki t6rde de enfeksiyon meydana getirmiştir (10).

PARAİNFLUENZA VİRUS 3'E İLGİLİ PNÖYMONİLER

Koyunların parainfluenzavirus tip 3'e ilgili pnöymonileri oldukça yaygın olup, Pasteurella pnöymonileri içinde bir hazırlık devresi oluştururlar (36).

PI3, paramyxoviridae familyası paramyxovirus genusundadır (29). Virusun human ve bovin serotiplerine antigenik olarak ilgili sadece bir ovın serotipi vardır (61).

Enfeksiyonların çoğu klinik olarak belirsiz ya da hafif seyirli olmasına rağmen, enfeksiyonun akciğerleri, bakteriler ve bilhassa P.haemolytica tarafından invazyona predizpoze edebileceği deneysel olarak gösterilmiştir (7,17,32,33). Past.haemolytica ve PI3 virusu doğal olarak oluşan pnöymoni olaylarında sıklıkla birlikte izole edilir (32). Past.haemolytica akut ve kronik koyun pnöymonilerinde akciğer hasarının çoğundan sorumlu bir mikroorganizmadır. Deneysel araştırmalar, bu bakterinin sağlıklı koyun akciğerlerinden süratle temizlendiğini göstermiştir. Virus ile enfekte akciğerlerde pulmoner bakteriyel temizlenmenin azalması, nötrofiller ile alveolar makrofajların kemotaksis, bakterisidal aktivite, lizozomal enzim seviyeleri ve fagosom-lizozom kaynaşmasında virus tarafından meydana getirilen defektlere bağlanmıştır. Nitekim PI3 ile deneysel olarak enfekte edilen kuzularda nötrofil lizatlarının bakterisidal aktivitesinde saptanan azalma, pulmoner bakteriyel temizlemenin bozulmasıyla ilişkili bir defekt olarak bulunmuştur (22). Dolayısıyla akciğerlerin PI3 ile önceki enfeksiyonu, stress faktörlerinin de katkısıyla bakteriyel proliferasyon için uygun koşulları sağlamaktadır.

Virusa karşı antikolar, sağlıklı ve pnöymonik koyunların serumlarında tespit edilmiştir (11,32,33,52,67). Kuzular bu antikoları kolostrum yoluyla kazanırlar. Ancak, bunlar çabuk bir şekilde kaybolur ve kuzular enfeksiyona duyarlı hale gelir. Bu sebeple kuzuların çoğunlukla ilk 12 ay içinde enfekte olduğu görülür. Saha olayları ise 5 yaşına kadar olan erişkin koyunlarda tespit edilebilmektedir (61). Koyunların komplike olmamış PI-3 enfeksiyonları, bilhassa kuzulardaki doğal ve deneysel PI-3 enfeksiyonlarıyla incelenmiştir.

Komplike olmamış olaylarda hastalık, klinik olarak ateşsiz ya da hafif ateşli bir reaksiyon, öksürük, dyspnea, tachypne, anorexia, depresyon, hafif mukoid-mukopurulent bir burun akıntısı ve bazen konjunktival bir akıntı ile karakterizedir (33,52). Bu bulgular en belirgin olarak enfeksiyondan 4-5 gün sonra saptanır.

Makroskopik olarak burun mukozası hiperemiktir ve genellikle az miktarda kanla karışık mukoid ya da mukopurulent bir eksudat kapsar (33).

Akciğer lezyonları, çoğunlukla cranial loblarda görülen ve havayolları boyunca daha bariz olan kırmızımsı-kahverengi multifokal konsolidasyon bölgeleri ile düzensiz lobuler atelettazi alanlarından ibarettir (17,32,33,52).

Mediastinal ve bronşiyal lenf düğümleri büyür (33).

Histolojik olarak nasal geçitlerde hafif mukopurulent bir yangı gözlenir (33).

Pulmoner lezyonlar, bilhassa terminal havayollarını kapsayan proliferatif ve nekrotik bronşiolitis ve çevreleyen paransimi etkileyen interstitial pnömoniitisten ibarettir.

Bronşiyal epitelyumun hiperplazisi, alveolar epitelyalizasyon interalveolar septanın mononükleer hücre infiltrasyonu ve asidofilik sitoplazmik inklüzyonlar pnömoninin genel özellikleridir.

Bronşiyal ve bilhassa bronşiyal epitelyum, değişen derecelerde vakuolleşmiş ve nekrotik ya da hiperplaziktir. Bu nedenle aynı lobüldeki bronşiyal lezyonlarda farklılıklar göze çarpar. Bazı bronşiyollerin epitel hücreleri hipertrofik olup belirgin bir nükleolusu olan büyük soluk çekirdeklere sahiptir. Bir kısım bronşiyollerde epitelyum nekrotik olup dökülmek üzeredir ve lumenleri dökülmüş epitel hücreleri ve nekrotik debrilerle doludur. Bazılarında ise epitelyum hiperkromatik çekirdeklere sahip bir yassı hücreler katıyla yer değiştirmiştir. Yani squamöz metaplasi görülür. Kuzularda küçük bronşiyollerde ayrıca dev hücreli bronşiolitis odaklarına da rastlanabilir.

Bronşiyollerin çoğu ve alveol lumenleri lenfosit, makrofaj ve birkaç nötrofil kapsayan bir eksudatla doludur. Hücreden en zengin lezyonlar enfeksiyondan 7-8 gün sonra dikkati çeker. Bu devrede alveollerdeki hücresel eksudat, hemen tamamen makrofajlardan ibarettir. Alveollerin epitelyalizasyonu daha barizdir. Bu durumdaki alveol epitelleri, belirgin bir nükleolusa sahip olan büyük, soluk boyanan bir çekirdeğe sahiptir ve küboidal tiptedir. Alveol duvarları ile lumenlerinde bazen iki ya da çok çekirdekli sinsityal hücrelere rastlanabilir.

Peribronşiyal, perivasküler ve alveolar septumlarda lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu vardır ve bu infiltrasyona ilgili olarak interalveolar septa kalınlaşmıştır. Bu bölgelere bitişik olarak kompenzator vezikular emfizem, hafif perivasküler ödem ve obliteratif bronşiolitise ilgili atelettazi bölgeleri de dikkati çeker (7,17,32,33).

Lenf düğümlerinde ise hiperplazi ve akut lenfadenitis görülebilir (32). Parainfluenza virüsü tip 3 enfeksiyonlarında alveolar hasarın şiddeti, virüsün alveolar epitelyuma ulaşmasına ve replike olmasına bağlıdır. Bu durum virüs süşunun virulansı, enfeksiyon tarzı ve hayvanın direnci ile de ilişkilidir. Genellikle deneysel enfeksiyonlarda virüs, daha çok akciğerin derin bölgelerine yerleşir ve bu yüzden daha fazla alveolar hasara yol açar. Doğal en-

feksiyonlarda viral replikasyonun daha çok havayollarına sınırlı olduğu görülür ve bu sebeple lezyon, pnömoniden daha fazla bronşiolitis ile karakterizedir.

Şiddetli deneysel enfeksiyonlarda, alveollerdeki epitelyal hasar da şiddetli olabilir. Ayrıca, alveolar eksudasyon ve alveolar tip II epitel hücrelerinin proliferasyonu da daha belirgindir. Alveol lumenlerinde ve alveolar duvarlarda ya da bronşioler epitelyumda görülen sinsityal hücrelerin miktarı da olaylara göre değişir. Genellikle dikkate değer bir bulgu değildir. Zira birçok enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz ajanlar tarafından meydana getirilen şiddetli hasarı takiben oluşan alveolar ve bronşioler epitelyumun aktif proliferatif fazında, çok çekirdekli hücreler görülür. Bunlar virusun ultrastrüktürel ya da immunokimyasal gösteriminin ya da viral inkluzyonların yokluğunda bi değer taşımazlar (36).

Parainfluenza enfeksiyonları için patognomonik olarak kabul edilen asidofilik intrasitoplazmik inkluzyonlar, bronş epitellerinde ve daha sık olarak da bronşiol ve alveol epitellerinde görülür. Bunlar bazen sinsitya ve alveolar makrofajlarda da gözlenir. Bu inkluzyonlar enfeksiyondan sonraki 6. güne kadar görülebilmektedir (7,17,32,33,65).

Inkluzyonlar, şekil ve boyut olarak çapça yaklaşık 2μ olan tam yuvarlak cisimciklerden 25μ kadar olabilen uzun silindirik kitlelere kadar değişir. Fakat çoğunlukla oval ve çapça yaklaşık 6-10 μ 'dur. Bunlar tek ya da bazen nukleusun her iki ucunda oluşur. Giemsa ile soluk pembe, phloxine-tartrazine ile kırmızı ya da mat-kırmızı, Picro-Mallory ve Pollak'ın trichrome'u ile parlak kırmızı ve Modifiye Shorr boyası ile mat portakal kırmızısı boyanır. PAS ve Feulgen teknikleri ise (-) dir (33).

Intranuklear inkluzyonlar uygun hücre sistemlerinde paramyxovirusların sitopatik etkisinin karakteristik bir özelliği olarak bildirilmesine rağmen; ovin PI3 virusunun nasal ve akciğer suşları ile enfekte edilen hücre kültürlerindeki gözlemler, PI3 virusunun bazı suşlarının hücre kültürlerinde ve hastalıkta intranuklear inkluzyon oluşturabilme yeteneklerinde farklar olabileceğini göstermiştir (33).

Singh ve Pathak, koyunlardan izole ettikleri bir PI3 virusu isolatının sitoplazmik olduğu kadar nuklear inkluzyonlar da meydana getirilebildiğini bildirmişlerdir. Ancak, diğer ovin isolatlarının nuklear inkluzyon meydana getirip getirmediği açık değildir (40).

MAEDİ - VISNA

Maedi ve Visna, İzlanda dilinde sırasıyla dyspnoea ve ilerleyen zayıflama anlamına gelen iki kelime olup aynı virus enfeksiyonunun iki farklı klinik ve histopatolojik formu olan solunum ve sinirsel formlarını ifade eder (62).

Virus Retroviridae familyası lentivirinae subfamilyasından olup bütün retroviruslarda olduğu gibi bir reverse transkriptase kapsar (62).

Maedi koyunların progressive interstitial pnöymoni ile karakterize bir yavaş virus enfeksiyonudur (36). Koyunların Maedi'ye klinik ve patolojik olarak benzer akciğer hastalıkları Hollanda 'da Zwogeerziekte, Güney Afrika' da Graff-reinet hastalığı, Fransa'da la bouhite, Kanada'da progressive interstitial pnöymoni, ABD'de de Montana progressive pnöymoni veya March'ın hastalığı vs. değişik ülkelerde birbirinin sinonimi olan adlarla anılmaktadır (36,62).

Hastalık birkaç aydan birkaç yıla kadar değişebilen uzun bir inkübasyon periyoduna sahip olup olayların çoğunluğunda subklinik, sürekli virus taşıyan bir devre karakterizedir (14,24). Enfeksiyonun kalıcılığı virusun monosit-makrofaj serilerinden hücrelerin küçük bir fraksiyonu tarafından latent taşınmasıyla kazanılır. Monositlerde replikasyon viral RNA'nın proviral DNA kopyaları halinde reversetranskripsiyonuna takiben durur. Bu hücrelerde kısıtlanan viral genom baskısı, virusun vücudun her tarafına immun savunmaların dikkatini çekmeksizin latent dolaşımına müsaade eder. Virusun vücutta kalıcılığını ve yayılmasını sağlayan bu fenomen "Truva atı mekanizması" olarak bilinmektedir. Ancak monositlerde kısıtlanmış olan proviral gen baskısı, enfekte monositler doku makrofajları halinde olgunlaştıkça artar. Böylece düşük seviyede bile olsa viral replikasyon immun sistem hücrelerini uyarır ve bu durum bilhassa akciğer ve beyin gibi hedef organlardaki lenfoid hücre birikimini açıklar (24).

Hastalığın başlangıcı sinsidir ve klinik olarak progressive kilo kaybı ve düşkünlük hali, dyspnoea, solunum sayısında artış (dak. 80-120) ve abdominal solunumla karakterizedir. Pulmoner lezyonların gelişimi yavaş olduğundan klinik belirtiler 2 yaşın altındaki koyunlarda nadiren görülür ve sıklıkla 5-10 yaşlarında ortaya çıkar.

Bu bulguların ortaya çıkmasından sonra yaklaşık 6-8 ay içerisinde ölüm şekillenir. Ancak, ölüm sekonder bakteriyel pnöymoniden dolayı da olabilir (14,36,66).

Virus koyunlar arasında yakın temasla enfekte respiratorik sekresyonlar vasıtasıyla damlacık enfeksiyon şeklinde ve koyundan kuzusuna sütle yayılır (24,36). Bu nedenle ağır şekilde enfekte koyunların kuzuları enfeksiyona çok duyarlıdır. Maedi-Visna virusu kuzulamadan sonraki 1. aydan 5. aya kadar enfekte koyunların sütünden elde edilmiştir (48). Virusun intra-uterin bulaşmasına ilgili raporlarda olmuştur (12). Kan ve semenin ise enfektif olmadığı kabul edilir. Yapılan bulaştırma deneylerinin başarısız olduğu bildirilmiştir (66).

Spesifik lezyonlar akciğerler ile akciğer lenf düğümlerindedir. Erken

lezyonlar makroskopik olarak tayin edilemez. İlerlemiş olaylarda akciğerler bir örnek şekilde büyümüş ve normal ağırlıklarının 2-3 katı artmıştır. Toraks açıldığında akciğerler tam olarak kollabe olmaz ve artan hacminden dolayı kostal yüzeyleri üzerinde bazen vertikal kaburga izleri görülebilir. Plöyra düzgün ve parlaktır. Komplike olmamış olaylarda, lezyonlar akciğerlere yayılmış olmasına rağmen, dikkatlice incelendiğinde; kısmen cranio-vental bölgelerde yoğunlaştıkları dikkati çeker. En az etkilenen bölgelerde açık tan rengi bir zeminde düzensiz, grimsi beneklenmeler görülür. Şiddetli olarak etkilenen bölgelerde ise homogen grimsi renkli konsolidasyon alanları vardır. Akciğerlerin kıvamı artmıştır ve lezyonların oluşma derecesine bağlı olarak palpasyonda yumuşak lastik kıvamında ya da kısmen serttir. Kesit yüzleri kuru ve homogen bir görünüme sahip olup komplike olmuş olaylarda nemlidir. Sıkıldığında havayollarından mukopurulent bir eksudat çıkar (14, 15,24,30,36,37,48,62,64,66,71).

Sabit bir makroskopik bulgu da bronşiyal ve mediastinal lenf düğümlerinin büyümesidir. Bunlar yumuşak kıvamda ve boz beyaz renktedir. Kesit yüzlerinde kortikal bölgenin homogen olarak kalınlaştığı dikkati çeker (13, 14,15,36,37,48,64,71).

Histolojik olarak teşhis, karakteristik lenfollüküler interstisyel pnömoninin varlığının saptanmasına bağlıdır. En karakteristik özellik, lenf damarlarıyla ilişkili olarak genellikle perivasküler, peribronşiyal ve peribronşiole yerleşim gösteren yaygın lenfollüküler proliferasyonlardır. Bu proliferasyonlar özellikle venalar çevresinde belirgindir. Lenfoid folliküllerin çoğu germinal merkezlere sahiptir ve bazen parenşim içinde havayolları ya da olmayan ayrı nodüller olarak ta bulunabilirler. Diğer çarpıcı bir bulgu da alveolar kanalların ve terminal bronşiyollerin duvarlarında daha bariz olarak saptanan düz kas hiperplazisidir. Bu durum çevre alveollerin duvarlarına kadar da ulaşabilir. Özellikle lenfoid nodüllerin periferindeki alveolar septumlar lenfosit ve makrofaj infiltrasyonlarıyla kalınlaşmıştır. İnteralveolar septa infiltrasyonunun peribronşiole ve perivasküler cuffingin bir uzantısı olarak meydana geldiği görülür. İnterstitial fibrozisin miktarı genellikle azdır fakat küçük alveol kümelerinin kollapsa uğraması ve duvarlarının kavuşmasıyla (mikroatelektasis) şiddetlenmeye meyleder. Pulmoner adenomatözden farklı olarak, alveolar tip II epitel hücreleri ile bronşiyole epitel hücre hiperplazisi bulunmaz. Bronşiyole ve alveolar epiteliumun hiperplazisi genellikle lokalize olmuş bronkopnömoni bölgeleri ya da birlikte olan pulmoner adenomatöz'le ilişkilidir (13,15,48). Ancak genellikle büyük interstitial lenfoid folliküllere yakın ya da bazen büyük kist benzeri boşlukları sınırlayan alveollerde epitelializasyon görülebilir. Bu durumda tip II alveol epitel hücreleri küboidal tip bir epitelial sınır oluşturacak şekilde hipertroftir. Bazen bronş ve bronşiolelerin epiteliumunda yüksek kolumnar tipe kadar değişen derecelerde hipertrofi görülür. Komplike olmamış olaylarda alveolar eksudat genellikle azdır ve bilhassa değişen sayıda alveolar makrofajlar ile az

miktarda debrilerden ibarettir. Çok çekirdekli makrofajlar ise değişken bir bulgudur. Bronşöller çevresindeki irinli lezyonlar sekonder bakteriyel bir bronkopnöymoniye gösterir (13,14,15,24,30,36,37,48,62,63,64,66,71).

Giemsa tekniği ile boyanan akciğer kesitlerinde; bazı alveolar makrofajlarda 1-3 µ çapında bir ya da daha fazla sayıda yuvarlak, mavimsi-gri renkte intrasitoplazmik inklüzyonların görüldüğü de bildirilmiştir (30,63).

Bronşiyal ve mediastinal lenf düğümlerinde, bariz folliküler hiperplazinin temel özellik olduğu kronik hiperplastik bir lenfadenitis vardır (13,14,15,36,37,48,64,71).

Hastalığın sinirsel formu olan Visna daha az yaygın olup ayrı ya da bazen aynı hayvanda gözlenir ve meningoensefalitise yol açar (15,24,47,48,66,71). Virus aynı zamanda kronik ve özellikle carpal proliferatif artritise de sebep olur (36,47,48). Lenföfolliküler lezyonlara bazen memelerde de rastlanır (24,36,48). Ayrıca doğal ve deneysel olarak enfekte koyunlarda, küçük muskuler arterler ile arteriöllerini kapsayan vaskülit de bildirilmiştir (20).

Maedi-Visna'nın pulmoner adenomatose'dan etkilenen sürülerde oluştuğunda daha çabuk yayıldığı ve daha şiddetli kayıplara sebep olduğu görülr (23).

Nitekim birçok ülkede koyun akciğerlerinin enfeksiyöz bir karsinoması olan pulmoner adenomatosisin, ovine progressive pnöymoni virusu ya da maedi-visna virusu tarafından meydana getirilen lenfoid interstitial pnöymoni ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir (54,55,64).

Pulmoner adenomatozun etyolojik ajanı olarak bir tip D retrovirus suçlanmıştır.

Pulmoner adenomatoz'da akciğerlerde görülen neoplastik lezyonlar, histolojik olarak multifokalden birleşmiş daha büyük odaklara kadar değişen epitel hücre üremelerinden ibarettir (18,54,55). Ultrastrüktürel çalışmalar, adenomatöz dokuyu yapan hücrelerin alveolar tip II hücreleri ve intrabronşiyal proliferasyonları yapan hücrelerinse Clara hücreleri olduğunu ortaya koymuştur (34).

Hem doğal hem de deneysel olgularda bu değişiklikler, çoğunlukla interalveolar septanın gerek mononükleer hücre infiltrasyonları, gerekse belirgin fibromuskuler proliferasyona ilgili olarak diffuz kalınlaşması ile birliktedir. Ayrıca, bronşiol ve venüller ile bazen neoplastik odaklar çevresinde germinal merkezlere sahip, büyük ve iyi sınırlanmamış lenfoid foliküllerde gözlenmiştir (54,55,64). Cutlip ve arkadaşları tarafından deneysel olarak enfekte edilen kuzularda, alveolar tip II hücrelerinin, pulmoner çarçinoma gelişiminin ilk devrelerinde transformasyona uğradığı ve pulmoner carcino-

ma gelişiminin interalveolar septadaki bol yangısal hücre infiltratlarına bağlı olmadığı gözlenmiştir (55).

Fibroplasia genellikle ilerlemiş olaylarda görülür. Ancak fibroplasi'nin kronik sekonder bir bakteriyel enfeksiyonun mu, lentivirus enfeksiyonu ile ilişkili patolojik bir değişikliğin mi yoksa tümöre ilgili bir lezyonun mu sonucu olduğu bilinmemektedir (54).

Pulmoner adenomatözden etkilenen koyunlarda neoplastik doku içinde ve çevresindeki alveollerde bulunan çok sayıdaki alveolar makrofajların maedi-visna virus replikasyonu için önemli bir hedef teşkil edebilecekleri de ileri sürülmüştür (23,37).

Pulmoner adenomatosisli koyunlarda adenomatöz dokudan bir herpes virus da isole edilmiş olup, caprine herpes virus 1 olarak klassifiye edilen bu koyun herpesvirusunun, hastalıkla olan ilişkisinin tesadüfi olduğuna inanılmaktadır.

Ancak, adenomatöz dokudan isole edilen CHV 1 isolatları ile yapılan deneysel araştırmalar, virusun genç kuzularda subklinik bir pnömoni meydana getirebileceğini ve konakçıda latent bulunabileceğini göstermiştir (57, 59).

Pulmoner lezyonlar, hafif interstitial bir reaksiyondan yoğun makrofaj infiltrasyonunun olduğu fokal konsolidasyona kadar değişir (58,59).

Interstitial pnömonik değişiklikler; interalveolar septanın makrofaj/histiyosit infiltrasyonu ve proliferasyonuna ilgili olarak kalınlaşması, mononükleer hücrelerle birlikte sıklıkla nötrofillerin de katıldığı da küçük konsolidasyon odakları ve sabit bir özellik olarak görülen küçük arterioller çevresindeki lenfoid hücre birikimlerinden ibarettir (59).

Bu sayılan olaylar dışında, koyun çiçeği ve koyun vebası hastalıklarında da akciğerlerde özelliği olan pnömonik lezyonlara rastlanmaktadır.

Peste des petits ruminants ya da diğer adıyla koyun vebası, koyun ve keçilerin sığır vebasına benzeyen yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden akut viral bir hastalıktır. Klinik olarak hastalık nekrotik bir stomatit, okuler ve nasal mukozanın kataral yangısı, diarrehea ve ölümlerle karakterizedir. Etiyolojik ajan Paramyxoviridae familyası morbillivirus genusunun bir üyesidir (29). Hastalık KATA, pseudo-rinderpest, pneumonia-enteritis kompleksi gibi çeşitli adlarda da anılmaktadır (46). Klinik hastalık tablosu ve hastalığın seyri keçilerde koyunlardan daha ağırdır (44,46).

Hastalığın genellikle son devreleri pnömoniyle komplikedir (44). Makroskopik olarak akciğerlerin bilhassa cranial loblarını etkileyen konsolidasyon bölgeleri görülür (46).

Histolojik akciğer lezyonları dev hücreli pnömoni özelliğinde olup; bronşiyal ve bronşiyolar epitelyumun degenerasyon ve hiperplasisi, bronşiyolar lumenlerde desquame epitel hücreleri, nötrofil ve makrofajlardan ibaret hücrenel bir eksudatın bulunması, alveolar boşlukların nötrofil, makrofaj, plazma hücreleri ve sinsityal hücrelerle infiltrasyonu, interalveolar septanın kalınlaşması, respiratör epitelyumda ve trachea epitellerinde intrasitoplazmik ve intranuklear eosinofilik inklüzyon cisimciklerinin ve alveol lumenlerinde bulunan sinsityal hücrelerde çoğunlukla intranuklear olmak üzere eosinofilik inklüzyonların bulunmasıyla karakterizedir (8,46).

Akciğerlerin sekonder bakteriyel enfeksiyonunu takiben tablo daha da ağırlaşır (44).

Koyun çiçeği ise deride vezikül ve püstül oluşumu ile karakterize, iç organlarda ağır veya hafif sistemik reaksiyonlarla seyreden bir hastalık olup, etken Poxviridae familyası chordopoxvirinae subfamilyasının bir üyesidir (29).

Koyun çiçeğinde makroskopik olarak akciğerlerde görülen çiçek lezyonları ya küçük, yuvarlak, ortaları beyaz, çevreleri kırmızı fuayyeler ya da bazen el ayası büyüklüğüne ulaşabilen, akciğerin birkaç lobcuğunu kapsayan ve derinlere kadar gidebilen boz beyaz sertçe odaklar halindedir. Plöyra yer yer kalınlaşır ve üzerinde biriken fibrin kitlelerine ilgili olarak kostalara yapışmalar da dikkati çeker (68).

Histolojik olarak pulmoner lezyonlar fokal nekrosis bölgeleriyle birlikte proliferatif alveolitis ve bronşiolitis'den ibarettir (36).

Plöyra küçük kapillar damarlar ve lenf damarlarının genişlemesi ve eksudasyondan ötürü kalınlaşır. Fibrin ağları arasında hafif lenfositler bir infiltrasyon görülür. Bu infiltrasyonun plöyranın akciğere geçiş sınırındaki kapillarlar ile lenf damarları çevresinde düğümçük tarzında sıklaştığı ve bazı yerlerde hücre çekirdeklerinin piknotik bir hal aldığı gözlenir.

Akciğerlerde;

Fuayyenin periferindeki damarlar ve respiratorik kapillarlar ve respiratorik kapillarlar hiperemik olup fuayyenin içindeki damarlar çevresinde düğümçük tarzında monosit ve lenfosit infiltrasyonu vardır. Bu hücreler arasında çekirdekleri parlak histiositlere de rastlanır. Benzeri hücre infiltrasyonları bronşlar ve terminal bronşiyoller çevresinde de görülür. İnteralveolar septa şiddetli ödem ve hücre infiltrasyonundan dolayı genişlemiş ve alveol lumenlerini daraltmıştır. Bu ödem ve serosite arasında değişen oranlarda lenfosit, lenfoid, monosit ve koyun çiçeği histiositleri, tek tük polimorf lökosit ve plazma hücreleri bulunur. İnteralveolar peribronşiyal ve periarteriyel bölgelerdeki histiositlerin protoplazmalarında koyun çiçeği için karakteristik olan asidofilik Guarnieri cisimciklerine rastlanır.

Bu değişikliklerin yanısıra interalveolar septadaki hücre infiltrasyonlarına ilgili olarak alveol epitellerinin kübik bir şekil aldıkları ve lumene doğru adenom benzeri üremeler yaptıkları da görülür. Hatta bazı alveol epitellerinin protoplazmalarında vakuollerin şekillendiği ve çekirdeklerinin şişkin ve hiperkromatik olduğu dikkati çeker. Bazı alveol epitelleri ise dökülerek alveol lumeninde sebest halde bulunurlar. Bu dökülen alveol epitellerinin gerek çekirdekleri ve gerekse protoplazmaları çok şişkin olup büyük bir hücre halindedirler. Aynı şekilde bronşiol epitellerinin de şiddetli üremeden dolayı tek katlı silindirik epitelden kübik ve hatta yassı bir hal olarak çok katlı bir epitel görünümünü aldıkları gözlenir. Alveol ve bronşiol epitellerinde de intrasitoplazmik eosinofilik inklüzyon cisimcikleri görülür (31,68).

L İ T E R A T Ü R

- 1 - ADAIR, B.M., McFERRAN, J.B. (1987) : Differences in fluorescent antibody staining of bovine respiratory syncytial virus-infected cells by ovine and bovine sera. *Vet. Microbiol.*, 13: 87-91.
- 2 - AL-DARRAJI, A.M., CUTLIP, R.C., LEHMKUHL, H.D., GRAHAM, D.L., KLUGE, J.P., and FRANK G.H. (1982) : Experimental infection of lambs with bovine respiratory syncytial virus and *Pasteurella haemolytica*: Clinical and microbiologic studies. *Am. J. Vet. Res.*, 42(2) : 236-240.
- 3 - AL-DARRAJI, A.M., CUTLIP, R.C., and LEHMKUHL, H.D. (1982) : Experimental infection of lambs with bovine respiratory syncytial virus and *Pasteurella haemolytica*: Immunofluorescent and electron microscopic studies. *Am. J. Vet. Res.*, 42(2): 230-235.
- 4 - AL-DARRAJI, A.M., CUTLIP, R.C., LEHMKUHL, H.D., and GRAHAM, D.L. (1982) : Experimental infection of lambs with bovine respiratory syncytial virus and *Pasteurella haemolytica*: Pathologic studies. *Am. J. Vet. Res.*, 42(2): 224-229.
- 5 - ALEKSANDROVA, M., DOUMANOVA, L., CHENCHEV, I., DIKOVA, T., TODOROV, D. and HRISTOVA, S. (1989) : Pneumonic case in lambs with adenovirus-infection participation. *Veter. sb.*, 87(7): 36-39.
- 6 - BELAK, S., PALFI, V., PALYA, V. (1976) : Adenovirus infection in lambs I. Epizootiology of the disease. *Zbl. Vet. Med. B.*, 23: 320-330.
- 7 - BIBERSTEIN, E.L., SHREEVE, B.J., ANGUS, K.W., and THOMPSON, D.A. (1971) : Experimental pneumonia of sheep. Clinical, microbiological and pathological responses to infection with Myxovirus parainfluenza 3 and *Pasteurella haemolytica*. *J. Comp. Path.*, 81: 339-350.
- 8 - British Veterinary Association, Handbook on animal diseases in the tropics, third ed., 29-31, (1976).
- 9 - BRYSON, D.G., McNULTY, M.S., LOGAN, E.F., and CUSH, P.F. (1983) : Respiratory syncytial virus pneumonia in young calves: Clinical and pathologic findings *Am. J. Vet. Res.*, 44(9): 1648-1655.
- 10 - BRYSON, D.G., EVERMANN, J.F., LIGGITT, H.D., FOREYT, W.J. and BREEZE, R.G. (1988) : Studies on the pathogenesis and interspecies transmission of respiratory syncytial virus isolated from sheep. *Am. J. Vet. Res.*, 49(8): 1424-1430.

- 11 - BURGU, I., ÖZTÜRK, F., ve AKÇA, Y. (1984) : Tahirova Devlet Üretim Çiftliği koyunlarında viral enfeksiyonlar üzerinde serolojik araştırmalar. Ü. Ü. Vet. Fak. Derg., 31(2): 167-179.
- 12 - CROSS, F., SMITH, C.K., and MOORHEAD, P.D. (1975) : Vertical transmission of progressive pneumonia of sheep. Am. J. Vet. Res., 36: 465-468.
- 13 - CUTLIP, R.C., JACKSON, T.A., LAIND, G.A. (1977) : Prevalence of ovine progressive pneumonia in a sampling of cull sheep from Western and Midwestern United States. Am. J. Vet. Res., 39(12): 2019-2093.
- 14 - CUTLIP, R.C., JACKSON, T.A., and LEHMKUHL, H.D. (1978) : Diagnostic features of ovine progressive pneumonia. J.A.V.M.A., 173(12): 1578-1579.
- 15 - CUTLIP, R.C., JACKSON, T.A., and LEHMKUHL, H.D. (1979) : Lesions of ovine progressive pneumonia: Interstitial pneumonitis and encephalitis. Am. J. Vet. Res., 40(10): 1370-1374.
- 16 - CUTLIP, R.C., and LEHMKUHL, H.D. (1979) : Lesions in lambs experimentally infected with Bovine respiratory syncytial virus. Am. J. Vet. Res., 40(10) 1479-1481.
- 17 - CUTLIP, R.C., and LEHMKUHL, H.D. (1982) : Experimental induced parainfluenza type 3 virus infection in young lambs: Pathologic response. Am. J. Vet. Res., 43(12):2101-2107.
- 18 - CUTLIP, R.C., and STUART, Y. (1982) : Sheep pulmonary adenomatosis (Jaagsiekte) in the United States. Am. J. Vet. Res., 43(12): 2108-2113.
- 19 - CUTLIP, R.C., and LEHMKUHL, H.D. (1983) : Experimental infection of lambs with ovine adenovirus isolate RTS-151: Lesions. Am. J. Vet. Res., 44(12): 2395-2402.
- 20 - CUTLIP, R.C., LEHMKUHL, H.D., BROGDEN, K.A., and McCLURKIN, A.W. (1985) : Vasculitis associated with ovine progressive pneumonia virus infection in sheep. Am. J. Vet. Res., 46(1): 61-64.
- 21 - CUTLIP, R.C., and LEHMKUHL, H.D. (1986) : Pulmonary lesions in lambs experimentally infected with Ovine Adenovirus 5 strain RTS-42. Vet. Pathol., 23: 589-593.
- 22 - DAVIES, D.H., LONG, D.L., MCARTHY, A.R. and HERCEG, M. (1986) : The effect of Parainfluenza virus type 3 on the phagocytic cell response of the ovine lung to *Pasteurella haemolytica*. Vet. microbiol., 11: 125-144.
- 23 - DAWSON, M., VENABLES, C., and JENKINS, C.E. (1985) : Experimental infection of a natural case of sheep pulmonary adenomatosis with maedi-visna virus. Vet. Rec., 116: 588-589.
- 24 - DAWSON, M. (1987) : Pathogenesis of Maedi-Visna. Vet. Rec. 120: 451-454.
- 25 - DOĞRU, C. ve ÖZKOÇ, Ü. (1971) : Koyunların Protozoon Hastalıkları, Koyun Hastalıkları PendikVet. Kont. ve Araşt. Enst. Yay. 3: 510-513.
- 26 - DUBEY, S.C., KUMAR, M., and SHARMA, S.N. (1987) : Experimental pneumoenteritis in lambs with local isolate of ovine adenovirus type-1. Ind. Jour. Anim. Sci. 57(8): 787-792.
- 27 - DUNBAR, M.R., JESSUP, D.A., EVERMANN, J.F. and FOREYT, W.J. (1985) : Seroprevalence of Respiratory syncytial virus in free-ranging bighorn sheep. J.A.V.M.A. 187(11): 1173-1174.
- 28 - EVERMANN, J.F., LIGGITT, H.D., PARISH, S.M., WARD, A.C.S. and LEAMASTER, B.R. (1985) : Properties of a respiratory syncytial virus isolated from a sheep with rhinitis. Am. J. Vet. Res., 46(4): 947-950.

- 29 - FENNER, F., BACHMANN, P.A., GIBBS, E.P.J., MURPHY, F.A., STUDDERT, M.J. and WHITE, D.O. (1987) : *Veterinary Virology*. Academic Press., Orlando, Florida.
- 30 - GİRGIN, H., AYDIN, N., YONGUÇ, A.D., AKSOY, E. ve ÇORAK, R. (1987) : Ve şimdiki koyunların viral Maedi-Visna'sı Türkiye'de. *Etilik Vet. Kont. Araşt. Enst. Derg.*, 6(1): 9-22.
- 31 - GÜREL, A. (1973) : Fluerosans antikor tekniği ve histopatolojik muayenelerle deneysel olarak koyun çiçeği hastalığının patogenesisinin incelenmesi. Doktora Tezi.
- 32 - HORE, D.E., STEVENSON, R.G., GILMOUR, N.J.L., VANTSIS, J.T. and THOMPSON, D.A. (1968) : Isolation of parainfluenza virus from the lungs and nasal passages of sheep showing respiratory disease. *J. Comp.Path.*, 78: 259-265.
- 33 - HORE, D.E., STEVENSON, R.G. (1969) : Respiratory infection of lambs with an ovine strain of Parainfluenza virus type 3. *Res. Vet. Sci.*, 10: 342-350.
- 34 - HUNTER, A.R., MUNRO, R. (1983) : The diagnosis, occurrence and distribution of Sheep pulmonary Adenomatosis in Scotland 1975 to 1981, *Br. Vet. J.*, 139(2): 153-164.
- 35 - JONES, G.E., GILMOUR, J.S. (1983) : Atypical pneumonia. In: Martin, W.B., *Disease of sheep*. Oxford, Blackwell Scientific Publications LTD. 17-23.
- 36 - JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C. and PALMAR, N. (1985) : *Pathology of domestic animals*. Academic Press, Orlando. Third edition. Vol. 2. p. 485-487, 475-476.
- 37 - LAIRMORE, M.D., ROSADIO, R.H., and DeMARTINI, J.C. (1986) : Ovine lentivirus lymphoid Interstitial pneumonia. Rapid induction in neonatal lambs. *Am. Jour. Pathol.*, 125(1): 173-181.
- 38 - LEHMKUHL, H.D., and CUTLIP, R.C. (1979) : Experimentally induced Respiratory Syncytial viral infection in lambs. *Am. J. Vet. Res.*, 40(4): 512-514.
- 39 - LEHMKUHL, H.D., and CUTLIP, R.C. (1979) : Experimental Respiratory syncytial virus infection in feeder-age lambs. *Am. J. Vet. Res.* 40(12): 1729-1730.
- 40 - LEHMKUHL, H.D., and CUTLIP, R.C. (1982) : Characterization of Parainfluenza type 3 virus isolated from the lung of a lamb with pneumonia. *Am. J. Vet. Res.*, 43(4) : 626-628.
- 41 - LEHMKUHL, H.D., and CUTLIP, R.C. (1984) : Experimental infection lambs with ovine adenovirus isolate RTS-151: Clinical, microbiological and serologic responses. *Am. J. Vet. Res.*, 45(2): 260-262.
- 42 - LEHMKUHL, H.D., and CUTLIP, R.C. (1984) : Characterization of two serotypes of adenovirus isolated from sheep in the Central United States. *Am. J. Vet. Res.*, 45(3) : 562-566.
- 43 - LEHMKUHL, H.D., CONTRERAS, J.A., CUTLIP, R.C. and BROGDEN, K.A. (1989) : Clinical and microbiologic findings in lambs inoculated with *Past.haemolytica* after infection with ovine adenovirus type 6. *Am. J. Vet. Res.*, 50(5): 671-675.
- 44 - LIEBERMANN, VON H. (1987) : Die Pest des kleinen Wiederkauer (Übersichtsreferat) *Vet. Med.*, 42: 269-272.
- 45 - MALONE, F.E., Mc CULLOUGH, S.J., McLOUGHLIN, M.F., BALL, H.J., O'HAGAN, J and NEILL, S.D. (1988) : Infectious agents in respiratory disease of housed fattening lambs in Northern Ireland. *Vet. Rec.*, 27: 203-207.
- 46 - OBI, T.U., OJO, M.O., DUROJAIYE, O.A., KASALI, O.B., AKPAVIE, S. and OPASINA, D.B. (1983) : Peste des petits ruminants (RPR) in goats in Nigeria: Clinical, microbiological and pathological features. *Zbl. Vet. Med. B.*, 30: 751-761.
- 47 - OLIVER, R.E., GORHAM, J.R., PERRYMAN, L.E. and SPENCER, G.R. (1981) : Ovine progressive pneumonia: Experimental intrahoracic, intracerebral and intraarticular infections *Am. J. Vet. Res.*, 42(9) : 1560-1564.

- 48 - OLIVER, R.E. GORHAM, J.R., PARISH, S.F., HADLOW, W.J. and NARAYAN, O. (1981) : Ovine progressive pneumonia: Pathologic and virologic studies on the naturally occurring disease. *Am. J. Vet. Res.*, 42(9): 1554-1559.
- 49 - PALFI, V., VETESI, F., BELAK, S. and PAPP, L. (1982) : Adenovirus infection in lambs, III. Studies on chronic infection *Zbl. Vet. Med. B.* 29: 231-241.
- 50 - PALYA, V., BELAK, SB, and PALFI, V. (1977) : Adenovirus infection in lambs. II. Experimental infection lambs. *Zbl. Vet. med. B.* 24: 429-441.
- 51 - PAMUKÇU, M. (1970) : Veteriner Patoloji, Solunum ve Dolaşım Sistemleri Hastalıkları, A. Üniv. Vet. Fak. Yay.: 253. Ders Kitabı. 155. A. Üniv. Basımevi. 187-217.
- 52 - PARKS, J.B. POST, G., THORNE, T. and NASH, P. (1972) : Parainfluenza 3 virus infection in Rocky Mountain Bighorn sheep. *J.A.V.M.A.* 161(6): 669-671.
- 53 - PETT, R.L., COACKLEY, W., PURCELL, D.A., ROBERTSON, C.W. and MICKE, B.M. (1983) : Adenovirus inclusions in sheep liver. *Aust. Vet. J.*, 60(10): 307-308.
- 54 - ROSADIO, R.H., SHARP, J.M. LAIRMORE, M.D., DAHLBERG, J.E. and DeMARTINI, J.C. (1988) : Lesions and Retroviruses associated with naturally occurring ovine pulmonary carcinoma (Sheep Pulmonary Adenomatosis) *Vet. Pathol.*, 25: 58-66.
- 55 - ROSADIO, R.H. LAIRMORE, M.D., RUSSELL, H.I. and DeMARTINI, J.C. (1988) : Retrovirus associated ovine pulmonary carcinoma (Sheep Pulmonary Adenomatosis) and lymphoid interstitial pneumonia. I. Lesion development and age susceptibility. *Vet. Pathol.*, 25: 475-483.
- 56 - RUSHTON, B., and SHARP, J.M. (1977) : Pathology of ovine adenovirus type 4 infection in SBF lambs pulmonary and hepatic lesions. *J. Pathol.*, 121: 163-167.
- 57 - SCOTT, F.M.M., SHARP, J.M., and ANGUS, K.W. (1984) : Caprine herpesvirus I infection of young lambs In: Wittmann, G, Gaskell, R.M. and Rziha, H.J. Latent Herpes virus infections in Veterinary Medicine. G. The Hague, Martinus Nijhoff, pp. 269-277.
- 58 - SCOTT, F.M.M., ANGUS, K.W., DEVAR, P. (1990) : Pneumonia of lambs following inoculation of isolates of sheep herpesvirus (Caprine herpesvirus I) of different DNA genotypes. *J. Comp. Pathol.*, 102: 111-117.
- 59 - SCOTT, F.M.M., SHARP, J.M., ANGUS, K.W., and GRAY, E.W. (1984) : Infection of specific-pathogen free lambs with a herpesvirus isolated from pulmonary adenomatosis. *Arch. Virol.*, 80: 147-162.
- 60 - SHARP, J.M., RUSHTON, B., and RIMER, R.D. (1976) : Experimental infection of specific-pathogen-free lambs with ovine adenovirus type 4. *J. Comp. Path.*, 86: 621-628.
- 61 - SHARP, J.M. (1983) : Acute respiratory virus infections In: Martin, W.B., Diseases of sheep. Oxford, Blackwell Scientific Publications Ltd., 8-12.
- 62 - SHARP, J.M. and MARTIN, W.B. (1983) : Chronic respiratory virus infections. In: Martin, W.B., Diseases of sheep. Oxford, Blackwell Scientific Publications Ltd. 12-17.
- 63 - SMITH, H.A., and JONES, T.C. (1966) : Veterinary Pathology. Third edition. Lea and Febiger, U.S.A.
- 64 - SYNDER, S.P., DeMARTINI, J.C., AMEGHINO, E., and CALETTI, E. (1983) : Coexistence of pulmonary adenomatosis and progressive pneumonia in sheep in the Central Sierra of Peru. *Am. J. Vet. Res.*, 44(7): 1334-1338.
- 65 - STEVENSON, R.G. (1969) : Immunofluorescence studies of Parainfluenza 3 virus in the lungs of lambs. *J. Comp. Path.* 79: 483-487.

- 66 - STEVENSON, R.G., BOUFFARD, A. (1984) : Chronic Viral Respiratory Diseases of sheep. *Can. Vet. J.* 25: 34-51.
- 67 - ST. GEORGE, T.D. (1969) : The Isolation of Myxovirus Parainfluenza type 3 from sheep in Australia. *Aust. Vet. J.* 45: 321-325.
- 68 - TEKELI, S. (1959) : Koyun çiçeğinde anatomo-histopatolojik araştırmalar A. Üniv. Vet. Fak. Yay., 112, Yeni Desen Matbaası, Ankara, 1-81.
- 69 - TRIGO, F.J., BREEZE, R.G., EVERMANN, J.F., and GALLINA, A.M. (1984) : Pathogenesis of experimental bovine respiratory syncytial virus infection in sheep *Am. J. Vet. Res.*, 45(8): 1663-1670.
- 70 - TRIGO, F.J., BREEZE, R.G., LIGGITT, H.D., EVERMANN, J.F. and TRIGO, E. (1984) : Interaction of bovine respiratory syncytial virus and *Pasteurella haemolytica* in the ovine lung. *Am. J. Vet. Res.*, 45(8) : 1671-1678.
- 71 - WANDERA, J.G. (1970) : Progressive Interstitial pneumonia (Maedi) of sheep in Kenya. *Vet. Rec.*, 86: 434-438.