

**ETLİK HAYVAN HASTALIKLARI ARAŞTIRMA
ENSTİTÜSÜNE GELEN KANATLI MATERYALLERİNDE
KOLİGRANULOMA'NIN ORGANSAL DAĞILIMI VE
PATOLOJİK BULGULARI**

Öznür YAZICIOĞLU (*)

GİRİŞ

Ülkemiz ekonomisinde kanatlı yetiştiriciliğinin önemi özellikle 1980'li yıllardan itibaren artmıştır. 1990 yılı Devlet İstatistik Enstitüsü hayvan istatistikleri verilerine göre ülkemizdeki toplam kanatlı sayısının 60 milyon 991 bin olduğu bildirilmiştir (1). Ancak artan kanatlı varlığımız sorunlarımızı da beraberinde getirmiştir. Dünya tavuk yetiştiriciliğinde meydana gelen gelişmelere paralel olarak bu alanda hızla endüstrileşme çabasına giren ülkemizde, enfeksiyon hastalıklarının büyük problem teşkil ettiği ve özellikle *Escherichia coli* enfeksiyonlarından ileri gelen ekonomik kayıpların oldukça fazla olduğu dikkat çekmektedir (2, 7).

Escherichia coli, kanatlılarda septisemi (5, 16, 36, 42), hava kesesi yangısı (5, 7, 12, 13, 18, 36, 42), perikarditis (5, 12, 16, 18, 36, 42), peritonitis (5, 12, 16, 36), perihepatitis (12, 16, 42), salpingitis (5, 7, 12, 36), sinovitis (5, 14, 36), omfalitis (7, 14), panofthalmitis (5, 12, 42) ve koligranuloma (15, 20, 39, 40, 44) gibi birçok hastalık olaylarında etyolojik bir faktördür. Genç kanatlılar daha duyarlı olduğundan, *E. coli* enfeksiyonları özellikle broyler yetiştiriciliği için önemli bir tehlike oluşturmaktadır (5, 16, 36).

Escherichia coli, akut hastalığı atlatan kanatlılarda, organların "koligranuloma" olarak bilinen kronik granümatöz yangısına sebep olur (5, 12, 36). Koligranuloma'nın, kanatlı patolojisi alanında ciddi bir sorun oluşturmayan genellikle sporadik ve hafif seyirli bir hastalık olduğu düşünülmektedir (6, 20, 37, 38).

* Etlik Hayvan Hast. Arşt. Enst. Patoloji Lab. Uzm. Vet. Hekim.

Ancak pratikte kanatlılarda granuloma oluşumu ile karakterize tüberküloz, mikotik enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıklarla karışabilen bu hastalığın patogenezi konusundaki bilgiler yetersiz ve sınırlıdır. Son yıllarda Gram pozitif bakterilerin de benzer granuloma olaylarına neden olabildiği bildirilmiştir (26, 32, 33).

Bu çalışmada Etik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarına gelen kanatlı materyallerinde koligranuloma olgularının görülme sıklığının, yerleşim gösterdiği organların ve patolojik bulgularının saptanması ve diğer hastalıklardan ayırıcı teşhisteki kriterlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe :

Koligranuloma, kanatlıların *Escherichia coli* tarafından oluşturulan granülatöz lezyonlarla karakterize bir hastalıktır. Hastalık, iç organlarda değişen büyüklükte nodüllerin varlığıyla dikkati çeker (3, 6, 15, 20, 37, 38, 39, 44). Kanatlılarda kilo kaybına ve klinik olarak dikkati çekmeyen verim düşüklüğüne sebep olur (6, 15, 41, 44, 46). Bu nedenle genellikle nekropsi yada kesim sırasında tesadüf edilir (3, 15, 24, 25, 28, 30, 37, 38).

Kanatlılarda koligranuloma, ilk defa 1945 yılında İsveç'te Hjarre ve Wramby tarafından "ergin kanatlıların özellikle sekum ve karaciğerinde lokalize olan tüberküloz benzeri granulomalarla karakterize, sporadik ve hafif seyirli bir hastalık" olarak bildirilmiştir (20). Araştırmacılar, bu granulomalardan *E.coli* izole ettiklerinden hastalığı "koligranuloma" olarak isimlendirmişlerdir. Hastalığa araştırmacının adına atfen "Hjarre hastalığı" da denir. Sonraki yıllarda hastalık, diğer ülkelerdeki birçok araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (3, 6, 15, 24, 37, 38, 40, 41, 44).

Hastalığın İnsidansı :

Koligranuloma, sürü içinde genellikle düşük bir insidansa sahiptir (6, 20, 37, 38, 40, 46). Hjarre ve Wramby (20) koligranuloma insidansını %0.37 olarak bildirmelerine rağmen, Damodaran ve Thanikachalam (6) %0.013 gibi çok düşük bir insidans oranı tespit etmişlerdir. Ancak hastalığın önemli oranlara ulaştığı ve ekonomik kayıplara neden olduğu olaylar da gözlenmiştir. Hamilton ve Conrad (15), koligranuloma salgınının iki piliç sürüsünün tümünden kaybına sebep olduğu olaylar bildirmiştir. Trylich ve ark. (44), iki hindi ve bir tavuk sürüsünü etkileyen olaylarda, hindi sürülerindeki insidans oranlarını %31.7 ve %50.7, tavuk sürüsündeki insidans oranını da %100 olarak tespit etmiştir. Biely ve March (3), genetik duyarlılığa sahip Beyaz Leghorn tavukların birbirini izleyen üç jenerasyonundaki mortalite oranlarını I. jenerasyon için %17.3, II. jenerasyon için %9 ve III. jenerasyon için %2.7 olarak saptamışlardır. Brezilya'da bir bıldırcın sürüsünde görülen hastalık ise %15 oranında mortaliteye ve yumurta veriminde %85 oranında düşüşe neden olmuştur (41). Bazı araştırmacılar da hastalıktan dolayı olan ekonomik kaybın mortaliteden çok tüketime uygun olmayan yada şartlı olarak kullanıma sunulan

karkaslardan dolayı olduğunu bildirmişlerdir (15, 24, 44, 46).

Hastalığın Etiyolojisi :

Hjarra ve Wramby (20), granuloma oluşumlarıyla karakterize hastalık olaylarından E.coli'nin mukoid bir suşunu izole etmişlerdir. Sonraki yıllarda diğer birçok araştırmacılar (15, 25, 46) da benzer hastalık olaylarından E.coli'nin mukoid bir suşunu, bazıları (3, 6, 9, 23, 28, 29, 37, 40, 45) ise saf kültür halinde E.coli izole ettiklerini bildirmişlerdir.

Escherichia coli, Gram negatif, sporsuz, bir örnek boyanan ve genellikle 1.1-1.5 x 2-6 µm çapında olan bir bakteridir. Hareketli yada hareketsiz olabilir. Genellikle tek yada çiftler halinde görülür ve bir kapsüle sahiptir (4, 14). E.coli, kültürde mukoid M-formu, S-formu ve kapsülsüz R-formunda bulunabilir (4, 20). R-formu, bakterinin kapsüler substansının eklendiği vasatlarda M-formuna dönüşebilir (20). Özellikle patojenik olan suşlar hemolitik ve patojen olmayanlardan biyokimyasal testlerle ayırdedilemezler (14). E.coli, somatik (0), kapsüler (K) ve flagellar (H) antijenik yapıya sahiptir (4, 14).

Kanatlılarda granuloma oluşumundan E.coli'nin birçok serogrubları sorumlu tutulmuştur. Damodaran ve Thanikachalam (6), bir tavuktan izole ettikleri iki suşun 0113 ve 09 serogrublarına ait olduğunu bildirmişlerdir. Prasad ve ark. (38), ise bir olaydan dört E.coli suşu izole etmişler ve dalaktan izole edilen suşun 018, karaciğer ve mezenterden izole edilen iki suşun 026 serogrubuna ait olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak ovaryumdan izole edilen suş grublandırılmamıştır. Mazurkiewicz ve ark. (28), bildirimlerde meninksler ile orta ve iç kulakta lokalize olan granulomalardan E.coli'nin 08 serogrubuna ait suşlar izole etmişlerdir. Aynı araştırmacılar (29), iki kazın akciğer ve peritonunda lokalize olan granulomalardan izole ettikleri suşların ise 022 serogrubuna ait olduğunu saptamışlardır. Kakurina ve ark. (24) da 982 hindi karkasında yaptıkları bir çalışmada, granulomalardan E.coli'nin 055, 015, 078 ve 0117 serogrublarını izole etmişlerdir.

Escherichia coli'nin izole edilemediği yada E.coli dışında başka bakterilerin izole edildiği olaylar da bildirilmiştir. Savage ve Isa (39), hindi ve horozları kapsayan olaylarda, granuloma oluşumları ile karakterize lezyonlardan koliform etkeni izole edememişlerdir. Köhler (25), tipik bir granuloma olayından Salmonella enteritidis Gartner, Joubert ve ark. (23), Salmonella gallinarum izole ettiklerini bildirmişlerdir. Munger ve Kelly (33) ise bir tavuğun akciğer ve karaciğerinde bulunan granulomalardan saf Staphylococcus aureus kültürleri izole etmişlerdir. Hindilerin karaciğerinde oluşan granulomalardan da Streptococcus faecalis var. liquefaciens (19), Catenabacterium spp. (26, 32), Staphylococcus spp. ve Propionibacterium freudenreichii (26) izole edildiği bildirilmiştir.

Deneysel Çalışmalar ve Patojenite

Hjarra ve Wramby (20), kanatlılarda granulomalı doku süspansiyonlarının intramuskuler ve mukoid E.coli saf kültürlerinin intravenöz enjeksiyonları ile hastalığı deneysel olarak da oluşturabilmişlerdir. Diğer bazı araştırmacılar (9, 25, 45) da hastalığı aynı şekilde deneysel olarak meydana getirebildiklerini bildir-

mişlerdir.

Ancak mukoid E.coli kültürlerinin yada süspansiyon haline getirilen granulo-
loma dokusunun oral yolla verilmesi, lezyonları oluşturmada başarısız
olmuştur (20, 25, 40). Bazı araştırmacılar (15, 40, 44) ise E.coli kültürlerinin
yada enfekte doku süspansiyonlarının intramuskuler, intravenöz ve intraperi-
toneal inokülasyonlarıyla hastalığı oluşturma girişimlerinden olumsuz sonuç
almışlardır.

Hjarre ve Wramby (20) yaptıkları deneysel çalışmalarda E.coli'nin R-
formunun, S-formuna göre daha az patojeniteye sahip olduğunu sap-
tanmışlardır. Ayrıca R-formu ile deneysel olarak meydana getirilen koligranulo-
ma lezyonlarının bakteriyolojik ekimlerinde, etkeni her zaman izole etmek
mümkün olmamıştır. Araştırmacılar, bu bulguya dayanarak bazı spontan koligran-
uloma olaylarında bakteriyolojik izolasyonların negatif olabileceğini ileri
sürmüşlerdir. Ayrıca mukoid E.coli ile kanatlı tüberküloz basilini kanatlılara
intraportal yolla enjekte eden araştırmacılar, oluşan granuloma ve tüberkellerin
mikroskopik tablosunu ve patojenezini de karşılaştırmalı incelemişlerdir. Bu
çalışmalarda, tipik granuloma tablosu enjeksiyondan sonraki bir hafta içinde,
tipik tüberkellerin oluşumu ise yirmi gün sonra görülmüştür.

Harry (16), tavuklardaki sekal granulomalardan izole ettiği suşların, civciv-
lere subkutan yolla inoküle edildiğinde düşük bir patojenite gösterdiğini bildir-
miştir.

Granuloma ile karakterize lezyonlardan izole edilen E.coli kültürlerinin
tavşanlar (20, 38) ve fareler (9, 20, 28, 45) için de patojenik olduğu sap-
tanmıştır. Hjarre ve Wramby (20), tavşanlarda, Doroshko ve ark. (9) ise fare-
lerde oluşan doku reaksiyonunun, kanatlılardaki gibi spesifik granuloma ka-
rakterinde olduğunu bildirmişlerdir.

Epizootiyoloji ve Patogenez

Koligranuloma, genellikle tavuk (6, 9, 15, 20, 25, 37, 44, 46) ve hindiler-
de (20, 24, 39, 40, 43, 44) görülen bir hastalık olup sülün (20), kaz (29),
bıldırcın (28, 41) ve kanarya (45) gibi diğer kanatlılarda da bildirilmiştir. Has-
talık çoğunlukla ergin kanatlılarda oluşur (3, 6, 20, 37, 38). Ancak aylık civ-
civlerin (9) ve genç piliçlerin (15, 46) hastalandığı olaylar da gözlenmiştir.

Hjarre ve Wramby (20)'ye göre enfeksiyon alimenter yolla kazanılır. Try-
lich ve ark. (44) da koligranuloma'yı kokmuş sebze kapsayan durgun sudan
içen iki hindi ve bir tavuk sürüsünde tesbit etmişler ve enfeksiyonun
oluşmasında bu suyun önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ni-
ketim su yatağının çevresinin parmaklıkla kapatılmasından sonra yeni koligran-
uloma olaylarının gözlenmediği bildirilmiştir. Ayrıca yabancı kanatlıların
dışkıları ile kontamine olmuş kuyu sularının (34) ve kemirici dışkılarının (14)
da enfeksiyon kaynağı olarak rol oynayabileceği belirtilmiştir.

Escherchia coli, kanatlıların normal bağırsak florasında bulunur. Ancak bu
bakteriyel popülasyonların çoğu patojenik olmayan serotiplerdir. Ergin ka-
natlıların intestinal koliform popülasyonu, % 10-15 oranında patojenik E.coli
serotiplerini kapsar (18). Kanatlılarda, bağırsak kanalında normalde bulunan
ve saprofitik karakterde olan E.coli serotiplerinin, belirli koşullar oluştuğunda

sistemik ve lokal enfeksiyonlara neden olduğu ortaya konmuştur (16, 18). Köhler (25), incelediği olaylarda granülomaların ençok karaciğerde görülmesi nedeniyle, etkenin bağırsak kanalından portal dolaşım yoluyla enfeksiyonu oluşturabileceği tezini ileri sürmüştür.

Genç hindilerde düşük virulanslı E. coli suşlarının oluşturduğu pyogranülomatöz bursitisin de kloakal bursanın feçesteki patojenik E.coli ile teması sonucu olduğu ortaya konmuştur. Bu olaylarda E.coli'nin bursal epitelyumdan folliküler medullaya geçip orada replike olduğu ve nekroz oluşturduğu saptanmıştır (8).

Mukoid E.coli'nin izole edildiği kanatlılarda, salpingitis olaylarına sık rastlanması nedeniyle peritoneal bir enfeksiyon olasılığı da vurgulanmıştır (20).

Mazurkiewicz ve ark. (28) da bildircinlerde granülomaların meninksler ile orta ve iç kulakta olduğu olaylarda, enfeksiyonun su içme sırasında dış kulak yoluyla olduğu sonucuna varmışlardır.

Kanatlılarda solunum sistemi enfeksiyonunun ise genellikle feçesle kontamine olmuş tozların inhalasyonu yoluyla kazanıldığı düşünülür (5, 18). Ancak olayların çoğunda E.coli, primer patojen olmaktan ziyade sekonder etken olarak kabul edilir. Özellikle kronik solunum sistemi hastalığı (CRD) ve viral respiratör hastalıkların, solunum sistemi epitelyumunu yıkıma uğratarak E.coli'nin kolonizasyonunu kolaylaştırdığına inanılmaktadır (10, 11, 13).

Ayrıca koksidioz (3, 7, 35) ve karabaş hastalığı (16) gibi protozoon hastalıkları ile aşılama, soğuk algınlığı, aşırı ısıtma, kalabalık kümesler, yetersiz havalandırma, hızlı gelişme, yem değişikliği, kuru ve soğuk hava gibi çeşitli stres faktörlerinin ve parental immunitenin zayıflaması gibi sebeplerin de E.coli enfeksiyonlarını direkt yada indirekt olarak kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir (13, 16, 17, 42).

Biely ve March (3), koligranülomanın aynı kümeslerde bakılan değişik ırk tavuklardan sadece Beyaz Leghorn tavukların birbirini izleyen üç jenerasyonunda görülmesi nedeniyle enfeksiyonun oluşumunda doğal duyarlılık yada direncin de önemli bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Klinik Semptomlar

Koligranülomada gözlenen başlıca klinik semptomlar, iştahsızlık ve kilo kaybıdır (6, 15, 28, 41, 44, 46). Normal büyüklükte olan kanatlıların belirgin derecede hafif oldukları dikkati çeker. Hayvanlar aldıkları yemi ete dönüştüremezler ve bu nedenle etin kalitesi düşer (15, 24, 44, 46). Ayrıca klinik olarak dikkati çekmeyen verim düşüklüğü oluşabilir (41). Bazı olaylarda diyarenin görüldüğü de bildirilmiştir (15, 29, 45). Granülomaların meninkslerde ve kulakta oluşması halinde, ışık ve dokunma gibi uyarılara karşı başın geriye atılması ve düşmesi, inkoordinasyon ve tremor gibi sinirsel semptomlar da oluşabilmektedir (28).

Ancak kanatlıların ölüm anına kadar normal görüldüğü ve yem alımında bir değişikliğin farkedilmediği olaylara da rastlanmıştır (38).

Patolojik Bulgular

Makroskobik bulgular

Koligranuloma, makroskobik olarak organların serozal yüzeylerinden çıkıntı yapan yada parankime gömülü halde bulunan grimsi-beyaz renkte ve sert kıvamda tümör benzeri nodüllerin şekillenmesiyle tanınır (3, 6, 15, 20, 29, 37, 39, 41, 46). Çapları 3-8 mm'den 0.1-13 cm'ye kadar değişebilen bu nodüler büyümeler, tek yada çok sayıda ve birleşik olabilir (6, 15, 37, 38, 39, 41). Büyük nodüllerin kesit yüzlerinde, ortada sarımsı renkte, peynirimsi, sert bir nekrotik kitle bulunur (6, 15, 37). Nodüllerin büyük yada çok sayıda olduğu organlarda normal yapının kaybolduğu da dikkati çeker (6, 46). Bazı olaylarda ise organın büyüdüğü ve yüzeyinde, sarımsı renkte, fokal yada difüz nekroz odaklarının bulunduğu bildirilmiştir (40, 46).

Nodüllerin bezli mide, bağırsak ve sekumda bulunduğu olaylarda, büyük nodüllerdeki sentral nekrozun mukozaya yayılmasına ilgili olarak mukoza üzerinde bir konjesyon bölgesiyle kuşatılmış sınırlı nekroz ve ülser alanları gözlenebilir (6, 37, 40, 46). Buna ilgili olarak bu gibi nodüllerin mukozal yüzeyinde de fibrin, nekrotik doku ve fekal materyalden oluşan difterik kitleler bulunabilir (6, 40). Bu difterik kitleler bazen bağırsak lumeninin stenozuna sebep olabilir ve bunun sonucu stenozun önündeki bağırsak kesiminin genişlediği dikkati çeker (6).

Ancak makroskobik lezyonların belirgin olmadığı ve organların normal görünüşte olduğu olaylara da rastlanmıştır (15).

Granuloma oluşumu ile karakterize lezyonların daha çok karaciğer (15, 20, 25, 30, 37, 38, 39, 40, 41, 44), ince bağırsak (3, 6, 15, 25, 30, 37, 38, 39, 41, 43, 44). ve sekumda (3, 16, 20, 30, 40, 44, 46) olduğu bildirilmesine rağmen, granulomaların bezli mide (37, 44, 46), taşlı mide (38, 41, 44), rektum (6), mezenteriyum (30, 38, 41, 44), kalp (30, 39, 41, 44), dalak (20, 25, 44), pankreas (37), böbrek (25, 37), periton (29), uterus (41), ovaryum (38, 41), bursa fabrisius (15), akciğer (25, 29, 30, 40, 43, 44), meninksler (28), kemik iliği (20, 37), kas (30), deri (25, 45), kulak (28), gözkapağı (37) gibi vücudun hemen her organında oluşabileceği görülmektedir.

Mikroskobik Bulgular

Histopatolojik tablo, sentral kazeifikasyon nekrozu gösteren granülomatöz lezyonlardan ibarettir (6, 15, 37, 39, 40, 41, 44). Başlangıç halindeki lezyonlarda; ortadaki kazeifikasyon nekrozu alanı, epitelioid histiyositler ve dev hücrelerle çevrilidir. Zamanla bu kat, dışa doğru lenfositik hücreler ve az sayıda heterofillerden oluşan hücre infiltrasyonları tarafından kuşatılır (15, 37, 39, 40). Lezyonu çevreleyen doku hücrelerinde de dejeneratif değişiklikler gözlenir (6, 37, 40).

Eski lezyonlarda, nekroz çevresinde çok sayıda dev hücreler ve aralarında makrofajlar ve az sayıda plazma hücrelerinin de bulunduğu erken lezyonlardakine benzer hücre infiltrasyonları görülür. Ancak lezyonun dışında belirgin bir bağdoku ve kapillar proliferasyonu dikkati çeker (6, 40). Savage ve Isa (39),

sentral nekroz alanlarında absorpsiyon ve granülasyonun, Iyer ve ark. (bak. 37) kireçlenmenin de görüldüğünü bildirmişlerdir. Daha eski lezyonların çevresinde ise rudimenter bir fibröz kapsül bulunur (37, 44).

Bazı araştırmacılar ise tanımladıkları benzer granüloamatöz lezyonlarda dev hücre oluşumu açıklamamışlardır (37, 41, 44).

Ayrıca özel Gram boyaları ile boyanan kesitlerde nekrotik bölgeler içinde kırmızı renkte pleomorfik çomaklar görülebilir (37).

Tanı ve Ayrıcı Tanı

Koligranuloma Tanısı, bakteri izolasyon ve identifikasyonunun yanısıra histolojik kesitlerde, lezyonun morfolojisine ve özel Gram boyalarıyla boyanan kesitlerde Gram negatif pleomorfik çomakların görülmesine dayanılarak yapılır (3, 15, 37, 40, 44).

Koligranuloma, Ziehl-Nielsen boyama tekniği ile tüberkülozdan ve PAS, Gridley, Grocott gibi özel mantar boyalarının kullanımı ile de mikotik granülomalarından ayrılmalıdır (3, 15, 20, 21, 37, 39, 40, 41). Marek gibi neoplastik hastalık ve lezyonlardan ise histopatolojik inceleme ile ayrılır (32).

Kanatlılarda Gram negatif ve pozitif birçok bakteri türleri ile mikotik etkenlere cevap olarak gelişen granülomalar "heterofilik granüloma", mikobakteriler gibi intrasellüler patojenler tarafından oluşturulan granülomalar ise "histiyositik granüloma" olarak tanımlanır (31).

Heterofilik granülomalar, erken dönemde yoğun heterofil kümeleriyle karakterizedir. Bu heterofil kümelerinin ortasında yer alan hücreler nekroze olur ve bunların heterofil olduğunu tanımlamak güçleşir. Dış kesimdeki heterofiller daha belirgin olarak görülürler ancak bunlarda genellikle granülsüzdürler. Sağlam heterofillere, lezyonun en dış kesiminde rastlanabilir. Daha gelişmiş lezyonlarda ise heterofil yığınakları tümenden nekroze olur. Nekrotik kitle yabancı cisim etkisi yaptığından kuvvetli bir makrofaj cevabını uyarır. Bu nedenle nekrotik heterofil kitlesi, epitelioid hücreler ile yer yer bu hücrelerin oluşturduğu çok çekirdekli dev hücreler tarafından kuşatılır. Lezyonlardaki dev hücreler, genellikle sitoplazmik vakuoller kapsayan yabancı cisim dev hücresi tipindedir. Heterofilik granülomaların akut tiplerinde lenfositler ve plazma hücreleri bulunmaz ve kalsifikasyon oluşmaz.

Kronik granülomalarda ise çok çekirdekli dev hücre sayısının fazlalığı dikkati çeker. Nekrotik kitleyi kuşatan epitelioid-dev hücre katının dışında bağdoku ve kapillar damar proliferasyonu görülür. Prolifere olan bu mezansimal doku elementleri, makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri ve az sayıda heterofiller tarafından infiltre olmuştur. (22, 31).

Mikobakteriler tarafından meydana getirilen histiyositik granülomalar, heterofilik granülomalardan farklı bir patogeneze sahiptir. İlk lezyonlar, genellikle mikobakterilerle yüklü, sitoplazmaları köpük görünümündeki büyük makrofajların organize olmuş kümelerinden oluşur. Bu lezyonlarda da ortada yer alan makrofajlar nekroze olur. Nekroza cevap olarak da yaygın dev hücre proliferasyonu oluşur. Bu hücrelerin arasında az sayıda heterofiller de bulunabilir. Histiyositik granülomalar ya çok sayıda ekstrasellüler basiller kapsayan büyük kazeo-nekrotik kitleler yada memelilerdeki gecikmiş aşındırıcılık reaksiyon-

larına ilgili daha tipik tüberkeller halinde gelişir. Kanatlı tüberkülozunda kazeöz materyal, liquefaksiyon yada kavitasyon oluşmadığından birikip kalır. Kalsifikasyon nadiren oluşur (31).

Heterofilik ve histiyositik granülomalar arasındaki temel morfolojik fark, lezyonların nekrotik merkezlerinde görülür. Heterofilik granülomaların nekrotik merkezleri, reaksiyonu başlatan patojenlere cevap olarak biriken heterofil kümelerinin kalıntılarını, histiyositik granülomaların nekrotik merkezleri ise mikobakteriler gibi intrasellüler patojenler tarafından uyarılan makrofaj kümelerinin kalıntılarını gösterir. Bu nedenle nekrotik merkezleri meydana getiren her iki hücre tipi, lezyonların başlangıç döneminde histolojik olarak ayrılabilir (31). Ancak eski koligranüloma ve tüberküloz lezyonları, morfolojik olarak birbirinden ayırdedilemeyen büyük benzerlikler gösterir (20, 31).

MATERYAL VE METOD

Materyal

Kanatlı materyallerinde karşılaşılan koligranüloma olgularının histopatolojik bulgularının saptanması ve granüloma oluşumuna sebep olan diğer hastalık olaylarından ayırıcı tanısının ortaya konabilmesi amacıyla, gerek Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden formol içinde tespit edilmiş olarak gerekse Enstitümüz Tavuk Teşhis Laboratuvarından patolojik inceleme için gönderilen organ kısımları ile doğrudan nekropsi için gönderilen kanatlılar materyalimizi oluşturdu.

Metod

Formol içinde Patoloji laboratuvarına gönderilen kanatlı materyalleri formolü değiştirilerek, patolojik inceleme için Tavuk Teşhis Laboratuvarından gönderilen organ örnekleri ile nekropsisi yapılan kanatlılardan alınan örnekler, %10'luk tamponlu formaline konarak tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklarından mikrotom (Riechert-kızaklı) ile 5-6 µ kalınlığında alınan kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyandı. Ayrıca histolojik inceleme sonucu koligranülomadan şüphelenilen kesitlere; Gram negatif ve pozitif etyolojinin ortaya konabilmesi için McCallum Goodpasture Gram boyama tekniği (27) ve granüloma oluşumu ile karakterize lezyonlara neden olan tüberküloz ve mikotik enfeksiyonlardan ayrımının yapılabilmesi amacıyla da Ziehl-Neelsen tüberküloz boyama tekniği ve Grocott mantar boyası (27) uygulandı.

Nekropsisi yapılan kanatlıların koligranülomadan şüpheli materyalleri, Tavuk Teşhis Laboratuvarına da gönderilerek bakteriyolojik ekimleri yapıldı.

BULGULAR

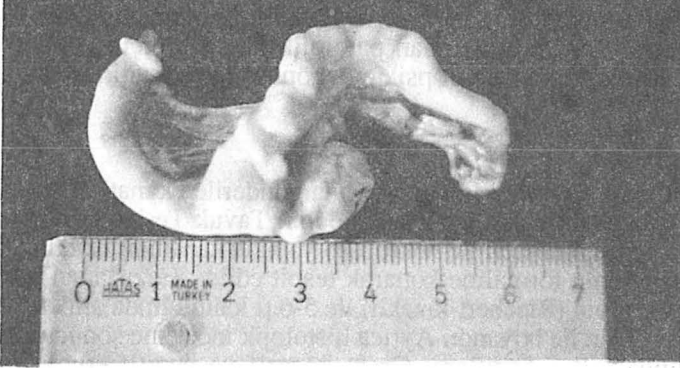
Makroskobik Bulgular

2 yıl süren çalışma boyunca incelenen 853 kanatlı materyalinden makros-

kobik olarak koligranulomadan şüpheli 37'sinin histolojik muayenesinde; 17'sinde mikotik granuloma, 5'inde Marek hastalığı, 3'ünde tüberküloz, 2'sinde histomoniasis, 1'inde ince bağırsakta leiomyoma ve 9'unda Gram (-) bakterilerin özel Gram boyama tekniğiyle gösterilmesi üzerine koligranuloma teşhisi kondu.

Makroskobik bulguların histolojik olarak da desteklendiği 9 olgunun, formolde gelen 5'i dışında 4'ünden yapılan bakteriyolojik ekimler sonucu sadece karaciğerde görülen bir olayda E.coli üretildi.

Bağırsak : Bir olguda (4 no'lu), ince bağırsağın son kısmında, bağırsağın mezenterle birleşim yerinde, bir ucu ile bağırsak duvarına yapışık diğer ucu ile mezenterle bağlantısı olan 1,5 x 0,5 x 0,9 cm boyutunda bir nodül gözlemlendi (Şekil 1). Bu nodülün kesit yüzünde, sarımtırak renkte ve sert bir nekrotik kitle içerdiği gözlemlendi. Nodülün geliştiği bağırsak kısmının ise genişlediği ve palpasyonda, içinde yuvarlak bir sertleşme gösterdiği farkedildi. Bu bağırsak bölümünün kesit yüzünde de mukozanın üzerinde kirli kahverenginde, feçesle karışmış, peynirimsi, sert bir nekrotik kitlenin bulunduğu ve bu kitlenin bağırsak lumenini tamamen tıkanmış olduğu görüldü. Tıkanmanın önündeki bağırsak kısmı feçesle doluydu. Nekrotik kitle uzaklaştırıldığında, mukozanın ülserleşmiş olduğu ve bu kesimde bağırsak duvarının çok incelendiği dikkati çekti.



Şekil 1. Bağırsak duvarında görülen 1,5 x 0,5 x 0,9 cm boyutundaki nodülün makroskobik görünüşü (4'nolu olgu).

Karaciğer : Bakteriyolojik ekimler sonucu birinden (13 no'lu) E.coli'nin izole edildiği 4 olguda, organa alacalı bir görünüş veren, birkaç mm'den 1 cm çapına kadar değişen genişlikte ve hatta bir lobun büyük bir kısmını kapsayabilen sarımsı-kahverenginde sınırlı nekroz alanları (8 ve 13 no'lu olgular) ya da normal görünümdeki karaciğer parankimine gömülmüş halde 5-6 adet, toplu iğne başından birkaç mm çapına kadar değişen boyutlarda grimsi-beyaz renkte odaklar (1 ve 6 no'lu olgular) görüldü.

Bir olguda (2 no'lu) ise karaciğer parankimi normal görünümde olup sadece sol karaciğer lobunun loblar arası birleşim yerinde kapsülün, çok sayıda,

birkaç mm çapında veya daha büyük, grimsi -beyaz renkte, düz bir yüzeye sahip, sert kabartılar kapsadığı görüldü. Kesit yüzünde ise özellikle büyük kabartıların kirli-sarımsı renkte nekrotik bir materyal içerdiği dikkati çekti.

Akciğer : Akciğerde görülen bir olguda (5 no'lu), karaciğerde görülene benzer şekilde kirli-kahverenginde, yarım cm. çapına varan genişlikte, sınırlı nekroz alanları ve seröz yüzeyden hafifçe çıkıntı yapan, birkaç adet, toplu iğne başı büyüklüğünde, sarımsı renkte, yuvarlak, sert kabartılar gözlemlendi.

Böbrek : İki olguda (3 ve 10 no'lu) da böbreğin büyümüş ve solgun görünümde olduğu ve korteksinde çok sayıda, irili ufaklı, grimsi-beyaz renkte, yuvarlak odakların bulunduğu görüldü. Kesit yüzünde ise özellikle medüller bölgede, içleri sarımsı renkte nekrotik kitleler kapsayan daha büyük ve sınırlı odaklar dikkati çekti.

Makroskobik olarak koligranuloma yönünden dikkati çeken bir bulgu göstermeyen ancak histolojik olarak Gram (-) bakterileri kapsayan granüloamatöz lezyonların görüldüğü 5 olayda ise aşağıda belirtilen bulgular saptandı :

Santral sinir sistemi : İki olguda (7 ve 12 no'lu) da beynin hafif şişkin ve meninkslerin buzlu cam görünüşünde olduğu gözlemlendi.

Bursa fabrisius : Bir olguda (9 no'lu) organın normal görünümde olduğu, iki olguda (11 ve 14 no'lu) organın büyüdüğü ve birinde (14 no'lu) ayrıca sezozal yüzeyinin bulanık, jelatini görünümde olduğu dikkati çekti.

Mikroskobik Bulgular :

Mikroskobik olarak 14 olguda granüloamatöz lezyonlar görüldü. Bu lezyonların yerleşim gösterdiği organlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Erken lezyonlarda, etrafı epitelioid histiyositler ve çok çekirdekli dev hücreler tarafından çevrilen kazeifikasyon nekrozu odakları gözlemlendi. Bu lezyonların yoğun heterofil kümeleri şeklinde başladığı ve daha sonra bu heterofillerin nekroze olması sonucu, bakteri kümelerini ve nekrozun gelişim devresine bağlı olarak az yada çok çekirdek debrilerini de kapsayan nekrotik odakların epitelioid histiyositler ve çok çekirdekli dev hücreler tarafından çevrildiği dikkati çekti.

Nekrozu çevreleyen dev hücrelerin çoğunlukla 5-6 çekirdekli ve sitoplazmalarının bazen irili ufaklı, yuvarlak vakuoller kapsayan yabancı cisim dev hücresi tipinde olduğu görüldü. Ancak akciğerde yaklaşık 20, beyinde 55 çekirdek kapsayan dev hücrelere de rastlandı.

Eski lezyonlarda ise tanımlanan bu lezyonun dışına doğru lenfositler, makrofajlar, az sayıda plazma hücreleri ve heterofillerle infiltrat bağdokusu ve kapillar damar proliferasyonu vardı. Ayrıca ortadaki nekrotik kitlede parçalanma da dikkati çekti. Ancak kalsifikasyona rastlanmadı. Daha eski lezyonlarda ise lezyonun, ince bir fibröz kapsül tarafından çevrildiği görüldü.

Gram boyanan kesitlerde de nekrotik kitleler içinde ve bazen fagosite edilmiş halde, makrofajlar ve dev hücrelerinin sitoplazmaları içinde koyu pembe renkte pleomorfik çomaklar gözlemlendi.

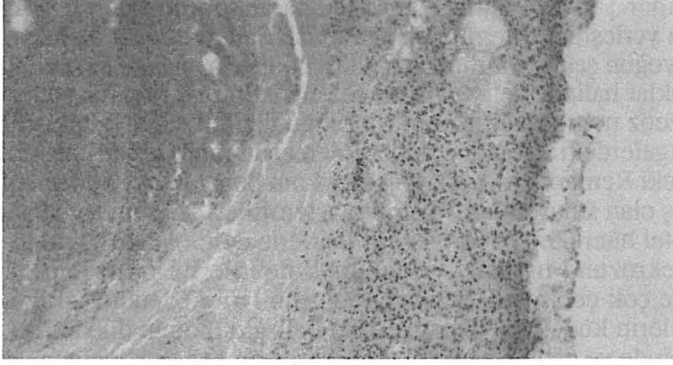
Ayrıca 9 olguda Marek hastalığı ve bursa fabrisiusta görülen 1 olguda Gumboro hastalığı lezyonlarının, granüloamatöz lezyonlara eşlik ettiği saptandı.

Tablo 1. Histolojik Olarak Koligranuloma Tanısı Konan Kanatlılarda Granümatöz Lezyonların Organsal Dağılımı

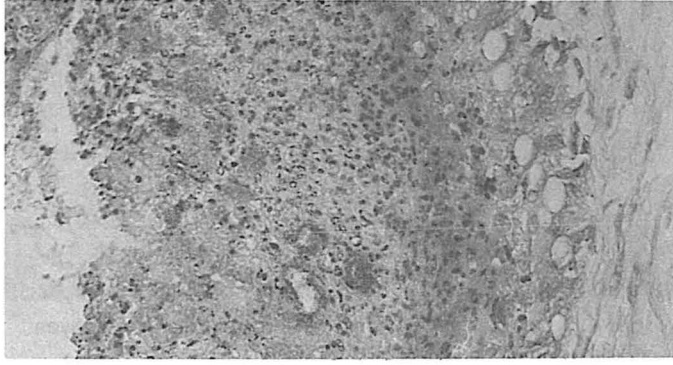
| Materyal No. | Sentral Sinir Sistemi | İç Organlar | | | | |
|--------------|-----------------------|-------------|-----------|---------|--------|-----------------|
| | | Bağırsak | Karaciğer | Akciğer | Böbrek | Bursa Fabrisius |
| 1 | - | - | X | - | - | - |
| 2 | - | - | X | - | - | - |
| 3 | - | - | - | - | X | - |
| 4 | - | X | - | - | - | - |
| 5 | - | - | - | X | - | - |
| 6 | - | - | X | - | - | - |
| 7 | X | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | X | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | X |
| 10 | - | - | - | X | X | - |
| 11 | - | - | - | - | - | X |
| 12 | X | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | X | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | X |
| | 2 | 1 | 5 | 2 | 2 | 3 |
| %1.64* | %14.2 | %7.1 | %35.7 | %14.2 | %14.2 | %21.4 |

* İncelenen 853 materyale göre % oranı
x Lezyon

Bağırsak : Bağırsak duvarında görülen nodülün, bağırsağın muskuler katından geliştiği görüldü. Etrafı çok çekirdekli dev hücreler ve ince bir fibröz kapsül tarafından çevrilen geniş kazeifikasyon nekrozundan ibaret nodülde, nekrotik kitlenin belirgin bir lamellasyon gösterdiği ve bu lamellar katmanlar arasında yoğun bakteri kümelerinin bulunduğu dikkati çekti (Şekil 2).



Şekil 2. Bağırsak duvarındaki nodülün histolojik görünümü. (4 no'lu olgu) HxE x 200.

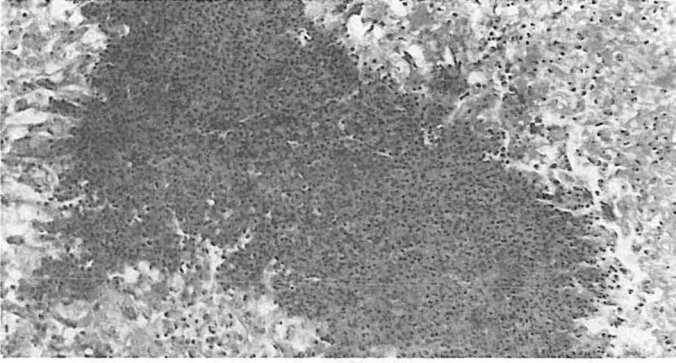


Şekil 3. Bağırsakta tunika mukozayı da içine alan granülatöz lezyon. (4 no'lu olgu) Gram x 400.

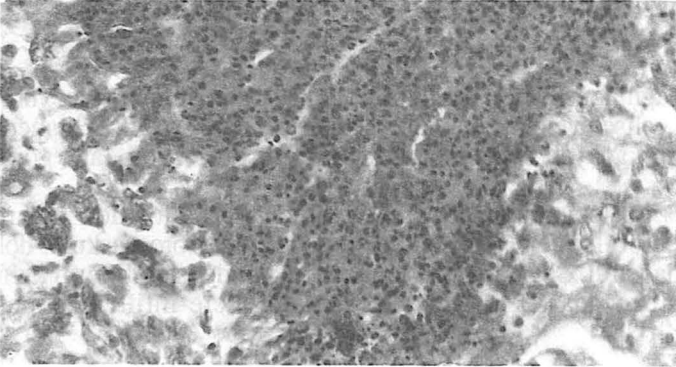
Bağırsağın muskuler katında birkaç küçük granülatöz lezyonun yanısıra bu kattan gelişen ve tunica mukozayı da içine alarak bağırsak lumeninin büyük bir kısmını kapayan benzer karakterde geniş bir lezyon daha görüldü (Şekil 3).

Ayrıca bu lezyonun çevresinde çok sayıda lenfositler, makrofajlar, az sayıda heterofiller ve plazma hücreleri ile infiltrate fibro-vaskuler doku proliferasyonu da vardı. Sağlam kalan mukoza kısmında ise villilerin kalınlaştığı ve propria mukozada bezler arasında lenfoid hücre infiltrasyonunun olduğu görüldü.

Karaciğer : Lezyonların, karaciğer parankiminde portal bölgelerde ve kapsülada yerleşim gösterdiği dikkati çekti. Parankimdeki ilk lezyonlar, heterofillerle yoğun şekilde infiltrate koagülasyon nekrozu alanları şeklinde görüldü. Fokal odaklar halinde gelişen bu nekroz alanlarının birleşerek geniş ve belirgin sınırlı kazeöz nekrotik kitleler oluşturduğu dikkati çekti. Vena sentralisler ve portal bölgelerdeki damarlar şiddetli derecede hiperemikti. Nekrotik alanlar çevresindeki Remark kordonlarının yapısının bozulduğu ve ödeme ilgili olarak genişlemiş olan sinusoidlerin içlerinin heterofiller, yerlerinden dökülmüş sinusoid endotel hücreleri ve yer yer eritrositlerle dolu olduğu görüldü. Kazeifikasyon nekrozuna uğramış ve çekirdek debrilerini de içeren bu alanların çevresinde çok çekirdekli dev hücre oluşumları gözlemlendi (Şekil 4,5). Ancak dev hücrelerin küçük lezyonlarda daha belirgin olduğu dikkati çekti. Nekroz alanları içinde ve çevresindeki sinusoidlerde mor renkli duman manzarasında bakteri kolonileri de gözlemlendi. Lezyonları çevreleyen karaciğer epitel hücreleri-



Şekil 4. Karaciğerde etrafı dev hücrelerle çevrili kazeifikasyon nekrozu alanı. (8 no'lu olgu) HxE x200.



Şekil 5.Şekil 4'ün büyük büyütme ile görünümü. (8 no'lu olgu) HxE x400.

nin ise dejenere ve yer yer nekroze olduğu, ayrıca bazı yerlerde granülatöz lezyonun basıncına ilgili olarak yuvarlak yada mekik şekilli hücreler halini aldığı görüldü.

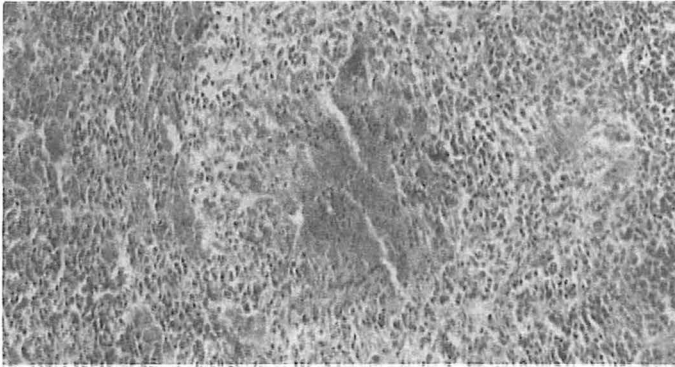
Daha gelişmiş lezyonlarda; kazeöz nekroz alanını çevreleyen dev hücreler katının dışında, lezyon ile sağlam karaciğer parankimi arasında çok sayıda lenfositik hücreler, tek tük heterofiller, fibroblastlar ve dejenere karaciğer epitel hücrelerinden oluşan bir çerçeve vardı (Şekil 6).

Portal bölgelerde ve karaciğerin kapsülünde görülen dev hücrelerle çevrili kazeifikasyon nekrozu odaklarından ibaret lezyonların (Şekil 7) çevresinde, bağdoku proliferasyonu daha belirgindi (Şekil 8).

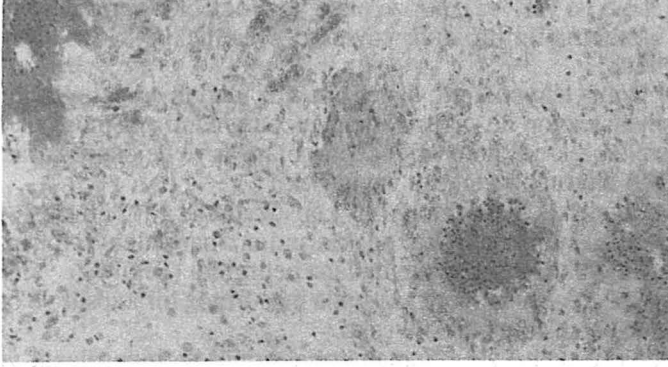
Eski lezyonlarda ise lezyonun dışında ince fibröz bir kapsül ve ortadaki kazeifiye kitlede parçalanma dikkati çekti.

Bir olguda (6 no'lu) safra kanalı epitellerinin de hiperplazik ve dejenere olduğu, kanal lumenlerinin ise yoğun hücreli debriler, heterofiller ve bakteri kümeleri ile dolu olduğu dikkati çekti. Bu nekrotik kitlelere ilgili olarak safra kanallarının tıkanmış ve genişlemiş olduğu görüldü. Granülatöz lezyonların da daha çok portal bölgelerde ve periportal parankimde yerleştiği gözlemlendi.

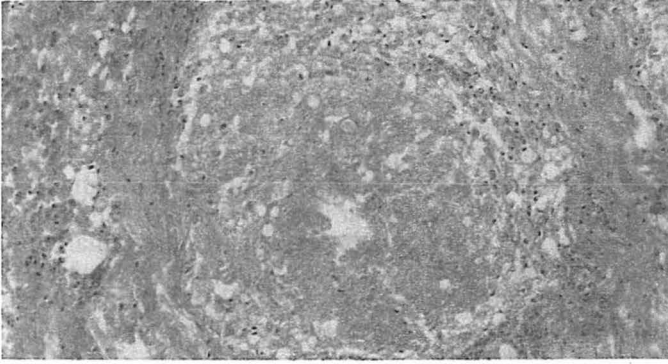
Akciğer : Akciğerlerdeki lezyonların parabronşların lumeninde, atriyumlar da ve hava kapillarlarında yerleştiği görüldü. Parabronşların birçoğunun lumenlerinde, atriyumlarda ve interstisyumda homojen pembe renkli bir ödem sıvısı ile makrofaj ve heterofillerden oluşan yoğun hücre infiltrasyonları gözlemlendi. Bazı parabronşların lumen ve atriyumları bakteri kümelerini de içeren nekrotik heterofil kitleleri ile dolu olup bazılarında ise lumenin tümünü kapsayan yada atriyumlarda yerleşmiş ve hava kapillarlarına doğru yayılım gösteren tipik granülatöz lezyonlar vardı. Bitişik atriyumlarda odaklar halinde gelişen küçük çaplı granülatöz lezyonların, atriyumların rupturu sonucu birleşerek genişlediği dikkati çekti. Bu lezyonların çevresindeki hava kapillarlarının lumenleri içinde de çok sayıda, çok çekirdekli dev hücre grupları ve bakteri kümeleri görüldü.



Şekil 6. Karaciğerde dev hücrelerle çevrili kazeifikasyon nekrozu alanı ile sağlam karaciğer parankimi arasındaki hücre infiltrasyonu. (1 no'lu olgu) HxE x200.

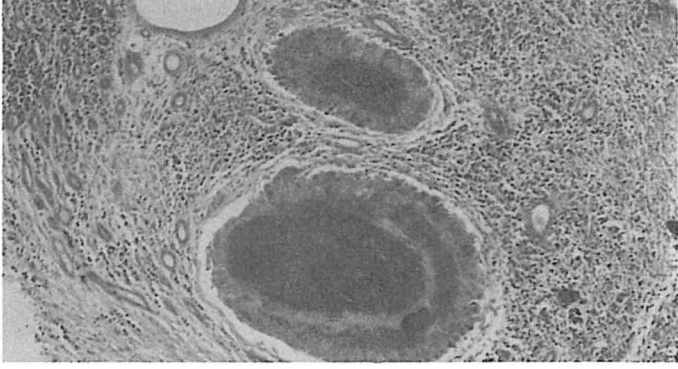


Şekil 7. Karaciğerin kapsülündeki granümatöz lezyonlar.
(2 no'lu olgu) Hx E x200

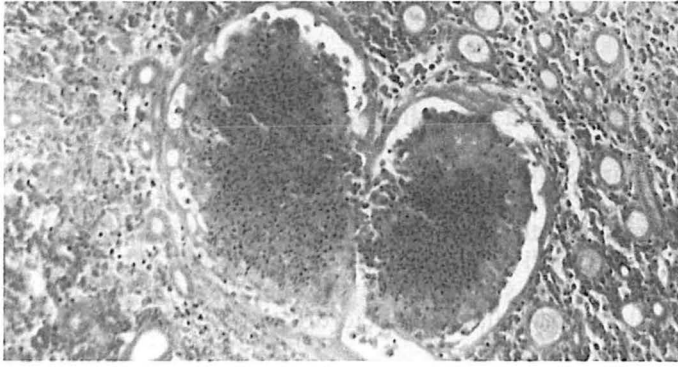


Şekil 8. Karaciğerin kapsülündeki bir granümatöz
lezyonun çevresindeki bağdoku proliferasyonu.
(2 no'lu olgu) Hx E x400.

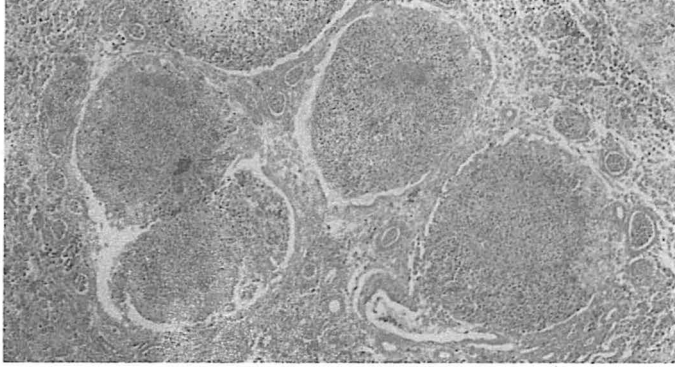
Böbrek : Granümatöz lezyonların tubul ve akıtıcı kanallar içerisinde ve intertubuler bağdokuda geliştiği gözlemlendi. Bu lezyonların, içinde bulunduğu tubul ve akıtıcı kanalları genişlettiği ve lezyonun basıncına ilgili olarak epitellerin ya yassı bir hal aldığı yada yer yer dejenere ve nekroze olarak dökülmesi sonucu sadece bazal membranların kaldığı dikkati çekti (Şekil 9). Bitişik tubuller içinde granümatöz lezyonların gelişmesi halinde de tubuller arası duvarın, lezyonun basıncına ilgili olarak yırtılması sonucu lezyonların birleşerek konglomere bir hal aldığı görüldü (Şekil 10, 11). Bazı tubullerin lumenleri ise az yada çok heterofil kümeleriyle doluydu ve epitellerinde dejenerasyon gözlenmedi.



Şekil 9. Böbrekte tubuluslar içinde granülatöz lezyonlar.
(10 no'lu olgu) HxE x200.



Şekil 10. Böbrekte tubuluslar arasındaki duvarın yırtılması sonucu granülatöz lezyonların birleşmesi. (10 no'lu olgu)
HxE x400.



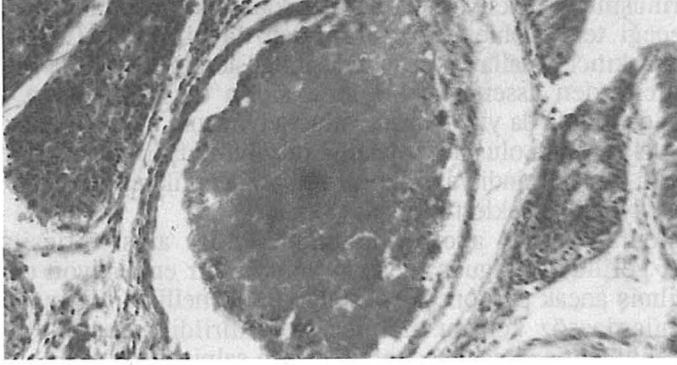
Şekil 11.Böbrekte tubuluslar içinde granülatöz lezyonlar. (10 no'lu olgu). Gram x200.

Eski lezyonlarda nekrotik kitlenin lameller tarzında açıktan koyu pembeye kadar değişen tonlarda boyandığı ve ortadan itibaren parçalanmaya maruz kaldığı dikkati çekti.

Santral sinir sistemi : Lezyonların santral sinir sisteminde bulunduğu iki olgudan birinde (7 no'lu), beyinde lateral ventikülünün yanında ve dorsalinde yerleşmiş granülatöz lezyonlar görüldü. Bu lezyonların çevresindeki kapiller damarların şiddetli hiperemik olduğu ve mononükleer hücrelerin damarlar çevresinde 2-3 hücre sırasından oluşan manşetler oluşturduğu dikkati çekti. Meninkslerde de bazı alanlarda heterofillerle karışık şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonları vardı.

Meninslerde ve damarlar çevresinde şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonlarının görüldüğü diğer olguda (12 no'lu) ise granülatöz lezyonların, serebral korteksin kaudalinde ve medulla oblongata'da dorsalden ventrale uzanan bir yerleşim gösterdiği gözlemlendi. Ancak bu lezyonlarda nekroz çevresinde diğer olaydaki kadar belirgin bir dev hücre oluşumu gözlenmedi.

Bursa fabrisius : Granülatöz lezyonların folliküllerde ve interfolliküler bağdokuda yerleştiği görüldü (Şekil 12).



Şekil 12. Bursa fabrisiusta bir follikül içindeki granülatöz lezyon. (9 no'lu olgu) Hx E x400.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Koligranulomanın tavuk ve hindiler dışında sülün, kaz, bildırcın ve kanarya gibi diğerkanatlılarda da görülebileceğibildirilmiş (6, 15, 20, 28, 29, 44, 45) ise de hastalık, bu çalışmada yalnız tavuklarda gözlenmiş olup 2 yıl süren çalışma boyunca incelenen 853 kanatlı materyalinde %1.64 gibi düşük bir prevalans saptanmıştır. Bu oran, koligranulomanın sporadik bir hastalık olduğunu belirten yayınlarla (6, 20, 37, 38, 39) da paralellik göstermektedir.

Çoğu araştırmacılar (3, 6, 20, 37, 38), hastalığın çoğunlukla ergin kanatlılarda oluştuğunu bildirmelerine karşın bu çalışmada, histolojik olarak koligranuloma tanısı konan 14 olgudan, 5'inin tavuklarda, 5'inin piliçlerde, 2'sinin bir aylık civcivlerde ve 2'sinin de 14-15 günlük civcivlerde oluştuğudikkati çekmiştir. Literatürde ise hastalığın, sadece Doroshko ve ark. (9) tarafından bir aylık civcivlerde ve Vallee ve Guillon (45) tarafından 10-15 günlük kanaryalarda bildirildiğine rastlanmıştır.

Kanatlılarda bağırsak kanalında normalde bulunan ve saprofitik karakterde olan E.coli serotiplerinin, belirli koşullar oluştuğunda sistemik ve lokal enfeksiyonlara neden olduğu saptanmıştır (16, 18). Bu çalışmada da bağırsak kanalında bulunan koliform popülasyonunun, hastalığın oluşumunda önemli bir rol oynamış olabileceğidikkati çekmiştir. Safra kanalları epitellerinde proliferatif-dejeneratif değişikliklerin ve lumenlerinde yoğun bakteri kümelerinin görüldüğü olguda ; granülomaların daha çok portal bölgelerde ve periportal parankimde bulunması, bağırsaktan safra kanalı yoluyla assendens bir enfeksiyon olasılığını, karaciğerkarankiminde diffuz granülatöz lezyonların gözleendiği olgularda; yoğun bakteri kümelerinin sinusoidler içinde bulunması, bağırsak kanalından portal dolaşım yoluyla bir enfeksiyon olasılığını

düşündürmüştür. Enfeksiyonun bağırsak kanalından portal dolaşım yoluyla oluşabileceği tezi Köhler (25) tarafından da bildirilmiştir. Lezyonların, böbreklerin akıtıcı kanalları içinde yerleşim gösterdiği olgularda ise kloaka yoluyla ureterlerden assendens bir enfeksiyon olasılığı, bursa fabrisiusta görüldüğü olgularda da yine kloaka yoluyla bursanın feçesle kontaminasyonu sonucu enfeksiyonun oluşması olasılığı düşünülmüştür. Nitekim düşük virulanslı E. coli suşları, hindi yavrularına oral yolla verilerek bursanın kloaka yoluyla enfeksiyonu gerçekleştirilmiştir (8).

Granulomaların sol akciğer lobunun, loblar arası birleşim yerinde, kapsülada görüldüğü olguda, periton yoluyla bir enfeksiyon olasılığından şüphelenilmiş ancak peritoneal enfeksiyonun genellikle salpingitisin bulunduğu olgularda söz konusu olabileceği bildirildiğinden (20), oviduktun muayene edilmemiş olması nedeniyle olayın salpingitise bağlı bir peritonitis sonucu oluşup oluşmadığı açıklık kazanmamıştır.

Mazurkiewicz ve ark. (28), bildircinların meninkslerindeki granulomaların, su içme sırasında başın nemlenmesi ve kontaminasyonunun sonucu olarak dış kulak yoluyla oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada, granülatöz lezyonların sadece sentral sinir sisteminde görüldüğü olgularda da enfeksiyon, bu yolla oluşmuş olabilir.

Çalışmamızda histolojik olarak koligranuloma tanısı konan 14 olgunun sadece 9'unda makroskopik bulgular görüldü. Bu bulgular literatür bilgilerinde de belirtildiği gibi (3, 6, 15, 20, 37, 41, 44, 46) akciğer, karaciğer ve böbrekte; organların visceral yüzlerinde parankime gömülü ya da seröz yüzeyden hafif çıkıntı yapan, az ya da çok sayıda, toplu iğne başından birkaç mm çapına kadar değişen boyutlarda, grimsi - beyaz ya da sarımsı renkte kabartılar şeklindeydi. Büyük kabartıların, kesit yüzlerinde kirli-sarımsı renkte, sert bir nekrotik kitle kapsadığı dikkati çekti. Bazı olgularda görüldüğü bildirilen fokal ya da diffuz nekroz odaklarına (40, 46), bu çalışmada akciğer ve karaciğerde rastlandı.

Bağırsakta rastladığımız olguda, nodüldeki sentral nekrozun mukozaya yayılmasına ilgili olarak mukozanın ülserleşmiş olması, üzerinde feçesle karışmış kirli-kahverengi, sert bir nekrotik kitlenin bulunması ve bu kitleye ilgili olarak bağırsak lumeninin tıkanmış ve duvarının incelmış olması başka araştırmacılar (6, 37, 40, 46) tarafından bildirilen bulgularla da uygunluk göstermektedir.

Granülatöz lezyonların çoğunlukla karaciğer ve bağırsak olmak üzere birçok organlarda görülebildiği bildirilmiştir (6, 15, 20, 25, 28, 29, 30, 37, 38, 41, 44). Bu çalışmada ise lezyonlar sadece karaciğer, bağırsak, akciğer, böbrek, bursa fabrisius ve literatür bilgilerinden farklı olarak 2 olguda beyinde gözlemlendi. Karaciğer ve bursa fabrisiusun en sık etkilenen organlar olduğu dikkati çekti.

Lezyonların histopatolojik görünümü, birçok araştırmacılar (6, 15, 39, 40) tarafından bildirilen tablo ile uyumlu özelliklere sahipti. Ancak dev hücre oluşumunun bildirilmediği bazı yayınların (37, 41, 44) aksine bu çalışmada incelenen granülatöz lezyonlarda, çoğunlukla 5-6 çekirdek hatta akciğerde yaklaşık 20, beyinde 55 çekirdek kapsayabilen çok çekirdekli dev hücre

oluşumlarına rastlandı. Bu dev hücrelerinin, sitoplazmaları bazen iri vakuoller kapsayan yabancı cisim dev hücresi tipinde olduğu dikkati çekti. Fakat literatür bilgilerinde bu tanıma ilgili bir kayda ratlanmamış olup genellikle çok çekirdekli dev hücre ya da sadece dev hücre şeklinde bir tanım yapıldığı görülmüştür.

Eski lezyonların ortasındaki nekrotik kitlede absorpsiyon ve granülasyonun görüldüğü bildirilmesine (39) karşın çalışmamızda nekrotik kitlede erimeye hiçbir olayda rastlanmadı. Ancak parçalanmaya ve nekrozun progressif şekilde geliştiğini gösteren lamellasyona sıklıkla rastlandı. Ayrıca Iyer ve ark. (bak.37) tarafından nekrotik kitlede görüldüğü bildirilen kireçlenme de diğer birçok araştırmacı tarafından belirtildiği gibi (6, 15, 37, 39, 41, 44) çalışmamızda da gözlenmedi.

Literatürlerde akciğer ve böbreklerdeki lezyonların detaylı bir histopatolojik tanımına rastlanmamıştır. Bu nedenle doğal olaylara ilgili olarak bu iki organda, özellikle lezyonların yerleşim yerlerine ilgili olarak tanımladığımız tablonun bu konudaki ilk ayrıntılı yazım olduğu kanısındayız.

Histolojik olarak koligranuloma tanısı konan 14 olgunun 9'unda Marek hastalığının, lezyonların bursa fabrisiusda görüldüğü 1 olguda da Gumboro hastalığının birlikte bulunduğu gözlemlendi. Marek hastalığının immunsupressif etki göstererek, vücuda giren antijenlere karşı azalmış bir antikor cevabına neden olabileceği bildirilmiştir (14). Aynı şekilde Gumboro hastalığının da E.coli enfeksiyonlarına duyarlılığı artırdığı saptanmıştır (47). Bu çalışmada da koligranulomayla birlikte bulunan Marek ve Gumboro hastalıklarının, primer hastalık olarak vücut direncinin düşmesine sebep olmak suretiyle E.coli'ye karşı duyarlılığı artırdığı ve etkenin kolonizasyonunu kolaylaştırdığı sonucuna varılmıştır.

Koligranulomanın, kanatlılarda granuloma oluşumuna sebep olan tüberküloz, mikotik enfeksiyonlar ve neoplastik hastalık ve lezyonlardan ayırılması gerektiği birçok araştırmacı (3, 15, 20, 32, 37, 39, 40, 41) tarafından belirtilmiştir. Lezyonların histomoniasis ile de karışabileceğine ise Schofield (40) tarafından dikkat çekilmiştir. Çalışmamızda makroskopik olarak koligranuloma şüpheli 37 materyalin histolojik muayenesinde ; 17'sinde mikotik granuloma, 5'inde Marek hastalığı, 3'ünde tüberküloz, 2'sinde histomoniasis, 1'inde bağırsakta leiomyoma ve 9'unda koligranuloma tanısı konmuştur.

Literatürlerde (3, 15, 37, 39, 40) belirtildiği gibi biz de koligranulomanın, özellikle kanatlılarda benzer karakterde lezyonlara neden olan mikotik granulo-malar ile tüberkülozdan, aside dirençli bakterileri ve mantar etkenlerini ortaya koyan özel boyama teknikleriyle, histomoniasisten ise histolojik kesitlerde histomonadların görülmesine dayanarak ayırımının yapılması gerektiği kanısındayız. Koligranuloma, makroskopik olarak karışabildiği Marek hastalığına ilgili tümoral oluşumlardan ve diğer neoplasmalardan ise histolojik inceleme sonucu kesin olarak ayrılabilir.

Hjarre ve Wramby (20), koligranuloma ve tüberkellerin histolojik olarak erken dönemde, lezyonların morfolojisine göre ayırıldığını ancak eski koligranuloma ve tüberkellerin birbirinden morfolojik olarak ayırıldığını

büyük benzerlikler gösterdiğini vurgulamışlardır. Bu çalışma sırasında karşılaştığımız koligranuloma ve tüberküloz olgularında, eski tüberkellerde de eski koligranuloma lezyonlarında olduğu gibi ortadaki nekrotik kitlede parçalanmanın olduğu ancak eski koligranuloma lezyonları çevresinde eski tüberkellerin aksine, Savage ve Isa (39) tarafından bildirildiği gibi lezyonu çevreleyen yoğun bir bağdoku proliferasyonunun bulunmadığı gözlemlendi. Daha eski koligranuloma lezyonlarının ise Nayak ve ark. (37) tarafından da gözlemlendiği gibi ince bir fibröz kapsül tarafından çevrildiği görüldü.

Bu çalışmada incelenen 14 materyalden formol içinde gelen 5'i dışında bakteriyolojik ekim yapılan 4 materyalden sadece birinde karaciğerde görülen lezyonlardan E.coli izole edilmiş ancak serogrublendirme yapılmamıştır. Diğer materyallerde etken izolasyonunun başarısız olması, histolojik olarak özel boyama tekniklerinin yanı sıra tüberkülozdan, lezyonun, morfolojisinde dikkate alınarak ayırımı yaptığımız ve koligranuloma tanısını koyduğumuz olayları önemli bir destekten yoksun bırakmıştır. Ancak etkenin izole edildiği olgudaki lezyonlarla, izole edilmediği olgulardaki lezyonların morfolojisi büyük benzerlik gösterdiğinden ve Gram boyası ile boyanan kesitlerde nekrotik kitleler içinde Gram (-) bakterilerin ortaya konulabilmesinden dolayı koyduğumuz koligranuloma tanısının doğru olduğu kanaatindeyiz. Literatür bilgilerinde de bazı spontan koligranuloma olaylarında bakteriyolojik izolasyonların negatif olabileceği bildirildiği gibi (20), tanının, lezyonların histopatolojik görünümüne dayanılarak konduğu olaylara (39) da rastlanmıştır. Ayrıca bazı araştırmacılar (15, 40, 44), lezyonlu organlardan izole ettikleri koliform etkenler ile deneysel olarak hastalığı oluşturamamalarının, bu izolasyonların önemi konusunda şüphe yarattığını ifade etmişlerdir.

Sonuç olarak ; kanatlılarda koligranuloma, tüberküloz, mikotik granulomalar, histomoniasis, Marek hastalığı ve diğer neoplazmalarla karışabilmesi bakımından önem taşımaktadır. Koligranulomada mikroskopik olarak görülen lezyonların, bu çalışmada da gördüğümüz gibi histolojik boyama teknikleri kullanılarak karışabildiği hastalıklardan ayrılabilmesi mümkündür. Etken izolasyonu ve identifikasyonu, özellikle etkenlerin boyama teknikleriyle görülmediği olaylarda tanıyı desteklemesi bakımından önem taşımaktadır. Bu çalışmada ayrıca 9 olguda Marek hastalığının da koligranulomayla birlikte görülmesi, vücut direncini düşüren ve immunsupressif etki yapan viral hastalıkların ya da stres faktörlerinin diğer E.coli enfeksiyonlarında olduğu gibi koligranulomanın oluşumunda da önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

ÖZET

Bu çalışmada, Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsüne gelen kanatlı materyallerinde; koligranuloma olgularının görülme sıklığının, yerleşim gösterdiği organların ve patolojik bulgularının saptanması amaçlanmıştır. 2 yıl süren çalışma boyunca hastalık, sadece tavuklarda gözlemlendi ve incelenen 853 kanatlı materyalinin 14'ünde histolojik olarak saptandı. Koligranuloma, 14 olgunun 2'sinde 14-15 günlük civcivlerde görüldü. %1.64 gibi düşük bir preva-

lans bulundu.

Makroskopik bulgular, histolojik olarak koligranuloma tanısı konan 14 olgudan 9'unda görüldü. Bu bulgular, karaciğer, akciğer ve böbrekte; organların visceral yüzlerinde parankime gömülü ya da seröz yüzeyden hafif çıkıntı yapan az ya da çok sayıda, toplu iğne başından birkaç mm çapına kadar değişen boyutlarda, grimsi-beyaz veya sarımsı renkte kabartılar şeklindeydi. Ayrıca akciğer ve karaciğerde, fokal ya da diffuz nekroz alanlarına da rastlandı. Bir olguda, bağırsak duvarında 1,5 x 0,5 x 0,9 cm boyutunda bir nodül görüldü. Histolojik olarak granümatöz lezyonların görüldüğü 5 olguda, makroskopik bir bulgu gözlenmedi.

Histolojik olarak granümatöz lezyonlar bağırsak, karaciğer, akciğer, böbrek, bursa fabrisius ve beyinde görüldü. Karaciğer ve bursa fabrisiusun en sık etkilenen organlar olduğu dikkati çekti.

Mikroskopik olarak, erken lezyonların az ya da çok çekirdek debrileri kapsayan ve etrafı epitelioid histiositler ve çok çekirdekli dev hücreler tarafından çevrilen fokal kazeifikasyon nekrozu alanlarından ibaret olduğu görüldü. Eski lezyonlarda, tanımlanan bu lezyonun dışında çok sayıda lenfositler, makrofajlar, az sayıda heterofiller ve plazma hücreleri ile infiltrate bağdoku ve kapillar damar proliferasyonu vardı. Ayrıca sentral nekroz alanlarında parçalanma ve lamellasyon dikkati çekti fakat kalsifikasyon görülmedi. Daha eski lezyonların, ince bir fibröz kapsül tarafından çevrildiği gözlemlendi.

Koligranuloma tanısı ; lezyonların morfolojik görünümüne ve MacCallum Goodpasture Gram boyama tekniği ile boyanan kesitlerde, nekrotik alanlar içinde Gram (-) bakterilerin görülmesine dayanarak kondu. Şüpheli materyaller, tüberküloz yönünden Ziehl-Neelsen ve mikotik granülomalar yönünden Grocott mantar boyası ile boyandı. E.coli, bakteriyolojik ekim yapılan 4 materyalin sadece birinde karaciğerde görülen lezyonlardan izole edildi.

SUMMARY

" Determination of pathological findings and distribution of Coligranuloma in organs in poultry materials that sent to Etlik Animal Diseases Research Institute"

In this study, it was aimed to determine the prevalence and involving organs and pathological findings of coligranuloma in poultry materials that sent to Etlik Animal Diseases Research Institute. During the period of 2 years, it was observed only in chickens and diagnosed histologically in 14 of 853 materials. Coligranuloma was seen in 14-15 day-old chicks in 2 of 14 cases. The prevalence was as low as %1,64.

Macroscopical findings were seen in 9 of 14 cases that diagnosed coligranuloma histologically. These were consist of a few or many, grayish-white or yellowish, firm nodules varying from pin head to several mm in diameter penetrating the paranchyma or protruding slightly on visceral surfaces of liver, lung and kidney. In addition, focal or diffuse necrosis areas were found in liver and lung. A nodule with 1,5 x 0,5 x 0,9 cm in diameter was seen on the intestinal wall in one case. Macroscopical findings were not observed in 5

cases that had granulomatous lesions in histological examination.

Histologically, granulomatous lesion were seen on the intestine, liver, lung, kidney, bursa fabricius and brain. The liver and bursa fabricius were affected frequently.

Microscopically, early lesions were consist of focal areas of caseous necrosis containing more or less nuclear debris and surrounding by a zone of epithelioid histiocytes and multinucleated giant cells. In old lesions, it was seen that connective tissue and kapillar vessel proliferations infiltrated with a large number of lymphocytes, macrophages, a few heterophils and plasma cells around the giant cells zone were present. However, fragmentation and lamellation were seen in central necrosis areas but calcification was not. A thin fibrous tissue capsule was also evident in older lesions.

The diagnosis of coligranuloma was carried out according to morphological appearance of lesions and demonstration of Gram (-) organisms within necrotic areas in stained sections with MacCallum Good pasture Gram's stain. Suspected materials was stained with Ziehl-Neelsen for tuberculosis and Grocott fungal stain for micotik granulomas. E.coli was isolated from lesions seen on liver in only one of four materials.

KAYNAKLAR

- 1- Anonim : T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. Türkiye İstatistik Yıllığı. Yay. No: 1405, DİE Matbaası, Ankara, s. 199, 1990.
- 2- ARDA, M., AKAY, Ö. ve İzgür, M.: Septisemili piliçlerden izole edilen Escherichia coli suşlarının bazı biyokimyasal ve patojenik özellikleri üzerinde bir araştırma. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg., 30 : 407-419, 1983.
- 3- BIELY, I. and MARCH, B.E.: Evidence of genetic susceptibility to Hjarre's disease. Avian Dis., 7 :1-5, 1963.
- 4- BISPING, W. and AMTSBERG, G.: Colour Atlas for the Diagnosis of Bacterial Pathogens in Animal. (Farbatlas zur diagnose bakterieller infektionserreger de tiere) Paul Parey Scientific Publishers, Berlin and Hamburg, pp. 160-168, 1988.
- 5- CHEVILLE, N.F. and ARP, L.H.: Comparative pathologic findings of Escherichia coli infection in birds. J.A.V.M.M., 173 : 584-587, 1978.
- 6- DAMORADAN, S. and THANIKACHALAM, M.: Coligranuloma in fowls. Indian Vet. J., 49 : 32-35, 1972.
- 7- DEMİRÖZÜ, K.: Kanatlılarda koliform enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarının biyokimyasal ve antibiyotik duyarlılık özellikleri üzerinde inceleme. Pendik Vet. Microbiol. Derg., 12 : 48-52, 1980.

- 8- DOMINICK, M.A. and CHEVILLE, N. F.: Pathology of cloacal bursae of gnotobiotik turkeys orally inoculated with *Escherichia coli*. *Vet. Pathol.*, 22 : 262-271, 1985.
- 9- DOROSHKO, I.N., BAIDEVLYATOV, A.B, MEZENTSEV, M.F. and IGNATOV, V.A.: Outbreak of granulomatosis in fowls. *Veterinariya*, 42 : 35-40, 1965. (Abstr. *Vet. Bull.*, 3681, 1965).
- 10- FABRICANT, J. and LEVINE, P.P.: Experimental production of complicated Chronic respiratory disease infection ("Air sac" disease). *Avian Dis.*, 6 : 13-23, 1962.
- 11- GROSS, W. B. : *Escherichia coli* as a complicating factor in Chronic respiratory disease of chickens and Infectious sinusitis of turkeys. *Poult. Sci.*, 35: 765-771, 1956.
- 12- GROSS, W. B.: Pathological changes of an *Escherichia coli* infection in chickens and turkeys. *Am. J. Vet. Res.*, 18 : 724-730, 1957.
- 13- GROSS, W.B.: The development of "air sac disease". *Avian Dis.*, 5: 431-439, 1961.
- 14- GROSS, W.B.: Colibacillosis. In : HOFSTAD, M.S., BARNES, H.J., CALNEK, B.W., REID, W.M. and YODER, H.W.: *Diseases of Poultry*. 8 th. ed., Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa, pp. 270-278, 1984.
- 15- HAMILTON, C.M. and CONRAD, R. D.: Extreme mortality in Hjarre's disease (Coligranuloma) in chickens. *J.A.V.M.A.* 132: 84-85, 1958.
- 16- HARRY, E.G.: A study of 119 outbreaks of coli-septicemia in broiler flocks. *Vet. Rec.*, 76 : 443-449, 1964a.
- 17- HARRY, E.G.: The survival of *Escherichia coli* in the dust of poultry houses. *Vet. Rec.*, 76 : 466-470, 1964b.
- 18- HARRY, E.G. and HEMSLEY, L.A.: The association between the presence of septicaemia strains of *Escherichia coli* in the respiratory and intestinal tracts of chickens and the occurrence of coli septicaemia. *Vet. Rec.*, 77 : 35-40, 1965.
- 19- HERNANDEZ, D.J., ROBERTS, E.D., ADAMS, L.G. and VERA T.: Pathogenesis of hepatic granulomas in turkeys infected with *Sterptococcus faecalis* var. *liquefaciens*. *Avian Dis.*, 16 : 201-216, 1975.
- 20- HJARRE, A. and WRAMBY, G.: Undersokningar over med specifika granulom forlopande honssjukdom orsakad av mukoida Kolibacterier (Koli-granulom). *Stand. Veterinartidskr.*, 35 : 449-507, 1945.

- 21- HOFSTAD, M.S.: Coligranuloma (Hjarre's Disease) In: BIESTER, H.E. and SCHWARTE, L.H.: Diseases of Poultry. 3 rd. ed., Iowa State College Press, Ames, Iowa, pp. 432 -434, 1952.
- 22- JORTNER, B.S. AND ADAMS, W.R.: Turpentine-induced inflammation in the chicken. A light and electron microscope study, with emphasis on the macrophage, epithelioid cell, and multinucleated giant cell reaction. Avian Dis., 15: 533-550, 1971.
- 23- JOUBERT, L., COTTEREAU, P., SAINT-AUBERT, G., OUDAR, J. and VAN HAVERBEKE, G.: Aetiology of avian coligranulomatosis-Hjarre's disease. Bull. Soc. Sci. Vet., Lyon, 66 : 305-310, 1964. (Abstr. Vet. Bull., 1615, 1965)
- 24- KAKURINA, A.G., ULENDEEV, A.I. and VASILEV, D.A.: (Judgement of turkey carcasses affected with Escherichia coli granulomatosis). Otsenka myasa pri koli-granulomatozeindeek. Veterinariya, 10: 80-82, 1976. (Abstr. Vet. Bull., 2389, 1977)
- 25- KÖHLER, H.: Koligranulom der Hühner. (The so-called Bact. coli granuloma of fowls.) Exp. Vet. Med. 5 : 75-94, 1951. (Abstr. Vet. Bull., 2469, 1953)
- 26- LANGHEINRICH, K.A. and SCHWAB, B.: Isolation of bacteria and histomorphology of turkey liver granulomas. Avian Dis., 16: 806-816, 1972.
- 27- LUNA, L.G.: Manual of Histologic Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology. 3. rd. ed., American Registry of Pathology, pp. 2220-232, 1968.
- 28- MAZURKIEWICZ, M., PODLEWSKA, D. and WACHINK, Z.: Coligranulomatosis in Japanese quail. Medycyna Wet., 24 : 17-18, 1968. (Abstr. Vet. Bull., 3921, 1968)
- 29- MAZURKIEWICZ, M. and WACHINK, Z.: Coligranulomatosis of geese with secondary Aeromonas hydrophila infection. Medycyna Wet., 25 : 274-276, 1969. (Abstr. Vet. Bull., 5, 1970)
- 30- MICEVSKI, C. and NALETOSKI, A. : (Coligranulomatosis of fowls.) Koligranulomatoza-Hjarre-ova bolest, Makedonski Veterinaren Pregled. 1/2 : 57-65, 1972. (Abstr. Vet. Bull., 4853, 1974).
- 31- MONTALI, R. J.: Comparative pathology of inflammation in the higher vertebrates (Reptiles, birds and mammals). J. Comp. Path., 99 :1-26, 1988.
- 32- MOORE, W.E.C. and GROSS, W.B.: Liver granulomas of turkeys: Causative agents and mechanism of infection. Avian Dis., 12 : 417-422, 1968.
- 33- MUNGER, L.L. and KELLY, B.L.: Staphylococcal granulomas in a Leghorn hen. Avian Dis., 17 : 858-860, 1978.

- 34- NAGI, M.S. and RAGGI, L.G.: Importance to "airsac" disease of water supplies contaminated with pathogenic *Escherichia coli*. *Avian Dis.*, 16: 718-723, 1972.
- 35- NAGI, M.S. and MATHEY, W. J.: Interaction of *Escherichia coli* and *Eimeria brunetti* in chickens. *Avian Dis.*, 16 : 864-873, 1972.
- 36- NAKAMURA, K., MAEDA, M., IMADA, Y., IMADA, T. and SATO, K.: Pathology of spontaneous Colibacillosis in an broiler flock. *Vet. Pathol.*, 22 : 592-597, 1985.
- 37- NAYAK, B.C., MISRA, B. and BISWAL, G.: Avian Coligranulomatosis-Hjarre's disease. *Indian Vet. J.*, 44 : 385-389, 1967.
- 38- PRASAD, H., SRIVASTAVA, C.P. and PRASAD, S.: Occurrence of coligranuloma in poultry. *Indian Vet. J.*, 44 : 389-393, 1967.
- 39- SAVAGE, A. and ISA, J.M.: A note on Hjarre's disease in Manitoba. *Cornell Vet.*, 46 : 379-381, 1956.
- 40- SCHOFIELD, F.W.: Hjarre and Wramby disease in turkeys. (Coli-granuloma). *Can. J. Comp. Med.* 11 : 141-143, 1947.
- 41- SILVA, P.L., COELHO, H.E., ALMEIDA RIBEIRO, S.C. and OLIVEIRA, P. R.: Occurrence of Coligranulomatosis in coturnix quail in Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. *Avian Dis.*, 33 : 590-593 , 1989.
- 42- SOJKA, W. J. and CARNAGHAN, R.B.A.: *Escherichia coli* infection in poultry. *Res. Vet. Sci.*, 2 : 340-352, 1961.
- 43- TRYLICH, C.: Coligranuloma (Hjarre's disease) in turkeys. *Can. Vet. J.*, 7 : 40-42, 1966.
- 44- TRYLICH, C., HOWELL, J. and MACDONALD, D.W.: Avian coligranuloma : Case histories. *Can. Vet. J.*, 18 : 38-40, 1977.
- 45- VALLEE, A. and GUILLON, J.C.: Coligranulomatosis in canaries. *Bull. Acad. Vet. Fr.*, 37 : 35-36, 1964. (Abstr. *Vet. Bull.*, 3560, 1964)
- 46- WICKWARE, A.B.: Infectious granuloma of fowls. A preliminary note. *Can. J. Comp. Med.* 12 : 295-296, 1948.
- 47- WYETH, P.J. : Effect of Infectious bursal disease on the response of chickens to *S.typhimurium* and *E.coli* infections. *Vet. Rec.*, 96 : 238-243, 1975.