

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
DANIŞMAN : Prof.Dr.Tahsin YEŞİLDERE

**İNFEKSİYÖZ BRONŞİTİS VİRUSU (IBV)'NUN  
ÜÇ PATOJEN SUŞU İLE İNFEKTE EDİLEN  
CİVCİVLERDEKİ NEFROLOJİK BULGULARIN  
HİSTOPATOLOJİK KARŞILAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ**

**Arş. Gör. İbrahim FIRAT**

**T. 48247**

**İSTANBUL-1995**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

## İÇİNDEKİLER

1. <b>GİRİŞ</b>	1
2. <b>LİTERATÜR BİLGİSİ</b>	5
2.1. Kanatlı Böbreği Hakkında Genel Bilgiler	5
2.2. İnfeksiyöz Bronşitis Hakkında Genel Bilgiler	8
2.3. Klinik Bulgular	16
2.4. Makroskopik Bulgular	19
2.5. Mikroskopik Bulgular	22
2.5.1. Respiratuvar Lezyonlar	22
2.5.2. Renal Lezyonlar	24
3. <b>MATERYAL VE METOD</b>	33
3.1. Materyal	33
3.1.1. Viruslar	33
3.1.2. Tavuklar	33
3.1.3. Yem	34
3.1.4. Kan Serumları	34
3.1.5. Histopatoloji	34
3.2.0. Metod	35
4. <b>BULGULAR</b>	37
4.1. Klinik Bulgular	37
4.2. Makroskopik Bulgular	38
4.3. Mikroskopik Bulgular	39
4.3.1. Respiratuvar Lezyonlar	39
4.3.2. Renal Lezyonlar	41
4.4. Tablolar	47
5. <b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	51
6. <b>ÖZET</b>	64
7. <b>SUMMARY</b>	67
8. <b>RESİMLER</b>	70
9. <b>KAYNAKÇA</b>	90
10. <b>ÖZGEÇMİŞ</b>	99
11. <b>TEŞEKKÜR</b>	100

## 1. GİRİŞ

Civcivlerde ölümle seyreden respiratorik bir hastalığa ilk olarak 1930 yılında ABD-North Dakota'da rastlanmıştır. Bu olaydaki bulguların 1931'de Schalk ve Hawn'ın raporunda bildirilen, *infeksiyöz bronşitis (IB)* olarak adlandırılan hastalığın klinik bulgularına ve laboratuvar sonuçlarına benzerliği ortaya konularak (70), bugün de kullanılan tanımlaması yapılmıştır. Ancak bu tanımlamanın hastalık etkeni Coronavirusun tavukların solunum sistemi dışında, böbrekler, ovidukt ve bağırsaklarında da lezyonlar oluşturduğu IB'nin *siklik* bir infeksiyon oluşunun anlaşılmasını geciktirdiği belirtilmektedir. Bu nedenle ilk teşhis edildiğinde *North Dakota Disease* olarak adlandırılmasının daha anlamlı olacağı vurgulanmaktadır (112).

Günümüzde aşılı sürülerde IB'nin ortaya çıkmasına sık olarak rastlandığı (50, 52, 80, 109, 112), bunun da hastalığın kontrolünde hayal kırıklığı ve ekonomik kayıplara neden olduğu bildirilmektedir (78). Yumurta yönlü tavuk yetiştiriciliğinde hastalığın tipik formunu görmenin güç olduğu, yumurta döneminde tipik IB tablosu göstermeden seyreden ve yumurta verimindeki düşüş ile sürüyü etkileyen *prevalant infeksiyöz bronşitis*'in fark edilemediği belirtilmiştir (112). Coronavirus antijenlerinin saptanmadığı (77) bu formun, damızlık ve ticari yumurta sürülerinde çok büyük ekonomik kayıplara yol açtığı bildirilmiştir (9). IB'de verim azalmasından kaynaklanan kayıpların mortalite sonucu ortaya çıkan kayıplardan daha önemli olduğu vurgulanmıştır (67, 70, 112).

Broyler yetiştiriciliğinde hastalığın kendisi ya da canlı virus aşıları, Mycoplazma gallicepitum enfeksiyonlarının çıkışı yönünden predispoze faktör olarak kabul edilmektedir. IB, E. coli ve Mycoplazma enfeksiyonu ile birlikte seyrettiğinde, kendi başlarına letal olmayan enfeksiyonların, mortaliteye bağlı önemli kayıplara neden olduğu bildirilmiştir (52, 63, 67). Yine IB'nin Newcastle (ND) ve İnfeksiyöz laringotrakeitis (ILT) gibi viral hastalıklarla da birlikte seyredebileceği bildirilmiştir (35). Son yıllarda IB'nin özellikle broylerlerde hindi rinotrakeitisi (TRT) ile birlikte seyredildiği ve hastalığın daha da şiddetlendiği bildirilmiştir (93).

Respiratorik sistem hastalığı olan IB'de mortalitenin diğer bir sebebi ise tavuklarda zaman zaman nefritis (*-üremi*) ve ürolitiasis tablosu ile birlikte seyrettiği (37, 83, 94, 99, 110) ve *infeksiyöz bronşitis nefritis (IBN)* olarak adlandırılan formunda görüldüğü bildirilmiştir (67, 70, 98). Son 30 yıldır infeksiyöz bronşitis virusunun (IBV) nefropatojenik suşları ile oluşan enfeksiyonlarda böbreklere oluşan lezyonların patolojisi konusunda önemli çalışmalar yapılmıştır (2, 19, 20, 22, 23, 24, 61, 82, 87). Ancak henüz nefritise neden olan spesifik bir IBV suşu açıkça belirlenememiştir (28). IB üzerine önemli çalışmalar yapılan ABD ve Avrupa'da son yıllarda yumurtacı sürülerde böbreklere affinitesi olan IBV suşlarında artış olduğu bildirilmektedir (17, 50, 69, 78, 80, 82). Nefropatojenik IBV suşlarının sorumlu tutulduğu hastalığın bu formunda, ölümler ile teşhis ve tedavideki yanlışlıkların da önemli ekonomik kayıplara yol açtığı belirtilmiştir (67, 98, 112).

İnfeksiyöz bronşitis'de oluşan genel bulguların birçok hastalıkta da görülmesi nedeniyle bu hastalığı klinik ve genel otopsi bulgularına dayanarak teşhis etmenin mümkün olmadığı, oluşan solunum sistemi semptomları ve lezyonlarının benzerliği yönünden klinik teşhiste Newcastle (*yalancı veba*)'nin erken dönemi, infeksiyöz laringotrakeitis (ILT),

infeksiyöz koriza, kronik solunum yolları hastalığı (CRD), singamus trachea gibi hastalıklarla karıştırılabildiği bildirilmektedir (9, 51, 67). Hastalık bu özelliği ile de yanlış teşhis ve tedaviye bağlı ekonomik kayıplara neden olabilmektedir (11).

Çok sayıda faktörün etkisinde, çok çeşitli semptom ve lezyonlarla seyredabilen hastalığa, geçmişde de yanlış veya eksik tanımlamalar yapılmıştır. IB'nin ilk bulguları yalnızca civcivlerin hastalığı olduğu yönüyle, 1940'larda morbiditenin yüksek olmasına karşın mortalitenin düşük seyrettiği ve yumurta veriminde azalmalara yol açan tipik bir respiratorik hastalık olduğu fikri kuvvetlenmiştir. Hastalığın neden olduğu büyük ekonomik kayıplar, kuluçkadaki sürülerin bu yönden kontrol altında tutulmasını gerektirmiş ve hastalığa karşı ilk immunizasyon çalışmaları von Rökel tarafından 1941 yılında ABD-Massachusetts ve Connecticut eyaletlerinde başlatılmıştır (89, 112). Bugün de uygulanan immunizasyon programlarının temelini oluşturan bu çalışmalarda, kullanılmış Massachusetts serotipine dahil saha izolelerinin (70, 89, 112), daha sonra 1959'da Brian tarafından ilk IB aşısı olarak lisanslandırıldığı belirtilmektedir (13). 1950'ler sonuna kadar immunizasyon çalışmalarında önemli ilerlemeler kaydedilmiş (89), ancak dünyanın pek çok yerinde yapılan çalışmalar ve bildirimlerle hastalığın tüm dünyada yaygın olduğu görülmüştür (112). Ayrıca 1960'ların ortalarından itibaren başta Avustralya (36, 37, 83) ve ABD (110) orjinli yayınlarda, hastalığın seyri esnasında nefritis-nefrozis belirtileri ve böbrek lezyonlarının da gözlemlendiği belirtilmiştir. 1960'larda renal affiniteye sahip ilk suşların izolasyonu ve patojenite çalışmaları yapılmıştır (70, 112).

Bu özellikleri ile ilk rapor edilişinden bugüne kadar dünya tavuk yetiştiriciliğinin en önemli problemlerinden biri olan IB (78), Türkiye'deki tavuk yetiştiriciliğini de olumsuz yönde etkilemektedir (11). Hastalığın varlığı ilk olarak 1978 yılında Ankara bölgesindeki salgınlarda belirlenmiştir. Bundan sonra hastalığın ülke geneline yayılışı tavuk yetiştiriciliğinde özellikle 1980'li yıllarda gözlenen hızlı gelişme sürecinde ihtiyacı karşılamak ve kapasite artırımı için hem damızlık civciv, hen. de damızlık ve ticari sürüleri oluşturmak için kuluçkalık yumurta ithal edildiği döneme rastlamaktadır. Yurt dışından getirilen gerek damızlık civcivlerin gerekse damızlık ve ticari sürülerin oluşturulacağı kuluçkalık yumurtaların aşılı anaç sürülerden elde edilmiş ve maternal antikora sahip olmaları, bunlarla beraber canlı ve attenüe aşılardan da ithali düşüncesini gündeme getirmiştir. Bu dönemde kontrolsüz ve bilgisizce yurda sokulan özellikle canlı virus aşılardan hastalıkların varlığına bakılmaksızın yaygın olarak kullanılması, hastalıklardan korunma yerine infeksiyöz bronşitis (IB), avian encephalomyelitis (AE), egg drop sendrom (EDS'76), Newcastle (ND), Marek (MD) ve Gumboro (IBD) gibi önemli viral hastalıklar (42, 43) ile daha çok sporadik seyirli infeksiyöz laringotrakeitis (ILT), tavuk çiçeği ve adenovirus enfeksiyonlarının ülke geneline yayılmasına neden olmuştur. Türkiye'de menenjit şartlarının yetersizliğine bağlı olarak, belirtilen hastalıklar arasında solunum sistemi ile ilişkili olanlar çoğunlukla en sık rastlanan hastalıklar olmuştur (11).

Bu dönemde ülke geneline yayılmış önemli bir viral solunum yolları hastalığı olan infeksiyöz bronşitis (IB)'in ağır solunum semptomları ile akut seyrederek, enfeksiyona maruz kalan kanatlılarda yem tüketiminin azalmasına, canlı ağırlık kaybına ve yumurta veriminin düşmesi ile birlikte hayvanların sekonder enfeksiyonlara karşı da dirençlerinin azalmasına ve mortalitenin artmasına neden olduğu bildirilmektedir (11, 12, 47). IB enfeksiyonunun da içinde bulunduğu bazı tavuk hastalıklarının varlığı ve önemini ortaya koyan bir çalışmada; İzmir bölgesi kümeslerinde yumurta verim düşüklükleri, yumurta kalitesi bozuklukları ve kabuksuz yumurta problemleri görülen sadece ND aşılı sürülerde HI

titreleri; ND için % 100, IBV için % 73-95, EDS 76 için % 100, IBDV için % 7,5-17, CRD için % 84,5-100 ve Salmonellosis için % 68-71 olarak tespit edilmiştir (39). Massachusetts serotipinden Hollanda suşları (H52 ve H120)'nın aşı suşu olarak yaygın kullanım bulunduğu ülkemizde, IB nefritis veya IBV'nin nefropatojenik etkileri üzerine herhangi bir bildirimle rastlanmamıştır.

Dünyada et üretiminde sığır etinden sonra ikinci sırada yer alan, toplam et üretiminin %21'ini karşılayan tavuk yetiştiriciliği, düşük yatırım maliyetlerine karşın önemli bir istihdam alanı oluşturmaktadır (14). Türkiye hayvancılığı içinde gerek ülke ekonomisine katkı, gerekse halkımızın hayvansal protein ihtiyacının karşılanmasında yeri ve önemi tartışılmaz olan tavuk yetiştiriciliği son yıllarda önemli aşamalar kaydederek hızlı ve sürekli gelişen bir sektör hatta bir endüstri kolu haline gelmiştir (8). Tavuk yetiştiriciliğinde son yıllarda kaydedilen gelişmenin devamlılığı özellikle infeksiyöz ve beslenme ile ilgili hastalıklardan dolayı oluşacak ekonomik kayıpların en aza indirilmesine, verimlerin artırılması için çeşitli kontrol tedbirlerinin alınmasına, hastalık durumunda doğru ve çabuk teşhis ile uygun tedavilerin yapılmasına bağlıdır.

Ülkemiz şartlarında viral hastalıkların teşhisinde virus izolasyonu ve serotip tayininde kullanılacak bir kısım kitlerin temininde yurt dışına bağımlı olunması, herhangi bir viral hastalık durumunda virolojik teşhisi pahalı ve uzun süreli bir işlem haline getirmektedir. Özellikle embriyolu yumurta ve hücre kültüründe izolasyon çalışmalarında birden fazla pasajın zorunluluğu, virusun antijenik yapısında (103), patojenite ve immunitesinde (111) değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Hastalık virus izolasyonu ile tespit edilse bile tedavi ve korunmanın etkin olabilmesi yönünden serotip tayininin de yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (46). Yine IBV'nin farklı suşları ile reinfeksiyon sonucu tavukların serumlarında antikor spektrumlarının çok genişlediği, hatta bu hayvanların serumlarında kros-reaksiyon sonucu hiç karşılaşmadıkları IBV suşlarına karşı da antikor yanıtının elde edilebildiği vurgulanmıştır (16, 41, 42, 103). Bu ise hastalık etkeni virusun tavukların solunum sistemi dışında, böbrekler, ovidukt ve barsaklarda da lezyonlar oluşturan farklı serotiplerdeki çeşitli suşlarının varlığını ortaya konulan IB'ye ayrı bir önem kazandırmaktadır (19, 20, 33, 34, 36, 44, 52, 61, 65, 69, 76, 80, 83, 99, 110). Bu nedenle bugün dünyada IB suşların serolojik olarak karşılaştırılmasından çok, patojenitelerini karşılayacak tekniklerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar amaçlanmaktadır. Bu konuda en iyi yöntemin moleküler tekniklerin kullanımı olduğu, ancak nefropatojenik IB suşlarının sayı ve tiplerinin henüz tam olarak bilinmemesi nedeniyle bu tekniklerin de yetersiz kaldığı belirtilmektedir (27, 28). Ayrıca IBV aşılı tavuklarda bazen virus izolasyonunun gerçekleştirilemediği (77), histopatolojik lezyonların varlığının ise immunolojik düzeyi belirlemede geçerli bir yol olduğu bildirilmektedir (21, 28, 109, 111). Bu durum teşhiste histopatolojik yöntem ve bulguların önemini artırarak, hastalığın patogenezi ve histopatolojisini inceleyecek çalışmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bazı lezyonların organlardaki dağılımı ve gelişimini ortaya koyacak çalışmalarda elde edilebilecek kriterlerin kısmen seroepidemiyolojide de yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Bugün aralarında IB'nin de bulunduğu, benzer semptomlar ve lezyonlarla seyreden birçok respiratorik sistem hastalığının kesin teşhislerinin mikrobiyologlar tarafından yapıldığı, ancak sahada gelişen olaylarda klasifikasyon ve erken tanıda patoloğların öneminin arttığı vurgulanmaktadır (21). Yine IB'de ve birçok viral hastalıkta etkenin kesin teşhisinin mikrobiyolojik yöntemlerle en az 2-3 haftalık bir periyotta yapılabildiği, bunun ise materyalin temin edildiği dönemdeki hastalık durumundan çok, son hastalığın delili olarak

kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Kanatlıların benzer semptom ve lezyonlarla seyreden respiratorik sistem hastalıklarının hızlı teşhisinde histopatolojinin etkinliğinin % 82.3 olduğu bildirilmiştir (51).

Böbrek hastalıklarının kanatlılarda çoğu zaman direkt ölüm sebebi olabileceği bildirilmekte, sebepleri beslenme, intoksikasyonlar ve infeksiyöz hastalıklar olan nefropatilerde benzer lezyonlar olduğundan, böyle durumlarda nefritis-nefrozin histopatolojik olarak kesin teşhisinin gerekliliği vurgulanmıştır (67). Buna karşın kanatlı böbreği patolojisinde kullanılan terminolojinin de çok karışık olduğu vurgulanmış ve bunun en önemli örneklerinden biri olarak nefropatojenik IBV'nin sebep olduğu renal hastalık lezyonları için nefrosis-nefritis teriminin kullanılması gösterilmiştir. Bu durum böbrek lezyonlarının dejeneratif ve yangısel kategoride ayrımının zor olmasına bağlanmaktadır (91, 98, 110). Araştırmacılar (3) kanatlı böbrek hastalıklarında makroskopik ve mikroskopik lezyonların arasında düşük bir korelasyon bulunduğunu, nekrotik ve otolitik değişikliklerin ayrımının zor olduğunu ve böbrek lezyonlarının değerlendirilmesinde bilgi birikiminin önemini vurgulamışlardır. Nefropatojenik IBV suşlarının kullanıldığı ve böbrek lezyonlarının ayrıntılı olarak değerlendirildiği çalışmamızda, elde edilecek bulguların kanatlı böbrek histopatolojisi konusundaki bilgi birikimine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Bütün bunlar göz önünde bulundurularak, projemizde IBV'nün üç patojen suşu ile infekte edilen 2 haftalık civcivlerde başta böbrekler üzerine etkileri arasındaki farklılıkların histopatolojik olarak karakterizasyonu ve karşılaştırması ile infeksiyonun devamlılığı yönünden ele alınan respiratorik lezyonlar incelenmiştir. Virus suşları arasında, lezyonların histopatolojik karşılaştırılmasında, ayrımların daha belirgin olarak vurgulanabilmesi için bu çalışmada IBV'nun non-nefropatojenik M 41, yumuşak nefropatojenite gösteren Helte ve şiddetli nefropatojenik Avustralya T suşları seçilmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgularla, hastalığın kısa sürede teşhisine yardımcı olacak kriterlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yine bu çalışmada diğer türlerden önemli histomorfolojik farklılıkları olan kanatlı böbreğinde, bu farklılıkların böbrek hastalıklarının patogenezi üzerindeki etkilerinin vurgulanması amaçlanmıştır.

## 2. LİTERATÜR BİLGİSİ

### 2.1. Kanatlı Böbreği Hakkında Genel Bilgiler :

Kanatlıların üriner sistemi; vertebral sütunun birer tarafında her biri ekstra peritoneal *renal fossa*nın içinde, dorso-abdominal duvarda (98) simetrik olarak uzanan, koyu kahve renginde ve sıklıkla lob olarak yanlış adlandırılan, her biri farklı büyüklükte, cranial, medial ve caudal olmak üzere üç bitişik bölümden oluşan, düzensiz şekilli iki adet büyük böbrek ile kloakanın uredeum'una açılan iki ana üreter kolundan oluşmaktadır. Kanatlılarda vezika ürinarya bulunmamaktadır (62).

Dış bakıda bu ana bölümlerin, organın tüm yüzeyine girintili-çıkıntılı dut benzeri bir görünüm veren (kişisel), yan yana sıkışık dizimli ve *lob (lobuli renalis)* olarak adlandırılan çok sayıda alt birimden oluştuğu görülmektedir. Polihedral alanlar tarzında izlenen bu yapıda her bir çıkıntı ayrı bir lobuler alana karşılık gelmektedir (62, 74, 97).

Kanatlı böbreği farklı makroskobik görüntüsü yanında, sürüngen ve balıkta olduğu gibi kan dolaşımında *ikili venöz sistem*'in varlığıyla da diğer hayvan türlerine göre önemli farklılıklar göstermektedir (62, 97, 98). Kanatlı böbreğinde infarktüslerin oluşmasına imkan vermeyen bu sistemde (91), organa biri arteriyel (*renal arterle*) diğeri venöz (*renal portal venle*) olmak üzere iki kaynaktan kan sağlanmakta, efferent venöz drenaj ise diğeri bir vena (*renal venle*) ile gerçekleştirilmektedir. Aortadan gelen *arteriel kan*, organ içinde renal arterin *terminal kolları (ekstralobuler arterler)* ile bunların her lob içindeki çok sayıdaki alt kolları niteliğinde olan *intralobuler arterler* ile kanallanmaktadır. Lob içinde interlobuler (=perilobuler) venler ve intralobuler (=sentral) ven arasında orta hatta yerleşik intralobuler arterlerden, yine hat boyunca at nalı şeklinde dizili çok sayıdaki glomeruliden herbirine ayrı bir *afferent arteriol* ile kan sağlanmaktadır. Post glomeruler kan, *peritubuler kapillar sinus ağına* (PSN) katılmadan önce bir süre *efferent arteriollerle* periferde doğru yol almaktadır. İkili venöz sistemin ilk bölümü, *afferent venöz kan kaynağı* olarak (*arka bacaklar, pelvis ve abdominal visseradan gelen ven*) böbreklere giren *renal portal ven* ile bunun loblar arasında kortikal toplayıcı kanallarla (CD) birlikte seyreden kolları olan *interlobuler venlerden* oluşmaktadır. İkinci bölümü ise *efferent venöz drenajı* sağlayan ve lobların merkezinde bulunan *intralobuler (=sentral) venler* ile bunların birleşmesiyle şekillenen *renal venadan* oluşmaktadır (62, 91, 97).

Diğeri bir deyişle; bu sistemde lobular korteks içi genel kan akımı, periferden merkeze doğru olmaktadır. Renal portal ven'in kolları olan interlobuler venlerle lobun periferine gelen *afferent venöz kan* ile postglomeruler olarak periferde doğru seyreden efferent arterioldeki *süzülmüş arteriel kan* nefron segmentleri arasındaki peritubuler kapillar sinus ağında (PSN) birbirine karışmakta ve merkeze doğru akmaktadır. Kapillarlar lobular korteks içinde sinuzoidal yapıdayken, medulla içinde normal kapillar yapısındadır. Organın gerçek *venöz kam* ise efferent venöz drenajı sağlayan intralobuler (=sentral) venalarda toplanmakta ve renal vena aracılığı ile *vena cava caudalis*'e akıtılmaktadır (62, 97, 98).

Dolaşım sistemindeki bu farklılıklarla birlikte, her bir lobun genel mikroskobik yapısı, multilobuler memeli böbreğinin tek bir renal lobuna benzetilmektedir. Ortada intralobuler

(*sentral*) ven ve dörtbir yanını saran nefron segmentlerini içeren geniş bir *kortikal alan* (*korteks renalis*) ile lobun alt kısmında, birçok kortikal alanın akaçlandığı ortak medullar bölgeye geçişi sağlayan küçük bir *medullar koniden* (*medulla renalis*) oluşmaktadır (62, 97).

Her kesitte medullar bölgeyi görmenin mümkün olmadığı bu yapıda, medullar konilerden çıkıp ortak medullar alana giren çok sayıdaki toplayıcı kanal (CD), memeli böbreğinden farklı olarak; *hillus renalis* (*pelvis renalis*) benzeri bir genişleme oluşturmaksızın *üreter*'in tek *primer koluna* akaçlanır. Her bir *üreterin* 13 veya 17 primer koldan oluştuğu bildirilmektedir (62, 97).

Kanatlı böbreğinin diğer bir mikroskobik farklılığı da, kortikal ve medullar olmak üzere iki tip nefron yapısına sahip olmasıdır. *Reptil tipi* olarak da bilinen *kortikal nefronlar*; lobuler korteksin orta-üst bölümünde daha çok intralobuler (= *sentral*) venler hizasındaki alanlarda yerleşmiş, küçük bir renal korpuskule (*malpighi cisimciğine*) sahiptir. Medullar halkası bulunmayan bu nefron tipinde, proksimal ve distal konvolute tübüller arası geçiş, kortikal intermediyer segment olarak adlandırılan bir bölümle olmaktadır (62, 74, 97).

*Memeli tipi* olarak da adlandırılan *medullar* (*Juxtamedullar*) *nefronlar* ise, lobuler korteksin alt kısımlarında ve medullar koni çevresindeki alanda yerleşmiştir. Büyük bir renal korpuskule sahip bu nefronlarda, juxtaglomerular aparat ve makula densa ile uzun bir medullar halka bulunmaktadır (62, 97, 98).

*Intermediyer* (*ara*) *nefron* olarak adlandırılan, iki ana nefron tipi arasındaki geçiş bölgesinde nadir olarak rastlanan ve kısa bir medullar halkaya sahip üçüncü bir nefron tipi de bulunmaktadır (62, 74, 97).

Farklı nefron tiplerine sahip kanatlı böbreğinde nefron segmentleri, lobuler kortekste interlobuler ven ve intralobuler ven arasında kısmen orta hatta bulunan glomeruli sıralarıyla ikiye bölünmüş, radial alanda yerleşmişlerdir. Bu alanda intralobuler (*sentral* = efferent) ven çevresindeki iç bölümde genelde *distal tubuller* (DCT), glomerulilerden itibaren lobun periferindeki interlobuler (*afferent portal*) vene kadar olan dış bölümde *proksimal tubuller* (PCT) ve *kollektif* (*toplayıcı*) *tubuller* (CT) yerleşmişlerdir (62, 74). Musin salgılayabilmeleri ve çok sayıda nefronun toplayıcı tubulu (CT) ile bağlantıyı sağlayan dallanmış yapılarıyla karakterize *perilobuler kollektif* (*toplayıcı*) *kanallar* (CD) lobuler korteksin periferinde interlobuler vene paralel uzanmaktadır (3, 62, 97).

Bağdokusu karakterinde bir kapsülle çevrili medullar koninin yapısında ise korteksten gelen çok sayıdaki toplayıcı kanallar (CD) ile medullar nefronların inen-çıkan halkaları ve kapillar yapıdaki damarlar bulunmaktadır (3, 62, 97).

Kanatlı böbreğinin histolojisinde belirlenen diğer önemli farklılıklardan biri de glomerulilerin, histopatolojik incelemelerde yanlış değerlendirilebilecek kadar çok mezengiyal hücreye sahip olmasıdır (3, 62, 91, 97, 98). Bunun yanında mezengiyal hücreler konusunda genel olarak glomerulusun merkezinde yerleşik olmaları ve makula densa'ya bağlantıları ile Jukstaglomerular aparat yapısına katılan iki veya daha fazla nukleoluslu, büyük düzensiz çekirdekli ve koyu bazofilik görüntüde hücreler topluluğu oldukları (62) dışında fonksiyonları hakkında geniş bilgi bulunmamaktadır.



Memeli histolojisinde ise mezengiyal hücrelerin fagositik *olmayan (düz kas hücresi benzeri kontraksiyon yapabilenler)* ve fagositik olanlar (*makrofajlar*) olmak üzere 2 tip olduğu belirtilmektedir (45). Mezengiyal hücrelerin ve mezengiyal matrisin, glomerulus kapillerleri arasında bulunduğu, glomerular yapıyı destekledikleri bildirilmektedir. Mezengiyal hücrelerin, glomerulusun bazal laminası ile sıkı ilişkide olduğu ve perisitlere benzer yerleşimde olduğu belirtilmektedir (92). Glomerulus bazal membranının yapısında ise başta *fibronektin* olmak üzere çok sayıda glikoprotein bulunduğu (45), fibronektin'in de en önemli makrofaj aktivatörlerinden biri olduğu bildirilmekte, glomerular mezengiyal hücreler direkt olarak mononükleer fagositik sistem hücreleri arasında gösterilmektedir (73). Bu hücrelerin yalın artışı mezengioproliferatif glomerulonefritis olarak değerlendirilmektedir (6, 73).

Genç kanatlıların böbreği lobuler korteksin üst yüzey kısımlarında ve özellikle interlobuler alanlarda daha yoğun olarak izlenebilen bazofilik embriyoner dokuya sahiptir. Yeni tubuler ve glomerular elementlerin farklılaşabildiği bu dokunun, yaş ilerledikçe olgunlaşarak, diğer nefron bölümlerinden farklılığının ayırd edilemediği bildirilmektedir (91, 98). Kanatlılarda 12. haftaya kadar izlenebilen embriyoner dokunun varlığı (56) nedeniyle, gençlerdeki nefrosis lezyonlarının zamanla bu doku ile telafisi sonucu; gençlerin yaşlılara göre nefrosis'e daha dirençli olması gibi bir sonucu ortaya çıkardığı bildirilmektedir (54).

Normal yapısı yassı epitel ile döşeli Bowman kapsülü parietal yaprağında izlenebilen küboidal metaplazi'nin 2-5 haftalık erkek civcivlerde glomerulilerin %10'unda görülmesinin normal olarak kabul edildiği bildirilmektedir (91, 98). Bu durumun, aynı dönemde androjen hormonunun en yüksek seviyede olması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (98).

Ayrıca birçok böbrek kesitinde kortikal tubuller ile medullar tubuller ve kanal epitellerin bazal membrandan ayrılmış olarak görülmesinin normal yapı olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (3).

Kanatlılarda proteinin metabolizması son ürünü olan ürik asitin (58, 85, 98, 102), purin halkası üzerinden başta karaciğer ve ekstra-hepatik olarak böbreklerde sentezlendiği bildirilmiştir (15, 79). Memelilerde üre sentezi ile oluşan sulu idrara oranla, kanatlı ve reptillerde ürik asitin urat formunda bulunduğu semi-solid idrar atılımının (*ürin+feçes*) (74), kara hayatı ve susuzluğa dayanıklılık yönünden bir avantaj sağlamadığı, ancak yumurta içindeki embriyonal hayatın devamı yönünden önemli olduğu bildirilmiştir (102). Allantois'de toplanan embriyonal idrarda kristal formda bulunan uratın, var olan suyun ve Na iyonlarının geri emilimine uygun bir ortam oluşturduğu (102), yumurta içi ozmotik basıncı etkilemediği bildirilmiştir (85).

Kanatlılarda ve bazı reptillerde *ürikaz enziminin* eksikliğinin de nitrojen metabolizması son ürünü olarak ürik asit yapımına neden olabileceği belirtilmektedir. Üreer nitrojenin %80'ini oluşturan ürik asitin (98), fizyolojik pH'da (*pH 7,4*) % 98,9'u monobazik tuzlar oluşturarak, çözünürlükleri farklı olmak üzere sırasıyla amonyum, sodyum ve potasyum urat formlarında idrarla atıldığı belirtilmiştir (102). Plazma sodyum ve potasyum iyonlarının fazlalığı ile vücut ısısının düşüklüğünün ürik asitin çözünürlüğünü azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca üriner asidifikasyonun da çözünürlüğü azalttığı ve presipitasyona neden olabileceği belirtilmiştir. Ürik asitin, plazma konsantrasyonu 31-66 mg/100 ml'de tubuler sekresyonunun sabit olduğu bildirilmiştir. 100 mg/100 ml'nin üzerindeki konsantrasyonda

sekresyon oranının düştüğü ve bunun tubuller için toksik etki oluşturabileceği vurgulanmıştır (102).

Ürik asit atılımının ise kanatlıları iki farklı formda izlenen gut (*ürikozis*) oluşumuna predispoze hale getirdiği vurgulanmaktadır (67, 98). Farklı patogeneze karşın, her iki gut formunda da renal yetersizliğe ve hiperürisemiye bağlı olarak kan ürik asit miktarında artış görüldüğü ve ürik asitin çoğunlukla monosodyum urat şeklinde biriktiği bildirilmektedir (91). Bunlardan *visseral gutta*, urat birikiminin başta organların seröz yüzeylerinde olmak üzere bazen eklemlerde de görülebileceği bildirilmektedir. Bu sendromda kısa sürede gelişen ölüm nedeniyle, urat birikintilerine karşı yangısel reaksiyon ya da tofus oluşmadığı belirtilmektedir. *Artikular gutta* ise urat birikiminin özellikle ayaklarda sadece eklemler çevresinde lokalize olduğu ve tofi oluşumu ile karakterize lezyonları yaptığı bildirilmektedir (58, 67, 91, 98). Bu nedenlerle etiyojisi ve patogenezisindeki bazı farklılıklarla birlikte visseral gut, insanlardaki *ürisemiye* benzetilmekte, artikular gut ise memelilerden sadece insan ve maymunlarda eklemlerde urat birikimi ile karakterize *spesifik artrit* oluşturan metabolik hastalıkla özdeşleştirilmektedir (67, 98). Diğer yandan özellikle tavuklarda su azlığı ya da yokluğunun akut renal yetersizliğe neden olabileceği, bunun klinik olarak ürolitiazis (67) veya visseral gut şeklinde izlenebileceği bildirilmiştir (68). Kanatlılarda su emiliminin önemli bir kısmının da kalın bağırsaklar ve kloaka duvarından gerçekleştiği belirtilmiştir (74).

## 2.2. İnfeksiyöz Bronşitis Hakkında Genel Bilgiler :

İlk rapor edilışinden bugüne kadar tavuk yetiştiriciliğinin en önemli problemlerinden biri olarak görülen infeksiyöz bronşitis (IB) (112), tavukların akut seyirli, çok bulaşıcı, trakeal hırıltı, aksırık-tıksırık ile karakterize viral bir solunum sistemi hastalığı olarak tanımlanmaktadır (63, 70). Gerçekte respiratorik sistem hastalığı olarak tanımlanan IB'de mortaliteye bağlı ekonomik kayıpların en önemli nedenlerinden biri olarak virüsün renal afiniteye sahip suşları sorumlu tutulmaktadır (67, 70, 98). *İnfeksiyöz bronşitis nefritis* olarak adlandırılan hastalığın bu formunda solunum yolları enfeksiyonu ile nefritis (=üremi) tablosunun birlikte seyrettiği bildirilmektedir (2, 24, 36, 37, 61, 67, 69, 82, 83, 98, 99, 108, 110, 112).

IB'nin kanatlı nefritisi ile ilişkisi ve IBV'nun nefropatolojik suşları ile oluşan infeksiyonda böbreklerde oluşan lezyonların patolojisi konusunda önemli çalışmalar yapılmıştır (98, 112). Nefropatojenik etkilerin ortaya konmasından beri yapılan araştırmalarda çeşitli coğrafyalarda, özellikle renal affiniteye sahip olduğu bildirilen ve nefropatojenik IBV (*NIBV*) olarak da adlandırılan çok sayıda etken izole edilmiştir (112). Bunlardan ilk ikisi 1957 ve 1960 yıllarında ABD'da Wisconsin ve Delmarva Peninsula'da kataral enteritisin dahil olduğu genel hastalık semptomları ve böbrek lezyonlarının görüldüğü (36) IB aşılı broyler sürülerinden izole edilen Holte ve Gray suşlarıdır (110). Aynı dönemlerde diğer bir yayında (37) Avustralya'nın çeşitli bölgelerinde, hafif solunum semptomları ve nefrozis (*üremi*) ile seyreden hastalıkta, daha sonraları Avustralya T (N1/62) (37, 71) suşu olarak da adlandırılan etken tespit edilmiştir. Sonraki yıllarda Appin (N9/74) (71, 99), MW 34 (32), Mass.H13 (19), 85-209 (*Florida 88*) (17), Alman (112), İtalya I 1731 (113), Japon GN-2 ve GN-10 (61), Belçika B 1648 (80, 82) gibi birçok NIBV suşu ile serolojik olarak bağlantılı çok sayıda subtipler identifiye edilmiştir (13, 27, 30, 35, 50, 69).

1966-1988 yılları arasında İtalya'da başta 42-23/ 74 serotipi olmak üzere 44 nefropatojenik isolatın daha tespit edildiği belirtilmiştir (113).

Bu nefropatojenik IBV suşları yanında bazı faktörlerin etkisi ile Mass. serotipinden H52 ve H120 aşı suşları (5, 76), Mass.VF70-333 (88), Clark 333 (30) ile enterotropik G suşunun (7) da böbrek lezyonlarına neden olabileceği bildirilmektedir. Bunlardan H52 ve H120 aşı suşları *sporadik nefritis* yapan respiratorik suşlar olarak sınıflandırılmıştır (76). Bu suşların renal ve respiratuvar dokular için farklı patojenik etkilere sahip oldukları, patojenitenin sırasıyla virusun inokülasyon yolu, hayvanın yaşı ve virusun embriyo pasaj sayısına bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (70).

Bu çalışmalarla birlikte böbreğin patolojisinde kullanılan terminolojide karışıklıklar ortaya çıkmıştır. IBV'nun sebep olduğu renal hastalık için *nefrosis=nefritis* teriminin kullanılışı gibi, kanatlı böbrek lezyonlarının dejeneratif ve yangısel kategorilerde ayrımının zorluğundan kaynaklanan bu terminolojik karışıklık (67), 1962'de Winterfield ve Hitchner (110)'in IBV'nun nefropatolojik suşlarıyla infekte kanatlıların böbreklerinde oluşan lezyonların incelendiği araştırmadan itibaren başlamıştır (91, 98). Winterfield ve Hitchner (110) inflamatuvar ve renal değişikliklerin aynı anda var olduğunu belirtmek için *nefrosis-nefritis* terimini kullanmışlardır. Daha sonraki çalışmalarda bu terminolojik kargaşanın sürdüğü görülmektedir. 1963'de Clumming *infeksiyöz avian nefrosis*, Newton ve Simmons (83) *avian nefritis*, 1967'de Minarik ve ark. *infeksiyöz nefritis*, 1969'da Julian ve Willis *nefrosis-nefritis*, yine 1969'da Clumming *avian infeksiyöz bronşitis nefrosis* veya *infeksiyöz bronşitis nefrosis*, 1971'de Hirai ve Shimakura (61) ise sadece *nefrosis* terimlerini kullanmışlardır (98).

1971'de Hitchner görüşünü değiştirerek, IB adının telaffuz edilmediği tüm isimlendirmeleri reddetmiş, ve *infeksiyöz bronşitis* olarak isimlendirilmesini önermiştir. Ancak IBV'nun nefropatojenik suşları ile infeksiyonda başlıca lezyonun *interstisyel nefritis* olduğu bildirilmiştir (37, 83, 111). *Üremi* veya *Cummings hastalığı* adlandırması ise daha çok Avustralya'lı araştırmacılar tarafından kullanılmıştır. Bu terimler içerisinde *infeksiyöz bronşitis nefritis* ya da *IB nefritis*'in hastalığı tanımlamada en uygunu olduğu görüşünde birleşmiştir (98).

Hastalık etkeni virusun tavukların solunum sistemi dışında, ovidukt, böbrekler ve bağırsaklarından izole edilmiş çok sayıda serotipi ile farklı ülkelerde saptanan çok çeşitli suşlara sahip olduğu günümüze kadar yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (7, 19, 20, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 44, 50, 52, 61, 65, 67, 69, 70, 82, 83, 110).

Kanatlı IBV'nin serotip ve varyant suş gruplandırılması yapılmaksızın, 1940 yılından günümüze kadar yapılan çalışmalarda; ilki 1941 yılında Massachusetts serotipinden M 41 suşu olmak üzere toplam 41 adet IBV'u izole edildiği bildirilmiştir (113).

Serotipleri arasındaki farklılığın *virus nötralizasyon* tekniği ile ortaya konulabildiği günümüzde, laboratuvarlar arasında teknik farklılıkları nedeniyle serotipler konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır (78). Ortak antijen gruplarının ise Agar-jel presipitasyon (AGP) ve immunofluoresan teknikleri ile tanımlanabildiği belirtilmiştir (49, 67).

ABD'de trakeal organ kültürü ile virus nötralizasyon tekniklerinin karşılıklı kullanıldığında farklı en az 16 IBV serotipi tayin edilmiştir. Bunların Massachusetts,

Connecticut, JMK, MD-27, MD-31, Iowa 97, Iowa 609, Holte, Clark-333, SE-17, Florida, Arkansas-99, Arkansas 155, Maine 209, 212 ve 246 oldukları bildirilmektedir. Klonlanmış virüsler plaka redüksiyon testleri ile incelendiğinde 7 serotip belirlenmiştir. Bunların da Massachusetts, Connecticut (*Florida, Clark-333 ve Arkansas-99 serotipleri*), Georgia (*SE-17*), Delaware (*JMK, Holte ve Gray subtipleri*), Iowa 97, Iowa 609 ve New Hampshire serotipleri olduğu bildirilmiştir (78). Dünyada en yaygın görülen Massachusetts ve Connecticut serotiplerinin bağışıklık yönünden birbirine oldukça yakın olduğu ve her ikisinin de solunum yollarına eğilim gösterdiği bildirilmektedir (67).

Son 10 yılda dünyanın çeşitli yerlerinde serolojik olarak farklı çok sayıda yeni suş izole edilmiştir (27, 52, 78, 67). Bunun yanında son yıllarda respiratorik sistem ve böbrek lezyonları ile üretim problemleri olan yumurtacı sürülerden IBV'nin intestinal izoleleri elde edilerek sınıflandırılmış, bunlardan D, E, F, H ve M suşunun Mass. serotipine dahil oldukları bildirilmiş, G suşunun ise serotip statüsü belirlenememiştir (44). Yine bu varyantlar bağırsaklardan, respiratorik sistem ve böbreklerden izole edilebilmiş, patojeniteleri üzerinde ise çalışmalar sürdürülmektedir (7, 65).

İnfeziyöz bronşitis virüsü (IBV)'nin *Coronaviridae* familyasından tek sarmal RNA virus olduğu ve dahil olduğu genusun hindi coronavirusları ile memelilerin en az dokuz türünü kapsadığı belirtilmektedir (63, 70). Morfolojik olarak virus pleomorfik olup, genellikle yuvarlaktır ve çapı 90-200 nm kadardır (31, 70). Zarf ve sopa benzeri 20 nm uzunluğunda yüzey çıkıntılara sahiptir (32, 44). Daha küçük (7 nm) uzantılar da görülebilir. 37 °C'de inkubasyon uzantılarının kaybolmasına yol açar (70).

Termostabilite incelemelerinde IBV'nun birçok suşunun, 56°C'de 15 dakika (30, 44) ve 45°C'de 90 dakika sonra inaktive olduğu (63), virusun dış ortamda uzun süre canlılığını devam ettiremediği, infekte allantoik sıvılarda ise -30°C ve -20°C'de yıllarca, %50 gliserin içinde +4°C'de 2-3 ay kadar canlılığını koruduğu bildirilmiştir. Magnezyum sülfatın IBV'nda stabilizasyonu sağladığı saptanmıştır. İnfektif allantoik sıvılar liyofilize edilip, vakum altında ve buzdolabında en az 30 yıl, % 10 glikozda liyofilize edilen ve dondurulmuş materyalde virus stabildir. Ancak liyofilize IBV 37°C'de 6 ay saklandığında tamamen inaktive olduğu bildirilmektedir (63, 70)

Düşük (*ph 3*) ve yüksek (*ph 11*) ph değerlerinde; virusda titrasyon kayıplarından inaktivasyona kadar değişiklikler olduğu, virusun ph 6.0-6.5 da ph 7.0-8.0 den daha stabil olduğu bildirilmektedir (32, 44, 61). IBV'nin etere duyarlılığının etkenin yüzeyindeki lipidlerden kaynaklandığı vurgulanmış, fakat bazı virüslerin % 20 eterde ve 4 °C'de 18 saat canlı kalabildikleri, yine aynı derece ve sürede %0.1 sodyum deoksişalatda ve % 5 kloroformda oda sıcaklığında, 10 dakikada tahrip edilebildiği belirtilmiştir (32, 44, 70). IBV'nin genel dezenfektanlara karşı duyarlı olduğu da bildirilmektedir (9, 63).

Virus'un bazı serotiplerinin hemaglutinasyon (*tavuk eritrositlerini hemaglutine etme*) özelliği olmadığı, IBV'u içeren allantoik sıvının 37°C'de 3 saat, % 1 Tripsin ile muamele edildiğinde spesifik bir reaksiyon oluşmamakla birlikte eritrositleri aglutine etme yeteneği kazandığı bildirilmiştir (32, 49). Ancak aynı materyal (*IBV'u içeren allantoik sıvı*) fosfolipaz tip C ile muamele edildiğinde spesifik HA özelliği kazandığı bildirilmektedir. Bazı serotiplerin ise bu işleme ramen hemaglutinasyon vermediği belirtilmektedir (16). D 274 serotipinin ise tavuk eritrositlerini kendiliğinden hemaglutine ettiği, böyle suşların HA (-)

olarak adlandırıldığı ve HA (-)'den daha fazla immun sistemi uyatarak, daha iyi bağışıklık oluşturabildiği belirtilmektedir (46, 47).

IBV'nin embriyolu yumurtada (40), tracheal organ kültüründe, kanatlı ve tavuk embriyo orjinli değişik hücre kültürlerinde kolaylıkla üretilebildiği bildirilmektedir (49). Ancak rutin işlemlerde daha çok embriyolu tavuk yumurtası kullanılmaktadır. Virus'un veya enfekte hayvanların doku suspansiyonu halindeki materyalin, 9-12 günlük embriyolu tavuk yumurtalarının koriyo-allantoik sıvılarına inokulasyonundan 7-8 gün sonra embriyoların öldüğü veya cüce kaldıkları (=dwarfizm), virus'lu materyalin koriyo-allantoik boşluğa inokule edilmesinde ise embriyolarda sadece cücelik gözlemlendiği bildirilmiştir. Yeni izolatların, ilk pasajlarda etkisiz olduğu ancak birkaç pasajdan sonra bu etkiyi gösterdiği vurgulanmıştır (9, 30). Embriyo mortalitesi ve cüceliğin, pasajlamaların artışıyla doğru orantılı olduğu (70), tavuklarda ise patojenitenin pasajlamalarla azaldığı bildirilmektedir (61, 70, 94). Bunun yanında enterotropik IBV G suşu ile yapılan bir çalışmada (7), yüksek embriyo pasajlarının virusun non-respiratorik organlara patojenitesini de azalttığı bildirilmektedir (111).

Trakeal organ kültürleri, Newcastle (=yalancı veba) ile bulaşık olma olasılığının fazlalığı nedeniyle virusun ilk izolasyonu için tavsiye edilmemektedir. Her iki etken de (IBV ve NDV) tracheal organ kültürlerinin silli epitelinde birbirinden ayırd edilemeyen etkilere yol açmaktadır. Bu yüzden izolatın önce ND yönünden HA ve HI veya immunoflourosans tekniği ile kesin olarak incelenmesi gerektiği bildirilmektedir (9).

Hastalığa duyarlılıkta yetiştirme şekli ve suşlara göre farklılıklar izlenmekle birlikte, tavukların IBV ile doğal olarak enfekte olma sonucu hastalık oluşturan tek kanatlı türü olduğu belirtilmektedir. Diğer kanatlıların hastalığa karşı dayanıklı olmalarına rağmen, sülünlerin deneysel infeksiyonlara duyarlı olduğu bildirilmekte (9, 70), çoğunlukla yakındaki tavuk küüçüğe üniteleri infeksiyon kaynağı olarak gösterilmektedir (70). Hindiler, IBV'nun experimental aerosol inokulasyonuna cevap vermemekle birlikte, intravenöz inokulasyondan 48 saat sonra farklı periodlarda viremi oluşturabilmektedir (9, 63, 70). Halka boyunlu sülünler ve sığırcıklar, IBV ile intratracheal inokulasyona dayanıklıdırlar. Aynı şekilde enfekte edilmiş güvercinlerde ise bronşiyal hırıltı izlenmekle beraber hiçbir virus izolasyonu gerçekleştirilememiştir (70).

İnsanlardan izole edilen bronşit yapıcı viruslar ile kanatlı IBV'nun morfolojik olarak benzer, antijenik olarak farklı yapıda olduğu bildirilmiştir (70). Cıvcıvlerle direkt temas halindeki insanlardan alınan serumların IBV'ye karşı düşük nötralize antikor titrelerine sahip oldukları izlendiğinden, halk sağlığı açısından önemli bir etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir (70, 72)

IBV, sürüdeki tavuklar arasında hızla yayılma özelliği gösterdiğinden enfekte tavuklar ile birarada bırakılan hassas kanatlıların tümünde genellikle 48 saat içerisinde bulgular izlenmektedir. Bununla birlikte virus miktarı ve alınıp yoluna bağlı olarak IBV'nin inkubasyon periodu genel olarak 18-36 saat kadardır. Deneysel olarak infektif yumurta sıvısının aerosol uygulandığı tavuklarda 24 saat içinde trakeal hırıltı oluştuğu halde, doğal infeksiyonlarda bu belirtilerin 36 saat veya daha uzun sürede geliştiği bildirilmektedir (9, 63, 70).

Virusun aerosol uygulanışından 24 saat ile 7. günler arasında trakea, akciğerler, böbrekler ve bursa fabrisi'den izole edilebildiği tespit edilmiştir (63, 64, 65, 70) Virus izolasyonlarının frekansı zamanla gerilemekle birlikte, IBV suşları arasında farklılıkların görüldüğü bir çalışmada Avustralya T suşu P.I. 17. günde trakeada, P.I. 23. günden sonra diğer organlarda ve P.I. 144 gün sonra dışkıdan elde edilmiştir. Bazı ticari aşı suşları ise, P.I. 14 haftada sekal tonsillerden ve 20. haftada feçesten izole edildiği bildirilmektedir (5). Diğer bir çalışmada (82), P.I. 16.günde trakeadan izole edilebilirken, P.I. 6.günde akciğerlerden, P.I. 11.günde ise hava keselerinden NIBV izole edilebildiği bildirilmiştir. Bunun yanında böbreklerden P.I.19.günde, kloakadan ise çalışmanın bitimi olan P.I. 34.güne kadar virusun izole edildiği belirtilmiştir (82).

IBV enfeksiyonunun persistensi açıklanamamakla birlikte, personel ve ekipman kontaminasyonuna bağlı, sürüden sürüye naklin risk potansiyeli oluşturduğu ispat edilmiştir (35, 40, 70). Bir kümeste bulunan enfeksiyonun çok uzaklardaki diğer kümeslere bulaşmasının frekansı veya şekli henüz tam olarak açıklanamasa da vektörlerin etkili olmadığı bildirilmiştir (9, 63, 70).

Bütün yaşlardaki tavukların hastalığa duyarlı olduğu IB'de, genel olarak morbiditenin %100 olduğu belirtilmiştir (70). Hastalığın tüm formlarında seyri ve şiddeti ile mortalitenin virus suşu ve virulensine, organizmaya giriş yerine, yaşa, ırka, immunité derecesi ile soğuk ve sekonder enfeksiyonlar gibi stres etkenlerine bağlı olarak değiştiği günümüze kadar yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (24, 26, 35, 37, 38, 48, 50, 53, 57, 76, 81). Bu faktörler arasında virus suşunun ve yaş farklılığının öncelikli olduğu bildirilmiştir. Bu etkenlere bağlı olarak hastalıkta mortalitenin % 14-82 arasında değiştiği vurgulanmıştır (70).

Farklı ırklarla yapılan bir çalışmada (24) 1 günlük beyaz legorn (*WL*) ve Rhod Island Red (*RI-red*) civcivlerin ayrı ayrı grupları M 41 ve Avustralya T suşu ile infekte edilmiş, M 41 ile infekte edilen beyaz legornların hastalığa daha duyarlı olduklarını tespit etmişlerdir. Avustralya T suşunun ise her iki ırkta da aynı şiddette hastalık oluşturduğu belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada (37) ise WL'lerin Australorp ve melezlere oranla hastalığa daha duyarlı oldukları tespit edilmiştir.

IB'nin sekonder enfeksiyonlarla (*E coli*, *Mycoplasma gallicepticum* ve *Mycoplasma synoviae*, *New Castle*, *ILT* ve *H. paragallinarum* gibi) komplike olmasının sık karşılaşılan bir durum olduğu bildirilmektedir (67). Farklı IBV suşlarının intranasal inokulasyonu ile *E coli* (18, 29, 101) ve *Mycoplasma* enfeksiyonlarından (21) biri ya da her ikisi ile (48) komplike olduklarında, her iki enfeksiyonun kendi başlarına letal olmadıkları halde genç civcivlerde mortalite oluşturdukları ve enfeksiyonun şiddetli respiratorik semptomlarla seyrettiği bildirilmektedir (9, 67, 70). Sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla komplikasyonunda ise hava keseleri yangısının (*air sacculitis*) (48, 50) yanında şiddetli *perikarditis* ve *peritonitis* ile % 50 'ye varan mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (18, 29, 35, 101). Diğer bir çalışmada (28), IBV suşları karışımı ve *E coli* suşları karışımı 10 günlük *RI-red* civcivlere ayrı ayrı ve birlikte inokule edilmiş, yalnız IBV suşları karışımı inokule edilenlerde % 25 mortalite görülürken, IBV ve *E coli* suşları karışımı birlikte inokule edilenlerde mortalitenin % 96'ya kadar yükseldiği belirtilmiştir.

IBV'nin bazen ND, *ILT* tavuk çiçeği gibi viral hastalıklarla birlikte seyredebileceği, bu etkenlerin hastalığı şiddetlendireceği (35) ve hava keselerinin yangısının da görülme oranını ve şiddetini arttıracığı bildirilmiştir (53). Son yıllarda IB'nin özellikle broyterlerde

hindi rinotrakeitisi (TRT) ile birlikte seyredildiği ve hastalığın daha da şiddetlendiği bildirilmiştir (93).

Virusun inokulasyon şekli ve miks enfeksiyonunun incelendiği bir çalışmada (101) sadece intranasal IBV veya IBV+E coli karışımı inokule edilen RI-red tavuklarda diğer SPF tavuklara göre daha yüksek mortalite tespit edilmiştir. Bu ırkı kahverengi legorn (*BrL*) ile beyaz legornlar ve hatlarının takip ettiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada ticari hibritlerde mortalite sadece miks enfeksiyonlarda tespit edilmiştir. M 41 suşunun 15 günlük WL hatlarına intranasal inokule edildiği patojenite çalışmasında (81) hastalığa 15 I hattının C hattından daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.

Bağışıklığı bastıran (*immunosuppressive*) etkilerin, IBDV enfeksiyonu (57, 69) ve bursektominin (23) tüm hastalıklarda olduğu gibi IB'ye karşı direnci düşürdüğü, mortalitenin artmasına ve air sacculitis ile böbrek lezyonlarının daha şiddetli oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir (53, 57, 69). Bursektomize edilmiş ve edilmemiş civcivlerin düşük dozda Avustralya T suşu ile infekte edildiği çalışmada (23), hastalığın klinik bulguları ile makroskobik ve mikroskobik böbrek lezyonlarının bursektomize edilenlerde çok daha şiddetli olduğu tespit edilmiştir.

IB'nin IBD, ND, reovirus, adenovirus ve Mycoplasma enfeksiyonlarından biri veya birkaçı ile oluşturacağı immun kompleks hastalıklarda (ICD), glomerulonefritisin de tabloya katılmasının olağan sayıldığı bildirilmiştir (77).

IBV izolelerinin orjin dokusu önemli olmaksızın tavukların respiratorik sistemini infekte ederek karakteristik solunum semptom ve lezyonlarını oluşturduğu bildirilmiştir (70). Genellikle respiratorik veya reproduktif sistemin hastalıklarını akla getiren bir seyir izleyen enfeksiyöz bronşitisin asemptomatik de seyredildiği günümüze kadar yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (C7, Winterfield, R.W. kişisel görüşme ).

Genel olarak IBV'nun renal ve respiratuvar affiniteye sahip suşlarının oluşturduğu lezyonların şiddetleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmaksızın, farklı renal ve respiratuvar lezyonların oluşumuna neden oldukları bildirilmektedir (38). Hatta özellikle böbreklerde oluşan makroskobik ve mikroskobik lezyonlar arasında da ancak zayıf bir korelasyonun bulunduğu, benzer makroskobik görüntüye sahip organların mikroskopilerinde önemli farklılıklar gözlemlendiği bildirilmektedir (76, 91).

Respiratorik sistem hastalığı şeklindeki seyrinde aksırık, tıksırık ve trakeal hırıltı ile karakterize solunum güçlüğü başta civcivler olmak üzere her yaştaki kanatlıların en belirgin respiratorik sistem semptomlarını oluşturmaktadır. Bazı civcivlerde bu respiratorik semptomların ilave olarak burun akıntısı, gözlerde sulanma ve sinüslerde şişmeye bağlı olarak baş büyümesinin görülebildiği, mortalitenin enfeksiyonun respiratorik veya renal yayılımına bağlı olarak izlendiği belirtilmektedir. Şiddetli respiratorik semptomlar ve diyarenin etkisi ile tüyleri kabarmış deprese haldeki civcivlerin ısı kaynağı altında toplandıkları, yem tüketimindeki azalmaya bağlı olarak gelişmenin de durduğu belirtilmiştir. 6 haftalıktan küçüklerde mortalitenin % 25 veya çeşitli etkilere bağlı olarak daha da yükselebileceği bildirilmiştir (63, 70).

Nazal akıntının görülmediği 6 haftalığın üstündeki piliçlerde ve yetişkin kanatlılarda klinik bulguların, daha hafif olmak üzere civcivlerdeki ile benzer olduğu, ancak respiratorik

semptomların gece hayvanların sakin oldukları dönemde kümesin dinlenmesi dışında dikkat çekmeyecek düzeyde olduğu belirtilmektedir (63, 70).

Kuluçkadaki sürülerde ise yumurta kabuğu kalitesindeki bozukluklardan (10) yumurta veriminde % 10-50'ye varan düşüslere neden olduğu bildirilmektedir (9, 50, , 69, 70). Çoğu zaman sürüde gizli enfeksiyon tarzında seyrettiği bu formunda salpingitis sonucu oluşan verim düşüklükleri yanında, yumurta iç kalitesinde de bozulma olduğu (33, 34), damızlık sürülerde kuluçkalık yumurta sayısında ve çıkım oranında önemli düşüsler görüldüğü bildirilmiştir (67). Yumurta üretiminde düşüş şeklindeki klinik bulgular ve respiratorik semptomların bazen birlikte de görüldüğü bildirilmektedir (70). Reprodüktif sistemin hastalığının daha az rastlanan diğer formunda ise genç yaşlarında hastalıktan etkilenmiş sürülerdeki gelişim bozukluklarına (9, 67 Winterfield, R.W. kişisel görüşme) paralel olarak, bölgesel veya yaygın gelişim hataları olan oviduktun kistik yapıda oluşu ya da hiç oluşmaması (33, 34, 51, 63, 70, 78) sonucu ergin dönemde normal ovulasyonla oluşan ova'nın ovidukta atılamayıp karın boşluğuna bırakıldığı belirtilmektedir. Bu hayvanların yumurtlama pozisyonuna girdiği halde yumurtlayamayan ve *False layers (yalancı yumurtacı)* da denen sürüleri oluşturdukları bildirilmektedir (67). Ayrıca IB'de yumurta kabuğu kalitesindeki bozukluğun, hayvanın Ca-P metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklandığı belirtilmiştir (10).

Sahada hastalığın yayılmasında IBV'nin böbreklere affinitesi olan suşlarının sorumlu olduğu olaylarda hasta kanatlılarda, solunum yolları enfeksiyonu ile birlikte genellikle nefritis ve *üremi* tablosunun gözleendiği bildirilmiştir (9, 50). Nefropatojenik IBV suşlarının neden olduğu interstisyel nefritis kanatlı böbreğinin en önemli ve genel yangısı olarak kabul edilmektedir. Etkilenmiş kanatlıların ürat birikimi ile genişlemiş böbreklere sahip olduğu, ancak visseral gutun görülmediği belirtilmektedir (91, 98). Bunun yanında interstisyel nefritis ile birlikte seyreden nefrozisin, kanatlı böbreğinde genel olarak kimyasal zehirlenmeler, travma veya iskemi gibi yangısel olmayan durumlarda gelişebilen bir lezyon olduğu vurgulanmaktadır. Akut renal yetmezliğin nedeni olarak kabul edilen nefrozisin, hiperürisemiye ve visseral guta liderlik edebileceği belirtilmektedir (98). Bu nedenle bazı araştırmacılar (30, 36, 67, 76, 110) başlangıçta ürat birikimi ile genişlemiş böbrekler şeklindeki lezyonların visseral guta doğru bir seyir izlediğini bildirmişlerdir. Ayrıca nefropatojenik IBV suşları ile enfeksiyonda oluşan nefritis-nefrozis sonucu oluşan ürolitiasis veya visseral gutun birincil hastalık olmadığı, renal yetersizlik ve hiperüriseminin devamı olduğu bildirilmiştir (91, 98).

Ürolitiasisin (*layers nefritis*) oluşumunda IBV nefritisin etkisi ortaya konulmakla birlikte, visseral gutun oluşumunda etkisinin olmadığı bildirilmektedir (5, 84, 98, 105). Visseral guttan farklı olarak ürolitiazisin IBV etkisi olmaksızın rasyonun yüksek Ca- düşük yararlı P oranına (56, 105, 106) veya su yetersizliğine (68) bağlı olarak doğrudan oluşabileceği belirtilmiştir (77, 84). Normalde IBV etkisiyle oluşacak respiratorik asidozun renal dengelenmesi ile idrarın asitleşmesi (56) ya da direkt asidifiye rasyonun (55, 106), makroskopik renal lezyonların oranını düşürdüğü bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda (54, 105) IB etkisi olmaksızın ürolitiazise predispoze kanatlılarda atılan idrarın oldukça alkali oluşuna dikkat çekilmiştir. Bu kanatlılara yüksek Ca-düşük yararlı P oranındaki rasyonla (54, 106) veya direkt alkali rasyonla beslenmenin (metabolik alkalozis) (55, 56, 84, 106), ürolitiazisin ortaya çıkmasında önemli olduğu belirtilmiştir (86).



Son zamanlarda IBV'nin nefropatojenik suşlarının ürolitiazisin saha salgılarından izole edilmesi (17, 32, 44), deneysel ve saha salgınlarındaki ürolitin mineral yapısının benzer olması (86), IBV veya rasyondaki yüksek kalsiyuma bağlı olarak oluşan ürolitiazisin benzer mekanizma ile oluştuğunu düşündürmüştür (105). IBV'nin nefropatojenik suşlarının var olabilecek etkisinin, tubuler dejeneratif ve distrofik değişimler ile üreterin lumeninde nekrotik hücrelerden oluşacak blokajın, böbrek yetersizliği ve atrofisi ile karakterize ürolitiazise neden olabileceği (5, 24, 54, 84), ancak bunun sık rastlanan bir durum olmadığı belirtilmiştir (60, 76, 98, 110). Bu etkinin özellikle bir süre yumurtacı rasyonu ile beslenen kanatlılarda daha sonra oluşacak nefropatojenik IBV enfeksiyonunun sayılan lezyonları ve gelişen diüretik etkinin (24, 26, 37, 57, 76, 87, 110), Ca ürat atılımını da arttıracak ve birikime neden olabileceği bildirilmiştir (54, 56).

Kuluçkadaki sürülerde çok hafif respiratorik semptomlarla seyreden IB ile ürolitiazis birlikte olduğunda mortalite oranının % 2-7 arasında olduğu bildirilmiştir (9). 14- 25 haftalık tavuklarda, sahadan alınan ürolitiazis sendromu olarak teşhis edilen bir IBV izolesinin yol açtığı olaylarda ise bu oranın haftalık % 0.5 - 1 arasında olduğu tespit edilmiştir (17, 32, 70).

Su yokluğu ya da kronik yetersizliği gibi, hayvanlarda depresyon oluşturan şiddetli respiratorik semptomlara eşlik eden diarenin fonksiyonel renal birimlerdeki azalmaya veya disfonksiyona bağlı olarak geliştiği (56), gençlerde daha etkili olmak üzere respiratorik semptomların başlangıcından 1-3 gün sonra ortaya çıktığı ve 2-3 hafta kadar hayvanları etkileyerek, hayvanların elektrolit dengesinin bozulmasına, dehidrasyonun oluşmasına ve mortalitenin artmasına neden olduğu bildirilmektedir. Bu hayvanlarda su alımının arışı ile altlığın ıslanması ve yem alımında azalmanın dikkat çekici olduğu vurgulanmaktadır (50).

Heath (60) IB nefritis-nefrozis patogenezinin biyokimyasal görünümünü araştırdığı çalışmada negatif Na ve K dengelerini incelemiş, tavuk ölümlerini böbrek disfonksiyonuna ve akut böbrek yetersizliğine bağlamıştır. Aynı çalışmada ölüm görülmediği hallerde de su alımı ve atılımının artışı ile gıda alımının azalmasının, IB nefrozun genel bir özelliği olduğu belirtilmiştir (60). Bu etkinin şiddeti ile mortalite arasında direkt korelasyon bulunabileceği gibi, klinik olarak çok hasta civcivlerin plazma ürik asit seviyeleri ile ürat birikintilerine bağlı makroskobik böbrek lezyonlarının şiddeti arasında da direkt korelasyonun var olabileceği vurgulanmıştır (50).

Condron ve Marshall (25) kolostomize edilmiş civcivleri Avustralya T suşu ile infekte ettiği benzer bir çalışmada, akut böbrek yetmezliğine bağlı olarak infekte hayvanlarda şiddetli diarenin ve besin emilimindeki azalmanın negatif K dengesine sebep olduğunu bildirmiştir.

Condron ve Marshall (26) 3 haftalık Webster mini civcivlere düşük dozda Avustralya T suşu inokulasyonu ile oluşturdukları enfeksiyonun şiddetinin soğuk stresine bağlı olarak arttığını ve böbreklerdeki mikroskobik renal lezyonların proksimal tubul epitellerinde mikrovillusların kısalması veya azalması ile karakterize olduğunu bildirmişlerdir. Buna bağlı olarak su ve iyon transportundaki değişimlerin böbrek yetersizliğine neden olduğunu belirtmişlerdir.

Wideman ve Satnick (107) böbrek disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen diürezisin IBV Arkansas suşu ile enfeksiyonda görülebildiğini, bunun su tüketimini dört kat, ıslak gubre problemini ise iki kat arttırdığını bildirmişlerdir.

Özellikle nefropatojenik Avustralya T suşunun böbrek lezyonlarının ve yüksek mortalitenin sebebi olduğu bildirilmiştir (24, 37, 99, 108). Bununla birlikte böbrek hastalıklarının şiddetinde ve görülme oranında virus izolatu, hayvanın cinsiyeti, yaşı, rasyonun protein düzeyi ve kaynağının ilave faktörler olduğu görülmüştür (2, 5, 26, 38, 70). Hollanda suşları ile yapılan çalışmalarda yüksek embriyo pasajlarının virusun trakea ve böbreklere olan patojenitesini düşürdüğü belirtilmiştir (38).

İnfeksiyonun nefritik formunun sıkışık yetiştirmelerde ve erkeklerde daha şiddetli seyrettiği, yüksek proteinli rasyonunda bunu daha da artırıcı bir faktör olduğu bildirilmektedir (38, 50, 67, 67, 82). Ayrıca P.I. 5-16.günlerde yüksek proteinli rasyona geçişin nefritisten ölümleri belirgin olarak arttırdığı, bunun yanında ısı işlemi görmüş hayvansal yan ürünlerin solventle ekstrakte edilmiş bitkisel proteinli rasyonlara göre mortaliteyi 2 kat arttırdığı bildirilmiştir. Hidrolik olarak işlenmiş bitkisel proteinlerin, solventle ekstrakte edilmişlerden daha fazla mortaiteye neden olduğu belirtilmiştir (38).

Genç kanatlıların immunité yetersizliğine de bağılı olarak intravenöz bulaştırma dışında NIBV etkisi ile oluşacak makroskopik renal lezyonlara veya hasara daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (38). Genç kanatlılarda 12 haftaya kadar izlenebilen embriyonik nefronların varlığı (54) ve buna bağılı olarak hasarın onarımı ile hastalığa yaşlılardan daha dayanıklı oldukları sonucuna varılmıştır (38).

IB'in renal dokudaki yayılımını belgeleyen böbrek lezyonlarının farklı seviyelerde bazı aşı suşlarının doğal veya deneysel infeksiyonlarda da çeşitli faktörlerin etkisindeki kanatlılara uygulanması sonucu oluşabildiği bildirilmektedir (5, 76, 108). Yüksek pasajlanmış Hollanda suşunun sadece mikroskobik renal lezyonları, H54 suşunun ise hem makroskopik hem de mikroskopik renal lezyonları oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca IBV'nin birçok suşunun serotip ayırımı yapılmaksızın aerosol yolla verildiğinde civcivlerde farklı düzeyde nefritis oluşturabileceği belirtilmiştir (108).

Mac Donald ve McMartin (76), H52 ve H120 aşı suşlarının patojenitelerini karşılaştırdıkları çalışmada, 1 günlük ve 12 haftalık BrL'ların ayrı gruplarının yarısını intratrakeal bulaştırdıktan sonra grupların diğer yarısını ile yan yana koyarak kontakt bulaşmayı oluşturmuşlardır. Böbreklerdeki makro ve mikro lezyonların H52 suşunun her iki yaş ve inokulasyon grubunda oluştuğu, H120 suş gruplarında ise sadece mikroskopik düzeyde izlendiği bildirilmiştir.

### 2.3. Klinik Bulgular :

İnfeksiyöz bronşitisin, doğal ve deneysel infeksiyonlarında semptomların şiddetinde ve görülme oranlarında farklılıklarla birlikte, kısa respiratorik fazı izleyen genel bulguların anoreksi, siyanoz, diare, dehidrasyon, depresyon ve en sonunda renal yetersizlikten kaynaklanan ölüm olduğu bildirilmektedir (5, 61, 76, 98). Nefropatojenik suşlarla infekte olmuş broyler piliçlerde tipik respiratorik fazdan kurtulduğu halde, hayvanların tüyelerini kabartması ve durgunlukla karakterize depresyon ile diareye bağılı su alımındaki artışla gelen altlığın ıslanması gibi klinik bulguların varlığı gözlenmiştir (70). IBV'nin böbreklere affinitesi

olan suşlarının sorumlu olduğu olaylarda hasta kanatlılarda, solunum yolları enfeksiyonu ile birlikte genellikle nefritis ve *üremi* tablosunun gözlemlendiği bildirilmiştir (9)

Nephropatojenik suşlarla enfeksiyonda bazen respiratorik semptomların dikkat çekmeyecek düzeyde olabileceği belirtilmektedir (24, 61, 70). Solunum semptomlarına bağlı depresyon ve yem alımında azalmanın hayvanlarda canlı ağırlık artışının durmasına ve verim düşüklüğü ile mortalitenin daha da yükselmesine neden olduğu bildirilmiştir (19, 37, 50, 69).

IBV'nin izole edildiği aşıli yumurtacılar da yumurta verimi ve kalitesindeki bozulma yanında, normal değeri 4.5 mg/100ml. (58) olan plazma ürik asit seviyesinin 5.1-82.4 mg/100 ml.'ye yükseldiği bildirilmiştir (50).

Akut enfeksiyonlarda mortalite oranının % 15 olduğu, nefritise bağlı ilk ölümün enfeksiyonun 6. gününde görüldüğü (9), 10.günde en yüksek seviyeye ulaştığı, son ölümün 16. günde görülmesi ile tutarlı bir seyire sahip olduğu belirtilmiştir (38, 60). Avustralya T suşunun şiddetli mortaliteye neden olduğu 6 haftadan küçük hayvanlarda cinsiyet, ırk ve beslenme farklılıklarına bağlı olmak üzere, mortalitenin % 25 veya daha fazla olabileceği bildirilmektedir (70). Birçok deneysel çalışmada (4, 5, 22, 83) nefropatojenik IBV (NIBV) suşları ile mortalitenin belirtilen faktörler dışında virusun inokulasyon şekli ve yerine bağlı olarak değiştiği bildirilmektedir.

Newton ve Simmons (83) Avustralya'da ilk defa hafif respiratorik semptomlarla birlikte nefritis ve *üremi* tablosu görülen, mortalitenin yükseldiği kanatlılarda yaptıkları incelemelerde, nefritisin klinik bulgusu olarak plazma ürik asit seviyelerinin 6.0-25 mg./100 ml'ye çıkmasıyla karakterize *üremi*nin varlığını bildirmişlerdir. hayvanlarda respiratorik semptomların 3-4. günlerde azaldığı, hafif ateş ile tüylerin kabarıklığı ve deprese görüntünün ise ilk hafta boyunca devam ettiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada (83), kesin virus izolasyonu yapmaksızın, infekte kanatlıların böbreklerinden hazırlanan materyal in intraperitoneal ve aerosol olarak 2 farklı yol ile farklı yaşlardaki kanatlılara inokule etmişler, sadece aerosol verilen 2 günlük civcivlerde klinik olarak nefritisin oluştuğunu, yaşlı tavuklarda ise respiratorik semptomların görüldüğünü bildirmişlerdir.

Cumming (37) Avustralya'da ilk virus izolasyonunun da yapıldığı çalışmada, WL, Australorp ve melez ırklarından oluşan 3 yarka sürüsünde nazal akıntı ve trakeal hırıltı şeklindeki respiratorik sistem bulgularının 2-7.günlerde şiddetli seyrettiğini, görülme oranlarının ortalama % 20 olduğunu ve ilk ölümlerin 4.günde görüldüğünü bildirmiştir. WL'lerde yumurta verimindeki düşüşün % 50, melez ve Australorp'larda % 30 olduğu, çıkım oranının ise % 10-30 düzeyinde düştüğü belirtilmiştir. Aynı çalışmada deneysel inokulasyonda 2 haftalık civcivlerde 24 saatte gelişen aksırık-tıksık ve trakeal hırıltı şeklindeki respiratorik semptomların 2.günden sonra azaldığı, tüylerin kabarıklığı ve kambur duruşla karakterize depresif halin devam ettiği, 5.günde başlayan ölümlerle mortalitenin % 10-15 arasında seyrettiği ve taşıma stresinin bu oranı artırdığı bildirilmiştir. Daha yaşlı tavuklardaki inokulasyonlarda ise sadece hafif respiratorik semptomların oluştuğu belirtilmiştir (37).

Hirai ve Shimakura (61) Japonya'da GN-2 ve GN-10 olarak adlandırılan nefropatojenik IBV suşlarının ön çalışmasında, beyaz ve sulu diyare ile kloaka çevresinin dışkı ile kirlenmesinin hastalığın ilk klinik bulguları olduğunu, bunu anoreksi, depresyon, titreme, halsizlik ve ölümün izlediğini bildirmişlerdir. Hastalıkta klinik respiratorik bulguların

az olarak ya da hiç görülmediği, mortalitenin ise 1 günlükken inokule edilen civcivlerde, 4-10 haftalıkken inokule edilenlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (61)

Alexander ve Gough (4) 3-4 haftalık piliçleri iki ticari aşı suşu (*Massachusetts ve Connecticut serotiplerinde*) ve Avustralya T suşu ile infekte ettiği çalışmada, IB semptomlarının Avustralya T suş grubunda en şiddetli olmak üzere, tüm gruplarda farklı seviyelerde P.I. 5-8.günlerde izlendiği bildirmiştir. Bu çalışmada mortalite, sadece P.I. 4-9.günlerde ve Avustralya T suş grubunda böbrek lezyonları olan hayvanlarda görülmüştür.

Alexander ve ark (5) Avustral T, H52 ve H120 suşlarını, 3 haftalık RI-red civcivlerin her üç grubunun yarısına intravenöz (IV), diğer yarısına içme suyuna (DV) vererek infekte ettikleri çalışmada, erken dönemde tipik respiratorik semptomların ve ilk ölümün P.I. 5.günde H52 ile IV infekte, P.I. 7.günde de Avustralya T suşu ile IV infekte edilenlerde görüldüğünü bildirmişlerdir. Geç dönemlerde ise her iki Avustralya T suş grubunda da diğerlerinden daha yüksek mortalite gözleendiği, bunun yanında H120 suş grubunda H52'den daha fazla mortalite oluştuğu vurgulanmıştır.

Chong ve Apostolov (24) Rhode Island Red (*RI-red*) ve White Leghorn (*WL*) tavuk ırklarında IBV'nin Avustralya T ve M 41 suşları ile oluşturulan nefritisin patogenezi inceledikleri çalışmalarında, M 41 ile infekte edilen 1 günlük civcivlerden White Leghorn (*WL*) ırkının % 80'inde P.I. 2-7.günler arasında trakeal hırıltı, ve solunum güçlüğünün varlığını bildirmişlerdir. Rhode Island Red (*RI-red*) civcivlerde ise aynı tip respiratorik belirtiler % 30 oranında izlenmiştir. Avustralya T suşu ile infekte edilen her iki ırkta ise ortalama % 15 oranında ve orta şiddette solunum semptomları ile birlikte, P.I. 3.güne kadar tüylerde kabarıklık kambur duruş ve deprese görünüm bildirilmiştir. Ancak Avustralya T suşu ile infekte olan civcivlerde hastalığın gelişiminin hızlı olduğu ve 24 saat içerisinde ölümlerin görüldüğü vurgulanmıştır.

Aynı çalışmanın ikinci bölümünde (24) Avustralya T suşu ile infekte edilen embriyolardan çıkan RI-red civcivlerin % 80'inin normalden küçük olduğu, çıkım sonrası 2-9.günler arasında civcivlerin % 25'inde orta şiddette hırıltının geliştiği bildirilmiştir. Yem tüketimi ve ağırlık artışının az olduğu bu civcivlerde 6.günden itibaren diyarenin de gözleendiği belirtilmiştir. 1 günlük infekte edilen civcivlerde benzer semptomlar gözleendiği, 15 günlükken infekte edilenlerin % 20'sinde sadece tüylerde kabarma ve kambur duruş izlendiği bildirilmiştir. Bu hayvanların çoğunda 30.haftaya kadar hiçbir semptom görülmediği belirtilmiştir.

Goryo ve ark. (57) IBV ve IBDV infeksiyonlarının birlikte seyrettiği 3 broyler sürüsünde hafif trakeal hırıltılar depresyon ve beyazımsı sulu ishal ile 4-8.haftalarda mortalite oranlarını %8.5, %7.4 ve %6.4 olarak bildirmişlerdir.

Chandra (22) IBV'nin 4 farklı suşunun nefropatojenik etkilerini karşılaştırdığı çalışmada; 2 haftalık beyaz legorn civcivleri intravenöz olarak infekte etmiş, belirtilen solunum semptomlarının P.I. 2.-7. günlerde, M41, Gray, Holte ve Avustralya T suşları ile infekte civcivlerde %100, 55, 45 ve 30 oranında görüldüğünü bildirmiştir. Bu çalışmada mortalitenin sadece ilk hafta içinde en fazla M 41 ve Avustralya T suşlarında görüldüğü, ölen hayvanların tüm genel semptomlara sahip oldukları belirtilmiştir. M 41 grubundaki ölümlerin solunum sistemindeki yetersizlikten kaynaklandığı bildirilmiştir.

Chandra (23) konjuktival yol ile bursektomize edilmiş ve edilmemiş SPF erkek civcivlerde Avustralya T suşu ile oluşan infeksiyonun patogenezisini incelemiştir. Hastalığın genel klinik semptomlarının bursektomize edilenlerin tümünde, bursektomize edilmeyenlerin ise % 54'ünde şiddetli seyrettiği izlenebildiği bildirilmiştir.

Nauwynck ve Pensaert (82) genel hastalık semptomları ve dehidrasyon, baş bölgesinde mavi renk ve su alımı ile altlık ıslatmanın artışı, bir haftalık respiratorik semptomları takiben % 10-20 oranında mortalitenin görüldüğü broyler sürülerinden izole ettikleri nefropatojenik IBV B 1648 suşu ile aerosol olarak infekte ettikleri 4 haftalık SPF civcivlerde, P.I. 18.saatten itibaren aksırık ve trakeal hırıltılı solunum güçlüğü şeklindeki semptomların varlığını bildirmişlerdir. P.I. 24.saatte en şiddetli boyutta olan semptomların, P.I. 5.günden sonra kaybolduğu, kabarık tüyler ve kambur duruşla karakterize depresif görüntünün sürüde 1.gün % 100 oranında izlenirken, P.I. 5.günde % 25'e düştüğü ve düşük mortalitenin 2-3.haftalarda oluştuğu bildirilmiştir. P.I. 9.günde başlayan polidipsinin deney süresi olan 3 hafta boyunca devam ettiği, bu hayvanlarda saha infeksiyonundaki genel hastalık tablosunun izlendiği ve su alımının kontrol grubuna oranla 2 katı arttığı vurgulanmıştır (82).

Butcher ve ark. (19) Massachusett serotipinden H 13 suşunu izole ettikleri 40 günlük ticari broylerlerde, hafif respiratorik semptomlar ve depresyonla bol ürütlü aşırı diyare ve yüksek mortalitenin görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar (20) virusun 1 günlük SPF civcivlerde trakeal hırıltı şeklindeki ilk belirtilerinin P.I. 24.saatte hemen tüm civcivlerde izlendiğini ve klinik gelişimin ilk 7.günde çok hızlı olduğunu belirtmişlerdir. 4 haftalıkken infekte edilenlerde ise hafif seyirli geliştiği ve semptomların görülme oranının düşük olduğunu belirtmişlerdir.

Ambali ve Jones (7) IBV'nin enterotropik suşunu (G suşu) 1 günlük civcivlere intranazal ve intraokuler verdikleri çalışmada depresyon ve tüylerde kabarıklıkla birlikte aksırık, tiksırık ve trakeal hırıltı ile karakterize solunum güçlüğünü P.I. 2-7.günlerde tespit etmişlerdir. P.I. 14.günde klinik olarak hastalığın iyileştiği, civcivlerin 6/30'unun P.I. 5-10.günler arasında öldüğü bildirilmiştir.

Kinde ve ark. (69) ABD Kalifornia'da göz ve burun akıntısı böbreklerde urat birikintileri ile baş büyümesi gibi genel hastalık semptomlarının görüldüğü ve mortalitenin % 1.8-12.5 (adet/hafta) olduğu 3-4 haftalık yarkalarda yaptıkları çalışmada, ileri dönemde gelişim yavaşlaması ile yumurtlamaya geçişte 4-5 haftalık gecikme ve pik dönemde % 15-20 verim düşüklüğü tespit etmişlerdir. Yapılan laboratuvar çalışmalarında da avian nefritis ve IBV suşları ile ilişkili olduğu, ancak serotip tayininin yapılamadığı bildirilmiştir.

#### **2.4. Makroskopik Bulgular :**

İnfeksiyöz bronşitiste görülen makroskopik değişikliklerde, infeksiyonun klinik bulgularında olduğu gibi başta virus suşuna, inokulasyonun yerine ve hayvanın yaşına göre farklılıklar göstermektedir (5, 24, 61).

IBV'nin nefropatojenik suşlarıyla infekte olan ve üremi görülen kanatlılarda orta-hafif düzeyde respiratorik lezyonların yanında (91), büyümüş, ödemli ve konjesyone

durumdaki böbreklerin boz- beyaz odakların varlığı ile alacalı bir görüntüde olduğu belirtilmektedir (5, 10, 19, 20, 24, 37, 50, 83, 90, 110). Ayrıca böbreklerin kesit yüzünde bazı tubuler alanlarda ve lümeni açılan üreterlerde boz beyaz renkte ürik asit kristalleri (*üratlar*) (17, 19, 20, 23, 24, 32, 44, 57, 61, 67, 70, 82, 83) ile birlikte ödemli mukozaları ile kalınlaşmış üreterlerde *üreteritis* tablosu varlığı da bildirilmektedir (87).

Doğal ve deneysel NIBV infeksiyonlarında civcivlerde genel makroskobik respiratorik sistem lezyonlarının hafif düzeyde olduğu, ancak sekonder bakteriyel infeksiyonlarında (*E. coli*) trakea, burun boşlukları ve sinuslarda seröz, kataral veya kazeöz bir eksudat görüldüğü bildirilmiştir (18, 29, 67, 70, 90). Trakeanın özellikle üst kısmında (2, 108, 111) mukozada peteşiyal kanama odakları ile, primer bronşlarda da görülebilen bu lezyonlar yanında hava keselerinde matlaşma ve kalınlaşma (9, 67, 70, 91), sekonder bakteriyel komplikasyonlarda fibrinöz eksudatla karakterize *air sacculitis*'in de görülebildiği belirtilmektedir (18, 20, 29, 48, 50). Akciğerlerde ödem ve konjesyonla karakterize pnömoni tablosunun da görüldüğü bildirilmiştir (63, 70).

Piliç ve tavuklarda en belirgin lezyonlar trakeada seröz veya kataral bir eksudatın bulunmasıdır (19, 110). Sekonder bakteriyel hastalıklarla (*E. coli*) komplike olanlarda bu lezyonların daha şiddetli olduğu bildirilmektedir (19, 20).

Makroskobik böbrek lezyonlarının gençlerde daha şiddetli seyrettiği, akut dönemde ödem ve konjesyonla karakterize hafif düzeyde olduğu, ancak kronik dönemde alacalı görünüm ve büyüme ile daha belirgin hale geldiği belirtilmiştir (23, 24, 87, 91, 98). Üreterlerin genişlediği, lumenlerinin urat kristalleri içeren ya da içermeyen beyaz bir sıvı ile dolu olduğu belirtilmiştir (17, 32, 44, 87).

Newton ve Simmons (83) Avustralya'da nefritis (üremi) üzerine yaptıkları çalışmada, yaygın olarak mukoid trakeitis ile bazı hayvanlarda hava keselerinde matlaşma ve kalınlaşmanın varlığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada böbreklerde, bazılarında 2 katına varan büyümelerin de izlendiği farklı derecelerde şişkinlik ve benekli görünümün varlığı bildirilmiştir. Ayrıca üreterlerin de yaygın olarak urat birikintileri ile tıkalı olduğu belirtilmiştir (83).

Cumming (37) Avustralya'da ilk NIBV izolasyonunun da yapıldığı çalışmada, WL, Australorp ve melez ırklarından deneysel olarak infekte ettiği piliçlerde, karkasların konjesyone ve dehidre durumda olduğunu, pleura, pèrikardium ve karaciğer üzerinde ürik asit birikintileri ile % 15'inde hava keselerinin yangısının bulunduğunu, böbreklerin ise şişkin ve alacalı görüntüde olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada (37) histopatolojik olarak nefritis teşhisi konmasına ramen mikroskopik görünüm konusunda detaylı açıklama verilmemiştir.

Hirai ve Shimakura (61) Japonya'da GN-2 ve GN-10 olarak adlandırılan nefropatojenik IBV suşlarının ön çalışmasında, 1 günlükken intraokuler olarak inokule edilen civcivlerde nefrozisin saha olaylarında görülen tipik böbrek lezyonlarının varlığını ve urat birikimi ile üreterlerde şişme olduğunu bildirmişlerdir.

Alexander ve ark (5), IBV'nin Avustralya T, H52 ve H120 suşlarını farklı yollarla inokule ettikleri çalışmada böbrek tubulusları ve üreterlerin urat birikintileri ile dolu ve şişkin görünümde olmasıyla karakterize böbrek lezyonlarının, intravenöz (IV) infekte Avustralya T suş grubunda en yaygın ve şiddetli, H120 suş grubunda ise izlenmediğini bildirmişlerdir. H52

suş grubunda ise infekte kanatlıların çoğunun böbreklerinde atrofi ve bulanık görünümün varlığı bildirilmiştir.

Chong ve Apostolov (24) 1 günlük RI-red ve WL civcivleri Avustralya T ve M 41 suşu ile infekte ettikleri çalışmada makroskopik lezyonların sadece böbreklerde görüldüğünü, Avustralya T suşu ile infekte edilen tüm civcivlerin böbreklerinin 2-4 misli büyümüş ve soluk renkli, üreterlerin beyaz sıvı içerikle dolu ve şişkin olduğunu bildirmişlerdir. M 41 suşu ile infekte RI-red civcivlerden ölenlerin sadece 3/5'inde böbreklerin büyümüş olduğu, P.I. 28.günden sonra öldürülen civcivlerden hiçbirinde makroskopik lezyon izlenmediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada (24) 1 günlükken infekte RI-red civcivlerin % 80'inin akut dönemde böbrek lezyonları gösterdiği, sağlam kalanlardan 30.haftaya kadar izlenenlerde, 1 tavuğun sol böbreğinin soluk renkli ve şişkin olduğu, 1 tavukta ise sağ böbreğin atrofik olduğu bildirilmiştir.

Goryo ve ark. (57) IBV ve IBDV infeksiyonlarının birlikte seyrettiği 3 broyler sürüsünde bütün tavuklarda böbreklerin şişkin ve normalin 2-3 misli büyümüş olduğunu, bazı kanatlılarda interrenal üreterlerin beyaz bir sıvı ile dolu ve genişlemiş olarak izlendiğini bildirmişlerdir.

Chandra (23) Avustralya T suşu ile infekte ettiği bursektomize edilmiş SPF civcivlerde bilinen makroskopik renal lezyonları % 58 oranında, bursektomize edilmeyenlerde ise % 12.5 oranında izlediğini bildirmiştir.

Nauwynck ve Pensaert (82) sahada dehidrasyon, üreter ve rektumlarında urat birikintileri ile böbrekleri belirgin olarak şişmiş broylerlerden elde edilen NIBV B 1648 suşu ile infekte ettikleri 4 haftalık WL SPF civcivlerde bilinen makroskopik lezyonların yaygın olarak görüldüğünü bildirmişlerdir.

Butcher ve ark. (19) Massachusetts serotipinden H 13 suşunu izole ettikleri 40 günlük ticari broylerlerde trakea, nazal ve ekstrapulmoner boşluklarda seröz ve kataral eksudat bulunduğunu, trakea mukozasının ödemli ve konjesyone, fibröz eksudat ile dolu hava keselerinde bulanıklık görüldüğünü bildirmişlerdir. Böbreklerin ise soluk renkli şişkin ve urat çökeltileri içerdiğini, renal tubullerin ve üreterlerin bu materyalle genişlemiş olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar (19, 20), 1 günlük ve 4 haftalıkken infekte edilmiş civcivlerde de benzer trakeal lezyonların görüldüğünü, 1 günlükken infekte edilenlerde böbrek lezyonlarının daha çok izlenmekle birlikte bunların genel olarak 40 günlük ticari broylerlerinkine benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Ambali ve Jones (7) IBV'nin enterotropik suşunu (*G suşu*) 1 günlük civcivlere intranasal ve intraokuler verdikleri çalışmada, P.I.3-5.günlerde konjesyon ve lumende mukusun varlığı ile karakterize trakeal lezyonları, P.I. 7.günden itibaren ise ölen kanatlılarda her iki böbrekte genişleme ve bulanık görünüm ile üreterlerde küçük urat birikimlerinin varlığını bildirmişlerdir. Bağırsaklarda herhangi bir lezyona rastlanmadığı belirtilmiştir.

Kinde ve ark. (69) serotipi bilinmeyen bir NIBV ile infekte 3-4 haftalık ticari yumurtacı yarkalarında kloaka çevresinin feçes ile bulaşık olduğunu, 14 hayvanda böbreklerin şişkin ve bursa Fabricius'ların atrofik oluşu dışında diğer organların normal olduğunu bildirmişlerdir.

Infekte hayvanların respiratorik ve renal sistem dışındaki organlarında ise başta timus olmak üzere bağırsak, karaciğer ve dalaklarında hiperemi, bağırsakların lumeni açıldığında mukozada ödem ile sarı bir içerik ve karkasta konjesyon gibi non-spesifik hafif değişimler izlenebilmektedir (5, 87).

## 2.5. Mikroskopik Bulgular :

IBV'nin farklı suşlarının infeksiyonunda, diğer bulgularda olduğu gibi histopatolojik bulgularda da gelişim zamanları ile şiddetleri arasında farklılıklar gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu farklılıkların bir suşun değişik virulensteki izolelerinin infeksiyonunda da görülebileceği belirtilmiştir (5, 38, 76, 99).

Araştırmacılar IBV'nin nefropatojenik suşları ile doğal ve deneysel infekte kanatlıların böbreklerinde oluşan en önemli ve genel mikroskobik lezyonun *interstitial nefritis* olduğunu (87, 91, 96, 99), *tubuler dejeneratif ve distrofik değişikliklerin* de interstisyel nefritisin hem akut hem de kronik dönemlerine eşlik ettiğini belirtilmektedir (98). Ancak tubuler tahrip ve interstisyel inflamatuvar değişikliklerin birlikte seyretmesi nedeniyle primer lezyon, ayırd edilemediğinden lezyonlara bakarak olayın *nefritis* ya da *nefrozis* olarak tek bir isimle nitelendirilmesinin yeterli olmadığı bildirilmiştir. İnflamatuvar ve tubuler değişikliklerin aynı zamanda var olmasına karşın, interstisyel inflamatuvar değişikliklerin tüm dönemlerde daha baskın olması, nefritis teriminin daha doğru olarak kabul edilmesine neden olmuştur (99).

Kanatlı böbreğinde nefrozis olaylarında genel olarak en şiddetli etkilenen kısmın proksimal tubuller olduğu, bunun parankimatöz dejenerasyon şeklinde izlendiği, etkinin ortadan kalkmasıyla değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir (98).

Respiratuvar affiniteye sahip suşlarda erken akut dönemde mikroskobik solunum lezyonları gözlenebilirken, böbreklerde ancak kronik dönemde çok hafif düzeyde veya hiçbir lezyon görülemediği bildirilmektedir. Buna karşılık renal affinite gösteren suşlarla akut dönemde respiratorik sistemde orta, böbreklerde ise yaygın mikroskobik lezyonlar tespit edilebildiği belirtilmiştir (24).

### 2.5.1. Respiratuvar Lezyonlar :

Farklı suşlarla infeksiyonda; respiratorik sistemde trakeanın üst kesiminde *trakeitisin* (2, 108, 111) ve primer bronşlarda *bronşitisin* mikroskobik lezyonlarının genel olarak PI 1-10. günler arasında gelişim gösterdiği bildirilmektedir. Trakeitis ve bronşitisin mikroskobik lezyonları olan lamina propriya mukozalarda ödem, hemorajiler, mononükleer hücre infiltrasyonları ve submukoza kapillarlarında hiperemi ile lamina epitelyalis katındaki hücrelerde siliaların azalması veya kaybolması ve vakuoler dejenerasyonlarla başlayıp epitellerde dökülmelere kadar giden değişiklikler şeklinde izlendiği bildirilmiştir (21, 67, 70, 90).

Ortalama PI 2.haftadan itibaren trakeitis ve bronşitisin gelişiminde yavaşlama, lamina propriya mukoza ve submukozalarda diffuz formdaki lenfoblastik mononükleer hücre infiltrasyonlarının çoğunlukla germinal (*folliküler*) merkezler şeklini alması ile mukozanın normal yapısına döndüğü bildirilmiştir (21).



İnfeksiyonda trakeada, genel olarak lamina epitelyalis hücrelerindeki değişikliklerle heterofil ve lenfositlerin küçük infiltrasyonlarının ilk 18 saat içinde oluştuğu, epiteldeki rejenerasyonun ise 48 saat içinde başladığı, hiperplazi (67, 70, 82) ile epitelin 5-6 tabakalı hale geldiği belirtilmiştir (91). İnfiltrasyonların 7.güne kadar artarak geliştiği ve hücrelerin çoğunlukla lenfoid karakterde olduğu bildirilmiştir (70, 91).

IBV'nin 3 farklı suşunun uygulandığı 5 haftalık piliçlerde yapılan bir çalışmada ise lezyonların P.I.48 saat içinde trakeada görüldüğü, P.I. 5.güne kadar gerileyerek, P.I.7-10.günlerde mukozaların normale döndüğü bildirilmiştir. IBV'ye karşı genel reaksiyonun propriya ve submukozalarda lenfositler, plazma hücreleri ve histiyositlerin katıldığı diffüz infiltrasyon şeklinde izlendiği belirtilmiştir. Bu infiltrasyon sonucu mukozanın kalınlaştığı, müköz bezlerin kaybolduğu, kan damarlarının konjesyone olduğu bildirilmiştir. Epitel tabakasında ise küboidal ve yassı hücrelerin görülmesine ramen genellikle kolumnar şekillerini korudukları, silyaların kaybolduğu, bunlar dışında yapı bozukluğuna rastlanmadığı belirtilmiştir. IB'yi diğer respiratorik infeksiyonlardan ayıran özelliğın ise hiperplazi görülmemesi olduğu vurgulanmıştır (51).

Garside (51) sahada izlenen akut infeksiyonların gelişme dönemindeki sürülerde epitel hücrelerinde deskuamasyon, propriya ve submukozada ödematöz değişimler ve bazen asellüler fibrinöz eksudatın varlığı ile karakterize olduğunu bildirmiştir. Daha yaşlı kanatlılarda görülen subakut ve kronik reaksiyonlarda ise epitelin bütünlüğünü yitmiş olduğu vurgulanmıştır.

Purcell ve McFerran (88) Massachusetts serotipi Vf 70-333 virusunu inokule ettikleri 12 haftalık SPF beyaz legomlarda trakeadaki epitel hücrelerinde yuvarlaklaşma ve bazal membrandan ayrılmalar ile karakterize histolojik değişimlerin P.I. 18.saatte izlenmeye başladığını bildirmişlerdir. Lamina propriya ve submukozada polimorf hücrelerin ve lenfositlerin varlığı, müköz bezlerde bozulmalar ile birlikte tüm mukozada incelmelerin izlendiği belirtilmiştir. İnokulasyondan 24 saat sonra silyalı hücrelerde dökülmelere ramen bazal hücrelerin bazal membrana bağlı kaldıkları, müköz bezlerde ise alveoler sayıda azalmalar bildirilmiştir. P.I. 2. günde ise lamina propriyanın yüzeyinin 5-6 katlı epitel tabakası ile örtülü olduğu, epitel tabakasında sıklıkla mitotik figürlere rastlandığı belirtilmiştir. P.I: 3. günde lamina propriyada şiddetli lenfoid infiltrasyonlar, submukozada bağ doku artışı, P.I. 4.günde ise genişleyen mukozada plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerin oluşturduğu infiltrasyonların yaygınlaştığı, bu bölgelerdeki epitel hücrelerinin çok katlı yassı ya da küboidal görünümlü olduğu bildirilmiştir. P.I. 7.günde propriya ve submukozadaki infiltrasyonların belirgin olduğu, P.I. 8.günde özellikle submukozada, mukozanın sabit hücrelerinin normal olduğu, lenfoid hücrelerin noduller oluşturduğu, alveoler müköz bezlerin düzensiz fakat sayıca arttığı, P.I. 11.günde ise trakeanın bütün katlarında az sayıda lenfoid nodullerin izlendiğini, bunun dışında mukozaların normal olduğunu bildirmişlerdir.

Pohl (87) Avustralya T suşu ile infekte ettiği civcivlerde P.I 3-10.günler arasında gelişen trakeitisin mikroskobik lezyonlarının lamina epitelyaliste desiliasyon, vakuolasyon, metaplazi ve hiperplazi ile mukozada ödem, hiperemi, lenfoid infiltrasyon ve submukozadaki damarların hiperemisiyle karakterize olduğunu bildirmiştir. Bronşiyal lezyonların ise az sayıda hayvanda, P.I 6. günden itibaren görüldüğünü belirtmiş, P.I. 13.günden sonra trakea ve bronş lezyonlarında azalmalar olduğunu, lenfoid infiltrasyonların

propriya ve submukozada germinal merkezler formunda lokalize olduğunu tespit etmiştir. Çoğunluğunu büyük çıkıntılı nukleuslu lenfoblastlar ve makrofajların oluşturduğu *spheroidal discrete follüküller*'in dıştan ince bir membran ile sarılı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada benzer bronşial lezyonların birkaç hayvanda trakeal lezyonlardan daha geç olarak ancak P.I 6. günde olduğu bildirilmiştir. Bronşitisin gelişimi esnasında akciğerlerde primer ve sekonder bronşlar çevresindeki peribronşial bölgelerde de hiperemi ve erken dönemlerde lenfosit, daha sonraları genç lenfositlerin ve epitelyal hücrelerin ağırlık kazandığı infiltrasyonlar ile karakterize pnömonik sahaların da izlenebileceği bildirilmektedir.

Goryo ve ark. (57) IBV ve IBDV infeksiyonlarının birlikte seyrettiği 3 broyler sürüsündeki kanatlıların 2/3'ünde çeşitli derecelerde hiperplazi, lamina epitelyaliste desquamasyon ve lamina propriyada belirgin bir lenfositer artış izlendiğini bildirmişlerdir.

Butcher ve ark. (19) Massachusett serotipinden H 13 suşunu izole ettikleri 40 günlük ticari broylerlerde silyumlu ve glanduler epitelin desquamasyonu, lamina propriya mukoza ve submukozada yangısel hücre infiltrasyonları ile karakterize şiddetli trakeal değişimlerin varlığını bildirmişlerdir. Yangısel hücre infiltrasyonlarının çoğunluğunun germinal merkezler şeklinde izlendiği bölgelerde lamina epitelyalisin 4-6 katlı differensiye olmamış epitel ile yer değiştirmiş olduğu tespit edilmiştir.

Ambali ve Jones (7) IBV'nin enterotropik suşunu (*G suşu*) 1 günlük civcivlere intranasal ve intraokuler verdikleri çalışmada P.I. 3.günde trakeada epitel hücrelerinde desiliyasyon ve goblet hücrelerinde sayıca azalma, P.I. 5.günde lamina epitelyalide hiperplazik görüntü ile özellikle lenfositlerin ve az sayıda heterofil ve plazma hücrelerinin infiltre olduğu yangısel infiltrasyonları bildirmişlerdir. P.I. 9.günde trakeanın yapısının normale döndüğünü belirtmişlerdir.

### 2.5.2. Renal Lezyonlar :

Nefropatojenik IBV'nin direkt etkisi ile oluşan doğal ve deneysel infeksiyonlarda, interstisyel nefritis lezyonlarının, genel hastalığın başlangıcından klinik bulguların kaybolduğu kronik iyileşme dönemine kadar izlendiği, akut dönemde yangısel değişikliklerin medullada çok daha şiddetli ve hızlı geliştiği belirtilmiştir (2, 91, 98). Hastalığın genel histopatolojisinde ise akut dönemde tubuler epitellerde vakuolizasyon, granüler dejenerasyon ve tubuler epitellerin nekrozundan dökülmesine kadar uzanan değişiklikler ile interstisyumda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonlarının varlığı bildirilmiştir. Bu lezyonların daha çok medullada olmak üzere hem kortekste hem de medullada görüldüğü (50), özellikle Avustralya T suşu ile infeksiyonlarda akut dönemdeki yoğun predominant heterofil lökosit infiltrasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (70, 91, 99).

Subakut dönemde tubuler epitellerde dejeneratif değişiklikler yanında erken rejenerasyonun göstergesi mitoz ve mitotik figürler görülebilir. Bu dönemde medullar intertubuler ve kortekste glomeruler kapsül çevresinde yine intertubuler alanlarda, infiltre bazı lenfositlerin antikor yapımı ile birlikte PAS pozitif sitoplazmik granüller tarzında *Russel cisimciklerini* taşıyan plazma hücrelerine dönüştükleri görülmüştür (50, 90, 91). Diğer renal hastalıklarda görülmeyen iyileşme fazında daha çok görülebilen PAS pozitif Russel cisimciklerinin (50, 90, 99) IB nefritis için patognomik olduğu bildirilmiştir. Bu hücrelerin yaşlılara oranla gençlerde daha az görüldüğü, bunun sebebinin immün sistemi henüz tam gelişmemiş genç kanatlılarda IB'e karşı yetersiz antikor üretimi olabileceği belirtilmiştir (98).

Yine subakut dönemde, tubul epitellerinde virus partiküllerini temsil eden bazofilik intrasitoplazmik cisimciklerin özellikle kortekste DCT ve medullada CT'de daha belirgin oldukları bildirilmiştir (91).

Kronik dönemin histopatolojik görüntüsünde ise tubuler dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin azalması ile mononükleer hücre infiltrasyonları ve interstisyel fibrosisle karakterize, yaygın interstisyel değişikliklerin tabloya hakim olduğu bildirilmiştir (91, 98). Dejeneratif tubullerde ve urat kristallerini içeren amorf maddelerin istila ettiği geniş alanlarda böbrek yapısının kaybolduğu fibrozis alanlarının varlığı belirtilmiştir (91). İnterstisyel fibrozisli bölgelerin bazen belirgin bir daralmaya ve atrofiye neden olabileceği bildirilmiştir (98). Bu dönemde diffuz infiltrasyonların, çevresi fibröz kapsül ile sarılmış ve genç lenfositlerin çoğunlukta olduğu *lenfoid nodüller*, *lenf follikülleri* (68) ya da *germinal merkezler* (87) olarak adlandırılan fokal alanlara dönüştüğü belirtilmiştir. Birçok araştırmacı (19, 24, 57, 91, 98, 99) glomeruluslarda hafif mezangial hücre artışı ve büyümenin dışında herhangi bir yangısel değişikliğin bulunmadığını bildirmişlerdir.

Bazı araştırmacılar (2, 23, 24), kronik dönem lezyonlarını aktif ve inaktif olarak guruplandırmıştır. Kronik dönemde şiddetli tubuler değişiklikler, yoğun infiltrasyon ve belirgin fibrozis ile karakterize lezyonlar *kronik aktif interstisyel nefritis* olarak adlandırılmıştır. Kronik aktif interstisyel nefritis lezyonları, virusun renal ısrarının göstergesi olarak değerlendirilmiştir (24).

Üreterlerde lamina epitelyalis katında dejeneratif ve nekrotik değişikliklerle üreter mukozasında ödem ve yangısel hücre infiltrasyonlarının varlığı ile lumen içinde urat kalküllerinin (57, 70) bulunmasıyla karakterize, *üreteritis* tablosunun da görüldüğü, benzer şekillerde urat kristallerine genişlemiş renal tubullerde de rastlandığı bildirilmiştir (67). Ayrıca üreter mukozalarında yangısel infiltrasyonların bulunmasının *pyelonefritis* olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (77).

Newton ve Simmons (83) Avustralyada ilk nefropatojenik etkileri tespit ettikleri saha çalışmalarında, hayvanların böbreklerinde akuttan kroniğe değişen lezyonların oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu lezyonların bazı glomerulilerin ödemle şişkinliği, kapsül epitelinin yassılaşması ve özellikle proksimal tubul epitellerinde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler ile tubul lumenlerinin nekrotik hücreler, heterofiller, urat ve ürik asit kristallerinin oluşturduğu amorf kitlelerle dolu olması ile karakterize olduğu belirtilmiştir. Bazı alanlarda bu kitleler etrafında dev hücre oluşumlarına da rastlandığı bildirilmiştir.

Purcell ve Mc Ferran (88) yaptıkları çalışmada, VF 70-333 olarak adlandırılan ve daha sonra Massachusett serotipine dahil edilen hafif nefropatojenik etkili suşla SPF beyaz legornları infekte etmişler, interstisyumda lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, proksimal tubullerde ise tubul epitellerinde dökülme ve lumende polimorf lökositleri de içeren purulent eksudat ile karakterize başlıca mikroskobik böbrek lezyonlarının varlığını bildirmişlerdir.

Siller ve Cumming (99) 4 haftalık beyaz legorn piliçlerde, Avustralya T suşunun zayıf ve virulent iki izolesi ile oluşturdukları enfeksiyonlarda, şiddetleri ve gelişim zamanları farklı olmak üzere histopatolojilerinin temelde aynı karakterde olduğunu tespit etmişlerdir. Belirli periyotlarda incelenerek detaylı histopatolojik bilginin verildiği bu çalışmada; virulent

suşla PI 4. günde şiddetli ve yaygın lezyonlar oluşurken, zayıf suşla PI 8-10. günlerde hafif lezyonların görüldüğü bildirilmiştir.

Aynı araştırmacılar (99) erken akut dönemde zayıf suşlarda histolojik değişikliklerin distal tubul (DCT), toplayıcı tubul (CT) ve toplayıcı kanalların (CD) genişlemesi ile proksimal tubullerde (PCT) lumende girintili, çıkıntılı bir görünüm alması ile karakterize olduğunu ve tubuler epitellerde şişmenin izlendiğini bildirmişlerdir. Bu dönemde nefronun distal segmentleri ve toplayıcı kanallarda mukus sekresyonunun normal düzeyde olduğu ve hücrelerin apikal bölgelerinde PAS pozitif granüler duyarlılık varlığı da belirtilmiştir. Akut dönemde ise zayıf suşla yangısel değişimlerin, başta medullar sistemde, hafif olarak da kortekste küçük fokal alanlarda lenfosit, monosit ve az sayıda plazma hücresi gibi mononükleer hücrelerin yoğun interstisyel infiltrasyonları ile karakterize olduğu bildirilmiştir. İnfiltrasyonların bazı normal veya retrogresif değişiklikler gösteren tubulleri sarmış olarak, intertubuler kapillar sinuslarda tek sıra veya geniş gruplar halinde infiltre olmuş mononükleer hücreler şeklinde izlendiği vurgulanmıştır. Kanathların akut inflamatorik hücreleri olan heterofil lökositlerin, medullar ve kortikal bölgelerde az sayıda olmasına rağmen terminal üreter kollarının subepitelyal bölgesinde çok sayıda buldukları da belirtilmiştir. P.I. 10-12. günlere kadar ise infiltratif alanlarda ve kapillar sinuslarda predominant hücrelerin mononükleer hücreler olduğu ve heterofil lökositlerle yoğun işbirliği içinde buldukları bildirilmiştir. Tubuler yıkımın distal tubuller, toplayıcı tubuller ve toplayıcı kanallarda başlamış olmakla beraber, sağlam kalan tubuler kısımlarda mukus sekresyonunun devam ettiği, PAS pozitif ağlara toplayıcı tubuller ve distal tubullerde rastlandığı bildirilmektedir. Anormal mukopolisakkarit sekresyonunun göstergesi olan, büyüklükleri önemli farklılıklar gösteren kaba, yoğun küresel ya da ovoid PAS ile koyu pembe boyanan granüllerin toplayıcı tübüller, distal tübüller ve tubul epitellerinde bulunduğu ve HE ile boyanmayan ve tek ya da pleomorfik gruplar halinde bulunan bu maddelerin aynı bölgede bulunan mukus granüllerine benzemedikleri belirtilmiştir. Bu dönemde distal ve toplayıcı tubul epitellerinde vakuolizasyon, nekrozis ve deskuamasyona kadar giden farklı şiddette değişikliklerin görüldüğü belirtilmiştir. Nekrozisin nekrotik hücrenin komşu hücrelerden ayrıldığı *tek hücre nekrozu* veya bütün tubuler yapıyı etkilediği *tüm tubul nekrozu* şeklinde izlendiği bildirilmiştir. Bu alanlardaki şiddetli yıkımın, karakteristik özelliklerin yok olmasına ve nekrozun nefronun hangi bölümlerini kapsadığının belirlenmesini güçleştirdiği belirtilmektedir. Ancak bu alanlar daha çok sentral venler çevresinde izlendiğinden, distal tubullerde olduğu var sayılmaktadır. Nekrotik hücrelerin nükleuslarının piknotik, sitoplazmalarının HE boyası ile eozinofilik olduğu, apikal bölümlerin diğer kısımlardan daha kırmızı boyandığı bildirilmektedir. Granüler nekrozis ve erken dökülme olarak tanımlanan bu görüntüde, hücrelerin bağlantılarını kaybetmiş ve komşu hücrelerden ayrılmış olarak izlendiği bildirilmiştir. Glomerulilerde hiçbir değişiklik görülmediği belirtilmiştir. Tubul lumenlerinde nekrotik hücre kalıntılarına, kısmen sağlam tubuler alanlarda da mitotik figürlere rastlandığı bildirilmiştir (99).

Aynı araştırmacılar (99) akut dönemde virulent suşla yangısel değişimlerin, PI 4. günde kortikal ve özellikle medullar bölgenin intertubuler kapillar sinuslarında, zayıf suştan farklı olarak *predominant heterofil lökosit* infiltrasyonları ile karakterize olduğunu, mononükleer hücrelerin ise daha az izlendiğini bildirmişlerdir. Tubuler değişikliklerin temelde zayıf suşların oluşturduğu değişimlerle aynı olduğu belirtilmiştir. En erken ve dikkat çekici değişikliklerin distal, toplayıcı tubuller ve özellikle medullar toplayıcı kanallarda genişlemeler, lumenlerinde nekrotik hücre ve heterofillerin kalıntıları ile karakterize olduğu bildirilmiş, bu materyalin bazı alanlarda kist benzeri yapılar oluşturduğu belirtilmiştir. Tubuler

nekrozisin tek hücre nekrozu veya tüm tubul nekrozu şeklinde görüldüğü, özellikle bazı genişlemiş distal ve toplayıcı tubullerde yoğun PAS pozitif granüllerin ve perinuklear olarak birikintilerin varlığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada (99) subakut dönemde zayıf ve virulent suşların oluşturduğu lezyonların ayırımının yapılamadığını, buna karşın lezyonların akut kronik döneme geçişinin izlenebildiğini bildirmişlerdir. Tubuler dejeneratif değişikliklerin akut döneme göre azaldığı, karyorektik nukleuslu hücrelerle karakterize tek hücre nekrozunun bazı proksimal, distal ve toplayıcı tubullerde görüldüğü, tüm tubul nekrozunun ise çok seyrek olarak görülebildiği belirtilmiştir. Akut dönemin başlangıcında da var olan interstisyel yangısal reaksiyonların, bu dönemde tubuler nekrotik değişikliklerin azalmasıyla birlikte esas lezyonları oluşturduğu vurgulanmıştır. Rejenerasyonun belirtisi mitotik figürlerin, akut dönemdekinden daha yaygın yerleşimde, proksimal, distal ve toplayıcı tubuller ile toplayıcı kanallarda izlendiği, bazı tubullerin nukleus sayılarının artması ile hiperplastik görüntüde olduğu bildirilmiştir. Bu dönemde heterofilik reaksiyonun büyük ölçüde azaldığı, mononuklear hücrelerin karakteristik yangı hücreleri olarak sayıca baskın hatta tek hücre konumunda olduğu belirtilmiştir. İnterstisyel retikuloendotelyal (*mononuklear fagositer*) hücrelerin aktif proliferasyonu ve bu bölgelerde mitotik figürlerin, ayrıca interstisyumda ekzantrik nukleuslu, bol homojen veya granuler PAS pozitif intrasitoplazmik Russell cisimciği içeren ve kronik dönemde daha çok rastlanan plazma hücrelerinin görülebildiği bildirilmiştir.

Aynı araştırmacılar (99) kronik dönemin, virulent suşla PI. 11. günde, zayıf suşla PI.12.-13. günlerde başladığını ve genel olarak iyileşme dönemi olarak adlandırıldığını bildirmişlerdir. Deskuamatif ve yangısal hücrelerin intratubuler birikimi dışında, tubuller normal görünüşte veya çok seyrek olarak tubuler değişimlerin izlendiği bildirilmektedir. Mitotik figürlerin nefronun ve toplayıcı kanalların bütün bölümlerinde görüldüğü, tubuler hiperplazinin ise bazı bölümlerde izlendiği vurgulanmıştır. Diffuz infiltratif görüntünün medullar ve kortikal bölgelerde eşit oranda bulunmakla beraber geniş venalar çevresinde daha yoğun olduğu bildirilmiştir. Medullada daha fazla olmak üzere interstisyel infiltrasyon alanlarında Russell cisimcikleri taşıyan plazma hücreleri görüldüğü belirtilmiştir. Retikulum formasyonunda artış sonucu, medullada daha fazla olmak üzere tüm interstisyumunda peritubuler bağdoku artışı (=fibrosis) ve perimedullar kapsül kalınlaşmasının dikkat çektiği bildirilmiştir. Glomeruluslarda ise herhangi bir değişiklik görülmediği belirtilmiştir.

Pohl (87) Avusturya T suşu ile suprakonjiktival olarak 4 haftalık piliçleri infekte ettiği çalışmasında, P.I. 5-8.günlerde klinik olarak enfekte tüm kanatlılarda akut gelişen bazı böbrek lezyonlarının erken dönemde korteks interstisyumunun çeşitli yerlerindeki veya Bowman kapsüllerini saran lenfoid hücre birikimleri ile karakterize orta derecedeki reaksiyonlar şeklindeyken, esas dejeneratif ve yangısal değişikliklerin üreter ile piramidlerde (= medullada) lokalize olduğunu, ancak bunların daha sonra özellikle distal porsiyona yayıldığını bildirmiştir. Üreteritis'in tüm hasta ve bazı klinik olarak normal görünüşteki kanatlılarda görüldüğü belirtilmiştir. Üreter lamina epitelyalis katındaki hücrelerde vakuolizasyon ve dökülmeyi izleyen belirgin bir metaplasti varlığı, üreterin tüm uzunluğu boyunca submukozada yangısal infiltrasyonlar, mukozada akıntı ve üreteral lümende purulent bir eksudat birikimi olduğu bildirilmiştir. Piramidlerdeki ve daha üst tubuler bölümlerdeki lezyonların P.I. 9.günden sonra tubuler epitellerdeki karyoreksis ve koagülatif nekrozla karakterize tubuler nekroz şeklinde olduğu bildirilmiştir. Yine interstisyumdaki yangısal infiltrasyona bağlı olarak birbirlerinden ayrılmış tubuller içerisindeki granüler

birikintileri yapan amorf maddeler, çok miktardaki eozinofilik artıklar ve dejenere heterofil artıkları ile dolmuş ve genişlemiş olarak görülebileceği belirtilmiştir. Tubuler epitelin yıkımlandığı bazı alanlarda heterofillerin birikimi ile bunlar çevresinde başlayan fibrozis sonucu olayın *mikroabse* oluşumuna kadar gittiği bildirilmiştir. Yaklaşık P.I. 8.günde lezyonlu tubuller çevresindeki infiltratif hücrelerin çoğunluğunu heterofil lökositlerin oluşturduğu, yangının P.I. 6-10.günlerde subakut formda seyrettiği ve medullada infiltre heterofillerin yerlerini lenfoblast, lenfosit ve diğer mononükleer hücrelere bıraktıkları, tubul lümenlerinde mor-pembe birikintiler bulunduğu belirtilmiştir. Yaklaşık P.I. 11.günden başlayan kronik dönemde iyileşmenin ilk belirtilerinin yanında, küçük ve orta boydaki lenfositler ve plazmositlerin önce medullar intertubuler alanlarda ve üreter mukozasında, daha sonra kortekste yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir. P.I. 12.günden itibaren de bu infiltrasyon alanlarının, respiratorik sistemdeki gelişime benzer şekilde, karakteristik *sferoidal (=yuvarlak) germinal merkezler* halini aldığı ve P.I. 13.günden sonra da olgun lenfositlerin önderlik ettiği infiltre hücrelerin varlığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda, lezyonların sadece böbrek dokusunun çeşitli yerlerinde lokalize lenfoid infiltrasyonlar ile bazı kuşların medullasından kortekse doğru uzanan *sklerozis*in olduğu belirtilmiştir (87).

Alexander ve ark. (5) intravenöz ve içme suyu yolu ile Avustralya T, H52 ve H120 suşlarını inokule ettikleri 3 haftalık civcivlerin böbreklerinde heterofilleri de içeren lenfosit infiltrasyonları, fibrozis, tubullerde genişleme ve urat birikimi ile interstisyel nefritisi kanıtlayan mukoid debrisler şeklindeki lezyonları tespit etmişler, glomerulilerin nadiren ya da sekonder olarak etkilendiklerini bildirmişlerdir. Lezyonların Avustralya T ve H52 suş gruplarında farklı düzeylerde görüldüğü, H120 suş grubunda ise izlenmediği, Avustralya T suşu ile infekte edilen ve P.I. 227. günde hala yaşayan kanatlılardan sadece 2 tanesinin böbreklerinde heterofiller ile küçük lenfositlerden ibaret ve sıklıkla daire şeklinde sınırlanmış olan fokal infiltrasyonlar ile karakterize anormal değişimlerin varlığı bildirilmiştir.

Chong ve Apostolov (24), IBV'nun Avustralya T ve M 41 suşları ile konjiktival ve nasal olarak infekte edilen 1 günlük beyaz legornlarda ve farklı yaşlarda infekte edilip 30. haftaya kadar incelenen Rhode Island civcivlerde oluşturulan akut ve kronik nefritisin patogenesisini incelemiş, iki virus suşu arasında önemli mortalite farkının da görüldüğü çalışmada akut dönemde M 41 suşu ile infekte edilen Rhode Island civcivlerin sadece 3/5'inde hafif böbrek lezyonları gözlenmiştir. Akut nefritisin lezyonlarının Siller ve Cumming 1974'in bulgularıyla benzer olarak medullar kanallar ve korteks içerisindeki mononükleer hücre infiltrasyonları ile tubullerde dejeneratif ve distrofik değişiklikler bildirilmiştir. Avustralya T suşu her iki tavuk ırkında da benzer mortaliteye sebep olmasına karşın beyaz legornlarda kronik nefritis oluşturulamamıştır. Rhode Island ırkında incelenen kronik nefritide ise genişlemiş böbreklerde yoğun lenfosit infiltrasyonları ve bunlar arasında polimorfonükleer hücreler gözlenmiştir. Korteks ve medullada PCT ve DCT de dahil olmak üzere birçok tubul şişmiş, vakuoler hale gelmiş epitel hücreleri ile dejeneratif değişiklikler göstermişlerdir. İçerisinde çoğunlukla bazofilik inklüzyonlar taşıyan hücrelerden herbiri yuvarlaklaşmış ve komşu epitel hücresinden ayrılmış, tubuler nekrozun daha şiddetli seyrettiği alanlarda bazı tubullerde tubul epitelleri tamamen erimiştir. Polimorflar ve diğer nekrotik hücrelerle tıkanmış ve genişlemiş durumdaki medullar toplayıcı kanallar çoğunlukla eozinofilik ve PAS pozitif hyalin ağlar içermektedir. Amorf maddeler çevresindeki dev hücre reaksiyonlarının ürik asitle tıkanan tubullerde görüldüğü bildirilmiştir. Atrofiye böbreklerde lenfositler infiltrasyon alanları ve fibrosis ile karakterize yaygın yara dokusu (skatriks) gözlenmiştir. Makroskobik anomali görülmeyen böbreklerde, mikroskobik olarak küçük lenfosit infiltrasyon odakları izlenmiştir. Bowman kapsülünde çok nadir PAS pozitif

materyal görülmesine ramen tüm hayvanların glomeruluslarının normal görünümde olduğu belirtilmiştir.

Albassam ve ark. (2), iki aşamalı çalışmalarında IBV'nun Holte, Gray, İtalya I 1731 ve Avustralya T nefropatojenik suşları ile infekte ettikleri aşı ve aşısız kanatlılarda böbrek lezyonlarının gelişimini incelemişlerdir. Çalışmanın ilk bölümünde; 2 günlük infekte edilen aşısız SPF civcivlerde dört suş grubunda da P.I. 4.günde aynı karakterde renal lezyonlar oluşmasına ramen, Avustralya T suşunda en şiddetli, İtalya ve Gray suşlarında orta şiddette ve Holte suşunda en yumuşak lezyonlar izlendiği bildirilmiştir. İtalya, Gray ve Holte suşlarıyla infekte olan civcivlerde, medullar ve kortikal tubuller arasında interstisyel ödem ve az sayıda toplayıcı tubulde dilatasyon, bazı tubullerde tek hücre nekrozu ve dökülmelerin varlığı bildirilmiştir. Gray ve İtalya suşu ile infekte civcivlerde bazen tüm tubul nekrozu ile heterofil infiltrasyonuna rastlandığı belirtilmiştir. Avustralya T suşu ile infekte olan civcivlerde ise tubuler ve duktuler epitelyal hücrelerde dejenerasyon ve nekroz ile birlikte üreterlerin interrenal kollarındaki genişlemelere bağlı olarak epitellerde yassılaşımlar olduğu bildirilmiştir. Lezyonlu böbreklerde geniş kan damarları çevresinde ya da göç halinde degranule heterofillerin görüldüğü belirtilmiş, bu lezyonların damar duvarlarının nekrozu ile birlikte olduğu tespit edilmiştir. P.I.4.günde interstisyel ödemin azaldığı, interstisyel lenfosit infiltrasyon derecesinin genel böbrek lezyonlarına paralel olarak geliştiği, P.I. 6.günde epitel hücrelerindeki büyüklük farkı ve sellüler bazofili ile kendini gösteren rejeneratif aktivitenin başladığı bildirilmiştir. Toplayıcı kanallar ve medullada üreterin interrenal kolları çevresinde çok sayıda heterofil ve makrofaj ile en dışından fibröz bağ dokusu ile sarılmış nekrotik hücresel merkezler şeklinde abse benzeri yapıların dikkati çektiği bildirilmiştir. P.I. 32.güne kadar kronik interstisyel nefritisin aktif ve inaktif şeklinin izlendiği tavuklarda bu dönemde böbrek lezyonlarının şiddetinde dikkate değer bir fark görülmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte birinci tip olan kronik aktif interstisyel nefritiste lezyonların toplayıcı kanalların genişlemesi, özellikle medullada nadiren plazma hücrelerinin de görüldüğü periduktuler lenfosit infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterize olduğu belirtilmiştir. Genç fibröz bağ dokusu arasında çok sayıda rejenere medullar tubullerin varlığı, az sayıda örnekte toplayıcı tubullerin urat kristalleri ve bunları çevreleyen dev hücre infiltrasyonları ile genişlemiş oldukları bildirilmiştir. Kronik inaktif interstisyel nefritiste ise medullar tubullerdeki epitellerde dikkat çekmeyen değişimler ve periduktuler lenfosit infiltrasyonu ile nadiren görülen fibrosisin varlığı belirtilmiştir. Lenfositlerin multiple intertubuler agregasyonunun medullada, medullanın hemen dışında ve az sayıda da kortekste izlendiği, bu infiltrasyonların çoğunun medulla dışında follikül benzeri yapıda olduğu bildirilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde; aşı ve 10.günde H<sub>120</sub> suşu ile aşılaman kanatlılar 4. haftada nefropatojenik suşlarla infekte edildiler. Aşılammış infekte kanatlıların yarıya yakınında tubuler dilatasyon, hücresel vakuolizasyon, tek hücre nekrozu ve interstisyel lenfosit infiltrasyonu şeklindeki yumuşak lezyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Aşılammış kanatlılardaki böbrek lezyonlarının, interstisyel lenfositik nefritisin kronik aktif ve inaktif tiplerinin her ikisinin de görüldüğü çalışmanın birinci bölümündeki gibi olduğu gözlenmiş, aşı ve dört suş ile infekte edilmiş bütün kanatlılarda böbrek lezyonlarının yumuşak olduğu ve her grupta incelenen kanatlıların ancak %50-70'inde görüldüğü belirtilmiştir. Holte, Gray ve İtalya suşları ile infekte aşılammış kanatlılardaki böbrek lezyonları, kronik aktif tipte, aşılammış kanatlılarda ise kronik inaktif tipte nefritise neden olduğu bildirilmiştir. Sadece Avustralya T suşu aşı ve aşısız kanatlıların her ikisinde de kronik aktif nefritis lezyonlarını oluşturmuş, her iki denemede de Holte suşu 4.günde yumuşak böbrek lezyonları gösterirken, Avustralya T suşu P.I.6.günde şiddetli lezyonlara neden olduğu belirtilmiştir.

Her iki deneme de; aşılanmamış kanatlılarda bütün nefropatojenik suşların tip değişimi ve şiddetle ilişkili olmaksızın akut fazda benzer renal lezyonları oluşturdukları bildirilmiştir (2).

Chandra (22) IBV'nun değişik suşlarının nefropatojenitelerini karşılaştırmak için virusun M 41, Gray, Holte ve Avustralya T suşları ile 2 haftalık beyaz legorn civcivleri intravenöz olarak infekte ettiği çalışmada; mikroskopik lezyonları birer haftalık üç fazda incelemiştir. Mikroskopik renal lezyonların, Avustralya T suşu ile infekte olmuş tavuklarda Holte ve Gray suşu ile infekte olanlardan daha fazla olduğunu, M 41 suşu ile infekte olanlarda 1 haftalıktan sonra herhangi bir böbrek lezyonu görülmediğini bildirmiştir. İnterstisyel nefritisin genel görünümü Pohl (87), Albassam ve ark. (2) 'ın bildirimlerine uymaktadır.

Akut fazda (1-7. gün) tubulus epitellerinde farklı derecede dejenerasyon ve dökülmeler, epitellerde şişkinlik ve mitotik figürler ile yaygın olarak görülen tek hücre nekrozu karakteristik olarak izlenmiş, birçok tubul epitelinde PAS pozitif granüllerin varlığı belirlenmiştir. Glomeruluslar ve tubuller arasındaki mononükleer ve heterofil hücrelere üreter submukozasında da rastlandığı bildirilmiştir. Bazı vakalarda lümeninde dökülen üreter epiteli ile inflamatuvar hücrelerin karışık olarak bulunduğu görülmüş, Avustralya T ile infekte grupta özellikle DCT'de olmak üzere CT ve CD'de genişlemelerin varlığı bildirilmiştir (22).

Subakut fazda (8-14.gün); lezyonların medullar bölgede korteksten daha fazla olduğu, bazı tubullerde erken rejeneratif değişikliklerin varlığı bildirilmiştir. Tubullerin, interstisyel infiltrasyonlarla ayrılmış olduğu, hatta bazı olaylarda çoğunluğunu lenfositlerin, daha az heterofil ve az sayıdaki PAS pozitif Russel cisimciklerini içeren plazma hücrelerinin oluşturduğu, inflamatuvar hücrelerin iri kümelerinin, tubullerin yıkılmasına sebep olduğu, bazı bölgelerde ise interstisyel retiküloendotelyal hücrelerin proliferasyonunun dikkati çektirildiği belirtilmiştir (22).

Kronik fazda (15-21.gün); mitotik figürlerin azaldığı, rejenera tubullerin daha fazla izlendiği, tubuler lezyonların hafif düzeyde nadiren görüldüğü, korteks ve medullada bazı bölgelerde lenfosit ve plazma hücrelerinin oluşturduğu inflamatuvar infiltrasyonların varlığı bildirilmiştir (22).

Chandra (23) Avustralya T suşu ile infekte ettiği bursektomize edilmiş ve edilmemiş SPF civcivlerde P.I.15.güne kadar bilinen mikroskopik renal lezyonların aynı tipte olduğunu bildirmiştir. Bu lezyonların bursektomize edilmişlerin %100'ünde çok şiddetli olarak gelişirken, bursektomize edilmemişlerde daha hafif olarak % 67'sinde görüldüğünü belirtmiştir. P.I. 15.günden itibaren renal lezyonların bursektomize edilenlerde nefritisin kronik aktif tipe dönmesiyle farklılaştığı, bursektomize edilmeyenlerde ise hafif tubuler değişimler ve mitotik figürlerle karakterize kronik tipte devam ettiği bildirilmiştir.

Goryo ve ark. (57) IBV ve IBDV infeksiyonlarının birlikte seyrettiği 3 broyler sürüsündeki kanatlıların böbreklerinde tubul epitellerinin yassılaşması ile birlikte, proksimal tubul epitellerinde sitoplazmaların granüllü görünümde olduğunu ve bazılarında yağlı vakuoler ve hyalin dejenerasyonları ile tek hücre nekrozu ya da fokal koagülasyon nekrozu izlendiğini bildirmişlerdir. İntermediyer ve distal tubullerde genişleme ve epitellerinde yağlı vakuoler ve hyalin dejenerasyonu ile nekrotik değişikliklerin varlığı bildirilmiş, bazı distal tubullerin differansiye olmuş epitellerinde mitotik figürler olduğu, belirtilmiştir. Proksimal



tubullerde daha az miktarda olmak üzere tubuller içinde farklı büyüklüklerde urat kristallerine rastlandığı bildirilmiştir. Toplayıcı tubul ve kanallarda ise genişlemelerle birlikte az sayıda heterofil ve dejenere epitel hücreleri ile urat kristallerinin varlığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada bazı tubullerin çevresindeki interstisyumda heterofillere rastlandığı ve mezengiyal dokuların genişlemiş olmasına ramen glomerulusların etkilenmediği de belirtilmiştir.

Brown ve ark. (1971) 14-25 haftalık yumurta tavuklarında oluşan avian ürolityasis sendromuna IBV Florida-88 suşuna bağlı 85-209 adlı virusun yol açtığını belirlemiş, bu çalışmaya paralel olarak infekte yumurta tavuklar ile birlikte 1 günlükken infekte ettiği SPF civcivlerde de infeksiyonun histopatolojisini incelemiştir. 4 haftalık yarkalar genelde histopatolojik olarak normal bulunurken, % 5'inden azında yangısel ödem izlenmeksizin yaygın kortikal tubuler nekrosis varlığı belirlenmiştir. 7 haftalık piliçlerin renal lezyonları daha şiddetli görülürken, glomeruler mezangiumunda artışlar ve intertubuler renal venlerin bazılarını çevreleyen belirgin interstisyel heterofilik ödemler izlenmiştir. Bu bölgeler civarındaki proksimal ve distal tubullerin nekrotik, diğer tubuler epitellerde karyopiknoz, karyoreksis ve anizokaryozis ile şiddetli eozinofilik olduğu görülmüştür. Nekrotik bölgelerdeki distal tubullerin lumene bakan yüzlerinde mineral olarak yorumlanan 2-5  $\mu$ 'luk bazofilik yapılar izlenmiştir. Bu nekrotik sahalardan uzakta yer alan distal ve toplayıcı tubullerin lumenlerinde genişlemeler ve hücresel yığınlar ile hafif bazofilik bir sıvı varlığı bildirilmiştir. Nekrotik bölgelerin devamındaki medullar toplayıcı kanalların hiperplastik epitel ile sarılmış ve dilatasyona uğramış olduğu, içerisinde yangısel interstisyel süzüntü ve bazılarının lümeninde 5  $\mu$ 'luk mineralize bazofilik lameller görüldüğü izlenmiştir. Daha büyük üreteral dallar mineralize hücre döküntüleri ile kısmen kaplanmış olduğu ve epitelin keratinizasyonu olmaksızın multifokal, skuamoz metaplazinin varlığı bildirilmiştir. 10-14 haftalık piliçlerde benzer lezyonların bulunduğu, yangı odaklarının kronik tipte olduğu, nekrotik sahaları çevreleyen interstisyumda kalsiyum urat yapısında eozinofilik ışınal kristaller ile yangı hücrelerinin de karışık olduğu multinükleer dev hücrelerin çevrelediği görülmüştür. Medullar lezyonların 7 haftalık piliçlerdeki benzer olduğu, bazı medullar toplayıcı kanalların monosodyum urat kristalleri oldukları kabul edilen 4  $\mu$ 'luk eozinofilik kürecikler içerdiği bildirilmiştir. 20-25 haftalık yumurtacıların ve 14 haftalık yarkaların % 5'inden azında esas intrarenal lezyonun çoğu lobullerin merkezinde görülen fibrozis olduğu bildirilmiştir. Bu lobullerin hiperplastik epitelle örtülmüş proksimal tubullerinde daralma ve sayılarında azalma izlenmiştir. Medullada belirgin bir fibrozis ile medullar düğüm kesitlerinin azaldığı, diğer düğüm ve kanalların hücresel yığınlarla dolu ve hiperplastik epitel ile örtülü olduğu bildirilmiştir. Üreteral dalların belirgin biçimde dilatasyona uğradığı ve eozinofilik madde ile karışık 3  $\mu$ 'luk üçgenimsi bazofilik maddeden oluşan ürolitleri taşıdığı, bunların dış yüzünü urat olduğu kabul edilen eozinofilik lamellerin sardığı belirtilmiştir. Genişlemiş üreterlerin epitelinin nekrotik, dökülmüş ya da hiperplastik ve papillar kıvrımlar arasında sıkışık durumda olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın 1 günlük SPF'leri virusun göz damlası ya da subkutan verildiği bölümünde ise sadece göz damlası ile infekte edilen civcivlerin yarısında renal kortikal tubuller nekroz şeklindeki böbrek lezyonlarının varlığı bildirilmiştir. 1 günlükken deneysel olarak aşılana civcivlerdeki lezyonların, sahadaki 4-14 haftalık piliçlerdeki lezyonlardan daha hafif olduğu, bunun da IB nefritise dayanıklılığın yaşla ters orantılı olabileceğini düşündürdüğü bildirilmektedir. Piliçlerde histolojik olarak 4-7 haftalık sürede normalden kortikal multifokal nekroza doğru değişen lezyonların varlığı bildirilmiştir. Bazı 7 haftalık piliçlerde; tubuler devamsızlık ve interstisyel urat tofuslarının varlığının, tubuler lümen içeriğinin interstisyuma geçmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Daha yaşlı kanatlılarda kortikal tubullerin sayısında azalma ve medullar fibrozis izlenmiştir. Bu değişim nefrotropik IBV ile infekte piliçlerde fonksiyonel nefron sayısındaki azalmanın sebebi olarak

düşünülmektedir. Son dönem lezyonlarının bölümsel renal atrofi ile sağlam kalan fonksiyonel bölümlerde hiperplazi ve kalkuli ile tıkalı üreterlerde ürolitiasis ile karakterize olduğu bildirilmektedir. (17).

Butcher ve ark. (19) Massachusett serotipinden H 13 suşunu izole ettikleri 40 günlük ticari broylerlerde, özellikle medullar bölgede yoğunlaşan ödem, şiddetli interstisyel mononuklear hücre infiltrasyonları ile karakterize şiddetli böbrek lezyonlarının varlığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kistik renal tubullerin ise dejeneratif ve nekrotik epitellerle heterofilleri içerdiği, glomerulusların normal yapıda izlendiği belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar göze damlatma yoluyla infekte SPF civcivlerde infeksiyonun 1 günlük infekte kanatlılarda yüksek patojenite, 4 haftalıkken infekte edilenlerde ise yumuşak bir seyir gösterdiğini bildirmişlerdir. 1 günlük infektelerde tubuler lezyonların en çok proksimal ve toplayıcı tubullerde, daha az olarak da distal tubullerde izlendiği bildirilmiştir. Bu bölgelerde tubul epitellerinin bazal membranlardan ayrılmış olduğu, pek çok civcivin üreter ve tubul lumenlerinde geniş urat kristallerinin varlığı tespit edilmiştir. 4 haftalıkken infekte edilen kanatlılarda ise lezyonların özellikle medulla ve korteks-medulla geçişinde interstisyel mononuklear hücre infiltrasyonları ve bu alanlardaki tubuller epitellerde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler şeklinde olduğu bildirilmiştir.

Ambali ve Jones (7) lenfosit ve makrofajların fokal infiltrasyonları ile karakterize interstisyel lezyonların P.I. 7-14.günler arasında gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Proksimal ve distal tubul epitellerindeki dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin P.I. 7.günde, 14.gündekinden daha şiddetli olduğunu vurgulamışlardır.

Kinde ve ark. (69) serotipi bilinmeyen bir NIBV ile infekte ticari yumurtacı yarkalarında, böbreklerde genel mikroskopik lezyonların, fokalden diffuza değişen interstisyel lenfositik hücre infiltrasyonlarının varlığını, infiltrasyonların içinde az sayıda heterofile rastlandığını bildirmişlerdir. Tubuluslarda hiyalin, musinöz ya da granüler birikintilerle birlikte genişlemeler olduğu belirtilmiştir.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Materyal :

##### 3.1.1. Viruslar :

Çalışmamızda kullanılan, kaynağı ve karakteri literatürde bildirilen IBV suşlarından Avustralya T (37) ve Holte (110) suşları İngiltere Weybridge Merkez Veteriner Laboratuvarlarından, M 41 Massachusetts type (78, 112) suşu ise Almanya Münih Ludwig Maximilian Üniv. Tavuk Hastalıkları Araştırma Enstitüsünden temin edildi.

Embriyo pasaj seviyeleri bilinmeyen liyofilize formdaki virus suşlarının üretimi ve embriyo infektif doz % 50 (EID<sub>50</sub>) tayini işlemleri Tarım Köy İşleri Bakanlığı Manisa Tavuk Hastalıkları Araştırma ve Aşı Üretim Merkezi'nde yapıldı.

Bu virus suşlarının her biri 9-10 günlük embriyolu SPF (Specific Pathogen Free) tavuk yumurtalarında koriyoallantoik boşluğa 0.2 ml. miktarında inokule edildi (1). Koriyoallantoik sıvılar, inokulasyondan sonra M41 suşunda 48. saatte, Holte ve Avustralya T suşlarında 72. ve 96. saatlerde toplandı ve santrifüje edildi. Bu işlemler her virus suşu için iki kez tekrarlanarak 2 pasaj yapıldı ve virus suşlarının üretimi tamamlandı.

Virus suşlarının embriyo infektif doz % 50 (EID<sub>50</sub>) tayin işleminde Reed-Muench yöntemi (1) kullanıldı. Virus suşlarının 10<sup>-3</sup> dilusyondaki embriyo infektif doz % 50 değerleri :

M41 suşu için	EID <sub>50</sub> = 10 <sup>-9</sup> / 1 ml
Holte suşu için	EID <sub>50</sub> = 10 <sup>-6</sup> / 1 ml
Avustralya T suşu için	EID <sub>50</sub> = 10 <sup>5.3</sup> / 1 ml olarak bulundu.

İnfektif doz tayin işlemleri tamamlanan virus suşlarının bakteriyolojik muayene sonuçlarının negatif olması üzerine liyofilize edilerek, kullanılacakları güne kadar derin dondurucuda -20 °C 'de saklandı.

##### 3.1.2. Tavuklar :

Çalışmamızda, viral bir hastalık olan IBV'nin 3 patojen suşu ile deneysel infeksiyon oluşturulması ve bu yönde yanıtıcı sonuçların da ortaya çıkmaması için kullanılacak tavukların ne IB ne de diğer bir hastalık yönünden hiçbir antikor taşımaması gerektiğinden SPF (Specific Pathogen Free) civcivler kullanıldı.

SPF (Specific Pathogen Free) civcivleri elde edebilmek için, bu konuda ülkemizdeki tek kuruluş olan Tarım Köy İşleri Bakanlığı Manisa Tavuk Hastalıkları Araştırma ve Aşı Üretim Merkezi'nden günlük SPF Beyaz Leghorn (WL) tavuk yumurtası temin edildi. Kurumun SPF anaç sürüsü için verdiği fertilitite oranı % 98 ve çıkım oranı % 70-75 idi. Bu değerler ışığında çalışma projemizin öngördüğü 150 adet SPF civcivin elde edilmesi için 210 adet günlük SPF tavuk yumurtası alınarak bir firmada kuluçkaya konuldu. Ancak tahminlerin dışında ırk farklılığından kaynaklandığı düşünülen kuluçkalanma aksaklıklarına bağlı olarak tek çıkımda yeterli sayıda (en az 150) civcivin elde edilememesi çalışmanın iki ayrı bölümde yapılmasını zorunlu kıldı.

Bu doğrultuda ilk bölümde kukluçkadan alınan 65 adet SPF civcivin (% 30 çıkım oranı) 5 adeti ilk 2 hafta içinde ön incelemeler için otopsiye alındı. İnokulasyonun yapılacağı 14. güne gelindiğinde kalan 60 adet civcivden 20 adeti kontrol grubu olarak ayrı bir bölmeye alındıktan sonra 40 adet civciv M41 suşunun inokule edileceği deney grubu olarak kullanıldı.

İkinci bölümde gerekli olan en az 110 adet SPF civcivin elde edilebilmesi için aynı kurumdan tecrübelerimiz doğrultusunda alınan 210 adet günlük SPF tavuk yumurtasından bu defa 116 adet civciv (% 55 çıkım oranı ile) elde edildi. Bu civcivlerden ilk iki hafta içinde 13 adeti ön incelemeler için otopsiye alınırken, 3 adeti bu süre içerisinde çevirme kartonları arasında sıkışarak öldü. Böylece ikinci bölümde inokulasyon günü kalan 100 adet SPF civcivden 40 adetlik 2 deney grubu ve 20 adetlik kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmanın her iki bölümünde de ön incelemeler için otopsileri yapılan, herhangi bir hastalık yönünden semptom ve lezyon görülmeyen bu civcivlerden alınan materyalin bakteriyolojik ekim sonuçları negatifti. Kan serumlarında, serolojik muayenelerinde IB, Newcastle ILT ve IBD yönünden maternal antikor taşımadıkları tespit edildi.

Civcivlerin bakım ve beslenmesi, her defasında yumurta alımı öncesinden başlayarak içi ve ekipmanına 2 ayrı dezenfektan preparatı ve formol fumigasyonu ile dezenfeksiyon işlemleri uygulanan, daha önceden kümes olarak hazırlanan ayrı ayrı bölmelerde yapıldı. Deneysel çalışmanın her iki bölümünde de özellikle kontrol gruplarının olmak üzere tüm grupların bakım ve beslenmeleri yardımcı kişiler tarafından yapıldı.

### 3.1.3. Yem :

Bütün gruplardaki civcivler yetiştirme periyodunun ilk 20 günü % 22 protein içeren ticari broyler civciv başlangıç yemi ve 20. günden sonra veriler % 18 proteinli broyler büyütme yemi ile beslenmişlerdir.

İçme suyu olarak normal şehir suyu kullanılmış olup, yetiştirme süresince yem ve suda herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın hayvanlar ad libitum olarak beslenmişlerdir.

### 3.1.4. Kan Serumları :

Deneysel çalışma süresinde tüm gruplardan otopsiler sırasında tüplere alınan kan örneklerinden bilinen yöntemlerle elde edilen serumlar üzeri etiketli ve kapaklı ephendorf tüplerine alınarak, HI testi yapılmak üzere derin dondurucuda -20 °C'de saklandı.

### 3.1.5. Histopatoloji :

Otopsilerde histopatolojik muayeneler için başta böbrekler olmak üzere trakea ve akciğerler alındı. Bu doku ve organ örnekleri % 10 formol saline solusyonunda fikse edildi.

Böbrekler ve akciğerlerin çeşitli bölgelerinden, trakeanın üst 1/4'ünden (111) alınan doku örneklerinden parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan rotatif mikrotomda 3-6 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bilinen histolojik yöntemlerle hazırlanan preparatların tümüne H.E. (Hematoksilen-Eozin) boyaması ve gerekli görülenlere P.A.S. (Periodic Acid Schiff),

PA-SM (Periodic acid-Silver methanamine), Masson's Trichrome ve Gomori's reticulum boyamaları uygulandı (75, 100).

### 3.2. Metod :

Çalışmamızda deneysel infeksiyonun oluşturulma işlemi materyal bölümünde belirtildiği gibi, gerekli olan en az 150 adet civcivin tek çıkımda elde edilememesi sonucu 2 ayrı bölümde gerçekleştirildi.

Her iki bölümde de 14. güne kadar birarada bakım ve beslenmeleri yapılan civcivlerden birinci bölümde kuluçkadan alınabilen 65 adet SPF civcivin 3 adeti 4. gün ve 2 adeti 12. gün, ikinci bölümde ise kullanılan 116 adet SPF civcivin 8 adeti 4. gün ve 5 adeti 12. gün ön incelemeler yapılmak üzere otopsiye alındı. Otopsileri yapılan ve çalışmanın 2. bölümünün ilk haftasında çevirme kartonları arasında sıkışarak ölen 3 adet civcivden alınan kan ve doku örneklerinin gerek bakteriyolojik gerekse serolojik muayene sonuçları çalışmanın deneysel inokulasyon öncesi ilk iki haftalık süresinde civcivlerin SPF özelliklerini de kaybetmediklerini gösterdi.

Çalışmanın 14. gününe (inokulasyon günü) gelindiğinde, ölenler ile ön incelemeler için otopsiye alınanlardan geriye kalan civcivlerle (1. bölümde 60 adet ve 2. bölümde 100 adet SPF civciv) deney ve kontrol grupları oluşturulması işlemine geçildi.

Bu amaçla birinci bölümde inokulasyon öncesi 60 adet civcivin 20 adeti kontrol grubu olarak önceden hazırlanmış ayrı bir bölmeye yerleştirildi. Kalan 40 adet civcive  $EID_{50} 10^{-9}/1$  ml. olan liyofilize M41 suşu steril PBS ile uygun miktarda sulandırıldıktan sonra bir damlalık yardımı ile 3 damla x 0.05 ml. dozda göze damlatma (konjiktival) şeklinde eprüve edildi.

İkinci bölümde ise 14 günde elde kalan 100 adet civcivden 40'ar adetlik 2 deney grubu ve 20 adetlik bir kontrol grubu olmak üzere önceden hazırlanan ayrı bölmelere yerleştirildi. Aynı gün, bu defa deney gruplarının birine  $EID_{50} 10^{-6} / 1$  ml. olan liyofilize Holte suşu ve diğerine  $EID_{50} = 10^{5.3} / 1$  ml. olan liyofilize Avustralya T suşu steril PBS ile uygun miktarda sulandırıldıktan sonra bir damlalık yardımı ile 3 damla x 0.05 ml. dozda göze damlatma (konjiktival) şeklinde eprüve edildi. Her iki bölümde de kontrol gruplarına enfekte olmamış sulandırıcı aynı dozda ve yolla eprüve edildi.

Çalışmanın her iki bölümünde de 14. günde yapılan eprüvasyondan sonraki (P.I.) 1., 2., 5., 7., 10., 12., 14., 17., 19., 21., 24., 26., 28., 31., 33., 35., 38., 40., 42. günlerde her defasında deney gruplarının her birinden 2 adet ve kontrol gruplarından 1 adet tavuğun otopsileri yapıldı. Deney gruplarından otopsiye alınan hayvanların birbirinden az farklı klinik semptomlar gösterenlerden olmasına dikkat edildi.

Tartımları yapılarak ağırlıkları kaydedilen hayvanlar boyunları kesilerek öldürüldü. Sistemik olarak otopsileri yapılan her hayvanın makroşkopik bulguları kaydedilerek, resimleri çekildi. Otopsiler sırasında alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar etiketli ve kapaklı tüplere alınarak, serolojik muayeneler yapılınca kadar derin dondurucuda -20 °C'de depolandı. Otopsiler sırasında, başta böbreklerden olmak üzere akciğerlerden ve trakeanın üst 1/4'ünden alınan doku örnekleri makroşkopik incelemeleri yapılarak içinde

%10 formol saline solusyonu bulunan etiketli ayrı ayrı kavanozlara konuldu. Ayrı gün içinde küçültme işlemleri yapılan ve formolleri değiştirilen, doku ve organ örnekleri daha sonra parafin bloklara alındı ve rotary mikrotomda 3-6 mikron kalınlığında kesitleri alındı. Bu şekilde hazırlanan preparatların tümüne H.E. (Hematoksilen-Eozin) boyaması ve gerekli görülenlere P.A.S. (Periodic Acid Schiff), PA-SM (Periodic acid-Silver methanamine), Masson's Trichrome ve Gomori's reticulum boyamaları uygulandı (75, 100). Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde; böbreklerde tubuler değişiklikler ve inflamasyon, akciğerler ve trakeada infeksiyöz bronşitis'in devamlı lezyonlarının varlığına bakılarak, bulgular 1 haftalık (7 günlük ) periyodlar halinde kaydedildi ve resimleri çekildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular :

Çalışmanın her iki bölümünde de deneysel infeksiyonun oluşturulmasından önce herhangi bir hastalık yönünden semptom göstermeyen SPF civcivlerden alınan kan örneklerinin bakteriyolojik ekim sonuçları negatifti. Serumlarının İnfeksiyöz bronşitis (I.B.), Newcastle (N.D.) ve İnfeksiyöz laringotrakeitis (I.L.T.) yönünden antikor seviyelerinin de sıfır "0" düzeyinde olduğu tespit edildi.

Çalışmamızın paralel olarak yürütülen her iki bölümünde de infeksiyöz bronşitisin tipik solunum yolları semptomları olan aksırık, tıksırık ve trakeal hırıltı ile karakterize güç solunum; M 41 suş grubunda şiddetli fazı, genel olarak virus inokulasyonundan sonraki 2-7. günler arasında belirgin olarak gözlenirken, Avustralya T ve Holte suş gruplarında daha kısa süreli olmak üzere genel olarak P.I. 3.-5. günlerde izlendi. Bu dönemde kontrol gruplarında hiçbir semptomla rastlanmadı.

Bu dönemde semptomların görülme oranı ve şiddeti gruplar arasında farklılık gösterdi. M 41 suş grubunun % 70-80'inde semptomlar şiddetli olarak izlenirken, Holte suş grubunun % 50'sinde ve Avustralya T suş grubunun % 40-50'sinde orta şiddette görüldü. Solunum semptomları, tüm gruplarda gece hareketlerin azaldığı istirahat zamanlarında daha belirgin olarak izlendi. Bu semptomlar genel olarak tüm deney gruplarında P.I. 8.günde kayboldu.

Yine bu dönemde deney gruplarında başta tipik solunum semptomları gösteren civcivlerde olmak üzere birçok hayvanda tüylerin kabarık-karışık oluşu ve kambur duruşla karakterize depresif görüntü izlendi (Resim 1 b).

İnokulasyon sonrası 3-5.günlere doğru yaygın olarak görülmeye başlayan ve hayvanların arka kısımlarında tüylerin dışkı ile bulaşık kirli bir görünüm almasına neden olan beyazımsı sulu görünüşteki ishalin, genel bir semptom olarak P.I. 21.güne kadar hemen hemen tüm deney gruplarında yaygın olarak ve bundan sonraki sürede seyrekleşerek deney süresince devam ettiği gözlemlendi.

Özellikle ilk haftada, tipik solunum semptomları ile diyare ve duruş bozuklukları şeklindeki genel hastalık semptomları ile birlikte, hayvanların ana makineleri altında biraraya toplandıkları gözlemlendi. Bu semptomların görüldüğü dönemde kümes ısısı normaldi (Resim 1a).

Genel hastalık semptomlarının ortaya çıkışından itibaren deney gruplarındaki hayvanların yem tüketiminde önemli ölçüde azalmaya karşın, su tüketiminin kontrol gruplarına oranla iki kat kadar arttığı tespit edildi. Su tüketimindeki artışla birlikte althığın ıslandığı görüldü. Deney grubunda yem tüketimindeki azalmaya bağlı olarak gelişimde yavaşlama ve durma gözlemlendi.

Çalışmanın her iki bölümünde de kontrol gruplarında genel hastalık semptomları olabilecek hiçbir değişiklik izlenmedi. Deneysel çalışma süresince hem infekte gruplarda hem de kontrol gruplarında herhangi bir nedene bağlı olarak ölüm görülmedi.

Çalışmada deneysel inokulasyon sonucu virus suşları ile infeksiyonun oluşup oluşmadığının serolojik teyidi için otopsilerde alınan kan örneklerinden elde edilen serumlara, M 41 suşundan hazırlanan standart serum ile hemaglutinasyon inhibisyon (HI) testi uygulanarak, serum antikör seviyelerine bakıldı. Serum HI titreleri M 41 grubunda en yüksek seviyelerdeyken, Holte ve Avustralya T gruplarında daha düşük olarak tesbit edildi (Tablo 1).

#### 4.2. Makroskopik Bulgular :

I.B.'in solunum yollarındaki makroskopik değişikliklerinin şiddetleri ve görülme oranları, tüm deney gruplarında farklı düzeylerde izlendi. Civcivlerde klinik semptomlar P.I. 1.günden itibaren görülürken, otopsiye alınan hayvanlarda lezyonlar ilk olarak ancak P.I. 2-3.günlerde tespit edildi.

Çalışmamızda infeksiyonun devamlılığı yönünden incelenen trakeaların özellikle üst 1/4'ünde, mukozanın aşırı mukus sekresyonu sonucu ödemli, kataral görünümü ile submilier peteşiyel kanama odaklarının varlığı, hava keselerindeki hafif matlaşma, akciğerlerin ödemli ve konjesyone görünümü ile karakterize pnöymonik tablonun oluşturduğu solunum sistemi lezyonları P.I. 5-15.günler arasında belirgin ve yaygın olarak görüldü. (Resim 4, 5) Ayrıca P.I. 10-15.günlerde özellikle M 41 suş grubunda ve diğer suş gruplarındaki hayvanların akciğerlerinin kesit yüzeyinde de çeşitli bölgelerde, yaygın yerleşimli boz-beyaz alanlara rastlandı. Bu lezyonların; P.I. 15.günden itibaren görülme oranı azalmakla beraber deneysel çalışma süresince devamlılık gösterdiği izlendi. Belirtilen makroskopik solunum lezyonları genel olarak Holte ve Avustralya T suş gruplarında daha hafif olarak izlendi. Her iki suş grubunda solunum yolları makroskopik lezyonlarının görülme oranının hemen hemen aynı düzeyde olduğu tespit edildi (Resim 6).

P.I. 24.günden sonra solunum sistemi lezyonlarının daha belirgin izlendiği M 41 suş grubunda ve diğer suş gruplarında, trakea mukozasının üst bölümlerinde ödem ve peteşiyel kanama odakları ile karakterize trakeitisin makroskopik lezyonlarının görülme oranının oldukça azaldığı tespit edildi. Trakeal lezyonlarla aynı dönemde başlayan, akciğerlerdeki ödem ve konjesyone görüntünün ise tüm çalışma süresince görülmeye devam ettiği dikkati çektir.

Üriner sistemde P.I. 1-2.haftalar boyunca Avustralya T suş grubunda daha belirgin olan makroskopik böbrek lezyonları ödem, konjesyon ve bulanık mat görüntü ile karakterizeyken, üreterlerde genel olarak kalınlaşma şeklinde değişiklikler izlendi. (Resim 2) Üreterlerdeki benzer lezyonlar aynı dönemde Holte ve M 41 suş gruplarında daha hafif düzeyde gözlemlendi.

İlk olarak Avustralya T suş grubundaki bazı hayvanlarda P.I. 14-17.günlerde, Holte suş grubunda 1 hayvanda P.I. 26.günde böbreklerde ödem, konjesyon ve bulanık mat dejeneratif görüntü ile büyüklük artışı yanında, boz-beyaz alanların varlığına bağlı olarak şekillenen ve ancak dikkatli bakıldığında farkedilebilen benekli görünümle karakterize makroskopik renal lezyonlar izlendi. M 41 suş grubunda ise deney boyunca böbreğin benekli görünümü ile karakterize makroskopik renal lezyonlar hiçbir hayvanda görülmedi.



Böbreklerde bu lezyonların artarak izlendiği Avustralya T suş grubu hayvanlarda sonraki dönemlerde de makroskopik bakıda üreterlerin normale göre kalınlaştığı ve lumenlerinde beyaz sulu bir içeriğin varlığı gözlemlendi. Üreterlerdeki bu görüntü çalışma süresince sadece 3 hayvanın böbreklerinde boz-beyaz alanlar görülen Holte suş grubunda hafif ve yine tüm çalışma süresince böbreklerinde sadece ödem, konjesyon ve bulanık görüntü şeklinde makroskopik lezyonlar görülen, M 41 suş grubunda çok daha hafif olarak izlendi (Resim 3, 4).

Tüm çalışma süresince makrofotografide tespit edilemeyen, ancak çok dikkatli bakıldığında farkedilebilen, böbreklerde konjesyon ve boz beyaz alanlarla karakterize benekli görünüm sadece Avustralya T suş grubunun %15-20'sinde tespit edildi. Bu nedenle çalışmada belirlenen bulguların yer aldığı tablolarda, üriner sistem makroskopik lezyonları olarak, böbreklerdeki ödem, konjesyon ve bulanık mat görüntü ile daha çok üreterlerdeki kalınlaşma ve lumenlerindeki değişiklikler temel alınmıştır (Tablo 2, 3, 4).

Otopsilerde infekte gruplardaki hayvanların organlarının, kontrol gruplarına göre daha konjesyone ve koyu renkte olduğu tespit edildi. P.I.2-3.günden itibaren yapılan otopsilerde; timus lobları, dalak ve bursa fabricus'ta ödem, hiperemi ile birlikte daha çok timus loblarında yer yer peteşiyel kanamalar ve ince barsaklarda hafif hiperemi ve ödem ile karakterize enteritis tablosu tüm infekte gruplarda farklı düzeylerde olmak üzere, yaygın olarak izlendi.

Çalışmanın her iki bölümünde de kontrol gruplarında hiçbir hayvanda herhangi bir lezyona rastlanmadı.

### **4.3. Mikroskopik Bulgular :**

#### **4.3.1. Respiratuvar Lezyonlar :**

Çalışmamızda tüm deney gruplarında farklı seviyelerde olmak üzere, solunum sistemi tipik mikroskopik lezyonları P.I. 1.günden itibaren, trakea ile akciğerlerde primer ve sekonder bronşların mukozalarında ödem ve konjesyon ile bazı hayvanlarda hiperemik damarlar çevresinde hafif yangısel hücre artışı ve submukozadaki germinal folliküler merkezlerin genişlemesi tarzında izlendi (Resim 7, 9).

P.I. 2-3.günlerde bu lezyonların daha şiddetlendiği, yangısel hücre infiltrasyon alanlarının genişleyerek tüm propriya mukozayı kapladığı görüldü. Bu infiltrasyonlarda genellikle mononükleer hücreler ile yer yer heterofillerin varlığı saptandı. Tüm deney gruplarında trakea ile primer ve sekonder bronş mukozalarının bazı yerlerde 6-7 katına kadar kalınlaşmalarına neden olan ödem ve hücre infiltrasyonlarının gelişiminin P.I. 10.güne kadar artarak devam ettiği gözlemlendi (Resim 10). Özellikle M 41 suş grubu civcivlerde daha şiddetli oluşan bu lezyonlarla birlikte mukozanın lamina epitelyalisinde silli epitellerde desiliyasyon ve vakuoler dejenerasyonlar görüldü. Mukozaların aşırı kalınlaştığı bazı bölgelerin üst hizasındaki lamina epitelyalinin özellikle silindirik epitel hücrelerinde desquamasyon ve kadeh hücrelerinde azalma gözlemlendi. Bazal membran üzerinde yerleşik ve desquamasyon olayından fazla etkilenmemiş bazal hücrelerde 48 saat sonra başlayan bir rejenerasyon dikkati çekti. Bu ve mukozalardaki yoğun infiltrasyonların etkisiyle gerilen lamina epitelyalis'de hücrelerin üst üste veya yanyana yatmaları sonucu, bazı alanlarda da

squamos metaplazi benzeri, birkaç katlı differensiye olmamış epitele dönüşüm tespit edildi (Resim 9, 13).

Trakeobronşitisin şiddetli seyrettiği bazı hayvanların trakea ve bronş mukozalarında normal yapının bozulduğu, mukozada belirli aralıklarla bulunan alveoler müköz bezlerin kanallarının açıldığı girintilerin daralması izlendi. Bu müköz bezlerde şişme ile birlikte yapısal düzen bozukluğu görüldü (Resim 11, 12). Özellikle akciğerlerin sekonder bronşiyol mukozalarının ödem ve lenfositler seriden mononuklear hücre infiltrasyonlarına bağlı kalınlaşması ile bazı bölgelerde bronş lumeninin daralmasına ve *bronkostenoz*a kadar varan dürümlü bir yapıda olduğu dikkati çekti. Bu dürümler arasında *psöydo kanal* biçiminde boşluklar görüldü (Resim 10, 11).

Bu dönemde ayrıca M 41 suş grubunda daha belirgin olmak üzere tüm deney gruplarında akciğerlerin interlobuler septal bağdokusunda da ödem ve konjesyon gözlemlendi (Resim 8). Tersiyer bronşiyollerin açıldığı bazı atriyumların duvarlarında belirgin olarak izlenen ödem ile lobüller alanların özellikle septal bölgelere yakın kapillar alanlarda da yoğun yangısel hücre infiltrasyonları ile karakterize *pnöymoni* tablosu izlendi. Bu tabloya bronşitisin şiddetli seyrettiği bronşlar çevresinde, peribronşiyal kapillar alanlarda rastlandı. Akciğer peribronşiyal ve interlober septal dokularda, akut dönemde lenfositler izlenirken, subakut ve kronik dönemlerde ise genç lenfositler ile histiositlerin karışımı mononuklear hücre infiltrasyonları izlendi.

İlk hafta, mukozalarda ve akciğerlerin kapillar alanlarındaki lezyonlu bölgelerde yangısel hücre infiltrasyonlarında çoğunlukla mononuklear hücreler ile az sayıda normal ve degranule heterofillerin varlığı izlendi. Heterofil lökositlerin görülme oranı aynı suş grubundaki hayvanlar arasında önemli farklılıklar göstermekle birlikte, çoğunlukla kapillar damarlar içinde veya hemen çevrelerinde izlendi. Benzer durum lenfositler için de söz konusu olup, trakea ve bronşların submukoza katında lenfositlerin çoğunlukta olduğu, propriya mukozada ise histiosit ve lenfosit karışımı mononuklear fagositik hücre infiltrasyonları gözlemlendi (Resim 7, 9). P.I. 2.haftadan sonra, infiltrasyonlar içinde başta histiositler ve genç lenfositler çoğunluğu oluşturmakla birlikte, bazı hayvanlarda değişik zamanlarda heterofil lökositlerin de sayılarında dikkat çekici artışlar izlendi (Resim 14). Belirtilen dönemlerde ve deney süresince trakea ve bronş mukozalarındaki interlober bölgelerdeki infiltrasyonlarda plazmositlerin yok denecek kadar az olduğu tespit edildi (Resim 13). Bununla birlikte PAS boyama uygulanmış akciğer kesitlerinde, çeşitli bölgelerde, çeşitli büyüklüklerde homojen PAS (+) damlacıklar şeklinde yapılar izlendi.

Değişik suş grupları ile aynı gruptaki hayvanlar arasında farklılıklar olmakla birlikte, trakea mukozasında P.I. 2.haftanın sonlarında, kısmen ödemin azalması ile bazı infiltrasyon alanlarında mononuklear hücrelerin farklı büyüklüklerde lenfoid folliküller veya lenf nodülleri tarzında düzgün, dairesel alanlar şeklini aldığı, böylece mukozanın birçok yerde kısmen normal yapısına dönüştüğü gözlemlendi. Benzer duruma akciğer primer ve sekonder bronş mukozalarında ise P.I. 4-5.haftalarda izlendi. Özellikle M 41 suş grubunda mononuklear hücre infiltrasyonları bazen yaygın, bazen folliküler ya da her ikisinin de birarada bulunduğu alanlar şeklinde mukozalarda ve lobüller alanlarda çalışma süresince izlendi (Resim 15). P.I. 3.haftadan itibaren daha belirgin olmak üzere, genç lenfosit ve histiositlerin karışık olarak bulunduğu bu folliküler alanlar çevresinde retikulum formasyonu dikkati çekti.

Özellikle M 41 suş grubu bronş mukozalarında çeşitli form ve şiddetteki mononükleer hücre infiltrasyonlarının bulunduğu bölgelerin üst hizasındaki lamina epitelyalide, bazı alanlarda squamous metaplazi tarzındaki değişiklikler de çalışma süresince görüldü.

Yapılan incelemelerde özellikle bronşitisin varlığı temel alındığında, solunum sistemi mikroskopik lezyonları M 41 suş grubunun % 90'ında çok şiddetli olarak izlenirken (Tablo 4), Holte suş grubunun % 70'inde (Tablo 3) ve Avustralya T suş grubunun % 60'ında (Tablo 2) orta şiddette seyrettiği belirlendi.

#### **4.3.2. Renal Lezyonlar :**

Çalışmamızda böbrek lezyonlarının gelişimi P.I. 1-7., P.I. 8-14., ve P.I. 15-42.günler arasında olmak üzere 3 periyotta incelendi. İlk haftada gerek deney grupları arasında, gerekse aynı deney grubu içindeki hayvanların otopsi kayıtlarında, benzer makroskopik görüntüdeki böbreklerinin mikroskopik incelemesinde çok farklı lezyonlar olduğu dikkat çekti.

##### **4.3.2.1. Akut dönem (P.I. 1-7. günler):**

P.I. 1.günde en erken genel histopatolojik değişiklikler Avustralya T suş grubunda daha belirgin olarak, distal tubuller (DCT), toplayıcı tubuller (CT) ve toplayıcı kanalların (CD) genişlemesi şeklinde izlendi. Böbrek tubul epitellerinde dejeneratif değişiklikler ise yine ilk günden itibaren, başta kortekste lobların sentral venleri çevresindeki distal tubuller ile medullar toplayıcı tubuller olmak üzere genel olarak tüm tubullerde gözlemlendi (Resim 17, 18, 20).

Avustralya T suş grubunda daha yaygın olmak üzere, bütün suş gruplarında böbreğin çeşitli bölgelerinde tubul epitellerinde sitoplazmanın vakuoler yapıda oluşu ve nükleer kromatinin çekirdek zarında toplanması ile karakterize dejeneratif değişiklikler görüldü. Vakuoler ve hydropik dejenerasyonlar şeklinde gelişen bu lezyonlar medullar tubullerde daha belirgin olarak izlendi. Ayrıca suş grupları arasında ve böbreğin çeşitli bölgelerinde farklı düzeyde olmak üzere, başta kortikal tubul epitel hücrelerinin çekirdeklerinde piknozis ve karyoreksisile karakterize nekrotik değişiklikler izlendi. Bu tip hücrelerde sitoplazma eozinofilik yapıda görüldü. Nekrotik değişiklikler tek hücrede görülebildiği gibi bazı tubullerin tüm epitel hücrelerinde de izlendi (Resim 20). Bu dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin ilk hafta süresince artarak yaygınlaştığı dikkati çekti. Bu lezyonların şiddetli olduğu bölgelerdeki tubul epitellerinin bazal membranlarından ayrılmış olduğu görüldü.

Yine tubul epitellerinde şiddetli dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin birarada bulunduğu hücrelerde, karakteristik özelliklerinin kaybolması sonucu bu değişikliklerin nefronun hangi bölümlerini kapsadığı tam olarak tespit edilemedi. Bununla birlikte genel bakıda bu dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin özellikle kortekste, interlobuler ve intralobuler venler arasında, glomerulusların yer aldığı orta hat çevresindeki tubullerde yoğunlaştığı görüldü (Resim 19, 20). Holte ve M 41 suş gruplarında ise benzer değişiklikler daha hafif olarak medullar ve kortikal bölgelerde izlendi. Ayrıca suş grupları arasında ayırım yapılmaksızın, bazı lobuler alanlarda yaygın olarak nefrozis izlenirken, hemen bitişik lobuler alanlarda hiçbir değişikliğin görülmemesi dikkat çekti (Resim 23).

İlk günden itibaren böbrek damarlarında hiperemi ve ödemle başlayan interstisyel değişikliklerin, lenfosit ve histiosit karışımı mononuklear hücreler ile çoğu degranule olmuş heterofiller olduğu düşünülen hücrelerin katıldığı küçük yangısel infiltrasyonlar şeklinde artarak geliştiği izlendi. İntertubuler kapillar sinuslarda (PSN) hiperemi ve interstisyumda daha çok mononuklear hücre artışı şeklinde başlayan küçük infiltrasyon alanları, ilk olarak Avustralya T suş grubunda P.I. 1.günde belirlendi. Bu infiltrasyonların daha sonraki günlerde artarak, bazı normal ve etkilenmiş tubullerin aralarını açarak yayıldığı dikkati çekti. (Resim 18).

P.I. 1.hafta boyunca tubullerin arasını açarak ya da tubulleri sararcasına yayılan interstisyel mononuklear hücre infiltrasyonları bazen glomeruluslar çevresinde ve özellikle korteks-medulla sınır bölgesinde intertubuler alanlarda görüldü (Resim 22, 25, 26). Yangısel hücre infiltrasyonları Holte ve M 41 suş gruplarında ilk olarak P.I. 5.günde hafif düzeyde izlendi. Bu dönemde Avustralya T suş grubunda ise infiltrasyonların bazal membranlarda da hasara yol açtığı ve tubullerin yapısını bozarak yayılım gösterdiği belirlendi.

P.I. 1.günden itibaren üreter submukozalarından kaynaklanarak tüm mukozayı kaplayan mononuklear hücrelerin ağırlıkta olduğu infiltrasyonlar gözlemlendi. İlk hafta boyunca yoğunlaşarak artan üreterlerdeki bu hücre infiltrasyonları, yoğun olarak başta Avustralya T suş grubunda olmak üzere, Holte ve intertubuler hücre infiltrasyonlarının ancak birkaç hayvanda hafif düzeyde görüldüğü M 41 suş grubunda da izlendi (Resim 16). Böbreklere oranla daha şiddetli gelişen bu infiltrasyonlarda heterofillerin görülme oranı da daha yüksekti. Yine bu dönemde özellikle medullar tubuller ve üreter lümenlerinde PAS (+), mor-pembe renkte boyanan mukopolisakarit yapısındaki sekresyon artışı dikkat çekti.

Bu dönemde kanatlıların akut yangısel hücreleri olan heterofil lökositlerin genel olarak kortikal bölgelerin intertubuler kapillar sinuslarında az sayıda bulunmasına karşın, bazı medullar alanlar ile üreter ve interrenal (terminal) üreter kollarının submukozalarında oldukça bol miktarda izlenmesi dikkati çekti. P.I. 1.haftanın sonlarında böbreğin çeşitli bölgelerinde az sayıda plazmositlere de rastlandı.

P.I. 5. günde tüm deney gruplarında dejeneratif ve nekrotik değişiklikler oldukça geniş alanlarda izlenmekle birlikte, bazı tubullerde mitotik figürler gösteren hücrelerin varlığı izlendi. PA-SM (Periodic acid-silver methanamine) boyasının uygulandığı ve aynı bölgenin izlenebildiği preparatlarda, bu bölgelerde bazal membranın sağlam kaldığı görüldü (Resim 21).

Yine bu dönemde medullar toplayıcı kanal (CD) epitellerinin apikal uçlarında sitoplazmik, bazofilik cisimcik benzeri yapılar ile tubul lümenlerinde yuvarlak, eozinofilik yapılar görüldü.

Tüm deney gruplarında P.I. 1.günden itibaren glomerulusların belirgin mezengial hücre artışı dışında normal yapıda olduğu izlendi. PAS (periodic asit shiff) ve PA-SM (Periodic acid-silver methanamine) boyamaları uygulanan kesitlerde de mezengial hücre ve matrikste ki artış dışında, glomerulus bazal membranları normaldi (Resim 20). Memeli tipi glomeruluslarda daha belirgin izlenebilen bu artış yanında, çevrelerindeki intertubuller alanlarda yaygın mononuklear hücre infiltrasyonu olan bir kısım glomerulusda ise mezengial hücrelerin az oluşu dikkati çekti (Resim 18).

#### 4.3.2.2. Subakut dönem (P.I. 8-14. günler):

P.I. 8-10.günlerde hücrel infiltrasyonun yaygın olarak tüm hayvanlarda görüldüğü Avustralya T suş grubu ile birkaç hayvanda görüldüğü Holte ve M 41 suş gruplarının tümünde tubuler sistemde dejenerasyon ve nekrozun yaygın olarak devam ettiği izlendi. Bu olay kortekste distal, proksimal ve toplayıcı tubuller ile medullar tubullerde görüldü.

P.I. 2.haftanın ilk yarısından itibaren Avustralya T suş grubunda intertubuler alanlarda ve tüm grupların üreter propriya mukozalarında lenfositlerin çoğunlukta olduğu mononükleer hücre infiltrasyon alanlarında bu hücreler arasına serpiştirilmiş tarzda ve sitoplazmaları PAS (+) Russel cisimcikleri taşıyan plazma hücrelerinin varlığı izlendi. Bu hücrelerin sitoplazmalarında PAS pozitif parlak pembe boyanan, damlacıklar halinde ya da hücre çekirdeğini bir kenara iten yoğun ve koyu boyanmış tek damlacık şeklinde görüldü (Resim 28).

P.I. 2.haftanın ikinci yarısından itibaren özellikle Avustralya T suş grubunda tubuler nekrotik değişikliklerde azalma ile birlikte yangısel reaksiyonun interstisyel alanlarda artışı dikkat çekti. Ancak nekrotik değişikliklerin varlığı ile ilgili olarak proksimal, distal ve toplayıcı tubul lumenlerinde nekrotik hücre döküntüleri ile yangısel hücreler karışık olarak görüldü (Resim 22). Bu dönemde de distal ve toplayıcı tubuller ile toplayıcı kanallardaki dilatasyonun devam ettiği, bazılarının lumenlerinde PAS (+), eozinofilik hyalin serpintilerinin varlığı izlendi.

P.I. 2.haftanın sonlarına doğru Avustralya T suş grubundaki hayvanlarda başta korteksin orta ve üst kısımlarında olmak üzere, interstisyumda yoğun hücre infiltrasyonlarının varlığı dikkati çekti. Bu dönemde Holte suş grubunda 3 hayvanda ve M 41 suş grubunda 1 hayvanda böbrek interstisyumunda küçük mononükleer hücre infiltrasyonlarına rastlandı. Bu infiltrasyonlar böbrek korteksinin orta kısımları ile medulla giriş bölümlerinde izlendi.

Bu dönemde başta Avustralya T suş grubunda ve böbreklerde hafif yangısel hücre infiltrasyonlarının birkaç hayvanda görüldüğü Holte ve M 41 suş gruplarındaki hayvanların tümünde üreter propriya mukozalarında yangısel hücre infiltrasyonlarının varlığı izlendi. Bu infiltrasyonlar içinde heterofilik reaksiyonun azaldığı, karakteristik yangısel hücrelerin mononükleer tipte olduğu dikkati çekti. Ancak özellikle Avustralya T suş grubunda bazı hayvanlarda medullar alanlarda hücrel infiltrasyonlar içinde heterofil lökositler görüldü.

Tüm deney gruplarında P.I. 12.günden sonra tubuler hücrelerde mitotik figürler daha yaygın olarak gözlemlendi. Mitotik figürler hem kortekste hem de medullar toplayıcı tubuller ile toplayıcı kanallarda izlendi (Resim 24).

P.I. 12-14.günlerden itibaren özellikle hücrel infiltrasyonların yaygın olarak izlendiği Avustralya T suş grubunda, infiltrasyon alanlarında plazma hücrelerinin sayılarında artış olduğu gözlemlendi. Bunlar infiltrasyonlar içinde önceki haftaya göre çok sayıda serpiştirilmiş şekilde görüldü (Resim 27, 28).

Bu dönemde Avustralya T suş grubunda dağınık ve yaygın hücrel infiltrasyon alanlarının daha çok yoğun folliküler odaklar şekline dönüştüğü izlendi. Üreter

mukozalarındaki infiltrasyon alanlarının da yoğun yuvarlak folliküler yapılar dönüşüğü gözlemlendi. Böylece bu dönemde üreter mukozalarında folliküler odaklar ve yaygın formdaki infiltrasyonların birarada görülebilmekle birlikte ve folliküler odaklar çevresinde retikulum formasyonu ve kapsül oluşumu şeklinde bir yapılanmanın başladığı dikkat çekti. Özellikle böbreklerde fonksiyonel alanları işgal edencesine yerleşen ve yapısı genç lenfositler ile histiositlerden oluşan folliküller, lenfoid doku benzeri bir görüntüde izlendi. Ayrıca belirtilen noduler alanların özellikle medullaya geçiş bölgesine yakın kortikal alanlarda görülmesi dikkati çekti.

P.I. 2.hafta sonunda glomeruluslarda mezengial hücre artışı dışında hiçbir lezyon izlenmedi. Memeli tipi glomeruluslarda daha belirgin izlenebilen bu artış yanında, çevrelerindeki intertubuller alanlarda yaygın mononuklear hücre infiltrasyonu olan bir kısım glomerulusda ise mezengial hücrelerin az oluşu dikkati çekti. Yine glomeruluslar afferent ve efferent damarların enine kesitlerinde, bu damarlar çevresinde diğer intertubuler kapillar ağa oranla daha fazla mononuklear hücre içermesi de dikkat çekici bulundu (Resim 22, 26).

#### 4.3.2.3. Kronik dönem (P.I. 15-42. günler) :

Yoğun interstisyel yangısel hücre infiltrasyonlarından etkilenen tubuler alanlar dışındaki tubul epitel hücrelerinde, dejeneratif ve distrofik değişikliklerin azalarak tubullerin genel görünümünün normale döndüğü izlendi.

P.I. 14.günden itibaren Avustralya T suş grubunda intertubuler alanlarda, M 41 ve Holte suş gruplarında ise sadece üreter ile kollarının submukozalarında yoğun tarzdaki hücresel infiltrasyon odaklarının görülme oranının arttığı izlendi. Özellikle interstisyel mononuklear hücre infiltrasyonlarının şiddetli görüldüğü Avustralya T suş grubunda plazma hücrelerinin yaygın olarak görülmesinde önceki dönemlere kıyasla önemli artışlar vardı ve P.I. 16-20.günler arasında en yoğun olarak gözlemlendi. Bu hücreler P.I. 25- 29.günlerden itibaren azaldı ve deney sonuna kadar infiltre alanlarda az sayıda görüldü (Resim 29).

Önceki dönemlerde korteksin orta kısımlarında ve medullaya giriş bölgelerinde yer alan hücre infiltrasyonlarının, P.I. 16.günden itibaren özellikle Avustralya T suş grubunda korteksin üst yüzeyine doğru yayıldığı görüldü. Bu infiltrasyonların diffuz ve fokal formlarının birarada bulunduğu ve önceki dönemlerdeki gibi tubulusların yapısını bozarak yayıldığı dikkati çekti.

Yine Avustralya T suş grubunda P.I. 16-25.günler arasında özellikle korteks-medulla geçişindeki infiltrasyonların yaygın olarak folliküler odaklar tarzında keskin sınırlı fokal infiltrasyon alanlarına dönüşümü gözlemlendi. Bu sahalardaki hücrelerin genç lenfositler ile histiositlerden oluştuğu izlendi (Resim 31).

P.I. 24.günden itibaren Holte suş grubu hayvanlarda interstisyumda hücresel infiltrasyonların görülme oranında önceki dönemlere göre artış gözlemlendi. Bu dönemde M 41 suş grubunda ise ancak hafif düzeyde ve birkaç hayvanda interstisyumda hücresel infiltrasyonlara rastlandı. Holte suş grubunda daha şiddetli görülen yangısel hücre infiltrasyonlarının tubulleri birbirinden ayırıcısına yayılım gösterdiği, buna karşın folliküler yapılanma oluşturmadığı izlendi. Bu infiltrasyonların, genç lenfositlerin çoğunlukta olduğu mononuklear hücreler ile bunlar arasında serpiştirilmiş plazmositlerden oluştuğu dikkati çekti.

P.I. 5.haftada (P.I. 31- 33.günler) Avustralya T suş grubu hayvanlarda böbreklerdeki interstisyel infiltrasyonların özellikle medullaya giriş bölgesinde foçi tarzı fokal folliküler yapılarla dönüştüğü alanların çevrelerinde retikulum formasyonu izlenmekle birlikte deney süresince bu yapılar çevresinde fibrozis veya fibröz kapsül oluşumu izlenmedi. Hücresel yapıları ile lenfoid doku benzeri bir görünümde olan bu folliküler alanların genelde P.I. 7.haftada çaplarının oldukça küçüldüğü gözlemlendi. Tahrip olmuş tubuler alanlarda folliküler çevresinde başlayan retikulum formasyonu ile medullar kapsülde de kalınlaşma sonucu böbreklerin fonksiyonel alanlarında azalma yanında, fibröz dokuda artış olduğu görüldü (Resim 31, 32).

Holte suş grubunda ise lenfositler infiltrasyon alanlarının görülme oranları artmakla birlikte bunların folliküler yapıya dönüşmediği görüldü. Bu dönemde M 41 suş grubunda sadece 2 hayvanın böbreklerinde birkaç yerde yaygın olmayan infiltrasyonlar izlendi. Bu alanlarda folliküler yapı görülmedi. Her iki suş grubunda da retikulum formasyonu ve fibröz doku artışı ile karakterize kapsül oluşumu tespit edilmedi.

P.I. 5-7.haftalarda dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin azaldığı ve tubulus epitellerindeki mitotik figürler ile koyu çekirdekli epitel hücrelerinin yer aldığı rejenerasyon tubuller sık olarak izlendi. Bu olay başta Avustralya T suş grubu olmak üzere tüm deney gruplarında görüldü.

P.I. 6.haftanın sonunda, Avustralya T suş grubundaki hayvanların çoğunun böbrek kortikal ve daha çok medulla sınır bölgesinde yoğunlaşan lenfositler infiltrasyonlarının folliküler yapıda olduğu izlenirken, Holte suş grubunda ancak 3 hayvanda ve sadece medulla sınırındaki infiltrasyonlarda folliküler yapılanma tespit edildi (Resim 33, 34). Bu dönemde M 41 suş grubunda ise 2 hayvanda çok hafif infiltrasyonlar görülmesine karşın, hiçbirisi nodüler yapıda izlenmedi.

Daha önceki dönemlerde tüm suş gruplarının üreter ve interrenal üreter kollarının mukozalarında yaygın ve fokal olarak her iki tarzda da izlenen çoğunluğu mononükleer hücre infiltrasyonlarının, bu dönemde folliküler odaklar tarzında tek tipe dönüştüğü ve daha çok submukozada yoğunlaştığı dikkati çekti (Resim 30).

P.I. 2.haftadan itibaren sayılarında artış görülen ve P.I. 3-4.haftalarda sayıları en üst seviyeye ulaşan plazma hücrelerinin, P.I. 6-7.haftalarda oldukça azaldığı izlendi. Plazmositlere, tüm çalışma süresince böbreklerde genel olarak interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonlarının yerleşimine ve yoğunluğuna bağlı olarak hem korteks hem de medullada rastlandı.

Çalışma süresince mikroskopik incelemeleri yapılan hayvanların hiçbirinde böbrek interstisyumunda ya da tubuller içerisinde urat kristalleri izlenmedi. Böbrek lezyonlarının en şiddetli seyrettiği dönemler de dahil olmak üzere çeşitli periodlarda, glomeruluslardaki histopatolojik değişikliklerin belirlenmesi amacıyla Peridok asit-silver metanamine ve Gomori'nin retikulum boyaları uygulanan preparatlarda glomeruluslarda mezengiyal hücre artışı dışında herhangi bir lezyona rastlanmadı. Memeli tipi glomeruluslarda daha belirgin olarak izlenebilen glomerular mezengiyal hücre artışı yanında, aynı tip bazı glomeruluslarda ise mezengiyal hücrelerin az oluşu dikkati çekti (Resim 20, 26).

Yine tüm çalışma süresince P.I. 1. günde (bir hayvanda iki ayrı alanda) ve P.I. 14. günde (bir hayvanda ve bir alanda) olmak üzere Avustralya T suş grubu civcivlerin böbreklerinde üç ayrı glomerulus bowman kapsülü pariyetal yaprağında küboidal metaplazi tespit edildi. Bunlardan biri belirgin olarak lobulün periferinde bazofilik embriyonel doku alanlarında izlendi. Aynı bölgede yeni şekillenmekte olan tubuler yapılar da izlendi (Resim 37, 38). Diğer ikisi ise, tubullerde yoğun dejeneratif ve nekrotik değişiklikler görülen kortikal bölgelerde izlendi (Resim 35, 36, 39, 40).





#### 4.4. TABLOLAR

Tablo 1. Serum H.I. Titreleri

Gün (P.I.)	Civiv No.	M 41	HOLTE	AVUSTRALYA T.
0-7	D1	1/8	1/8	1/8
	D2	1/4	1/2	1/2
	D3	1/8	1/8	1/4
	D4	1/8	-	-
	D5	-	1/8	1/4
	D6	1/4	1/8	1/8
	D7	1/16	1/8	1/8
	D8	1/8	-	-
		log <sub>2</sub> 2.5	log <sub>2</sub> 2.0	log <sub>2</sub> 1.4
8-14	D9	-	1/8	1/8
	D10	1/8	1/16	1/16
	D11	1/16	1/8	-
	D12	1/16	1/4	1/8
	D13	1/64	1/16	1/16
	D14	1/128	1/16	1/8
		log <sub>2</sub> 3.0	log <sub>2</sub> 3.3	log <sub>2</sub> 2.8
15-42	D15	-	1/16	1/16
	D16	1/64	1/16	1/8
	D17	1/16	1/8	1/4
	D18	1/512	-	1/32
	D19	1/64	1/32	-
	D20	1/32	-	1/16
	D21	-	1/8	1/128
	D22	1/16	1/16	-
	D23	1/64	1/128	1/32
	D24	1/32	1/64	1/16
	D25	1/64	1/16	1/8
	D26	1/128	1/16	1/16
	D27	1/64	1/16	1/16
	D28	1/32	1/32	1/32
	D29	1/128	1/16	1/16
	D30	-	1/16	1/8
	D31	-	1/8	1/16
	D32	1/32	1/16	-
	D33	1/8	1/4	1/8
	D34	1/8	1/16	1/16
	D35	1/16	1/4	1/4
	D36	1/8	1/8	1/2
D37	1/16	1/8	1/4	
D38	1/32	1/8	1/8	
D39	-	1/16	1/8	
D40	1/16	1/8	1/16	
		log <sub>2</sub> 4.3	log <sub>2</sub> 3.5	log <sub>2</sub> 3.1

Not : Tüm grupların HI titrelerine, M 41 suşu ile hazırlanan standart serum ile bakıldı.

Tablo 2. Avustralya T Suş Grubu

Gün P.I.	Civiv No.	Klinik Bulgular		Makrosk. Bulgular		MİKROSKOBİK BULGULAR								
		Sol. Sist.	Genel Hast.	Sol. Sist.	Üriner Sist.	Trakea / Akciğer				Böbrek / Üreter				
						Trakeitis/Bronşitis	Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu	Tubulo-İnterstitial Nefritis	Üretritis	Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu				
1	1	-	+	+	-	++	++	++	++	+	+	+	+	+
	2	-	-	+	-	+	+	+	++	+	+	+	+	+
2	3	+	+	+	+	++	++	++	++	++	+	++	++(d)	++
	4	+	+	-	+	+	++	++	++	++	-	++	-	++
5	5	++	++	++	+++	+	++	++	+++	++	+	++	++	++
	6	+++	+++	+++	++	+	++	++	++	++	-	++	-	++
7	7	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	+++ (d)	+++
	8	+++	+++	+++	++	+	++	++	++	++	-	++	-	++
10	9	+	+++	+++	+++	+	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++
	10	+	+++	+++	++	+	+	++	+	++	+	++	+	++
12	11	-	++	++	+++	+	++	++	++	++	++	++	+++ (f)	++
	12	+	+++	+++	++	++	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++
14	13	-	++	++	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	14	-	++	++	++	++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
17	15	+	++	++	+	+	++	+	+	+++	++	+++	+++ (f)	+++
	16	++	++	+++	++	++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
19	17	+	++	++	+++	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	18	-	+	++	+++	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++
	19	-	+	+++	+++	++	++	+++	++	+++	+++	++	+++ (x)	++
	20	-	+	++	+++	+	+++	++	(f) +++	+++	+++	+++	+++	+++
21	21	-	+	++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	22	+	+++	++	+++	+	++	++	(x) +++	+++	+++	+++	+++	+++
24	23	-	++	++	+++	+	++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
	24	-	++	+	+++	-	++	-	++	++	+++	+++	+++	+++
26	25	-	+	++	+++	-	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
	26	-	++	++	+++	+	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
28	27	-	++	+++	++	+	+++	++	+++	++	+	++	+	++
	28	-	+	+++	++	++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
31	29	-	++	++	++	+	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
	30	-	++	++	++	+	++	++	++	++	+	++	+	++
33	31	+	+	+	++	+	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
	32	-	++	++	++	-	++	+	++	++	+	++	++	++
35	33	-	+	+	++	+	++	++	++	++	++	++	+++	++
	34	-	+	+	+	+	++	++	++	++	+	++	++	++
38	35	-	+	+	+++	+	++	++	++	+++	+++	++	+++	++
	36	-	+	+	++	+	++	++	++	+++	+++	++	+++	++
40	37	-	+	+	+	-	++	-	++	++	++	++	++	++
	38	-	+	+	++	+	++	++	++	++	+++	++	+++	++
42	39	-	+	+	++	+	++	++	++	++	+++	++	+++	++
	40	-	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++

(d) : Yaygın infiltrasyonlar.

(f) : Fokal - folliküler "foçi" tarzı infiltrasyonlar.

(x) : Folliküller çevresinde retikulum formasyonu.

Tablo 3. Holte Suş Grubu

Gün P.I.	Civiv No.	Klinik Bulgular		Makrosk. Bulgular		MİKROSKOBİK BULGULAR								
		Sol. Sist.	Genel Hast.	Sol. Sist.	Üriner Sist.	Trakea / Akciğer		Böbrek / Üreter						
						Trakeitis/Bronşitis	Mononuklear Hücre İnfiltrasyonu	Tubulo-İnterstitial Nefritis	Üretritis	Mononuklear Hücre İnfiltrasyonu				
1	1	-	-	+	-	+	+	++	++	+	-	++	-	--
	2	-	-	+	-	+	+	++	++	+	-	++	-	+-
2	3	+	+	++	-	++	+	++	+	++	-	++	-	-
	4	+	++	+	+	-	++	+	++	++	-	++	-	+-
5	5	+++	+++	+++	++	++	+	++	+	+++	+	++	++(d)	+-
	6	+++	+++	+++	+	++	+++	++	++	++	-	++	-	+-
7	7	+++	+++	+++	-	++	+++	++	++	++	-	++	-	+
	8	++	++	++	+	+	+++	+	++	++	-	++	-	+-
10	9	+	++	++	+	++	++	+++	++	++	-	++	-	-
	10	+	++	+++	++	++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	++
12	11	-	+	++	+	+	++	++	++	++	+	++	++	++
	12	+	++	++	+	+	++	++	++	++	-	++	-	+-
14	13	+	++	++	+	+	++	++	(f)++	++	-	++	-	+-
	14	-	+	++	+	+	++	++	++	++	-	++	-	-
17	15	-	+	++	++	-	++	+	++	+++	+	++	++	+-
	16	+	++	+++	++	+	++	++	++	++	-	++	-	+-
19	17	-	++	++	+++	+	++	++	++	+++	+	++	++	(f)++
	18	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	++	-	+-
	19	-	+	++	++	+	++	++	++	++	-	++	-	+-
	20	-	+	++	++	+	++	++	++	++	-	++	-	+-
21	21	+	++	++	++	+	++	++	++	++	-	++	-	+-
	22	-	+	+	++	+	++	++	++	++	+	++	++	(x)++
24	23	-	++	++	++	+	+++	++	(x)+++	+++	+	++	++	++
	24	+	+	++	+++	+	+++	+	+++	+++	++	++	+++	++
26	25	-	+	++	++	+	+++	++	+++	++	+	++	++	+-
	26	-	+	+++	+++	+	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	--
28	27	-	+	+	+	-	++	-	++	++	-	++	-	-
	28	+	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	+++	++
31	29	-	+	++	+	-	++	-	++	+	-	++	-	++
	30	-	+	+++	++	++	++	++	+++	++	-	++	-	++
33	31	-	+	++	++	+	++	++	++	++	-	++	-	+++
	32	-	+	++	++	+	++	++	+++	++	+	++	++	-
35	33	+	+	+++	++	+	++	++	+++	++	+	++	++	+-
	34	-	+	+	+++	-	++	-	++	+++	++	++	+++	+-
38	35	-	+	+	++	+	++	++	++	++	++	++	+++	--
	36	-	++	++	++	+	++	+++	+++	++	++	++	+++	--
40	37	-	+	+	+++	+	++	++	+++	+++	+++	++	+++	--
	38	-	-	+	++	-	++	-	++	++	++	++	+++	--
42	39	-	+	++	++	++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	--
	40	-	-	+	++	-	++	-	++	++	++	++	+++	--

(d) : Yaygın infiltrasyonlar.

(f) : Fokal - folliküler "foçi" tarzı infiltrasyonlar.

(x) : Folliküller çevresinde retikulum formasyonu.

Tablo 4. M 41 Suş Grubu

Gün P.I.	Civciv No.	Klinik Bulgular		Makrosk. Bulgular		MİKROSKOBİK BULGULAR								
		Sol. Sist.	Genel Hast.	Sol. Sist.	Üriner Sist.	Trakea / Akciğer				Böbrek / Üreter				
						Trakeitis/Bronşitis	Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu	Tubulo-İnterstitial Nefritis	Üretritis	Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu				
1	1	-	+	+	-	++	+	++	++	+	-	+	-	-
	2	+	++	+	-	++	++	++	++	+	-	+	-	+
2	3	++	++	+++	-	++	+++	++	(d) +++	+	-	+	-	+
	4	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	++	+	+	+	++
5	5	+++	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	++	++	++
	6	+++	+++	+++	+	++	++	++	+++	++	-	++	-	++
7	7	++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+	-	++	-	++
	8	+++	+++	+++	+	+	+++	++	+++	++	-	++	-	++
10	9	+	++	++	+	+	++	++	+++	++	-	++	-	++
	10	-	++	+++	+	++	++	+++	++	++	-	++	-	++
12	11	-	++	++	+	+	++	++	++	++	-	++	-	++
	12	+	+++	++	+	++	++	+++	+++	++	-	++	-	++
14	13	-	++	++	++	-	+	+	++	++	+	+++	++	++
	14	-	-	++	+	+	++	++	++	++	-	++	-	++
17	15	-	+	++	+	++	+	++	++	+	-	++	-	++
	16	-	++	++	+	++	++	++	++	+	-	+	-	++
19	17	-	+	++	-	++	++	+++	+	++	-	++	-	++
	18	-	+++	++	+	+	++	++	++	+	-	++	-	++
	19	-	++	++	++	++	++	+++	+++	++	+	++	++	++
	20	-	-	+	+	-	++	+	++	+	-	++	-	++
21	21	+	++	+++	+	+	+++	++	(f) +++	+	-	+	-	++
	22	-	+	++	+	++	+++	+++	++	+	-	+	-	++
24	23	-	++	+	+	-	+++	+	(x) +++	++	+	++	++	++
	24	-	++	++	++	+	+++	++	++	+++	+	++	++	++
26	25	-	-	++	+	+	++	++	++	+	-	+	-	++
	26	-	+	++	+	+	+++	++	++	+	-	++	-	++
28	27	-	+	+++	+	+	+++	++	+++	++	+	++	++	(f) ++
	28	-	+	++	+	+	+++	++	+++	++	+	++	++	++
31	29	-	+	+	+	-	++	+	++	++	+	++	++(f)	++
	30	-	+	++	-	++	++	+++	++	+	-	+	-	++
33	31	-	-	++	+	++	+++	+++	+++	++	+	++	++(x)	++
	32	-	+	++	-	+	+++	++	++	-	-	+	-	++
35	33	-	-	+	+	+	+	++	++	++	+	++	++	++
	34	-	+	++	-	+	++	++	++	-	-	+	-	++
38	35	-	+	++	-	+	+++	++	+++	+	-	+	-	++
	36	-	+	+	-	+	+	++	++	+	-	+	-	++
40	37	-	-	++	-	+	+++	++	+++	+	-	+	-	++
	38	-	-	++	-	+	++	++	++	-	-	+	-	++
42	39	-	+	++	+	+	+++	+++	+++	++	+	++	++	++
	40	-	-	++	+	+	++	++	++	++	+	++	++	++

(d) : Yaygın infiltrasyonlar.

(f) : Fokal - folliküler "foçi" tarzı infiltrasyonlar.

(x) : Folliküller çevresinde retikulum formasyonu.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda Türkiye'de üretimi yapılan tek SPF ırk olan ve infeksiyöz bronşitise duyarlı olduğu bildirilen (24, 37, 81, 87) beyaz legornlar (WL) kullanılmıştır. Her yaştaki hayvanda infeksiyon oluşturan IBV'nin (63, 70) özellikle böbrek lezyonlarının incelendiği çalışmamızda, yaş duyarlılığı faktörü (19, 24, 37, 38, 61, 83) dikkate alınarak, infeksiyon ikinci haftada oluşturulmuştur. Kaynağı literatürde (37, 78, 110, 112) bildirilen IBV'nin 3 patojen suşu ile deneysel infeksiyonun oluşturulduğu çalışmada, orjin dokusu önemli olmaksızın tüm suşlar, Cumming ve Chub (38)'un da bildirimlerine de uygun olarak civcivlerin respiratorik sistemini infekte etmiştir.

IB'nin tipik solunum sistemi semptomları; aksırık, tıksırık ve trakeal hırıltı ile karakterize solunum güçlüğüdür, doğal ve deneysel infeksiyonlarda genel olarak P.I. 1-9.günlerde izlenebildiği ve bundan sonra kaybolduğu, bu semptomların gece hayvanların sakin oldukları dönemde kümesin dinlenmesi dışında, dikkat çekmeyecek düzeyde olduğu bildirilmektedir (5, 7, 19, 22, 24, 37, 63, 70). Bu semptomların oluşum zamanı ve oranı ile şiddetinin, başta virus suşu ve hayvanın yaşı olmak üzere çok çeşitli faktörlerin etkisi altında farklılık gösterebileceği (4, 5, 7, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 29, 35, 37, 48, 50, 53, 57, 69, 82, 83, 101), bazen nefropatojenik IBV suşları ile infeksiyonda solunum sistemi semptomlarının dikkat çekmeyecek düzeyde oluşabileceği belirtilmiştir (24, 70, 61). Benzer bir çalışmada Chandra (22) IBV'nin M 41, Gray, Holte ve Avustralya T suşları ile intravenöz infekte ettiği 2 haftalık WL'ların ayrı gruplarında bu semptomları P.I. 2-7.günlerde şiddetli ve sürülerin sırasıyla % 100, % 55, % 45, ve % 30'unda görüldüğünü bildirmiştir. Cumming (37) saha izolatu ile infekte ettiği 2 haftalık civcivlerde tipik solunum sistemi lezyonlarının 2 gün şiddetli seyrettikten sonra, tüylerin kabarık-karışık hali ve depresif görüntünün ilk hafta devam ettiğini, P.I. 5.günde başlayan diare ile mortalitenin % 10-15 arasında olduğunu bildirmiştir. Chong ve Apostolov (24) konjunktival ve nazal infekte edilen 1 günlük RI-red civcivlerde benzer semptomlar gözlemlendiğini, 15 günlükken infekte edilenlerin ise % 20'sinde tüylerde kabarma ve kambur duruş dışında herhangi bir semptom görülmediğini belirtmiştir.

Çalışmamızda tipik respiratorik semptomlar M 41 suş grubunda P.I. 2-7.günlerde şiddetli, Holte ve Avustralya T suş grubunda P.I. 3-5.günlerde orta şiddette izlenmiştir. Bu semptomlar M 41 suş grubunda % 70-80, Holte suş grubunda % 50 ve Avustralya T suş grubunda % 40-50 oranında tespit edilmiştir. Literatür bildirimlerine (63, 70) de uygun olarak P.I. 8.günde kaybolan bu semptomlar ancak gece hayvanların sakin oldukları dönemde tespit edilebilmiştir. Çalışmamızda respiratorik semptomların görülme zamanı ve oranları genel olarak literatürde (5, 7, 19, 22, 24, 37) bildirilen sınırlara uygun ya da yakın olarak bulunmuştur. Aynı suşlar ile aynı yaş ve ırkdaki hayvanların kullanıldığı ve çeşitli düzeylerde mortalite bildirilen literatürlerle (22, 24, 37) mortalitenin görülmediği çalışmamızda özellikle Avustralya T suş grubu için bildirilen mortalite değerleri arasındaki farklılığın, virusun infektif dozu ile inokulasyon şeklindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer yandan; gerek aynı suşlar ile aynı ırk hayvanların kullanıldığı çalışmalar (4, 24, 37, 83), gerekse farklı suşlar ile farklı yaş ve ırklardaki hayvanların kullanıldığı, doğal ve deneysel IBV infeksiyonlarının incelendiği çalışmalar (5, 7, 19, 24, 37, 61, 69, 82, 83) ile çalışmamız arasındaki klinik bulgular ve mortalite yönünden farklılıkların, literatürde (24, 26, 35, 37, 38, 48, 50, 52, 53, 57, 60, 70, 76) bildirilen patojenite etkenleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Araştırmacılar (5, 6, 37, 56, 57, 60, 61, 70, 76, 83, 98) infeksiyöz bronşitisin doğal ve deneysel infeksiyonlarında, anoreksi, siyanoz, diare, dehidrasyon, tüylerin kabarık görünümü ve durgunlukla karakterize depresif görünümün solunum sistemi semptomlarıyla birlikte ve bu semptomların kaybolmasından sonra da izlenebilen genel hastalık semptomları oldukları bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar (25, 26, 56, 60, 82, 107) mortalitenin görülmediği durumlarda da izlenebilen diarenin ve böbreklerde fonksiyonel birim azalması veya disfonksiyona bağlı olarak gelişen diürezisin kontrol gruplarına oranla, etkilenmiş kanatlılarda su alımını 2 kat, ıslak altlık problemini 4 kat arttırdığını, buna karşın yem alımı ya da emilimini azalttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da literatüre (5, 6, 37, 61, 76, 70, 83, 98) uygun olarak bu genel semptomlar tespit edilmiştir. İlk respiratorik semptomları takiben P.I. 1-3. günlerde ortaya çıkan beyazımsı sulu ishal, P.I. 21. güne kadar tüm gruplarda yaygın olarak izlenmiş, bundan sonraki dönemde seyrekleşerek ve hafifleyerek tüm çalışma boyunca görülmüştür. Diarenin şiddetli olduğu dönemde deney gruplarında, kontrollere oranla su alımının 2 kat artışı yanında, altlık ıslatma probleminde artış ve yem alımında azalma ile gelişmede yavaşlama gözlenmiştir. Su atılışındaki artışa, yoğun tubuler tahrib sonucu oluşan böbrek disfonksiyonu ve diarenin neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda deneysel inokulasyon sonucu virus suşları ile infeksiyonun oluşup oluşmadığının serolojik teyidi için otopsielerde alınan kan örneklerinden elde edilen serumlara, M 41 suşundan hazırlanan standart serum ile hemaglutinasyon inhibisyon (HI) testi uygulanarak, serum antikor seviyelerine bakılmıştır. Serum HI titrelerinin M 41 grubunda en yüksek, Holte ve Avustralya T gruplarında daha düşük seviyelerde çıkmasının literatüre uygun olduğu görülmüştür. Ancak klinik ve özellikle mikroskopik bulgularla hastalığın olduğu saptanan çalışmamızda, HI titrelerinin tüm deney gruplarında literatür bildirimlerindeki (16) değerlerin altında seyretmesi, serumların test edilinceye kadar saklandığı dönemdeki uzun süreli elektrik kesintilerine bağlanmaktadır.

İnfeziyöz bronşitiste görülen makroskopik değişikliklerin de, infeksiyonun klinik bulgularında olduğu gibi özellikle başta virus suşu, inokulasyonun yeri ve hayvanın yaşı olmak üzere birçok faktörün etkisiyle farklılıklar gösterebileceği bildirilmektedir (5, 19, 20, 24, 37, 57).

Cumming ve Chub (38) IBV'nin renal ve respiratuvar affiniteye sahip suşlarının oluşturduğu lezyonların şiddetleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmaksızın, farklı renal ve respiratuvar lezyonların gelişimine neden oldukları belirtmiştir. IBV'nin üç farklı suşunun kullanıldığı çalışmamızda da literatüre uygun olarak (5, 22, 24, 87, 111) respiratorik affiniteye sahip M 41 suşu solunum sisteminde belirgin makroskopik lezyonlar yanında, hafif böbrek lezyonlarına neden olmuştur. Bunun yanında nefropatojenik Avustralya T suşu (111) orta düzeyde solunum sistemi lezyonları ile birlikte daha şiddetli böbrek lezyonlarını oluşturmuştur. Holte suş grubunda ise orta düzeyde solunum semptomları yanında, M 41 suş grubundan biraz daha fazla olmak üzere yine hafif düzeyde böbrek lezyonları incelenmiştir.

IB'nin solunum yollarındaki makroskopik lezyonlarının oluşum zamanları hakkında detaylı bilgi bulunmamaktadır. Yalnız Purcell ve McFerran (88), yayınlarında trakca ve hava keselerinde belirtilenlere benzer lezyonların P.I. 48.saatten itibaren çok hafif düzeyde

izlendiğini, P.I. 4-10.günlerde şiddetli seyrettiğini akciğerlerde ise benzer lezyonların ancak P.I. 10. günden itibaren görüldüğünü bildirmiştir.

Araştırmacılar (9, 67, 70, 87, 91) doğal ve deneysel NIBV infeksiyonlarında makroskobik respiratorik sistem lezyonlarının hafif düzeyde olduğunu, trakeada ve bazen primer bronş mukozalarında da görülebilen ödem, peteşiyal kanama odakları ile seröz veya kataral bir eksudatın varlığı yanında hava keselerinde matlaşma ve kalınlaşmanın izlendiğini bildirmişlerdir. Sekonder bakteriyel infeksiyonlar (*E. coli*) ile komplikasyonda bu lezyonların çok daha şiddetli seyrettiği, mukozalardaki eksudasyonun kazeöz yapıda olduğu ve hava keselerinde fibrinöz eksudatla karakterize yangının görülebildiği belirtilmektedir (10, 18, 19, 20, 70).

Çalışmamızda, öncelikle M 41 suş grubunda olmak üzere, diğer suş gruplarında da literatürde (9, 67, 70, 87, 91) bildirilen lezyonların varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca I.B.'in solunum yollarındaki makroskobik değişikliklerinin virus suşuna (5, 24) bağlı olarak, şiddetleri ve görülme oranları, tüm deney gruplarında farklı düzeylerde izlenmiştir. İlk olarak P.I. 2-3.günlerde tespit edilen bu semptomlar P.I. 5-15.günler arasında belirgin ve yaygın olarak görülmüştür. Trakea mukozasının aşırı mukus sekresyonu sonucu ödemli, kataral görünümü ve submiliyer peteşiyal kanama odaklarının varlığı, hava keselerindeki hafif matlaşma, akciğerlerin ödemli ve konjesyone görünümü ile karakterize pnömonik tablonun oluşturduğu solunum sistemi lezyonları, genel olarak Holte ve Avustralya T suş gruplarında hemen hemen aynı düzeyde ve M 41 suş grubundan daha hafif olarak izlenmiştir. Ayrıca sekonder bakteriyolojik bulaşmanın görülmediği çalışmamızda, literatürde (9, 18, 21, 25, 29, 37, 48, 50) bildirilen trakeada veya primer bronşlarda kazeöz eksudat ve belirgin hava keseleri yangısı perikarditis ve perihepatitis izlenmemiştir.

P.I. 10-15.günlerde özellikle M 41 suş grubunda ve diğer suş gruplarındaki hayvanların akciğerlerinin kesit yüzeyinde de çeşitli bölgelerde, yaygın yerleşimli submiliyer boz-beyaz alanlara rastlanmıştır. Akciğerlerin kesit yüzünde daha rahat izlenebilen ve literatürde açıklaması bulunmayan bu görüntüye, özellikle bronş mukozalarındaki yoğun lenfositik hücre infiltrasyonlarının neden olduğu düşünülmektedir.

P.I. 24.günden sonra bütün suş gruplarında, trakea mukozasının üst bölümlerinde ödem ve peteşiyal kanama odakları ile karakterize trakeitisin makroskopik lezyonlarının görülme oranının azaldığı tespit edilmiştir. Ödem ve konjesyon ile ilk bakıda zorlukla farkedilebilen boz-beyaz alanlar şeklindeki akciğer lezyonlarının, literatür (87, 88) bildirimlerine de uygun olarak tüm çalışma süresince görülmeye devam ettiği dikkati çekmiştir.

IBV'nin nefropatojenik suşlarıyla infekte kanatlılarda bildirilen orta-hafif düzeydeki lezyonların yanında (91), akut dönemde ödem ve konjesyon ile şişkin görünümdeki böbreklerin 2-4 katına kadar büyüdüğü, kronik dönemde boz - beyaz odakların varlığı ile benekli ya da alacalı görünüm aldığı bildirilmektedir (5, 10, 19, 20, 23, 24, 37, 50, 82, 83, 87, 110).

Çalışmamızda da P.I. 1-2.haftalar boyunca Avustralya T suş grubunda daha belirgin olmak üzere, Holte ve daha hafif olarak da M 41 suş grubunda ödem, konjesyon ve bulanık-mat dejeneratif görüntü (7, 19) ile karakterize lezyonlar izlenmiştir. Böbreklerde büyüklük artışı hiçbir suş grubunda ve hiçbir dönemde literatürde (24, 57, 61, 83) bildirildiği kadar

fazla olmamıştır. Literatürdeki benzer çalışmalarda ortaya çıkan bu farklılığın virus infeksiyon dozu ya da inokulasyon yolu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5, 19, 20, 24, 37, 57). P.I.14-17.günlerde Avustralya T suş grubundaki bazı hayvanlarda, P.I. 26.günde Holte suş grubunda 1 hayvanda böbreklerde şişkin görüntü ve boz beyaz alanların varlığına bağlı olarak, ancak dikkatli bakıldığında farkedilebilen benekli görünümle karakterize lezyonlar tespit edilmiş, M 41 suş grubunda ise bu lezyon deney boyunca izlenmemiştir. Alacalı görüntüye, deney grupları arasında büyük farklılık gösteren ve mikroskopik olarak da izlenebilen, yoğun mononuklear hücre infiltrasyonu ile karakterize interstisyel nefritisin neden olduğu düşünülmektedir. Makroskopik olarak alacalı görüntüye sahip özellikle Avustralya T suş grubunda, mikroskopide de yoğun mononuklear hücre infiltrasyonu ile karakterize interstisyel nefritis tespit edilmiştir. Olayın özellikle kronik dönemde belirginleşmesinin ise, mikroskopik incelemelerde de tespit ettiğimiz gibi, mononuklear hücre infiltrasyonlarının akut dönemde medulla ile korteksin alt-orta kısımlarındaki büyük glomeruluslar çevresinde başlaması, ancak subakut ve kronik dönemde makroskopide de görülebilecek şekilde korteksin üst kısımlarına yayılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca böbreklerinin mikroskopik incelemesinde, birkaç hayvanda yok denebilecek kadar az hücreyel infiltrasyon içeren M 41 suş grubunda, makroskopide benekli ya da alacalı görüntü tespit edilememiştir.

Bir çok araştırmacı (7, 17, 19, 20, 23, 37, 57, 61, 67, 70, 83, 110) bu lezyonlarla birlikte, böbreklerin kesit yüzeylerinde bazı tubuler alanlarda ve interrenal üreter kolları ile üreter lümenlerinde ürik asit kristallerinin varlığını, bazı araştırmacılar (32, 44, 87) ise ürik asit kristali içermeyen boz beyaz renkte bir sıvı ile dolu ve şişkin görüntüde olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda alacalı görüntüdeki böbreklerin kesit yüzeyinde veya üreterlerin lümeninde boz beyaz sıvı bulunmakla birlikte, bunların ürik asit yönünden incelemesi yapılmamıştır. Bu tip böbrek lezyonlarının yaygın ve şiddetli görüldüğü Avustralya T suş grubundaki hayvanların mikroskopik incelemelerinde de ürik asit kristallerine veya lezyonlarına rastlanmamıştır.

Yine bazı araştırmacılar (30, 36, 67, 76, 110) böbreklerde genişleme ve urat birikimi şeklindeki lezyonların, tüm organların seröz yüzeylerinde urat birikimi ile karakterize visseral guta doğru bir seyir izlediğini bildirmişler, çalışmamızda ise visseral gut şeklindeki bir lezyon görülmemiştir.

Ancak literatürde (87) bildirilen üreter mukozalarının ödemi ve kalınlaşması ile karakterize üreteritis P.I. 1-2.haftalarda Avustralya T suş grubunda daha belirgin olmak üzere çalışmamızda da izlenmiş, araştırmacılar (17, 32, 44, 57) tarafından bildirilen belirgin bir ürolitiazis olayı ise tespit edilememiştir.

Birçok araştırmacı (5, 9, 19, 37, 48, 50, 53, 67, 69, 70, 82, 83, 87, 91) infekte hayvanların respiratorik ve renal sistem dışındaki organlarında başta timus olmak üzere bağırsak, karaciğer ve dalaklarında hiperemi, bağırsakların lumeni açıldığında mukozada ödem ile sarı bir içerik, pleura, perikardium ve karaciğer üzerinde ürik asit birikintileri, hava keselerinin yangısı, rektumlarında urat birikintilerinin varlığını, kloaka çavresinin feçes ile bulaşık olduğunu ve bursa Fabricius'larda atrofi izlendiğini bildirmişlerdir.



Otopsilerde infekte gruplardaki hayvanların organlarının, kontrol gruplarına göre daha konjesyone ve koyu renkte olduğu tespit edilmiştir. P.I. 10.günden itibaren yapılan otopsilerde; timus lobları, dalak ve bursa fabricus'ta ödem, hiperemi ile birlikte, daha çok timus loblarında yer yer peteşiyel kanamalar ve ince barsaklarda hafif hiperemi ve ödem ile karakterize enteritis tablosu tüm infekte gruplarda farklı düzeylerde olmak üzere, yaygın olarak izlenmiştir.

Çalışmamızda tespit edilen histopatolojik bulgularda da, diğer bulgularda olduğu gibi literatür (5, 38, 76, 99) bildirimlerine uygun olarak gelişim zamanları, şiddetleri ve görüntüleri yönünden suş grupları arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. Bu farklılıklar, sadece değişik suşlar arasında olmayıp, benzer suş ve hayvanların kullanıldığı diğer çalışmalarla (81, 87, 88) kıyaslandığında da izlenmektedir.

Respiratorik ve renal affiniteye sahip suşların kullanıldığı çalışmamızda ise, M 41 suşunun akut dönemde şiddetli solunum sistemi lezyonları yanında, böbrek tubul epitellerinde de yaygın dejeneratif ve nekrotik lezyonlar oluşturduğu tespit edilmiştir. Holte ve Avustralya T suşlarının akut dönemde solunum sisteminde orta, böbreklerde ise özellikle Avustralya T suş grubunda, hem tubuler hem interstisyel yaygın lezyonlara neden olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda başta M 41 suş grubunda olmak üzere, tüm gruplarda trakeitisin tespit edilen mikroskopik lezyonlarının, trakeanın üst 1/4'ünde genel hatları ve oluşum zamanları ile literatür (7, 19, 21, 51 57, 67, 70, 82, 87, 90) bildirimlerine uygun olduğu gözlenmiştir. Bronşitisin mikroskopik lezyonlarının genel hatları ile literatüre uygun olduğu saptanmış, ancak Pohl (87)'ün P.I 6. gün, Purcell ve Mc Ferran (88)'in P.I. 10. gün olarak bildirdikleri oluşum zamanları ile çalışmamız arasında farklılıklar belirlenmiştir. Aynı araştırmacılar (87, 88), P.I. 13-14.günlerde mukozadaki lenfositler hücrelerin lenfoid folliküllere dönüşmesi ile normal yapısını kazandığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ise primer ve sekonder bronşlarda yaygın olarak izlenen bronşitisin, başlangıçta trakeitis kadar şiddetli ve yaygın lezyonlar oluşturmamakla birlikte, trakeitis ile eş zamanlı olarak başladığı tespit edilmiştir. Bronşitisin yangısal reaksiyonun, araştırmacıların (87, 88) bildirimlerine uygun süre (P.I. 14.gün) ve şekilde azaldığı ve geride, ana profilini lenfositler hücrelerin oluşturduğu ve deney süresince izlenebilen irili ufaklı lenfoid folliküllerin kaldığı görüldü. Ancak bu yapıya dönüşmeden önce, akut ve subakut dönemlerde lenfositler hücrelerin yoğun infiltrasyonları ile ödem, mukozaların yer yer 5-6 katı kalınlaşması ve bazı bronşlarda bronkostenoza izlenmiş, solunum gücünün mortalite sebebi olarak gösterildiği literatürde (24) bunun varlığından söz edilmemesinin ise dikkat çekici olduğu görülmüştür. Ayrıca IBV'nin akciğerlerde bronşitis dışında ikinci önemli lezyonu olan pnömonik görüntünün de az sayıda literatürde (87, 88) yer almasının önemli bir eksiklik olduğu düşünülmektedir.

Garside (51) IBV enfeksiyonuna karşı solunum sistemi mukozalarındaki genel reaksiyonun lenfosit, plazmosit ve histiositlerin katıldığı diffüz infiltrasyonlar şeklinde izlendiğini belirtmiştir. Çalışmamızda ise trakea ve bronş mukozalarında, deney grupları arasında ayırım yapılmaksızın, hiç bir dönemde önemli sayılabilecek bir plazmosit artışı tespit edilememiştir. Ancak PAS boyama uygulanan akciğer kesitlerinde, bronş lumenlerindeki normal mukusdan çok daha homojen ve yoğun olarak yuvarlak ve çeşitli büyüklüklerde PAS(+) damlacıklar izlenmiş, literatürlerde bu konuda herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Bu yapıların üst solunum yollarından salgılanan ve aspirasyonla gelen mukus sekresyonu olabileceği düşünülmektedir.

Diğer yandan çok sayıda literatürde (7, 19, 57, 67, 70, 87, 88, 91), solunum sistemi mukozalarında lamina epitelyalis'lerin desiliasyon ve dejenerasyon olaylarını takiben görülen hiperplazi ile 4-6 katlı differensiye olmamış epitele dönüştüğü bildirilmiştir. Ancak Garside (51) IB'de hiperplazi görülmediğini ve bunun, IB'yi diğer respiratorik infeksiyonlardan ayıran özelliklerden biri olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda da araştırmacıların (7, 19, 57, 67, 70, 87, 88, 91) bildirimlerine uygun olarak rejenerasyon olayı görülmekle birlikte, bu hiperplazi düzeyinde izlenmemiştir. Özellikle mukozalarda mononükleer hücre infiltrasyonlarının üst hizasında, lamina epitelyalis'deki bazal hücreler ile rejenerasyon hücrelerin, alttan gelen basıncın da etkisiyle üst üste ya da yanyana yatmalarıyla, çok katlı yassı benzeri görüntü veren differensiye olmamış epitele dönüşümü (metaplazi) olarak değerlendirilmiştir.

Nefropatojenik IBV'nin direkt etkisi ile oluşan doğal ve deneysel infeksiyonların incelendiği birçok çalışmada (2, 5, 22, 23, 24, 83, 87, 91, 98, 99) interstisyel nefritis lezyonlarının, genel hastalığın başlangıcından klinik bulguların kaybolduğu kronik iyileşme dönemine kadar izlendiği, akut dönemde yangısel değişikliklerin medullada çok daha şiddetli ve hızlı geliştiği belirtilmiştir. Hastalığın genel histopatolojisinde ise akut dönemde tubuler epitellerde vakuolizasyon, granüler dejenerasyon ve tubuler epitellerin nekrozundan dökülmesine kadar uzanan değişiklikler ile interstisyumda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonlarının varlığı bildirilmiştir. Bu lezyonların daha çok medullada olmak üzere hem kortekste hem de medullada görüldüğü (22, 50, 87, 99), özellikle Avustralya T suşu ile infeksiyonlarda akut dönemdeki yoğun predominant heterofil lökosit infiltrasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (70, 91, 99).

Çalışmamızda ise tubul epitellerindeki dejeneratif ve nekrotik değişikliklerle karakterize nefrozis, en yoğun Avustralya T suş grubunda olmak üzere tüm suş gruplarında tespit edilmiştir. İntertubuler alanlarda ödem ve yoğun hücre infiltrasyonları ile karakterize interstisyel nefritis ise Avustralya T suş grubunda şiddetli ve Holte suş grubunda hafif düzeyde izlenmiştir. Bu dönemde M 41 suş grubundaki sadece birkaç hayvanda interstisyel değişikliklerin izlendiği çalışmamızda, bulguların literatüre (5, 22, 24) uygun olduğu, ancak M 41 suşu ile böbrek lezyonlarının 1. haftada görüldüğü yönündeki bildirimle (22) farklılık tespit edilmiştir. Çalışmamızda M 41 suş grubunda nefrozisle karakterize lezyonlar kronik dönemde izlenmiştir. Yine interstisyel yangısel hücre infiltrasyonlarının bildirimlere (91, 98) uygun olarak, özellikle glomeruluslar çevresindeki alanlarda ve korteks-medulla geçiş bölgesindeki büyük glomeruluslar çevresinde başladığı ve yoğunlaştığı görülmüştür.

Siller ve Cumming (99) çalışmalarında erken akut dönemde zayıf suşlarda histolojik değişikliklerin distal tubul (DCT), toplayıcı tubul (CT) ve toplayıcı kanalların (CD) genişlemesi, proksimal tubullerde (PCT) lumenlerinin girintili, çıkıntılı bir görünüm alması ile karakterize olduğunu ve tubuler epitellerde şişmenin izlendiğini bildirmişlerdir. Bu dönemde nefronun distal segmentleri ve toplayıcı kanallarda mukus sekresyonunun normal düzeyde olduğu ve hücrelerin apikal bölgelerinde PAS pozitif granüler duyarlılık varlığı da belirtilmiştir. Akut dönemde ise zayıf suşla yangısel değişimlerin, başta medullar sistemde, hafif olarak da kortekste küçük fokal alanlarda lenfosit, monosit ve az sayıda plazma hücresi

gibi mononuklear hücrelerin yoğun interstisyel infiltrasyonları ile karakterize olduğu bildirilmiştir. İnfiltrasyonların bazı normal veya retrogresif değişiklikler gösteren tubulleri sarmış olarak, intertubuler kapillar sinuslarda tek sıra veya geniş gruplar halinde infiltre olmuş mononuklear hücreler şeklinde izlendiği vurgulanmıştır. Kanatlıların akut inflamatorik hücreleri olan heterofil lökositlerin, medullar ve kortikal bölgelerde az sayıda olmasına rağmen terminal üreter kollarının subepitelyal bölgesinde çok sayıda buldukları da belirtilmiştir. Bununla birlikte aynı dönemde virulent suşla infekte grupta ise intertubuler yangısel hücre infiltrasyonlarında heterofil lökositlerin çoğunlukta olduğu bildirilmiştir (99).

Çalışmamızda da interstisyel nefritisin en şiddetli izlendiği Avustralya T suş grubundaki bulgular ele alındığında, heterofil lökositlerin infiltrasyonlar içindeki oranı ve buldukları alanlar yönünden, bu çalışmadaki (99) virulent suşla benzerlik dikkati çekmektedir. Ancak literatürde (99) mikroskopik böbrek lezyonlarının zayıf suşla P.I 8-10.günlerde, virulent suşla ise P.I. 4.günde olduğu belirtilmiştir. Avustralya T suş grubu lezyonlarının virulent suşa benzerlik gösterdiği çalışmamızda ise nefrozisin oluşum zamanı P.I. 1.gün olarak tespit edilmiştir. Lezyonların oluşum zamanı konusundaki farklılık, Pohl (87)'ün Avustralya T suşunu kullandığı ve ilk mikroskopik böbrek lezyonlarının P.I. 5-8.günlerde tespit ettiği çalışmasıyla da görülmektedir. Bu farklılığın her iki çalışmada da (87, 99) 4 haftalık civcivlerin kullanılması ve NIBV'ye genç kanatlıların daha duyarlı olmalarından (2, 5, 30, 70) kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Albassam ve ark. (2) Avustralya T ve Holte suşunun da içinde bulunduğu nefropatojenik suşlarla 2 günlükken infekte ettikleri civcivlerde akut dönemin sonlarına doğru toplayıcı kanallar (CD), interrenal üreter kolları çevresinde çok sayıda heterofil ve makrofaj birikimi ile karakterize olduğunu, Pohl (87) ise yoğun nekrotik değişikliklerin çeşitli heterofil infiltrasyon alanlarının çevresinde başlayan fibrozisin sonucu mikroabse benzeri yapıların varlığını bildirmişlerdir. İnfiltrasyonlarda daha çok lenfosit hücrelerin (22, 69) görüldüğü ve heterofil sayısında belirtilen (2, 87, 99) artışların izlenmediği çalışmamızda ise, hiçbir deney grubunda bu yapılara rastlanmamış, ancak Avustralya T suş grubunda 2.hafta sonlarına doğru lenfosit hücrelerin oluşturduğu ve çevrelerinde retikulum formasyonu izlenen lenfoid folliküller ya da nodüller tespit edilmiştir.

Birçok çalışmada (2, 22, 24, 57, 91, 98, 99) bu dönemde distal ve toplayıcı tubul epitellerinde vakuolizasyondan nekrozis ve deskuamasyona kadar giden farklı şiddette değişikliklerin görüldüğü belirtilmiş, nekrozisin nekrotik hücrenin komşu hücrelerden ayrıldığı tek hücre nekrozu veya bütün tubuler yapıyı etkilediği tüm tubul nekrozu şeklinde izlendiği bildirilmiştir. Bu alanlardaki şiddetli yıkımın, karakteristik özelliklerin yok olmasına ve nekrozun nefronun hangi bölümlerini kapsadığının belirlenmesini güçleştirdiği belirtilmektedir (91, 98, 99). Bununla birlikte bazı yayınlarda (98, 99) bu değişikliklerin daha çok sentral venler çevresinde izlendiği bildirilerek, distal tubullerde olduğu var sayılmıştır. Ancak pekçok çalışmada (7, 17, 19, 57, 83, 88) ise tubuler dejeneratif ve distrofik değişikliklerin, lobuler kortekste özellikle glomeruluslar çevresindeki tubullerde olduğu belirtilmiştir. Sadece nefrozisin ele alındığı bildirimlerde de (91, 98) ilk değişikliklerin proksimal tubullerde olduğu bildirilmiştir. Kanatlı böbreğinde nefrozis olaylarında genel olarak en şiddetli etkilenen kısmın proksimal tubuller olduğu, bunun parankimatöz dejenerasyon şeklinde izlendiği, etkinin ortadan kalkmasıyla değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir (91, 98).

Çalışmamızda da tubul epitellerinde şiddetli dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin birarada bulunduğu hücrelerde, karakteristik özelliklerinin kaybolması sonucu bu değişikliklerin nefronun hangi bölümlerini kapsadığı tam olarak tespit edilemedi. Bununla birlikte genel bakıda bu dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin ikinci görüşe (7, 17, 19, 57, 83, 88) uygun olarak, özellikle kortekste, interlobuler ve intralobuler venler arasında, glomerulusların yer aldığı orta hat çevresindeki tubullerde yoğunlaştığı görüldü.

Kanatlı böbreğinde nefrozisin bitişik birçok lobuler alanlarda yaygın olarak izlenebilirken, bazen sadece bir lobuler alanın da etkilenebileceği belirtilmiştir (91, 98). Avustralya T suş grubunda farklı seviye ve yaygınlıkta nefrozisin tespit edildiği çalışmamızda da böyle lobuler alanlar izlenmiştir.

Subakut dönemde tubuler epitellerde dejeneratif değişiklikler yanında erken rejenerasyonun göstergesi mitoz ve mitotik figürler görülebilir. Bu dönemde medullar intertubuler ve kortekste glomeruler kapsül çevresinde yine intertubuler alanlarda, infiltrate bazı lenfositlerin antikor yapımı ile birlikte PAS (+) sitoplazmik granüller tarzında *Russel cisimciklerini* taşıyan plazma hücrelerine dönüştükleri görülmüştür (2, 22, 24, 50, 87, 90, 91). Diğer renal hastalıklarda görülmeyen iyileşme fazında daha çok görülebilen PAS (+) Russel cisimciklerinin (50, 90, 99) IB nefritis için patognomik olduğu bildirilmiştir. Bu hücrelerin yaşlılara oranla gençlerde daha az görüldüğü, bunun sebebinin immun sistemi henüz tam gelişmemiş genç kanatlılarda IB'e karşı yetersiz antikor üretimi olabileceği belirtilmiştir (98). Belirtilen lezyonlar çalışmamızda başta Avustralya T suş grubunda ve daha hafif olarak Holte suş grubunda izlenmiş, plazmositlerin görülme oranının interstisyel infiltrasyonlarla bağlantılı olarak arttığı ve interstisyel nefritisin yok denecek kadar az izlendiği M 41 suş grubunda plazmositlere aynı oranda az rastlanmıştır. Ayrıca immunsuppressiv hastalık ve etkilerle birlikte seyreden IB infeksiyonlarında (23, 57), genel hastalığın ve böbrek lezyonlarının normale göre çok daha şiddetli seyrettiği belirtilmiş, ancak infiltrasyonlar içindeki plazmositlerin görülme oranı hakkında bilgi verilmemiştir. Çalışmamızda infiltrasyonlar içinde görülme zamanı ve oranı literatür bildirimlerine (22, 50, 87, 90, 91, 98, 99) uygun bulunan plazmositlerin sitoplazmalarında izlenen ve immun globulin olduğu bildirilen PAS (+) Russel cisimciklerinin bazen çok sayıda küçük damlacıklar, bazılarında ise homojen ve koyu boyanan tek damlacık (76) halinde görülmüştür. Bunun plazmositlerin olgunluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Akut dönemde görülmeye başlanan, tubuler rejenerasyonun göstergesi mitotik figürlerin görülme oranının subakut dönemde arttığı (2, 22, 24, 57, 99), hatta bazı tubuler alanlarda hiperplastik görüntüler (17, 99) izlendiği bildirilmiştir. Çalışmamızda mitoz ve mitotik figürlere belirtilen dönemlerde ve oranlarda rastanmış, ancak tubuler alanlarda belirgin bir hiperplazi tespit edilmemiştir.

Yine subakut dönemde, tubul epitellerinde virus partiküllerini temsil eden bazofilik intrasitoplazmik cisimciklerin özellikle kortekste DCT ve medullada CT'de daha belirgin oldukları bildirilmiştir (24, 91). Çalışmamızda P.I. 1.haftanın sonlarına doğru belirtilen tubuler epitellerinde intrasitoplazmik bazofilik inklüzyon benzeri yapılar izlenmiştir.

Kronik dönemin histopatolojik görüntüsünde ise tubuler dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin azalması ile mononükleer hücre infiltrasyonları ve interstisyel fibrosisle karakterize, yaygın interstisyel değişikliklerin tabloya hakim olduğu bildirilmiştir (91, 98). Dejeneratif tubullerde ve urat kristallerini içeren amorf maddelerin istila ettiği ve bazen dev hücre oluşumlarının da izlendiği (2, 83, 99) geniş alanlarda böbrek yapısının kaybolduğu,

fibrozisin varlığı belirtilmiştir (91). Retikulum formasyonu ile medullada daha fazla olmak üzere interstisyumda peritubuler bağ dokuda artışı ve perimedullar kapsülde kalınlaşma (2, 17, 23, 24) ile fonksiyonel böbrek alanlarında azalma sonucu belirgin bir daralmaya ve atrofiye neden olabileceği bildirilmiştir (22, 87, 98, 99). Subakut dönemin sonlarına doğru diffuz infiltrasyonların çevresinde retikulum formasyonu şeklinde başlayan kapsülleşmenin, kronik dönemde fibrözis ve fibröz kapsül oluşumu ile sarılmış ve genç lenfositlerin çoğunlukta olduğu lenfoid nodüller, lenf follikülleri (68) ya da germinal merkezler (87) olarak adlandırılan fokal alanlara dönüştüğü belirtilmiştir.

Araştırmacılar (2, 23, 24), kronik dönemde interstisyel nefritis lezyonları bazı faktörlere bağlı olarak farklılık gösterdiğinden, aktif ve inaktif olarak guruplandırmışlardır. Birinci tip olan kronik aktif interstisyel nefritiste lezyonların toplayıcı kanalların genişlemesi, özellikle medullada nadiren plazma hücrelerinin de görüldüğü periduktuler lenfosit infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterize olduğu belirtilmiştir. Genç fibröz bağ dokusu arasında çok sayıda rejenerer medullar tubullerin varlığı, az sayıda örnekte toplayıcı tubullerin urat kristalleri ve bunları çevreleyen dev hücre infiltrasyonları ile genişlemiş oldukları bildirilmiştir. Kronik inaktif interstisyel nefritiste ise medullar tubullerdeki epitellerde dikkat çekmeyen değişimler ve periduktuler lenfosit infiltrasyonu ile nadiren görülen fibrozisin varlığı belirtilmiştir. Lenfositlerin multiple intertubuler agregasyonunun medullada, medullanın hemen dışında ve az sayıda da kortekste izlendiği, bu infiltrasyonların çoğunun medulla dışında follikül benzeri yapıda olduğu bildirilmiştir (2, 23). Kronik aktif interstisyel nefritis lezyonları virusun renal ısrarının göstergesi olarak değerlendirilmiştir (24).

Ürat kristallerinin görülmediği çalışmamızda, tubuler yapıları bozarak yayılım gösteren mononükleer hücre infiltrasyonları var olamakta birlikte belirgin bir fibrozis ve fibröz kapsül oluşumu tespit edilememiştir. Akut dönemden itibaren, özellikle korteksin orta-alt kesimlerindeki büyük glomeruluslar çevresinde başlayan ve 3. hafta sonlarına doğru diffuz formdaki mononükleer hücre infiltrasyonlarının çevrelerinde başlayan retikulum formasyonu ile fokal alanlara dönüştüğü görülmüştür. Hücresel profili genç lenfositlerin ve histiyositlerin (59) oluşturduğu bu yapıların, normal histolojik yapıda germinal merkezler veya folliküllerin varlığı nedeniyle (62), lenfoid nodüller olarak adlandırılmasının uygun olduğu düşünülmektedir. Alexander ve ark. (5)'in uzun süreli çalışmasında P.I. 227.günde de izlendiği bildirilen bu yapılara, çalışmamızın son dönemlerine kadar medullaya giriş bölgesindeki kortikal alanlarda memeli tipi glomeruluslar yakınında veya bazıları glomerulus damarlarıyla ilişkili gibi yakın yerleşimli olarak izlenmiştir. Beyaz legornların kullanıldığı çalışmamızda, literatüre (2) uygun olarak, Avustralya T suş grubunda da kronik interstisyel nefritisin aktif formda olduğu görülmüştür.

Literatürde (5, 19, 20, 82, 83) özellikle makroskopide alacalı-benekli görüntüye urat kristallerinin neden olduğu yönünde görüşler olmakla birlikte, urat kristalleri ve dev hücre oluşumlarının görülmediği çalışmamızda, bu görüntüye özellikle kronik dönemde korteksin üst kısımlarına yayılım gösteren interstisyel diffuz ya da fokal yoğun mononükleer hücre infiltrasyonlarının da neden olabileceği düşünülmektedir.

Üreterlerde lamina epitelyalis katında dejeneratif ve nekrotik değişikliklerle üreter mukozasında ödem ve yangısel hücre infiltrasyonlarının varlığı ile lumen içinde urat kalküllerinin (57, 70) bulunmasıyla karakterize, üreteritis tablosunun da görüldüğü, benzer şekillerde urat kristallerine genişlemiş renal tubullerde de rastlandığı bildirilmiştir (67).

Ayrıca üreter mukozalarında yangısel infiltrasyonların bulunmasının pyelonefritis olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (58, 77, 96).

IB nefritisin lezyonlarının ele alındığı birçok yayında, ureteritis ya da üreter lezyonları hakkında ayrıntılı bilgi verilmemiştir. Ancak Pohl (87) Avusturalya T suşu ile infekte ettiği tüm kanatlılarda P.I. 5-8.günlerde akut gelişen bazı böbrek lezyonlarının, erken dönemde korteks interstisyumunun çeşitli yerlerindeki lenfoid hücre birikimleri ile karakterize orta derecedeki reaksiyonlar şeklindeyken, esas dejeneratif ve yangısel değişikliklerin üreter ile medullada lokalize olduğunu, ancak bunların daha sonra özellikle distal porsiyona yayıldığını bildirmiştir. Üreteritis'in tüm hasta ve bazı klinik olarak normal görünüşteki kanatlılarda görüldüğü belirtilmiştir. Üreter lamina epitelyalis katındaki hücrelerde vakuolizasyon ve dökülmeyi izleyen belirgin bir metaplasi varlığı, üreterin tüm uzunluğu boyunca submukozada yangısel infiltrasyonlar, mukozada akıntı ve üreteral lümende purulent bir eksudat birikimi olduğu ve bunların böbreklerdeki lezyonlardan daha şiddetli geliştiğini bildirmiştir. Ancak bu dönemden sonra lezyonların böbreklerde ve daha üst tubuler alanlarda da şiddetlendiğini belirtmiştir. Üreterlerdeki yangısel hücre infiltrasyonlarının da P.I. 11-13.günlerden başlayarak akciğerlerdeki ve böbreklerdeki gibi sferoidal germinal merkezler haline dönerek azaldığını bildirmiştir.

Nefrozis ile karakterize böbrek lezyonlarının P.I. 1.günden itibaren görüldüğü çalışmamızda, ödem, hiperemi ve yangısel hücre infiltrasyonları ile karakterize ureteritis lezyonları da P.I. 1.günden itibaren üreter ve interrenal üreter kolları mukozalarında görülmeye başlanmıştır. Üreteritis lezyonlarına en şiddetli olarak Avustralya T grubunda rastlanırken, Holte ve interstisyel nefritis lezyonlarının yok denebilecek kadar az izlendiği ya da hiç görülmediği M 41 suş grubu hayvanlarda ise hafif düzeyde de olsa gözlenmiştir.

Patogenezin ele alındığı yayınlarda (24, 87, 91, 96, 99) IBV'nin nefropatojenik suşları ile doğal ve deneysel infekte kanatlıların böbreklerinde oluşan en önemli ve genel mikroskobik lezyonun interstisial nefritis olduğunu, tubuler dejeneratif ve distrofik değişikliklerin de interstisyel nefritisin hem akut hem de kronik dönemlerine eşlik ettiğini belirtilmektedir (98). Ancak tubuler tahrip ve interstisial inflamatuvar değişikliklerin birlikte seyretmesi nedeniyle primer lezyon, ayırd edilemediğinden lezyonlara bakarak olayın nefritis ya da nefrozis olarak tek bir isimle nitelendirilmesinin yeterli olmadığı bildirilmiştir. İnflamatuvar ve tubuler değişikliklerin aynı zamanda var olmasına karşın, interstisyel inflamatuvar değişikliklerin tüm dönemlerde daha baskın olması, nefritis teriminin daha doğru olarak kabul edilmesine neden olmuştur. İnterstisyel nefritis lezyonlarının, genel hastalığın başlangıcından klinik bulguların kaybolduğu kronik iyileşme dönemine kadar izlendiği bildirilmiştir.(99).

Çalışmamızda da nefropatojenik IBV suşları ile farklı düzeylerde olmak üzere nefritis ve nefrozis izlenmiştir. Literatürde (99) bildirildiği gibi her iki lezyonda hem akut hem de kronik dönemde izlenmiş, hafif interstisyel lezyonlar oluşturan nefropatojenik etkili Holte suşu ele alındığında; olayın nefrozisle başladığı ve takiben interstisyel nefritisle şiddetlendiği dikkati çekmiştir. Hatta respiratorik suşlar içinde yer alan M 41 suş grubunda da erken akut dönemde nefrozis lezyonları izlenmiş, ancak interstisyel değişiklikler çok hafif düzeyde veya yok denecek kadar az olarak birkaç hayvanda izlenebilmiştir. Literatürde (98, 99) renal affiniteye sahip suşlar için baskın lezyonun interstisyel nefritis olduğu görüşü, Holte suş grubu ele alındığında çelişkili görülmektedir. Çünkü hafif nefropatojenik suş olarak bilinen Holte suş grubunda genelde nefrozisin görülme oranının daha fazla olduğu izlenmiştir

İnterstisyel nefritis ise sadece şiddetli nefropatojenik Avustralya T suş grubu için birinci lezyon olarak tespit edilmiştir.

Diğer yandan nefritis ve nefrozisin yaygın olarak izlendiği Avustralya T suş grubu yanında özellikle non-nefropatojenik M 41 suş grubu ile hafif nefropatojenik Holte suş gruplarında tubul epitellerinde dejeneratif ve nekrotik değişikliklerle karakterize nefrozisin birincil lezyon oluşu, sadece nefropatojenik suşların doğrudan tubul epitellerini etkileyerek benzer lezyonları oluşturması görüşü (2, 24) veya interstisyel nefritisin varlığı yönünden virus suşları için renal ve respiratorik affiniteden (2, 24, 36, 37, 61, 67, 69, 82, 83, 98, 99, 108, 110, 112) söz edilmesinin, nefrozis ve oluşumu yönünden önemli bir eksikliğe neden olduğu görülmektedir.

Avustralya T suş grubunda hem nefrozis hem de interstisyel nefritisin yaygın olarak izlenmesi, nefrozis yönünden var olabilecek etkinin tüm suş gruplarında farklı düzeyde oluşan respiratorik asidoz ve yükselen plazma ürik asit seviyesi ile karakterize üreminin neden olabileceğini düşündürmektedir. Respiratorik asidozun dengelenmesinde renal yetersizliğe; kanatlı böbreğinin anatomik yapısı veya böbreğe glomerular kan yanında, glomerular filtrasyon dışında kalan ve renal portal ven yoluyla da (62, 97, 98) kan gelmesi neden olarak gösterilebilir. Bununla birlikte IB nefritis çalışmalarında kullanılan günlük ya da 2 haftalık civcivlerin böbrek lezyonlarına 4 hafta ve daha üst yaş gruplarındaki hayvanlardan daha duyarlı olmasının, farklı yönde yetiştirme (etçi ya da yumurtacı) uygulansa da civcivlerin daha yüksek protein içeren rasyonla beslenmesi (104) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Diğer yandan tubullerin dejenerasyon ve nekrotik değişikliklerle karakterize nefrozisin kısa zamanda interstisyel nefritis (tubulointerstisyel nefritis) ve daha sonra glomerulusların da etkilenmesiyle glomerulonefritis halini alacağı bildirilmiş (66), bazı yarıncılarda (6, 66, 73) mezengioproliferatif nefritisin glomeruluslarda yalnız mezangiyal hücre artışı ile karakterize olduğu belirtilmiştir. Diğer bir yayında (95) özellikle medullar glomeruluslarda daha belirgin olarak izlenebilen bu değişiklik glomerulonefritis olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda da literatür bildirimlerine (2, 17, 24, 57, 99) uygun olarak glomerulusların mezangial hücre artışı dışında normal olduğu izlenmiştir. Belirtilen literatürlerde (2, 17, 24, 57, 99) mezengio proliferatif nefritisten söz edilmemesinin IB nefritide glomeruluslarda mezangial hücre artışı ile karakterize lezyonlar yönünden önemli bir eksiklik olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca literatürde (2, 24, 91, 98, 99) yoğun dejeneratif tubuller ve urat kristallerini içeren amorf maddenin istila ettiği geniş alanlarda fonksiyonel böbrek yapısının kaybolduğu ve bu alanlarda fibrozis sonucu fibröz doku artışı bildirilmektedir. Ürat kristallerinin ya da bunların varlığını belgeleyen lezyonların görülmediği çalışmamızda; bu yapılar olmasa da yoğun ve kimi yerde tubuler yapıları bozarak yayılan interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonlarının varlığının da böbrek fonksiyonel alanlarında azalmaya neden olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda IB nefritis lezyonları dışında, bu lezyonların en şiddetli olduğu Avustralya T suş grubunda birkaç hayvanın glomerulus bowman kapsülü periyetal yaprağında küboidal metaplazi izlenmiştir. Literatürde (91, 98) bu görüntüye 2-5 hafta yaş daki erkek civcivlerde rastlandığı ve belirtilen yaş dönemindeki hayvanların yüksek androjen hormon seviyelerinin buna neden olduğu belirtilmiştir. Böbrek tubullerinde yoğun

dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin izlendiği çalışmamızda, küboidal metaplazi olarak değerlendirilen bir yapının belirgin olarak bazofilik embriyonel doku içinde yeni gelişmekte olan nefronlar arasında izlenmesi, diğerlerinin de lobuler korteksin periferindeki bazofilik embriyoner doku alanlarına yakın yerleşimli olmaları, bu yapının yeni gelişmekte olan ve henüz fonksiyonel olmayan nefronların glomeruluslarında daha çok izlenebileceği fikrini doğurmuştur. Ayrıca literatürde (91, 98) kanatlı böbreğinde 12.haftaya kadar varlığı bildirilen bazofilik embriyoner dokunun, yeni nefronların oluşmasına imkan veren bir yapı oluşunun belirtilmesi, bu konudaki düşüncemizi kuvvetlendirmektedir.

Sonuç olarak; respiratorik ve renal affiniteye sahip suşların kullanıldığı alışmamızda M 41 suşunun akut dönemde şiddetli solunum sistemi lezyonları yanında, böbreklerde nefrozis ile karakterize yaygın lezyonlar oluşturduğu tespit edilmiştir. Holte ve Avustralya T suşlarının ise akut dönemde orta şiddette solunum sistemi lezyonları oluştururken, böbreklerde özellikle Avustralya T suşunun şiddetli ve daha hafif olarak da Holte suşunun nefritis-nefrozis ile karakterize hem tubuler, hem de interstisyel yaygın lezyonlara neden oldukları izlenmiştir.

Suşlar arasında farklılıklar olmakla birlikte, mikroskopik böbrek lezyonlarının akut dönemde özellikle lobuler kortekste, glomerulus hattı çevresindeki ve medulladaki tubul epitellerinde vakuolizasyon, granüler dejenerasyon ile tubul epitellerinde nekrotikten deskuamatif değişikliklere kadar uzanan nefrozis ile başladığı ve kısa zamanda interstisyel nefritise dönüştüğü tespit edilmiştir. İntertubuler ödem ve yoğun yangısel hücre infiltrasyonları ile karakterize interstisyel nefritis, M 41 suş grubunda sadece birkaç hayvanda çok hafif düzeyde izlenebilirken, Holte suş grubunda hafif, Avustralya T suş grubunda ise şiddetli ve yaygın olarak izlenmiştir.

Avustralya T suş grubunda kronik dönemde hücre infiltrasyonlarının çevresinde başlayan, retikulum formasyonu ile küçük kalıcı fokal alanlar tarzında lenfoid nodüllere dönüşümü ve medulla geçiş bölgesinde lokalize olmalarıyla, interstisyel nefrit'in kronik aktif tipte olduğu tespit edilmiştir..

Çalışmamızda izlenen bu lezyonlar işığında; klinik olarak tiplik solunum sistemi semptomlarının kolaylıkla gözden kaçabileceği saha olaylarında da IB'nin makroskopik ve mikroskopik solunum sistemi lezyonları ile histopatolojik olarak erken teşhisi mümkün olmakla birlikte, özellikle solunum sistemi ve üriner sistem mikroskopik lezyonları birlikte ele alındığında, bir oranda virus suşlarının ayırımında da etkin olabileceği görülmektedir.

IB nefritisin potansiyel, büyük bir tehlike olarak görüldüğü günümüzde, araştırmaların amacının, suşların patojenitelerinin karşılaştırılabileceği standart tekniklerin oluşturulması yönünde olması gerektiği vurgulanmıştır. Bunda en etkin yöntem olan moleküler tekniklerin, nefritise neden olan spesifik bir IBV suşunun açıkça belirlenememesi nedeniyle, yetersiz kaldığı belirtilmiştir (28). Bu nedenle çeşitli IBV suşlarının kullanılacağı ve oluşacak lezyonların karşılaştırmalı histopatolojik incelemelerinin ele alınacağı çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Diğer yandan, birçok konuda olduğu gibi, tavuk yetiştiriciliği ve hastalıkları konularında da önemli araştırmaların yapıldığı, başta ABD ve çeşitli Avrupa lkelerinde yapılan yayınlarda (13, 38, 69, 78, 80, 81, 112) IB'nin yumurtacılarıdaki artışı yanında, broyler yetiştiriciliğinde nefropatojenik suşların yayılımı ile mortalite sonucunda oluşan



ekonomik kayıplara dikkat çekilmekte ve IB'nin patogenezi üzerinde çalışmalar yapılması gereken (28, 38) önemli bir hastalık olduğu vurgulanmaktadır. Hastalıklarda mortalite dışındaki kayıpların önemsizmediği ülkemizde ise, önemli ekonomik kayıplara neden olan, ancak mortalite oranı yüksek olmadığı düşünülen IB'nin araştırmalarda ikinci plana bırakılmasının, birçok konuda dışa bağımlı bulunan tavukculuğumuz açısından büyük bir hata olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca çalışmamızda IB nefritis lezyonları dışında, ikinci bir lezyon olarak tespit ettiğimiz, ancak kanatlı fizyolojisine bağlı olarak belirli bir dönemde görüldüğü belirtilen bazı glomerulusların bowman kapsüllerindeki küboidal metaplazinin, böbreklerde yaygın tubuler dejeneratif ve nekrotik değişimlerin onarılmasına yönelik olarak bazofilik embriyoner dokudan yeni şekillenmekte olan nefronlarda izlenebilen bir görüntü olduğu dikkati çekmiştir. Bu nedenle benzer böbrek lezyonlarına neden olan çeşitli hastalıklarda bu olayın ayrıca incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



## 6. ÖZET

İki bölüm halinde yapılan çalışmada 181 adet 1 günlük WL SPF civciv kullanıldı. Her iki bölümde de inokulasyon gününe (14. güne) kadar birarada bakım ve beslenmeleri yapılan civcivlerden, birinci bölümde 65 adet civcivden 5 adeti ve ikinci bölümde 116 adet civcivden 13 adeti ilk iki hafta içinde ön incelemeleri yapılmak üzere otopsiye alındı.

Çalışmanın 14. gününe (inokulasyon günü) gelindiğinde, geriye kalan civcivlerle deney ve kontrol grupları oluşturulması işlemine geçildi. Bu amaçla birinci bölümde inokulasyon öncesi 60 adet civcivin 20 adeti kontrol grubu olarak ayrıldı. Kalan 40 adet civcive  $EID_{50}10^{-9}/1$  ml. olan liyofilize M41 suşu steril PBS ile uygun miktarda sulandırıldıktan sonra bir damlalık yardımı ile 3 damla x 0.05 ml. dozda göze damlatma (konjunktival) şeklinde eprüve edildi. İkinci bölümde ise 40'ar adetlik 2 deney grubu ve 20 adetlik bir kontrol grubu olmak üzere ayrıldı. Aynı gün, deney gruplarının birine  $EID_{50} 10^{-6} / 1$  ml. olan liyofilize Holte suşu ve diğerine  $EID_{50} = 10^{5.3} / 1$  ml. olan liyofilize Avustralya T suşu steril PBS ile uygun miktarda sulandırıldıktan sonra bir damlalık yardımı ile 3 damla x 0.05 ml. dozda göze damlatma (konjunktival) şeklinde eprüve edildi. Her iki bölümde de kontrol gruplarına enfekte olmamış sulandırıcı aynı dozda ve yolla eprüve edildi. Çalışmanın her iki bölümünde de yem ve suda kısıtlama yapılmaksızın hayvanlar ad libitum olarak beslendi.

Çalışmanın her iki bölümünde de 14. günde yapılan eprüvasyondan sonraki (P.I.) 1., 2., 5., 7., 10., 12., 14., 17., 19., 21., 24., 26., 28., 31., 33., 35., 38., 40., 42. günlerde her defasında deney gruplarının her birinden 2 adet ve kontrol gruplarından 1 adet tavuğun otopsileri yapıldı. Tartımları yapılarak ağırlıkları kaydedilen hayvanlar boyunları kesilerek öldürüldü. Sistemik olarak otopsileri yapılan her hayvanın makroskopik bulguları kaydedilerek, resimleri çekildi. Otopsiler sırasında alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar etiketli ve kapaklı tüplere alınarak, serolojik muayeneleri yapıldı. Otopsiler sırasında alınan başta böbreklerden olmak üzere akciğerlerden ve trakeanın üst bölümlerinden alınan doku örnekleri makroskopik incelemeleri yapıldıktan sonra, bilinen histolojik yöntemlerle preparasyon işlemleri tamamlanan kesitlerin tümüne H.E. (Hematoksilen-Eozin) boyaması ve gerekli görülenlere P.A.S. (Periodic Acid Schiff), PA-SM (Periodic acid-Silver methanamine), Masson's trichrome ve Gomori's reticulum boyamaları uygulandı. Işık mikroskopu ile yapılan incelemelerde; böbreklerde tubuler değişiklikler ve inflamasyon, akciğerler ve trakeada infeksiyöz bronşitis'in devamlı lezyonlarının varlığına bakılarak, bulgular 1 haftalık periyodlar halinde kaydedildi ve resimleri çekildi.

IBV'nin üç patojen suşunun kullanıldığı çalışmamızda infeksiyöz bronşitisin tipik solunum sistemi semptomları M 41 suş grubunun % 70-80'inde şiddetli fazı P.I. 2-7 günlerde izlenirken, Holte suş grubunun % 50'si ve Avustralya T suş grubunun % 40-50'sinde P.I. 3-5.günlerde izlendi. Tüm deney gruplarında P.I. 8.günde kaybolan bu semptomlar, ancak gece hayvanların sakin oldukları dönemde tespit edildi.

Otopsilerde ilk olarak P.I. 2-3. günlerde tespit edilen solunum sistemi makroskopik lezyonlarının şiddetleri deney grupları arasında farklı olmakla birlikte, P.I. 5-15.günler arasında yaygın olarak izlendi. Trakeaların özellikle üst 1/4'ünde mukozaların ödemli,

kataral görünümü ile peteşiyel kanama odaklarının varlığı, hava keselerindeki hafif matlaşma, akciğerlerin ödemli ve konjesyone görünümü ile karakterize pnömonik tablonun oluşturduğu bu lezyonlar, M 41 suş grubunda belirgin ve yaygın, Holte ve Avustralya T suş gruplarında orta düzeyde ve yaygın olarak izlendi.

Üriner sistem makroskopik lezyonları olarak P.I. 1-2.haftalar boyunca Avustralya T suş grubunda daha belirgin olmak üzere, Holte ve daha hafif olarak da M 41 suş grubunda böbreklerde ödem, konjesyon ve bulanık-mat dejeneratif görüntü ile karakterize değişiklikler izlendi. Bu dönemde ureterlerde mukozaların kalınlaştığı, ödemli ve beyaz sulu içerikle dolu olduğu tespit edildi. P.I. 14-17.günlerde Avustralya T suş grubunda bazı hayvanlarda, ancak çok dikkatli bakıldığında farkedilebilen bu görüntüye, mikroskopide izlenen, yoğun mononükleer hücre infiltrasyon alanlarının neden olduğuna karar verildi.

Histopatolojik bulguların gelişim zamanları, şiddetleri ve görüntüleri yönünden suş grupları arasında önemli farklılıklar gözlemlendi. M 41 suşunun akut dönemde şiddetli solunum sistemi lezyonları yanında, tubul epitellerinde yaygın dejeneratif ve nekrotik değişikliklerle karakterize yumuşak böbrek lezyonları oluşturduğu izlendi. Holte ve Avustralya T suşlarının ise akut dönemde orta şiddette solunum sistemi lezyonları yanında, böbreklerde hem tubuler yapıda, hem de interstisyel dokuda yaygın lezyonlara neden olduğu tespit edildi.

Bronşitis lezyonlarının, başlangıçta trakeitis kadar şiddetli ve yaygın olmadığı, ancak trakeitis ile aynı zamanda oluştuğu izlendi. Akut ve subakut dönemlerde ödem, hiperemi ve çoğunluğu lenfositler hücrelerden oluşan, yoğun infiltrasyonlar sonucu trakea ve bronş mukozalarının yer yer 5-6 misli kalınlaştığı ve bazı bronşlarda bronkostenoza durumu tespit edildi. Bazı hava kapillerlerinde yoğun yagışel hücre infiltrasyonu ile karakterize pnömoni tablosu izlendi.

Mikroskopik böbrek lezyonlarının şiddeti ve görülme oranı yönünden de suş grupları arasında farklılıklar görüldü. Akut dönemin genel histopatolojisinde, tubuler epitellerde vakuolizasyon, granüler dejenerasyon ve tubuler epitellerin nekrozundan dökülmesine kadar uzanan değişiklikler ile karakterize nefrozis, en yoğun Avustralya T suş grubunda olmak üzere tüm suş gruplarında tespit edildi. İntertubuler alanlarda ödem ve yoğun hücre infiltrasyonları ile karakterize interstisyel nefritis ise Avustralya T suş grubunda şiddetli ve Holte suş grubunda hafif düzeyde izlenirken, M 41 suş grubundaki sadece birkaç hayvanda interstisyel değişiklikler gözlemlendi. Bu lezyonlar daha çok medullada olmak üzere hem kortekste hem de medullada görüldü. İnterstisyel yagışel hücre infiltrasyonlarının özellikle glomeruluslar çevresindeki alanlarda ve korteks-medulla geçiş bölgesindeki büyük glomeruluslar çevresinde başladığı ve yoğunlaştığı tespit edildi.

Tubul epitellerinde şiddetli dejeneratif ve tek hücre veya tüm tubul nekrozu şeklindeki nekrotik değişikliklerin birarada bulunduğu tubullerde, karakteristik özelliklerinin kaybolması sonucu bu değişikliklerin nefronun hangi bölümlerini kapsadığı tam olarak tespit edilemedi. Bu dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin özellikle kortekste, interlobuler ve intralobuler venler arasında, glomerulusların yer aldığı orta hat çevresindeki tubullerde yoğunlaştığı görüldü.

Subakut dönemde tubuler epitellerde dejeneratif değişiklikler yanında erken rejenerasyonun göstergesi mitoz ve mitotik figürler görüldü. Bu dönemde medullar intertubuler ve kortekste glomeruler kapsül çevresinde yine intertubuler alanlarda, infiltre

bazı lenfositlerin antikor yapımı ile birlikte PAS (+) sitoplazmik granüller tarzında Russel cisimciklerini taşıyan plazma hücrelerine dönüştükleri izlendi. Plazmositlerin görülme oranının interstisyel infiltrasyonlarla bağlantılı olarak arttığı izlendi. İnterstisyel nefritisin yok denecek kadar az izlendiği M 41 suş grubunda plazmositlere aynı oranda az rastlandı. Plazmositlerin sitoplazmalarında izlenen PAS (+) Russel cisimciklerinin, bazen çok sayıda küçük damlacıklar, bazılarında ise homojen ve koyu boyanan tek damlacık halinde oldukları görüldü.

Kronik dönemde ise tubuler dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin azalması yanında, tubuler yapıları bozarak yayılım gösteren mononuklear hücre infiltrasyonlarının varlığı izlendi. Akut dönemden itibaren, özellikle korteksin orta-alt kesimlerindeki büyük glomeruluslar çevresinde başlayan diffuz formdaki mononuklear hücre infiltrasyonlarının çevrelerinde 3. hafta sonlarına doğru başlayan retikulum formasyonu ile fokal alanlara dönüştüğü görüldü. Hüresel profilini genç lenfositlerin ve histiyositlerin oluşturduğu bu yapıların, normal histolojik yapıda germinal merkezler veya folliküllerin varlığı nedeniyle, lenfoid nodüller olarak adlandırılmasının uygun olduğu düşünüldü. Beyaz legomların kullanıldığı çalışmamızda, Avustralya T suş grubunda da kronik interstisyel nefritisin aktif formda olduğu tespit edildi.

P.I. 1.günden itibaren ödem, hiperemi ve yangisel hücre infiltrasyonları ile karakterize üreteritis lezyonları da üreter ve interrenal üreter kolları mukozalarında görülmeye başlandı. Üreteritis lezyonlarına en şiddetli olarak Avustralya T grubunda, Holte suş grubunda orta ve interstisyel nefritis lezyonlarının yok denebilecek kadar az izlendiği ya da hiç görülmediği M 41 suş grubu hayvanlarda ise hafif düzeyde gözlemlendi.

Çalışmamızda ayrıca IB nefritis lezyonları dışında, bu lezyonların en şiddetli olduğu Avustralya T suş grubunda birkaç hayvanın glomerulus bowman kapsülü pariyetal yaprağında küboidal metaplazi izlendi.

## 7. SUMMARY

In our study which we have carried out in two stages, we used 181 one day old WL SPF chicks. 5 of the 65 chicks which make up the first stage and 13 of the 116 chicks which make up the second stage of our study were maintained together until the day of inoculation (day 14) and thereafter, slaughtered and autopsied for pre-inoculation examinations which were made on the first two weeks.

On the 14th day of our study, we proceeded to separate the trial and the control groups with the remaining chicks. For this reason, 20 of the 60 chicks of the first stage were separated before inoculation. Lyophilized M 41 strain which had an EID<sub>50</sub> of 10<sup>-9</sup>/ 1 ml. was administered by the intraocular route by a dropper in the dose of 3 drops x 0.05 ml. to the remaining chicks. In the second stage, the chicks were separated in order to comprise 2 trial groups, of each containing 40 chicks. On the same day, lyophilized Holte strain having an EID<sub>50</sub> of 10<sup>-6</sup>/ 1 ml. and lyophilized Australian T strain having an EID<sub>50</sub> of 10<sup>5.3</sup>/ 1 ml. were administered by intraocular route in the dose of 3 drops x 0.05 ml. after dilution by adequate sterile PBS to one of the trial groups and the others respectively. Control groups received non-infected dilution solution in the same dose in both of the stages. In both stages of the study, the chicks were fed ad libitum (without any limitation on their feed and water consumption).

In both stages of our study, 2 chicks from every trial group and 1 chick from the control group were slaughtered for post-mortem examination on the 1st, 2nd, 5th, 7th, 10th, 12th, 14th, 17th, 19th, 21st, 24th, 26th, 28th, 31st, 33rd, 35th, 38th, 40th, and the 42nd days post inoculation. The chicks were slaughtered by simply incising their necks, after recording their weights. Each animal was autopsied systematically, gross findings were recorded and their photographs were taken. The blood samples which were collected simultaneously with the slaughtering procedures were kept in labeled and covered tubes for serological examination.

The collected tissue samples—mainly kidneys, lungs and upper 1/4th of the tracheas were all stained with H.E. (Hematoxyline & Eosin) routinely and also P.A.S., P.A.S.M., Masson's trichrome and Gomori's reticulum stains were administered to samples which we found necessary. In the examination which were carried out under light microscope, evidences of tubular changes and inflammation in the kidneys and permanent lesions of I.B. on the tracheas were detected, the findings were recorded and taken photographs in one week intervals.

In this study which we have used the three pathogenic strains of IBV, the severe phase of the typical respiratory system symptoms of IBV on the 70-80% of the M 41 strain groups were observed on the 2<sup>nd</sup>-7<sup>th</sup> days of P.I. while this phase was observed on the 50% of the Holte and 40-50% of the Australian T strain groups on the 3<sup>rd</sup>-5<sup>th</sup> days of P.I. The symptoms which disappeared on the 8<sup>th</sup> day of P.I. in all experiment groups, was observed on the night periods which the animals were quite calm.

Although the severity of the gross lesions of the respiratory system which were diagnosed for the first time on 2<sup>nd</sup>-3<sup>th</sup> days of P.I. were significantly different, it was possible to observe commonly between the 5<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> days. The lesions which were

comprised the edema, catarrhal appearance and the presence of petechial bleeding on the mucosae of the upper 1/4<sup>th</sup> of the tracheas, the dull appearance of the air sacs, and the pneumonic picture were more obvious and extensive in the M 41 strain group while they were mild and extensive in the Holte and Australian T strain groups.

As the gross lesions of the urinary system, being more evident in the Avustralian T strain, Holte strain and milder in the M 41 strain groups, changes characterised with edema, congestion and turbid-dull appearance were observed in the kidneys throughout the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> weeks of P.I. In this phase the mucosae were determined to be thickened and filled with an edematous and whitish exudate. On 14<sup>th</sup>-17<sup>th</sup> days of P.I., in some chicks of Australian T strain group, the appearance which was only possible to be realized when examined thoroughly was determined to be caused by the dense mononuclear cell infiltrations which can be observed microscopically.

Significant differences were observed in the period of development, severity and the appearance of the histopathological findings. It is also observed that M 41 strain caused severe lesions in the respiratory system and also slight lesions characterised with diffuse degenerative and necrotic changes in the tubular epithelium. In the case of Holte and Australian T strain groups, it was determined that these viruses caused mild lesions in the respiratory system and widespread lesions either in the tubular structures or in the interstitium.

It was observed that the bronchitis lesions were not as severe and diffuse as tracheitis but they started simultaneously with tracheitis at the onset of the disease. On the acute and sub-acute phases, tracheal and bronchial mucosae were observed to be thickened 5-6 fold as a result of edema, hyperemia and diffuse infiltration, primarily composed of lymphohistiocytary series cells, and bronchostenosis in some of the bronchi. And also, it was possible to see the pneumonial appearance characterised with dense inflammatory cell infiltration in some of the air capillaries.

It was also possible to determine some significant differences between the strain groups in the severity and incidence of microscopical kidney lesions. In the general histopathology of the acute phase, vacuolisation in the tubular epithelium, nephrosis characterized with granular degeneration and changes from the necrosis of the tubular epithelium until their desquamation were determined in all strain groups, being more severe in Australian T strain groups. Although interstitial nephritis characterised with edema in the intertubular area and dense cell infiltrations was observed to be severe in the Avustralian T strain group and milder in Holte strain group, the interstitial changes were observed in only a few chicks of the M 41 strain group. These lesions were seen both in the medulla and the cortex, but more extensive in the medulla. It was determined that the inflammatory cell infiltrations started and focused primarily around the large glomeruli in the cortico-medullar zone and in the areas around the glomeruli.

In the tubules which severe degenerative and necrosis of a single cell or the whole tubule were found together, it was not possible to determine which parts of the nephron was affected by these changes in the characteristic structure. These degenerative and necrotic changes were observed to be more dense between the intralobular and interlobular veins and in the median line which the glomeruli are situated.

In the sub-acute phase, mitosis and mitotic figures as a sign of regeneration in the early phase along with the degenerative changes in the tubular epithelium were observed. In this phase, some of the lymphocytes in the medullary intertubular and glomerular capsules and also in the intertubular areas were observed to be transformed into plasma cells which contain Russel bodies in the shape of PAS (+) cytoplasmic granules, by antibody production. It was also concluded that the incidence of plasmocytes increased in association with interstitial infiltrations. In the M 41 strain group which interstitial nephritis was seen so rare to be as they were not seen the plasmocytes were also seen so rarely. The PAS(+) Russel bodies which were observed in the cytoplasm of the plasmocytes were sometimes in the shape of small droplets and sometimes densely stained, homogeneous single drops.

In the chronic phase, the presence of mononuclear cell infiltrations which extend by destroying the tubular structures along with the tubular degenerative and necrotic changes were observed. From the onset of the acute phase the cellular infiltration was observed to be transformed into reticulum formations and focal areas at about the 3<sup>rd</sup> week, especially in the glomeruli of the lower-medial parts of the cortex. Because of the presence of the germinal centers and the follicles in the normal histological appearance, these structures which were composed of immature lymphocytes and histiocytes were concluded to be termed as lymphoid nodules. In our study which white leghorns were used, the chronic interstitial nephritis in the Australian T group was also determined to be in the active form.

From the 1st day of P.I. it was possible to observe the ureteritis lesions characterised with edema, hyperemiae and inflammatory cell infiltrations in the ureter and the interrenal uretary branches. Ureteritis lesions were determined to be most severe in the Australian T strain group while they were mild in Holte and slight interstitial nephritis to be termed as "not seen" in M 41 strain group.

Apart from the IB. nephritis lesions in our study, cuboidal metaplasie was observed in the parietal foil of the glomerulus-bowman capsule of a few animals of the Australian T strain group which these lesions occurred severely.

## 8. RESİMLER

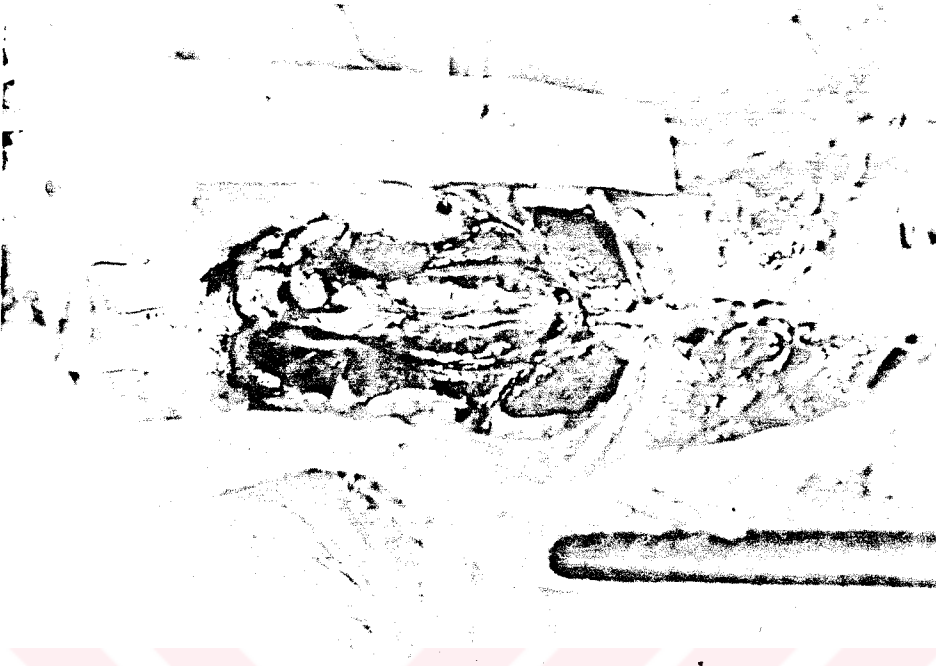


*Resim 1.* (P.I.3-4. haftalarda) a)Kümes ısısı normal düzeyde olmasına ramen, hayvanların biraraya toplanmış görünümü. b)Solunum sistemi semptomları kaybolduktan sonraki dönemde tüylerin kabarık, karışık oluşu, ve durgunlukla karakterize depresif görüntü.



*Resim 2.* Hava keselerinde matlaşma ve böbreklerde bulanık görüntü ile karakterize lezyonlar. Avustralya T suş grubu.

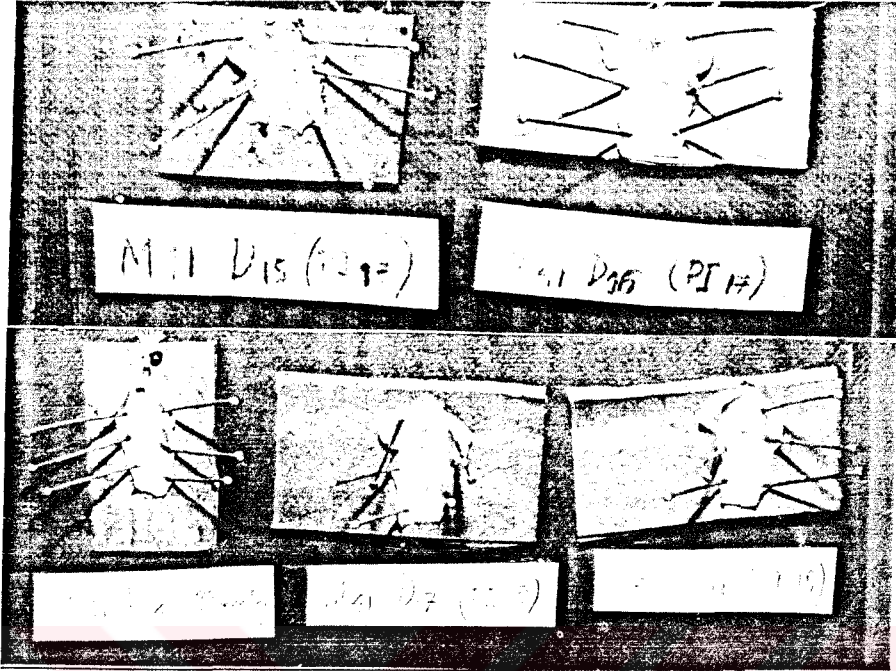




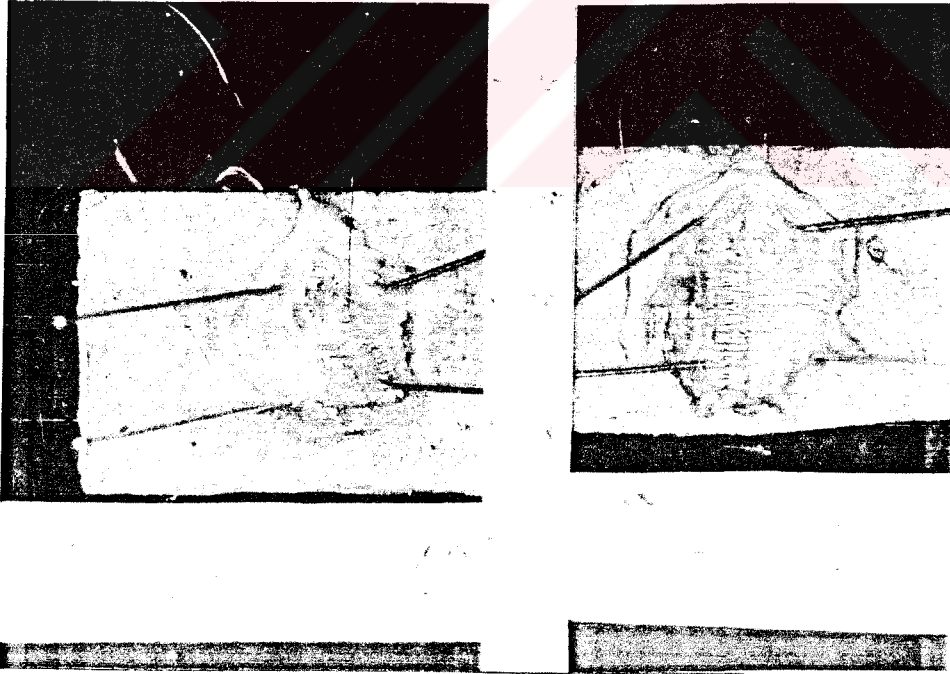
*Resim 3.* Hava keselerinde matlaşmave böbreklerde bulanık görüntü. Holte suş grubu.



*Resim 4.* Hava keselerinde matlaşmave böbreklerde bulanık görüntü. M 41 suş grubu.



**Resim 5.** (P.I.17-19.günlerde, M 41 suş grubu). Trakeanın üst kısmında izlenebilen trakeitis ve peteşiyel kanama odakları.



**Resim 6.** (P.I. 19. gün). Trakeanın üst kısmında peteşiyel kanama odakları ile karakterize trakeitis (Bu dönemde az sayıda hayvanlarda izlenmiştir). A) Holte suş grubu, B) Avustralya T suş grubu.



*Resim 7.* (P.I. 3.gün, M 41 suş grubu). Sekonder bronş mukozasında yoğun ve yaygın yangısel hücre infiltrasyonu sonucu kalınlık artışı. Lenfohistiositer hücreler yaygın olarak izlenirken, heterofil lökositler (oklar) toplu halde veya submukozada bulunmakta. H.E., 200 x



*Resim 8.* (P.I. 3.gün, M 41 suş grubu). İnterlobler bölgede ödem ve hiperemi sonucu genişleme, çoğunluğu lenfosit olan mononükleer hücre infiltrasyonları. Az sayıda heterofiller (oklar). H.E., 400 x



*Resim 9.* (P.I. 7.gün, Holte suş grubu)Trakca mukozasında ödem , hiperemi ve yangısel hücre infiltrasyonu sonucu kalınlaşma. Heterofil lökositler (oklar) hiperemik damarlarıçinde veya hemen çevresinde, lenfositler (L) ise mukozanın alt kesimlerinde izlenmekte. Lamina epitelyalide desiliasyon ve silindirik görüntü kaybolmuş. H.E., 600x



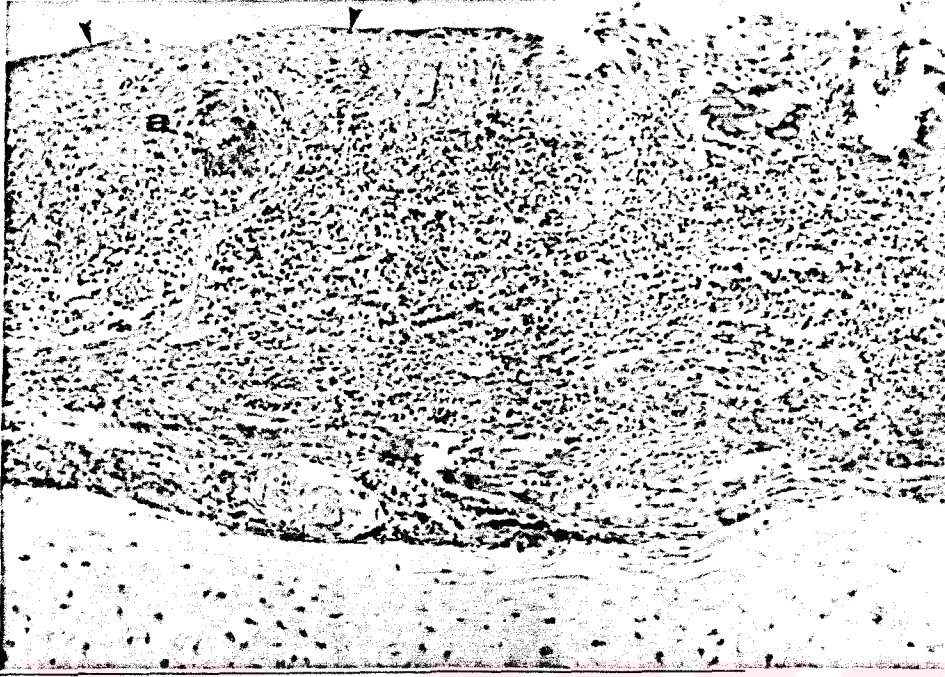
*Resim 10.* (P.I. 7.gün, Avustralya T suş grubu). Bronş mukozalarında yoğun mononuklear hücre infiltrasyonu, sekunder bronşlarda bronkostenoz hali. p: primer bronş, s; sekunder bronş, t; tersiyer bronş, h; kapillar alanlar. H.E 40 x.



*Resim 11.* (P.I. 7.gün, Avustralya T suş grubu). Sekunder bronşda bronkostenoz. Lümen tamamen tıkanmış olup, mukozada dürümleşme ve psöydokanal oluşumu. Alveolar müköz bezlerde (küçük ok) şişme ve submukozada heterofil löykositler (büyük ok). H.E. 200 x



*Resim 12* (P.I. 14.gün, M 41 suş grubu). Sekunder bronş mukozasında ödem ve yaygın hücre infiltrasyonu sonucu yapısal düzen bozukluğu ve infiltrasyonların yoğun olduğu alanlarda (oklar) müköz bezlerde azalma, kısmen normal yapıdaki alanlarda ise lumeni (L) de dolduran PAS (+) mukus artışı. PAS, 100 x



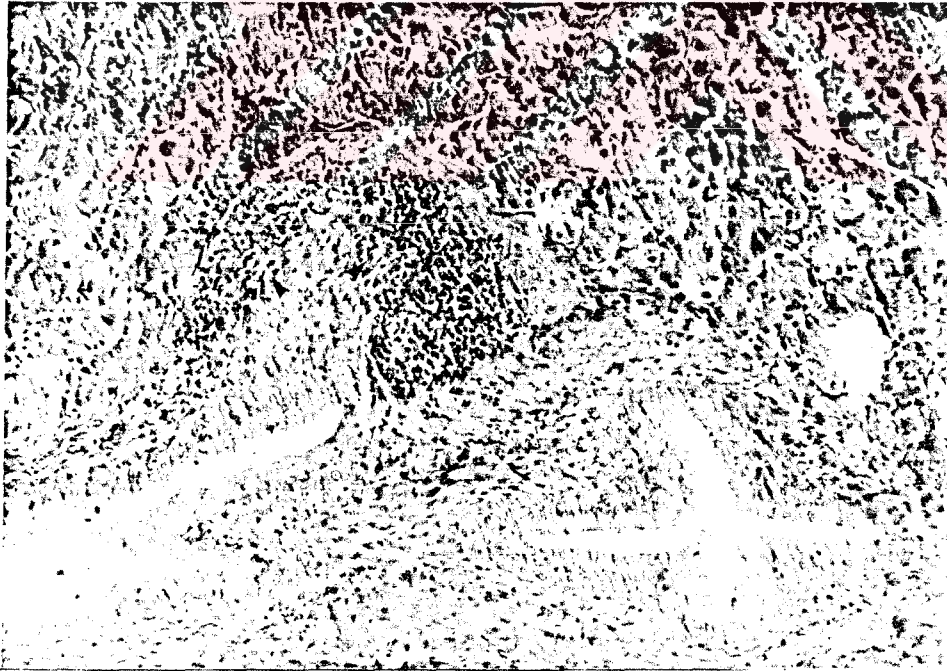
*Resim 13.* (P.I. 17.gün, M 41 suş grubu) Trakea mukozasında ödem ve yoğun mononuklear hücre infiltrasyonu sonucu mukozada kalınlaşma, alveoler müköz bezlerde (a) yapısal bozukluk, goblet hücreleri kaybı ve lamina epitelyalis'de yassı veya differensiyel olmamış epitele dönüşüm (oklar) şeklindeki görüntü. Hücre infiltrasyonu içinde plazmositler görülmemekte. PAS, 200 x



*Resim 14.* (P.I. 19.gün, M 41 suş grubu). Sekunder bronş mukozasında yoğun mononuklear hücre infiltrasyonu, iki yerde nodüler (n) yapılaşma ile submukozadan başlayan heterofil löykositler (oklar). H.E. 200 x



*Resim 15.* (P.I. 19.gün, M 41 suş grubu) Hava kapılları ve interlober bölgelerdeki lenfohistiyositer hücre infiltrasyonları, kronik dönemde lenfoid nodüller (n) olarak izlendi. Tersiyer bronş (t). H.E. 100 x



*Resim 16.* (P.I. 1 gün, Avustralya T suş grubu). Lobuler kortekste sadece tubul epitellerinde dejeneratif ve nekrotik değışiklikler, interrenal üreter kollarının (ok) mukozalarında ödem ve çoğunluğu lenfositlerden oluşan lenfohistiositer hücre infiltrasyonları. H.E. 200 x

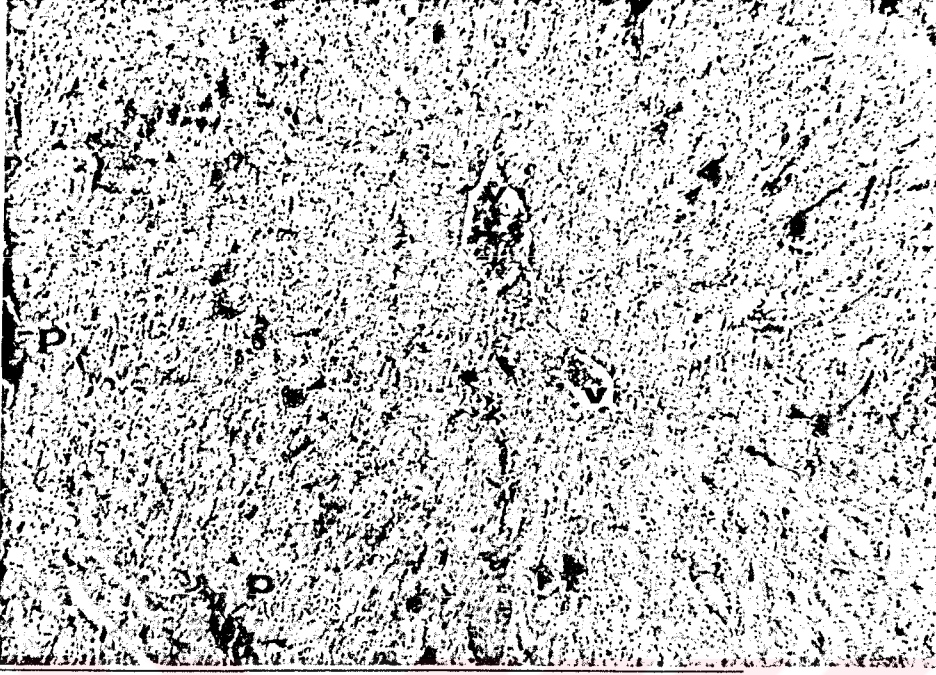


*Resim 17.* (P.I 2.gün, Avustralya T suş grubu) Lobuler kortekste, tubuler epitellerde hafif dejeneratif değişiklikler, interrenal üreter ve üreter mukozalarında ödem ve hafif düzeyde lenfhistiositer hücre infiltrasyonu. Üreterin lamina epitelyalisi karakteristik yapıda. H.E. 100 x



*Resim 18.* (P.I. 5.gün, Avustralya T suş grubu). Erken akut dönemde kortikal toplayıcı duktuslarda (CD) ve toplayıcı tubullerde (CT) genişleme, özellikle kortikal toplayıcı tubul epitellerinde (oklar) iç basınca bağlı olarak kübik yapının kaybolması ve yassılaştırmış görünümü. H.E. 100 x





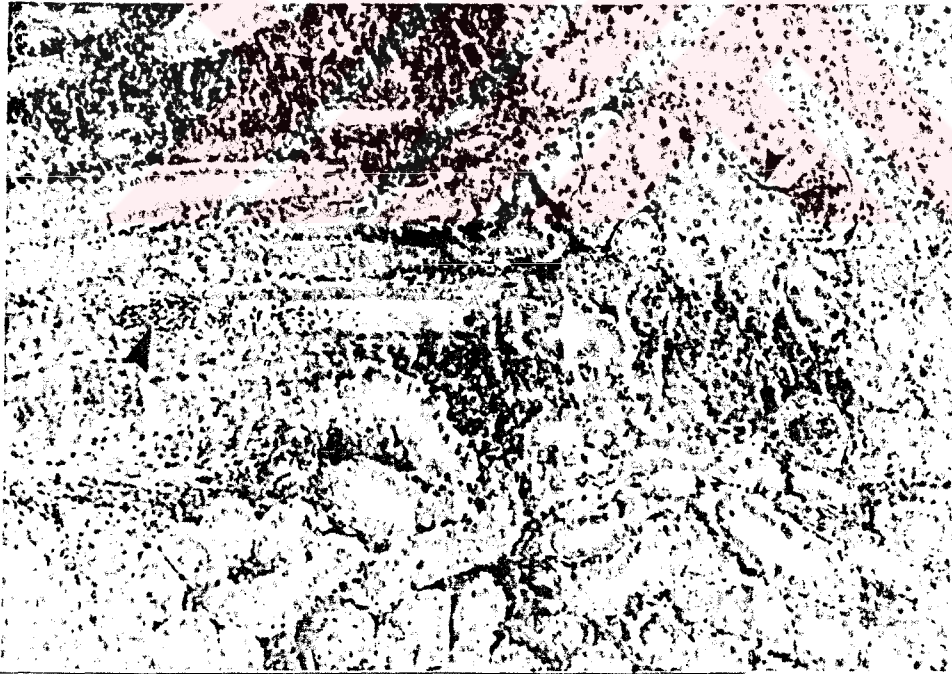
*Resim 19.* (P.I. 7.gün, Holte suş grubu) Bir lobun enine kesiti. Genel olarak intralobuler (sentral) ven çevresindeki distal tubuller ile glomerulus (oklar) sırasının çevresi ve lobulun periferine yerleşik poksimal ve toplayıcı tubul epitellerinin tümünde yaygın nekrotik değişimler. İntralobuler ven (v), interlobuler venler (p). (PA-SM, 100 x



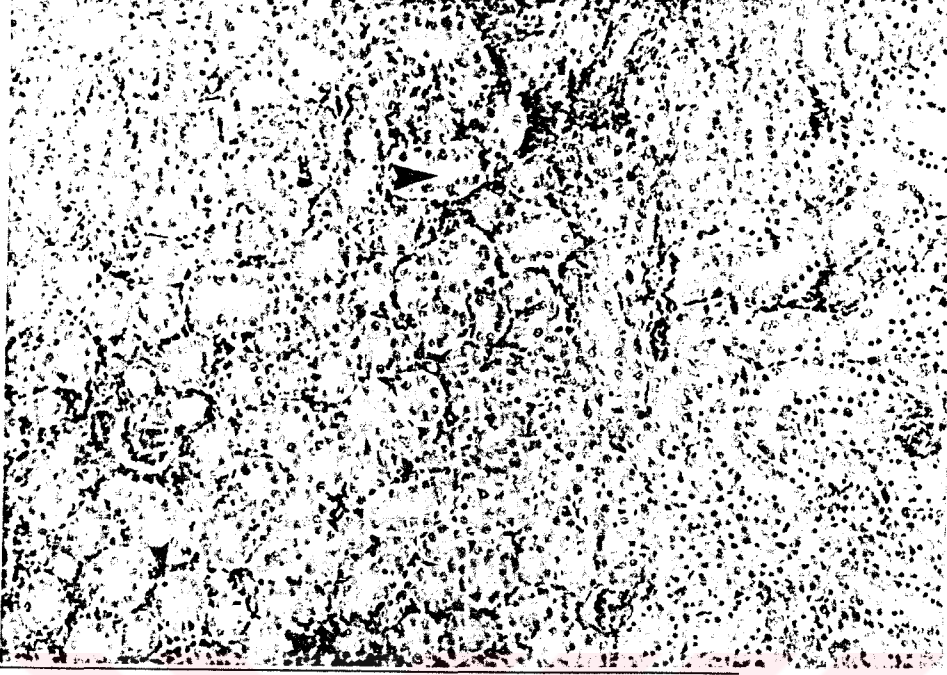
*Resim 20.* (P.I. 7.gün, Holte suş grubu). Memeli tipi (medullar) glomeruluslarda mezengial hücre artışı ile glomerulus sırasının her iki yanındaki tubul epitellerinde tek hücre nekrozu (oklar, sağ üst) ve tüm tubul nekrozu (sağ alt). (p; poksimal tubul, d; distal tubul; i; intermediate tubul. H.E. 400 x



Resim 21. (P.I. 7.gün, Avustralya T suş grubu) İntralobuler (sentral) vena çevresindeki distal tubul (DCT) epitellerinde mitotik figürler (oklar). PA-SM, 600 x



Resim 22. (P.I. 12.gün, Avustralya T suş grubu). Korteks ve medulla sınırında bazı tubuler alanları işgal ederek yayılan mononuclear hücre infiltrasyonları. İnfiltrasyonların bölgedeki glomeruluslar çevresinde veya glomerulus damarları (küçük ok) boyunca dikkat çekici biçimde dizilmesi. Medulla girişindeki toplayıcı kanal (CD) lumeninde dikkat çekici eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik çekirdekli nekrotik hücre yığı (büyük ok). H.E. 200 x



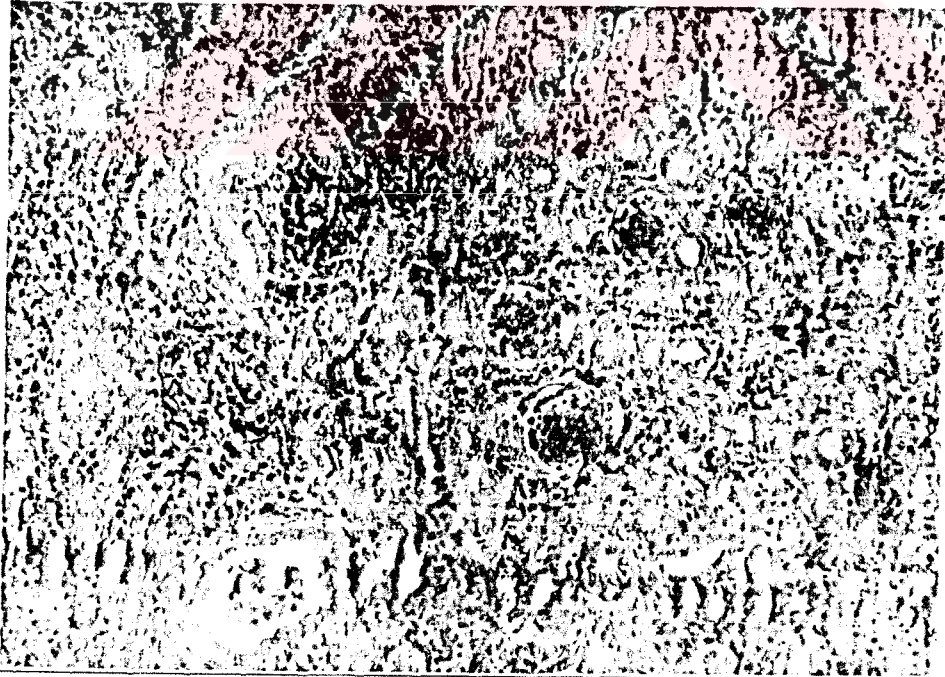
*Resim 23.* (P.I. 12.gün, Avustralya T suş grubu) İnterlobuler venle (v) ayrılmış iki kortikal alanda lezyonlarda farklılık. Sağ tarafta yoğun nekrotik değişiklikler ve sol tarafta tek hücre nekrozları (küçük ok), intertubuler mononuklear hücre infiltrasyonları ile mitotik figürler (büyük ok). H.E., 200 x



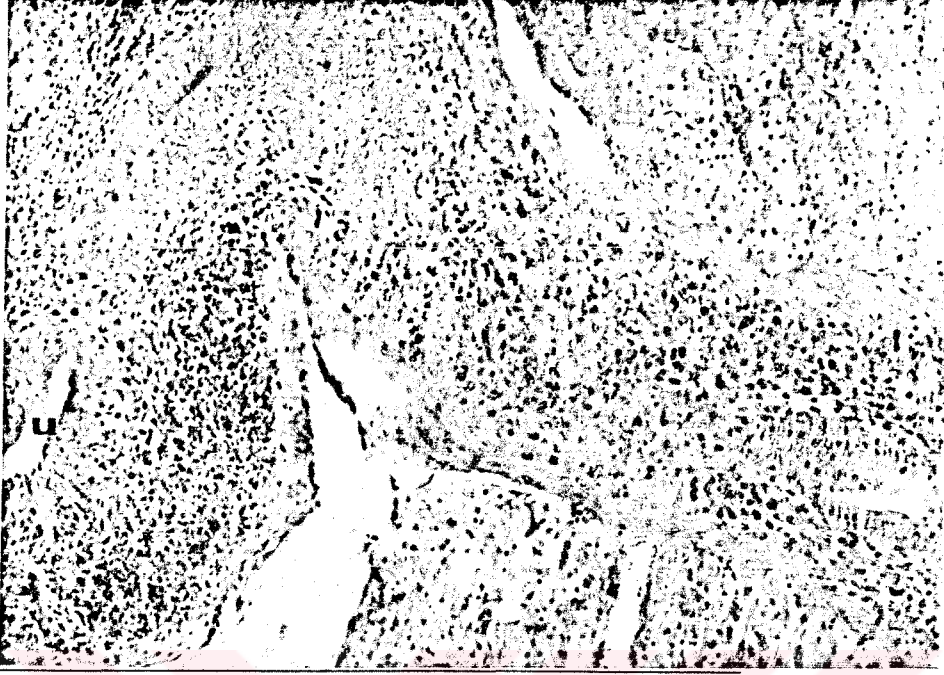
*Resim 24.* (P.I. 12.gün, Holte suş grubu). Aynı bölgenin detay görüntüsünde mitotik figürler. H.E. 1000 x



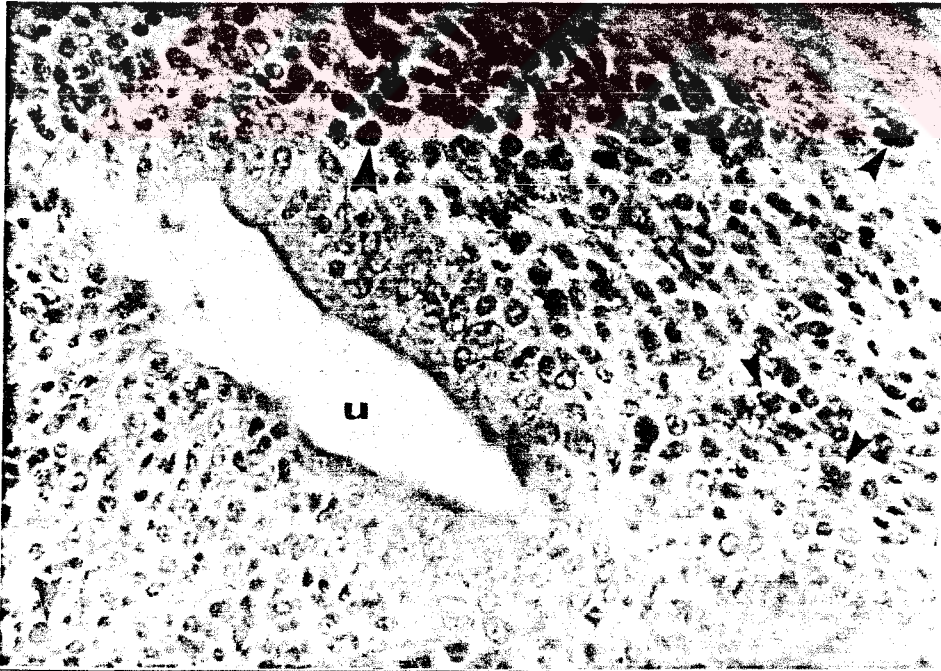
*Resim 25.* (P.I. 14.gün, Avustralya T suş grubu) İnterlobuler venle (p) ayrılmış iki lobuler kortekste mononuklear hücre infiltrasyonları henüz korteksin orta ve alt kesimlerinde yerleşik, kortikal toplayıcı kanalda (CD) genişleme ve bazılarının lumenlerinde nekrotik hücreler (sağ üst ve sol altta oklar). H.E., 100 x



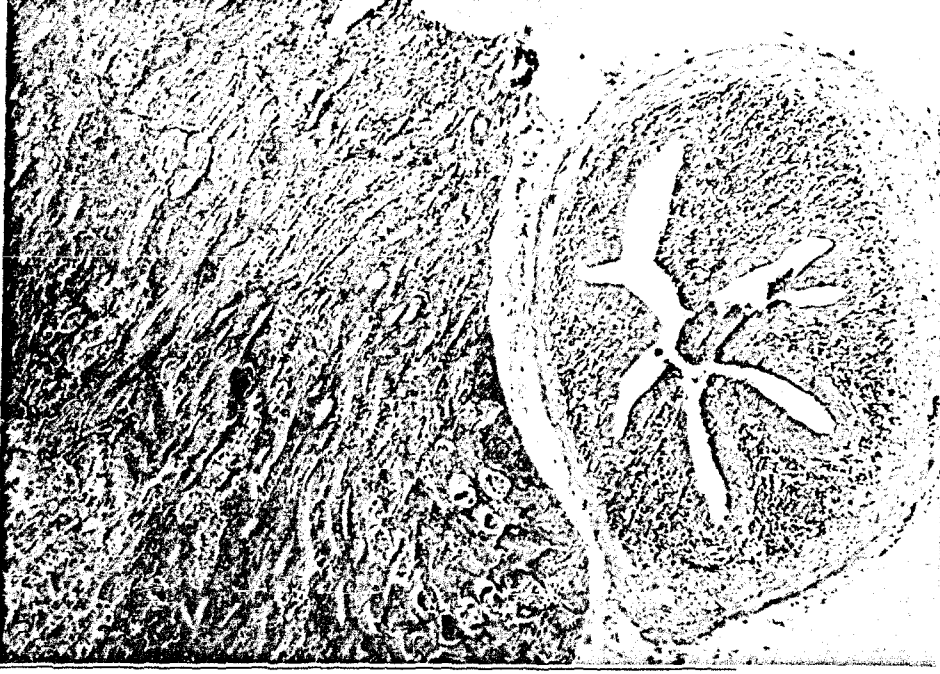
*Resim 26.* (P.I. 14.gün, Avustralya T suş grubu). Medulla sınırındaki memeli tipi glomeruluslarda mezengial hücre artışı ve intertubuler alanda mononuklear hücre infiltrasyonu. Kortikal toplayıcı kanalda (CD) genişleme ve lumende nekrotik hücreler (sol alt). H.E., 200 x



*Resim 27.* (P.I. 14.gün, Avustralya T suş grubu). İnterrenal (primer) üreter mukozalarında mononükleer hücre infiltrasyonu ve PAS (+) Russel cisimciği taşıyan parlak-pembe plazmositler. Üreter lumeninde PAS (+) mukopolisakkarit sekresyonunda artış (u; interrenal üreter kolları). PAS, 200 x



*Resim 28.* (P.I. 14.gün, Avustralya T suş grubu). İnterrenal üreter mukozasında mononükleer hücre infiltrasyonu içindeki plazmositler, PAS (+) materyal bazılarında küçük damlacıklar (küçük ok), bazılarında ise büyük homojen tek damlacık (büyük ok) şeklinde izlenmekte.(u; interrenal üreter lumeni). PAS, 600 x



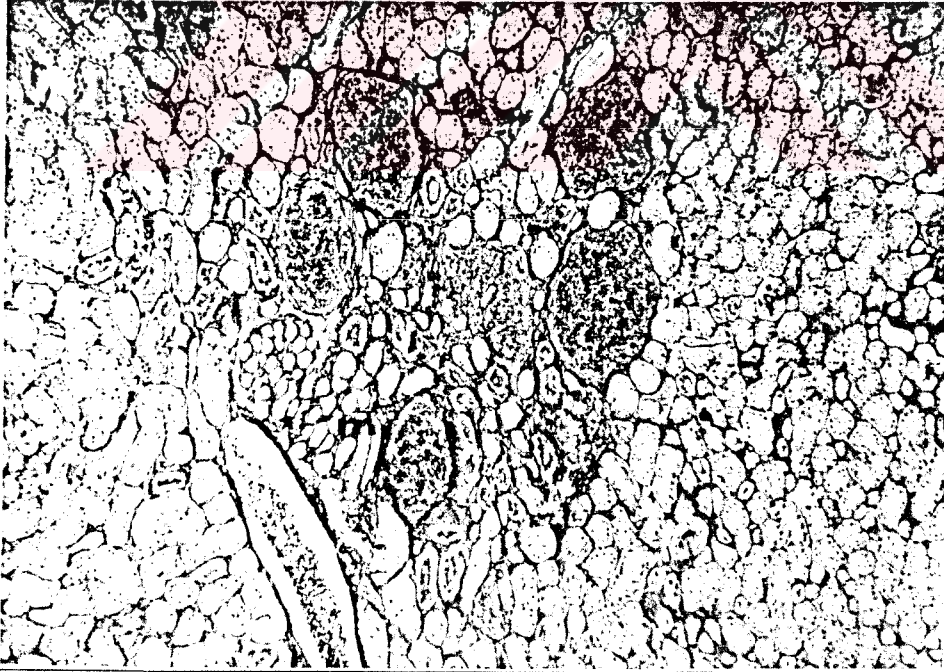
*Resim 29.* (P.I. 14.gün, Avustralya T suş grubu) Üreter mukozalarında ve lobuler korteksdeki yaygın formda yoğun mononuklear hücre infiltrasyonları. Özellikle üreter mukozasında PAS (+) pembe boyanmış çok sayıda plazmosit. PAS, 100 x



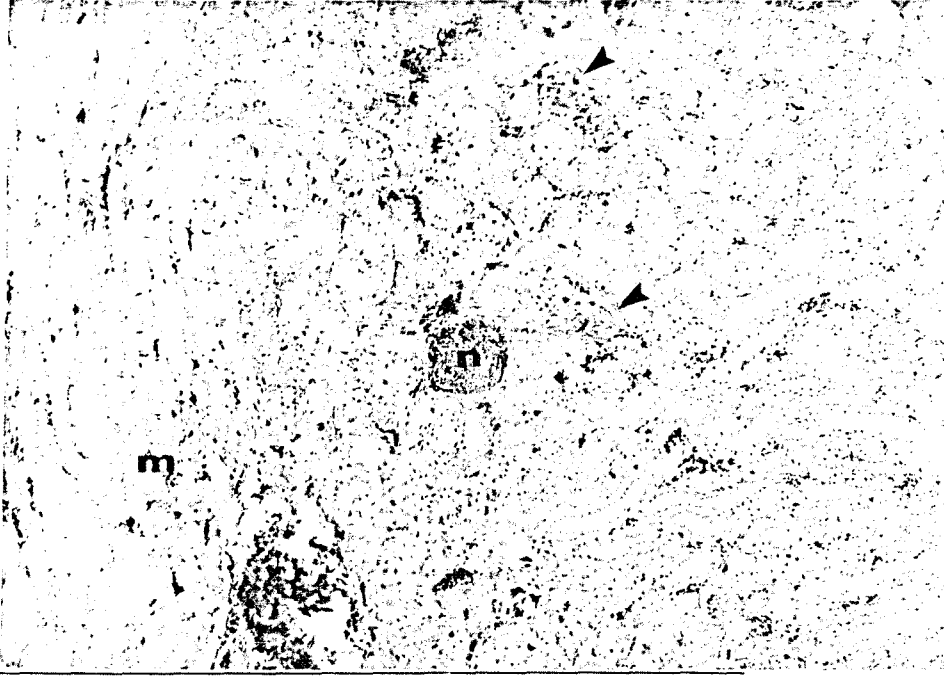
*Resim 30.* (P.I. 33.gün, Avustralya T suş grubu). Kortikal tubul epitellerinde piknotik çekirdekler ile karakterize yaygın nekrotik değişiklikler devam etmekle birlikte, intertubuler alanda ve interrenal üreter mukozalarındaki (u), çoğu lenfohistiyositer hücre infiltrasyonları lenfoid nodüller şeklinde. Interrenal üreter mukozalarında yoğun, yaygın formdaki ve plazmositleri içermeyen hücre infiltrasyonları halen izlenmekte. PAS, 100 x



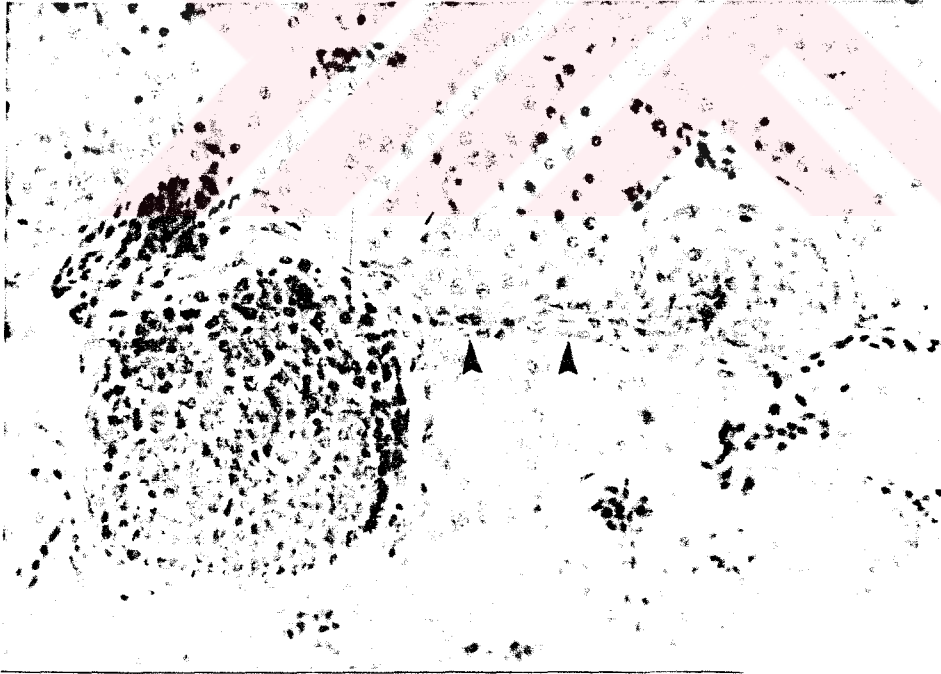
*Resim 31.* (P.I. 33.gün, Avustralya T suş grubu) Korteks-medulla geçiş bölgesinde lenfositler hücrelerden oluşan lenfoid nodüller (m; medulla). H.E., 100 x



*Resim 32.* (P.I.33 gün, Avustralya T suş grubu). Korteks-medulla geçiş bölgesinde lenfositler hücrelerden oluşan lenfoid nodüller çevresindeki retikulum formasyonu (m; medulla). Gomori's reticulum, 100 x

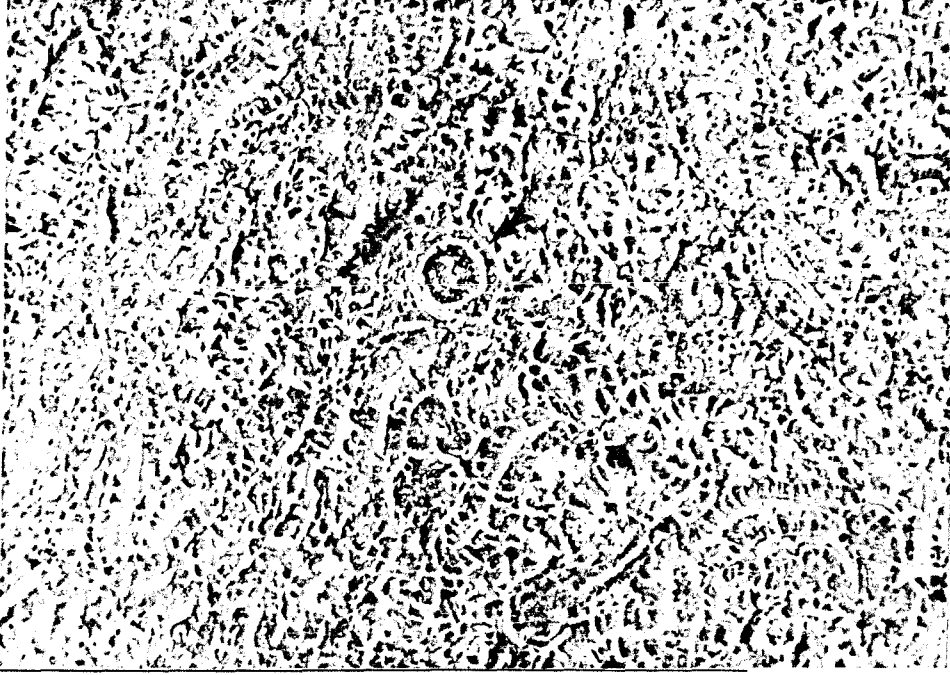


*Resim 33.* (P.I. 40.gün, Avustralya T suş grubu) P.I. 1 haftadan itibaren, daha çok korteks-medulla sınırına yakın memeli tipi glomeruluslar (oklar) çevresinde başlayan ve lenfohistiyositer hücre infiltrasyonları ile karakterize interstisyel nefritis, infiltrasyonların bu glomeruluslar çevresinde lenfoid nodüller (n) halini alması ile sonlanmakta (m; medulla). H.E, 100 x

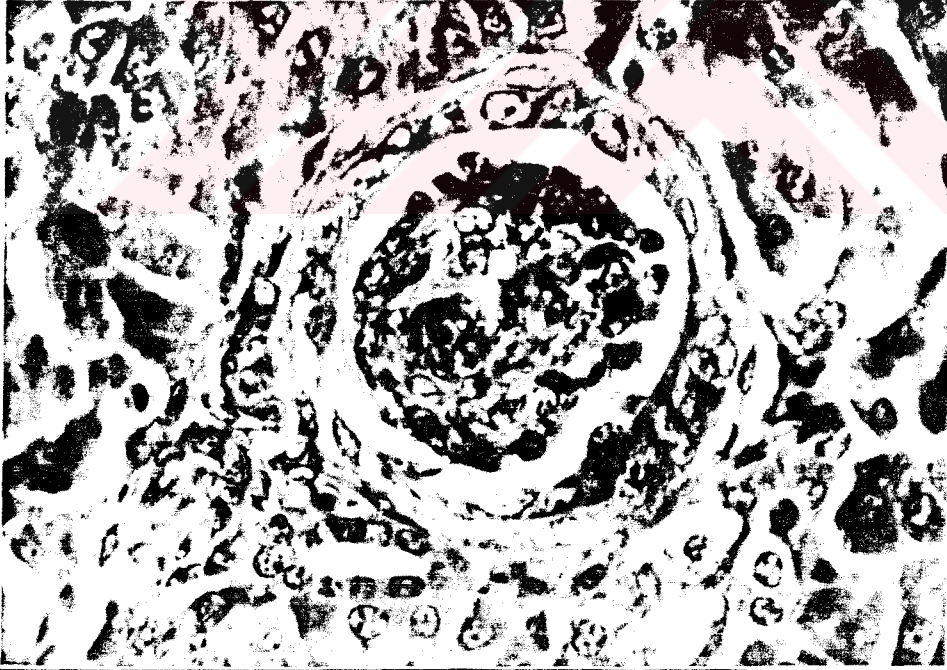


*Resim 34.* (P.I. 40.gün, Avustralya T suş grubu). Aynı bölgenin detay görüntüsü. Çevrelerinde retikulum formasyonu izlenen lenfoid nodüllerin, glomerulus damarları (ok) ile bağlantılı veya yakın yerleşimli olması dikkati çekti. H.E., 400 x

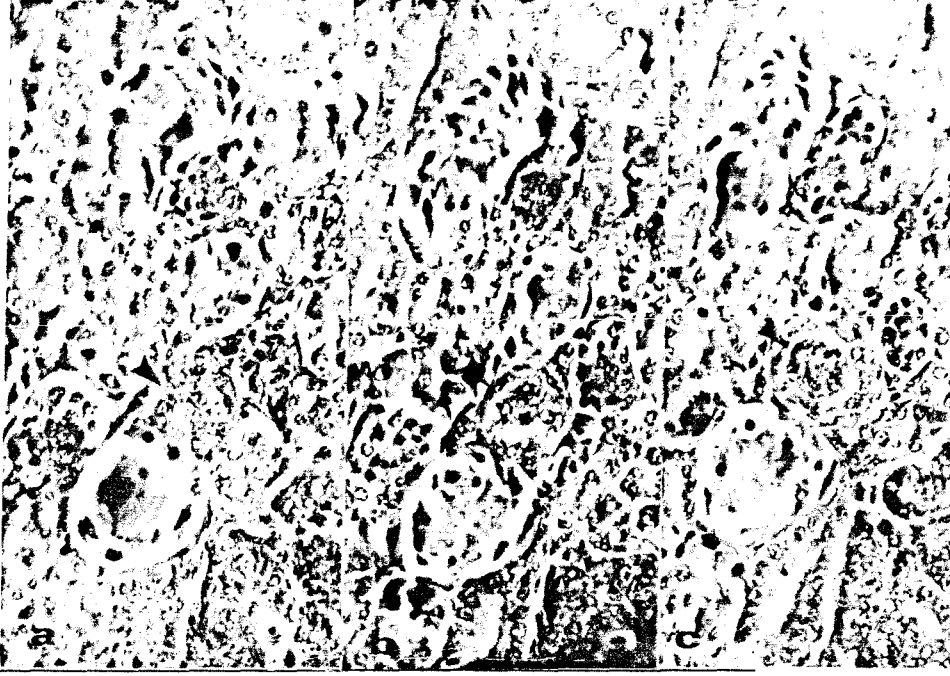




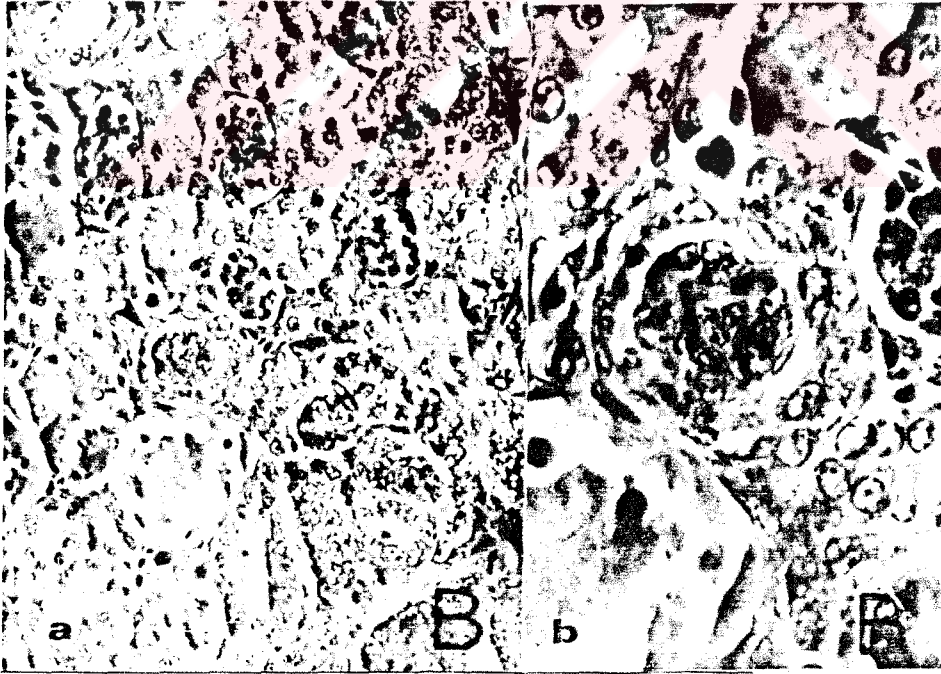
*Resim 35.* (P.I. 1.gün - 2.hafta/yaş, Avustralya T suş grubu) Korteksin orta kesiminde, glomerulus bowman kapsülünde küboidal metaplazi (ok), çevredeki tubuler alanlarda dejeneratif ve nekrotik değişiklikler. H.E., 200 x



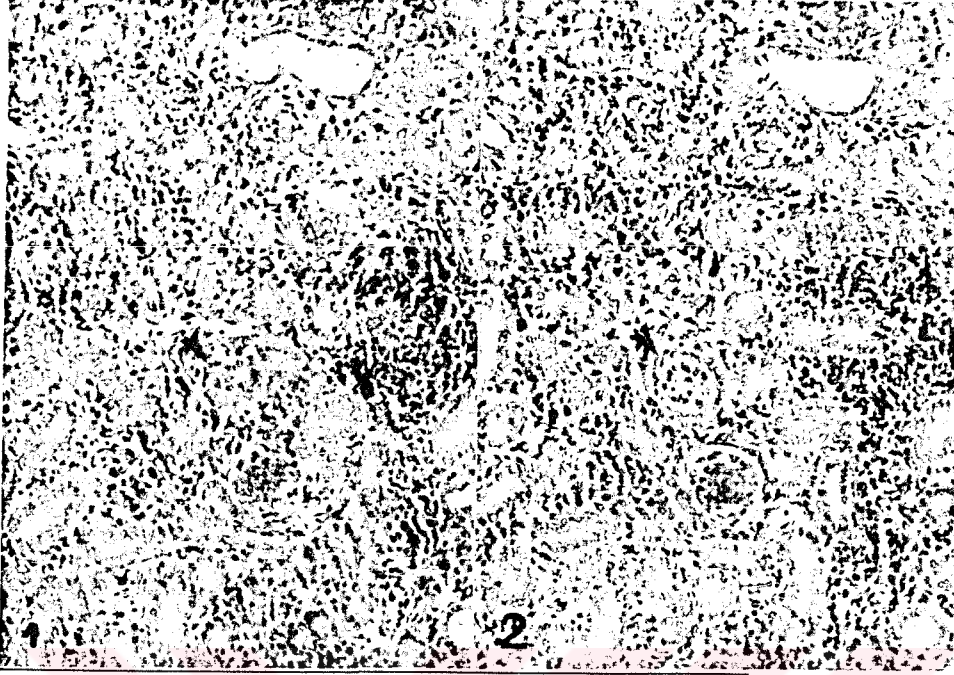
*Resim 36.* (P.I. 1.gün - 2.hafta/yaş, Avustralya T suş grubu). Aynı bölgenin detay görüntüsü. H.E., 1000 x



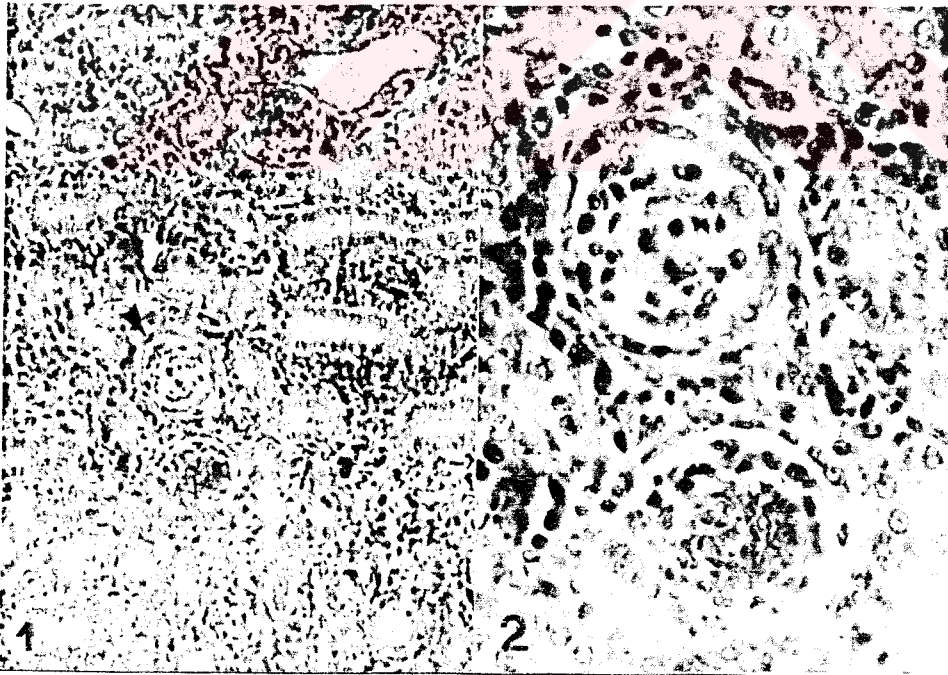
*Resim 37.* (P.I. 1.gün- 2.hafta/yaş, Avustralya T suş grubu) Yoğun nekrotik değişiklikler izlenen perilobuler alanda bazofilik embriyoner doku içinde yeni gelişen nefron segmentleri ve glomerulus bowman kapsülünde küboidal metaplazi (oklar). Olayın aynı bölgenin üç seri kesitinden sadece birinde izlenmesi dikkati çekti. H.E., 400 x



*Resim 38.* (P.I. 1.gün, Avustralya T suş grubu) Aynı bölgede a) Küboidal metaplazinin (ok) belirgin olarak izlendiği kesit (B; embriyoner doku). H.E., 400 x b) Detay görüntü. H.E., 600 x



*Resim 39.* (P.I. 14.gün - 4. hafta/yaş Avustralya T suş grubu) IB nefritis tipik lezyonlarının izlendiği lobuler korteksin bir bölgesinin iki farklı seri kesiti ve bowman kapsülünde küboidal metaplazi (ok). H.E., 200 x



*Resim 40.* (P.I. 14.gün - 4. hafta/yaş Avustralya T suş grubu). 1) Bowman kapsülünde küboidal metaplazi (ok). H.E., 200 x 2) Detay görüntü. H.E., 600 x



## KAYNAKÇA

1. AKAY, Ö. (1983) : Embriyolu yumurta-doku kültürü ve deneme hayvanlarında letal veya infektif dozun (%50) hesaplanması. Kanatlı Hayvanların İnfeksiyon Hastalıkları ve Laboratuvar Teşhis Yöntemleri. Redaksiyon Kurulu; Sedat Güven, Fuat Sarısayın, Ünal Gültekin Nadas ve Kaya Demiröz, Pendik Vet.Kontrol ve Araşt.Enst.Yay. No.7, 281-288.
2. ALBASSAM, M.A.; WINTERFIELD, R.W.; THACKER H.L. (1986) : Comparison of the nephropathogenicity of four strains of infectious bronchitis virus. Avian Dis., 30: 468-476.
3. ALEJANDRO, V.S.J.; STRAFUSS, A.C. (1984) : Microscopic postmortem changes in kidneys of the domestic fowl. Avian Dis., 28 (3) : 586-607.
4. ALEXANDER, D.J.; GOUGH, R.E. (1977) : Isolation of avian infectious bronchitis virus from experimentally infected chickens. Res.Vet.Sci., 23: 344-347.
5. ALEXANDER, D.J.; GOUGH, R.E.; PATTISON, M. (1978) : A long-term study of the pathogenesis of infection of fowls with three strains of avian infectious bronchitis virus. Res.Vet.Sci., 24: 228-233.
6. ALİBAŞOĞLU, M.; YEŞİLDERE, T. (1988) : Üriner Sistem. Veteriner Sistemik Patoloji I., 427-474, Kardeşler Basımevi, Cağaloğlu, İstanbul.
7. AMBALI, A.G.; JONES, R.C. (1990) : Early pathogenesis in chicks of infection with an enterotrophic strain of infectious bronchitis virus. Avian Dis.,34: 809-817.
8. ANONİM (1991) : Kanatlı Hayvan (Tavuk ve Hindi) Yetiştiriciliği. Hayvancılık VI. 5 Yıllık Kalkınma Planı. Ö.İ.K.Raporu, Devlet Planlama Teşkilatı No.DPT/2267, Ö.İ.K.: 387. Yayın ve Temsil Daire Başk. Yayın ve Basım Şube Md. Matbaası, Ankara.
9. ARDA, M.; MİNBAŞ, A.; AYDIN, N.; AKAY, Ö.; İZGÜR, M. (1990) : İnfeksiyöz Bronşitis. Kanatlı Hayvan Hastalıkları, 129-134.
10. ASI, Y.; ASI, T.; GÜREL, A.; ÖZPINAR, A. (1986) : Egg Drop sendromu ve infeksiyöz bronşitis'li yumurta tavuklarında yumurta verimi ve kalite düşüklüğü ile serum Ca ve P değerlerinin ilişkisi. Pendik Hayv.Hast. Merk. Araşt.Enst. Derg., 18 (1-2): 52-59
11. AYDIN, N. (1988) : Önemli Viral Hastalıklar ve Sorunları. Tavuk Hastalıkları Teşhis, Aşılar ve Uygulamaları Semineri. Pendik Hayv.Hast.Merk.Araşt.Enst. Yay., No: 8
12. BABİLÂ, A.; ASI, Y.; AKÇADAĞ, B.; GÜREL, A. (1988) : İstanbul ve Trakya bölgesi kümes hayvanlarında IB, ILT, IBD, EDS'76, AE, ve adenovirus infeksiyonlarının epizootiolojik araştırması ve izolasyon çalışmaları. Pendik Hay.Hast Merk. Arş.Enst. Derg.19 (1-2): 66-77.

13. BENNEJEAN, G. (1988) : Epidemiology of infectious bronchitis in France In: E.F.Kaleta and U.Heffels-Redmann (eds.), Proc. 1st Int.Symp. on Infectious Bronchitis, pp.22-26. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.
14. BIGGS, P.M. (1988) : Kanatlı Hayvan Üretiminde Hastalıklar ve Hastalıkların Kontrolü. I. Uluslararası Tavukçuluk ve Tavuk Hastalıkları Sempozyumu Tebliği. Manisa Tavuk Hastalıkları Araştırma ve Aşı Üretim Enst. Kitapçığı, 1-8.
15. BOORMAN, K.N.; LEWIS, D. (1971) : Protein Metabolism. Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl.Vol.1. Bell, D.J.and Freeman, B.M. (ed.), Academic Press, pp. 339-372.
16. BROWN, A.J.; BRACEWELL, C.D. (1985) : Application of the haemagglutination inhibition test to typing of infectious bronchitis virus. Vet. Rec., 116: 47-48.
17. BROWN, T.P.; GLISSON, J.R.; ROSALES, G.; VILLEGAS, P.; DAVIS, R.B. (1987) : Studies of avian urolithiasis associated with an infectious bronchitis virus. Avian Dis., 31: 629-639.
18. BUMSTEAD, N.; HUGGINS, M.B.; COOK, J.K.A. (1989) : Genetic differences in susceptibility to a mixture of avian infectious bronchitis virus and Escherichia Coli. Br. Poultry Sci., 30:39-48.
19. BUTCHER, G.D.; WINTERFIELD, R.W.; SHAPIRO, D.P. (1989) : An outbreak of nephropathogenic H13 infectious bronchitis in commercial broilers. Avian Dis., 33: 823-826.
20. BUTCHER, G.D.; WINTERFIELD, R.W.; SHAPIRO, D.P. (1990) : Pathogenesis of H13 nephropathogenic infectious bronchitis virus. Avian Dis., 34. 916-921.
21. CAMPBELL, R.S.F. (1986) : The pathogenesis and pathology of avian respiratory infections. Vet.Bull. 56 (7) :521-528.
22. CHANDRA, M. (1987) : Comparative nephropathogenicity of different strains of infectious bronchitis virus in chickens. Poultry Sci., 66: 954-959.
23. CHANDRA, M. (1988) : Comparative nephropathogenicity of infectious bronchitis virus in bursectomized and nonbursectomized chickens. Am. J. Vet. Res., Vol 49, 6: 813-816.
24. CHONG, K.T.; APOSTOLOV, K. (1982) : The pathogenesis of nephritis in chickens induced by infectious bronchitis virus. J. Comp. Pathol., 92 : 199-211.
25. CONDRON, R.J.; MARSHALL, A.T. (1985) : Pathogenesis of infectious bronchitis nephritis. 2. Studies of water and electrolyte balance in colostomized chickens Avian Pathol 14: 509-520.

26. CONDRON, R.J.; MARSHALL, A.T. (1986) : Pathogenesis of infectious bronchitis nephritis. 1. Morphometric Analysis of kidney proximal tubular epithelium in chickens. *J. Comp. Path.*, 96: 47-61.
27. COOK, J.K.A. (1984) : The classification of new serotypes of infectious bronchitis virus isolated from poultry flocks in Britain between 1981 and 1983. *Avian Pathol.*, 13: 733-741.
28. COOK, J.K.A. (1988) : Summary-Pathogenesis Session. In: E.F.Kaleta and U.Heffels-Redmann (eds.), *Proc.1st Int.Symp. on Infectious Bronchitis*, pp.138-140. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.
29. COOK, J.K.A.; HUGGINS, M.B.; BUMSTED, N. (1988) : Pathogenesis for the respiratory tract of IBV alone or with invasive e. coli. In: E.F.Kaleta and U.Heffels-Redmann (eds.), *Proc.1st Int.Symp. on Infectious Bronchitis*, pp.108-113. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.
30. COWEN, B.S.; HITCNER, S.B.; LUCIO, B. (1971) : Characterisation of a new infectious bronchitis virus isolate. 1. Serological and pathogenicity studies of Clark 333. *Avian Dis.*, 15: 518-526.
31. COWEN, B.S.; HITCNER, S.B.; UBERTINI, T. (1971) : Characterisation of a new infectious bronchitis virus isolate. II. Some chemical and physical properties of Clark 333. *Avian Dis.*, 15: 527-532.
32. COWEN, B.S.; WIDEMAN, R.F.Jr.; BRAUNE, M.O.; OWEN, R.L. (1987) : An infectious bronchitis virus isolated from chickens experiencing a Urolithiasis outbreak. I. In vitro characterisation studies. *Avian Dis.*, 31: 878-883.
33. CRINION, R.A.P.; BALL, R.A.; HOFSTAD, M.S. (1971) : Pathogenesis of oviduct lesions in immature chickens following exposure to infectious bronchitis virus at one day old. *Avian Dis.*, 15: 32-41.
34. CRINION, R.A.P.; BALL, R.A.; HOFSTAD, M.S. (1971) : Abnormalities in laying chickens following exposure to infectious bronchitis virus at one day old. *Avian Dis.*, 15: 42-48.
35. CUBILLOS, A.; ULLOA, J.; CUBILLOS, V.; COOK, J.K.A. (1991) : Characterisation of strains of infectious bronchitis virus isolated in Chile. *Avian Pathol.*, 20: 85-99.
36. CUMMING, R.B. (1962) : The etiology of Uremia of chickens. *Aust.Vet. J.*, 38: 554
37. CUMMING, R.B. (1963) : Infectious avian Nephrosis (uraemia) in Australia. *Aust Vet. J.*, 39: 145-147.
38. CUMMING, R.B.; CHUBB, R.C. (1988) : The pathogenesis of nephritis evoked by Australian IB viruses. In: E.F.Kaleta and U.Heffels-Redmann (eds.), *Proc.1st*

Int.Symp. on Infectious Bronchitis, pp.129-137. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.

39. ÇÖVEN, F. (1988) : Ege Bölgesinde bazı önemli kanatlı hastalıklarının sero-epidemiyolojik yoklanması. I. Uluslararası Tavukçuluk ve Tavuk Hastalıkları Simpozyumu Tebliğleri, Manisa Tavuk Hastalıkları Araştırma ve Aşı Üretim Enst. Kitapçığı, 99-106.
40. DARBYSHIRE, J.H.; COOK, J.K.A.; PETERS, R.W. (1978) : Growth comparisons of avian infectious bronchitis virus strains in organ cultures of chicken tissues. Arch. of Virology, 56: 317-325.
41. DAVELAAR, F.G. KOUWENHOUWEN, B. (1988) : The use and significance of the HI and SN tests in IB monitoring. In: E.F.Kaletka and U.Heffels-Redmann (eds.), Proc.1st Int.Symp. on Infectious Bronchitis, pp. 268-274. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.
42. DEMİRÖZÜ, K.; ALTINEL, C.; ALP, A. (1989) : Marmara bölgesinde IB enfeksiyonunun HI testi ile saptanması ve etkenin serotiplerinin belirlenmesi. Pendik Hayv.Hast.Merk.Araşt.Enst.Derg., 20 (2) : 65-77.
43. DEMİRÖZÜ, K.; ERGÜN, A.; AKMAN, A. (1988) : Son on yılda Türkiye'de saptanan önemli tavuk hastalıkları. I. Uluslararası Tavukçuluk ve Tavuk Hastalıkları Sempozyumu Tebliğleri, Manisa Tavuk Hast. Araşt. ve Aşı Üretim Enst. Kitapçığı, 94-98.
44. EL-HOUADFI, M.D.; JONES, R.C.; COOK, J.K.A.; AMBALI, A.G. (1986) : The isolation and characterisation of six avian infectious bronchitis viruses isolated in Morocco. Avian Pathol., 15: 93-105.
45. EREK, E. (1995) : Nefroloji. 4. Baskı, İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi. Üniv.Yay.No.: 3876, Fakülte Yay.No.: 187.
46. ERGÜN, A. (1988) : İnfeksiyöz Bronşitis. Tavuk Hastalıkları Teşhis, Aşılar ve Uygulamaları Semineri, Pendik Hayv. Hast. Merk. Araşt. Enst. Yay., No.8, 138-140.
47. ERGÜN, A. (1988) : İnfeksiyöz bronşitis hastalığı. Pendik Hayv. Hast. Merk. Araşt. Enst. Derg., 19 (1-2) : 98-115.
48. FABRICANT, J.; LEVINE, P.P. (1962) : Experimental production of complicated chronic respiratory disease infection (Air Sac Disease). Avian Dis., 6 :13-23.
49. FARAGHER, J.T. (1987) : A hemagglutination inhibition test for avian infectious bronchitis virus antibody. Aust. Vet. J., 64 (8) : 250-252.
50. FROYMAN, R.; DERIJCKE, J.; MEULEMANS, G.; VANDERMEERSCH, R. (1985) : Infectious bronchitis-associated Nephritis in Broilers. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Jg. 54, 2: 78-83.



51. GARSIDE, J.S. (1965) : The histopathological diagnosis of avian Respiratory Infections. *Vet. Res.*, 77 (13) : 354-366.
52. GELB, J.Jr.; WOLFF, J.B.; MORAN, C.A. (1991) : Variant serotypes of infectious bronchitis virus isolated from commercial layer and broiler chickens. *Avian Dis.*, 35: 82-87.
53. GIAMBRONE, J.J.; EIDSON, C.S.; KLEVEN, S.H. (1977) : Effect of infectious bursal disease on the response of chickens to *Mycoplasma synoviae*. Newcastle disease virus and infectious bronchitis virus, *Am.J.Vet.Res.*, 38 (2) : 251-253.
54. GLAHN, R.P.; WIDEMAN, R.F.Jr.; COWEN, B.S. (1988) : Effect of Gray Strains infectious bronchitis virus and high dietary calcium on renal function of single comb White Leghorn pullets at 6, 10 and 18 week of age. *Poultry Sci.*, 67: 1250-1263.
55. GLAHN, R.P.; WIDEMAN, R.F.Jr.; COWEN, B.S. (1988) : Effect of dietary aedification on alkalinisation on Urolith formation and renal function of single comb White Leghorn laying hens. *Poultry Sci.*, 67: 1694-1701.
56. GLAHN, R.P.; WIDEMAN, R.F.Jr.; COWEN, B.S. (1989) : Order of exposure to high dietary calcium and Gray strain infectious bronchitis virus alters renal function and the incidence of Urolithiasis. *Poultry Sci.*, 68: 1193-1204.
57. GORYO, M.; UMEMURA, T.; ITAKURA, C. (1984) : Concurrence of Nephrosis - Nephritis due to infectious bronchitis virus and Infectious Bursal Disease in broiler chickens. *Avian Pathol.*, 13: 191-200.
58. GRATZL, E.; KÖHLER, H. (1968) : Infectious bronchitis. In: *Spezielle Pathologie und Therapie der Geflügelkrankheiten*, pp. 1038-1055, Stuttgart, Enke Press.
59. HAWKEY, C.M.; DENNET, T.B. (1989) : *A Colour Atlas of Comparative Veterinary Haematology*. Wolfe Medical Publications Ltd., Ipswich, England.
60. HEATH, B.C. (1970) : Chemical pathology of nephrosis induced by an infectious bronchitis virus. *Avian Dis.*, 1: 95-106.
61. HIRAI, K.; SHIMAKURA, S. (1971) : Isolation and characteristics of avian Nephrosis inducing infectious bronchitis virus (Coronavirus). *Jpn.J.Vet.Sci.*, 33: 209-216.
62. HODGES, R.D. (1974) : *The Histology of The Fowl*. Academic Press.
63. HOFSTAD, M.S. (1984) : Avian infectious bronchitis. *Disease of Poultry*, 8th eds., W.M.Reid and H.W.Yoder Jr., ed., Iowa State University Press, Ames, Iowa. pp 429-443.
64. HOFSTAD, M.S.; YODER, H.W.Jr. (1966) : Avian infectious bronchitis-virus distribution in tissues of chicks. *Avian Dis.*, 10: 230-239.

65. JONES, R.C.; AMBALL, A.G. (1988) . Long -term studies with an enterotropic strain of infectious bronchitis virus. In: E.F.Kaletka and U.Heffels-Redmann (eds.), Proc.1st Int.Symp. on Infectious Bronchitis, pp.120-128. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.
66. JONES, T.C.; HUNT, R.D. (1983) : The Urinary System. Veterinary Pathology, 5th eds., Bailliere Tindall, London. pp. 1443-1502, 1464-1468.
67. JORDAN, F.T.W. (1990) : Poultry Diseases. Poultry Diseases Depart.of Veterinary Pathology Uni. of Liverpool, Bailliere Tindall, Cambridge Uni.Press.
68. JULIAN, R. (1982) : Water deprivation as a cause of renal disease in chickens. Avian Pathol., 11: 615-617.
69. KINDE, H.; DAFT, B.; CASTRO, A.E.; BICKFORD, A.A.; GELB, J.; REYNOLDS, Jr. AND B. (1991) : Viral pathogenesis of a Nephrotropic infectious bronchitis virus isolated from commercial pullets. Avian Dis., 35 : 415-421.
70. KING, D.J.; CAVANAGH, D. (1991) : Infectious Bronchitis. Diseases of Poultry, 9th. ed., B.W. Calnek, H.J.Barnes, C.W.Beard, W.M. Reid and H.W.Joder Jr. eds., Iowa State University Press, Ames, Iowa. pp. 471-484.
71. KLIEVE, A.V.; CUMMING, R.B. (1988) : Immunity and cross-protection to nephritis produced by Australian infectious bronchitis viruses used as vaccines. Avian Pathol., 17: 829-839.
72. KOCH, G.; HARTOG, L.; KANT, A.; VAN ROSELAAR, D.; de BOER, G.F. (1988): Çift antikor sandwich enzim immunosay yöntemi ile infectious bronchitis virusunun antijenik diferensiyasyonu. I. Uluslararası Tavukçuluk ve Tavuk Hastalıkları Sempozyumu Tebliği Kitabı, pp. 49-61.
73. KUMAR, V.; COTRAN, R.S.; ROBBINS, S.L. (1992) : Basic Pathology. 5'th ed., Çeviri ed.Çevikbaş, U., Temel Patoloji, Nobel ve Yüce Şti., Alemdar Ofset (Ekim 1994), İstanbul.
74. LEAKE, L.D. (1975) : Comparative Histology. An Introduction to the Microscopic Structure of Animals. Academic Press. London-NewYork-San Francisco.
75. LUNA, L.G. (1968) : Manuel of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. Third Edition. Mc Graw -Hil Book Comp.
76. MACDONALD, J.W.; McMARTIN, D.A. (1976) : Observations on the effects of the H52 and H120 vaccine strains of infectious bronchitis virus in the domestic fowl. Avian Pathol., 5: 157-173.
77. MALLINSON, E.T.; ROTHENBACHER, H.; WIDEMAN, R.F.; SYNDER, D.B.; RUSSEH, E.; ZUCKERMAN, A.I.; DAVIDSON, J.P. (1984) : Epizootiology, pathology and microbiology of an outbreak of urolithiasis in chickens. Avian Dis., 28(1): 25-43.

78. MARQUARDT, W.W.; SNYDER, D.B. (1988) : 'Epidemiology of infectious bronchitis in the United States of America. In: E.F.Kaleta and U.Heffels-Redmann (eds.), Proc.1st Int.Symp. on Infectious Bronchitis, pp.52-59. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.
79. MENGI, A.(1991) : *Biyokimya*. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Yay.No: 3654/12, ISBN 975-404-232-2.
80. MEULEMANS, G.; CARLIER, M.C.; GONZE, M.; PETIT, P.; VANDENBROECK, M. (1987) : Incidence, characterisation and prophylaxis of nephropathogenic avian infectious bronchitis viruses. *Vet.Rec.*, 120: 205-206.
81. NAKAMURA, K.; COOK, J.K.A.; OTSUKI, K.; HUGGINS, M.B.; FRAZIER, J.A. (1991) : Comparative study of respiratory lesions in two chicken lines of different susceptibility infected with infectious bronchitis virus: histology, ultrastructure and immunohistochemistry. *Avian Pathol.*, 20: 241-257.
82. NAUWYNCK, H.; PENZAERT, M. (1988) : Studies on the pathogenesis of infections with a nephropathogenic variant of infectious bronchitis virus in chickens. In: E.F.Kaleta and U.Heffels-Redmann (eds.), Proc.1st Int.Symp. on Infectious Bronchitis, pp. 113-119. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.
83. NEWTON, L.G.; SIMMONS, G.C. (1963) : Avian nephritis and uraemia. *Aust.Vet.J.*, 39: 135-139.
84. NIZNIK, R.A.; WIDEMAN, R.F.; COWEN, B.S.; KISSEL, R.E. (1985) : Induction of urolithiasis in single comb white leghorn pullets: Effect on glomerular number. *Poultry Sci.*, 46: 1430-1437.
85. NOYAN, A. (1989) : *Fizyoloji*. 6. (ed.), Meteksan A.Ş.
86. OLDROYD, N.O.; WIDEMAN JR.R.F. (1986) : Characterization and composition of Uroliths from domestic fowl. *Poultry Sci.*, 65: 1090-1094.
87. POHL, R. (1974) : The histopathogenesis of the Nephrosis- Nephritis syndrome. *Avian Pathol.*, 1: 1-13.
88. PURCELL, D.A.; Mc FERRAN, J.B. (1972) : The histopathology of infectious bronchitis in the domestic fowl. *Res.Vet.Sci.*, 13: 116-122.
89. RAGGI, L.G. (1961) : Infectious bronchitis vaccines. *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 138(7)
90. RANDAL, C.J. (1991) : *Colour Atlas of Disease and Disorders of the Domestic Fowl and Turkey*. Second ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa.
91. RIDDEL, C. (1987) : *Avian Histopathology*. 1st Ed.American Assoc. of Avian Pathologist. Western College of Vet.Med. Univ. of Saskatchewan, Canada.

92. ROSS, M.H.; REITH, E.J.; ROMRELL, L.J. (1985) : Urinary System, Histology : A Text and Atlas. Williams and Wilkins, 2nd Ed. pp. 527-562.
93. SAINSBURY, D.W.B. (1994) : World Health Review. I Report of the X th Congress of the World Veterinary Poultry Association Held in Sydney, Australia. Poultry International, 33 (1): 28-34.
94. SHIMAKURA, S.; HIRAI, K. (1971) : Incidence of avian nephrosis in Japan with special reference to isolation and transmission test of infective agents. Jpn.J.Vet.Sci., 33: 206-207.
95. SILLER, W.G. (1959) : The pathology of avian glomerulonephritis. J.Path.Bact., 78: 57-65.
96. SILLER, W.G. (1964) : The pathology of pyelonephritis in the fowl. Res.Vet.Sci., 5: 323-331.
97. SILLER, W.G. (1971) : Structure of the Kidney, Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl. Vol.1., Bell, D.J.and Freeman, B.M. (ed.), Academic Press, pp. 197-231.
98. SILLER, W.G. (1981) : The renal pathology of the fowl a review. Avian Pathol., 10: 187-262.
99. SILLER, W.G.; CUMMING, R.B. (1974) : The histopathology of an interstitial nephritis in the fowl produced experimentally with infectious bronchitis virus. Journal of Pathology, 114(3): 163-173.
100. SMITH, A.; BRUTON, J. (1978) : A Colour Atlas of Histological Staining Techniques. Wolfe Medical Publications Ltd. 10 Earlham Street, London WC2.
101. SMITH, H.W.; COOK, J.K.A.; PARSELL, Z.E. (1985) : The experimental infection of chickens with mixture of infectious bronchitis virus and Escherichia coli. J.Gen.Virol., 66: 777-786.
102. SYKES, A.H. (1971) : Formation and Composition of Urine, Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl. Vol.1. Bell, D.J.and Freeman, B.M. (ed.), Academic Press, pp. 233-278.
103. ŞEN, A.; MİNBAŞ, A. (1993) : Traheal organ kültürleri ile infeksiyöz bronşitis teşhisi ve HI testi ile IBV'nin tiplerinin belirlenmesi. Uluslararası Tavukçuluk Kongresi 93, 13-14 Mayıs. İstanbul. A.Ü.Ziraat Fakültesi Baskı Ofset Ünitesi 1993, Ankara, pp. 385-396.
104. TÜRKER, H. (1988) : Bilimsel Yönleri İle Tavuk Besleme. Yön Matbaası, İstanbul.
105. WIDEMAN, R.F.Jr.; CLOSSER, J.A.; ROUSH, W.B.; COWEN, B.S. (1985) : Urolithiasis in pullets and laying hens: Role of dietary calcium and phosphorus. Poult.Sci., 64: 2300-2307.

106. WIDEMAN, R.F.Jr.; COWEN, B.S. (1987) : Effect of dietary acidification on kidney damage induced in immature chickens by excess calcium and infectious bronchitis virus. *Poultry Sci.*, 66: 626-633.
107. WIDEMAN, R.F.Jr.; SATNICK, J.L. (1989) : Physiological evaluation of diuresis in commercial broiler breeders, *Br.Poultry Sci.*, 30: 313-326.
108. WINTERFIELD, R.W.; ALBASSAM, M.A. (1984) : Nephropathogenicity of infectious bronchitis virus. *Poultry Sci.*, 63: 2358-2363.
109. WINTERFIELD, R.W.; FADLY, A.M.; BICKFORD, A.A. (1972) : The immune response to infectious bronchitis virus determined by respiratory signs, virus infections and histopathological lesions. *Avian Dis.*, 16: 260-269.
110. WINTERFIELD, R.W.; HITCHNER, S.B. (1962) : Etiology of an infectious nephritis-nephrosis syndrome of chickens. *Am.J.Vet.Res.*, 97: 1273-1279.
111. WINTERFIELD, R.W.; THACKER, H.L.; BADYLAK, S.F. (1984) : Effects of subtype variations in the Holland strain of infectious bronchitis virus when applied as a vaccine. *Poultry Sci.*, 63: 246-250.
112. WÖERNLE, H. (1988) : Historical, Survey. In: E.F.Kaleta and U.Heffels-Redmann (eds.), 2nd, Proc.1st Int.Symp. on Infectious Bronchitis, pp. 11-21. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.
113. ZANELLA, A.; MARCHI, R.; MELLAW, D.; PONTI, W. (1988) : Avian infectious bronchitis: Nephropathogenic and respiratory virus isolates and their spreading in Italy. In: E.F.Kaleta and U.Heffels-Redmann (eds.), Proc.1st Int.Symp. on Infectious Bronchitis, pp. 245-255. Giessen, Dtsch. Veterinarmedizinische Gesellschaft e.v.

## **10. ÖZGEÇMİŞ**

1964 yılında Ankara'da doğdum. İlk öğrenimimi Elazığ'da, orta ve lise öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1982 yılında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne girerek, 1987 yılında mezun oldum. Özel sektörde çalıştığım dönemde 1988 güz yarıyılında Patoloji Anabilim Dalı'nda Doktora yapmaya hak kazandım. 1989 yılında Araştırma Görevlisi olarak girdiğim İ.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki görevime halen devam etmekteyim. Evliyim.



## 11. TEŞEKKÜR

Doktora tezimi ilgi ve uyarıları ile yönlendiren danışmanım Prof.Dr.Tahsin YEŞİLDERE'ye, virus suşlarının temininde emeği geçen Banvit Tavukçuluk A.Ş. Damızlık İşletmeleri Müdürü Veteriner Hekim Selçuk ATIŞ'a, SPF yumurta temini ile virusların üretimi ve letal doz tayin işlemlerinde çok önemli yardımlarını esirgemeyen Tarım-Köy İşleri Bakanlığı Manisa Tavuk Hastalıkları Aşı Üretim ve Teşhis Merkezi'nden Veteriner Hekim Dr. Fethiye ÇÖVEN'e, çalışmamın her döneminde büyük yardımlarını gördüğüm eşim Öğr.Gör.Dr. Umay B.ERKUT FIRAT'a, öğrenci arkadaşlarım Arş.Gör. Burak KUŞÇU, Veteriner Hekim Mesut ÇETİN ve Veteriner Hekim Zahide BİLGİN'e, doku örneklerinin preparasyon işlemlerinde emeği geçen Laborant Semiha ALPAK'a, tezin basımında desteğini esirgemeyen Steelcase Strafor Türkiye Müdürü Harika MALKARA DÖKÜCÜ'ye, ayrıca İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü personeline teşekkür ederim.

"Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir."

Proje No:548/121192