

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ (VETERİNER) ANABİLİM DALI



**KOYUN PNÖMONİLERİNİN PATOLOJİK VE
BAKTERİYOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mustafa USTA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatma İLHAN

BALIKESİR-2019

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ (VETERİNER) ANABİLİM DALI**

**KOYUN PNÖMONİLERİNİN PATOLOJİK VE
BAKTERİYOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mustafa USTA

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Kadir ÖZCAN
Uşak Üniversitesi - Başkan

Prof. Dr. Fatma İLHAN
Balıkesir Üniversitesi - Üye

Prof. Dr. Musa KARAMAN
Balıkesir Üniversitesi - Üye

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatma İLHAN

BALIKESİR-2019



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Patoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan

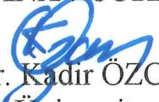
“KOYUN PNÖMONİLERİNİN PATOLOJİK VE
BAKTERİYOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI”

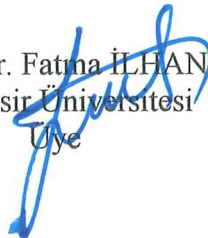
başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Mustafa USTA

Tez Savunma Tarihi: 04/07/2019

TEZ SINAV JÜRİSİ


Prof. Dr. Kadir ÖZCAN
Uşak Üniversitesi
Başkan


Prof. Dr. Fatma İLHAN
Balıkesir Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Musa KARAMAN
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yüksek Lisans Tezi, sınav jüri komisyonu tarafından imzalanarak
02/08/2019 tarihinde teslim edilmiştir.


Prof. Dr. İzzet KARAHAN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. Tarih (04./07./2019)


İmza
Mustafa USTA

TEŐEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam süresince bana en iyi şekilde rehberlik eden, bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Fatma İLHAN'a minnet ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca destek ve katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Musa KARAMAN'a, Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Hasan ÖZEN'e, çalışmamın bir bölümünü laboratuvarında yürüttüğüm Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ziya İLHAN'a, çalışmamın bulgularının istatistiksel olarak incelenmesindeki yardımlarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Celalettin ÇEVİK'e, beni bugünlere getirirken hiçbir zaman maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen annem Rezan USTA ile babam Fehim USTA'ya ve bu hayattaki en büyük şansım olan eşim Şeniz UÇAR USTA'ya sonsuz teşekkürler ederim.

Mustafa USTA

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pnömoni Tipleri.....	4
2.1.1. Bronkopnömoni.....	4
2.1.2. İnterstisyel Pnömoni.....	8
2.1.3. Bronkointerstisyel Pnömoni.....	9
2.1.4. Granülomatöz Pnömoni.....	10
2.2. Etiyolojisine Göre Pnömoniler.....	10
2.2.1. Bakteriyel Pnömoniler.....	10
2.2.2. Viral Pnömoniler.....	14
2.2.3. Paraziter Pnömoniler.....	17
2.2.4. Mikotik Pnömoniler.....	17
2.3. Doku Hasarı ve Nitrozatif Stres.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Örneklerin Toplanması.....	21
3.2. Patolojik İnceleme.....	21
3.2.1. Doku Kesitlerinin Hazırlanması.....	21
3.3. İmmunhistokimyasal İnceleme.....	22
3.4. Bakteriyolojik İnceleme.....	23
3.4.1. İzolasyon.....	23
3.4.2. İdentifikasyon.....	24
3.4.3. Mikrobiyolojik Muayene.....	24
3.5. İstatistiksel İnceleme.....	24
4. BULGULAR	26
4.1. Fibrinli Bronkopnömoni.....	29
4.2. İnterstisyel Pnömoni.....	35
4.3. Bronkointerstisyel Pnömoni.....	41

4.4. Granülopatöz Pnömoni.....	45
4.5. İmmunhistokimyasal Bulgular.....	48
4.6. İstatistiksel Bulgular.....	53
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR.....	64
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	74
EK-2. ETİK KURUL ONAY.....	75



ÖZET

Koyun Pnömonilerinin Patolojik ve Bakteriyolojik Olarak Araştırılması

Bu çalışmada, Balıkesir ilinde koyunlarda gözlenen pnömonilerin patolojik ve bakteriyolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Bunun için, Balıkesir ili mezbahalarında Ocak 2019 – Nisan 2019 ayları arasında kesilen toplam 1270 koyuna ait akciğerler makroskobik olarak incelendi ve 50 (%3.94) tanesinde pnömoni bulguları tespit edildi. Pnömoni bulguları gösteren akciğer dokuları histopatolojik, immunhistokimyasal ve bakteriyolojik olarak incelendi. Histopatolojik inceleme sonucunda pnömonilerin %26'sı fibrinli bronkopnömoni, %34'ü interstisyel pnömoni, %32'si bronkointerstisyel pnömoni ve %8'i granülomatöz pnömoni olarak sınıflandırıldı. İmmunhistokimyasal incelemede iNOS immunreaktivitesi alveolar ve interstisyel makrofajlarda yoğun olarak gözlemlendi. Fakat istatistiksel analiz sonucunda iNOS boyanma yoğunluğu ile pnömoni tipleri arasında anlamlı farkın olmadığı tespit edildi. Bakteriyolojik incelemede 35 olguda *Pasteurella multocida* (%14), *Mannhaemia haemolytica* (%14), *Staphylococcus aureus* (%6), *Streptococcus* spp. (%8), *Aeromonas* spp. (%2), *Corynebacterium* spp. (%28), *Moraxella* spp. (%2) ve *E. coli* (%2) tek başlarına ya da birlikte izole edilirken 15 olguda bakteriyel etken izole edilemedi.

Anahtar Kelimeler: İmmunhistokimya, iNOS, Koyun, Patoloji, Pnömoni

ABSTRACT

Pathological and Bacteriological Investigation of Sheep Pneumonics

The aim of this study was to investigate pneumonia in sheep by pathological and bacteriological means in Balıkesir province. In the study, the lungs of 1270 sheep, slaughtered between January 2019 - April 2019 in abattoirs located in Balıkesir, were examined grossly and pneumonia findings were detected in 50 (3.94%) animals. Lung tissues showing pneumonia lesions grossly were investigated by histopathologically, immunohistochemically and bacteriologically. In histological investigations, pneumonias were classified as 26% fibrinous bronchopneumonia, 34% interstitial pneumonia, 32% bronchointerstitial pneumonia and 8% granulomatous pneumonia. In immunohistochemistry, immunoreactivity of iNOS was observed in alveolar and intestinal macrophages. However, there was no significant difference between the iNOS immunoreactivity and the pneumonia types in statistical analysis. In bacteriological examination of 35 cases *Pasteurella multocida* (14%), *Mannhaemia haemolytica* (14%), *Staphylococcus aureus* (6%), *Streptococcus* spp. (8%), *Aeromonas* spp. (2%), *Corynebacterium* spp. (28%), *Moraxella* spp. (2%) and *E. coli*. (2%) were isolated alone or together, whereas in 15 cases no bacterial agent was isolated.

Key Words: Immunohistochemistry, iNOS, Pathology, Pneumonia, Sheep,

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
HE	: Hemotoksilen Eozin
IFN	: İnterferon
IL-1	: İnterlökin 1
IL-2	: İnterlökin 2
IL-1 β	: İnterlökin 1 Beta
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
LAM	: Liboarabinomannan
LPS	: Lipopolisakkarit
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
PBS	: Fosfat Buffer Solüsyonu
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 4.1. Fibrinli Bronkopnömoni. Kranial, Medial ve Onlara Yakın Kaudal Loblarda Hepatizasyon, Şiddetli Plöritis ve Loblar Arası Yapışmalar.....	30
Şekil 4.2. Fibrinli Bronkopnömoni. Sol Kranial Lobun Kesit Yüzünde Gri Sarı Renkli Nekrotik Odaklar.....	31
Şekil 4.3. Fibrinli Plörapnömoni. Pörada Kalınlaşma, Lenfatiklerde Tromboz, Peribronşiyoler Lenfoid Doku Hiperplazisi. HE.....	31
Şekil 4.4. Fibrinli Bronkopnömoni. İnterlobüler Septumda Kalınlaşma, Fibrin, Nötrofil Lökosit ve Makrofaj İnfiltrasyonu. HE.....	32
Şekil 4.5. Fibrinli Bronkopnömoni. Alveollerin Lümeninde Az Miktarda Nötrofil Lökosit, Eritrosit, Alveolar Makrofajlar ve Fibrin. HE.....	32
Şekil 4.6. Fibrinli Bronkopnömoni. Alveol Lümeninde Yoğun Nötrofil Lökosit İnfiltrasyonu. HE.....	33
Şekil 4.7. Fibrinonekrotik Bronkopnömoni. Alveol Lümeninde Nekrotik Epitel Hücreleri, Nötrofil Lökosit İnfiltrasyonu ve Yoğun Fibrin Birikimi. HE.....	33
Şekil 4.8. Fibrinonekrotik Bronkopnömoni. Alveol Lümeninde Nekrotik Epitel Hücreleri ve Yulaf Hücreleri. HE.....	34
Şekil 4.9. Fibrinonekrotik Bronkopnömoni. İnteralveolar Kapillar Damarlarda Hiperemi, Alveol Lümeninde Yulaf Hücreleri. HE.....	34
Şekil 4.10. Fibrinonekrotik Bronkopnömoni. Alveol Lümeninde Yulaf Hücreleri, Vaskülitis. HE.....	35
Şekil 4.11. İnterstisyel Pnömoni. Akciğer Kollabe Olmamış, Kaudal Loblar Üzerinde Kosta İzleri.....	36
Şekil 4.12. İnterstisyel Pnömoni. İnteralveolar Septumlarda Kalınlaşma, Atelektazi ve Amfizem. HE.....	37
Şekil 4.13. İnterstisyel Pnömoni. İnteralveolar Septumlarda Kalınlaşma, Alveol Lümeninde Nekrotik Epitel Hücreleri ve Makrofajlar. HE.....	37
Şekil 4.14. İnterstisyel Pnömoni. Sinsityal Dev Hücreleri. HE.....	38
Şekil 4.15. İnterstisyel Pnömoni. Alveol Epitelinde Kübikleşme. HE.....	38
Şekil 4.16. İnterstisyel Pnömoni. Bronşiyolitisi Obliterans. HE.....	39
Şekil 4.17. İnterstisyel Pnömoni. Fibromusküler Hiperplazi. HE.....	39
Şekil 4.18. İnterstisyel Pnömoni. Bronş Epitellerinde Hiperplazi ve Peribronşiyoler lenfoid doku hiperplazisi HE.....	40

Şekil 4.19. İnterstisyel Pnömoni. Diffuz Peribronşiyal Lenfoid Doku Hiperplazi, Bronşiyal Epitel Hiperplazi, Atelektazi, Alveolar Lümeninde Makrofajlar. HE.....	40
Şekil 4.20. İnterstisyel Pnömoni. Diffuz Peribronşiyol Lenfoid Hiperplazi, Bronş Epitellinde Hiperplazi, Atelektazi, Amfizem, İnteralveolar Kalınlaşma. HE.....	41
Şekil 4.21. Bronkointerstisyel Pnömoni. Sağ ve Sol Kranial Loblarda Yama Tarzında Birbirine Komşu Lobüllerin Birleşmesiyle Şekillenen Hepatize Alanlar (ok), Akciğer Kollabe Olmamış Amfizemli.....	42
Şekil 4.22. Bronkointerstisyel Pnömoni. Lobüler Dağılımlı. Sağlam Dokudan Keskin Sınırla Ayrılmış Sınırlı Hepatize Alanlar.....	43
Şekil 4.23. Bronkointerstisyel Pnömoni Bronş Lümeninde Nötrofil Lökositler ve Peribronşiyol Lenfoid Hiperplazi. HE.....	43
Şekil 4.24. Bronkointerstisyel Pnömoni. Atelektazi, Amfizem, Bronşiyol Lümeninde Nötrofil Lökositler Hafif Şiddette Peribronşiyol Lenfoid Hiperplazi. HE.....	44
Şekil 4.25. Bronkointerstisyel Pnömoni. Alveolar Makrofajların Sitoplazmalarında Farklı Boyutlarda Vakuoller. HE.....	44
Şekil 4.26. Granülomatöz Pnömoni. Sağ Kranial Lobda Milier Dağılımlı Granülomlar.....	45
Şekil 4.27. Granülomatöz Pnömoni. Fibröz Kapsülle Çevrelenmiş Granülom, Merkezde Kazeifikasyon Nekrozu ve Kalsifikasyon HE.....	46
Şekil 4.28. Granülomatöz Pnömoni. Nekroz Çevresinde Yabancı Cisim Dev Hücreleri, Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu, Fibrositler. HE.....	46
Şekil 4.29. Granülomatöz Pnömoni. Nekrotik Alanda Kalsifikasyon. von Kossa.....	47
Şekil 4.30. Granülomatöz Pnömoni. Nekrotik Alanda Kalsifikasyon. von Kossa.....	47
Şekil 4.31. Bronkointerstisyel Pnömoni. Alveolar Makrofajlarda şiddetli iNOS İmmunreaktivitesi. İmmunperoksidaz.....	49
Şekil 4.32. Bronkointerstisyel Pnömoni. Alveol Lümeninde Nötrofil Lökosit ve Orta iNOS Pozitif Alveolar Makrofajlar. İmmunperoksidaz.....	49
Şekil 4.33. İntersitisyel Pnömoni. İnteralveolar Septumda ve Alveol Lümeninde Şiddetli iNOS Pozitif Makrofajlar. İmmunperoksidaz.....	50

Şekil 4.34. İnterstisyel Pnömoni. İnteralveolar Septumda Hafif Yoğunlıkta iNOS Pozitif Makrofajlar. İmmunperoksidaz.....	50
Şekil 4.35. Fibrinli Bronkopnömoni. Alveol Lümeninde Nötrofil Lökosit ve iNOS Yoğun Pozitif Alveolar Makrofajlar. İmmunperoksidaz.....	51
Şekil 4.36. Fibrinli Bronkopnömoni. Alveol Lümeninde Nötrofil Lökosit ve Orta iNOS Pozitif Alveolar Makrofajlar. İmmunperoksidaz.....	51
Şekil 4.37. Granümatöz Pnömoni. Şiddetli iNOS Pozitif Makrofaj ve Dev Hücreleri İmmunperoksidaz.....	52
Şekil 4.38. Granümatöz Pnömoni. Makrofaj ve Dev Hücrelerinde Orta Şiddette iNOS İmmunreaktivitesi. İmmunperoksidaz.....	52
Şekil 4.39. İmmun Boyama Sonuçları Grafiği.....	53



TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 3.1. İmmunhistokimyasal Sonuçları Değerlendirme Kriteri.....	23
Tablo 4.1. Pnömonilerin Sınıflandırılması ve Olgu Sayıları.....	26
Tablo 4.2. Pnömoni Lezyonları, Sayıları ve Loblardaki Yerleşim Yerleri.....	27
Tablo 4.3. Pnömoni Tiplerine Göre İzole Edilen Bakteriyel Etkenler ve Yüzdeleri.....	28
Tablo 4.4. iNOS İmmunreaktivitesinin Pnömoni Tiplerine Göre Dağılımı.....	48



1. GİRİŞ

Koyun yetiştiriciliği ülkemizde ve dünyada ekonomik açıdan büyük bir öneme sahip olup, Türkiye'nin coğrafi şartları ve bitki örtüsü koyun yetiştiriciliği için oldukça uygundur. Koyunların etinden, yününden ve sütünden faydalanılması, uygun olmayan mera ve elverişsiz iklim koşullarına bile kolaylıkla uyum sağlayabilmeleri, koyun yetiştiriciliğinin yeni iş kurma aşamasında yüksek maliyetler gerektirmemesi, ayrıca koyunun yemden yararlanma oranının fazla, bakım ve beslenme ihtiyaçlarının ineklere oranla daha az olması nedeniyle yetiştiriciliği daha çok tercih edilmektedir (Kaymakçı ve ark., 2000; Çolpan, 2008; Günaydın, 2009).

Türkiye'nin coğrafik yapısı ve geniş meraları göz önüne alındığında, düşük maliyetli ve kaliteli koyun yetiştiriciliği hayvancılığa bağlı ülke ekonomisinde önemli bir yere sahiptir (Çolpan, 2008; Günaydın, 2009). Türkiye'nin koyun varlığı 2018 Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre toplam 35 milyon olup bunların 1 milyonu (%2.85) Balıkesir ilinde bulunmaktadır (TÜİK, 15 Nisan 2019). Balıkesir kuzu eti 2018 yılında Türk Patent Enstitüsü tarafından Coğrafi İşaret ve Geleneksel Ürün Etiketini almıştır (Türk Patent ve Marka Kurumu, 10 Mart 2019). Bu etiket sayesinde Balıkesir kuzusu son yıllarda İstanbul ve Ankara gibi büyük şehirlerdeki restoranlarda talep edilen bir ürün olmaya başlamıştır. Buna bağlı olarak bölgede yetiştirilen koyunların sağlıklı ve bölgede koyun yetiştiriciliğinin sürdürülebilir olması daha fazla önem kazanmıştır.

Koyun pnömonileri, koyun yetiştiriciliği yapılan her yerde ve her yaşta koyunda yaygın olarak görülebilen ve yetiştiriciler için ciddi ekonomik kayıplara neden olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Pnömoni, akciğerlerin savunma sisteminin enfeksiyöz (viral, bakteriyel ve paraziter), çevresel faktörler ve stres gibi etkenler nedeniyle bozulması ile ortaya çıkan bir hastalık kompleksidir (Kıran, 1990; Brogden ve ark., 1998; Bell, 2008; Kılıç ve ark., 2013). Koyunlarda solunum sistemi problemlerinin etiolojisinde *Mannhaemia haemolytica*, *Pasteurella multocida*,

Mycoplasma spp. gibi bakteriyel etkenler, *Parainfluenza-3*, *Sheeppox*, *Adenovirus*, *Herpesvirus* ve *Respiratorik sinsityal virus* gibi virüsler ile *Dictiocaulus filaria*, *Protostrongylus rufescens*, *Muellerius capillaris* ve *Cystocaulus ocreatus* gibi paraziter etkenler önemli rol oynamaktadır (Beytut ve ark., 2002; Gökçe ve Erdoğan, 2008; Borak, 2013; Özkaraca, 2013; Karapınar, 2017; Dağ ve ark., 2018).

Pnömoninin patogenezinde çok sayıda yangısal mediatör aktif olarak rol oynamaktadır. Bu mediatörlerin en önemlilerinden biri olan Nitrik oksit (NO), L-arjinin aminoasidinden nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile sentezlenen ve tüm memelilerde hem fizyolojik hem de patolojik olaylara aracılık eden serbest bir radikaldir (Pitt ve Croix, 2002; Yüksek ve ark., 2018). Nitrik oksitin oluşmasında görev yapan nitrik oksit sentazın (NOS); nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere üç formu bulunmaktadır. Bunlardan nNOS ve eNOS dokularda fizyolojik süreçte aktif olarak bulunur ve kendilerine özgü fizyolojik olaylarda rol oynarken, iNOS fizyolojik süreçte üretilmez ve bu nedenle de sağlıklı dokularda bulunmaz. İndüklenebilir NOS; Tümör nekroz faktör (TNF) ve interlökin 1 (IL-1) gibi yangısal mediatörlerin ayrıca bakteri endotoksinlerinin varlığında makrofaj ve damar endotellerinden sentezlenmektedir (Türköz ve Özerol, 1997; Karakaya ve ark., 2000; Sezer ve Keskin, 2014). Toksemi durumları ile bakteri, protozoa, parazit ve viral antijenlerle uyarılma sonucu makrofajlar çok fazla miktarda iNOS üreterek bu etkenlere karşı sitotoksik etki gösteren NO sentezini başlatmış olur. Aşırı NO oluşumu dokularda nitrozatif hasara yol açar (Chakravorty ve Hensel, 2003; Gradoni ve Ascenzi, 2004; Borak, 2013; Özen ve ark., 2014; Karapınar ve ark., 2017).

Bu çalışmanın amacı; Balıkesir’de yetiştirilerek kesilen koyunlarda pnömoni insidensini belirlemek, bu amaçla toplanan pnömonili akciğer örneklerini makroskopik ve histopatolojik olarak incelemek, şekillenen patolojik değişiklikler ile bakteriyolojik analiz sonuçları arasında bir ilişkinin mevcut olup olmadığını araştırmak ve son olarak bu dokularda immunohistokimyasal boyama yöntemiyle iNOS immunreaktivitesini belirleyerek sonuçların topluca değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Akciğerler hava soluyan organizmalarda metabolik faaliyetler için gerekli olan enerjiyi üretmek amacıyla kullanılacak oksijeni havadan vücuda alarak kan dolaşımına taşımak ve metabolik faaliyetler sonucu oluşan karbondioksiti vücuttan uzaklaştırmakla görevli ana organdır (Çakar ve ark., 2007; Parent, 2015). Fizyolojik görevi gereği akciğerlerin geniş yüzey alanına sahip olması gaz alışverişi için gerekli olmasına rağmen havada bulunan mikroorganizmalar, alerjenler, ozon, azot oksit, azot dioksit ve endüstriyel kaynaklardan salınan partiküller maddelere maruziyetin de artmasına neden olmaktadır (Parent, 2015). Akciğerler sahip oldukları savunma mekanizmaları sayesinde organizma için zararlı olan çeşitli etkenleri hızlıca uzaklaştırabilmekte ve hastalık oluşumunu engellemektedir. Akciğerler doğuştan lokal savunma sistemlerine sahip olmasına rağmen; süttten erken kesme, yetersiz yem, uygun olmayan barınma koşulları ve iklim değişikliği gibi çeşitli çevresel stres faktörlerine karşı oldukça duyarlıdır. Solunan ortamdaki ani bir değişiklik lokal savunmayı baskılayıp, akciğerleri enfeksiyöz mikroorganizmalara (bakteri, mikoplazma, virüs ve mantarlar) karşı duyarlı hale getirir (Kıran, 1990; Oruç, 2006; Lascata ve ark., 2008; Dar ve ark., 2014; Dağ ve ark., 2018).

Pnömoni; bakteri, mantar, mikoplazma, virüs ve parazit gibi enfeksiyöz etkenler ile ahır gazları ve irrite edici gazlar gibi non-enfeksiyöz maddelere karşı akciğer dokusunda meydana gelen yangısal yanıtıdır (Brogden ve ark., 1998; Bell, 2008; Dar ve ark., 2014). Pnömoninin tipi ve yapısı; pnömoniye sebep olan etkenlerin virülensine, giriş yoluna, inokulasyon miktarına, etkilenen dokunun hassasiyetine ve organizmanın savunma gücüne bağlı olarak değişiklik gösterir (Oruç, 2006; Bell, 2008). Hematojen yoldan giren etkenler akciğerlerde daha çok diffuz lezyonlar oluştururken solunum yoluyla girenler ise akciğerin kraniyo-ventral bölgelerinde, hava yolları ile ilişkili bronş, bronşiyoller ve yakın alveollerde, lobüler veya lobar yerleşimli lezyonlara neden olur (Lopez, 1995).

Evcil hayvanlardaki pnömoniler; sürelerine (akut, subakut ve kronik pnömoni), yangının ilk başladığı yere ve lokalizasyonuna (lobuler, lobar ve interstisyel pnömoni), doku reaksiyonlarına (eksudatif, proliferatif ve proliferatif-eksudatif pnömoni), eksudatın tipine (kataral, irinli ve fibrinli pnömoni), etiyojisine (paraziter, viral, bakteriyel ve mikotik pnömoni), lezyonların dağılımına (fokal ve diffuz pnömoni), epidemiyolojik özelliğine (enzootik ve endemik pnömoni) ya da özel tanımlamalara (atipik pnömoni, aspirasyon pnömonisi ya da çiftçi akciğeri) göre sınıflandırılabilir (Çiftçi ve ark., 2017; Lopez ve Martinson, 2017). Son yıllarda pnömoniler yangının yayılış özelliği, başlangıç bölgeleri ve morfolojileri dikkate alınarak bronkopnömoni, interstisyel pnömoni, bronkointerstisyel pnömoni ve granülomatöz pnömoni ana başlıkları altında da değerlendirilmektedir (Oruç, 2006; Singh ve ark., 2017a; Eser, 2019).

2.1. Pnömoni Tipleri

2.1.1. Bronkopnömoni

Evcil hayvanlarda en sık görülen pnömoni tipi olan bronkopnömoniler, doku hasarı ve yangısal sürecin özellikle bronş, bronşiyol ve alveollerin lümenlerinde gerçekleştiği akciğer dokusu yangılarıdır (Caswel ve Willams, 2017; Çiftçi ve ark., 2017). Çoğunlukla fırsatçı bakteriyel patojenlerden kaynaklanırlar. Viral enfeksiyonlar ve stres gibi predispoze faktörlere bağlı olarak akciğerlerin savunma sisteminin zayıflamasını takiben bakteriler tarafından bronkopnömoni oluşturulur (Lopez ve Martinson, 2017).

Bronkopnömonide akciğer yangısı ilk olarak bronşyoalveolar bölgede başlar. Ardından proksimalde bronşiyol ve bronşlara, distal kısımda ise alveolar duktus ve respiratorik asinuslardaki alveollere yayılır. Yangı sırasında oluşan eksudat duktus alveolaris ve alveollere endobronşiyal yol ile yayılır. Yangı aynı lobun farklı lobüllerinde şekillendiğinden bu odaklara lobüler pnömoni lezyonları denir. Ayrıca yangı bronş ve bronşiyol duvarını aşarak çevredeki alveollere peribronşiyol yolla yayılabilir. Her iki durumda da öncelikle lobüler pnömoni görülürken etkenin

şiddetine ve zamana göre lobun tamamına yayılarak lobar pnömoniye dönüşebilir (Lopez, 1995; Çiftçi ve ark., 2017).

Bronkopnömonide akciğer lezyonları makroskopik olarak, kraniyoventral bölgede düzensiz ve simetrik konsolide alanlar şeklinde görülür (Dar ve ark., 2014; Lindström ve ark., 2018). Konsolidasyon, pnömonik akciğer dokusunun eksudasyon ve atelektaziden dolayı hava boşluklarını kaybetmesiyle normalden daha sıkı veya daha sert yapı kazanmasıdır. Konsolide alanlar karaciğer dokusu görünümü ve kıvamına sahip olduğu için “hepatizasyon” terimi ile de ifade edilir (Caswel ve Willams, 2017). Kraniyal bölgedeki hava yollarının kısa ve çok dallı olması, hava sirkülasyonunun bu bölgede yoğun olması ve yer çekiminin etkisiyle eksudatın bu bölgede daha fazla toplanmasına bağlı olarak lezyonlar kraniyal loblarda daha çok şekillenir (Lopez, 1995).

Mikroskopik olarak bronkopnömonin akut döneminde hiperemi, bronş, bronşiyol ve alveollerde ödem sıvısı vardır. Zamanla ödemin yerini fibrin oluşumu ile nötrofil lökosit ve alveolar makrofajlar alır. Hafif olgularda plörada belirgin bir değişiklik bulunmazken, yangının şiddetli olduğu olgularda plörada kalınlaşma ve mat sarı-gri renkli fibrin birikimi gözlenir (Lopez, 1995; Wawegama ve ark., 2012). Bronkopnömoniler kendi içerisinde eksudatın karakterine göre kataral-irinli ve fibrinli bronkopnömoni olmak üzere iki alt tipe ayrılır (Kıran ve ark., 1993).

Kataral-İrinli Bronkopnömoni (Lobüler Pnömoni)

Kataral-irinli bronkopnömoni lezyonların genelde kraniyoventral yerleşimli ve yangısal eksudat içerisinde nötrofil lökositlerin fazla olduğu bronkopnömoni tipidir. Bu tip pnömoniler *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Mycoplasma* spp., *Actinomyces pyogenes*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli*, ve *Bordetella bronchiseptica* gibi piyogen bakteriler tarafından oluşturulur (Kıran ve ark., 1993; Oruç, 2006; Azizi ve ark., 2013). Kataral-İrinli bronkopnömonide yangısal süreç genellikle birkaç lobülle sınırlıdır ve buna bağlı olarak “lobüler” dağılım gösterir (Kıran ve ark., 1993; Lopez ve Martinson, 2017). Pnömoni odaklarının etrafındaki loblarda açık renkli şişkin amfizemli ve koyu renkli çökük atelektazik alanlar

bulunabilir. Pnömonili alanların kesit yüzünden bulanık irinli bir eksudat sızarken bazı şiddetli durumlarda ise odakların merkezinde irin ve nekroz görülebilir (Beytut, 2002; Adamu ve ark., 2013; Singh ve ark., 2017a).

Makroskobik olarak lezyonların rengi ve görünümü yangıya sebep olan bakterinin patojenitesine ve yangının süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bakterilerin hızla ürediği ilk 12 saatte akciğerler hiperemik ve ödemlidir. Ardından nötrofil lökositler hava yollarına infiltre olmaya başlar, boşlukların dolmasıyla doku sertleşir. Üç ile beş gün arasında hiperemik görüntü azalarak akciğer soluk pembe renkli görünüm alır. Lezyonlu bölgeden alınan doku parçaları bronş, bronşiyol ve alveol lümenleri eksudat, nötrofil lökosit ve makrofajlarla dolu olduğundan formalin solusyonunda dibe çöker (Azizi ve ark., 2013; Lopez ve Martinson, 2017).

Mikroskobik olarak, etkenin tipine ve virülensine göre bulguların şiddeti değişkenlik gösterir. Hafif olgularda bronşiyol ve ona komşu alveollerin lümeni nötrofil lökositler ile dolu, damarlar hiperemiktir. Şiddetli olgularda ise çoğu bronşiyol ve alveollerin lümenlerinde nötrofil lökositler, makrofajlar ve dökülmüş epitel hücreleri bulunur. Ayrıca koagülasyon nekrozları ve yer yer atelektazik ve amfizemli alanlara rastlanır (Oruç, 2006, Azizi ve ark., 2013; Singh ve ark., 2017a).

Fibrinli Bronkopnömoni (Lober Pnömoni)

Fibrinli bronkopnömoni, yangısal eksudat içerisinde yoğun fibrin iplikçiklerinin bulunması ile karakterize bronkopnömoni tipidir (Özen ve ark., 2009; Çiftçi ve ark., 2017). Bu tip pnömoniler *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma mycoides subsp. mycoides* gibi bakteriyel etkenler tarafından oluşturulur (Brogden, 1998; Özen ve ark., 2009; Özyıldız ve ark., 2013; Dağ ve ark., 2018). Fibrinli bronkopnömonilerde yangı çok sayıda birbirine komşu lobülde başlar ve lobun tamamına hızlı bir şekilde yayılır. Bu pnömoniye, lobun tamamı yangılandığı için “lober” bronkopnömoni denir. Çoğu zaman plöranın da akciğer dokusundaki yangıya eşlik etmesi sebebiyle “plöropnömoni” olarak da adlandırılabilir (Oruç, 2006; Çiftçi ve ark., 2017; Singh

ve ark., 2017a). Etkenin patojenitesine göre bazen koyu kahverengi-siyah ya da gri-beyaz nekroz odakları şekillenebilir (Brogden, 1998; Singh ve ark., 2018a; Dağ ve ark., 2018). Akciğerlerin %30'luk kısmından daha az gelişen bir alanda fibrinli bronkopnömoni şekillenmesi durumunda hayvanlarda şiddetli toksemiye bağlı ölümler oluşabilir (Lopez ve Martinson, 2017).

Fibrinli bronkopnömonide makroskopik olarak en belirgin görüntü özellikle kranial lobların tamamını veya tamamına yakın bölümünü kapsayan koyu veya açık kırmızı renkli, grimsi veya kahverengimsi hepatizasyondur. (Dar ve ark., 2014; Singh ve ark., 2018a). Lezyonlu bölgelerin plöral yüzeyinde biriken fibrin akciğer loblarının birbirlerine ve kostalara yapışmasına sebep olur. Fibrinden dolayı akciğerin kesit yüzü kuru, eksudat sızıntısı görülmez. Doku aralarına sızan fibrinli eksudat yüzünden interlobüler septumlarda ödem ve genişlemeye sık rastlanır. Birbirine komşu lobüller arasında yangısal evrelerin farklılık göstermesi akciğer dokusunda alacalı bir görüntüye neden olur. Fibrinli pnömonilerde akciğerin görünümü ve eksudatın tipine göre; yangısal hiperemi, kırmızı hepatizasyon, gri hepatizasyon ve lizis dönemi olmak üzere 4 dönem tanımlanmaktadır (Azizi ve ark., 2013; Dar ve ark., 2014; Çiftçi ve ark., 2017).

Mikroskopik olarak; fibrinli bronkopnömoninin başlangıç aşamasında plazma proteinleri bronşiyol ve alveollerin lümenini doldurur. Kapillar damarlardaki permeabilitenin artmasıyla alveol lümenleri fibrinli içerik ile dolar. Fibrinli içerik Kohn gözeneklerinden geçerek bir alveolden diğer alveole yayılır. Fibrin, nötrofil lökositler için kemotaktik olduğundan, fibrinli yangının başlamasını takiben birkaç saat içinde nötrofil lökositler yangı bölgesine göç eder. Yangının başlangıcından itibaren 3-5 gün sonra eksudatın sıvı kısmı bölgeden uzaklaştırılır. Geriye fibrin, nötrofil lökosit, makrofaj ve nekrotik kalıntılardan oluşan fibrinoselüler bir yapı alır. Kronik olgularda (7 gün sonra) interlobüler septumlarda ve plörada fibrin artışına bağlı olarak belirgin bir genişleme şekillenir (Lopez, 1998; Lopez ve Matinson, 2017).

2.1.2. İnterstisyel pnömoni

İnterstisyel pnömoni, hasarın ve yangısal sürecin alveol duvarının üç katmanının (endotel, bazal membran ve alveolar epitel) herhangi birinde veya bronş ve bronşiyolün interstisyumunda meydana geldiği pnömoni tipidir (Çiftçi ve ark., 2017; Lopez ve Martinson, 2017). İnterstisyel pnömoni tip II alveolar hücreleri, fibroblast ve makrofajlarda artış ile karakterizedir (Lopez, 1998; Singh ve ark., 2017a). Alveol, bronşiyol ve bronş lümenlerinde yangısal eksudat yoktur. Başta viruslar olmak üzere klamidy, mikoplazma ve parazitler enfeksiyonlar interstisyel pnömoniyeye sebep olabilir. Ayrıca solunan irritan kimyasal maddeler ve sindirim yoluyla alınan toksinler ile ilaçların yan etkilerine ve hipersensitivite reaksiyonlarına bağlı olarak da interstisyel pnömoni şekillenebilmektedir (Caswel ve Willams, 2017; Eser, 2019).

İnterstisyel pnömoniyi tanımlayan makroskopik tipik bir görüntü olmadığı için nekropside teşhis edilmesi çoğu zaman zordur. Akciğerde ödem veya amfizem bulguları gösteren diğer hastalıklarla kolayca karışabileceği için mikroskopik doğrulama gerekir (Lopez ve Martinson, 2017). Makroskopik lezyonlar diffuz dağılımlıdır ancak kauda-dorsal bölgelerde lezyonlara daha sık rastlanır. Akciğerlerin açık renkli, şişkin, süngerimsi, elastik kıvamda olması ve göğüs boşluğu açıldığında kollabe olmaması interstisyel pnömoninin başlıca bulgularıdır. Akciğerlerde hepatizasyon şekillenmez ve kesit yüzünde eksudat sızmaz. Kronik vakaların bazılarında lenfoproliferyondan dolayı soluk gri renkli granüler yapıda nodüller bulunabilir (Yüzbaşıgil, 2010; Özkaraca, 2013; Singh ve ark., 2017a; Singh ve ark., 2017b).

Akut interstisyel pnömoni, tip I pnömonositlerin hasarlanması ile başlayarak kan-hava bariyerinin bozulmasına ve daha sonra plazma proteinlerinin alveoler boşluğa yayılmasına neden olur. Bu sebeple akut vakalarda alveollerin lümeni seröz-fibrinli bir eksudatla doludur. Alveol duvarında biriken fibrin ve proteince zengin eksudat yoğunlaşarak hyalin membran adı verilen ve mikroskopta hematoksilen eozin boyamada pembe homojen görünümlü yapıları oluşturur. Alveol duvarları hiperemik ve ödemlidir (Caswel ve Willams, 2017). Ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonlarına bağlı olarak interalveoler septumlar kalınlaşır (Epikmen, 2009).

Endojen veya eksojen toksik maddeler ve enfeksiyöz etkenler alveol duvarında akut dejenerasyonlara ve nekroza sebep olur. Bu durumdan en çok rejenerasyon yeteneği zayıf olan tip I pnömositler etkilenir. Oluşan hasarı dengeleyebilmek için alveol duvarındaki tip II pnömositler proliferer olur ve dejenere olmuş tip I pnömositlerin yerine geçerler. Alveollerin bu şekilde tamamen tip II pnömosit ile örtülmesine epitelizasyon (fötalizasyon) denir ve epitelizasyon subakut ve kronik interstisyel pnömoninin bir göstergesidir (Altun, 2015; Caswel ve Willams, 2017). Tip II pnömosit artışı pnömoninin eksudatif devreden proliferatif devreye geçtiğini gösterir. Eğer etkenlerin neden olduğu hasar geri dönüşümsüz ise yangı başladıktan 72 saat sonra fibroblast aktivitesi başlar. Fibrozisin başlaması kronik interstisyel pnömoninin önemli bir bulgusudur. Kronik interstisyel pnömonide fibrozisin yanı sıra interstisyel dokuda lenfosit ve makrofaj infiltrasyonuna bağlı kalınlaşma ve alveolar tip II hücrelerinin artışı görülür. Bronş, bronşiyol ve damar çevrelerinde lenfoid hiperplazi vardır (Altun, 2015; Çiftçi ve ark., 2017; Lopez ve Martinson, 2017; Singh ve ark., 2017a). İnterstisyel pnömoniye neden olan *Paromyxoviridae* ailesine ait *Respirovirus* ve *Pneumovirus* enfeksiyonlarında bronşiyollerin epitel katmanlarında ve alveollerin lümeninde sinsityal dev hücreleri görülebilir. Ayrıca viral etkenlere bağlı olarak intranükleer (*Adenovirus*), intrasitoplazmik (*Pneumovirus*, *Sheepoxvirus*) veya hem intranükleer hem de intrasitoplazmik (*Respirovirus*) inklüzyon cisimcikleri gözlenebilir (Lopez, 1998; Karapınar ve ark., 2016).

2.1.3. Bronkointerstisyel pnömoni

Bronkointerstisyel pnömoni terimi, mikroskobik lezyonların hem bronkopnömoni hem de interstisyel pnömoninin bazı histolojik özelliklerine sahip durumları tanımlamak için kullanılır (Lopez ve Martinson, 2017). Genellikle akciğerlerde çeşitli virus, mikoplazma veya bakteri gibi etkenlerin miks enfeksiyonları sonucunda şekillenir. Makroskobik olarak; akciğerin hacmi artmış, kranial loplarda kırmızı-gri renkli hepatize alanlar vardır. Lezyonların kesit yüzünden eksudat sızar ve 1-2 mm büyüklüğünde boz-beyaz renkli nodüller görülür. (Yüzbaşıgil, 2010; Çiftçi ve ark., 2017). Mikroskobik olarak; interalveolar septumlarda kalınlaşma, şiddetli peribronşiyol lenfoid hiperplazi, alveollerde epitelizasyon ve bronşiyolitisi obliterans gibi interstisyel pnömoni bulgularıyla bronş

ve bronşiyol lümeninde nötrofil lökosit infiltrasyonlarını içeren bronkopnömoni bulguları birlikte görülür (Yüzbaşıgil, 2010; Caswel ve Willams, 2017).

2.1.4. Granüloamatöz Pnömoni

Granüloamatöz pnömoni, fagositozla elimine edilemeyen organizmaların veya partiküllerin neden olduğu, çok sayıda makrofaj, lenfosit, az sayıda nötrofil ve bazen de dev hücrelerin bulunduğu özel kronik bir pnömoni tipidir (Altun, 2015; Lopez, 1998).

Granüloamatöz yangılar, canlı ya da cansız etkenlere karşı kapsül ile çevrili sınırlı nodüler proliferatif yangılardır. Akciğerde granülomlar lokal veya bazen yaygın yerleşimli, farklı büyüklük ve sayıda rastgele dağılmış halde bulunabilir. Koyunlarda granüloamatöz pnömoniye en çok mikotik etkenler neden olur. *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitis*, *Actinobacillus* spp., *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., gibi mikotik etkenler hematogen veya solunum yoluyla akciğere gelerek granüloamatöz pnömoni oluştururlar. Ayrıca tüm türlerde granüloamatöz pnömonilerin en önemli bakteriyel hastalığı *Mycobacterium bovis* tarafından oluşturulan tüberkülozdur (Caswel ve Willams, 2017). Koyunlarda ise *Corynebacterium* spp. pyogranüloamatöz pnömoniye neden olur (Singh ve ark., 2018b).

2.2. Etiyolojisine Göre Pnömoniler

2.2.1. Bakteriyel Pnömoniler

Birçok patojenik bakteri türü pnömoniye neden olabilir. Pnömonili akciğerlerden en fazla *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp., *Escherichia coli*, *Actinomyces pyogenes*, *Streptococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. bakterileri izole edilmiştir (Kıran ve ark., 1993; Oruç, 2006; Azizi ve ark., 2013).

Koyun pnömonilerinde *Mannheimia haemolytica* ve *Pasteurella multocida* en çok görülen bakteriyel etkenlerdir. *Mannheimia haemolytica*'nın neden olduğu pnömonik mannhemiozis, koyun yetiştiriciliği yapılan pek çok ülkede görülen ve önemli ekonomik kayıplara sebep olan hastalıklardan biridir (Beytut ve ark., 2002; Dağ ve ark., 2018; Singh ve ark., 2018a). Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü, pnömonik mannhemiozisi iklim değişikliğinden olumsuz olarak etkilenen küçükbaş hayvanların (koyun ve keçi) başlıca hastalıklarından biri olarak kabul etmektedir (Black, 2009). Akciğerlerde lezyonlar genellikle kranio-ventral bölgede plöritis ile birlikte şiddetli fibrinli bronkopnömoni tabiyatındadır (Dağ ve ark., 2018). Makroskobik incelemede, plörada fibrin belirgindir ve loblar arasında plöral yapışmalar gözlenir (Singh ve ark., 2018a; Eser, 2019). Mikroskobik olarak, multifokal akut fibrinopurulent bronkopnömoni, koagülasyon nekrozu ve fibrinli plöritis gözlenir. Alveollerin içerisi fibrin, bakteri kolonileri, eritrosit, nötrofil ve makrofajlarla doludur. Bazı vakalarda, yangı alanında dejenerasyona uğramış nötrofil lökositler olan iç şekilli “yulaf hücrelerine” rastlanır. İnterlobüler septum fibrin ile kalınlaşmıştır. Kan ve lenf damarlarında trombozlar şekillenir (Brogden ve ark., 1998; Özyıldız ve ark., 2013; Singh ve ark., 2018a).

Genellikle 12 aylıktan küçük koyunlarda şekillenen ve *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Reovirus*, *Adenovirus*, *Respiratorik sinsityal virus*, *Parainfluenza-3 virus*, *Chlamydiae* ile *Mycoplasma ovipneumoniae* gibi enfeksiyöz etkenler ile çevresel faktörlerin etkisi ile oluşan multifaktöriyel hastalık kompleksi “atipik pnömoni” olarak isimlendirilir. Bu hastalık, “bronkointerstisyel pnömoni” olarak da adlandırılmaktadır (Caswel ve Willams, 2017). Mikroskobik olarak; hastalığın başlangıç döneminde viral etiyolojiye bağlı olarak tip II pnömositlerin hiperplazisi sonucu alveol duvarlarında kalınlaşma ve inklüzyon cisimcikleri, atelektazi, hiperplazik bronşit ve peribronşiyol fibrozis gibi interstisyel pnömoni bulguları görülür. *Pasteurella multocida* ve *Mycoplasma ovipneumoniae* gibi sekonder bakteriyel etkenlerin enfeksiyona dahil olmasıyla da pnömoni irinli ya da fibrinli bronkopnömoni özellikleri kazanır. Mycoplazma ve bazı viral etkenlere bağlı olarak interstisyel pnömoni ve bronkopnömoni bulgularına ilaveten peribronşiyol lenfoid hiperplazi (cuffing pnömoni veya lenfoproliferatif interstisyel pnömoni) gözlenir (Lopez, 1998; Tel ve Keskin, 2010; Singh ve ark., 2018a).

Mannheimia haemolytica biyotip A, 2 ay ya da daha genç kuzularda; *Bibersteinia trehalosi* (*Mannheimia haemolytica* biyotip T) 5 aylık ve daha büyük kuzularda septisemik pastörelloz olarak isimlendirilen hastalığa neden olurlar. Her iki etken de klinik olarak sağlıklı koyunların farinks, ağız mukozası ve tonsillerinde bulunur. Hayvanların solunum sistemi savunma mekanizmaları özellikle beslenme ve çevresel faktörlere bağlı stres durumlarında bozulduğunda bu etkenler septisemiye yol açarak farinks, tonsil ve karaciğerde nekroz, özofagusta ülser, başta akciğer ve plöra olmak üzere barsak, özofagus ve dilde peteşiyel kanamalar ile akciğerde şiddetli ödem ve hiperemiye neden olurlar (Fernandez ve ark., 2016; Caswel ve Willams, 2017; Singh ve ark., 2018a).

Pasteurella spp. bronkopnömoniye neden olan en ölümcül bakteri türlerinden biridir. Etkenler şiddetli fibrinopurulent bronkopnömoniye neden olur. Pastörella pnömonileri her yaş grubunda ve yılın her mevsiminde görülebilir. *Pasteurella multocida*, nazofarinks ve oral mukozanın normal bakteriyel florasında bulunur. Serolojik olarak A, B, D, E ve F olmak üzere 5 tipi vardır (Çiftçi ve ark., 2017). Hayvanların solunum sistemi savunma mekanizmaları nakliye, iklim değişiklikleri, kötü barınma koşulları gibi stres durumları ve viral enfeksiyonlarla zayıfladığında, *Pasteurella multocida* alt solunum yoluna inip kolonize olabilir. Akut olaylarda hemorajik ve fibrino-nekrotik bronkopnömoni, kronik olaylarda fibrinopurulent bronkopnömoni oluşma eğilimindedir. Pastörellozun makroskobik akciğer lezyonları, özellikle kranial loblarda kırmızı-siyahtan gri-kahverengiye değişen hepatize alanlar şeklindedir. Kranioventral loblarda kalınlaşma, fibrinöz plörit ve koagülasyon nekrozu şekillenir (Özyıldız ve ark., 2013; Singh ve ark., 2018a, Dağ ve ark., 2018). Mikroskobik olarak; fibrinli bronkopnömoninin genel özellikleri görülür. Çekirdekleri ince uzun iğ görümlü yulaf hücrelerinin varlığı pnömonik pastörellozda görülen önemli bir mikroskobik bulgudur (Özyıldız ve ark., 2013; Singh ve ark., 2017a).

Koyunlardaki mikoplazma pnömonileri genellikle, subklinik bronkointerstisyel pnömoniye neden olan *Mycoplasma ovipneumoniae*'den kaynaklanır. Bu etkenin akciğerleri *Mannheimia haemolytica* ve *Parainfluenza-3* virüsüne duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir (Nicholas ve ark., 2008). *Mycoplasma arginini* koyun ve

keçilerde kendi başına önemli bir patojen olmakla birlikte, *Mannheimia haemolytica*'nın enfeksiyona dahil olması akciğerlerdeki patolojik hasarın artmasına neden olabilir (Lin ve ark., 2008; Nicholas ve ark., 2008). *Mycoplasma mycoides subsp. capri*, *Mycoplasma capricolum subsp. capricolum*, *M. capricolum subsp. capripneumoniae*, *Mycoplasma bovis* ve *Mycoplasma agalactiae* hasta koyun ve kuzuların solunum mukozasından ve akciğerlerinden izole edilmiştir (Kılıç ve ark., 2013). Mikoplazma salgınları, pazarda satılan kuzularda özellikle sonbahar ve kış mevsiminde ve ayrıca yaz aylarında yüksek sıcaklığa maruz kalan hayvanlarda meydana gelebilmektedir. Genç kuzularda akut hastalık görülmesine rağmen, yetişkinlerde genellikle kronik bir enfeksiyon şekillenir (Bell, 2008). Enfeksiyon kuzularda gelişme geriliğinin yanısıra değişken derecelerde mortaliteye neden olmaktadır. Ölüm; plörit, pulmoner apse ve akut fibrinli bronkopnömoni gibi komplikasyonlar nedeniyle meydana gelmektedir (Kılıç ve ark., 2013). Makroskobik olarak; kaudal loblarda interstisyel pnömoni bulguları, kranial loblarda kırmızımsı atelektazik alanlar, hepatize alanlar ve bu alanları örten plörada fibrin vardır. Lezyonların kesit yüzünden ödem sıvısı sızabilir ve ayrıca gri-beyaz nodüller bulunabilir. Mikroskobik olarak bronkointerstisyel pnömoni bulguları dikkat çeker (Ettore ve ark., 2007; Lin ve ark., 2008; Kılıç ve ark., 2013).

Histophilus somni (*Haemophilus somnus*), üst solunum yolu ve genital sistemin flora bakterisidir. En fazla solunum sistemi hastalıklarında bildirilmiştir. Etken solunum sisteminden genel dolaşıma katılarak diğer sistemleri de etkisi altına alabilir. *Histophilus somni*, pnömoni ve plörit ile birlikte, meningoensefalit, miyokardit, artrit, oftalmit, konjonktivit, otit ve aborta sebep olmaktadır. *Histophilus somni* enfeksiyonunun solunum formunda hem irinli hem de fibrinli bronkopnömoni şekillenebilir. Mikroskobik olarak; nekrotik bronşiyolit, kanama, vaskülit ve damarlarda trombozlar görülür (Perez ve ark., 2010; Zekarias ve ark., 2010).

Escherichia coli, *Actinomyces pyogenes*, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. türleri koyun ve kuzularda kataral-irinli bronkopnömoninin sebeplerindedir. Bu etkenler solunum sisteminde genellikle sekonder enfeksiyon oluştururlar (Beytut ve ark., 2002; Oruç, 2006; Azizi ve ark., 2013).

2.2.2. Viral Pnömoniler

Koyunlarda akut pnömoniye sebep olan viral etkenler, başta *Paramyxoviridae* ailesine ait virüsler olmak üzere, *Sheeppox*, *Adenovirus*, *Herpesvirus*'dür (Brogden, 1998; Singh ve ark., 2017b). *Retrovirus* ailesi ise koyunlarda kronik pnömonilere neden olur (Singh ve ark., 2017b).

Paramyxoviridae ailesinden *Parainfluenza-3* virüsü sığır, koyun, keçi ve at gibi pek çok türde akut viral pnömoniye sebep olur (Rydbeck ve ark., 1987; Yüzbaşıgil, 2010). Virus enfekte hayvanların salya, gözyaşı ve burun akıntıları ile akut enfeksiyonu takiben 9. güne kadar saçılmaya devam eder. Bulaşma; kontamine olan yemler, ahır malzemesi ve taşıma araçları ile gerçekleşir (Grubor ve ark., 2004; Bozkaya, 2006). Virüs ilk olarak üst solunum yolu epiteli ve tonsilde ürer. Daha sonra akciğerlere gelerek tip II pnömositleri dejenerasyona uğratar. *Parainfluenza-3* enfeksiyonu, genelde subklinik veya hafif seyirli olmasına rağmen *Mannheimia haemoltica* gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ile birlikte şiddetli fibrinli bronkopnömoniye neden olabilir (Gülbahar ve ark., 2002). Lezyonlar makroskopik olarak; lobüler görünümde ve kırmızıdan grimsi beyaz renge kadar değişebilen konsolide alanlar şeklindedir (Yener ve ark., 2005; Yüzbaşıgil, 2010). Mikroskopik olarak başlangıcında nekrotik bronşiyolitisi ve interstisyel pnömoni ile karakterizedir. İlerleyen olgularda bronkointerstisyel pnömoni bulguları görülür. Alveolar epitelizasyon ile interalveolar septumda mononükleer hücre infiltrasyonu baskın olmasına rağmen alveol ve bronşiyollerin lümeni nötrofil lökositlerce de zengindir. Enfeksiyonu takiben 2,4 günlerde bronşiyol epitelinde hiperplazi, vakuol ve nekroz şekillenir. Vakuollerin içerisinde asidofilik sitoplazmik inklüzyonları görülebilir. Yer yer 2-3 çekirdekli ya da daha fazla çekirdeğe sahip dev hücreleri görülebilir. Tip II epitel hücrelerinin hiperplazisi belirgindir ve skuamöz metaplazi şekillenebilir. (Gülbahar ve ark., 2002; Yener ve ark., 2005, Yüzbaşıgil, 2010).

Paramyxoviridae ailesine ait bir diğer viral etken *Pneumovirus* cinsinden *Respiratorik sinsityal virus*'tur (van Der Poel, 1994). Dünyanın birçok ülkesinde ve ülkemizdeki koyunlarda yaygın olduğu bildirilmiştir (Özkaraca, 2013; Lopez ve Martinson, 2017). Etkenler damlacık enfeksiyonu ile vücuda girdikten sonra bronşiyollerde, tip I ve tip II pnömositlerde çoğalırlar. *Parainfluenza-3* gibi immun

sistemi baskılayarak sekonder bakteriyel enfeksiyonların oluşmasına yol açarak şiddetli bronkopnömoniye neden olur (Caswel ve Willams, 2017). Makroskobik olarak; akciğerlerde kranial loblarda düzensiz lobüler hepatize alanlar ve birbirleri ile birleşmiş atelaktazik alanlar vardır. Mikroskobik olarak; bronşitis ve bronşiyolitisi ile bronş ve bronşiyol epitellerinde hiperplazi gözlenir. İnterstisyel amfizeme sık rastlanır. Hastalığın karakteristik lezyonu bronşiyol epitel hücrelerinden oluşan ve sitoplazmasında asidofilik inklüzyon cisimlerinin bulunduğu sinsityal dev hücrelerdir. İnterstisyel doku mononükleer hücre infiltrasyonu nedeniyle kalınlaşmıştır (Özkaraca, 2013; Caswel ve Willams, 2017).

Paramyxoviridae ailesinden *Morbillivirus*, küçük ruminant vebası (Peste Des Petits Ruminants, PPR) olarak bilinen hastalığın etkenidir (Gibbs ve Taylor, 1979) Hastalık, kuzularda % 100 morbidite ve % 90 mortalite ile seyrederek. Etken gaita, gözyaşı ve salya ile etrafa yayılır. Virus solunum yolundan alındıktan sonra ilk olarak farinks mukoza epiteline tutunur, lenfoid dokularda inkübasyonu tamamladıktan sonra viremiye neden olarak diğer sistemlerle birlikte solunum sistemini de enfekte eder (Epikmen, 2009; Singh ve ark., 2009). İnterstisyel pnömoni olarak başlayan bulgular zamanla irinli ya da fibrinli bronkopnömoniye dönüşür. Makroskobik olarak; akciğerler şişkindir ve kollabe olmaz. Sekonder bakteriyel komplikasyonlar sonucunda kranial ve kardiak loblar başta olmak üzere koyu kırmızı renkte hepatize alanlar şekillenir. Fibrinli plöritis görülebilir. Mikroskobik olarak; nekrotik bronşitis, diffuz proliferatif interstisyel pnömoni ve alveolar sinsityal dev hücre oluşumları ile karakterizedir. Bronş ve bronşiyol epitellerinde, tip 2 pnömositlerde ve sinsityal dev hücrelerde sitoplazmik ve nükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri bulunur (Cosby ve ark., 2006; Epikmen, 2009; Pope ve ark., 2013).

Koyun çiçeği; deride kızarıklık, papül ve kabuklanma ile karakterize, bazen iç organlarda da lezyonlara neden olan şiddetli ve bulaşıcı bir hastalıktır. Hastalığın mortalite ve morbidite oranları % 80-100 arasındadır ve ölüm genelde sekonder enfeksiyona bağlı gelişir. Koyun çiçeği hastalığına *Sheeppoxvirus* ve *Goatpoxvirus* neden olur. Virus solunum yolunun yanı sıra deri lezyonları bulunan hayvanların birbirlerine teması, kırkım veya sinekler vasıtasıyla mekanik olarak bulaşır (Yeruham ve ark., 2007; Beytut, 2010). Koyun çiçeğinde akciğerlerde makroskobik

olarak, 1-2 mm çapında beyaz parlak-şeffaf görünümlü nodüller bulunur. Mikroskobik olarak, mononükleer hücre infiltrasyonu, bronş ve bronşiyol çevresinde lenfoid hiperplazi, bronşiyolit, koyun çiçeği hücreleri, intrasitoplazmik inklüzyon cisimleri ile karakterize interstisyel pnömoni görülür (Beytut, 2010; Karapınar ve ark., 2016).

Maedi hastalığı; akciğerleri, meme bezlerini, eklemleri ve merkezi sinir sistemini etkileyen kronik bir hastalıktır. Koyunların maedi hastalığının etkeni *Retrovirus* 'lardan *Lentivirus* 'dur. Hastalığın inkübasyon periyodunun uzun olmasından dolayı iki yaşından küçük koyunlarda hastalık genelde görülmez (Minardi ve ark., 2013; Sanjose ve ark., 2016). Virus kanda monosit, dokuda makrofajlara affinite gösterir. Lenf yoluyla akciğer ve meme dokusuna gelen etkenler makrofajlar içinde replikasyona devam eder (Narayan, 1989). Maedi hastalığı akciğerlerde lenfoproliferatif interstisyel pnömoniye sebep olur (Sanjose ve ark., 2016). Makroskobik olarak; şekillenen interstisyel pnömoni nedeniyle akciğerler soluk renkli ve şişkindir. Akciğerler normal boyutlarına oranla 2-3 kat daha büyük olabilir. Dokunun kesit yüzünde 1-2 mm çapında soluk beyaz renkli nodüller görülür. Mikroskobik olarak; Bronş ve bronşiyol çevresinde lenfoid hiperplazi, interalveolar septumlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, fibromuskuler hiperplazi ve alveollerde epitelizasyon görülür (Minardi ve ark., 2013; Singh ve ark., 2017b).

Koyunların pulmoner adenomatozisi (Ovine pulmoner adenomatozis-OPA, Jaagsiekte), Retroviridae familyasına ait *Jaagsiekte Sheep Retrovirus* (JSRV) tarafından oluşturulan bronşiyoloalveoler bir karsinomdur. Tüm koyun ırklarında ve çok daha az olarak keçilerde görülen hastalık ülkemizde ve dünyanın hemen her yerinde yaygın olup koyunculuk sektöründe önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Makroskobik olarak, akciğerlerin büyüklüğü birkaç kat artmış ve ağırlaşmıştır. Lezyonlar gri-beyaz nodüller tarzıdır ve kaudal loplardan başlayıp zamanla tüm loplara yayılır. Mikroskobik olarak; tip 2 alveol epitel hücreleri ve klara hücrelerindeki tümoral artıştan dolayı alveol ve bronşiyol lümenlerine doğru papillar üremeler şekillenir (Heras ve ark., 2003; Griffiths ve ark., 2010).

2.2.3. Paraziter Pnömoniler

Akciğer parazit göçleri için bir kavşak noktası olup, birçok parazit göçleri sırasında akciğer dokusunda hasar meydana getirmektedir. Az miktardaki parazitler tarafından oluşturulan doku hasarı önemsizdir ve kısa sürede iyileşebilir. Fakat göç eden parazitin miktarının fazla olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şekillendiği bazı durumlarda artan hasara bağlı olarak akut ölümler şekillenebilir (Lopez ve Martinson, 2017). Koyunlarda *Dictiocaulus filaria*, *Protostrongylus rufescens*, *Muellerius capillaris* ve *Cystocaulus ocreatus* gibi akciğer kılkuçları en önemli paraziter pnömoni (verminöz pnömoni) etkenleridir. Paraziter pnömoniler genellikle kronik seyirli olup, küçük ruminantlarda çok yaygın olarak görülürler. Konağı enfekte eden parazit miktarının az olduğu veya sürekli olarak enfekte meralarda otlayan sürülerde klinik bulgu görülmeyebilir (Borak, 2013). Fakat paraziter etkenlerin savunma sistemini baskılaması ve göç sırasında şekillenen doku hasarına bağlı olarak şekillenen sekonder enfeksiyonlar sonucunda ölüm görülebilir (Caswel ve Willams, 2017).

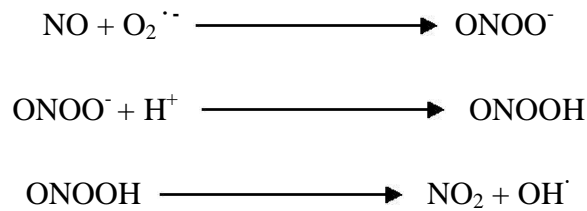
2.2.4. Mikotik Pnömoniler

Akciğerlerin mantar etkenlerine bağlı hastalıklarına pnömomikoz denir. Kapalı ahırlarda yaşanan koyunlar küflü altlık, ot, saman ve tahıllardan kaynaklanan mantar sporlarına sürekli olarak maruz kalırlar. Akciğerin lokal ve organizmanın genel immün sisteminin yetersizliğine bağlı olarak mikotik pnömoniler şekillenebilir. *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitis*, *Actinobacillus* spp., *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., gibi mikotik etkenler akciğerde granülatöz pnömoniyeye sebep olurlar (Lopez ve Martinson, 2017).

2.3. Doku Hasarı ve Nitrozatif Stres

Yüksek organizmalarda metabolik faaliyetler veya çeşitli faktörler sonucu açığa çıkan ve birçok hastalıkların patogeneğinde rol oynayan serbest radikal olarak

adlandırılan bileşikler oluşmaktadır (Halliwell ve Grutteridge, 2006; Palipoch ve Koomhin, 2015). Serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran, oldukça kısa ömürlü moleküller olarak tanımlanmaktadır (Mahantesh ve ark., 2012). Hücreye zararlı etkileri olduğu bilinen serbest radikaller (oksidanlar) ile bu radikallerin temizlenmesinde rol alan antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin hücre aleyhine bozulması sonucu doku hasarı meydana gelir (Palipoch ve Koomhin, 2015). Doku hasarı reaktif oksijen türleri (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, peroksil radikali) tarafından oluşturulursa “oksidatif stres”, reaktif nitrojen türleri (nitrik oksit, nitrojen dioksit, nitik asit, peroksinitrit) tarafından oluşturulursa “nitrozatif stres” olarak adlandırılır (Young ve Woodside, 2001; Mahantesh ve ark., 2012; Özcan ve ark., 2015). Reaktif nitrojen türleri kısa yaşam ömrüne sahip olması ve miktarca düşük konsantrasyonlarda üretilmelerine rağmen çok reaktif yapılı olmaları nedeniyle organizma için oldukça zararlı bileşiklerdir. Bu radikaller hücre içerisinde proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitler ile reaksiyona girerek hücrede yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır (Özcan ve ark., 2015; Karabulut ve Gülay, 2016). Nitrozatif stres, proteinlerin yapısını değiştirebilen ve böylece hücrenin normal fonksiyonlarını inhibe eden nitrozilasyon reaksiyonlarına yol açar (Aladağ ve ark., 2000). Bağışıklık sistemi hücreleri, yangı sırasında hem süperoksit hem de NO üretirler. NO ve süperoksit birlikte reaksiyona girerek DNA parçalanması ve lipit oksidasyonuna neden olabilen güçlü bir oksitleyici ajan olan peroksinitrit radikalini (ONOO⁻) oluşturur (Ridnour ve ark., 2004). Peroksinitritin ileri reaksiyonları sonucu organizma için aşırı reaktif hidroksil radikali ve nitrojen dioksit meydana getirdiği aşağıdaki tepkimelerde gösterilmiştir (Young ve Woodside, 2001; Ridnour ve ark., 2004).



Nitrozatif hasarın başlatıcısı olan NO, bir nitrojen ve bir oksijen atomundan oluşan, yörüngesinde çiftlenmemiş elektron içeren ve dolayısıyla bir radikal olan azot monoksit gazıdır (Pautz ve ark., 2010). Nitrik oksit sulu bir ortamda sadece

birkaç saniyelik bir yarı ömre sahipken düşük oksijen konsantrasyonlu ortamda daha fazla stabiliteye sahiptir (yarı ömrü > 15 s). Hem sulu hem de lipid ortam içinde taşındığı için, sitoplazma ve plazma zarlarından kolaylıkla geçebilir (Chiueh, 1999). NO her ne kadar eşleşmemiş elektron bulundursa da birçok biyomolekül ile kolayca tepkimeye giremez (Nordberg ve Arner, 2001).

Nitrik oksit canlı organizmalarda çok sayıda fizyolojik süreçte ve patolojik olaylarda rol alır. Merkezi sinir sisteminde nörotransmitter madde, kan akımı ve basıncının düzenlenmesi, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi ve immun yanıtın oluşması dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik süreçte önemli bir biyolojik sinyal molekülü olarak işlev görür (Türköz ve Özerol, 1997; Kuyumcu ve ark., 2004). Bu özelliklerinden dolayı NO, Science Magazine'de 1992 yılında “yılın molekülü” olarak kabul edilmiştir (Culotta ve Koshland, 1992).

Nitrik oksit L-arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenir. Bu enzimin indüklenebilir NOS (iNOS), nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS) olmak üzere üç izoformu bulunmaktadır (Atalık ve Doğan, 1997; Türköz ve Özerol, 1997).

iNOS (tip 2 NOS), ilk olarak endotoksinler ve sitokinler aracılığıyla makrofajlarda tespit edilen bir enzimdir (Nathan ve Xie, 1994). Yangının seyri sırasında iNOS kalsiyuma gerek olmaksızın makrofaj, nötrofil lökosit ve damar endotellerince sentezlenmektedir (Türköz ve Özerol, 1997; Karakaya ve ark., 2000). Bakteri, protozoa, parazit ve virus antijenleri ile uyarılan makrofajlar çok fazla miktarda iNOS üreterek bu ajanlara karşı sitotoksik etki gösterirler (Gradoni ve Ascenzi, 2004; Karaman ve ark., 2009; Özen ve ark., 2014; Karapınar ve ark., 2017). Bu nedenle enfeksiyonların seyrinin belirlenmesi, sepsis ve yara iyileşmesi süreçleri gibi birçok patogeneizde rol oynar (Sezer ve Keskin, 2014). Ayrıca astım, romatoid artrit, pnömoni, tüberküloz, doku reddi, multiple skleroz, tümör oluşumu gibi pek çok durumda iNOS aktivitesinde artış bildirilmiştir (Mayer ve Hemmens, 1997). Yapılan deneysel çalışmalarda TNF, IL-1 ve IL-2 gibi sitokinler ile lipopolisakkaritlerin iNOS enzimini stimüle ederek nitrik oksit sentezini arttırdıkları gösterilmiştir (Ergönül ve Aşkar, 2009; Kielbik ve ark., 2019). Yangıda önemli bir rolü olmasına

rağmen yarı ömrünün kısa olması nedeniyle yangı bölgesinden uzak dokularda etkisinin oluşmadığı bildirilmektedir (Lohinai ve ark., 2001; Erdal, 2003).

Nöronal NOS (nNOS, tip 1 NOS), başlıca sinir dokuları olmak üzere diğer bazı dokularda da (akciğer, pankreas, mide ve uterus) bulunabilen, kromozom 12 tarafından kodlanan, merkezi ve perifer sinir sistemlerinde aracı madde olarak bulunan, kalsiyuma bağımlı nörokimyasal bir enzimdir (Nathan ve Xie, 1994; Busse ve ark., 1995). Sinirsel aktiviteler, hafıza oluşumu, görme ve koku hislerinin oluşmasında ve ağrının azaltılmasındaki rolleri tespit edilmiştir (Busse ve ark., 1995).

Endotelial NOS (eNOS, tip 3 NOS) kromozom 16 tarafından kodlanan ve damar endotel hücrelerinde kalsiyum/kalmodiline bağımlı olarak görev yapan bir enzimdir (Busse ve ark., 1995; Kılınç ve Kılınç, 2003). eNOS bazal vasküler tansiyonun düzenlenmesinden sorumlu temel belirleyicidir. eNOS aracılı üretilen nitrik oksit damar duvarının tonusunun düzenlenmesinden sorumludur (Förstermann ve Münzel, 2006). Sistemik dolaşımın düzenlenmesinin yanı sıra kalp, karaciğer ve beyin gibi organların lokal dolaşımının düzenlenmesinde de görev yapmaktadır. eNOS inhibitörleri verilerek enzim sentezinin bloke edildiği farelerde hipertansiyon şekillendiği tespit edilmiştir (Calver ve ark., 1992; Vane ve ark., 1992). eNOS'un damar bütünlüğünün korunması, lökositlerin endotel hücrelerine yapışması ve düz kas hücre proliferasyonunun önlenmesi gibi etkilerinin yanında trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe etmesi gibi etkileri de bulunmaktadır (Lloyd-Jones ve Bloch, 1996; Förstermann ve Münzel, 2006).

nNOS ve eNOS dokularda fizyolojik süreçlerde aktif olarak bulunurken, iNOS fizyolojik durumlarda bulunmaz, ancak patolojik durumlarda oluşarak yangının seyrine önemli katkılarda bulunur (Türköz ve Özgerol, 1997; Karakaya ve ark., 2000). Bu nedenle iNOS aktivitesinin pek çok patolojik süreçte araştırılması doku hasarının tahmini açısından önemlidir. Daha önceden yapılan çalışmalarda pnömonilerin oluşumu sırasında akciğerde meydana gelen doku hasarında iNOS enzimi tarafından oluşturulan NO'nin rol oynadığı çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (Pitt ve Croix, 2002; Cox ve ark., 2009; Borak, 2013; Karapınar ve ark., 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması

Bu çalışmanın materyalini, Ocak 2019 - Nisan 2019 tarihleri arasında Balıkesir merkez ve ilçelerindeki çeşitli mezbahalarda kesilen koyunların akciğerleri oluşturdu. Bu amaçla 1270 koyun akciğeri makroskopik olarak incelendi. Pnömoni bulguları gösteren şüpheli 50 akciğer dokusundan bakteriyolojik ve patolojik incelemeler amacıyla örnekler alındı. Bakteri izolasyonu amacıyla alınan taze akciğer örnekleri soğuk zincirde ve kısa sürede Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Teşhis Laboratuvarına ulaştırıldı. Patolojik inceleme amacıyla alınan dokular %10'luk tamponlu nötral formaldehit solüsyonuna konularak, tespiti yapıldı. Makroskopik ve histopatolojik inceleme sonucu sağlıklı olan 5 koyun akciğeri immunhistokimyasal inceleme için kontrol amaçlı kullanıldı.

3.2. Patolojik İnceleme

3.2.1. Doku Kesitlerinin Hazırlanması

Histopatolojik ve immunhistokimyasal değerlendirme amacıyla alınan lezyonlu akciğer dokuları %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda 24 saat tespit edildikten sonra, akan çeşme suyunda 6-8 saat yıkandı. Rutin doku takibinde alkol (%70, %80, %90 ve %100'lük) ve ksilol serilerinden geçtikten sonra parafinde bloklandı. Her bloktan 4 µm kalınlığında, 4 kesit hazırlanıp bunların 2'si histopatolojik, 2'si immunperoksidaz boyama için kullanıldı. Histopatolojik inceleme için normal lamlara alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı. Gerekli görülen dokulardan daha fazla kesitler alınarak kalsiyum minerali tespiti için von Kossa (Bio-Optica, Milano-İTALY) ticari kiti ile boyandı. İmmunhistokimyasal inceleme için

poly-L-Lysin kaplı lamlara alınan kesitler immunhistokimyasal olarak Avidin-Biotin Peroksidaz Kompleks yöntemiyle boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi (Suvarna ve ark., 2018).

3.3. İmmunhistokimyasal İnceleme

İmmunhistokimyasal inceleme amacıyla adhezivli (poly-L-Lysin) lamlara alınan tüm kesitler, etüvde (37°C) bir gece beklettikten sonra, ksilol (3x5 dakika) ve alkol serilerinden geçirildi (5'er dakika). Fosfat buffer solüsyonu (PBS, pH 7.2) ile yıkandı. Kesitlerdeki antijenleri açığa çıkarmak amacıyla sitrat buffer (pH 6.1) solüsyonu içerisinde, 1200 W gücünde mikrodalga fırında 20 dakika ısıya tabi tutuldu. Mikrodalga fırınından çıkarıldıktan sonra 30 dakika oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda PBS ile 5 dakika yıkandı, %0.3'lük H₂O₂'de 10 dakika tutularak, endojen peroksidaz aktivitesi inaktive edildi. Doku kesitleri PBS'de 5-10 dakika yıkandıktan sonra, nonspesifik boyanmayı önlemek için nonimmün keçi serumu ile 30 dakika inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon sonunda doku kesitleri üzerinde kalan blok solüsyonunun (nonimmün keçi serumu) fazlası döküldükten sonra yıkanma yapılmaksızın doku dışına taşan solüsyon kurutma kağıdı ile kesitlerden uzaklaştırıldı. Doku kesitleri üzerine herbirine yaklaşık 50 µl olacak şekilde i-NOS antikoru (İnvitrogen, PA5-16855) 1/500 oranında PBS ile sulandırılarak uygulandı ve 1 saat oda sıcaklığında nemli ortamda inkubasyona bırakıldı. PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkandı, biotinize sekonder antikor ile oda sıcaklığında 30 dakika inkube edildi (İnvitrogen, 85-9043). PBS ile tekrar yıkanan kesitler, streptavidin-peroksidazda 30 dakika bekletildikten sonra PBS ile aynı şekilde yıkandı. Yıkama işleminden sonra kesitlere 3,3'-Diaminobenzidine (Cell Signaling, 8090S) kromojen H₂O₂'le sulandırılıp, damlatılarak kromojeni almasına göre 5-10 dakika bekletildi. Zemin boyanması için Mayer's hematoksilende 4 dakika bekletildikten sonra musluk suyunda yıkandı. Sıralı alkollerden (%70, %80, %96, %96 ve %100) geçirildikten sonra çift ksilol solüsyonunu takiben lamelle kapatıldı (Suvarna ve ark., 2018). Negatif kontrol grubu olarak ayrılan kesitlerde iNOS antikoru uygulaması yerine dokulara PBS uygulaması gerçekleştirildi. Her bloktan hazırlanan kontrol kesitleri de aynı işleme tabi tutuldu; ancak primer antikor yerine sadece PBS damlatıldı ve tüm kesitler ışık

mikroskobunda (Nikon, Eclipse Ni, Tokyo, Japan) değerlendirildi. iNOS immün reaktivitesi semikantitatif olarak değerlendirildi. Derecelendirmede incelenen alanlardaki pozitif hücre sayısı dikkate alındı.

İmmünohistokimyasal boyama sonuçları Tablo 3.1'deki kriterlere göre yapıldı. x20'lik objektifle bakıldığında iNOS antikoruyla pozitif boyanan hücrelerin sayımı yapılarak derecelendirme yapıldı.

Tablo 3.1. İmmünohistokimya sonuçları değerlendirme kriteri.

Pozitiflik Derecesi	Kriter
Hafif (+)	0-10 hücrede immünpozitiflik
Orta (++)	11-20 hücrede immünpozitiflik
Şiddetli (+++)	20 den fazla hücrede immünpozitiflik

3.4. Bakteriyolojik İncelemeler

Aerobik bakterilerin izolasyonu amacıyla pnömoni şüpheli 50 adet koyun akciğerinden ekimler yapıldı.

3.4.1. İzolasyon

Aerobik bakterilerin izolasyonu amacıyla %7 defibrine koyun kanlı blood agar base (1.10885, Merck, Darmstadt, Germany) kullanıldı. Besiyeri üretici firmanın talimatları doğrultusunda hazırlanıp, otoklavda steril edildikten sonra ısısı 45-47°C kadar soğutulup kan ilave edildi (Arda, 2006).

Pnömoni şüpheli koyun akciğerlerinden steril svablarla besiyerine ekimler yapıldı, aerobik atmosferde 37°C'de 24-72 saat inkube edildi. Üreyen etkenler makroskobik ve mikroskobik morfolojileri, hemolitik özellikleri ve çeşitli biyokimyasal testlerle identifiye edildi (Arda, 2006; Quinn ve ark., 2011).

3.4.2. İdentifikasyon

İzole edilen bakterilerin identifikasyonu amacıyla öncelikle etkenler basit ve Gram boyama yöntemleri ile boyanarak mikroskopik morfolojileri yönünden incelendi. Bakterilerin identifikasyonunda MacConkey agar (CM0007, Oxoid, Basingstoke, England), oksidasyon/fermantasyon besiyeri (O/F) (268820, Difco, Le Pont de Claix, France), SIM besiyeri (211578, Difco, Le Pont de Claix, France) ve urea agar base (Lab 130, LAB, Lancashire, UK) besiyerleri kullanıldı. Diğer yandan rutin teşhiste kullanılan çeşitli biyokimyasal testler yapıldı (Arda, 2006; Quinn ve ark., 2011).

3.4.3. Mikrobiyolojik Muayene

Mikrobiyolojik muayene için gram boyama yapıldı. Temiz bir lam üzerine bir damla fizyolojik tuzlu su damlatıldı ve saf kültürden tek bir bakteri kolonisi alınıp lam üzerine yayıldı. Hazırlanan preparat kurutulduktan sonra, üzerini kaplayacak şekilde kristal violet solüsyonu dökülerek 1 dakika bekletildi. Preparat distile su ile yıkandıktan sonra üzerine lugol solüsyonu dökülerek 1 dakika bekletildi. Preparat tekrar distile su ile yıkandı ve renk gidinceye kadar saf etil alkol ile dekolarize edildi. Bu işlemten sonra preparat tekrar yıkandı ve üzerine safranin solüsyonu dökülerek 10 saniye bekletildi. Süre sona erdiğinde preparat distile su ile yıkandı, kurutuldu ve immersiyon objektifte incelendi. Kırmızı renkli görünen bakteriler gram negatif olarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel İnceleme

Pnömoni tipleri ile iNOS'un immun boyanması arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı istatistiksel yöntemlerle araştırıldı. Araştırmanın tanımlayıcı istatistiklerinde sayı ve yüzdeler gruplar arası farkın değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçların önemlilik düzeyleri için Pearson Chi-Square Test dikkate alındı. Önemlilik düzeyi olarak tüm analizler için $p < 0.05$ belirlendi. Tüm istatistiki

analizler SPSS paket programı (version 23.0, SPSS Inc, Amerika) kullanılarak gerçekleştirildi.



4. BULGULAR

Çalışmada Ocak 2019 – Nisan 2019 tarihleri arasında Balıkesir mezbahalarında kesimi yapılan 1270 adet koyun akciğeri makroskopik olarak değerlendirilip pnömoni bulguları gösteren 50 (%3.94) akciğer dokusu patolojik ve bakteriyolojik olarak incelendi. Akciğerlerde gözlenen pnömoni tipleri fibrinli bronkopnömoni, interstisyel, bronkointerstisyel ve granümatöz pnömoni olarak 4 grupta sınıflandırılıp, olgu sayıları ve yüzdeleri ile birlikte Tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1. Pnömonilerin sınıflandırılması ve olgu sayıları.

PNÖMONİ TİPİ	OLGU SAYISI	ORAN
Fibrinli Bronkopnömoni	13	%26
İnterstisyel Pnömoni	17	%34
Bronkointerstisyel Pnömoni	16	%32
Granümatöz Pnömoni	4	%8
Toplam	50	%100

Çalışmada incelenen pnömonili akciğerlerde hepatizasyon, amfizem, atelektazi, nekroz ve apse gibi lezyonların sayıları ve loblar üzerindeki dağılımları Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.2. Pnömoni lezyonları, sayıları ve loblardaki yerleşim yerleri.

Loplar	Hepatizasyon	Amfizem	Atelektazi	Nekroz	Apse	Toplam
Sağ kranial	34	13	17	2	3	69
Sol kranial	13	5	8	1	2	29
Medial	4	10	4	-	-	18
Aksesuar	3	9	3	-	1	16
Sağ Kaudal	1	17	1	-	2	21
Sol Kaudal	1	15	-	-	1	17

Çalışmada makroskopik olarak pnömoni tespit edilen 50 akciğer dokusundan alınan örneklerin bakteriyolojik ekim ve incelemeler sonucunda akciğerlerin 35'inde (%70) çeşitli bakteriler izole edildi. Çalışmada izole edilen bakteriyel etkenler Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

TABLO 4.3. Pnömoni tiplerine göre izole edilen bakteriyel etkenler ve yüzdeleri.

PNÖMONİ TİPİ	<i>P. multocida</i>	<i>M. haemolytica</i>	<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>S. aureus</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Aeromonas</i> spp.	<i>Moraxella</i> spp.	<i>E. coli</i>
Fibrinli n=10/50(%20)	2 %4	4 %8	3 %6	-	-	-	-	-
Fibrinonekrotik n= 3/50 (%6)	2 %4	1 %2	1 %2	-	-	-	-	-
İnterstisyel n= 17/50 (%34)	1 %2	1 %2	2 %4	1 %2	2 %4	1 %2	1 %2	1 %2
Bronkointerstisyel n= 16/50 (%32)	2 %4	1 %2	5 %10	2 %4	2 %4	-	-	-
Granülomatöz n= 4/50 (%8)	-	-	3 %6	-	-	-	-	-

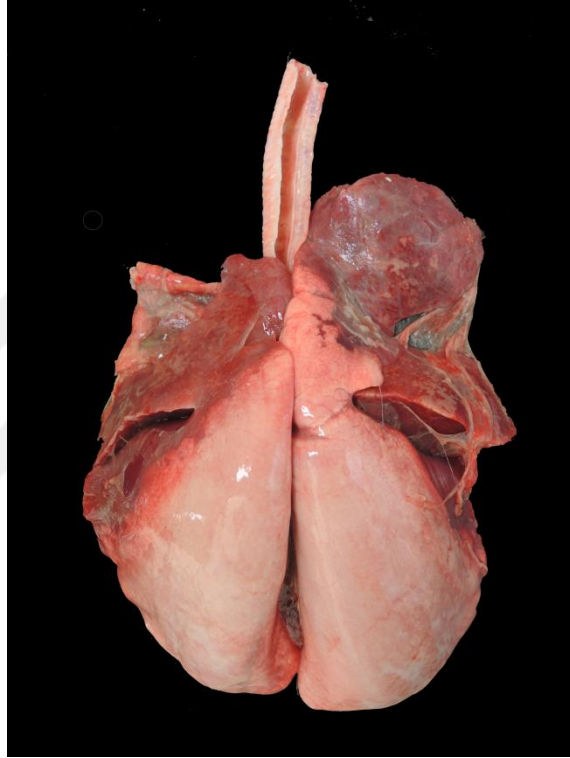
4.1. Fibrinli Bronkopnömoni

Makroskobik incelemede; fibrinli bronkopnömoni tespit edilen 13 adet olgunun (%26) tamamında hepatize alanların kranial ve medial loblarda şekillendiği sadece bir olguda kaudal loblarda da hepatize alanların bulunduğu görüldü (Şekil 4.1). Hepatize alanlar kıvamlı, koyu kırmızı-kahverengi ve/veya gri renkte olup bir lobun tamamına yakını ya da birden fazla lobu etkilemişti. Olguların tamamında interlobüler septumlarda fibrin içeren eksudattan dolayı genişleme görüldü. Etkilenen akciğerlerin bazı lobları yangının erken dönemiyle ilgili olarak kırmızı renkte, büyümüş ve ağırlaşmıştı. Bunların kesit yüzünden kırmızı-gri renkte eksudat sızılmaktaydı. Farklı alanlarda ise yangının dönemine göre akciğerin kesit yüzünün kırmızı ya da gri renkte, kuru ve kolayca parçalanabilir olduğu gözlemlendi. Yangının farklı evrelerinin bir arada bulunmasından dolayı akciğerin kesit yüzü alacalıydı. Tüm olgularda plöra fibrinli yangıya bağlı olarak değişken derecede kalınlaşmış, mat ve gri-sarı renkteydi. Loblar arasında, perikart ve kostalarda değişen şiddette yapışmalar tespit edildi (Şekil 4.1). Bir olguda sağ ve sol kranial lobun kesit yüzünde grimsi sarı renkli nekroz odakları görüldü (Şekil 4.2).

Histopatolojik incelemede, plöra ve interlobüler septumun fibrin ve nötrofil lökosit infiltrasyonuna bağlı olarak kalınlaştığı görüldü (Şekil 4.3 ve 4.4). Bronş ve bronşiyol lümeninde yoğun nötrofil lökosit, tek tük mononükleer hücreler ile dökülmüş epitel hücreleri dikkat çekti. Bazı arter ve venlerde trombozlar mevcuttu. Yangının erken döneminde interalveoler kapillar damarlarda hiperemi, alveollerin lümeninde az miktarda fibrin, nötrofil lökosit, eritrosit ve alveolar makrofajlar gözlemlendi (Şekil 4.5). Kronik olgularda alveol lümeninde eksudatın azalarak yoğun fibrin ile birlikte nötrofil lökosit ve alveolar makrofajların arttığı tespit edildi (Şekil 4.6).

Fibrinli bronkopnömonilerde 3 olgunun fibrinonekrotik karakterde olduğu tespit edildi. Bu olgularda lezyonlar daha şiddetli olup alveoler parankimde koagülasyon nekrozları görüldü (Şekil 4.7). Alveol lümenlerinde dejenerasyona uğramış iğ benzeri nötrofil lökositler ile (Şekil 4.8 ve 4.9) damarlarda vaskülit gözlemlendi (Şekil 4.10).

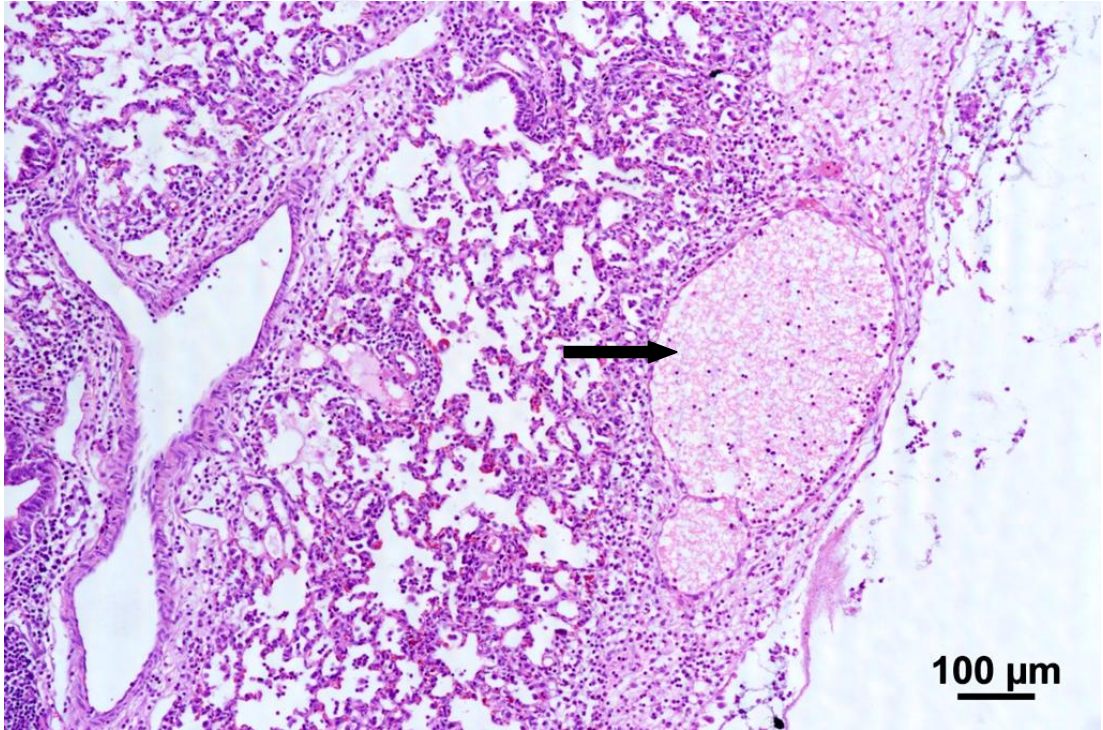
Fibrinli bronkopnömoni tespit edilen olgulardan 2 olguda *Pasteurella multocida*, 3 olguda *Mannhaemia haemolytica*, 2 olguda *Corynebacterium* spp. tek başlarına, 1 olguda *Mannhaemia haemolytica* ve *Corynebacterium* spp. birlikte izole edildi. İki olguda etken izole edilemedi. Nekrotik karakterli olan fibrinli bronkopnömonilerde 2 olguda *Pasteurella multocida*, 1 olguda *Mannhaemia haemolytica* ve 1 olguda 2 olguda *Corynebacterium* spp. izole edildi.



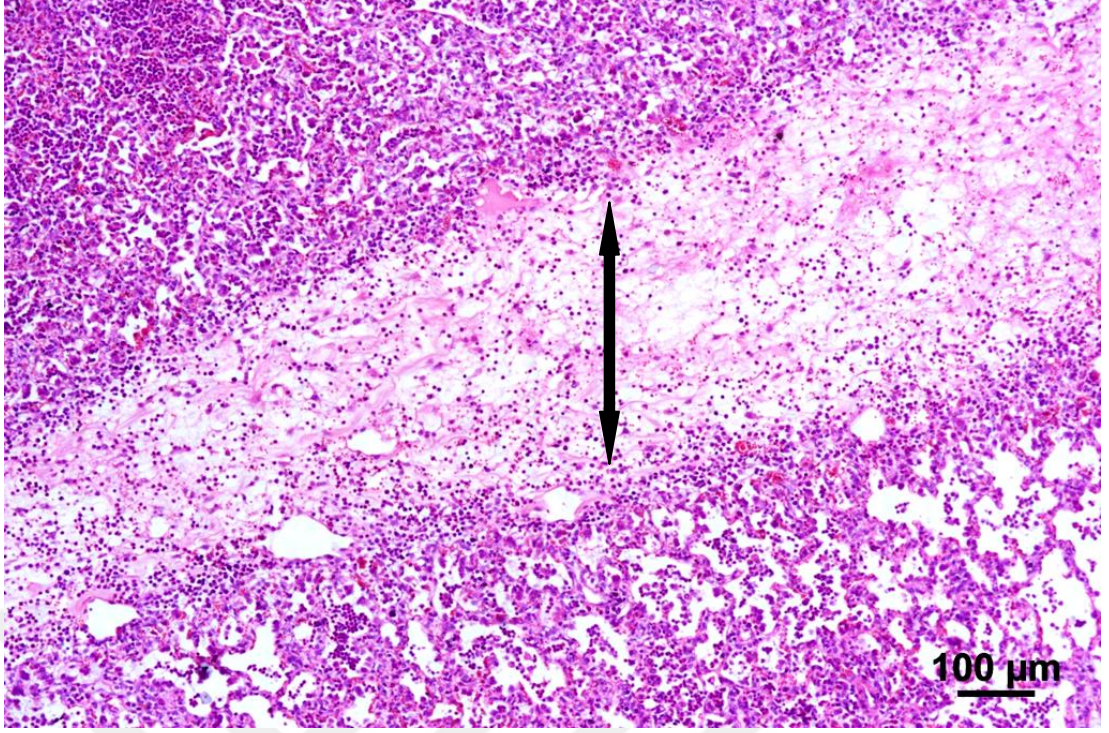
Şekil 4.1. Fibrinli bronkopnömoni. Kranial, medial ve onlara yakın kaudal loblarda hepatizasyon, şiddetli plöritis ve loblar arası yapışmalar.



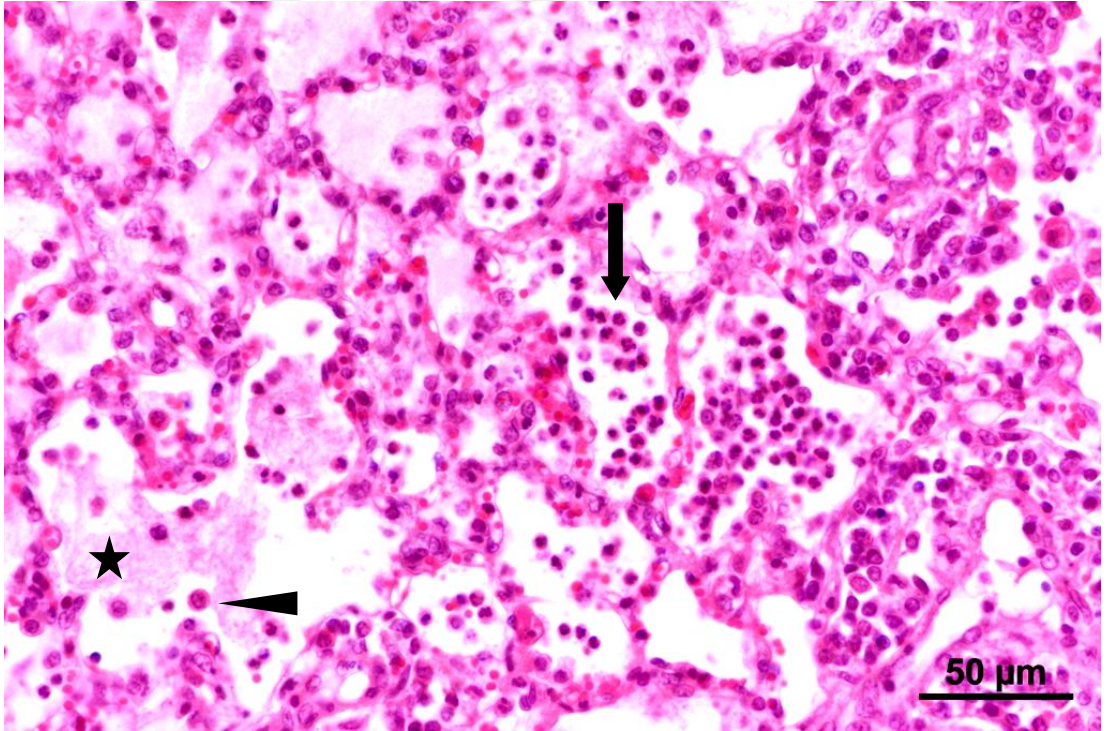
Şekil 4.2. Fibrinli bronkopnömoni. Sol kranial lobun kesit yüzünde gri sarı renkli nekrotik odaklar.



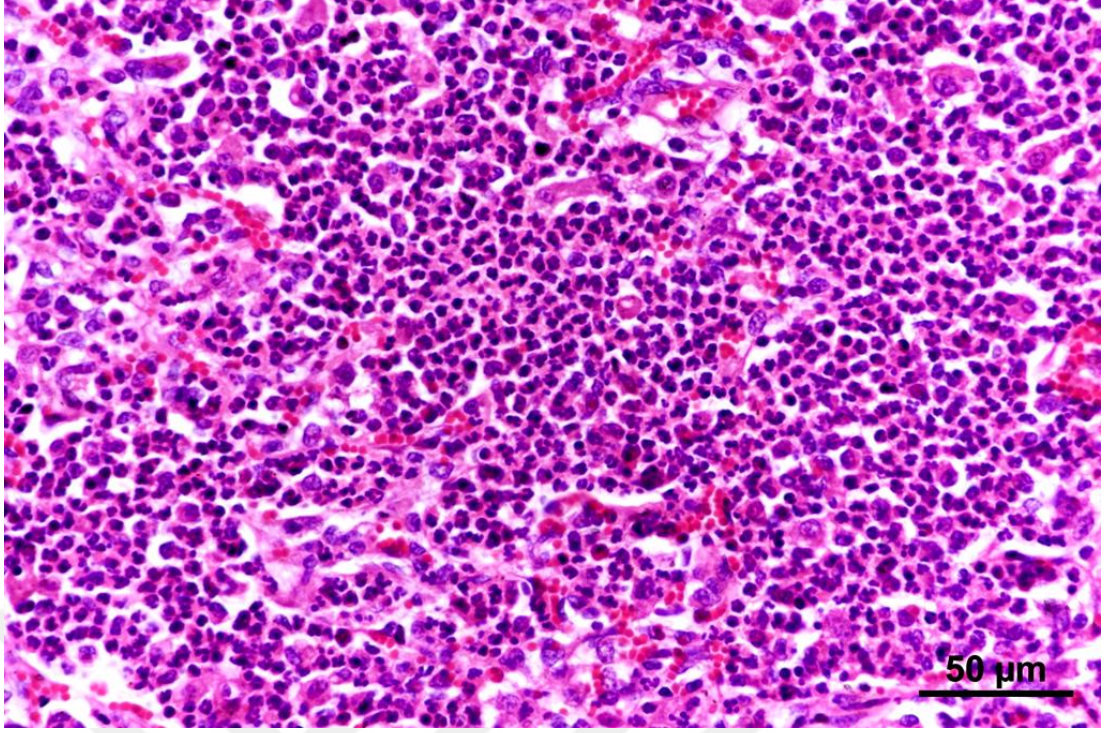
Şekil 4.3. Fibrinli plöropnömoni. Plörada kalınlaşma, lenfatiklerde tromboz, peribronşiyoler lenfoid doku hiperplazisi (ok). HE.



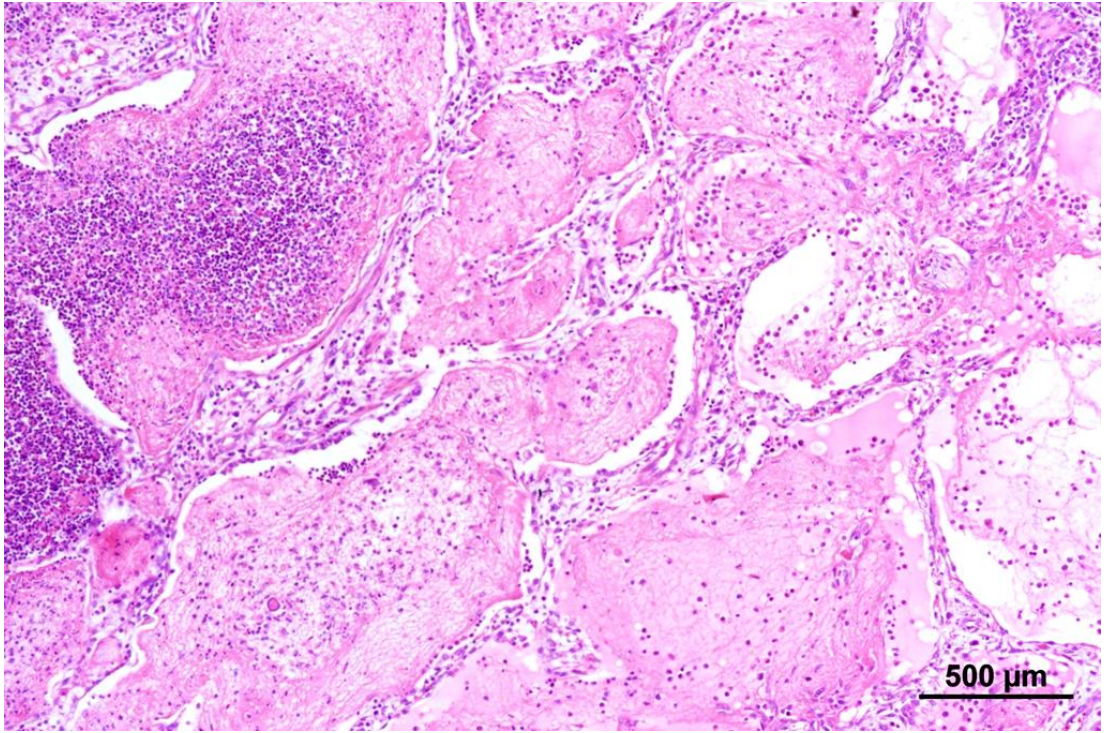
Şekil 4.4. Fibrinli bronkopnömoni. İnterlobüler septumda kalınlaşma (çift başlı ok), fibrin, nötrofil lökosit ve makrofaj infiltrasyonu. HE.



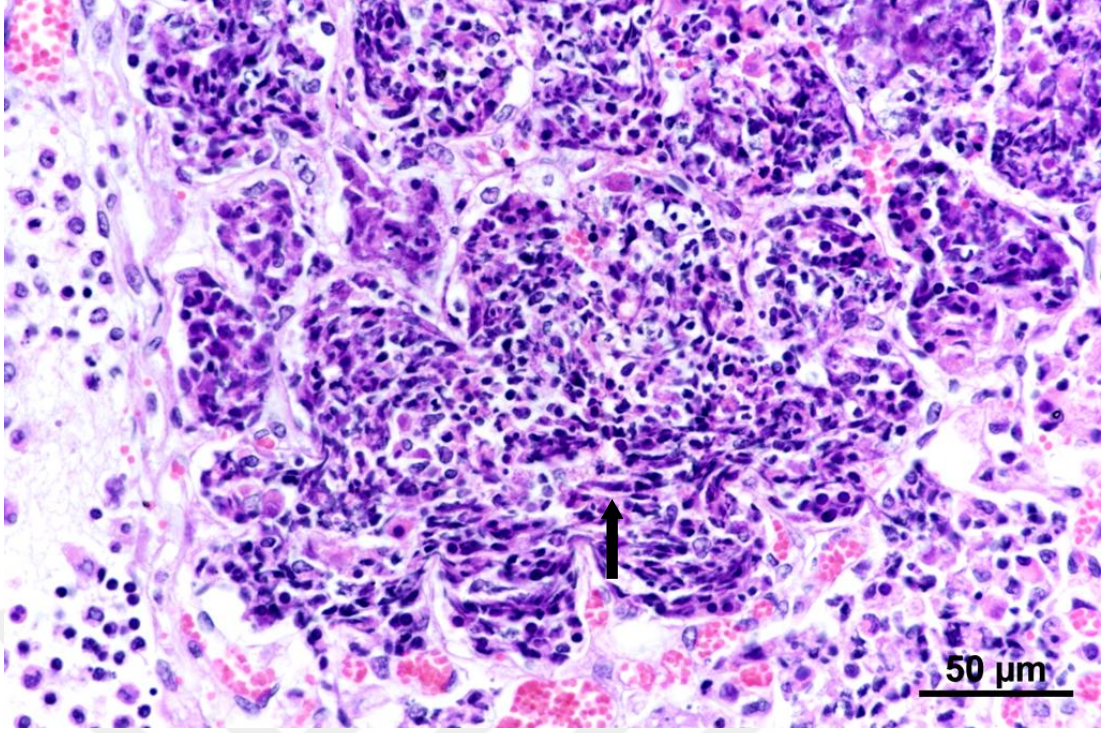
Şekil 4.5. Fibrinli bronkopnömoni. Alveollerin lümeninde az miktarda nötrofil lökosit (ok), eritrosit, alveolar makrofajlar (ok başı) ve fibrin (yıldız). HE.



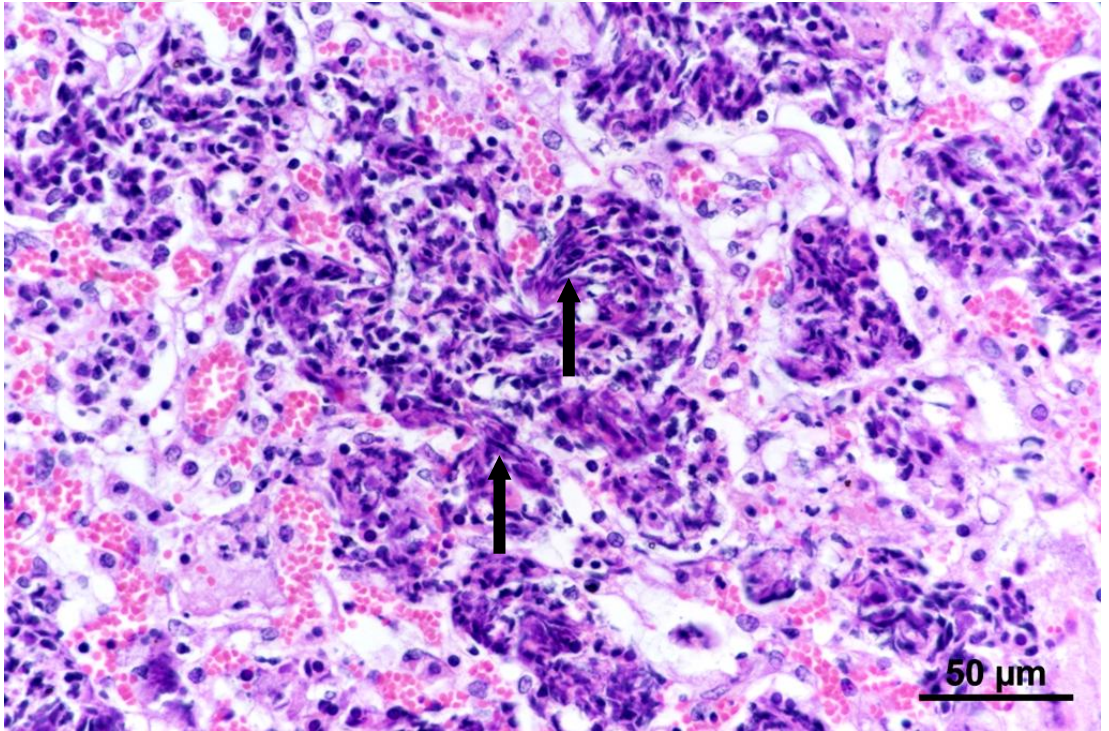
Şekil 4.6. Fibrinli bronkopnömoni. Alveol lümeninde yoğun nötrofil lökosit infiltrasyonu. HE.



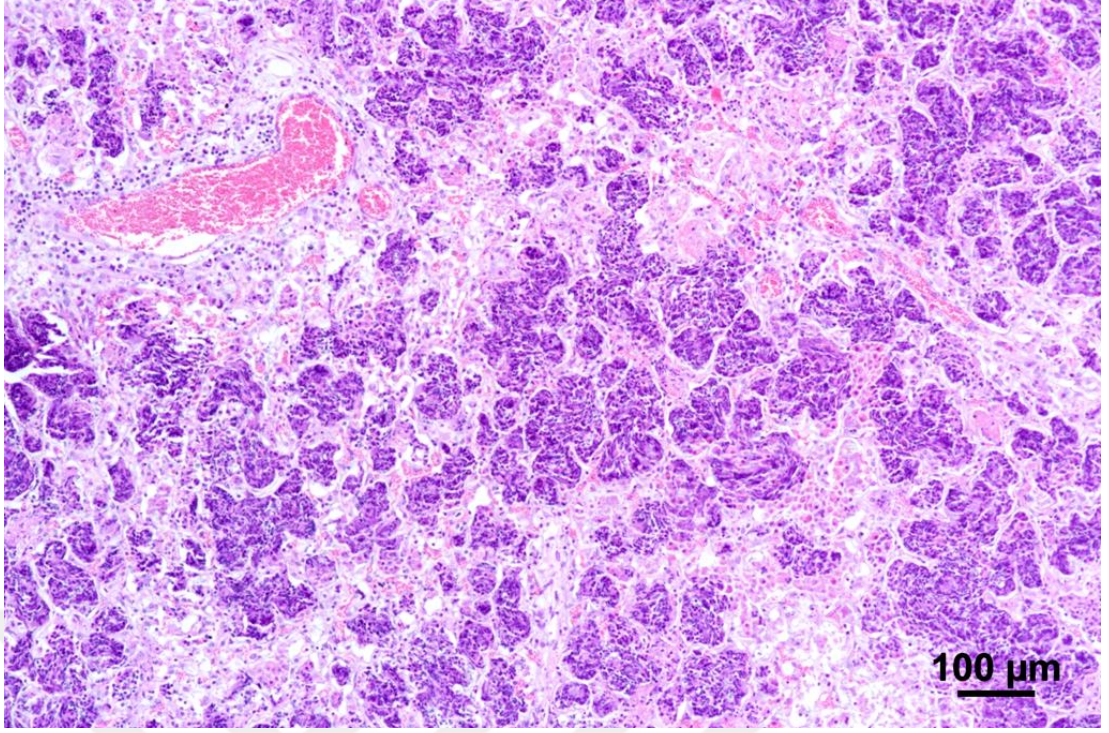
Şekil 4.7. Fibrinonekrotik bronkopnömoni. Alveol lümenlerinde nekrotik epitel hücreleri, nötrofil lökosit infiltrasyonu ve yoğun fibrin birikimi. HE



Şekil 4.8. Fibrinonekrotik bronkopnömoni. Alveol lümeninde nekrotik epitel hücreleri ve yulaf hücreleri (ok). HE



Şekil 4.9. Fibrinonekrotik bronkopnömoni. İnteralveolar kapillar damarlarda hiperemi, alveol lümeninde yulaf hücreleri (oklar). HE



Şekil 4.10. Fibrinonekrotik bronkopnömoni. Alveol lümeninde yulaf hücreleri, vaskülit. HE

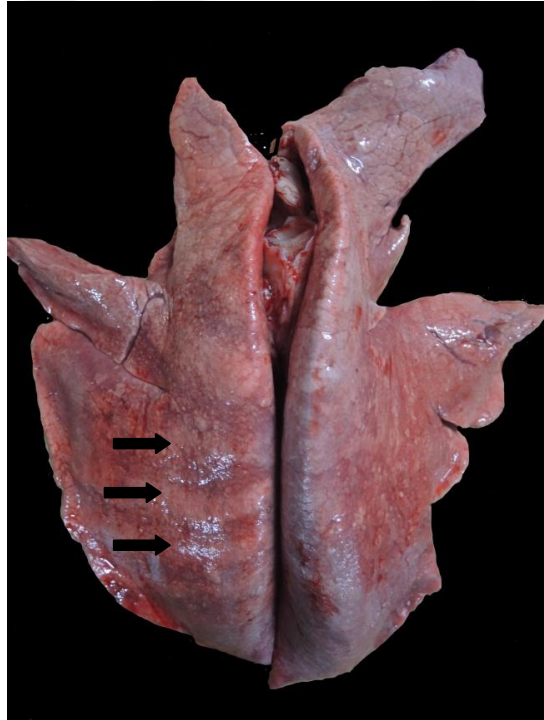
4.1. İnterstisyel Pnömoni

Makroskobik olarak 17 olguda (%34) interstisyel pnömoni bulguları gözlemlendi. Bu olgularda akciğerler şişkin, soluk renkli, elastik kıvamda ve kollabe olmadığı görüldü. Bazı akciğerlerde özellikle kaudal lobların üzerinde kostaların izlerinin olduğu çöküntü alanları ve amfizemli taşkın alanlar dikkat çekti (Şekil 4.11). Akciğerlerin sünger kıvamında ve kesit yüzlerinin kuru olduğu tespit edildi. Bazı akciğerlerin kesit yüzünde ise gri-beyaz renkli nodüller vardı. Bazı olgularda mediastinal lenf düğümü şişkindi. İnterstisyel pnömoni olgularında plöralarda belirgin bir makroskobik bulgu gözlenmedi.

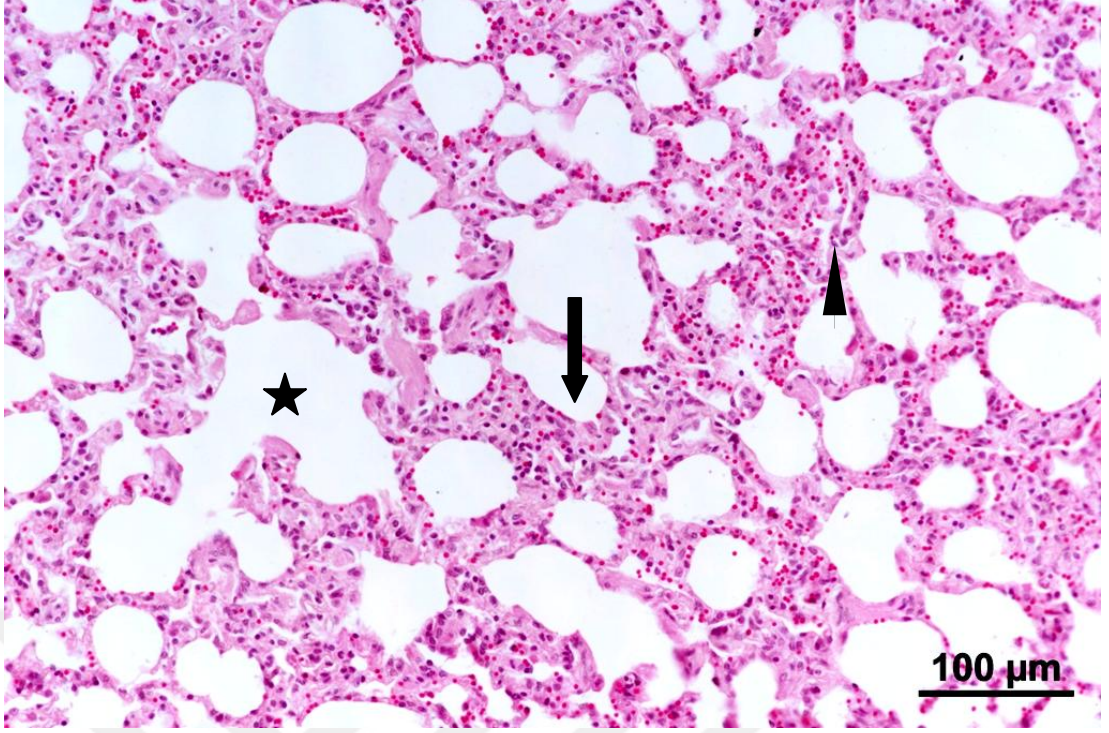
İnterstisyel pnömonilerin histopatolojisinde interalveolar septumlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, bazı olgularda bağ doku artışına bağlı değişen derecede kalınlaşmalar görüldü (Şekil 4.12 ve 4.13). Alveol lümenlerinde alveoler makrofajlarla birlikte 4 olguda sinsityal dev hücreleri tespit edildi (Şekil 4.14). Atektazik alanların çevresinde farklı büyüklükte alveolar amfizem alanları görüldü.

Toplamda 4 olguda bronşitis, 3 olguda alveol epitellerinde kübikleşme ile karakterize epitelizasyon (Şekil 4.15) tespit edildi. Olguların 6 tanesinde bronşiyolitıs obliterans (Şekil 4.16), 9’unda fibromuskuler hiperplazi görüldü (Şekil 4.17). Bronş ve bronşiyol epitelleri ile peribronşiyal, peribronşiyoler ve perivasküler alanlarda farklı derecelerde lenfoid dokuda hiperplazi belirlendi (Şekil 4.18). 4 olguda peribronşiyal ve peribronşiyoler lenfoid foliküllerde şiddetli hiperplazi ile birlikte bazı olgularda lenfoid doku içerisinde mitoz tespit edildi. Bu olgularda lenfoid foliküllere yakın olan alveollerde atelektazi görüldü (Şekil 4.19). Ayrıca bu olgularda interalveolar septumda kalınlaşma ve alveol lümenlerinde alveoler makrofajlar dikkati çekti (Şekil 4.20).

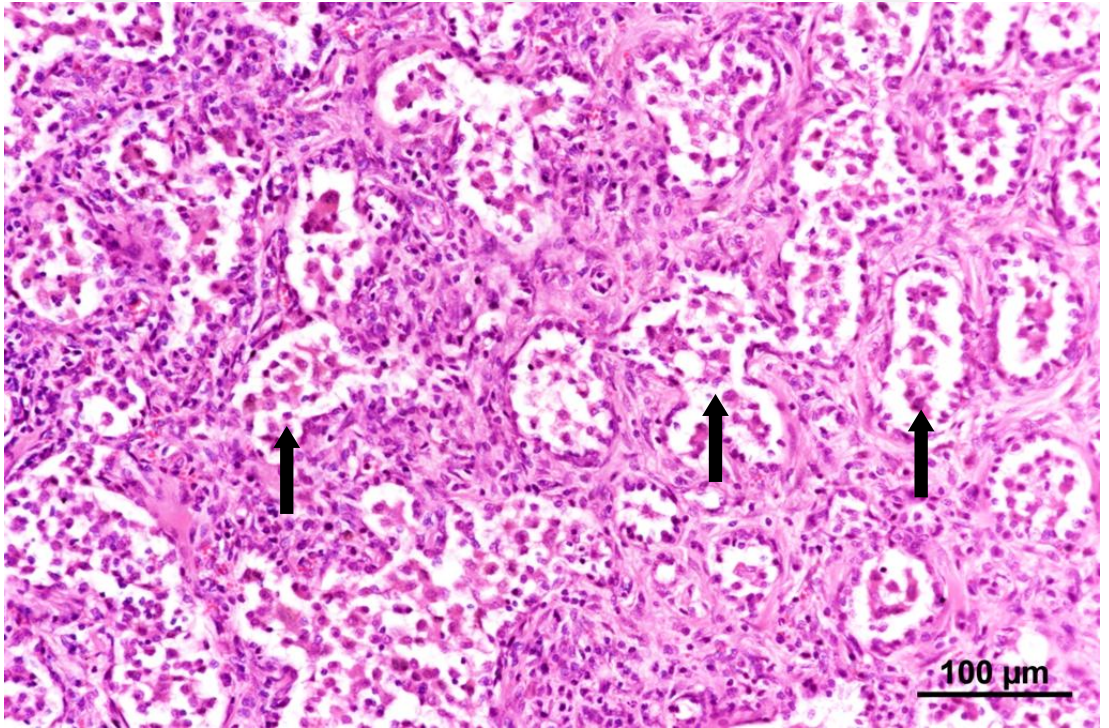
İnterstisyel pnömoni tespit edilen olguların bakteriyolojik ekimlerinden 1 olguda *Pasteurella multocida*, 1 olguda *Mannhaemia haemolytica*, 1 olguda *Staphylococcus aureus*, 2 olguda *Streptococcus* spp., 1 olguda *Aeromonas* spp., 2 olguda *Corynebacterium* spp., 1 olguda *Moraxella* spp. ve 1 olguda *E. coli* izole edildi. Yedi olguda bakteriyolojik etken izilemedi.



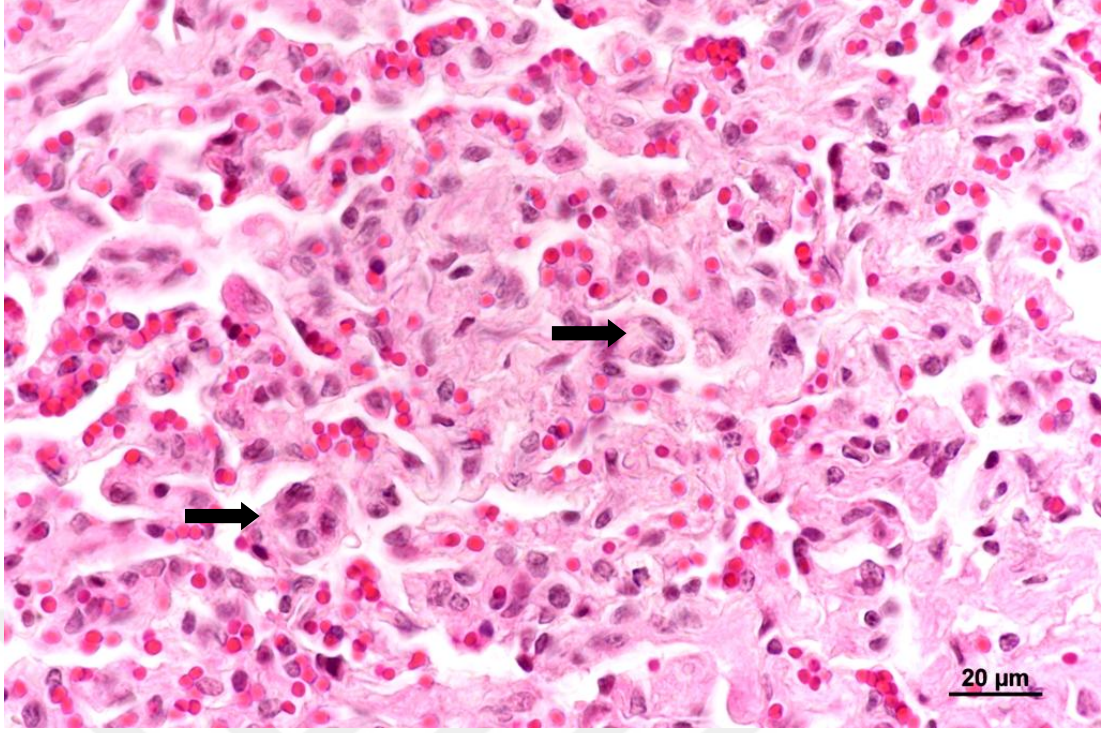
Şekil 4.11. İnterstisyel pnömoni. Akciğer kollabe olmamış, kaudal loblar üzerinde kosta izleri (oklar).



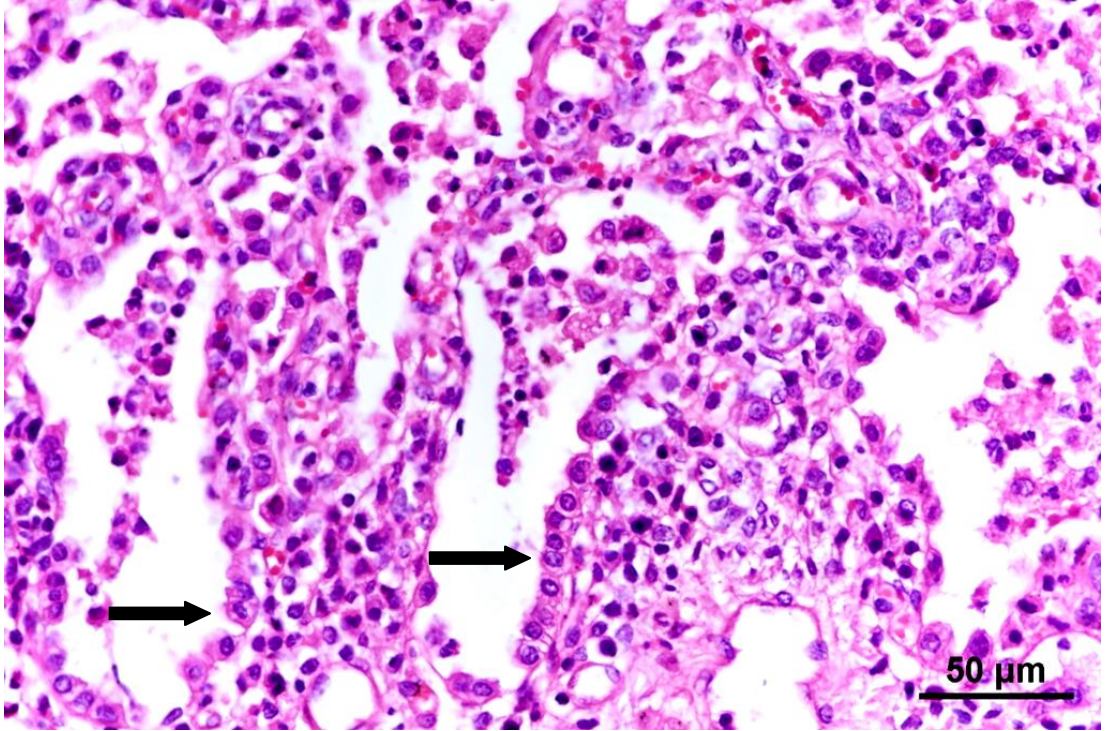
Şekil 4.12. İnterstisyel pnömoni. İnteralveolar septumlarda kalınlaşma (ok) atelektazi (ok başı) ve amfizem (yıldız). HE



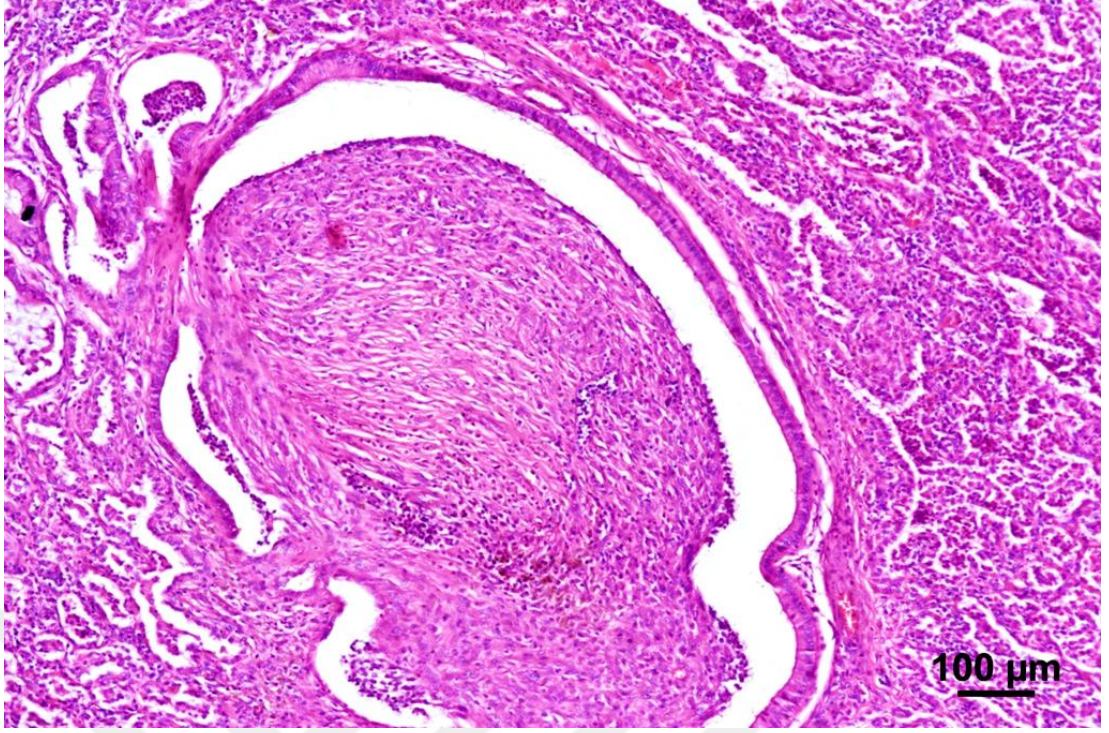
Şekil 4.13. İnterstisyel pnömoni. İnteralveolar septumlarda kalınlaşma, alveol lümeninde nekrotik epitel hücreleri ve makrofajlar (oklar). HE



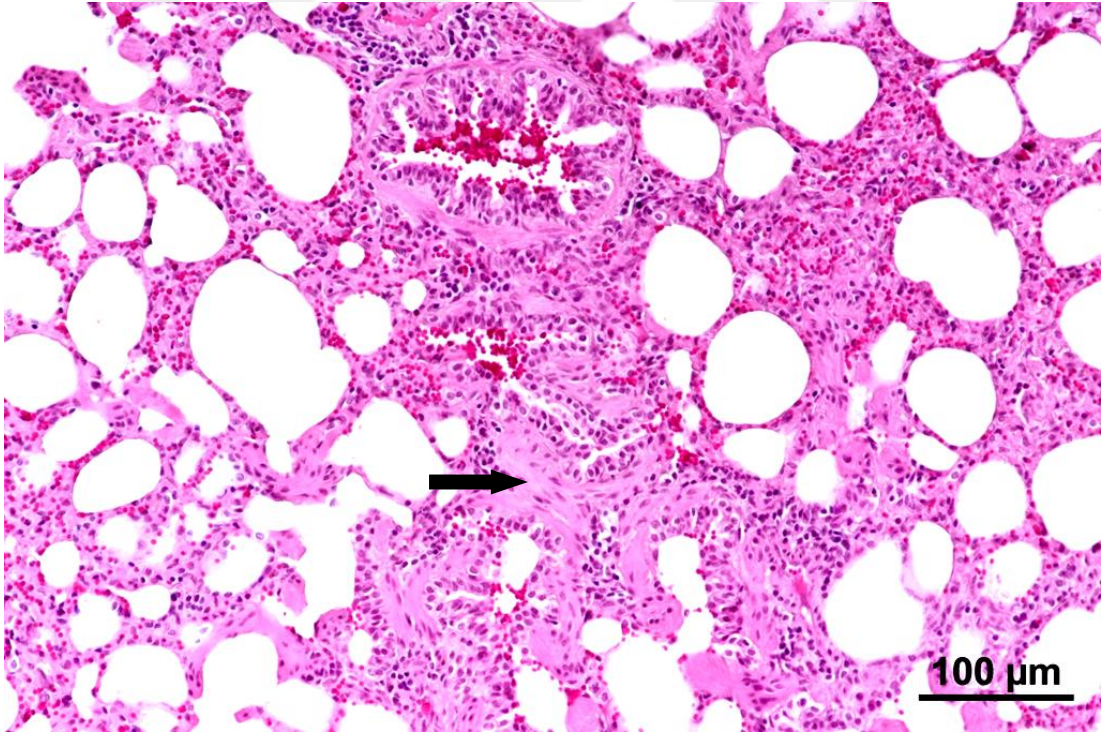
ŞEKİL 4.14. İnterstisyel pnömoni. Sinsityal dev hücreleri (oklar). HE



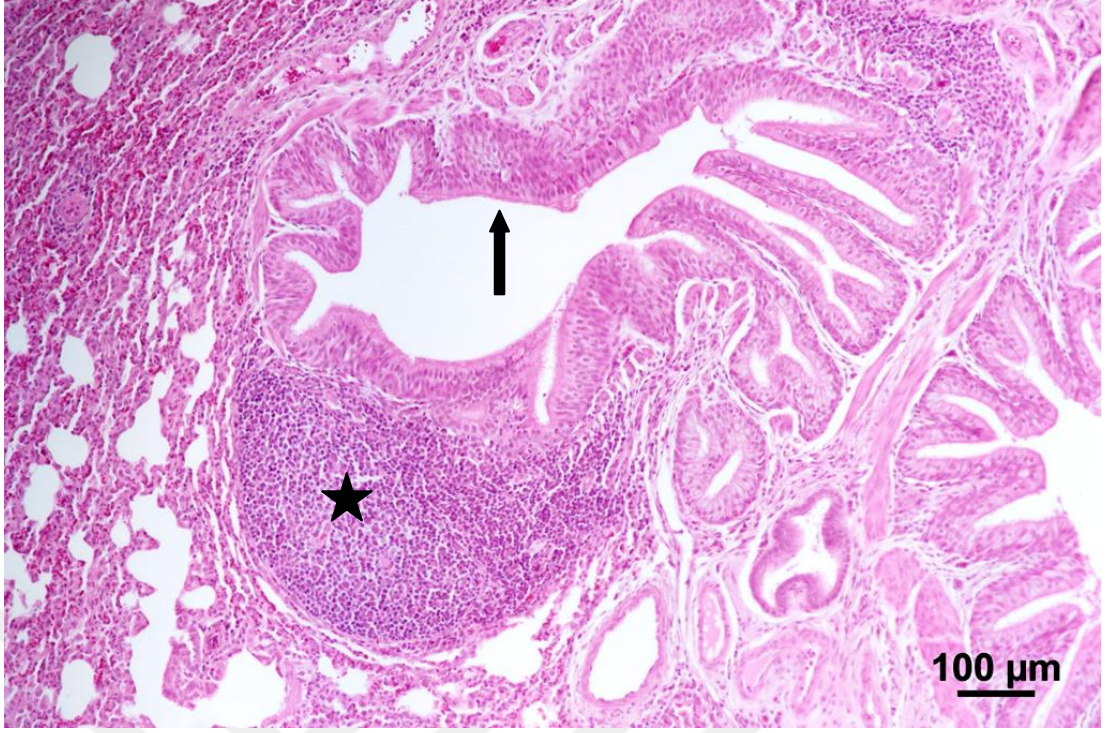
Şekil 4.15. İnterstisyel pnömoni. Alveol epitelinde kübikleşme (oklar) HE



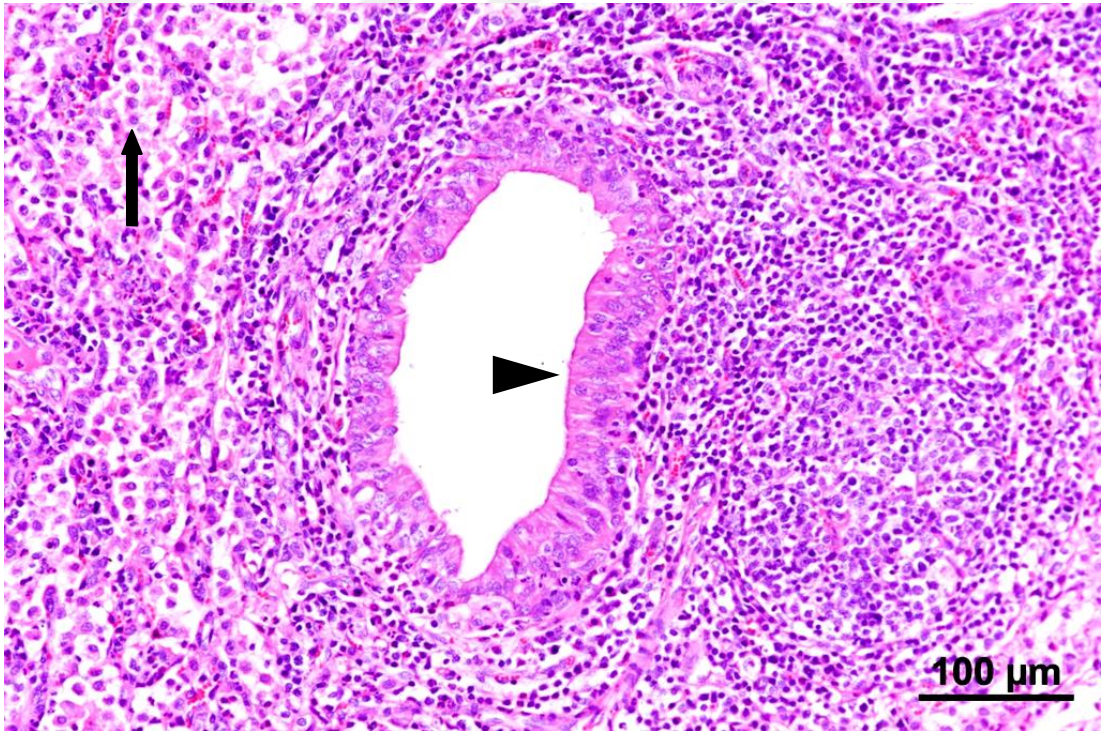
Şekil 4.16. İnterstisyel pnömoni. Bronşiyolitıs obliterans. HE



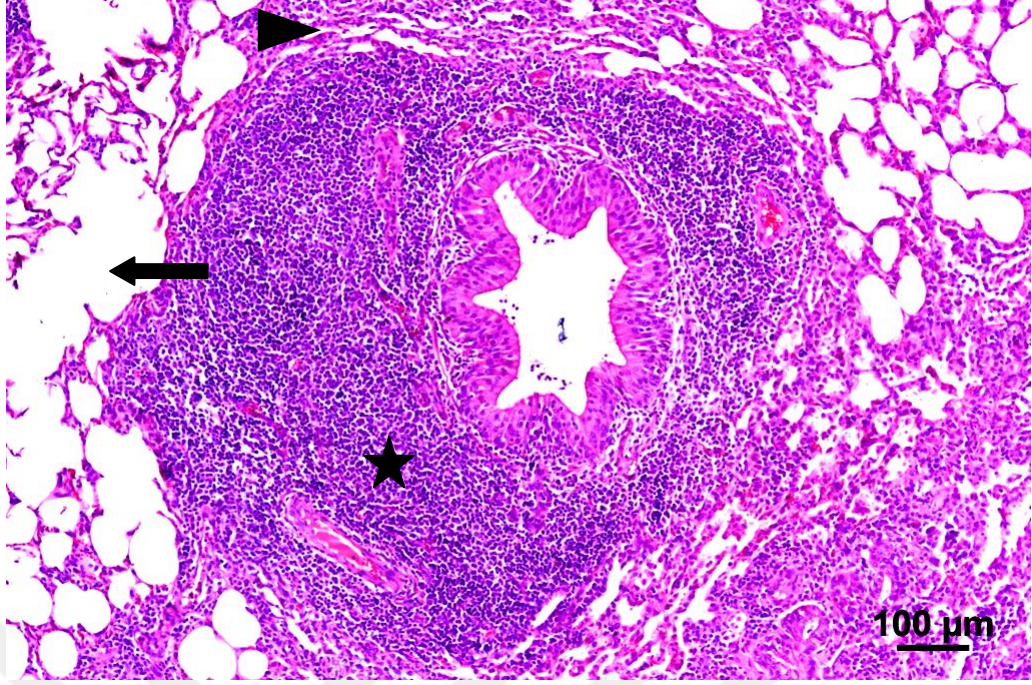
Şekil 4.17. İnterstisyel pnömoni. Fibromuskuler hiperplazi (ok). HE



Şekil 4.18. İnterstisyel pnömoni. Bronş epitellerinde hiperplazi (ok) ve peribronşiyoler lenfoid doku hiperplazisi (yıldız). HE



Şekil 4.19. İnterstisyel pnömoni. Diffuz peribronşiyol lenfoid hiperplazi, bronşiyal epitel hiperplazi (ok başı), atelettazi, alveol lümeninde makrofajlar (ok). HE



Şekil 4.20. İnterstisyel pnömoni. Diffuz peribronşiyol lenfoid hiperplazi (yıldız), bronş epitelinde hiperplazi, atelektazi (ok başı), amfizem (ok), interalveolar septumda kalınlaşma. HE

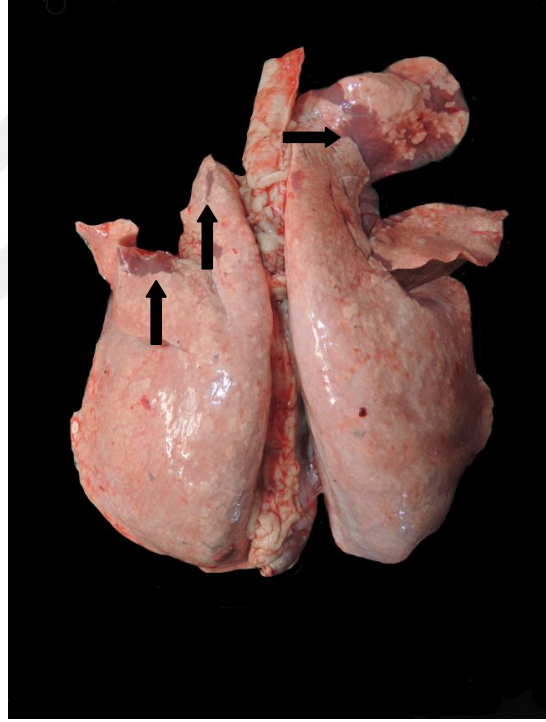
4.3. Bronkointerstisyel Pnömoni

Bronkointerstisyel pnömoni 16 (%32) koyunda görüldü. Bu olgularda kranial ve medial loblarda kırmızı-mor renkli sert kıvamda hepatize odaklar ve mat kırmızı-pembe atelektazik alanlar gözlendi. Akciğerlerin kaudal lobları elastik kıvamda, şişkin olup kollabe olmadığı tespit edildi. Onbir olguda hepatize alanlar birbirine komşu lobüllerin birleşiminden oluşurken (Şekil 4.21), 5 olguda ise birkaç lobülle sınırlı (Şekil 4.22) olduğu görüldü. Yer yer atelektazik alanlara komşu olan lobüllerde amfizemler gözlendi. Ayrıca bronş ve bronşiyollerin kesit yüzünden köpüklü eksudat sızılmaktaydı. Plörada değişiklik gözlenmedi.

Bronkointerstisyel pnömoni olgularının histopatolojisinde bronş ve bronşiyollerin lümeni nötrofil lökositler ile dolu, çevresindeki lenfoid doku hiperplazikti (Şekil 4.23). Bronşiyol epitelinde hiperplazi ve vakuoller dikkat çekti. Ayrıca interalveolar septumda mononükleer hücre infiltrasyonuna bağlı kalınlaşmalar gözlendi (Şekil 4.24). Alveollerin lümeninde nötrofil lökositler ile

alveolar makrofajlar görüldü. Dört olguda alveolar makrofajların sitoplazmalarında vakuoller tespit edildi (Şekil 4.25). Dokuz olguda bronşitis, 6 olguda bronşiyolitis obliterans ve 8 olguda sinsityal dev hücreleri dikkati çekti.

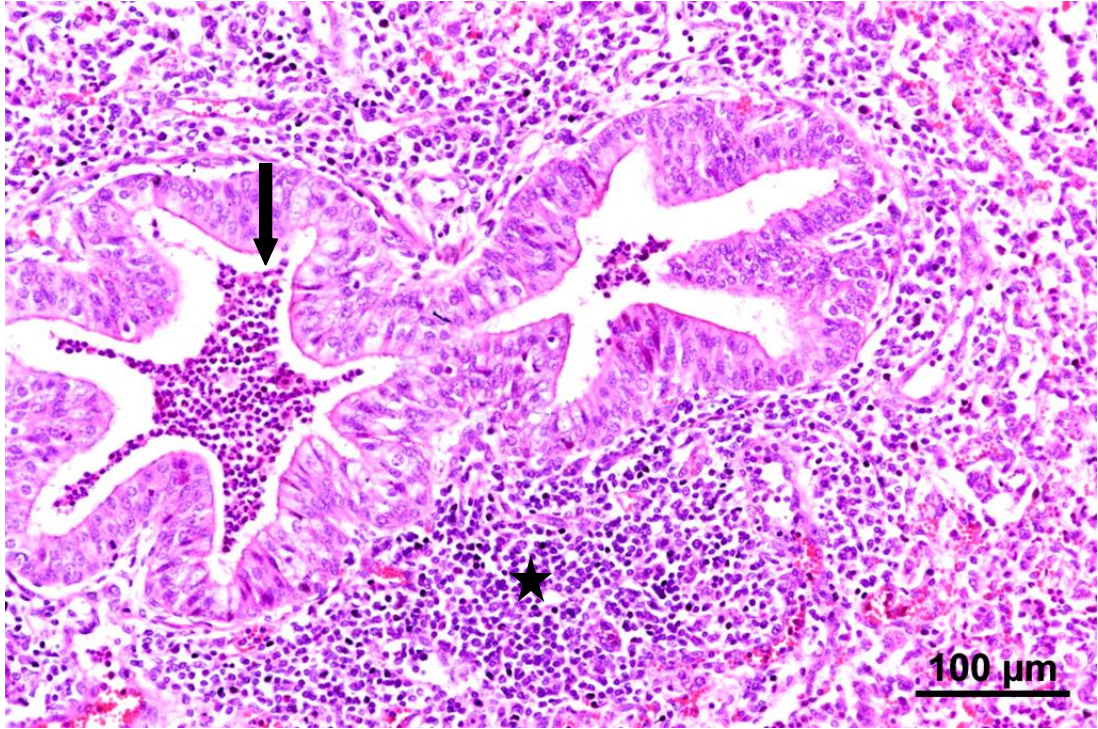
Bronkointerstisyel pnömoni tespit edilen olguların bakteriyolojik ekimlerinden 2 olguda *Pasteurella multocida*, 1 olguda *Mannhaemia haemolytica*, 1 olguda *Staphylococcus aureus*, 2 olguda *Streptococcus* spp., 4 olguda *Corynebacterium* spp. ayrıca 1 olguda *Corynebacterium* spp. ve *Staphylococcus aureus* birlikte izole edildi. Beş olguda bakteriyolojik etken izole edilemedi.



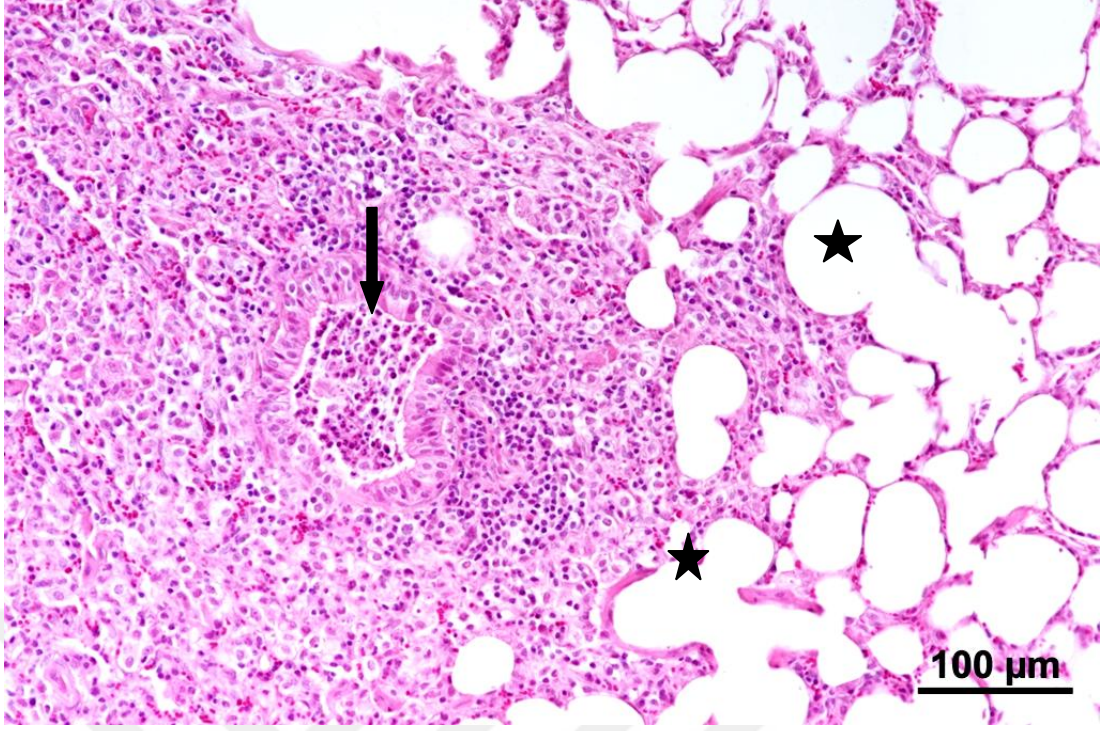
Şekil 4.21. Bronkointerstisyel pnömoni. Sağ ve sol kranial loblarda yama tarzında birbirine komşu lobüllerin birleşmesiyle şekillenen hepatize alanlar (ok), akciğer kollabe olmamış amfizemli.



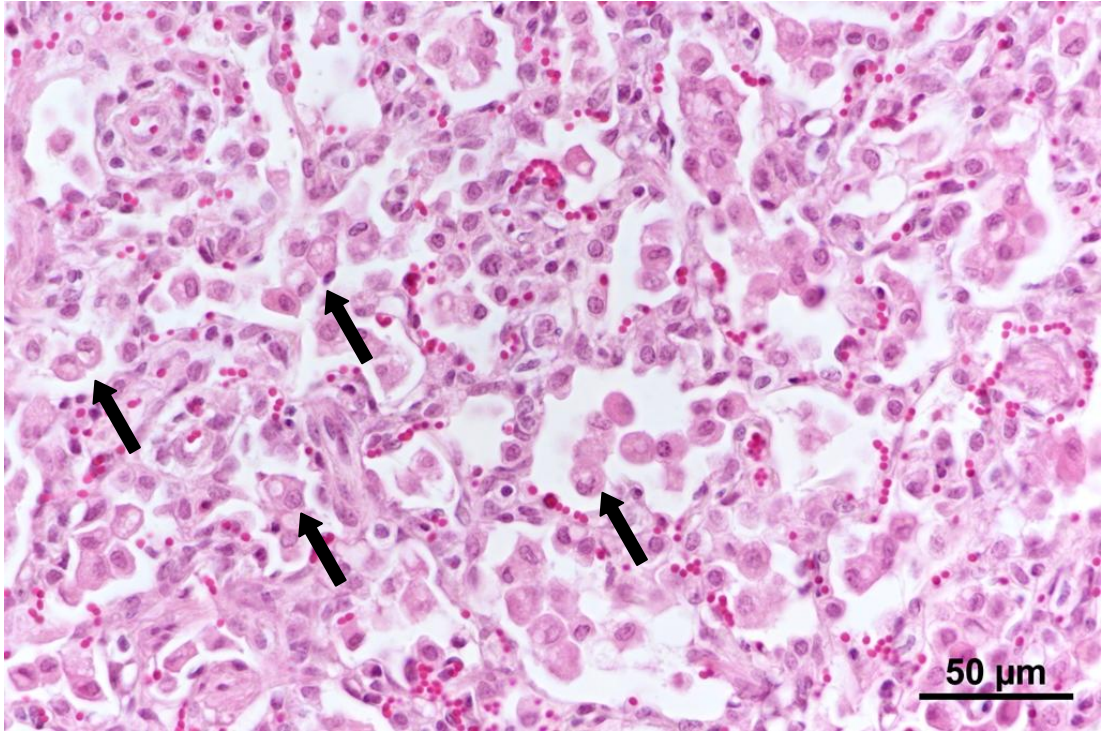
Şekil 4.22. Bronkointerstisyel pnömoni. Lobüler dağılımlı. Sağlam dokudan keskin sınırla ayrılmış sınırlı hepatize alanlar.



Şekil 4.23. Bronkointerstisyel pnömoni. Bronş lümeninde nötrofil lökositler (ok) ve peribronşiyol lenfoid dokuda hiperplazi (yıldız). HE



Şekil 4.24. Bronkointerstisyel pnömoni. Atelektazi, amfizem (yıldızlar), bronşiyol lümeninde nötrofil lökositler (ok), hafif şiddette peribronşiyol lenfoid dokuda hiperplazi. HE



Şekil 4.25. Bronkointerstisyel pnömoni. Alveolar makrofajlarda sitoplazmalarında değişen boyutlarda vakuoller (ok). HE.

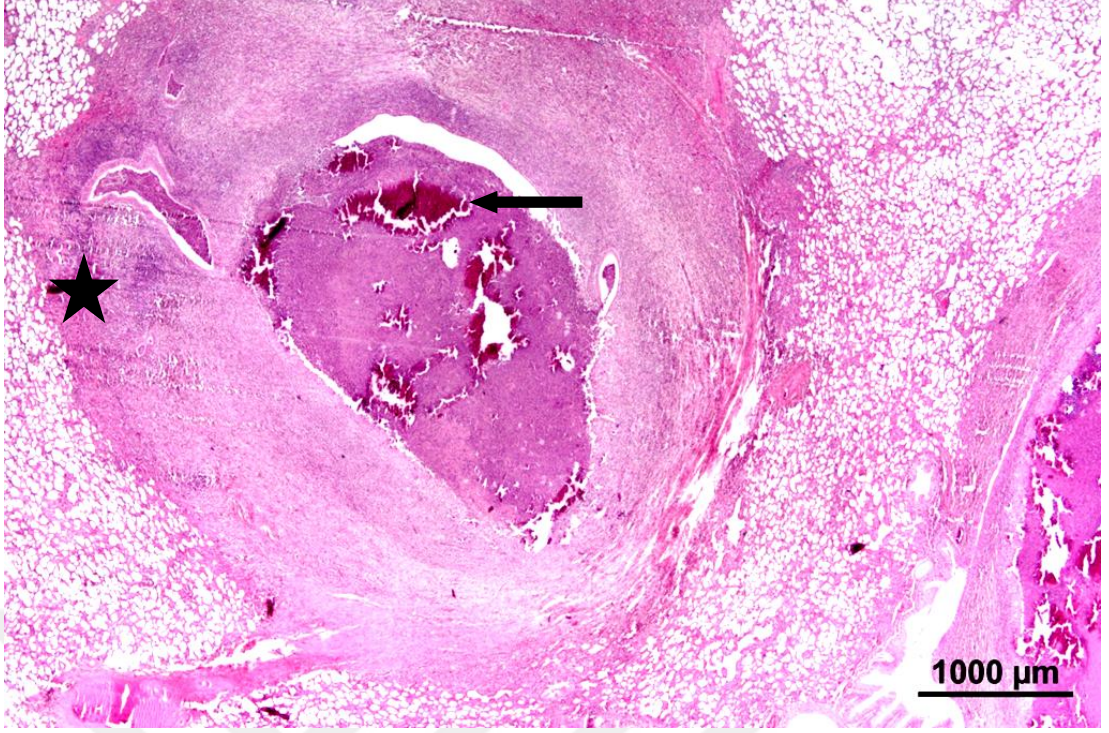
4.4. Granülomatöz Pnömoni

Çalışmada 4 adet olgu (%8) granülomatöz pnömoni olarak değerlendirildi. Bu olgularda fibröz kapsül ile çevrili piyogranülomatöz odaklarının şekillendiği görüldü. Bunlardan 2 olguda (Şekil 4.26) apseler sadece kranial lobta milier odaklar halindeyken diğer 2 olguda çapı 3 cm'ye kadar ulaştığı tespit edildi.

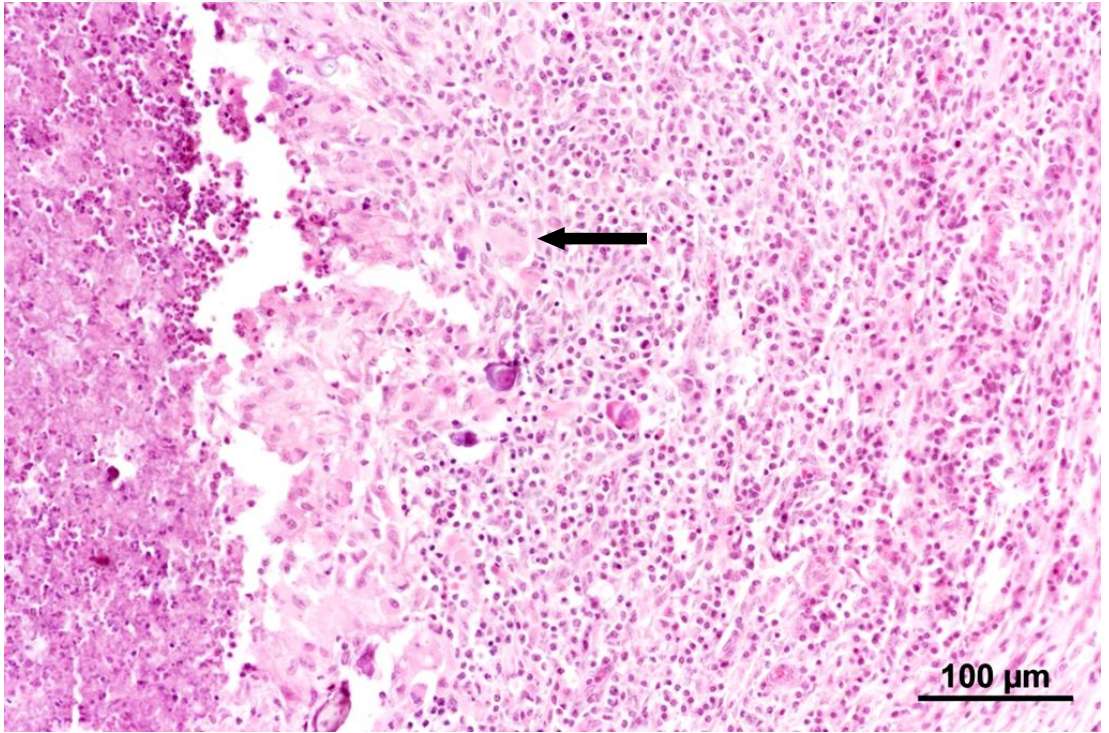
Çalışmada granülomatöz pnömonilerin histopatolojisinde genel olarak merkezde kazeifikasyon nekrozu ve kalsifikasyon, çevresinde nekrotik nötrofil lökositler, daha dışta makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan yangısal hücre kuşağı bulunmaktaydı. En dışta bağ doku hücreleri ve az sayıda lenfositten oluşan fibröz bir kapsül görüldü (Şekil 4.27, 4.28). İki olguda nekrotik merkezin çevresinde yabancı cisim dev hücreleri de bulunmaktaydı (Şekil 4.27). Granülomatöz pnömoni kesitleri von Kossa ile boyanarak kalsifikasyon tespit edildi (Şekil 4.29, 4.30). Granülomatöz pnömoni tespit edilen olguların bakteriyolojik ekimlerinden 3 olguda *Corynebacterium* spp. (%75) izole edildi. Bir olguda ise bakteriyolojik etken izole edilemedi.



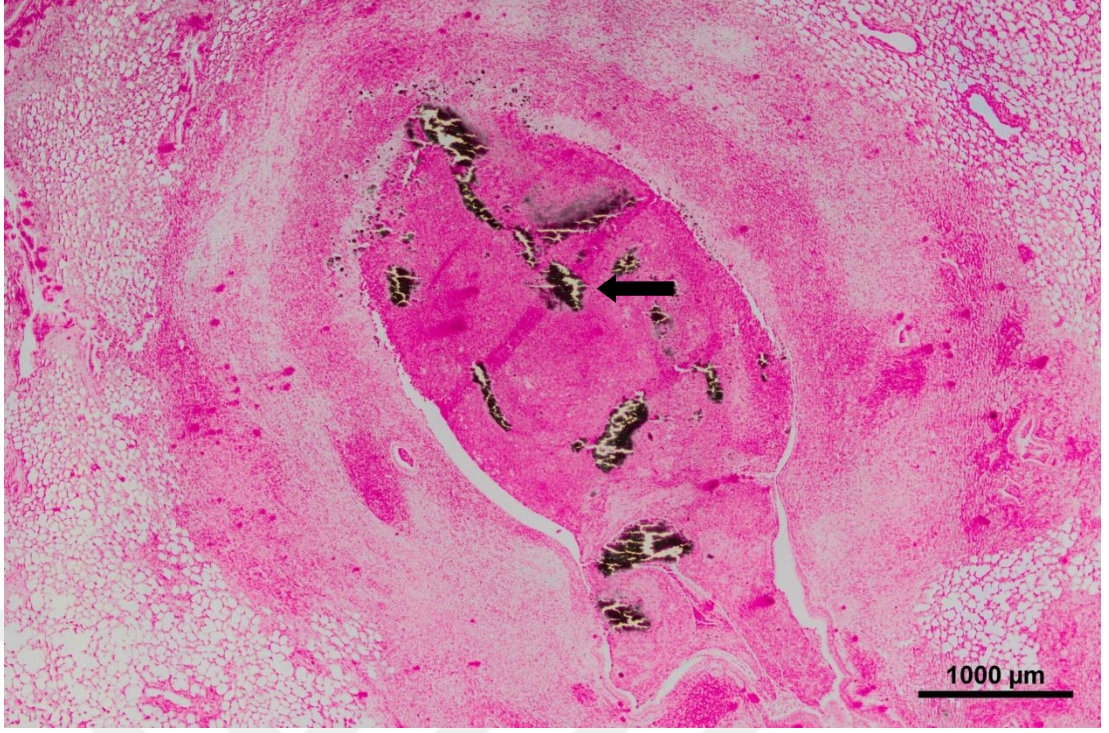
Şekil 4.26. Granülomatöz pnömoni. Sağ kranial lobda millier dağılımlı granülomlar.



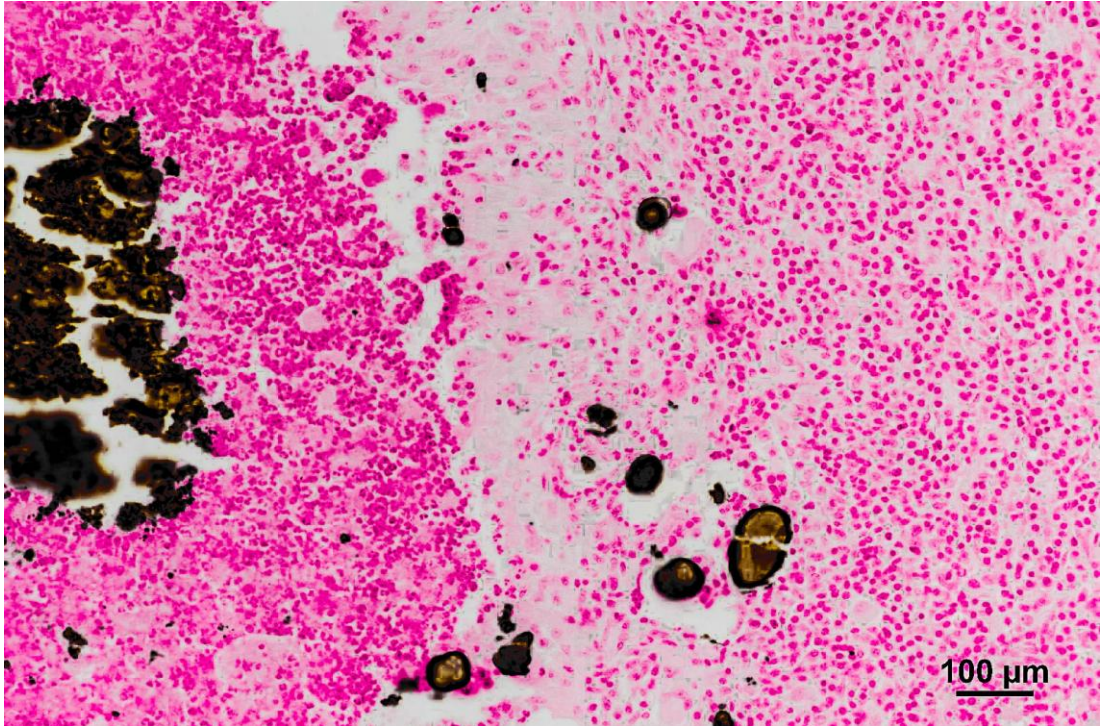
Şekil 4.27. Granülomatöz pnömoni. Fibröz kapsülle (yıldız) çevrelenmiş granülom, merkezde kazeifikasyon nekrozu (ok) ve kalsifikasyon. HE



Şekil 4.28. Granülomatöz pnömoni. Nekroz çevresinde yabancı cisim dev hücreleri (ok), mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrositler. HE



Şekil 4.29. Granüloamatöz pnömoni. Nekrotik alanda kalsifikasyon. von Kossa.



Şekil 4.30. Granüloamatöz pnömoni. Nekrotik alanda kalsifikasyon. von Kossa

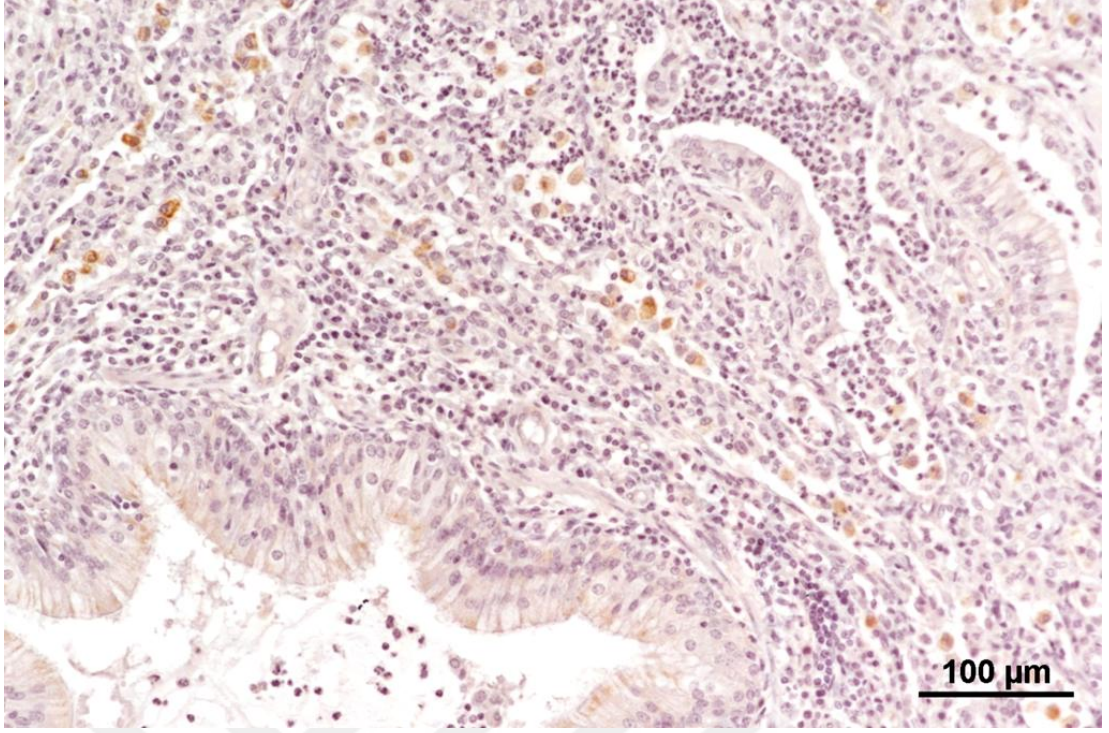
4.5. İmmunhistokimyasal Bulgular

iNOS immunreaktivitesi belirgin olarak alveoler makrofajlarda ve dev hücrelerinde görülürken, bronş ve bronşiyol epitelleri ile damar endotellerinde az miktarda immun boyama gözlemlendi. Sağlıklı 5 adet kontrol grubu akciğerde ise iNOS immunreaktivitesi çok hafif ya da hiç gözlemlenmedi.

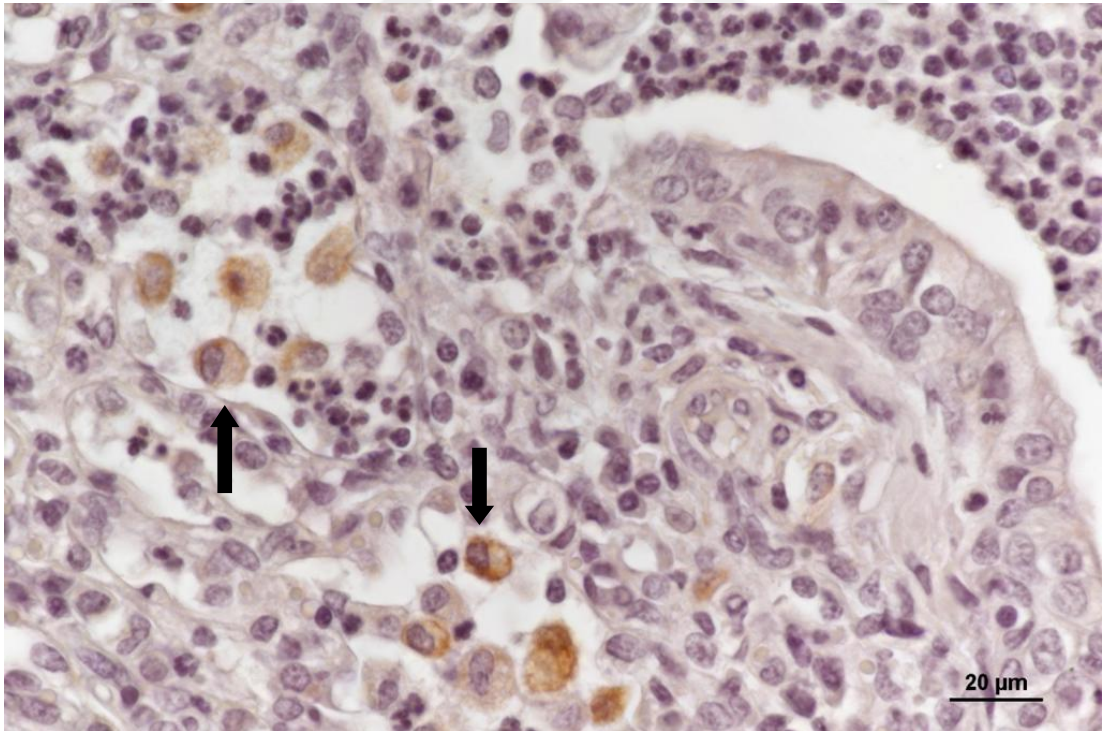
iNOS immunreaktivitesi en sık ve şiddetli bronkointerstisyel pnömoni olgularında görüldü (Şekil 4.31, 4.32). Makrofaj infiltrasyonunun fazla olduğu akut ve subakut interstisyel pnömoni olgularında iNOS immunreaktivitesinin şiddetli (Şekil 4.33) makrofaj infiltrasyonunun az şekillendiği kronik vakalarda orta ve zayıf immun pozitiflik gözlemlendi (Şekil 4.34). Fibrinli pnömonilerde iNOS immunreaktivitesi nötrofil infiltrasyonunun fazla olduğu olgularda hafif, nötrofil ve makrofajların aynı anda bulunduğu olgularda ise orta ve şiddetli derecede olduğu tespit edildi (Şekil 4.35, 4.36). Granülomatöz pnömoni olgularında granülomları çevreleyen fibröz kapsülün içinde yer alan makrofaj ve dev hücrelerinde hafif ve orta şiddette pozitif immunreaksiyon gözlemlendi (Şekil 4.37, 4.38).

Tablo 4.4. iNOS immunreaktivitesinin pnömoni tiplerine göre dağılımı.

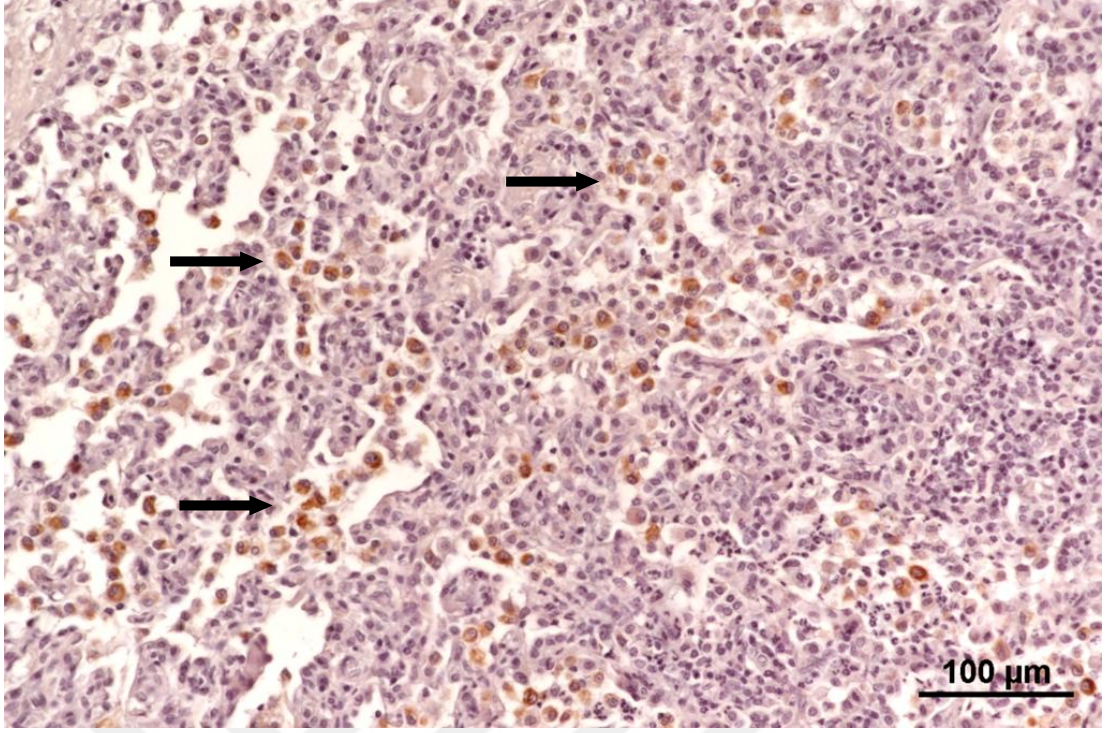
PNÖMONİ TİPİ	iNOS +	iNOS ++	iNOS +++
Fibrinli Bp.	6	6	1
İnterstisyel P.	10	5	2
Bronkointerstisyel P.	2	8	6
Granülomatöz P.	3	1	-



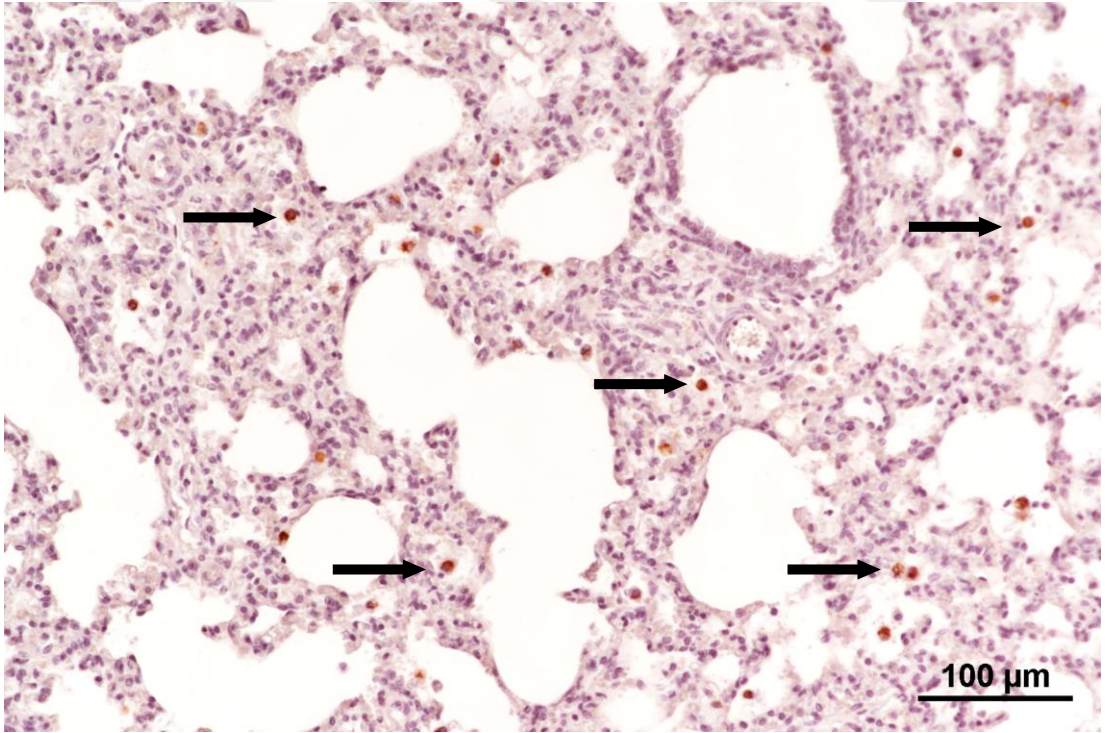
Şekil 4.31. Bronkointerstisyel pnömoni. Alveolar makrofajlarda şiddetli iNOS immunreaktivitesi (oklar). İmmunperoksidaz.



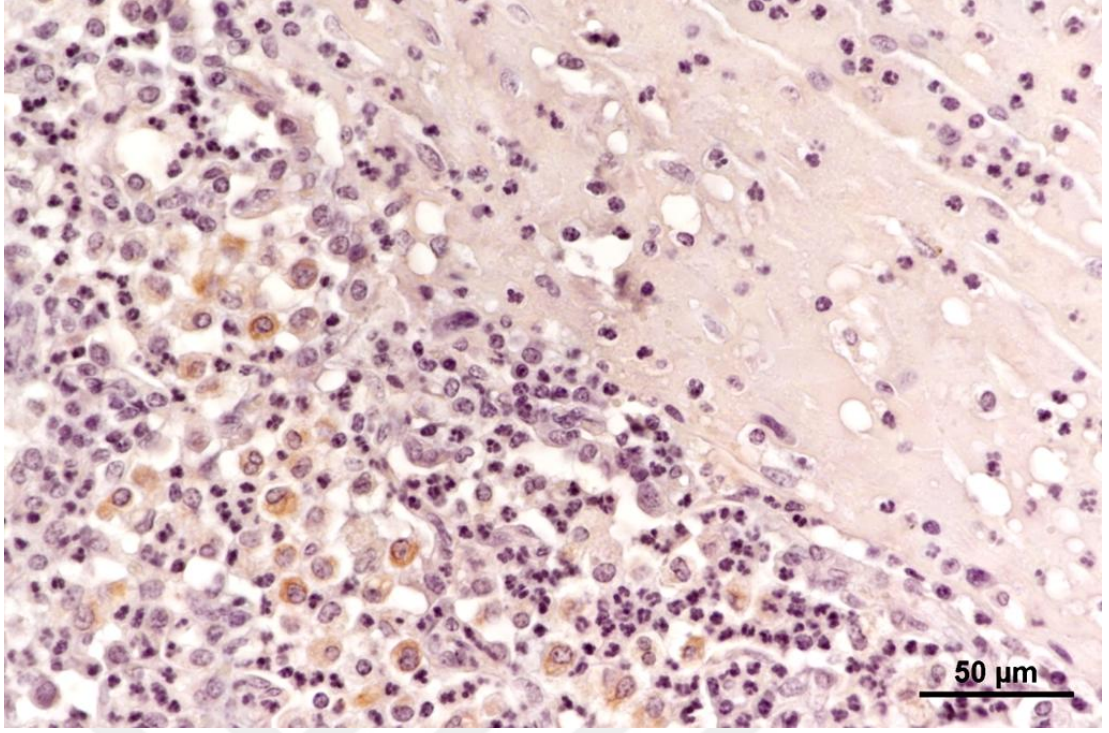
Şekil 4.32. Bronkointerstisyel pnömoni. Alveol lümeninde nötrofil lökosit ve orta iNOS pozitif alveolar makrofajlar (ok). İmmunperoksidaz.



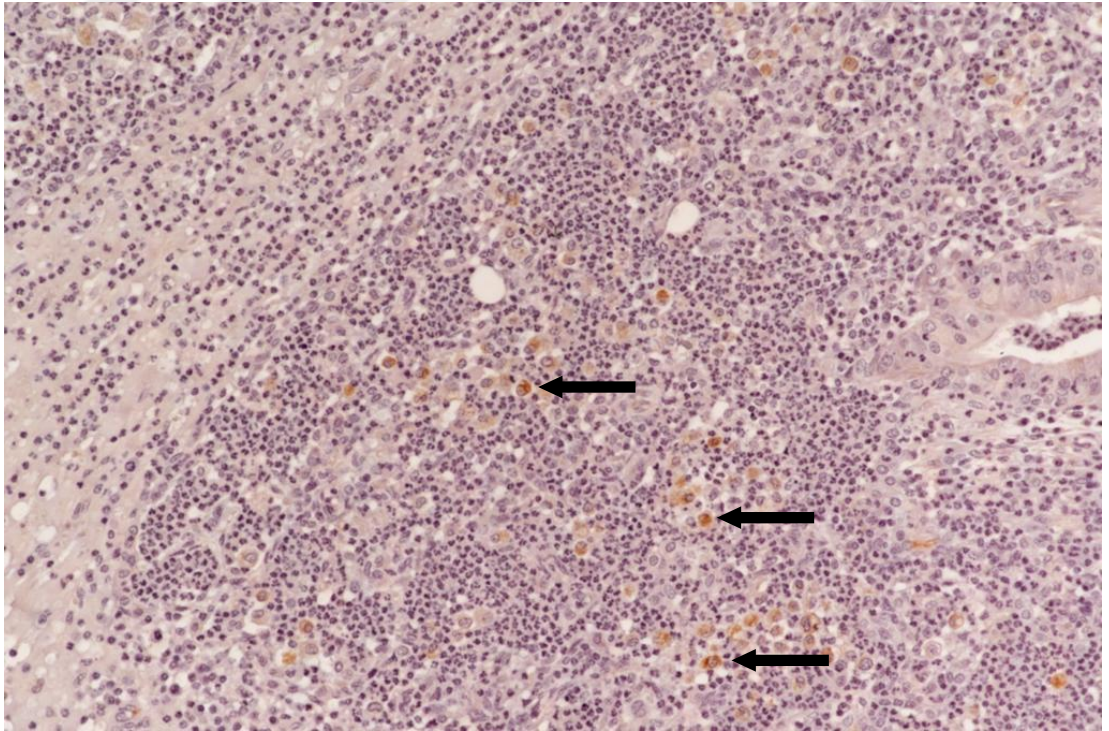
Şekil 4.33. İnterstisyel pnömoni. İnteralveolar septumda ve alveol lümeninde şiddetli iNOS pozitif makrofajlar (oklar). İmmunperoksidaz.



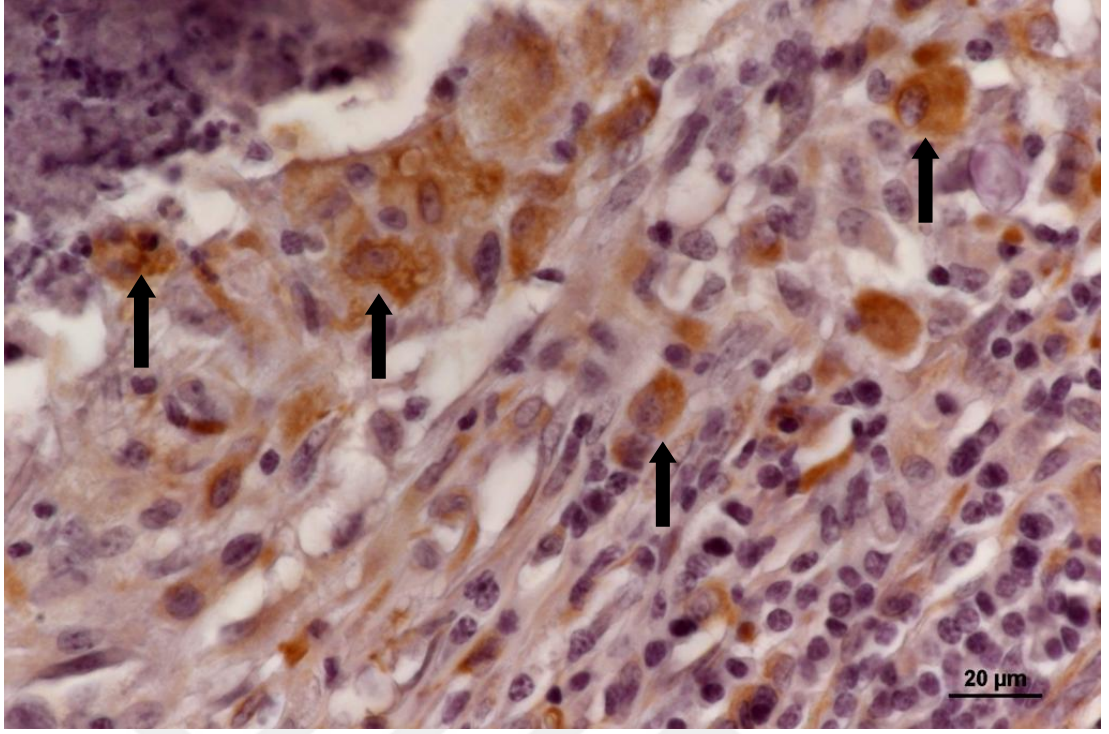
Şekil 4.34. İnterstisyel pnömoni. İnteralveolar septumda hafif yoğunlukta iNOS pozitif makrofajlar (oklar). İmmunperoksidaz.



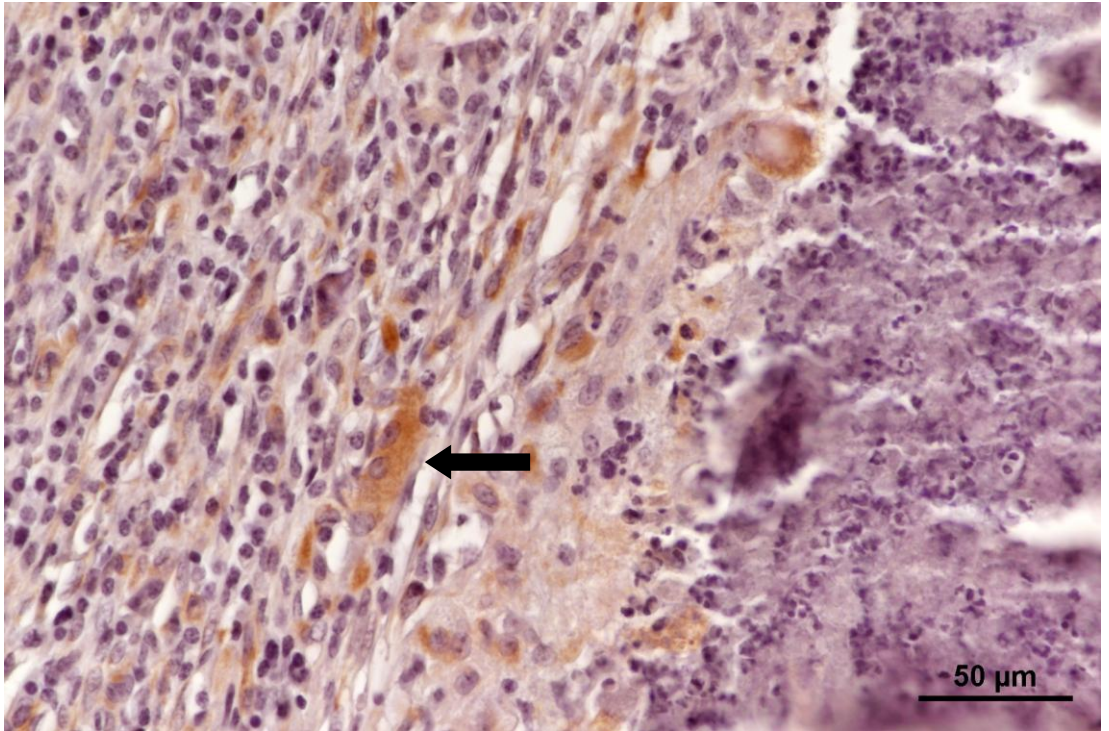
Şekil 4.35. Fibrinli bronkopnömoni. Alveol lümeninde nötrofil lökosit ve yoğun iNOS pozitif alveolar makrofajlar (oklar). İmmunperoksidaz.



Şekil 4.36. Fibrinli bronkopnömoni. Alveol lümeninde nötrofil lökosit ve orta iNOS pozitif alveolar makrofajlar (oklar). İmmunperoksidaz.



Şekil 4.37. Granülatöz pnömoni. Şiddetli iNOS pozitif makrofaj ve dev hücreleri (oklar). İmmunperoksidaz.

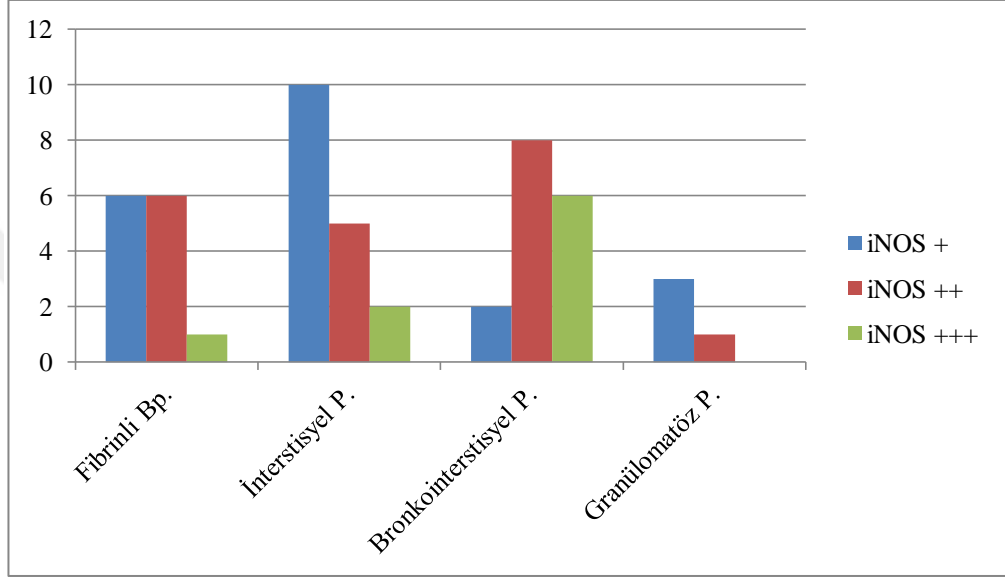


Şekil 4.38. Granülatöz pnömoni. Makrofaj ve dev hücrelerinde (ok) orta şiddette iNOS immunreaktivitesi. İmmunperoksidaz.

4.6. İstatistiksel Bulgular

Mevcut çalışmada “p” değeri 0.062 olarak bulundu. Sonuç olarak “p” değeri 0.05’den büyük bir değer olduğu için iNOS yoğunluğu ile pnomoni tipleri arasında anlamlı farkın olmadığı tespit edildi. (X^2 :12.010, p.0.062)

Şekil 4.39. İmmun boyama sonuçları grafiği



5. TARTIŞMA

Koyun, ülkemiz hayvan popülasyonu içerisinde önemli bir yere sahip olup, yetiştiriciliği yapılan hayvanlar arasında otlak ve meraları yılın her döneminde kullanabilen, Türkiye'nin coğrafi yapısına en uygun hayvandır. Koyunlar tarıma elverişli olmayan sarp ve tepelik alanlardaki yabancı otları tüketip, hayvansal ürüne çevirerek ekonomiye kazandırmaktadır (Çolpan, 2008; Günaydın, 2009).

Koyun pnömonileri ülkemizde ve dünyada her yaş grubunda görülen multi-faktöriyel bir hastalıktır. Tedavi masraflarının yüksek olması, kuzu ölümleri ve verim kayıplarına neden olmasından dolayı önemli ekonomik kayıplar oluşturur (Brogden ve ark., 1998; Beytut ve ark., 2002; Dar ve ark., 2014). Hastalığın oluşumunda bakteri, virus, mikoplazma, parazit ve mikotik etkenler tek başlarına ya da çoğunlukla birlikte rol oynarlar. Ayrıca olumsuz hava şartları, sıkışık ve uygun olmayan ahır koşulları, süttten erken kesme, dengesiz beslenme gibi stres faktörleri hastalığın oluşması için hazırlayıcı sebeplerdir (Bell, 2008; Dar ve ark., 2014; Singh ve ark., 2017a).

Türkiye'de koyun ve kuzularda yapılan çalışmalarda pnömoni insidensi bölgeler arasında ve hatta aynı bölgede değişik tarihlerde yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Konya ve çevresinde yapılan çalışmalarda; Kıran (1990), 4437 kuzunun 209'ünde (%4.7), Kıran ve ark. (1993), 1083 koyunun 273'ünde (%25.2), Oruç ve ark. (2006), 740 kuzunun 262'sinde (%35.41), Yüzbaşıgil (2010), 4834 kuzunun 100'ünde (%2.06), Ankara ve çevresinde, Aksoy (1993) 262 koyunun 118'inde (%44.6), Hazıroğlu ve ark. (1994), 13588 kuzunun 500'ünde (%3.6), Kars ve çevresinde, Beytut ve ark. (2002), 2482 koyunun 145'inde (%5.8), Elazığ ve çevresinde Özkaraca (2013), 2391 koyunun 598'inde (%23.75), Erzurum ve çevresinde Eser (2019), 1462 adet koyunun 100'ünde (%6.83) pnömoni tespit edildiğini bildirmişlerdir. Koyun pnömonilerinin insidensi İran'da %4.2 (Azizi ve

ark., 2013), Hindistan'da %20 (Singht ve ark., 2017a), İsveç'te %15-%20 (Lindström ve ark., 2018) olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada Ocak 2019 - Nisan 2019 tarihleri arasında Balıkesir ilinde çeşitli mezbahalarda farklı zamanlarda kesimi yapılan 1270 koyuna ait akciğerlerde 50 olguda (%3.94) pnömoni bulguları tespit edildi. Çalışmadaki pnömoni insidensi daha önceki çalışmalara benzer oranda, ancak biraz daha alt sınırlarında tespit edildi. Çalışmaya verminöz pnömonilerin dahil edilmemesi nedeniyle pnömoni insidensinin diğer çalışmalara (Aksoy, 1993; Kıran ve ark., 1993; Oruç, 2006; Özkaraca, 2013) oranla düşük çıktığı kanısına varıldı.

Fibrinli bronkopnömonilerde makroskobik olarak şekillenen en belirgin bulgu, çoğunlukla sağ akciğerlerin kraniyo-ventral loblarında görülen, lobun tamamı ya da tamamına yakını kaplayan hepatizasyondur. Etkilenen lobların plöral yüzeyi kalınlaşmış ve üzerini gri-sarı renkli fibrin kaplar. Fibrine bağlı olarak loblar arasında ve kostalara yapışmalar şekillenebilir (Özyıldız ve ark., 2013; Singh ve ark., 2017a). Fibrinli bronkopnömonilerde histopatolojik olarak karakteristik lezyon fibrinli yangıdır. Plöra ve interlobüler septumlar fibrinden dolayı genişler. Bronş, bronşiyol ve alveol lümenleri nötrofil lökositlerle doludur. Özellikle Gram (-) bakterilerin toksinlerine bağlı olarak bazı durumlarda dejenerasyona uğramış nötrofil lökositler olan yulaf hücreleri ve koagülasyon nekrozları görülebilir (Dar ve ark., 2014; Dağ ve ark., 2018; Singh ve ark., 2018a). Bu çalışmada 3'ü fibrinonekrotik bronkopnömoni olmak üzere toplamda 13 olgu (%26) fibrinli bronkopnömoninin makroskobik ve mikroskobik bulgularını göstermekteydi. Mevcut çalışmada literatür bilgileri ile uyumlu olarak fibrinli bronkopnömoni lezyonları daha sık akciğerin sağ kranial ve medial loblarında hepatize alanlar olarak tespit edildi. Hepatize alanları örten plöral yüzeyde fibrin ve loblar arasında yapışmalar gözlemlendi. Mikroskobik olarak plöral ve interlobüler alanda fibrin, nötrofil lökosit ve makrofaj infiltrasyonuna bağlı olarak kalınlaşma görüldü. Alveol lümenleri fibrin ve nötrofil lökositlerle doluydu. Fibrinonekrotik bronkopnömoni olgularında yulaf hücrelerine ve alveol epitelinde koagülasyon nekrozlarına rastlandı.

Fibrinli bronkopnömoniler, Konya ve çevresinde Yüzbaşıgil (2010) %16.5, Oruç (2006) %32.45, Kars ve çevresinde Beytut ve ark. (2002) %4.13, Dağ ve ark.,

(2018) %28, Urfa ve çevresinde Özyıldız ve ark. (2013) %8.33, Adana ve çevresinde, Topçuoğlu ve ark., (2014) %5.06 ve Erzurum'da Eser, (2019) %23 olarak bildirilmiştir. Mevcut çalışmadaki fibrinli pnömoni insidensinin Balıkesir ve çevresinde %26 ile daha önceki bazı çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü (Oruç, 2006; Dağ ve ark., 2018; Eser, 2019).

Koyun ve kuzularda daha önce yapılan bazı çalışmalarda fibrinli ve fibrinonekrotik pnömoni vakalarından en fazla *Pasteurella multocida* ve *Mannheimia haemolytica*'nın izole edildiği bildirilmiştir (Özyıldız ve ark., 2013; Dağ ve ark., 2018; Singh ve ark., 2018a). Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda *Mannheimia haemolytica* %4 - %98.7 (Poulsen ve ark., 2006; Shanthalingam ve ark., 2014), *Pasteurella multocida* %25 - %66.9 (Marru ve ark., 2013; Berhe ve ark., 2017) bildirilmiştir. Konu ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalarda Konya'da *Pasteurella multocida* %16.6, *Mannheimia haemolytica* %72.2 (Yüzbaşıgil, 2010), Kars'da ise *Pasteurella multocida* %7 ve *Mannheimia haemolytica* %57.14 (Dağ ve ark., 2018) oranlarında izole edilmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışmada ise toplam 13 fibrinli bronkopnömoni olgusunda 4 olgu *Pasteurella multocida* (%30.76) ve 5 olgu ise *Mannheimia haemolytica* (%38.46) yönünden pozitif olarak saptanmıştır. Bakteriyel etkenlerin saptanmasında kültür tekniği günümüzde de en güvenilir yöntem (gold standart) olarak kabul edilmektedir (Quinn ve ark., 2011). Gerek ülkemizde gerekse dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda hem bakteri türleri yönünden hemde izole edilen bakterilerin oranları yönünden çeşitli farklılıkların olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum örneklerin toplandığı bölge, mevsim, çalışma süresi, koyunların yetiştirildiği işletmelerin yapısal durumu, materyal olarak kullanılan koyun ırklarının hastalıklara karşı duyarlılığı gibi çok çeşitli sebeplerden kaynaklanabileceği gibi, özellikle uygulanan kültür yöntemlerinden de ileri gelebilmektedir. Gerçekleştirilen bu çalışmada koyun pnömonilerinin primer bakteriyel etkenleri olarak kabul edilen *Pasteurella multocida* ve *Mannheimia haemolytica*'nın diğer çalışmalara ait izolasyon bulguları ile benzerlik gösterdiği görülmüştür (Poulsen ve ark., 2006; Yüzbaşıgil, 2010; Shanthalingam ve ark., 2014; Dağ ve ark., 2018).

Sunulan çalışmada interstisyel pnömoni insidensi %34 (17 olgu) oranında saptandı. Benzer çalışmalarda interstisyel pnömoni insidensini, Kıran ve ark. (1993)

%36.24, Beytut ve ark. (2002) %13.1, Oruç (2006) %18.32, Yüzbaşıgil (2010) %58.5, Özkaraca (2013) %69.5, Topçuoğlu (2014) %77.21, Dağ ve ark. (2018) %18, Eser (2019) %69 olarak bildirmişlerdir. İnterstisyel pnömonin etiyolojisinde viral etkenlerin yoğun olduğu düşünüldüğünde viral etiyolojilerin araştırıldığı pnömoni çalışmalarına oranla mevcut çalışmadaki interstisyel pnömoni insidesinin çok daha düşük olduğu (Yüzbaşıgil, 2010; Özkaraca, 2013; Eser, 2019) fakat mikس enfeksiyonların varlığı göz önüne alındığında daha önceki bakteriyolojik ve etiyolojik çalışmalarla uyumlu olduğu gözlemlendi (Kıran ve ark., 1993; Beytut ve ark., 2002; Oruç, 2006; Dağ ve ark., 2018).

Çalışmada interstisyel pnömoni vakalarının tamamında histopatolojik olarak lenfoid dokuda hiperplazi mevcut olup 4 olguda bronş ve bronşiyoller çevresinde lenfoid foleküllerde hiperplazisinin çok şiddetli olduğu hatta bazı olgularda lenfoid dokunun bronşiyolün etrafını tamamen çevrelediği tespit edildi. Bu olgularda lenfoid doku akciğerin büyük çoğunluğunu kaplamıştı. Foliküllere komşu alveol lümenlerinde makrofaj, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu dikkat çekti. *Lentivirus* 'lere bağlı pnömonilerde histopatolojik olarak kronik interstisyel pnömoni bulgularına ek olarak bronş, bronşiyol ve kan damarlarının etrafında şiddetli lenfoid hiperplazi görülmektedir (Singh ve ark., 2017b). Mevcut çalışmadaki lenfoproliferasyonun şiddetli olduğu interstisyel pnömoniler literatür bilgisiyle vakaların *Lentivirus* enfeksiyonları olabileceği düşünüldü. Fakat çalışmada virus izolasyonu yapılmadığı için kesin bir kanıya ulaşılamadı.

Mevcut çalışmada 17 interstisyel pnömoni olgusundan 10 adet bakteri izolasyonu yapılmıştır. Bakteri izole edilmiş olan interstisyel pnömoni olguları henüz doku reaksiyonlarının şekillenmediği bronkointerstisyel pnömonilerin başlangıç aşaması olduğu kanısına varıldı.

Bronkointerstisyel pnömoniler; etiyolojisinde bakteri, virus ve mikoplazmaların tek başlarına veya bir arada buldukları pnömonilerdir. Genelde stres faktörlerini veya akut viral solunum yolu hastalıklarını takiben sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak oluşur. Hem irinli bronkopnömoni hem de interstisyel pnömoni bulgularını birlikte şekillenir (Hermayer ve ark., 2011; Caswel ve Willams, 2017; Lopez ve Martinson, 2017). Solunum yoluyla akciğere giren virüsler hava

yollarında immun sistemin baskılanmasına veya alveol epitellerinin yıkımlanmasına neden olup bakterilerin buralara tutunmasını ve çoğalmasını kolaylaştırarak bronkointerstisyel pnömoniye sebep olurlar (Caswel ve Willams, 2017). Yüzbaşıgil (2010), bronkointerstisyel pnömoni olgularının tamamında (%100) immunohistokimyasal olarak *Parainfluenza-3* virusunun tespit edildiğini bildirmiştir. Hermayer ve ark. (2011), *Mycoplasma bovis* ile deneysel olarak enfekte ettikleri 18 buzağı akciğerinin tamamında histopatolojik incelemede bronkointerstisyel pnömoni görüldüğünü kaydetmişlerdir. Lindström ve ark. (2018), tarafından İsveç'te yapılan çalışmada histopatolojik olarak bronkointerstisyel pnömoni olduğu tespit edilen olguların %83'ünde PCR yöntemiyle *Mycoplasma ovipneumoniae* izole etmişlerdir. Bronkointerstisyel pnömoni insidensini Yüzbaşıgil (2010) %22, Kıran (1990) %65 ve Lindström ve ark., (2018) %85 olarak bildirmiştir. Mevcut çalışmada bronkointerstisyel pnömoninin insidensi %32 tespit edildi. Bu çalışmada tespit edilen diğer pnömoni insidenslerine göre bronkointerstisyel pnömoninin insidensinin yüksek olması bölgedeki pnömonilerin daha çok viral, miks veya mikoplazmal orijinli olabileceğini düşündürmektedir. Şimdiye kadar Balıkesir ve çevresinde pnömonilerin etiyolojisi ve insidensine yönelik ayrıntılı bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu nedenle en kısa sürede Balıkesir'de koyun pnömonilerinin etiyolojisinde viral ve mikoplazmal etkenlerinde araştırılması ve çıkan sonuçlara göre gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

Bronkointerstisyel pnömoni olgularında interstisyel bölgede ödem, makrofaj, plazma ve lenfosit artışına bağlı olarak değişken derecede kalınlaşmalar, fibromusküler hiperplazi, bronşiyolitisi obliterans, peribronşiyoler lenfoid hiperplazi, bronş-bronşiyollerin lümenlerinde nötrofil lökositler ve nekrotik epitel hücreleri görüldü. Kıran (1990), bronkointerstisyel pnömoni olgularında sitoplazmalarında vakuol bulunduran alveolar makrofajları tespit etmiş, bu makrofajların fagositoz ve bakterisidal aktivitelerinin düşük olduğunu bildirmiştir. Sunulan çalışmada bazı olgularda sitoplazmalarında değişen büyüklüklerde vakuoller içeren alveolar makrofajlara rastlanmıştır. Bu olgular interstisyel pnömoni olarak başlayıp daha sonra immun sistemin zayıflamasıyla ardından sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak gelişen bronkointestisyel pnömoniler olarak düşünüldü.

Granülomatöz pnömoni fagositoz ile elimine edilemeyen organizmaların ya da partiküllerin fibröz bir bağ doku ile sınırlandırılarak hapsedildiği nodüler proliferatif özel bir pnömoni tipidir. Granülom merkezde kazeifikasyon nekrozu, nötrofil lökosit, mononükleer hücre infiltrasyonları ve dev hücrelerden oluşan yangısal hücre kuşağı ile en dışta fibröz bir kapsülden oluşur (Lopez, 1998; Caswel ve Willams, 2017). Mevcut çalışmada granülomatöz pnömoni bulguları 4 olguda (%8) literatür bulguları ile benzerlik göstermiştir. Daha önceden Eser (2019), tarafından yapılan çalışmada granülomatöz pnömoni insidensi %7 olarak bildirilmiştir. Her iki çalışmanın insidensinin uyumlu olduğu görüldü.

Corynebacterium pseudotuberculosis koyun ve keçilerde daha çok kazeöz lenfadenitis vakalarından sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar dikkate alındığında, etkenin küçük ruminantların granülomatöz pnömonilerinden de sorumlu olduğu dikkati çekmektedir (Singh ve ark., 2018b). Bilindiği gibi etken, kazeöz lenfadenitis vakalarında öncelikle eksternal ve internal lenf yumrularında lamelli apselere neden olmaktadır. Bakteri hematojen yolla yücuda generalize olarak hastalığa özgü ve granülomatöz pnömoniler gibi diğer bazı patolojik lezyonlara neden olabilmektedir (Dorella ve ark., 2006; Fontaine ve Baird, 2008). Çalışmamızda *Corynebacterium pseudotuberculosis*'in yüksek oranda (%75) izole edilmiş olması, etkenin granülomatöz pnömonilerinden birinci derecede sorumlu olabilecek bakteriyel etkenlerden biri olabileceği şeklinde düşünülmüştür. Konu ile ilgili daha güvenilir verilere ulaşabilmek için bölgede daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Koyunların da tüm canlılar gibi yaşamlarını devam ettirebilmek için enfeksiyöz etkenleri ve hasarlı dokuları organizmadan uzaklaştırmaya ihtiyaçları vardır. Bu amaçla savunma hücreleri ve bunları aktive eden kimyasal yapıda mediatör olarak adlandırılan çok sayıda molekül birbirleriyle etkileşime girerek öncelikle zararlı etkenlerin ortadan kaldırılması daha sonra hasarlı dokunun onarılmasına aracılık ederler. Pnömoninin patogenezi yangıya neden olan hazırlayıcı ve yapıcı faktörlerin çok farklı olması nedeniyle tam olarak aydınlatılamamıştır. Solunum sisteminin fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alan NO aynı zamanda patolojik olayların oluşmasında da görev almaktadır (Pitt ve Croix, 2001; Sharp, 2013; Yüksek ve ark., 2018). Nitrik oksit, organizmada birçok hücre tarafından salgılanan,

hücrelerde aracı bir madde olarak görev yapan, herhangi bir reseptöre bağımlı olmadan hücre zarlarından geçme yeteneğine sahip ve moleküler ağırlığı düşük olan biyoaktif bir hücre salgısıdır (Chakravorty ve Hensel, 2003; Yüksek ve ark., 2018). Solunum sisteminde tüm hücrelerinde bulunan NO, fizyolojik fonksiyonları düzenlemek için bazal seviyelerde eNOS ve nNOS enzimleri tarafından stümüle edilmektedir. Patolojik olaylar sırasında organizmada yüksek miktarda oluşan NO'den iNOS enzimi sorumludur. (Akaike ve Maeda, 2000; Yüksek ve ark., 2018).

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz, L-arjininden NO üretimini katalize eden enzimler olan nitrik oksit sentaz ailesine ait üç izoformdan biridir. iNOS çoğu hücrede normal şartlar altında bulunmaz. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IFN γ , TNF- α) ile lipopolisakkarit ve lipoarabinomannan gibi bakteri ürünleri, hipoksi ve oksidatif stres gibi hücre dışı sinyaller iNOS gen ekspresyonunu kontrol ederek iNOS sentezlenmesini arttırmaktadır (Pautz ve ark., 2010; Kielbik ve ark., 2019). Bakteriyel, viral, paraziter etkenler ile toksik hasarlı ve neoplazik hücreler savunma sistemi hücreleri tarafından tanındığında açığa çıkan mediatörlerin etkisi ile endotel, makrofaj ve nötrofil lökositler başta olmak üzere aktive olmuş hücrelerden iNOS sentezi başlar (Lohinai ve ark., 2001; Karaman ve ark., 2009; Pautz ve ark., 2010; Borak, 2013; Mgmebena ve ark., 2013; Karapınar ve ark., 2017). Artan iNOS enzim aktivitesi yüksek miktarlarda NO oluşumunu tetikler. Başta koruyucu olarak oluşan NO yüksek miktarda oluştuğunda sitotoksik etki göstererek dokularda nitrozatif doku hasarının oluşmasından sorumlu olur (Kielbik ve ark., 2019). Pnömonilerin oluşumu sırasında akciğerde meydana gelen doku hasarında iNOS enzimi tarafından oluşturulan NO'in rol oynadığı çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (Pitt ve Croix, 2002; Cox ve ark., 2009; Borak, 2013; Karapınar ve ark., 2017; Yüksek ve ark., 2018). Buzağılarda deneysel olarak *Mycoplasma bovis* ile yapılan çalışmalarda pnömoni olgularında makrofaj, dejenere bronşiyol epitel hücreleri ile bronşiyolitis obliteransdaki fibroblastlarda iNOS immunreaktivitesinde artış olduğunu kaydetmektedirler (Hermeyer ve ark., 2011). Araştırmacılar granümatöz pnömonilerde merkezindeki kazeifikasyon nekrozunu çevreleyen makrofajlarda iNOS immun boyanmasının çok şiddetli olduğunu bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada literatür bilgisiyle uyumlu olarak granümatöz pnömonide nekrotik alana yakın makrofajlarda ve dev hücrelerinin sitoplazmalarında yoğun iNOS immunreaktivitesi tespit edildi. Lohinai ve ark., (2002) tarafından ratlarda diş etinde yapılan bir

çalışmada iNOS immunreaktivitesinin makrofajların yanı sıra nötrofil lökosit ve lenfositlerde de şekillendiği bildirilmektedir. Ancak çalışmamızda nötrofil lökosit ve lenfositlerde immunreaksiyona rastlanmadı. Akciğerlerde sitokin, bakteri ve lipopolisakkarit gibi bakteri ürünleri uyarımıyla başlıca makrofajlardan sentezlendiği bildirilen (Pitt ve Croix, 2001; Hermeyer ve ark., 2011) iNOS enzimi literatür bilgileriyle uyumlu olarak bu çalışmada da alveoler makrofajlar, dev hücreleri ve daha az olarak da dejenere bronşiyol epitel hücrelerinde immunohistokimyasal olarak tespit edildi. Ancak bronşiyolitisi obliteranstanaki fibroblastlarda iNOS antikor pozitiflik saptanamadı. Akciğer damarlarındaki düz kas hücrelerinde sitokin ve lipopolisakkarit gibi uyaranlara bağlı olarak iNOS enzimi sentezlendiği immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (Nakayama ve ark., 1992; Johnson ve ark., 1994). Sunulan bu çalışmada da yukarıdaki literatürlerle uyumlu olarak damar endotelinde iNOS pozitif immun boyanma gözlemlendi. iNOS immunreaktivitesi makrofaj infiltrasyonunun çok olduğu akut ve subakut interstisyel ve bronkointerstisyel pnömonilerde yoğun olarak görülürken kronik interstisyel pnömonilerde hafif olduğu tespit edildi. iNOS'un yangının farklı evrelerinde yoğunluğun değişken olması ve yangı hücrelerinde fazla miktarda bulunması yangının patogenezinde rol oynadığının göstergesi olarak yorumlandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Balıkesir sahip olduğu meralar ve iklim sayesinde koyun yetiştiriciliğinde önemli bir yere sahiptir. İlde yaklaşık 1 milyon adet koyun bulunmaktadır. “Balıkesir Kuzu Eti” bölgede yetiştirilen, kesimi yapılan ve coğrafik olarak etiketlenip büyük şehirlerdeki restoranlara satılan önemli bir ticari üründür. Sağlıklı kuzu eti üretebilmek için bölgede yetiştirilen koyunların sağlıklı olması son derece önemlidir. Koyun pnömonileri ülkemizde ve dünyada her yaş grubunda görülen birçok faktörün (enfeksiyöz, kimyasal, stres ve beslenme) bir arada bulunduğu bir hastalık kompleksidir. Kuzu ölümleri ve verim kayıplarına sebep olması, tedavi masraflarının yüksek olmasından dolayı yetiştiriciler önemli ekonomik kayba uğramaktadır.

Bu çalışmada bölgede görülen pnömoni insidensini tespit etmek amacıyla Balıkesir’de yetiştirilen ve mezbahalarında kesimi yapılan 1270 adet koyun akciğeri makroskobik olarak muayene edilmiş bunlardan 50 (%3.94) tanesine pnömoni teşhisi konulmuştur. Histopatolojik incelemeler (HE) sonucunda pnömonilerin %26’sı fibrinli bronkopnömoni, %34’ü interstisyel pnömoni, %32’si bronkointerstisyel pnömoni ve %8’i granülomatöz pnömoni olarak sınıflandırıldı. Bakteriyolojik incelemelerde *Pasteurella multocida* (%18.41), *Mannhaemia haemolytica* (%18.41), *Staphylococcus aureus* (%2.63), *Streptococcus* spp. (%10.52), *Aeromonas* spp. (%2.63), *Corynebacterium* spp. (%36.84), *Moraxella* spp. (2.63) ve *Escherichia coli* (2.63) tek başlarına ya da birlikte izole edildi. *Pasteurella multocida* ve *Mannheimia haemolytica* en fazla fibrinli pnömonilerde tespit edildi. Pnömoniler arasında en fazla interstisyel ve bronkointerstisyel pnömonilerin olduğu göz önüne alındığında Balıkesir ilinde koyun pnömonilerinin etiyolojisinde viral etkenlerin tek başına ya da bakteriyel etkenlerle birlikte rol oynadıkları görülmektedir. Viral etkenlerin ölümcül pnömonilere zemin hazırladığı düşünüldüğünde viral etiyolojinin açığa çıkartılması gerekmektedir.

Balıkesir'in koyun varlığı ve kalitesi göz önüne alındığında pnömonilerden kaynaklı ekonomik kayıpların azaltılması amacıyla, pömonilere karşı mücadelede öncelikle pnömonilerdeki viral ve mikoplazmal etiyolojinin yeni çalışmalarla aydınlatılması, yetiştiricilerin bilinçlenmeleri için eğitimler düzenlenmesi ve Veteriner Hekimler tarafından etiyolojilere uygun koruyucu aşı programlarının hazırlanıp faaliyete geçirilmesi önerilmektedir.



KAYNAKLAR

Adamu JY, Wawegama NK, Browning GF, Markham PF. Membrane proteins of *Mycoplasma bovis* and their role in pathogenesis. *Rec. Vet. Sci.* 2013, 95: 321-325.

Akaike T, Maeda H. Nitric oxide and virus infection. *Immunology.* 2000, 101(3): 300-308

Aksoy E. Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsüne Gelen Koyun Materyallerinde Mikoplazmal Enzootik Pnömoni Olayları ve Patolojik Bulgular. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi.* 1993, 7(4): 172-97.

Aladağ MA, Türköz Y, Özerol İH. Nitric oxide and its neurophysiopathological effects. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2000, 20(2): 107.

Altun S. Pnömonili Sığır Akciğerlerinde *Mycoplasma bovis* Enfeksiyonunun Patolojik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015.

Arda M. Temel Mikrobiyoloji. 4. Baskı. Ankara, Medisan Yayınevi 2006.

Atalık KE, Dogan N. Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri. *Genel Tıp Derg.* 1997, 7(3): 167-169.

Azizi S, Korani FS, Oryan A. Pneumonia in slaughtered sheep in south-western Iran: pathological characteristics and aerobic bacterial aetiology. *Veterinaria italiana.* 2013, 49(1): 109-118.

Berhe K, Weldeselassie G, Bettridge J, Christley RM, Abdi RD. Small ruminant pasteurellosis in Tigray region, Ethiopia: Marked serotype diversity may affect vaccine efficacy. *Epidemiol. Infect.* 2017, 145(7): 1326-1338.

Bell S. Respiratory disease in sheep: 1. Differential diagnosis and epidemiology. *In practice.* 2008, 30(4): 200-207.

Beytut E, Otlu S, Sözmen M. Kars Bölgesi koyunlarında gözlenen pnömoniler üzerine patolojik ve etiyolojik incelemeler. *Kafkas. Univ. Vet. Fak Derg.* 2002, 8(1): 31-39.

Beytut E. Sheep pox virus induces proliferation of type II pneumocytes in the lungs. *J. Comp. Pathol.* 2010, 143(2-3): 132-141.

Black P. 2009. World Organization of Animal Health (OIE) perspectives on the impact of climate change on animal health. In: DTU workshop on climate changes and food safety and animal health, Sept 3; Copenhagen.

Borak M. Verminöz Pnömonili Koyunlarda İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (İnos) Protein Ekspresyonunun İmmunhistokimyasal Olarak Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri

Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Van: Yüzüncüyıl Üniversitesi, 2013.

Bozkaya E. Parainfluenza, Adeno, Korona ve Rinoviruslar, *ANKEM Derg.* 2006, 20: 248-53.

Brogden KA, Lehmkuhl HD, Cutlip RC. Pasteurella haemolytica complicated respiratory infections in sheep and goats. *Veterinary research.* 1998, 29(3-4): 233-254.

Busse R, Fleming I, Schini VB. Nitric oxide formation in the vascular Wall: regulation and functional implications. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1995, 196: 7-18.

Calver A, Collier J, Moncada S, Vallence P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl -L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J. Hypertens.* 1992, 10: 25-31.

Caswel JL, Williams KJ. Respiratory system in: Maxie MG (ed). *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals.* 6th ed. China, Elsevier Health Sciences, 2017. 523-629.

Chakravorty D, Hensel M. Inducible nitric oxide synthase and control of intracellular bacterial pathogens. *Microbes. Infect.* 2003, 5(7): 621-627.

Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann. Ny. Acad. Sci.* 1999, 890(1): 301-311.

Cosby SL, Chieko K, Yamaguchi K. Rinderpest and Peste Des Petits Ruminants Virus: Plague of Large and Small Ruminants; *Biology of Animal Infections;* Academic Press: London, UK, 2006; 197-221.

Culotta E, Koshland DE. NO news is good news. *Science.* 1992, 258(5090): 1862-1866.

Cox RA, Jacob S, Oliveras G, Murakami K, Enkhbaatar P, Traber L, Hawkins HK. Pulmonary expression of nitric oxide synthase isoforms in sheep with smoke inhalation and burn injury. *Experimental lung research.* 2009, 35(2), 104-118.

Çakar L, Şahin G, Yermen N. Solunum. İçinde: *Tıbbi Fizyoloji*, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 469-533.

Çiftçi MK, Ortatlı M, Erer H, Hatipoğlu F, Özdemir Ö. *Veteriner Sistemik Patoloji 1. Cilt*, Konya, SÜ Basımevi, 2017: 115-225.

Çolpan İ. Koyun Besleme. İçinde: Ergün A, Çolpan İ, Yıldız G, Küçükersan S, Tuncer ŞD, Yalçın S, Küçükersan MK, Şehu A. (editörler). Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. 4. Baskı, ANKARA, Pozitif, 2008: 313-314.

Dağ S, Gürbüz A, Özen H, Büyük F, Çelebi Ö, Karaman M, Karakurt E. Immunohistochemical and molecular detection of Mannheimia spp. and Pasteurella spp. in sheep with pneumonia in Kars province, Turkey. *Kafkas. Univ. Vet. Fak. Derg.* 2018, 24: 281-288.

Dar LM, Darzi MM, Mir MS, Kamil SA, Rashid A, Abdullah S, Parihar S. Histopathological and histoenzymatic studies on bronchopneumonia in sheep. *J. Appl. Anim. Res.* 2014, 42(3): 289-296.

Dorella FA, Pacheco LGC, Oliveira SC, Miyoshi A, Azevedo V. Corynebacterium pseudotuberculosis: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. *Vet. Res.* 2006, 37: 201-218.

Erdal C. Peridontitisli Hastalarda Klinik Parametreler Nitrik Oksit (NO) ve Sitokin Profilleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dış Hekimliği Bilimleri Merkezi, Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Genel Kurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi 2003.

Ergönül S, Aşkar TK. Anaplasmosisli sığırlarda ısı şok protein (HSP), Malondialdehit (MDA), Nitrik Oksit (NO) ve İnterlökin (IL-6, IL-10) düzeylerinin araştırılması. *Kafkas. Univ. Vet. Fak. Derg.* 2009, 15(4): 575-579.

Epikmen ET. Doğal Küçük Ruminant Vebası (Peste Des Petits Ruminants)'Nın Tanısında Patolojik Ve İmmunohistokimyasal İncelemeler. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2009.

Eser G. Koyun Pnömonilerinde *Parainfluenza-3* Virus Varlığının İmmunohistokimyasal Yöntemler Kullanılarak Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2019.

Ettorre C, Sacchini F, Scacchia M, Della Salda L. Pneumonia of lambs in the Abruzzo region of Italy: anatomopathological and histopathological studies and localisation of Mycoplasma ovipneumoniae. *Vet. italiana.* 2007, 43(1), 149-155.

Fernández S, Galapero J, Gómez L, Pérez CJ, Cid D, Martín MC, Rey J. Mannheimia haemolytica and Bibersteinia trehalosi serotypes isolated from merino breed lambs in Extremadura (southwestern Spain). *Indian J. Microbiol.* 2016, 56(4): 513-515.

Fontaine MC, Baird GJ. Caseous lymphadenitis. *Small Rumin Res.* 2008, 76: 42-48.

Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*, 2006, 113(13): 1708-1714.

Gibbs EP, Taylor WP, Lawman MJ, Bryant J. Classification of peste des petits ruminants virus as the fourth member of the genus morbillivirus. *Intervirology.* 1979, 11: 268-274.

Gökçe E, Erdoğan HM. Neonatal Kuzularda Pnömoni Yaygınlığı ve Etki Eden Kimi Risk Faktörleri, *Kafkas. Univ. Vet. Fak. Derg.* 2008, 14(2), 223-228.

Gradoni L, Ascenzi P. Nitric oxide and anti-protozoan chemotherapy. *Parassitologia.* 2004, 46: 101-103.

Griffiths DJ, Martineau HM, Cousens C. Pathology and pathogenesis of ovine pulmonary adenocarcinoma. *J. Comp. Pathol.* 2010, 142(4): 260-283.

Grubor B, Gallup JM, Meyerholdz DK, Crouch EC, Evans RB, Brogden KA, Lehmkuhl HD, Ackermann MR. Enhanced surfactant protein and defensin mRNA levels and reduced viral replication during Parainfluenza Virus Type 3 Pneumonia in neonatal lambs. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004, 11(3): 599-607.

Gülbahar Y, Çabalar M, Ertürk A. Detection by immunoperoxidase technique of parainfluenza type-3 virus and respiratory syncytial virus antigens in naturally occurring pneumonia in lambs. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2002, 13: 74-77.

Günaydın G. Koyun yetiştiriciliğinin ekonomi politiği. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi.* 2009, 23(2): 15-32.

Halliwell BG, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine, Ed 4. Clarendon Press, 2006, Oxford, p.245.

Hazıroğlu R, Diker KS, Gülbahar MY, Akan M, Güvenc T. Studies of the pathology and microbiology of pneumonic lungs of lambs. *DTW.* 1994, 101: 441-443.

Heras M, Gonzalez L, Sharp JM Pathology of ovine pulmonary adenocarcinoma. In *Jaagsiekte Sheep Retrovirus and Lung Cancer.* 2003, Springer, Berlin, Heidelberg. 25-54.

Hermeyer K, Jacobsen B, Spargser J, Rosengarten R, Hewicker-Trautwein M. Detection of Mycoplasma bovis by in-situ hybridization and expression of inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and manganese superoxide dismutase in the lungs of experimentally-infected calves. *J. Comp Pathol.* 2011, 145: 240-250.

İlhan Z, Keleş İ. Biotyping and serotyping of Mannheimia (Pasteurella) haemolytica isolated from lung samples of slaughtered sheep in the Van Region. *Turk J Vet Anim Sci.* 2007, 31 (2): 137-141.

Johnson BA, Lowenstein MA, Brookens DK, Nakayama BR, Davies P. Culture of pulmonary microvascular smooth muscle cells from intraacinar arteries of the rat: characterization and inducible production of nitric oxide. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1994, 10: 604-612.

Karakaya D, Barış D, Tür A. Nitrik oksit. *OMÜ Tıp Derg.* 2000, 139-148.

Karaman M, Özen H, Özcan K, Tuzcu M. Immunohistochemical demonstration of nitrosative tissue damage in copper induced liver toxicity in Japanese quails. *Kafkas. Univ. Vet. Fak. Derg.* 2009, 15(4): 595-600.

Karapınar Z, İlhan F, Dincer E, Yıldırım S. Pathology and Phylogenetic Analysis of Capripoxvirus in Naturally Infected Sheep Sheeppox Virus. *Pak. Vet J.* 2017, 37(1): 76-83.

Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2016, 1(2), 43-52.

Kaya O, Erganiş O. Koyun ve kuzu pnömonileri üzerinde etiyolojik survey. *Veterinarium,* 1991, 3(4): 27-29.

Kaymakçı M, Eliçin A, Tuncel E, Pekel E, Karaca O, Işın F, Selçuk E. Türkiye’de küçükbaş hayvan yetiştiriciliği. *Türkiye Ziraat Mühendisliği V. Teknik Kongresi,* 2000, 2.

Kılınc A, Kılınc K. *Nitrik oksit: Biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri.* 1. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2003, 12-65.

Kılınc A, Kalender H, Eröksüz H, Muz A, Taşdemir B. Identification by culture, PCR, and immunohistochemistry of mycoplasmas and their molecular typing in sheep and lamb lungs with pneumonia in Eastern Turkey. *Trop. Anim. Health Prod.* 2013, 45(7): 1525-1531.

Kıran MM, Berkin S, Kaya O, Dincer Z. Konya bölgesi koyun pnömonilerinde patolojik ve etiyolojik araştırmalar. *SÜ. Vet. Fak. Derg.* 1993, 9: 3-9.

Kıran MM. Konya bölgesi kuzu pnömonilerinde patolojik ve etiyolojik araştırmalar. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi, 1990.

Kırkan Ş. Aydın Yöresinde Koyunların Solunum Sisteminde İnfeksiyon Nedeni *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*’nın Biyotip ve Serotip Tayini, Elektroforez ve PCR İle Tanısı. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2003.

Kielbik M, Szulc-Kielbik I, Klink M. The Potential Role of iNOS in Ovarian Cancer Progression and Chemoresistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(7): 1751.

Kuyumcu A, Düzgün AP, Özmen MM, Besler HT. Travma ve infeksiyonlarda nitrik oksidin rolü. *Ulus. Travma Derg.* 2004, 10(3): 149-259.

Lacasta D, Ferrer LM, Ramos JJ, González JM, De las Heras M. Influence of climatic factors on the development of pneumonia in lambs. *Smal. Rumin. Res.* 2008, 80(1-3): 28-32.

Lin YC, Miles RJ, Nicholas RAJ, Kelly DP, Wood AP, Isolation and Immunological detection of *Mycoplasma ovipneumoniae* in sheep with atypical pneumonia, and lack of A role for *Mycoplasma arginini*. *Res. in Vet. Sci.* 2008, 84: 367–373.

Lindström L, Tauni FA, Vargmar K. Bronchopneumonia in: Swedish lambs: a study of pathological changes and bacteriological agents. *Acta Vet. Scand.* 2018, 60(1): 54.

Lloyd-Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu. Rev. Med.* 1996, 47: 365-75.

Lohinai Z, Benedek P, Feher E, Györfi A, Rosivall L, Fazekas A, Salzman AL, Szabo C. Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature- induced periodontitis in rat. *Br. J. Pharmacol.* 2001, 123: 353-360.

Lopez A, Martinson SA. Respiratory System, Mediastinum and Pleura. In: Zachary JF. (ed). *Pathologic Basis Of Veterinary Diseases*. 8st edition, China, Elsevier Health Sciences, 2017, 471-560.

Lopez A. Respiratory System. in: Carlton WW, McGavin MD. (eds). *Special Veterinay Pathology*, 2nd edition, St. Louis, Mosby, 1995, 116-171.

Mahantesh SP, Gangawane AK, Patil CS. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines in human health: Future perspects. *World Research Journal of Medicinal & Aromatic Plants*. 2012, 1(1): 6-10.

Marru HD, Anijajo TT, Hassen AA: A study on ovine pneumonic pasteurellosis: Isolation and identification of Pasteurellae and their antibiogram susceptibility pattern in Haramaya District, Eastern Hararghe, Ethiopia. *BMC Vet. Res.* 2013, 9: 23.

Mayer B, Hemmens B. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends. Biochem. Sci.* 1997, 22: 477–481.

Mgbemena V, Segovia J, Chang TH, Bose S. KLF6 and iNOS regulates apoptosis during respiratory syncytial virus infection. *Cell. Immunol.* 2013, 283(1-2): 1-7.

Minardi CJC, Singh DK, Lamara A, Chebloune Y. Small ruminant *Lentiviruses* (SRLVs) break the species barrier to acquire new host range. *Viruses*, 2013, 5: 1867-1884.

Nakayama DK, Geller DA, Lowenstein CJ, Davies P, Pitt BR, Simmons RL, Billiar TR. Cytokines and lipopolysaccharide induce nitric oxide synthase in cultured rat pulmonary artery smooth muscle. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1992, 7: 471-471.

Narayan O, Clements JE. Biology and pathogenesis of *Lentiviruses*. A review article. *J. Gen. Virol.* 1989, 70: 1617-1639.

Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, controls. *Cell.* 1994,78: 915-8.

Nicholas RAJ, Ayling RD, Loria GR. Ovine Mycoplasmal infections. *Small Rumin. Res.* 2008, 76: 92–98.

Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radic. Biol. Med.* 2001, 31(11): 1287-1317

Oruç E. The pathologic and bacteriologic comparison of pneumonia in lambs. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2006, 30(6): 593-599.

Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental.* 2015, 98: 45-49

Özen H, Karaman M, Şahin M, Özcan K. Pnömonili sığırlarda *Mycoplasma bovis*, *M. dispar*, *M. bovirhinis* ve *M. mycoides subsp. mycoides* (küçük koloni tipi)'in PZR ile belirlenerek patolojik bulgularının incelenmesi. *KÜ Vet. Fak. Derg.* 2009, 15: 125-133.

Özen H, Kamber U, Karaman M, Gül S, Atakişi E, Özcan K, Atakişi O. Histopathologic, biochemical and genotoxic investigations on chronic sodium nitrite toxicity in mice. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2014, 66(8): 367-375.

Özkaraca M, Elazığ Yöresindeki Koyunların Küçük Ruminant Vebası, Parainfluenza Tip -3 İle Respiratorik Sinsityal Virüs Kaynaklı Pnömonilerinde Histopatolojik Ve İmmünohistokimyasal İncelemeler. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzincan: Fırat Üniversitesi, 2013.

Özyıldız Z, Tel OY, Yılmaz R, Özsoy SY, Keskin O. Pathological and microbiological investigations of pneumonic pasteurellosis in sheep. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2013, 19(1): 103-108.

Palipoch S, Koomhin P. Oxidative Stress-Associated Pathology: A Review. *Sains Malaysiana.* 2015, 44(10): 1441–1451

Parent RA. *Comparative biology of the normal lung.* Academic Press. 2015: 471-483

Pautz A, Art J, Hahn S, Nowag S, Voss C, Kleinert H. *Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase.* In: Nitric Oxide, USA, Academic Press: Cambridge, MA, 2010; Volume 23, pp. 75–93.

Perez DS, Pérez FA, Bretschneider G. Histophilus somni: pathogenicity in cattle an update. *An. Vet. Murcia.* 2010, 26: 5-21.

Pitt BR, Croix CM. Complex regulation of iNOS in lung. *Am. J. Resp. Cell Mol. Bio.* 2002, 26(1): 6-9.

Pope RA, Parida S, Bailey D, Brownlie J, Barrett T, Banyard AC. Early events following experimental infection with peste-des-petits ruminants virus suggest immune cell targeting. *PLoS One.* 2013, 8: 55-83.

Poulsen LL, Reiner TM, Rikke LS, Bisgaard M, Christensen H, Olsen JE, Stuen S, Bojesen AM: Occurrence of haemolytic *Mannheimia* spp. in apparently healthy sheep in Norway. *Acta. Vet. Scand.* 2006, 48: 19.

Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, FlizPatrick ES, Fanning S, Hartigan PJ *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 2nd ed, Oxford, Blackwell Science Ltd, 2011: 38-91.

Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolucci N, Wink, DA. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biological chemistry*. 2004, 385(1): 1-10.

Rydbeck R, Löve A, Örvell C, Norrby E. Antigenic analysis of human and bovine Parainfluenza Virus Type 3 Strains with monoclonal antibodies. *J. Gen. Virol.* 1987, 68: 2153-160.

Sanjosé L, Crespo H, Blatti-Cardinaux L, Glaria I, Martínez-Carrasco C, Berriatua E, Amorena B, Andrés D, Bertoni G, Reina R. Post-entry blockade of small ruminant *Lentiviruses* by wild ruminants. *Vet. Res.* 2016, 1: 1-12.

Sezer K, Keskin M. Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *FÜ Sağ. Bil. Vet. Dergisi.* 2014, 28(1): 49-56.

Shanthalingam S, Goldy A, Bavananthasivam J, Subramaniam R, Batra SA, Kugadas A, Raghavan B, Dassanayake RP, Jennings-Gaines JE, Killion HJ, Edwards WH, Ramsey JM, Anderson NJ, Wolff PL, Mansfield K, Bruning D, Srikumaran S. PCR assay detects *Mannheimia haemolytica* in culture-negative pneumonic lung tissues of bighorn sheep (*Ovis canadensis*) from outbreaks in the western USA, 2009-2010. *J. Wildl. Dis.* 50 (1): 1-10.

Sharp AH. Enfeksiyon hastalıklarının genel patolojisi, İçinde: *Temel Patoloji* Tuzlalı S, Güloğlu M, Çevikbaş U. (çevri editörleri) *Robins Basic Pathology*, Kumar V, Abbas A, Aster J. 9. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2013: 29-60.

Singh R, Kumar P, Sahoo M, Bind RB, Kumar MA, Das T, Singh KP. Spontaneously occurring lung lesions in sheep and goats. *Indian J. Vet. Pathol.* 2017a, 4(1): 18-24.

Singh R, Kumar P, Singh R, Dhama K, Kumari S, Yadav JP, Sahoo M. Pathology and polymerase chain reaction detection of ovine progressive pneumonia (maedi) cases in slaughtered sheep in India. *Veterinary world.* 2017b, 10(11): 1401.

Singh R, Singh S, Singh R, Dhama K, Singh K, Singh S, Singh V. Epidemiological study of *Mannheimia haemolytica* infection in the sheep and goats population, India. *Biological Rhythm Research.* 2018a, 42: 1-10.

Singh R, Singh R, Kamdi B, Kamari S, Singh S, Singh S, Kumar S. Pathology of Caseous Lymphadenitis in Slaughtered Goats Associated Infection with *Corynebacterium Pseudotuberculosis*. *J. Animal Res.* 2018b, 8(3): 497-500.

Singh RK, Balamurugan V, Bhanuprakash V, Sen A, Saravanan P, Pal YM. Possible control and eradication of peste des petits ruminants from India: Technical aspects. *Vet. Ital.* 2009, 45: 449–462.

Suvarna KS, Layton C, Bancroft JD. *Bancroft's Theory And Practice Of Histological Techniques*, 8nd Ed. China, Elsevier Health Sciences, 2018, 84-90, 126-139.

Tel OY, Keskin O: Koyun akciğerlerinden *Pasteurella multocida* ve *Mannheimia haemolytica* izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılığı. *YYU Vete Fak Derg.* 2010, 21 (1): 31-34.

Topçuoğlu H, Yoldaş A, Tekin M A. Adana Bölgesinde Küçük Ruminantlarda Görülen Pnömonilerin Patolojik Olarak Araştırılması *AVKAE Dergisi.* 2014, 4: 19-24.

Türkiye İstatistik Kurumu. <http://tuik.gov.tr/Start.do>. 15 Nisan 2019.

Türkiye Patent ve Marka Kurumu. <https://www.turkpatent.gov.tr/TURKPATENT/resources/temp/36A1EB29-D6B1-41B1-BF1B-5299BC7E9A4F.pdf>. 10 Mart 2019.

Türköz Y, Özerol E. Nitrik oksitin etkileri ve patolojik rolleri. *J. Turgut Özal Med. Cent.* 1997, 4: 453-461.

Van Der Poel WH, Brand A, Kramps JA. Respiratory syncytial virus infections in human beings and in cattle. *J. Infect.* 1994, 29(2): 215-228.

Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.* 1992, 323: 27-36.

Wawegama NK, Kancı A, Marenda MS, Mansell PD, Browning GF, Markham PF. Histochemical and morphometric characterization of bronchopneumonia in calves caused by infection with *Mycoplasma bovis*. *Vet. Microb.* 2012, 158: 220-224.

Yener Z, Sağlam YS, Timurkaan N, İlhan F. Immunohistochemical detection of parainfluenza type 3 virus antigens in paraffin sections of pneumonic caprine lungs. *J. Vet. Med. Series A.* 2005, 52(6): 268-271.

Yeruham I, Yadin H, Van Ham M. Economic and epidemiological aspects of an outbreak of sheepox in a dairy sheep flock. *Vet. Rec.* 2007, 160: 236–37.

Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*, 2001, 54(3): 176-186.

Yüksek N, Kozat S, Başbuğan Y., Nitric Oxide, Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Capacity Levels in the Lambs with Pneumonia. *Journal of Veterinary and Animal Research.* 2018, 1:200.

Yüzbaşıgil AF. Kuzu pnömonilerinde patolojik ve bakteriyolojik incelemeler ile parainfluenza 3 (PI-3) virusunun etiyolojideki rolü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi, 2010.

Zekarias B, Mattoo S, Worby C, Lehmann J, Rosenbusch R F, Corbeil LB. Histophilus somni IbpA DR2/Fic in virulence and immunoprotection at the natural host alveolar epithelial barrier. *Infection and immunity*. 2010, 78(5): 1850-1858.



EK-1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Mustafa USTA
Doğum tarihi	: 16.06.1990
Doğum yeri	: Gördes/MANİSA
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 10100 Balıkesir
Tel	: 0506 578 79 28
E-mail	: Mustafa.usta@balikesir.edu.tr
EĞİTİM	
Lise	: Gördes Lisesi (2007)
Lisans	: Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2008-2013)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: YDS:62.50, Şubat 2016
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
-	

EK-2

ETİK KURUL ONAY



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Koyun Pnömonilerinin Patolojik ve Bakteriyolojik Yöntemler ile Araştırılması"
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Fatma İLHAN BAÜN Veteriner Fakültesi Patoloji AD.
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Araş. Gör. Mustafa USTA BAÜN Veteriner Fakültesi
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Yüksek Lisans
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01/04/2019 – 01/06/2019
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	Koyun -50 Adet

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
		HADYEK BAŞVURU FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2019/3-5	Tarih : 26.03.2019
	Görüşme Sonunda; proje dosyasının Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul Ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 8.Maddesi (k) bendi kapsamında HADYEK iznine tabi olmadığına oy birliği ile karar verildi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÜYELER				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Muharrem EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

(*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacıların birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akrabası olması halinde ilgili üye proje görüşmesine katılmaz.