

11007.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BURSA YÖRESİ TAVUKLARDA GÖRÜLEN MAREK HASTALIĞININ
TEŞHİSİNDE, DERİ ve İÇ ORGAN BULGULARI ÜZERİNDE
FLORESAN ANTİKOR (FA) ve HİSTOLOJİK YÖNTEMLER
KULLANARAK YAPILAN ARAŞTIRMALAR

(Vet. Hekim) Osman KUTSAL

Yükseköğretim Kurulu
Doküman Merkezi

DOKTORA TEZİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cemalettin KÖKÜUSLU

1987
ANKARA

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	iv
TABLoların LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Tarihçe	5
2.2 Hastalığın İnsidensi ve Yayılışı	8
2.3 Hastalığın Etiyolojisi	10
2.4 Patojenite	13
2.5 Epizootiyolojisi	15
2.5.1 Bulaşma yolları	15
2.5.2 İnkübasyon süresi	17
2.6 Klinik Semptomlar	17
2.7 Patolojik Bulgular	21
2.7.1 Makroskopik bulgular	21
2.7.2 Mikroskopik bulgular	24
2.7.3 İmmunfluoresan bulgular	29
3. MATERYAL VE METOT	31
3.1 Materyal	31
3.2 Metot	31
3.2.1 Histopatolojik inceleme	31
3.2.2 İmmunfluoresan inceleme	32

Sayfa

4. BULGULAR	35
4.1 Klinik Bulgular	35
4.2 Makroskopik Bulgular	38
4.3 Mikroskopik Bulgular	43
4.4 İmmunfluoresan Bulgular	64
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	67
6. ÖZET	78
7. SUMMARY	80
8. KAYNAKLAR	82
9. TEŞEKKÜR	94

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Marek Hastalıklı bir pilicin bir ayağın önde, diğerinin arkada tipik oturuş şekli(balerin oturuşu) ve sağ kanat felci. 253/86	37
Şekil 2. İleri derecede hasta bir piliçte paraliz durumu ve parmakların içe doğru kıvrık görünümü. 254/86	37
Şekil 3. Marek Hastalıklı bir pilicin göğüs bölgesinde deri altında tümöral kitlenin görünümü(oklar). 254/86	40
Şekil 4. Hastalığın sinirsel şeklinde n.ischiadicus'larda kalınlaşma(oklar). 255/86	41
Şekil 5. N.ischiadicus'taki kalınlaşma, Şekil 5'in büyütülmüş görünümü. 255/86	41
Şekil 6. Marek Hastalığında iç organlarda şekillenen tümöral oluşumlar. A. Bezsel mide mukozası üzerinde tümöral oluşumlar(oklar). 254/86. B. İnce barsağın son kısmında yer alan tümöral kitle(oklar). 251/86. C. Karaciğerde multiple tümör odakları(oklar). 254/86	42

- Şekil 7. Marek Hastalığında iç organlarda şekillen-
lenen tümöral oluşumlar. A. Pankreasta
şekillenen tümöral kitle(ok). 226/87.
B. Kalbin apexinde gelişen tümör(ok).
254/86. C. Böbreklerde çok sayıda irili
ufaklı(ince oklar) ve yumurtalıkta(kalın
ok) tümöral kitle. 254/86 47
- Şekil 8. Marek Hastalıklı bir piliçte sol böbrek
ile sağ bacakta m.pubischiofemorales'te
tümöral oluşumların görünüşleri(oklar).
258/86 48
- Şekil 9. Marek Hastalıklı bir piliç derisinde
epidermis altında şekillenen lenfosit
toplulukları. 226/87. HxE. x40..... 49
- Şekil 10.Şekil 9'un büyük büyültme ile görünümü.
226/87. HxE. x230..... 50
- Şekil 11.Marek Hastalığına yakalanmış bir pilicin
n.ischiadicus'unda oluşan lenfosit ve
plasmositlerden ibaret hücre infiltras-
yonu. 223/87. HxE. x840..... 52
- Şekil 12.Marek Hastalıklı bir pilicin n.ischiadi-
cus'unda Marek Hastalığı Hücreleri(ok) ile
lenfosit, plasmosit ve histiyositlerden
ibaret hücre infiltrasyonunun görünümü.
253/86. HxE. x1100..... 52

- Şekil 13. Marek Hastalıklı bir piliçin bursa Fabricii'sinde interfolliküler bağ dokuda lenfoid hücre infiltrasyonu ve lenfoidi folliküllerde hücre azalması. 251/86. HxE. x130 53
- Şekil 14. Şekil 13'deki bursa Fabricii'nin büyük büyültme ile görünümü. 251/86. HxE. x230 53
- Şekil 15. Bezzel midede muskularis mukoza ve bezlerin bulunduğu bölgede lenfoid hücre topluluklarının görünümü. 236/86. HxE. x60 55
- Şekil 16. Bezzel midede muskularis mukoza ve bezler arasında lenfoid hücre infiltrasyonu. 291/86. HxE. x75 55
- Şekil 17. Karaciğerde portal bölgede lenfoid hücre topluluklarının görünümü. 255/86. HxE. x240 56
- Şekil 18. Şekil 17'nin büyük büyültme ile görünümü. 255/86. HxE. x280 56
- Şekil 19. Marek Hastalığında pankreasın langerhans adacıkları ve asinileri arasındaki lenfoid hücre yığınlarının görünümü. 226/87. HxE. x230 58
- Şekil 20. Şekil 19'un büyük büyültme ile görünümü. 226/87. HxE. x370 58

- Şekil 21. Kalpte kas demetleri arasında lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü. 257/86.
HxE. x230 59
- Şekil 22. Kalpte kas demetleri arasında lenfoid hücre infiltrasyonunun büyük büyültme ile görünümü. 237/86. HxE. x475 59
- Şekil 23. Yumurtalıkta lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü. 226/87. HxE. x95 61
- Şekil 24. Yumurtalıkta lenfoid hücre infiltrasyonunun büyük büyültme ile görünümü. 236/86. HxE. x230 61
- Şekil 25. Böbrekte yoğun lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü. 334/86. HxE. x187 62
- Şekil 26. Şekil 25'in büyük büyültme ile görünümü. 334/86. HxE. x300 62
- Şekil 27. İskelet kasında yoğun lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü. 258/86.
HxE. x230 63
- Şekil 28. İskelet kasında kas demetleri arasında lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü. 294/86. HxE. x296 63

- Şekil 29. Marek Hastalığı viral antiijeninin kemik iliği hücre sitoplazmalarında indirekt immunfluoresan metoduyla pozitif reaksiyonun tesbiti(oklar) (Kemik iliği,tuşe preparat). 209/87.
xl480 66
- Şekil 30. Marek Hastalığı viral antiijeninin kemik iliği hücre sitoplazmalarında indirekt immunfluoresan metoduyla pozitif reaksiyonun tesbiti(oklar) (Kemik iliği,tuşe preparat). 186/87.
xl480 66

TABLOLARIN LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Marek Hastalığının Teşhisinde Klinik Bulguların Görülme Sıklığı	36
Tablo 2. Marek Hastalığında Otopside Deri ve İç Organlardaki Makroskopik Bulguların Görüldüğü Olayların Sayısı	39
Tablo 3. Marek Hastalıklı Piliçlerde Organlarda Görülen Histopatolojik Bulgular	44
Tablo 4. Marek Hastalıklı Piliçlerde Görülen İmmunfluoresan Bulgular	65

1. GİRİŞ

Son yıllarda bütün dünyada ekonomik bakımdan evcil kanatlı ve özellikle tavuk yetiştiriciliğinin önemli bir yer alması, salgın tavuk hastalıklarının yanısıra kitle halinde ölümlere sebebiyet veren tümöral hastalıkların da tanınmasını zorunlu kılmaktadır(47,48). Ülkemizde de tavuk yetiştiriciliği ekonomik açıdan gün geçtikçe büyük faydalar sağladığı için bu alana karşı gösterilen ilgi de gittikçe artmaktadır. Tavuk yetiştiriciliğinin hızla endüstrileşme çabası içine çekildiği memleketimizde de zaman zaman dünya ülkelerinde görülen önemli tavuk hastalıkları büyük problem teşkil etmektedir(49). Özellikle tavuk yetiştiriciliğinde temel amaç, işletmedeki hayvanların sağlıklı olarak yetiştirilmelerini sağlamak olmalıdır. Tavuk yetiştiriciliğinde işletme kapasitesi ne olursa olsun, hayvanların sağlıklı yetiştirilebilmeleri için ana prensip aynıdır. Endüstrileşmeye yönelik işletmelerin kazanç sağlamaları; kaliteli ve yeterli civciv üretimi, bakım, besleme ve pazarlama gibi faktörlerin sağlanmasına bağlıdır. Endüstrileşen tavuk yetiştiriciliğinde kazancın beklenen derecede olmasında, tavukların normal gelişmeleri ve normal verim düzeyine erişmeleri en etkin rolü oynamaktadır. Kümes hayvanlarının sağlıklı yetiştirilmelerini sağlayan bu faktörler yanısıra, işletmelerin arzulanan amaca ulaşabilmeleri için hastalıkların kontrolü de zorunludur.

Kümes hayvanlarının, özellikle tavukların hastalık sorunları yetiştiriciliğin gelişmesine paralel olarak her geçen gün önemi biraz daha belirgin olarak duyurmaktadır. Hastalıklarla savaş ve kontrol için teşhis yöntemleri geliştirilmekte, sağıtım ve aşılarla korunma üzerinde önemle durulmaktadır(6).

Bu alanda yetiştiriciler tarafından yapılan girişimle-

rin yaygınlaşması, önce evcil kanatlılara ait hastalıkların tanınmasını, hele kitle halinde ölümlere sebep olan salgın hastalıkların ve viral etkenlerden ileri gelen tümöral oluşumların çıkışından önce de bazı önlemlerin alınmasına zorunlu kılmaktadır.

Tavuklarda tümörlere sıkça rastlanması, insan hekimliği kanser araştırmalarında bu kanatlıların onkojenik yönden zengin bir kaynak olduğunu ortaya koymuş ve bu bakımdan tümör etyolojisinde bazı tavuk tümörlerinin etkenleriyle bir bağlantı kurulmaya çalışılmıştır(47,78).

Tavuk hastalıkları arasında bütün dünyada olduğu gibi yurdumuzda da Marek Hastalığının tavuk yetiştiriciliğini tehdit etmesi ve ekonomik kayıplara yol açması bu hastalığın ilk sıralardaki yerini korumasına neden olmaktadır(3,5,20,49).

Marek Hastalığı üzerinde yapılan araştırmalar, özellikle son 30 yıl içinde belirli bir şekilde yoğunlaşma göstermiştir. Hastalığın genç piliçlerde seyretmesi halinde kaşeksiye ve yüksek oranda mortaliteye sebep olması, klinik semptomlarının riboflavin noksanlığı, encephalomyelitis, A ve E vitaminlerinin noksanlıkları ile staphylococ enfeksiyonları gibi hastalıkların klinik semptomlarıyla karışması, bu hastalığın önemini daha da artırmaktadır(3,20,49).

Marek Hastalığı yarım yüzyılı geçen bir süreden beri bilinmektedir. Ancak hastalık 1960 yılında toplanan Dünya Veteriner Tavukçuluk Derneği'nin birinci kongresine kadar değişik terimler altında ve özellikle kanatlı Leukosis kompleksinin göz, sinir ve lenfoid şekli olarak incelenmiştir. Kanatlıların Leukosis kompleksi adı altında daha çok kan sistemini etkileyen ve yine diğer dokularda da tümörlerin şekillenmesiyle karakterize edilen bir grup tavuk hastalığı ele alınmıştır. Oysa ki bu grupta incelenen hastalıklar ile ilgili etyolojik çalışmalar ve yeni bulgular etyolojik olarak birbirinden fark-

lı üç hastalığın varlığını ortaya koymuştur. Bunlar ;

1. Leukosis/Sarcoma grubu hastalıklar
2. Reticuloendotheliasis
3. Marek Hastalığı'dır.

Leukosis/Sarcoma grubu hastalıkların etkeni RNA içeren, spesifik antijene sahip myxoviruslardır. Reticuloendotheliasis'in etkeni, RNA içerdiği saptanan fakat henüz sınıflandırılmamış olan T-virustur. Marek Hastalığının etkeni ise bu etkenlerden tamamen farklı olarak DNA içeren Herpes grubundan bir virustur. Dolayısıyla hastalık etkeni Marek Hastalığı Herpes Virus olarak bilinmektedir(18,87,97).

Son 30 yılda yapılan araştırmalar, önceleri kanatlıların Leukosis kompleksi adıyla incelenen hastalıklardan en önemlisinin ve üzerinde en çok çalışılan ve tartışılan tavuk hastalığının Marek Hastalığı olduğunu göstermiştir.

Hastalık bütün dünyada, özellikle tavuk yetiştiriciliğinin endüstrileştiği ülkelerde önemli bir ekonomik problemdir. Marek Hastalığında mortalite genç piliçlerde akut seyrettiği zaman çok yüksek olmakta, fakat yumurta tavuklarında klasik şekli ile seyrettiğinden mortalite düşük kalmaktadır. Ancak etçi piliçlerde de mortalite düşük kalmakla beraber kesim sonu muayenelerde satışa arz edilmeyip imha edilen tavukların yine de çok yüksek sayıda olması ekonomik olarak yetiştiricileri sarsmaktadır. Marek Hastalığı nedeniyle imha edilen tavuk sayısı % 5-10 arasında değişmekle birlikte bu oran bazen % 50'ye kadar varabilmektedir. A.B.D.'de 1961-1968 yılları arasında kesilen tavuk sayısı aynı olduğu halde kesim sonu yapılan veteriner hekim muayeneleri sonucunda imha edilen tavuk sayısının % 5-7'den % 48'e yükseldiği saptanmıştır. Böylece A.B.D.'de yalnızca Marek Hastalığının neden olduğu ekonomik kaybın her yıl için iki milyar liradan fazla olduğu hesaplanmıştır. Keza İngiltere ve Almanya'da da ekonomik kayıpla-

rın çok yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Kesim sonu muayenede hastalık nedeniyle imha edilen tavukların yanısıra hastalıklı tavukların kilo kaybetmeleri, özellikle etçi piliç yetiştiriciliğinde, verilen gıdanın değerlendirilmemiş olması da ekonomik kaybın bir nedeni olmaktadır(12,74).

Yurdumuzda da Marek Hastalığı yıllardan beri bilinmektedir. Eldeki verilere göre hastalık memleketimizde daha çok klasik şekli ile ortaya çıkmaktadır. Kesim sonu muayenelerde imha edilen tavukların ve özel işletmeler ile halk elindeki tavuklarda Marek Hastalığı sonu ölen hayvan sayılarına ait istatistik bilgiler olmadığından hastalığın sebep olduğu ekonomik kayıpları tam olarak saptamak mümkün olamamaktadır. Ancak her geçen gün tavuk yetiştiriciliğinin endüstrileşme çabası içinde olduğu yurdumuzda da Marek Hastalığının büyük ekonomik kayıplara neden olduğu sanılmaktadır (5,6).

Araştırmacılar, Marek Hastalığının yalnız büyük ekonomik kayba neden olan bir tavuk hastalığı olduğu için değil, aynı zamanda herpes grubu virus tarafından meydana getirilen tümör tabiatında bir hastalık olduğu için de üzerinde önemle durmuşlardır(13,79,82,86,96). Ayrıca tümör tabiatındaki hastalıklar içinde canlı ve etkili bir aşının hazırlandığı ve geniş ölçüde uygulandığı hastalıkta Marek Hastalığıdır(23,26).

Bütün bu nedenlerden dolayı Marek Hastalığı üzerinde yapılan araştırmaların sayısı son yıllarda dikkati çekecek derecede artmıştır. Bu amaçla biz de ülkemiz tavukçuluğuna ve tavuk yetiştiriciliğine ışık tutmak için özellikle yurdumuzda Bursa İli çevresinde yoğunluk kazanan tavuk çiftliklerinde Marek Hastalığı ile ilgili bu çalışmayı yapmayı uygun bulduk.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Marek Hastalığı son yıllara kadar araştırmacıların çoğu tarafından kanatlı Leukosis kompleksinin bir şekli olarak kabul edilmişti. Her ne kadar bazı araştırmacılar zaman zaman Marek Hastalığının kanatlı Leukosis'inden ayrı bir hastalık olduğunu iddia etmişlerse de bunların görüş ve iddiaları, dolayısıyla ileri sürdükleri terminoloji pek tutunmamıştı. Bu nedenle eldeki literatürlere göre Marek Hastalığının tarihçesini ancak bir dereceye kadar aydınlatılabilmekteyiz. Çünkü Marek Hastalığı üzerinde literatür araştırması yapmış olan bazı yazarlara göre, bazı araştırmalar, özellikle genel tablosu neurolymphomatosis olarak bildirilen araştırmalar Marek Hastalığı ile ilgili literatür olarak benimsenmişti.

Marek Hastalığı ilk olarak 1907 yılında Macaristan'da J.Marek tarafından genç horozlarda saptanmış ve hastalık topallık ve periferik sinirlerin mononükleer hücre infiltrasyonunu nedeniyle kalınlaşması ile karakterize edilmişti. Marek Hastalığı ile ilgili bu ilk rapordan sonra 1921 de B.F.Kaupp, A.B.D.'de, 1924 de N.VanderWalle ve E.Winkler-Jenius, Hollanda'da, 1929 da I.A.Galloway, İngiltere'de ve 1930 yıllarında Avustralya'da görülmüş ve bu hastalığın dünyada birçok ülkede yaygın olduğu anlaşılmıştır(3,5,6,12,20,32).

Hastalık bulgularını bildiren ilk raporda araştırmacılar klinik semptom olarak özellikle bacak ve kanatlarda oluşan felçler üzerinde durmuşlar ve patolojik bulguları yalnızca periferik sinirlerde ve santral sinir sisteminde tespit edebildikleri için hastalığı POLYNEURITIS, TAVUK FELCİ ve NEUROMYELITIS GALLINARUM olarak tanımlamışlardı(5,12,20).

Marek'in raporunda hastalık kanat ve bacaklarda felç-

ler ve santral sinir sistemi ile periferik sinirlerde görülen lezyonlarla karakterize edilmiş ise de daha sonraki araştırmalar klinik semptomların ve patolojik bulguların bu kadarla kalmadığını ortaya koymuştu. Bacak ve kanatlardaki felçler ile birlikte hastalanmış tavuklarda körlükte olabileceği ilk olarak 1921 yılında B.F.Kaupp tarafından tespit edilmişti. Sinirlerin dışında gelişen özellikle yumurtalıklarda görülen visceral lymphoma ve beyin ile iristeki lezyonlar ilk kez 1926 da Pappenheimer, Dunn ve Cone tarafından bildirilmiş ve hastalık için NEUROLYMPHOMATOSIS GALLINARUM deyimi kullanılmıştı. Yine bu yazarlar, neurolymphomatosis gallinarum'da saptanan patolojik bulguların 1908 de Ellerman ve Bang tarafından tanıtılan kanatlı Leukosis'inden tamamen farklı patolojik bulguların olduğunu iddia etmişler ve bu bulguları VISCERAL LYMPHOMATA ve VISCERAL LYMPHOMATOSIS terimleri ile ifade edebileceklerini ileri sürmüşlerdi(5,12).

Fakat bu görüş pek fazla taraftar bulamadığından, araştırmacıların pek çoğu Marek Hastalığının sinir ve göz şeklini visceral lymphomata ile birleştirip LYMPHOMATOSIS adı altında incelemeyi tercih etmişlerdi(5). Bu düşünce ile, etken dikkate alınmaksızın yalnız patolojik bulgulara göre yapılan bir sınıflamada Marek Hastalığı ve diğer bozukluklar KANATLILARIN LEUKOSİS KOMPLEKSİ (Avian Leukosis Complex) adı altında toplanmıştır(12,78). Bu sınıflandırmaya göre kanatlıların Leukosis kompleksi ;

Lymphomatosis

Erythroblastosis

Myeloblastosis

Myelocytomatosis

Diğer tümörler.

Hemen hemen klasikleşen bu terminolojiye rağmen yine de bazı yazarlar sinir, göz ve iç organ şekilleriyle Marek

Hastalığının, kanatlı Leukosis'inden farklı olduğunu ispat için araştırmalarını sürdürmüşlerdi(51).

Nihayet 1960 yılında toplanan "Dünya Veteriner Tavukçuluk Derneği"nin birinci kongresinde terminoloji tekrar ele alınmıştır. Kongre yazarların görüş ve iddialarını değerlendirerek Marek Hastalığının kanatlı Leukosis'inden tamamen farklı bir hastalık olduğunu kabul etmiş ve hastalık için LYMPHOMATOSIS deyimini uygun bulmuştur. Oysaki bu terimin özellikle A.B.D.'de uzun zamandan beri hem kanatlı Leukosis'ini hem de Marek Hastalığını belirtmek için kullanıldığı ve karışıklıklara neden olduğu ileri sürülmüştür. Sonuçta bu iddia da yerinde görülmüş ve kongrede tavukların bu hastalığı için ilk araştırmacının adına izafeten MAREK HASTALIĞI (Marek's Disease) denilmesi kararlaştırılmıştır(5,12,20).

Buna rağmen bazı araştırmacılar yine eski terminolojide ısrar ettiklerinden bu süre içinde literatürlerde hastalığı hem kanatlı Leukosis'i(5,9) hem de Marek Hastalığı(2,3,5,8,12,32,61,72)olarak bildirmişlerdir. Daha sonraki yıllarda tavuk yetiştiriciliğinin endüstrileştiği ülkelerde büyük ekonomik kayıplar ortaya çıkmıştır(9). Bu salgınlarda hastalık, bu yazarları haklı çıkarır gibi, Marek tarafından bildirilen hastalık tablosunun aksine, sinirlerdeki kalınlaşmanın az görülmesine karşın genellikle visceral lymphoid tümörlerle karakterize bir hastalık tablosu göstermiştir(79,81). Patolojik bulgulardaki benzerliğe rağmen tavuklarda gözlenen bu değişik tablonun da Marek Hastalığının bir şekli olduğu iddia edilmiş ve sonuçta terminolojide kolaylık olması açısından sinirlerde kalınlaşma meydana gelmeksizin gelişen iç organlezyonlarıyla karakterize hastalık tablosuna "Akut Marek Hastalığı", daha önceki raporlarda belirtildiği gibi sinirlerdeki kalınlaşmalar ile karakterize olan tabloya ise "Klasik Marek Hastalığı" terimleri kullanılması uygun görülmüş(12) ve bu terimler de

literatürlerde yer almıştır(5,15,20,28).

Son yıllarda yapılan araştırmalar etyolojik yönden de Marek Hastalığının, kanatlı Leukosis'inden ayrı olduğunu göstermektedir(3,6,9,10,11,39,40,41,51,52,53,64,65). Marek Hastalığının etkeni herpes grubundan zarflı, DNA kapsayan bir virustur. Oysaki kanatlı Leukosis'inin etkeni myxovirus grubundan RNA kapsayan bir virustur(5,20,51,59,77).

2.2 Hastalığın İnsidensi ve Yayılışı

Marek Hastalığı dünyanın her yöresinde görülebilmektedir. Tavukçuluk yapan her yetiştirici bu hastalıktan az veya çok zarar görmektedir. Marek Hastalığında klinik semptomlar ve patolojik bulgular her olguda değişik derecede şekillenir. Bunun sonucu olarakta hastalık bazen hiç fark edilmeden sönüp gider, bazen de % 80'e kadar yükselen mortalite ile sonuçlanır.

Marek Hastalığı özellikle modern tavukçuluğun henüz tam olarak uygulanmadığı yerlerde çok zaman pek şiddetli olmayan ve daha çok yetişkin tavuklarda görülen klasik şekli ile seyretmekte olup tek tük ölüm olaylarıyla seyreden hastalık tablosunu yetiştirici genellikle önemsememektedir. Buna karşın modern tavukçuluk yapılan işletmelerde hastalık daha çok akut şekilde ortaya çıkmakta ve % 80'e varan mortalite ile kendini belli etmektedir. Ancak yüksek mortalite ile seyreden enfeksiyonlar da her zaman görülmemekte veya belirli bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca aynı bölgede bir yetiştirmede enfeksiyon çok şiddetli seyrederken yakındaki bir diğer yetiştirmede ise bu hastalıkla ilgili olaylara rastlanmaması da dikkat çekicidir(5,6,9).

Marek Hastalığının insidensini kesin rakamlarla belirlemek mümkün değildir. Hastalık klasik şekliyle seyrettiği zaman mortalite gözden kaçacak kadar düşük olabildiği halde,

akut şekilde yüksek olmakta ve dikkat çekmektedir. Daha çok genç piliçlerde görülen Marek Hastalığının akut şekilde çok zaman karakteristik semptomlar gelişmez ve makroskopik bulgular da hastalık için tipik olmayabilir. Bu nedenle de hastalık olayları kayıtlarda Marek Hastalığından çok, başka hastalık olguları olarak değerlendirilmektedir(5).

Marek Hastalığının tavuk yetiştiriciliği için önemi ve hastalık insidensinin sanıldığından çok yüksek olduğu ancak kesim sonu muayenelerde anlaşılmıştır. A.B.D. de kesim sonu muayenelerde imha edilen tavukların % 50'ye yakın oranda Marek Hastalığı nedeniyle imha edildikleri ortaya konulmuştur(18,74).

Kesim sonu muayenelerde tavuklar, özellikle etçi piliçler çok zayıf oldukları ve iç organlar tamamıyla lenfoid tümörlerle kaplandığı için imha edilmektedir. Bu durum enfekte piliçlerin belli bir klinik semptom göstermeksizin kesim devresine ulaştıklarını, fakat enfeksiyon nedeniyle kesim sonu muayenelerde imha edilmelerine karar verilecek derecede kaliteden düştüklerini göstermektedir(5).

Kesim sonu muayenelerde tavukların imhası nedeniyle uğranılan kayıpların ne ölçüde büyük olduğunu A.B.D. deki istatistiklerden görmekteyiz(18). A.B.D. de kesim sonu muayeneler zorunludur ve muayeneleri Federal Hükümet tarafından görevlendirilen veteriner hekimler yapmaktadır. Bu nedenle eldeki veriler güvenle kabul edilmektedir. Diğer ülkelerde kesim sonu muayeneler zorunlu olmadığı için imha nedeniyle uğranılan kayıplar kesin olarak bilinmemekle birlikte bunların A.B.D. de belirlenen rakamlardan pek farklı olmadığı sanılmaktadır(12).

Yurdumuzda ise kesim sonu muayenelere ait istatistik bilgi yoktur. Hastalığın insidensi de kesin olarak kayıtlara geçmemiş olup, belli yerlerde yüksek mortalite ile seyrettiği

bilinmektedir. Kesim sonu muayenelerin yurdumuzda da uygulanması halinde pek çok etçi pilicin veya tavuğun yenilmesine müsaade edilmeyecek kadar enfekte oldukları ve kalitelerini kaybettikleri ortaya çıkacaktır(5).

Marek Hastalığının yayılışı da pek düzenli değildir. Hastalığın bu düzensiz yayılışında hangi faktörlerin rol oynadığı henüz anlaşılabilmiş değildir. Bazı araştırmacılar hastalığın çok görüldüğü bölgelerde virulent bir suşun enfeksiyonlara neden olabileceğini ileri sürmektedirler. Araştırmalara göre hastalık görüldüğü bölgelerde bir süre kaybolursa da enfeksiyonun tekrar görülmesi normaldir ve bu durumlarda şiddetli seyreden enfeksiyonlar beklenmelidir(12,74,75).

Marek Hastalığının çıkışı ile ilgili olarak hijyenik tedbirlerin önemli rol oynadığı düşünülmüş, ancak temizlik ve dezenfeksiyon gibi tedbirlerin yalnız başına enfeksiyonun çıkışını önleyemediği anlaşılmıştır. Hastalıktan korunmak amacıyla yeni binalar yaptırılmış, temizlik ve dezenfeksiyonları titizlikle uygulanmış, fakat yine de enfeksiyonlar ortaya çıkmıştır. "New House Syndrome" denilen bu durumun açıklanması pek kolay olmamaktadır. Ancak hastalık etkeninin çok bulaşıcı olduğu, hava yolu ile bulaşmanın önemi ve günlük civcivlerin enfeksiyona karşı çok duyarlı oldukları artık kesinleşmiştir. Yine de hastalığın epizootiyolojisi tam olarak açıklanmadığı için bu konu üzerinde hâlâ dikkatle inceleme yapılmaktadır(74).

2.3 Hastalığın Etiyolojisi

Marek Hastalığının etiyolojisi üzerinde hastalığın bildirildiği ilk yıllardan beri dikkatle durulmaktadır. Sürekli çalışmalar sonucunda İngiliz ve Amerikalı araştırmacılar Marek Hastalığı etkenini tavuk böbreği doku kültüründe ve ördek embriyo fibroblast hücrelerinde 1967 yılında üretmeyi başarmışlardır(5,61,86). Doku kültüründe üreyen ve CPE

meydana getiren etkenin herpes grubundan bir virus olabileceği düşünölmüş ve enfekte doku költürlerinin elektron mikroskopik incelenmesi bu görüşlerin doğruluğunu ortaya koymuştur(59,86). Değişik laboratuvarlarda sürdürölen çalışmalar Marek Hastalığı Herpes Virus denilen etkenin izolasyonunu ve bu virusun hastalık etkeni olduğunu kanıtlayan bulguların elde edilmesini sağlamıştır. Bunları kısaca gözden geçirecek olursak ;

a) Hem doğal hem de deneysel enfeksiyonlarda hastalık etkeni ile enfekte olan ve Marek Hastalığının klinik semptom ve patolojik bulgularını gösteren tavukların lezyonlu organlarından Marek Hastalığı herpes virusu izole edilebilmekte(87), izole edilen viruslar duyarlı(SPF)civcivlerde daima Marek Hastalığı oluşturmaktadır(96). Hasta tavukların değişik dokularında virusla ilgili reaksiyonlar tesbit edilmektedir(16,69). Enfekte tavuklarda anılan virusa karşı özel antikorlar oluşmaktadır(22).

b) Doku költüründe üreyen Marek Hastalığı herpes virusu, költürlerde mikroplak oluşturmaktadır. Şüpheli materyalin doku költürlerinde mikroplak oluşturduğu költürlerden hazırlanan materyal civcivlere enfekte edildiğinde ise düzenli olarak Marek Hastalığı meydana gelmektedir(20,98).

c) Enfekte tavuklardan hazırlanan inokulum materyali doku költürüne inokule edildiği ve duyarlı(SPF)civcivlere enfekte edildiği zaman doku költüründe mikroplak oluşumu ile civcivlerde Marek Hastalığı meydana gelişi aynı paralelde olmaktadır(20,98).

ç) Enfekte doku költürlerinin elektron mikroskopik muayenesinde dokularda Marek Hastalığı herpes virus tespiti ile, virus partiküllerinin bulunduğu doku költürlerinin duyarlı(SPF)civcivlerde hastalığı meydana getirmesi arasında bir ilişki mevcuttur. Elektron mikroskopla incelemede virusun

tesbit edilmediği doku kültürlerinin duyarlı(SPF)civcivlere enjeksiyonunun sonucunda da Marek Hastalığının oluşmadığı gözlenmiştir(27,61,86).

d) Hastalıklı tavuklardan hazırlanan materyal sulandırılıp, her bir dilüsyon DNA replikasyonunu inhibe edici maddelerle muamele edildikten sonra, materyalin infektivite gücünün hem duyarlı(SPF)civcivlerde, hem de doku kültüründe eşit derecede kaybolduğu gözlenmiştir(20,87).

e) Enfeksiyöz tümör materyalini ve kan hücrelerini inaktive eden işlemler enfeksiyöz doku kültürü hücrelerini de inaktive etmektedir. Virus aktivitesini inaktive edici işlemlere tabi tutulan enfekte edici doku kültürleri duyarlı(SPF) civcivler için de infektivite özelliklerini kaybetmektedirler(5).

f) Enfekte tavukların lezyonlu organlarından hazırlanan ve hücre içeren inokulum materyalleri infektivite özelliği gösterirler. Ancak inokulum materyali içindeki hücrelerin tahrip edilmesiyle de materyalin infektivitesi azalmaktadır (5).

g) Doku kültüründe pasajlarla attenué edilen Marek Hastalığı herpes virusu aşısı suşu olarak kullanılabilir. Doku kültürlerinde pasaja yapılan virus civcivlere enjekte edildiği zaman Marek Hastalığı meydana gelmemekte, aksine aşılanan civcivlerde Marek Hastalığına karşı bir bağışıklık teşekkül etmektedir(23).

h) Marek Hastalığı herpes virusu bulunduran hücrelerden, virusun ayırt edilmesi mümkün olmuştur(16,35). Hücreden arındırılmış Marek Hastalığı herpes virusları da hücreye bağlı viruslar gibi duyarlı civcivler için enfeksiyözdür (35,62). Yapılan araştırmalar enfekte tavuklarda tüy follikül epitel hücrelerinde zarflı, olgun Marek Hastalığı herpes viruslarının geliştiğini ve dökülen epitel hücreleriyle etrafa

saçılan virus partiküllerinin hücre canlılığına bağlı olmaksızın uzun süre aktivitelerini devam ettirdiklerini ortaya koymuştur(17).

1) Enfekte tavukların değişik dokularında fluoresan antikor tekniği ile Marek Hastalığı herpes virus antijenleri tesbit edilebilmektedir. Özel antikorların konjuge edilmesiyle uygulanan fluoresan antikor tekniğiyle Marek Hastalığı herpes virus antijenlerinin saptanabildiği dokularda elektron mikroskopik muayeneler ile virus partiküllerinin varlığı da ortaya konulmaktadır(1,17,24,30,46,57,60,70,73,75,88,99).

Yukarıda belirtilen bulgulara dayanarak, denemelerde izole edilen ve herpes grubundan bir virus olduğu benimsenen Marek Hastalığı herpes virusunun, hastalığın etkeni olduğu araştırmacılar ve yazarlar tarafından kabul edilmektedir. Nitekim son literatürlerde ve klasik kitaplarda da Marek Hastalığı etkeni olarak "Marek Hastalığı Herpes Virus" gösterilmektedir(3,5,6,9,12,20,76,80,87,95).

2.4 Patojenite

Marek Hastalığı yalnız tavuklara özel bir hastalık olmasına rağmen nadir olarak hindi, sülün ve bildircinlarda da görülebilmektedir. Laboratuvar koşullarında civcivler ilk 5-6 ncı günlerde virusa karşı duyarlıdır. Deneysel çalışmalarda virusun sülün ve hindiler için de patojen olduğu saptanmıştır. Ancak deneysel inokulasyon sonu lenfoid tümörlerin oluştuğu enfekte hindilerden ne virus izole edilebilmiş ve ne de dokularda virus antijeni tesbit edilebilmiştir (7,20,40,83,84).

Yalnız doğal koşullarda hindilerin iç organ tümörlerinden bir virus izole edilmiş ve bu virusun Marek Hastalığı herpes virustan farklı olduğu, fakat antijenik yakınlığı bulunduğu saptanarak izole edilen virusa "Hindi Herpes Virus" denildiği bildirilmektedir(20,29,97).

Her ne kadar Marek Hastalığının güvercin, ördek, kaz, kanarya, kuğu gibi kuşlarda da görülebildiği bildirilmiş ise de, genel olarak bu hastalık yalnız tavuklarda görülmektedir (7,19,20,45).

Semptomlar ve patolojik bulgular enfekte tavuklarda etkenin virulansına bağlı olarak değişmektedir. Virulansı yüksek olan virus iç organlarda, deride ve hatta kaslarda tümörler oluşturmaktadır. Buna karşın virulansı düşük viruslar özellikle gonadlarda tümör meydana getirmektedir. Düşük virulanslı viruslardan ileri gelen enfeksiyonlarda tümör yüzdesi azdır. Perifer sinirlerde meydana gelen bozukluklar ise hem yüksek, hem de düşük virulanslı virus enfeksiyonlarında görülmektedir(5,20).

Marek Hastalıklı tavuklardan izole edilen herpes virus suşları tavuklarda oluşturdukları bozuklukların şiddetine, inkübasyon süresine ve hastalığın seyrine göre iki gruba ayrılır ;

a) Marek Hastalığının klasik şeklini oluşturan düşük virulanslı suşlar,

b) Marek Hastalığının akut şeklini oluşturan yüksek virulanslı suşlar.

Ayrıca doğal koşullarda enfekte tavuklardan izole edilip, laboratuvarlarda doku kültürü pasajı ile attenue edilen suşlar ve doğal koşullarda tavuklar için patojen olmadığı bildirilen apatojen suşlar da bulunmaktadır(5,20).

2.5 Epizootiyolojisi

2.5.1 Bulaşma yolları

Marek Hastalığının bulaşması ve hastalık kaynakları önemlerine göre ;

- a) Hava yolu
- b) Ağız yolu
- c) Portörler
- d) Böcekler
- e) Yumurta yolu olarak sıralanabilir.

a) Hava yolu : Araştırmalara göre tüy follikül epitellerinde virus partikülleri bol miktarda mevcuttur. Virus barındıran hücreler stratifiye çok katlı yassı epitel hücreleridir. Bu hücreler tüy folliküllerinden ayrılarak etrafa yayılırlar. Virus barındıran bu hücreler duyarlı civcivler tarafından hava yoluyla alınırlar. Virus enfekte tavuklardan dökülen tüy folliküllerinde ve deriden dökülen kepekler içinde saptanmış ve deneysel bulaştırma çalışmalarıyla da Marek Hastalığına neden olduğu ortaya konulmuştur(3,17,71,84). Ayrıca virusun kümesteki tozlar içinde de canlı kalabildiğini ve solunum yoluyla civcivleri enfekte edebileceği çalışmalarla saptanmıştır(8).

b) Ağız yolu : Hasta tavukların ağız ve burun sıvıları virus bulundurmaktadır. Araştırmalarla enfekte tavuk dışkısının civcivler için enfeksiyöz olduğu da tesbit edilmiştir. Deneysel çalışmalarla özofagus, bezsel ve musküler mideden elde olunan viruslu materyal civcivlere ancak intraabdominal yolla verildiğinde enfekte edilebilmiş, ağız yoluyla bulaştırma başarılı olamamıştır. Bu bulgular ağız yolu ile virusun alınabildiğini ve virusun dışkı ile atıldığını göstermektedir (5,20,28).

c) Portörler : Bazı olaylarda kümeslerde enfeksiyonu atlatıp, normal görünen pek çok enfekte tavuk bulunabilir(79). Böyle portörlerin tüy follikül epitelleri yoluyla hastalığı bulaştırmaları ve enfeksiyon kaynağı olmaları mümkündür(17,84).

d) Böcekler : Araştırmalar enfekte tavukların kadalara beslenen kın kanatlıların(*Alphitobius diaperinus*) hastalığı bulaştırdığını göstermektedir(29). Ancak böceklerin hastalıkta mekanik olarak mı yoksa virusu bünyelerinde barındırarak enfeksiyonun çıkmasında mı bir rol oynadıkları henüz anlaşılmamıştır. Bazı araştırmalar da kümeslerdeki altlıkta serbest yaşayan bitlerin hastalığı bulaştırmadığını göstermiştir(15,96). Sivrisineklerin(*Culex quinquefasciatus* ve *Culex pipiens*) enfekte tavuklarda beslendikten sonra civcivleri ısırarak halde hastalığı bulaştırmadıkları anlaşılmıştır. Bununla beraber böyle sivrisineklerden hazırlanan materyal intraabdominal yolla verildiğinde civcivler için enfeksiyöz olduğu saptanmıştır(15).

e) Yumurta yolu : Bu, üzerinde önemle durulan bir bulaşma yoludur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, bütün iddialara rağmen, yumurtanın bulaşmadaki rolünü ortaya koyacak bir sonuç elde edilememiştir. Bazı çalışmalarla da kesin bir sonuca varmak mümkün olamamıştır. Nitekim yumurta yolu ile bulaşma mümkün olsa bile bu bulaşmanın çok düşük seviyede kaldığı bildirilmektedir(20,71).

Hastalığın çıkışında paraziter hastalıkların önemi üzerinde oldukça fazla durulmuştur. Özellikle Marek Hastalığının görüldüğü kümeslerde coccidiosis'in de birlikte görülmesi araştırmacıların dikkatini çekmişse de, yapılan araştırmalar sonucunda Marek Hastalığı ile coccidiosis arasında bir ilişki olmadığı ortaya konulmuştur. Ancak mevcut ilişki her iki hastalığın da gençlerde görülmesi ve birine yakalanan

piliçte direncin kırılarak diğerine daha kolay yakalanabileceği şeklinde yorumlanmaktadır(3,6).

Genel hijyen koşullarının yerine getirilmemesi, kümeslerin çok kalabalık olması, rutubetli ve havalandırma tertibatının iyi olmaması; hastalığın ortaya çıkmasında, bulaşmanın kolaylaşmasında ve özellikle bunlara bağlı olarak ölüm oranının artmasında önemli rol oynamaktadır(6).

2.5.2 İnkübasyon süresi

Marek Hastalığında inkübasyon süresi çeşitli faktörlerin etkisiyle değişebilmektedir. Virusun suşu, virusun dozu, inokülasyon yolu, hayvanların yaşı, genetik duyarlılığı ve cinsi inkübasyon süresi üzerinde etkili olmaktadır.

Deneyssel olarak bir günlük duyarlı civcivlerin inokülasyonundan 2-3 hafta sonra enfekte civcivler virüsü çıkartmaya başlarlar. Civcivlerde mikroskopik bulgular ikinci haftadan sonra, klinik semptomlar ve makroskopik bulgular virüsün inokülasyonundan 3-4 hafta sonra şekillenir ve saptanabilir(74, 75,79).

Doğal koşullarda Marek Hastalığının inkübasyon süresi henüz kesin olarak saptanamamıştır. Enfeksiyon bazen 3-4 haftalık civcivlerde tesbit edilmekte, fakat en ciddi kayıplara neden olan enfeksiyon 8-9 haftalıktan büyük piliçlerde görülmektedir(9,14,72). Çoğu zaman enfeksiyonun bulaşma yolu ve nasıl başladığı saptanamadığından doğal koşullarda inkübasyon süresi için kesin bir karar verilememektedir(5).

2.6 Klinik semptomlar

Marek Hastalığında görülen klinik semptomlar doğal enfeksiyonlarda ve deneyssel çalışmalarda dikkatlice incelenmiştir. Ancak bazı enfeksiyonlarda hastalık ilk araştırmacıların bildirdiklerinden oldukça değişik klinik bulgu gösterdi-

ğinden hastalığı klasik ve akut şekil olarak incelemek zorunluluğu doğmuştur. Klasik şekil'de Marek Hastalığının 1930 ve önceki yıllarda saptanan ve özellikle genç tavuklarda görülen, genel olarak 1907 yılında Marek'in tanıttığı hastalık tablosunu gösteren durum incelenmektedir. Klasik şeklin özelliği, hastalığın hafif seyretmesi, morbidite ve mortalitenin oldukça düşük olması ve enfeksiyonun uzun süre devam etmesidir. Akut şekil, tavuk yetiştiriciliğinin endüstrileşmesini izleyen yıllarda, bu endüstrileşmenin geliştiği ülkelerde dikkati çeken, çoğunlukla 8-10 haftalık piliçlerde görülen, klasik şekil için karakteristik semptomları fazlasıyla göstermeden seyreden ve en önemli özellik olarak enfeksiyonun çok şiddetli seyrettiği, morbidite ve mortalitenin çok yüksek görüldüğü hastalık şeklidir(3,6,9,20,84).

Marek Hastalığında klasik ve akut diye ayrılan hastalık durumlarında klinik semptomlar ve makroskopik bulgular çok büyük bir farklılık göstermezler. Ancak hastalanan hayvanın yaşı ve enfeksiyona neden olan virusun virulansına bağlı olarak klinik tablo değişiklik göstermektedir.

Marek Hastalığında klinik semptomlar enfeksiyondan etkilenen sinirlerde ve sinirlerdeki bozuklukların şiddetine bağlı olarak ortaya çıkar. Vücuttaki bütün sinirler enfeksiyona karşı duyarlıdır(3,4,12,37,81,90,91). Genellikle dikkati çeken klinik semptomlar bacak sinirlerinin(Plexus ve Nervus ischiadicus'lar)etkilenmesiyle belirgin hale gelir(3,4,6,32,43,66,100). Ancak bacak sinirlerinin etkilenmesi durumunda başlangıçta hayvanlar normal görünürlerse de dikkatli bir muayene ile parmakların içe doğru kıvrılmış oldukları gözlemlenebilir. Böyle durumdaki hayvanlar koşmaya zorlanacak olarsa, yürüyüşlerindeki düzensizlik(inkoordinasyon)dikkati çeker(6,20). Hastalık ilerledikçe bacaklardaki asimetri, giderek ilerleyen paresis ve sonra da bir yada her iki bacağın paraliz

oluşu gözlenir(100). Hasta hayvanın hareketleri güçleşir. Çoğu zaman göğüsü üzerinde yatar ve kalkamaz. Bacak sinirleri etkilenen tavuklar, bacağı tek taraflı olarak paresisi veya paralizisi nedeniyle bir bacağı öne diğerini arkaya uzatırlar (6). Bu oturuş şekli(balerin oturuşu)Marek Hastalıklı tavuklar için oldukça karakteristiktir(3,6,20).

Kanat sinirlerinin etkilenmesi(Plexus brachialis)ile kanat uçları aşağı doğru sarkar(3,4,6,32,63,100). Boyun kaslarını kontrol eden sinirlerin etkilenmesiyle hayvanlar başlarını aşağı doğru tutarlar. Bazen tortikollis görülebilir. N.vagus'ta gelişen lezyona paralel olarak kursağın genişlediği, atoniye uğradığı veya solunumun güçleştiği görülebilir. Göğüs altında ve kursak bölgesindeki tüylerin nemli ve toprakla kirlenmiş olması hastalık için bir başka tipik bulgu sayılabilir(3,6,20,32,100).

Genel olarak bunlardan başka kilo kaybı ve bazı hallerde yeşilimsi renkte ishal gibi tipik olmayan klinik semptomlar görülebilir(3,4,6,30,63). Yetişkin tavuklar enfeksiyona yakalandıklarında, çok zaman iştahları yerinde olmasına ve bol gıda almalarına rağmen kilo kaybederler. Evlerde beslenen enfekte tavukların itina ile bakılmaları sonu iyileştikleri görülebilmektedir. Ancak büyük işletmelerde, kümesteki enfekte tavuklar diğerleri tarafından itilip kakıldıkları için normal gıdalarını alamazlar ve zamanla dermansız kalarak kendilerini koruyamadıklarından ezilerek ölebilirler(6,20).

Marek Hastalığının akut şeklinde, enfeksiyonun seyri- nin daha çok dikkati çektiği, sürü içindeki piliçlerde ileri derecede düşkünlüğün görüldüğü, birkaç gün içinde ise hayvanların büyük bölümünde ataksi ile birlikte ölümlerin başladığı bildirilmektedir(6).

Gözdeki bulgular çoğunlukla yetişkin tavuklarda görülebilmektedir(3,6,20,85). Normal bir hayvanın gözünde iris

berrak deniz mavisi veya portakal renginde, pupilla daire şeklinde ve ışık uyumu çabuk olabilmekteyken, enfekte hayvanların bir veya her iki gözünde depigmentasyon sonucu irisin parlaklığını kaybettiği, gri bir renk aldığı, pupilanın düzgün kenarlı daire şeklinin bozulduğu ve ışık uyumunu kaybettiği(3,32,79,84), hatta tavukların zamanla tamamıyla kör olabileceği bildirilmiştir(3,6,32).

Derideki bulgular olayların çoğunda hücre infiltrasyonları nedeniyle tüy folliküllerinin büyüyerek belirginleşmesi şeklinde görülebildiği gibi, dermatit ve belirgin büyüklükte tümöral kitleler şeklinde de görülebilir(3,5,41). Ancak bu bulgular genellikle kesim sırasında ve tüylerin yolunmasından sonra farkedilebilmekteyse de, çok katlı yassı epitelin bulunduğu tüysüz veya ince tüyler bulunduran deri kısımları olan ibik, sakal ve gerdanın soluk bir renk alması, özellikle ibiklerin şişkin bir hal alması ile birlikte bu bölgede ekzamatöz deri lezyonlarının da görülebildiği yapılan deneysel araştırmalarla açıklanmaktadır(3,36,57). Yalnız ibik lezyonlarının saha olgularında ve 30 haftalık tavuklarda görülmediği de kaydedilmektedir(36).

Marek Hastalığında morbidite ve mortalite enfeksiyonundan enfeksiyona farklılık göstermektedir. Klasik şekildeki enfeksiyonun görüldüğü kümeslerde ancak üç-beş tavukta klinik semptom gelişebildiği ve çok zaman enfekte tavukların kendiliğinden iyileşebildiği, ölüm oranının dikkati çekmeyecek kadar az olabileceği ve böyle ölümlerin yetiştiricilik için normal sayılabileceği bildirilmektedir. Buna karşın hastalığın akut şeklinde morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu, enfeksiyonun insidensinin % 60-80'e kadar yükselebildiği ve genellikle de ister hafif ister şiddetli seyretsin mortalitenin morbiditeye yakın olduğu açıklanmıştır(6,20,74,75).

2.7 Patolojik Bulgular

2.7.1 Makroskopik bulgular

Marek Hastalıklı tavuklarda en çok rastlanan makroskopik bulgular perifer sinirlerde gelişmektedir. Bu nedenle plexus ve n.ischiadicus'lar ile plexus brachialis'in özellikle dikkatlice diseksiyonu yapılarak incelenmesi gereklidir (6,20,37,49).

Marek Hastalığında etkilenen sinirlerin makroskopik görünümleri karakteristiktir. Özellikle enfeksiyonun ilerlemiş devrelerinde böyle sinirlerin sedef görünüşündeki parlaklıklarını kaybettikleri ve sarımsı veya grimsi bir renk aldıkları, normalde görünen enine çizgililiğin kaybolduğu, ödemli görünüşte olduğu ve bazen normalin birkaç katına dahi ulaşabilen kalınlaşmaların dikkati çekeceği bildirilmektedir (4,6,20,32,33,37,40,63,81,100). Hasta tavuklarda makroskopik lezyonların özellikle plexus ischiadicus'larda görüldüğü bildirilmekteyse de yapılan çalışmalar klinik olarak bacaklarda paraliz görülen tavukların otopsilerinde hem plexus ischiadicus ve hem de n.ischiadicus'ta kalınlaşmanın hemen göze çarpacak derecede belirgin olabileceği gösterilmiştir(20,32). Yine kursağın dilate olduğu ve solunum güçlüğü görülen olaylarda n.vagus'ta da makroskopik değişikliklerin görülebildiği bildirilmektedir(20).

Deride makroskopik değişiklikler genellikle kesimden ve tüylerin yolunmasından sonra farkedilebilmektedir. Bununla beraber bu lezyonların özellikle şiddetli olgularda gayet belirgin tümörler halinde en fazla bacakların dış ve iç kısımlarında, boyun bölgesinde ve sternum üzerindeki deri kısımlarında görülebildiği belirtilmektedir(41,50). Yine ibiklerin şişkin ve ödematöz görünüşte olması yanında, ekzematöz deri lezyonlarının da görülebildiği yapılan deneysel çalışmalarla belirlenmiştir(36).

Marek Hastalığında saptanabilen makroskopik değişikliklerin hemen en önemlisi bursa Fabricii'de görülür. Yalnızca iç organlarda görülen değişiklikler çoğunlukla kanatlı Leukosis'inde de görülebilen tabloya benzerlik gösterdiğinden, ayırıcı tanıda en önemli organ özelliğini taşımaktadır(42). Marek Hastalığında bursa Fabricii ya atrofik yada ender olarak hücre infiltrasyonunun interfolliküler dağılımı neticesinde yaygın bir kalınlaşma ile beliren tümör sonu diffuz bir büyüme söz konusudur(12,42). Oysa ki kanatlı Leukosis'inde bursa Fabricii'deki lezyonlar; nodüller, hücrel infiltrasyonun intrafolliküler yerleşimi sonu tümör karakteri kazanmakta ve hayvan canlı iken bile palpasyonla hissedilebilecek derecede belirgin olmaktadır(12,42,100).

Marek Hastalığında iç organlarda gelişen makroskopik bozuklukların enfeksiyonun şiddetine göre değiştiği ve enfeksiyon çok şiddetli değilse genel olarak iç organlarda makroskopik bulguların pek belli olmadığı ve hemen bütün iç organların normal bir görünüşte olabileceği bildirilmektedir(6,20).

İç organlarda teşekkül eden lenfoid tümörler daha çok gonadlarda, özellikle de yumurtalıklarda yerleşir(4,12,20,30,31,33,49,56,57,65,77,100). Marek Hastalıklı piliçlerin yumurtalıklarında yaygın kaba granüllü hiperplazi şeklinde görülür. Buna karşın yumurta prodüksiyonuna girmiş tavuklarda hastalıktan etkilenen yumurtalıklar, folliküller yanı sıra tümöral follikülleri de bulundurarak karnıbahar şeklinde tümörleri de içerebilir ve yumurtalıklardan böyle lezyonlar bitişik dokulara da yayılabilir(4,20,32,81,82).

İç organlarda lenfomatöz değişikliklerin yumurtalıklardan başka bezzel mide, musküler mide, barsak, mezenteriyum, karaciğer, pankreas, dalak, kalp, akciğer, böbrek, adrenal korteks ve bursa Fabricii'de de görülebileceği bildirilmektedir(4,5,6,12,20,27,30,31,32,49,56,57,65,77,81,100).

İç organlarda görülen makroskopik değişiklikler; genellikle bu organların normal büyüklüklerinin birkaç misline kadar büyümelerine sebep olabileceği gibi, solgun veya grimsi-beyaz bir görünüm almasıyla, organların gerek parankimi içinde gerekse visceral yüzleri üzerinde tümör benzeri nodüller şişkinliklerin şekillenmesiyle karakterizedir. Böyle nodüller şişkinliklerin katı kıvamda ve kesit yüzlerinin düzgün görünümde olduğu belirtilmektedir(20). Ayrıca hastalıktan etkilenen akciğerlerin solgun beyazımtırak renkte olup sertleştiği ve karaciğerin ise yoğun hücre sel infiltrasyon sebebiyle lobüllü yapısını kaybettiği ve yüzeyinin granüllü bir görünüm aldığı da ilave edilmektedir(20,32). Yine bezsel mide mukozasının ödemli, şişkin, sertleşmiş görünümde olup submukozadaki bezler arasında veya içinde hücre sel infiltrasyon nedeniyle nodüler alanların kesit yüzünden de fark edilebileceği; kalbin ise solgun bir görünüm aldığı, büyüdüğü ve myokardium üzerinde veya kesit yüzünde nodüler yapıların şekillendiği bildirilmektedir(20,81).

Marek Hastalığında iskelet kası makroskopik lezyonları da dikkati çekmektedir. Özellikle göğüs kaslarında nodüler yapıda tümöral kitlelere rastlamak mümkündür(85). Ayrıca bacak kaslarının etkilenen kısımlarının beyazımsı-gri veya sarımsı renkte(nekrozdan dolayı) bir görünüm alabildikleri, parlak görünümlelerini kaybederek matlaştıkları, bazen atrofiye uğradıkları ve kolayca parçalanabilecek bir hal aldıkları da bildirilmektedir(21,54,55,94). Yine iskelet kaslarında yer yer kaslar arasında jelatinöz ödem, beyazımtırak renkte nodüller yapılar ve şişkin kas gruplarının bulunabileceği de bildirilmiştir(94).

Marek Hastalığının akut şeklinde oluşan makroskopik bulgular ; daha çok iç organlarda şekillenip, perifer sinirlerde oluşmamaktadır(20,74,75). Buna karşın klasik şekilde

daha çok perifer sinirlerde ödem ve kalınlaşma ile karakterize lezyonların oluşmasına rağmen, iç organlarda makroskopik bulgulara pek rastlanılmaması deneysel ve spontan olgularla saptanmıştır(11,20,32,33,40,63,65,89,90,91).

2.7.2 Mikroskopik bulgular

Mikroskopik bulguların değerlendirilmesi uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Bazı yazarlar histopatolojik bozuklukları bir yangı tablosu olarak değerlendirirken, diğer bir grup bunların tümör tabiatında olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak Marek Hastalığına yakalanan tavuklarda hem tümöral, hem de yangı sonucu gelişmiş bulgular görülmektedir(6).

Deri :

Lezyonlar deride çoğunlukla tüy follikülleri çevresinde şekillenmiş yangı tabiatındadır. Tüy follikülleri çevresinde yoğun, yaygın ve topluluklar halinde ve bazen de perivasküler olarak birikim gösteren lenfosit, lenfoblast ve az sayıda plasma hücreleri ile histiyositler seçilebilir(20,41,49,57). Deride yine tüy follikül epitel hücrelerinde, herpes viruslarının tipik özelliklerinden olan, açık bir sınır ile nükleolus ve nüklear membrandan ayrılmış, eosinofilik görünüşte intranüklear inklüzyon cisimciklerinin bulunduğu bildirilmektedir (58,62,70). Nazerian ve Witter'in(62) bildirdiğine göre virus, inokülasyondan ancak iki hafta sonra(3., 4. ve 5. haftalarda) tüy follikül epitel hücrelerinde intranüklear inklüzyon cisimciklerinin şekillenmesine neden olmaktadır. Moriguchi ve ark.(58) ise tüy follikül epitel hücrelerindeki intranüklear inklüzyonların insidensinin sürü ve yaşa bağlı olarak büyük oranda değiştiğini ve spontan olaylarda çoğunlukla 13-16 haftalarda görülebildiğini bildirmektedir.

Perifer sinirler :

Perifer sinirlerdeki lezyonların genel tablosu az veya çok mononükleer hücre infiltrasyonu, bazı olaylarda ödem, myelin dejenerasyonu ve Schwann hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Yalnız axon dejenerasyonu nadiren görülebilir(4,6,20,41,49,63,67).

Genel olarak lezyonlarda saptanabilen hücreler; değişik tiplerdeki -büyük, orta ve küçük boyutlardaki- lenfosit, lenfoblast ile plasma hücreleridir. Bazı olaylarda az sayıda makrofajlar da görülebilir(4,33,38,100).

Periferik sinir lezyonlarında bulunabilen bazofilik, pironinofilik ve çoğunlukla sitoplazmasında vakuoller içeren, değişik yapısı ile diğer hücrelerden farklı bulunan hücre tipi "Marek Hastalığı Hücresi"(Marek's Disease Cell) olarak isimlendirilmektedir(12,20,49).

Perifer sinir lezyonlarının karakterleri ve aynı grup lezyon tipleri üzerinde bilim adamları bir görüş birliğine varmışlarsa da, lezyonların görünümü üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir. Bazı araştırmacılara göre lezyonlar yangı tablosu şeklinde başlamakta ve zamanla tümöral bir olay halini almaktadır(51). Diğer bazı araştırmacılara göre ise lezyonlar aslında tümöral nitelikte olup daha sonra bir hücre infiltrasyonu şekillenmektedir(95).

Santral sinir sistemi :

Genellikle santral sinir sistemindeki lezyonlarda görülen hücreler perifer sinir lezyonlarında görülen hücrelerin aynıdır. Sinir kökleri ve bazen beynin orta kısımları ve m.oblongata'da tümöral proliferasyonlar bulunabilir. Keza meninks ve plexus choroideus'larda da bazı proliferatif lezyonlar oluşabilir. Perivasküler hücre yığınakları(perivascular cuffing)bütün beyin kısımlarında görülebilir. Mitoz sık-

lıkla bulunur(32). Histopatolojik değişikliklerin m.spinalis'e göre beyinde daha fazla görüldüğü veya beyin ve m.spinalis'te birlikte oluştuğu bildirilmiştir(39,41,89,90,92).

Göz :

Gözdeki lezyonlar ancak mikroskopik incelemelerle ortaya konulabilir. Gözde saptanan en belirgin lezyon küçük, orta ve büyük lenfoid hücre proliferasyonunun corpus ciliare ve sclera'nın bazı kısımlarında görülmektedir. Lenfoid hücre proliferasyonu aynı zamanda bulbus oculi çevresindeki gevşek bağ dokuda da bulunur. Ayrıca lenfosit, plasmosit ve heterofil hücre infiltrasyonunu choroidea, iris, pecten ve kas dokusunda da görmek mümkündür. Göz sinirinde dikkate değer bir değişiklik görülmemesine rağmen sinir iplikleri boyunca az sayıda hücre proliferasyonu bulunabilir(20,32,34,38).

Bursa Fabricii :

Lezyonlu organ ;korteks ve medullanın atrofisi, nekrozu ve interfolliküler lenfoid hücre infiltrasyonu ile bazen de kist şekillenmesiyle karakterizedir. Genellikle nekrotik lenfoid alanlara eşlik eden tek tük heterofil odaklarına rastlanabilir. Bazen de bursa Fabricii'nin iç yüzeyini döşeyen epitelin interfolliküler stroma içerisine invagine olduğu ve böyle alanlar çevresinde de lenfositlere rastlanabileceği bildirilmektedir(42).

İç organlar :

İç organlarda görülen lezyonlar genellikle proliferatif tabiatta ve uniform yapıdadır. Bu lezyonlarda küçük ve orta büyüklükte lenfositler ile lenfoblast ve 'Marek Hastalığı Hücresi' ayrıca primitiv retikulum hücreleri görülmektedir. Plasma hücrelerine ise bazen rastlanabilir(20,32,41,49, 93,100).

Purchase ve Biggs(72), bazen tümör hücrelerinin oldukça eosinofilik olan intranükleer inklüzyon cisimcikleri bulundurabileceğini bildirmişlerdir. Omar ve ark.(67) ise yaptıkları araştırmalarında bir böbreğin bir bölgesinde lenfoid hücreler arasında büyük nükleuslu, eosinofilik sitoplazmalı sinsitiyal hücre formlarının bulunduğunu, ayrıca bazen hücrelerin tek tük olarak intranükleer inklüzyonlar içerdiğini de bildirmişlerdir.

Bezsel mide; Bezsel mide olaylardan sıklıkla etkilenir. Tümör hücrelerinin invazyonu nedeniyle submukozadaki bezler oldukça kalınlaşır(4,53).

Musküler mide; Musküler mide de tümör hücrelerinin periferik yağ dokusuna kadar yayılabiliş genişlemesiyle karakterizedir(4).

Barsak; Gerek ince barsakta, gerekse kalın barsakta tümör hücrelerinin proliferasyonu nedeniyle tunica propria, kas tabakası ve subserosa yani barsak duvarı oldukça kalınlaşır(4,32,81).

Karaciğer; Fokal hücre birikimlerine interlobuler kısımlarda ve özellikle küçük kan damarları çevresinde rastlanır. Sıklıkla böyle fokal odaklar birleşerek çeşitli boyutlarda görülür. Böylece bu odaklar sınırları belirsiz nodüller hiperplazi şekli gösterirler(4,20,32,53,100). Diffuz infiltrasyonlarda hücre proliferasyonlarına kısmen sinuzoidler içinde de rastlanıldığı bildirilmektedir(32,81).

Pankreas; Bazen pankreasta soliter lenf folliküllerinin genişlediği ve tümör hücrelerinin diffuz bir yayılma gösterdiği, ayrıca periferik yağ dokusunun da sıklıkla etkilendiği bildirilmektedir(4).

Dalak; Lenfoid ve retikulum hücreleri proliferasyonu kapillar damarların çevresinde oluşur. Bazı olaylarda tümör

hücreleri fazlasıyla çoğalarak serosa altına kadar yayılır ve hatta fibröz kapsülü de aşabilir. Yine bazı çok şiddetli olaylarda dalağın orta kısmını tamamen tümör hücreleri kaplar(4,32,38,81,100).

Timus; Genellikle lenfoid hücrelerin organ parankiminin yerini almasıyla karakterize olarak etkilenir ve bazen nekroze olur(4,20).

Kalp; Şiddetli olaylarda tümör hücreleri geniş alanlarda myokardiumun yerini alır. Fokal tümör hücreli odaklar, genellikle subepikardial bölgede gevşek bağ dokusu içinde ve koroner arter çevresindeki yağ dokusunda görülür. Bazı olaylarda hücre birikimleri kaslar arasında fokal veya diffuz yayılma gösterir(4,32,100).

Akciğer; Çok şiddetli olaylarda tümör hücreleri üçüncü bronchioli'lerden başka bütün akciğer parankiminin yerini alır(32,81,100).

Yumurtalık; Şiddetli olaylarda karnıbahar görünümü alan yumurtalık yoğun hücre infiltrasyonu ile karakterizedir(4,32,38,53).

Böbrek; Lenfoid hücre proliferasyonu damarlar çevresinden başlayarak çeşitli sahalarda tubuluslar arasında bulunur. Bazen hücre proliferasyonu çok şiddetli olur ve böylece tümör hücreleri parankimin yerini tamamen alabilir(4,32).

İskelet kasları :

Bulgular myofibriller arasında ve perivasküler olarak fokal lenfoid hücre birikimleri ile karakterizedir. Şiddetli olaylarda myofibrillerin birbirinden ayrıldığı, yer yer kırılmalar gösterdiği ve böyle bölgelerde kas gruplarının yerlerini tamamen lenfoid hücrelere terkettiği görülür. Aynı zamanda hyalin dejenerasyonu da bulunabilir(32,53,54,55,85,94).

2.7.3 İmmunfluoresan bulgular

Marek Hastalığının teşhisinde immunfluoresan metodu da giderek önem kazanmaktadır. İlk kez Kottaridis ve Luginbuhl (46) 1967 yılında, Marek Hastalıklı piliçlerin kemik iliğinden hazırladıkları materyalin leighton tüpler içinde Chick Embrio Fibroblast(CEF)doku kültürlerine ekilmesi ve böyle kültürlerin tavşandan elde edilen anti-Marek's Disease virus serumu ile konjuge edilmiş FITC'li konjugat ile ve yine aynı araştırmada araştırmacılar kemik iliğinden hazırladıkları sürme preparatlarda immunfluoresan çalışmalar yaptıkları bildirilmiştir. Daha sonra da Purchase(69), Purchase ve Burgoyne(73), Spencer ve Calnek(88), Nazerian ve Purchase(60), Ahmed ve ark.(1), Purchase(70), Yachida ve ark.(99) aynı metotla doku kültürü çalışmalarından ; Calnek ve ark.(17) ise tüy follikül epitellerindeki çalışmalarından başarılı sonuçlar almışlardır.

Ayrıca Mohanty ve ark.(57) 1975 yılında karakteristik Marek Hastalığı bulguları gösteren 12-24 haftalık piliçlerin ibik, sakal ve incik derisiyle yaptıkları immunfluoresan çalışmalarında viral antijeni bu bölgelerde epidermiste kornifiye tabaka altındaki epitel hücrelerinde sınırlı olarak saptanabildiğini bildirmişlerdir. Bundan başka Ekperigin ve ark.(30) ile Glünder ve ark.(36) da gerek saha ve gerekse deneysel çalışmalarda başarılı sonuçlar almışlardır.

İmmunfluoresan tekniğinde prensip ;Herhangi bir anti-jen özelliğindeki maddeye karşı elde edilen antikorun, fluorens ışığı veren bir maddeyle yani fluorochrome'la aynen birleşmeden önceki gibi kimyasal ve biyolojik özelliklerini koruyarak birleşmesi ve konjugat olarak tanımlanan bu yapının da özel antijeni ile birleşerek oluşan antijen-antikor kompleksinin fluoresan mikroskop altında görülebilir hale gelmesine dayanır(44).

İlk kez 1941-1942 yıllarında yaptıkları çalışmalarla Coons ve ark. tarafından geliştirilen bu metot, bugün immunpatolojiden hormon teşhisine kadar geniş kullanım sahası bulmakta ve özellikle hastalıkların teşhisinde önemli bir yer almaktadır(44,68).

Çeşitli immunfluoresan metotları arasında en çok kullanılanlar indirekt ve direkt immunfluoresan metotlarıdır(44).

Direkt immunfluoresan metodu, antijene karşı özel hazırlanmış antikorun flurochrome ile bağlanması ve bu konjugatla o antijenin tespiti esasına dayanır. İndirekt immunfluoresan metodu ise, önce antijenle ona karşı şekillenen antikorun(immunserumun), daha sonra da kullanılan serumdaki IgG'ye karşı başka bir hayvandan elde edilen anti-IgG serumuyla bağlanan Fluoresceinisothiocyanat (FITC)'ın boyama esnasında antijen-antikor kompleksiyle birleşmesi ve görülebilir hale gelmesi esasına dayanır(44,68).

3. MATERİYAL VE METOT

3.1 Materyal

Marek Hastalığının piliçlerde meydana getirdiği bulguları histopatolojik ve immunfluoresan yöntemlerle karşılaştırmalı incelemek amacıyla, bu hastalığın klinik semptomlarını gösteren, Bursa İli ve çevresi tavuk çiftliklerinden 3.5 aylık(7 adet), 4 aylık(4 adet), 4.5 aylık(57 adet), 5 aylık(6 adet), 5.5 aylık(4 adet), 10 aylık(2 adet) olmak üzere toplam olarak 80 adet Studler, Babcock B-380 ve Hisex ırkı piliç canlı olarak laboratuvarımıza getirildi. Daha sonra otopsileri yapılarak hem histopatolojik(deri, plexus ve nervus ischiadicus, bursa Fabricii, bezsel mide, barsak, karaciğer, dalak, timus, kalp, akciğer, yumurtalık, böbrek, iskelet kası) ve hem de immunfluoresan incelemeler için(deri, nervus ischiadicus, bursa Fabricii, bezsel mide, karaciğer, dalak, yumurtalık, böbrek, iskelet kası, kemik iliği) organ örnekleri alındı.

3.2 Metot

3.2.1 Histopatolojik inceleme

Otopsileri yapılan piliçlerden tümörlü organ örnekleri % 10'luk tamponlu formalinde tesbit edildi. Hazırlanan parafin bloklarından mikrotom(Reichert - kızaklı) ile 5-6 mikron kalınlığında alınan kesitler, Hematoxilen-Eosin ile boyandı. Ayrıca deri örneklerinden, tüy follikül epitel hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri saptayabilmek için Phloxine-Tartrazine boyası(25), yine nervus ischiadicus örneklerinden de Marek Hastalığı Hücresi saptayabilmek amacıyla Methyl green-Pyronin boyası(21,25) uygulandı.

3.2.2 İmmunfluoresan inceleme

İmmunfluoresan incelemeler için taze olarak çeşitli organlardan yaklaşık 3 mm kalınlığında örnekler alüminyum kağıt üzerine alınarak sıvı nitrojende (-196°C) hemen donduruldu (44,68).

Ayrıca piliçlerin femurlarından alınan kemik iliklerinden, eter-alkolde (1:1) temizlenmiş lamlara tuşe preparatlar hazırlandı (46).

Her iki şekilde elde edilen örnekler kullanılincaya kadar -30°C 'lik deep-freez'de (Lipshaw, Scientemp Corp., Adrian-Michigan) saklandı.

Hastalığı immunhistolojik olarak tanımlamak amacıyla indirekt immünfluoresan yöntemi kullanılan bu çalışmada gerek -20°C ilâ -30°C arasındaki ısıda cryostat (Sakura) veya dondurma mikrotomuyla (Reichert-Jung, Frigomobil - 1206) 4-6 mikron kalınlığında kesilip eter-alkolde (1:1) temizlenmiş lamlara alınan yukarıda belirtilen organ örnekleri, gerekse tuşe preparatlar üzerindeki doku çevresi, elmas kalemi ile çepeçevre daire şeklinde çizilip 20 dakika ılık hava akımında kurutuldu. Soğuk aseton ($+4^{\circ}\text{C}$) 5 dakika fikse edildi ve sonra tekrar 20 dakika aynı şekilde kurutulup Phosphate Buffered Saline (PBS) (pH: 7.4) ile 5'er dakika süreyle 3 defa yıkandı ve preparatlar üzerindeki dokunun çevresi temiz bir bezle silinip nemli kameralara yerleştirildi.

Bu şekilde hazırlanan preparatlar üzerine doku yüzeyini kaplayacak şekilde 1/10 oranında PBS (pH: 7.4) ile sulandırılmış anti-Marek's Disease serum'undan (hiperimmun serum - Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü, Marek Teşhis Laboratuvarı'ndan temin edildi) 2 damla damlatılıp 37°C etüvde 30 dakika birinci inkübasyona bırakıldı.

Bundan sonra yeniden 5'er dakika süreyle 3 defa PBS (pH: 7.4) ile yıkanan preparatlar üzerindeki dokunun çevresi, temiz bezle silinerek tekrar nemli kameralara yerleştirildi ve preparatlar üzerine yine doku yüzeyini kaplayacak şekilde 1/10 oranında PBS(pH: 7.4) ile sulandırılmış, tavşandan tavuk immunglobulin G (IgG)'lerine karşı elde edilmiş ve Fluoresceinisothiocyanat (FITC) ile konjuge edilmiş anti serumdan(Rabbit anti-chicken IgG - FITC konjugatı ; Miles Scientific, Division of Miles Laboratories, Inc.'den temin edildi) 2 damla damlatılıp 37°C etüvde 30 dakika ikinci inkübasyona bırakıldı.

İkinci inkübasyondan sonra yine 5'er dakika süreyle 3 defa PBS(pH: 7.4) ile yıkanan preparatlar üzerindeki doku çevresi temiz bezle silinip, üzerlerine gliserin+PBS(9 kısım+1 kısım)(pH: 7.4) karışımından 1 damla damlatılıp lamel kapatıldı. Lamel kenarları erimiş parafinle kaplanıp immunfluoresan mikroskop(Leitz, Laborlux, Tip D, Üstten ışıklandırmalı, Karanlık sahali; I2 Filtre sistemli(BP 450-490 excitation filter, LP 515 absorption filter); Yüksek cıva basınç buhar lambalı(OSRAM, HBO 50)) altında incelendi.

Kontrol için aynı dokulardan aynı yöntemle hazırlanan preparatlardan birisi üzerine birinci inkübasyonda PBS (pH: 7.4), ikinci inkübasyonda ise testte kullanılan konjugat damlatıldı. İkinci kontrol preparatına ise yalnızca PBS(pH: 7.4) damlatılıp inkübe edildi ve yukarıda belirtilen yöntemle fakat ayrı nemli kameralar içinde tutularak lamel kapatılıp hazırlandı. Böylece gerek doku ve gerekse konjugattan ileri gelebilecek spesifik olmayan boyamalar elemine edildi.

Serum ve konjugat değişik sulandırma derecelerinde aynı pozitif bir organ ile denenerek, çalışmadaki indirekt immunfluoresan yönteminde serum ve konjugat sulandırılması için 1/10 sulandırma seçildi.

Marek Hastalığının piliçlerde meydana getirdiği histopatolojik bulgular A.Ü.Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Leitz - Wetzlar Orthoplan marka araştırma mikroskobunda AGFA - PAN 25 Professional(15 DIN) siyah-beyaz film ile ; immunfluoresan bulgular ise Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü Viroloji Laboratuvarında immunfluoresan mikroskopta(Olympus, VANOX, üstten ışıklandırma, karanlık sahali ; BG 12 excitation - O 530 absorption filtre sistemli ; yüksek cıva basınç buhar lambalı(USHIO, USH-200MB)) KODAK - Ektachrome 400(27 DIN) renkli slayt film ile resimleri çekildi.

4. BULGULAR

Piliçlerde Marek Hastalığında şekillenen klinik ve otopsi bulguları ile histopatolojik ve immunfluoresan bulgular aşağıda açıklanmıştır.

4.1 Klinik Bulgular

Bursa İli ve çevresinde yoğunluk kazanmış değişik kapasitedeki tavuk çiftliklerinden alınan piliçlerde Marek Hastalığına belge farklı klinik semptomlar gözlemlendi (Tablo 1).

Genel olarak dikkati çeken ilk bulgu bacak ve kanat sinirlerinin etkilenmesiyle ortaya çıkan asimetrik paresis veya daha çok karşılaştığımız paraliz durumudur. Bazı piliçlerin ise kendi hallerinde iken veya yavaş hareket ederken klinik bulgu göstermemelerine rağmen koşturuldukları zaman sendeleyip düştükleri veya güçlkle hareket edebildikleri gözlemlendi.

Marek Hastalığı için karakteristik klinik bulgulardan birisi olan ve bacaklardaki paresis veya paralize bağlı olarak gelişen, bir bacağın öne diğer bacağın arkaya uzatılması (balerin oturuşu) (Şekil 1) ile paresis veya paraliz semptomlarıyla karşımıza çıkan ve tavukların büyük çoğunluğunda ayak parmaklarının içe doğru kıvrılmış hali saptandı (Şekil 2).

Yine kanat sinirlerinin de etkilenmesiyle kanat uçlarının aşağı doğru sarktığı ve kanat uçlarından tutup yamak istediğimizde hayvanların bu harekete direnç gösterdiği izlendi (Şekil 1).

Ayrıca boyun kaslarını kontrol eden sinirlerin etkilenmesiyle hayvanların başlarını aşağı doğru tuttukları ve bazılarında da tortikollis oluştuğu görüldü.

Genel olarak besi durumunun oldukça zayıf olduğu ve

Tablo 1. Marek Hastalığının Teşhisinde Klinik Bulguların Görülme Sıklığı

Tipik Klinik Bulgular	Bulguların Görülme Sıklığı (80 Piliçte)	%
Asimetrik Paresis	22	27.5
Paraliz	36	45
Yürüyüşte Düzensizlik (İnkoordinasyon)	22	27.5
Parmakların İçe Kıvrık Durumu	40	50
Kanatların Düşmesi	15	18.75
Balerin Oturuşu	4	5
Tortikollis	4	5



Şekil 1. Marek Hastalıklı bir pilicinin bir ayağın önde, diğerinin arkada tipik oturuş şekli (balerin oturuşu) ve sağ kanat felci. 253/86.



Şekil 2. İleri derecede hasta bir piliçte paraliz durumu ve parmakların içe doğru kıvrık görünümü. 254/86.

bazı tavuklarda da ishal gibi tipik olmayan klinik semptomların bulunduğu dikkati çekti.

4.2 Makroskopik Bulgular

Marek Hastalığının klinik bulgularını gösteren piliçlerin yapılan otopsilerinde ise makroskopik bulgular hayvandan hayvana farklılık göstermekteydi (Tablo 2).

Deride aşırı gelişmiş belirgin tümöral kitleler, bazı olgularda 3 x 4.5 x 1.5 cm. boyutlarına kadar ulaşabilen ve çoğunlukla sternum üzerindeki deri kısımlarında görüldü (Şekil 3). Yine birkaç olguda ibiklerde şişkin görünüm yanında ekzematöz deri lezyonları da dikkati çekti.

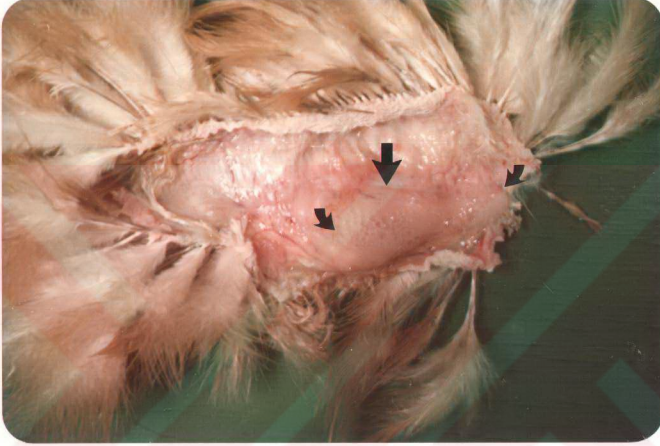
Marek Hastalığından etkilenen piliçlerin plexus ve nervus ischiadicus'larının görünüşleri karakteristikti (Şekil 4,5). Hastalıklı piliçlerde saptanan n.ischiadicus'ların parlaklıklarını kaybettikleri, sarımsı bir renk aldıkları, enine çizgililiğin kaybolduğu ve normalden birkaç kat kalın görünümde oldukları gözlemlendi (Şekil 5).

İç organlarda gelişen makroskopik bulguların enfeksiyonun şiddetine göre değiştiği, ancak bazı olgularda Marek Hastalığı klinik bulgularının bulunduğu halde otopsi-lerde herhangi bir makroskopik patolojik bulgunun şekillenmediği de gözlemlendi.

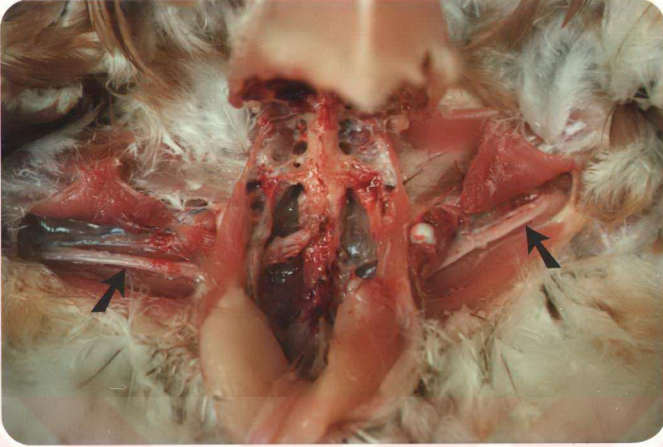
İç organlarda lenfoid tümörlerin gelişmesi nedeniyle organların normal boyutlarının birkaç katına kadar büyüdü-leri, solgun bir görünüm aldıkları, hem visceral hem de kesit yüzlerinde tek veya çok sayıda irili-ufaklı multiple tümöral odakların oluştuğu görüldü (Şekil 6,7,8). Bezsiz mide mukozasının ödemli, sert, şişkin görünüşte olduğu, mukozadan da seçilebilen nodüler alanları içerdiği (Şekil 6A); musküler mide kas tabakası üzerinde oldukça büyümüş tümöral bir kitlenin geliştiği; ince barsak duvarı üzerinde çeşitli

Tablo 2. Marek Hastalığında Otopside Deri ve İç Organlardaki Makroskopik Bulguların Görüldüğü Olguların Sayısı

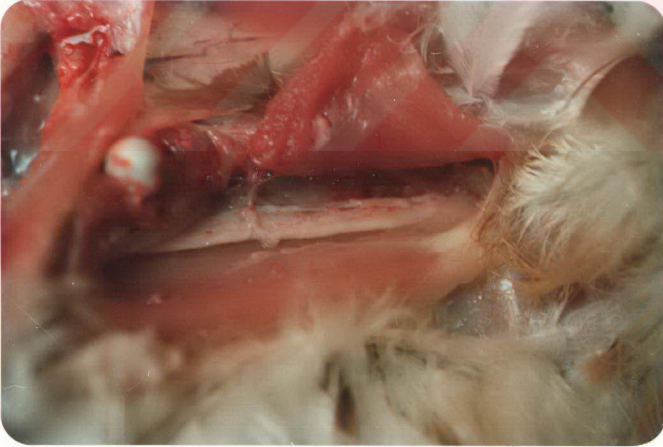
Makroskopik Bulguların Görüldüğü Organlar	Olguların Sayısı (80 Piliçte)	%
Deri	15	18.75
N.ischiadicus	22	27.5
Bursa Fabricii	21	26.25
İç Organlar		
Bezsel mide	12	15
Musküler mide	1	1.25
İnce barsak	4	5
Karaciğer	17	21.25
Pankreas	1	1.25
Dalak	21	26.25
Kalp	6	7.5
Akciğer	7	8.75
Yumurtalık	13	16.25
Böbrek	26	32.5
İskelet Kası		
m.pectoralis'in pars thoracicusu	5	6.25
m.pubischiiofemorales	12	15
Herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmayan	12	15



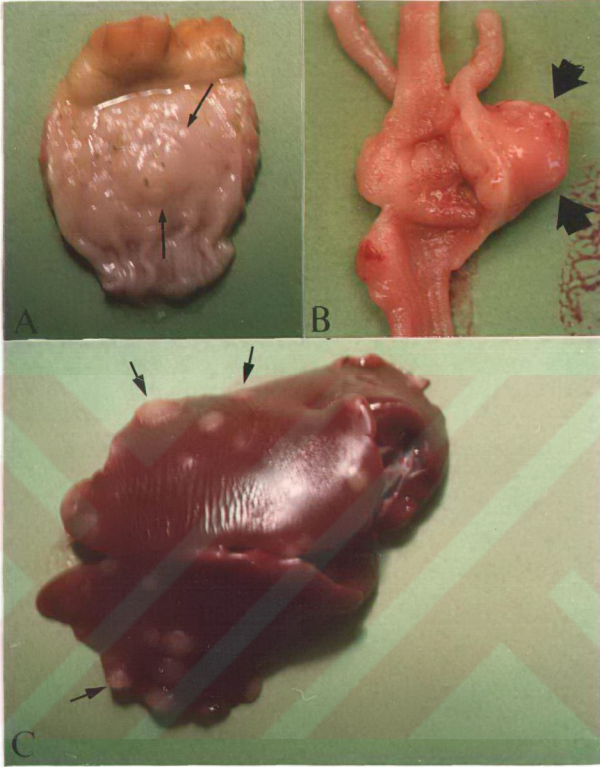
Şekil 3. Marek Hastalıklı bir pilicin göğüs bölgesinde deri altında tümöral kitlenin görünümü(oklar). 254/86.



Şekil 4. Hastalığın sinirsel şeklinde n.ischiadicus'larda kalınlaşma(oklar). 255/86.



Şekil 5. N.ischiadicus'taki kalınlaşma, Şekil 5'in büyütülmüş görünümü. 255/86.



Şekil 6. Marek Hastalığında iç organlarda şekillenilen tümöral oluşumlar. A. Bezelsel mide mukozası üzerinde tümöral oluşumlar(oklar). 254/86. B. İnce barsağın son kısmında yer alan tümöral kitle(oklar). 251/86. C. Karaciğerde multiple tümör odakları(oklar). 254/86.

büyükükte tümöral kitlelerin şekillendiği(Şekil 6 B); genel olarak karaciğerin büyüdüğü, gerek visceral ve gerekse kesit yüzünde çeşitli büyükükte tümör odakları gösterdiği(Şekil 6 C); pankreasta ise bir olguda 1.5 x 2 x 1 cm. boyutuna kadar varabilmiş tümöral kitlenin geliştiği(Şekil 7 A); dalağın bazı olgularda oldukça büyümüş ve visceral yüzünde toplu iğne başı büyükükte beyazımtarak renkte odakların oluştuğu; kalbin solgun bir görünüm aldığı ve genellikle apexine yakın nodüler yapıda tümörlerin şekillendiği(Şekil 7 B); akciğerlerin solgun beyazımtarak bir renkte ve sert kıvamda oldukları; yumurtalıkların gerek visceral ve gerekse kesit yüzlerinde gelişen tümöral oluşumlar nedeniyle büyüdüğü(Şekil 7 C); böbreklerin de normalden birkaç misline kadar büyüdüğü ve irili-ufaklı nodüler kitleleri geliştirdikleri(Şekil 7 C,8) dikkati çekti. Ayrıca bazı olgularda bursa Fabricii'nin de büyüdüğü önemli bulgu olarak gözlemlendi.

İskelet kaslarından özellikle göğüste m.pectoralis'in pars thoracicus'u üzerinde ve bacakta m.pubischiofemorales'te parlak görünümün kaybolduğu, bu kasların sarımsı bir renk aldıkları ve atrofiye uğradıkları dikkati çeken bir başka bulgu idi(Şekil 8).

4.3. Mikroskopik Bulgular

Mikroskopik bulgu sonuçları tablo 3'de gösterilmiştir.

Deri : 80 Marek Hastalıklı piliğten 61 olayda deride, çok katlı yassı epitel altında yaygın veya kümeler yapmış, bazı olgularda da perivasküler ve tüy follikülleri çevresinde yerleşim gösteren çoğunlukla lenfositlere, ayrıca bazı olaylarda yer yer az sayıda plazma hücreleri ve heterofillere de rastlanmıştır(Şekil 9,10).

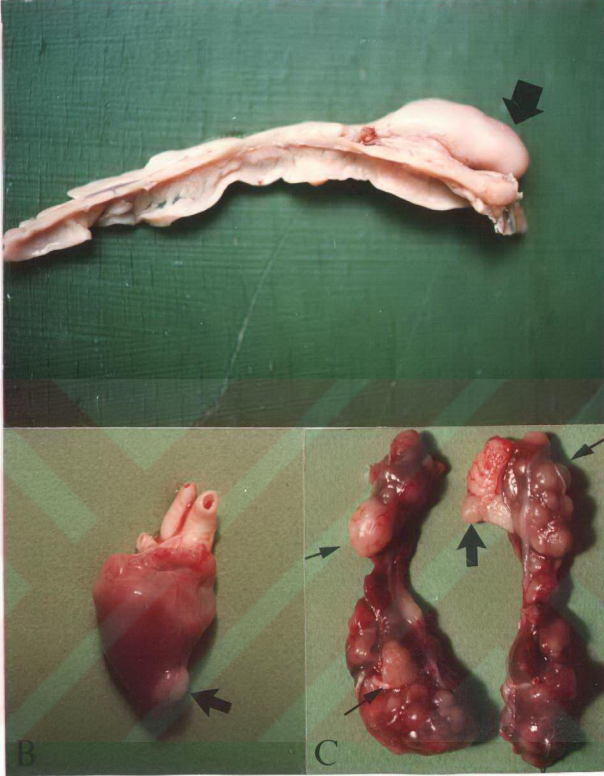
Tablo 3. Marek Hastalıklı Piliçlerde Organlarda
Görülen Histopatolojik Bulgular

Sıra No.	Otopsi No.	Deri	N.ischiadicus	Eura Fabricii	Diğer Organlar										iskelet Kasa
					Beszel mide	İnce barsak	Karaciğer	Dalak	Timus	Kalp	Akciğer	Yumurtalık	Böbrek		
1	236/86	+	-	-	++	-	+++	++	-	-	++	+++	+++	+++	-
2	237/86	+	+	-	+	-	+++	++	-	-	++	-	-	+++	-
3	239/86	+	+	Y	+	-	+	+	-	-	+	-	+	Y	-
4	241/86	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
5	242/86	++	+	-	+	-	++	+	-	-	-	-	+	+	-
6	243/86	++	+	-	+	-	++	+	-	-	-	-	+	+	-
7	250/86	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
8	251/86	+	+	++	+++	+++	+	+	-	-	+	-	-	+++	+
9	252/86	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+++	+
10	253/86	+	+++	+++	-	-	+	+	-	-	-	-	++	-	-
11	254/86	+++	+	++	+	-	++	-	-	-	+++	+++	-	++	+++
12	255/86	+	+++	+	+	-	++	+++	-	-	-	-	-	++	-
13	256/86	+	+	+	-	-	Y	++	-	-	+	-	-	+	-
14	257/86	+	+	-	+	-	+	+	-	-	++	-	-	-	-
15	258/86	+	++	++	+	-	++	-	-	-	-	-	-	+++	+++
16	259/86	+	+	+++	Y	Y	+	+	Y	Y	Y	Y	Y	-	-
17	260/86	+	+	+++	+++	-	+	+	-	-	++	-	+++	+	+++
18	261/86	+	+	-	++	-	+	+	+	-	+	-	-	-	Y
19	270/86	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
20	271/86	++	++	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+++	-	-
21	272/86	+	+	+++	+	-	+	+	-	-	-	-	+++	+	-
22	273/86	+++	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
23	274/86	+	+	-	-	-	+	++	-	-	-	+++	-	-	-
24	275/86	+	++	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+++
25	285/86	+	+	+	-	+++	+	-	-	-	-	-	++	+++	+++
26	286/86	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	++	+	-
27	287/86	+	+	+	++	-	+	-	-	-	+	-	-	+++	+
28	288/86	+	+	+	+	+++	+	+	+	+	+	-	-	-	Y
29	289/86	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+

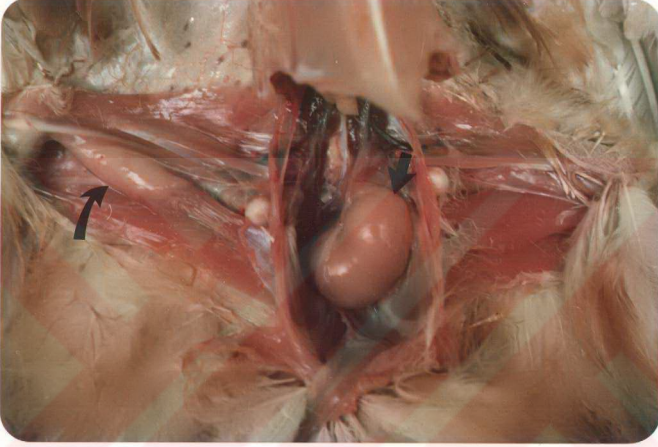
Sara No.	Otopoi No.	Dari	M. ischiadicus	Bursa Fabricii	D i g e r O r g a n l a r								Iskelet Kasa	
					Bezsel mide	İnce barsak	Karaciğer	Dalak	Timus	Kalp	Akciğer	Yumurteklik		Böbrek
30	290/86	+	+++	+++	+	-	++	+	-	-	++	-	+++	-
31	291/86	+++	++	+	++	-	++	+	-	-	-	+++	+	-
32	292/86	+	++	+++	+	-	+	+	-	+	-	+	++	+
33	293/86	+++	++	++	+	-	++	++	-	-	-	-	++	+++
34	294/86	+	+	+	+	-	+	++	-	-	+++	-	+++	+++
35	295/86	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+++	-
36	296/86	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	Y
37	297/86	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+
38	298/86	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
39	299/86	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+
40	300/86	+++	-	-	Y	Y	+	+	Y	Y	Y	Y	-	-
41	301/86	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	302/86	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-
43	303/86	+	++	+++	+++	-	+	+	-	-	-	+++	+	-
44	330/86	+	+	+	-	-	+	Y	-	+	-	-	Y	Y
45	331/86	+	-	Y	+	-	+	++	++	-	-	-	+	-
46	332/86	+	+	Y	+	-	+	+	-	+	-	-	+	Y
47	333/86	+	+++	+	+	-	-	Y	-	-	-	-	++	-
48	334/86	+	+	+	+	+++	+++	++	-	+	++	-	+++	-
49	335/86	+	+++	+	+	-	+	++	-	+	-	+	+	+
50	336/86	+	+	+	+	-	++	++	-	+	-	+	+	-
51	182/87	-	-	+++	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
52	183/87	-	-	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	184/87	-	-	Y	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
54	185/87	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
55	186/87	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-
56	187/87	-	+++	+++	-	-	-	Y	-	-	-	+++	+++	Y
57	188/87	-	-	+++	Y	Y	+++	+++	Y	Y	Y	Y	+++	Y

Sıra No.	Otopsi No.	Deri	Mischiodious	Bursa Fabricii	Diğer Organlar										İskelet Kası
					Bezels mide	İnce barsak	Karaciğer	Dalak	Timus	Kalp	Akciğer	Yumurtaalik	Bübrek		
58	189/87	-	++	+++	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+++
59	190/87	-	-	+++	++	-	++	+	-	-	-	-	-	++	+++
60	191/87	-	-	++	+	-	+++	++	-	-	-	-	++	-	-
61	192/87	-	-	-	Y	Y	-	-	Y	Y	Y	Y	+++	+++	-
62	193/87	-	Y	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+++
63	194/87	-	+	-	Y	Y	+	++	Y	Y	Y	Y	++	Y	-
64	195/87	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+++	-	-	+++
65	196/87	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	206/87	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	207/87	-	-	++	+	-	Y	+	-	-	-	-	Y	Y	-
68	208/87	-	-	-	++	-	+++	-	-	-	-	-	+++	Y	-
69	209/87	+++	-	-	+++	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
70	210/87	Y	-	Y	+	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	-
71	219/87	++	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+++	-
72	220/87	++	++	++	+	-	+	++	+	+	-	+	+	+++	-
73	221/87	+++	++	+	+++	-	++	++	-	+	+++	+++	+	+	-
74	222/87	++	+++	+	+	-	+	++	++	+	-	+	+++	+	-
75	223/87	++	+++	Y	+	-	+	+	+	+	+	-	++	++	-
76	224/87	+	+++	+	+	-	+	+	++	+	+	+	+	+++	-
77	225/87	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	++	-
78	226/87	+++	++	++	++	-	+	++	-	+	-	+++	++	+	-
79	227/87	+	+++	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-
80	228/87	+	+++	+	+	-	+	++	-	+	-	+	+	+	-

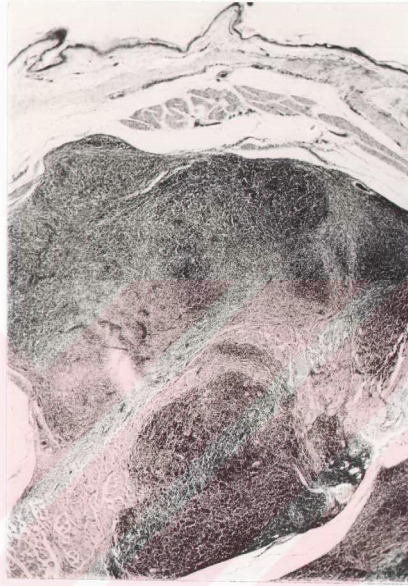
- +++ Hastalığa mit bulgular belirgin
 ++ Hastalığa mit bulgular orta derecede
 + Hastalığa mit bulgular az gelişmiş
 - Hastalığa mit bulgu yok
 Y Organ yok



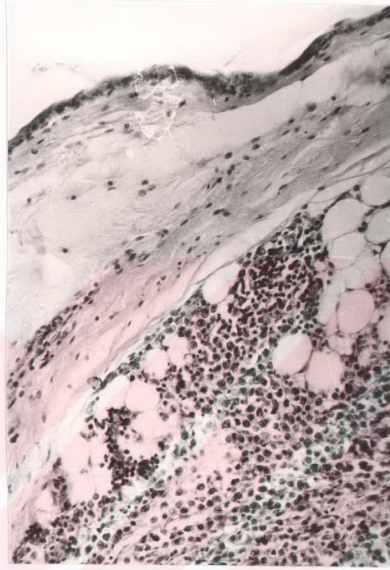
Şekil 7. Marek Hastalığında iç organlarda şekillenen tümöral oluşumlar. A. Pankreasta şekillenen tümöral kitle(ök). 226/87. B. Kalbin apexinde gelişen tümör(ök). 254/86. C. Böbreklerde çok sayıda irili ufaklı(ince oklar) ve yumurtalıkta(kalın ok) tümöral nodüller. 254/86.



Şekil 8. Marek Hastalıklı bir piliçte sol böbrek .
ile sağ bacakta m.pubischiofemorales'te
tümöral oluşumların görünüşleri(oklar).
258/86.



Şekil 9. Marek Hastalıklı bir piliç derisinde epidermis altında şekillenen lenfosit toplulukları. 226/87. HxE. x40.



Şekil 10. Şekil 9'un büyük büyültme ile görünümü. 226/87. HxE. x230.

Toplanılan 80 Marek Hastalıklı piliçten yalnızca 15 adedinde deride tümöral oluşumlar gözlenmiştir. Geri kalan 65 olgudan 46 adedinde yine mikroskopik deri bulguları saptanmış, 19 olguda ise herhangi bir deri bulgusu görülememiştir.

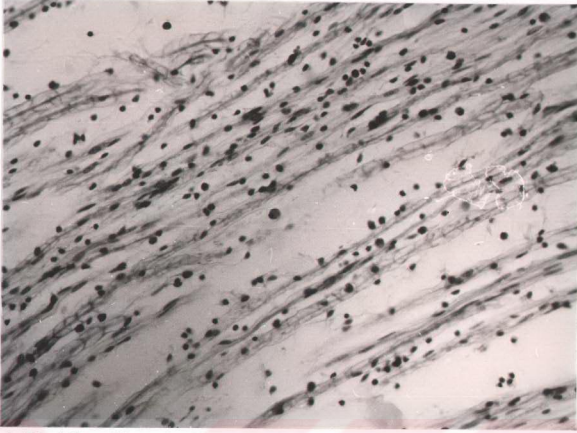
Ayrıca tüy follikül epitel hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimciklerinin saptanması için phloxine-tartrazine ile boyanmış preparatlarda hiçbir olguda inklüzyon cisimcikleri saptanamamıştır.

N.ischiadicus : 80 Marek Hastalıklı piliçten 22 adedinde otopside makroskopik bulgular görüldü. Bunların mikroskopik incelenmesinde ödem, orta ve küçük boyutlarda lenfosit ve lenfoblastlar ile plasma hücreleri ve oldukça seyrek olarak da histiyositlere rastlandı. Makroskopik bulgu göstermeyen diğer 58 olgudan 36 adedinin mikroskopik incelenmesinde ise, az sayıda ve perivasküler olarak yerleşme gösteren orta ve küçük boyutta lenfosit infiltrasyonları seçilmekteydi. 22 olguda ise hafif bir ödem dışında herhangi bir bulguya rastlanılmadı(Şekil 11,12).

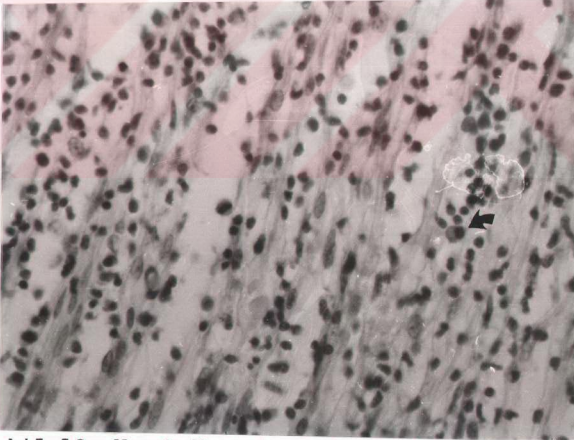
Ayrıca Marek Hastalığı Hücresi ise methyl green-pyronin ile boyanmış preparatlardan 20 olguda saptanmıştır(Şekil 12).

Bursa Fabricii : 80 Marek Hastalıklı piliçten otopside de makroskopik bulgu gösteren 21 olguda ve geriye kalan 59 olgudan 27 adedinde lenfoidi folliküllerde hücre azalması, bazılarında nekroz ve kist oluşumuyla stromada bağ dokusu hücresi artımı ile interfolliküler lenfoid hücre infiltrasyonu göze çarpmıştır(Şekil 13,14). 32 olguda ise ya herhangi bir bozukluğa rastlanılmamış ya da organ bulunamamıştır.

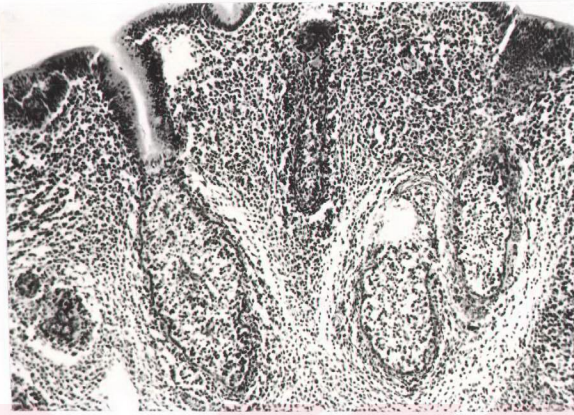
İç organlar : İç organlarda görülen lezyonlar, genellikle stromalarında artan sayıda küçük ve orta boyutlardaki lenfositler ile lenfoblastlar ve plasma hücre topluluk-



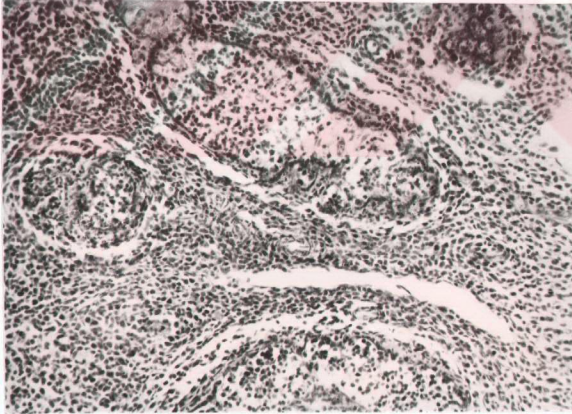
Şekil 11. Marek Hastalığına yakalanmış bir pilicinin n. ischiadicus'unda oluşan lenfosit ve plasmositlerden ibaret hücre infiltrasyonu. 223/87. HxE. x840.



Şekil 12. Marek Hastalıklı bir pilicinin n. ischiadicus'unda Marek Hastalığı Hücresi (ok) ile lenfosit, plasmosit ve histiyositlerden ibaret hücre infiltrasyonunun görünümü. 253/86. HxE. x1100.



Şekil 13. Marek Hastalıklı bir pilicin bursa Fabricii'sinde interfolliküler bağ dokuda lenfoid hücre infiltrasyonu ve lenfoidi folliküllerde hücre azalması. 251/86. HxE. x130.



Şekil 14. Şekil 13'deki bursa Fabricii'nin büyük büyültme ile görünümü. 251/86. HxE. 230.

larının organ parankiminin normal yapısını bozdukları, bazı organlarda ise histolojik yapının güçlükle seçilebildiği dikkati çekti.

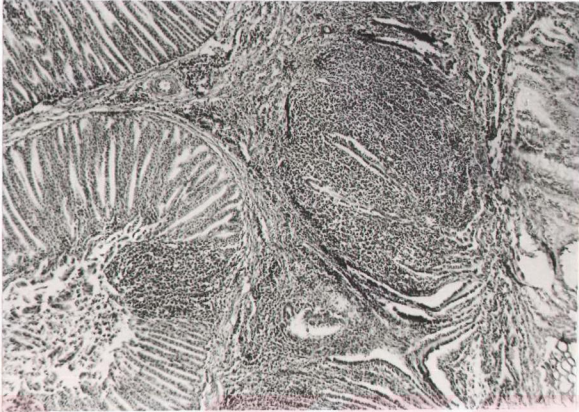
Bezsel mide: Otopside makroskopik bulgu gösteren 12 olguda özellikle bezsel mide lezyonları gözlemlendi. Bu olgular ile kalan 68 olgunun 52 adedinde submukozadaki bezlerde geniş alanlara yayılmış lenfoid hücreler ile tümör hücresi infiltrasyonlarının tubuler bez yapılarının yerini aldığı ve bu bezlerin lümenlerinin tıkandığı gözlemlendi (Şekil 15,16). 16 olguda herhangi bir bulgu saptanamadı.

Musküler mide: Sadece bir olguda tümör hücre infiltrasyonunun çevre yağ dokusuna kadar yayılarak geniş bir alanı kapladığı dikkati çekti.

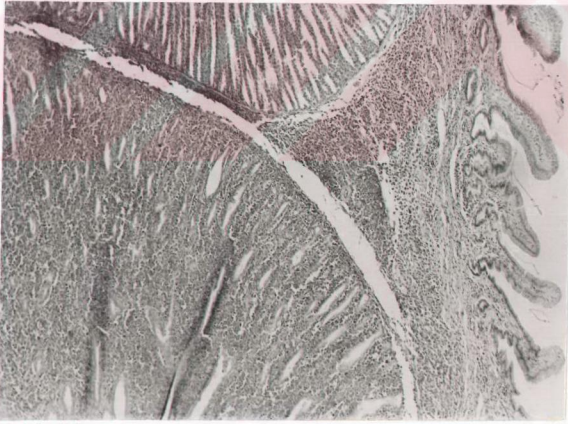
İnce barsak: Makroskopik olarak ancak 4 olguda ve kalan 76 olgudan yalnızca 3 adedinde lamina epitelyalite yer yer deskuamasyon, propria mukozada mononükleer hücre infiltrasyonu nedeniyle kalınlaşma ve genellikle damarlarda hiperemi görüldü. Submukozada ve muskularis mukozada geniş alanlara yayılmış çoğunlukla lenfositler, tümör hücre infiltrasyonları ile barsak duvarının oldukça kalınlaşmış olduğu gözlemlendi. Buna karşın 73 olguda herhangi bir bulgu gözlenemedi.

Karaciğer: Otopside makroskopik bulgu gösteren 17 olguda ve kalan 63 olgudan 49 adedinde gerek v.centralis ile portal aralıklarda perivasküler ve gerekse sinuzoidler içinde fokal yerleşim gösteren küçük ve orta boyutlardaki lenfositler ile lenfoblastlara ve az sayıda plasma hücresi infiltrasyonlarına rastlandı. Ayrıca az sayıda heterofiller de dikkati çekti (Şekil 17,18). 14 olguda ise herhangi bir bozukluğa rastlanılmadı.

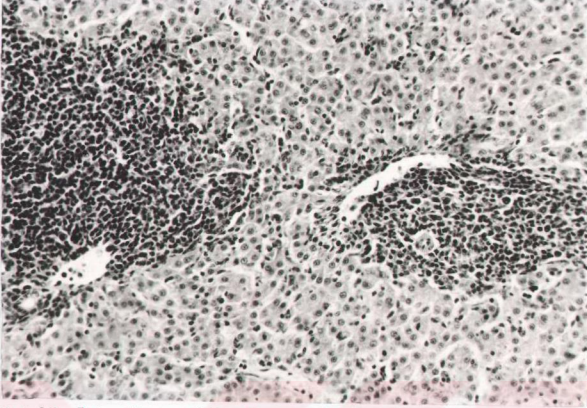
Pankreas: Yalnızca bir olguda belirlenebilen tümörde, tubulo-alveolar bez yapılarının çevresinde interstitiyel



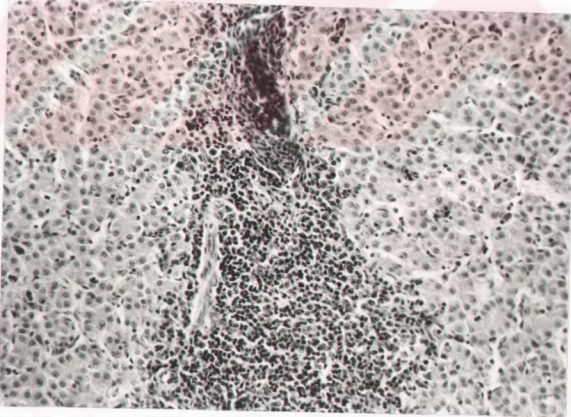
Şekil 15. Bezsiz midede muskularis mukoza ve bezlerin bulunduğu bölgede lenfoid hücre topluluklarının görünümü. 236/86. HxE. x60.



Şekil 16. Bezsiz midede muskularis mukoza ve bezler arasında lenfoid hücre infiltrasyonu. 291/86. HxE. x75.



Şekil 17. Karaciğerde portal bölgede lenfoid hücre topluluklarının görünümü. 255/86. HxE. x240.



Şekil 18. Şekil 17'nin büyük büyültme ile görünümü. 255/86. HxE. x280.

bölgede perivasküler ve çok sayıda mitotik figür gösteren genişli boyutlardaki lenfositler ile lenfoblastlar dikkati çekmekteydi. Oldukça geniş bir alanda ise, anılan hücrelerin organın parankimini de tamamen kaplamış olduğu gözlemlendi(Şekil 19,20).

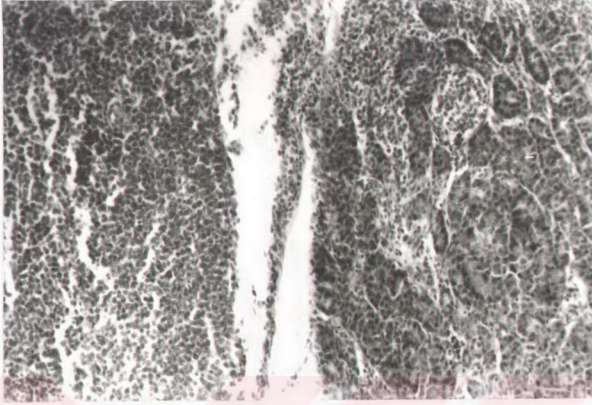
Dalak: Makroskopik olarak 21 olguda ve kalan 59 olgunun 37 adedinde özellikle perivasküler yerleşim gösteren lenfoid hücre proliferasyonları seçilmekteydi. 22 olguda herhangi bir bulgu saptanamadı.

Timus: 80 olgudan 14 adedinde genellikle fokal odaklar halinde lenfoid hücre infiltrasyonları görülmekteydi. 66 olguda ise herhangi bir bulgu gözlenemedi.

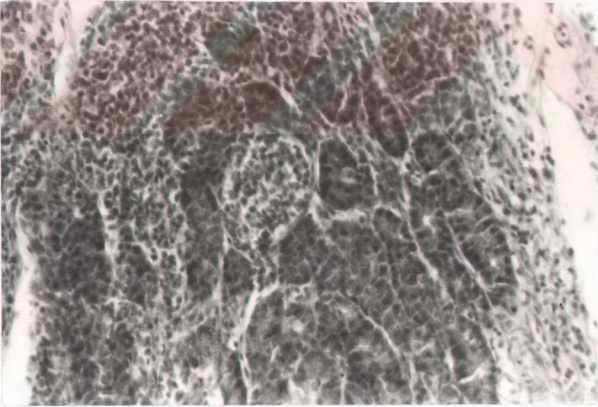
Kalp: Makroskopik olarak 6 olguda ve kalan 74 olgunun 29 adedinde gerek fokal odaklar ve gerekse geniş alanlara yayılmış halde, sıklıkla mitotik figürler gösteren, lenfositlerin çoğunlukta olduğu tümör hücresi infiltrasyonları, bazı olgularda subepikardial bölgede çoğunlukla da myokardiumda fregmantasyonlar gösteren myofibriller arasında görülmekteydi(Şekil 21,22). 45 olguda herhangi bir bulgu rastlanılmadı.

Akciğer: Otopside makroskopik olarak 7 olguda ve kalan 73 olgudan ancak 2 adedinde geniş alanlar halinde gerek alveoller içinde ve gerekse bronş ve bronşiollelerin çevresinde, hatta bazı olgularda akciğer parankimine ait bütün kısımları tamamen kaplamış, mitotik figürler gösteren, çoğunlukla perivasküler olarak lenfositlerden zengin tümör hücresi infiltrasyonları dikkati çekmekteydi. 71 olguda ise herhangi bir bulgu saptanamadı.

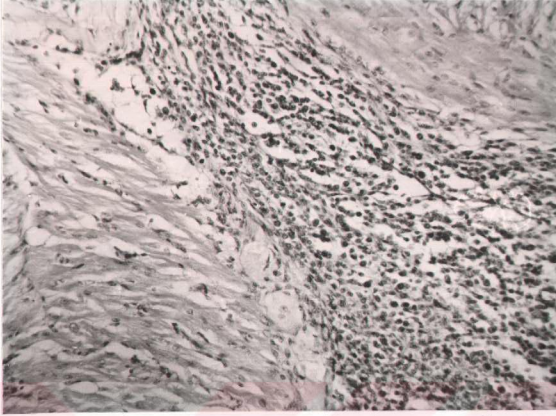
Yumurtalık: Makroskopik olarak 13 olguda ve kalan 67 olgunun 10 adedinde bazı sahalarda olgun ve gelişmekte olan folliküller seçilmekte olup, geniş alanlara yayılmış lenfositlerin çoğunluğunu teşkil ettiği tümöral hücre proliferas-



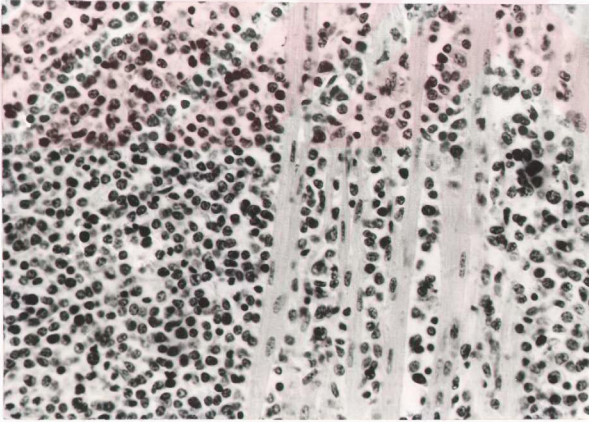
Şekil 19. Marek Hastalığında pankreasın langerhans adacıkları ve asinileri arasındaki lenfoid hücre yığınaklarının görünümü. 226/87. HxE. x230.



Şekil 20. Şekil 19'un büyük büyütme ile görünümü. 226/87. HxE. x370.



Şekil 21. Kalpte kas demetleri arasında lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü. 257/86. HxE. x230.



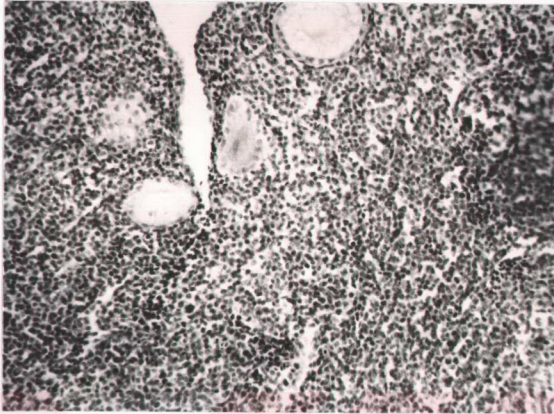
Şekil 22. Kalpte kas demetleri arasında lenfoid hücre infiltrasyonunun büyük büyültme ile görünümü. 237/86. HxE. x475.

yonları dikkati çekmekteydi(Şekil 23,24). 57 olguda ise bir bulgu gözlenemedi.

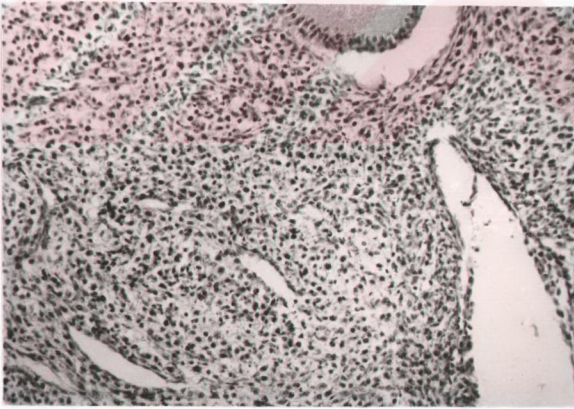
Böbrek:Otopside makroskopik olarak tümöral kitleler gösteren 26 olguda ve kalan 54 olgunun 29 adedinde bazı olgularda yalnızca tubuluslar arasında intersitisyel bölgede, bazı olgularda da perivasküler olarak yerleşen lenfo-plasmositer hücre infiltrasyonunun parankimin yerini aldığı ve tek tük de heterofillerin varlığı gözlenmekteydi(Şekil 25, 26). Ayrıca bazı olgularda geniş alanlar halinde nekrotik bölgelere rastlanmaktaydı. 25 olguda ise herhangi bir bulgu saptanamamıştır.

İskelet kası : Otopside makroskopik olarak 17 olguda ve kalan 63 olgunun 12 adedinde geniş alanlarda myofibrillerde ayrılma ve kırılmalar, gerek kas iplikleri arasında, gerekse perivasküler olarak yerleşim gösteren lenfosit ve plasma hücrelerinden ibaret tümör hücre infiltrasyonları ile birlikte iskelet kası demetlerinde yer yer hyalin dejenerasyonu da seçilmekteydi(Şekil 27,28). 51 olguda ise herhangi bir bulgu saptanamadı.

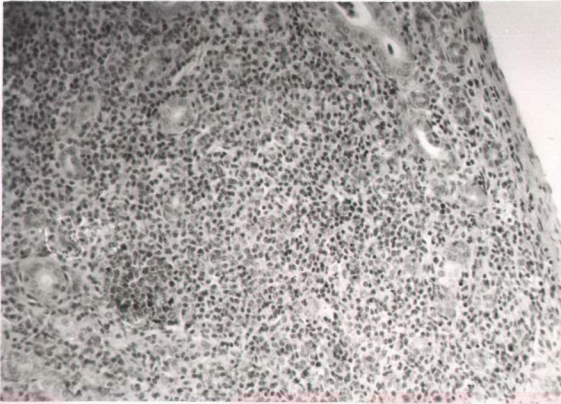
Ayrıca bazı olgularda da hem beyin ve beyincikte, hem de m.oblongata ve m.spinalis'te hiperemi ile perivasküler hücre yığınakları dışında dikkati çeken bir bulgu saptanamadı.



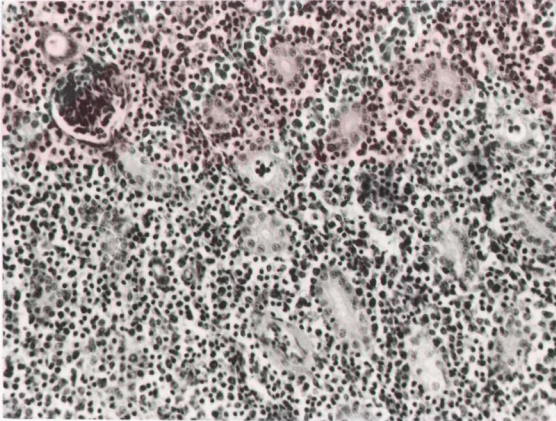
Şekil 23. Yumurtalıkta lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü. 226/87. HxE. x95.



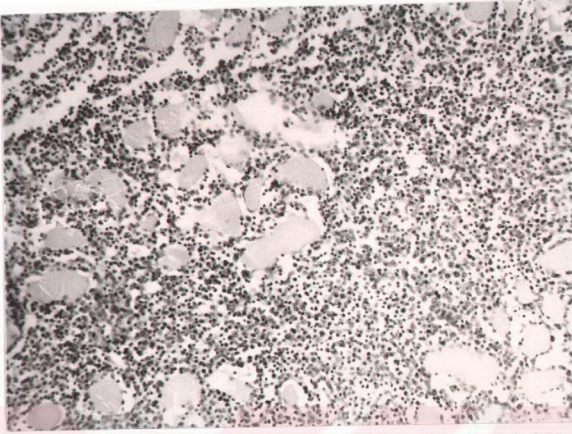
Şekil 24. Yumurtalıkta lenfoid hücre infiltrasyonunun büyük büyültme ile görünümü. 236/86. HxE. x230.



Şekil 25. Böbrekte yoğun lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü. 334/86. HxE. x187.



Şekil 26. Şekil 25'in büyük büyültme ile görünümü. 334/86. HxE. x300.



Şekil 27. İskelet kasında yoğun lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü.
258/86. HxE. x230.



Şekil 28. İskelet kasında kas demetleri arasında lenfoid hücre infiltrasyonunun görünümü. 294/86. HxE. x296.

4.4 İmmunfluoresan Bulgular

İmmunfluoresan metot uygulanmasında, piliçlerin kemik iliğinden hazırlanan tuşe preparatlarda kemik iliği hücrelerinin birçoğunda intrasitoplazmik viral antijenin tesbit edilmesiyle teşhis konuldu(Şekil 29, 30). Buna karşın aynı hayvanlardan alınan doku örnekleri kesitlerine ait preparatlarda ise viral antijen, kemik iliğine göre daha az sayıdaki hücrede saptanabildi.

Bu metotda kullanılan anti-Marek Disease virus serum'unun yeterli miktarda olmayışı nedeniyle tüm hayvanlara ait doku ve kemik iliği örneklerinin incelenmesi yapılamadı, ancak 29 olguda kemik iliğinden hazırlanan tuşe preparatlarda ve aynı hayvanlardan hazırlanan doku örneklerinin bazılarında indirekt immunfluoresan yöntemi uygulandı.

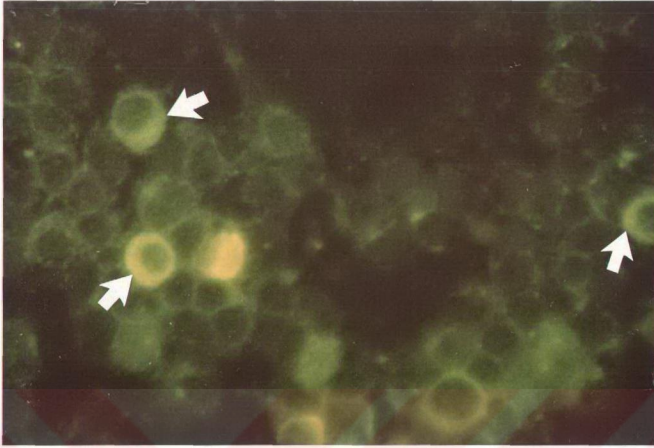
İmmunfluoresan metodu sonuçları tablo 4'te gösterilmiştir. Tablo4'te de görüldüğü gibi incelenmesi yapılabilen hasta piliçlerin hepsinin de Marek Hastalığı yönünden müspet sonuç verdiği saptandı.

Tablo 4. Marek Hastalıklı Piliçlerde Görülen
İmmunfluoresan Bulgular

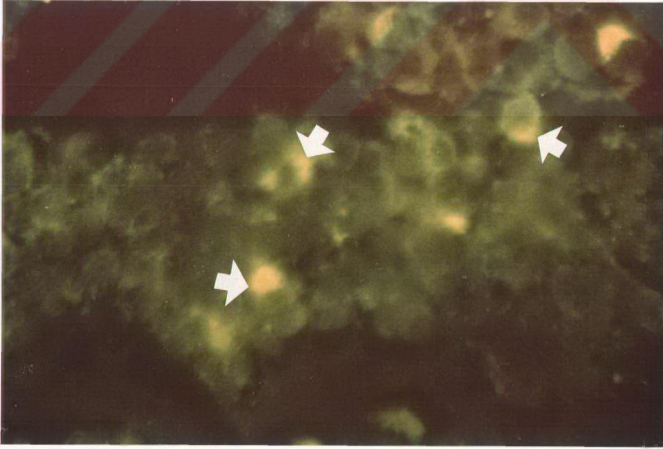
Otopsi No.	N.ischidicus	Karaciğer	Dalak	Böbrek	Kemik iliği	IF diagnoz
183/87	-	-	-	-	+	MD ⁺
184/87	-	-	-	-	+	MD ⁺
185/87	-	-	-	-	+	MD ⁺
186/87					+	MD ⁺
187/87					+	MD ⁺
188/87					+	MD ⁺
189/87					+	MD ⁺
190/87					+	MD ⁺
191/87					+	MD ⁺
192/87					+	MD ⁺
193/87	-	-	-	+	+	MD ⁺
194/87					+	MD ⁺
195/87	-	-	-	-	+	MD ⁺
196/87	-	-	-	-	+	MD ⁺
206/87	-	-	+	+	+	MD ⁺
207/87					+	MD ⁺
208/87					+	MD ⁺
209/87	-	-	-	+	+	MD ⁺
210/87					+	MD ⁺
219/87					+	MD ⁺
220/87					+	MD ⁺
221/87					+	MD ⁺
222/87					+	MD ⁺
223/87					+	MD ⁺
224/87					+	MD ⁺
225/87					+	MD ⁺
226/87					+	MD ⁺
227/87					+	MD ⁺
228/87					+	MD ⁺

+ İndirekt immünfluoresan boyamada pozitif

- İndirekt immünfluoresan boyamada negatif



Şekil 29. Marek Hastalığı viral antijeninin kemik iliği hücre sitoplazmalarında indirekt immunfluoresan metoduyla pozitif reaksiyonun tesbiti(oklar)(Kemik iliği, tuşe preparat). 209/87. xl480.



Şekil 30. Marek Hastalığı viral antijeninin kemik iliği hücre sitoplazmalarında indirekt immunfluoresan metoduyla pozitif reaksiyonun tesbiti(●klar)(Kemik iliği, tuşe preparat). 186/87. xl480.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Piliçlerin viral bir hastalığı olan Marek Hastalığı'nın literatürlerde hernekadar piliçlerin dışında hindi, sü-lün, ördek, kaz, güvercin, kanarya, kuğu ve bildircinlarda da görülebileceği bildirilmiş ise de(7,19,20,29,40,45,83,84,97), bu çalışmada hastalık Bursa İli ve çevresinde yalnız tavuk-larda ve yaygın olarak gözlemlendi.

Marek Hastalığında ciddi kayıplara 6 haftalıktan bü-yük piliçlerde rastlandığı bildirildiğinden(5,9,14,16,18,19,72,74,75,79), bu çalışmada da 15 haftalık ve daha büyük piliç-ler seçilmiştir.

Çalışmada Marek Hastalığına yakalanan piliçlerde kli-nik olarak kilo kaybı, yürüyüşte düzensizlik(inkoordinasyon), asimetrik paresis, paraliz, balerin oturuşu, kanat uçlarının aşağı doğru sarkması, başın aşağı doğru tutulması, tortikol-lis, parmakların içe kıvrık durumu gibi saptanan semptomlar, araştırmacılar tarafından bildirilen(3,4,6,12,20,30,32,37,43,63,66,76,81,90,91,100)bulgularla tamamen benzerlik gösterdi.

Çoğunlukla yetişkin tavuklarda gözde irisın parlaklı-ğını kaybettiği, gri bir renk aldığı, pupillanın düzgün kenar-lı daire şeklinin bozulduğu ve ışık uyumunu kaybettiği bildi-rilmesine rağmen(3,6,20,32,79,84,85), bu çalışmada 23-42 haf-talık Marek Hastalıklı piliçlerde göz bulgusu saptanamadı.

Deride 80 piliçten 15 olguda şekillenmiş belirgin bü-yüklükte tümöral kitleler ile olguların çoğunluğunda tüy fol-liküllerinin büyüyerek belirginleştiği, ayrıca çok katlı yas-sı epitelin bulunduğu tüysüz veya ince tüyler bulunduran deri kısımlarından olan ibiklerin olguların hemen hepsinde solgun bir renk aldığı, şişkinleştiği ve bazılarında ekzamatöz deri lezyonları gözlenebildi. Ancak araştırmacılar tarafından(3,5,

41,50)bu bulgular yanısıra ibiklerde görülebilen bulguların sakal ve gerdanda da görülebileceği bildirilmişse de bu çalışmada sakal ve gerdanda herhangi bir lezyon görülemedi.

Çalışmamızda hastalığa yakalanmış 80 pilicin yapılan otopsilerinde makroskopik bulgular arasında 22 adedinde perifer sinirlerde hastalık için tipik bulguların geliştiği, plexus ve n.ischiadicus'ların sedef görünümündeki parlaklıkları ile birlikte enine çizgili görünümünü kaybettikleri, sarımsı bir renk aldıkları ve normalden birkaç kat kalın görünümde oldukları saptandı. Ancak araştırmacıların anılan sinirlerde bu bulgulara ilaveten bildirdiği(4,6,20,32,33,37,40,49,63,81,100)grimsi renk ile plexus brachialis, n.vagus ve diğer sinirlerdeki bulgular gözlenemedi.

Çalışmada ayrıca bursa Fabricii'nin de literatür bilgilerinde belirtildiği gibi(12,42,100)hastalıktan etkilendiği, 80 pilicin 21 adedinde organın interfolliküler hücre infiltrasyonu nedeniyle büyüdüğü, diğerlerinin atrofik görünüşte olduğu dikkatimizi çekti.

İç organlarda gelişen makroskopik bulguların enfeksiyonun şiddetine göre değiştiği, ancak bazı olgularda Marek Hastalığı klinik bulguları bulunduğu halde otopsilerde herhangi bir patolojik bulgunun şekillenmemesinin bu çalışmada da saptanması araştırmacıların bulguları(31,32,33)ile paralellik sağladı.

İç organlarda lenfoid tümörlerin gelişmesiyle organların boyutlarının birkaç misline kadar büyüdüğü, solgun bir görünüm aldıkları, hem visceral hem de kesit yüzlerinde tek veya çok sayıda nodüler tümöral odakların oluştuğu, araştırmacılar gibi(4,12,27,49,56,57,65,77,100), yaptığımız çalışmada da saptandı.

İç organlarda oluşan lenfomatöz değişikliklerin çoğunlukla gonadlarda ve özellikle de yumurtalıklarda yerleş-

bileceği bildirildiği halde(32,80,82), çalışmamızda 80 piliçten yalnızca 13 adedinde yumurtalıkların gerek visceral ve gerekse kesit yüzlerinde, gelişen tümöral oluşumlar nedeniyle karnıbahar manzarası gözlenebildi.

Bezsel mide mukozasının ödemli, sert ve şişkin görünümü ile mukoza üzerinden de seçilebilen nodüler alanlar, 80 piliçten 12'sinde, ayrıca bir olguda hem bezsel mide ve hem de musküler midenin visceral yüzleri üzerinde oluşan tümöral kitle araştırmacılar tarafından da(4,53) bildirilmektedir.

İnce barsaklarda 4 olguda makroskopik tümöral kitlelerin şekillendiğini görmemize karşın, araştırmacılar tarafından(4,32,81) bununla beraber kalın barsakta da makroskopik tümöral olaylar görülebileceği bildirilmişse de çalışmamızda kalın barsakta herhangi bir tümöral kitleye hiçbir olguda rastlanılmamıştır.

Karaciğerin genellikle büyüdüğünü ve 80 piliçin 17 adedinde gerek visceral ve gerekse parankim üzerinde çeşitli büyüklükte tümöral odakların geliştiğini araştırmacılar gibi (4,20,32,53,100), biz de gözledik.

Pankreasta ise yalnızca bir olguda oldukça gelişmiş tümöral kitlenin şekillendiğini saptadık. Ancak elde edebildiğimiz literatürlerden yalnızca Bankowski, Moulton ve Mikami (4) tarafından pankreasın da olaylardan etkilenebileceği bildirilmişse de bir olguda saptadığımız bu tümöral gelişme literatürlerde bildirilmemesi nedeniyle önemli bulunmuştur.

Dalağın bazı olgularda oldukça büyüdüğü ve 80 piliçten 21 adedinde visceral yüzü üzerinden de seçilebilen toplu iğne başı büyüklüğünde şekillenen odakların bulunması araştırmacıların bulgularıyla(4,32,38,81,100) uygunluk göstermektedir.

Kalbin solgun görünümde olup genellikle apexe yakın kısımlarda nodüller tümör yapılarının gelişmesi(6 olguda), akciğerlerdeki solgun beyazımtırak renk ve sert kıvam ile göğüs duvarına sıklıkla yapışması(7 olguda)araştırmacıların bulgularıyla(4,32,81,100)paralellik gösterdi.

Yumurtalıkların da hastalıktan etkilenmesi ve 80 piliçten 13 adedinde folliküller yanısıra gerek visceral ve gerekse kesit yüzlerinde çeşitli büyüklükte tümöral odaklar nedeniyle karnıbahar görünümü alması araştırmacıların bulgularına(4,20,32,81,82)uygunluk göstermekteydi.

Böbreklerin genellikle büyümüş oldukları ve 80 pilicin 26 adedinde gerek visceral ve gerekse kesit yüzü üzerinden rahatlıkla seçilebilen irili-ufaklı nodüler kitleler saptanmıştır. Hatta bazı olgularda plexus ischiadicus'un bir kısmının böbreğe yapıştığı gözlenmiştir. Bu bulgularımız da araştırmacıların bulguları ile(4,32,67)uygunluk göstermektedir.

Marek Hastalığında iskelet kaslarında araştırmacıların bildirdikleri gibi(21,54,55,85,86,94), bu çalışmada da özellikle göğüste m.pectoralis'in pars thoracicus'u ve bacakta m.pubischiofemorales kaslarında parlak görünümün kaybolup matlaştıkları, sarımsı bir renk aldıkları ve atrofiye uğradıkları gözlemlendi.

Buna karşın otopside 80 pilicin 12 adedinde herhangi bir makroskopik bulgunun saptanamayışı, ancak bu piliçlerin mikroskopik incelenmesinde olguların çoğunluğunda Marek Hastalığı bulgularının görülmesi araştırmacıların bulguları ile (5,12,20,49,65,77,80,82,89)uygunluk göstermekteydi.

Derinin ışık mikroskopik incelenmesinde, makroskopik olarak tümöral oluşum gösteren 15 olgu ile geri kalan 65 olgunun 46 adedinde, çok katlı yassı epitel altında hem yaygın

hem de kümeler yapmış, bazı olgularda perivasküler ve tüy follikülleri çevresinde yerleşim gösteren lenfositlerden zengin, bazı olgularda da az sayıda plasma hücresi ve heterofiller, literatürlerde de(20,41,49,57)belirtilmiştir. Ancak araştırmacılar tarafından spontan olaylarda 13-16 haftalık pi-liçlerde phloxine-tartrazine ile boyamalarda görülebileceği bildirilen(58,62,70), tüy follikül epitel hücrelerinde eosinofilik intranükleer inklüzyon cisimcikler, bu çalışmada hiçbir olguda saptanamadı.

Makroskopik bulgu gösteren 22 olgu ile diğer 58 olgudan 36 adedinde perifer sinirlerden plexus ve n.ischiadicus' ların mikroskopik incelenmesinde gözlenen ödem, orta ve küçük boyuttaki lenfositler, lenfoblastlar, plasma hücreleri ve oldukça seyrek olarak seçilebilen histiyositlerin dışında araştırmacılar tarafından(4,6,12,20,33,38,41,49,63,67)bu bulgulara ilaveten görülebileceği bildirilen, myelin dejenerasyonu ve Schwann hücre proliferasyonu çalışmamızda görülemedi. Ayrıca 20 olguda bazofilik, pironinofilik ve çoğunlukla sitoplazmasında vakuoller içeren Marek Hastalığı Hücresi'nin saptanması araştırmacıların bulgularını(12,20,49)teyid etmektedir.

Literatür bilgilerinde de bildirilen(32,39,41,89,90,92), sinir kökleri, beynin orta kısımları ve m.oblongata'daki tümöral proliferasyonlar ile meninks ve plexus choroidea'daki proliferatif lezyonlar bu çalışmada gözlenemedi.

Çalışmamızda hastalıktan etkilenen bursa Fabricii' lerde makroskopik bulgu gösteren 21 olgu ile kalan 59 olgudan 27 adedinde lenfoid folliküllerde bazen hücre azalması, bazen de nekroz ve kist şekillenmesiyle, stromada bağ dokusu hücresi artımı ile interfolliküler lenfoid hücre infiltrasyonları, Jakowski, Fredrickson ve ark.(42)tarafından da vurgulanmaktadır. Ancak nekrotik alanlara eşlik eden az sayıda

heterofil odaklarının da bulunabileceği aynı araştırmacılar tarafından bildirilmekteyse de, bu çalışmada nekrotik alanlar çevresinde heterofil odakları görülemedi.

Çalışmada iç organların mikroskopik incelenmesinde; Makroskopik olarak görülebilen 12 olgu ile kalan 68 olgunun 52 adedinde olayların görüldüğü bezsel midenin de hastalıktan sıklıkla etkilendiği, submukozadaki bezlerde lenfoid hücrelerin geniş alanlara yayılarak tubuler bez yapısının yerini aldığı ve böyle bezlerin lümenlerinin tıkanıdığı; ayrıca bir olguda musküler midede de tümör hücreleri infiltrasyonunun çevre yağ dokusuna kadar geniş bir alana yayıldığı gözlemlendi. Bu bulgular da araştırmacıların bulgularını(4,53) doğrulamaktadır.

İnce barsaklarda 80 olgunun 7 adedinde propria'da mononükleer hücre infiltrasyonu nedeniyle kalınlaşma yanında submukozada ve muskularis mukozada geniş alanlara yayılmış tümör hücre proliferasyonu nedeniyle barsak duvarının kalınlaşması görülebilmesi araştırmacılar(4,32,81) tarafından da belirtilmektedir. Ancak literatürlerde benzer bulguların kalın barsakta da görülebileceği bildirilmesine karşın, bu bulgulara çalışmada hiçbir olguda rastlanılmadı.

Literatür bilgilerine uygun olarak(4,20,32,41,49,52,53,81,100), karaciğerde hem v.centralis ve portal aralıklarda perivasküler, hem de sinuzoidler içinde fokal yerleşim gösteren çeşitli boyutlardaki lenfositler ile lenfoblastlar ve az sayıda plasma hücresi ile heterofil infiltrasyonları makroskopik bulgu gösteren 17 olgu ile geri kalan 63 olgunun 49 adedinde gözlemlendi. Ancak 14 olguda karaciğerde herhangi bir bulgu saptanamadı.

Pankreasın olaylardan sıklıkla etkilenebileceği bildirilmişse de(4), bir olguda saptadığımız ve intersitisyel bölgede perivasküler yerleşen, mitotik figür gösteren tümör

hücrelerinin oldukça geniş bir alana yayılarak parankimin yerini alması ile tümöral gelişmenin oldukça büyük boyuta ulaşması, literatürlerde belirtilmediğinden önemli bulunmuştur.

Dalakta makroskopik olarak 21 olguda ve kalan 59 olgunun 37 adedinde perivasküler lenfoid hücre proliferasyonları ve organın büyümesinin görülebilmesine karşın araştırmacılar tarafından bildirilen(38,81,93), dalakta retikulum hücresi proliferasyonu gözlenemedi.

Kalpde 80 olgunun 35 adedinde subepikardial bölgede ve myokardiumda fregmantasyonlar gösteren myofibriller arasında, gerek fokal odaklar ve gerekse geniş alanlara yayılmış halde mitotik figür gösteren çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu tümör hücresi infiltrasyonlarına ilaveten araştırmacılar tarafından(4,32,100)koroner arter çevresindeki yağ dokusunda da tümör hücrelerinin bulunabileceği bildirilmekteyse de, bu çalışmada gözlenemedi.

Yumurtalıklarda olgun ve gelişmekte olan folliküller yanısıra makroskopik olarak 13 olgu ile kalan 67 olgunun 10 adedinde, geniş alanlara yayılmış çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu tümöral hücre proliferasyonları literatürlerde de(38,52,53)belirtilmiştir.

Böbrekte ise makroskopik olarak tümöral oluşum gösteren 26 olgu ile kalan 54 olgunun 29 adedinde, bazı olgularda yalnız intersitisyel bölgede, bazı olgularda da geniş alanlara yayılmış perivasküler lenfo-plasmositer hücre infiltrasyonlarının parankimin yerini aldığı ve tek tük de heterofiller bulunduğu görülmüştür. Ancak bu bulguların yanısıra tümör hücreleri arasında büyük nükleuslu, eosinofilik sitoplazmalı sinsitiyal hücre formlarının bulunabileceği ve az olarakta bu hücrelerin intranükleer inklüzyonlar içerebileceği bildirilmekteyse de(32,67,72), çalışmamızda görülememiştir.

İskelet kaslarında makroskopik olarak tümöral oluşum gösteren 17 olgu ile kalan 63 olgunun 12 adedinde, myofibrillerde ayrılma ve kırılmalarla birlikte gerek kas iplikleri arasında gerekse perivasküler olarak yerleşim gösteren lenfosit ve plasma hücrelerinden zengin tümöral hücre infiltrasyonları ile birlikte yer yer kas demetlerinde hyalin dejenerasyonu da, araştırmacıların bulgularıyla(32,53,54,55,85,94) paralellik gösterdi.

Marek Hastalığının teşhisinde immunfluoresan metoduyla yapılan araştırmalarda bir kısım araştırmacılar(1,24,26,35,46,59,60,64,69,70,73,87,88,99)gerek lezyonlu organlardan gerekse kemik iliğinden hazırladıkları materyalden virus izole edip, doku kültürlerine ekerek bu kültürlerin tavşandan elde edilen anti-Marek's Disease virus serumu ile konjuge edilmiş FITC'li konjugat ile boyama sonucunda hastalığı teşhis etmişlerdir. Bir kısım araştırmacılar ise(17,30,36,57)gerek saha ve gerekse deneysel olarak vücudun çeşitli bölgelerinin derisiyle yaptıkları immunfluoresan çalışmalar sonucunda teşhis yolunu seçmişlerdir. Buna karşın Kottaridis ve Luginbuhl(46) ise kemik iliğinden hazırladıkları sürme preparatlarla ve doku kültürü ile yaptıkları immunfluoresan çalışmalarda viral antijeni intrasitoplazmik olarak saptadıklarını bildirmişlerdir. Ancak Kawamura(44) tarafından bildirilen fluoresan anti-kor teknikleri arasında bulunan dokulardan tuşe preparat hazırlanmasıyla uygulanan immunfluoresan yöntem, elde edebildiğimiz literatürlerin hemen hiçbirinde uygulanmamış olduğundan bu çalışmada kemik iliğinden hazırlanan tuşe preparatlarda immunfluoresan yöntem uygulanmıştır.

İmmunfluoresan yöntemle artık hastalıkların teşhisinde en güvenilir sonuçlar elde edilebildiği bir gerçektir. Bu yöntemin güvenilir şekilde uygulanması yanında erken teş-

his için zamanı asgariye indirebilmekte gereklidir. Çünkü hastalık çıkmış olan bir çiftlikten hastalığın çevreye yayılmasının önlenmesi ve o çiftlikte bulunan hasta ve hastalıktan etkilenmiş hayvanların uzaklaştırılabilmesi dolayısıyla çiftlikteki diğer kümeslerin kontamine olmaması için erken teşhiste de zaman çok önemlidir. Ayrıca immunfluoresan yöntemin uygulanmasıyla teşhisin çabuk ve doğru bir şekilde konulabilmesinde immunfluoresan yöntem için preparat hazırlama tekniği de önem arz etmektedir.

İmmunfluoresan yöntemin uygulanmasında kullanılan ve hastalıklı organlardan izole edilen virusun doku kültürlerine ekilmesiyle teşhise gitme yönteminin en güvenilir bir teknik olması yanında, oldukça uzun bir zamana ihtiyaç göstermesi; hastalıklı organlardan gerek dondurma mikrotomu veya cryostat ve gerekse parafin bloklarından doku örnekleri kesilerek preparat hazırlanıp teşhise gitmenin yine daha uzun bir zamana ihtiyaç göstermesi ve yetişmiş teknik eleman gerektirmesi ayrıca doku örnekleri kesimi için pahalı aletlere gerek duyulması; bundan başka sürme preparat hazırlama tekniğinin de, belirtilen diğer tekniklere göre zamanı asgariye indirmesi yanında hazırlanan her preparatta aynı inceliği gösterebilmek için el alışkanlığı gerektirmesi; bu çalışmada tuşe preparat hazırlama tekniği kullanılmasının daha uygun olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda bazı hastalıklı organlardan cryostat ile de doku örnekleri kesilmiş ve immunfluoresan yöntem uygulanmıştır. Ancak tablo 4'te de görüleceği üzere kullanılan organ örnekleri ile yapılan uygulamada her zaman sonuç alınamamış, buna karşın aynı hayvanların kemik iliklerinden hazırlanan tuşe preparatlarda sonuç daha kısa zamanda ve kesin olarak elde edilmiştir.

Yukarıdaki tartışmaların ışığı altında elde edilen bulgular, Marek Hastalığı üzerinde gerek histopatolojik(4,12,

22,23,32,33,38,41,42,49,57,58,63,67,72,81,89,90,92,93,94,100) ve gerekse immunfluoresan yöntemlerle yapılan çalışmalardan (1,46,60,69,70,73,88,99) elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında şu kanı vurgulanabilir : Spontan olarak Bursa İli ve çevresindeki tavuk çiftliklerinden toplanılan piliçlerdeki bu bulgular, Marek Hastalığı bulgularıdır. Ancak Marek Hastalıklı bu piliçlerde saptadığımız deri, n.ischiadicus, bursa Fabricii ve diğer iç organlardaki histolojik bulgular, hastalığın diagnozu için karakteristik bulunmuşsa da deri ve iç organ bulgularını, hastalığın henüz zayıflatamadığı piliçlerde yakalamak gereklidir. Çünkü kaşektik ve düşkünleşmiş piliçlerde erken teşhisin özellikle et tavukçuluğu yönünden pratik bir öneminin olamayacağı, ancak hastalığın yayılmasını engellemesi bakımından yararlı olacağı açıktır. Diğer taraftan tüy follikül epitellerinde ve bazen de böbrekte gelişen sinsitiyal hücrelerde bulunduğu bildirilen(58,62,67,70,72) intranükleer inklüzyon cisimciklerinin saptanabilmesinin spontan olaylarda -virusun hayvanlar tarafından alınış zamanı tesbit edilemediğinden- çok zor olduğu gösterilmektedir. Bunun yanında bu çalışmada piliçlerde Marek Hastalığına ait klinik semptomların bulunmasına karşın histolojik olarak hiçbir patolojik bulgunun görülmemesi veya ancak birkaç organda hafif hücreyel infiltrasyonun görülmesi, ayrıca çalışmada kullanılan tavukların yaşlı oluşları gereği olarak diğer viral etkenlerden de etkilenebilecekleri dikkate alınarak, ayırıcı tanı için immunfluoresan yöntemle teşhise (erken teşhise) gitmenin yararlı olacağı kanısındayız.

Çalışmamızda da görüleceği üzere histolojik olarak herhangi bir patolojik bulgu göstermeyen ya da hafif hücreyel infiltrasyon gösteren olgulara ait organlardan yapılan doku kesitlerinde indirekt immunfluoresan yöntemiyle viral antijeni her zaman tesbit etmenin güç olduğu görülmüştür. Bu-

nunla beraber kemik iliğinden yapılan tuşe preparatlarda her olayda kemik iliği hücrelerinde intrasitoplazmik olarak viral antijenin saptanması erken teşhiste immunfluoresan yöntemi kullanılmasının doğru olacağını ve bunun sonucunda da büyük ekonomik kayıpların önlenebileceği gerçeğini vurgulamaktadır.

Bütün bu nedenlerden dolayı Marek Hastalığı gibi diğer tavuk ve evcil hayvan hastalıklarının teşhisinde de immunfluoresan yönteminin kullanılabilmesi kanısına varılabilir.

6. ÖZET

Bu çalışmada spontan olaylarda Marek Hastalığının piliçlerde oluşturduğu deri ve iç organ bulgularının histopatolojik ve immunfluoresan yöntemlerle karşılaştırmalı olarak teşhisi incelenmiştir. 80 adet Marek Hastalıklı piliç kullanılan çalışmada hastalığın diağnozunda deri, n.ischiadicus, bursa Fabricii ve iç organlarda oluşan histopatolojik bulguların hastalık için karakteristik olduğu gözlenmiştir. İmmunfluoresan yöntemin hastalığın erken ve ayırıcı tanısında histopatolojik yöntemle göre daha güvenilir sonuç verdiği saptanmıştır.

Alınan sonuçlara göre :

1. Çalışmada 61 olayda deride çok katlı yassı epitel altında ve tüy follikülleri çevresinde lenfosit toplulukları, bazende plasma hücreleri ve heterofiller görülmüştür. Tüy follikül epitel hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri hiçbir olguda saptanamamıştır.

2. N.ischiadicus'larda 58 olayda ödem, orta ve küçük boyutlardaki lenfositler, lenfoblastlar, plasma hücreleri ve oldukça seyrek olarak histiyositler gözlenmiştir. Ayrıca 20 olguda Marek Hastalığı Hücresi tespit edilmiştir.

3. Bursa Fabricii'lerde 48 olayda lenfoidi follikül-lerde hücre azalması, nekroz ve kist oluşumuyla stromada bağ dokusu hücresi artımı ile interfolliküler lenfoid hücre infiltrasyonu görülmesi bu organın hastalığın diağnozundaki önemi vurgulamaktadır.

4. İmmunfluoresan metoduyla teşhiste, indirekt immunfluoresan yöntemi kullanılarak 80 adet Marek Hastalıklı piliçten 29 adedine ait kemik iliklerinden hazırlanan tuşe preparatların hepsinde ve kemik iliği hücrelerinin birçoğunda

intrasitoplazmik viral antijen tespit edilmiştir. Bu 29 pilicinin bazılarında alınan doku örneklerinin kesitlerinde ise, kemik iliğine göre daha az sayıdaki hücrede intrasitoplazmik viral antijen saptanmıştır.

7. SUMMARY

" Studies on the Skin and Visceral Organ Findings of Marek's Disease Diagnosis in Chickens by Using Fluorescent Antibody (FA) and Histological Methods in Bursa Region"

In this study, the diagnosis of the skin and visceral organ findings which observed in spontaneous cases of Marek's Disease was comparatively investigated by the histopathological and immunofluorescence methods in chickens.

Eighty chickens with Marek's Disease were used and microscopical findings of the skin, ischiadic nerve, bursa of Fabricius and visceral organs were typical for the disease. It was determined that immunofluorescence method was more confident than histopathological method in differential and early diagnosis of the disease.

According to the results :

1. Lymphocyte infiltrations, sometimes plasma cells and heterophils were seen in the dermis, especially beneath the epidermis and around the feather follicles, in 61 cases.

2. In 58 cases, edema, middle and small lymphocytes, lymphoblasts, plasma cells and very few histiocytes were seen in ischiatic nerves. "Marek's Disease Cells" were found in 20 cases.

3. In 48 cases, the decrease in cells of lymphoid follicles, necrosis and cyst formations together with the increase connective tissue cells in stroma and interfollicular lymphoid infiltrations in bursa of Fabricius stress the importance of this organ in the diagnosis.

4. Twenty-nine chickens were examined with the indirect immunofluorescence method and intracytoplasmic viral antigens were seen in all of the impressed slides prepared

from the bone marrow. In the tissue sections taken from some of these 29 chickens, intracytoplasmic viral antigens were seen in lesser degree.

8. KAYNAKLAR

1. AHMED, M., JENSEN, K.E., SLATTERY, S.M., LEECH, J.B., SCHIDLOVSKY, G. : Detection of Marek's disease herpesvirus antigen by fluorescent and coating antibody. *Avian Diseases*,14: 349-363, 1970.
2. ANDERSON, D.P., EIDSON, C.S., RICHEY, D.J. : Age susceptibility of chickens to Marek's disease. *Am.J.vet.Res.*, 32: 935-938, 1971.
3. ATILGAN, T., YEŞİLADA, İ. : Marek hastalığından korunma. *Bornova Vet.Araş.Enst.Derg.*,12: 17-31, 1971.
4. BANKOWSKI, R.A., MOULTON, J.E., MIKAMI, T. : Characterization of Cal-1 strain of acute Marek's disease agent. *Am.J.vet.Res.*,30: 1667-1676, 1969.
5. BAŞKAYA, H., MİNBAŞ, A. : Marek Hastalığı. A.Ü.Vet.Fak. Yayn. 299, Momografi 200, A.Ü.Basımevi, 1974.
6. BAŞKAYA, H., MİNBAŞ, A. : Kümes Hayvanları Hastalıkları. A.Ü.Vet.Fak.Yayn. 354, Ders Kitabı 252, A.Ü.Basımevi, s. 229-243, 1979.
7. BAXENDALE, W. : Preliminary observations on Marek's disease in ducks and other avian species. *Vet.Rec.*,85: 341-342, 1969.
8. BEASLEY, J.N., PATTERSON, L.T., McWADE, D.H. : Transmission of Marek's disease by poultry house dust and chicken dander. *Am.J.vet.Res.*,31: 339-344, 1970.
9. BENTON, W.J., COVER, M.S., KRAUSS, W.C. : The incidence of avian leukosis in broilers at processing. *Avian Diseases*,6: 430-435, 1962.

10. BEYER, Von J., URBANECK, D. : Zur pathomorphologischen Klassifikation und Differentialdiagnose der Marekschen Krankheit und lymphoiden Leukose. Mh.Vet.-Med.,27: 672-677, 1972.
11. BEYER, Von J., VOGEL, K. : Zur Diagnostik und Differentialdiagnostik der Marekschen Krankheit des Huhnes. 2.Mitt.: Pathologisch-anatomische und histologische Kriterien. Mh.Vet.-Med.,27: 72-74, 1972.
12. BIGGS, P.M. : Marek's disease(congress paper). Vet.Rec., 81: 583-588, 1967.
13. BIGGS, P.M., PAYNE, L.N. : Transmission experiments with Marek's disease(fowl paralysis). Vet.Rec.,75: 177-179, 1963.
14. BIGGS, P.M., POWELL, D.G., CHURCHILL, A.E., CHUBB, R.C. : The epizootiology of Marek's disease. I. Incidence of antibody, viraemia and Marek's disease in six flocks. Avian Pathology,1: 5-25, 1972.
15. BREWER, R.N., REID, W.M., JOHNSON, J., SCHMITTLE, S.C. : Studies on acute Marek's disease. VIII. The role of mosquitoes in transmission under experimental conditions. Avian Diseases,13: 83-88, 1969.
16. CALNEK, B.W., ADLDINGER, H.K. : Some characteristics of cell-free preparations of Marek's disease virus. Avian Diseases,15: 508-517, 1971.
17. CALNEK, B.W., ADLDINGER, H.K., KAHN, D.E. : Feather follicle epithelium: A source of enveloped and infectious cell-free herpesvirus from Marek's disease. Avian Diseases, 14: 219-233, 1970.

18. CALNEK, B.W., MADIN, S.H. : Characteristics of in vitro infection of chicken kidney cell cultures with a herpesvirus from Marek's disease. *Am.J.vet.Res.*,30: 1389-1402, 1969.
19. CALNEK, B.W., SCHAT, K.A., ROSS, L.J.N., CHEN, C.-L.H. : Further characterization of Marek's disease virus-infected lymphocytes. II. In vitro infection. *Int.J.Cancer*, 33: 399-406, 1984.
20. CALNEK, B.W., WITTER, R.L. : Marek's Disease. In : HOFSTAD, M.S., CALNEK, B.W., HELMBOLDT, C.F., REID, W.M., YODER, Jr., H.W. : *Diseases of Poultry*. 6 th. ed., The Iowa State Univ. Press, Ames., PP. 470-502, 1972.
21. CHAUHAN, H.V.S., PANISUP, A.S., WHITE, H. : Some histochemical studies on the nervous system and skeletal muscles of poultry affected with Marek's disease. *Indian Vet.J.*,62: 282-288, 1985.
22. CHUBB, R.C., CHURCHILL, A.E. : Precipitating antibodies associated with Marek's disease. *Vet.Rec.*,83: 4-7, 1968.
23. CHURCHILL, A.E., PAYNE, L.N., CHUBB, R.C. : Immunization against Marek's disease using a live attenuated virus. *Nature*,221: 744-747, 1969.
24. CORSTVET, R.E., SADLER, W.W. : The diagnosis of certain avian diseases with the fluorescent antibody technique. *Poultry Sci.*,43: 1280-1288, 1964.
25. DRURY, R.A.B., WALLINGTON, E.A. : *Carleton's Histological Technique*. 4 th. ed., London, Oxford Univ. Press, New York/Toronto, PP. 160-163, 336-337, 1976.
26. EIDSON, C.S., ANDERSON, D.P. : Immunization against Marek's disease. *Avian Diseases*,15: 68-81, 1971.

27. EIDSON, C.S., RICHEY, D.J., SCHMITTLE, S.C. : Studies on acute Marek's disease. XI. Propagation of the GA isolate of Marek's disease in tissue culture. *Avian Diseases*,13: 636-653, 1969.
28. EIDSON, C.S., SCHMITTLE, S.C. : Studies on acute Marek's disease. V. Attempted transmission of isolate GA with feces and nasal washing. *Avian Diseases*,12: 549-553, 1968.
29. EIDSON, C.S., SCHMITTLE, S.C., GOODE, R.B., LAL, J.B. : Induction of leukosis tumors with the beetle *Alphitobius diaperinus*. *Am.J.vet.Res.*,27: 1053-1057, 1966.
30. EKPERIGIN, H.E., FADLY, A.M., LEE, L.F., LIU, X., McCAPES, R.H. : Comb lesions and mortality patterns in white leghorn layers affected by Marek's disease. *Avian Diseases*,27: 503-512, 1983.
31. FLETCHER, O.J., SCHIERMAN, L.W. : Variation in histology and growth characteristics of transplantable Marek's disease lymphomas. *Cancer Res.*,45: 1762-1765, 1985.
32. FUJIMOTO, Y., NAKAGAWA, M., OKADA, K., OKADA, M., MATSUKAWA, K. : Pathological studies of Marek's disease. I. The histopathology of field cases in Japan. *Jap.J.vet. Res.*,19: 7-26, 1971.
33. GINTING, N. : Marek's disease in Kedu chickens. *Penyakit Hewan*,15: 79-81, 1983.
34. GİRGİN, H. : Yurdumuzda avian encephalomyelitis olayları ve göz bulguları. *Etlik Vet.Bakt.Enst.Derg.*,3: 1-26, 1971.
35. GLASER, R., BURKE, C.N., FREDRICKSON, T.N., LUGINBUHL, R.E. : Virus-like particles observe in plasma and white blood cells from birds with Marek's Disease. *Avian Diseases*,13: 261-267, 1969.

36. GLUNDER, Von G., NEUMANN, U., REDMANN, U.H., FRIEDERICH, M. :
Kammveränderungen als Manifestation der Marekschen Krankheit des Huhnes. *Prakt.Tierarzt*,5: 423-425, 1985.
37. GOODCHILD, W.W. : Some observations on Marek's disease (fowl paralysis). *Vet.Rec.*,84: 87-89, 1969.
38. GRUNDBOECK, M., CAUCHY, L., COUDERT, F., DAMBRINE, G. :
Cytological and cytochemical investigations on lymphoid and hematopoietic organs, nerves, irises and neoplastic tissues in chickens affected with avian tumor viruses. *Bull.vet.Inst.Pulawy*,27: 35-46, 1984.
39. HELMBOLDT, C.F. : Histopathologic differentiation of diseases of the nervous system of the domestic fowl (*Gallus Gallus*). *Avian Diseases*,16: 229-240, 1972.
40. HELMBOLDT, C.F., FRAZIER, M.N. : Neurofibromatosis in a turkey. *J.Am.vet.med.Assoc.*,141: 1073-1076, 1962.
41. HELMBOLDT, C.F., WILLS, F.K., FRAZIER, M.N. : Field observations of the pathology of skin leukosis in *Gallus Gallus*. *Avian Diseases*,7: 402-411, 1963.
42. JAKOWSKI, R.M., FREDRICKSON, T.N., LUGINBUHL, R.E., HELMBOLDT, C.F. : Early changes in bursa of Fabricius from Marek's disease. *Avian Diseases*,13: 215-222, 1969.
43. JURAJDA, V., KLIMES, B. : Presence and survival of Marek's disease agent in dust. *Avian Diseases*,14: 188-190, 1970.
44. KAWAMURA, A.Jr. : *Fluorescent Antibody Techniques and Their Applications*. 2 nd. ed., Univ. of Tokyo Press, PP. 5-7, 68-94, 1977.
45. KENZY, S.G., CHO, B.R. : Transmission of classical Marek's disease by affected and carrier birds. *Avian Diseases*,13: 211-214, 1969.

46. KOTARIDIS, S.D., LUGINBUHL, R.E. : Marek's disease. III. Immunofluorescent studies. *Avian Diseases*,12: 383-393, 1968.
47. KÖKÜUSLU, C., ÖZKUL, İ.A. : Evcil kanatlılarda görüldüğü müz tümör çeşitleri. *A.Ü.Vet.Fak.Derg.*,22: 41-49, 1975.
48. KÖKÜUSLU, C., ÖZKUL, İ.A. : Ankara, Bursa ve İzmir yörelerinde tavuklarda rastlanan tümörlerin tipleri ve yayıllığı. *A.Ü.Vet.Fak.Derg.*,24: 51-65, 1977.
49. KÖKÜUSLU, C., ÖZKUL, İ.A. : Tavuk deri biopsilerinde deri, tüy follikül epitelleri ve otopsi bulgularının histopatolojik incelenmesi ile Marek hastalığının teşhisi üzerinde araştırmalar. *A.Ü.Vet.Fak.Derg.*,25: 383-397, 1978.
50. LAPEN, R.F., KENZY, S.G. : Distribution of gross cutaneous Marek's disease lesions. *Poultry Sci.*,51: 334-336, 1972.
51. LEE, L.F., ARMSTRONG, R.L., NAZERIAN, K. : Comparative studies of six avian herpesviruses. *Avian Diseases*,16: 799-805, 1972.
52. MAAS, H.J.L. : Makroskopische orgaanveranderingen bij de Marekse ziekte en opmerkingen betreffende de differentiaal diagnose t.a.v. lymfoide leukose. *Tijdschr. Diergeneesk.*,99: 749-766, 1974.
53. MAAS, H.J.L. : Mikroskopische orgaanveranderingen bij Marekse ziekte en lymfoide leukose; Enkele opmerkingen betreffende de differentiaal diagnose. *Tijdschr. Diergeneesk.*,99: 767-789, 1974.
54. MADARAME, H., FUJIMOTO, Y., MORIGUCHI, R. : Ultrastructural studies on muscular atrophy in Marek's disease. I. Denervation atrophy in chicken skeletal muscle. A light and electron microscopic study. *Jap.J.vet.Res.*,34: 25-49, 1986.

55. MADARAME, H., FUJIMOTO, Y., MORIGUCHI, R. : Ultrastructural studies on muscular atrophy in Marek's disease. II. Muscular lesions in spontaneous cases. *Jap.J.vet.Res.*, 34: 51-75, 1986.
56. MATSUDA, H., OKAMOTO, J., SEKIYA, Y., YAMADA, M., UNO, F., MARATA, M., NII, S. : In vivo characteristics of a transplantable Marek's disease lymphoblastoid cell line. MDCC-MSB1-41C. *Avian Diseases*, 27: 992-1001, 1983.
57. MOHANTY, G.C., SHARMA, R.N., GOPALKRISHNA, S., PRADHAN, H.K., RAJYA, B.S. : Lesions of Marek's disease in some modified cutaneous appendages of chicken. *Poultry Sci.*, 55: 40-44, 1976.
58. MORIGUCHI, R., FUJIMOTO, Y., IZAWA, H. : Marek's disease in field chickens : Correlation between incidence of Marek's disease and nuclear-inclusion formation in the feather follicle epithelium. *Avian Diseases*, 28: 331-342, 1984.
59. NAZERIAN, K., BURMESTER, B.R. : Electron microscopy of a herpes virus associated with the agent of Marek's disease in cell culture. *Cancer Res.*, 28: 2454-2462, 1968.
60. NAZERIAN, K., PURCHASE, H.G. : Combined fluorescent-antibody and electron microscopy study of Marek's disease virus-infected cell culture. *J.Virol.*, 5: 79-90, 1970.
61. NAZERIAN, K., SOLOMON, J.J., WITTER, R.L., BURMESTER, B.R. : Studies on the etiology of Marek's disease. II. Findings of a herpesvirus in cell culture. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 127: 177-182, 1968.

62. NAZERIAN, K., WITTER, R.L. : Cell-free transmission and in vivo replication of Marek's disease virus. *J.Virol.*, 5: 388-397, 1970.
63. NICHOLLS, T.J.: Marek's disease in sixty week-old laying chickens. *Aust.vet.J.*,61: 243, 1984.
64. NEUMANN, U., WITTER, R.L. : Differential diagnosis of lymphoid leukosis and Marek's disease by tumor-associated criteria. I. Studies on experimentally infected chickens. *Avian Diseases*,23: 417-425, 1979.
65. NEUMANN, U., WITTER, R.L. : Differential diagnosis of lymphoid leukosis and Marek's disease by tumor-associated criteria. II. Studies on field cases. *Avian Diseases*,23: 426-433, 1979.
66. OKADA, K., FUJIMOTO, Y. : Pathological studies of Marek's disease. III. Electron microscopic observation of the cellular lesions in the peripheral nerves. *Jap.J.vet.Res.*, 19: 64-72, 1971.
67. OMAR, A.R., LO, H.S., TEOH, K.C. : Syncytia and inclusion bodies in acute Marek's disease. *Aust.vet.J.*,49: 319-320, 1973.
68. ÖZCEL, M.A. : İmmunofluoresans ve Parazitolojide Uygulanması. *Ege Üniv.Tıp Fak.Yayn.* 108, Ege Üniv. Matbaası, s. 5-16, 89-100, 1978.
69. PURCHASE, H.G. : Immunofluorescence in the study of Marek's disease. I. Detection of antigen in cell culture and an antigenic comparison of eight isolates. *J.Virol.*,3: 557-565, 1969.

70. PURCHASE, H.G. : Virus-specific immunofluorescent and precipitin antigens and cell-free virus in the tissue of birds infected with Marek's disease. *Cancer Res.*,30: 1898-1908, 1970.
71. PURCHASE, H.G. : Prevention of Marek's disease : A review. *Cancer Res.*,36: 696-700, 1976.
72. PURCHASE, H.G., BIGGS, P.M. : Characterization of five isolates of Marek's disease. *Res.vet.Sci.*,8: 440-449, 1967.
73. PURCHASE, H.G., BURGOYNE, G.H. : Immunofluorescence in the study of Marek's disease : Detection of antibody. *Am.J.vet.Res.*,31: 117-123, 1970.
74. REPORT OF THE AAAP : Sponsored leukosis workshop. *Avian Diseases*,11: 694-702, 1967.
75. REPORT OF THE AAAP : Methods in Marek's disease research. *Avian Diseases*,14: 820-828, 1970.
76. RINGEN, L.M., AKHTAR, A.S. : Electrophoretic analysis of serum proteins from paralyzed and unparalyzed chickens exposed to Marek's disease. *Avian Diseases*,12: 4-9, 1968.
77. SCHIDLOVSKY, G., AHMED, M., JENSEN, K.E. : Herpesvirus in Marek's disease tumors. *Science*,164: 959-961, 1969.
78. SEVOIAN, M. : On the terminology and classification of the avian leukosis complex. *Avian Diseases*,11: 98-103, 1967.
79. SEVOIAN, M., CHAMBERLAIN, D.M. : Avian lymphomatosis. Part II. Experimental reproduction of the ocular form. *Vet.Med.*,57: 608-609, 1962.

80. SEVOIAN, M., CHAMBERLAIN, D.M. : Avian lymphomatosis. III. Incidence and manifestations in experimentally infected chickens of various ages. *Avian Diseases*,7: 97-102, 1963.
81. SEVOIAN, M., CHAMBERLAIN, D.M. : Avian lymphomatosis. IV. Pathogenesis. *Avian Diseases*,8: 281-310, 1964.
82. SEVOIAN, M., CHAMBERLAIN, D.M., COUNTER, F. : Avian lymphomatosis. Experimental reproduction of the neural and visceral forms. *Vet.Med.*,57: 500-501, 1962.
83. SEVOIAN, M., CHAMBERLAIN, D.M., LAROSE, R.N. : Avian lymphomatosis. V. Air-borne transmission. *Avian Diseases*, 7: 102-105, 1963.
84. SEVOIAN, M., LAROSE, R.N., CHAMBERLAIN, D.M. : Avian lymphomatosis. VI. A virus of unusual potency and pathogenicity. *Avian Diseases*,8: 336-347, 1964.
85. SIMPSON, C.F. : Herpesvirus-like particles in tumor cell of breast muscle of chickens with Marek's disease. *Avian Diseases*,21: 402-407, 1977.
86. SOLOMON, J.J., WITTER, R.L., NAZERIAN, K., BURMESTER, B.R. : Studies on the etiology of Marek's disease. I. Propagation of the agent in cell culture. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*,127: 173-177, 1968.
87. SPENCER, J.L. : Marek's disease herpesvirus : In vivo and in vitro infection of kidney cells of different genetic strains of chickens. *Avian Diseases*,13: 753-761, 1969.
88. SPENCER, J.L., CALNEK, B.W. : Marek's disease : Application of immunofluorescence for detection of antigen and antibody. *Am.J.vet.Res.*,31: 345-358, 1970.

89. SUGIYAMA, M. : Pathological studies on spontaneous cases of Marek's disease in chickens. Bull.Nipp.Vet.Zootech.Coll., 27: 234-235, 1978.
90. SUGIYAMA, M., HAGIWARA, S., ICHINOSE, T.H., HORIUCHI, T., ISODA, M. : Pathological changes of spontaneous cases of Marek's disease. I. Lesions classified by location in the peripheral and central nervous system. Bull.Nipp. Vet.Zootech.Coll.,22: 9-13, 1973.
91. SUGIYAMA, M., HORIUCHI, T., ISODA, M. : Pathological changes of spontaneous cases of Marek's disease. II. Histopathological changes in peripheral nerves. Bull.Nipp. Vet.Zootech.Coll.,24: 57-63, 1975.
92. SUGIYAMA, M., HORIUCHI, T., ISODA, M. : Pathological changes of spontaneous cases of Marek's disease. III. Histopathological changes in central nervous system. Bull.Nipp.Vet.Zootech.Coll.,25: 143-148, 1976.
93. VICKERS, J.H., HELMBOLDT, C.F., LUGINBUHL, R.E. : Pathogenesis of Marek's disease (Connecticut a isolate). Avian Diseases,11: 531-545, 1967.
94. WIGHT, P.A.L. : Histopathology of the skeletal muscles in fowl paralysis(Marek's disease). J.Comp.Path.,76: 333-339, 1966.
95. WITTER, R.L. : Marek's disease research-history and perspectives. Poultry Sci.,50: 333-342, 1971.
96. WITTER, R.L., BURGOYNE, G.H., BURMESTER, B.R. : Survival of Marek's disease agent in litter and droppings. Avian Diseases,12: 522-530, 1968.

97. WITTER, R.L., NAZERIAN, K., PURCHASE, H.G., BURGOYNE, G.H. : Isolation from turkeys of a cell-associated herpesvirus antigenically related to Marek's disease virus. *Am.J.vet. Res.*,31: 525-538, 1970.
98. WITTER, R.L., SOLOMON, J.J., BURGOYNE, G.H. : Cell culture techniques for primary isolation of Marek's disease-associated herpesvirus. *Avian Diseases*,13: 101-118, 1969.
99. YACHIDA, S., MIKAMI, T., ONUMA, M., IZAWA, H. : Comparative studies on antigens induced by turkey herpesvirus and Marek's disease. II. Immunofluorescent studies. *Zbl.Vet.Med.B*,30: 669-677, 1983.
100. YAMAMOTO, H., YOSHINO, T., HIHARA, H., ISHITANI, R. : Histopathologic comparison of Marek's disease with avian lymphoid leukosis. *Nat.Inst.Anim.Hlth.Quart.*,12: 29-42, 1972.

9. TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince kıymetli yardımlarına gördüğüm Hocam Prof.Dr.Cemalettin Köküuslu, Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Doç.Dr.İ.Ayhan Özkul ve Yard.Doç.Dr.Günay Alçığır'a, araştırma görevlilerine, laborant Fitnat Sarıcioğlu ve Nurhayat Bilir'e, Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü Uzman Veteriner Hekimleri Aysel Ergün ve Ali Demir Yonguç'a, Bursa İli ve çevresinde materyal toplamamda yardımlarını esirgemeyen Gürtav Tavukçuluk ve Tarım Ürünleri Ticaret Sanayi Ltd. Şti. Veteriner Hekim Nejat Gürkaynak ile Demirtaş Çiftliği Veteriner Hekimleri Ertuğrul Yakışık ve Mustafa Ahmet'e teşekkür etmeyi borç bilirim.

Yükseköğretim Kurulu
Dokümanlar ve Arşivler