

HAMSTERLERDE DENEYSEL LEPTOSPIROSIS'TE (*L. GRIPPOTYPHOSA*)
AKCİĞER KANAMALARININ IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOPİK
İNCELENMESİ

Şenay Berkin*

**Pulmonary Hemorrhages in Experimental Leptospirosis (*L. grippotyphosa*) in Hamsters:
A Light and Electron Microscopy Study**

Summary: *The pathogenesis of lung hemorrhages in experimental leptospirosis (*L. grippotyphosa*) was studied in hamsters. This is the first study by using this serotype, which is generally responsible in the infection of cows in Turkey.*

The histologic and ultrastructural observations revealed that the vascular damage was mainly in capillaries, arterioles and arteries. In addition to the swollen endothelium with absence of some organelles, dilated endoplasmic reticulum, enlarged mitochondria with absence of some cristae, formation of blebs and lysosomes were prominent alterations in some endothelial cells. Blebs seemed to be formed from the mitochondria. Multivesiculations were also seen in the capillary endothelial cells. The ruptur and necrosis in these cells were terminal lesions. Similar degenerative and necrotic changes were seen in the epithelium of the alveoli. The inter-endothelial junctions were in normal appearances. All these findings indicated that the toxic influences were in destructive type on the cells. These lesions may depend on the virulence of the serotype being responsible for the disease in Turkey.

Özet: *Hamsterlerde deneysel leptospirosis'te (*L. grippotyphosa*) şekillenen akciğer kanamalarının ışık ve elektron mikroskopik yapısı incelenmiştir. *L. grippotyphosa* serotipi ile bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Türkiye'de sığır leptospirosis'inde bu serotip de sorumlu olup, çalışmamızda Ankara yöresinde bir sığır leptospirosis olayından izole edilen etkenin kültürü kullanılmıştır.*

Histolojik olarak alveoler, periarteriyel ve arterioler kanamalar saptanmıştır. Ultrastruktürel olarak da bütün damar sisteminde endotel hücrelerinde sitoplazmada şişme, sitoplazmik matrix ve bazı organellerin

* Doç.Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Birimi. Ankara-Turkey

silinmesi yanında, vakuol şekillenmesi, endoplazmik retikulumda dilataşyon, mitokondrilerde şişme ve kristaların silinmesi, lizozom benzeri oluşumlar ile kapillar endotel hücrelerinde saptanan multiveziküler yapılar belli başlı bozukluklardır. Ayrıca bu hücrelerde sık olarak ruptur ve parçalanmalar da görülmüştür. Alveol epitel hücrelerinde de benzeri dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin görülmesi, buna karşın bütün damar sisteminde endotel hücreleri arasındaki bağlantı bölgelerinde bir bozukluğun görülmemesi toksik etkinin hücreler üzerine destruktif tipte olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular ülkemizde izole edilen suşun virulansının fazlalığına bağlı olabilir.

Giriş

Sığır leptospirosis'i ilk defa 1935 yılında Rusya'dan bildirilmiş ve bu tarihten sonra dünyanın çeşitli yerlerinde hastalık üzerinde çalışmalar yapılmıştır (34). Türkiye'de ilk sığır leptospirosis olguları 1950 yılında saptanmıştır (1). Araştırmacılar Ankara Atatürk Orman Çiftliğinde danalarda görülen ikterohemoglobinuri olayında Levaditi metodu ile böbrek ve idrar kanalları içinde gördükleri leptospiraların L. icterohemoglobinuria vitilorum olabileceğini kaydetmişlerdir (1). Daha sonra çeşitli çalışmalarda sığır leptospirosis'inin ülkemizdeki yaygınlığı vurgulanmıştır (9, 11, 22-24, 28, 37, 41-44).

Evrinde sığır leptospirosis'inin değişik serotiplerinin belirli bölgelerde görüldüğü kaydedilmiştir (7,40). Türkiye'de ilk defa 1952 yılında danalarda görülen bir ikterohemoglobinuri salgınında, yapılan serolojik muayenelerle etken L. grippotyphosa olarak belirlenmiştir (11) Daha sonra görülen olgularda ise hasta hayvanın kanını inokule ettikleri kobaylardan L. bovis izole edilmiştir (37). 1956 yılında hasta ve bulaşmaya maruz kalmış bir grup koyun, keçi ve sığırdaki L. bovis ile yapılan serolojik yoklamada olayların çoğunun müsbet olduğu görülmüştür (28). Aynı çalışmada leptospiralar ilk defa izole edilmiş ve bunların L. grippotyphosa serotipine ait oldukları Moskow V, Andwil ve Meissar suşları ile identik buldukları kaydedilmiştir (28). Yapılan çeşitli serolojik çalışmalarda ülkemizde sığırlarda L. grippotyphosa (bovis), L. sejroe, L. icterohemorrhagica ve başka serotiplerin de bulunduğu bildirilmiştir (9, 11, 22, 28, 41-44).

Evcil hayvanlarda spontan akut leptospirosis olgularında akciğerlerdeki önemli bozukluk peteşiyal hemoraji ve ödemdir (7,40). Benzeri kanamalar L. icterohemorrhagica ve L. pomona serotipleri ile

çeşitli laboratuvar hayvanlarında deneysel olarak da meydana getirilmiştir (13, 29, 36, 38). Leptospirosis'te genel olarak şekillenen hemorajik diathese'in yapısı bilinmeyen kapillar zedelenmelere bağlı olduğu bildirilmiştir (3, 4, 14, 15). Leptospira bulunmayan karaciğer ve böbrek ekstraktlarının deneysel olarak kobaylarda hemorajik lezyonlar oluşturduğu ve böylece hemorajilerde toksik etiyojinin varlığı kaydedilmiştir (5). Toksin veya toksinlerin kapillar permeabiliteyi artırdığı, eritrositlerin kapillar duvarını geçtiği, muhtemelen de kapillar rupturuna neden olduğu bildirilmiştir (13, 35, 39).

Leptospirosis'te şekillenen bu hemorajilere neden olan vasküler bozuklukların ultrastruktürel yapısı *L. icterohemorrhagica* serotipi ile kobaylarda yapılan deneysel bir çalışmada çeşitli organlarda incelenmiştir (13). Yine aynı serotip ile hamsterlerde akut olaylarda akciğer kapillar endotellerinde oluşan ilk bozukluklar araştırılmıştır (36). Bu çalışmalarda vasküler lezyonların sadece alveol kapillarlarında şekillendiği kaydedilmiştir. *L. grippotyphosa* ile yapılmış ve akciğer lezyonlarını toplu halde inceleyen bir araştırmaya ise literatürde rastlanmamıştır. Ülkemizde sığırlarda leptospirosis yaygın olduğu halde bu konuda bir çalışma ise bugüne kadar yapılmamıştır.

Çalışmamız, Ankara yöresinde bir sığır leptospirosis olayından izole edilen *L. grippotyphosa* serotipi ile yapılmış ve akciğer lezyonlarının pathogenezisini ışık ve elektron mikroskopik olarak incelemeyi hedef almıştır. Kapillar damar lezyonları yanında, tüm akciğer damar sisteminin ultrastruktürel incelenmesi de literatürdeki açıklığı dolduracaktır.

Materyal ve Metot

Ön çalışma olarak, *L. grippotyphosa**kültürü (*Fletcher vasatında*) bir grup hamstere (100 gr.) 1 ml. intraperitoneal olarak verilerek etkenin virulansı ve hastalığın seyrinin oldukça sabit olduğu görülmüştür. Elimizde mevcut kültür, hamsterleri 6-7 günde öldürmüştür.

Deneme için, daha önce enfekte edilen ve 7. gün hasta olarak bulunan 2 hamster başlarına vurularak öldürülmüş, böbrek ve karaciğerlerinden alınan parçalarla serum fizyolojik içinde hazırlanan homoge-

* Suş, 1978 yılında Ankara /Haymana yöresinde görülen bir sığır leptospirosis olgusundan Dr. Altan Bulu tarafından (Etlik Veteriner Araştırma Enstitüsü, Ankara /Türkiye) izole edilmiş ve Pasteur Enst. *L. grippotyphosa* olarak tescil edilmiştir.

nat 0.5 ml., intraperitoneal olarak 20 hamstere (100 gr.) verilmiştir. Her hayvan ayrı tel kafeste barındırılmış ve istedikleri kadar normal yem yemeleri ve su içmeleri sağlanmıştır.

Denemenin 4. gününde henüz sağlıklı görünen 10 hayvan, 7. günde ölüm halinde bulunan diğer 10 hayvan başlarına vurularak öldürülmüştür. Akciğerlerden alınan örnekler % 10 tamponlu formalin solusyonunda tesbit edilmiştir. Hazırlanan parafin blokları 5 mikron kalınlığında kesilerek hematoxylin-eosin ile boyanmıştır. Ayrıca formolde tesbit edilen parçalardan alınan doku örnekleri blokta iken Levaditi gümüş boyama metodu ile boyanmıştır.

Elektron mikroskop çalışması için ise hemen ölüm sonu akciğerlerin hem kanama hemde normal görünen kısımlarından doku örnekleri alınmıştır. 1 mm³ çapındaki bu parçalar, + 1 C°, pH 7.4, 0,1 M Sörensan fosfat tamponunda hazırlanmış % 2'lik glutaraldehid solusyonunda 4 saat tesbit edilmiştir. Daha sonra aynı tamponda, + 1 C°, bir gece bırakılmış, takiben yine + 1 C°, %1'lik OsO₄'te iki saat tesbit edilmiştir. Etil alkollerde (% 50-100) dehidre edilerek Araldite'te bloğa alınmıştır. % 80'lik alkolde iken uranil asetatın bu alkoldeki doymuş solusyonunda 1 saat, daha sonra hazırlanan ince kesitler ise kurşun sitratla 2 dakika boyanmıştır. İnce kesitler için sahalar 1 mikron kalınlığında kesilmiş ve Toluidine blue ile boyanmış kalın kesitlerden seçilmiştir.

Ayrıca 4 ve 7. günlerde 2'şer adet sağlıklı hamster kontrol olarak kullanılmış, ışık ve elektron mikroskopik çalışma için akciğer doku örnekleri hazırlanmıştır.

Deneme ve kontrol grubunda bulunan her hayvana ait 3 akciğer bloğu Zeiss-9S elektron mikroskopta incelenmiştir.

Bulgular

Makroskopik Bulgular: İncelenen 20 hayvanın hepsinde akciğere serpilmiş vaziyette, özellikle subpleural olanları kolaylıkla görülebilen 2-3 mm. çapında, keskin sınırlı ve çok sayıda peteşiyal kanama odaklarına rastlanmıştır (Şekil. 1) Yedinci günde görülebilen kanamalar, 4. günde görülenlerden daha belirgindir.

Işık Mikroskopik Bulgular: Akciğer alveollerine dağılmış çeşitli büyüklükte kanama odaklarına rastlanmıştır (Şekil. 2) Bu kanamalar bazı sahalarda birkaç alveol içinde az sayıda eritrosit toplanması

şeklinde görülmüş, diğer bölgelerde ise genişçe bir sahayı kapsamış ve alveollerde fazla miktarda eritrosit toplanmıştır. Kanama bölgesinde bulunan alveol duvarlarının yapısı çoğunlukla görünebilir özellikle kalmış, ancak bazı bölgelerde bu yapı da kaybolmuştur. Alveol içinde genellikle sadece eritrositlere rastlanmıştır. Alveoler yapının bozulduğu az sayıda kanama odaklarında ise tek tük leukosit, mononuklear hücre ile az bir ödem sıvısı dikkati çekmiştir.

Kanama bölgeleri sağlam alveoler yapıdan keskin sınırla ayrılmıştır (Şekil. 2). Bazı bronşioler içinde de eritrositler görülmüş, ancak bronşiol duvarında herhangi bir bozukluk saptanamamıştır.

Peribronşiyal ve interlobuler arter ve arterioller genişlemiş ve eritrositlerle dolu idi. Bazılarının çevresinde ise değişik derecede eritrosit toplanmıştır (Şekil. 3).

Levaditi gümüş boyama tekniği ile yapılan boyamada ise 4. günde alveoller içinde tek tük leptospiraya rastlanmıştır.

Elektron Mikroskopik Bulgular:

Alveoler kapillar damarlar: Endotel hücrelerinde genellikle endoplazmik retikulumda dilatasyon ile mitokondrilerde şişme ve kristaların bir kısmının silinmesine rastlanmıştır (Şekil. 4). Bazı hücrelerde geniş bir vakuol, diğerlerinde ise multiveziküler oluşumlar görülmüştür (Şekil. 5, 6). Seyrek olarak sitoplazmaları açık renkli, şişkin, organellerinin bir kısmı silinmiş manzarada endotel hücreleri de dikkati çekmiştir (Şekil. 7, 8). Bu hücrelerde elektron dens, lizozom benzeri oluşumlar ile ruptur, parçalanıp dağılma da görülmüştür (Şekil. 9). İncelenebilen interendothelial bağlantı bölgeleri normal görünümde olup, kapillar lumenleri çoğunlukla eritrosit, seyrek olarak da leukosit, eritrosit ve hafif elektron dens granüler bir metaryal ile dolu idi. (Şekil. 10) Bunlar arasında değişik görünümde myelin figürler, endotel hücre organelleri de bulunmakta idi.

Arter ve arterioller: Perivasküler kanamanın bulunduğu damarlarda endotel hücre sitoplazması iki değişik yapıda ortaya çıkmıştır. Bir kısmı normal görünümde olup, ancak bazı hücrelerde değişik büyüklükte vakuoller saptanmıştır (Şekil. 11). Bu vakuoler yapıların bazılarında mitokondrilerin krista kalıntılarına rastlanmıştır. Diğer endotel hücreleri ise sitoplazmaları açık renkli, şişkin görünümde, endoplazmik retikulum ve mitokondrileri dilate olmuş manzarada idi (Şekil. 12). Bu hücrelerde seyrek olarak lizozom benzeri oluşumlar

ile parçalanma da görülmüştür (Şekil. 13). Hücreler arasındaki bağlantı bölgelerinde bir değişiklik saptanmamıştır (Şekil. 11). Perivasküler bölgede bol miktarda eritrosit yer almış, periarterioler kas hücrelerinde ise mitokondrilerde seyrek olarak dilatasyona rastlanmıştır.

Alveol epitel hücreleri: Squamous tipte (25) hücrelerde, genellikle kapillar endotel hücrelerinde saptanan benzeri vakuol şekillenmesi ve dejeneratif bozukluklar görülmüştür (Şekil. 14). Bazı hücrelerde ise hücre sitoplazmasının büyük bir kısmının tahrip olduğu, bazal membran üzerinde sadece birkaç organel veya sitoplazmik matrix'in kaldığı görülmüştür (Şekil. 15).

Sık olarak alveol duvarının tamamen parçalandığı da görülmüştür (Şekil. 16). Salgı yapan (25) epitel hücreleri ise normal görünümündedir.

Alveol lumenlerinde çoğunlukla eritrosit, ancak bazı sahalarda hafif elektron dens granüler bir materyale, myelin figürlere ve dağılmış hücre organellerine rastlanmıştır.

Kontrol olarak kullanılan 4 sıhhatli hayvanın akciğerlerinde makroskopik ve histo-ultrastruktürel bir değişiklik saptanamamıştır.

Tartışma

Spontan veya deneysel leptospirosis'te akciğer hemorajisi belirgin lezyonlardan biridir (7, 13, 29, 36, 38, 40). Ancak bu hemorajiyeye neden olan vasküler patoloji ise ultrastruktürel düzeyde birkaç olayda incelenmiş ve kanamaya neden olan bozukluğun kapillar endotel hücrelerinde şekillendiği kaydedilmiştir (13, 36). Türkiye'de sığır leptospirosis çalışmaları ise histopatolojik teşhislerle başlamış, etken izolasyonu, kültürel geliştirilmesi ile serolojik yoklamalarla hastalığın varlığını ve bölgelere dağılışını kanıtlar özellikle devam etmiştir (1, 11, 22-24, 28, 37, 41-44).

L. icterohemorrhagica ile hamsterlerde yapılan deneysel çalışmada 24-96 saat içinde kapillar endotel hücrelerinde değişik bleb'lerin şekillendiği ve bunların toksik etkiye bağlı lezyonlar olabileceği kaydedilmiştir (36). Daha sonra aynı serotip ile kobaylarda yapılan bir çalışmada bleb'lere ilaveten endoplazmik retikulumda dilatasyon, mitokondrilerde yapı değişiklikleri ile hücrelerde görülen ruptur ve parçalanmalar yine toksik faktörün etkisine bağlanmıştır (13). Aynı struktürel yapı değişiklikleri bu çalışmada da görülmüştür. Zedelenmiş

hücrelerde görülebilen, ancak endotel hücrelerinde şimdiye kadar görüldüğü bildirilmeyen lizozom benzeri oluşumlar ise bu çalışmada saptanan ve ileri hücre dejenerasyonunu gösteren diğer bir bulgudur. Kapillar endotel hücrelerinde saptanan multiveziküler oluşumlar da hücre yapı bozukluğunun başka bir şeklidir.

Kaydedilen bu bulgular alveol kapillar endotellerinde saptanan bozukluklardır. Çalışmamızda arter ve arterioller çevresinde de şiddetli kanamalara gerek ışık ve gerekse elektron mikroskopik kalın ve ince kesitlerde rastlanmıştır. Bu damarlardaki yaralanmalara *L. icterohemorragica* serotipi ile kobaylarda yapılan bir çalışmada da rastlanmış ancak bu lezyonlar ışık mikroskopik düzeyde incelenmiştir (29). Arter ve arteriollerin ultrastrüktürel yoklaması ise ilk defa bu çalışmada yapılmıştır. Bu damarların endotel hücrelerinde de kapillarlarda olduğu gibi vakuol şekillenmesi yanında organellerdeki çeşitli dejeneratif değişiklikler ve hücre parçalanmaları başlıca bozukluklardır. *L. icterohemorragica* serotipi ile hamsterlerde 4. günde endotel hücrelerinde sadece bleb'lerin şekillendiği kaydedilirken, bu çalışmada aynı süre içinde ileri dejenerasyona ilaveten hücrelerde nekroz görülmesi, ayrıca arteri ve arteriollerde benzeri bozuklukların bulunması kullandığımız *L. grippotyphosa* kültüründe pathogenitenin oldukça fazla oluşuna bağlanabilir. Araştırmacılar bleb şekillenmesini akciğer kapillar endotellerinde ilk bozukluk olarak vurgularlar ve bunun kapillar permeabilityyi bozup alveoller içine ödem sıvısının çıkması ile sonuçlandığını kaydederler (10,13,19, 31, 36). Bizim vakuol olarak isimlendirdiğimiz bu bleb'lerin mitokondrilerin dilatasyonu ile şekillendiği ilk defa bu çalışmada kaydedilmektedir.

Vasküler endothelium'da oluşan bleb'ler, endotelin dökülmesi, trombosit ve leukosit trombozları akciğer damarlarının spesifik olmayan bir reaksiyonu olarak kabul edilebilir. Aynı bozukluklara çeşitli bakteriyel toksinlerin etkisinde, ammonium sulphate ve alpha-naphthyl thiourea ile şekillenen akciğer ödeminde ve daha birçok şartlarda da rastlanmıştır (2, 8, 10, 12, 16, 17, 26, 27, 31, 33). *Leptospirosis*'te şekillenen kanamaları bir kısım araştırmacılar etkenle ilişkili bulmuşlar ve kanamanın görüldüğü devrede akciğerde *leptospira*'ların da yoğun olduğunu kaydetmişlerdir (6, 38). Diğer çalışmalarda ise başka organlarda görülen kanamalarda etkenle bir ilişki kurulamamış ve kanama ve diğer lezyonların toksinlere bağlı olarak şekillendiği bildirilmiştir (4, 6, 18, 32, 36, 39). Toksik maddenin destrüktif etkiden önce permea-

biliteyi bozarak etkidiği kaydedilmiştir (13). Permeabilite bozukluğu şeklinde başlayan değişiklik, endotel hücrelerinde dejenerasyon, nekroz ve yırtılmalarla sonuçlanmıştır (13). Multiple hemorajileri thrombocytopenie (21, 29), kapillar duvar zedelenmesi (4), kan koagülasyonundaki değişiklik (20) ve dissemine intravasküler koagülasyona bağlayanlar (29) olduğu gibi antijen-antikor interaction'ı sonucu oluşan kapillar tıkanıklığa dayandıranlar da vardır (30).

Araştırmacılar endotel hücreleri arasındaki junction'lardaki açıklığı konakçının leptospiraya ilk cevabı olarak kabul ettikleri halde (13), çalışmamızda bu bölgelerde bir açıklık görülememiştir. Bunun yerine başlangıçtan itibaren endotel hücrelerinde dejenerasyon, ruptur ve parçalanmalar saptanmıştır. Bu nedenle toksin (ler) in damar endotel hücrelerini destruktif tipte etkilediği düşünülmüştür.

Alveol epitellerinde benzeri dejenerasyon, ruptur ve nekrozlar da bu etkiyi vurgulamaktadır.

Böylece Türkiye'de sık görülen sığırların *L. grippotyphosa* enfeksiyonlarında etkenin virulansının fazla olabileceği nedeni ile tedavinin zorlaşabileceği de kaydedilebilir.

Literatür

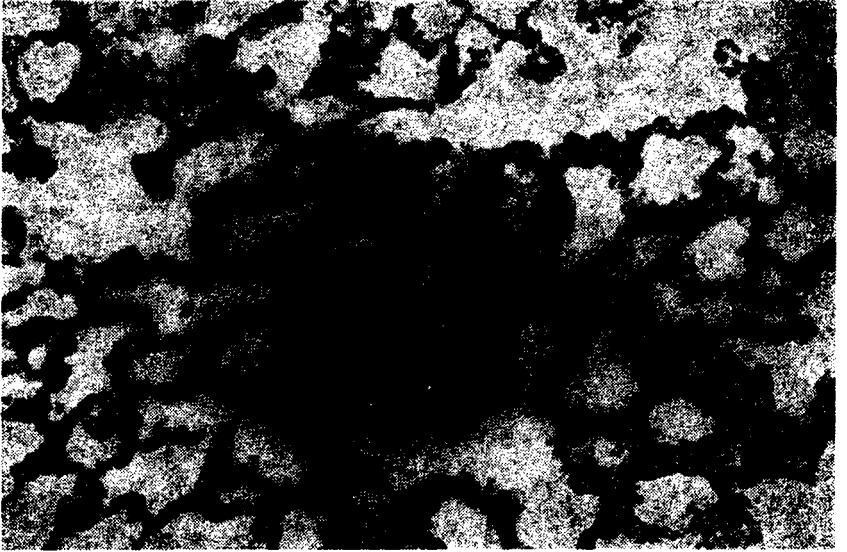
1. Akçay, Ş., Pamukçu, M. 1950. *Yurdumuz Sığırlarında Leptospirosis Olayları*. Türk Vet. Hek. Dern Derg. 49-50: 319-329.
2. Almedia, O.P., Böhm, G.M., Bonta, L.L. 1977. *Morphological Study of Lesions Induced by Snake Venoms (Naja and Agkistrodon Piscivorus) in the Lung and Cremaster Vessels of Rats*. J. Path. 121: 169-173.
3. Arean, V.M. *The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease)*. Amer. J. Path. 40: 393-398.
4. Arean, V.M., 1962. *The pathologic anatomy and pathogenesis of leptospirosis. II. A clinico-pathologic evaluation of hepatic and renal function in experimental leptospiral infections*. Lab. Invest. II: 273-288.
5. Arean, V. M., Sarasin, G., Green, J.H. 1964. *The pathogenesis of leptospirosis: toxin production by Leptospira icterohemorrhagiae*. Amer. J. vet. Res. 25: 836-843.
6. Beamer, P.R., Grady, H.G., Firminger, H.I. 1947. *Histopathology of experimental leptospirosis*. Amer. J. Path. 23: 896-897.
7. Blood, D.C., Henderson, J.A., Radostits, O.M. 1979. *Veterinary Medicine*. Lea-Febiger, Philadelphia. pp. 565-574.
8. Böhm, G.M., Vugman, I., Valeri, V., Sarti, W., Decarvalho, I.F., Laus-Filho, J.A. 1973. *Ultrastructural alterations of pulmonary blood vessels in acute immunological lesions in rats, mice and guinea-pigs*. J. Path. 111: 95-103.

9. Brewer, W.A., Hakiöglu, F., Alexander, A.D., Evans, L.B. 1960. *Rice-field leptospirosis in Turkey. A serological survey.* Amer. J. trop. hyg.9:3.
10. Cunningham, A.L., Hurley, J. 1972. *Alpha-naphthyl-thiourea-induced pulmonary edema in the rat: A topographical and electron microscopy study.* J. Path. 106: 25-35.
11. Çizmen, F., Özgen, H., Suvat, S. 1952. *Yeni bir leptospira vak'ası.* Türk Vet. Hek. Der. Derg. 23: 623.
12. Dalldorf, F.G., Beall, F.A., Goyer, R.A., Livingston, H. 1969. *Transcellular permeability and thrombosis of capillaries in anthrax toxemia.* Lab. Invest. 21: 45-51.
13. DeBrito, T., Böhm, G.M., Yasuda, P.H. 1979. *Vascular-Damage in Acute Experimental Leptospirosis of the Guinea-pig.* J. Path. 128: 177-182.
14. Edwards, G.A., Down, B.M. 1960. *Human leptospirosis.* Medicine (Baltimore). 39: 117.
15. Feigin, R.D., Anderson, D.C. 1975. *Human leptospirosis C.R.C. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 5: 413.
16. Finegold, M. 1967. *Interstitial pulmonary edema: an electron-microscopic study of the pathology of staphylococcal enterotoxemia in Rhesus monkeys.* Lab. Invest. 16: 912-924.
17. Finegold, M. 1969. *Pneumonic plaque in monkeys.* Amer. J. Path. 54: 167-185.
18. Ferguson, L.C., Ramage, J.C., Sanger, V.L. 1957. *Experimental bovine leptospirosis.* Amer. J. vet. Res. 18: 43-49.
19. Friederici, H.H., Pirani, C.L. 1964. *The fine structure of peripheral capillaries in experimental nephrotic edema.* Lab. Invest. 13: 250-258.
20. Geszti, O., Chung, H., Wei-chi, T. 1957. *Studies on blood coagulation disorders in experimental leptospirosis.* Chinese Med. J. 75: 603-615.
21. Gourley, G.M.I., Low, D.G. 1962. *In vitro aggregation of canine blood platelets and liquefaction of blood clots by leptospirae.* Amer. J. vet. Res. 23: 1252-1256.
22. Hakiöglu, F. 1956. *Uzunköprü sığırlarında serolojik ve kültürel metotlarla tesbit edilen leptospirosis hastalığı.* Türk Vet. Hek. Dern. Derg. 114-115: 2767-2796.
23. Hakiöglu, F. 1961. *Türkiye'de pirinç tarlaları (çeltik) bölgelerinde insan ve hayvanlarda leptospirosis araştırması.* Türk Vet. Hek. Derg. 180-181: 382-397.
24. Hakiöglu, F., Ulutaş, M. 1968. *Karacabey Harasında Sığırlar Arasında 1966-1967 Yıllarında Seyreden Leptospirosis Epizootisi.* Pendik Vet. Kont. Araş. Enst. Derg. Cilt 1. 3: 85-97.
25. Ham, A.W. 1969. *Histology,* J.B. Lippincott Comp. Phila. pp. 757.
26. Hatakeyama, S., Shigei, T. 1968. *Comparative study of the fine structural changes of alveolar wall in adrenaline and ANTU-pulmonary oedema of the rat.* Jap. J. Pharmac. 18: 279-280.
27. Hayes, A., Shiga, A. 1970. *Ultrastructural changes in pulmonary edema produced experimentally with ammonium sulphate.* J. Path. 100: 281.

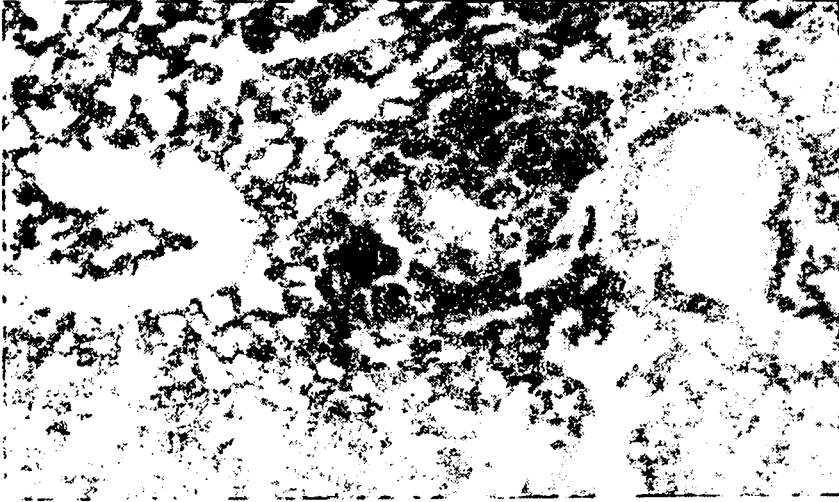
28. Hekimoğlu, H. 1956. *Türkiye'de koyun, keçi ve sığır leptospirose'u*. Yeni Desen Matbaası, Ankara 1-96.
29. Higgins, R., Cousinea, G. 1977. *The pathogenesis of leptospirosis I. Hemorrhages in experimental leptospirosis in guinea pigs*. Can. J. comp. Med. 41: 174-181.
30. Kanich, R.F., Hopps, H.C., Stauch, J.E. 1968. *Leptospiral pathogenesis linked to erythrocyte surface changes*. Antibiotic News. Dec, 9.
31. Kisch, B. 1950. *Electron microscopy of the lungs in acute pulmonary edema*. Exp. med. Surg. 16: 17-28.
32. Knight, L.L., Miller, N.G., White, R.J. 1973. *Cytotoxic factor in the blood and plasma of animals during leptospirosis*. Infect. Immunol. 8: 401-405.
33. Kwaan, H.C. 1972. *Disseminated intravascular coagulation*. Med. Clins. N. Am. 56: 177-191.
34. Marek, J Manninger, R und Mosby, J 1945. *Austeckende Gelbsucht der Rinder*. Speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere Neunte Auflage. Verlag von Gustav Fischer in Jena. 770-772.
35. Miller, N. G., Wilson, R.B. 1967. *Electron microscopy study of the relationship of Leptospira pomona to the renal tubules of the hamster during acute and chronic leptospirosis*. Amer. J. vet. Res. 28: 225-235.
36. Miller, N.G., Allen, J.E., Wilson, R.B. 1974. *The pathogenesis of hemorrhage in the lung of the hamster during acute leptospirosis*. Med. Microbiol. Immunol. 160: 269-278.
37. Özgen, H. Tunus, M. 1954. *Türkiye'de ilk olarak Leptospira bovis suşunun kültürel geliştirilmesi*. Türk. Vet. Hek. Dern. Derg. 98-99: 1865-1866.
38. Sanger, V.L., Hamdy, A., Fizette, W., Bohl, E., Ferguson, L. 1961. *Leptospira pomona infection in hamster*. Cornell Vet. 51: 489-498.
39. Silverstein, C. 1953. *Pulmonary manifestations of leptospirosis*. Radiology. 16: 327-334.
40. Smith, H.A., Jones, T.C., Hunt, R.D. 1972. *Veterinary Pathology*. Lea-Febiger, pp. 565.
41. Soy, S., Aktan, M. 1972. *Sığır serumlarında leptospira antikorlarının araştırılması*. Mikrobiyoloji Bülteni, 6: 149-158.
42. Ulaş, H. 1962. *Türkiye'de sığır ve koyunlarda leptospirosis'in yayılışı ve tipleri üzerinde serolojik araştırmalar*. Ticaret Matbaacılık T.A.Ş. İzmir, 1-39.
43. Ulaş, H., Alver, H. 1973. *Batı Anadolu ve Trakya'da Sığırlarda Leptospira İnsidensi ve Etken İzolasyonu Üzerine Araştırma*. Pendik Vet. Kont. Araşt. Enst. Derg. Cilt VI, 1: 41-49.
44. Vardar, T. 1976. *1963-1974 yılları arasında yurdumuz evcil hayvanlarında görülen leptospirosis olayları*. Etlik Vet. Bakt. Enst. Derg. 4 (5-10): 147-162.



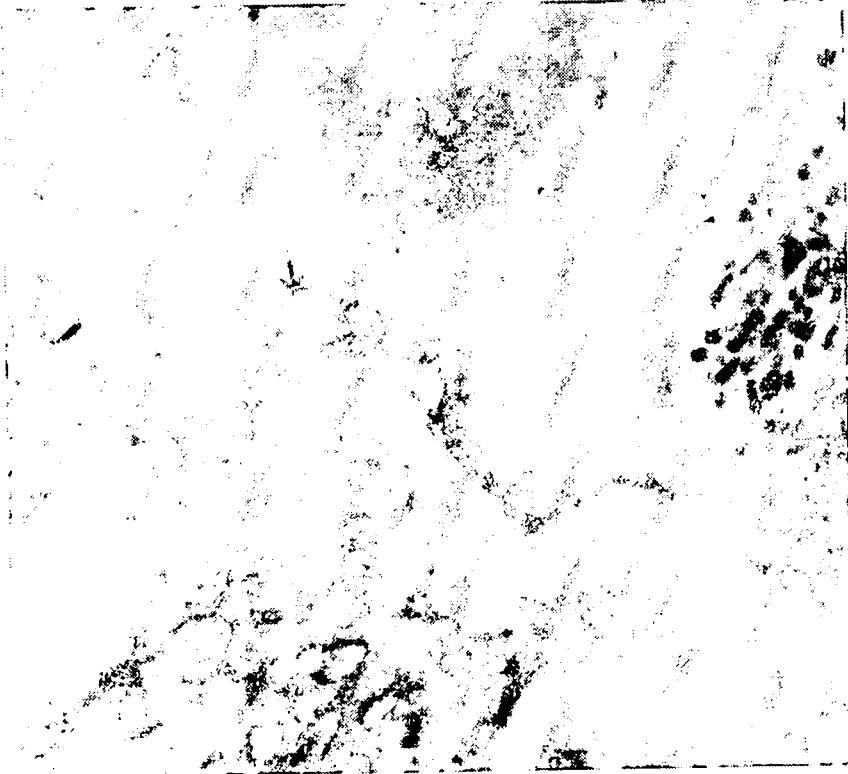
Şekil 1. Enfeksiyonun 7. gününde akciğerlerdeki peteşiyal kanamalar.
(Subpleural multiple petechial hemorrhages on the lungs)



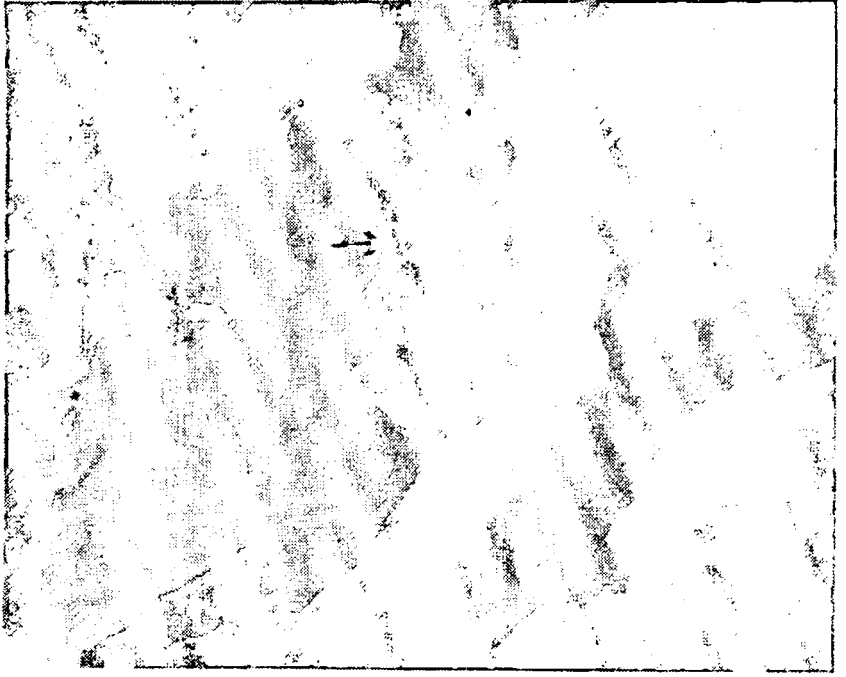
Şekil 2. Peteşiyal kanamaların mikroskopik görünüşü. H.E. X. 600.
(Microscopic appearance of the hemorrhage)



Şekil 3. Enfeksiyonun 4. gününde periarteriyel kanama. H.E. X 300.
(Periarterial hemorrhages in the lung)



Şekil 4. Enfeksiyonun 4. gününde kapillar endotel hücresinde mitokondrilerde şişme ve kristaların bir kısmının silinmesi (->). X 28.500.
(Enlarged mitochondrion with a few cristae in a capillary endothelial cell)



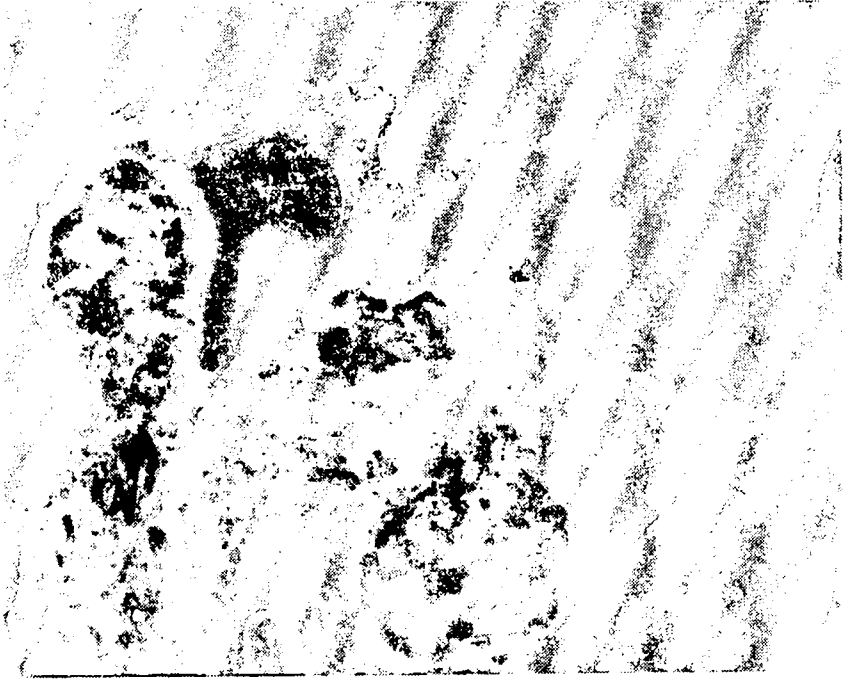
Şekil 5. Enfeksiyonun 7. gününde kapillar endotel hücresinde multiple veziküler oluşum (→). X 13.500

(Multiple vesiculation in the capillary endothelial cell)

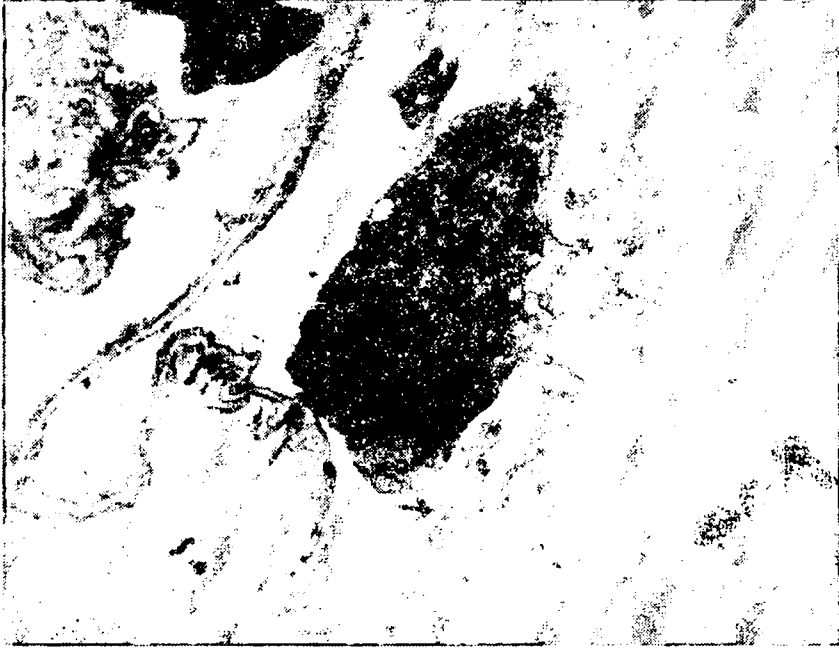


Şekil 6. Enfeksiyonun 4. gününde kapillar endotel hücresinde veziküler oluşum (→). X 13.500

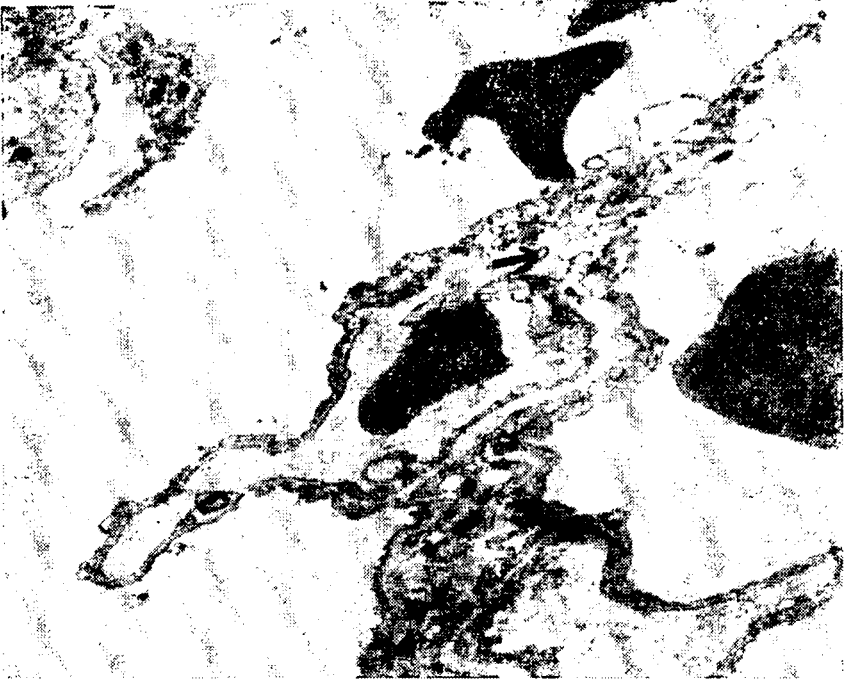
(Vesicular appearance in the capillary endothelial cell)



Şekil 7. Enfeksiyonun 4. gününde şişkin, sitoplazması açık renkli, vakuoler manzarada ve organellerinin bir kısmı silinmiş kapiller endotel hücresi (→). İnter-endothelial bağlantı bölgesi normal görünümde (→). X 13.500.(Pulmonary capillary with a degenerative endothelial cell, and a normal inter-endothelial junction)



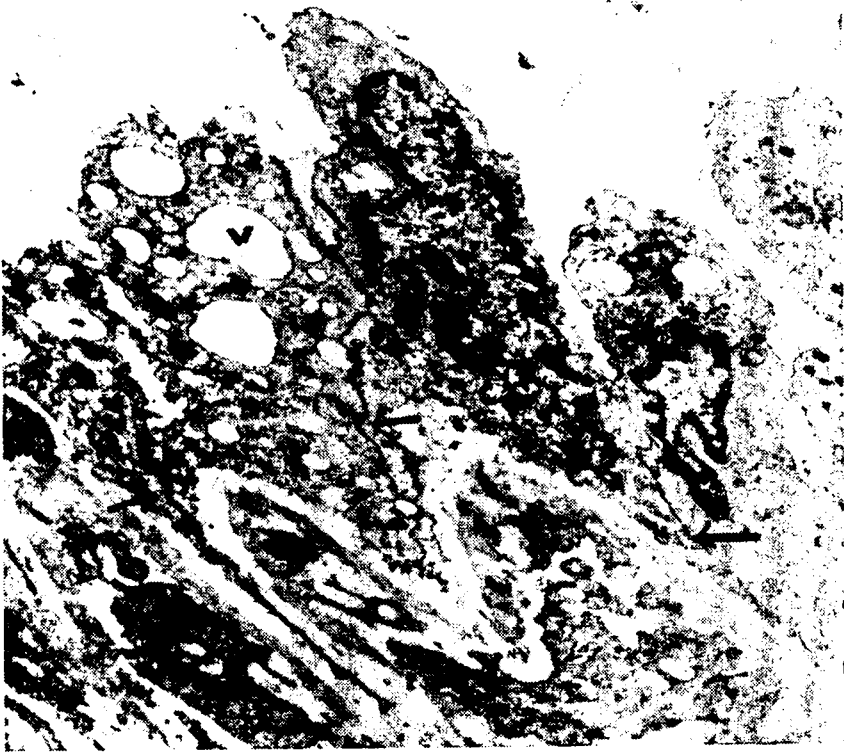
Şekil 8. Enfeksiyonun 7. gününde Şekil. 7'nin benzeri yapı gösteren bir kapillar endotel hücresi (→). X 13.500.
(Pulmonary capillary with a degenerative endothelial cell)



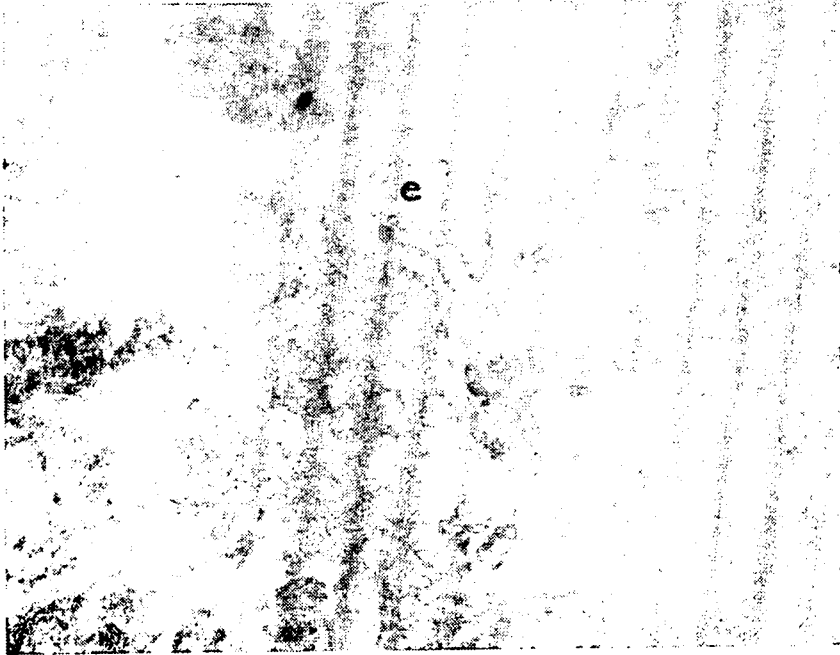
Şkil 9. Enfeksiyonun 7. gününde kapillar endotel ve alveol epitel hücrelerinde parçalanma (→). X 5.400.
(Severely damaged capillary endothelial and alveolar epithelial cells)



Şkil 10. Enfeksiyonun 7. gününde kapillar endotel hücreleri arasındaki normal görünümde junction bölgesi (→). X 13,500
(A normal inter-endothelial junction)



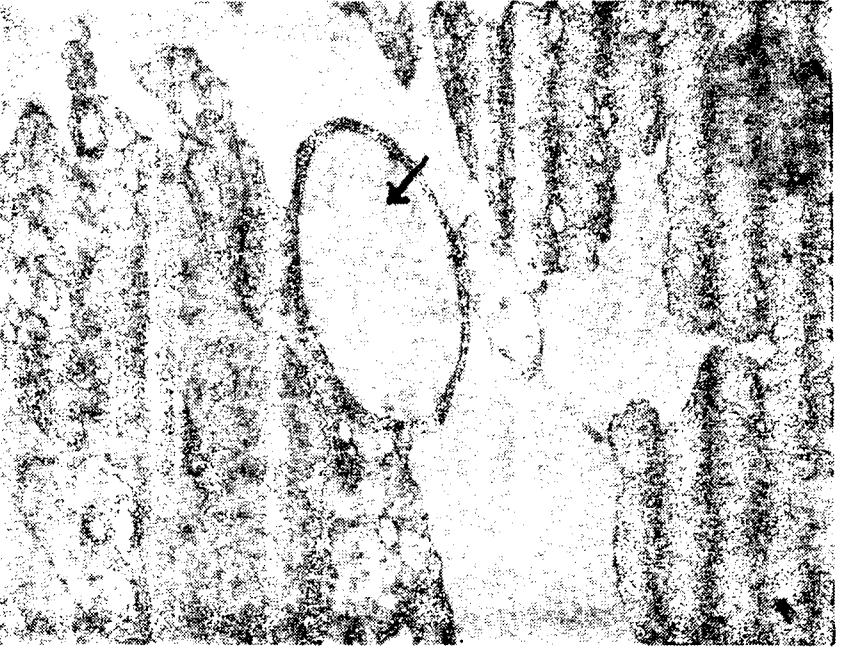
Şekil 11. Enfeksiyonun 4. gününde peribronşiyal arterde endotel hücrelerinde vakuol oluşumu (v). Endotelial junction normal görünümde (→). X 5.400.
(Vacuole formations in an arterial endothelial cell (v). Inter-endothelial junctions were in normal appearance)



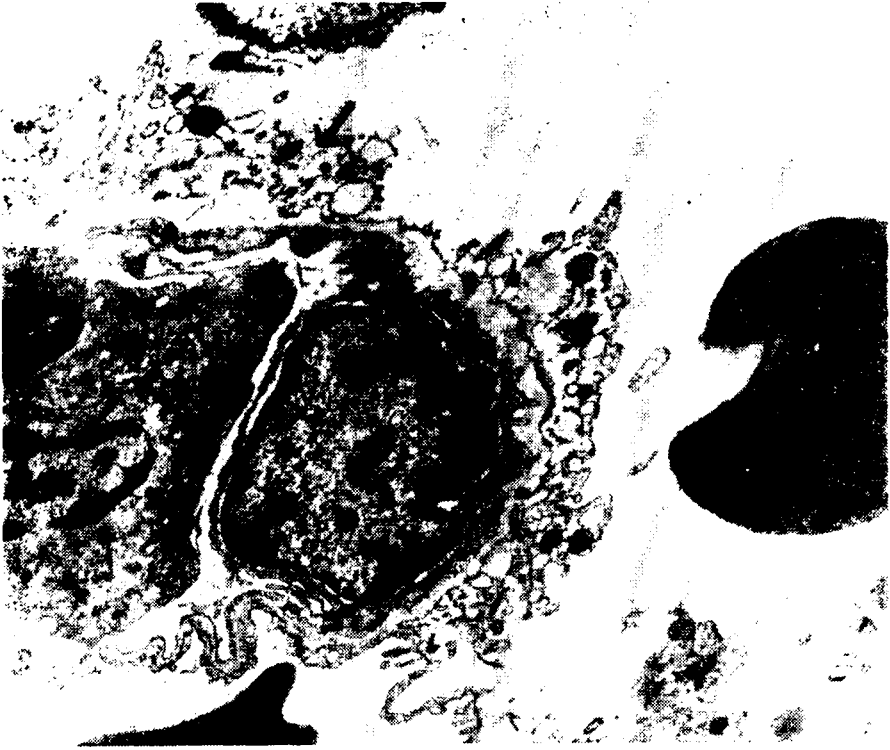
Şekil 12. Enfeksiyonun 4. gününde şişkin, açık renkli, organelinin bir kısmı silinmiş arterioller endotel hücresi (e). X 28.500.
(Degenerative endothelial cell on the arteriolar wall)



Şekil 13. Enfeksiyonun 7. gününde bir arteriöl endotel hücresinde parçalanma. Organeller damar lumeninde serbest olarak bulunmakta (->). X 28.500.
(Severely damaged arteriolar endothelial cell)



Şekil 14. Enfeksiyonun 4. gününde alveöl epitel hücresinde vakuöl şekillenmesi (->).
X 28.500.
(Bleb formation in the alveolar epithelial cell)



Şekil 15. Enfeksiyonun 7. gününde alveol epitel hücresinde parçalanma (→). Alveol içinde eritrositler görülmekte. X 5.400.
(Severely damaged alveolar epithelial cell)



Şekil 16. Enfeksiyonun 7. gününde kapillar endotel ve alveol epitel hücresinde parçalanma (→), alveollerde myelin figürler (m). X 5.400.
(Severely damaged alveolar wall. Myelin figure in the alveoli)