

Broylerlerde nekrotik enterit: Hastalığın patogenezi üzerine güncel bir inceleme-1

ENTERİK HASTALIKLAR, YOL AÇTIKLARI ÜRETİM KAYIPLARI, MORTALİTE ARTIŞI, KANATLI REFAHININ AZALMASI VE BEŞERİ TÜKETİME YÖNELİK KANATLI ÜRÜNLERİNDE KONTAMİNASYON RİSKİNİN ARTMASI SEBEBİYLE, KANATLI SEKTÖRÜNDE ÖNEMLİ BİR ENDİŞE KAYNAĞIDIR.

YAZI: L. TİMBERMONT*, F. HAESBROUCK, R. DUCATELLE VE F. VAN IMMERSEEL VETERİNER FAKÜLTESİ, BAKTERİYOLOJİ VE KANATLI HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, VETERİNER HALK SAĞLIĞI VE ZOOZ ARAŞTIRMA GRUBU, VETERİNER FAKÜLTESİ, GHENT ÜNİVERSİTESİ, SALİSBURYLAAAN 133, B-9820, MERELBEKE, BELÇİKA

Bu inceleme yazısı iki bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın devamına Şubat sayımızdan ulaşabilirsiniz.



CLOSTRIDIUM PERFRINGENS'lerin yol açtığı nekrotik enterit ve ilgili subklinik hastalık, broyler sektöründe ekonomik açıdan önemli bir problem haline gelmektedir. Neyse ki, bu konuya duyulan bilimsel ilgide de artış yaşanmaktadır; yeni *C. perfringens* virülans faktörleri keşfedilmiş ve nekrotik enteritin patogenezi hakkında yeni bilgiler elde edilmiştir. Uzunca bir süre başlıca virülans faktörü olduğu düşünülen alfa toksinin hastalığın gelişmesi için zaruri olmadığı görülmüştür. Ayrıca, artık sadece bazı *C. perfringens* suşlarının, hastalığa yatkın olan belirli koşullar altında nekrotik enteriti indükleyebildiği ve bunların sağlıklı kanatlıların sindirim kanalında sadece azınlık teşkil ettiği açıkça belirlenmiştir. Bu virülans kanatlı *C. perfringens* suşlarında, yeni bir gözenek oluşturuca toksin olan NetB tespit edilmiştir. Gen nakavt mutanları kullanılarak, NetB'nin broylerde nekrotik enteritin patogenezinde kritik bir virülans faktörü olduğu görülmektedir. Toksin üretimine ek olarak, bazı *C. perfringens* suşlarının broylerde nekrotik enterite yol açma kabiliyetine katkıda bulunan diğer faktörler de açıklanmıştır. Enterositlerin lateral kısmı ve bazal membran ilk seviyede etkilendiğinden, proteolitik enzimlerin nekrotik enteritin ilk evrelerinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Sahada görülen nekrotik enterit salgınlarında, sağlıklı kanatlıların bağırsaklarında farklı *C. perfringens* suşlarının kanışımı izole edilebilmekteyken, hastalıktan etkilenen tüm kanatlıların bağırsaklarında tek bir *C. perfringens* klonu baskındır. Nekrotik enterit vakalarında tek bir suşun baskın olmasından bakteriyosin üretiminin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, virülans suşların, hücre dışı matriks moleküllerine, virülans olmayan suşlardan daha iyi yapışabildikleri görülmektedir. Hastalığın patogenezi hakkındaki mevcut bilgiler, bu kısa incelemede özetlenmiştir.

GİRİŞ

Enterik hastalıklar, yol açtıkları üretim kayıpları, mortalite artışı, kanatlı refahının azalması ve beşeri tüketime yönelik kanatlı ürünlerinde kontaminasyon riskinin artması sebebiyle, kanatlı sektöründe önemli bir endişe kaynağıdır. Nekrotik enterit ilk olarak Parish tarafından tanımlanmıştır (1961). Broilerlerde yaygın olarak görülen bu hastalık, dünya genelinde kanatlı sektörü üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Broiler çiftliklerinde nekrotik enterit salgınları sonucu meydana gelen top-

lam küresel ekonomik zararın, yılda 2 milyar dolara üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (Van der Sluis, 2000a,b). Nekrotik enterite yol açan ajan, spor oluşturan Gram pozitif bir anaerob olan *Clostridium perfringens*'dir.

Avrupa Birliği'nde büyümeyi destekleyici antibiyotikler, hayvan yemlerinden yasaklanmıştır; dünya genelinde ise, antimikrobiyal büyümeyi destekleyici ürünlerin kullanımı, antimikrobiyal direncin yayılmasından duyulan endişe nedeniyle azalmaktadır. Bu durum, nekrotik enterit gibi ekonomik açıdan önem arz eden hastalıkların prevalansının artmasına katkıda bulunmaktadır (Van Immerseel ve ark., 2009).

***Clostridium perfringens* enfeksiyonunun subklinik formu:** Son birkaç yılda, hastalığın subklinik bir formu daha yaygın hale gelmiştir. Bu nekrotik enterit formunda, açık klinik belirtiler bulunmamaktadır ve genellikle pik mortalite yoktur. Bağırsak mukozasındaki kronik hasar; kötü sindirim ve emilim, ağırlık artışında azalma ve yemden yararlanma oranında artış gibi faktörler sebebiyle üretim zararlarına yol açar (Elwinger ve ark., 1992; Kaldhusdal ve ark., 2001). Subklinik enfeksiyon sırasında, ortaya çıkan bağırsak hasarı, bakterinin safra kanalına ve portal kan akımına ulaşmasına izin verebilir. Karaciğerde çok sayıda *C. perfringens* kolonizasyonu, kolanjiyohepatite yol açar. Hastalığa yakalanan karaciğerler büyür ve kırmızı veya beyaz fokal alanların olduğu soluk bir görünüm alır (Onderka ve ark., 1990; Løvland ve Kaldhusdal, 1999; Sasaki ve ark., 2000). Çoğu zaman sürüde herhangi bir klinik hastalık belirtisi görülmediği halde, kesim sırasında yapılan et denetiminde karaciğer lezyonları görülür. Bu durum, işleme sırasında yaşanan el koyma işlemlerinin sayısında artışa yol açar. Bu hususlar birlikte ele alındığında; klinik nekrotik enterit salgınlarının yüksek mortalite seviyelerine yol açabilmesine rağmen, hastalığın subklinik formu, broyler sürülerinde açık klinik göstergeler sergilemeksizin sürebildiğinden, hastalığın ▶

BROYLER ÇİFTLİKLERİNDE NEKROTİK ENTERİT SALGINLARI SONUCU TOPLAM KÜRESEL EKONOMİK ZARARIN, YILDA 2 MİLYAR DOLARIN ÜZERİNDE OLDUĞU TAHMİN EDİLMEKTEDİR



KLİNİK BELİRTİLER VE LEZYONLAR

Nekrotik enterit, broylerde genellikle kuluçkadan çıktıktan yaklaşık 4 hafta sonra ortaya çıkmakta olup, dünya üzerinde kanatlı üretimi yapılan tüm bölgelerde görülmektedir (Long, 1973; Dahiya ve ark., 2006). Akut klinik hastalık veya subklinik bir rahatsızlık şeklinde görülebilmektedir.



KLİNİK NEKROTİK ENTERİT

Hastalığın klasik akut klinik formu, sürüde mortalite oranında yaşanan ani artışla karakterizedir; ıslak altlık zaman zaman hastalığın erken göstergelerinden biri olmakla birlikte, çoğunlukla herhangi bir uyarıcı belirti olmamaktadır. Hastalığın seyri çoğu zaman perakut olup, 1 ila 2 saat içerisinde ölüm meydana gelebilmektedir. Mortalite oranları zaman zaman %50'lere kadar çıkabilmektedir (Helmboldt ve Bryant, 1971; Wijewanta ve Senevirtna, 1971; Kohler, 1973; Riddell ve Kong, 1992).

subklinik formunun klinik formundan daha önemli olduğuna dair genel bir görüş söz konusudur. Hastalık tespit edilemediğinden ve kanatlılara herhangi bir tedavi uygulanmadığından, kanatlı sektöründe en büyük zararlara subklinik nekroz yol açmaktadır (Kaldhusdal ve Hofshagen, 1992; Dahiya ve ark., 2006).

Bağırsak patolojisi: Gözle görülebilen lezyonlar genellikle ince bağırsakla sınırlıdır ancak karaciğer ve böbrek gibi diğer organlarda da lezyonlar oluşabilmektedir. Nekropsi yapıldığında, genellikle duodenum, jejunum ve ileum duvarında kalınlaşma olduğu ve içlerinin gazla dolu olduğu görülmektedir. Klinik nekrotik enterit; ince bağırsağın önemli kısımlarında, sarı-kahverengi veya saframsı bir yalancı zarla kaplı, bitişik mukozal nekrozla karakterizedir (Şekil 1a) (Helmboldt ve Bryant, 1971; Long ve ark., 1974; Broussard ve ark., 1986; Olkowski ve ark., 2006). Tipik subklinik vakalarda, mukoza yüzeyinde depresyon şeklinde ülserler ile birlikte mukoza yüzeyine yapışan soluk, şekilsiz bir madde görülür (Şekil 1b) (Kaldhusdal ve Hofshagen, 1992).

Nekrotik enteritin ilk evrelerinde mikroskopla yapılan incelemede *C. perfringens*'e karşı güçlü inflamatuvar reaksiyonlar görülmektedir. Lamina propria hiperemiktir ve heterofil granüositler başta olmak üzere, çok sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur. Önemli erken değişimlerin çoğu, lamina propria ile enterositlerin bazal alanının ara yüzeyinde görülür. Bu alanlar aşırı derecede ödemlidir; bu durum, lamina propria ile enterositler arasındaki yapısal bütünlüğün önemli ölçüde bozulmasına yol açar (Olkowski ve ark., 2006). Nekrotik enterit lezyonlarının sonraki aşamalarında yapılan mikroskopik incelemede, mukozada, mukozanın lümenal yüzeyinin üçte biri ile yarısını kapsayan yayılmış ve ciddi koagülatif nekroz görülür. Bu alanlarda, enterositlerin nekrozu villuslar üzerinde açıkça görülmektedir. Nekrotik ile canlı doku arasında net bir sınır ve birleşme yerinde heterofil granüosit birikmesi görülür. Eğer varsa, yalancı zar, kütleler halindeki doku parçacıkları, nekrotik hücreler, ölü hücre kalıntıları ve mukus içerisinde asılı duran çok sayıda bakteriyel koloniden oluşur. Lamina propria ve alt mukozada kan damarlarında tıkanma görülür. Büyük,



gram-pozitif çomaklar nekroz alanlarıyla ilişkilendirilir; ancak lümeninde doku debrisinde büyük çapta bulunmalarına rağmen, epitelyumu istila etmezler veya canlı mukozal epitelyal hücrelere bağlı halde bulunmazlar (Helmboldt ve Bryant, 1971; Long ve ark., 1974; Al-Sheikhly & Al-Saieg, 1980; Broussard ve ark., 1986; Olkowski ve ark., 2006).

HASTALIĞA YATKINLIĞI ARTIRAN FAKTÖRLER

Beslenme: Nekrotik enteritin gelişiminde başlıca risk faktörü, *C. perfringens* üremesine uygun bir bağırsak ortamıdır. Beslenme düzeninin niteliği, nekrotik enterit insidansını etkileyen önemli bir bakteriyel olmayan faktördür. Yüksek seviyelerde

sindirimi güç, suda çözünen, nişasta olmayan polisakkaridler içeren beslenme düzenleri nekrotik enterite yatkınlığı artırmaktadır. Dolayısıyla, buğday, çavdar, yulaf ve arpa nekrotik enterit için risk faktörleriyken; danı ise risk faktörü değildir (Branton ve ark., 1987; Hofshagen ve Kaldhusdal, 1992; Kaldhusdal ve Hofshagen, 1992; Kaldhusdal ve Skjerve, 1996; Riddell ve Kong, 1992; Craven, 2000; Jia ve ark., 2009). Bu etkilerin bazıları, sindirilen besinin viskozitesindeki farklılıklarla, besin maddesinin sindirilebilirliğinin azalmasıyla ve bağırsaktan geçiş süresinin artmasıyla ilgili olabilir (Choct ve ark., 1996). Balık unu gibi yüksek konsantrasyonlarda hayvansal protein içeren beslenme düzenlerinin de nekrotik enterit insidansını artırdığı bildirilmiştir (Truscott ve Al-Sheikhly, 1977; Drew ve ark., 2004; Gholamiandehkordi ve ark., 2007). Genel olarak, nispeten yüksek konsantrasyonlarda sindirimi zor proteinler içeren protein açısından zengin diyetler, gastrointestinal kanalda yüksek protein konsantrasyonlarına yol açarak, bakteriler için substrat görevi görmektedir.

Besinsel yağ kaynağı da *C. perfringens* popülasyonu üzerinde etki sahibi olabilmektedir. Hayvansal yağ, bitkisel yağ oranla, *C.*

GÖZLE GÖRÜLEN LEZYONLAR GENELLİKLE İNCE BAĞIRSAKLA SINIRLIDIR; ANCAK KARACİĞER VE BÖBREK GİBİ DİĞER ORGANLARDA DA LEZYONLAR OLUŞABİLMEKTEDİR.

perfringens sayımını artırmaktadır (Knarreborg ve ark., 2002). Yemin fiziksel formu bile, nekrotik enterit insidansını etkileyebilmektedir. Bazı büyük boyutlu ve çok sayıda küçük boyutlu parçacıklar içeren yemler; boyut bakımından bir örnek parçacıklar içeren yemlere kıyasla, nekrotik enterite yatkınlığı artırmaktadır (Branton ve ark., 1987; Engberg ve ark., 2002).

Koksidiyoz: Nekrotik enterite yatkınlığı artıran faktörler arasında en bilineni koksidiyal patojenlerin neden olduğu mukoza hasarıdır (Williams, 2005). Sahadaki nekrotik enterit salgınları öncesinde veya bu salgınlarla eş zamanlı olarak genellikle koksidiyoz görülmektedir (Long, 1973; Broussard ve ark., 1986; Gazdzinski ve Julian, 1992; Porter, 1998). Üstelik, deneysel enfeksiyon çalışmalarında, *C. perfringens* ile *Eimeria spp.*'nin sinerjik etki göstererek nekrotik enterit lezyonlarını indükledikleri görülmektedir. *C. perfringens* ve *Eimeria* oositleriye eş zamanlı enfeksiyon veya atenüe *Eimeria* suşları içeren ticari koksidiyoz aşularının aşırı dozda uygulanması, kanatlılarda, lezyonlarla veya sadece *Eimeria* ya da sadece *C. perfringens* alan kanatlılara kıyasla daha yüksek mortalite oranlarıyla sonuçlanmaktadır. (Al-Sheikhly & Al-Saieg, 1980; Shane ve ark., 1985; Baba ve ark., 1997; Gholamiandehkordi ve ark., 2007; Park ve ark., 2008; Pedersen ve ark., 2008). *Eimeria* parazitleri ince bağırsakta kolonize olarak, yaşam döngülerinin intraselüler evreleri sonucunda epitelial hücreleri öldürürler (Williams, 2005). Plazma proteinler, bağırsak lümeninin epitel astarında ortaya çıkan açıklıklardan bağırsak lümenine sızar ve *C. perfringens* suşları tarafından üreme substratı olarak kullanılabilir (Van Immerseel ve ark., 2004). Ayrıca, koksidiyal enfeksiyon, T hücreleri aracılı inflamatuvar yanıtı indükleyerek bağırsakta mukus oluşumunu artırır. Bu artan musin üretimi, mucusu substrat olarak kullanabilme özelliğine sahip olan *C. perfringens*'e üreme avantajı sağlar (Collier ve ark., 2008).

Kanatlılar için patojen olan *C. perfringens* suşlarının varlığı: Nekrotik enterit bulunan kanatlıların bağırsağında, 1 gr bağırsak içerisinde 10⁶ ila 10⁸ koloni oluşturu birim şeklinde, çok sayıda *C. perfringens* organizması bulunurken, sağlıklı broylerlerde 1 gr bağırsak içerisinde 0 ila 10⁵ arası koloni oluşturu birim sayımları normaldir (Long ve ark., 1974; Baba ve ark., 1997; Si ve ark., 2007). Bununla birlikte, broy-



lerlerin bağırsak kanalında, yüksek miktarda olsa dahi, *C. perfringens* bulunması nekrotik enterit oluşumu için yeterli değildir (Long ve Truscott, 1976; Cowen ve ark., 1987; Kaldhusdal ve ark., 1999; Craven, 2000; Nauerby ve ark., 2003; Pedersen ve ark., 2003). Dolayısıyla, *C. perfringens* hücreleri sayımı tek başına doğrudan nekrotik enterite ilişkilendirilmemektedir.

Hatta, bütün *C. perfringens* suşları nekrotik enteriti indükleyememektedir; kanatlılarda patojenik olmaları için konağa özgü olan bazı virülans faktörlerine sahip olmaları gerekmektedir.

C. perfringens'in 13 amino asit için oksotrofik (belirli üreme faktörlerine gereksinme duyan) olduğunu belirtmekte yarar vardır (Shimizu ve ark., 2002; Myers ve ark., 2006). Dolayısıyla mevcut besin maddelerinde artış olması, *C. perfringens*'in aşırı bir şekilde çoğalmasına imkan vererek, bağırsaktaki toksin seviyelerinin artmasına yol açmaktadır. Bu nedenle, lezyonu indükleyici koşulların mevcut olduğu durumlarda, bakteri sayısının yüksek olmasının daha ciddi lezyonlarla sonuçlanabileceği ancak bu durumun sadece kanatlılar için patojenik suşlar mevcut olduğunda söz konusu olduğu

ileri sürülebilir. Dolayısıyla hastalığa yatkınlığı artıran faktörler önemlidir; ancak hastalığa yol açacak, kanatlılar için patojenik olan bir suşun bulunması şarttır.

Nekrotik enteritin gelişiminde başlıca risk faktörü, *C. perfringens* üremesine uygun bir bağırsak ortamıdır.

ŞEKİL 1



1A: BİTİŞİK JEJUNUM NEKROZU



1B: FOKAL JEJUNUM NEKROZU



STRES

Yem haricinde, broylerlerde strese yol açan her faktör, bu hayvanları nekrotik enterite yatkın hale getirebilmektedir; çünkü stres, bağırsak ortamını nekrotik enteriti indükleme riski artacak şekilde değiştirebilmektedir (McDevitt ve ark., 2006). Yem verme rejiminde yapılan programlı değişiklikler (başlangıç diyetlerinden büyüme diyetlerine geçiş) sıklıkla nekrotik enteritle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, chicken anemia, Gumboro veya Marek hastalığı virüsleri gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar, bağırsak enfeksiyonlarına direnci azaltmaktadır ve hastalığın şiddetini artırabilmektedir. Bunların yanı sıra, sürü yoğunluğundaki artışlar da nekrotik enterite yatkınlık sağlamaktadır (McDevitt ve ark., 2006). Bununla birlikte, Avrupa Birliği'nde sürü yoğunluğu mevzuat gereği 33 kg/m² şeklinde sınırlandırılmış olup, bazı koşullar altında, 42 kg/m² olabilmektedir (2007/43/EG sayılı Yönerge).