

*A. Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Kürsüsü
Prof. Dr. M. Pamukçu*

*Yem Maddeleri ve Hayvan Besleme Kürsüsü
Prof. Dr. S. Dilmen*

*Samsun Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü
Dr. S. Çetin*

ENZOOTIC ATAXİE'DE BAKIRIN ROLÜ ÜZERİNDE ARAŞTIRMA

Hüseyin K. Urman*

Mahmut Akkılıç

Kemal Akat***

Studies on the role of copper in Enzootic ataxia.

Summary: Enzootic ataxia is a serious problem on the Black-Sea costal area of Samsun (Turkey). The disease is continually breaking out with an incidence which varies from year to year, and yet it can be controlled by administrating copper sulphate to the pregnant ewes.

Our investigation includes analysis of E. ataxia pastures for trace elements, the influence of pregnancy and pastures rotation on the blood/serum Cu concentration and the main pathological features of the disease.

The results obtained from herbage samples indicates that the condition observed in this area is not a simple Cu deficiency problem. The herbage/Cu results for the 14 areas are given in Table V, are considered adequate for the health of the sheep.

All the molybdenum values in Table VI appear in normal range 0.19 – 1.79 p. p. m./D. M. Although the herbage samples were analysed for Cu and Mo in different laboratories and methods (see Table V and VI) their results do not vary widely. The total sulphure "S" content in the same herbage samples were also considered to be in the normal range % 0.177 – 0.568.

All herbage samples were representatives of the diet the ewe receives the year around including the pregnancy period. The groups are grazed on natural pastures and do not receive supplementary food or copper; group (C) has a better pasture condition than (A) and (B).

Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir (Proje No. VHAG/55).

* Patoloji Kürsüsü Profesörü.

** Yem Maddeleri ve Hayv. Besl. Kürsüsü Doçenti.

*** Samsun Vct. Kontrol ve Araşt. Enst. önceki Müdürü.

The blood/serum Cu (copper estimation were carried out on blood serum) values are summerized in Table I. None of the ewes were dosed with copper. Group (A) and (B) are flocks owned by farmers whereas group (C) is a representative of a state farm flock, which were dosed yearly with copper sulphate before our investigation has begun. It can be seen that the serum/Cu values in all groups show a depression during pregnancy, followed by a rise after parturition (the lambing season begins in february and continuous till the end of March).

In the summer the flocks are generally moved to highland grazing areas. This environmental change causes an increase in blood/Cu values of the animal, but falls rapidly after the flocks have returned to their previous pasture areas (Table II). The reason for this difference is not known. Unfortunately, the trace element contents of the pastures from the highland area has not been studied.

The copper content of liver and brain samples from ataxic lambs are shown in Table IV. The lambs examined fall under 5 weeks of age. The liver copper concentration was (mean 6.6 ± 0.38 p. p. m./D. M.) in affected lambs, and (mean 113.4 ± 11.72 p. p.m./D. M.) in normal lambs. The brain copper concentration of affected lambs was (mean 4.03 ± 1.51 p. p. m./D. M.).

Mean serum-Cu concentration of ataxic lambs are shown in Table III (ataxic lambs: mean 29.4, 45,6, 48.3, and for controls: mean 85.50, 93.5 Cu ug/100 ml.),

Loss of wool crimp and achromotrichia in ataxic and clinically normal appearing lambs (from the same flock) were almost a constant finding.

Lamb pathology: In nine out of the 42 ataxic lambs examined had macroscopic lesions in the cerebral hemispheres. These include: cavitation (Fig. 2 - 3), areas of gelatinous changes in the cerebral white matter, and shrunken appeared brain (Fig. 1, hypoplasia!). In the last form the brain failed to fill the cranium and had a dark grey colour; the rest of the cranium was filled with a clear cerebrospinal fluid. The detailed appearance of the brain lesions has been described prviously⁴².

Brain stem: Degenerating and necrotic neurons were found in the red (Fig. 4) and less frequently vestibular nuclei.

Spinal cord: Chromatolysis and necrosis of the large neurons in the spinal cord were seen in all ataxic lambs. Together with these lesions, changes in the white matter of the spinal cord were constantly observed. The lesions were found in the lateral funiculi and sulcomarginal funiculi. In sections stained for myelin this areas appeared as pale areas. In haem. -eosin stained sections this areas had a spongy appearance and ballooned structures containing basophilic cellular debris (Fig. 5).

Similar neuronal lesions without demyelination! in the white matter of the spinal cord, and vestibular nuclei were occasionally observed in healthy "Karagul" lambs 1 to 2 days of age. The specificity of this condition is under investigation.

Özet: Bu araştırmamızda, biri deniz seviyesinde, diğeri 200 - 300 metre rakımlı mer'alarda yemlenen koyun sürüleri ile Karaköy harasının koyun sürüsünden seçilen bir örnek sürüde, mevsimin ve gebeliğin kan/bakır seviyesine etkisi, yemleme olanakları ve bu bitkilerdeki bakır iz elementinin hastalıkla ilişkisi saptanmaya çalışılmıştır.

Samsun bölgesi koyunları genellikle hypocupraemic'tir, kuzularında achromotrichie ve yapağı kıvrımlarının kaybolması belirgindir.

Hastalık insidansı yıldan yıla farklar gösterir; doğru bir sayı vermek güçtür. Yıllardan beri sıhhatli görünen bir sürüde hastalık birdenbire patlak verebilir. E. ataxie'nin "kon-genital" ve "gecikmiş" klinik formları gözlenmektedir. Gebelik devresinde anaya bakır sulfat vermekle hastalık kolayca önlenilmektedir.

Bölgenin mer'a olanakları, bunun üzerinde otlayan koyun kesafetine oranla yetersizdir. Yetersiz bir yemlemenin kan-Cu seviyesini olumsuz bir yönde etkileyebileceği düşünülmüştür. Fakat diğer yünden, Haranın mer'ası yeterli olmasına rağmen üzerinde otlayan koyunun kan/Cu seviyesini normalde tutabilmek için zaman zaman $CuSO_4$ içirtmek gerekmektedir. Bu sonuca göre hastalığı bir yem yetersizliğine bağlamak güçtür.

Diğer yandan, bölge mer'a bitkilerinin ihtiva ettiği bakır normal sınırlar içerisinde bulunmuştur; bunun gibi, bitkideki Molybden de normal sınırlar içerisinde. Bu sonuçlara göre, Samsun bölgesindeki Enzootic ataxie hastalığının nedenini "basit bir bakır yetersizliği-ne" bağlamak mümkün değildir.

Yaz aylarında yaylalara çıkarılan koyunların kan/Cu seviyeleri normal sınırlara yükselmekte fakat eski çevrelerine döndükten kısa bir zaman sonra bu değerler tekrar düşmektedir.

Koyunların gebelik devresinde kan-Cu seviyesinde bir düşme ve doğumu müteakip bir yükselme gözlenmiştir.

Muayene edilen 42 adet hasta kuzudan 9 tanesinin cerebrum'unda cavitation, jelatini dejenerasyon ve hypoplastic gibi makroskopik lezyonlara rastlanmıştır. Fakat hastalığın patognomonik lezyonları mikroskopiktir ve caudex cerebri ile m. spinalis'in neuron ve sinir yollarında dejeneratif değişiklikler halindedir.

Giriş

1960 yılında Karaköy harasında (Samsun) "Karakaya" ırkı kuzularında sinirsel ve ataxic semptomlarla seyreden bir hastalık dikkati çekmiş ve bunun kuzulardaki Enzootic ataxie (E. A.) hastalığı ile identik olduğu bildirilmiş²⁷ ve hastalıklı kuzular üzerinde yapılan araştırmalar⁴² onucunda santral sinir sisteminde çeşitli morfo-patolojik lezyonların varlığı gösterilmiştir.

Enzootic ataxie, swayback veya çarpık diye adlandırılan hastalık, dokularda bakır seviyesinin düşüklüğü ile birlikte seyreden yeni doğmuş veya genç kuzuların enfeksiyöz olmayan ataxic bir hastalığıdır. Ancak koruyucu olarak hastalık Cu preparatlarının tatbiki ile önlenilmektedir.

Enzootic ataxie'nin biokimyası ve patogenesis'i yönünden yapılan araştırmalar, hastalığın çok muhtemel olarak intra uterin devrede başlaması ve experimentel koşullar altında meydana getirilebilmesindeki güçlükler nedeniyle henüz kesin olarak aydınlığa kavuşmuş değildir. Mamafih, experimentel koşullar altında gayri tabii yüksek miktarlarda Molybden ve Sulphat gibi tuzların yeme karıştırılarak^{13, 14, 16, 25, 31, 36, 37, 38, 38, 39} veya bakırdan yoksun yarı-pürifiye bir gıda rejimi^{23, 35, 40} tatbikatiyle koyunda doku/Cu seviyesini normalin altına düşürmek mümkün olmuş ve bu sayede birinci veya ikinci kuşakta hastalıklı kuzular elde edilebilmiştir.

Sıçanda, Cu yetersizliği, doku cytochrom oxydase aktivitesinde belirli bir azalma meydana getirmektedir¹⁷. Daha sonraları, bakırın cytochrom oxydase molekülü ile bağlantısı olduğu gösterilmiştir⁴³. Bu gözlemler Enzootic ataxie'li kuzularda cytochrom oxydase aktivitesinin araştırılmasına yol açmıştır. Spontan veya experimental hastalık olaylarında beyin dokusunda ve motor neuronlarında bu anizimin aktivitesinde hakikaten bir düşme olduğu tesbit edilmiş ve bu nedenle hastalığın primer sebebi olarak kabul edilmek istenmiştir^{2, 16, 19 26}. Buna rağmen, neuronal lezyonların patogenesis'i henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Birçok belirli metabolik hastalıklar çok defa yemdeki mineral maddelerin fazlalığı, yetmezliği veya aralarındaki dengesizlik sonucu meydana çıkmaktadırlar. Bu arada, mevcut mineral maddelerin farklı çevre koşullarındaki absorbtion, excretion ve retantion'ları da değişik olabilmektedir. Nitekim, İngiltere³⁹ ve Yunanistan'da³³ gözlenen E. A.'nin şartlı bir Cu yetersizliği sonucunda meydana geldiği bildirilmiştir. Fakat, mer'a bitkilerinde yeterli miktarlarda bulunan bakırın hayvan organizması tarafından kullanılmasını engelleyen faktörlerin etki şekilleri henüz açıklanamamıştır.

Hastalıklı kuzuların santral sinir sisteminde makro ve mikroskopik olarak türlü lezyonlar bulunmuştur. Ancak makroskopik lezyonlar % 20 ilâ % 30 oranında mevcuttur. Cerebral ödem, (yalnız başına veya cerebellar herniation ile birlikte), hemisferlerde kavitation, jellatinöz dejeneration, cerebral hypoplasie ve caudex cerebri ile M. spinalis'in motor neuronlarında dejenerativ-necrotic değişiklikler ve subst. alba'larındaki simetrik bilateral lezyonlar başlıca görülen bozukluklardır^{5, 18, 20, 21, 22, 34}. Hastalıklı kuzuların m. spinalis'lerinin beyaz maddesinde her zaman gözlenen lezyonların tabiatı henüz tartışma konusudur. Bu lezyonları, yüksek merkezlerde meydana gelen neuron zedelenmesi sonucu sekonder bir demyelination'a bağlayanlar^{21, 22} olduğu gibi anormal bir myelination'un "neurodysgenesis"⁴ sonucu da olabileceğini ileri sürenler vardır¹⁸. Enzootic ataxie'li kuzu anormal olan biokimyasal bir ortamda myelinleşmeyi sürdürmektedir. Bu durumda bakır seviyesi ve cytochrom oxydase aktivitesi düşüktür¹⁹, phospholipid ve özellikle myelin lipid sentezi noksan olmaktadır. Bu koşullar altında, caudex cerebri'nin ve m. spinalis'in büyük neuronları dejenerasyona uğramakta ve myelinleşme anormal olmaktadır. Hayvan uzun bir müddet hayatta kaldığı takdirde de axon'lar dejenere olurlar ve bu bölgelerde gliosis meydana gelmektedir²⁰.

Bu araştırmamız, Samsun bölgesindeki Enzootic ataxie hastalığının doğal mer'a beslenmesi ile olan ilişkisi, dişi koyunda kan/Cu seviyesinin mevsim ve gebelik devresine göre durumu ve hastalığın patomorfolojisini açıklayabilmek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Koyun: (A) Samsun'un Yörükler köyünde (hastalık bölgesi) 36 adet dişi koyun numaralanarak 18 tanesi yıl boyunca bu bölge mer'alarında bırakılmış, diğer 18 tanesi de geleneksel koyun hareketlerine katılmışlardır; bu koyunlar her yıl Mayıs-Eylül ayları arasında yaylalara çıkarlar.

(B) Beslenme olanakları farklı, fakat aynı hastalık bölgesi içinde bulunan koyunların Serum/Cu yönünden karşılaştırmalarını yapabilmek için Karaköy harası koyun sürüsünden 15 dişi koyun ve Tepecik köyünden 15 dişi koyun numaralanmıştır. Yıl boyunca aynı çevrede otlayan bu koyun grublarına bakır sulfat ihtiva eden hiç bir ilaç verilmemiştir.

Kuzu: (A) Samsun bölgesinden toplanan E. A.'li kuzularla sıhhatli hara kuzuları arasında serum/Cu karşılaştırmaları yapılmıştır.

(B) 1970/71 kuzulama mevsimlerinde E. ataxie'nin konjenital ve gecikmiş hastalık formlarını gösteren 42 adet kuzunun necropsi ve histopatolojik muayeneleri yapılmıştır.

Gıda: Hastalık bölgesinin mer'a olanakları çok sınırlıdır ve hayvan yoğunluğuna kıyasla yetersizdir. Halk elindeki gebe koyunlara kışın az miktarda kuru ot ve mısır kırmacı verildiği ifade edilmiştir. Hara koyunlarının mer'a olanakları ile köy mer'a olanakları mukayese edilemeyecek kadar iyidir; buradaki koyunlar yalnız bol mer'a bitkileriyle beslenmektedir.

Mer'alardan bitkilerin toplanması: Halkın kullandığı mer'alar kesif hayvan sürüleri tarafından devamlı olarak kullanıldığından bitki tabakası çok kısa, toplanması güç ve toprak ile bulaşık olmaktadır. Bu nedenle, söz konusu bölgelerde 3 x 3 metre eb'adında mer'a parçaları tel örgü ile çevrilmiş ve burada gelişen bitkiler zaman zaman el ile koparılarak Cu, Mo ve SO₄ yönünden kantitatif analizleri için, (a) "Ankara toprak ve gübre araştırma enstitüsü, (b) Pendik koyun hastalıkları araştırma enstitüsü, (c) Berlin veteriner fakültesi ve (d) İngiltere'de Moredun araştırma merkezine gönderilmiştir. Bu laboratuvarların kullanıldıkları analiz metotları aşağıda gösterilmiştir:

Bitkide Cu tayini: (a) Carbamate¹², (b) Znc dibenzyldithio carbamate⁸, (c) atomic-absorbtion spectophotometrie, (d) atomic-absorbtion spectophotometrie metotlarına göre yapılmıştır.

Bitkide Molybden tayini: (a) Kuru yakma-Thyocyanate¹⁰, (b) Dithiol⁷, (d) Zinc Dithiol metotlarına göre yapılmıştır²⁰.

Bitkide total kükürt (S) tayini: (a) yaş yakma usulüne göre dijest edilerek turbimetrik metoduna göre yapılmıştır¹¹.

Kanda Cu tayini: Çelik iğnelerle v. jugularis'ten alınan kan, usulüne göre temizlenmiş ve bi-distile su ile yıkanmış pyrex tüplerinde bekletildikten sonra santrifuje edilerek elde edilen serum analiz ameliyesine kadar —20 C° derecede deep freeze'de saklanmıştır. Serumdaki bakırın kantitatif analizi Eppendorf mikrolitre tayin metoduna göre yapılmıştır²⁰. Bu analiz için mikrolitre-Eppendorf-AV 1180 WV sistemi kullanılmıştır.

Karaciğer ve beyin dokularında Cu analizi: Bakır doğrudan doğruya Zinc-dibenzyldithiocarbamat ile tesbit edilmiştir⁸.

Histopatolojik muayeneler: Calvarium ve arcus vertebraların uzaklaştırılmasıyla meydana çıkan beyin ve m. spinalis titislikle yerlerinden alınarak % 10 neutral formalin içerisinde tesbit edildikten sonra aşağıda gösterilen bölgelerden enine ve uzunlamasına kesitler yapılarak ayrı ayrı şişelerde muhafaza edilmiştir.

Beyin kesitleri: (a) Superior gyrus frontalis hizasından, (b) Lobus occipitalis'ten, (c) Nervi fascialis et trigeminus'un kökleri hizasından, (d) Olive hizasından, (e) Lateral cerebeller loblardan geçen kesitler ve Vermis cerebellum'dan geçen longitudinal kesit bölgelerinden, (f) Medulla spinalis'in 1., 2. 3. cervical ve 6., 7. 8. thoracal bölgelerinden birer ve intumescencia cervicalis ve i. lumbalis'ten üçer parça alınmıştır.

Sinir sisteminden başka yalnız Pankreas bezinden doku parçaları alınmıştır.

% 10 neutral formalin'de tesbit edilen dokuların parafin bloklarından ve ayrıca cerebrum, m. oblongata ve m. spinalis'ten dondurma mikrotomunda kesitler hazırlanmıştır.

Histolojik muayeneler için kesitlere hematoxyline ve eosin boyası tatbik edilmiş ve gerektiğinde özel boyalar yapılmıştır. Myelin için Weil metodu, dejenerasyon safhasında bulunan myelin için Marchi metodunun Swank-Dovenport modifikasyonu, yağ için scharlach rot, Nissl maddesi için cresyl echt violet, glia fibrilleri için Holzer'in boyası ve pigment presipitasyonları için von Kossa'nın boya metotları tatbik edilmiştir.

Sonuçlar

Kan serumunda Cu Konsantrasyonu:

Tablo I de gösterildiği üzere, hastalık bölgesinin 3 ayrı koyun sürüsünün (grup A, B ve C) serum/Cu konsantrasyonu yıl boyunca değişik aylarda tesbit edilmiştir. B grubunda fazla hastalıklı kuzu meydana gelmiş ve bu nedenle tesbit edilen ortalama 44.25 ± 7.73 ile 66.95 ± 4.03 ug./100 ml. Kan/Cu değerleri organizma için yetersiz bir bakır seviyesinin ifadesi olabileceği kanısına varılmıştır. Bir yıldan beri ilâve bakır tuzları verilmeyen (C) grubunda bakırın şimdiden kritik seviyeye düştüğü görülebilir. Yemleme olanakları en üstün olan (C) grubunun istifade ettiği bitkilerdeki Cu değerleri ortalama 9.7 p. p. m./D. M. (Nisan ayı alınmamıştır) dir ve yeterli bir seviyededir. Bundan, beslenme olanakları iyi ve Cu değerleri yeterli sevi-

Tablo I.

Bölge Kanın alındığı tarih	Kan Serumunda Cu Microgr./ 100 ml. (Koyunlarda)			
	Yörükler Köyü (A)	Balaç Çatalçam Kutlukent Köyleri	Karaköy Harası (C)	Tepecik Köyü (B)
Şubat/1969	67.19 ± 4.26			
Mart/1969	52.8 ± 8.7		100 ± 4.51	
Nisan/1969	67.49 ± 4.23	50.00 ± 5.43		
Ağustos/1969	78.94 ± 22.98		101.66 ± 21.84	
Kasım/1969	96.4 ± 5.96			
Ocak/1970	72.8 ± 7.21		85. ± 6.33	
Nisan/1970	76.8 ± 8.68		129.8 ± 12.91	
Mayıs/1970	86 ± 9.77			
Haziran/1970			128.2 ± 7.56	
Eylül/1970			144.2 ± 4.62	70.3 ± 4.35
Kasım/1970			93.46 ± 7.52	44.25 ± 7.73
Aralık/1970			88.54 ± 6.62	46.15 ± 8.34
Ocak/1971			76.41 ± 11.45	54.50 ± 6.10
Şubat/1971			54.23 ± 5.73	66.95 ± 4.03
Mart/Nisan/1971			89.23 ± 5.87	84.65 ± 7.67

yede olmasına rağmen hayvanların bakırdan istifade edemediği sonucu çıkmaktadır.

Çevre koşullarının kan/Cu seviyesine etkisini saptamak amacıyla (A) sürüsünün bir kısmı geleneksel koyun hareketlerine katılarak Giresun'un yüksek yaylalarına gönderilmiş ve 6 ay içerisinde kan/Cu seviyesi ortalama 72.53 ± 5.4 ten 124.8 ± 14.91 ug./100 ml. gibi yüksek bir seviyeye ulaşmıştır; fakat eski çevresine dönen bu sürüdeki Cu seviyesi de hızla düşmüştür (Tablo II).

Tablo II.
Değişen Çevre Koşullarına Bağlı Kan/Serum Cu Değerleri.
(Cu microgr. /100 ml.)

Yörükler köyü yüresinde yıl boyunca kalan koyunlar	Nisan Ağustos Kasım	67.44 ± 4.23 78.94 ± 22.98 94.4 ± 5.96
Giresun yaylaları yüresinde çıkan Yörükler köyü koyun sürüsü	Nisan Ekim Kasım	Yaylaya çıkmadan : 72.53 ± 5.4 Yayladan inerken : 124.8 ± 14.01 Yörükler yüresinde : 89.8 ± 5.39
Karaköy harası mer'alarında kalan hara koyunları	Ağustos Kasım	101.66 ± 21.84 93.46 ± 7.52

Hastalık ensidansı:

İki yıllık gözlemlerimiz sırasında hastalığın "kongenital" ve "gecikmiş" formları görülmüştür. 1969/70 doğum yılında (A) grubunda ancak % 2, (B) grubunda ise % 25 oranında hastalık olayları tesbit edilmiştir. 1970/71 doğum yılında bu oran (B) grubunda % 40 a kadar yükselmiştir. (C) grubunda henüz bir olaya rastlanmamıştır.

Hastalıklı kuzuların kan serumunda Cu konsantrasyonu:

Enzootic ataxie'nin kongenital ve gecikmiş klinik formlarını gösteren kuzuların kan/Cu konsantrasyonları (Tablo III) te belirtilmiştir.

Tablo III.
Enzootic Ataxie'li Kuzuların Kan Serumunda Bakır.
(Cu microgy./100 ml.)

	Adet kuzu	
Şubat/Mart 1969	13	29.4 ± 3.4
Şubat/Mart 1970	8	45.6 ± 7.39
Şubat/Mart 1971	12	48.3 ± 5.2
Karaköy harasının sıhhatli kuzularında	10	85.50 ± 4.66
Çifteler harasının sıhhatli kuzularında	10	93.5 ± 6.02

tir. Bu değerler Normal kuzularla karşılaştırılacak olursa takriben % 50 bir azalma olduğu görülür. Hastalıklı kuzuların yaşları 1 ilâ 32 gün arasında değişmektedir. Bu nedenle Cu değerleri arasında geniş bir varyasyon gözlenmektedir.

Karaciğer ve beyinde Cu konsantrasyonu:

Hastalıklı kuzuların karaciğer ve beyin dokularında elde edilen Cu miktarlarının özeti (Tablo IV) te gösterilmiştir. Barlow ve ark. (5) aynı yaştaki kuzuların karaciğerinde ortalama olarak tesbit ettikleri 5.7 p. p. m./D. M. bizim bulgularımızın (6.6 p. p. m./D. M.) sınırları içindedir.

Tablo IV.

Hastalıklı ve Normal Kuzu Dokularında Cu Konsantrasyonu
(p.p.m. / D. M.)

Karaciğer (1-32 günlük) hastalıklı	Sınırlar : 2.0 — 11.1 Ortalama : 6.6 ± 0.38	
Karaciğer normal kuzular (10-30 günlük)	Sınırlar : 63. 0—170 Ortalama : 113. 4 ± 11.72	
Karaciğer Bursa bölgesi normal kuzular (15-45 günlük)	Sınırlar : 23 — 54 Ortalama : 38	Sina M. ve Miller ³⁰ , T.E.
Beyin (1-32 günlük) hastalıklı	Sınırlar : 3.00— 8.75 Ortalama : 4.08 ± 1.51	
Beyin Karacabey normal kuzular (45 günlük)	Sınırlar : 10. 4— 20.8 Ortalama : 15.6	Sina M. ve Miller ³⁰ , T.E.

Olaylarımızda makroskopik beyin lezyonları gösterenlerde beyin/ Cu değerleri 3.0 - 3.6 p. p. m./D. M. sınırlar arasında bulunmuştur. Wills ve Milliams²⁰. beyin/Cu konsantrasyonu 2.6 - 3.0 p.p.m./D.M. altına düştüğü takdirde beyinde dejeneratif değişiklikler meydana geldiğini bildirmektedirler

Mer'a bitkilerinde Cu, Mo ve SO₄ konsantrasyonları:

Ondört hastalık bölgesinden toplanan bitkilerdeki bakır miktarları Ankara, Pendik (İstanbul), Berlin ve İngiltere'nin Moredun araştırma enstitülerinde tesbit ettirilmiş ve bulunan değerler (Tablo V) te gösterilmiştir. Her dört laboratuvar değişik metotlarla çalışmaktadır;

bulunan değer farklarını bu nedene bağlamak mümkündür. Samsun hastalık bölgesi mer'aları, üzerinde otlayan hayvan kesafeti oranına göre çok yetersizdir. Bitkilerin büyümesine imkan verilmemekte ve bu nedenle analiz için toplanan bitkiler genellikle toprak ile kontamine olmaktadır ve temiz bir bitki umunesi toplamak adeta imkânsızdır. Bu güçlüğü yenmek ve dolayısıyla yanlış bir değerledirmeden kaçınmak için söz konusu köy mer'alarında 9 m² lik çayır alanları tel örgü ile çevrilmiş ve ancak burada büyüme fırsatı bulan bitkiler el ile kopartılarak toplanabilmişlerdir. Şöyle bir tartışma konusu olabilir: Hayvan esasında doğal şartlar altında bitkiyi bir kısım toprak ile almaktadır, o takdirde yukarıda söylenen titizliğe lüzum yoktur. Ama şunu da unutmamak lazımdır ki topraktaki istifade edilebilir bakır ile bitkideki bakır arasında fark vardır ve numuneleri topladığımız bölge toprakları arasında da bir fark söz konusu olabilir ve bundan dolayı yapılacak karşılaştırmalar yanlış sonuç verebilir. Bitkiler kurutulduktan ve öğütüldükten sonra söz konusu laboratuvarlara gönderilmiştir.

Genellikle, bitkilerde 5 ilâ 4 p. p. m./D. M. bakır kritik seviye olarak kabul edilmektedir^{4,41}. Samsun hastalık bölgesindeki bitkiler bu seviyenin üzerinde bir bakır ihtiva etmektedirler ve bundan dolayı hayvanın sağlığı için yeterli bir durumdadır. Fakat görünürde yeterli olan bu bakır miktarı herhalde henüz tesbit edemediğimiz bazı faktörler tarafından modifiye edilip hayvan organizması tarafından kullanılamıyacak bir hale getirilmektedir. Bakırın utilizasyonunu engelleyen faktörler arasında çok iyi bilineni molybden (Tablo VI) te gösterilmiştir. 0.19 - 1.79 p. p. m./D. M. arasında değişen değerler bakır metabolizmasını engelleyebilecek seviyede değildir. % 0.177 - 0.568 arasında değişen bitkideki total kükürt normal seviyeler arasındadır. Alınan bu sonuçlara göre Samsun bölgesindeki hastalığın "basit bir bakır yetersizliği" olarak kabul etmenin imkanı yoktur.

Makroskopik lezyonlar:

Enzootic ataxie için geçerli olan makroskopik lezyonlara cerebrum'da rastlanmıştır. Muayene etme fırsatını bulduğumuz 42 hastanın ancak 9 tanesinde (% 21.4) makroskopik cerebral lezyonlar vardır. Bunların hepsi hastalığın "kongenital" formunda gözlenmiş ve şiddetli klinik belirtiler gösteren olaylar idi. Bazı olaylarda beynin gyrus'ları yassılaştırmış ve cavum cranium tamamen doldurulmuştu; beynin kesit yüzünde içi sıvı ile dolu geniş cavitation vardır (Resim 2-3). Bazı olaylarda ise beyin tümü ile küçük kalmış adeta kabuğu soyulmuş bir ceviz manzarasında idi (Resim 1). Büyük bir kısmı ile boş kalan cavum craniale berrak bir sıvı ile dolu bulunuyordu. Hypoplastic olan bu tür beyinler daha çok koyu kül renginde idi ve tabakalar arasında da

Tablo V.
Samsun Bölgesinde Toplanan Mer'a Bitkisi Numunelerinde yapılan Cu analizlerinin Sonuçları
(p.p.m. / D. M.).

Numunelerin alındığı yer	Nisan (+)	Mayıs (x)	Tem. (x)	Eylül (x)	Haz/70 Ø	Tem/70 Ø	Ocak (x)	Mart (x)	Eylül Ø	Eylül ∓
Karaköy Harası	22.23	14.5	12.0	12.3	7.6	7.1	--	11.1	5.5	8.3
Yörükler Köyü	56.20	11.45	12.17	15.20	8.0	11.1	14.9	13.9	9.1	8.6
Çatalarmut Köyü	--	3.5	8.3	14.5	--	--	--	--	--	--
Çatalçam Köyü " " (üçgül otu)	15.01 3.17	-- --	-- --	-- --	7.4	5.3	14.7	14.8	5.5	9.0
Hamzalı Köyü	24.96	11.85	11.97	--	--	--	13.1	11.9	--	--
Teke Köyü	26.19	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Tepecik Köyü	12.7	12.07	17.78	21.9	12.1	8.4	14.0	14.5	5.5	9.7
Büyükkolpınar Köyü	37.18	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Kutlukent Köyü	32.5	--	--	--	7.6	9.5	11.9	--	4.0	6.9
Balaç Köyü	28.9	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Dağ Köyü	--	9.87	14.26	13.8	--	--	--	--	--	--
Haris Köyü	35.8	--	--	--	6.7	7.8	14.0	7.9	5.6	8.7
Büyükü Köyü	--	12.00	11.2	14.3	--	--	--	--	--	--
Bakteriyoloji Enst. (Samsun)	--	--	--	--	--	--	--	13.3	4.2	10.9

- +) Ankara "Toprak ve Gübre Araştırma Enstitüsü".
x) Berlin "Veteriner Fakültesi".
Ø) Pendik Koyun Hastalıkları araştırma Enstitüsü.
∓) Hayvan Hastalıkları Araştırma Kurumu/Morcedun, İngiltere.

Tablo VI.
Enzootic Ataxie'li Mer'alardan Toplanan Ot Numunelerinde Molybden Miktarları
(p. p. m./ D. M.)

Ot numunelerinin toplandığı köyler	Analizin yapıldığı enstitüler	Ankara Toprak-Gübre Araştırma Enstitüsü		Pendik Koyun Hastalıkları Araştırma Enst.				Moredun Araştırma Enstitüsü (İngiltere)
		Nisan	pH	Aralık	Haziran	Temmuz	Eylül	Eylül
Çatalçam		0.74-1.05	6.15	0.22	0.19	0.24	0.25-0.29	Hastalıklı bölgelerden Eylül ayında toplanan mer'a bitkilerinde 0,5 p. p. m. den az Mo miktarları bulunmuştur.
Hamzalı		0.75	7.30	0.72	—	—	— —	
Hariz		1.33	6.70	0.52	1.05	0.63	0.21-0.22	
Kutlukent		1.51-1.68	7.50	0.60	0.66	0.41	0.47-0.54	
Tepecik		1.13-1.09	7.55	1.50	1.77	0.41	0.20-0.22	
Yörükler I		1.41 —	6.30	0.45	0.22	0.39	0.75-0.86	
Yörükler II		— —			0.34	—	— —	
Yörükler III		— —			0.98	—	— —	
Bak. Enstitü Bahçesi		— —		0.45	0.51	0.41	0.20-0.24	
Karaköy Harası		1.44-1.79	7.50	0.42	0.34	0.31	0.30-0.31	
Tepeköy		0.37-0.67	6.15					
Kolpınar		0.61-0.73	7.55					
Balaç		3.83-3.67	7.70					

belirgin bir renk farkı yoktu. Dıştan normal görünüşte olan bazı beyaz maddelerin kesit tüzlerinin beyaz maddeleri jelatini kıvam ve manzarada idi.

Mikroskopik lezyonlar:

Cerebrum: Yukarıda belirtilen makroskopik değişikliklerin etrafındaki histolojik lezyonları bundan önce yaptığımız⁴² tetkiklerden farklı değildir ve tabiatları hususunda eklenecek yeni bir fikir getirmemektedir.

Caudex cerebri ve M. spinalis: Olaylarımızın bütün kongenital ve gecikmiş formlarında caudex cerebri'nin özellikle ruber ve daha az olarakta vestibular nukleuslarında chromatolyse ve necrose gözlenmiştir (Resim 4). Benzeri lezyonlara m. spinalis'in motor neuronlarında da rastlanmıştır.

Neuronlardaki bu lezyonlarla birlikte M. spinalis'in beyaz maddesinde değişikliklere her olayda raslanmıştır. M. spinalis'in dorsal sinir köküne yakın olan funiculus lateralis ve ventralis'te ve F. sulco-marginalis'teki sinir ipliklerinde, bilateral olarak, Marchi positif materyal her olayda vardı. Haematoxylin eosin preparatlarında bu bölgeler süngerimsi manzarada idi ve bunların içinde balonumsu strüktürler vardı.

Kuzularda yapağı durumu:

Hastalıklı kuzuların siyah renkli yapağı bölgelerinde achromotrichic bantlar halinde kolayca seçilebilmektedir. Achromotrichic klinikman hasta olmayan kuzularda da gözlenmektedir. Bu belirti, hypocupraemic bölgelerin ortaya çıkarılmasında yardım sağlayabilir.

Pankreas bezi:

Herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır.

Tartışma

Kuzuların Enzootic ataxie (E. A.) hastalığı Türkiye'de ilk kez Samsun ve en son olarak ta Konya'nın Cihanbeyli bölgelerinden bildirilmiştir. Jeolojik formasyonları değişik olan bu bölgelerde hastalık ensidansı yıllar arasında farklar gösterir.

Santral sinir sisteminin bir hastalığı olan E. A., klinik yönden "kongenital" ve "gecikmiş" formlarda gözlenmektedir. Analarda ve bunlardan doğan kuzularda doku/Cu seviyesi normalin çok altındadır. E. ataxie'nin Cu yetersizliği ile olan ilişkisini ilk kez Benetts ve Chapman⁶ ortaya koymuşlardır. Hastalığın tedavi şekli olmamakla beraber gebelik devresinde analara verilecek CuSO_4 bileşimleriyle kolayca önlenebilmektedir^{1, 15}. Genellikle, hypocupraemic koyun sürülerinde doğan kuzuların Kan/Cu seviyeleri de alçak olmakla beraber klinik belirti gösteren ancak %20 ilâ %40 arasında değişmektedir. Esasında, klinik ve patolojik tablonun şiddetiyle doku/Cu seviyesi arasında bir ilişkinin bulunmadığı çeşitli araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir⁷.

Hastalığın, organizmadaki Cu yetersizliği ile olan ilişkisi ortaya konduktan sonra, hastalık bölgelerinin mer'a bitkilerindeki bakır durumu araştırılmıştır. Örneğin, İngiltere'de E. ataxie bölgelerinde yetişen bitkilerin hayvan organizması için yeterli miktarlarda Cu ihtiva ettikleri tesbit edilmiş olmasına rağmen yemle alınan bakırın organizma tarafından kullanılmasını engelleyen faktörler henüz bilinmemektedir³⁹. Benzeri bir sonuca, Yunanistan'ın hastalık bölgelerinde de varılmış ve sebep olarak bitkilerdeki inorganik SO_4 tuzlarının yüksekliği gösterilmiştir^{32, 33}. Avustralya'da ise bunun aksi sonuçlar alınmış ve bitkilerin yeteri kadar bakır tutmadığı ve hastalığın basit bir Cu yetersizliği ile ilgili bulunduğu iddia edilmiştir⁶¹.

Organizmanın bakırdan yararlanmasını engelleyen inorganik maddeler arasında en önemlileri Molybden ve Na_2SO_4 dır. Enzoitic ataxie gibi kompleks bir sendromun patogenezisini aydınlatmak amacıyla hastalığın experimental koşullar altında meydana getirilmesinde Mo ve SO_4 tuzlarından istifade edilmek istenmiştir. Bu maksatla, bazal yeme normalin üzerinde yüksek dozlarda Mo ve SO_4 katılmış ve dişi koyunlara yedirilmiştir. Bu deneylerin bazıları başarılı^{13, 14, 16, 25, 39} ve bazıları da başarısızlıkla⁹ sonuçlanmıştır. Söz konusu tuzlarla yemlenen koyunların kan/Cu seviyelerinde bir değişiklik meydana gelmemekle beraber özellikle karaciğer ve diğer dokularda bir bakır azalmasına sebep olduğu ileri sürülmüştür^{13, 14, 25, 31, 39}. Yüksek dozlardaki Mo - SO_4 tın organizmadaki bakır absorpsiyonuna nasıl bir etki yaptığı kesin olarak belli değildir. Mamafih, rasyona yapılan böyle bir katkının, sindirim kanalındaki mevcut bakırı "cupric sulphide" halinde presipite ederek absorpsiyonunu engellediği bildirilmiştir²⁴. Diğer taraftan, bakırdan yoksun pürifiye bir gıda rejimi ile koyunlarda ve bunlardan doğan kuzularda primer bir "bakır yetersizliği" meydana getirmek mümkün olmuş ve hastalık için özel olan neuropatolojik değişikliklerin benzeri gözlenmiştir⁴⁰. Esasen daha önceleri²³, bakırdan fakir yarı pürifiye bir rasyon ile koyunlar üze-

rinde yapılan bir yemleme denemesinde bu koyunlardan doğan kuzuların bazılarında E. ataxie'ye özgü teşhis kriterlerini ihtiva ettikleri saptanmıştır. Fakat bütün bu experimentel araştırmalar, hastalığın meydana gelmesinde bakırın rolü ve patogenenezisi yönünden fazla bir katkıda bulunamamışlardır.

Samsun bölgesi koyunlarında zaman zaman yapılan kan/serum yoklamalarında hypocupraemic bir durumun varlığı (Tablo I) den kolayca izlenebilir. Karaköy harasında uzun yıllardan beri tatbik edilen ve tarafımızdan da başka sürülerde denenilen Cu SO₄ tatbikatları ile hastalığı önlemek mümkündür. Hastalık bakır ile önlenemediğine göre ilk önce yem bitkilerindeki durumu araştırıldı. Materyalimizi teşkil eden üç koyun grubunun otladığı mer'alardan aralıklı olarak topladığımız bitki numunelerinin Cu değerleri (Tablo III) te gösterilmiştir. Değişik metotlarla çalışan 4 laboratuvara gönderilen bu örneklerden farklı fakat yakın sonuçlar alınmış olmasına rağmen bu değerler koyun organizması için yeterli miktarlar olarak kabul edilebilir. Genellikle, E. ataxie'li mer'alar 5 ve bunun altında p. p. m./D. M. bakır içermektedirler⁴. Daha önce açıklandığına göre Samsun hastalık bölgesinin mer'a bitkilerindeki Cu düzeyi yeterli kabul edilebilir. Hayvan organizmasının bundan yararlanmasını engellediği bilinen faktörler arasında bulunan molybden ve SO₄ tuzlarının durumunu tesbit amacıyla aynı bölgelerden topladığımız bitkilerin analizini yaptırmak için çeşitli laboratuvarlara gönderilmiştir (Tablo VI). Bitki örnekleri yılın çeşitli aylarında toplanmış ve gebelik devresinde bulunan hayvanın aldığı bitkileri de kapsamaktadır. Alınan analiz sonuçlarından, söz konusu maddelerin, bölgenin bakır yetersizliğinde bir rolü olmadığı anlaşılmıştır. Böylece, Samsun bölgesi kuzularında görülen Cu yetersizliği sendromu, "şarta bağlıdır", başka bir deyimle basit bir bakır yetersizliğine bağlamak mümkün değildir. Şu halde, bitki ile alınan bakırın organizma tarafından yararlanılmasını ve birikimini önemli derecede azaltan başka faktörlerin varlığını kabul etmek durumundayız.

Halk elindeki ve Karaköy harasındaki koyun sürülerinde kan/Cu seviyesinin mevsim, gebelik ve yemleme olanakları ile olan ilişkisini saptamak, araştırmamızın ikinci kademesini teşkil etmektedir. Tablo I de görüleceği üzere bu amaçla üç ayrı koyun grubu ele alınmıştır. Bölgenin koyun ırkı "Karayaka" olmakla beraber, halk elindekiler genellikle bunların melezlerini teşkil eder (Karayaka, Akkaraman, Kızıl-karaman melezleri). Bu nedenle araştırmamız genetik yönden heterojen bir koyun materyali üzerinde sürdürülmüştür. Yapılan bazı denemelerde kan/bakır⁴⁶, hastalık ensidansı⁴⁴ ve karaciğer/bakır

konsantrasyonları⁴⁵ yönünden ırklar arasında farklar bulunduğu tesbit edilmiştir. Materyalimizi teşkil eden her üç grupta Kan/Cu seviyeleri mevsime ve gebelik devrelerine göre farklar göstermektedir (Tablo V). Bu bölgede gebelik devresi Ekim - Mart aylarına rastlar. Bütün grupların gebelik devresinde Kan/Cu seviyesi düşmüş ve doğumdan sonra tekrar yükselmiştir. Mevsime bağlı olduğu görülen bu seviye farklarını, herhalde, yem ile alınan bakır miktarına, gebelik ve doğum gibi fizyolojik değişikliklere bağlamak mümkündür. Bölgenin yemleme olanakları ilkbahar ve yaz aylarında iyidir ve bu durum bakır seviyesinde de kendini göstermektedir. Tablo II de çevre koşullarının değişmesine paralel olarak kan/Cu seviyesinde meydana gelen değişiklikler gösterilmiştir. Yüksek yaylalara çıkan ve burada değişik bir bitki florası ile karşılaşan koyun sürüsünde olumlu bir bakır seviyesi meydana gelmiş fakat bu durum, sürünün dönüşünden sonra tekrar eski haline düşmüştür. Maalesef, yayladaki bitkiler üzerinde herhangi bir analiz yapılamamıştır.

Enzootic ataxie, özellikle Tepecik köyü koyunlarından doğan kuzularda gözlenmiştir. Karaköy harasında yıllardan beri yapılan bakır sulfat tatbikatı sonucunda bugüne kadar hiç bir olaya rastlanmamıştır. Ancak ayırdığımız koyun grubuna bir yıldan beri hiç bir suretle bakır sulfat verilmemektedir; bunun sonucunda Cu seviyesi devamlı bir düşme çizgisi üzerinde bulunmaktadır. Mer'ası bol ve bitki-Cu seviyesi yeterli olan gruptaki gözlemlerimize devam edeceğimiz ve alınacak sonuçlar ayrıca bildirilecektir.

Tablo III te ataxie'li kuzularla sıhhatli kuzular arasındaki serum/Cu değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır; bu değerler Çifteler harasının normal kuzularıyla karşılaştırılırsa birhayli düşük olduğu görülür. Çeşitli araştırmacıların sonuçları da bu sınırlar içerisinde bildirilmiştir; örneğin Barlow ve ark.⁵ hastalıklı kuzularda kan/Cu değerlerini 25.9 \pm 6.0 ile 53.1 \pm 5.0 arasında, Suttle ve ark.⁴⁰ ise 20 ug. 100 ml. olarak vermektedir.

Karaciğer ve beyin dokularındaki Cu konsantrasyonları diğer araştırmacılara uygunluk gösterir; örneğin karaciğerde³⁰ ortalama 5.6 \pm 0.5 p. p. m./D. M. arasında bildirilmiştir. Materyalimizde bu değerler ortalama 6.6 \pm 0.38 p. p. m./D. M. dir (Tablo IV). Makroskopik lezyonlar gösteren beyinlerin Cu değerleri 2.3 - 3.6 p. p. m./D. M. sınırları arasında bulunmuştur ve diğer araştırmacılarla^{9, 23} bu değerler uygunluk içerisinde dir.

Etraflı olarak tetkik edebildiğimiz 42 hasta kuzunun klinik semptomları ve morfo-patolojik değişiklikleri daha önceleri yaptığımız analizlerden farklı değildir⁴². Hastalığın "kongenital" formunu gös-

terenlerde yaşama şansı hemen hemen yok gibidir. İki hafta veya daha sonra meydana çıkan "geçikmiş" (delayed) formu akut bir hale dönüşmedikçe prognozu birinci şekli kadar tehlikeli değildir, hatta bu gibileri sallantılı yürüyüşlerini kaybetmeden uzun müddet hayatta kalabilirler. Hastalığın semptomlarını gösteren veya subklinik devrede bulunan kuzularda yapağı kıvrımlarının kaybolması, siyah renkli kısımlarda beyaz şeritlerin (achromotrichie) teşekkülü devamlı olarak gözlenen bir değişiklik halindedir. Hypocupraemic bölgelerin tesbitinde achromotrichie gibi kolayca tesbit edilebilen belirtiden istifade edilebilir kanısındayız. Experimentel Cu yetersizliğinde yapağı kıvrımlarının kaybolması ilk klinik belirtiler olarak bildirilmektedir, fakat achromotrichie hususundabir bilgi verilmemiştir⁴⁰. Yemlerine Mo ve SO₄ ilâvəsiyle meydana getirilen bakır yetersizliğinde yapağı kıvrımlarının kaybolduğu¹⁴ ve achromotrichie'nin meydana geldiği³⁹ görülmüştür. Yemleme şartları farklı olan bu deneylerde achromotrichie bakımından alınan değişik sonuçlar üzerinde durulması gerekmektedir. Achromotrichie, Samsun ve Cihanbeyli kuzularında gözlenen sabit bir belirti olmuştur.

Tetkik edebildiğimiz 42 hasta kuzunun ancak 9 tanesinde santral sinir sisteminde gözle görülebilecek lezyonlara rastlanmıştır; bunların tümü hastalığın "kongenital" formunu gösterenlerdi. Makroskopik lezyonlar, cerebral hemizferlerin beyaz maddesinde cavitation (Resim 2-3), jelatini yumuşaklık ve tüm beynin hypoplasie'si şeklinde idi. Hypoplastic olan beyinlerde (Resim 1) cavum craniale fazla miktarda likör cerebrosipinal ile dolu idi. Fakat hastalıklı kuzuların tümünde, özellikle caudex cerebri ve m. spinalis'in büyük neuronlarında chromatolyse ve necrose (Resim 4) ile m. spinalis'in lateral ve sulcomarginal funiculuslarındaki spongiöz görünüm sabit lezyonlar halinde idi (Resim 5).

Enzootic ataxie hastalığı üzerinde çalışanların sayısı az olmakla beraber interpretasyonları çok değişik yönlerde dir. Hastalığın en önemli patolojik kriteri olduğuna bizim de katıldığımız m. spinalis'teki lezyonların tabiatı ve oluşumu henüz tartıma konusudur. Çeşitli araştırmacılar, m. spinalis'teki leziyonları anormal bir myelination¹⁸ (neurodysgenesis ve amyelinogenesis)^{3,4} veya yüksek merkezlerin zedelenmesiyle meydana gelen bir myelin dejenerasyonu sonucuna^{21,22} bağlamak isterler. Hastalıklı kuzu, anormal diyebileceğimiz bir biokimyasal ortamda myelinleşmeyi sürdürmektedir; bakır seviyesi ve cytochrom oxydase aktivitesi alçaktır^{16,19}. Sinir sistemindeki lezyonlar doğumdan hemen sonra gözleendiğine göre, bunların intrauterin devrede meydana geldikleri söylenebilir. İşte böyle bir ortamda

yukarıda belirtilen lezyonların meydana geldiği çok muhtemeldir. Hastalığın patogenezi üzerindeki araştırmalar devam etmektedir; ancak Çifteler harası "Karagül" kuzularında yaptığımız bir ön çalışmada, Kan/Cu normal seviyete olmasına rağmen n. ruber ve m. spinalis'in neuronlarında zaman zaman chromatolytic ve necrotic değişikliklere rastladık. Bunun fizyolojik veya patolojik olup olmadığı konusu araştırılmaya değer kanısındayız.

Teşekkür

Bu çalışmanın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü ve Karaköy Harası Müdürlüğü ile analizlerin titizlikle yapılmasını sağlayan Ankara Toprak ve Gübre Araştırma Enstitüsü, Pendik koyun hastalıkları araştırma Enstitüsü, Berlin Veteriner Fakültesi ve Moredun (İngiltere) Enstitüsüne teşekkür etmeyi zevkli bir borç biliriz.

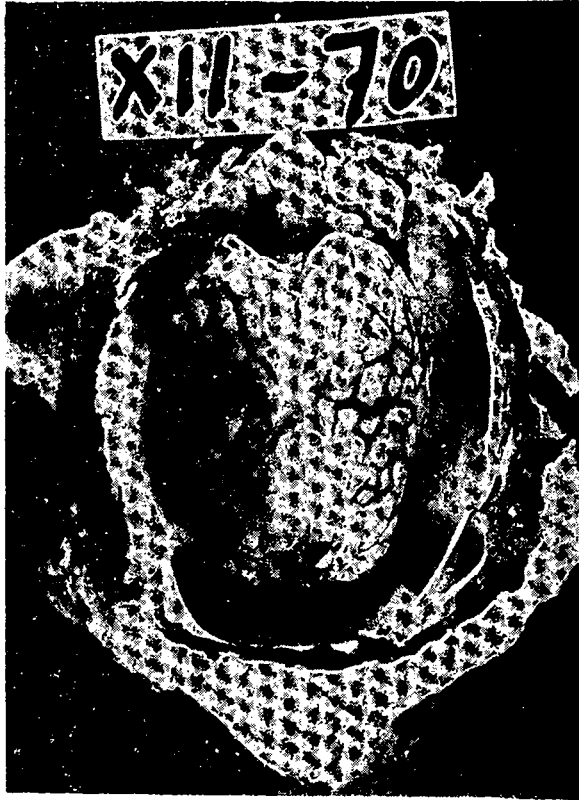
Literatür

1. **Allcroft, R.; Clegg, F. G. and Uvarow, O.** (1959): *Prevention of swayback in lambs.* Vet. Rec., 71, 884-889.
2. **Barlow, R. M.** (1963): *Further observation on swayback.* J. comp. path., 73, 61-67.
3. *Ibid.* J. comp. path., 73, 51-60.
4. **Barlow, R. M.; Purves, D.; Butler, E. J. and Macintyre, Jean, I.** (1960): *Swayback in south-east Scotland.* J. comp. path., 70, 369-410.
5. *Ibid.* (1960): J. comp. path., 411-428.
6. **Bennetts, H. W. and Chapman, F. E.** (1937): *Copper deficiency in sheep: A preliminary account of the aetiology of enzootic ataxia of lambs and anaemia of ewes.* Austral. vet. J., 13, 138-152.
7. **Bingley, J. B.** (1959): *Simplified determination of molybdenum in plant material by 4-methyl-1,2-dimercaptobenzene, dithiol.* J. agricultural and food chem., 7, 269-270.
8. **Brown, Nora, A. and Hemingway, R. G.** (1962): *A rapid method for the determination of copper in biological tissue by mean of zinc dibenzylidithiocarbamate.* Res. vet. sci., 3, 345-347.
9. **Butler, E. J. and Barlow, R. M.** (1963): *Copper deficiency in relation to swayback in sheep.* J. comp. path., 73, 208-213.

10. **Chapman, D. H. and Pratt, P. F.** (1961): *Methodes of analysis for soils, plants and waters*. p. 149. Univ. California-div. agri. sci.
11. **Chesnin, L. and Yien, C. H.** (1951): *Turbimetric determination of available sulphates*. Soil sci. soc. Amer. proc., 18, 254-264.
12. **Cheng, K. L. and Bray, R. H.** (1953): *Two specific methodes of determination copper in soil and plant material*. Analytical chem., 25, 655-659.
13. **Dick, A. T.** (1953): *The control of copper storage in the liver of sheep by inorganic sulphate and molybdenum*. Austral. vet. J., 30, 233-239.
14. **Dick, A. T.** (1954): *Preliminary observations on the effect of high intakes of molybdenum and of inorganic sulphate on blood copper and of fleece character in crossbred sheep*. Austral. vet. J., 41, 207-210.
15. **Fearn, J. T. and Habel, J. D.** (1961): *Parenteral copper therapy for sheep in South Australia*. Austral. vet. J., 36, 224-226.
16. **Fell, B. F.; Mills, C. F. and Boyn, R.** (1965): *Cytochrom oxidase deficiency in the motor neurones of copper-deficient lambs: A histochemical study*. Res. vet. sci., 6, 170-177.
17. **Gallagher, C. D.** (1957): *The pathology and biochemistry of copper deficiency*. Austral. vet. J., 33, 311-317.
18. **Howell, J. McC.** (1968): *Observations on the histology and possible pathogenesis of lesions in the central nervous system of sheep*. Proc. Nutr. Soc., 27, 85-88.
19. **Howell, J. McC. and Davison, A. N.** (1959): *The copper content and cytochrom oxydase activity of tissues from normal and swayback lambs*. Biochem. j., 72, 365-368.
20. **Howell, J. McC.; Davison, A. N. and Oxberry, Janet** (1969): *Observations on the lesions in the white matter of the spinal cord of swayback sheep*. Acta neuropath. (Berl.), 12, 33-41.
21. **Innel, J. R. M. and Saunders, L. Z.** (1962): *Comparative neuropathology*. pp. 577-590. Academic press, New York.
22. **Innes, J. R. M. and Shearer, G. D.** (1940): *Swayback: a congenital demyelinating disease of lambs with affinities to Schilder's encephalitis*. J. comp. path., 53, 1-41.
23. **Lewis, G.; Terlecki, S. and Allcroft, Ruth.** (1967): *The occurrence of swayback in the lambs of ewes fed a semi-purified diet of low copper content*. Vet. Rec., 81, 415-416.
24. **Mills, C. F.** (1960): *Comparative studies of copper, molybdenum and sulphure metabolism in the ruminant and the rat*. Proc., 19, 162-169.

25. **Mills, C. F. and Fell, B. F.** (1960): *Demyelination in lambs born of ewes maintained on high intakes of sulphate and molybdate.* Nature (Lond.). 185, 20-22.
26. **Mills, C. F. and Williams, R. B.** (1962): *Copper concentration and cytochrom-oxydase and ribonuclease activities in the brain of copper deficient lambs.* Biochem, J., 85, 629-632.
27. **Özcan, B. ve Karagözoğlu, A. G.** (1961): *Karaköy harasında yeni doğan kuzularda paraplegia enzootica arazi ile seyreden hastalık üzerinde çalışmalar.* Türk vet. hek. derneği derg., 31, 398.
28. *Photometrische methoden, Medizin, mikrolitersystem, Eppendorf,* 1967.
29. **Stanton, R. E. and Hardwick, A. J.** (1967): *The colorimetric determination of molybdenum in soils and sediments by zinc Dithiol.* Analyst, 92, 387-390. (modified by N. Suttle/Moredun Inst., personal communication).
30. **Sina, M. ve Miller, T. E.** (1968): *Biokimya yönünden Türkiye'deki koyunların kan analizleri ve bilinen bazı hububatlarla mer'alardaki iz elementler üzerinde çalışma.* Pendik vet. kontr. araştırma enst., derg. 1, 126-145.
31. **Smith, B. S. W.; Field, A. C. and Suttle, N. F.** (1968): *Effect of intake of copper, molybdenum and sulphate on copper metabolism in the sheep.* J. comp. path., 78, 449-461.
32. **Spais, A.** (1956): *Contribution a l'etude de l'ataxie enzootic des agneux en Grece; deficiencie en cuivre des moutons associee a la consommation des plantes des prairies salees.* Ann. med. vet., 100, 499-504.
33. **Spais, A. G.** (1959): *Le cuivre en pathologie ovine et bovine.* Rec. med. vet., 85, 161-162.
34. **Spais, A.; Palson, P. A. and van Bogaert, L.** (1961): *Pathology of enzootic ataxia of lambs.* Acta neuropath., 1, 56-72.
35. **Suttle, N. F. and Field, A. C.** (1967): *The effects of feeding a diet of low copper content to lambs.* Proc. nutr. soc., 26, xv.
36. **Suttle, N. F. and Field, A. C.** (1968): *Effect of intake of copper, molybdenum and sulphate on copper metabolism in sheep.* J. Comp. path., 78, 363-370.
37. *Ibid* (1968): 78, 449-461.
38. *Ibid* (1969): 79, 453-464. (1969).
39. **Suttle, N. F. and Field, A. C.** (1968): *Effect of intake of copper, molybdenum and sulphate on copper metabolism in sheep.* J. Comp. path., 78, 351-362.

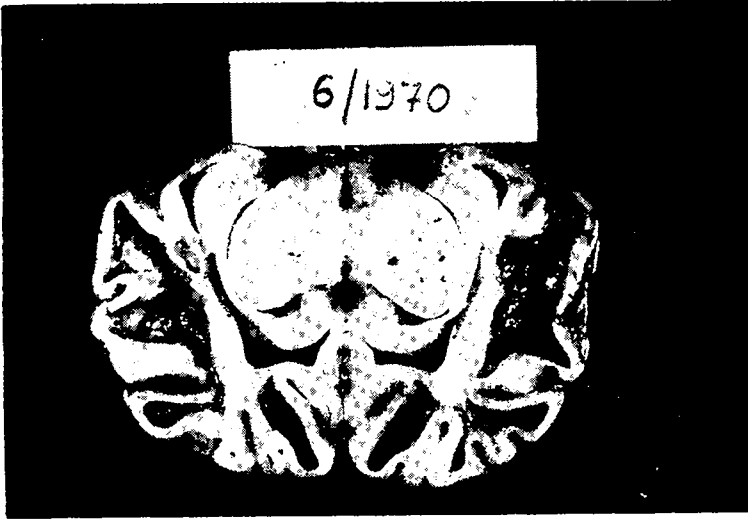
40. **Suttle, N. F.; Field, A. C. and Barlow, R. M.** (1970): *Experimental copper deficiency in sheep*. J. comp. path., 80, 151-162.
41. **Underwood, E. J.** (1956): *Trace elements in human and animal nutrition*. New York: Academic press.
42. **Urman, H. K.** (1966): *Kuzularda "Enzootic ataxie" hastalığı üzerinde patolojik araştırmalar*. Vet. fakt. derg., 13, 229-353.
43. **Wainio, W. W.; Wende, C. V. and Shimp, N. F.** (1959): *Copper in cytochrom oxydase*. J. biol. chem., 234, 2433-2436.
44. **Wiener, G.** (1966): *Genetic and other factors in the occurrence of swayback in sheep*. J. comp. path., 76, 435-447.
45. **Wiener, G. and Field, A. C.** (1969): *Copper concentration in the liver and blood of sheep of different breeds in relation to swayback history*. J. comp. path., 79, 7-14.
46. **Wiener, G.; Field, A. C. and Wood, Jean** (1969): *The concentration of minerals in the blood of genetically divers groups of sheep*. J. agric. sci. Camb., 72, 93-101.
Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 9. 7. 1971 günü gelmiştir.



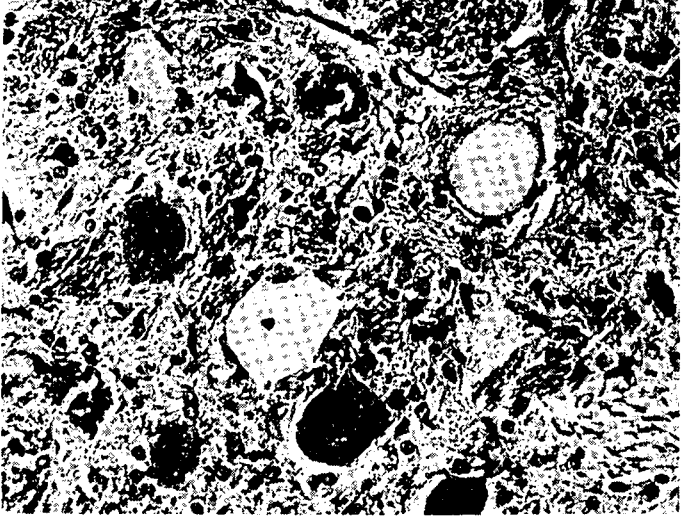
Resim 1. Cavum cranium'u dolduramamıř üç günlük hasta bir kuzunun hypoplastik beyin
Hypoplastic brain from a 3 days old lamb. The brain fails to fill the cranium.



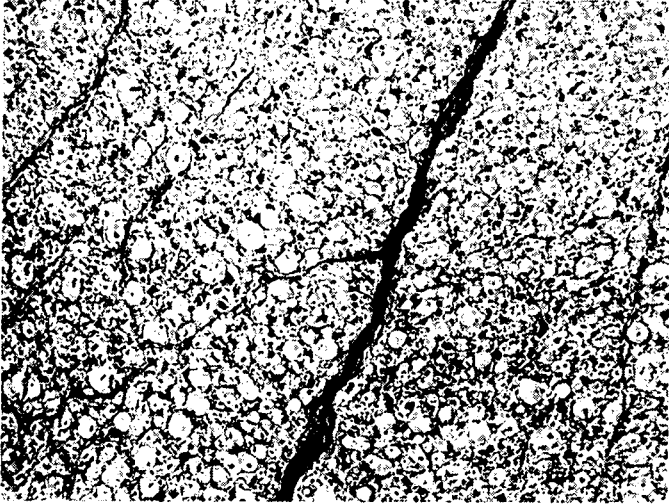
Resim 2. İçindeki sıvısı aktıktan sonra çökmüş olan beyin hemisferi. Collapsed appearance of a cerebral hemispher.



Resim 3. Cortex'i incelmış ve beyaz maddesi erimiş bir kuzu beyinin enine kesiti. Coronal section with extensive symmetrical destruction of cerebral white matter.



Resim 4. Nucleus ruber neuronlarında necrose Two necrotic nerve cells in the red nucleus
H.-E., 200 X



Resim 5. M. spinalis'te sulcus medianus ventralis'in her iki yanında süngerimsi ve balonumsü yapılar. Cervical spinal cord of a 1 month old ataxic lamb. Ballooned structures adjacent to the ventral fissure. H.-E., 120 X