

A. Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü
Prof. Dr. Mahir Büyükpamukçu

A. Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Kürsüsü
Prof. Dr. Yaşar Altan

KOYUN VE KEÇİDE CEREBROCORTICAL NECROSE (POLIOENCEPHALOMALACIE)

I. Işık mikroskopik inceleme.

Hüseyin K. Urman* Şenay Berkin** Ümit Milli***

Yalçın Güvençer****

Günay Alçıgır*****

Cerebrocortical necrosis in small ruminants

Summary: *This is the first report on cerebrocortical necrosis (CCN) or polioencephalomalacia observed in Turkey. Two cases of CCN, one in a goat and one in a sheep were examined macro-ana microscopically. Characteristic lesions of CCN were present in both clinically affected animals.*

These animals were recumbent when they were brought to the clinic. Opisthotonus, swimming movement of the legs, trismus and grinding were observed.

The goat was killed on the 3rd and the sheep on the 9th day after the onset of the neurological signs.

Pathologically there was a wide range of severity between the two cases. Cerebral lesions were observed macroscopically only in the sheep which had a more prolonged clinical course than the goat. The sheep showed remarkable bilaterally symmetrical yellowish discolored areas on the convexity of the hemispheres and cerebellum. The brain was edematous with flatten gyri, however was no

* Prof. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü.

** Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü.

*** Ass. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü.

**** Ass. A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Kürsüsü.

***** Ass. A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü.

displacement of the cerebellum. Yellowish areas on the gyri as well as on the cut surface corresponding to these affected areas were easily distinguished.

The earliest lesions in the cortex were the edematous, foamy appearance of the neuropil with perineuronal and perivascular clear spaces; the edematous changes occurred predominantly in the astrocytic cytoplasm. Neuronal necrosis starting from the mid-cortical laminae and extending to the upper laminae were observed. These neurons were shrunken, the cytoplasm was markedly acidophilic and the nuclei picnotic, indistinctly stained or totally lost. Frequently, the total width of the gyri was necrotic with a spongy appearance. The bottom of the sulci usually escaped these necrotic changes. The edema of the cortex extended to the adjacent white matter, giving the area a pale washed-out fibrillary appearance and contained a number of axonal spheroids. Bilaterally symmetrical status spongiosis with neuronal necrosis were also observed in the inferior colliculi of the brain.

The brain lesions in the sheep with a more prolonged clinical course were much more advanced and severe in comparison with the goat. The cellular elements of the gray matter, especially on the swollen top part of the gyri were completely necrotic and almost all the neurons had disappeared. Proliferated capillaries were prominent in these areas with swollen endothelial cells. Compound granular cells (gitter cells) were distributed all over the necrotic areas but were most numerous in the malacic cleavages. Similar changes were present bilaterally symmetrical in the inferior colliculi of the brain.

Microscopic changes in the cerebellum consisted of spongy changes and extensive pycnosis and lysis of the granular-cell layer associated with degeneration and mineralization of Purkinje cells.

The brain of the sheep fixed in buffered neutral formalin showed yellowish green colored areas of fluorescence when viewed under ultraviolet light. The brain of the goat did not show any fluorescence although early histological lesions were characteristics of CCN. This can be explained by the absence of compound granular cells at this stage of illness.

No obvious lesions were found in any organ but liver, which showed centrolobular large vacuolated fatty degeneration.

Thiamine requirements are known to be affected by various dietary factors. The sheep examined in this case had been changed to high concentrate grain ration; the ruminal pH was very low (pH 4.0) and acidosis was diagnosed in the clinic at the beginning of illness. Acidosis might have caused rumen conditions conducive to CCN development in the sheep.

Özet: Türkiye'de ilk kez bir keçi ve koyunda "Cerebrocortical necrose" (Polioencephalomalacie) olayı patolojik anatomik yöntemlerle ortaya konabilmiştir. Ankara'nın değişik bölgelerinden getirilen bu hayvanların yapılan nekropsilerinde, keçide hastalığın başlangıç ve koyunda ise ilerlemiş şekli olduğu lezyonların gelişimlerine davanılarak değerlendirilmiştir.

Hastalar verden kalkamama, opisthotonus, bacaklarda aralıklı klonik konvulsiyonlar, diş gıcırdatmaları ve trismus gibi klinik semptomlar göstermişlerdir.

Keçide santral sinir sisteminde ve diğer organlarda makroskopik herhangi bir lezyona rastlanmamış olmakla beraber daha uzun bir hastalık süresinden sonra nekropsisi yapılan koyunaa bevin hemisferlerinde ve cerebellum'da simetrik bir dağılım gösteren sarımsak bölgeler dikkati çekmiştir. Histolojik incelemeler cerebral cortex'te neuropilde intra-ve perisellüler bir ödeme başlayan lezyonların (Status spongiosis) önce orta laminadaki neuron nekrozlarına ve daha ileri bir safhada tüm cortex derinliğinin nekrozu ile devam ettiğini göstermiştir; keçide henüz ortaya çıkmamış olan gitter hücreleri (lipohage), koyunda cerebrum, colliculus inferior, cerebellum ve bevin zarlarında yaygın bir proliferasyon şeklindeydi.

Koyunun karaciğerinde şiddetli derecede sentrolobuler bir yağ dejenerasyonu vardı.

Koyun bevinin yüzeyinde ve kesit yüzünde, cortex nekrozlarına tekabül eden ve gitter hücrelerini içeren bölgeler ultraviyole ışığı altında autofluoresans göstermiştir.

Yapılan araştırmalar "Cerebrocortical necrose" un nedenleri değişik olabilen bir thiamine yetersizliği hastalığı olduğunu açıklamıştır. Bu incelememizde hastalığın çeşitli etiyolojik cepheleri ve patogenezi tartışılmıştır.

Giriş

Cerebrocortical necrose (CCN) veya diğer deyiimiyle polioencephalomalacie sığır, koyun ve keçilerin santral sinir sisteminin enfeksiyöz olmayan bir hastalığıdır. Hastalık ilk kez Japonya'dan⁴⁴ bildirilmiş ve bunu Kuzey Amerika²¹, Avrupa^{35, 38, 41}, ve Yeni Zelanda'dan¹⁷ yapılan yayınlar izlemiştir.

Ruminantlarda cerebrocortical necrose, klinik olarak depression, inkoordinasyon, intermitan klonik konvulsiyonlar, opistotonus, körlük ve patolojik olarak da cerebro-cerebellar cortex'te ve colliculus'larda fokal nekrozlarla karakterize edilen bir hastalıktır. Hastalığın sağıtılmasında multivitamin preparatlarının yararlı etkisi olduğu bildirilmesinden⁹ sonra CCN'un meydana gelmesinde thiamine yeter-

sizliğinin önemli bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır¹⁸. Dokularında thiamine düzeyleri düşük olan bu hastaların kanında saptanan pyruvate, lactate ve transketolase seviye değişiklikleri şiddetli bir karbonhidrat metabolizma bozukluğuna işaret etmektedir; bunlar klasik thiamine yetersizliklerinin de biokimyasal belirtilerindendir^{8, 11, 16, 25, 33, 37}. Oysa thiamine'in rumen mikrop florası tarafından sentezlenmesi nedeniyle erişkin evcil ruminantların rasyonlarında thiamine'e gereksinme duymadıkları sanılırdı²⁷. Ancak, prerumen fonksiyon devresinde bulunan buzağı² ve kuzular¹⁰ rasyonlarında thiamine'e gereksinme gösterirler. Rumendeki thiamine sentezinin büyük bir olasılıkla protozoonlardan çok bakteriler tarafından oluşturulduğu sanılmaktadır⁷.

CCN deneysel olarak buzağılarda²⁵ ve koyunlarda³⁰ bir thiamine antagonisti olan Amproum ve koyunlarda¹⁶ thiaminase içerdiği bilinen eğrelti otunun yedirilmesiyle meydana getirilebilmiştir. Bu faktörler dışında, rumen ve barsaklarda özel bakteriler tarafından oluşturulan yüksek aktiviteli bir thiaminase'in CCN'daki thiamine yetersizliğinin kaynağı olabileceği de ileri sürülmüştür^{3,15}.

Hastalığın yaygınlığı son yıllarda çoğalan yayınlardan anlaşıl-makta ancak etiyojisi ve patogenesisi üzerinde sürdürülen tartış-malar değişik görüşler istikametinde gelişmektedir ^{3,8,17,19,21,29 31,33,37,38,41,44}

Cerebrocortical necrose Türkiye'de henüz yeni dikkati çekmeye başlamıştır. Bu incelemenin yazarlarından biri (H.K.U) hastalığa 1961 yılında A.B.D. de bir danada rastlamıştır⁴³. CCN'un Türkiye'de varlığı kürsümüze hasta olarak getirilen bir keçi ve koyunda patolojik anatomik yöntemlerle ilk kez ortaya konmuştur. Hastalığın etiyojisi hakkında bilgimiz olmamakla beraber, CCN'un değişik klinik devrelerinde bulunan hayvanların incelenebilmesi lezyonların gelişmesi hususunda bir fikir verebilmiştir.

Materyal ve Metot

Patolojik inceleme, değişik bölgelerden getirilen biri 9 aylık keçi, diğeri 1 yaşında bulunan koyun üzerinde yapılmıştır. Kısa klinik bir gözlemden sonra kesilerek öldürülen keçi ve koyunun nekropsileri yapılmıştır. Beyin ve omuriliği ölümde hemen sonra yerlerinden çıkarılarak % 10 tamponlu neutral formalin solusyonunda tesbit edilmiştir.

Keçi ve koyun beyinlerinin telencephalon, thalamus, colliculus anterior ve posterior, cerebellum, Medulla oblongata ve cervical

omuriliğinden alınan doku parçalarından hazırlanan kesitler, hematoxylin-eosin ve myelin kılıfları için Woelcke boyama metoduna göre boyanmıştır.

Formalinde tesbit edildikten sonra beyinden yapılan koronal kesitlerin 365 nm ultraviyole ışığı altında autofluoressans verip vermediği araştırılmıştır.

Işık mikroskopide keçi beyninin cortex'inde lezyonların varlığı saptandıktan sonra bu bölgelerden alınan doku parçaları elektron mikroskopik incelemeler için gereğince hazırlanmıştır. Koyun beyninin sarımtırak lezyonlu bölgelerinden alınan cortex doku parçaları da bundan sonraki ultrastruktürel çalışmamızda değerlendirilmek üzere bilinen yöntemlerle hazırlanmıştır.

Sonuçlar

Olay 1 (keçi): Ankara'nın Dikmen yöresinden 9 aylık bir erkek keçi, İç Hastalıklar Kliniğine üç günden beri ayağa kalkamadığı şikayetiyle getirilmiştir. Yapılan klinik muayenede hastanın ayağa kalkamadığı, özellikle ön bacaklarda sertlik ve intermitan klonik konvulsyon, trismus ve diş gıcırdatmaları gibi oldukça karakteristik sinirsel semptomlar gözlenmiştir. Beden ısısı normal sınırlar içinde olan hasta, herhangi bir sağıtmaya girişmeden nekropsisi yapılmak üzere sahibinden istenmiştir. Hastalığının 3. gününde kesilerek öldürülen keçinin nekropsisi sür'atle yapılmış, santral sinir sistemi % 10 tamponlu neutral formalin içerisinde tesbit edilmiştir.

Olay 2 (koyun): Ankara Veteriner Fakültesi Bakteriyoloji Kürsüsünde bir arada yaşayan 3 koyundan biri bakıcısı tarafından ayağa kalkamayacak şekilde yatmış durumda bulunmuş ve muayenesi için İç Hastalıkları Kliniğine götürülmüştür. Ayakta duramayan ve yattığı yerde bacaklarıyla pedal hareketleri yapan ve opistotonus gösteren hastada ayrıca diş gıcırdatmaları da görülmüştür. Beden ısısının 38 C°, nabzın 110 ve solunumun 40 s/d olduğu saptanmıştır. Aynı gün muayene edilen rumen sıvısının pH'ı 4.0 bulunmuş ve rumen florasında herhangi bir hayatliyetin olmadığı görülmüştür. Hastada tedavi maksadı ile 2 ampul Bemix ve Atrophine sulphate enjekte edildikten sonra ahırına geri gönderilmiş ve bir daha ayağa kalkamamıştır. İyileşme belirtisi göstermeyen koyun, 3 gün sonra nekropsisinin yapılması için kürsümüze getirilmiştir. Kesilerek öldürülen koyunun nekropsisi sür'atle yapılmış ve santral sinir sistemi ile karaciğerden alınan doku parçaları % 10 tamponlu neutral formalin içerisinde tesbit edilmiştir.

Nekropsi ve Histopatoloji Bulguları

Keçi: Santral sinir sistemi dahil, kavadrada dikkati çekecek hiç bir makroskopik lezyona rastlanmamıştır.

Mikroskopik olarak cerebrocortical ödem ve neuronal dejenerasyonlarla ilgili değişiklikler, hemisferlerin konvex yüzlerinin gyrus'larında ve colliculus inferior'lerde gözlenmiştir. Gyrusların tepelerinde tüm laminaları kapsayan neuronal nekroz ve ödematöz değişiklikler, sulcus'lara doğru inildikte yalnız orta laminalarda görülmüştür; sulcus'ların dip kıvrımları ise genellikle normal kalmıştır. Gyrus laminalarındaki büyük ve küçük piramidal hücreler keskin köşeli olup, sitoplazmaları asidofilik, çekirdekleri piknotik veya tamamen silinmiş ve perineuronal boşlukları vardı (Res. 1). Büyümüş olan astrositlerin sitoplazmaları vakuoler görünümde idi. Spongiose görünümde olan bu bölgelerde hafif kapillar proliferasyonlar sezilmiştir. Gyrus'ların tepelerine doğru uzanan Subst. alba'da seyrekleşme, demyelination ve sayıları az olan axon şişkinlikleri (spheroid) gözlenmiştir (Res. 7). Hastalığın bu devresinde makrofajlara (gitter hücreleri) rastlanmamıştır. Colliculus superior'ların dorsal komisürlerine paralel her iki yanda spongiose bir görünüm vardı, Burada yerleşmiş Colliculus inferior çekirdeklerinde spongiose görünüm, neuron dejenerasyonları ve spheroid'ler gözlenmiştir.

Koyun: Kalvarium'un testerelemesi sırasında fazlaca miktarda saydam ve renksiz bir likör serebrospinalis akmıştır. Yassılaştırmış olan gyrus'ların üzerini örten zarlar hiperemik, cerebellum normal pozisyonda ve görünümde idi. Beyin cortex'i üzerinde bilateral ve simetrik bir yayılışı anımsatan sarımtırak bölgeler dikkati çekmiştir; gyrus'lara isabet eden bu bölgelerin kesit yüzleri solgun sarımtırak renkte, normal cortex kalınlığından daha geniş ve cortico-medullar sınır ayırt edilemez kadar silikti. Hemisferlerin bazislerinde herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Benzeri sarımtırak bölgeler cerebellum'un flocculus ve paraflocculus'larında da gözlenmiştir.

Hematoxylin ve eosin ile boyanan preparatlarda şişkin görülen kortikaldeki nekrotik bölgeler daha açık renkte boyanmalarıyla normal komşu bölgelerden çıplak gözle bile ayırt edilebilecek durumdaydı.

Genellikle gyrus'larda yerleşmiş olan ve sulcus'ların derin kıvrımlarına kadar inmeyen nekroz alanları, oldukça keskin sınırlarla normal cortex'ten ayrılmışlardı. Eosin ile zayıf olarak boyanmış spon-

giose neuropil'deki kan damarları ve gitter hücreleri dışında hemen hemen tüm kortikal elementler silinmişlerdi (Res. 2, 3). Bölge içinde kalan bazı piramidal hücreler keskin kenarlı, asidofilik ve çekirdekleri büzüşmüş veya silik hayaller biçimindeydi. Bu neuronların küçülmesi nedeniyle perineuronal boşluklar belirginleşmişti. Nekrotik cortex alanlarına dağılmış gitter hücreleri, özellikle dokunun çatlaklar gösterdiği bölgelerde ve beyin zarları altında yoğunlaşmışlardı (Res. 4). Lezyonlu kortikal bölgelere isabet eden Subs. alba seyrekleşmiş, ödematöz görünümde ve ötede beride asidofilik veya bazofilik şişkin axon'ları (spheroid) içermekteydi (Res. 8).

Colliculus superior'ların Str. griseum'larında (simetrik ve bilateral) yarılmış doku boşlukları, aralarında birden çok çekirdek içeren gitter hücreleriyle dolmuştu (Res. 5, 6). Bu lezyonlar ventro-laterale doğru gitter hücresi içermeyen spongiose bir görünüm almıştı.

Cerebellum'u örten zarlar fazla hiperemikti. Nucleus fastigii neuronlarında şişme, chromatolyse ve çekirdeklerinin kenara doğru itilmiş olduğu görülmüştür. Cerebellum'un nodulus, culmen, flocculus ve paraflocculus bölgelerinin cortex katlarında (moleküler, granüler katlar ve Purkinje hücreleri) spongiose görünüm ile hücrelerde dejeneratif değişiklikler vardı. Granüler katı oluşturan hücrelerde piknoz ile başlayan lezyonlar bu hücrelerin yer yer silinmelerine neden olmuş, yerlerini gitter hücreleri ve kapillar proliferasyonlar doldurmuştu (Res. 9, 11). Bu lezyonlara tekabül eden folia'ların Subst. alba'larında spongiose görünüm ve axon'larda Waller dejenerasyonu biçiminde değişiklikler gözlenmiştir (Res. 10). Nekroz alanları içinde veya bunlara yakın bulunan Purkinje hücrelerinde asidofilik dejenerasyon ve bazılarında ince granüllü distrofik mineralizasyonlar meydana gelmişti (Res. 12, 13).

Cerebro-cerebellar cortical necrose bölgelerindeki kapillar damar proliferasyonları ile endotellerinin şişkinliği belirgin görünümdeydi. Cerebellum dışında, gitter hücreleri hiçbir zaman alba katına kadar sızmamışlardı.

Koyunda karaciğer dışında, herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Karaciğerde sentrolobuler bir yayılma gösteren büyük vakuollü bir yağ dejenerasyonu vardı.

Filtresiz ultra-violet ışığı altında (365 nm) formalinde tesbit edilmiş koyun beyninin yüzeyinde ve kesit yüzlerinde, cortex nekrozlarının bulunduğu bölgeler sarı yeşilimtrak autofluoressans vererek

komşu normal doku bölgelerinden kesinlikle ayırt edilebilmiştir. Fluoresans veren bu bölgelerin histolojik kesitlerinde bol sayıda gitter hücrelerine (lipophage) rastlanmıştır.

Keçi beyininde ise hiçbir autofluoresans görülmemiştir.

Tartışma

Cerebrocortical necrose veya diğer bir deyimle Polioencephalomalacie denilen hastalık Türkiye'de ilk kez bir koyun ve keçide patolojik anatomik olarak ortaya konmuştur. İzleyebildiğimiz kadarıyla literatürde keçilerle ilgili hastalık olaylarına rastlanmamıştır. Hastalık enfeksiyöz tabiatında değildir. Thiamine verilmekle hastalığın önlenmesi veya başlangıç devresinde sağıtulabilmesi etiyolojisinde thiamine yetersizliğinin önemli bir rol oynadığı görüşünü getirmiştir^{9,18}. Hastalıklı hayvanların, thiamine yetersizliğinin biokimyasal delillerini de gösterdikleri³⁴ ortaya konmuş ve thiamine analoglarının yüksek dozlarıyla buzağı ve koyunlarda hastalık deneysel olarak meydana getirilebilmiştir^{24,25}. Cerebrocortical necrose'un (CCN) doğal şartlar altında nasıl meydana geldiği üzerindeki araştırmalar sürdürülmektedir. Doğada CCN'un meydana gelmesinde, thiamine'in sürekli parçalanması, sentezlenmesinin aksaması veya emilmesinin engellenmesi gibi faktörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.

CCN genellikle yüksek konsantrasyonlu rasyonlarla beslenen hayvanlar arasında çıkmakta; oysa bu şartlar exogen thiamine'in de yüksek miktarlarda olmasını gerektirmektedir. Hastalığın başlangıcında thiamine verilmekle iyileşmenin sür'atli olması biokimyasal defektin reversible olduğunu kanıtlar; hücrelerde bir thiamine yetersizliği olmuştur veya herhangi bir thiamine antimetaboliti thiamine'e bağlı reaksiyonları bloke etmiştir⁴.

Edwin et al.¹³ CCN'un nedeninin thiaminase enzimi olabileceğini ileri sürmüşler ve daha sonra CCN'lu hayvanların rumen sıvılarından bu enzimi izole etmişlerdir¹⁵. Bu yönde sürdürülen araştırmalar, hasta kuzu ve danaların rumen ve barsak içeriklerinde yüksek konsantrasyonlarda thiaminase bulunduğunu ve bunun dışardan alınan veya sentezlenen tüm thiamine'i parçalayabilecek aktivitede olduğu gösterilmiştir^{3,11,12,14,37}. CCN'lu koyunların rumen sıvılarından ayrılan thiaminase'nin alınan veya sentezlenen tüm thiamine'i parçalayabilecek durumda olduğunu, ancak rumendeki thiaminase kaynağının, ne hastalıklı hayvanların rumen sıvısından izole edilen B. thia-

minolyticus'un ve ne de Cl. sporogenese'in olamayacağını kimyasal deneyler göstermiştir³. Lactic acid acidose'uyla birlikte ruminal thiaminase'nin artabileceği ve taneli yemlerle beslenen sığırlarda CCN'un meydana gelişinin buna bağlanabileceği düşünülmüştür³⁹. Thiaminase üreten mantarların varlığının bildirilmesine³² karşın, hastalıklı hayvanların yedikleri küflü saman ve rumen içeriklerinden izole ettikleri mantarların hiçbirisinin thiaminase üretmediği saptanmıştır^{3,24}. Bu sonuçlar, CCN'lu hayvanların rumen ve barsaklarında bulunan yüksek thiaminase aktivitesinin kaynağının henüz açıklık kazanmadığını göstermektedir.

Antithiamine faktörleri içeren bazı bitkilerin varlığı uzun bir süreden beri bilinmektedir⁴². Örneğin eğrelti otu (*Pteridium aquilinum*) thiaminase I içerir¹⁶. Rumen mikroflorasının sentetik aktivitesi nedeniyle koyun ve sığırdaki bir thiamine yetersizliğinin meydana gelebilmesi için yalnız rumende değil, abomasum ile ince barsaklardaki mikroorganizmaların otolitik artıklarının sindirilmesiyle vitaminin emilmesini önleyebilmek için Thiaminase I'in yüksek bir düzeyde bulunması gerekir. Eğrelti otu kökleri bu şartları oluşturduğu gibi, deneysel olarak koyunlarda CCN'un histopatolojik lezyonları meydana getirilebilmiştir ve bu sonuçlar CCN'un ruminantlarda bir "thiaminase hastalığı" olduğu görüşünü getirmiştir¹⁶. Ülkemizin ormanlık bölgelerinde eğrelti otunun bol miktarda yetiştiği bir gerçektir. Ancak hastalık olaylarımızda yemlerde eğrelti otunun bulunduğu hususunda hiçbir belirti yoktur. Bu gibi bölgelerde otlayan ruminantlarda (özellikle keçiler) sinirsel semptomlar gösterenlerin bulunup bulunmadığının araştırılması ilginç olabilir.

Patolojik anatomik olarak inceleme fırsatını bulduğumuz ilk CCN olayları keçide hastalığın başlangıcı ve koyunda ise ilerlemiş şekli olması nedeniyle lezyonların gelişimi üzerinde bir fikir verebilmiştir. Bu incelemeler hastalığın cerebrocortical ödem ile başladığı ve cerebrocortical necrose ile sonuçlandığı kanaatini vermiştir. Aslında her iki olayda da cerebellum ve colliculus'ların hastalığa iştirak etmiş olmaları nedeniyle "Polioencephalomalacie" teriminin kullanılması daha kapsamlı bir hadiseyi ifade edeceği için tercih edilmelidir.

Keçide henüz çıplak gözle seçilemeyen beyin lezyonları koyunda cortex'teki sarımtırak lekeleriyle göze çaracak dereceye varmıştı. Ancak her iki olayda da, cerebral gyrus'ların yassılaştığı ve sulcus'larının daralmış olması hemisferlere ödematöz bir görünüm vermiştir. Her iki olayda, beyin dokusundan hazırlanan hema-

toxilin ve eosin preparatlarında lezyonların gyrus'larda yerleşmiş olduğu görülmüş, bu bölgelerin soluk renkte boyanmalarıyla ve şişkinlikleriyle çıplak gözle bile kolayca seçilebilmelerine neden olmuştur. Soluk boyanmanın neuropil'in poröz görünümü ile ilgili olması olasıdır. Cerebral cortex'te, lezyonların bulunduğu bölgelerde astrositlerde hidropik şişme, perineuronal ve perivasküler boşlukların genişlemesi ve neuropil'in spongiose bir görünüm alması hastalığın ilk patolojik belirtileridir. Bu zemin üzerinde gelişen neuronal necrose, laminar tabiattadır; üst ve orta laminalarda başladığı sezilen ve kendini büzüşmüş, asidofilik ve perineuronal boşluklarla belirten neuron dejenerasyonlarının, zamanla tüm laminalara yayıldığı görülmüştür.

Hastalığın daha ileri bir devresini temsil eden koyundaki histopatolojik bulgular, geniş laminar neuron nekrozları, gitter hücre ve kapillar damar proliferasyonları ve alba'daki axonal dejenerasyonlar (spheroid'lerin şekillenmesi) şeklindeydi. Bu cerebellar lezyonlar bilateral ve simetrik bir yerleşim göstermişlerdir. Şiddet bakımından farklı olmakla beraber her iki olayda Colliculus superior ve inferior'larda simetrik ve bilateral spongiose lezyonlara ve buna ilaveten koyunda aynı bölgelerde yoğun gitter hücre infiltrasyonlarına rastlanmıştır. Yukarıdan beri belirttiğimiz her iki hastalıktaki cerebellar lezyonların dağılışı ve yayılışındaki yeknesaklık ilginç bir hadisedir. Keçide henüz ortaya çıkmamış olan fakat koyunda bol sayıda görülen gitter hücre proliferasyonu, bu hücrelerin, asgari dördüncü günden sonra ortaya çıktığını gösterir.

Hemisferlerdeki nekrotik lezyonların posterior actosylvian fissure'lerinin ventralini aşmadığı ve simetrik bir yayılış gösterdikleri kanısındayız. Beyindeki nekroz bölgelerinin dağılışı ile Arteria cerebialis'in kanlandığı bölgeler arasında bir ilişkinin bulunabileceğini, gözlemlerine dayanarak ileri sürenler vardır²².

Formalinde tesbit edilmiş keçi ve koyun beyinlerinden yalnız koyunun lezyonlu kortikal bölgelerinin ultra-violet ışığı altında sarı yeşilimsi floressans göstermiş olması ilginç bir gözlemdir; bu fenomen son zamanlarda bazı araştırmacılar^{23,45} tarafından tanımlanmış ve gitter hücrelerinde (lipophage) autofloressans veren ceroid-lipofuscin maddesi ile ilgili bulunmuştur. Keçide bu fenomen gözlenmemiştir.

GCN'da primer lezyonun nerede ve nasıl başladığı hususunda görüş ayrılığı vardır. Bir yandan, hastalığın primer neuron nekrozu şeklinde başladığı ve görülen diğer lezyonların buna bağlı olarak meydana geldiği ileri sürülürken^{26,38} diğer yandan astrosit ve satelit

hücrelerindeki sitopatik ödem, değişikliklerin başlangıcı olarak değerlendirilmektedir²⁹. Değişik hastalık devrelerinde bulunan olaylarımızda yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı lezyonların intra-ve extrasellüler bir ödem ile başladığı ve bunu, neuronal nekroz, gitter hücre proliferasyonları ve kapillar damar proliferasyonlarının izlediği kanısındayız. Kapillar damar ve gitter hücre proliferasyonları hadisenin reparatif bir devreye geçme çabası olarak nitelendirilmiştir. CCN olaylarımızda beyin lezyonlarının düzenli bir yayılış göstermeleri, bunların meydana gelmesinde dolaşım sistemindeki bir bozukluğun da katkısı olabileceğini düşündürmüştür; beyin dokusunun ischémie'ye veya anoxie'ye karşı ne kadar duyarlı olduğu ve sonuçlarının ne kadar değişik olabileceği malumdur.

CCN'un morfogenesisine açıklık kazandırabilmek için doğal ve deneysel olaylar üzerinde ultrastrüktürel araştırmalar yapılmıştır. Gerçi son zamanlarda thiamine yetersizliğini birçok hayvan türlerinde deneysel olarak incelemek üzere strüktürel kimyasal analoklar kullanılmıştır. Sığır²⁰, koyun²⁴, at⁸ ve sıçanlarda^{5,6} deneysel thiamine yetersizliği meydana getirmek için büyük dozlarda Amprolium kullanılmıştır. Amprolium ruminantlarda CCN'un belirti ve lezyonlarını ve kanda lactic ve pyruvic asitlerin yoğunluğunu artırmakta ve erythrocyte transketolase aktivitesini azaltmaktadır²⁵. Bu gözlemler doğal CCN olaylarında rastlanan biokimyasal değişikliklere uygunluk göstermektedir. Amprolium'un ince barsaklarda ve diğer yerlerde thiamine rezorbsiyonunu ve fosforilasyonu engellediği sanılmaktadır^{1,28}.

Ölümünden bir hafta önce İç Hastalıklar Kliniğine getirilen koyunun anamnezinde hayvanın kısa bir süre içinde gereğinden fazla arpa yediği ve bundan sonra bir daha kalkamadığı, ancak aynı koşullarda bulunan diğer iki koyunda herhangi bir semptom gözlenmediği anlatılmıştır. Hayvanların aynı yemle beslenmelerine karşın, gösterdikleri reaksiyonların çok değişik olabileceği biyolojik sistemlerde sık rastlanan olaylardır. Hastanın kliniğe getirildiği sırada rumen sıvısında pH'nın 4.0 olduğu ve rumen flora ve faunasının ölmüş olduğu saptanmıştır. Yapılan vitamin B kompleks'i enjeksiyonlarının hastalığın seyrinde bir düzeltme meydana getirmediği görülmüştür; verilen vitaminin yeterliliği kuşkuludur. Ayrıca hastada biokimyasal analizler de yapılamamıştır. Fazla miktarlarda taneli yemlerin alınması rumen pH'sını düşürmektedir⁴⁰. Yüksek konsantrasyonlu yemlemeyle CCN olayları arasında bir ilişkinin bulunduğu ve lactic acidoze'un rumen ortamını CCN'un meydana gelmesi için hazırlayabi-

leceği⁴ ve bu ortamda ruminal thiaminase'ın yüksek olduğu bildirilmiştir³⁹.

Diğer yandan, CCN'un meydana gelmesinde küflü otların muhtemel bir sebep olacağı da ileri sürülmüştür³¹. Ancak CCN'lu hayvanlara yedirilen küflü samanlarda kültürleri yapılan birçok mantarların hiçbirinin thiaminase üretmediği gibi CCN'lu hayvanların rumen içeriklerinden üretilen *Cl. sporogenes* ve *B. thiaminolyticus*'un rumen thiaminase'sinin gerçek kaynakları olamayacağı bildirilmiştir³. Bu arada, et verimini artırmak için mısır silajı, ot silajı ve şeker pancarı posasından ibaret bir yem karışımı ile beslenen kuzular arasında CCN olaylarına rastlandığı ve bu hayvanların kanlarında yüksek konsantrasyonlarda pyruvate ve lactate saptandığı açıklanmıştır³³. Bunun gibi, rasyonlarında yetersiz kaba yemli melas yedirilen sığırlarda CCN'a benzeyen lezyonlar saptanmıştır³⁶, ancak bu hastalığın etiolojisinde thiamine'in rolü olmadığı sanılmaktadır¹⁴.

Yukarıdan beri görüldüğü gibi, hastalığın oluşumunda birçok etiyojik faktörler ileri sürülmüş, hipotezler önerilmiş ancak henüz kesin bir sonuç elde edilememiştir; belli olan, CCN'un thiamine ile önlenbilmesi, erken devrelerinde sağtulanabilmesi, bir dereceye kadar patolojik anatomisi ve meydana getirdiği biokimyasal değişikliklerdir. Konunun çeşitli yönleriyle aydınlığa kavuşabilmesi için etiyoji ve patogenez üzerindeki çalışmaların sürdürüldüğü ve bilimsel araştırmaların henüz canlı bir alanı olduğu yapılan yayınlardan anlaşılmaktadır.

Cerebrocortical necrose'da biokimyasal bulgularla, histolojik bulgular arasındaki yakın ilişki, ön teşhisin biokimyasal ve klinik bulgulara dayanılarak yapılabileceğini göstermiştir Klinik teşhis hayvanın thiamine durumu ile desteklenebilir (eritrositlerdeki yüzde thiamine pyrophosphate etkinin hesaplanmasıyla¹⁴). Ayrıca, nekropsi sırasında beyin, kalp ve karaciğerin thiamine miktarları, rumen ve kalın barsak içeriğindeki thiaminase aktivitesi ve hiç kuşkusuz, bir encephalopathic'nin saptanması teşhisi kesinleştirir.

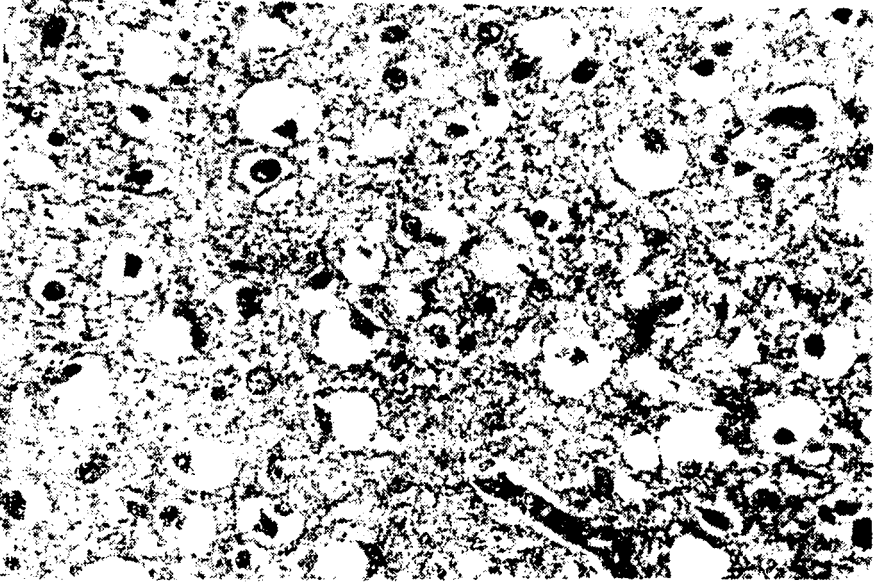
Literatür

- 1- **Bauchop, T. and King, L.** (1968): *Amprolium and thiamine pyrophosphotransferase*. Appl. Microbiol., 16: 961-962.
- 2- **Benevenga, N. J., Baldwin, R.L. and Ronning, M.** (1966): *Alterations in liver enzyme activities and blood and urine metabolite levels during the onset of thiamine deficiency in the dairy calf*. J.Nutr., 90: 131-140.

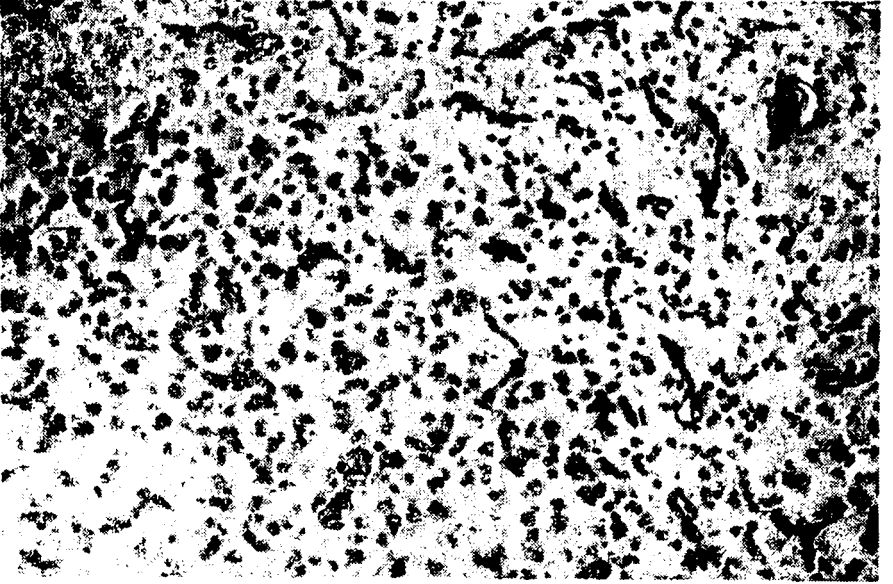
- 3- **Boyd, J.W. and Walton J.R.** (1977): *Cerebrocortical necrosis in ruminants: An attempt to identify the source of thiaminase in affected animals.* J. Comp. Path., 87: 581-589.
- 4- **Brent, B.E.** (1976): *Relationship of acidosis to other feedlot ailments.* J. Animal Sci., 43: 930-935.
- 5- **Brin, M.** (1964): *The antithiamine effects of amprolium in rats on tissue transketolase activity.* Toxicol. Appl. Pharmacol., 6: 454-458.
- 6- **Collins, G.H. and Converse, W.K.** (1970): *Cerebellar degeneration in thiamine-deficient rats.* Amer. J. Path., 58: 219.
- 7- **Conrad, H.R. and Hibbs, J.W.** (1955): *Thiamine and riboflavin in various fractions of rumen content of young calves.* J. Dairy Sci., 38: 548.
- 8- **Cymbaluk, N.F., Fretz, P.B. and loew, F.M.** (1978): *Amprolium-induced thiamine deficiency in horses: Clinical features.* Amer. J. Vet. Res., 39: 255-261.
- 9- **Davies, E.T., Pill, A.H., Collings, D.F., Vem, J.A.J. and Bridges, G.D.** (1965): *Cerebrocortical necrosis in calves.* Vet. Rec., 77: 290.
- 10- **Draper, H.H. and Johnson, B.C.** (1951): *Thiamine deficiency in the lamb.* J. Nutr., 43: 413-422.
- 11- **Edwin, E.E.** (1972): *Cerebrocortical necrosis and thiaminase I.* Proc. 9th Int. Congr. Nutrition, Mexico 1972. 2: 272-275.
- 12- **Edwin, E.E. and Jackman, R.** (1970): *Thiaminase I in development of cerebrocortical necrosis in sheep and cattle.* Nature., 228: 772-774.
- 13- **Edwin, E.E., Lewis, G. and Allcroft, R.** (1968): *Cerebrocortical necrosis: A hypothesis for the possible role of thiaminases in its pathogenesis.* Vet. Rec., 83: 176.
- 14- **Edwin, E.E., Markson, L.M., Shreeve, J., Jackman, R. and Carroll, P.J.** (1979): *Diagnostic aspects of cerebrocortical necrosis.* Vet. Rec., 104: 4-8.
- 15- **Edwin, E.E., Spence, J.B. and Woods, A.J.** (1968): *Thiaminases and cerebrocortical necrosis.* Vet. Rec., 83: 417.
- 16- **Evans, W.C., Antice, Evans I., Humphrey, D.J., Lewin, B., Davies, W.E.J. and Axford, R.F.E.** (1975): *Induction of thiamine deficiency in sheep, with lesions similar to those of cerebrocortical necrosis.* J. Comp. Path., 85: 253-267.

- 17- **Hartley, W.J. and Kater Joan.** (1959): *Polioencephalomalacia of sheep.* N.Z. Vet. J., 7: 75.
- 18- **Hentschl, A.F., Waeton, J.F. and Müller, E.W.** (1966): *Treatment of bovine polioencephalomalacia with vitamin B complex.* Modern Vet. Pract., 47: 72-74.
- 19- **Hosokawa, S., Ohshima, K., Miura, S. and Ito, T.** (1971): *Pathological studies on polioencephalomalacia in sheep.* J. Fac. Agric. Iwate Univ., 10: 139-155.
- 20- **Howell, J.McC.** (1961): *Polioencephalomalacia in calves.* Vet. Rec., 73: 1165-1168.
- 21- **Jensen, R., Griner, L.A. and Adams, O.R.** (1956): *Polioencephalomalacia of cattle and sheep.* J. Amer. Vet. Med. Assoc., 129: 311-321.
- 22- **Jubb, K.V.F. and Kennedy, P.C.** (1970): *Pathology of Domestic Animals.* II. ed. Vol. 2. pp. 380-383. Academic Press. N.Y.
- 23- **Little, P.B.** (1978): *Identity of fluorescence in polioencephalomalacia.* Vet. Rec., 103: 76.
- 24- **Loew, F.M. and Dunlop, R.H.** (1972): *Induction of thiamine inadequacy and polioencephalomalacia in adult sheep with amprolium.* Amer. J. Vet. Res., 33: 2195-2205.
- 25- **Markson, L.M., Lewis, G., Terlecki, S., Edwin E.E. and Ford, J.E.** (1972): *The aetiology of cerebrocortical necrosis: the effects of administering antimetabolites of thiamine to preruminant calves.* Brit. Vet. J., 128: 488-498.
- 26- **Markson, L.M. and Terlecki, S.** (1968): *The aetiology of cerebro-cortical necrosis.* Brit. Vet. J., 124: 309.
- 27- **McElroy, L.W. and Goss, H.** (1941): *A quantitative study of vitamin in the rumen content of sheep and cows fed vitamin-low diets.* J. Nutr., 21: 163-173.
- 28- **Mcnon, I.A. and Sognen** (1971): *Amprolium and transport of thiamine in suspensions of intestinal cells.* Acta Vet. Scand., 12: 111-113.
- 29- **Morgan, K.T.** (1973): *An ultrastructural study of ovine polio-encephalomalacia.* J. Path., 110: 123-136
- 30- **Morgan, K.T.** (1974): *Amprolium poisoning of preruminant lambs. An ultrastructural study of the cerebral malacia and the nature of the inflammatory response.* J. Path., 112: 229-236.

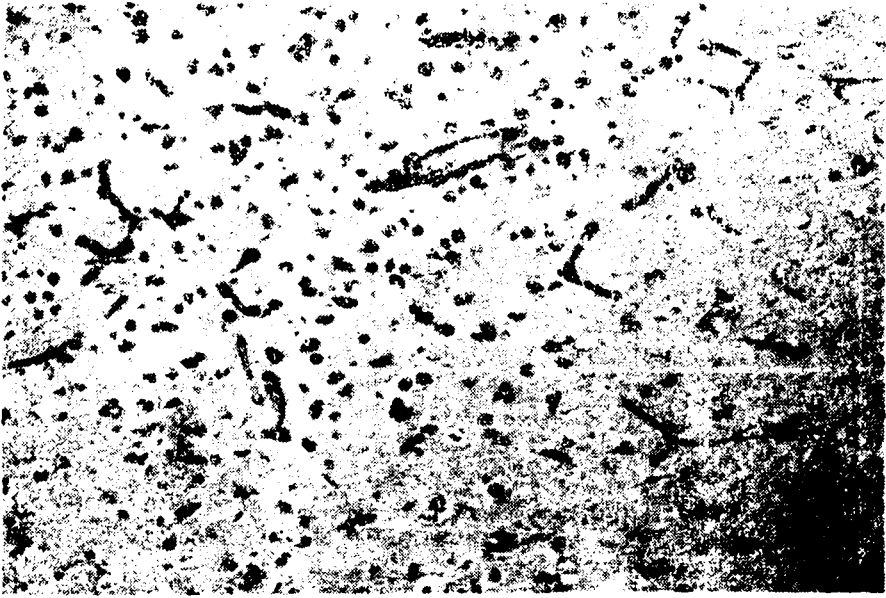
- 31- **Ohshima, K., Sato, T., Yamanome, Y., Miura, S. and Numakunai, Sh.** (1977): *An occurrence of cerebrocortical necrosis in rearing calves - Histopathological and ultrastructural studies.* Jap. J. Vet. Sci., 39: 415-423.
- 32- **Ozawa, Nakayama, H. and Hayashi, R.** (1957): *Destruction of thiamine by certain fungi.* J. Vitaminology., 3: 282.
- 33- **Pierson, R.E. and Jensen, R.** (1975): *Polioencephalomalacia in feedlot lambs.* J. Amer. Vet. Med. Assoc., 166: 257-259.
- 34- **Pill, A.H.** (1967): *Evidence of thiamine deficiency in calves affected with cerebrocortical necrosis.* Vet. Rec., 81: 178-181.
- 35- **Potel, K. and Seffner, W.** (1967): *Cerebrocortical necrosis in sheep.* Arch. Exp. Vet. Med., 21: 141-148.
- 36- **Preston, T.R.** (1972): *Fattening beef cattle on molasses in the tropics.* World Anim. Rec., 1: 24-29.
- 37- **Roberts, G.W. and Boyd, J.W.** (1974): *Cerebrocortical necrosis in ruminants.* J. Comp. Path., 84: 365-374.
- 38- **Sandersleben, J. von** (1966): *Hirnrinden-nekrosen beim kalb.* Schweiz. Arch. Tierheilk., 108: 284-303.
- 39- **Sapienza, D.A. and Brent, B.E.** (1974): *Ruminal thiaminase v.s. concentrate adaptation.* J. Anim. Sci., 39: 251.
- 40- **Slyter, L.L., Blank, F.C. and Putnam, P.A.** (1966): *Microbial changes associated with decreased pH in a continuous culture artificial rumen.* Fed. Pro. 25: 554.
- 41- **Terlecki, S. and Markson, L.M.** (1959): *Cerebrocortical necrosis.* Vet. Rec., 71: 508.
- 42- **Urman, H.K.** (1961) *Eğrelti otu ve Düğün çiçeklerinin (Raminculus acer ve R. steveni) sığınlarda sebep oldukları değişiklikler.* Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi Yayınları: 134. Doçentlik çalışması: 76. Ank. Üniv. Basımevi. 1961.
- 43- **Urman, H.K. and Grace, O.D.** (1962): *Polioencephalomalacia in cattle.* Vet. View's, April. 6.
- 44- **Yamagiwa, S. and Tajima, M.** (1952): *Neurohistologische studien über die encephalomalacie bei hematireren.* Memoirs Fac. Agric. Hokkaido Univ., I: 145-158.
- 45- **Ziffo, G.S. and Inglis, D.M.** (1974) *Examination of brain tissue.* Vet. Rec., 94: 252.



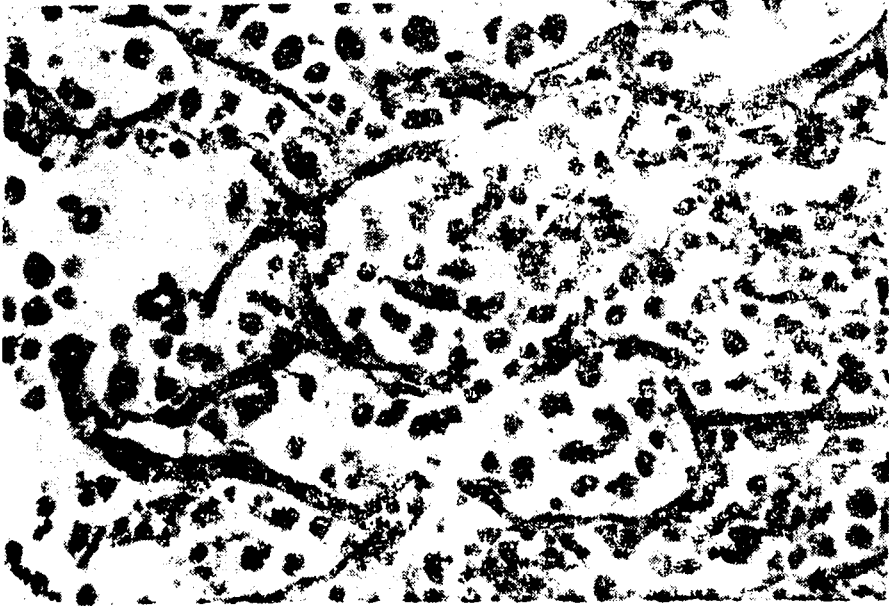
Resim 1: (Keçi) Cerebral cortex. Perineuronal boşluklarla çevrili büzüşmüş, çekirdekleri piknotik neuronlar. Neuropil ince köpük manzarasında. H.E. 500 X
(Goat) Cerebral cortex. Pyknotic neurons with perineuronal clear spaces. Foamy appearance of the neuropil.



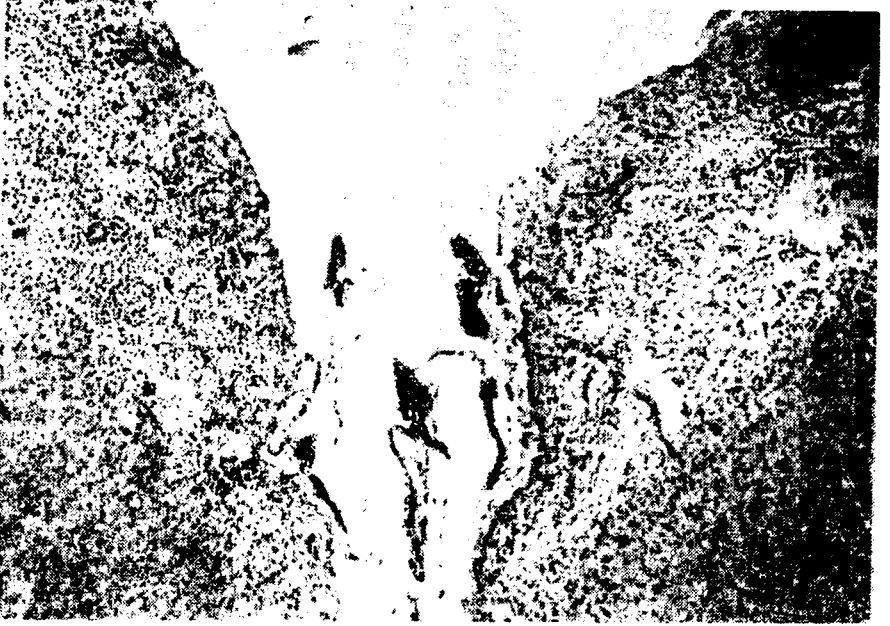
Resim 2: (Koyun) Cerebral cortex. Kapillar damar-ve gitter hücre proliferasyonu. H.E. 125 X
(Sheep) Cerebral cortex. Vascular-and gitter cell proliferation.



Resim 3: (Koyun) Cerebral cortex. Neuronlar hemen hemen tamamen silinmiş; gitter hücreleri ve üreyen kapillar damarlar alanı kaplamış. H.E. 125 X
(Sheep) Cerebral cortex. Neuronal elements have been almost disappeared. The area is occupaid by gitter cells and proliferated capillaries.

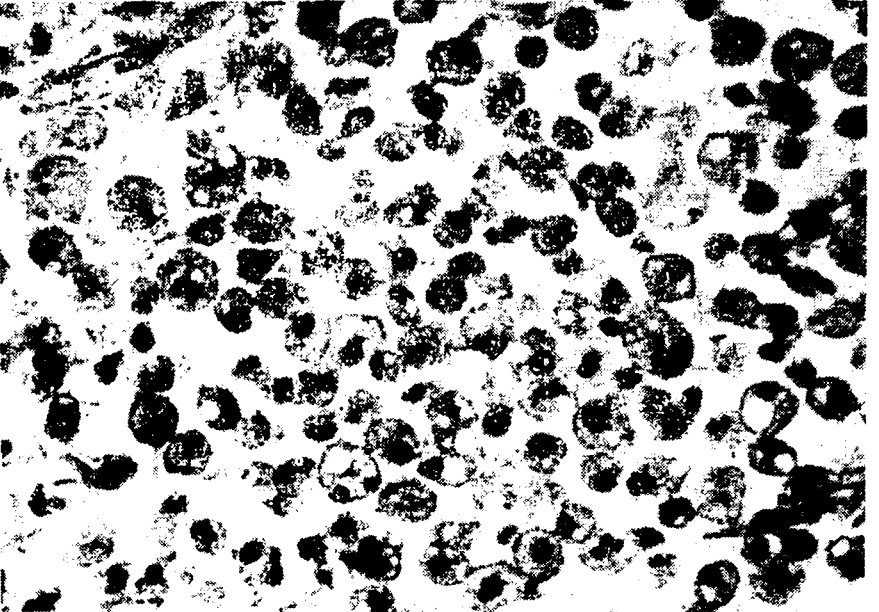


Resim 4: (Koyun) Beyin zarları bölgesinde kapillar damar ve gitter hücre proliferasyonu.
(Sheep) Meningeal gitter cell-and capillary proliferation. H.E. 300 X



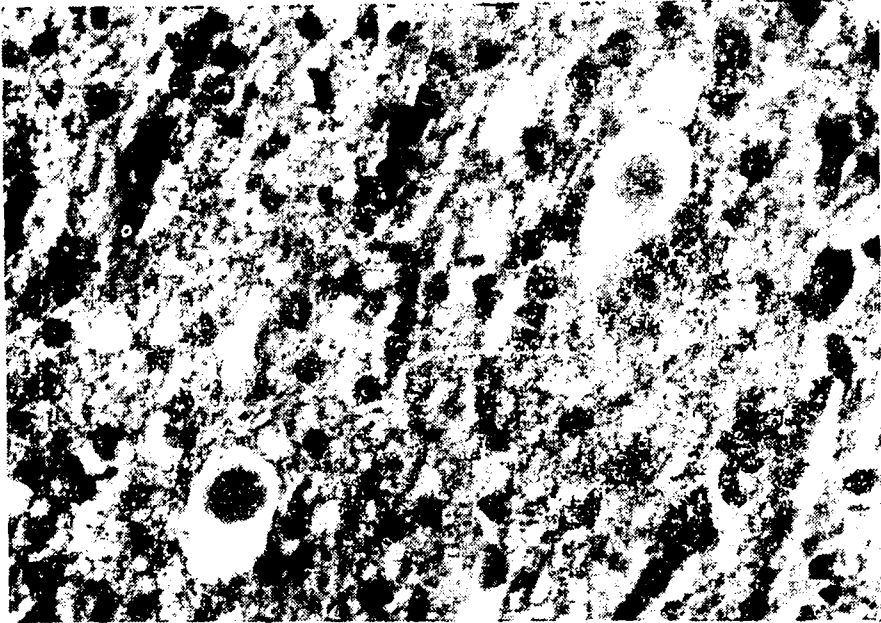
Resim 5: (Koyun) Colliculus inferior. Birbirinden ayrılan doku boşluğu yoğun gitter hücreleri tarafından doldurulmuş. H.E. 50 X

(Sheep) Bilaterally symmetric cleavages in the inferior colliculi filled by proliferated gitter cells.



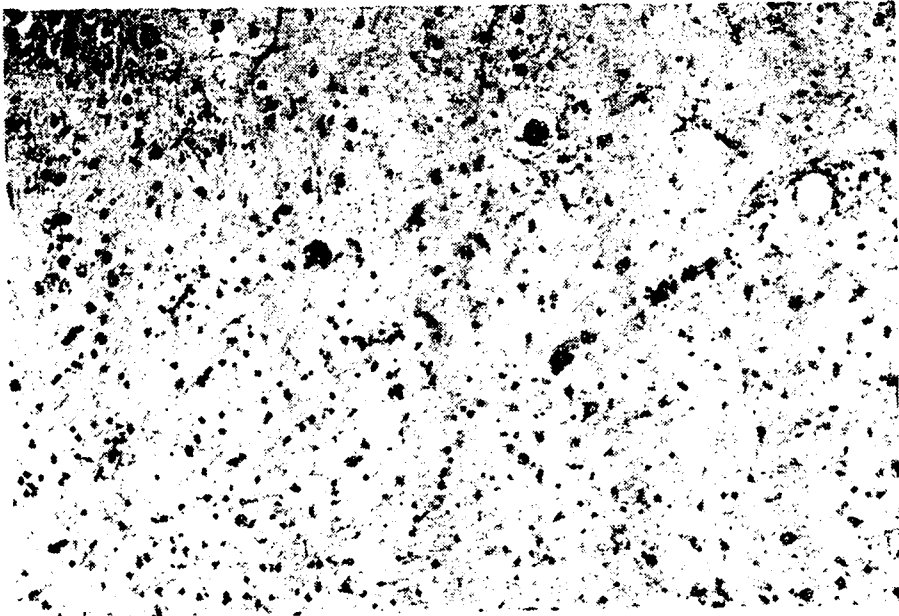
Resim 6: (Koyun) Res. 5'in büyütülmüş şekli. Gitter hücre üremesi. H.E. 500 X

(Sheep) Magnification of Fig 5. Proliferated gitter cells.

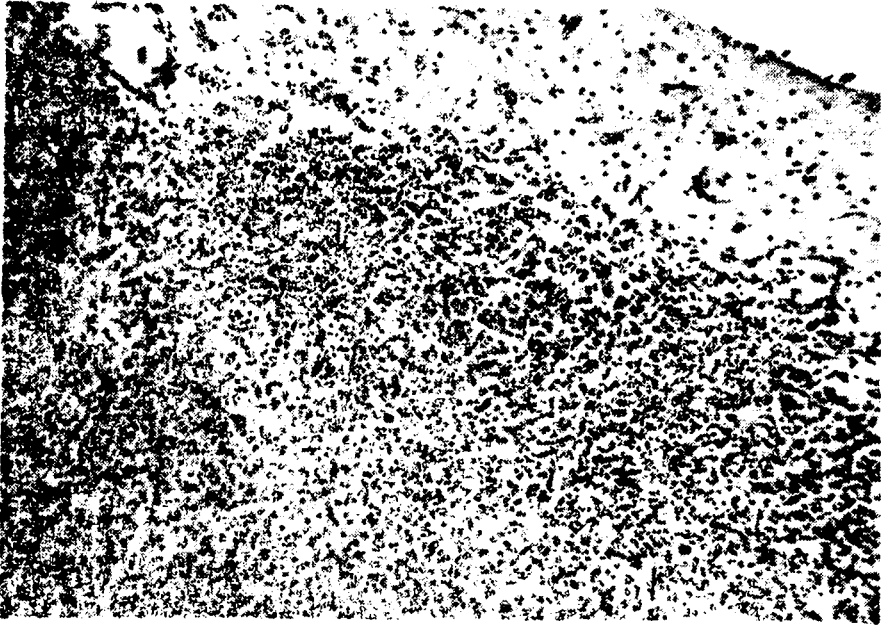


Resim 7: (Keçi) Ödematöz subkortikal beyaz madde ve iki şişkin axon (spheroid). H.E. 125 X

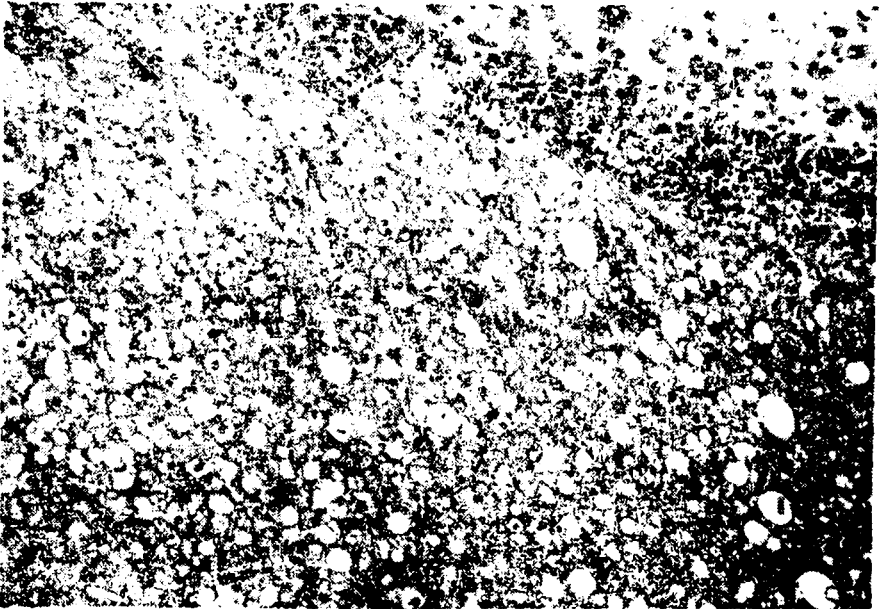
(Goat) Edematous subcortical white matter containing two axonal swellings (spheroids).



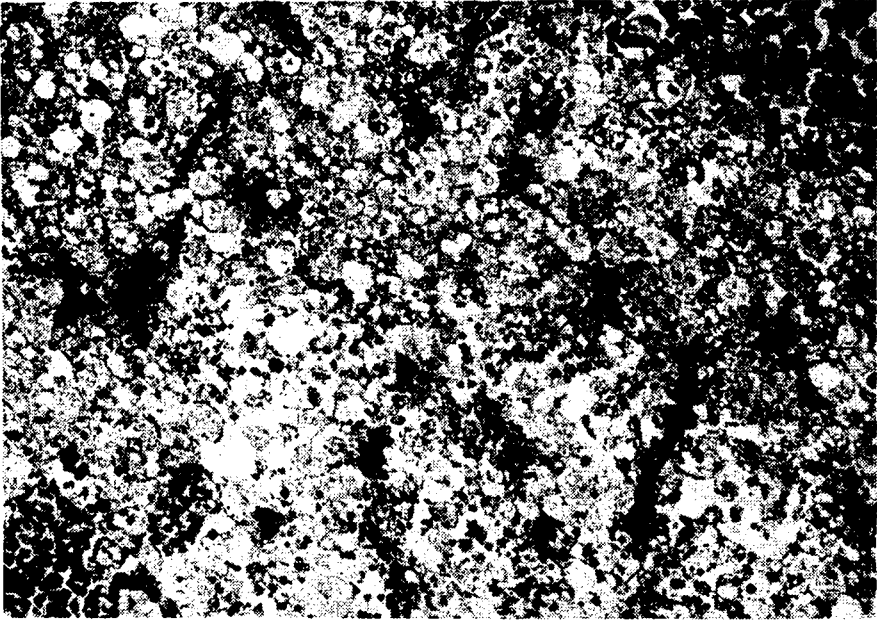
Resim 8: (Koyun) Subst. alba'da iki şişkin axon (spheroid). H.E. 500 X
(Sheep) Two axonal swellings (spheroids) in the subcortical white matter.



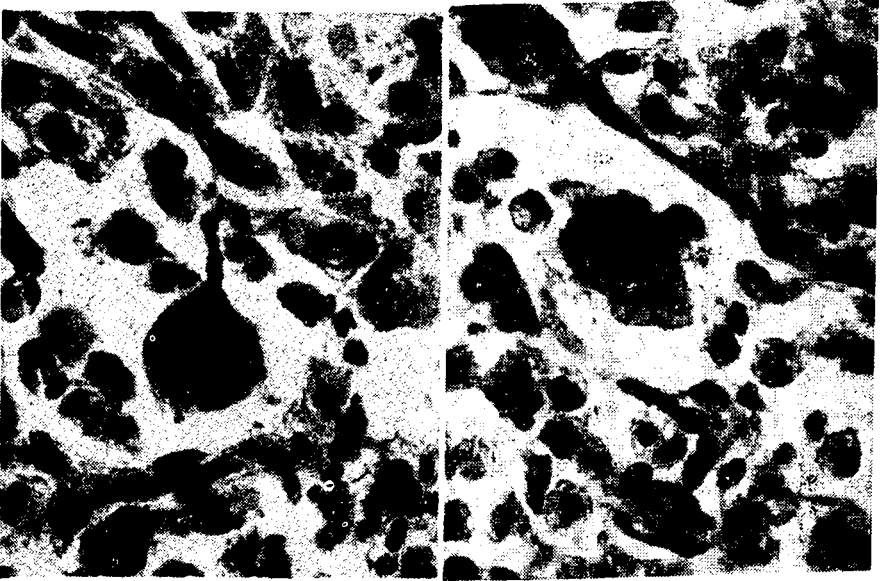
Şekil 9: (Koyun) Cerebellum. Purkinje hücreleri silinmiş, granül hücreleri piknotik ve bunlar arasında üremiş olan kapillar damarlar. H.E. 125 X
(Sheep) Cerebellum. Loss of Purkinje cells. Pyknotic granule cells and vascular proliferation.



Şekil 10: (Koyun) Cerebellum. Cerebellar folium'un beyaz maddesinde status spongiosus ve granül hücrelerinde necrose. H.E. 125 X
(Sheep) Cerebellum. Status spongiosus in the white matter of a cerebellar folium and necrosis of granule cells.



Resim 11: (Koyun) Cerebellum. Cerebellar folium'un beyaz maddesinde yoğun gitter hücre ve vasküler proliferasyon. H.E. 300 X
(Sheep) Cerebellum. Extensive gitter cell-and vascular proliferation in the white matter of a cerebellar folium.



Resim 12 ve 13: (Koyun) Purkinje hücrelerinde mineralizasyon. H.E. 500 X
(Sheep) Mineralized Purkinje cells surrounded by gitter cells.