

AKDENİZ BÖLGESİNDE KÖR DOĞAN BUZAĞILARIN BULBUS OCULI, NERVUS OPTICUS VE SANTRAL SINİR SİSTEMİNİN PATOLOJİK ANATOMİSİ

Rıfki Hazıroğlu¹

R. Merih Hazıroğlu²

Pathologic-anatomy of the eyeball, optic nerve and central nervous system in congenital blind calves in southern Turkey.

Summary: *Hydranencephaly without arthrogryposis was observed in four (2 male, 2 female) Holstein crossbred calves. Clinically blind calves aged 30-56-day-old were collected from the Antalya provinces at the period of June-July 1992. Lesion was not found at the ophthalmological examination. No any virus was isolated from the central nervous system (CNS) tissues and cerebrospinal fluids (CSF) of the calves, although their mothers had bluetongue virus serotype 4 neutralizing antibodies in the sera. The brain hemispheres were filled with various amounts of CSF which was watery and clear or blood-stained in calves (hydranencephaly). The brain stems were normal in appearance. Histologically, narrow residual hemispheric tissues were sclerotic in appearance, although the relatively large tissues had normal structures and some areas of residual tissues were composed of only leptomeninges. This study also proved that intra-uterine bluetongue virus infection has gained endemic features in the aetiology of the blindness in calves observed in southern Turkey.*

Özet: *Holştayn melezi dört buzağıda (2 erkek, 2 dişi) hidranensefali gözlemlendi. Klinik olarak kör olan buzağular 30-56 günlük olup Antalya İli merkez köylerinden Haziran-Temmuz 1992 tarihleri arasında toplandı. Oftalmolojik muayenede bir lezyona rastlanmadı. Buzağuların sinir sistemi ve serebrospinal sıvılarından herhangi bir virus izole edilememesine rağmen annelerinin kan serumlarında mavidil virusu serotip 4'e karşı nötralizan antikorlar bulundu. Beyin hemisferleri sulu berrak veya kan içeren çeşitli miktarlardaki serebrospinal sıvı ile dolu vaziyette idi (hidranensefali). Beyin sapı normal görünümünde idi. Histolojik olarak, dar kalıntı hemisferik doku sklerotik görünümde olmasına rağmen kısmen kalın olanlar normal histolojik tabakalanmaya sahipti. Kalıntı hemisferik dokular bazı alanlarda sadece leptomeninx'den ibaretti. Bu çalışma aynı zamanda intrauterin mavidil virusu enfeksiyonunun Akdeniz bölgesinde kör buzağı doğumlarının etyolojisinde endemik bir özellik kazandığını ortaya koydu.*

1. Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.
2. Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara.

Giriş

Konjenital körlük, beslenme (3, 5, 9, 11, 12, 17, 18) enfeksiyöz (1, 13-16) ve kalıtsal nedenlere bağlı olarak meydana gelebilmektedir (4,7). Tüm bu etkenler görme yollarında oluşturdukları lezyonlara paralel olarak değişen derecelerde körlüğe neden olmaktadır. Vitamin A sığır rasyonlarında bulunması gereken en önemli vitaminlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu vitaminin primer yetersizliği alınan yemlerin bu yöndeki eksikliklerinden kaynaklanmaktadır. Sekonder şekillenen vitamin A yetersizliği absorbtif defektler veya alınan vitamin A prekürsörlerinin dönüşüm yetersizliğine bağlı olarak şekillenmektedir (4). Sığırlarda hipovitaminosis A'nın klinik bulguları hayvanın yaşına bağlıdır (17). Buzağılardaki bulgular total körlük veya gece körlüğüdür (3, 8, 17, 18). Konjenital körlüğün etyolojik faktörleri arasında intrauterin enfeksiyöz ajanların oluşturduğu enfeksiyonlarda vardır (1, 10, 13-16). Ayrıca cerebrocortical necrosis (2) akut kurşun zehirlenmesi (4) gibi durumlarda da görme yolları ve merkezlerinde meydana gelen çeşitli lezyonlar körlüğe neden olur. Tüm bunların yanısıra tümörleri ve travmaları da gözönünde tutmak gerekir.

Yurdumuzda gevişgetiren hayvanlarda körlük olaylarına sıklıkla rastlanmaktadır. Bu çalışmayla Akdeniz bölgesinde endemik karakter kazanmış olan intrauterin mavidil virusunun enfeksiyonu sonu şekillenen santral sistemi bulgularının patolojik-anatomik değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Haziran-Temmuz 1992 de yaşları 30 ile 56 gün arasında değişen dört adet Holştayn melezi (2 erkek, 2 dişi) konjenital kör buzağı (Tablo 1) Antalya İli merkez köylerinden sağlandı. Elektrofizyolojik [elektroretinografi (ERG), görsel uyarılı potansiyel (GUP)] muayeneler Medelek Neuroptoelectrophysiology ünitesi ile yapıldı. Klinik gözlemlerden sonra sistematik nekropsileri yapılan buzağılardan doku örnekleri toplandı. Buzağuların annelerinden (4 ile 8 yaş arasında) ve kendilerinden kan serumu ile buzağuların liquor cerebrosppinalis'leri ve kalıntı hemisferik dokularından alınan doku örnekleri mavidil, Akabane ve sığır mukozal hastalıklarına karşı nötralizan antikörlerin (serum nötralizasyon testi) varlığı ve izolasyonları (çeşitli hücre kültürü ve embriyonlu yumurta) yönünden incelendi. Her hayvanda bu nervus opticus çevre kemik dokusu ile birlikte nitrik asitle dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyondan sonra segmental kesitler alınarak canalis opticus'un 4 ayrı bölgesinden dorso-ventral ve medio-lateral yönde digital kompas (Mitutoya, Japan) aracılığıyla ölçümler yapıldı. Sağ canalis opticus'dan ise n.opticus dikkatli bir şekilde diseke edildi. Bulbus oculi orbita'dan uzaklaştırıldı. Bulbus oculi %4 glutaraldehit ve %10'luk formalin karışımında, encephalon ve m.spinalis ise %10'luk nötral formalinde tesbit edildi. Makroskopik olarak incelenen bulbus oculi, n.opticus, encephalon ve m.spinalis'ten coronal kesitler yapılarak bulgular değerlendirildi. Doku örnekleri bilinen laboratuvar yöntemleri uygulanarak parafine gömüldü. Kesitler 8-10 m kalınlığında alınarak hematoksilin eozinde (HE) boyandı. Seçilen bazı kesitler ayrıca Luxol fast blue (LFB) ve Gomori'nin retikulum boyası (GRB) ile boyandı.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan buzağuların yaş, ırk, cinsiyet ve nekropsisi tarihleri

Buzağı no	Yaş (gün)	İrk	Cinsiyet	Nekropsi Tarihi
1	43	Holştayn	Erkek	18.6.1992
2	56	"	Dişi	19.6.1992
3	30	"	Erkek	6.7.1992
4	30	"	Dişi	8.7.1992

Bulgular

Buzağularda palpebral reflekslerin yokluğuna karşın pupillar reflekslerin varlığı dikkati çekti. Emme, yeme ve işitme reflekslerinin normalliği ile vücut ısısı, solunum ve nabızın normal değerler içinde olduğu ortak klinik bulgular olarak gözlemlendi. Sesle yapılan uyarılara karşı buzağular kaçma, sıçrama gibi şursuz davranışlar gösterdi. Elektrofizyolojik sonuçlar lezyonun cerebral cortex'de olduğunu ortaya koydu. Alınan örneklerden herhangi bir virus izole edilemedi ancak buzağuların annelerinin kan serumlarında mavidil virusuna karşı nötralizan antikorlar saptandı.

Patolojik-Anatomik Bulgular

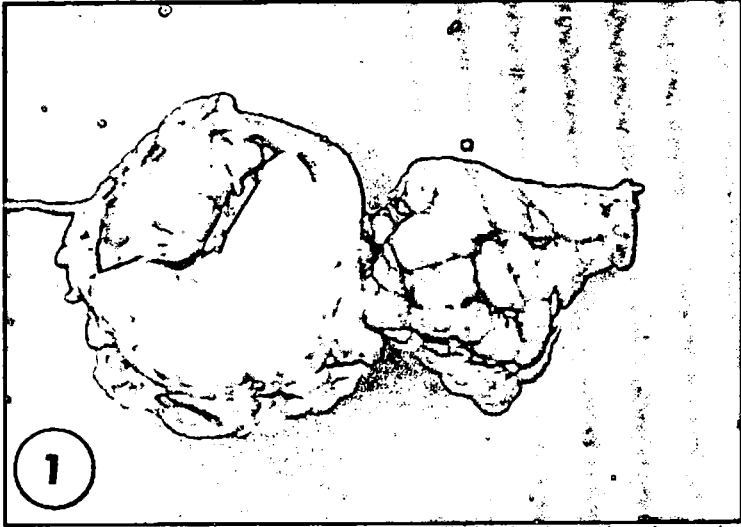
Makroskopik bulgular: Olgulara göre ayrı ayrı değerlendirildi.

Olgu 1: Bulbus oculi, n.opticus, canalis opticus (mediolateral uzunluk (mm)= $\bar{X} \pm S\bar{x}$ 4.23 \pm 0.367; dorso-ventral uzunluk (mm)= $\bar{X} \pm S\bar{x}$ 4.11 \pm 0.133) ve m. spinalis normal görünümde idi. Encephalon'da hidranensefali (HE) saptandı (Şekil 1).

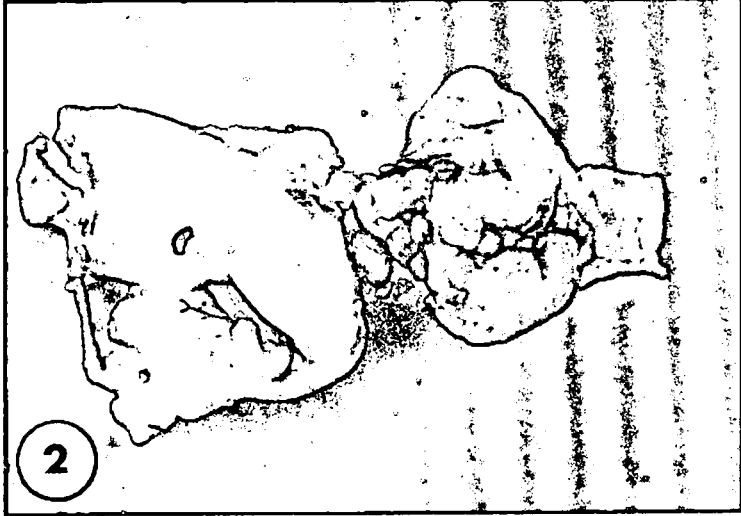
Hemispherium'lar şekillenmemişti. Leptomeninx altında direkt olarak görülen plexus choroideus ventriculi lateralis, nucleus caudatus ve hippocampus'du. Corpus callosum'un bütünlüğü bozulmamış olup, septum pellucidum'un rostral 1/4 ünün dorsal'inde 0.5 mm çapında bir defekt göze çarptı. Hippocampus ve nucleus caudatus'lar dorsal'den bakıldığında engebeli görünümde idi. Beyine bazalden bakıldığında ise sol lobus piriformis'in sağdakine göre küçük görünümde olduğu farkedildi. Thalamus'un dorsal yüzünün lateral'inin medial'ine göre daha yüksek olması gerekirken bir yükseklik farkının bulunmadığı göze çarptı. Colliculi rostrales rostro-dorsal'de basık görünümde idi. Cerebellum'da lobi laterales cerebelli'de belirgin bir asimetri söz konusuydu. Fossa rhomboidea'nın çukurluğu oldukça fazla idi.

Olgu 2: Bulbus oculi, n. opticus, canalis opticus (medio-lateral uzunluk (mm)= $\bar{X} \pm S\bar{x}$ 3.63 \pm 0.05; dorso-ventral uzunluk (mm)= $\bar{X} \pm S\bar{x}$ 3.48 \pm 0.064) ve m. spinalis normal görünümde idi. Encephalon'da HE saptandı (Şekil 2).

Hemispherium'lar şekillenmemişti. Leptomeninx altında direkt olarak görülen plexus choroideus ventriculi lateralis, nucleus caudatus ve hippocampus'du.

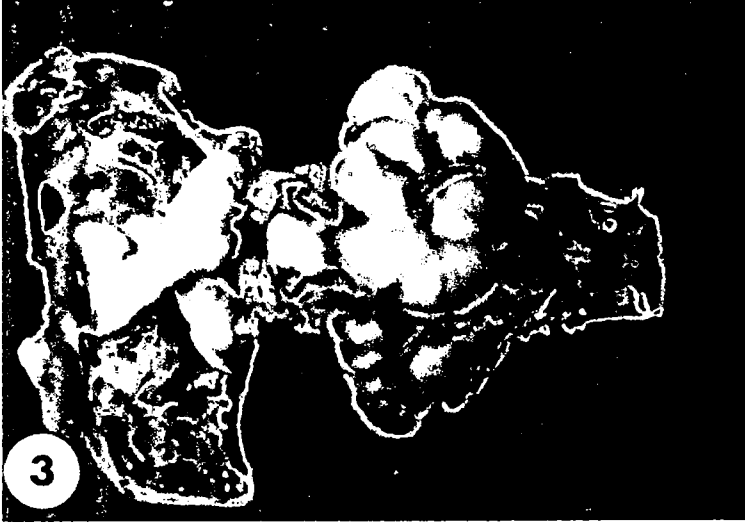


Şekil 1. Hidranensefalik beyin. Leptomeninx altında direkt olarak görülen plexus choroidus ventriculi lateralis, nucleus caudatus ve hippocampus (olgu no 1). [Hydranencephalic brain. Choroid plexus in the lateral ventricle, caudate nucleus and Ammon's horn (Case no 1)].

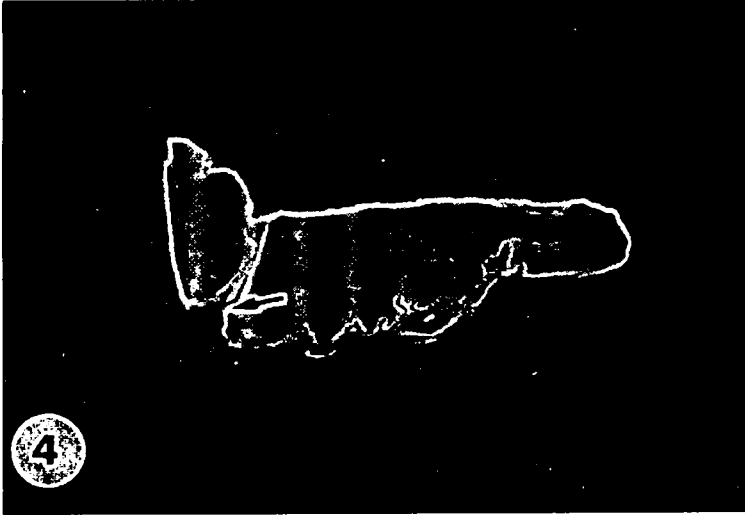


Şekil 2. Hidranensefalik beyin. Septum pellucidum'da delik (Olgu no 2). [Hydranencephalic brain. Defect of the septum pellucidum (Case no 2)].

pus'du. Corpus callosum tam olup, septum pellucidum'da caudo-dorsal'den, rostroventral'e doğru eğimli 7 mm yüksekliğinde, 2.5 mm genişliğinde bir delik yer almaktaydı. Hippocampus ve nucleus caudatus'lar dorsal'dan engebeli görü-



Şekil 3: Hidranensefalik beyin. Hippocampus ve nucleus caudatus liquor cerebrospinalis'in yaptığı basınç sonu çok küçülmüş ve yassılmış (Olgu no 3). [Hydranencephalic brain. Ammon's horn and caudate nucleus are compressed by the cerebrospinal fluid (Case no 3)].

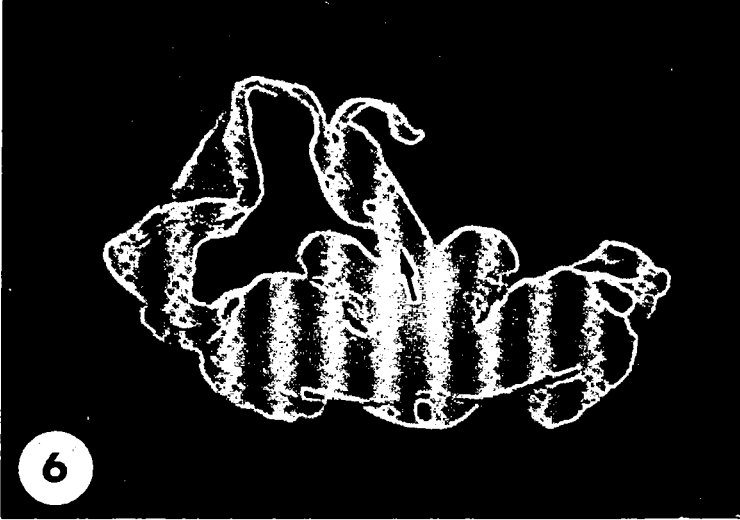


Şekil 4: Beyin sapı. Crus cerebri düzeyinin oldukça altında kalan pons ve corpus trapezoideum -ok- (Olgu no 3). [Brain stem. Pons and trapezoid body are fairly seen under the level of the cerebral peduncle -arrow- (Case no 3)].

nümde olup nucleus caudatus'ların yassılmış ve küçük olduğu dikkati çekti. Sağ lobus piriformis'in lateral'de bütünlüğü bozulmuştu. Dorsal'den bakıldığında thalamus lateral'e doğru alçalan dar bir sütun görünümünde idi. Cerebellum'da lobi laterales cerebelli'de belirgin bir asimetri göze çarptı. Leptomeninx'te kü-

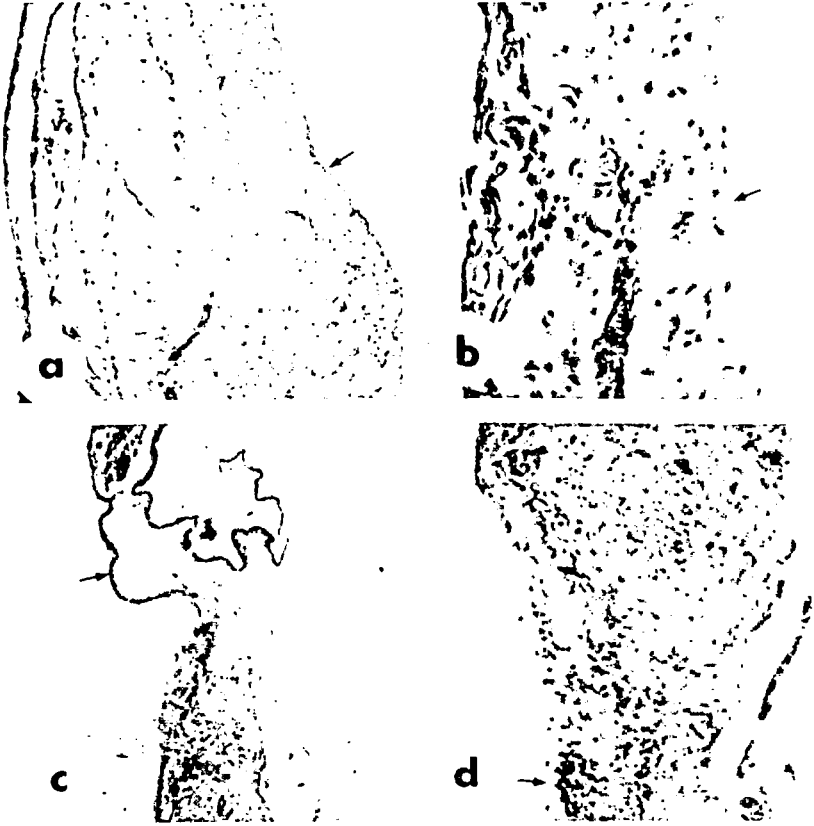


Şekil 5: Hidranensefalik beyin. Kalıntı hemisfer dokusunda kistik kavitasyonlar -oklar- (Olgu no 4). [Hydranencephalic brain. Cystic cavitations in the residual hemispheric tissue -arrows- (Case no 4)].



Şekil 6: Kalıntı hemisfer dokusu ve kistik septum pellucidum -ok- (Olgu no 4). [Residual hemispheric tissue and cystic septum pellucidum - arrow- (Case no 4)].

çük nodüler yapı şeklinde kalıntı hemisfer dokusu görüldü. Yapılan koronal kesitlerde aqueductus mesencephali'de colliculi rostrales'in rostral'i düzeyinde belirgin bir genişleme görüldü. Fossa rhomboidea'nın çöküntüsü çok fazlaydı.



Şekil 7. a) Kalıntı hemisferik doku ve subventriküler alan ependim hücreleri ile döşeli -ok- HEx90 (Residual hemispheric tissue and ependymal cells arranged to the subventricular zone -arrow-) b) Artmış mezodermal fibriller sonu sklerotik görünüm, subventriküler alanda ependim hücreleri yok -ok- HEx240. (Sclerotic appearance due to decreasing of the mesodermal fibrils, no ependymal cells on the subventricular zone -arrow-) c) Nodül tarzındaki kalıntı hemisferik dokular arasında görülen leptomeninx -ok- HEx40 (Leptomeninx between the nodular residual hemispheric tissue -arrow) d) Rezidüel hemisferik dokuda fokal glial nodüller -ok- HEx90 (Focal glial nodules in the residual hemispheric tissue - arrow).

Olgu 3: Bulbus oculi, n., opticus, canalis opticus (mediolateral uzunluk (mm)= $\bar{x} \pm S\bar{x}$ 3.51 \pm 0.127; dorso-ventral uzunluk (mm)= $\bar{x} \pm S\bar{x}$ 3.28 \pm 0.23) ve m. spinalis normal görünümde idi. Encephalon'da HE saptandı (Şekil 3).

Hemispherium'lar şekillenmemişti. Leptomeninx altında direkt olarak görülen plexus choroideus ventriculi lateralis, nucleus caudatus ve hippocampus'du. Hippocampus ve nucleus caudatus'lar çok küçülmüş ve yassılmış olup üzerleri engibeli görünümdeydi. Corpus callosum çok incelmışti. Septum pellucidum'un ortasında dorso-ventral konumlu 0.5 mm eninde ve 4 mm yüksekliğinin-

de bir yarık mevcuttu. Beyine bazalden bakıldığında her iki lobus piriformis'in sadece medial'de 0.5 cm kalınlığında sütun şeklinde varlığını koruduğu görüldü. Colliculus rostralis'ler üzerinde tam ortada medio-lateral konumlu sığ bir oluk vardı. Thalamus oldukça basık ve dorsal'den bakıldığında medial'den lateral'e doğru alçalır görünümde idi. Glandula pinealis çok küçüktü. Bulbus olfactorius ve tractus olfactorius'lar yoktu, sadece trigonum olfactorium'ların varlığını koruduğu gözlemlendi. Fossa rhomboidea'nın çukurluğunun çok fazla oluşu nedeniyle pons ve corpus trapezoideum'un ventral'e doğru çöktüğü ve crus cerebri düzeyinin oldukça altında bulunduğu görüldü (Şekil 4).

Olgu 4: Bulbus oculi, n. opticus, canalis opticus (mediolateral uzunluk (mm)= $\bar{x} \pm S\bar{x}$ 2.38 \pm 0.02; dorso-ventral uzunluk (mm)= $\bar{x} \pm S\bar{x}$ 2.33 \pm 0.04) ve m. spinalis normal görünümde idi. Encephalon'da HE saptandı (Şekil 5).

Hemisferium'lar tam şekillenmemiş olup, leptomeninx altında 2-3 mm kalınlığında kalıntı hemisfer dokusu saptandı. Üzerinde kistik kaviteasyonlar (2-5 mm) bu doku uzaklaştırıldığında direkt olarak plexus choroideus ventriculi lateralis, hippocampus ve nucleus caudatus görüldü. Corpus callosum ve septum pellucidum'un bütünlüğü bozulmamıştı. Kistik septum pellucidum (Şekil 6) dik-kati çekti. Nucleus caudatus ve hippocampus'lar dorsal'den bakıldığında hafif engebeli görünümde idi. Thalamus dar ve yüzeyi engebeliydi. Bazalden bakıldığında bütünlüğünü koruyan lobus piriformis'lerin medial'inde bir kabarıklık görüldü. Fossa rhomboidea çok fazla çukurlaşmıştı.

Mikroskopik bulgular: Benzer histolojik görünüme sahip olduklarından olgular toplu değerlendirildi.

Bulbus oculi ve n. opticus'ların yapılan histolojik muayenelerinde herhangi bir bulguya rastlanmadı. Papilla optici ve retina'da da lezyon mevcut değildi.

Encephalon'da ise tüm olgularda yangısal olmayan değişiklikler saptandı. Olgularda kalıntı hemisfer dokusu kalın kısımlarda normal histolojik tabakalanma gösterdi. Ancak substantia grisea ve substantia alba normal kalınlığından daha dardı. Subventriküler alanların aynı olgudan alınan farklı kesitlerde bile bazen ependim hücreleri (Şekil 7a) ile döşeli bazen ise çıplak olduğu görüldü. İnce olan kalıntı hemisferik dokular ise sklerotik görünümde idi. Bu yapı HE boyamalarında bile belirgin olarak görüldü (Şekil 7b). GRB'sında ise bol mikrotardaki mezodermal fibrillerin ortaya koyduğu bu yapı daha açık olarak saptandı. Bazı alanlarda kalıntı hemisfer dokusu nodül şeklinde içerisinde substantia grisea ve birkaç nöron kapsar tarzda yerleşirken devam eden bölgelerde sadece leptomeninx gözlemlendi (Şekil 7c). Kalıntı hemisferik kısımlarda (Şekil 7d), subventriküler alanlarda ise kalın manşet şeklinde gliosis görüldü. Ayrıca indifferansiye nöronal nodüller kalıntı hemisferik dokuda gözlenen bir diğer değişiklikti. Subventriküler yerleşim gösteren glia hücrelerinin ventriküllere doğru çıkıntılar yaptığı saptandı. Ventriculus tertius'u döşeyen ependim hücrelerinde displazi (olgu no: 4) ve thalamus'da kireçlenmelere (olgu no: 3) rastlandı. Makroskopik olarak engebeli görülen hippocampus'ların histolojik görünümünün bu yapıya

uyarak stratum molekulare ve stratum granulosum ile area dentatae'lerin karıştığı saptandı. Özellikle üç nolu buzağında nucleus caudatus'ların histolojik yapısı oldukça bozulmuştu. Subependimal rozetlere ventriculus tertius ventriculus quartus'da rastlandı. Ayrıca ventriculus tertius'da daralma ve çatallanma ise üç nolu buzağında görüldü. Kalıntı hemisferik dokularda, colliculus rostralis'lerde ve medulla oblongata'da promontorium calami scriptorii'de değişen derecelerde sklerotik görünüm mevcuttu. Ayrıca colliculus rostralis'lerde ortalarında damarların bulunduğu kavitasyonlar seçildi. Purkinje hücrelerinin dejenerasyonuna, kaybına ve ektopisine tüm olgularda değişen derecelerde rastlandı. LFB ile yapılan boyama yönteminde olgularda myelinleşmenin normal olduğu görüldü. Medulla spinalis'lerden yapılan kesitlerde de herhangi bir histolojik değişiklik söz konusu değildi.

Tartışma ve Sonuç

Görmenin olabilmesi için görme yolunun [görme alanı-retina- n. opticus-chiasma opticum-tractus opticus-nucleus geniculate laterale-mesencephalon (pupillar refleks)-occipital cortex (Gennari çizgisi)] tam olması gerekmektedir (7). Klinik testlerin sonucunda (ERG; GUP) occipital cortex'in şekillenmemesine bağlı olarak kortikal bir körlüğün varlığı düşünüldü. Bu durum nekropsiler sonucunda da hidranensefali (HE) olarak ortaya kondu.

Ülkemizde sadece hidranensefali veya artrogriposis ile birlikte muhtelif epizootiler buzağılarda bildirilmiştir (10, 19, 20). Bu sendromun [Arthrogryposis/hydranencephaly (AG/HE)] etyolojisinde çeşitli intrauterin viral ajanlar rol oynamaktadırlar (1, 13-16). Ancak ülkemizde mavidil ve Akabane virusları özel bir önem taşımaktadır (10, 19, 20). İlk epizooti 1979-1980 yıllarında AG/HE olarak Aydın ili ve çevresinde (19,20), daha sonra 1985-1986 da sadece HE olarak Antalya ve Mersin İlleri ile çevrelerinde (20) bu çalışmanın konusunu oluşturan sonucusunda ise yine sadece HE olarak 1992 de Antalya İli merkez köylerinde görüldü. İlk epizootide buzağılarda Akabane virusuna karşı nötralizan antikorlar saptanmış olup mavidil viruna karşı antikor bulunmamıştır (19,20). İkinci epizootide ise buzağılardan mavidil virusu izole edilmiştir (10). Bu çalışmada ise diğer epizootilerde olduğu gibi buzağuların annelerinin kan serumlarında mavidil virusuna karşı nötralizan antikorlar bulunmuştur.

Konjenital anomalileri oluşturan etkenlerin intrauterin hayatın ne kadar erken döneminde etki yaparsa o denli ağır anomaliler meydana geleceği genel bir kural olarak kabul edilmektedir (7, 19). Gebeliğin ilk 1/3'ünde fötusları etkileyen Akabane, mavidil ve diğer virusların HE'ye neden oldukları deneysel çalışmalarla saptanmıştır (7, 13-16). Sunulan olgularda da sadece HE nin görülmesi etkenin gebeliğin ilk 1/3'ünde fötusu etkilediğini ortaya koymaktadır.

Hypo/avitaminosis A'da ventricular sıvının (liquor cerebrospinalis) rezorpsiyonunun engellenerek intracranial basınç artışı meydana gelir ve sonuçta papilla optici'nin ödemi şekillenir. Ayrıca özellikle kafa kemiklerinin gelişmesinde de önemli role sahip olan vitamin A'nın azlığında canalis opticus'un dorso-

ventral yassılaştırması söz konusudur. Böyle bir yassılaştırmanın sonucunda da n. opticus'da waller dejenerasyonu görülür. Retinada dejenerasyonlar oluşur ve buna bağlı olarak körlük meydana gelir (4-6, 8, 9, 18). Bu çalışmadaki olgularda gerek makroskobik ve gerekse mikroskobik olarak; bulbus oculi, canalis opticus ve n. opticus'da lezyon saptanmadı.

Makroskobik olarak HE'nin rastlanması görme yolunun son noktası olan occipital cortex'in (Gennari çizgisi) yokluğu ile karakterizedir. Bu sebepten görme yoktur. Buna karşın pupillar reflekslerin olması ise bu yolun mesencephalon'daki colliculus rostralis'lerdeki reflekslere ilişkin merkezlerin ve m. spinalis'in tam olmasıyla açıklanır.

Hidranensefalili buzağılarda gözlenen makroskobik bulgular ve mikroskobik bulgular (1,13-16,20) çalışmadaki olgularda da gözlenmiştir. Ancak bazı HE olgularında encephalitis'e rastlandığı bildirilmesine (10) karşın çalışmadaki olgularda bir yangı tablosu görülmemiştir.

Dört olgunun incelendiği bu çalışmasıyla HE'li buzağılarda gözlenen patolojik anatomik bulgular derinlemesine incelenmiştir. Ayrıca Akdeniz bölgesinde kör doğan buzağuların etyolojisinde rol alan intrauterin mavidil enfeksiyonunun endemik bir özellik kazandığı ortaya konmuştur.

Teşekkür

Buzağılarda ait materyallerin virolojik incelemeleri için Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü Viroloji Laboratuvarına; klinik testler için AÜ Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalına; İstatistik hesaplamalar için Biyometri Bilim Dalına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. **Badman, R.T., Mitchell, G., Jones, R.T. and Westbury, H.A.** (1981). *Association of bovine viral diarrhoea virus infection to hydranencephaly and other central nervous system lesions in perinatal calves.* Aust. Vet. J., 57: 306-307.
2. **Berkin, Ş., Haziroğlu, R. ve Urman, H.K.** (1988). *Bir buzağıda cerebrocortical necrosis.* A.Ü. Vet. Fak. Derg., 35: 135-143.
3. **Blakemore, F., Ottoway, C.W., Sellers, K.C., Eden, E. and Moore, I.** (1957). *The effect of a diet deficient in vitamin A on the development of the skull, optic nerves and brain of cattle.* J. Comp. Pathol., 67: 277-288.
4. **Blood, D.C., Radostits, O.M. and Henderson, J.A.** (1983). *"Veterinary Medicine" Sixth Edition, Baillière Tindall, London, England.*
5. **Booth, A., Reid, M. and Clark, T.** (1987). *Hypovitaminosis A in feedlot cattle.* JAVMA, 190: 1305-1308.
6. **Davis, T.E., Krook, L. and Warner, R.G.** (1970). *Bone resorption in hypovitaminosis A.* Cornell Vet., 60: 90-119.

7. **DeLahunta, A.** (1983). *"Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology"* Second Edition, W.B. Saunders Company, FL, USA.
8. **Divers, T.J., Blackmon, D.M., Martin, C.L. and Worrell, D.F.** (1986). *Blindness and convulsion associated with vitamin A deficiency in feedlot steers.* JAVMA, 189: 1579-1582.
9. **Hayes, K.C., Nielsen, S.W. and Eaton, H.D.** (1968). *Pathogenesis of the optic nerve lesion in vitamin A deficient calves.* Arch. Ophthalm., 80: 777-787.
10. **Haziroğlu, R.** (1990). *Pathological findings in calves with hydranencephaly.* A.Ü. Vet. Fak. Derg., 37: 269-285.
11. **Haziroğlu, R., Kutsal, O., Maraşlı, N., Altıntaş, A., Özgencil, E. ve Yavuz, H.** (1993). Nevşehir, Niğde, Aksaray illeri ve çevrelerinde buzağıllarda görülen amaurosis olaylarında patolojik bulgular. TÜBİTAK Projesi (VHAG-927), s.63.
12. **Haziroğlu, R., Haziroğlu, R.M., Maraşlı, ř. and Maraşlı, N.** (1994). *Evaluation of the aetiological factors in the blindness of calves in southern Turkey.* XVIII World Buiatrics Congress, XXVI Congress of the Italian Association of Buiatrics, August 29-September 2, Bologna, Italy.
13. **Jagoe, S., Kirkland, P.D. and Harper, P.A.W.** (1993). *An outbreak of Akabane virus-induced abnormalities in calves after agistment in an endemic region.* Aust. Vet. J., 70: 56-58.
14. **Kurogi, H., Inaba, Y., Takahashi, E., Sato, K., Satoda, K., Goto, Y., Omori, T. and Matsumoto, M.** (1977). *Congenital abnormalities in newborn calves after inoculation of pregnant cows with Akabane virus.* Infect. Immun., 17: 338-343.
15. **MacLachlan, N.J., Osburn, B.I., Ghalib, H.W. and Stoot, J.L.** (1895). *Bluetongue virus-induced encephalopathy in fetal cattle.* Vet. Pathol., 22: 415-417.
16. **Miura, Y., Kubo, M., Goto, Y. and Kono, Y.** (1990). *Hydranencephaly-cerebraller hypoplasia in a newborn calf after infection of its dam with Chuzan virus.* Jpn. J. Vet.Sci., 52: 689-694.
17. **Nielsen, S.W., Mills, J.H.L., Woelfel, C.G. and Eaton, H.D.** (1966). *The pathology of marginal vitamin A deficiency in calves.* Res. Vet. Sci., 7: 143-150.
18. **Paulsen, M.E., Johnson, L., Young, S., Norrdin, R.W., Severin, G.A., Knight, A.P. and King, V.** (1989). *Blindness and sexual dimorphism associated with vitamin A deficiency in feedlot cattle.* JAVMA, 194: 933-937.
19. **Urman, H.K., Milli, Ü.H., Mert, N., Berkin, ř., Kahraman, M.M., Yüce, H. ve Avvuran, H.** (1979). *Türkiye'de buzağıllarda konjenital epizootik arthrogryposis ve hydranencephalie olayları.* A.Ü. Vet. Fak. Derg., 26: 287-295.
20. **Yonguç, A.D., Taylor, W.P., Csontos, L. and Worrall, E.** (1982). *Bluetongue in western Turkey.* Vet. Rec., 111: 144-146.