

KUZULARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN SEREBROKORTİKAL NEKROZDA KLİNİK, LABORATUVAR VE PATOLOJİK BULGULAR*

Mahmut Ok¹ Veysi Aslan¹ M. Kemal Çiftçi² Mehmet Maden¹
Mutlu Sevinç¹ Zabit Yener³

Clinical, Laboratory and Pathological Findings in Cerebrocortical Necrosis (CCN) Induced Experimentally in the Lambs.

Summary: This study was undertaken to determine pathological changes of cerebrocortical necrosis (CCN) experimentally induced by given amprolium in lambs. Six healthy lambs, aging between 7 and 9 months and weighting between 11 and 15 kg were used as a material. Six lambs were divided into two groups to be three animals in each group (group I,II). Amprolium (600 mg/kg/day) was given per oral to the both groups of lambs by stomach tube during experiment. The symptoms of CCN in lambs were observed between 29 and 63 days of the experiment. While the lambs in the group II were treated with thiamine (500 mg/day) after clinical symptoms of CCN were appeared, the lambs in the group I were not applied any treatment. Plasma thiamin concentration decreased dramatically from 4.42 µg/ml to 0.62 µg/ml ($p < 0.01$) and aftering treatment, inclined to 3.2 µg/ml in the lambs of group II. Serum CPK, ALT, AST ve glucose concentration increased dramatically ($p < 0.01$). The lambs in the group I were necropsied when the all symptoms of CCN were observed. The lambs in the group II were necropsied when the clinical symptoms of CCN were disappeared after treatment. At the necropsy, meningeal hiperemia, swollen and oedematous brain tissues were observed in all the lambs of group I. The slight oedema in the brain was detected in the lambs group II. Histologically, ichemic neuronal changes, perivascular and perineuronal oedema, focal necrosis in cerebellar cortex and colliculus were determined in all the lambs of group I. The results of this research work showed that using long term and high dose of amprolium in lamb caused cerebrocortical necrosis and deficies thiamin of lambs with thiamin treatment would be of benefit in the care of CCN.

Key words: lamb, amprolium, Cerebrocortical necrose

Özet : Bu çalışma, kuzularda amprolium ile deneysel olarak serebrokortikal nekroz (CCN) oluşturmak ve buna ilişkin gelişen santral sinir sistemindeki patolojik değişiklikleri belirlemek amacıyla yapıldı. Materyal olarak 7-9 aylık, canlı ağırlıkları 11-15 kg arasında olan 6 kuzu kullanıldı. Kuzular 3'erli 2 gruba ayrıldı. Bütün kuzulara 600 mg/kg dozunda amprolium solusyonu sonda ile içirildi. Kuzularda CCN 29-63 günler arasında oluştu. Grup I'deki kuzulara herhangi bir tedavi uygulanmazken, grup II'deki kuzulara, serebrokortikal nekroz belirtileri gözlemlendikten sonra tiamin (500 mg/gün) 4 gün süre ile uygulandı. Plazma tiamin seviyesi 4.42 µg/ml'den 0,62 µg/ml'ye ($p < 0,01$) düştüğü ve tiamin tedavisi (II. grup kuzularda) sonrası 3,2 µg/ml'ye yükseldiği belirlendi. Serum CPK, ALT, Glikoz ve AST konsantrasyonlarında önemli ($p < 0,05$) artışlar kaydedildi. Grup I'deki kuzular CCN belirtileri gözlemlendikten sonra, grup II'deki kuzular ise tiamin tedavisinin bitiminden sonra kesilerek otopsileri yapıldı. makroskopik olarak, grup I'deki kuzuların hepsinin meninksleri hiperemik, beyin dokusu şişkin ve ödemli idi. Mikroskopik olarak ise perivasküler ve perinöral ödem, işemik neural değişiklikler, serabral-kortekste fokal nekrotik odaklar, kollikulularda kanamalar tespit edildi. Sonuç olarak, amproliumun uzun süreli ve yüksek dozda kullanıldığında kuzularda CCN'a yol açtığı ve tiamin yetmezliği saptanan kuzulara tiamin uygulandığında tedavi uygulandığında tedavi edici sonuç alınabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kuzu, amprosol, Serebrokortikal nekroz

Geliş Tarihi: 22.5.199

* Bu araştırma SÜAF tarafından desteklenmiştir.

1. S.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA
2. S.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, KONYA
3. Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, VAN

Giriş

Serebrokortikal nekroz (CCN) genellikle 2-24 aylık hayvanlarda tiamin yetersizliğine bağlı şekillenen depresyon, inkoordinasyon, klonik konvülsiyonlar gibi klinik belirtilerle seyreden santral sinir sisteminin bir hastalığıdır. Ruminantlarda tiamin yetersizliği, ya rumen mikroflorasındaki dengenin bozulması ya da tiaminin kullanımının engellenmesi durumlarında meydana gelir. Özellikle tek mideli hayvanlar ve henüz ruminal faaliyetleri gelişmeyen kuzu, oğlak ve buzağılarda tiamin sentezi yeterli düzeyde yapılamadığından tiamin noksanlığına daha fazla rastlanır (Blood ve ark., 1983; Jakman ve ark., 1983; Fakrouddin ve ark., 1987; Itabisash ve ark., 1990).

Ruminantlarda CCN'a neden olan etkenlerin başında, karbonhidratca zengin yemlerle beslenme, yem veya suda sülfat veya sülfür oranının yüksek olması ve tiamin antagonist ilaçların uzun süreli ve yüksek dozda alınması sayılabilir. Tiamin antagonist ilaçların en önemlisi amproliumdur (Gould ve ark., 1991; Olkowsky ve ark., 1992). Fakrouddin ve ark. (1987) amprolium ile deneysel CCN'u, keçilerde 33-48 günde, Lonkar ve ark. (1992) koyun ve sığırlarda 41-55 günde, Itabisash ve ark. (1990) ise kuzu ve buzağılarda 56-77 günde, Tanwar ve ark. (1993) buffolalarda 4-6 haftada oluşturduklarını bildirmektedirler.

Serebrokortikal nekrozlu hayvanlarda istahsızlık, halsizlik, belirgin depresyon, sürekli ataksi, inkoordinasyon, ayakta durmada güçlük, opistotonus, kulaklarda dikleşme, ileri dönemlerde koma ve ölüm şekillenir. (Vizquile ve ark., 1982; Fakrouddin ve ark., 1987; Gould ve ark., 1991; Tanwar ve ark., 1993;)

Tiamin, karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynayan transketolaz'ın yapısına girer. Beyindeki karbonhidrat metabolizmasında ise glia hücrelerinde bulunan transketolaz enzimi önemli rol oynar. Tiamin noksanlığında nöronlar direk olarak etkilenir ve beyinde ödemden nekroza kadar değişiklikler ortaya çıkar (Kaneke, 1987).

Aspartat amino transferaz (AST) enzimi karaciğer, böbrek, beyin, kalp ve iskelet kasında, Alanin amino transferaz (ALT) en fazla karaciğerde az miktarda böbrek, beyin, kalp ve iskelet kasında, Creatin fosfokinaz (CPK) enzimi ise 3 izoenzime sahip ve CK1 (CK - BB) beyin, CK2 (CK - MB) kalp ve CK3 (CK - MM) isoenzimi ise kalp ve iskelet kasında bulunur. Bu enzimlerin kan seviyeleri bu organların hasarlarında yükselir (Boody, 1982; Kaneko, 1989).

Serebrokortikal nekrozda, makroskopik olarak; beyinde şişme ve ödem ile, serebral-serebellar kortekste sarımsı nekrotik odaklar görülür. Zaman zaman kolikuluslarda kanama odaklarına da rastlanır. Mikroskopik olarak; ödem, işemik nöronal değişim ile, kortekste fokal

nekrotik odakların tamamen lizisine kadar değişen lezyonlar gözlenir (Urman ve ark., 1979; Jackman ve ark., 1983; Rouseahx ve ark., 1991; Tanwar ve ark., 1993).

Bu araştırma, amprolium bileşikleriyle kuzularda deneysel olarak serebrokortikal nekroz oluşturmak ve buna bağlı gelişen santral sinir sistemindeki lezyonların patolojik özelliklerini belirlemek ve CCN olgularında tiamin tedavisinin etkisini ortaya koymak amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, yaşları 7-9 aylık, 11-15 kg ağırlığında 6 kuzu kullanıldı. Bütün kuzuların rutin klinik muayeneleri ve antiparaziter ilaç tedavileri yapıldıktan sonra 15 gün süreyle hospitalize edildi. Kuzular deneme süresince yonca saman ve konsantre yemle iki öğün beslendi. Sürekli su içmeleri sağlandı. Kuzular 3'erli 2 gruba ayrıldı.

Birinci ve 2. gruptaki kuzulara; 600 mg/kg/gün Amprolium solusyon (Amprosol, Topkim) oral yolla sonda ile deneme süresince içirildi. 2. gruptaki kuzulara CCN'a ilişkin klinik bulgular geliştikten sonra, 500 mg tiamin (Nervit, Vetaş) I V olarak 4 gün süre ile tedavi amacıyla verildi.

Deneme öncesi bütün kuzulardan bir kez, deneme süresince ise haftada bir kez olmak üzere heparinli ve normal tüplere kan örnekleri alınarak plazma ve serumları çıkartıldı. Plazma örnekleri -25 °C de derin dondurucuda saklandı. Plazma tiamin hidroklorit (THCI) seviyesi Olkowsky ve ark. (1991) tarafından tanımlanan metotla HPLC ile, serum CPK, AST, ALT ve glikoz konsantrasyonları ise TECHNICON RA-XT otoanalizör cihazıyla ölçüldü.

Deneme I. gruptaki kuzular CCN'la ilgili klinik belirtiler geliştikten sonra, II. gruptaki kuzular ise tiamin tedavisi bitiminde kesilerek otopsileri yapıldı. Beyin ve medulla spinalis derhal çıkarılıp kesitler yapılarak makroskopik olarak incelendi ve hemisterler, serebellum, kolikuluslar, talamus, serebral korteks, medulla oblongata, pons, Nukleus kaudatus, genikulate çekirdeklerden ve medulla spinalisin çeşitli bölgelerinden parçalar alınarak % 10'luk nötral formalin solusyonunda tespit edildi. Alınan doku parçalarından preparatlar yapılarak Hematoksilen-Eosin (HE) ile boyandı. Bütün preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Beyin kesitlerinin hepsi 365 nm ultraviyole ışığında incelendi.

Analitik metot:

Plazmadan THCI Yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) ile ölçüldü.

Kolon : C 18 Ultrasphere, 25x4.6, Beckman

Kolon akış hızı: 2.0 ml/dk

Spektral dalga boyu: 254 nm

Mobil faz (sürükleyici solvent): 900 ml saf su+20ml asetik asit+ 5 ml triethylamine + 200 ml methanol, pH: 3.6

Tiamin hidroklorit: 31.3 mg THCl 250 ml su ile seyreltilti. Bu seyreltiden 2 ml alınarak 48 ml distile su ile tekrar seyreltilti ve 20 µml enjekte edildi.

Gruplar arası istatistiksel farklılığın belirlenmesinde student t testinden yararlanıldı (Düzgüneş ve ark., 1983).

Bulgular

1. Klinik Bulgular : Birinci gruptaki kuzularda denemenin 29. (kuzu. 5) ve 43. gününde (kuzu.1 ve 4), 2. gruptaki kuzularda ise denemenin 56. (kuzu 3) , 59. (kuzu 6) ve 63. (kuzu 2) gününden itibaren iştahsızlık, dış gıcırdatması, durgunluk, depresyon, kısa sürede yan tarafa yatma, bacaklar gerginlik, klonik spazm, sürekli ataksi, opistotonus, kısmi tortikollis, kulaklarda dikleşme, eksoftalmus, amorosis (kuzu 1 ve 5), timpani, siğ solunum gibi belirtiler gözlemlendi (Şekil 1). Tiamin enjekte edilen kuzularda bir gün sonra istahın düzelmesiyle başlayan, daha sonraki günlerde depresyon, opistatonus, tutuk yürüyüş ve kısmi tortikollisin ortadan kalkmasıyla devam eden bir iyileşme belirlendi ve tedavinin 4. gününde ise bütün klinik bulguların ortadan kalktığı gözlemlendi.

2. Laboratuvar Bulguları: Deneme süresince ölçülen serum AST, ALT, CPK, glikoz ve plazma tiamin konsantrasyonları Tablo 1.'de verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi tiamin seviyeleri denemenin 4. haftasından itibaren giderek artan şekilde önemli ($p<0.01$) ölçüde azaldığı, serum CPK konsantrasyonu denemenin ikinci haftasından; ALT, glikoz ve AST konsantrasyonları ise sırasıyla denemenin 4. ve 5. haftalarından başlayarak önemli ($p<0.05$) ölçüde arttığı belirlendi. Tedavinin bitimini takiben alınan örneklerde ölçülen tüm parametrelerin normal sınırlara döndüğü tespit edildi.

Plazma tiamin konsantrasyonu Grafik 1'de, Serum CPK ve AST, ALT ve Glikoz konsantrasyonlarının deneme boyunca gözlenen değişimleri de sırasıyla Grafik 2 ve 3'te verilmiştir.

3. Patolojik Bulgular:

A.Makroskobik Bulgular: Birinci grup kuzuların üçünde de meninkslerin hiperemik, beyin dokusunun ise şişkin ve ödemli olduğu dikkati çekti. Aynı zamanda beyin dokusu yumuşak ve taşkındı. Hemisferin dorsalateralindeki girusların yassılaştığı, sulkusların daraldığı ve serebellumun hafifçe konikleştiği görüldü. Beyine yapılan kesitlerin incelemelerinde 1 ve 4 no'lu kuzularda serebral kortekste çok bariz olmamakla birlikte soluk sarımtırak odaklar görüldü. Bu odaklar sulkuslardan giruslara geçiş yerlerinde ve simetrik yerleşimli idi. Ayrıca bu kuzuların kollikuluslarında yer yer toplu iğne başı büyüklüğünde kanama odakları da dikkati çekti. Bu lezyonlar 5 no'lu ku-

zuda görülmüdü.

Tiamin tedavisine alınan kuzularda (2,3 ve 6 no'lu kuzular) meninkslerde hafif derecede bir hiperemi gözlemlendi. Fakat belirgin bir ödem gözlenmedi. Diğer gruba göre beyin dokusu daha sertti ve kesit yüzeylerinin muayenesinde belirgin bir lezyona rastlanmadı. Beyin kesitlerinin ultraviyole ışıkta yapılan incelemelerinde birinci gruptaki kuzuların hiç birinde otofloresan görülmezken, ikinci gruptaki kuzulardan sadece birinde (kuzu 3) kollikuluslarda 2 odakta 1-3 mm çapında sarı yeşilimtrak otofloresan görüldü. Diğer visseral organların muayenesinde kayda değer makroskobik lezyonlara rastlanmadı.

B. Mikroskobik Bulgular: Birinci gruptaki kuzularda değişikliklere, genellikle serebral ve serebellar kortekste, kollikuluslarda, genikulate çekirdeklerde, Nukleus kaudatusta ve daha az olarak da medulla oblongata ve pons ta rastlanmıştır. 1 ve 4 no'lu kuzularda serebral kortekste yer yer perivasküler ve perinöral ödem, nöronlarda büzüşme, sitoplazmada eozinofili ve çekirdekte piknoz ile karakterize işemik değişiklikler, glia hücrelerinde hafif derecede bir artış, astrositlerde yer yer intraselüler ödem, sulkustan girusa dönen konturlarda süperfasiyal ve orta laminalarda yerleştiği belirlendi. Lezyonlu bölgelerde nöropil poröz bir görünüm almıştı (Şekil 2). Ayrıca bu bölgelerdeki damarlarda bir belirginleşme ve endotelde hipertrofi vardı. Poröz bölgeler preparatlarda soluk boyalı odaklar şeklinde çıplak gözle de rahatlıkla görüldü. Kollikuluslarda en belirgin lezyon perivasküler kanamalarıdır. Bu damarların çevresindeki nöropilde ödem ve spongiöz görünüm belirgindi (Şekil 3). Bu bölgedeki nöronlarda işemik değişikliklerden ziyade santral kromotolizis hakimdi. Nukleus kaudatus ve genikulate çekirdeklerdeki değişiklikler genelde serebral kortekste lezyonlara benzer özellikteydi. Serebellumda purkinje hücrelerinde yer yer işemik değişiklikler ile granüler tabakalarda fokal ödem ve granulositiz ile karakterize değişiklikler gözlemlendi. Lezyonların görüldüğü fokal odakların altındaki substansia albada hafif derecede spongiöz görünüm vardı. Bu lezyonlar 1 ve 4 no'lu kuzularda belirlendi. Diğer kuzuda (kuzu 5) ise ödem ve işemik değişiklikler daha hafif olarak gözlemlendi.

Tiamin verilen kuzularda nöronlar da yer yer işemik değişiklikler gözlemlendi. Perinöral ve perivasküler boşlukta belirgin bir artış yoktu. Her üç kuzuda da yer yer hafif gliozis ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları dikkati çekti. Gerek kollikuluslarda gerekse Nukleus kaudatustaki bazı damarlarda pervasküler kanamalar gözlemlendi. Bir kuzuda (3 nolu kuzu) kollikuluslarda fokal olarak geniş granüler sitoplazmalı eksantrik çekirdekli, fagositik gitter hücre (lipofaj) odaklarına rastlandı (Şekil 4). Birinci gruptaki kuzuların karaciğerlerinin mikroskobik incelenmesinde diffuz olarak hepatositlerin hafif şişkin ve sitoplazmalarının granüler olduğu dikkati çekti. İkinci

Tablo1. Deneysel olarak CCN oluşturulan kuzuların laboratuvar değerleri ortalamaları ve farklılıkları.

T e d a v i Ö n c e s i n : 6															Tedavi Sonrası n:3												
HAFTALAR	0 Değerler			1. Hafta			2. Hafta			3. Hafta			4. Hafta			5. Hafta			6. Hafta			7. Hafta			x	Sx	t
	x	Sy	t	x	Sx	t	x	Sx	t	x	Sx	t	x	Sx	t	x	Sx	t	x	Sx	t	x	Sx	t			
AST (U/L)	91.50	±6.84	-	96.50	±10.8	-0.39	101.83	±14.48	-0.64	102.83	±14.48	-0.70	97.20	±8.06	-0.54	135.00	±14.16	-3.08*	133.50	±16.5	-2.85*	148	±8.4	-3.11*	89	±12.1	0.09
ALT (U/L)	24.67	±12.11	-	26.33	±3.62	-0.39	27.67	±13.45	-0.74	36.67	±13.45	-1.93	41.80	±6.36	-2.65*	47.25	±13.44	-2.66*	50.00	±9.0	-3.42*	50	±9	-3.64*	26	±3.2	-0.35
CPK (U/L)	75.33	±13.9	-	112.17	±26.1	-1.24	153.33	±28.52	-2.45*	152.67	±28.52	-2.38*	120.89	±37.09	-1.23	236.25	±0.86	-2.74*	223.00	±8.24	-2.43*	180	±57	-2.83*	73.3	±4.1	0.09
GLİ (mg/dl)	63.00	±3.86	-	65.83	±2.77	-0.59	68.33	±3.51	-1.02	82.50	±3.51	-1.34	92.60	±14.28	-2.28*	109.50	±26.20	-2.38*	168.50	±83.5	-2.63*	194	±27	-2.95*	66.3	±2.3	-0.57
T.HCl(µg/ml)	4.42	±0.93	-	4.08	±0.78	0.27	2.94	±1.06	1.04	2.05	±0.86	1.97	1.73	±0.71	2.30*	1.00	±0.27	3.74**	0.52	±0.16	3.70**	0.62	±0.16	2.79	3.2	±0.2	0.86

GLİ: Glikoz T.HCl : Tiamin Hidroklorid n: Hayvan Sayısı

* : P<0.05

** : p<0.01

gruptaki kuzularda bu değişiklikler görülememiştir.

Tartışma ve Sonuç

Tiamin noksanlığına bağlı gelişen CCN'a ilişkin iş-tahsızlık, durgunluk dış gıcırdatması, depresyon, ayakta durmada güçlük, tutuk yürüyüş, ilerleyen dönemde yere yatma, klonik spazm, ataksi, kulaklarda dikleşme, opistotonus ve tortikollis, körlük gibi klinik bulgular (Vrzgule ve ark., 1982; Fakhrouddin ve ark., 1987; Gould ve ark., 1991) bu çalışmada da gözlemlendi.

Amprolium ile deneysel olarak CCN'u, Fakrouddin ve ark. (1987) keçilerde 33-52, Lonkar ve ark. (1992) koyun ve siğirilerde 41-55 günde, Itabisash ve ark. (1990) kuzu ve buzağılarda 56-77 günde, Tanwar ve ark. (1993) buffalolarda 4-6 haftada oluşturmuşlardır. Bu çalışmada da CCN'un 29-63 günde oluşması, sözü edilen araştırmacıların (Read ve ark., 1986; Fakhrouddin ve ark., 1987; Itabisash ve ark., 1990; Lonkar ve ark., 1992) test-bittleri ile paralellik göstermektedir. Amprolium bileşikleriyle oluşturulan CCN'un mekanizmasının, rumendeki tiamin sentezinin inhibisyonu yoluyla (Fakhrouddin ve ark., 1987) veya yapısal olarak tiamine benzeyen amprolium bileşiklerinin hücre membranlarında tiamin ile yarışarak, tiaminin beyin hücrelerine girmesini engellemesiyle (Tanwar ve ark., 1993) olduğu düşünülmektedir. Fakhrouddin ve ark. (1987) CCN'da plazma tiamin seviyesinin 3.85 µg/ml den 0.51 µg/ml'ye kadar düştüğünü ve tedavi sonrası 3.52 µg/ml'ye yükseldiğini, Gould ve ark. (1991) ise tiamin seviyesinin 50 nmol/L den 6-12 nmol/L'ye kadar düştüğünü tespit etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada da tiamin seviyesinin 4. haftadan itibaren kademeli olarak önemli (p<0.01) oranda azaldığı tespit edildi. Tiamin konsantrasyonu 4.42 µg/ml'den 0.62 µg/ml'ye kadar düştüğü ve tedavi sonrası 3.2 µg/ml'ye çıktığı belirlendi. Bu durum, amproliumun kan tiamin seviyesinde önemli düşüşlere neden olduğunu ve CCN'unda kan tiamin seviyesi ile sıkı sıkıya ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Serebrokortikal nekroz görülen hayvanlara klinik belirtilerin başlangıç döneminde tiamin verildiğinde etkili olduğu, lezyonların ilerlediği durumlarda ise iyi cevap alınmadığı belirtilmektedir (Fakhrouddin ve ark., 1987). Fakrouddin ve ark. (1987) keçilerde yaptıkları deneysel çalışmada tiamin tedavisi uygulanan 3 keçinin 2'sinin iyileştiğini ve birinin iyileşmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da klinik belirtilerin başladığı dönemlerde tiamin tedavisi yapılan kuzuların hepsinde iyileşme görüldü. Bu durum muhtemelen beyinde oluşan lezyonun şiddeti ile ilgili olabilir. Bu çalışmada CPK enzim konsantrasyonunda 2. haftadan; AST ve ALT enzim konsantrasyonunda ise sırasıyla 4. ve 5. haftadan başlayarak önemli (p<0.05) artış kaydedildi. Bu enzim seviyeleri tiamin tedavisi tamamlandıktan sonra normal sınırlarına döndüğü belirlendi. Boody ve ark. (1982) beyne ilişkin lezyonlar hem CK1 izoenzim düzeylerinde dolayısıyla CPK enzim düzeylerinde hem de AST enzim

düzeylerinde yükselmelere neden olduğunu vurgulamaktadırlar. Bu çalışmada her iki enzim seviyesindeki gözlenen kademeli artış muhtemelen beyindeki fokal nekrotik lezyonlara ilişkin olabilir. Bunun yanında, AST enzim seviyesindeki artış, uzun süre ve yüksek dozda uygulanan amproliumun karaciğerde oluşturduğu hidropik dejenerasyonlara bağlı da şekillenebilir. Serum ALT enzimi seviyesi çoğunlukla karaciğer hasarlarında artış göstermektedir (Boody, 1982; Kaneko, 1989). Bu çalışmada ALT enzim seviyesinde gözlenen önemli artışlar, ilacın uzun süre ve yüksek dozda kullanımına ilişkin karaciğerde meydana gelen hidropik dejenerasyonlar ile ilgili olabilir.

Tiamin, karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynayan transketolaz'ın yapısına girer ve noksanlığında beyindeki gangliyon hücrelerinin glikoz katabolizması bozulur ve bu hücrelerde nekrozlar gelişir. Sinir sistemi tarafından kullanılmayan glikoz kanda birikir (Kaneko 1989). Bu çalışmada da serum glikoz seviyesinde 4. haftadan başlayan önemli (p<0.05) artış kayıt edildi. Glikoz konsantrasyonundaki artış; oluşan CCN'a bağlı beyin enerji kaynağı olan glikozu kullanamaması sonucunda kanda birikmesine bağlanabilir.

Tiaminin CCN'la ilişkisi kesin olarak bilinmesine karşın, hastalığı oluşturma mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır. Elektron mikroskopik incelemelerle yapılan çalışmalarda tiamin yetersizliğinde ilk değişikliğin astrositlerde intrasellüler ödem olduğu, bunu sekonder olarak nöronal dejenerasyonların izlediği kaydedilmektedir (Read ve ark., 1986). CCN'da görülen ödemin de astrositlerdeki değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Jackman ve ark., 1983; Rouseahx ve ark., 1991; Tanwar ve ark., 1993). Bu çalışmada astrositlerde tespit edilen hidropik şişkinlik ile perivasküler, perinöronal ödemler bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca nöronlardaki işemik değişiklikler, perivasküler kanamalar, damar endotelinde hipertrofi bir dolaşım bozukluğuna işaret etmektedir.

Serebrokortikal nekrozda beyinde oluşan lezyonlar hastalığın süresine ve şiddetine bağlı olarak değişmekte, genç koyunlarda ölüm yaşlı koyunlardan daha çabuk meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak genç hayvanlarda beyinde makroskopik olarak sadece şişme ve ödem görülür (Jackman ve ark., 1983; Fakhrouddin ve ark., 1987; Rouseahx ve ark., 1991; Tanwar ve ark., 1993). Bu çalışmada da kaydedildiği gibi klinik olarak CCN görülen kuzularda beyinde makroskopik olarak sadece şişme ve ödem görülebilmektedir. Hastalığa has serbral-serebellar kortikal nekrozlar net olarak belirlenememiştir. Bunda kuzuların ölümünü beklemeden kesilmiş olmasının muhtemelen önemli payı olsa gerek.

Hastalık genellikle CCN olarak bilinmekte, zaman zaman poliensefalomalasi olarak anılmaktadır. Bu çalışmada mikroskopik olarak kaydedilen lezyonlara se-

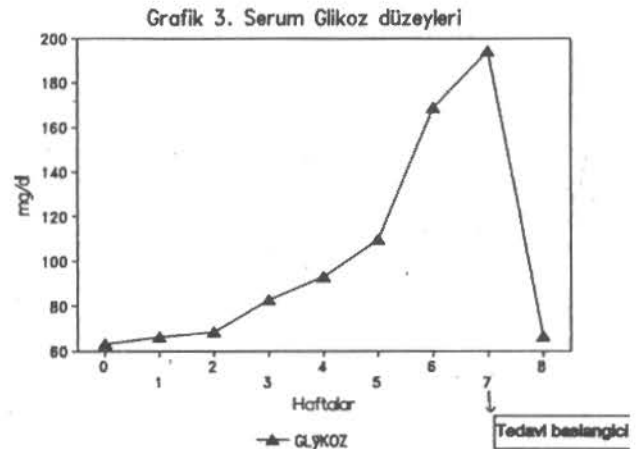
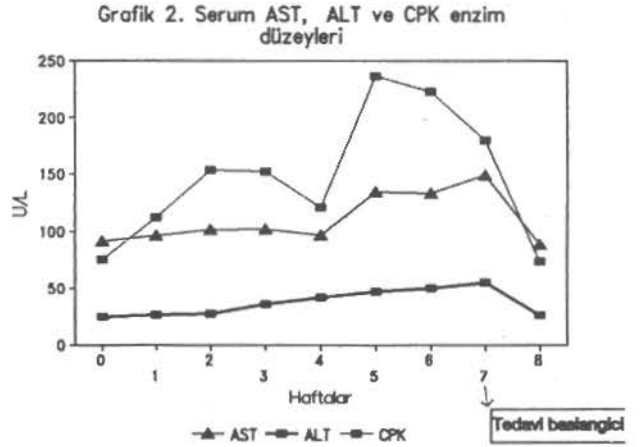
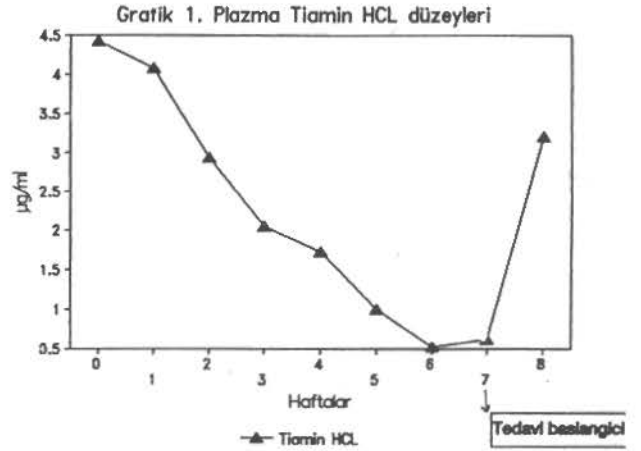
rebral korteksin yanısıra, serebellar kortekste, kollikuluslarda, Nukleus kaudatus'ta, genikulate çekirdeklerde daha az olarak medulla oblongata ve pons'da rastlanmıştır. Hastalığın CCN yerine poliensefalomalasi olarak (Urman ve ark., 1979) adlandırılmasının daha uygun olacağına işaret etmektedir.

Serebrokortikal nekrozda serebro-serebellar korteks ile diğer bölgelerdeki nekrotik odakların bazı olaylarda 360 -365 nm ultraviyole ışıkta sarı yeşilimtrak otofloresan verirken, bazı olaylarda bu durum tespit edilememektedir. Bunun nekrotik dokuyu fagosite eden gitter (lipofaj) hücreleri ile ilgili olduğu sanılmaktadır (Urman ve ark., 1979; Tanwar ve ark., 1993). Bu çalışmada bahsedilen otoflorasana sadece bir olguda (3 nolu kuzu) kollikuluslarda iki odakta gözlenmiştir. Mikroskopik incelemelerde de gitter hücreleri sadece bahsedilen kuzuda kollikuluslarda tespit edilmiştir. Böylece otoflorasana gitter hücrelerinin yakın ilişkili olduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak, amprolium uzun süreli ve yüksek dozda kullanıldığında kuzularda CCN'a yol açmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde tiamin ile tedavi yapıldığında hayvanların iyileştiği bu araştırma ile bir kez daha belirlendi.

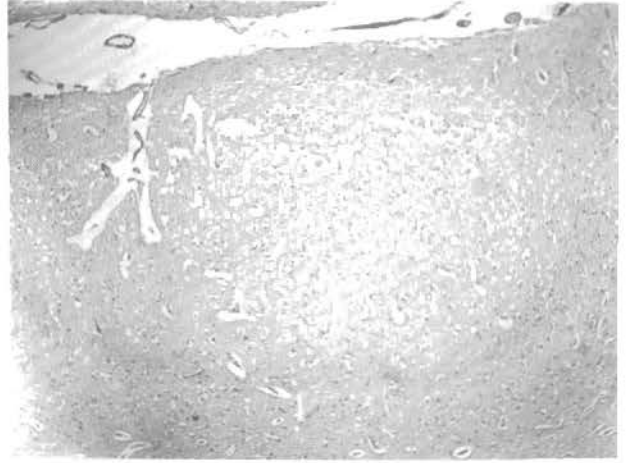
Kaynaklar

- Blood, D. C., Handerson, J.A. and Radotitis, O.M. (1983). Veterinary Medicine, 3th edition, Philadelphia.
- Boody, J. W (1982). The mechanisms relating to inraeces in plasma enzymes and isoenzymes in diseases of animals. Vet. Clin. Path. XII, II, 9-24.
- Fakhrouddin, A., Mathur, P.D., Sharma, S. N. and Yadav, J.S. (1987). Experimental studies on polioencephalomalacia (cerebrocortical necrosis) in goats by amprolium, Indian Journal of Animal Science, 57, 5, 377-382.
- Düzgüneş, O., Kesici, T. ve Gürbüz, F. (1983). İstatistik metodları 1 A.Ü. Zir. Fak. Yayınları, Ankara.
- Gould, D. H., McAllister, M.M., Savage, J.C. and Hamar, D.W. (1991). High sulfide concentrations in rumen fluid associated with nutritionally induced polioencephalomalacia, Am. J. Vet. Res. 52,7,1164-1169.
- Itabisash, T., Horino, R., Hyrano, K. and Meade, M. (1990). Electroencephalographic observation on sheep and cattle with experimental cerebrocortical necros, Jpn. J. Vet. Sci. 52, 3, 551- 558.
- Jackman, R. and Edwin, E.E. (1983). Cerebral autoflorescens and thiamine deficiency in cerebrocortical necrosis, Vet. Rec. 4,548-550.
- Kaneko, j. j. (1989). Clinical biochemistry of domestic animals, 4th. Edition, London.
- Lonkor, P.S. and Prosed M.C. (1992). Induction of cerebrocortical necrosis in goats, Indian Journal of Animal Science, 62, 6, 551-552.
- Olkowsky, A. A. and Gooneratne, S.R (1991). Microbiological method of tiamine measurement in biological material. Internal journal for vitamin and nutrition Research. 61 press.
- Olkowsky, A.A., Gooneratne, S.R., Rouseaux, C.G. and Christenson, D.A. (1992). Role of thiamine status in sulphur induced polioencephalomalacia in sheep, Res. in Vet. Sci. 52,78-85.
- Read, D.H. and Harrington, D.D. (1986). Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: Pathologic changes of the central nervous system, Am. J. Vet. Res. 47,10, 2281-2289.
- Rouseaux, C.G., Olkowsky, A.A., Chauvet, A., Gooneratne, S.R. and Christenson, D.A. (1991). Ovine polioencephalomalacia associated with dietary sulphur intake, J. Vet. Med., 38,229-239.
- Tanwar, R.K., Malik, K.S. and Sadana, J.R. (1993). Polioencephalomalacia induced with amprolium in Buffalo cattle: Pathologic changes of the central nervous system, J. Vet. Med., 40, 58-66.
- Urman, H.K., Berkin, Milli, Ü, Güvençer, Y. ve Alçışır, G. (1979). Koyun ve keçi de cerebrocortical necrose (polioencephalomalasia) A.Ü. Vet. Fak. Derg. 26, 59-80.

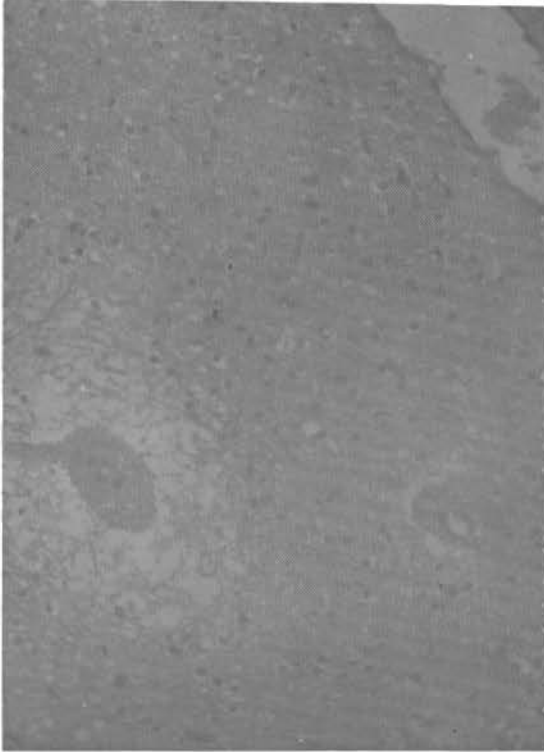




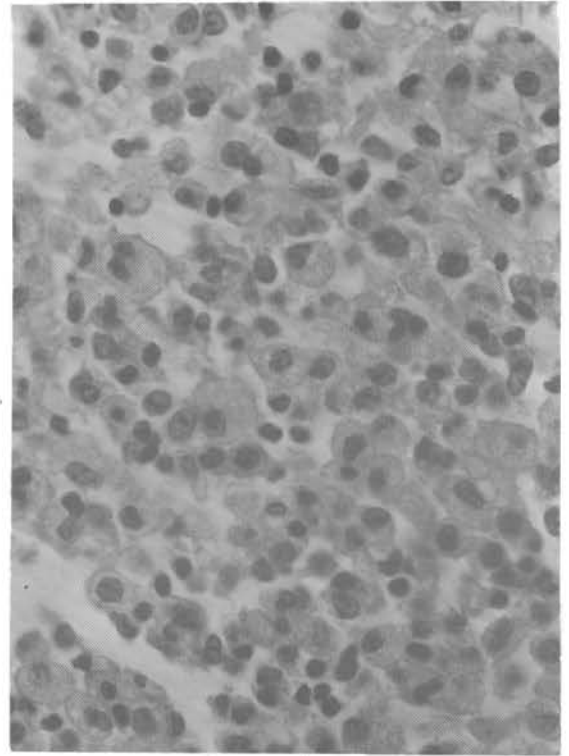
Şekil 1. Serebrokortikal nekrozlu bir kuzuda opistotonus ve klonik spazm.



Şekil 2. Hemisfer Süperfasigal ve orta laminada perivasküler ve perinöyral ödemle ilgili poröz görünümü. H.E., x 50



Şekil 3. Kollikulusta perivasküler boşluklarda kanamalar, damar etrafındaki nöropilde ödem H. E., x 180



Şekil 4. Kollikulusta, nekrotik dokuyu fagosite etmiş (lipofaj), gitter hücreleri H.E., x 580