

BOVİNE SPONGİFORM ENCEPHALOPATHY VE SİĞİRLARIN DİĞER SPONGİFORM ENCEPHALOPATHY'LERİ

Öznur YAZICIOĞLU (*)

Spongiform terimi patoloji literatüründe esası intramyelinik ödem olan beyaz madde mikrokavitasyonunu ifade etmek için kullanılır. Bir çok kimyasal, toksik, metabolik ve kalıtsal bozuklukların nöropatolojik temel bir özelliğidir(28).

Bovine spongiform encephalopathy ise ilk defa 1986 yılında İngiltere'de farklı coğrafik yerleşimlerdeki süt ineklerinde bildirilmiştir.Hastalık ergin sığırların yavaş, progresif seyirli nöyroljik bir hastalığıdır.Histolojik bakıda beyin steminin gri maddesinde bilateral, simetrik dejeneratif değişiklikler ve özellikle gri madde nöyropilinde vakuolasyon dikkati çeker (30). BSE terimi bir yandan morfolojik olarak nöyron ve nöyropildeki vakuolar değişiklikleri açıklar diğer yandan da bu değişikliklerin bilinmeyen enfeksiyöz ajanlar tarafından oluşturulan diğer spongiform ensefalopatilere olan yakın benzerliğini vurgular.

Spongiform ensefalopatilerden sorumlu tutulan bilinmeyen aktarılabılır ajanlar birçok biyolojik fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Bu ajanlar formaldehide, B-propiolaktona, EDTA (etilen-diamin-tetra asetat)'ya,proteazlara (tripsin, pepsin), nukleazlara (ribonukleazlar A ve III, deoksiribonukleaz I), ısıya (8°C'ye kadar; 10° C'da tam olmayarak inaktive olurlar),ultraviyole ışınlarına (2540 A'de), iyonize ışınlara(röntgen ışınları)ve ultrasonik enerjiye dirençlidirler.Elektron mikroskopide tanımlanabilir viryonlar olarak görülemezler.Enfekte doku kültürlerinde in vitro sitopatik etki gösterilmemiştir .Ajanlara karşı interferon yapılmaz ve interferona duyarlılıkları yoktur.Ajanların virüslerin interferon yapımını engellediği de saptanmamıştır.

Bu ajanlar tarafından meydana getirilen spongiform ensefalopatilerde, inkübasyon periyodu 10 yıla kadar uzayabilir. Lezyonlar progresiftir ve hastalıklar daima ölümlle son bulur.Histopatolojik olarak yaygın nöyronal degenerasyon, amiloid plak oluşumu,astrositik gliosis gibi dejeneratif değişiklikler gözlenir.

Dokularda yangısel ve immunolojik bir reaksiyon meydana getirmezler. Konakçıda antikor oluşturmadıklarından serolojik tekniklerle ajanların

(*) Etlik Hay. Hast. Araşt. Enst. Md.lüğü, Patoloji Asist. Vet. Hek.

varlığını saptama yada ajanlara karşı koruyucu aşular hazırlama olasılığı da ortadan kalkar.

Başka bir antijenik uyarıma karşı hastalarda immün T ve B hücre fonksiyonları tamdır. İmmün baskılanma veya immün güçlenme hastalığının inkübasyon periyodunu yada seyrini değiştirmez. İnklüzyon cisimcikleri oluşmaz (17). Elektron mikroskopide SAFs (scrapie-associated fibrils) denen anormal fibriller yapılar gözlenir (10, 14, 18).

BSE, bilinmeyen enfeksiyöz ajanlar tarafından meydana getirilen insanlarda Kuru, Creutzfeld-Jakob hastalığı ve Gertsmann-Straussler-Scheinker sendromu, çiftlik minklerinde görülen transmissible mink ensefalopati, geyiklerin kronik zayıflama (wasting) hastalığı, koyun ve keçilerin scrapie'si gibi diğer spongiform ensefalopatilerle genelde uyumlu birçok özelliklere sahiptir (19).

İnsan ve hayvanların Progressif Spongiform Ensefalopatileri

Creutzfeldt - Jakob Hastalığı (CJD)	insan
Gertsmann - Straussler - Scheinker sendromu (GSS)	insan
Kuru	İnsan
Scrapie	Koyun/Keçi
Transmissible Mink Ensefalopati	Mink
Bovine Spongiform Ensefalopati	Sığır
Kronik Zayıflama (Wasting) hastalığı	Geyik/Elk
Spongiform Ensefalopati	Ceylan/Nyala
Feline Spongiform Ensefalopati	Kedi

Tablo 1

Bu ensefalopatilerin sorumlu ajanları tanımlanmış olup bilinmeyen özellikleri ajanın yapısı konusunda birçok teorilere yol açmıştır. Bu teoriler 3 hipotez altında toplanır.

1- Prion hipotezde, ajanın nükleik asitten yoksun protein yapısında enfeksiyöz bir partikül olduğu ileri sürülür. Scrapie preparasyonlarında görülen filamentöz yapılar da bu enfeksiyöz proteinin polimerik bir formu olarak kabul edilir.

2- Virino hipotezde, ajanın konakçıdan köken alan bir protein ile proteini kodlamayan ancak onun çoğalması için kalıp olarak hizmet eden küçük bir nükleik asit kapsadığı söylenir.

3- Filamentöz ajan hipotezinde ise ajanın SAFs (Scrapie-associated fibrils) olduğu ve bunun ilk filamentöz hayvan virusu olduğu ileri sürülür. Bu hipoteze göre protein, virusa özel nükleik asit tarafından kodlanır (6,23).

Prion, virino ve fibriller ajan terimleri, ajanın varsayımına dayanan modellerini açıkladığından günümüzde "bilinmeyen viral ajan" yada "scrapie ajanı" terimleri tercih edilmektedir.

Tablo 2

Ajan hakkındaki Hipotezler	
Hipotez	Ajanın Yapısı
Prion	Sadece Protein
Virino	Protein + Nükleik asit : Regülatör nükleik asitle birlikte konakçı tarafından kodlanan protein
Virus	Protein + Nükleik asit : Virusa özel nükleik asit tarafından kodlanan protein.

BSE'nin bilinmeyen etyolojik ajanlar tarafından oluşturulan spongiform ensefalopatilere benzerliğini doğrulayan önemli bir bulgu da histopatolojik olarak BSE tanısı konan olaylardan hazırlanan taze beyin ekstratlarının elektron mikroskopik muayenesinde saptanan ve scrapie'li koyunlardaki SAF (scrapie-associated fibril)'lere benzer fibriller yapılarıdır (30). SAF, PrP (prion protein) denen nöyronal bir membran proteininin patolojik kümeleridir (3,4).

Scrapie'ye ilgili fibriller (SAFs), scrapie dışında kuru, Creutzfeldt-jakob hastalığı ve Gertzman-Straussler-Sheinker sendromu gibi insanlarda görülen spongiform ensefalopatilerde de bildirilmiştir (5,18). Normal beyinlerin yada kimyasal nedenlerle veya viruslar tarafından oluşturulan vakuolasyon gösteren beyinlerin ekstratlarında ise gözlenmez.

BSE'li sığırların beyinlerinden ekstrakte edilen fibrillerin temel proteininin moleküler yapısına ilgili çalışmalar ile bunların scrapie'li koyunlardaki scrapie'ye ilgili fibril proteini ile karşılaştırmaları, BSE'nin doğal koyun scrapie'sini meydana getiren ajana benzer bir ajan tarafından meydana getirildiği bulgusunu ortaya koymuştur (14).

İlk epidemiyolojik çalışmalar da BSE'nin geniş bir coğrafik bölge üzerinde aynı anda fakat genellikle tek tek olaylar şeklinde ortaya çıkan bir epidemi olduğunu göstermiştir. Sığırdan sığıra bulaşma bildirilmemiştir. Bu durum etyolojik bir ajanın sığır popülasyonuna aniden girmiş olabileceğini düşündürür. Buna göre de sığır popülasyonu, her hayvanın genotipine, ırkına, karşılaştığı ajanın miktar ve patojenitesine bağlı olarak farklı şekilde cevap vereceği bir faktörle karşı karşıya kalmıştır (31).

Yapılan çalışmalar BSE'nin genetik bir yanı olmasına karşın basitçe kalıtsal bir hastalık olmadığını da göstermiştir. Olayların sadece küçük bir yüzdesinde hem sürü içinde hemde sürüler arasında hastalıklı hayvanlar bakımından ailesel

bir ilişki vardır. Hastalığın farklı coğrafik yerleşimlerdeki birçok sürülerde aniden ortaya çıkışı, özellikle bazı ırk ve melezlerin etkilenmesi, genel yada bir grup ortak atanın yokluğu genellikle çevresel bir sebebi desteklemiştir (31).

Scrapie'de bulaşmanın temas ve kontamine meralar yoluyla olduğu sanılmaktadır. Fakat yüksek scrapie prevalansına sahip bölgelerde otlayan sürülerde BSE'nin ilk çıkışına ilgili raporların yokluğu ve hastalığın geniş bir coğrafik bölge üzerinde aniden ortaya çıkışı, onun İngiltere'de son yıllarda artan sığır-koyun temasının sonucu olduğu fikrini de geçersiz kılmıştır (19)

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları sığır popülasyonunun, et ve kemik unu şeklinde ruminant orijinli protein kapsayan yemler vasıtasıyla scrapie benzeri bir ajana maruz kaldığı şeklindedir (31). Yem kontaminasyonu da scrapie ajanını tahrip etmeyen modern sakatat işleme uygulamalarından kaynaklanmıştır (29). Bu görüşü savunan araştırmacılar, gerçekte sığırların scrapie ajanına karşı daima duyarlı olduğunu ancak ajanla karşılaşmanın geçmişte belirgin bir hastalık tablosuna sebep olamayacak kadar yetersiz olduğunu ileri sürmektedirler (31,32).

Günümüzde kabul edilen bu gıda kökenli hipoteze katılmayan karşıt görüşler de mevcuttur.

Bunlardan birine göre;" koyunlarda doğal scrapie olayları seyrek görülür. Sürü içinde de daima düşük bir insidans vardır. Bu nedenle tanısı konan BSE olaylarını üretecek kadar scrapie ajanının, kontamine yemlerle alınmış olması olanaksızdır. Ayrıca koyunlarda doğal ve deneysel olarak oluşturulan scrapie arasında beyin stemindeki vakuolasyonun derece ve karakterinde de önemli farklar vardır. Deneysel scrapie'de bir sinir hücresinin multi-lokular vakuolasyonu, doğal olaylarda görüldenden çok daha azdır. Histopatolojik bulgular ise BSE'nin doğal bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bu nedenle eğer hastalık scrapie'yle kontamine yemle oluşmuşsa deneysel scrapie olaylarının bulguları beklenmelidir." denir (22).

Diğer bir görüş ise sığırlarda BSE'ye karşı, scrapie'de görülene benzer genetik bir duyarlılığın olabileceğidir. Bu görüşe göre; " BSE'ye karşı duyarlılığa sahip boğaların suni tohumlama merkezlerinde kullanılması, hastalığın duyarlı dişilerin yavrularında görülmesini mümkün kılar. Bu durum BSE'nin gelişigüzel dağılımını da açıklamaktadır." denir (22).

Bir başka görüşe göre de sığırlar için patojenik yeni bir scrapie ajanının varlığı yada suş veya suşlarının seleksiyonu söz konusudur (31).

İNSİDANS VE BULAŞMA - Epidemiyolojik bulgulara göre BSE'nin inkübasyon periyodu, 2.5 yıldan en az 8 yıla kadar uzayabilir (31)

Hastalık, 2-11 yaş arasındaki ergin sığırlarda görülmüştür. En yüksek yaş insidansı 4-5 yaş grubundadır. Altı yaşından sonra insidanda belirgin bir düşme vardır. Dişiler erkeklere göre hastalığa daha sık tutulurlar (31).

Olayların çoğu Friesian - Holstein ırkı süt ineklerinde gözlenmiştir. Sütçü sürülerdeki hastalık insidansı da etçi sürülere göre daha büyüktür. Bunun nedeni ise etçi ırkların daha az konsantre yemle beslenmesidir (31).

Hastalığın görüldüğü sürülerin yaklaşık %75'inde olaylar tek tek, kalan sürülerde ise çok sayıda olaylar halinde gözlenmiştir. Ancak çok sayıda olayların görüldüğü sürülerde de hastalığa tutulan hayvanların sayısı sürü boyutu-

na göre azdır (31).

BSE olaylarının saptandığı çiftliklerin %20'sinde koyunların bulunmaması, scrapie ajanının koyunlardan sığırlara direkt yada indirekt temas yoluyla bulaşmayacağını göstermiştir. Ayrıca ithal edilen sığırlarla, semenle, enjeksiyonla, ilaç ve diğer veteriner tedavi şekilleriyle bulaşma tanımlanmamıştır. Lateral ve vertikal bulaşmaya ilgili bulgular da bulunmamaktadır (31).

BSE deneysel olarak aktarılabilen bir hastalıktır. Hastalık, histopatolojik olarak tanısı konan olaylardan alınan beyin ve serebrospinal sıvı kapsayan diyetle beslenen farelere oral yolla ve parenteral olarak taşınabilmiştir (1,9).

BSE olaylarından homojenize edilen beyin steminin %10'luk süspansiyonu, 4-5 aylık buzağılara intraserebral ve intravenöz yollarla verildiğinde de hastalık oluşturulmuştur. Ancak inkübasyon periyodu, saha olaylarında görülen inkübasyon periyoduna (en kısa yaklaşık 132 hafta) göre daha kısa olmuştur (8).

BULGULAR:

KLİNİK BULGULAR- 4 BSE'de görülen klinik belirtiler, davranış, duruş ve yürüyüş anomalilerini kapsar.

En sık gözlenen bulgu sinirlilik yada değişen davranış ve mizaçtır. Hayvanlar genellikle ürkek ve tedirgin görünürler. Bu görünüşün hastalığın genel bir özelliği olduğu bildirilir (2,7,26,27,30,31,33). Hayvan kendisine yaklaşıldığında yada bir yere sıkıştırıldığında hemen reaksiyon gösterir (7). Bazı kas gruplarının myoklanus olarak tanımlanan kontraksiyonları, genellikle omuz bölgesinde, ventral servikal bölgede ve arka bacakların proksimal kısmında gözlenir (7,26,27,33), Diş gıcırdatmaları görülebilir (7). Bazı hayvanlar toprağı eşeler yada sürekli olarak burun deliklerini yalarlar. Bazen kulaklar da sürekli hareket halindedir (27). Hayvanlar sağım odasına girmeye ve kapı aralarından geçmeye isteksizlik gösterirler (2,31). Sese ve dokunmaya karşı artan bir reaksiyon vardır (7,26,27,30,33). Bilhassa baş bölgesindeki muayene girişimleri hayvanı şiddetli kızdırır (7). Bazen sinekler ve hayvana yular takma girişimleri de güçlü kuyruk hareketleri ve böğürmenin yanısıra şiddetli baş silkme ve toslama gibi kızgın bir davranışı uyabilir (26,27,33). Sağımda da dokunmaya karşı şiddetli tekmeleme eğilimi gösterebilirler (31,33). Ancak davranışsel ve mizaçsel bu değişiklikler olaydan olaya değişebilir. Doğal fonksiyonlar ve vücut ısısı ise normaldir (31,33).

Bir grup içindeki hasta hayvanlar, kavisli bir sırt ve yana açılmış bacaklarla karakterize olup oldukça kabarık bir yün örtüsüne sahiptirler. Ayrıca aşırı sinirli halleriyle dikkat çekerler (7,26,27).

Başlangıçta farkedilmeyen yürüyüş anomalileri giderek belirginleşir. Çoğu olaylarda normal yatış pozisyonundan kalkmadaki güçlük, görülen ilk bulgudur ve daima arka bacakların ataksisi ile ilgilidir (2,7,26,30,31,33). Ataksi, hayvan hızlı yürütüldüğünde belirginleşir ve yürüyüş sallantılıdır (7,26). Ön bacaklarda ataksi genellikle görülmez (7). Bazen arka bacak eklemlerinde gelişen hiperfleksiyon da hayvan

yürütüldüğünde, arka bacakların sürüklenmesine ve inkoordinasyona neden olur (26). Bu yürüyüş anomalileri hayvan her iki yönde dairesel bir tarzda döndürüldüğünde şiddetlenir (26,33). Topuklara vurulduğunda sendeleme ve hatta düşme meydana gelebilir. (33). Sırtın tüm uzunluğu boyunca deri kaşındığında kuyruk ucunun kaldırılması ve dudak şapırdatma da sık görülen önemli bir bulgudur (26,33). Dudak şapırdatma, bazı scrapie suşları ile enfekte koyunlardarda da kutanöz stimülasyonu takiben bildirilmiştir. Ancak BSE'de scrapie'nin aksine pruritus görülmez(26).

Genel klinik bulgular ise canlı ağırlık ve kondisyon kaybı ile süt veriminin düşmesini kapsar (31,33). Ayrıca uzun adım atmaya isteksizlik, ekzoftalmus, inleme, bağırma, salivasyon, lakrimasyon, krizler, yatmaya isteksizlik, objeleri yalama gibi bulgular da bildirilen diğer klinik bulgular arasındadır (31).

BSE'nin klinik seyri yavaştır. Klinik bulguların oran ve şiddeti, çoğu olaylarda 1-4 aylık periyod boyunca gittikçe artar (30,33).

Sonunda bu klinik bulguları gösteren hayvanların kontrol edilemeyen davranışları, tekrarlanan düşmeler veya uzun süre yerde yatma sonucu şekillenen travmatik yaralardan dolayı kesimleri gerekli olur(31).

Son yıllarda elektroensefalografi de hastalığın klinik tanısında geniş çapta kullanılmaktadır (27).

MAKROSKOBİK BULGULAR - Hastalığa ilgili makroskobik bir lezyon görülmez. Bu nedenle histopatolojik muayene şekillenen lezyonlar yönünden tanıda büyük değer taşımaktadır (30).

MİKROSKOBİK BULGULAR - Beyin steminin gri maddesinde bilateral, simetrik, dejeneratif değişiklikler gözlenir. Bu değişiklikler gri madde nöyropilinde ve nöyranlarda vakulasyonla karakterizedir. Nöyropilde belirgin sınırlı, ovoid ve küresel vakuoller yada mikrokaviteler bulunur. Bu vakuoller, bazen kavite kenarında nöyropilin kolayca seçilemeyen yıkımlanması sonucu düzensiz bir şekil alırlar. Özellikle Nervus vagusun dorsal nukleusu, retikular formasyon, vestibular nukleuslar ve kırmızı nukleus gibi bazı beyin stemi nukleuslarındaki nöyronların perikaryon ve aksonları büyük, belirgin sınırlı intrasitoplazmik vakuoller kapsar (3,30). Bu vakuoller tek yada çok sayıdadır. Çok sayıdaki vakuoller buldukları nöyrona balonlaşmış bir görünüm verirler. Nöyropil ve nöyronlardaki vakuollerin içeriği parafin kesitlerde glikojen, kriostat kesitlerde lipidler yönünden yapılan histolojik boyamalar sonucu negatiftir (30).

Nöyropil ve nöyron vakuolasyonunun şiddeti, anatomik bölgeye bağlı olmaksızın değişir. Bazı nöyronal vakuolasyon bölgelerinde, intrasitoplazmik se-roid-Lipofuskin pigmenti granüllerine ilgili kümelerde gözlenmiş ancak bu kümelerin hem vakuollü hemde vakuolsüz nöyronlarda oluştuğu bildirilmiştir. Ayrıca nöyronal vakuolasyona ilgili dejenerasyon sonucu nöyronal nekroz ve nöyronaji görülebilir. Bazen dejeneratif değişikliklere hafif bir gliosis de eşlik edebilir. Beyin steminde hafif derecede perivasküler mononuklear bir hücre infiltrasyonu da gözlenmiş ancak bunun her olayda görülen bir bulgu olmadığı bildirilmiştir (3,30).

Scrapie ve insanlarda görülen bazı spongiform ensefalopatilerde olduğu gibi(18,25), BSE'nin tanısında da ilave bir bulgu, taze beyin dokusu ekstras-

larının elektron mikroskopik incelenmesinde scrapie'ye ilgili fibrillere benzer anormal fibrillerin saptanmasıdır (30). Yapılan araştırmalarda BSE fibrilleri, bazal gangliyonlarda diğer beyin bölgelerine oranla daha büyük miktarlarda bulunmuş (14) ve scrapie'de olduğu gibi (25) nöyronal vakuolasyonun oluşması ve şiddeti ile BSE fibrillerinin sayısı arasında bir ilişkinin bulunmadığı bildirilmiştir (14).

AYIRICI TANI - BSE'li ineklerde davranışta görülen değişiklikler hipomağnezemi ve sinirsel ketosiden ayırt edilmelidir. Ancak sağıtıma cevapsızlık, klinik belirtilerin daha yavaş gelişimi ve kronikliği, BSE'yi bu iki hastalıktan ayırmada değerli kriterlerdir. Ayrıca benzer klinik bulguların görüldüğü listeriosis olayları da BSE'ye oranla kesim gerekli olmadan önce 15 gün yada daha az süren daha akut bir klinik seyre sahiptir. Ayrıca kurşun zehirlenmesi, serebrospinal apseler yada beyin boşluklarında yer alan diğer lezyonlar ve spinal trauma da ayırıcı tanıda gözönünde tutulması gereken diğer durumlardır (31)

Sığırların beyininde görülen nöyronal vakuolasyonun önemi henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Küçük, çok sayıdaki sitoplazmik vakuoller, viral ensefalomyelitlerde sıklıkla görülür. Bunlar işlemik hücre hasarının ilk devrelerinde oluşan bir lezyon olup mitokondriyal şişmeye ilgilidirler. Nöyronal ince va-

Tablo:3 Sığırların Spongiform Ensefalopatileri

Neden	Hastalık	Lokalizasyon			Histopatoloji
		Spongiöz değişikliklerinin görüldüğü bölgeler	Gri madde	Beyaz madde	
?	BSE	Beyin stemi	+	-	Nöyron ve nöyropildevakuolar değişiklikler
Kimyasal Sebepler	Hekzaklorofen toksikasyonu	Beyin, medulla spinalis	-	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosus
	Rafoksanid ve kükoksanid alımı	Beyin stemi, orta beyin	-	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosus
Bitki toksikasyonları	H. blandowskianum toksikasyonu	Beyin stemi	-	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosus
	H. argyrosphaerum toksikasyonu	Beyin, medulla spinalis ve perifer sinirler	-	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosus
Metabolik Bozukluklar	Amonyak Intoksikasyonu	Beyin, beyincik, medulla spinalis, globus pallidus, talamus ve beyin stemi	-	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosus
Kalıtım	Keto asit zinciri dekarboksilaz yetersizliği	Beyin, beyincik, medulla spinalis, talamus, korpora quadrigemina, medulla oblongata	+	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosus
	Hereditör Nöyrsaksiyal ödem	Beyin, medulla spinalis	-	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosus
	Konjenital Beyin Ödemi	Beyin, medulla spinalis	+	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosus
	Hereditör Konjenital	Beyincik, Medulla oblongata, orta beyin	-	+	Nöyron akson silindri, myelin kılıfları ve oligodendroglia'daki gelişim eksikliğine ilgili status spongiosus
Sebati Bilinmeyenler	Limousin buzağlarında görülen	Beyin	-	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosusB
	Simental buzağlarında görülen	Beyin stemi, orta beyin	-	+	Intramyelinik ödeme ilgili status spongiosus

kuolasyonlar, otolitik artefaktlara da ilgili olabilirler. Ayrıca bir çok lizozomal depo hastalıklarında da nöyronal vakuolasyon oluşur. Bu gibi olaylarda nöyronlar gerçekte herbiri depolanan materyal ile gerilmiş bir lizozom olan sitoplazmik vakuollerle şişmiştir. Bu vakuoller, bir örnek görünüşte olup sitoplazmaya ince köpüklü yada granüler bir görünüş verirler. Aşırı miktarda depolanan materyal sonunda hücrenin yırtılmasına ve ölümüne sebep olur (28).

Az sayıdaki nöyronlarda görülen tek, büyük, intrasitoplazmik vakuoller bazen normal beyinlerde de gözlenir. Bunların genellikle yaşlı boğaların kırmızı ve okulomotor nukleuslarındaki nöyronlarda görüldüğü bildirilmiştir (28).

Intramiyelitik ödeme ilgili status spongiosus tablosuyla karakterize olan spongiform ensefalopatiler ise kimyasal ve metabolik sebeplere, bitki toksikasyonlarına ve kalıtıma ilgili olarak meydana gelebilmektedir (11,12,13,15,16,20,21,24,28,).

1- Kimyasal Sebeplere ilgili olanlar,

a-Hekzaklorofen zehirlenmesi : Hekzaklorofen, antibakteriyel bir ajan olarak geniş çapta kullanılan klorinli bir fenoldür ve fasciola hepatica'ya karşı bir trematosit olarak uzun yıllar kullanılmıştır.

Sinir sistemindeki lezyonlar, beyin ve medulla spinalisin beyaz maddesinde miyelin kılıfının yırtılmasına neden olabilen intramiyelitik ödem bulgusudur. Lezyonların şiddeti alınan doza bağlıdır. Diğer nöyronal elementlerse normaldir. Miyelinin iyileşmesi birkaç hafta alabilmesine rağmen tam bir iyileşme olabilir (28).

b-Rafoksanid ve klioksanid gibi halojenli salisilanilidlere ilgili zehirlenmeler : Bunlar karaciğer trematodlarına karşı kullanılan bileşiklerdir.

Histolojik olarak beyin steminde, özellikle orta beyinde miyelinin spongiöz dejenerasyonu gözlenir. Spongiöz değişiklikler periferik miyelinde de bulunur (28).

2 - Bitki toksikasyonlarına ilgili olanlar,

Helichrysum genusuna ait bitkilerden; Helichrysum blandowskianum, karaciğer nekrozuna ve beyin steminin beyaz maddesinde spongiform değişikliklere neden olur.

Helichrysum argyrosphaerum ise ruminantlarda paresis, paralizis ve kalıcı körlüğe sebep olur. Makroskopik olarak serebral beyaz madde özellikle ventrikülleri kuşatan kısmı şişkin, grimsi renkte ve jelatinöz görünüştedir. Bu şişkinlik, korpus kallosumun ventrikular yüzeyinin buruşmasına sebep olacak şiddettedir. Histolojik olarak, ödem sıvısının miyelin kılıflarda biriktiği gözlenir. Buna ilgili olarak beyaz maddede status spongiosus tablosu vardır. Optik sinirlerdeki değişiklikler de spongiformdur. Medulla spinalis ve periferik sinirlerde de hafif spongiöz değişiklikler oluşur (28).

3 - Metabolik bozukluklara ilgili olanlar,

Amonyak intoksikasyonu : Hepatik detoksifikasyon mekanizmalarındaki yetersizliğe yada amonyağı serbestleştiren üre gibi bileşiklerden dolayı binen aşırı metabolik yüke ilgili olarak yükselen kan amonyak seviyeleri, miyelin kılıflarda ödeme sebep olur. Intramiyelitik ödeme ilgili spongiöz değişiklikler,

serebral ve serebellar kortekslerde ve medula spinaliste gri maddeye bitişik beyaz maddede, globus pallidus, talamus ve beyin steminde ise gri madde ile kesişen beyaz madde kısımlarında görülür (28).

4- Katılıma ilgili olanlar,

a- Dallı keto asit zinciri dekarboksilaz yetersizliği : İnsanlarda keto asit zinciri dekarboksilaz yetersizliğinin kalıtsal olduğu düşünülür. Bu yetersizlik hali, yenidoğan Hereford buzağılarda da bildirilmiştir.

Histolojik olarak sentral sinir sisteminin beyaz ve gri maddesinde şiddetli bir status spongiosus tablosu vardır. Aksonlar arasında yaklaşık 200 µm çapında büyük, yuvarlak yada oval vakuoller görülür. Bunlar bitişik nöropile de basınç yaparlar. Vakuoller beyaz maddede miyelin kılıflarıyla sınırlıdır ve gri maddede büyük terminal aksonlara ilgili bölgelerde görülürler.

Vakuolasyon serebrum ve serebellumun beyaz maddesinde, medulla spinalis, talamus, korpora quadrigemina ve medulla oblongatanın gri maddesinde ve buna bitişik beyaz maddede çok şiddetlidir (11).

b - Hereford buzağuların herediter nöyraksiyal ödemi : Herediter nöyraksiyal ödem, yeni doğan Hereford buzağılarda bildirilmiş olup otosomal resesif bir gene ilgili kalıtsal nöyrolojik bir bozukluktur.

Makroskobik olarak beyin genellikle normaldir fakat bazan hafifçe şişkin olabilir.

Histolojik olarak sentral sinir sisteminin beyaz maddesinde yaygın vakuolasyon vardır. Vakuolasyonun, nöyraksisin ödemi gösterdiği düşünülerek hastalığı bu isim verilmiştir (12,20,28).

c - Hereford buzağuların konjenital beyin ödemi : Bu hastalıkta santral sinir sisteminin gri ve beyaz maddesinde generalize bir status spongiosus tablosuyla karakterizedir. Spongiöz dejenerasyon lezyonları, gri ve beyaz maddede generalize bir sıvı birikiminden dolayıdır. Gri maddenin süngerimsi görünümü, astrositlerin şiddetli hidropik şişkinliğinin sonucu, beyaz maddenin süngerimsi görünümü ise özellikle aksonlar arasında ve miyelin kılıfları içindeki yuvarlak ve eliptik boşlukların varlığından dolayıdır.

Süngerimsi görünümün derecesi bulunduğu beyin bölgesine göre değişir. Arka beyin ve talamusta çok şiddetlidir.

Konjenital beyin ödemi, çocukların spongiöz dejenerasyonu (Canavans hastalığı) ile ortak patolojik özelliklere sahiptir. İnsanlarda protoplasmik astrositlerde mitokondriyal bir ATPaz yetersizliği saptanmıştır. Bu durum hastalığın patojenezinin, astrositler ile kan-beyin bariyeri arasındaki elektrolit ve su regülasyonu ile ilgili aktif transport mekanizmalarının kontrolü için gereken enejiden zengin bir ATP yokluğu ile ilgili olduğunu gösterir. Ancak hayvanlarda böyle bir ATPaz yetersizliğinin oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. Her iki türde de hastalık otosomal resesif bir özellik olarak kalıtsaldır (16).

d - Jersey buzağuların herediter konjenital ataksisi : Hastalık, otosomal resesif bir özellik olarak kalıtsaldır.

Sinir sistemindeki lezyonlar, serebellum, medulla, oblongata ve orta beyinin beyaz maddesinde spongiöz değişiklikler ile karakterizedir. Bu değişiklikler, sinir hücreleri, akson silindirleri, miyelin kılıfları ve oligodendrogliaların gelişim eksikliğinden ileri gelir. Bu nedenle hastalık dejenerasyon-

dan ziyade aplasi olarak kabul edilir (24). Benzer histolojik bulgular, Short-horn ve Hereford buzağlarında da bildirilmiştir (15).

5 - Bu anlatılanlar dışında sebebi henüz bilinmeyen olaylarda mevcuttur.

Bunlardan biri, Limousin buzağlarında görülen ve beyin beyaz maddesinde status spongiosus tablosuna ve demiyelinasyona yol açan miyelin vakuolasyonu ile karakterize hastalıktır.

Makroskobik olarak beyin şişkinliği ve optik kiasmanın sentral kısmında nekroz bulguları gözlenir.

Histolojik olarak beyin beyaz maddesinde vakuolasyon dikkati çeker. Bu vakuolasyon, serebellar pedüncüller bölgesinde bu bölgeye malasik bir görünüş verecek şiddettedir.

Aksonlar sağlam olduğu halde miyelin kaybı vardır. Retinada da gangliyon hücrelerinde dejenerasyon ve optik traktta gliosis gözlenir (21).

5-12 aylık Simental buzağlarında da Limousin buzağlarında görülene benzer nöyrolojik bir bozukluk saptanmış ve hastalık için beyindeki patolojik lezyonların görünüşü esas alınarak multifokal simetrik ensefalopati terimi önerilmiştir. Ancak Limousin buzağlarında görülen klinik göz kusurları ve lezyonların serebellar pedüncüllerde ve optik sinirlerde lokalizasyonu, bu hastalıkların benzer olmasına rağmen farklı olduğunu göstermiştir.

Makroskopik olarak lezyonlar, fokal, gri renkli çöküntü alanlarından kısmi kavitasyona kadar değişir. Lezyonların dağılımı multifokal, bilateral simetrik-tir. Orta beyin ve beyin stemini kapsar.

Histolojik olarak lezyonlar, beyin paransiminin fokal, progresif liquefaktif nekroz yada liziz odaklarına bitişik bazı beyaz madde kısımlarında doku yıkımı alanlarından ibarettir ve spongiöz vakuolasyon, ödem, nöyronal nekroz, miyelin ve akson kaybı, periferik aksonların şişmesi, gliosis, vaskular proliferasyon ve kısmi kavitasyon gibi değişiklikleri kapsar. Liziz odaklarına bitişik bazı beyaz madde kısımlarında doku yıkımı görülmesizin spongiöz değişiklikler dikkati çeker (13).

LİTERATÜR LİSTESİ

- 1- Barlow, R. M. And Middleton, D.J. : 1990. Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. Vet. Rec., 126: 111-112
- 2- Bassett, H.F., and Sheridan, C.: 1989. Case of BSE in the Irish Republic. Vet.Rec., 124 (6) : 151
- 3- Bolton, D.C.: McKinley, M.P. and Prusiner, S.B. 1984.: Molecular characteristics of the major scrapie prion protein. Biochemistry, 23: 5898 - 5906
- 4- Bolton, D.C., Meyer, R.K. and Prusiner, S.B.: 1985. Scrapie Prp 27-30 is a sialoglycoprotein. J. Virol., 53 (2) : 596-606
- 5- Brown, P., Coker-Vann, M., Pomeroy, K., Franko, M., Asher, D.M., Gibbs, C.J. and Gadjusek, D.C. : 1986. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by Western blot identifi-

- cation of marker protein in human brain tissue *N.Engl. J.Med.*, 314 (9): 547-551
- 6- Carp, R.I. Merz, P.A., Kascak, R.J., Merz, G.S. and Wisniewski, H.M.: 1985. Nature of the scrapie agent: Current status of facts and hypotheses. *J. Gen. Virol.*, 66: 1357-1368
 - 7- Cranwell, M.P., Hancock, R.D., Hindson, J.R., Hall, S.A., Daniel, N.J., Hopkins, A.R., Wonnacot, B., Vivian, M. and Hunt, P. : 1988. Bovine spongiform encephalopathy, *Vet. Rec.*, 122 (8) : 190
 - 8- Dawson, M., Wells, G.A.H. and Parker, B.N.J.: 1990. Preliminary evidence of the experimental transmissibility of bovine spongiform encephalopathy to cattle. *Vet. Rec.* 126: 112-113
 - 9- Fraser, H., McConnel, I., Wells, G.A.H. and Dawson, M.: 1988 Transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet. Rec.*, 123: 472
 - 10- Gibson, P.H., Somerville, R.A., Fraser, H., Foster, J.D. and Kimberlin, R.H.: 1987. Scrapie associated fibrils in the diagnosis of scrapie in sheep, *Vet. Rec.*, 120: 125-127
 - 11- Harper, P.A.W., Healy, P.J. and Dennis, J.A.: 1986. Maple syrup urine disease as a cause of spongiform encephalopathy in calves. *Vet. Rec.*, 119: 62-65
 - 12- Harper, P.A.W., Healy, P.J. and Dennis, J.A. 1986. Inherited congenital myoclanus of polled Hereford calves so-called neuraxial oedema: a clinical, pathological and biochemical study. *Vet. Rec.*, 119: 59-62
 - 13- Harper, P.A.W., Hartley, W.I., Coverdale, O.R. and Gill, J.M.: 1989. Multifokal symmetrical encephalopathy in Simmental calves. *Vet. Rec.*, 124: 122-123
 - 14- Hope, J., Reeke, L.J.D., Hunter, N., Multhaup, G., Beyreuther, K., White, H., Scott, A.C., Stack, M.J., Dawson, M. and Wells, G.A.H.: 1988. Fibrils from brains of cows with new cattle disease contain scrapie associated protein. *Nature*, 336: 390-392
 - 15- Hulland, T.J.: 1957. Cerebellar ataxia in calves. *Can. J. Comp. Med.* 21 (3): 72-76
 - 16- Jolly, R.D.: 1974. Congenital brain oedema of Hereford calves. *J.Pathol.*, 114: 119-204
 - 17- Jones, T.C. and Hunt, R.D.: 1983. *Veterinary Pathology*. Fifth edition. Philadelphia, Lea and Febiger, U.S.A. p. 500-505
 - 18- Merz, P.A., Somerville, R.A. and Wisniewski, H.M.: 1983. Scrapie-associated fibrils in Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*, 306: 474-476
 - 19- Morgan, K.L.: 1988. Bovine spongiform encephalopathy: time to take scrapie se-

riously. Vet. Rec., 122 (18): 445-446

20- Munday, B.L., Mason, R.W. and Hartley, W.J. : 1976. Encephalopathies in cattle in Tasmania. Aust. Vet. J., 52: 92-96

21- Palmer, A.C., Jackson, P.G.G. and Hudson, W. E.: 1988. Encephalopathy in calves. Vet. Rec., 123: 114

22- Pattison, I.H.: 1991. Origins of BSE. Vet. Rec., 128 (11): 262 - 262

23- Prusiner, S.B.: 1984. Prions. Scientific American, 251: 48-57

24- Saunders, L.Z., Sweet, J.D., Martin, S.M., Fox, F.H. and Fincher, M.G.: 1952. Hereditary congenital ataxia in Jersey calves. Cornell Vet., 42: 559-591

25- Scott, A.C., Done, S.H., Venables, C. and Dawson, M. 1987. Detection of scrapie-associated fibrils as an aid to the diagnosis of natural sheep scrapie. Vet. Rec., 120: 280-281

26- Scott, P. R. Aldridge, B.M., Holmes, L.A., Milne, E.M. and Collins, D. M. :1988. Bovine spongiform encephalopathy in an adult British Friesian cow. Vet. Rec., 123: 373-374

27- Scott, P.R., Aldridge, B.M., Clarke, M. and Will, R.: 1989. Bovine spongiform encephalopathy in a cow in the United Kingdom. J.A.V.M.A., 195 (12) : 1745- 1747

28- Jubb, K.V.F., Kenned, P.C. and Palmer, N.: 1985. Pathology of domestic animals. 3. rd edition. Vol. 1. Orlando, Academic Press, p. 227-305

29- Taylor, D.M.: 1989. Scrapie agent decontamination: implications for bovine spongiform encephalopathy. Vet. Rec., 24: 291-292

30- Wells, G.A.H., Scott, A.C., Johnson, C.T., Gunning, R.F., Hanoock, R.D., Jeffrey, M., Dawson, M. and Bradley, R.: 1987. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Vet. Rec., 121: 419-420

31- Wilesmith, J.W., Wells, G.A.H., Cranwell, M.P. and Ryan, J.B.M.: 1988. Bovine spongiform encephalopathy : Epidemiological studies. Vet. Rec., 123: 638-644

32- Wilesmith, J.W., Ryan, J.B.M. and Atkinson, M.J.: 1991. Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiological studies on the origin. Vet. Rec., 128 (9): 199-203

33- Winter, M.H., Aldridge, B. M., Scott, P. R. and Clarke, M.: 1989. Occurrence of 14 cases of bovine spongiform encephalopathy in a closed dairy herd. Br. Vet. J., 145: 191-194