



DEJENERASYONLAR VE METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Dr. Öğr. Üyesi Ozan AHLAT

oahlat@ankara.edu.tr

**PİGMENT
METABOLİZMASI
BOZUKLUKLARI**

Pigment (Boya, boyama)

- Dokularda erimiş halde veya erimemiş granüller, kristaller halinde yer alan; köken ve kimyasal yapıları değişik endojen ekzojen renkli maddelerdir.
- Bazı pigmentler **fizyolojik** olarak doku ve organlarda bulunur.
 - Derideki melanin,
 - Eritrositlerdeki hemoglobin,
 - Safradaki bilirubin bu şekildedir.

Patolojik pigmentler

- Normalde vücutta üretilen (endojen) pigmentlerin **normalden fazla, az olması ya da olmaması** şeklinde olabilir.
 - Albinismus'da. melanin pigmentinin yokluğu sonucu deri ve kılların renksizliği
 - İkterusta safra pigmentinin (bilirubin I ve II'nin) kanda artarak dokuları sarıya boyaması
- Vücutta üretilen pigmentlerin **genetik, enzimatik veya herhangi bir sebeple yanlış üretilmesi veya bunun yerine başka bir pigmentin şekillenmesi** şeklinde de olur.
 - Porfiri

Patolojik pigmentler

- Dışarıdan alınan (eksojen) pigmentler de **vücutta birikerek** renk değişikliğine yol açabilir.
 - Antrakozis
- Bazı pigmentler bir kısım hastalıklar sonucu şekillenir.
- Organ ve dokuda bu tip pigmentlerin görülmesi o hastalığın belirtisi olarak kabul edilir.
- Ayrıca birikmeleri sonucu da o organın fonksiyonunu bozduklarından kendileri de hastalık sebebidir.

Klasifikasyon

Endojen pigmentler

- **Hemoglobinojen pigmentler** (Hemoglobin, Hemosiderin, Hematoidin, Hematoporfirin, Hemazoin, Formalin, Sülfosiderin, Safra pigmentleri)
- **Anhemoglobinojen pigmentler** (Melanin, Cloisonne böbrek, Lipofüskin, Seroid, Dubin-Johnson pigmenti)

Eksojen pigmentler

- Antrakoz, Sideroz, Silikoz, Asbestoz, Kalomel, Argiroz, Tattoos, Kaolin, Karotenoid pigmentler)

Hemoglobinojen Pigmentler

Hemoglobin

- Eritrositlerde bulunan kompleks yapıda bir pigmenttir.
- Protein yapısında "globin" ile renkli olan demirli bileşik "hem"den oluşur.
- "Hem" kısmı porfirin halkasından oluşmuştur ve içerdiği demir ferro (Fe^{++}) şeklindedir.
- Porfirin 4 adet pirol'ün metan köprüleri (hidrokarbon radikalleri) ile bağlanıp halka şeklinde bir yapı oluşturmasıyla şekillenir.
- Buna protoporfirin III veya üroporfirin III, pirollere ise porfobilinojen adı verilir.

Hemoglobin

- Eritrositlerin parçalanması ile açığa çıkan bu pigment patolojik olarak iki şekilde ortaya çıkar.
- **HEMOLİZ:** Kan damarlarında eritrositlerin, enfeksiyöz-enfeksiyöz olmayan bir etki ile parçalanması, erimesiyle oluşur. Bu olaya hemoliz, eritrositlerin bu şekilde parçalanması sonucu ortaya çıkan kansızlık olgusuna da **hemolitik anemi** adı verilir. Etkisi ve bulguları bir çok organda ortaya çıkar.
- **ERİTROLİZ:** Doku ve organlardaki **yersel (lokal) kanamalara** (hemorajilere) ilgili olarak damar dışına çıkan eritrositlerin bozulup parçalanması eritroliz sonucu da hemoglobin açığa çıkar. Ancak bunun etkisi yersel (lokal)'dir.

Hemolitik anemi

Kan parazitleri

Viral (atların enfeksiyöz anemisi), bakteriyel etkenler, bakteri toksinleri ve ürünleri

Toksikasyonlar, intoksikasyonlarda,

Otoimmün hastalıklar

İzoimmün veya izohemolitik etkilerle (kan uyuşmazlığı)

Hemolitik anemi

- Ortaya çıkan hemoliz sonucu **hemoglobinemi** (kanda hemoglobinin görülmesi) oluşur.
- Hemoglobinin bir kısmı böbreklere gelerek idrarla dışarı atılır ve **hemoglobinuri** (idrarda hemoglobin görülmesi) gelişir.
- Böbreklerde biriken hemoglobin **makroskopik olarak** böbreğin koyu kırmızı renkte görünmesine ve kesitinde, hemoglobinin tubullerde birikmesiyle koyu kırmızı çizgilenmeye neden olur.
- **Mikroskopik olarak**, tubul lumenlerinde kırmızı-kahvemsı granüller halinde dikkati çeker.
- Böbreklerde hemoglobin birikimine ilgili olarak ayrıca **dejeneratif değişiklikler** de görülebilir ve sonuçta **hemoglobinemik nefroz** şekillenir.

Yersel (lokal) hemoraji

- Doku ve organlarda çeşitli nedenlerle oluşan kanamalar ya **haemorrhagia Per rhexis** (damar bütünlüğünün bozulması sonucu şekillenen kanama) ya da **haemorrhagia Per diapedesis** (damar bütünlüğü bozulmadan, damar permeabilitesinin bozulmasına ilgili olarak eritrositlerin dokuya geçmesi) şeklinde ortaya çıkar.
- Eritrositler damar dışına çıkıp parçalanır, eritroliz oluşur. Hemoglobin açığa çıkar ve dokular eritrosit ve hemoglobinden dolayı kırmızı renge boyanır.

Yersel (lokal) hemoraji

- Damar dışına çıkan eritrositler bu şekilde uzun süre kalmaz ve yersel doku makrofajları veya kandan gelen monositlerce fagosite edilir ve hemosiderin, hematoidin, hematin şekline döner, biliverdin ve bilirubin I şekline çevrilirler (Biliverdin ve bilirubin normalde dalakta şekillenir.)

Hemosiderin

- Hemoglobinde olduğu gibi, eritrosit yıkımına bağlı bu tablo da başlıca ya hemolitik anemileri izler ya da genelde dokularda oluşan hemorajiler sonucu şekillenir.
- **Hemolitik anemilerde** dalak, karaciğer ve bir çok organda hemosiderozis'i görmek mümkündür.
- **Yersel kanamalarda** ise yalnızca o bölgede ortaya çıkar ve çoğunlukla travmaya ilgili deri, deri altı oluşan reksis şeklindeki **ekimotik kanamaları** (leke şeklinde, geniş, yaygın kanamalar) veya **hematomları** (kan kolleksiyonu; sınırlı, taşkın-kabarık kanama odağı olup çevresinde kapsül şekillenir) izler.
- Her iki durumda hemosiderin yanında, olayın eskiliğine göre **hematoidin, biliverdin, bilirubin gibi, diğer hematojen pigmentleri** görmek de mümkündür.

Hemosiderin

- Hemolitik anemide yıkılan eritrositlerin çoğu mononuklear fagositik sistem (MFS) hücreleri tarafından fagosit edilerek bunların fagolizozomlarında birikir ve böyle hücreler siderosit adını alır.
- Böyle olaylarda hemosiderin birikimi en çok dalak ve karaciğerde ortaya çıkar.
- Dalak şişkin ve kahvemsi-sarı renk alır.
- Mikroskopik incelemede çok sayıda siderosite rastlanır.
- Olayın ilerlemesi ile biliverdin, bilirubin şekillenir ve ikterus gelişir.
- Ayrıca karaciğerde, özellikle Kupffer hücrelerinin hemosiderinle yüklü olduğu görülür.

Hemosiderin

- Hemorajiye ilgili hemosiderozis, diapedez veya reksis kanamalarının olduğu organda şekillenir.
- Damar dışına çıkan eritrositlerin yıkımına bağlıdır.
- Lokal olarak hemosiderin makrofajların sitoplazmalarına alınmış olarak görülür.
- Olayın eskimesi ile diğer kan pigmentlerine de rastlanır.

Hemosiderin

- Hemoglobinin parçalanması sonucu oluşan pigmenttir.
- Ferritin demir-protein şeklinde (üç değerli demir içeren), hemoglobin kaynaklı, altın sarısı veya sarı kahverengi, granül halinde bir pigmenttir.
- Dokuda Turnbull blue ve Prussian blue ile saptanır ve mavi renge boyanır.
- Dalakta bir miktar hemosiderin bulunması normaldir. (Yeni doğanlarda, bazen de yaşlılarda biraz fazladır.)
- Dokuda hemosiderin birikimine hemosiderozis denir. (Lokal veya genel)

Hemosiderozis görülen olaylar

Genel Hemosiderozis

- Hemolitik anemiler
- Atların enfeksiyöz anemisi
- Kan parazitleri (Babesiosis, Theileriosis)
- Toksikasyonlar (Kronik Bakır zehirlenmesi)

Lokal hemosiderozis

- Travma sonucu deri, deri altı ve kaslara kadar ilerleyen kanamalar
- Kronik pasif hiperemiler

Akciğerde kalp hatası hücreleri

- **Kalp bozukluğu (özellikle kapak stenozu) sonucu** akciğer damarlarında, kapillar yatakta kan durgunlaşır.
- Permeabilitesi bozulan damarlardan eritrositler damar dışına çıkar (diapedez kanama), parçalanırlar.
- Oluşan hemosiderin alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir ve sitoplazmalarında birikir.
- Akciğerde siderositler görülür. Bunlar kalp bozukluğuna bağlı olarak şekillendiği için bunlara **kalp hatası hücreleri** adı verilir.
- Bu olayın kronikleşmesiyle akciğerde fibrozis de gelişir.
- Organ sert kıvamlı (induratif) ve hemosiderinden dolayı da kahvemsidir (Brown indurasyon).

Hematoidin

- Sarı, sarımsı renkli, ışığı hafif kıran, dikensi (iğnemsisi), kristalize demet, köşeli kristal (romboid, prizmatik kristal) veya amorf, homojen granüller halinde bulunan hematojen pigmenttir.
- Damar dışına çıkan eritrositlerin parçalanması, hemoglobinin açığa çıkması ve demirin uzaklaştırılıp porfirin halkasının açılmasıyla oluşur.
- Bilirubin I yapısındadır ve **demir içermez**.
- **İç kanamalarda, eskimiş ekimoz ve hematomda, hemorajik infarktüste ve diğer nekrozlarda, eskimiş nedbe dokularında, eskimiş kanama odaklarında**

Hematin

- Asitlerin hemoglobin üzerine etkisi ile şekillenir.
- Kahvemsî-siyah bir kan pigmentidir.
- Yapısındaki demire sıkıca bağılı olduğundan Prussian mavisi ile boyanmaz; bu şekilde hemosiderinden ayrılır.
- **Ağır hemolitik krizlerden sonra böbrek dokusunda**
- **Mide ülserinde oluşan kanamada** açığa çıkan hemoglobin mide asidi (hidroklorik asit, HCl) ile birleştiğinde, kanın kahvemsî-siyah renk alması bu pigment nedeniyledir.
- Mide kanamasındaki kanın kusulmasına **hematomesis** denir.

Hematoporfirin

- Demirsiz bir pigmenttir.
- Dokularda erimiş veya granüller halinde bulunur.
- Konjenital olarak pirol metabolizması sonucu meydana gelir.
- Konjenital eritropoietik porfiria; buzağı, kedi, domuz; genetik bozukluk; Üroporfirinojen III sentaz enzim eksikliği

Cloisonné böbrek

- Keçilerde meydana gelir.
- Böbrek fonksiyonu **normaldir**.
- Proksimal tubul bazal membranlarında **ferritin ve hemosiderin** birikiminden dolayı kalınlaşma görülür.
- Makroskopik olarak; böbreklerde **kortekste** diffuz, yoğun siyah veya kahverengi renk değişiklikleri dikkati çeker.

Formalin pigmenti (Asit hematin)

- Eritrositlerden çıkan hemoglobin, formalindeki asit ile birleşerek dokularda koyu kahve-siyah renkli pigment halinde görülür.
- Formalinde tespit edilen dokular kandan zengin ise (hiperemi veya kanama)
- Dokuların kanı giderilmeden formalin tespitine alınmışsa
- Formalin bozulmuş ve formik asit şekillenmişse
- Formalin solüsyonunun Ph'sı 6.0↓

Malarya pigmenti (Hematozoidin)

- *Plasmodium spp.* sivri sineklerle bulaşıp dalak, lenf yumruları, kemik iliği gibi mononükleer fagositik sistem hücrelerine ve eritrositlere yerleşerek hemolize neden olur.
- Splenomegali
- Bu arada MFS hücrelerinde, eritrositlerde kahverengi veya kahvemsiboz renkli pigment ortaya çıkar.
- Pigment demir boyaları ile boyanmaz.

Psödomelanin (Sülfosiderin)

- Sülfür-hemoglobin veya methemoglobin; postmortal oluşan bir değişikliktir.
- Kokuşma belirtisi olarak ortaya çıkar.
- Ölümden sonra eritrositler hemolize olur.
- Dokularda, özellikle de barsaklarda bulunan kükürtlü proteinler parçalanır.
- Açığa çıkan sülfür, hemoliz sonucu oluşan hemoglobin ile birleşerek yeşilimsi bir renk alır.
- Özellikle karın duvarının iç kısmı, barsakların serozal kısımları ve kısmen de barsaklara yakın diğer organlar bu şekilde yeşile boyanır. Bu olaya **psöydomelanoz** adı verilir.

Safra pigmentleri

- Hemoglobin parçalandıktan sonra **demir ve globin**, vücut tarafından kullanılır.
- **Porfirin** ise makrofajlar tarafından önce **biliverdin'e** dönüştürülür.
- Bu da **biliverdin reduktaz** aracılığı ile **bilirubin'e** çevrilir.
- Kana karışan bilirubin, **albumine bağlı** şekilde karaciğere gelir.
- **Karaciğerde** hepatosite girer ve burada **glukuronik asit** ile birleşerek konjuge edilir.
- **Konjuge bilirubin**, safra kanaliküllerine salgılanır.

Safra pigmentleri

- Safra, duodenuma ulaştığında bakteriler tarafından **bilirubin, ürobilinojen'e** çevrilir.
- **Ürobilinojenin çoğu** ince bağırsağın distal kısımlarından tekrar emilerek, portal dolaşım ile karaciğere taşınır. (**Entero-hepatik dolaşım**)
- **Ürobilinojenin bir kısmı** genel dolaşıma katılır ve böbrekten idrarla atılır.
- **Bağırsaktan emilemeyen ürobilinojen**, bağırsakta **ürobilin ve sterkobilin'e** okside edilir ve **dışkı ile atılır**.
- **Diskoli:** Safra sekresyonundaki bozukluklar
- **Kolemi:** Safranın kana karışması

İkterus

- İkterus (sarılık) safra renkli maddelerin (safra pigmentinin) kanda birikip organları sarıya boyamasıyla karakterizedir.
- Gözün sklera ve konjunktivası, vajina mukozası, omentum, mezenteriyum, aortanın intiması ve yağ dokusu
- İkterus üç yoldan oluşur.
 - **Hemolitik**
 - **Hepatotoksik**
 - **Obstruksiyon**

Hemolitik (prehepatik, süperfonksiyon) ikterus

- Eritrositlerin hemolize olmasına yol açan çeşitli hastalıklarda görülür.
- Fazla miktarda şekillenen bilirubin işlenemez, kanda birikir ve hiperbilirubinemi oluşur.

Hemolitik (prehepatik, süperfonksiyon) ikterus

- Babesia, Thezeria, Anaplasma gibi **kan protozoon hastalıkları**
- Hemolitik streptokok, *Cl. hemolyticum*, leptospira gibi bazı **bakteriyel enfeksiyonlar**
- Atların viral anemisi gibi bazı **viral hastalıklar**
- Rizin, saponin, nitrobenzen, klorat, nitrat, bakır, arsenik bileşikleri, kurşun, yılan zehiri gibi hemoliz yapan **organik ve inorganik toksik maddeler**
- **Yaygın iç kanama olgularında** gelişen hemoperitoneum ve hemotoraks
- **Bazı otoimmün hastalıklar ve immünolojik durumlarda** eritrositlerin etkilenmesi
- Yanlış kan verilmesi durumunda **izoantikorlar** yolu ile
- Taylarda izoimmün hemolitik anemi'de (neonatal ikterus)

Hepatotoksik (intrahepatik, retensiyon) ikterus

- Karaciğer bozukluğuna dayanır.
- **Toksik, enfeksiyöz etkilerle karaciğerde hepatoz veya hepatitis** şekillendiğinde ve **siroz** olduğuunda, karaciğere gelen bilirubin I işlenip yeterince bilirubin II'ye çevrilemez.
- Hem bilirubin bağlanması (konjugasyonu) kısmen veya tamamen durur (konjugasyon ikterus) hem de transport edilmesi (taşınması) kısmen veya tamamen durur (transport ikterus).
- Leptospiroz gibi bazı toksik enfeksiyöz etkiler ise hem hemolitik hem de hepatotoksik ikterus nedenidir.

Obstruksiyon (posthepatik, rezorbsiyon) ikterus

- Bilirubin I, bilirubin II'ye çevrilir.
- Karaciğerde herhangi bir bozukluk yoktur ve safra yapımı normaldir.
- Ancak safranın bağırsağa aktarılmasının engellenmesi söz konusudur.
- Safra kanallarının yangılanması
- Parazit enfestasyonu (*Fasciola hepatica*, *F. gigantica*) veya safra taşlarıyla tıkanması
- Duktus koledokus'un enteritis gibi bir nedenle tıkanması
- Safra kanallarına dıştan yapılan basınç (tümör, apse, kist veya siroz gibi) sonucu

İkterus bulguları

Makroskobik olarak;

- Organlar, dokular, mukozalar, sarılığın derecesi ve çeşidine göre değişik derecelerde sarı renkli görülür.
- Obstruksiyona bağlı sarılıkta gaitada safra bulunmadığından gaitanın rengi açık, kil rengindedir.
- Diğer olgularda ise sarı-kahve renklidir.
- Safra idrarla atıldığında idrarın rengi kahvemsi yeşildir.

Mikroskobik olarak;

- Özellikle karaciğerdeki safra kapillarlarında, disse aralıklarında, karaciğer ve böbrek epitellerinin sitoplazmalarında, sarı-kahverengi kitleler

İkterusun sonu

- Sindirim sistemi bozuklukları
- Sinirlerde biriktiğinde sinirsel bulgular
- Safranın kana karışmasında (kolemide) otointoksikasyon belirtileri
- Karaciğerde biriktiğinde, hepatotoksik olanlar hariç, karaciğer hücrelerinde nekroz, atrofi, siroz gibi değişiklikler gelişir.

Anhemoglobinojen pigmentler

Melanin

- **Endojen ve otojen** sentezlenen, kahve, siyah renkli bir pigmenttir.
- Deride Str. Germinativum hücreleri arasında, iris ve retinada, saç ve kıllarda, meninkslerde, köpeklerin ağız mukozasında bulunur.
- Melanin, nöral ve nöroektodermal kökenli **melanositlerde** yapılır.
- Melanin üretimi hipofizden salınan melanin stimule edici hormon (**MSH**) etkisi altındadır.
- **Tirozin** üzerine bakır içeren **tirozinaz** (feniloksidaz) enzimi etki ederek önce **DOPA** (dihidroksifenilalanin) oluşur. Dopakinon, dopakrom üzerinden DOPA oksidaz enzimi etkisiyle melanin'e çevrilir.

Hiperpigmentasyon (Melanozis)

- Melaninin normalden fazla birikmesi ve melanin görülmeyen yerlerde oluşmasıdır.
- Doğuştan veya sonradan olabilir.
- Çeşitli organlarda, özellikle akciğer ve aortada siyah kahve renkli, düzensiz lekeler halinde görülür.
- Melanozis makuloza
 - **Konjenital**
 - Buzağı ve kısmen de kuzularda rastlanır.
 - Ağız mukozası, akciğerde hafif, karaciğer ve kalpte kenarları düzensiz lekeler halinde; M. spinalis kanalı ve beyin zarlarında ise diffuz şekilde melanin pigmentasyonuna rastlanır.
 - **Yetişkinlerde**
 - Çoğu kez Avustralya'da **sığır ve koyunda** özellikle **karaciğere** yerleşir

Sonradan olan melanin fazlalığı

- Benign-Malign melanom
- Köpeklerde rastlanan akantozis nigrikans (Endokrin bozukluğuna bağlı)
- İnsanlarda çil (Ephelides) ve ben'ler (Nevus pigmentozus)
- Addison hastalığında deri ve ağız mukozasında (Adrenal korteks yetersizliğine bağlı)
- Yangısal deri enfeksiyonlarında
- C vitamini eksikliğinde
- Östrojen veya benzeri ilaçların etkisi sonucu

Melanin hipopigmentasyonu

- **Hipofiz yetersizliğinde** MSH azalması yanında ACTH'nin da azalması durumunda
- **Tirozinaz eksikliğinde** ve buna bağlı bakır eksikliğinde (örneğin kuzularda enzootik ataksi'de) kıllarda
- **Melanositlerin yetersizliğinde** genel depigmentasyon (pigment kaybı, azalması) şeklinde
- **İyileşen yaralardan sonra** deride pigmentsiz lekeler şeklinde
- Melanin azlığı **doğuştan** veya **sonradan** ortaya çıkar.
- Vücudun bir çok bölgesinde (**generalize**) veya bazı bölgelerinde sınırlı (**lokalize**) görülür.
- Generalize olanlar genelde konjenital gen defektine ilgili olarak şekillenir.

Melanin hipopigmentasyonu

- Doğuştan olan genel melanin yokluğuna **albinizm** denir.
- Tirozinaz yapıcı gen defekti sonucu tirozinpermenaz ve fenoloksidaz eksikliğine bağlı olarak iki şekilde gelişir.
- At, sığır, manda, tavşan ve laboratuvar hayvanlarında (rat, fare) görülür.
- Deri ve kıllar renksizdir.

Melanin hipopigmentasyonu

- Deride sonradan oluşan lokal, yer yer pigmentsiz ya da az pigmentli alanların, lekelerin görülmesidir. Bunlara "**lökoderma**" adı verilir.
- Yaşlı hayvanlarda kıllarda da renksiz alanlar (kırılma) görülürse bu forma "**leukotrichi**" denir.
- Travmatik, toksik, enfeksiyöz veya aktinik (ışınların etkisi) etkiler
- **Kronik yangılar** (Örn: Atların **Durin** hastalığından sonra vulva, skrotum ve anüs çevresinde depigmente alanlar)
- Yük hayvanlarında ip ve semerin vurduğu kısımlarda ve nedbe dokularında
- **Bakır yetersizliği** (Kuzularda yün örtüsü kırçillaşır, buzağılarda göz çevresindeki kıllar beyazlaşır.)

Lipofüskin

- Otofagositoz yoluyla lizozomlara alınan hücre organellerinin membranlarından köken alan **doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ve polimerizasyonu sonucu** lizozomlarda oluşan, ince granüller halinde, sarımtırak kahve renkli bir pigmenttir.
- Sinir hücrelerinde perikaryon kısmında, safra kapillarlarına yakın olan hepatositlerde, kalbin apeksine yakın myokardiyal hücrelerde ve adrenal korteks hücrelerinde lokalize olur.
- Yaşlılarda antioksidasyon mekanizması bozukluğuna ilgili olarak, özellikle beyin, karaciğer ve kalp kasındaki yıpranmış hücrelerde şekillendiğinden **“Yaşlılık pigmenti”** olarak da isimlendirilir.

Lipofüskin

- Karaciğer gibi etkilenmiş dokular atrofik, kıvamı sert ve kahvemsi sarı renklidir. (Esmer atrofi)

Mikroskopik incelemede;

- Hücre sitoplazmalarında lipofüskin pigmentine rastlanır.
- Yaşlı süt ineklerinde kaşeksi ile birlikte bütün kaslarda atrofi ve lipofüskin pigmenti görülebilir.

Seroid

- Okside, polimerize olmuş bir doymamış yağ asidi ürünüdür.
- Yağa sarı rengini veren pigmenttir.
- **E vitamini eksikliği** ve **yağ metabolizması bozulması**, karaciğerde **kolin yetersizliğine** bağlı olarak gelişir.
- Lipofüskinden farkı hücrelerde de değişiklik olması, intra ve ekstraselüler bulunmasıdır.
- Kedilerde **Sarı Yağ Hastalığı**: Doymamış yağ asitleri içeren balık ürünlerinin devamlı alınması ve E vit. Yetersizliğinde karaciğer, yağ hücreleri ile kalp ve bağırsak düz kası ile nöronlarda birikir.
- Panniculitise sebep olur (subkutan yağ doku yangısı).
- Doku portakal, limon sarısı renk alır.

Eksojen Pigmentler

Antrakoz

- Karbon pigmenti birikimi ile karakterize bozukluktur.
- Havanın, isin solunması ve kömür tozlarının alınması ile oluşur.
- Özellikle kömür ocaklarında çalışan, sanayi bölgelerinde bulunan ve kirli havanın bulunduğu kentlerde yaşayan hayvanlarda gözlenir.
- Akciğerin özellikle ventral kısımlarında siyah-kahve renkli küçük noktacıklar, lekeler halinde göze çarpar.
- Bölge lenf yumrularının kesitinde de benzer pigmentasyona rastlanır.

Antrakoz

Mikroskopik olarak;

- Akciğer alveolleri çevresinde, özellikle bronş, bronşioler ve damarlar çevresinde serbest ve makrofajlar tarafından fagosite edilmiş olarak siyah-kahvemsî pigmentasyon karakteristiktir.
- Ayrıca makrofajlarca lenf yolu ile taşındıklarından bölge lenf yumrularında da benzeri değişiklikler görülür.

Sideroz

- Demir tozlarının aerojen olarak alınmasıyla oluşur.
- Birikim kırmızı kristaller halinde görülen demir oksitten kaynaklanır.
- Yangısal reaksiyon ve fibrozis ender olarak görülür.

Silikoz

- Taş ve maden ocaklarında çalışanlarda silisyum dioksit tuzlarının alınmasıyla oluşur.
- Akciğerlerde nekroz ve yabancı cisim dev hücrelerinden oluşan granulomlar görülür.

Asbestoz

- Asbest işçilerinde görülür.
- Akciğerlerde ortaları sarı renkli asbest cisimcikleri içeren, dev hücrelerinin de bulunduğu granulomlar, fibrozis ve ayrıca plrada mezoteliyoma görülür.

Kalomel

- Tedavi amacıyla kullanıldığında, kurşunun kükürtlü hidrojenle birleşmesi sonucu kurşun sülfür (PbS) oluşur.
- Bağırsaklarda ve özellikle gingivada siyah renkli çizgi şeklinde pigmentasyon (kurşun çizgisi) ortaya çıkar.

Argiroz

- Gümüş nitrat'ın tedavi amacıyla verilmesiyle deri, böbrekler ve damar endotellerinde koyu gri renkte pigmentasyon ortaya çıkar.
- Yangısal reaksiyon yoktur.

Tattuaaj (Dövme)

- Çini mürekkebi ve karmin gibi boyaların deri altına enjekte edilmesiyle oluşturulan pigmentasyondur.

Kaolin

- Porselen sanayinde çalışanlarda görülür.
- Alüminyum silikatın (kaolinit) etkisiyle oluşur.
- Akciğerde makrofajlarda homojen hafif pembe kristaller halinde dikkati çeker.
- İnsan ve maymunlarda pnöymokonioz nedenidir.

Karotenoid pigmentler

- Yağda eriyebilen bitkisel kökenli pigmentlerdir.
- Başlıcaları α -karoten, β -karoten (A vit. Prekürsörü) ve ksantofildir.
- Dokuların hafif sarı renge boyanması şeklinde görülür.
- Özellikle at ve sığırlarda (Jersey, Guernsey gibi), yağ dokuları sarımsı renk aldığından ikterus ile karışır.
- Organ ve mukozalar normaldir.
- Yağ dokuda görülen bu şekildeki sarımsı renk değişikliği **psödoikterus** olarak ifade edilir.
- Ksantom adı verilen tümör benzeri yapılarda görülür.
- Sığırlarda hepatik karotenozis

KALSİYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

- Kanda kalsiyumun azalması **“hipokalsemi”** veya artması **“hiperkalsemi”**
- Kemiklerde kalsiyumun birikmemesi, yetersiz birikmesi veya normal biriken kalsiyumun sonradan kemikten mobilize olarak azalması
- Kemikler dışındaki dokularda (yumuşak dokularda) kalsiyumun birikmesidir.
- Dokularda kalsifikasyona uğramış bölgeler beyaz, boz-beyaz renkte, yaygın, tebeşir tozu serpilmiş manzarada veya sert granüller halindedir.
- Kireçlenmiş dokuların kıvamı serttir, bıçak ile kesilirken çıtırtı sesi alınır.

- **Hematoksilen-eozin ile boyanmış doku kesitlerinde;** kalsifiye bölgeler ya toz serpilmiş gibi ince granüllü, ya daha büyük kaba granüllü veya geniş, düzensiz kitleler oluşturacak şekilde koyu mavi, menekşe rengine boyanır.
- Dokuda kalsiyum varlığı, **Von Kossa, Alizarin Red S** gibi özel boyama yöntemleriyle de demonstre edilebilir.

Kalsifikasyon (Kireçlenme)

- Kalsiyumun kemik doku ve dişler dışında dokulara birikmesine “**heterotopik kalsifikasyon**”, “**patolojik kalsifikasyon**” veya yalnızca “**kalsifikasyon**” (kireçlenme) adı verilir.
- Kalsifikasyon olayında kalsiyum tek başına iyon halinde birikmez.
- Kemiklerdeki **hidroksiapatite benzer şekilde, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat** gibi tuzlar şeklinde çöker ve yapısında diğer iyonlar da (demir gibi) bulunabilir.
- Bu nedenle kalsifikasyon yerine “**kalsiyum mineralizasyonu**” veya yalnızca “**mineralizasyon**” terimi de kullanılabilir.
- Patolojik kalsifikasyon ya **distrofik** ya da **metastatik** kalsifikasyon şeklinde görülür.

Distrofik Kalsifikasyon

- Dejenere ve nekroze olmuş dokularda sonradan kalsiyum tuzlarının çökmesiyle karakterizedir.
- Metastatik kireçlenmenin aksine **kalsiyum metabolizmasında bir değişiklik söz konusu değildir.**
- **Lokalize olup** yalnızca zarara uğrayan, bozulan bölge ile sınırlıdır.
- Hiperkalsemi, paratiroid bezinde herhangi bir değişiklik veya böbreklerde bozukluk görülmez.

Distrofik Kalsifikasyon-Patogenez

- Dejenere ve nekroze olan doku bölgelerinde, hücre yıkımı dolayısıyla önce **asidoz** şekillenir ve **kalsiyum iyonu** artar. Nekrotik bölgenin sonradan **alkaliye kayması**, alkalileşmesi ile **kalsiyum tuzları** şekillenip çöker.
- Pankreasa ilgili enzimatik yağ nekrozu veya karın boşluğu dışındaki diğer yağ nekrozlarında kalsifikasyonun şekillenme mekanizması biraz daha farklı olup yağ asitleri ile sabunlaşan alkali fosfataz önemli rol oynar

Distrofik Kalsifikasyon-Etiyoloji

Granulomatöz
karakterdeki yangılar

Eskimiş parazitler
granulomlar

Organizmadaki
hücrelerin bozulması,
dejenere ve nekroze
olmasına yol açan
çeşitli bozukluklar

Metastatik Kalsifikasyon

- Kalsiyum metabolizması bozukluğuna ilgilidir.
- Belirli bir dokuda **lokalize olsa da** çoğunlukla çeşitli dokularda **generalize, sistemik** şekilde ortaya çıkar.
- Kalsiyumun biriktiği **dokuda önceden herhangi bir bozukluk yoktur.**
- **Başlıca bozukluk kalsiyum metabolizmasında rol oynayan faktörlere (parathormon, D vitamini, böbrekler, fosfor gibi) bağlıdır.**
- Dokuda kalsiyum birikiminden sonra buna bağlı bozukluklar ortaya çıkar.

Metastatik Kalsifikasyon-Patogenez

- Kalsiyum metabolizmasında rol oynayan faktörlerin bir veya birkaçının bozulması ile önce kanda “**hiperkalsemi**” şekillenir.
- Sonra da kalsiyum çeşitli yumuşak doku hücrelerine veya hücreler arası (ekstrasellüler) ground substans'a tuz halinde çöker.
- **Hücre içinde** mitokondrilerde ve bazen de lizozomlarda birikir.
- **Hücre dışında** ise ground substans'ta elastik kollajen iplikler arasına çöker.
- Çoğunlukla; Aorta ve diğer damarların mediasına, Kalbin subendokardiyal ve epikardiyal bölgelerine, Mide-bağırsak kanalı mukozasına, eklemlere, akciğer ve böbreklerin bazal membranlarına, bez lumenlerine çöker.

Hiperkalsemi etiyolojisi

Hiperparatiroidizm
(Primer, sekonder, tersiyer)

Böbrek yetmezliği

D
hipervitaminozis

Kemik Hastalıkları
(Kemik neoplazileri,
osteomalasi vb.)

Dışarıdan fazla
Ca alınması

Hiperparatiroidizm

- Paratiroidten aşırı **parathormon** salınmasıyla karakterizedir.
- Kemiklerde **osteoklast aktivitesi** ve kalsiyum mobilizasyonundaki artışa paralel olarak **kanda kalsiyum yükselir.**
- **Böbreklerden Ca atılması azalırken** fosforun geriye Emilimi azaltılır.
- D vitamini daha fazla kalsiyumun barsaklardan Emilimine yardımcı olur. Sonuçta **HİPERKALSEMİ** ortaya çıkar.

D-Hipervitaminozis



Trisetum flavescens, sarı yulaf

- Bağırsaklardan fazla Ca Emilimi ortaya çıkar.

Etiyoloji;

- Besinlerle fazla D vitamini alınması,
- İlaç olarak uzun süre D vitamini verilmesi,
- İçinde D vitaminine benzer etkiye sahip maddeler bulunan besinlerin yenilmesi (sığır ve koyunlarda **enzootik kalsinozis** nedenidir.)
 - Kalsiyum çeşitli yumuşak dokulara, özellikle, böbreklere endokardiyuma, büyük venalara, mide duvarına, akciğerlere, eklemlere, ligamentlere çöker.

Diğer Metastatik Kalsifikasyon Sebepleri

- **Köpeklerde hiperadrenokortisizm**
- **Kalsifilaksi**
 - Duyarlı kılınan organizmaya ikinci kez aynı veya bunun etkisini oluşturan madde yeniden verildiğinde; uygulama şekline göre lokal veya genel kalsifikasyon görülmesiyle karakterizedir.
- **Kalserji**
 - Önceden duyarlı hale getirilmeden kurşun asetat, dekstran gibi kalsifikasyon oluşturan bir kalserjen'in etkisi ile oluşur.
 - Lokal veya sistemik
 - Nefrokalsinozis

Nefrokalsinozis

- **Primer:** Böbreklerden fazla Ca atılmasına bağlı olarak gelişir.
- **Sekonder:** Böbrek bozukluğu (kronik nefritis ve nefrozis olguları) sonucu gelişir.

Kireç Nekrisi

- Kronik böbrek yetmezliği olgularında (nefritis, nefroz gibi) albuminuri şekillenir.
- Kanda albumin miktarı azalır.
- Buna bağlı olarak kanda Ca tutulamaz hale gelir.
- Böbrekler yoluyla kalsiyum atılır ve olaya **kireç nekrisi** adı verilir.
- Bir çeşit primer kalsifikasyondur.

Kalsinozis sirkumskripta

- Esas köpeklerde, özellikle Alman kurt köpeği ile brahisefalik ırklarda görülür.
- Seyrek olarak kedilerde de rastlanır.
- Etiyolojisi bilinmez.

Kemiklerde Kalsiyum Metabolizması Bozuklukları

Kemiklerde Kalsiyumun Azalmasının Sebepleri

Paratiroid hormon fazlalığı

D-hipovitaminozis
(Primer-sekonder)

Kronik böbrek hastalıkları

Malabsorbsiyon
(kronik enteritis)

Genetik bozukluk

Gebelik, laktasyon

Kemik hastalıkları

D-Hipovitaminozis

- Yetersiz beslenme, yeterince Ca alınmaması, kalsiyumun barsaklardan yeterince emilmemesi, kronik mide-barsak bozuklukları (malabsorbsiyon, maldigesiyon), yetersiz güneş ışığı, kronik nefritis v.b.
- Özellikle böbrekler önemli rol oynar.
- Böbreklerde D vitamininin enzimatik olarak yapılamaması veya böbrek bozukluğuna bağlı D vitamini oluşmaması dolayısıyla **primer (konjenital) ve sekonder** D vitamini eksikliği ortaya çıkar.

Kalsiyum Metabolizmasına İlişkin İskelet Bozuklukları

- **O, X bacaklılık:** Bacaklar kısa ve kalın
- **Lordoz:** Bel bölgesinin ve bazen boyunun içeriye çökmesi, konkav olması
- **Kifoz:** Sırtın dışarıya doğru tümseklenmesi
- **Skolyoz:** Kolumna vertebralis'in bir yana (sağa veya sola doğru) çarpılması şeklindedir.

Osteomalasi

- Yetişkinlerde gelişimini tamamlamış kemiklerin sonradan demineralize olması, erimesi olayıdır.
- Kalsiyumun mobilize olmasıyla şekillenir.
- D vitamini, Ca, fosfor, paratiroid hormon, böbrekler gibi, kalsiyum metabolizmasında rol oynayan mekanizmaların bozulmasından kaynaklanır.
- Başlıca yaşlılarda şekillenir.
- Olguda kemikler yumuşar, kırıklara elverişli hale gelir ve multiple kallus şekillenir.

Osteoporoz

- Normal gelişimini tamamlamış kemiklerde substansının azalması, kemik trabeküllerinin kaybolması ve yerlerinde boşlukların şekillenerek kemiğin süngerimsi bir görünüm almasıyla karakterize bir bozukluktur.
- Yaşlılar yanında, kedi ve köpeklerde de sıklıkla görülür.
- Özellikle ineklerde gebelik ve yüksek laktasyon nedeniyle fosfor eksikliğine bağlı olarak oluşur.

Osteodistrofia fibroza

- Kemiklerde osteoklastların artması, mineralizasyonun yetersiz olması, kalsiyumun kemikten mobilize olması nedeniyle, osteoid dokunun bozulması yanında bağ doku ve kollajenlerin artmasıyla karakterize bir bozukluktur.

Hipofosfatemi

- Fosfor azlığı hiperkalsemi ile sonuçlanır.
- Bu durumda tiroidin C hücrelerinden kalsitonin salgısı artar ve osteoklastların fonksiyonu önlenir.
- Sonuçta kemikler lastik, kauçuk gibi bir kıvam alır.

Raşitizm

- Temelde yetişkinlerdeki osteomalasi ve osteoid dokunun kireçlenme eksikliğine benzer.
- Ancak yavrularda gelişmekte olan kemiklerde şekillenir.
- Özellikle epifiz bۆlgelerinde endokondral kemikleşme yetersizliği; kalsiyumun birikememesi söz konusudur.
- Sonuçta yukarıda anılan kostaların kostakondral bۆlgelerinde tespih tanesi benzeri kemik (osteoid) nodülleri; bacakların kısa ve kalın olması gibi iskelet deformasyonları oluşur.

PURİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Gut Hastalığı (Ürikozis)

- Dokularda ürik asit veya urat kristallerinin birikmesi
- İnsan (özellikle eklemlerde), kanatlılar(artiküler-viseral), sürüngenler, primatlar
- Temelinde purin metabolizması bozukluğu yatar.
- Proteinlerin yıkılmasıyla ortaya çıkan nükleik asitlerden bazik purinler haline gelerek purin cisimcikleri oluşur.
- Bunlar adenin ve guanindir.
- Bunların da değişikliğe uğraması ile ürik asit şekillenir ve idrarla dışarıya atılır.

Gut Hastalığı (Ürikozis)

- Eğer dışarıdan fazla protein alınır veya vücutta nükleik asitler fazlaca yıkımlanırsa, fazladan şekillenen ürik asit hayvanların kanında birikir ve dokulara geçerek ürikozis olgusunu oluşturur.
- Diğer hayvanlarda ise durum değişiktir.
- Bunlarda ürik asit karaciğerde **ürrikaz** enzimi yardımıyla **allantoin**'e çevrilir ve bu nedenle diğer hayvanlarda olgu ortaya çıkmaz.

Gut Hastalığı (Ürikozis)-Etiyoloji

- **Ürikaz enzimi eksikliği**
- Ürik asidin böbreklerden atılımının bozulması
- Kanatlılarda **A vitamini eksikliği**
- Dehidrasyon
- **Kalsiyum ve proteinden zengin** diyetle beslenme
- **Nefrotoksik** etkiler (kurşun zehirlenmesi)
- İnsanlarda; proteinden zengin beslenme, kronik alkolizm, lösemi, pernisiyöz anemi, lenfoma gibi hastalıklar

Gut Hastalığı (Ürikozis)-Patogenez

- Dokularda yerleşen **Na-ürat kristalleri** makrofajlarca fagosite edilerek fagolizozomlara alınır, ancak sindirilemez.
- Sonuçta **makrofajların parçalanmasıyla kristaller ve bunlarla birlikte lizozomal enzimler de dışarıya çıkar.**
- Bu enzimlerin etkisiyle **doku nekrozu** gelişir ve ürat kristalleri de nekrotik dokuya çöker.
- Bunu takiben doku reaksiyonu başlar.
- Kristalleri içeren nekroze doku makrofaj, lenfosit, **yabancı cisim dev hücrelerini** içeren yangısal kuşak ve en dıştan da **bağ dokusu** ile çevrilir.
- Böylece **gut nodülü**, yani tophi'si şekillenir.
- Makroskopik olarak bu **nodüllerin kesiti tebeşir beyazı** renkte görülür.

Viseral gut

- **Serozalarda** yerleşir.
- Vücut boşluğundaki hava keselerinde, organları örten serozalarda **tebeşir tozu serpilmiş gibi** beyaz veya hafif grimsi beyaz odaklar gözlenir.
- **Özellikle perikardiyumun bu şekilde metalik parlaklıkta görülmesi tanı yönünden oldukça önemlidir.**

Artiküler gut

- Kanatlılarda fazla sık olmamakla birlikte **bacak eklemlerinde**, eklem kapsulasında veya periartiküler bölgede görülür.
- Eklem sinoviyasına yerleştiğinde viseral gut'u andırır, periartiküler yerleştiğinde **"tophi"** şeklinde nodül gelişir.

Gut Hastalığı (Ürikozis)- Mikroskobik Bulgular

- Seröz zarlarda granüller halinde ürat tuzları, ürik asit kristalleri, amorf materyal ve fibrin çöküntüleri vardır.
- Granulosit, makrofaj ve lenfositlere rastlanır.
- “Tophi” denilen nodüller ise, **yabancı cisim granulomu** şeklindedir.
- Ortada ürat, ürik asit kristalleri, bunların çevresinde yabancı cisim dev hücreleri, makrofajlar, lenfositler ve en dışta bağ doku hücreleri bulunur.
- Böbreklerde de, özellikle medullada ürik asit birikimi sonucu benzer değişiklikler görülür.

Oksaloz

- Kalsiyum okzalat kristallerinin dokularda birikmesi
- Toksikasyonlar
 - Çeşitli bitkiler (Halogeton, rhubarb, greasewood)-Koyunlar
 - Etilen glikol (antifiriz)-Köpekler

KONKREMENTLER BEZOARLAR

Gerçek konkrementler

- Salgı organları ile sindirim sistemi boşluklarında, organik ve çoğunlukla da inorganik maddelerin birbirine bağlanıp kolloid veya kristal halinde toplanmasıyla oluşan değişik büyüklük ve şekilde sert kitlelerdir.
- Gerçek konkrementler "**taş**", "**kalkuli**" olarak isimlendirilir.
- Organizmanın ve alınan besinlerin yapısı, metabolik bozukluklar, salgılardaki erimiş maddelerin çökmesi; yangısal maddelerin karışması oluşumunda rol oynar.
- Bunlardan ileri gelen hastalıklara litiyazis (lithiasis) denir.
- **Ürolit, kolelit, sialolit, enterolit**
- **Sonuç:** hidronefroz, ikterus vb.

Yalancı konkrementler

- Orijinleri, yapıları, türleri, oluşumları yönünden gerçek olanlardan farklıdırlar.
- Fibrin, irin gibi eksudatın yoğunlaşması, kuruması ve üzerlerine inorganik tuzların çökerek bir kabuk oluşturmasıyla karakterizedirler.

Bezoarlar

- **Trikobezoarlar:** Geviş getirenlerde (genelde buzağılarda) yutulan kılların rumen ve abomazumda yumak şeklinde toplanması ve üzerlerine tuzların çökmesi ile oluşurlar. Çoğunlukla **fosfor eksikliği** olgularında (**kıl yalama hastalığında**) görülür.
- **Fitobezoarlar:** Yulaf, çavdar gibi bitki liflerinin üzerine tuzların çökmesiyle oluşurlar.
- Sindirim bozukluğu ve tıkanma ile sonuçlanır.
- Ayrıca gaitanın yaptığı topak şeklindeki oluşumlara “**konglobat**” adı verilir.