

TÜRKİYE VE DÜNYADA VETERİNER İÇ HASTALIKLARI

Editör: Doç.Dr. Serkan SUGEÇTİ

yaz
yayınları

Türkiye ve Dünyada Veteriner İç Hastalıkları

Editör

Doç.Dr. Serkan SUGEÇTİ

yaz
yayınları

2025

Türkiye ve Dünyada Veteriner İç Hastalıkları

Editör: Doç.Dr. Serkan SUGEÇTİ

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8678-91-8

Aralık 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Kedi ve Köpeklerde Antiepileptik Tedavi Seçenekleri ...1	
<i>Mehmet Akif RIHTIM</i>	
Atlarda Tetanoz.....20	
<i>Mehmet Akif RIHTIM</i>	
Tüberküloz Hastalığı ve Tanı Yöntemleri33	
<i>Yavuz Selim SAĞLAM, Recep IŞIK</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KEDİ VE KÖPEKLERDE ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Mehmet Akif RIHTIM¹

1. GİRİŞ

Epilepsi serebral kortekste, inhibisyon ve eksitasyon dengesizliği sonucu hipersenkronize nöronal aktivite nedeniyle oluşan ve nöbetlerle ortaya çıkan bir merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığıdır (Scharfman, 2007). Antiepileptik tedaviye başlamadan önce hastanın epileptik nöbete sebebiyet veren altta yatan bir hastalığa sahip olup olmadığının belirlenmesi için hematoloji, serum biyokimyası, idrar tahlili, kan basıncının ölçülmesi ve beyin omurilik sıvı (BOS) analizi yapılmalıdır. Epileptik nöbetler MSS'yi etkileyen bir durum olduğu için manyetik rezonans görüntülemeye (MR) faydalanılabilir (Pakozdy ve ark., 2014). Rutin laboratuvar testleri genellikle çok az tanısal değere sahiptir fakat metabolik ensefalopatiji elemek için ve BOS alınmasında veya MR uygulamasında gerekli olan anestezinin yönetilebilmesinde gereklidir (Pakozdy ve ark., 2013a).

Antiepileptik tedavi, küme nöbetler ya da status epileptikusun acil tedavisi, reaktif nöbetlerin yönetimi ile idiyopatik ve yapısal (sekonder) epilepsinin uzun süreli tedavisi olmak üzere 3 ana başlık altında toplanabilir.

Uzun süreli antiepileptik tedaviye başlamadan önce klinisyen hayvanın nöbet taklit edebilecek herhangi bir hastalık olmadığını ve epilepsi nöbeti geçirdiğini belirlemelidir. Tedavi

¹ Dr., mehmetakifrihtim@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2866-8152.

altta yatan nöbet etiyolojisine göre yapılmalıdır. Bazen ilaca verilen yanıtın yeterli olup olmadığını yani nöbet aktivitesini azalttığını ya da durdurduğunu görmek için bir terapötik deneme yapılabilir. Hematoloji, serum biyokimyası ve idrar tahlili gibi kliniko-patolojik muayeneler, antiepileptik tedavinin düzenini değiştirebilecek, gelecekte antiepileptik tedavinin izlenmesini engelleyecek eşzamanlı seyreden başka patolojileri ortaya koymak ve buna göre ilaç seçimi yapmak için antiepileptik tedaviden önce yapılmalıdır.

2. ANTİEPİLEPTİK TEDAVİNİN AMAÇLARI

Antiepileptik tedavinin temel amacı nöbet aktivitesini ortadan kaldırmaktır. Nöbet aktivitesinin tamamen durdurulamadığı durumlarda; hayvanın yaşam kalitesini en üst seviyeye çıkarmak için nöbet sıklığı, şiddeti, süresi ve toplam nöbet sayısını antiepileptik tedavinin yan etkisi olmadan ya da minimum yan etki ile tedavi edilmesi hedeflenmelidir. Bu hedefler doğrultusunda, antiepileptik tedaviye ne zaman başlanılacağına karar verilmeli, en uygun antiepileptik tedavi yöntemi seçilmeli, tedavide kullanılacak ilacın en uygun dozu seçilmeli, ilaçların serum konsantrasyonlarının ne zaman izleneceği ve buna göre tedavinin ne zaman düzenleneceği bilinmeli, tedavinin ne zaman sonlandırılacağı bilinmelidir. Ayrıca hayvan sahibi antiepileptik tedavi hakkında bilgilendirilmeli ve desteklenmelidir.

Kedi ve köpeklerde antiepileptik tedavinin ne zaman başlatılması gerektiğine dair kayıta dayalı bir kılavuz yoktur. Bu nedenle tedaviye başlama kararı; nöbet tipine, sıklığına, etiyolojisine, hastanın genel sağlığına, tedaviyle ilişkili yan etkilere, klinisyenin deneyimine ve evcil hayvan sahibinin yaşam tarzına ve kişisel tercihinine bağlı olarak bireysel olarak verilmelidir. Genel olarak, insanlarda geliştirilen yönergelere

benzer şekilde, hayvanlarda da, 3 aylık sürede iki veya daha fazla izole nöbet geçirmişse, status epileptikus veya küme nöbetler geçiriyorsa (toksisite veya metabolik etiyoloji nedeniyle meydana gelmeyen nöbetlerde), şiddetli, uzun süreli veya olağandışı postiktal belirtiler varsa (saldırganlık, körlük), tanımlanabilir intrakraniyal yapısal hasar varsa (nöbetlere neden olan) ve önceden bir ön beyin hastalığı veya travmatik yaralanama öyküsü varsa antiepileptik tedaviye başlanması önerilmektedir.

İnsanlarda, ilk nöbetten sonra antiepileptik tedavinin başlatılması, erken nöbet nüksetme riskini azaltır ancak uzun süreli nöbet gerileme oranını etkilemez. En az 2 gün arayla ayrılan iki provoke edilmemiş nöbet sonrası gelecekteki nöbet riski yaklaşık olarak %73'dür ve bu nedenle ikinci nöbetten sonra antiepileptik tedaviye başlama konusunda genel bir fikir birliği vardır (Glauser ve ark., 2013). Veteriner hekimliği alanında yapılan bazı çalışmalar, idiyopatik epilepsinin erken tedavisinin, gecikmiş tedaviden daha iyi, uzun süreli nöbet kontrolünü sağladığını göstermektedir (Pakozdy ve ark., 2013b). Bununla birlikte, belirli bir zaman diliminde meydana gelen izole edilmiş generalize veya fokal nöbetlerin sayısına bağlı olarak tedavinin başlatılmasının optimal zamanlaması konusunda bir fikir birliği yoktur. Ayrıca, nöbet sıklığı hayvan sahibi tarafından kabul edilemez olduğunda, antiepileptik tedaviye başlanması önerilmiştir, ancak bu oldukça değişkenlik gösterebilir. İdiyopatik epilepsili köpeklere sahip olan insanlar arasında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için yapılan bir anket çalışmasında, en çok oy yalnızca nöbetsiz bir durumun kabul edilebilir olduğunu (38/128), daha az kişi 3-6 ayda bir geçirilen nöbetlerin kabul edilebilir olduğunu (27/128) veya 6 ayda bir geçirilen nöbetin (21/128) kabul edilebilir olduğunu belirtmişlerdir (Wessmann ve ark., 2014).

Metabolik veya toksik bozukluğu olan hayvanlarda, altta yatan durum tedavi edilebildiğinde antiepileptik tedavi (kısa

sürekli acil durum tedavisi hariç) gerekli olmayabilir. Bununla birlikte, bazı bozukluklarda, kısa veya orta vadeli antiepileptik tedavi, altta yatan hastalık kalıcı olarak düzeltilinceye kadar gerekli olabilir (örneğin, portosistemik şanti olan köpeklerde ameliyat öncesi ve sonrası levtrasetam uygulaması).

3. ANTİEPİLEPTİK İLAÇ SEÇİMİ

Köpek ve kedilerde antiepileptik ilaç (AEİ) seçimi ile ilgili bulguya dayalı bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu nedenle antiepileptik ilaç seçimi birkaç değişkene bağlıdır ve bu değişkenlikler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Antiepileptik ilaç seçimi **Şekil 1** ve **Şekil 2**'de sunulmuştur ancak AEİ seçimi bireysel olarak yapılmalıdır. 1857 yılında Sir Charles Locock tarafından Bromit (Br) tanıtıldığından beri, birçok AEİ geliştirilmiştir; bunlar birinci, ikinci, üçüncü ve yeni nesil ilaçlar olarak ayrılmıştır (**Tablo 2**) (Podell, 2013). Literatürdeki ikinci, üçüncü ve yeni nesil AEİ'lerin sınıflandırılmasındaki farklılıklar genel olarak farklı ülkelerde bu ilaçların onaylandığı yılın farklı olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 1. Epileptik köpeklerde antiepileptik ilaç seçim rehberi (De Risio ve Platt, 2014)



Şekil 2.Epileptik kedilerde antiepileptik ilaç seçim rehberi (De Risio ve Platt, 2014)

Tablo 1. Antiepileptik ilaç seçimini etkileyen faktörler (De Risio ve Platt, 2014)

İlaça Özgü Faktörler	Hastaya Bağlı Faktörler	Hasta Sahibine Bağlı Faktörler
Güvenlik Tolere edilebilirlik Aksiyon mekanizması Etki Metabolizma Farmakokinetik Farmakokinetik etkileşimler Formülasyon Uygulama Sıklığı Fiyat Kullanılabilirlik	Nöbet Tipi Nöbet Sıklığı Nöbet Etiyolojisi Eş zamanlı hastalık Eş zamanlı İlaç Kullanımı	Yaşam tarzı (örn; ilacı her gün düzenli aralıklarla uygulama imkânı) İlk veya potansiyel yan etkilerle başa çıkabilme yeteneği Finansal koşullar

Tablo 2. Antiepileptik ilaçlar üretim tarihine göre sınıflandırılması (Podell 2013).

Eski Jenerasyon		Yeni Jenerasyon	
1. Jenerasyon (1957-1988)	2.Jenerasyon (1989-2007)	3.Jenerasyon (2008-2009)	4.Jenerasyon (2010-2013)
Bromid Fenobarbütal Benzodiazepinler Primidon Fenitoin Karbamezapin Valproat	Felbamat Gabapentin Zonisamid Levetiracetam Pregabalin Topiramet Lamotrijin Okskarbazepin Vigabatrin	Lakosamid Rufinamid Eslikarbazepin	Brivaracetam İmepitoin Carisbamat Tiagabin Losigmon Retigabin Seletracetam Remacemid

Genel olarak insanlarda, yeni nesil AEİ'ler, daha güvenli olup daha iyi tolere edilir ve ilaç etkileşimleri için potansiyel olarak birinci nesil antiepileptiklerden daha düşük terapötik aralığa sahiptir. AEİ'lerin güvenliği ve etkinliği hakkındaki veriler, ilaçların metabolizması, farmakokinetik ve farmakodinamiği türler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebileceği için insanlardan köpeklere ve kedilere çıkarım yapılamaz. Yeni nesil AEİ'lerin güvenliği, etkinliği ve farmakokinetik etkileşimleri hakkında bilgiler köpeklerde sınırlıdır ve bazıları uygun olmayan farmakokinetiğe veya köpeklerin hayatını tehdit eden yan etkilere sahiptir. Köpekler için geçerli olan bilgiler kedilerde geçerli değildir. AEİ'lerin etki mekanizmaları, tavsiye edilen dozları, referans serum konsantrasyonları ve yan etkileri aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir (Tablo 3-6).

Tablo 3. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları (De Risio ve Platt 2014)

AEİ	Sodyum Kanal Geçirgenliğini Azaltma	Kalsiyum Kanal Geçirgenliğini Azaltma	GABA iletimini artırma	Glutamat iletimini azaltma	Yeni mekanizma
PB		?	++	?	
KBr			++		
ZNS	+	+ (T Tipi)	?	?	
LEV		? (N Tipi)	?	?	SV2A binding
GBP		++ (alfa2-delta)	?	?	
PGB		++(alfa2-delta)			
FBM	+	+	?	+	
TPR	+	+	+	+	
LCM	++				CRMP-2 binding
BRV	+	?			SV2A binding
RFM	++				
BNZ			++		
IMP		+	++		

AEİ: Antiepileptik ilaç, PB: Fenobarbital, KBr; Potasyum Bromür, ZNS; Zonisamide, LEV; Levitirecetam, GBP; Gabapentin, PGB; Pregabalin, FBM; Felbamat, TPR; Topiramet, LCM; Lakozamid, BRV; Brivaracetam, RFM; Rufinamid, IMP; İmepitoın, DZP; Diazepam, ++: Güçlü etki, +: Makul etki, ?: Olası etki

Tablo 4. Köpeklerde antiepileptik ilaç dozları, kararlı duruma geçiş süreçleri, serum referans konsantrasyonları ve dönüşüm faktörleri (De Risio ve Platt 2014)

AEİ	Doz (PO)	Kararlı duruma geçiş süresi (gün)	Serum referans konsantrasyonu (mg/l)	Dönüşüm faktörü (f) ($\mu\text{mol/l} = f \times \text{mg/l}$)
PB	2-3 mg/kg, BID	10-20	20-35	4.31
KBr	30-40 mg/kg, SID veya BID monoterapi 20-30 mg/kg, SID veya BID ek tedavi	90-120	2000-3000 monoterapi, 1000-2000 PB ile birlikte kullanıldığında	0.0125
ZNS	3-5 mg/kg, BID ya da 7-10 mg/kg BID	3-4	10-40	4.71
LEV	20 mg/kg, TID	1	5-45 ya da 12-46	5.88
GBP	10-20 mg/kg, TID veya QID	1	2-20	5.84
PGB	2-4 mg/kg BID veya TID	1-2	2.8-8.3	6.28
FBM	20 mg/kg, TID	1-2	30-60	4.20
TPR	2-10 mg/kg	Bilgi yok	5-20	2.95
IMP	10-30 mg/kg, BID	1-2	Bilgi yok	Bilgi yok

AEİ: Antiepileptik ilaç, PB: Fenobarbital, KBr: Potasyum Bromür, ZNS: Zonisamide, LEV: Levatirecetam, GBP: Gabapentin, PGB: Pregabalin, FBM: Felbamat, TPR: Topiramat, IMP: İmepitoin, PO: Per os, SID: Günde 1, BID: Günde 2, TID: Günde 3, QID: Günde 4

Tablo 5. Kedilerde antiepileptik ilaç dozları, kararlı duruma geçiş süreçleri, serum referans konsantrasyonları ve dönüşüm faktörleri (De Risio ve Platt 2014)

AEİ	Doz (PO)	Kararlı duruma geçiş süresi (gün)	Serum referans konsantrasyonu	Dönüşüm faktörü (f) ($\mu\text{mol/l} = f \times \text{mg/l}$)
PB	1,5-2,5 mg/kg, BID	10-15	15-30 mg/l	4.31
LEV	20 mg/kg, TID	1	5-45 ya da 12-46 mg/l	5.87
DZP	2-5 mg BID, TID	4	500-700 ng/ml	0.0035
GBP	3-10 mg/kg, TID, QID	1	2-20 mg/l	5.84
ZNS	5-10 mg/kg, SID	7	Bilgi Yok	4.71

AEİ: Antiepileptik ilaç, PB: Fenobarbital, LEV: Levatirecetam, GBP: Gabapentin, DZM: Diazepam, PO: Per os, SID: Günde 1, BID: Günde 2, TID: Günde 3, QID: Günde 4

Tablo 6. Köpek ve kedilerde antiepileptik ilaçların yan etkileri (De Risio ve Platt 2014)

AEİ	Köpeklerdeki Yan Etkiler	Kedilerdeki Yan Etkiler
PB	Sedasyon, Ataksi, Polifaji, Poliüri, Polidipsi, Hepatotoksite, Hematolojik anormallikler (anemi, trombositopeni, nötropeni), Süperfisyal nekrotik dermatitis, Pankreatitis riski, Diskinezi ve anksiyete	Sedasyon, Ataksi, Polifaji, Poliüri, Polidipsi, Trombositopeni, Kusma, Lökopeni, Nötropeni, Fasiyal pruritis, Generalize lenfadenopati
Br	Sedasyon, Ataksi Pelvis kaslarında zayıflık, poliüri, polidipsi, polifaji, canlı ağırlık kaybı, kusma, ishal, Eritamatoz dermatitis, kalıcı öksürük	Alt solunum yolları hastalıkları
ZNS	Sedasyon, Generalize ataksi, kusma, iştahsızlık, Keratokonjunktivitis sikka, Poliaritropati, Akut hepatopati/hepatomegali, Renal tubuler asidoz	Anoreksi
LEV	Sedasyon, Ataksi, Azalmış iştah ya da Anoreksi, Kusma, Davranış değişiklikleri	Geçici hafif letarji, İştahsızlık
GBP	Sedasyon, Ataksi	
PGB	Sedasyon, Ataksi, Sersemlik, Zayıflama	Bilinmiyor
FBM	Keratitis sikka, Trombositopeni, Lenfopeni, Lökopeni,	Bilinmiyor
TPR	Sedasyon, ataksi, canlı ağırlık kaybı	Bilinmiyor
LCM	Bilinmiyor	Bilinmiyor
BRV	Bilinmiyor	Bilinmiyor
RFN	Kısa dönemde yan etki bildirilmemiştir	Bilinmiyor
IMP	Polifaji, Hiperaktivite, Poliüri, Polidipsi, hipersalivasyon, kusma, ishal	Bilinmiyor
DZP	Sedasyon	Hepatotoksite, Sedasyon

PB; Fenobarbital, Br; Bromit, ZNS; Zonisamid, LEV; Levetirecetam, GBP; Gabapentin, PGB; Pregabalin, FBM; Felbemat, TPR; Topiramid, LCM; Lakosamid, BRV; Brivaracetam, RFN; Rufinamid, IMP; Imipentoin, DZP; Diazepam

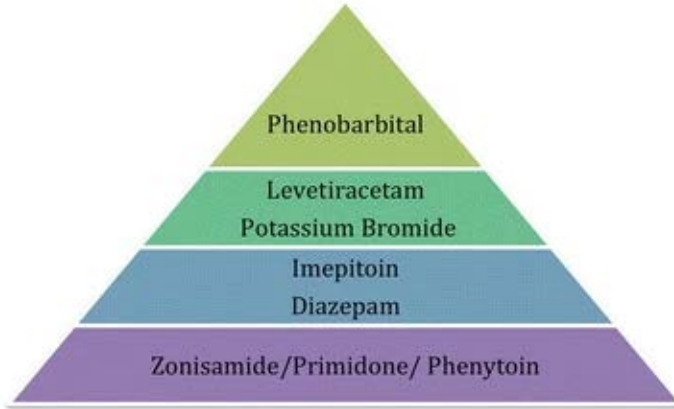
4. YARDIMCI ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ (POLİTERAPİ)

Yardımcı antiepileptik tedaviye, kullanılan ilacın serum konsantrasyonu istenilen seviyede olmasına rağmen, aşırı nöbet aktivitesi (örneğin nöbet sıklığı ve / veya şiddeti) devam ederse veya kabul edilemez ve kalıcı yan etkilerin olduğu durumlarda başlanmalıdır. Mevcut tedaviye herhangi bir AEİ eklenmeden önce mevcut kullanılan AEİ'ye direnç gelişmemesi oldukça önemlidir. Fenobarbital (PB) monoterapisi ve yetersiz nöbet kontrolü ya da kalıcı kabul edilemez yan etkileri olan hayvanlarda serum PB konsantrasyonları kontrol edilmeli ve eğer uygunsa

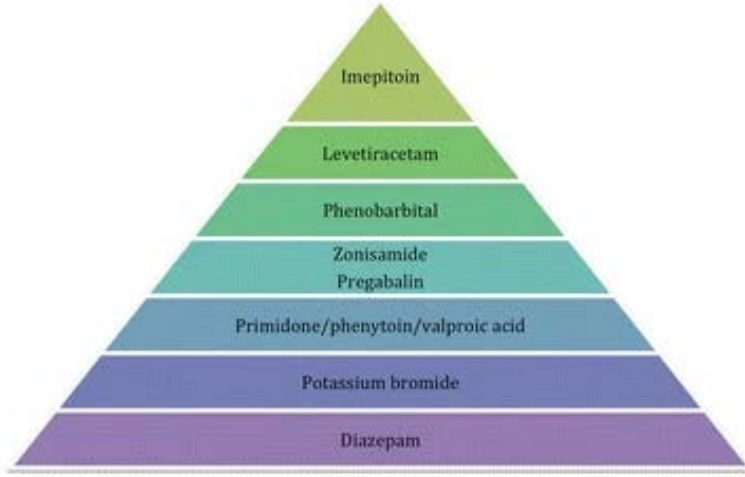
etkinliği ve tolere edilebilirliği artırmak için dozaj (doz ve / veya doz aralığı) ayarlanmalıdır. İngiltere Kraliyet Veteriner Koleji'nin PB dirençli, normal karaciğer fonksiyonu olan epilepsili köpeklerde tedavi önerisi monoterapiye ek olarak Bromür (Br) veya İmipentoin (IMP) eklenmesi (ikinci ilaç olarak) daha sonra düşük dozda Br, IMP ya da Levatresetam (LEV) eklenmesi (üçüncü ilaç olarak) daha sonra gerekirse Zonisamide (ZNS) (dördüncü veya beşinci olarak) ve sonra Gabapentin (GBP) veya Pregabalin (PGB) eklenmesi yönündedir (beşinci veya altıncı olarak). Bununla birlikte, hayvanın nöbet tipi, sıklığı ve etiyojisi, eş zamanlı hastalık ve eş zamanlı ilaç kullanımı, ayrıca hayvan sahibinin yaşam tarzı ve finansal koşulları gibi çok sayıda değişkene bağlı olarak farklı bir AEİ sırası tercih edilebilir. Özellikle veteriner lisanslı antiepileptikler kullanılarak sınırlandırılmayan nöbetler için ve PB tatmin edici şekilde etkili olmadığında LEV veya ZNS'i ikinci seçenek ilaçlar olarak tavsiye edilmektedir. IMP ile monoterapiye cevap vermeyen köpeklerde, karaciğer fonksiyonu normalse, PB ilk ek veya alternatif tedavi olarak düşünülmeli, Br ve / veya LEV karaciğer hastalığı olan köpeklerde kullanılmalıdır. Bir AEİ eklenmesinden sonra bir iyileşme gözlenmezse (bir kez kararlı duruma ulaşıldı ve yeterli süre boyunca kullanıldı ise), etkisiz antiepileptik ilaç yerine kademeli olarak başka bir AEİ'ye geçilebilir. Antiepileptik politerapi gerektiren insanlarda veriler üçüncü veya daha fazla ilaç eklemek yerine kullanılan ilaçların değiştirilmesi ile nöbetlerin kesildiğini göstermektedir. Ancak, birkaç hasta dördüncü, beşinci, altıncı ve hatta yedinci AEİ'lerden sonra nöbetsiz hale gelebilir (Stephen ve Brodie, 2009).

Levatresetam veya klorazepatla (0.5-2.0 mg / kg PO/gün) birkaç gün boyunca aralıklı ek tedavi, öngörülebilir (örneğin, sahibi prodromal işaretleri tanıyabilir) nöbetleri olan veya küme nöbetleri olan köpeklerde kullanılabilir. AEİ kombinasyonları, elverişsiz farmakokinetik etkileşimler ve toksite ile ilişkili

olmayan sinerji potansiyeline göre dikkatlice seçilmelidir. Veteriner hekimlikte optimal AEİ kombinasyonlarını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. PB'ye dirençli kedilerde LEV, tercih edilen güvenli ve etkili bir ikinci AEİ'dir. GBP ve ZNS'nin güvenliği ve etkinliği hakkındaki veriler şu anda kedilerde sınırlıdır; bununla birlikte, bu ilaçlar ve diğer yeni AEİ'lerin gelecekte kedilerde nöbet yönetiminde rolü olabilir. Yeni antiepileptik ilaçların ortaya çıkmasından önce, Diazepam (DZM), epileptik kediler için tercih edilen ikinci AEİ olarak kabul edilirdi; bununla birlikte kullanımı, akut karaciğer nekrozu oluşturması nedeniyle kullanımı azaltılmıştır. Aşağıdaki şekillerde AEİ'lerin etki güçleri ve güvenilirlikleri verilmiştir (Şekil 3 ve Şekil 4).



Şekil 3. Antiepileptik ilaçların etki gücüne göre sıralanması (Charalambous ve ark., 2018).

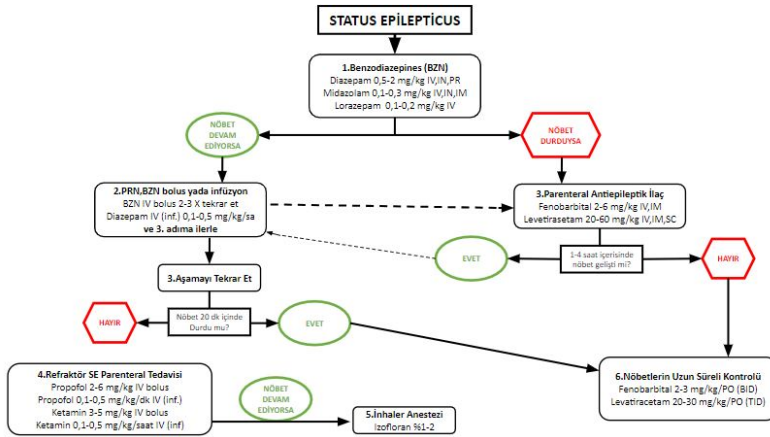


Şekil 4. Anti-epileptik ilaçların güvenilirliği (Charalambous ve ark., 2018).

5. STATUS EPİLEPTİKUS VE KÜME NÖBETLERİN ACİL TEDAVİSİ

Status epileptikus (SE) 24 saat içerisinde nöbetler arasında bilincin tam kazanılmadan, art arda geçirilen, 2 ya da daha fazla nöbetten oluşan bir generalize epilepsi türüdür. Küme nöbetlerde ise; nöbetler arasında bilinç kazanılır fakat kısa sürelerde tekrar eder. Her iki nöbet türünde de acil tedavi önemlidir ve acil tedaviyi koruyucu genel tedavi takip etmelidir. SE için acil tedavi algoritması Şekil 5’te verilmiştir. Otuzbeş SE’li köpekte yapılan bir klinik çalışmada intranazal (IN) olarak kullanılan midazolamın (MDZ) (14/20), rektal olarak kullanılan diazepam (DZP)’ye (3/15) göre nöbetleri durdurmada daha başarılı olduğu görülmüştür (Charalambous ve ark., 2017). İdiyopatik epilepsili veya status epileptikuslu 44 köpekte yapılan başka bir çalışmada ise IN-MDZ ve intravenöz MDZ kıyaslanmış ve sırasıyla vakaların %76’sında ve %63’ünde nöbetlerin başarı ile durdurulduğu bildirilmiştir. Nöbetlerin ortalama sona erme süresi

sırasıyla 33 ve 64 saniye olarak belirlenmiştir. İntravenöz (IV) kateter yerleştirme süresi de göz önüne alındığında nöbetleri durdurmada IN-MDZ uygulamasının, IV-MDZ'a göre daha hızlı ve başarılı olduğu bildirilmiştir (Charalambous ve ark., 2019). Küme nöbetler için de status epileptikus tedavi protokolü önerilir.



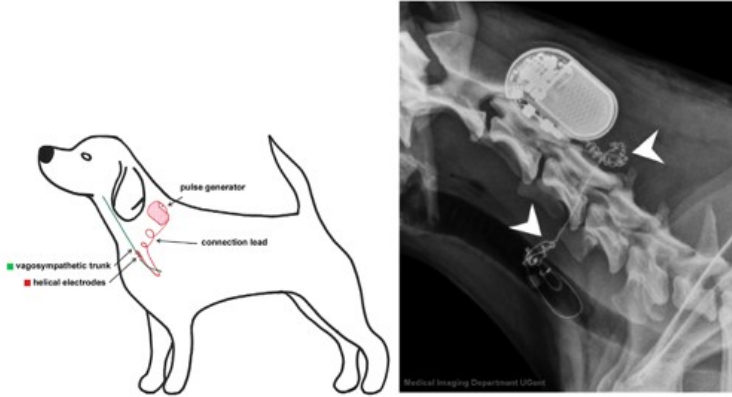
Şekil 5. Status epileptikusun acil tedavi algoritması (Blades ve Rossmeisl, 2017).

6. DESTEKLEYİCİ VE EK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

6.1. Nervus Vagus Stimülasyonu (NVS)

İlaca dirençli epilepsisi olan ancak epilepsi cerrahisi açısından uygun bulunmayan hastalarda uygulanır. İlk kez 1997 yılında ABD’de onaylandıktan sonra beşerî hekimlikte uygulanmaya başlamıştır. Hayvan deneylerinde NVS’nin antikonvülzan etkisinin kortikal ritimlerin desenkronizasyonu ile oluştuğu belirtilmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Cihaz sol N. vagus’a genel anestezi altında yerleştirilir. Sağ taraftaki vagusta daha fazla miktarda kardiyak efferent dallar olduğu ve bradikardi yapabileceği için NVS uygulanması tercih edilmez. Operasyon komplikasyonları olarak

vagus siniri veya karotis zedelenmesi ya da enfeksiyon oluşabilir. Stimulatör dışarıdan programlanabilir ve istenirse pil kapatılabilir veya supraklaviküler bölgeye magnetin (özel bir mıktanıs) tutulması ile etkisi arttırılabilir. Özellikle aurası (preiktal faz) olan hastanın nöbetini durdurmak için magnet kullanması çok önemlidir. Hayvanlarda uygulanması zor ve maliyetli olmasından dolayı çok tercih edilmez. Gent Üniversitesi'nde 10 adet kastre Beagle ırkı köpekte yapılan NVS çalışmasında (Şekil 6) cihaz implantasyonu başarı ile sonuçlanmasına rağmen (postoperatif komplikasyon gerçekleşmemesi) zamanla hastaların %40'ında cihaz yerinden oynamış ve hastaların %50'sinde N. vagus'abağlı olan kurşun plakalar bükülmüştür (Martlé ve ark., 2016).



Şekil 6. Bir köpeğin sol servikal bölgesinde implante edilmiş bir VNS cihazının şematik ve radyografik gösterimi

7. KETOJENİK DİYET

Alternatif tedavi olarak 1920'li yılların başından beri ilaca dirençli epilepsilerde yüksek yağ, düşük karbonhidrat ve protein içerikli diyet önerilmektedir. Açlıkla ortaya çıkan ketozisin, nöbetleri baskıladığı görüşüyle ortaya konmuş bir tedavi yöntemidir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. NVS'de olduğu gibi epilepsi cerrahisi için uygun aday olmayan ve

antiepileptik ilaçlara dirençli olan veya antiepileptik ilaçlara bağlı ciddi yan etki gösteren hastalarda denenir. Ketojenik diyet (KD) memeli beyninin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama aminobütirik asidin (GABA) fonksiyonunu artırabilir. GABA, glutamat dekarboksilazın etkisiyle glutamattan sentezlenir. Keton vücut metabolizması, glutamatın glutamine (bir GABA öncüsü) glial dönüşümü, ketoz ile arttırılır (Erecińska ve ark., 1996; Yudkoff ve ark., 2001a). Reseptör seviyesindeki gelişmiş GABA birikimi veya fonksiyonu, kortikal uyarılabilirliğin azalmasına yol açabilir. Aynı zamanda, uyarıcı bir rolü olan aspartatın glutamata dönüşüm oranı azalmaktadır (Yudkoff ve ark., 2001b). Ketozisde, glutamatın öncüsü olan alfa ketoglutarat arttırılır, böylece GABA'nın "GABA şantı" ile sentezi arttırılır (Erecińska ve ark., 1996). Ketonlar, GABA'yı yapısal olarak taklit eder, böylece GABA reseptörlerini uyararak veya etkilerini artırarak hücrel uyarılabilirlik üzerinde doğrudan inhibe edici bir rol oynayabilirler. 2015 yılında idiyopatik epilepsili köpeklerin tedavisine destek amacıyla randomize bir çalışma yapılmıştır. 6 ay süren bu çalışmada diyetle orta zincirli yağ eklenmiş bir ketojenik diyetle, plasebo bir diyet çaprazlama olarak karşılaştırılmıştır. 3 ay ketojenik diyet ve ardından 3 ay plasebo diyetle beslenerek çalışmayı tamamlayan 21 idiyopatik epilepsili köpek için laboratuvar ve klinik veriler toplanmıştır. 17 köpekte yapılan bu çalışmada, orta zincirli yağ içeren ketojenik diyet ile beslenen köpeklerden 3'ünde (%14) plasebo diyetle beslenmeye göre nöbetlerde tamamen kesilme meydana geldiği bildirilmiştir. Yedi köpekte (%33) nöbet sıklığında %50 azalma gerçekleşirken, 5 köpekte (%24) nöbet sıklığında %50'den daha az bir azalma meydana gelmiş, 6'sında (%29) ise değişim olmadığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, veriler ketojenik diyetlerin antiepileptik özellikleri olduğunu ve epilepsi tedavisi için terapötik bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır (Law ve ark., 2015).

8. ANTİEPİLEPTİK TEDAVİNİN SONLANDIRILMASI

Genel olarak idiyopatik (primer) epilepsi, yaşam boyu AEİ uygulamasını içerir. Bununla birlikte kedi ve köpeklerde ilaçlı ya da ilaçsız remisyonlar da bildirilmiştir. İlaç kullanımından sonra 1-2 yıl kadar nöbet geçirmemiş hastalarda (önceki nöbet sıklığına göre) AEİ'ler 6 ay veya daha uzun sürede kademeli olarak azaltılabilir. Hasta sahibi AEİ'lerin kesilmesi ya da dozunun azaltılmasından sonra nöbetlerin herhangi bir zamanda tekrarlayabileceğini unutmamalıdır. Bununla birlikte bazı hastalar tamamen nöbet geçirmeden yaşayabilir. 36 idiyopatik epilepsili kedide yapılan bir çalışmada, nöbetsiz geçen 1 yıldan sonra PB'nin dozunun azaltıldığı ya da devam ettirilmediği 8 kedinin 6'sında (%75) nöbetlerin yeniden meydana geldiği, bununla birlikte 2 (%24) kedi PB'nin kesilmesinden sonra 2 yıl kadar nöbet geçirmeden yaşadığı belirtilmiştir (Pakozdy ve ark.,2013a). Nöbetler tekrarlırsa derhal tedaviye geri dönmelidir. Uzun süreli nöbet remisyonu olan insanlarda (genellikle 2 veya daha fazla), antiepileptik tedaviyi bırakma kararı, göreceli riskler ve faydalar göz önüne alınarak bireysel olarak yapılır. Nöbetsiz kalma olasılığı en yüksek hastalar, yapısal beyin hasarı olmayan, kısa süreli epilepsi nöbetleri geçirenler ve AEİ'ler ile monoterapi yapılan hastalardır (Shih ve Ochoa, 2009; O'Dell ve Shinnar, 2001). Beşerî hastalarda AEİ bırakılmasından sonra %12 ile %67 arası nöks nöbet rapor edilmiştir (Shih ve Ochoa, 2009). Ne yazık ki, hayvanlarda nöbet nöksü ile ilişkili risk faktörleri hakkında bilgi eksikliği, hangi hastalarının AEİ'lerden başarıyla yararlanılabileceğini tahmin etmeyi imkânsız kılmaktadır. Ayrıca, AEİ verilmesinin sonlandırılması ve nöbet nöksünün ardından köpek ve kedilerde nöbet kontrolünün yeniden kurulmasının ne kadar zor olduğu bilinmemektedir. İnsanlarda, nöbet nöksünden sonra antiepileptik tedavinin yeniden başlatılması, 1-9 yıl kadar takip edilen

hastaların ortalama %64-91'inde etkili olmuştur. Kronik AEİ dirençli epilepsi, nüks olan hastaların %23'ünde ortaya çıkmıştır (Schmidt ve Löscher, 2005).

KAYNAKÇA

- Blades Golubovic, S., & Rossmeisl, J. H., Jr. (2017). Status epilepticus in dogs and cats, part 2: Treatment, monitoring, and prognosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(3), 288–300.
- Charalambous, M., Bhatti, S. F. M., Van Ham, L., Platt, S., Jeffery, N. D., Tipold, A., ... & Vanhaesebrouck, A. E. (2017). Intranasal midazolam versus rectal diazepam for the management of canine status epilepticus: A multicenter randomized parallel-group clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1149–1158.
- Charalambous, M., Pakozdy, A., Bhatti, S. F., & Volk, H. A. (2018). Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 64.
- Charalambous, M., Volk, H. A., Tipold, A., Erath, J., Huenerfauth, E., Gallucci, A., ... & Bhatti, S. F. (2019). Comparison of intranasal versus intravenous midazolam for management of status epilepticus in dogs: A multicenter randomized parallel group clinical study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(6), 2709–2717.
- De Risio, L., & Platt, S. (2014). *Canine and feline epilepsy: Diagnosis and management*. Wallingford, UK: CABI.
- Erecińska, M., Nelson, D., Daikhin, Y., & Yudkoff, M. (1996). Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: Fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. *Journal of Neurochemistry*, 67(6), 2325–2334.
- Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kälviäinen, R., ... & ILAE Subcommission

- on AED Guidelines. (2013). Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54(3), 551–563.
- Law, T. H., Davies, E. S., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E., & Volk, H. A. (2015). A randomized trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *British Journal of Nutrition*, 114(9), 1438–1447.
- Martlé, V., Van Ham, L. M., Boon, P., Caemaert, J., Tshamala, M., Vonck, K., ... & Bhatti, S. (2016). Vagus nerve stimulator placement in dogs: Surgical implantation technique, complications, long-term follow-up, and practical considerations. *Veterinary Surgery*, 45(1), 71–78.
- O'Dell, C., & Shinnar, S. (2001). Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics*, 19(2), 289–311.
- Pakozdy, A., Sarchahi, A. A., Leschnik, M., Tichy, A. G., Halasz, P., & Thalhammer, J. G. (2013a). Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(4), 267–273.
- Pakozdy, A., Sarchahi, A. A., Leschnik, M., Tichy, A. G., Halasz, P., & Thalhammer, J. G. (2013b). Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(4), 267–273.
- Pakozdy, A., Halasz, P., & Klang, A. (2014). Epilepsy in cats: Theory and practice. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 255–263.
- Podell, M. (2013). Seizures. In S. Platt & N. Olby (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline neurology* (4th ed., pp. 117–135). Gloucester, UK: BSAVA.
- Scharfman, H. E. (2007). The neurobiology of epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7(4), 348–354.

- Schmidt, D., & Löscher, W. (2005). Drug resistance in epilepsy: Putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*, 46(6), 858–877.
- Shih, J. J., & Ochoa, J. G. (2009). A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *The Neurologist*, 15(3), 122–131.
- Stephen, L. J., & Brodie, M. J. (2009). Selection of antiepileptic drugs in adults. *Neurologic Clinics*, 27(4), 967–992.
- Wessmann, A., Volk, H. A., Parkin, T., Ortega, M., & Anderson, T. J. (2014). Evaluation of quality of life in dogs with idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 510–514.
- Yudkoff, M., Daikhin, Y., Nissim, I., Lazarow, A., & Nissim, I. (2001a). Brain amino acid metabolism and ketosis. *Journal of Neuroscience Research*, 66(2), 272–281.
- Yudkoff, M., Daikhin, Y., Nissim, I., Lazarow, A., & Nissim, I. (2001b). Ketogenic diet, amino acid metabolism, and seizure control. *Journal of Neuroscience Research*, 66(5), 931–940.

ATLARDA TETANOZ

Mehmet Akif RIHTIM¹

1. GİRİŞ

Tetanoz, antik çağlardan beri bilinen tüm evcil hayvanların bulaşıcı ve zoonoz hastalığıdır. Yunanca’da “*tetanos*” bulaşma anlamına gelmektedir (Hatheway, 1990). 1892 yılında at serumu antitoksini kullanılarak atların tetanoza karşı pasif aşılınması ilk kez Nocard tarafından uygulanmıştır (Eisel ve ark., 1986).

2. ETİYOLOJİ

Hastalık etkeni olan *Clostridium tetani* zorunlu anaerobik spor oluşturan büyük bir gram pozitif basildir. İnsan ve hayvanların bağırsak florasında bulunur ve dışkıdan kolaylıkla izole edilebilir. Kuzey Amerika, Brezilya ve Kanada’da yapılan araştırmalarda dışkıda %30 ila 42 arasında pozitif örnek tespit edilmiştir (Hatheway, 1990). *C. tetani* doğrudan güneş ışığı almadığı sürece yıllarca olumsuz çevre şartlarında bile hayatta kalabilen terminal sporlar üretir. Bu sporlar olumsuz çevre koşullarına, aside, alkaliye, kaynar suya ve birçok dezenfeksiyon yöntemlerine karşı dirençlidir. *C. tetani* sporları terminal bölgede oval şekillidir ve karakteristik bir davul çubuğu veya tenis raketini andırır. Vejetatif form ısıya ve çok sayıda dezenfeksiyona duyarlıdır. Bu mikroorganizmalar tek başlarına bulunabildikleri gibi filamentli zincirler halinde de bulunabilir. Optimum üreme ısıları 37 °C’dir.

¹ Dr., mehmetakifrihtim@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2866-8152.

Clostridium tetani etkeni vücuda hayvan ve insanların dışkılarından atılan veya toprakta bulunan sporlarının dokuda oluşan yaralara bulaşması ya da bu sporların ağız yoluyla alınması ile bulaşır. Nekrotik dokudaki veya enfekte yaralardaki anaerobik koşullar, *C. tetani*'nin replikasyonu ve büyümesi için ideal bir ortam sağlar. Bazı durumlarda, tetanoz yanık yaralanmalarından, cerrahi bir işlemi takiben oluşan abseden, intravenöz veya intramüsküler ilaç uygulamasından veya kangrenden sonra gelişebilir. Bazı durumlarda, net bir giriş kapısı belirlenemez ve tetanoz yara iyileştikten sonra gelişebilir. *C. tetani* 'nin kuluçka süresi yaklaşık 7 gündür ancak bu süre 3 ila 21 gün arasında değişebilir (Reichman ve ark., 2008; Popoff, 2020).

2.1. Tetanoz Toksinleri

Anaerobik koşullarda *C. tetani* sporlarından tetanolisin, tetanospazmin ve spazmojenik olmayan toksin olmak üzere üç farklı toksin üretilir. Bunlardan tetanospazmin klinik olarak en önemli ve en güçlü olan toksindir.

Tetanospazmin 1315 aminoasitten oluşan tek bir polipeptit zinciri olarak üretilir (Eisel ve ark., 1986) ve moleküler kütlesi 150 kd'dir (Bizzini, 1976). Aminoasit dizilimi *Clostridium botulinum* toksinleri A, B ve E'nin aminoasit dizilimiyle belirgin benzerlikler gösterir. Bu durumdan dolayı *C. botulinum* ile *C. tetani*'nin farklı klinik bulguları olmasına rağmen ortak bir ata geninden türedikleri düşünülmektedir (Eisel ve ark., 1986). Toksin enfekte olan bölgeden etrafa yayılır ve lenf sistemi tarafından taşınarak kan dolaşımına girer (Hatheway, 1990). Vücuda giren toksin periferik sinir uçları, duyu ve otonomik lifler vasıtasıyla retrograd aksonal taşıma yoluyla sinir sistemine doğru hareket eder. Tetanospazmin toksini omuriliğin gri maddesinin ventral boynuzlarına yerleşir ve Renshaw hücreleri adı verilen inhibitör internöronlara bağlanır. Bu toksinin etkisinin görülmesi için nöronal hücre zarına bağlanma, endositoz

yoluyla alınma ve nörotransmitter salınımının hücre içi blokajı olman üzere 3 adımın gerçekleşmesi gerekmektedir (Poulain, 1994). Toksinin sinir uçlarındaki reseptörlere bağlanması felç sürecinin ilk adımıdır. Bu bağlanma neredeyse geri döndürülemezdir. Toksin bağlandıktan sonra endositoz yoluyla hücre içine alınır (Montecucco ve Schiavo, 1994). Bu endositoz sürecinde toksin dolaşımdaki antikorlar tarafından bağlanıp nötralize edilemez. Son olarak, tetanospazmin, inhibitör nörotransmitterler glisin ve gama amino bütirik asit'in (GABA) salınımını engelleyerek omurilik motor nöronlarının postsinaptik inhibitör sinyalini bloke eder. Bu inhibisyon bozukluğu, motor ve refleks arkalarının sürekli uyarılmasına yol açar ve bu da tetanoz hastalarında görülen karakteristik kas spazmlarına ve kasılmalarına, hiperesteziye solunum durmasına ve sonunda ölüme neden olur.

Tetanolisin ve spazmojenik olmayan toksin, tetanospazminin etkisini güçlendirir. Tetanolisin, lokal doku nekrozunu artırarak enfeksiyonun yayılmasını kolaylaştırır. Etki mekanizması, lipozomlarda ve biyolojik zarlarda geçirgenlik değişikliklerine neden olarak hücre lizisine yol açmaktır (Blumenthal ve Habig, 1984). Tetanolisin, streptolisine benzer oksijene duyarlı bir hemolizindir ve eritrositler, nötrofiller, makrofajlar, fibroblastlar ve trombositler dahil olmak üzere çeşitli hücreleri etkileyebilir. Tetanolisin, litik ve öldürücü etkilerini inhibe eden kolesterol ve ilgili sterollere karşı bir afiniteye sahiptir (Hatheway, 1990). Spazmojenik olmayan toksinin tetanoz patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, periferik nöromüsküler kavşaklarda iletimi engellediği düşünülmektedir.

3. KLİNİK BULGULAR

Vücuda, yaralar veya gastrointestinal sistem yoluyla giren enfeksiyon etkeninin klinik belirtileri kuluçka döneminden sonra görülmeye başlar. En belirgin klinik belirti masseter kasının spazmları nedeniyle oluşan trismustur. Etkilelen hayvanlarda kas spastisitesi görülür ve bu da uzuvlarda sert hareketlere, refleks spazmlarına, nefes darlığına, boyun tutulmasına ve yiyecekleri kavrama, çiğneme ve yutmada zorluğa neden olur. Duyusal uyarım uzun süreli spazmlara neden olabilir. Yaygın spazmlara ayrıca kan basıncında değişiklikler, aritmiler, yüksek ateş ve terleme gibi otonomik bozukluklar eşlik eder. Kulaklar hareketsiz ve dik durur. Kuyruk başı yukarıda tutulur (bayrak kuyruk). Diğer karakteristik semptomlar arasında hiperestezi ve 3.göz kapağının prolapsusu bulunur. Ciddi vakalarda, atlar şiddetli nefes darlığıyla testere tezgâhı duruşu alır ve yatar pozisyonunda kalır. Enfeksiyonun şiddeti, kuluçka süresine, semptomların başlangıcı ile spazmların ortaya çıkışı arasındaki süreye bağlıdır. Laringospazm veya diyafram spazmları nedeniyle ölüm meydana gelebilir (Reichman ve ark., 2008; Rodrigo ve ark., 2014).

4. TEŞHİS

Tetanoz için kesin bir antemortem test yoktur. Hastalık için patognomonik postmortem bulgular da yoktur. Bir yara bölgesinde bakterinin veya toksininin mikroskopik kanıtlarının bulunması güvenilir bir tanı göstergesi değildir. Antemortem tanı için bazı durumlarda, farelerin kuyruk sokumuna enfekte materyal enjekte edilerek ve klinik belirtilerin başlangıcı gözlemlenebilir. Tetanozun varsayımsal tanısı, anamnez, klinik belirtiler ve tedaviye yanıtı dayanır. Doğrulanması zordur. Fiziksel muayenede yeni veya iyileşmiş bir yara bulunabilir; ancak klinik belirtiler gözlemlenmeye başladığı zaman

saptanabilir bir yara bulunmayabilir. Dışarıdan fark edilemeyen derin doku hasarı veya ölümü toksin üretim yeri olabilir.

Yaradan alınan örneklerin Gram boyama yöntemiyle boyanması sınırlı tanısal değere sahiptir. *C. tetani*'nin sporlu ve vejetatif formları diğer anaerobik bakterilere benzer görünmektedir. Ayrıca, *C. tetani* yara kontaminantı olarak da bulunabilir; bazı *C. tetani* suşları, toksin genini içeren 75 kilobazlık plazmidten yoksun oldukları için toksijenik değildir (Eisel ve ark., 1986; Pellizzari ve ark., 1996). Tetanozun bakteriyolojik olarak doğrulanması sıklıkla denenmez, ancak enfekte yaradan *C. tetani* izole edilerek elde edilir. Ancak, yarada bulunan organizma konsantrasyonunun düşük olması ve kültür için sıkı anaerobik koşulların gerekli olması nedeniyle *C. tetani* izolasyonu zor olabilir ve genellikle başarısız olur (Reed ve ark., 2017).

Hematoloji, serum kimyası ve BOS analizi genellikle kayda değer değildir. Yara veya aspirasyon pnömonisi varsa, sola kayma ile birlikte nötrofilik lökositoz görülebilir. Kas enzimleri (CK ve AST) uzun süreli kontraktür ve uzun süreli yatıştan kaynaklanan kas travması nedeniyle yükselebilir (Reed ve ark., 2017).

5. TEDAVİ

Tetanospazminin gangliosid reseptörleri aracılığıyla Renshaw hücrelerine bağlanması neredeyse geri döndürülemezdir. İyileşme yavaştır ve toksin tarafından etkisiz hale getirilenlerin yerine yeni nöronlar arası sinapslar gelişene kadar gerçekleşmez. Klinik tetanoz vakalarında toksin kaynağının ortadan kaldırılması, reseptörlere bağlanmamış toksinlerin nötralize edilmesi, ağrının giderilmesi, nöromüsküler bozuklukların kontrolü, destekleyici tedavi ve tetanoz

toksinlerine karşı aktif bağışıklığın oluşturulması gibi tedavi basamakları izlenebilir.

Enfeksiyon bölgesinde *C. tetani*'nin vejetatif formunun eradikasyonu ile tetanospazminin daha fazla üretimini önlemek için lokal ve parenteral antibiyotik tedavisi başlatılır. Prokain penisilin (25,000 UI/kg, kas içi, günde 2 defa, 10 gün boyunca) (de Melo ve Ferreira, 2022) vejetatif formu ortadan kaldırmak için tercih edilen ilaçtır ve uygulanması önerilir. Etkili olabilecek diğer antibiyotikler arasında tetrasiklinler, makrolidler (yetişkinlerde kaçınılmalıdır) ve metronidazol bulunur. Metronidazol, nekrotik dokulara etkinliğini kaybetmeden nüfuz edebildiği için derin ve kontamine yaralar için endikedir. Görünür yaralar sistematik olarak temizlenmeli, titizlikle debride edilmeli ve iyice yıkanmalıdır. Mümkünse enfeksiyon bölgesinde aerobik koşullar sağlanmalıdır.

Gangliosid reseptörlerine henüz bağlanmamış herhangi bir toksinin nötralize edilmesi birincil öneme sahiptir. Tetanoz antitoksini (TAT), atların tetanoz toksoidi ile hiperimmünizasyonu sonucu üretilir. Aşılanmamış atlara 1500 ünite (U) antitoksin uygulanması, yaklaşık 3 haftalık pasif koruma sağlar (Jansen ve Knoetze, 1979). Daha yüksek dozlar daha uzun süreli koruma sağlar. Bir çalışmada, antitoksin seviyelerinin bir koruma ölçütü olarak izlenmesi sonucunda, kombine aktif-pasif aşılanmanın (TAT ile eş zamanlı tetanoz toksoidi), daha önce aşılanmamış atlar için hızlı ve uzun süreli koruma sağlamada etkili olduğu görülmüştür (Liefman, 1980). Yapılacak aşılamada, at üzerinde farklı ve birbirinde uzak bölgelere uygulama önerilmiştir. TAT uygulamasından sonra subklinik ve klinik karaciğer hastalığı bildirilmiştir (Messer ve Johnson, 1994; Guglick ve ark.,1995). İdiyopatik akut karaciğer hastalığı olarak bilinen bu durum, Theiler hastalığı, serum hepatiti, serum hastalığı ve aşı sonrası hepatit olarak da adlandırılmıştır. Belirtiler, karaciğer enzim yükselmesinden

şiddetli vakalarda hepatik ensefalopatiye kadar değişmektedir. Bu hastalığın görülmesi nadir ve sporadiktir, ancak etkilenen atların çoğunda prognoz kötüdür. Etkilenen ata TAT uygulandığında, pasif olarak edinilen antikorlar hem kanda dolaşan hem de yarada bulunan serbest toksini nötralize eder. TAT'ın hem yara bölgesinin etrafına hem de yakınına enjeksiyonunun, serbest toksini nötralize etmede faydalı olduğu öne sürülmüştür. Toksin bağlandıktan sonra artık antitoksinle nötralize edilemeyeceğinin farkında olmak önemlidir. Bu nedenle, hastalık TAT uygulamasından sonra muhtemelen ilerlemeye devam edecektir. TAT'ın serbest toksinin nötralizasyonu için kullanımının tedaviye etkili bir yardımcı olduğu bildirilmiş olsa da dozajlar ve uygulama yolları değişiklik gösterir ve kanıta dayalı tedavi için çok az veri vardır. Şu anda önerilen dozlar, $2.5 \text{ ila } 5000 \times 10^6$ IU/hayvandan oluşan tek bir uygulama ve ardından 5 güne yayılan daha düşük dozlar arasında değişmektedir (Kay ve Knottenbelt, 2007).

Yaygın kas kasılmaları ağrılı olabilir ve yönetilmesi gereken hipertermiye yol açabilir. Genellikle ağrıyı hafifletme ve kas spazmlarını kontrol altına alma hedeflerine ulaşmak için sakinleştirici ve kas gevşeticilerin bir kombinasyonu kullanılır. Fenotiyazin, kas spazmlarını yatıştırmak ve gidermek için yaygın olarak kullanılır. Kas gevşetici etkilerin, etkilenen hayvanların tekrar yiyip içebilmelerine olanak sağladığı görülmektedir; bu da iyi bir prognoz göstergesi olarak kabul edilir. Bu ilaçların nöbet eşliğini düşürdüğü bildirilmiş olsa da klinik vakaların yönetimindeki etkinlikleri bu ilaçların kullanımını güçlü bir şekilde desteklemektedir. Fenotiyazinler, beynin motor bölgelerini baskılama ve spontan omurilik aktivitesini ortadan kaldırma yetenekleri nedeniyle tetanoz vakalarının tedavisinde de faydalı olan barbitüratları güçlendirir. Benzodiazepinler gibi kas gevşeticiler, tetanospazminin etkilerini dolaylı olarak antagonize eder. Diazepam, glisin benzeri etkilere sahiptir ve inhibitör bir

nörotransmitter olan GABA salınımını artırır. Benzodiazepinler ve ksilazin gibi $\alpha 2$ -agonistlerin kombinasyonu da kas spazmlarını kontrol etmede oldukça etkili olabilir. Metokarbamol veya guaifenesin veya baklofen gibi diğer merkezi etkili kas gevşeticiler de rasyonel ve faydalı terapötik ajanlar olarak kabul edilebilir. Magnezyum sülfatın da tetanoz tedavisinde faydalı etkileri olabilir (Reed ve ark., 2017).

Tetanozun başarılı tedavisinde destekleyici bakım son derece önemlidir. Hastalar, minimum uyarı ve elle müdahalenin olduğu karanlık ve sessiz bir ortama yerleştirilmelidir. İşitsel uyarımı azaltmak için kulak tıkacı takılabilir. Yatar pozisyonunda olan atlar için destekleyici bakım sağlanmalıdır (Nout ve Reed, 2005). Bu atların bakımında yeterli hidrasyon ve beslenme durumunun sağlanması kritik öneme sahiptir. Ayrıca, dekübit ülserleri ve akciğer konjesyonunu en aza indirmek için derin, yumuşak bir yataklık ve düzenli çevirme (her 4 saatte bir) esastır. Hipertonik üretra ve anal sfinkterler ve etkili bir karın basıncının olmaması nedeniyle idrar kateterizasyonu, lavman ve dışkıların manuel rektal boşaltımı gerekebilir. Disfajik atlarda, beslenme için özofagostomi veya gastrostomi tüpü gerekebilir. Larenks spazmı ve solunum yolu tıkanıklığı meydana gelirse trakeostomi gerekebilir (Reed ve ark., 2017).

6. PROGNOZ

Tetanozlu atlar için %54 ila %75 arasında ölüm oranları bildirilmiştir (Green ve ark., 1994; Kay ve Knottenbelt, 2007; Van Galen ve ark., 2008). Hayatta kalma prognozu, atın bağışıklık ve aşı durumu, klostridial organizmaların dozu, tedavi ve destekleyici bakımın bulunabilirliği ve süresi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Kısa kuluçka süresi, hastalığın başlangıcının kısa sürmesi ve belirtilerin hızlı ilerlemesi genellikle kötü bir prognozla ilişkilidir. Klinik vakaları tedavi etmeye çalışırken,

gerekli destekleyici bakımın uzun süreli, yoğun emek gerektiren ve maliyetli olduğu unutulmamalıdır. Bir çalışma, hayatta kalma ile daha önce tetanoz toksoidi ile profilaktik aşılama arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir; bu çalışmada aşılanmamış atların hiçbirisi hayatta kalmamıştır (Green ve ark., 1994). Bir çalışma, cinsiyet, yaş ve hastalığın başlangıcındaki süresi arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Ancak, prognozu etkileyen şey klinik belirtilerin şiddetidir: şiddetli klinik belirtileri olan (evre 3) hayvanlarda en düşük hayatta kalma oranı bildirilmiştir (%10'dan az) (Kay ve Knottenbelt, 2007).

7. KORUNMA

Mümkün olan durumlarda, kontamine veya nekrotik yaraların tedavisi kapsamlı debridman, büyük hacimli yıkama, havalandırma ve kapsamlı temizlik işlemlerini içermelidir. Sonrasında, akılcı antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Tetanoz önlenabilir bir hastalıktır ve tetanoz toksoidi aşısı klinik hastalık oluşumunu önemli ölçüde azaltır. Ancak hiçbir aşı kesin değildir ve koruma, doğru uygulamaya bağlıdır. Profilaktik antikor oluşumu ve bağışıklık oluşumu, tetanospazminin formaldehit ile inaktivasyonu ile elde edilen tetanoz toksoidi aşısıyla uyarılır. (Green ve ark., 1994). Adjuvanlı tetanoz toksoid aşısı oldukça immünojeniktir, ancak aşının etkinliği büyük ölçüde aşılama programına bağlıdır. Yetişkin atlar için mevcut öneriler, ilk aşılanmanın ardından 4-6 hafta sonra bir hatırlatma dozu ve yıllık tekrar aşılamadır. Ticari olarak satılan çok değerlikli aşılar arasında antikor yanıtında (IgG titreleri) önemli farklılıklar bulunmuştur ve bu farklılıkların antijen miktarlarındaki farklılıklardan kaynaklandığı öne sürülmüştür (Holmes ve ark., 2006). Yapılan prospektif bir serokonversiyon çalışması, bir dizi aşılanmanın uygulanmasından sonra 3 yıla kadar tetanoza karşı koruyucu titrelerin mevcut olduğunu göstermiştir (ilk hatırlatma

dozu birincil aşılamadan 4-6 hafta sonra ve ikinci hatırlatma dozu ikinci aşılamadan 15-17 ay sonra) (Kendall ve Anagrus, 2016). Aşılamadan 6 aydan fazla zaman geçen ve yaraları olan atlara tetanoz toksoidi uygulanmasını önerilmektedir.

Taylarda, tayın tetanoz toksoidine verdiği yanıtı engelleyen tetanoza özgü IgG antikorları kolostrum yoluyla pasif olarak aktarılır. Gebeliklerinin son 2 ayında çok bileşenli aşılardan hatırlatma dozlarını alan kısıraklardan doğan taylardan alınan emzirme sonrası serum örneklerinde yüksek titrelerde IgGa, IgGb ve IgG(T) alt izotipleri tespit edilmiştir. Ayrıca, daha genç tayların aşılamaya karşı antikor yanıtının zayıf olduğu ve birden fazla doz toksoid gerektirdiği gösterilmiştir. Güncel öneriler, aşılanmış kısıraklardan doğan tayların 4-6 aylıkken aşılanması, 4-6 hafta sonra hatırlatma dozlarının uygulanması ve 10-12 aylıkken üçüncü bir aşı yapılmasıdır. Aşılanmamış kısıraklardan doğan tayların aşılanmasına daha erken yaşta başlamalıdır. Mevcut öneriler, 1 ila 4 aylık yaşta başlanması, ilk dozdan 4 hafta sonra hatırlatma dozu ve ikinci dozdan 4 hafta sonra üçüncü aşı yapılmasıdır (Reed ve ark., 2017).

KAYNAKÇA

- Bizzini, B. (1976). Tetanus toxin. *Microbiological Reviews*, 43, 224–240.
- Blumenthal, R., & Habig, W. H. (1984). Mechanism of tetanolysin-induced membrane damage: Studies with black lipid membranes. *Journal of Bacteriology*, 157(1), 321–323.
- de Melo, U. P., & Ferreira, C. (2022). Clinical findings and response to treatment of 17 cases of tetanus in horses (2012–2021). *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 44, e005321.
- Eisel, U., Jarausch, W., Goretzki, K., Henschen, A., Engels, J., Weller, U., Hudel M., Habermann E. & Niemann, H. (1986). Tetanus toxin: primary structure, expression in *E. coli*, and homology with botulinum toxins. *The EMBO journal*, 5(10), 2495-2502.
- Green, S. L., Little, C. B., Baird, J. D., Tremblay, R. R., & Smith-Maxie, L. L. (1994). Tetanus in the horse: A review of 20 cases (1970 to 1990). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(2), 128–132.
- Guglick, M. A., MacAllister, C. G., Ely, R. W., & Edwards, W. C. (1995). Hepatic disease associated with administration of tetanus antitoxin in eight horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(11), 1737–1740.
- Hatheway, C. L. (1990). Toxigenic clostridia. *Clinical Microbiology Reviews*, 3(1), 66–98.
- Holmes, M. A., Townsend, H. G., Kohler, A. K., Hussey, S., Breathnach, C., Barnett, C., ... & Lunn, D. P. (2006). Immune responses to commercial equine vaccines against equine herpesvirus-1, equine influenza virus, eastern

- equine encephalomyelitis, and tetanus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 111(1–2), 67–80.
- Jansen, B. C., & Knoetze, P. C. (1979). The immune response of horses to tetanus toxoid. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 46(4), 211–216.
- Kay, G., & Knottenbelt, D. C. (2007). Tetanus in equids: A report of 56 cases. *Equine Veterinary Education*, 19(2), 107–112.
- Kendall, A., Anagrus, K., Gånheim, A., Rosanowski, S. M., & Bergström, K. (2016). Duration of tetanus immunoglobulin G titres following basic immunisation of horses. *Equine Veterinary Journal*, 48(6), 710–713.
- Liefman, C. E. (1980). Combined active-passive immunisation of horses against tetanus. *Australian Veterinary Journal*, 56(3), 119–122.
- Messer, N. T., & Johnson, P. J. (1994). Serum hepatitis in two brood mares. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(11), 1790–1792.
- Montecucco, C., & Schiavo, G. (1995). Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 28(4), 423–472.
- Nout, Y. S., & Reed, S. M. (2005). Management and treatment of the recumbent horse. *Equine Veterinary Education*, 17(6), 324–336.
- Pellizzari, R., Rossetto, O., Lozzi, L., Johnson, E., Shone, C. C., & Montecucco, C. (1996). Structural determinants of the specificity for synaptic vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin of tetanus and botulinum type B and G neurotoxins. *Journal of Biological Chemistry*, 271(34), 20353–20358.

- Popoff, M. R. (2020). Tetanus in animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 32(2), 184–191.
- Poulain, B. (1994). Molecular mechanism of action of tetanus toxin and botulinum neurotoxins. *Pathologie-Biologie*, 42(2), 173–182.
- Reed, S. M., Bayly, W. M., & Sellon, D. C. (2017). *Equine internal medicine* (pp. 668–672). St. Louis, MO: Elsevier Health Sciences.
- Reichmann, P., Lisboa, J. A. N., & Araújo, R. G. (2008). Tetanus in equids: A review of 76 cases. *Journal of Equine Veterinary Science*, 28(9), 518–523.
- Rodrigo, C., Fernando, D., & Rajapakse, S. (2014). Pharmacological management of tetanus: An evidence-based review. *Critical Care*, 18(2), 217.
- Van Galen, G., Delguste, C., Sandersen, C., Verwilghen, D., Grulke, S., & Amory, H. (2008). Tetanus in the equine species: A retrospective study of 31 cases. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 133(12), 512–517.

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI VE TANI YÖNTEMLERİ¹

Yavuz Selim SAĞLAM¹

Recep IŞIK²

1. TARİHÇE

Tüberküloz insan ve hayvan sağlığını olumsuz yönde etkileyen özellikle akciğer olmak üzere diğer doku ve organlarda kazeöz ve kazealseröz karakterde tüberküllerin oluşması ile karakterize bulaşıcı, kronik ve zoonoz bir hastalıktır (1).

Tüberküloz hastalığı (TB) etkeni olan mikobakterilerin mevcudiyeti, dünyanın varoluşuna göre insanın varoluşundan çok daha önceki tarihlere dayanmaktadır. Ancak tüberküloz hastalığı insanoğlunun toplu yaşama geçtiği dönemlerde fark edilmiştir. Tarihsel süreç içinde toplumda büyük hasarlara ve kitlesel ölümlere sebep olmuştur (2).

Mikobakteri türünün 150 milyon yıldan daha uzun bir süredir varolduğu ve M.tuberculosis'in ilk atası 3 milyon yıl önce Doğu Afrika'da ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. M.tuberculosis kompleksi'nin modern üyelerinin orijini ise yaklaşık 15.000-35.000 yıl önce görüldüğü açıklanmaktadır (3).

İnsanların mikobakterilerle tanışması ile ilgili ilk kanıtlar M.Ö. 8000 tarihlerine dayanır. Toplu hayata geçiş ve sığırların evcilleştirilme olayı ile tüberküloz hastalığı meydana çıkmıştır.

¹ Prof. Dr. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0000-0002-7861-9642.

² Dr. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0000-0002-8744-7686.

Bu tarihlerle alakalı olarak, Almanya’da keşfedilen insan kemiklerinde (M.Ö. 5000) aside dirençli basil (ARB) tespit edilmiştir. M.Ö. 3500-3000 tarihlerine ait Ürdün de keşfedilen insan iskeletlerinde ve Mısır mumyaların da tüberkülozu andıran (Psoas apseleri ve Pott hastalığı) belirtileri gözlemlenmiştir. Mısır’da Nil nehri çevresindeki bir mezarda keşfedilen ve M.Ö. 1500 tarihlerine ait dökümanda, scrofula (Kings evil, mikobakteriyel servikal lenfadenit, Lenf bezi TB) bulunduğu rapor edilmektedir. M.Ö. 2250 tarihlerinde yazılan Hammurabi Kanunlarına göre, tüberküloz ilahi bir ceza olarak anlaşılmaktaydı. M.Ö. 1000 yılında yaşamış olan Rahip Nesperhehan’un mumyasında belirgin psoas ve gibbsite apsesi belirlenmesi onun Mycobacterium tuberculosis’e yakalandığını göstermektedir. M.Ö. 700’lü yıllarda ölen ve vertebraasında gibbsite apsesi olan Peru’lu bir çocuğun mumyasında, daha sonra yapılan araştırmalarda PCR ile M. tuberculosis tespit edildi (1).

Aristo ilk kez M.Ö. 3. yüzyılda tüberküloz’un bulaşıcı olabileceğini öngörmüştür, M.S. 2. yüzyılda ise Galen, sonraki 1000 yılda bile değişmeyen tedavi tavsiyelerini oluşturmuştur (3).

Tüberkülozun bulaşıcı bir özellikte olduğunu ilk kez 1868 tarihinde bir Fransız askeri doktor olan Jean Antoin Villemin tarafından belirlenmiştir (1).

Robert Koch tüberküloz hastalığı tarihinde bir dönüm noktasına imza atarak, 24 Mart 1882 tarihinde tüberküloz basilini keşfettiğini ilan etmiştir. Robert Koch 1884’de tüberküloz bakterisini klinik örneklerden izole ettikten sonra saf kültürünü yapıp, deneysel olarak hayvanlarda hastalık oluşturmuş ve enfekte hayvanlardan bakteriyi tekrar üreterek Koch postulat’ını belirtmiştir. Koch 1890 tarihinde tüberküloz basilinin ekstresi olan “old tüberkülin” ile hastalığın özel allerjisi ve bağışıklığını ortaya koymuştur (2).

1930'lu yılların ardından Florence Seibert old tüberkülini saflaştırıp, elde edilen saflaştırılmış protein derivatı (PPD) ile tüberküloz enfeksiyonun mevcudiyeti tespit edilmeye başlanmıştır. Calmette ve Guerin isimli araştırmacılar 1921 yılında Fransa'da ilk tüberküloz aşısını yani Bacillus Calmette-Guerin'i (BCG) geliştirmişlerdir. Bu aşı 2. Dünya savaşıdan sonra tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmıştır. Daha sonraki süreçlerde çalışmalar daha çok tüberküloz tedavisi amacıyla yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesi üzerine toplanmıştır (4).

Osmanlı tarihinde padişah II. Mahmut ve I. Abdülmecit'in tüberküloz sebebiyle öldükleri belirtilmektedir. 1890'da Koch'un tüberkülini, tedavi maksadıyla kullanılabileceğini deklare ettikten sonra gelişmelerin yerinde incelenmesini isteyen II. Abdülhamit bir sağlık ekibini Berlin'e göndermiştir. İnceleme yapan heyet tüberkülinin faydalarının olabileceği gibi zararlarının da olabileceğini açıklamışlardır. Padişahın emri ile veremin yayılmasını engelleyici tedbirler alınmış, verem hastanesinin kurulması fikri ortaya atılmıştır. Osmanlı döneminde 1910-1913 yılları arasında tüberkülin üretimi ve uygulaması için Bakteriyolojihane-i Şahane'de Dr. Osman Nuri Bey önderliğinde gerçekleştirilmiştir. II. Abdülhamit'in emri ile atanan Dr. İbrahim Bey'in başhekimliği ile 1899 yılında Etfal Hastane-i Âlisi hizmete açılmıştır. İlk çocuk sağlık tesisi 1905 yılında 24 yataklı olarak bu sanatoryum da açılmıştır. İstanbul'da Cemal Paşa başkanlığında 8 Haziran 1918 yılında Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti kurulmuştur. Cumhuriyet hükümeti döneminde 18 Şubat 1923 yılında, İzmir Veremle Mücadele Hayriyesi adı ile ilke dernekleri açmıştır. Tüberküloz ile savaşmanın halkla birlikte dünyadaki gelişmeler ışığında düşüncesi ile yurdun birçok yerine Verem Savaşı Dispanserleri açılmıştır (1).

Tüberküloz terimi eski bir sözcük olup küçük, tüber (yumru) oluşturan anatomik lezyonları ifade etmektedir.

Hastalığın tüberküloz şeklinde resmen adlandırılması 1839 tarihinde Johann Lukas Schoenlein'e isnat edilmektedir. Oldukça eski bir hastalık olan tüberküloz tarihe damgasını vurmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 24 Mart 1882 yılında Robert Koch'un "Mycobacterium tuberculosis" etkenini keşfetmesine ithafen 1996 yılından bu yana her yıl 24 Mart günü Dünya Tüberküloz Günü ilan etmiştir (4).

2. ETKEN

Mycobacterium terimi, Yunanca myces (fungus) ve küçük çubuk (bakterion) sözcüklerinden türetilmiştir. Fungus terimi, bu bakterinin sıvı besiyerlerinde mayalara (küf) benzer şekilde üreme göstermesinden kaynaklanır ve gram boyaları ile boyanmazlar (5).

Mikobakterilerin tüm üyeleri, sporsuz, aerob, aside dirençli, hareketsiz, bölünme süreleri 12-18 saat olup yavaş üreyen, hafif kıvrık veya düz şekilli pleomorfik çomaklardır. Taksonomik olarak; Actinomycetales takımının üyeleri olup, Mycobacteriaceae familiesında kategorize edilirler. Mycobacterium tuberculosis (MTBC) kompleksi; M.tuberculosis, M.bovis, M.canettii, M.africanum, M.orygis, M.pinnipedii, M.shottsii, M.microti ve M.caprae olacak şekilde 9 türden oluşur (5). M.tuberculosis bunlar arasında insanlarda en çok hastalık yapan türdür. Normalde gram-pozitif bir bakteri olmasına karşın yüksek lipid içeren hücre duvarının sebebiyle boya tutulmasına dirençlidir. Mikobakterilerin has özelliği, yüksek miktarda lipid bulunan hücre duvarının olmasıdır. Hücre duvarı kompleksi mikolik asit, arabinogalaktan, peptidoglikan ve lipoarabinomannan'dan oluşur(6).

3. EPİDEMİYOLOJİ

Tüberküloz, dünya genelinde görülen önemli derecede mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalıktır. Küresel anlamda ölüm sebepleri arasında ilk on da, kontagiyöz hastalıklar bakımından ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. Yaklaşık 1.3 milyon kişinin her yıl tüberkülozdan öldüğü öngörülmektedir. 2020-2021 yıllarında bu oran artmış olup, tüberkülozdan yaklaşık 1.6 milyon kişi hayatını kaybetmiştir (7).

2035 yılına kadar tüberkülozun eradikasyonu tahmin edilmesine rağmen, bunun mümkün olmayacağının farkına varılmıştır. 2015-2020 yılları arasında tüberküloz insidansının %20 oranında, ölüm oranının ise %35 oranında azalması beklenirken insidansta sadece %11 oranında, ölüm oranlarında ise %9.2'lik bir azalma kaydedilmiştir. 2020-2021 yılları arasında ise insidansta %3.6'lık bir artış ortaya çıkarak son 20 yıldaki %2'lik düşüşleri tersine çevirmiştir (5).

2021 Verem savaşı raporuna göre Türkiye'de 2019 yılında 11.401, 2020 yılında ise 8.925 vaka raporlanmıştır. DSÖ 2023 küresel tüberküloz raporu'na göre ise 2022 yılında ülkemizden 9.723 yeni veya tekrarlayan olgu bildirilmiştir (2).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD), uzun yıllardır yeryüzündeki en düşük tüberküloz oranlarından birine sahiptir. COVID-19 pandemisinin ilk senesinde, açıklanan tüberküloz vaka sayıları dikkate değer şekilde azaldı, ardından 2020 yılından bu yana her sene vaka sayıları arttı.

2023 yılında, tüberküloz vaka sayıları tüm yaş gruplarında, ADB doğumlu olmayan ve ABD doğumlu kişiler arasında arttı. Genel olarak, vakalar 2022'de 8.320 iken bu sayı 2023'te 9.615'e çıktı ve 1295 vaka artışı gözlemlendi. Ayrıca oran 2022'de 100.000 kişide 2,5'ten 2023'te 2,9'a yükseldi (34).

Hastalıkta en önemli bulaşma solunum ve damlacık (flügge) yolu ile olur. Derin solunum hareketleri, hapsırma, öksürük ve konuşma gibi durumlarda basil yüklü damlacıklar; çevre havasına yayılır ve zamanla buharlaşarak daha küçük partiküller şeklini alır ve damlacık partiküllerinin sağlam insanlar tarafından solunum yoluyla alınması ile hastalık bulaşır. Tüberkülozun sindirim yolu; yiyecek ve içecekler ile bulaşması ise enderdir. Etken omfalojen ve koital yollarda vücuda girebilir (7,8).

4. PATOGENEZ

Etken dokuya girdiği zaman önce bölgeye nötrofil lökositleri gelir, fakat bu lökositler etkeni yok etmeye gücü yetmez, daha sonra bölgeye makrofajlar gelerek etkeni fagosite ederler. Fakat makrofajlar tarafından fagosite edilen etkenler yok edilemez ve üremelerine devam ederler. Bunun asıl sebebi basil duvarında yer alan kompleks lipidlerin fagozom-lizozom birleşmesini engellemesidir. Basil antijenleri ile uyarı almış T-lenfositleri hem bağışıklık hemde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilirler. Antijen sunan makrofajlarla karşılaşan T-lenfositleri lenfokin salgılayarak, makrofaj ve nötrofillerin yangı bölgesine göçünü, lokalizasyonlarını, makrofajların proliferasyonlarını, fagositoz yeteneklerini artırmalarını ve epiteloid hücre oluşturmalarını sağlar. Basillerin fagosite edilip yok ederek hücresel bağışıklık şekillenir. Bu arada yaklaşık onuncu günde hipersensivite (duyarlılık) gelişir. Basillerin neden olduğu makrofaj çoğalması, mikroskopik bir küme haline gelir ve bu hücrelerden kimisi epiteloid histiyositlere dönüşür. Bu arada monositlerin birleşmesi ve amitotik bölünmeleri ile çekirdeklerinin çoğalmaları sonucu çok çekirdekli Langhans tipi dev hücreleri oluşur. Tüm bu hücreler ile lenfositlerden oluşan yangısal hücreler etkeni sarıp çevreler. Zamanla ortasında

kazeifiye nekrozu oluşur ve bu alan fibröz bir kapsülle çevrilir. Böylelikle proliferatif (prodüktif) tüberküloz lezyonu meydana gelir. Organizmanın direnci yüksek, etken sayısının az veya patojenitesinin düşük olduğu durumlarda proliferatif lezyonlar oluşur. Ancak organizma duyarlı, patojenite ve etken sayısının fazla olduğu durumlarda eksudatif lezyonlar gelişir. Bu lezyonda ise çok sayıda nötrofil, daha az mononükleer hücreler, belirgin bir ödem, hiperemi ve fibröz eksudasyon görülür. Dev hücre ve kapsül oluşumu yoktur (9-11).

4.1. Tüberkülozun Genel Seyri ve Dönemleri

Etken ilk girdiği yerde tüberkül lezyonlarını oluşturur ki buna primer efekt denir. Basiller, buradan lenfojen yolla bölgesel lenf düğümlerine geçer ve burada da benzeri lezyonlar oluşturur. Bu iki lezyona birden tüberkülozun primer kompleksi denir. Etkenler girdikleri organda süratle veya erken bir şekilde rezorbe edilir ve lenfojen olarak uzaklaştırılırsa organda genelde bir lezyon oluşturmazlar. Bu gibi durumlarda tüberküloz, sadece lenf düğümlerinde yerleştiği için buna da tam olmayan primer kompleks denir. Tüberkül odakları organizasyon ve rezorpsiyon ile nedbeleşerek iyileşebilir, fakat nedbeleşen bu odaklar içindeki etkenler, yıllarca canlı kalabilir. Çeşitli stres faktörleri basil içeren bu odakları tekrar aktifleştirebilir. Primer lezyonların meydana gelmesinde yer alan ya da bu şekilde gizli kalmış odakların aktifleşmesi ile kan ve lenf kanallarına ulaşan basiller ya fagosit edilerek tahrip olurlar ya da başka organlarda çok sayıda tüberkül oluşumuna neden olurlar ki; buna erken generalizasyon denir. Primer kompleks ve erken generalizasyon olaylarının ikisine birden ilk enfeksiyon periyodu denir. Etkenler hematojen, lenfojen ve kanallar yolu ile yayılırlar. Generalizasyon çoğunlukla hematojendir ve oluşan lezyonların geneli miliyer tüberkül tarzında olur. Bu tüberküller yer yer birleşerek konglemerat tüberküller halini alır. Yoğun bakteriyemilerde akut generalizasyon; yaşları ve büyüklükleri

aynı olan miliyer tüberküller, tekrarlayan bakteriyemilerde ise kronik generalizasyon; yaşları ve büyüklükleri farklı tüberküller oluşur. Bu sebeple bu tip hastalık genellikle at, karnivor, kanatlı ve domuzlarda görülür. Erken generalizasyon esnasında Cornet'in lokalizasyon kuralı geçerli olup bu evrede ölüm meydana gelebilir (karnivor, at, kanatlı) ya da olay kronikleşebilir ve postprimer enfeksiyon periyoduna geçer (domuz, sığır) (12).

İlk enfeksiyon periyodunun ardından hayatta kalabilen canlılarda bu periyot şekillenir. Burada tüberkülozu tamamen atlatan bir şahıs yeniden tüberküloza yakalanırsa buna reenfeksiyon, inaktif tüberkülozlu bir şahıs yeni bir tüberküloz enfeksiyonuna yakalanırsa buna da süper enfeksiyon denir. İnaktif, fakat bakteri içeren odaklardaki etkenler, tekrar aktif hale gelebilirler ki buna da yeniden alevlenme ya da eksaserbasyon adı verilir. Reenfeksiyon ve süper enfeksiyon eksojen kaynaklı, eksaserbasyon ise endojen kaynaklı bir olaydır. Bu olayların tümüne postprimer enfeksiyon periyodu denir. Bazende bu periyotta yeni bir enfeksiyona tutulma olmadan tüberküloz lezyonları, mevcut kanallar (bronş-bronşiolleler) ile organ içerisinde sürekli yayılma gösterir ki, bu durumda hastalığın kronik organ tüberkülozu şekli gerçekleşmiştir. Bunun sonucu olarak organ içinde kavernler, erimeler ve kanallarda açılmalar şekillenir ve açık organ tüberküloz olarak isimlendirilir ki, bu aşamada lenf düğümleri hastalığa iştirak etmez ve bu durum ise izole organ tüberkülozu olarak isimlendirilir (13).

Tüberküloz, hastalığın herhangi bir evresinde kısmen durabilir, iyileşebilir ya da genellikle kronik organ tüberkülozu döneminde basiller, hematojen olarak yeni bir yayılma aşamasına geçer ki buna geç generalizasyon denir. Kronik organ tüberkülozunda basillerin kana karışması, inaktif bir primer lezyondan ya da durgunluk evresinde bulunan erken generalizasyondan kaynaklanabilir. Bu sırada bölge lenf düğümleri hastalığa iştirak eder (14).

Hastalığın etkeni genellikle *M.bovis*'tir. Sığırlarda tüberküloz vakaları genellikle 6 aylık ve üzeri hayvanlarda görülür. Lezyonlara daha çok mediastinal, bronşiyal ve retrofarengial lenf düğümlerinde rastlanır. Erişkin sığırlarda çoğunlukla primer enfeksiyon akciğerlerdir. Bulaşma çoğunlukla damlacık enfeksiyonu (solunum) ve alimenter (sindirim) yolu ile olur. Ayrıca konjenital, deri ve genital yollarla da enfeksiyon oluşabilir (14).

Uterus tüberkülozuna bağlı olarak şekillenir, basiller vena umblikalis yolu ile fetusa ulaşır. Bu enfeksiyonda primer kompleks karaciğer ve portal lenf nodüllerinde bulunur. Fetus ya da yeni doğmuş buzağıda portal lenf düğümlerinde bulunan tüberküller kongenital tüberküloz olarak yorumlanabilir. Daha büyük buzağılarda ise portal lenfler duodenumla ortak lenf nodülü sayıldığı için bu şekilde karar verilemez. Kısa sürede generalize olan konjenital tüberküloz çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Lezyonlar özellikle akciğer, bölge lenf düğümleri ve dalakta gözlenir. Erişkin sığırlarda dalakta tüberküloz lezyonları oldukça az rastanıldığı için, böylesi bir durumda yaşına bakılmaksızın konjenital enfeksiyon olarak değerlendirilir (11).

Bronşioyo-alveoler alanda başlar ve daha sonra alveollere doğru genişler. Başlangıçta lobüler ya da sublobüler yerleşim gösterir. Bir lopta çok sayıda odak bulunması yonca yaprağı görünümünü andırır. Yeni şekillenen lezyonlarda kapsülleşme yoktur, daralan ve büzülen alveoller dokuyla çevrilidir. Fakat sığır tüberkülozunun karakteristik lezyonu yeni odakların bile kazeifiye ve kalsifiye olmasıdır. Bu odaklar daha büyük kazeifiye bronkopneumoni meydana getirirler. Bu odaklar daha sonra kapsülленir ve bazen de kavitasyonlar gösterirler. Akciğer tüberkülozu lenf yolu ile yayılabilir, ancak esas yayılma hava yolları ile olur. Etkenlerin yayılması bronşiyoler yol ile direkt ya da eksudanın aspirasyonu ile olur. Erken generazlizasyon sırasında akciğer tüberkülozunda meydana gelen lezyonlar; akut

generalizasyon da çok sayıda, aynı yaş ve büyüklükte miliyer tüberküller meydana gelir. Kronik generalizasyon da ise yaşları ve büyüklükleri farklı ve daha az sayıda tüberküller oluşur ve bunlar zamanla birleşerek büyür. Amfizemli veya normal akciğer lobcukları arasına serpilmiş, kıvamlı, donmuş yağ benzeri, beyazımsı odaklar bulunur ve bu odaklarda genelde kezifikasyon yoktur. Bölge lenf düğümleri büyür ve kazifiye olur ki buna prodüktif-lobüler infiltrasyonlu tüberküloz denir. Buzağı ve danalarda ise erken generalizasyon sırasında lobüler alanlar halinde, düzensiz, kazeifiye bölgeler vardır ki buna galopan-asinöz ve lobüler-kazeifiye pnömoni denir (15).

Sığırlardaki tüberkülozun özelliklerinden biri seröz membranlara yayılma göstermesidir. Bu yayılma, lezyonların direkt genişlemesiyle, akciğerlerden lenfojen yolla ve hematojen olarak oluşabilir. Lezyonlar seroza üzerine açılması ile etkenler solunum hareketleri ile tüm plöraya hızlı şekilde yayılır. Plöra tüberkülozu diffuz kazeöz, intermediyer ya da büyük nodüller şeklinde olabilir. Plöranın pariyetal ve viseral yüzleri fibröz granülasyon dokusu ile kalınlaşır, ancak kural olarak altındaki dokuya invaze olmaz.

Plöra tüberkülozunun karakteristik lezyonu; genelde birbirleri ile birleşme eğiliminde olan nodüler yapıda olup karnabahar manzarası oluşturur. Başlangıçta bu lezyonlar tipik tüberküller içeren granülasyon dokusundan meydana gelir ve kıvamları yumuşaktır. Daha sonra bu tüberküller şiddetli şekilde kalsifiye olurlar ve bu haliyle incili tüberküloz diye tanımlanırlar (15).

Plöral tüberkülozudan daha seyrek görülür. Karaciğer saran periton tüberkülozu konjenital enfeksiyon sonucu oluşur ve portal lenf nodüllerindeki lezyonun lokal lenfatik yayılımı veya hematojen olarakta şekillenir. Geç generalizasyon ve postprimer dönemde periton tüberkülozu oluşabilir. Uterus tüberkülozunda

basiller temas, yumurtalık veya fallop tüplerinden peritona yayılabilir. Ancak tersi durum daha sık gerçekleşir, periton tüberkülozu çoğu kez yumurta yolu ile uterusu yayılır. Periton tüberkülozu incili tüberküloza ve plörada şekillenen tipik nodüllere benzemez. Bu lezyonlar daha yumuşak kıvamda ve diffuz olma eğilimindedir. Tüberküller yoğun granülasyon dokusu içinde gömülü halde bulunurlar (15).

İlk enfeksiyonu atlatan ve direnci yüksek hayvanlarda görülür. Makroskobik olarak, bronşiollele irtibatlı olan alveol gruplarında (asini) kazifiye kitlelerin toplanması ile sarımsı renkte, ortaları nekrotik odaklar oluşur ve bunların birleşmesiyle yonca yaprağı görünümde asinöz alanlar oluşur. Bazen de asinöz odaklar yerine, düğümömsü değişiklikler oluşur ki buna da nodöz form denir. Kronik akciğer tüberkülozunda iki tip kavern vardır (12). Erime kavernleri: Asinöz-nodöz odakların eriyerek bronşlara açılması ve içlerindeki kazifiye kitlenin bronşlar aracılığıyla dışarı atılması sonucu oluşur. Duvarlarındaki damar anevrizmaları sonucu bazen ölümcül kanamalara (hemoptizi) sebep olan bu kavernlere insanlarda rastlanır (11). Bronşioektazik kavernler: Özellikle sığırlarda görülen bu kavern türü kronik akciğer tüberkülozu için patognomoniktir ve bu kavernler, bronşlar içinde toplanmış olan eksudatın, bronş duvarına yaptığı basınç ile meydana gelir. Bu tip kavernlerin duvarını bronş duvarı oluştururken, erime kavernlerinin çevresinde bronş duvarı yoktur. Kronik akciğer tüberkülozunda ayrıca trakea ve bronşların mukozasında miliyer tüberküller oluşur. Bunlar zamanla, kenarları kalkık, tabanı granüllü ülserlere dönüşür. Geç generalizasyon sırasında ise; galopan asinöz akciğer tüberkülozunda akciğer amfizemli ve şişkindir. Orta kısımları erimiş ve bağ doku ile çevrelenmemiş asinöz odaklar görülür. Bölge lenf düğümlerinde ise aşırı büyüme, ödem ve kazeifikasyon görülür. Lober kazeifiye pnömoni de ise akciğer amfizemli, şişkin ve lobcuk büyüklüğünde kuru, kazeifiye

odaklarla bezenmiştir ve zamanla birbirleri ile kaynaşabilirler. Tipik kazeifiye tüberküller, uzun nakiller ve doğumlardan sonra, insanlardakinin benzeri tipik akut miliyer tüberküloz lezyonları oluşabilir. Bunlar tüm akciğere serpilmiş şekilde ve böbrek korteksinde de görülebilir (15).

5. TANI YÖNTEMLERİ

5.1. Klinik Belirtiler

Klinik olarak tüberküloza yakalanan birçok sığır normal görünümlüdür. Hatta generalize miliyer tüberküloz lezyonları ile seyreden kimi inekler klinik olarak normal görünürler, ancak aşırı zayıflama tüberküloz ihtimalini artırır. Düşen-yükselen ateş de genellikle hastalıkla ilişkilidir. Akciğer tüberkülozu solunum yetersizliği, güçlüğü ile birlikte kronik öksürükle karakterize olup, düşük derecede pnömoni ile beraber seyreder. Etkilenen hayvanlarda gözler parlak ancak halsiz, hareketsiz ve uysaldır. Özellikle 6 ayın üzerindeki sığırlarda patolojik muayene sonrası tüberkülozdaki primer kompleksin akciğerlerde ve ilişkili olduğu bölge lenf düğümlerinde rastlanıldığı bildirilmektedir (1).

5.2. Makroskopi ve Nekropsi

Yetişkin sığırlarda primer odak genellikle akciğerlerdir ve çoğunlukla kaudal lopların dorsal kısımlarında subplöral yerleşimli olur. Birden fazla oluşabilen primer odak, bezelyeden yumruk büyüklüğüne kadar değişik büyüklüklerde olabilir. Bu lezyonların ortaları kazeifiye olup, çoğunlukla kireçlenmiştir. Akciğer bölgesel lenf düğümleri büyür ve yaygın kazeifikasyon gösterir veya normal büyüklükte olup, kesit yüzünde sınırlı, kazeifiye veya kireçlenmiş küçük düğümcükler barındırır. Akut generalizasyon döneminde aynı büyüklük ve yaşta miliyer tüberküller görülür. Bunlar başlangıçta donuk, gri-sarımtırak renkte şeffaf ve cam gibi görünürler. Lezyonlar erkenden

kireçlenme eğilimindedirler. Kronik generalizasyonda ise, yaşları ve büyüklükleri farklı ve daha az sayıda tüberküller şekillenir. Bunlar zamanla birleşerek büyür. Kronik akciğer tüberkülozunda asinöz-nodüz fuayeler ve kavernler şekillenir. Erken generalizasyon sırasında vücudun farklı yerlerinde akciğer, diyafram ve göğüs boşluğu gibi yerlerde çok sayıda tüberküloz granülomları şekillenir. Akut generalizasyon sonucu yaygın miliyer tüberküloz granülomları oluşur. Postprimer enfeksiyon döneminde ise akciğerde asinöz-nodöz lezyonlar ve kavernler görülür. Trakeada nodül ve ülserler görülür (16).

5.3. Mikroskopik İnceleme ve Bakterioskopi

TB'un teşhisinde direkt mikroskopik inceleme en kolay, hala devam eden, ilk başvuru ve hızlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Aside dirençli basiller (ARB) tanımlanması için balgam numunesi (1 ml' sinde en az 5000-10000 bakteri bulunması gerekmektedir) ve lezyonlu doku parçalarından yayma preparatlar hazırlanır. ARB boyanma niteliği, mikobakteriumlar ile bütünleşmiş bir özelliktir; günümüze kadar belirlenen tüm mikobakteriumlar aside dirençli boya teknikleri ile boyanmaktadır. Bu özellikten faydalanarak esas iki tür boyama tekniği geliştirilmiştir; bunlar karbol fuksin ve florokrom boyama tekniğidir (17).

5.4. Erlich Ziehl- Neelsen Boyama

Erlich Ziehl- Neelsen tekniği en sık kullanılan yöntem olup, sıcak karbolfuksin boya olarakta bilinir. Yayma preparatlar üzerine karbolfuksin dökülerek alttan ısıtılarak boyanan preparatlar %3'lük alkol-asit karışım solüsyonu ile renksizleştirme (dekolorizasyon) işlemi yapılır. Daha sonra karşıt bir boya (brillant yeşili, metilen mavisi) ile önce dekolorize olmuş hücreler mavi renge boyanır. Boyanan yayma preparat immersiyon objektifi (100X-1000X) ile tarandığında diğer bakteri ve hücreler zeminde mavi izlenirken, mikobakteriumlar

mavi zeminde kırmızı-pembe boyanmış olarak görülür. Yayma preparatın negatif olarak değerlendirilmesinden önce, en az 300 saha alanı taranmalıdır (22,45,53,54).

5.5. Kültür

Tüberküloz tanısında kültür yöntemleri hala altın standart olarak süre gelmektedir. Mikobakterium kültür metodları hızlı (sıvı) besiyerleri ve katı kültür yöntemleri diye ikiye ayırmak mümkündür (15).

Katı medialardan yumurtalı olanların görüntüsü mat-opaktır. Günümüzde en sık tercih edilen, Löwenstein-Jensen (LJ) besiyeridir ve ayrıca bu sınıfta American Trudeau Society ve Petragani besiyerleri de yer alır. Kimyasal muhteviyatı daha iyi bilindiği için agar temelli besiyerleri; Middlebrook 7H11 ve Middlebrook 7H10 agar öncelik verilir (16).

5.6. Histopatolojik İnceleme

Tüberküloz şüpheli organlardan doku numuneleri alınarak %10'luk formalin solüsyonunda 24 saat veya daha uzun süre tespit edilir. Dereceli alkol, ksilol ve parafin serilerinden geçirilen bu doku örnekleri, parafinde bloklandıktan sonra 4-6 mikron kalınlığında kesilerek hematoksilin-eozin ile boyanır ve ışık mikroskopunda incelenir. Mikroskopik olarak tüberküloz lezyonları prodüktif ve eksudatif olmak üzere 2 tipte görülmektedir (17). Prodüktif tipte karakteristik tüberkül yapısı görülür. Bu yapıda ortada epitelooid hücreler bunların arasında az sayıda lenfosit lökositleri ile langhans tipi dev hücrelerinden oluşan özel granuloimler manzaraya hakimdir (akut miliyer tüberküloz). Bu tüberküllerin çevresinde lenfositler, fibrositler ve fibroblastlar bulunur. Bu düğümçüklerin çoğunluğu kısa sürede merkez özellikle koagülasyon ve kazeifikasyon nekrozuna uğrar, ortadaki kazeifiye bölge daha sonra kireçlenir. Eksudatif tip tüberküloz olaylarında ise tüberküloz basiline karşı aşırı duyarlı dokularda (hipersensitivite) ödem, hiperemi ve nötrofilik

infiltrasyon gibi eksudatif lezyonlar meydana gelir. Eksudatif reaksiyonda organizmanın direnci proliferatif reaksiyondan daha zayıf olmakta ve buna en fazla, hızlı gelişen progressif akciğer tüberkülozunda rastlanır. Alveollerin içi fibrinden zengin sıvı ve nötrofillerle dolar (eksudasyon) ve bu alanda sınırları belli belirsiz bir kazeifikasyon nekrozu meydana gelebilir. Bu tipte çok sayıda epiteloid hücrenin görülmemesi ve dev hücrelerine rastlanılmaması hastalığın şiddetli seyrettiğini kanıtlar. Sahada fazlaca nötrofil lökosit infiltrasyonunun görülmesi de akut seyrin bir göstergesidir (16).

5.7. Tüberkülin Deri Testi

Tüberküloz enfeksiyonu sonucu gelişen geç ve hücresel tipteki bağışıklığı, aşırı duyarlılığı belirlemek amacıyla kullanılan bir testtir. Tüberkülin deri testinde antijen olarak tüberküloz basillerinin proteinleri kullanılmaktadır. HSCM tüberkülin (ısı ile konsantre edilmiş sentetik besiyeri), Old tüberkülin ve PPD tüberkülin olmak üzere 3 tipi bulunur. Fakat günümüzde PPD Tüberkülin kullanılır. Sığırlarda tüberküloz tanısında kullanılan PPD, M.bovis AN5 suşundan hazırlanmaktadır. Tüberkülin testi boynun yan orta bölgesinden (cervical gold skin test) ve kuyruk kökünden (caudal gold skin test) intradermal olarak uygulanmaktadır. Fakat kuyruk kökünden uygulama sadece amerikada uygulanmaktadır (1).

5.8. Elisa

Hücresel bağışıklığı esas alan analizler için alternatiften çok bir tamamlayıcı analiz olarak yapılabilir. ELISA'nın tüberkülin deri testine alternatif olarak duyarlılığı ve spesifitesinin düşük olduğu, ancak anerjik geyik ve sığırların teşhisinde fayda sunabileceği rapor edilmiştir. ELISA'nın bir diğer faydası ise kolay olmasıdır, ama hem duyarlılığı hem de spesifitesi genellikle hastalığın seyri sırasında, sığırlarda düzensiz

ve geç humoral cevabın oluşmasına bağlı olarak sınırlı olmasıdır (15).

5.9. Hayvan Deneyi

Özellikle kobaylar deneme hayvanı olarak kullanılır. Kobayların inguinal lenf düğümlerine yakın olacak şekilde numunelerden oluşturulan inokulum (0,5 mg bakteri/ml), olarak deri altına 0,2-0,3 ml enjekte edilir. 6-8 hafta sonunda kobaylara nekropsi yapılarak subiliakal ve iliakal lenf nodüllerinden kültür ve bakteriyoskopi yapılarak tanıya gidilir (18).

5.10. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Nükleik asitlerin in vitro koşullarda replikasyonu amacıyla geliştirilmiş bir tanı yöntemidir. Bu metotla hedeflenen DNA'nın seçici olarak amplifikasyonuna ve birkaç saatte 1 milyondan fazla DNA sekansının elde edilmesi temeline dayanır. Böylelikle klinik numunelerde yer alan etken, kısa zamanda tanımlanır, gösterilir, moleküler bir şekilde tip tayini yapılır ve ayrıca ilaç direnci saptanabilir (19). Hızlı sürede sonuç alınması, konvansiyonel metotlarla tespiti imkânsız veya zor olan mikroorganizmaları belirleyebilmesi ve yüksek duyarlılığı sebebiyle önemli bir tanı yöntemi haline gelmiştir (19).

5.11. Radyografi (Göğüs Radyografisi)

Akciğer radyografisinde bilateral ve apikal parankim kalsifikasyonları (Primer odak). Bilateral servikal lenf zinciri kalsifikasyonu, parankimal konsolidasyon içerisinde düzensiz kavite, paratrakeal lenfadenopati, plevral efüzyon, akciğerde volüm kaybı ile beraber plevral kalsifikasyon ve miliyer tüberkulozda her iki akciğerde yaygın mikronodüler opasite görüntüleri alınabilir (20).

6. SONUÇ

Tüberküloz, insanlık tarihinin en eski enfeksiyon hastalıklarından biri olup, geçmişten günümüze kadar değişen epidemiyolojik özellikleriyle küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Antik dönemlerden itibaren varlığı bilinen hastalık, 19. yüzyılda etken mikroorganizmanın tanımlanmasıyla bilimsel olarak daha iyi anlaşılmış; buna rağmen günümüzde dahi özellikle gelişmekte olan ülkelerde, sosyoekonomik eşitsizlikler, yetersiz sağlık hizmetleri, HIV enfeksiyonu ve bağışıklığı baskılayan tedavilerin yaygınlaşması gibi faktörler nedeniyle önemini korumuştur.

Tüberkülozun etiyolojisinde yer alan Mycobacterium tuberculosis kompleksinin biyolojik özellikleri ve konağa özgü immün yanıt mekanizmaları, hastalığın patogenezi karmaşık ve çok boyutlu hâle getirmektedir. Enfeksiyon ile hastalık gelişimi arasındaki dengenin konak bağışıklığına bağlı olması, latent enfeksiyon varlığı ve reaktivasyon riski, tüberkülozun kontrolünü güçleştiren temel unsurlar arasında yer almaktadır. Bu patogenetik süreçler, klinik bulguların geniş bir spektrumda ortaya çıkmasına ve hastalığın yalnızca pulmoner değil, aynı zamanda çok sayıda ekstrapulmoner formda da izlenmesine neden olmaktadır.

Klinik prezentasyonun heterojenliği, tanı sürecinde dikkatli ve sistematik bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Geleneksel tanı yöntemleri olan mikroskopik inceleme ve kültür, tanıda altın standart olma özelliklerini sürdürmekle birlikte, zaman alıcı olmaları ve duyarlılık sınırlılıkları nedeniyle tek başına yeterli olamayabilmektedir. Bu nedenle, son yıllarda geliştirilen moleküler tanı yöntemleri, hızlı sonuç verme ve ilaç direncinin erken saptanabilmesi açısından tüberküloz tanısında önemli bir yer edinmiştir. Klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve

moleküler verilerin birlikte değerlendirilmesi, doğru tanıya ulaşılmasında temel yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, tüberkülozun tarihçesi, epidemiyolojisi, etiyolojisi, patogenezi, klinik bulguları ve tanı yöntemlerinin bütüncül bir bakış açısıyla ele alınması; hastalığın daha iyi anlaşılması, erken tanı olanaklarının artırılması ve etkin kontrol stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamlı yaklaşım, tüberkülozla mücadelede hem klinik uygulamalara hem de halk sağlığı politikalarına yön verecek bilimsel bir temel oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

- 1) Aydın N, İzgür M, Diker KS, et al. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar). Mycobacterium Enfeksiyonları. Yardımcı H. (Editör). İlke-Emek Yayınları, Ankara, 2006; 87-107
- 2) T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı Türkiye’de Verem Savaşı Raporu, Ankara (2009).
- 3) Daniel TM. The history of tuberculosis. Respirator’ Medicine. 2006; 100: 1862-1870.
- 4) Leao SC, Portaels F. History İn: Palomino JC, Leao SC, Ritacco V, editors. Tuberculosis 2007 Brazil; 2007. pp.25-52.
- 5) Aksu M: Tıp Tarihi Açısından Türkiye’de Verem Savaşı, s.161-70, Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu, Ankara (2007).
- 6) Barış Yİ: Dünyada tüberkülozun tarihçesi, Türk Toraks Derg 2002;3(3):338-40.
- 7) Daniel TM: Captain of Death: The Story of Tuberculosis, s.1-8, s.9-60, s.61-100, s.239-42, University of Rochester Press, Rochester (1997).
- 8) İmecik O. Tüberküloz Tedavi İlkeleri. Toraks Derneği İkinci Yıllık Kongresi, Tüberküloz kursu notları 1998: 1-5.
- 9) Kılıçarslan Z. Dünyada ve Türkiye’de tüberküloz epidemiyolojisi ve kontrolü. Enfeksiyon hastalıkları serisi. 2001. 4(1) p: 5-13.
- 10) Kocabaş A.Günümüzde tüberküloz sorunu: Tüberküloz kliniği ve kontrolü Kocabaş A.(ed.) Emel matbaası, Adana. 1991; 3-32.

- 11) Yazıcıoğlu S. Tüberküloz Teşhis ve Tedavisi. Diyarbakır Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. 1981; 1-112.
- 12) Kıyan M. Mycobacteriaceae İn: Ustaçelebi Ş. (ed), Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitapevi Ltd. Ankara. 1999; ss: 419-455.
- 13) Ünver A, Atabay H, Güneş V, Çitil M, Erdoğan HM (2007) Kars Yöresinde Sığır Tüberkülozunun Yaygınlığının PCR ile belirlenmesi. Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 13, 27-31.
- 14) Rota S. Yeni tüberküloz aşılıarı. 6. Ulusal Mikobakteri sempozyumu, Ankara. 2006; Sempozyum. Kitabı 127-129.
- 15) Giespie 5. Evolution of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis: Clinical and Molecular Perspective. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002; 267-274.
- 16) Barış Yİ: Osmanlı Padişahlarının Yaşamlarından Kesitler, Hastalıkları ve Ölüm Sebepleri, s.206-68, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2002).
- 17) Gökçe Tİ: İstanbul Verem Savaşı Derneğinin Kuruluşu Gelişimi ve Çalışmaları, s.7-18, s.306-18, s.413-9, İstanbul Verem Savaşı Derneği, İstanbul (1972).
- 18) Terzioğlu A, Seber E: Şişli Etfal Hastanesi (Hamidiye Etfal Hastane-i Alisi) 100. Yılı, Şişli Etfal Hastanesi, İstanbul (1999).
- 19) Status paper on prisons and tuberculosis (2007) Copenhagen.
- 20) Özkara, Ş., Kılıçaslan, Z. (2010) Tüberküloz (c. 11): Toraks Kitapları, Türk Toraks Derneği.

**TÜRKİYE VE DÜNYADA
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI**

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com