

# Tetanus u pasa

---

Ćakić, Elena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:084879>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

Elena Čakić

TETANUS U PASA

Diplomski rad

Zagreb, 2020.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom Veterinarskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnik: prof. dr. sc. Zoran Milas

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Suzana Hađina

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Izv. prof. dr. sc. Josipa Habuš
2. Izv. prof. dr. sc. Zrinka Štritof
3. Izv. prof. dr. sc. Suzana Hađina
4. Izv. prof. dr. sc. Vilim Starešina (zamjena)

## *Zahvale*

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Suzani Hađini na stručnoj i nezamjenjivoj pomoći, strpljenju, uloženom trudu i vremenu tijekom izrade diplomskog rada. Hvala Vam, draga mentorice!*

*Veliko hvala svim doktorima i djelatnicima sa Zavoda za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom na pruženoj prilici i svemu što su me naučili! Radeći s vama stekla sam iskustvo koje neću nikada zaboraviti.*

*Hvala i mojoj najdražoj ekipi s klinike, mojoj maloj veterinarskoj obitelji, što su obilježili i uljepšali posljednje godine studija. Hvala vam za prijateljstvo, podršku, smijeh i sretne trenutke.*

*Ovim putem također bih se zahvalila svojim divnim prijateljicama koje su mi uvijek podrška u životu i koje isti čine lakšim i ljepšim.*

*Posebnu zahvalu upućujem svojim roditeljima na svemu što su mi omogućili i pružili svih ovih godina te što su me uvijek bodrili, podržavali i vjerovali u mene.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA.....	2
2.1. Povijest.....	2
2.2. Zemljopisna proširenost.....	2
2.3. Etiologija.....	3
2.4. Epizootiologija.....	6
2.5. Patogeneza .....	7
2.6. Klinička slika .....	9
2.7. Patoanatomski i patohistološki nalaz.....	14
2.8. Dijagnostika .....	15
2.9. Diferencijalna dijagnostika .....	17
2.10. Liječenje.....	18
2.11. Profilaksa .....	24
3. LITERATURA .....	25
4. SAŽETAK .....	28
5. SUMMARY .....	29
6. ŽIVOTOPIS.....	30

## Popis kratica

TeNT – tetanus toksin, tetanospazmin

CDC (eng. *cholesterol- dependent cytolysin*) – citolizin ovisan o kolesterolu

GABA (eng. *gamma- aminobutyric acid*) – gama - aminomaslačna kiselina

SŽS – središnji živčani sustav

SIRS (eng. *systemic inflammatory response syndrome*) – sindrom sustavnog upalnog odgovora

DIK – diseminirana intravaskularna koagulopatija

CK – kreatin kinaza

AST – aspartat aminotransferaza

PCR (eng. *polymerase chain reaction*) – lančana reakcija polimerazom

RT- PCR (eng. *real - time polymerase reaction*) – lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu

## **Popis slika**

**Slika 1.** – Kolonije bakterije *C. tetani* na krvnom agaru

**Slika 2.** – Razmazak kulture bakterije *C. tetani* (bojanje po Gramu)

**Slika 3.** – Mehanizam aktivacije tetanus toksina

**Slika 4.** – Mehanizam djelovanja tetanus toksina

**Slika 5.** – Klinički znakovi tetanusa: životinja nepomično leži u istom položaju

**Slika 6.** – Stav u psa s generaliziranim oblikom tetanusa

**Slika 7.** – Promijenjen izraz lica u psa s kliničkim znakovima tetanusa: a) rubovi usana povučeni unatrag, uzdignute i ukočene uške; b) naborano čelo

**Slika 8.** – Ženka labrador retrievera s kliničkim znakovima generaliziranog tetanusa: ispruženi ekstremiteti, otečeno lice, naborano čelo

**Slika 9.** – Hijatalna hernija u šteneta oboljelog od tetanusa

**Slika 10.** – Hranjenje psa oboljelog od tetanusa putem jednjačke sonde

## **Popis tablica**

**Tablica 1.** – Preporučena antimikrobna terapija u liječenju tetanusa

## 1. UVOD

Tetanus je akutna, zarazna bolest uzrokovana neurotoksinom gram pozitivne, pokretne anaerobne bakterije *Clostridium tetani*. Bolest je proširena po cijelom svijetu, a oboljeti mogu različite životinjske vrste ali i čovjek. Bakterija je ubikvitarni mikroorganizam te prirodni stanovnik tla i crijevne flore mnogih životinja i ljudi. Njenom umnažanju pogoduju više temperature te je utvrđena znatno viša prevalencija ove bolesti u zemljama s toplijom klimom. U nepovoljnim uvjetima, bakterija stvara spore koje su iznimno otporne i mogu godinama preživjeti u tlu. Uslijed vrsne i urođene otpornosti na tetanus toksin, tetanus se u pasa rijetko javlja. Unatoč tome, tetanus predstavlja potencijalno tešku bolest sa smrtnim ishodom za pse. Dosadašnja istraživanja opisuju spolne, dobne i pasminske predispozicije pasa na ovu bolest. Opisani su lokalizirani i češće, generalizirani oblici bolesti u pasa. Najčešći način infekcije je kontaminacija ozljede ili rane na koži ovom bakterijom te proizvodnja neurotoksina koji djeluje inhibitorno na otpuštanje neurotransmitera poput glicina i gama-aminomaslačne kiseline što dovodi do razvoja kliničke slike bolesti. Težina kliničke slike može varirati od blage do teške s brojnim komplikacijama. U dosadašnjim istraživanja opisane su metode dijagnostike ove bolesti, poput mikrobioloških, seroloških i molekularnih, ali važno je napomenuti da nijedna od navedenih ne predstavlja zlatni standard dijagnostike. Prognoza i ishod uvelike ovisi o pravovremenom prepoznavanju bolesti i adekvatnom liječenju. Potrebno je naglasiti da još uvijek ne postoji jedinstveni pristup liječenju ove bolesti u pasa.

U ovom preglednom diplomskom radu iznijet će se najnovije spoznaje o etiologiji, epizootiologiji, patogenezi, kliničkoj slici, dijagnostici i liječenju ove zarazne bolesti u pasa.



## 2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

### 2.1. Povijest

Tetanus je zarazna bolest proširena po cijelome svijetu koju je po prvi puta opisao Hipokrat prije više od 2000 godina. Sama etiologija bolesti postala je poznata u kasnim 1800-ima u Njemačkoj (SYKES, 2013.). Znanstvenici Carle i Rattone su 1884. godine inokulirali sadržaj pustule, s tijela čovjeka preminulog od tetanusa, u ishijadični živac ili muskulaturu leđa zečeva čime su izazvali tipičnu kliničku sliku bolesti (MALLICK i WINSLET, 2004.; ROPER i sur., 2012.). Iste godine, Nicolaier opisuje tetanus u različitim životinjskih vrsta koje je eksperimentalno inficirao koristeći različite uzorke tla (MALLICK i WINSLET, 2004.). Naime, na mjestu inokulacije uzoraka, pojavio bi se upalni eksudat u kojem je primijetio mnogo gram-pozitivnih štapića koje nije mogao naći u samom živčanom tkivu. Takvo zapažanje ga je dovelo do razvoja hipoteze da neurološke simptome uzrokuje „neki otrov“ koji je nastao na mjestu inokulacije uzoraka (ROPER i sur., 2012.). Nekoliko godina kasnije, 1889. godine, znanstvenik Kitasato je uspješno izdvojio i opisao samog uzročnika bolesti bakteriju *Clostridium tetani* (MALLICK i WINSLET, 2004.). Nakon što je uspješno izdvojen i sam tetanus toksin 1890. godine, životinje su se koristile za proizvodnju protutijela, te su se počeli koristiti njihovi serumi, naročito konjski serum, kao prva zaštita od ove bolesti (MALLICK i WINSLET, 2004.; ROPER i sur., 2012.). Naposljetku, 1924. godine proizveden je toksoid tetanusa odnosno detoksicirani toksin koji je u ovom slučaju bio obrađen formalinom u svrhu aktivne imunizacije ljudi (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.).

### 2.2. Zemljopisna proširenost

Topla i vlažna klimatska područja, posebice s temperaturama okoliša iznad 20°C i najmanje 15% vlažnosti, te neutralna i alkalna tla, pospješuju umnažanje uzročnika tetanusa, bakterije *C. tetani*. Stoga je prevalencija ove bolesti znatno veća u zemljama na području središnje i zapadne Afrike, jugoistočne Azije, otočja Tihog oceana, dok je u zemljama s hladnijom klimom (Kanada, Norveška, Švedska, Finska), prevalencija znatno niža (POPOFF, 2020.).

### 2.3. Etiologija

Bakterija *C. tetani* je izgleda tankih štapića, širine 0,3-0,6  $\mu\text{m}$  i duljine 3-12  $\mu\text{m}$ . Većina sojeva su pokretni, sadržavaju peritrihni tip bičeva, odnosno imaju mnogo bičeva po cijeloj površini stanice. Neki sojevi su nepokretni i nemaju bičeve. Svježe bakterijske kulture boje se gram-pozitivno dok stanična stijenka kultura starijih od 24 sata više ne zadržava kristalviolet boju te se boje gram-negativno (NAGLIĆ i sur., 2005.; POPOFF, 2020.). Za rast i preživljavanje ovoj su bakteriji potrebni anaerobni uvjeti, pa će prilikom uzgoja na hranjivim podlogama bez prisustva kisika, pokretni sojevi prerasti cijelu površinu podloge stvarajući prozirni film. Bakterija *C. tetani* može se uzgojiti i dobro raste na uobičajenim hranjivim podlogama ili na medijima obogaćenim hidroliziranim bjelančevinama primjerice hidrolizatom kazeina, kuhanim mesom ili dijelcima raznih tkiva. Osim toga, može se uzgajati na krvnom agaru na kojem tvori sivkaste, poluprozirne blago uzdignute kolonije nepravilnih hrapavih rubova, okružene uskom zonom hemolize (Slika 1) (ROPER i sur., 2012.; POPOFF, 2020.).



**Slika 1.** Kolonije bakterije *C. tetani* na krvnom agaru (GANESH i sur., 2016.)

Osim anaerobnih uvjeta, za rast ove bakterije potrebna je optimalna temperatura od 37° C, dok će na nešto nižoj temperaturi od 30° C slabije rasti. Inkubacija na temperaturama od 25° C ili 45° C rezultirat će vrlo slabim rastom ili će on u potpunosti

izostati (POPOFF, 2020.). Neki sojevi mogu rasti i biti uzgajani u širokom rasponu temperatura od 14° C do 43 ° C (ROPER i sur., 2012.).

Tijekom sporulacije, bakterije gube bičeve, a sama sporulacija ovisit će o soju bakterije i mediju na kojem raste. Sporulacija započinje unutar 24 sata od naciepljivanja, pri temperaturi od 37° C te pH vrijednosti 7 ili višoj, te se nastavlja sljedećih četiri do 12 dana. Ukoliko je temperatura iznad 41° C, neće doći do sporulacije. Nadalje, sporulacija će biti usporena ako je pH vrijednost niža od 6 (POPOFF, 2020.). Osim toga potiče je prisutnost oleinske kiseline, fosfata, proteina, magnezija te 1 do 2 % natrijevog klorida. Glukoza, zasićene masne kiseline, antimikrobni pripravci i kalij inhibiraju sporulaciju. Spore su okruglog oblika te su obično smještene na kraju bakterijske stanice, odnosno terminalno. Budući da su promjerom veće od same bakterijske stanice, izgled bakterije sa sporom podsjeća na bubnjarski štapić (Slika 2) (NAGLIĆ i sur., 2005.; ROPER i sur., 2012.).

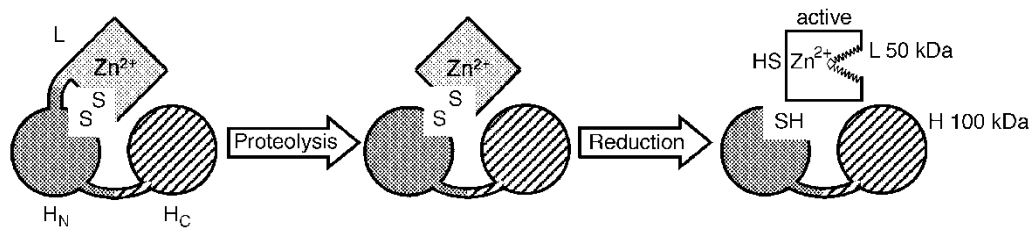


**Slika 2.** Razmazak kulture bakterije *C. tetani* (bojanje po Gramu) (GANESH i sur., 2016.)

Spore bakterije *C. tetani* su izrazito otporne u okolišu, posebice u tlu gdje prisutnost vlage i gnojenje zemljišta pogoduje njihovom preživljavanju. One mogu preživjeti mjesecima ili godinama na mjestima bez izravne sunčeve svjetlosti te u zatvorenim prostorijama. Iako je bakterija *C. tetani* u vegetativnom obliku osjetljiva na sve standardne kemijske i fizikalne metode inaktivacije, spore su otporne na kipuću vodu,

fenol, krezol i živin klorid. Mogu se uništiti autoklaviranjem na temperaturi od 120° C u vremenskom trajanju od 15 do 20 minuta (GREENE, 2012.).

Bakterija u anaerobnim uvjetima proizvodi dva toksina, neurotoksin (tetanus toksin, TeNT) koji izaziva grč mišićne mase pa se naziva i tetanospazmin i hemolizin zvan tetanolizin (POPOFF, 2020.). TeNT je odgovoran za razvoj kliničke slike tetanusa. To je protein kodiran genom koji se nalazi na plazmidu svih toksogenih sojeva ove bakterije. U bakterijskoj stanici sintetizira se u inaktiviranom obliku pojedinačnog lanca proteina mase 150 kDa, sastavljenog od međusobno povezane tri domene, mase 50 Da. Do aktivacije tetanus toksina dolazi djelovanjem proteaza ove bakterije unutar stanice ili egzogenim proteazama domaćina (POPOFF, 2020.). Njegovim cijepanjem nastaju dva lanca, teški H lanac (100 kDa) i laki L lanac (50 kDa), koji ostaju povezani disulfidnom vezom. Teški lanac ima dvije domene: Hc domenu, kojom se toksin veže na stanične receptore živčane stanice i Hn domenu odgovornu za sam ulazak u neuron. Nakon ulaska u stanicu dolazi do otpuštanja lakog L lanca u citosol i inhibicije otpuštanja neurotransmitera te posljedičnog sprječavanja prijenosa živčanog impulsa uzduž živčanih vlakana što dovodi do razvoja kliničke slike tetanusa (Slika 3) (COOK i sur., 2001.; HODOWANEC i BLECK, 2014.).



**Slika 3.** Mehanizam aktivacije tetanus toksina (COOK i sur., 2001.)

Tetanolizin je citolizin ovisan o kolesterolu (CDC, eng. *cholesterol-dependent cytolyisin*) i kao takav, stvara pore na membranama ciljnih stanica gdje oligomerizacijom 40-70 monomera toksina, oštećuje samu membranu. Tetanolizin omogućuje tkivnu otpornost na makrofage te brže umnažanje bakterije oštećenjem zdravog tkiva koje okružuje područje infekcije (COOK i sur., 2001.; POPOFF, 2020.).

## 2.4. Epizootiologija

Bakterija *C. tetani* je ubikvitarni mikroorganizam te prirodni stanovnik tla, koji se može se izdvojiti iz fecesa mnogih domaćih životinja i ljudi (COOK i sur., 2001.). Biljožderi i svežderi mogu sadržavati ovu bakteriju i njezine spore u crijevima te ih izlučivati fecesom. Analizom uzoraka fecesa životinja, bakterija *C. tetani* pronađena je u konja, pasa, zamorčića, ovaca, krava pa čak i malih sisavaca (ROPER i sur., 2012.).

Budući da je preduvjet za otpuštanje tetanus toksina odsustvo kisika, ulazna vrata odnosno najčešći način infekcije je preko ubodne rane ili ozljede na koži. Toksin se ne može resorbirati iz probavnog sustava jer ga probavni enzimi razgrade, a zbog svoje velike molekularne mase ne može proći kroz slojeve placentne. Što se tiče rana, riječ je najčešće o traumatskim ozljedama šapa uprljanih zemljom ili fecesom, ozljedama nastalih prilikom skraćivanja noktiju, ugriznim ranama, infekcijama zubnog kanala, apscesima zubnog korijena, ranama nastalim uslijed kroničnih bakterijskih ili gljivičnih infekcija kože, opekotinama, ulceracijama, gangreni, nekrozi tkiva te prisustvu stranog tijela uz posljedično gnojenje. Također, tetanus se može razviti postoperativno, najčešće nakon neadekvatno obavljenih operativnih zahvata poput kastracije životinje, resekcije crijeva ili kao posljedica korištenja nesterilnih instrumenata. Naime, u trećini slučajeva kliničke slike bolesti, psi nemaju vidljivu ranu ili ozljedu (GREENE, 2012.; SYKES, 2013.; FAWCETT i IRWIN, 2014.).

Prevalencija ove bolesti u pasa i mačaka je relativno niska u odnosu na druge domaće životinje što bi se moglo objasniti kao vrsna otpornost, odnosno urođena otpornost prema toksinu i njegovoj sposobnosti prodiranja u živčani sustav (GREENE, 2012.). Već je Nicolaier 1885. godine prilikom eksperimentalne infekcije različitih životinjskih vrsta ustanovio u pasa otpornost prema infekciji (ROSEANU i ANDERSEN, 1908.). Osim toga istraživanja su pokazala da jedan od razloga može biti što bolest često nije prepoznata (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.). Kod mačaka se često javlja samo lokalizirani oblik bolesti, dok psi razviju generalizirani oblik tetanusa, s izrazitim grčevima mišićne mase. Mortalitet kod pasa iznosi do 50%, ali s pravovremenim postavljanjem dijagnoze, adekvatnim liječenjem i intenzivnom

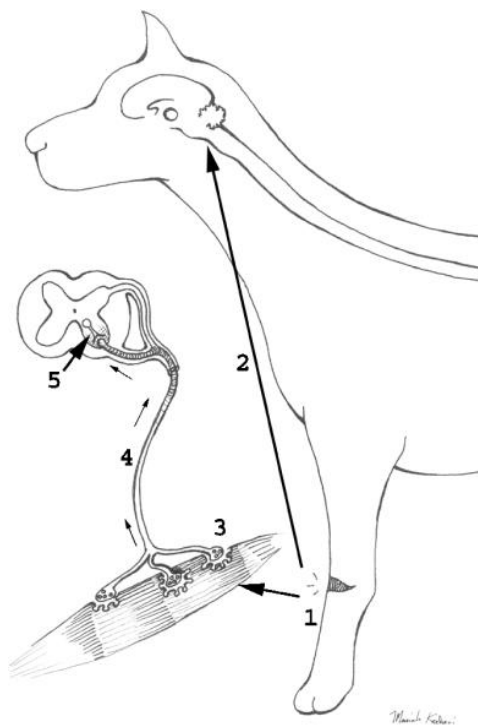
skrbi, ishod bolesti i prognoza je znatno bolja te stopa preživljavanja iznosi do 90% (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.).

Retrospektivno istraživanje provedeno na 38 pasa s kliničkom slikom tetanusa liječenih u Veterinarskoj bolnici Sveučilišta u Kaliforniji ukazalo je da se tetanus kod mlađih životinja javlja u znatno težem kliničkom obliku nego kod starijih pasa. Budući da je prosječna starost oboljelih pasa bila četiri godine, pretpostavka je da su stariji psi otporniji na ovu bolest od mlađih pasa. Skupina istraživača koja je provela ovo istraživanje utvrdila je da je potencijalna otpornost starijih pasa povezana s vjerojatnošću da su u nekom periodu svog života bili izloženi tetanus toksinu. Osim toga, u navedenom istraživanju utvrđena je spolna dispozicija gdje je tetanus bio dijagnosticiran kod većeg broja muških životinja (kastriраних i intaktnih) u odnosu na ženske životinje. Nadalje, većina pasa pripadala je srednjim i velikim pasminama, s najvećim brojem zastupljenih životinja pasmine labrador retrievera i njihovih križanaca (BURKITT i sur., 2007.). Slične rezultate je imalo i drugo retrospektivno istraživanje provedeno na 20 pasa, u periodu između 1988. i 2004. godine. Najviše oboljelih pasa bili su mješanci velikih pasmina s većom brojnošću pasmina njemački ovčar i labrador retriever. Najteži klinički oblik bolesti s različitim komplikacijama utvrđen je kod mlađih pasa prosječne dobi od tri godine. U ovom istraživanju je također utvrđena znatnija učestalost pojave bolesti u muških životinja u odnosu na ženke (BANDT i sur., 2007.). Opisane dobne, spolne i pasminske predispozicije utvrđene su i u restrospektivnom istraživanju provedenom na 13 pasa liječenih od tetanusa. Najučestalija pasmina je bila labrador retriever, najviše je bilo pasa do dvije godine starosti i muškog spola (ADAMANTOS i BOAG, 2007.).

## **2.5. Patogeneza**

Bakterija *C. tetani* može kontaminirati bilo koju ranu ili ozljedu na tijelu, a prisustvo stranog tijela ili nekrotičnog tkiva pridonosi stvaranju anaerobnih uvjeta što omogućava rast ove bakterije te proizvodnju toksina. Uz TeNT, vegetativni oblik bakterije proizvodi i tetanolizin čije djelovanje dodatno omogućava brže umnažanje bakterije (QUINN i sur., 2011.). TeNT je molekula, odnosno dimer koji je sastavljen od dva polipeptidna lanca međusobno povezanim disulfidnom vezom. Teški lanac se veže na membranske receptore terminalnih presinaptičkih neurona na živčano-

mišićnoj spojnici te putem endocitoze, ulazi u akson motoričkog živca te retrogradnim transportom putuje u tijelo živčanih stanica u leđnoj moždini. Iz leđne moždine, toksin se ascendentno širi do mozga. Nakon što uđe u živčane stanice leđne moždine i mozga, uslijed djelovanja lakog lanca molekule toksina, dolazi do inhibicije otpuštanja neurotransmitera kao što su glicin i gama-aminomaslačna kiselina (GABA, eng. *gamma-aminobutyric acid*) (GREENE, 2012.; SYKES, 2013.; HODOWANEC i BLECK, 2014.). Zadaća neurotransmitera je inhibicija prijenosa impulsa te prekid kontrakcije mišića, a budući da toksin onemogućava njihovo djelovanje, dolazi do trajnog grča mišića, tipičnog za ovu bolest (Slika 4) (IVES, 2014.). Vezanje tetanus toksina je ireverzibilan proces pa tako oporavak ovisi o stvaranju novih živčanih završetaka terminalnih neurona te je upravo navedeno razlog dugotrajnog oporavka životinja (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.).



**Slika 4.** Mehanizam djelovanja tetanus toksina. 1. Umnažanje bakterije *C. tetanus* i proizvodnja toksina, 2. hematogeno širenje toksina do središnjeg živčanog sustava (SŽS), 3. vezanje toksina na receptore, 4. retrogradni prijenos toksina do SŽS-a, 5. inhibicijsko djelovanje toksina na otpuštanje neurotransmitera (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.)

Zbog izrazito niske koncentracije tetanus toksina koja dovodi do razvoja kliničke slike bolesti, teško je sa sigurnošću ustanoviti na koje se točno membranske receptore terminalnih presinaptičkih neurona on veže. Različiti afinitet vezanja toksina na receptore mogao bi objasniti razliku u vrsnoj primljivosti životinja na neurotoksine klostridija (SYKES, 2013.). U cilju boljeg razumijevanja mehanizma djelovanja tetanus toksina, provedena su različita eksperimentalna istraživanja na psima, mačkama i laboratorijskim životinjama. Utvrđeno je da će ovisno o načinu i mjestu ulaska toksina u organizam doći do razvoja dva oblika bolesti. Lokalizirani oblik se može razviti nakon intramuskularne ili supkutane aplikacije toksina, dok će se unošenjem veće koncentracije toksina intravenskim putem razviti simptomi poput intermitentnih toničkih grčeva mišića lica ili dišne muskulature te posljedično može doći do respiratornog zastoja odnosno smrti prije nego li se uopće razvije generalizirani grč ekstremiteta. Smatra se da manje količine toksina u krvi mogu prijeći hematoencefalnu barijeru te na taj način, prodrijeti u SŽS. Toksin se širi limfogeno i hematogeno te se može vezati na receptore motornih neurona bilo gdje u tijelu odakle će, retrogradnim prijenosom s periferije dospjeti u SŽS. Početno zahvaćanje muskulature lica nakon hematogenog širenja toksina je objašnjeno činjenicom da su motorički aksoni kranijalnih živaca, npr. facijalnih živaca, znatno kraći od motoričkih aksona u ekstremitetima. Većina eksperimenata je potvrdila izravan utjecaj i djelovanje toksina na središnji, kao i autonomni živčani sustav, zajedno s perifernim živčanim sustavom na živčano-mišićnim spojnica. Toksin ima afinitet prema gangliozidima u svojoj tvari SŽS-a, što može objasniti neurološke znakove kod nekih životinja, bez vidljivog zahvaćanja leđne moždine. Međutim, toksin može djelovati i isključivo na živčano-mišićnoj spojnici, bez prodora u SŽS, gdje izravno uzrokuje mišićnu kontrakciju. Utjecaj toksina na autonomni živčani sustav je također inhibicija neurotransmitera koji reguliraju rad simpatikusa i parasimpatikusa, pa se u sklopu znakova bolesti javljaju bradikardija, bradiaritmija ili pak, tahikardija (ACKE i sur., 2004.; GREENE, 2012.).

## **2.6. Klinička slika**

Simptomi tetanusa obično se razviju tri do 18 dana od infekcije, a u prosjeku pet do 10 dana. Brzina razvoja kliničke slike uvelike će ovisiti o mjestu infekcije pa će se tako brže razviti klinička slika ukoliko je ozljeda bliže SŽS-u, ukoliko dođe do



infekcije rane s većim brojem bakterija ili ako se razviju anaerobni uvjeti koji pogoduju umnažanju uzročnika ove bolesti a time i proizvodnju toksina. Inkubacija može biti i znatno duža i iznositi do 3 tjedna (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; GREENE, 2012.).

Klinički oblik tetanusa dijelimo na lokalizirani i generalizirani. Lokalizirani oblik se najčešće javlja na ekstremitetu gdje se nalazi rana. Prvo dolazi do grča muskulature u području rane koji postepeno zahvaća cijeli ekstremitet te se može proširiti, kako na drugi ekstremitet tako i na muskulaturu grudnog koša te prijeći u generalizirani oblik bolesti. Generalizirani oblik se očituje s tipičnim simptomima tetanusa: ukočeni hod zbog izrazite krutosti mišića, posebice ekstenzora, s ispruženim ili dorzalno zakrivljenim repom (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.; GREENE, 2012.). Životinje nisu u bolovima, svijest je očuvana, ali uslijed jakih grčeva muskulature, teško se kreću, ne mogu stajati na nogama, otežano se pokušavaju namjestiti u ležeći položaj, a neke pak nepomično leže (Slika 5) (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; GREENE, 2012.).



**Slika 5.** Klinički znakovi tetanusa: životinja nepomično leži u istom položaju

Zbog pojačanog mišićnog tonusa, tjelesna temperatura je povišena, vidljivo je tipično držanje koje podsjeća na stav konja. Stražnji ekstremiteti su u potpunoj ekstenziji, prednji su široko razmaknuti, vrat i glava ukočeni, te se može javiti spontano, ali otežano pomicanje glave (Slika 6) (GREENE, 2012.; SYKES, 2013.).



**Slika 6.** Stav u psa s generaliziranim oblikom tetanusa

Tipičan simptom tetanusa je tzv. sardski grč (lat. *risus sardonicus*) koji u potpunosti mijenja izraz lica (Slika 7). Naime, uslijed grča muskulature lica, uške su ukočene u uspravnom položaju, čelo je naborano, a usne su povučene unatrag. Osim toga javlja se i enoftalmus popraćen miozom. Gotovo uvijek je prisutan i prolaps treće očne vjeđe. Uslijed grča žvačne muskulature, javlja se i trizam. Psu je teško i gotovo nemoguće otvoriti usta. Na početku bolesti apetit je obično očuvan, ali uslijed nemogućnosti otvaranja usta, zajedno s hipersalivacijom, javlja se disfagija. Prisutan je laringospazam što životinji dodatno otežava gutanje, pa može doći do opstrukcije dišnih puteva uslijed aspiracije sline ili sadržaja u ustima. Nadalje, može doći do regurgitacije, naročito kod životinja koje istovremeno imaju hijatalnu herniju. Disanje je otežano, ili se mogu javljati epizode otežanog disanja uslijed grčevitih kontrakcija muskulature grudnog koša (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; GREENE, 2012.; SYKES, 2013.).



**Slika 7.** Promijenjen izraz lica u psa s kliničkim znakovima tetanusa a) rubovi usana povučeni unatrag, uzdignute i ukočene uške; b) naborano čelo

Kako napreduje klinička slika, životinje postaju plašljive, drhte, izrazito su osjetljive na okolne podražaje, posebice na dodir i zvuk. Takvi podražaji čak mogu potaknuti napadaj u obliku periodičnog generaliziranog grčenja svih mišića koje može biti toliko opsežno da se razvije opistotonus ili pak, komatozno stanje s konvulzijama. Životinje se glasaju tijekom takvih epizoda jer su mišićne kontrakcije bolne. Naravno, u trenutku kada se razviju konvulzije, svijest životinje više nije očuvana (GREENE, 2012.; SYKES, 2013.).

Postoje brojne komplikacije koje prate tijekom ove bolesti. Otežano mokrenje i defeciranje je povezano s neprestanim kontrakcijama analnog i uretralnog sfinktera, što rezultira retencijom urina i opstipacijom. Palpacijom abdomena obično se pipa prepunjen mokraćni mjehur. Posljedično može doći do razvoja urinarnih infekcija, pogotovo kod životinja koje dugo leže i moraju imati urinarni kateter. Često se razvijaju dekubitusi nastali uslijed dugotrajnog ležanja životinja. Megaezofagus se javlja kao posljedica autonomne disfunkcije, a nerijetko će se razviti aspiracijska pneumonija, bilo zbog aspiracije sadržaja prilikom regurgitacije, nepomičnog ležanja ili uslijed postavljanja intratrahealnih tubusa ili traheostome. Progresija kliničkih

znakova može dovesti do respiratornog aresta. Poremećaji u radu kardiovaskularnog sustava mogu se različito očitovati. Frekvencija rada srca je poremećena u vidu tahikardije ili bradikardije koje su obično praćene poremećajima u prijenosu impulsa. Može se javiti i sistemska hipertenzija s značajnim porastom sistoličkog tlaka. Nažalost, letalni ishod je moguć kod poremećaja u srčanom radu. Kao posljedica tahikardije s aritmijama dolazi do fibrilacije ventrikula, a kao posljedica bradikardije s aritmijama, može doći do zastoja rada srca (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; GREENE, 2012.).

Dosadašnja istraživanja opisuju oba oblika tetanusa kod psa, iako se češće javlja generalizirani oblik ove bolesti. Lokalizirani oblik tetanusa opisan je kod trogodišnje ženke, pasmine zlatni retriever čiji su anamnestički podaci vlasnika upućivali na ozljedu šape prednje desne noge unatoč nemogućnosti identifikacije rane ili stranog tijela u mekuši. Nakon 24 sata došlo je do retrakcije prednjeg ekstremiteta uslijed grčenja i rigiditeta njegove muskulature. Životinja nije uopće koristila tu nogu prilikom kretanja, a uz pomoć pri postavljanju na noge, uspješno je hodala na ostale tri. Nakon 4 tjedna, životinja je počela djelomično koristiti nogu tokom kretanja, ali bez oslanjanja. Spazam tricepsa je bio još prisutan, ali u manjem intenzitetu, a karpus se mogao staviti u fleksiju. Oporavak je trajao tjednima, sa polaganim napretkom u kretanju i korištenju prednjeg ekstremiteta. Potpuni oporavak je nastupio tek nakon 4 mjeseca od prve pojave simptoma (MALIK i sur., 1989.).

Odsustvo rane predstavlja izazov za postavljanje sumnje ili konačne dijagnoze tetanusa, a posebice ako životinja prilikom pregleda ne pokazuje klasične simptome bolesti. U literaturi je opisan slučaj tetanusa u 10 tjedana starog ženskog šteneta pasmine labrador retriever. Štene je zaprimljeno s anamnezom iznenadnog otečenja cijele glave te je dijagnosticirana alergijska reakcija i životinja je terapijana sukladno radnoj dijagnozi. Međutim, nakon 36 sati, životinja je ponovno zaprimljena s progresijom simptoma koji su bili tipični za tetanus. Uz prethodno opisano otečenje glave razvio se grč žvačne muskulature u trizam. Nadalje, uslijed spazma ekstenzora nogu, životinja je ležala u sternalnom položaju, s ekstenzijom i abdukcijom sva četiri ekstremiteta (Slika 8) (SPROTT, 2009.).



**Slika 8.** Ženka labrador retrievera s kliničkim znakovima generaliziranog tetanusa: ispruženi ekstremiteti, otečeno lice, naborano čelo (SPROTT, 2009.)

U retrospektivnom istraživanju, provedenom na 38 pasa s generaliziranim oblikom tetanusa, BURKITT i sur. (2007.) kao najučestalije inicijalne simptome navode prolaps treće očne vjeđe i enoftalmus, a u nekoliko pasa su to bili nespecifični simptomi, poput letargije i anoreksije. Uz navedeno BANDT i sur. (2007.) opisuju sardski grč u svih 20 pasa koji su bili uključeni u istraživanje, a unatoč tipičnoj kliničkoj slici bolesti, izvor infekcije se nije mogao identificirati u osam pasa. Od ukupno 13 pasa, čak deset njih je prezentirano sa generaliziranim rigiditetom. Osim toga opisana je i luksacija glave bedrene kosti u jednog psa kao posljedica grča muskulature (ADAMANTOS i BOAG, 2007.). Osim već opisanih komplikacija ove bolesti opisana su i krvarenja u probavnom sustavu, akutni pankreatitis, zatajenje bubrega, sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS, eng. *systemic inflammatory response syndrome*) te diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK) (BURKITT i sur., 2007.).

## **2.7. Patoanatomski i patohistološki nalaz**

Kod uginulih životinja razudbom se ne mogu utvrditi patoanatomske ili patohistološke promjene koje bi bile specifične za ovu bolest. U svom istraživanju BANDT i sur. (2007.) obdukcijom devet lešina pasa, uginulih od generaliziranog oblika tetanusa,

nisu mogli utvrditi promjene koje bi bile svojstvene ovoj bolesti i predstavljale primarni uzrok smrti. Najčešće je riječ o patoanatomskim i patohistološkim promjenama koje su nastale uslijed komplikacija, kao što su aspiracijska pneumonija, tromboembolija ili DIK (SYKES, 2013.).

## **2.8. Dijagnostika**

Dijagnostika ove bolesti se temelji na detaljnoj anamnezi te tipičnoj kliničkoj slici bolesti. Obično se tijekom uzimanja anamnestičkih podataka otkrije potencijalan izvor infekcije, a to su najčešće ozljede i rane kože, lezije u usnoj šupljini ili na noktima. Takve rane mogu biti uočljive prilikom kliničkog pregleda životinje pa je dijagnoza bolesti znatno olakšana. Međutim, rane mogu biti teško uočljive, pogotovo one u usnoj šupljini. Nekada se, zbog razvoja trizma, usna šupljina ne može niti pregledati. Budući da se simptomi bolesti mogu razviti i nakon dva tjedna od početne infekcije, rana ne mora uopće biti vidljiva na pregledu (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.; IVES, 2014.).

Kliničkim pregledom životinje s tetanusom može se uočiti povišeni tonus mišića popraćen epizodama grčeva mišića ekstenzora, kao i fleksora. Neurološki pregled u pasa s generaliziranim oblikom tetanusa je otežan budući da svaki podražaj iz okoline može potaknuti ili pogoršati grčenje muskulature. Također, procjena posturalnih reakcija ili proprioceptije može biti otežana zbog ukočenosti mišića ekstenzora (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.; IVES, 2014.).

Ukoliko se utvrdi prisutnost rane, može se uzeti obrisak za bakteriološku pretragu. Nažalost, navedeno u većini slučajeva nije od pomoći za postavljanje dijagnoze. Iako su bojanjem razmaska kulture po Gramu vidljive gram pozitivne štapičaste bakterije s endosporama, to ne potvrđuje da je riječ o bakteriji *C. tetani* zbog njezine morfološke sličnosti s drugim anaerobnim bakterijama. Nadalje, samo izdvajanje bakterije *C. tetani* je otežano iz razloga što zahtijeva anaerobne uvjete te složene medije za svoj rast, uz inkubaciju koja može potrajati i više od 12 dana. U takvim slučajevima najčešće se izdvoji vrlo malo bakterija iz rane što dodatno otežava potvrdu dijagnoze bolesti (ACKE i sur., 2004.; GREENE, 2012.).

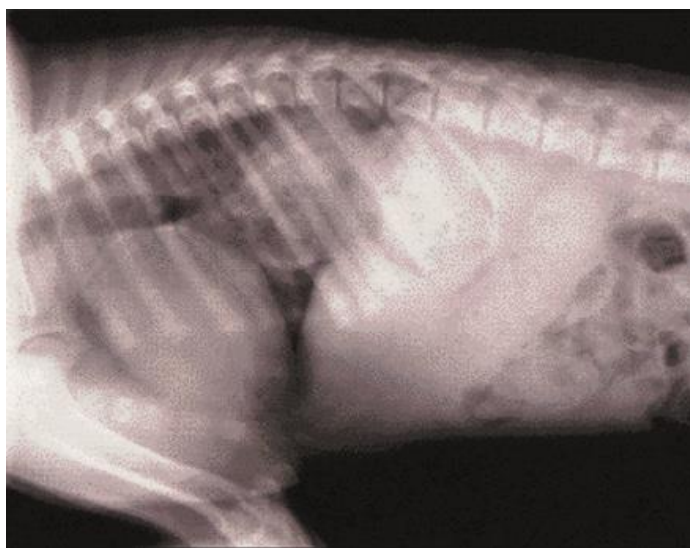


Laboratorijskim pretragama krvi mogu se utvrditi različite abnormalnosti, iako rezultati često mogu biti unutar referentnih vrijednosti. Najčešće dolazi do promjene u bijeloj krvnoj slici poput leukocitoze s neutrofilijom, posebice kod životinja koje imaju ozljede ili s aspiracijskom pneumonijom. Nadalje, kod crvene krvne slike vidljiva je anemija, hemokoncentracija nastala uslijed dehidracije ili prerrenalne azotemije. Trombocitopenija, kao i promjene u vrijednostima koagulacija mogu se pojaviti kod životinja koje razviju DIK. Od biokemijskih parametara krvi, najčešće su povišene vrijednosti serumske kreatin kinaze (CK) i aspartat aminotransferaze (AST). Povišena aktivnost ovih enzima u cirkulaciji pripisuje se oštećenju miškulature uslijed njihovog pojačanog tonusa. U težim slučajevima, kada su narušene funkcije više organa, mogu se uočiti hipoalbuminemija, hiperbilirubinemija, azotemija i povišene aktivnosti jetrenih enzima (GREENE, 2012.; SYKES, 2013.).

Serološkim metodama moguće je odrediti koncentraciju protutijela na TeNT u serumu, ali upitna je njegova vjerodostojnost. Naime, niska koncentracija toksina obično ne potakne aktivaciju imunskog odgovora pa se često ne može utvrditi prisutnost protutijela u životinja koje su preboljele tetanus (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; POPOFF, 2020.). Za utvrđivanje prisutnosti toksina mogu se koristiti molekularne metode, poput klasične lančane reakcije polimerazom (PCR, eng. *polymerase chain reaction*) s naglaskom na metodu lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (RT-PCR, eng. *real-time polymerase chain reaction*) koja je vrlo brza i osigurava visoku osjetljivost (POPOFF, 2020.).

Za dodatne pretrage, životinja se treba sedirati ili staviti u opću anesteziju. Međutim, kod životinja kod kojih je dijagnosticiran tetanus, sedacijom ili općom anestezijom ne dolazi do potpunog opuštanja miškulature već se samo smanji intenzitet grča. Jedna od pomoćnih metoda dijagnostike je elektromiografija kojom se mogu utvrditi određene abnormalnosti koje će pomoći u dijagnostici ove bolesti. Nakon stimulacije mišića injekcijskom elektrodom ili tapkanjem po mišiću i tetivama vidljiva je nenormalna istodobna mišićna aktivnost ekstenzora i fleksora. Prilikom postavljanja dijagnoze može se napraviti biopsija mišića, međutim dobiveni rezultati su nespecifični, posebice u slučaju akutnog tetanusa. Patohistološki nalaz oštećenja mišićnih stanica posljedica je traume koju uzrokuje konstantno grčenje ili dugotrajna nepomičnost životinje (GREENE, 2012.; SYKES, 2013.).

U slučaju respiratornog distresa indikativno je učiniti rendgensko snimanje grudnog koša. Nerijetko se razvije hijatalna hernija kao komplikacija tetanusa, u čijem se slučaju rendgenskim snimanjem uočava izbočenje proksimalnog dijela želuca kroz ezofagealni hijatus dijafragme (Slika 9). Mehanizam nastanka hijatalne hernije i megaezofagusa kao komplikacije tetanusa nije posve jasan, ali vjerojatno je povezan s inhibicijom otpuštanja neurotransmitera na mišićno-živčanoj ploči freničnog živca (ACKE i sur., 2004.).



**Slika 9.** Hijatalna hernija u šteneta oboljelog od tetanusa (ACKE i sur., 2004.)

Od dodatnih postupaka pri dijagnostici nastalih komplikacija, može se uzeti uzorak trahealnog ispirka, pogotovo kod životinja s respiratornim simptomima ili sumnjom na aspiracijsku pneumoniju. Citološka pretraga obično rezultira nalazom upalnih stanica i stranih čestica koje odgovaraju aspiriranom sadržaju te bakterijama. U dosadašnjim istraživanjima, bakterije koje su najčešće izdvojene iz takvih uzoraka su bile *Escherichia coli* i *Klebsiella* spp. (ADAMANTOS i BOAG, 2007.; BANDT i sur., 2007.).

## **2.9. Diferencijalna dijagnostika**

Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti različite vrste trovanja, npr. trovanje strihninom, organofosfatima ili metaldehidom. Nadalje od bolesti dolaze u obzir bjesnoća, meningoencefalitisi, imunoposredovani polimiozitis, zatim trauma



kralježnice, poremećaj u metabolizmu kalcija ili hipokalcemija, ciste ili krvarenja u subarahnoidalnom prostoru, paraliza facijalnog živca, upala žvačne muskulature, različite reakcije na lijekove. Većinu ovih bolesti može se isključiti već na osnovu detaljno uzete anamneze i kliničkog pregleda životinje (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; FAWCETT i IRWIN, 2014.).

## **2.10. Liječenje**

U prvih nekoliko dana bolesti mora se provoditi intenzivno liječenje neovisno o tome da li je riječ o životinji s blažim ili težim kliničkim oblikom bolesti. Naime, preporuka je pružanje 24-satne skrbi kako bi se mogućnost razvoja pogubnih komplikacija svela na minimum. Poznato je da do pogoršanja kliničke slike bolesti dolazi dva ili tri dana nakon pojave prvih simptoma, što je dodatan razlog intenzivnoj njezi takvih pacijenata. Naravno da će životinje s blažim oblikom bolesti brže reagirati na terapiju te zahtijevati kraće stacionarno liječenje. Za razliku od navedenog, liječenje životinja s težim oblikom bolesti je skup i dugotrajan proces te se uvijek mora upozoriti vlasnika na moguće komplikacije, potencijalno nepovoljnu prognozu i smrtni ishod. Boravak i stacionarno liječenje može trajati u rasponu od sedam do 40 dana, a prosječno iznosi 20 dana. Važno je napomenuti da ukoliko dođe do uspješnog oporavka životinja, ona neće imati trajne neurološke posljedice (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; GREENE, 2012.).

Tetanus antitoksin se koristi u svrhu neutralizacije neurotoksina koji je u procesu sinteze u stanici ili se još nije vezao za receptore. Zbog navedenog, za uspješnost njegovog djelovanja, iznimno je važno vrijeme i način njegove aplikacije. Osim toga, potrebno je napomenuti da antitoksin ne pomaže pri uklanjanju već vezanog toksina na receptore živčanih stanica te da njegova uporaba neće ubrzati sam proces oporavka. Za liječenje životinja postoje dvije vrste tetanus antitoksina, humani i konjski. Humani imunoglobulin može se primjenjivati samo intramuskularno, dok se konjski može aplicirati intramuskularno i intravenski. Važno je napomenuti da intravenska primjena antitoksina može dovesti do razvoja anafilaktičkog šoka zbog čega je uputno 15 do 30 minuta prije njegove primjene, prvo aplicirati malu količinu antitoksina (0.1- 0.2 ml) supkutano ili intradermalno. Reakcija na mjestu aplikacije poput pojave urtika ukazat će na mogućnost razvoja anafilaksije. Osim toga, nije preporučeno ponavljati doze

antitoksina u bilo kojem trenutku liječenja budući da je jednokratnom aplikacijom postignut terapijski učinak u trajanju od 14 dana. Ponavljajuće aplikacije, stoga, samo povećavaju mogućnost razvoja anafilaktičke reakcije (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.; GREENE, 2012.).

U slučaju lokaliziranog oblika tetanusa istraživanja su pokazala da je učinkovito aplicirati manje doze antitoksina intramuskularno i to u područje oko rane koja predstavlja ulazna vrata infekcije. Intratekalna primjena antitoksina u subarahnoidalni prostor je vrlo rijetka te se preporuča samo kod teških oblika tetanusa. S jedne strane takav način primjene omogućava vezanje antitoksina u SŽS-u koji inače ne može prijeći hematoencefalnu barijeru, no s druge strane riječ je o proteinu koji predstavlja strano tijelo u subarahnoidalnom prostoru te može djelovati toksično (GREENE, 2012.).

Uporaba antitoksina u liječenju tetanusa te njegova uspješnost i dalje ostaje nejasna, odnosno teško je procijeniti njegovu učinkovitost. Pregledom dosadašnjih istraživanja, u svakom protokolu liječenja, uz aplikaciju tetanus antitoksina, korišteni su antimikrobni pripravci i drugi lijekovi poput mišićnih relaksansa i sedativa zajedno s potpornom terapijom pa je teško donijeti zaključak o samoj njegovoj učinkovitosti. S druge strane istraživanja su pokazala da tetanus antitoksin često nije ni korišten u samoj terapiji bolesti. Tako su BANDT i suradnici (2007.) utvrdili da nije bilo razlike u duljini trajanja bolesti, težini kliničke slike niti većeg postotka preživljavanja u skupini pasa kojima je apliciran antitoksin u odnosu na onu koja ga nije dobila. Nadalje, u sličnom istraživanju koje je obuhvaćalo 16 pasa nije utvrđena statistički značajna razlika u ishodu liječenja i oporavku pasa u skupini kojoj je pravovremeno apliciran antitoksin (BURKITT i sur., 2007.).

U liječenju tetanusa koriste se antimikrobni pripravci u cilju sprječavanja umnažanja bakterije *C. tetani* i njezine proizvodnje toksina. Trenutne preporuke izbora antimikrobnih pripravaka u veterinarskoj medicini za liječenje tetanusa uključuju penicilin G, tetraciklin, klindamicin i metronidazol. Učinak penicilina na vegetativne oblike bakterije je različit (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.; GREENE, 2012.). Naime, penicilin je antagonist GABA-e, čije korištenje može potencirati djelovanje TeNT-a i time povisiti rizik od nastanka ili pogoršanja nastalih konvulzija

(LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.; IVES, 2014.). Nadalje, derivati penicilina, poput ampicilina mogu imati slabi ili gotovo nikakav učinak na uzročnika bolesti te se metronidazol pokazao kao znatno bolji izbor u liječenju tetanusa. Riječ je o antimikrobnom pripravku koji djeluje na anaerobne bakterije i postiže dobru terapijsku koncentraciju i u tkivu gdje uslijed njegovog oštećenja prevladavaju anaerobni uvjeti. Negativna strana je njegova poznata toksičnost koja se može očitovati kliničkom slikom centralnog vestibularnog sindroma. Klindamicin i tetraciklini su djelotvorni protiv bakterije *C. tetani*, ali se općenito ne koriste (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.; GREENE, 2012.). Trenutne preporuke izbora antimikrobnih pripravaka, njihova doza, način aplikacije i režim primjene su prikazane u Tablici 1.

**Tablica 1.** Preporučena antimikrobna terapija u liječenju tetanusa (FAWCETT i IRWIN 2014.)

<b>Antimikrobni pripravak</b>	<b>Doza</b>	<b>Način aplikacije</b>	<b>Učestalost aplikacije</b>
Metronidazol	10 mg/kg	i.v., p.o	8-12 sati
Penicilin G	20-100,000 IU/kg	s.c., i.m., i.v.	6-12 sati
Amoksisicilin/ klavulanska kiselina	12 mg/kg	s.c. p.o.	12 sati
Klindamicin	3 do 10 mg/kg	p.o., i.m. i.v.	8-12 sati
Tetraciklin	22 mg/kg	p.o.	8 sati

i.v. - intravenska primjena; s.c. - supkutana primjena; i.m. – intramuskularna; p.o. -peroralna primjena

Osim antimikrobne terapije, od iznimne važnosti je obrada rane i to na način da se uklone eventualno prisutna strana tijela i nekrotično tkivo, koje pogoduje održavanju anaerobnih uvjeta a time i umnažanju bakterija i proizvodnje toksina. Rane je potrebno temeljito obraditi, isprati vodikovim peroksidom, a ponekad ih je poželjno ostaviti da zacijele *per secundam*. Ponekad je životinju neophodno staviti u opću anesteziju i kirurški obraditi rane, naročito u slučaju apscesa, opsežnih rana s većim područjem nekroze ili izvaditi zube koji bi mogli biti

izvor infekcije. Potrebno je naglasiti da je prije zahvata uputno aplicirati tetanus antitoksin kako bi se neutralizirao toksin koji se oslobađa u cirkulaciju prilikom kirurške obrade. Prognoza i šanse za oporavak su tim bolje ako se rana lokalizira i adekvatno obradi (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; GREENE, 2012.).

U cilju ublažavanja grčeva muskulature koriste se sedativi, samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Idealan izbor bi bio onaj sedativ koji utječe na hiperesteziju i grčeve, ali ne i na svijest, odnosno svojevoljne pokrete. Budući da ne postoji takav sedativ, najčešće se koristi kombinacija fenotijazina i barbiturata. Od fenotijazina preporuka je korištenje klorpromazina, dok se kod stabilnih pacijenata koji nemaju problema s aritmijama može koristiti acepromazin u vremenskom razmaku od četiri do osam sati. Fenotijazini učinkovito djeluju na stanje hiperestezije u kojima se nalaze životinje oboljele od tetanusa, a često predstavljaju bolji izbor za kontrolu mišićnih grčeva, u odnosu na miorelaksanse. Ukoliko kod životinje dođe do pojave konvulzija, generalizirane ukočenosti ili opistotonusa koriste se barbiturati. Pentobarbital se može aplicirati svaka dva do tri sata, ali doza mora biti prilagođena težini kliničke slike zbog opasnosti od razvoja respiratornog aresta. Za razliku od pentobarbitala nešto sigurniji za primjenu je fenobarbital (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; GREENE, 2012.). Umjesto barbiturata, kao dobra alternativa pokazali su se benzodiazepini, poput diazepama ili midazolama koji se mogu davati u obliku bolusa ili kontinuirane infuzije. Preferira se korištenje diazepama zbog njegovog kombiniranog djelovanja kao miorelaksansa, antikonvulziva i anksiolitika, a bez duboke sedacije i depresije kardiovaskularnog sustava (FAWCETT i IRWIN, 2014.; IVES, 2014.). Za analgeziju, koriste se opioidni analgetici, a butorfanol je jedan od lijekova koji se može primjenjivati intravenski svakih četiri do šest sati. U slučajevima ozbiljne i teške kliničke slike, ponekad se koristi sistemski anestetik propofol u obliku kontinuirane infuzije. Uzimajući u obzir da propofol uzrokuje depresiju centra za disanje, takvim pacijentima je od iznimne važnosti postaviti intratrahealni tubus u cilju umjetne ventilacije (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; GREENE, 2012.).

Piridoksin, vitamin B6, je koenzim uključen u sintezu GABA-e pa se može koristiti u sklopu liječenja, u svrhu povećavanja koncentracije ovog neurotransmitera. Istraživanja su pokazala da je mortalitet životinja, a i ljudi, s generaliziranim oblikom tetanusa smanjen korištenjem piridoksina (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.).

Uporaba kortikosteroida u liječenju se treba izbjegavati budući da nije dokazana djelotvornost u dosadašnjim istraživanjima. Dapače, njihova uporaba povezuje se s pojavom ulceracija sluznice gastrointestinalnog sustava i krvi u stolici (BURKITT i sur., 2007.; GREENE, 2012.). U nekih pacijenata kod kojih se razvije srčana aritmija treba napomenuti da ih treba terapiirati, no isto tako paziti koja točno terapija će se koristiti. Primjerice, simpatolitici se obično ne koriste jer se tahikardije uglavnom isprave korištenjem sedativa. Ako je prisutna bradikardija (frekvencija rada srca ispod 60 otkucaja u minuti), kratkotrajno se mogu koristiti parasimpatolitici poput atropina ili glikopirrolata. Uz ispravljanje srčane frekvencije, atropin smanjuje bronhospazam, sekreciju u bronhima te pojačano slinjenje (LINNENBRINK i McMICHAEL, 2006.; GREENE, 2012.).

Potporna terapija i njega je ključna u liječenju tetanusa. Životinje oboljele od tetanusa treba smjestiti u tamno, mirno okruženje, s minimalnim vanjskim podražajima. Kavezi u kojima životinje borave trebaju biti pokriveni kako bi se smanjilo svjetlo, a mogu se staviti komadići pamuka životinjama u uši kako bi manje bili podraženi zvukovima iz okoline. Uz navedeno, treba im se osigurati mekan i udoban ležaj zbog dugotrajnosti i prirode bolesti. Uslijed ukočenosti, životinje se ne mogu micati, pa može doći do pojave dekubitusa. Osim mekanog ležaja, neophodno je životinju okretati svakih nekoliko sati. Terapija životinje trebala bi se provoditi svaki dan u isto vrijeme kako bi se izbjegla dodatna nepoželjna stimulacija životinje. Važno je redovito mjeriti trijas te u slučaju povišene temperature snižavati je uporabom ventilatora ili korištenjem hladnih obloga. Istovremeno treba paziti da životinja ne bi postala hipotermična (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; IVES, 2014.).

Svakodnevno je potrebno kontrolirati vrijednosti hematokrita i ukupnih proteina u krvi te procijeniti treba li životinja tekućinsku terapiju za što se koriste infuzije kristaloida. Hranjenje je izrazito važno, pa ukoliko životinje mogu samostalno jesti potrebno ih je poticati na samostalno uzimanje hrane. Obično životinje s tetanusom imaju poteškoće pri žvakanju i gutanju krute hrane, pa uzimaju tekuću hranu i vodu, usisavanjem kroz zube. Ukoliko životinja ne može sama uzimati hranu potrebno ju je hraniti na špricu ali u stajaćem položaju kako bi se izbjegla aspiracija sadržaja. Međutim, takvo hranjenje treba izbjegavati u životinja s izraženim laringospazmom ili potencijalnom hijatalnom hernijom zbog mogućih komplikacija kao što su regurgitacija i aspiracija sadržaja. U takvim slučajevima neophodno je postavljanje jednjačke ili gastične sonde za hranjenje (Slika 10).



**Slika 10.** Hranjenje psa oboljelog od tetanusa putem jednjačke sonde (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.)

Režim hranjenja treba uključivati češće, ali manje obroke kako bi se smanjila mogućnost refluksa ili povraćanja te da ne bi došlo do razvoja aspiracijske pneumonije. Uz navedeno potrebno je pratiti pacijente da ne bi došlo do nekih drugih komplikacija poput opstrukcije gornjih dišnih puteva ili hipoventilacije. U nekim slučajevima životinju je potrebno intubirati i držati na umjetnoj ventilaciji, a u blažim slučajevima je nekad dovoljno postaviti nazalne sonde koje će im osigurati dovoljnu količinu kisika. U najtežim slučajevima, kad životinja pokazuje znakove teškog respiratornog distres sindroma poput otežanog disanja, nemira, stridora i cijanoza, uputno je napraviti traheotomiju (ADAMANTOS i CHERUBINI, 2009.; GREENE, 2012.).

Oboljelim životinjama uputno je manualno prazniti mokraćni mjehur u prosjeku svakih četiri do šest sati. U slučaju poteškoća s manualnim pražnjenjem mjehura mora se postaviti urinarni kateter. Treba napomenuti da su takve životinje sklone urinarnim infekcijama, pogotovo ako dugo nepomično leže. Opstipacija ili nakupljanje plina u crijevima može se kontrolirati klizmama (GREENE, 2012.; IVES, 2014.). Kako se životinje oporavljaju, poželjno je provoditi pasivne kretnje odnosno fizikalnu terapiju. Cilj liječenja je dakle, neutralizirati slobodni toksin, spriječiti daljnje umnažanje bakterije *C. tetani* antimikrobnim pripravcima te pružiti potpurnu njegu i terapiju dok se ne povuku učinci toksina (FAWCETT i IRWIN, 2014.; IVES, 2014.).

Prognoza bolesti ovisi o težini kliničke slike, odnosno stupnju ukočenosti životinje prije započetog liječenja. Bolju prognozu i brži oporavak imaju životinje s lokaliziranim oblikom tetanusa u odnosu na one s generaliziranim oblikom bolesti. Također, brže se oporave životinje s blagom kliničkom slikom te one koje ne moraju biti dugo stacionirane i mogu primiti peroralnu terapiju. Životinjama kojima se klinička slika pogoršava i bolest kreće u progresiju, prognoza je znatno lošija. Nadalje, lošu prognozu imaju i životinje koje ne mogu samostalno stajati ili hodati, one koje su nepokretne ili u opistotonusu. Mortalitet je visok i kod životinja koje razviju komplikacije ili ozbiljne autonomne disfunkcije. Prvi znakovi poboljšanja se obično jave nakon prvog tjedna liječenja, a životinja se postepeno oporavi kroz tri do četiri tjedna (GREENE, 2012.; IVES, 2014.). Nije neobična pojava kliničkih znakova i mjesecima nakon oporavka. Dosadašnja klinička studija opisala je slučajeve pojave neprekidnih grčeva u snu, ili pak potpunu ukočenost i ekstenzija jednog ekstremiteta tijekom spavanja tri mjeseca nakon utvrđenog oporavka životinje. Nadalje, nakon čak 12 mjeseci opisano je neprestano kašljanje nakon uzimanja obroka suhe hrane u jednog psa (BURKITT i sur., 2007.).

## **2.11. Profilaksa**

Odgovarajuća obrada rane, racionalna uporaba antimikrobnih pripravaka, pridržavanje pravila asepse i antiseptičke te sterilizacija instrumenata su dovoljne mjere za prevenciju tetanusa u pasa. Imunoprofilaksa tetanus toksoidom se rutinski ne provodi u pasa i mačaka, budući da rijetko obole od ove bolesti. Imunizacija se koristi za prijemljivije vrste, kao što su konji te naravno, ljudi (GREENE, 2012.; FAWCETT i IRWIN, 2014.).

### **3. LITERATURA**

ACKE, E., B. R. JONES, R. BREATHNACK, H. McALLISTER, C. T. MOONEY (2004): Tetanus in the dog: Review and a case-report of concurrent tetanus with hiatal hernia. *Irish Veterinary Journal*. 57, 593-597.

ADAMANTOS, S., A. BOAG (2007): Thirteen cases of tetanus in dogs. *Veterinary Record*. 161, 298-303.

ADAMANTOS, S., G. B. CHERUBINI (2009): Tetanus in dogs. *Australian Veterinary Journal*. 26, 338-339.

BANDT, C., E. A. ROZANSKI, T. STEINBERG, S. P. SHAW (2007): Retrospective study of tetanus in 20 dogs: 1988-2004. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 43, 143-148.

BURKITT, J. M., B. R. STURGES, K. E. JANDREY, P. H. KASS (2007): Risk factors associated with outcome in dogs with tetanus: 38 cases (1987-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 230, 76-83.

COOK, T. M., R. T. PROTHEROE, J. M. HANDEL (2001): Tetanus: A review of the literature. *British Journal of Anaesthesia*. 87, 477-487.

FAWCETT, A., P. IRWIN (2014): Diagnosis and treatment of generalised tetanus in dogs. *In practice*. 36, 482-493.

GANESH, M., N. K. SHEIKH, P. SHAH, G. MEHETRE, M. S. DHARNE, B. S. NAGOBA (2016): Detection of *Clostridium tetani* in human clinical samples using tetX specific primers targeting the neurotoxin. *Journal of Infection and Public Health*. 9, 105-109.



GREENE, C. E. (2012): Tetanus. U: Infectious diseases of the dog and cat. Elsevier Saunders. Missouri. str. 423-431.

HODOWANEC, A., T. P. BLECK (2014): Tetanus (*Clostridium tetani*). U: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. (Bennett, J. E., R. Dolin, M. J. Blaser, ur.). Elsevier Saunders. str. 2757-2762.

IVES, E. (2014): Tetanus in dogs: clinical signs and management. Veterinary Times. 6-8.

LINNENBRICK, T., M. McMICHAEL (2006): Tetanus: Pathophysiology, clinical signs, diagnosis, and update on new treatment modalities. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 16, 199-207.

MALIK, R., D. B. CHURCH, J. E. MADDISON, B. R. FARROW (1989): Three cases of local tetanus. Journal of Small Animal Practice. 30, 469-473.

MALLICK, I. H., M. C. WINSLET (2004): A review of the epidemiology, pathogenesis and management of tetanus. International Journal of Surgery. 2, 109-112.

NAGLIĆ T., D. HAJSIG, J. MANDIĆ, LJ. PINTER (2005): Veterinarska mikrobiologija-Specijalna bakteriologija i mikologija, 1.izd., Veterinarski fakultet Zagreb i Hrvatsko mikrobiološko društvo. Zagreb, Hrvatska. str. 121-123.

POPOFF, M. R. (2020): Tetanus in animals. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 32, 184-191.

ROPER, M. H., S. G. F. WASSILAK, T. S. P. TIWARI, W. A. ORENSTEIN (2012): Tetanus toxoid. U: Vaccines: Sixth edition (Sixth Edit). Elsevier Inc. str. 746-772.

ROSEANU, M., J. F. ANDERSON (1908): Standardization of tetanus toxin. United States Hygienic Laboratory Bulletin. 43, 1-59.

SPROTT, K. R. (2008): Generalized tetanus in a Labrador retriever. *Canadian Veterinary Journal*. 49, 1221-1223.

SYKES, J. E. (2013): Tetanus and Botulism. U: *Canine and Feline Infectious Diseases*. Elsevier Inc. str. 520-530.

QUINN, P. J., B. K. MARKEY, F. C. LEONARD, P. HARTIGAN, E. S. FITZPATRICK (2011): Clostridium species. U: *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*, 2nd Edition. Willey Blackwell. str. 233-249.

#### 4. SAŽETAK

##### Tetanus u pasa

Tetanus je zarazna bolest pasa koju uzrokuje tetanus toksin bakterije *C. tetani*. Bolest se češće javlja u mlađih muških životinja velikih pasmina pasa. Ulazna vrata infekcije su različite ozljede koje se najčešće nalaze na šapama uprljanim zemljom ili fecesom. Inkubacija bolesti iznosi u rasponu od tri dana do tri tjedna. Klinička slika bolesti očituje se u lokaliziranom i generaliziranom obliku. Kod lokaliziranog oblika bolesti vidljiv je rigiditet ekstremiteta na kojem se nalazi ozljeda ili rana. Generalizirani oblik očituje se tipičnim kliničkim simptomima od kojih su najučestaliji sardski grč i ukočeni hod zbog izrazite krutosti mišića ekstenzora te intermitentni tonički grčevi dišne muskulature. Bolest je popraćena brojnim komplikacijama, a letalan ishod je rezultat respiratornog aresta ili poremećaja u kardiovaskularnom sustavu, s posljedičnim zastojem rada srca. Dijagnostika se temelji na detaljnjoj anamnezi i tipičnoj kliničkoj slici. Liječenje je dugotrajno s ciljem neutralizacije slobodnog toksina, sprječavanja daljnjeg umnažanja bakterije *C. tetani* antimikrobnim pripravcima te potpornom terapijom liječiti simptome. Prognoza i postotak preživljavanja ovisi o obliku i tijeku bolesti. Ukoliko se bolest na vrijeme prepozna i adekvatno liječi, on iznosi i do 90%. Vrijeme oporavka varira i ovisi o težini kliničke slike. Životinje se najčešće potpuno oporave kroz četiri tjedna bez trajnih neuroloških posljedica. Imunoprofilaksa tetanusa u pasa se ne provodi te se prevencija bolesti zasniva na odgovarajućoj obradi rane te racionalnoj uporabi antimikrobnih pripravaka.

**Ključne riječi:** tetanus toksin, bakterija *C. tetani*, ozljede, lokalizirani i generalizirani oblik, dugotrajno liječenje

## 5. SUMMARY

### Tetanus in dogs

Tetanus is an infectious disease in dogs caused by the tetanus toxin produced by bacterium *C. tetani*. The disease is more likely to occur in younger, male, large breed dogs. Portals of entry are various injuries, most commonly paw wounds contaminated with soil or feces. The incubation period of the disease ranges from three days up to three weeks. The clinical presentation of the disease is manifested in localized and generalized form. In the localized form of the disease, it will be visible rigidity of the limb on which the injury or wound is located. Generalized form is manifested by typical clinical symptoms, the most common of which are facial muscle spasm and stiff gait due to the pronounced stiffness of the extensor muscles and intermittent tonic spasms of the respiratory musculature. The disease is accompanied by a number of complications and the lethal outcome is the result of respiratory arrest or disorders of the cardiovascular system, with consequent cardiac arrest. Diagnosis is based on a detailed history and a typical clinical presentation. Treatment is long-term with the aim of neutralizing the free toxin, preventing further multiplication of bacterium *C. tetani* by antimicrobial medications and supportive therapy to treat symptoms. The prognosis and survival rate depends on the form and course of the disease. If the disease is recognized in time and adequately treated, it amounts to up to 90% survival rate. Recovery time varies and depends on the severity of the clinical presentation. Animals usually recover completely within four weeks without lasting neurological consequences. Immunoprophylaxis of tetanus in dogs is not carried out and the prevention of the disease is based on appropriate wound treatment and rational use of antimicrobial medications.

**Key words:** tetanus toxin, *C.tetani*, injuries, localized and generalized form, long-term treatment

## 6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26. ožujka 1993. u Splitu. Svoje osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u Primoštenu gdje sam i odrasla. Gimnaziju Antuna Vrančića završavam 2011. godine u Šibeniku te iste godine upisujem studij veterine na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tokom prvih par godina studija sam aktivno sudjelovala kao volonter u udrugama za zbrinjavanje i udomljavanje napuštenih kućnih ljubimaca. Radila sam studentske poslove vezane za struku, poput promocija hrane za kućne ljubimce te uzimanje uzoraka bukalne sluznice pasa za genetsko istraživanje nasljednih bolesti. Volonterski sam sudjelovala u organizaciji kongresa „Veterinarski dani“ u Opatiji 2017. godine te „EERVC“ u Zagrebu, 2018. godine. Tokom zadnje tri godine studiranja sam volontirala na Klinici za zarazne bolesti na Veterinarskom fakultetu. U ljetnom semestru 2019. godine, obaveznu stručnu praksu u sklopu ERASMUS + programa odradila sam u ambulanti za male životinje „Companion Care Vets“ u Orpingtonu, London. Nakon povratka, upisala sam apsolventsku godinu te do rujna 2020. sam radila u Pet shopu „Filtea“ prodavajući hranu, opremu te lijekove za kućne ljubimce. Od djetinjstva želim biti veterinarica te mi je velika želja svoju veterinarsku karijeru ostvariti radom u maloj praksi.