**INFECTIOUS NECROTIC HEPATITIS**



***(İnfeksiyöz Nekrotik Hepatitis* – *İnfeksiyöz Hepatitis Nekrozan*)**

Uzman Veteriner Hekim

Kürşad Üstünakın

 İnfeksiyöz Nekrotik Hepatitis, lezyonlu karaciğer dokusunda bulunan, *Clostridium oedematiens*  toksinleriyle meydana getirilen, özellikle koyunların ve bazen de sığırların akut toksemik bir hastalığıdır. Saha şartlarında genellikle karaciğer parazitleri ile ilgili olduğundan bu parazitlerin biyolojilerine uygun olarak mevsimsel bir seyir takip eder. Özellikle ilkbahar ve sonbahar aylarında çok fazla görülür.

**T a r i h ç e    :**

 Hastalık etkeni ilk olarak **Novyi** (1894) tarafından izole edilmiş ve *Bacillus oedematiens* olarak tanıtılmıştır. 1900’ de yapılan sınıflamada etkene *Cl. novyi* isim olarak verilmiştir. Hastalığa, 1910 yılında Tazmanya’ da rastlanılmış, daha sonra Todd (1918 – 1921), Yeni Zelanda’ da Hopkirk (1927), Albiston (1927), Turner ve Davasne (1927), Zeissler ve Rassfeld (1929), Almanya’ da Meissner ve ark. (1931) tarafından incelenmiştir. 1935’ te Gerniau ve Mihailescu, hastalığın oluşmasında *Fasciola hepatica* ve *Dicrocoelium lanceatum* larvalarının önemini belirtmişlerdir. 1941’ de Avustralya’ da koyunların infeksiyöz nekrotik hastalığını tanıtan Turner, hastalığa Kara Hastalık (*Black Disease*) adını vermiştir. Türkiye’ de infeksiyonun varlığı, Ankara – Eskişehir ve Yozgat illerinde İyigören ve ark. (1965), Erzurum’ da ise Hasdemir ve ark. (1968) tarafından ortaya konulmuştur. Kengürü (1966) infekte koyun, perikardiyum sıvısının kobaylar için toksik olduğunu ve hastalığın infeksiyöz nekrotik hepatitis olarak teşhisini doğrulamıştır.

 **E t i y o l o j i  :**

Hastalık etkeni *Cl. oedematiens* Tip – B (eski adıyla *Cl. novyi*)’ dir. Clostridium’ ların genel özelliklerini taşır. Anaerobik basiller içerisinde en büyük klostridilerden birisidir. Uzunluğu 5 – 10 µm. ve  genişliği  de  0,8 – 1,5 µm. kadardır.  Taze  kültür  ve  dokulardan  hazırlanan preparatlarda Gram pozitif boyanırlar. Etkenler tek tek, çift olarak veya flamentler halinde görünürler. Hareketlidir. 20 kadar peritrich flagellaya sahiptir. Kapsülü yoktur. Sporları genellikle subterminal olarak yer alırlar.

            *Cl. oedematiens* tam bir anaerob klostrididir. Sıvı ve katı besiyerlerinde kolay ürer. Kanlı agarda 3 – 4 mm. çapında, yoğun ince granüllü, kenarları çentikli koloniler oluştururlar.

Hemolitiktir. Sıvı besiyerlerinde, buyyonda bol üreme, gaz ve tüp dibinde tortu şekillenir. Kıymalı besiyerinde ürediğinde, besiyerindeki et kızarır ve kötü kokuludur. Oluşan gaz nedeniyle kıymaların tüpün üst kısmına doğru çıktıkları görülür. Besi yerlerine serum katılması üremeyi kolaylaştırır.

            Karbonhidratları fermente ederek asit ve gaz oluştururlar. Glukozu bütün suşlar fermente eder, asit ve gaz oluştururlar. Lesitinaz pozitiftir. Laktoz etkilenmez. Maltoz, sakaroz, mannitol ve salisine etki değişiktir. Katalaz, NH3, MR ve VP testleri negatiftir. Metabolizma son ürünleri asetik – propiyonik ve butirik asittir.  *Cl. oedematiens* flagellaya ait (H) ve somatik (O) antijenlere sahiptir. Etkenin otoaglutinasyon özelliği nedeniyle aglutinasyon reaksiyonunda kullanılmaz.  *Cl. oedematiens* dört tip olarak incelenir. Bunlar Tip – A, Tip – B, Tip – C ve Tip – D olarak isimlendirilirler. İnfeksiyöz nekrotik hepatitis hastalığının etkeni *Cl. oedematiens* Tip –B’ dir. Tip – A insanlarda gazlı gangren etkenidir. Tip – C toksin oluşturmaz fakat yine de mandalarda osteomyelitis oluşturur. Tip – D, *Cl. haemolyticum* olarak da isimlendirilmek-tedir. Sığırlarda İnfeksiyöz ikterohemoglobinüri hastalığının etkenidir.

            *Cl. oedematiens*’ nin bütün tipleri 8 toksin komponenti oluştururlar. Komponentlerin hepsi tipler tarafından oluşturulmaz (Tip – C). Bu toksin komponentleri **alfa**, **beta**, **gamma**, **delta**, **epsilon**, **zeta**, **et**a ve **theta** toksinleri olarak isimlendirilmiştir. *Cl. oedematiens* Tip – B’ de alfa toksini en etkili toksindir. Beta, zeta ve eta toksinlerine sahip olan Tip – D, çok az miktarda theta toksini de oluşturmaktadır.

            *Cl. oedematiens* sporları 95 oC’ de 15 dakika canlı kalabilirler. Otoklavda, 120 oC’ de 5 dakikada inaktive edilir. Hipokloritler etkeni öldürür. Fenol (% 5), formol (% 10), merthiolate (% 0,1)’ e karşı direnç gösterir. *Cl. oedematiens* sporları toprakta ve ölen hayvanların kemiklerinde yıllarca canlı kalabilirler.

 **E p i z o o t i y o l o j i   :**

Hastalık etkeni *Cl. oedematiens* tüm dünyada yaygındır. Koyunlarda Büyük Baş Hastalığı ise Avustralya’ da görülmüş ve tanıtılmıştır. Koyunlarda çok ve sığırlarda daha az olarak ortaya çıkan nekrotik hepatitis (*kara hastalık*) Yeni Zelanda,  İngiltere ve A.B.D.’ de oldukça yoğun olarak görülmektedir. Ülkemizde de  sulak bölgelerde  ve  paraziter  enfestasyonun  yoğun

olduğu alanlarda sık olarak rastlanılmaktadır. Nekrotik hepatitis, görüldüğü yerlerde genelde % 5 mortalite ile seyretmektedir. Bazı sürülerde infeksiyon % 10, % 30 ve hatta % 50 mortalite gösterebilir.

            Koyunlarda çok görülen, bazen sığırların da etkilendiği nekrotik hepatitis daha çok *Fasciola hepatica* ve *Dicrocoelium dendriticum*’ ların bol olduğu, ıslak ve bataklık yerlerde dikkati çekmektedir. Bununla birlikte kurak ülkelerde de (Sudan v.s.) *Fasciola gigantica*, *Fascioloides magna*, ve *Cysticercus tenuicollis* gibi paraziter etkenlerin de hastalığın oluşumunda rol oynadıkları ortaya konulmuştur. *Fasciola gigantica* ve *Dicrocoelium dendriticum* Asya, Afrika ve Amerika’ da Hawaii’ de yaygınlık gösterir. *Fasciola gigantica*’ nın morfolojisi ve hayat siklusu *Fasciola hepatica*’ya benzer.  Yine Güney Amerika’ da (Arjantin – Patagonya) *Thysanosoma actinioides*’in özellikle merinos ırkı koyunlarda hastalığa predispozisyon yarattıkları tespit edilmiştir. Yetişkin koyunların karaciğerlerinde 11 yıl kadar yaşayabildikleri, karaciğerde sayısal olarak 600 adet kadar bulunabildikleri ve günde 20.000 larva üretebildikleri saptanmıştır.

            *Cl. oedematiens* suşları toprakta ve hayvanların sindirim sistemlerinde bulunmaktadır. Topraktan yiyeceklerle alınan etkenler dışkı ile atılır ve toprağı kontamine ederler. Böylece etkenin doğada devamlılığı sürdürülmüş olur. Koyun ve kuzular *Cl. oedematiens* infeksiyonlarına karşı daha duyarlıdır. İnfeksiyon 2 – 4 yaştaki koyunlarda daha çok görülür. Sığırlarda nekrotik hepatitis olguları enderdir. Hastalığın çıkışında karaciğer parazitlerinin etkileri çok önemlidir. Parazitlerin karaciğere geçişleri sırasında *Cl. oedematiens* suşlarını da beraberlerinde taşıdıkları bilinmektedir. Ayrıca karaciğere yerleşen parazitlerin oluşturdukları lezyonlar *Cl. oedematiens* sporlarının vejetatif şekle dönüşmeleri ve karaciğerde üreyip, toksin oluşturmaları için uygun bir ortamı hazırlamaktadır. Portör hayvanların dışkıları ve kadavraları da meraların yeniden kontamine olmalarına yol açmaktadır. *Cl. oedematiens* infeksiyonları bu nedenle kontamine meralarda beslenen koyun ve sığırlarda çok görül-mektedir. Kurak mevsimlerde, bataklık  alanlarda  otlatılmak  zorunda  kalınan  hayvanlarda hastalık kış aylarında kendini gösterir. İnfeksiyon daha çok ilkbahar ve sonbaharda olmak üzere, yaz aylarında da görülmektedir.

**P a t o g e n e z i s   :**

*Cl. oedematiens* Tip – A, B ve C sporları toprakta ve hayvanların bağırsak kanalında bulunmaktadır. *Cl. oedematiens* Tip – A suşları, topraklı yaralara bulaştığı zaman sporlar germinasyona uğrar ve üremeleri sırasında oluşan ve dokulara yayılan toksinleri ile gazlı gangren şekillenir.  *Cl. oedematiens* Tip – A suşlarının oluşturdukları toksin, alpha toksindir. Alpha toksin koyunların baş bölgelerinde oluşan yaralarda, infeksiyon alanlarında kapillar endotelyumu yıkımlar ve kana karışır. Kan ile beyin, kas, karaciğer ve kalbe ulaşan alpha toksin benzer bozuklukları dokularda da oluşturur. *Cl. oedematiens* Tip – A tarafından üreme

sırasında oluşan alpha toksinler, etkilenen hayvanın baş ve boyundaki yara dokularında bulunur ve toksinin varlığı ortaya konulabilir.

            Koyun ve sığırlarda görülen nekrotik hepatitis karaciğer parazitlerinin bol olduğu meralarda otlayan hayvanlarda çok görülür. Karaciğer parazitleri, Örneğin *F. hepatica* larvaları karaciğere ulaştıklarında *Cl. oedematiens* Tip – B etkenlerinin yerleşip üremeleri ve toksin oluşturmaları için uygun ortamı hazırlarlar. Etkenin üremesi ile fazla miktarda alpha toksini, daha az olarak beta toksini oluşur. Toksinler dokulara ve kana karışarak diğer organ ve dokulara ulaşır. Etkilenen hayvanlar toksemi sonu ölürler.

**S e m p t o m l a r   :**

Hastalık koyunlarda, yara infeksiyonlarının *Cl. oedematiens* ile komplike olması halinde Büyük Baş (Şişmiş Baş – Swollen Head) veya koyun ve sığırların karaciğerinde *Cl. oedematiens* üremesi ve toksin oluşturmasına bağlı olarak oluşan nekrotik hepatitis şeklinde ortaya çıkar.

            Koyunların büyük baş hastalığı bir yaşını aşan genç koçlarda görülür. Koçların toslaşarak kavgaları sırasında oluşan baş, boyun ve omuz yaralarına topraktan *Cl. oedematiens*  etkenleri  bulaşabilir. Etkenin  yerleşip  üremesi  ile  oluşan  toksinler  hastalığın

çıkışına yol açar. İnfekte koçların baş, boyun ve omuzlarında ödemler ve şişkinlikler meydana

gelir. Hayvanlar toksemiden ölür.

            Nekrotik hepatitis koyunlarda ve az olarak sığırlarda görülür. Hastalık karaciğer parazitlerinin bol olduğu yerlerde ortaya çıkar. Etkilenen hayvanlarda genellikle ölümler ani olur. Çok zaman hayvanlar ölü olarak bulunurlar. Ölümler ekseriya geceleri olmakta, sabah ağıla giren bakıcılar hayvanların ölüsü ile karşılaşmaktadırlar. Klinik semptomlar, izlenebildiği kadar; durgunluk, sürünün gerisinde kalma, yürüme zorluğu ve yere düşüp kalmalarıdır. Solunum yüzlek ve hızlıdır. Göğüsleri üzerine yatan hayvanlar, kısa bir süre sonunda ölürler.

Daha hafif seyreden infeksiyonda etkilenen hayvanlar kamburlaşır ve boyunları bükük olarak kalır. Hareketleri güçtür. Yere yatar ve ölürler. Genellikle hastalanan hayvanların genel durumları ve kondisyonları iyidir.

Nekrotik hepatitis sığırlarda da benzer semptomlarla seyreder. Hastalık daha hafif seyirlidir. Hastalık  2 – 3  gün devam eder. Sonunda  infekte  sığırlar da  ölürler. Hastalarda düşkünlük görülür. Rumen hareketleri durur. Deri soğuktur. Gaita kanlı olabilir. Periorbital ödemler şekillenir.

**T e ş h i s    :**

**a) K l i n i k  T e ş h i s   :**Hastalık genellikle çabuk seyreder ve ani ölümle sonuçlanır. Klinik teşhis zordur. Hastalık bradzot ve enterotoksemi ile karışabilir.

**b) N e k r o p s i   B u l g u l a r ı   :**Nekrotik hepatitis teşhisinde otopsi bulguları yararlı olabilir. Ancak otopsi olabildiğince erken yapılmalıdır. Karaciğerde fazla miktarda parazit, özellikle *F. hepatica* bulunması teşhiste önemli rol oynar.

Nekropside, koyunların büyük baş hastalığında, lezyonlar baş ve boyun bölgesindedir. Ödemler nedeniyle baş şişmiş ve büyümüştür. Boyun ve omuzlarda ödemler görülür. Koyunların nekrotik hepatitisinde deri ve deri altı kan damarlarının şiddetli konjesyonu dikkati çeker. Derinin iç kısmı siyah görülür. Bu nedenle hastalığa “kara hastalık” denilmiştir. Karaciğer koyu kırmızı renktedir. Kapsula altında küçük hemorajik yırtımlar görülür. Bunlar genç karaciğer parazitlerinin göçleri sırasında oluşmuştur. Karaciğer üzerinde görülen nekrotik alanların büyükleri 2 – 3 mm. çapındadır. Nekrozlar bazen derinde olabilir. Ancak karaciğere dikkatli bir kesit yapıldığında görülebilir. Ergin parazitler pek görülmez. Karın boşluğu sıvısı artmıştır. Sığırlarda karaciğer nekrozları çizgi halindedir. Lezyonlar çok zor fark edilirler. Perikardium, pleura ve karın boşluğunda sero-sangiöz bir sıvı bulunur. Subendokardiyal ve subperikardiyal hemorajiler oluşmuştur. Bazen sığırda, abomasusda lezyonlara rastlanılabilir.

**c) H i s t o p a t o l o j i   :**Karaciğerde görülen histolojik bozukluklar, *Fasciola hepatica* lavtalarının göçleri sırasında oluşan nekrotik ve hemorajik lezyonlar ile başlar. Bu lezyonlar, 0.5 cm. çapında, içinde kan, nekrotik karaciğer hücreleri ve lökositlerin, özellikle eozinofillerin yer aldığı travmatik tünellerdir. Nekrotik dokunun çevresinde nötrofiller bulunur. Eğer nekrotik bölgede sporlar varsa, bunlar hızla vejetasyona uğrar ve Gram pozitif basiller şeklinde nekroz odaklarında kolaylıkla görülürler. Vejetatif mikroorganizmalar, ekzotoksinleri ile çevre dokuda nekroza yol açar. Nekrotik odak genişledikçe, bakteriler de çoğalmalarını sürdürür ve basilleri nekrotik odakların büyük bir kısmında görmek mümkün olur. Basiller çoğunlukla nekroz odaklarının dış kenarında yer alır. Agoni sırasında ya da ölümden hemen sonra basiller bütün karaciğere ve diğer organlara yayılır.

**d) L a b o r a t u a r   M u a y e n e l e r i   :**Hastalıktan yeni ölen hayvandan, vücut sıvıları ve organ parçaları laboratuara gönderilir. Hasta hayvan kulaklarından ve ölen hayvan karaciğerindeki lezyonlardan frotiler yapılıp laboratuara gönderilir. Pamuğa emdirilmiş kan örneği kapalı tüp içinde gönderilir.

**1 – Bakteriyoskopi :**Frotiler Gram boyası ile boyanır, etken aranır.

            **2 – Kültür :**Taze hazırlanmış besi yerlerine muayene materyallerinden ekim yapılır. Sporlar incelenir. *Cl. oedemetiens* sporlarının ısıya dayanıklılığı ile toksisite arasında bir bağlantı bulunmaktadır. Glukoz (% 1) katılmış, kıymalı, peptonlu besi yerine ekim yapılır. Kültürlerden taze kanlı agara transfer yapılıp üreme izlenebilir.

            **Toksin aranması :** Kesin teşhis için toksin araştırması ve tip tayini yapılır. Toksin araştırılması için otopsi materyali veya kültür kullanılır. Sıvılar farelere enjekte edilerek toksinin etkisi incelenir.

            Tip tayini in vitro ve in vivo yapılmaktadır. İn vitro test için, tüp nötralizasyon testi, lesitin nötralizasyon testi, agar jel presipitasyon testi ve opelasans testi uygulanır. İn vivo test, farelerde toksin-serum nötralizasyon testidir.

**S a ğ a l t ı m   :**

*Cl. oedemetiens* Penicilinle - G, Tetracycline ve Chloramphenicole etkilidir. Ancak chloramphenicol’ ün Veteriner hekimlik’te kullanımı Bakanlığımızca yasaklanmıştır. Hastalığın başlangıcında hayvanlara yüksek dozda bu antibiyotikler verilebilir. Antibiyotik tedavisinin antiparaziter ilaç uygulaması ile birlikte kombine edilmesi daha iyi sonuç verir. Ancak, koyunların *Cl. oedemetiens* infeksiyonlarında antibiyotiklerle sağaltımdan bazı olgularda sonuç alınamayabilir. Hastalığın çok kısa seyirli olması sağaltım fırsatı bırakmaz. Sığırlarda anti-serum ile antibiyotiklerin verilmesi yararlı olabilir.

**K o r u n m a   :**

Nekrotik hepatitis, karaciğer parazitlerinin kontrolü ile önlenebilir. Bu amaçla arakonak, sümükü  böcekler  ve  bulundukları  bataklıklar  ilaçlanmalıdır.  Fasciolasize  karşı

önlemler alınmalı ve mümkün olduğunca bataklıklar kurutulmalıdır.

            Aktif bağışıklık için aşılar kullanılmaktadır. Uzun etkili (1 yıl) olduğu bildirilen aşılar için en uygun aşılama zamanı yaz sonu olarak bildirilmekle birlikte, formol ile inaktive edilmiş ve alum presipite aşıların hastalığın çıktığı yerlerde, hastalık çıkması muhtemel dönemlerden 3 – 4 hafta önce (ilkbahar ve sonbahar dönemleri için) uygulanması tavsiye edilmektedir. Aşıların 6 ayda bir tekrarlanması istenilmektedir.

            Hastalığa karşı Pendik Veteriner 1968 yılından, Elazığ Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü tarafından 1987 günümüze değin *Cl. oedematiens* tip A (UK) suşu ile ana kültür şeklinde hazırlanan Alun de Potaslı Alfa – Gamma toksin içeren toksoid aşılar üretilmekte ve kullanılmaktadır. Bununla birlikte yine değişik firmalarca üretilen Coglavax, Ultravac 7 in 1, Multiclos, Multivax – P Plus, ve Glanvac – 6 gibi karma aşılar da korunma amaçlı uygulanmaktadır.

            Saha uygulamalarında aşıların sık aralıklarla uygulanmasından bazı zorluklar nedeniyle kaçınılmadığı bilinmektedir. Bu durum hemen hemen hiç bir ülkede tam anlamıyla çözülmüş değildir. Dolayısıyla toksoid esasına dayanan ve adjuvant içeren aşıların bir tek doz ile gerekli bağışıklığı sağlayamadığı, bu nedenle iki defa aşılamayı veya 10 ay sonra aşılamanın tekrarını mutlaka uygulamak gerekir.