

Tetanus u pasa



E. Ćakić, Z. Štritof, J. Habuš, I. Šmit, M. Perharić, V. Stevanović,
K. Martinković i S. Hađina*

Sažetak

Tetanus je akutna zarazna bolest u pasa koja nastaje uslijed djelovanja neurotoksina bakterije *C. tetani*. Ulazna vrata su najčešće ubodne rane ili ozljede na koži. Inkubacija može trajati u vremenskom rasponu od tri dana do tri tjedna. Razlikujemo dva klinička oblika bolesti: lokalizirani i generalizirani. Kod lokaliziranog oblika vidljiva je ukočenost ekstremiteta na kojem se nalazi ozljeda ili rana. Tipični klinički znaci generaliziranog oblika bolesti su grč mišićne mase lica, a tijekom progresije bolesti dolazi do generalizirane ukočenosti svih ekstremiteta, intermitentnih toničkih grčeva dišne mišićne mase te spastične paralize. Bolest je popraćena brojnim komplikacijama, a letalan ishod posljedica je respiratornog ili srčanog zastoja. Dijagnostika se temelji na detaljnoj anamnezi

i tipičnoj kliničkoj slici. Liječenje tetanusa uključuje kiruršku obradu rane, neutralizaciju slobodnog neurotoksina antitoksinom, sprječavanje daljnjeg umnažanja bakterije *C. tetani* antimikrobnim pripravcima te potpurnu terapiju. Sam proces liječenja je dugotrajan, a prognoza i ishod bolesti ne ovise samo o obliku i tijeku bolesti već i o njezinom pravovremenom prepoznavanju te adekvatnom liječenju. Uz sve navedeno potrebno je naglasiti da još uvijek ne postoji jedinstveni pristup liječenju ove bolesti u pasa. Imunoprofilaksa tetanusa u pasa se ne provodi.

Ključne riječi: bakterija *C. tetani*, tetanus neurotoksin, rane, lokalizirani i generalizirani oblik

Uvod

Tetanus je akutna, zarazna bolest prouzročena neurotoksinom gram-pozitivne, pokretne, anaerobne bakterije *Clostridium tetani*. Bakterija je ubikvitarni mikroorganizam te prirodni stanovnik tla i crijevne flore mnogih

životinja i ljudi. Njezinom umnažanju pogoduju više temperature te je znatno veća prevalencija ove bolesti utvrđena u zemljama s toplijom klimom. U nepovoljnim uvjetima, bakterija stvara spore koje su iznimno otporne i mogu

Elena ĆAKIĆ, dr. med. vet. Specijalistička veterinarska praksa "Doktor Vau", Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Zrinka ŠTRITOF, dr. med. vet., izvanredna profesorica, dr. sc. Josipa HABUŠ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, dr. sc. Iva ŠMIT, dr. med. vet., docentica, dr. sc. Matko PERHARIĆ, dr. med. vet., docent, dr. sc. Vladimir STEVANOVIĆ, dr. med. vet., docent, Krešimir MARTINKOVIĆ, dr. med. vet., stručni suradnik, dr. sc. Suzana HAĐINA*, dr. med. vet., izvanredna profesorica, (dopisni autor, e-mail: suzana.hadina@vef.unizg.hr), Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska

godinama preživjeti u tlu. Bolest je prvi puta opisao Hipokrat prije više od 2000 godina, dok je etiologija postala poznata tek u 19. stoljeću u Njemačkoj (Sykes, 2013.). Naime, 1884. godine znanstvenici Carle i Rattone inokulirali su u ishijadični živac i muskulaturu leđa kunića sadržaj pustule s tijela čovjeka preminulog od tetanusa te na taj način prouzročili kliničku sliku bolesti (Mallick i Winslet, 2004., Roper i sur., 2012.). Iste godine, Nicolaier opisuje eksperimentalnu infekciju različitih životinjskih vrsta uzorcima tla koji su sadržavali spore ove bakterije (Mallick i Winslet, 2004.). Nekoliko godina kasnije, 1889. godine, znanstvenik Kitasato je uspio izdvojiti i opisati ovu anaerobnu bakteriju (Mallick i Winslet, 2004.). Nedugo nakon toga je uspješno izdvojen i neurotoksin te su se životinje počele koristiti za proizvodnju protutijela, a njihovi serumi u liječenju ove bolesti (Mallick i Winslet, 2004., Roper i sur., 2012.). Naposljetku, 1924. godine proizveden je toksoid tetanusa koji se počeo koristiti za aktivnu imunizaciju ljudi (Linnenbrick i McMichael, 2006.). Bolest je proširena po cijelom svijetu, a oboljeti mogu ljudi i različite životinjske vrste. Od domaćih životinja konji predstavljaju najprimljiviju vrstu (MacKay, 2014., Constable, 2016.) te se kod njih tetanus često pojavljuje nakon raznih medicinskih zahvata (Gračner i sur., 2015., Ribeiro i sur. 2018., Smajlović i sur., 2019.). Za razliku od konja ova bolest u pasa javlja se znatno rjeđe (Acke i sur., 2004., Bandt i sur., 2007., Burkitt i sur., 2007.). Zbog kontaminacije rane sporama *C. tetani* dolazi do proizvodnje neurotoksina koji inhibira otpuštanje neurotransmitera poput glicina i gama-aminomaslačne kiseline (GABA, engl. *gamma-aminobutyric acid*) što dovodi do grča muskulature i kliničke slike bolesti. S obzirom da je riječ o ne tako čestoj pojavi ove bolesti u pasa ona obično u početnom stadiju nije prepoznata te ne postoji univerzalan način liječenja pa u oko 50 %

slučajeva završava letalno (Bandt i sur., 2007.). Duljina oporavka životinje ovisit će o proizvodnji novih neuronskih veza na završecima živčane stanice što može trajati u rasponu od nekoliko tjedana pa sve do nekoliko mjeseci (Shea i sur., 2018.) ukoliko životinja ne ugine zbog komplikacija nastalih tijekom bolesti.

Etiologija

Bakterija *C. tetani* je izgleda tankih štapića, širine 0,3-0,6 μm i duljine 3-12 μm . Većina sojeva su pokretni te posjeduju peritrihni tip bičeva. Svježe bakterijske kulture boje se gram-pozitivno dok stanična stijenka bakterijskih 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* dobro raste na krvnom agaru ili na medijima obogaćenim hidroliziranim bjelančevinama primjerice hidrolizatom kazeina ili mesnim iscrpinama. Na krvnom agaru kolonije su sivkaste boje, blago uzdignute i nepravilnih hrapavih rubova te okružene uskom zonom hemolize (Roper i sur., 2012., Popoff, 2020.). Osim anaerobnih uvjeta, za rast ove bakterije potrebna je optimalna temperatura od 37 °C, dok će na nešto nižoj temperaturi, primjerice 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.). Tijekom sporulacije, bakterije gube bičeve, a sama sporulacija ovisit će o soju bakterije i hranjivoj podlozi na kojoj raste. Sporulacija započinje unutar 24 sata od naciepljivanja, pri temperaturi od 37 °C te pH vrijednosti 7 ili višoj i nastavlja se sljedećih četiri do dvanaest dana. Spore su okruglog oblika te su

obično smještene na rubu bakterijske stanice, odnosno terminalno. Budući da su promjerom veće od same bakterijske stanice, izgled bakterije sa sporom podsjeća na bubnjarski štapić (Naglić i sur., 2005., Roper i sur., 2012., Markey i sur., 2013., Ganesh i sur., 2016.).

Spore bakterije *C. tetani* su izrazito otporne u okolišu, posebice u tlu gdje prisutnost vlage i gnojenje zemljišta pogoduju njihovom preživljavanju. U zatvorenim prostorijama te na mjestima bez izravne sunčeve svjetlosti mogu preživjeti mjesecima ili čak godinama. 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.).

Epizootiologija

Bakterija *C. tetani* je ubikvitarni mikroorganizam te prirodni stanovnik tla, koji se može izdvojiti iz fecesa ljudi i mnogih domaćih životinja (Cook i sur., 2001.). Biljožderi i svežderi mogu sadržavati ovu bakteriju i njezine spore u crijevima te ih izlučivati fecesom. Analizom uzoraka fecesa životinja, pronađena je u konja, pasa, zamorčića, ovaca, krava pa čak i malih sisavaca (Roper i sur., 2012.). Budući da je preduvjet za otpuštanje tetanus neurotoksina odsustvo kisika, ulazna vrata, odnosno najčešći način infekcije je putem ubodne rane ili ozljede na koži. Najčešće je riječ o traumatskim ozljedama šapa uprljanih zemljom ili fecesom, ozljedama nastalih prilikom skraćivanja noktiju, ugriznim ranama, infekcijama zubnog kanala, apscesima zubnog korijena, ranama nastalim zbog kroničnih bakterijskih ili gljivičnih infekcija kože, opekotinama, ulceracijama, gangreni, nekrozi tkiva te prisustvu stranog tijela

uz posljedično gnojenje. Tetanus se može razviti i postoperativno, najčešće nakon neadekvatno obavljenih operativnih zahvata poput kastracije životinje, resekcije crijeva ili kao posljedica korištenja nesterilnih instrumenata. Naime, u trećini slučajeva u trenutku manifestacije kliničke slike bolesti u pasa se ne može naći vidljiva rana ili ozljeda (Greene, 2012., Sykes, 2013., Fawcett i Irwin, 2014.). Toksin se ne može resorbirati iz probavnog sustava jer ga probavni enzimi razgrade, a zbog svoje velike molekularne mase ne može proći kroz slojeve placente. Prevalencija ove bolesti u pasa 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 (Acke i sur., 2004, Greene, 2012.).

Patogeneza

Spore bakterije *C. tetani* mogu kontaminirati bilo koju ranu ili ozljedu na tijelu, a prisustvo stranog tijela ili nekrotičnog tkiva pridonosi stvaranju anaerobnih uvjeta što omogućava umnažanje ove bakterije te proizvodnju toksina (Malik i sur., 1989.). Bakterija u anaerobnim uvjetima proizvodi dva toksina: neurotoksin (tetanus neurotoksin, TeNT) koji izaziva spazam mišićne mase pa se naziva i tetanospazmin te hemolizin zvan tetanolizin (Popoff, 2020.). TeNT je odgovoran za razvoj kliničke slike tetanusa. To je protein kodiran genom smještenim u plazmidu svih toksogenih sojeva ove bakterije. U bakterijskoj stanici sintetizira se u inaktiviranom obliku, a do njegove aktivacije dolazi djelovanjem proteaza same bakterije ili egzogenih proteaza domaćina (Popoff, 2020.). Građen je od teškog i lakog polipeptidnog lanca međusobno povezanih disulfidnom vezom. Teški lanac se veže na membranske receptore terminalnih presinaptičkih neurona

na živčano-mišićnoj spojnici te putem endocitoze, ulazi u akson motoričkog živca gdje retrogradnim transportom putuje u živčane stanice leđne moždine. Iz leđne moždine, toksin se ascendentno širi do mozga. Posljedično djelovanju lakog lanca molekula neurotoksina, u živčanim stanicama leđne moždine i mozga dolazi do inhibicije otpuštanja neurotransmitera glicina i GABA-e (Greene, 2012., Sykes, 2013., Hodowanec i Bleck, 2014.), inhibicije prijenosa živčanog impulsa i prekida kontrakcije mišića. Budući da neurotoksin potpuno onemogućava djelovanje neurotransmitera dolazi do trajnog grča mišića, tipičnog za ovu bolest (Ives, 2014.). Vežanje tetanus toksina je ireverzibilan proces pa će izlječenje ovisiti o stvaranju novih neuronskih veza što je razlog dugotrajnog oporavka životinja (Adamantos i Cherubini, 2009.). Tetanolizin je citolizin ovisan o kolesterolu (CDC, engl. *cholesterol-dependent cytolysin*) i kao takav dovodi do oštećenja membrana ciljnih stanica (Cook i sur., 2001., Popoff, 2020.).

Klinička slika

Simptomi tetanusa razvijaju se u prosjeku od pet do deset dana. Brzina razvoja kliničke slike uvelike će ovisiti o mjestu infekcije pa će se tako brže razviti klinička slika ukoliko je ozljeda bliže središnjem živčanom sustavu, ukoliko dođe do infekcije rane s većim brojem bakterija ili ako se razvijaju anaerobni uvjeti koji pogoduju umnažanju uzročnika ove bolesti, a time i proizvodnji neurotoksina. Inkubacija može biti i znatno duža i iznositi do 3 tjedna (Adamantos i Cherubini, 2009., Greene, 2012.). Razlikujemo lokalizirani i generalizirani klinički oblik tetanusa. Lokalizirani oblik se najčešće javlja na ekstremitetu gdje se nalazi rana. Zahvaćeno područje je bolno, zatim dolazi do grča muskulature u području rane koji postupno zahvaća cijeli ekstremitet te se može proširiti, kako na

drugi ekstremitet tako i na muskulaturu grudnog koša te prijeći u generalizirani oblik. Generalizirani oblik bolesti očituje se ukočenim hodom zbog izrazite krutosti mišića s ispruženim ili dorzalno zakrivljenim repom (Linnenbrink i McMichael, 2006., Greene, 2012.). Zbog pojačanog mišićnog tonusa vidljivo je tipično držanje koje podsjeća na stav konja, stražnji ekstremiteti su u potpunoj ekstenziji, prednji su široko razmaknuti, glava i vrat ukočeni te se može javiti spontano, ali otežano pomicanje glave (Slika 1) (Greene, 2012., Sykes, 2013.).



Slika 1. Stav u psa s generaliziranim oblikom tetanusa (Klinika za zarazne bolesti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

Svijest životinje je očuvana, ali zbog jakog spazma muskulature, teško se kreću, ne mogu stajati na nogama, pokušavaju se namjestiti u ležeći položaj, a neke nepomično leže (Slika 2) (Adamantos i Cherubini, 2009., Greene, 2012.).

Česti simptom tetanusa je tipičan izraz lica gdje su uslijed kontrakcije muskulature lica usne povučene unatrag, čelo je naborano, a uške ukočene, uspravne te povučene kaudalno (Slika 3). Osim toga javlja se i enoftalmus popraćen miozom. Gotovo uvijek je prisutan i prolaps treće očne vjeđe. Zbog grča žvačne muskulature, javlja se i trizam pa je životinji teško i gotovo nemoguće otvoriti usta. Na početku bolesti apetit je obično očuvan, ali zbog nemogućnosti otvaranja usta, zajedno



Slika 2. Klinički znaci tetanusa: životinja nepomično leži u istom položaju (Klinika za zarazne bolesti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

s hipersalivacijom, javlja se disfagija. Prisutan je laringospazam što životinji dodatno otežava gutanje pa može doći do opstrukcije dišnih puteva zbog aspiracije slina ili sadržaja u ustima. Nadalje, može doći do regurgitacije, naročito u životinja koje istovremeno imaju hijatalnu herniju. Disanje je otežano, ili se mogu javljati epizode otežanog disanja zbog grčevitih kontrakcija muskulature grudnog koša (Adamantos i Cherubini, 2009., Greene, 2012., Sykes, 2013.).

Napretkom kliničke slike bolesti, životinje postaju plašljive, drhte, izrazito su osjetljive na okolne podražaje, posebice na dodir i zvuk. Takvi podražaji čak mogu potaknuti napadaje u obliku periodičnog generaliziranog grčenja svih mišića koje može biti toliko opsežno da se razvije opistotonus ili pak, komatozno stanje s konvulzijama. Tijekom takvih epizoda životinje se glasaju 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 tijek ove bolesti. Otežano mokrenje i defeciranje je povezano s neprestanim kontrakcijama analnog i uretralnog sfinktera, što rezultira retencijom urina i opstipacijom. Često dolazi do nastanka dekubitusa nastalih uslijed dugotrajnog ležanja životinja. Megaezofagus se javlja kao posljedica autonomne disfunkcije, a nerijetko će se razviti aspiracijska pneumonija zbog aspiracije sadržaja prilikom regurgitacije i nepomičnog ležanja. Progresija kliničkih znakova bolesti posljedično može dovesti do respiratornog aresta.



Slika 3. Promijenjen izraz lica u psa s kliničkim znacima tetanusa a) rubovi usana povučeni unatrag, ukočene uške povučene kaudalno; b) naborano čelo (Klinika za zarazne bolesti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

Poremećaji u radu kardiovaskularnog sustava mogu se očitovati u obliku tahikardije ili bradikardije, sistemske hipertenzije, poremećajem u radu srca s posljedičnim zastojem i uginućem životinje (Adamantos i Cherubini, 2009., Greene, 2012.).

Dijagnostika

Dijagnostika ove bolesti se temelji na detaljnoj anamnezi te tipičnoj kliničkoj slici bolesti. Obično se tijekom uzimanja anamnestičkih podataka ustanovi potencijalan izvor infekcije, a to su najčešće ozljede i rane kože (Slika 4), lezije u usnoj šupljini ili na noktima. Takve rane mogu biti uočljive prilikom kliničkog pregleda životinje pa je dijagnoza bolesti znatno olakšana.



Slika 4. Stara ozljeda u psa s kliničkom slikom tetanusa - moguća ulazna vrata infekcije (Klinika za zarazne bolesti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

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 početka infekcije, rana ne mora uopće biti vidljiva prilikom pregleda (Linnenbrink i McMichael, 2006., Ives, 2014.). Kliničkim pregledom životinje s tetanusom može se uočiti povišeni tonus mišića popraćen epizodama grčeva ekstenzora i fleksora. Neurološki pregled u pasa s generaliziranim oblikom tetanusa je otežan budući da svaki podražaj iz okoline može potaknuti ili pogoršati grčenje mišićne mase. Procjena posturalnih reakcija ili proprioceptije može biti otežana i zbog ukočenosti mišića ekstenzora (Linnenbrink i McMichael, 2006., Ives, 2014.). 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 u životinja koje imaju ozljede ili aspiracijsku pneumoniju. Nadalje, kod crvene krvne slike vidljiva je anemija, hemokonzentracija nastala zbog dehidracije ili prerenalne azotemije. Trombocitopenija, kao i promjene u vrijednostima koagulacija mogu se pojaviti u životinja koje razviju diseminiranu intravaskularnu koagulaciju. Od biokemijskih parametara krvi, najčešće su povišene vrijednosti serumskih enzima kreatin kinaze i aspartat aminotransferaze nastale posljedično oštećenju mišićne mase uslijed njihovog pojačanog tonusa. U težim slučajevima, kada su narušene funkcije više organa, mogu se uočiti hipoalbuminemija, hiperbilirubinemija, azotemija i povišene aktivnosti ostalih 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 sojeva bakterija koje sadrže *tent* gen za TeNT toksin mogu se koristiti molekularne metode, poput klasične lančane reakcije polimerazom s naglaskom na metodu lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu koja je vrlo brza i osigurava visoku osjetljivost (Popoff, 2020.). Međutim, navedene metode ne predstavljaju metodu izbora dijagnostike u kliničkim uvjetima.

Diferencijalna dijagnostika

Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti različite vrste trovanja poput trovanja strihninom, organofosfatima ili metaldehidom. Od neuroloških bolesti potrebno je isključiti bjesnoću, meningoencefalitise i imunoposredovane polimiozitise, traume kralježnice, poremećaje u metabolizmu kalcija ili hipokalcemije, ciste ili krvarenja u subarahnoidalnom prostoru, paralizu facijalnog živca, upalu žvačne muskulature te 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.).

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 diseminirana intravaskularna koagulacija (Sykes, 2013.).

Liječenje

U prvih nekoliko dana bolesti potrebno je provoditi intenzivno liječenje neovisno o tome je li riječ o životinji s blažim ili težim kliničkim oblikom bolesti. Preporuka je pružanje 24-satne intenzivne skrbi da 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 dodatni 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 (Linnenbrink i McMichael, 2006., Greene, 2012.). Za liječenje životinja postoje dvije vrste tetanus antitoksina, humani imunoglobulin i konjski antitetanus serum. Humani

imunoglobulin može se primjenjivati samo intramuskularno, dok se konjski antitetanus serum može aplicirati intramuskularno i intravenozno. 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 (Greene, 2012.).

Osim toga, nije preporučeno ponavljati doze antitoksina u bilo kojem trenutku liječenja budući da se jednokratnom aplikacijom postiže terapijski učinak u trajanju od 14 dana. Ponavljajuće aplikacije, stoga, samo povećavaju mogućnost razvoja anafilaktičke reakcije (Adamantos i Boag, 2007., Linnenbrink i McMichael, 2006., 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 slučajeva ove bolesti u pasa pokazala su da tetanus antitoksin često nije niti korišten u protokolu liječenja. Tako Bandt i sur. (2007.) nisu utvrdili razlike u duljini trajanja bolesti, težini kliničke slike niti većem postotka preživljavanja u skupini pasa kojima je apliciran antitoksin u odnosu na skupinu pasa 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. Antimikrobni pripravci u veterinarskoj medicini za liječenje tetanusa uključuju penicilin G, metronidazol, tetraciklin i klindamicin. Učinak penicilina na vegetativne oblike bakterije je različit (Linnenbrink i McMichael, 2006., Greene, 2012.). 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 ampilina 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 zbog njegovog oštećenja prevladavaju anaerobni uvjeti. Negativna strana je njegova poznata toksičnost koja se može očitovati kliničkom slikom centralnog vestibularnog sindroma. Unatoč utvrđenoj učinkovitosti klindamicina i tetraciklina na bakteriju *C. tetani* obično se ne koriste u liječenju tetanusa (Linnenbrink i McMichael, 2006., Greene, 2012.).

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 bakterije te proizvodnju toksina (Acke i sur., 2004.). Rane je potrebno temeljito obraditi, isprati vodikovim peroksidom, a ponekad ih je poželjno ostaviti da zacijele *per secundam*. U slučaju apscesa, opsežnih rana s većim područjem nekroze ili potrebe ekstrakcije zuba koji bi mogli biti izvor infekcije, kiruršku obradu rane potrebno je provesti u općoj anesteziji. Osim toga, prije zahvata uputno je aplicirati

tetanus antitoksin da bi se neutralizirao toksin koji se oslobađa u cirkulaciju prilikom kirurške obrade. Prognoza i šanse za oporavak su tim bolje ako se rana adekvatno obradi (Adamantos i Cherubini, 2009., Greene, 2012.).

U cilju ublažavanja grčeva muskulature koriste se sedativi, samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima. U praksi se najčešće koriste benzodiazepini (diazepam ili midazolam) koji se mogu primijeniti u obliku bolusa ili kontinuirane infuzije. Riječ je o GABA-agonistima koji osiguravaju dobru mišićnu relaksaciju te imaju anksiolitičko djelovanje a da pri tome ne izazivaju duboku sedaciju ili depresiju rada kardiovaskularnog sustava (Fawcett i Irwin, 2014., Ives, 2014.).

Od fenotijazina preporuka je korištenje klorpromazina, dok se u 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 u 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.). Za analgetiku, koriste se opioidni analgetici, a butorfanol je jedan od lijekova koji se može primjenjivati intravenozno 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.). Postoje i podatci da terapija magnezijevim sulfatom nakon 16 sati kontinuirane infuzije dovodi do smanjenja spastičnog grča muskulature te ukazuju na mogućnost njegova korištenja u sklopu potporne terapije (Simmonds i sur., 2011.).

Uporaba kortikosteroida u liječenju se treba izbjegavati budući da nije dokazana djelotvornost u dosadašnjim istraživanjima. Dapače, njihova uporaba povezuje se s pojavom ulceracija sluznice probavnog sustava i krvi u stolici (Burkitt i sur., 2007., Greene, 2012.). Treba napomenuti da pacijente u kojih dođe do pojave srčanih aritmija potrebno je terapiirati, no isto tako paziti koja će se točno terapija 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 glikopirolata. Uz ispravljanje srčane frekvencije, atropin smanjuje bronhospazam, sekreciju u bronhima te pojačano slinjenje (Linnenbrink i McMichael, 2006., Greene, 2012.).

Potporna terapija i njega su ključne u liječenju tetanusa. Životinje je potrebno smjestiti u tamno, mirno okruženje, s minimalnim vanjskim podražajima (Sprott, 2009.). Kavezi u kojima borave trebaju biti pokriveni da bi se smanjili svjetlosni podražaji, a u svrhu smanjenja zvučnih podražaja iz okoline mogu

se staviti komadići vate u vanjski zvukovod. Uz navedeno, treba im se osigurati mekan i udoban ležaj zbog dugotrajnosti i prirode bolesti. Zbog 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 da 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 se procjenjuje potreba za nadoknadom tekućinske terapije za što se koriste infuzije kristaloida. Hranjenje je izuzetno važno pa ukoliko životinje mogu samostalno jesti potrebno ih je poticati na samostalno uzimanje hrane te im pomoći prilikom hranjenja. 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 s naglaskom da hranjenje na brizgalicu općenito treba izbjegavati zbog moguće aspiracije sadržaja u pluća. U takvim slučajevima postavljanje nazogastrične ili jednjačke sonde predstavlja znatno bolji izbor. Režim hranjenja treba uključivati češće, ali manje obroke da 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 i cijanoze, 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 i 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.

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. Brže se oporave životinje i s blagom kliničkom slikom te one koje ne moraju biti dugo stacionirane i mogu primati 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, nepokretne ili u opistotonusu. Mortalitet je visok i u životinja koje razviju komplikacije ili ozbiljne autonomne disfunkcije. Prvi znaci 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.).

Profilaksa

Odgovarajuća obrada rane, racionalna uporaba antimikrobnih pripravaka, pridržavanje pravila asepsa i antiseptičke sterilizacija instrumenata su dovoljne mjere za prevenciju pojave tetanusa u pasa. Budući da psi rijetko obole od ove bolesti imunoprofilaksa tetanusa se rutinski ne provodi (Greene, 2012., Fawcett i Irwin, 2014.).

Literatura

1. ACKE, E., B. R. JONES, R. BREATHNACK, H. McALLISTER and C. T. MOONEY (2004): Tetanus in the dog: Review and a case-report of concurrent tetanus with hiatal hernia. *Ir. Vet. J.* 57, 593-597. 10.1186/2046-0481-57-10-593
2. ADAMANTOS, S. and A. BOAG (2007): Thirteen cases of tetanus in dogs. *Vet. Rec.* 161, 298-303. 10.1136/vr.161.9.298
3. ADAMANTOS, S. and G. B. CHERUBINI (2009): Tetanus in dogs. *Aust. Vet. J.* 26, 338-339. 10.1111/j.1751-0813.1950.tb04852.x
4. BANDT, C., E. A. ROZANSKI, T. STEINBERG and S. P. SHAW (2007): Retrospective study of tetanus in 20 dogs: 1988-2004. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 43, 143-148. 10.5326/0430143
5. BURKITT, J. M., B. R. STURGES, K. E. JANDREY and P. H. KASS (2007): Risk factors associated with outcome in dogs with tetanus: 38 cases (1987-2005). *JAVMA* 230, 76-83. 10.2460/javma.230.1.76
6. CONSTABLE, P. D., K. W. HINCHLIFF, S. DONE and W. GRUENBERG (2016): Tetanus. In: *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*. 11th ed. Saunders Ltd, Philadelphia. (1360-1363).
7. COOK, T. M., R. T. PROTHEROE and J. M. HANDEL (2001): Tetanus: A review of the literature. *Br. J. Anaesth.* 87, 477-487. 10.1093/bja/87.3.477
8. FAWCETT, A. and P. IRWIN (2014): Diagnosis and treatment of generalised tetanus in dogs. In *Pract.* 36, 482-493. 10.1136/inp.g6312
9. GANESH, M., N. K. SHEIKH, P. SHAH, G. MEHETRE, M. S. DHARNE and B. S. NAGOBA (2016): Detection of Clostridium tetani in human clinical samples using t_{etX} specific primers targeting the neurotoxin. *J. Infect. Public Health* 9, 105-109. 10.1016/j.jiph.2015.06.014
10. GRAČNER, D., L.J. BARBIĆ, I. BIJADER, P. ČOLIG, G. GREGURIĆ, GRAČNER, J. SELANEC, R. ZOBEL, V. STEVANOVIĆ and M. SAMARDŽIJA (2015): A twenty-year retrospective study of tetanus in horses: 42 cases. *Vet. arhiv* 85, 141-149.
11. GREENE, C. E. (2012): Tetanus. In: *Infectious diseases of the dog and cat*. Elsevier Saunders. Missouri (423-431).
12. HODOWANEC, A. and T. P. BLECK (2014): Tetanus (Clostridium tetani). In: Bennet, J. E., R. D. M. J. Blaser: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Saunders (2757-2762). 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00246-0
13. IVES, E. (2014): Tetanus in dogs: clinical signs and management. *Vet. times* Pp. 6-8.
14. LINNENBRICK, T. and M. McMICHAEL (2006): Tetanus: Pathophysiology, clinical signs, diagnosis, and update on new treatment modalities. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 16, 199-207. 10.1111/j.1476-4431.2006.00192.x
15. MACKAY, R. J. (2014): Tetanus. In: Sellon, D. C., M. T. Long: *Equine Infectious Diseases*, Second Edition. Saunders Elsevier (368-372). 10.1016/B978-1-4557-0891-8.00044-0
16. MALIK, R., D. B. CHURCH, J. E. MADDISON and B. R. FARROW (1989): Three cases of local tetanus. *J. Small Anim. Pract.* 30, 469-473.
17. MALLICK, I. H. and M. C. WINSLET (2004): A review of the epidemiology, pathogenesis and management of tetanus. *Int. J. Surg.* 2, 109-112. 10.1016/S1743-9191(06)60056-3
18. MARKEY, B. K., F. C. M. ARCHAMBAULT, A. CULLINANE and D. MAGUIRE (2013): Clostridium species. In: *Clinical Veterinary Microbiology*. 2nd ed. Mosby Elsevier (215-237).
19. NAGLIĆ T., D. HAJSIG, J. MANDIĆ i L.J. PINTER (2005): Veterinarska mikrobiologija- Specijalna bakteriologija i mikologija. Hrvatska: Veterinarski fakultet Zagreb i Hrvatsko mikrobiološko društvo.
20. POPOFF, M. R. (2020): Tetanus in animals. *J. Vet. Diagn. Invest.* 32, 184-191. 10.1177/1040638720906814
21. RIBEIRO, M. G., G. DE NARDI JUNIOR, J. MEGID, M. M. J. FRANCO, S. T. GUERRA, F. V. R. PORTILHO, S. A. RODRIGUES and A. C. PAES (2018): Tetanus in horses: an overview of 70 cases. *Pesqui. Vet. Bras.* 38, 285-293. 10.1590/1678-5150-pvb-5441
22. ROPER, M. H., S. G. F. WASSILAK, T. S. P. TIWARI and W. A. ORENSTEIN (2012): Tetanus toxoid. In: *Vaccines: Sixth edition*. Elsevier Inc. (746-772). 10.1016/B978-1-4557-0090-5.00039-2
23. SHEA, A., A. HATCH, L. DE RISIO and E. BELTRAN (2018): Association between clinically probable REM sleep behavior disorder and tetanus in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 32, 2029-2036. 10.1111/jvim.15320
24. SIMMONDS, E., A. J. ALWOOD and M. F. COSTELLO (2011): Magnesium sulfate as an adjunct therapy in the management of severe generalized tetanus in a dog. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)*. 21, 542-546. 10.1111/j.1476-4431.2011.00674.x
25. SMAJLOVIĆ, A., J. GOTIĆ, Z. ŠTRITOF, A. GUDAN KURILJ, M. VUČKOVIĆ and N. BRKLJAČA BOTTEGARO (2019): Clostridial myositis in a mare following equine influenza and tetanus vaccination - a case report. *Veterinary Science and Profession (Zagreb)*, 10-12. 10. 2019). Book of Abstracts 8th International Congress «Veterinary Science and Profession». Zagreb (162).
26. SPROTT, K. R. (2008): Generalized tetanus in a Labrador retriever. *Can. Vet. J.* 49, 1221-1223.
27. SYKES, J. E. (2013): Tetanus and Botulism. In: *Canine and Feline Infectious Diseases*. Elsevier Inc. (520-530). 10.1016/B978-1-4377-0795-3.00054-5

Tetanus in dogs

Elena ČAKIĆ, DVM, Special Veterinary Practice "Doktor Vau", Zagreb, Croatia; Zrinka ŠTRITOF, DVM, PhD, Associate Professor, Josipa HABUŠ, DVM, PhD, Associate Professor, Iva ŠMIT, DVM, PhD, Assistant Professor, Matko PERHARIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Vladimir STEVANOVIĆ, DVM, PhD, Associate Professor, Krešimir MARTINKOVIĆ, DVM, Expert Associate, Suzana HAĐINA, DVM, PhD, Associate Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Croatia

Tetanus is an acute, non-contagious infectious disease in dogs caused by the tetanus neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium tetani*. The most common paths of entry are infected puncture wounds or skin injuries. The incubation period of the disease ranges from three days to three weeks. The clinical presentation of the disease is manifested in either the localised or generalised form. In the localised form of the disease, there is visible rigidity of the limb where the injury or wound is located. The generalised form is manifested through typical clinical symptoms that initially include facial muscle spasm, and as the disease progresses, there is generalized stiffness of all extremities, intermittent tonic spasms of the respiratory musculature, and spastic paralysis. The disease is accompanied by numerous complications, and a lethal

outcome is the result of respiratory or cardiac arrest. Diagnosis is based on a detailed anamnesis and typical clinical signs. Treatment of tetanus includes surgical management of the wound, neutralisation of the free neurotoxin with an antitoxin, prevention of further multiplication of bacterium *C. tetani* by the administration of antimicrobial medications, and supportive therapy. The process itself is long-term and the prognosis and outcome of the disease depends not only on the form and course of the disease, but also on its timely recognition and adequate treatment. Furthermore, it is important to emphasise that there is still no unique approach to the treatment of this disease in dogs. Immunoprophylaxis of tetanus in dogs is not currently enforced.

Key words: *tetanus neurotoxin; Clostridium tetani; wounds; localized and generalized form*