

Atların Protozoal Myeloensafaliti

Murat SEVGİLİ¹Tekin ŞAHİN²¹ Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa / Türkiye² Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa / Türkiye

ÖZET

Atların Protozoal Myeloensafaliti, Sarcocystis neurona olarak isimlendirilen mikroskopik bir parazit protozoon tarafından oluşturulan, atların enfeksiyöz bir hastalığıdır. Opossumlar parazitin son konakçısıdır. Atlarda sadece şizont ve merezoitler bulunduğundan, sapık konakçı oldukları düşünülmektedir. Enfekte bazı atlarda üst solunum yollarında bozukluk, topallık hatta kriz görülmektedir. Şiddetli vakalarda atlar ayağa kalkmada, yürümede ya da yutkunmada güçlük gösterebilirler ve hastalık hızla ilerleyebilir. Atların Protozoal Myeloensafaliti'nin tanısı, klinik semptomlar ve atın serebrospinal sıvısının test edilmesi esasına dayanmaktadır. Hastalığın tedavisinde trimethoprim'li ya da trimethoprim'siz, primetamin-sulfonamid kombinasyonu kullanılmaktadır. Atların Protozoal Myeloensafaliti'nin korunmasında en etkili ve pratik yöntem, atların opossum dışkıları ile kontamine yemleri yeme ihtimalini en aza indirmektir.

Anahtar kelimeler: Protozoa, Myeloensafalitis, At

Equine Protozoal Myeloencephalitis

SUMMARY

Equine protozoal myeloencephalitis (EPM) is an infectious disease of horses caused by a microscopic protozoan parasite called as Sarcocystis neurona. Opossums are its definitive hosts. Because only schizonts and merozoites are found in horses, they are considered aberrant hosts. Some horses infected have abnormal upper airway function, lameness or even seizures. In severe cases, the horse may have difficulty with standing, walking or swallowing and the disease may progress rapidly. Diagnosis of EPM is based on clinical signs and on testing of the horse's cerebrospinal fluid (CSF). In the treatment of EPM pyrimethamine in combination with a sulphonamide antimicrobial with or without trimethoprim are used. The most effective and practical method for prevention of EPM is to minimize the chances that horses might eat feedstuff which has been contaminated by opossum feces.

Key words: Equine protozoal myeloencephalitis (EPM), horse

GİRİŞ

Atların Protozoal Myeloensafaliti yada daha yaygın olarak bilinen adıyla Equine Protozoal Myeloencephalitis (EPM), atlarda nörolojik semptomlarla kendini gösteren bir hastalıktır. İlk kez Dr. Jim Rooney tarafından 1960 yılında "segmental myelitis" olarak adlandırılan ve klinikal bir sendrom olarak kabul edilen enfeksiyon, 1974 yılında Cusick ve ark. tarafından Equine Protozoal Encephalomyelitis olarak adlandırılmıştır. 1980 yılında Simpson ve Mayhew yaptıkları çalışmalarda EPM etkeni olarak görülen bir protozoonun ultrastrüktürel yapısına bakarak bir *Sarcocystis* türü olduğunu saptamışlardır (7,9). Dubey ve ark. tarafından 1991 yılında ilk kez bir attan izole edilen ve EPM'nin nedeni olduğu düşünülen parazit *Sarcocystis neurona* olarak adlandırılmıştır (6).

Günümüzde özellikle Kuzey Amerika kıtasında insidansı gittikçe artan bu hastalık hakkında son çeyrek yüzyılda yapılan çalışmalarla birçok yeni bilgiye ulaşılmış ve hastalığın tanı ve tedavisinde büyük aşamalar kaydedilmiştir.

Sarcocystis neurona'nın son konakçısı olan opossumların (*Didelphis Virginiana*) bağırsaklarında gametogoni sonucunda meydana gelen ookistler, sporogoni dönemini geçirdikten sonra dışkı ile genellikle dışarıya sporokist halinde çıkarılır (7,8). Biyolojik siklusun tamamlanabilmesi için protozoon kedi gibi bir ara konakçıya ihtiyaç duymaktadır (5,8). Kedinin bağırsaklarında sporokistlerden serbest kalan sporozoitler damar endotel hücrelerinde şizonti dönemini geçirirler.

MSS'den yapılan kesitlerde merozoitlerin her birinin uzunluğunun 3-5 µm olduğu ve merkezi olarak yerleşen bir çekirdeğe sahip oldukları görülmüştür. Merozoitler ve şizontlar gelişirken nükleuslar büyür ve dört yada daha fazla parçaya ayrılır. Nükleusun bu parçalı hali parazit ile dejenere olmuş konakçı hücrelerini birbirinden ayırır. Şizontlar ve merezoitler Periyodik Asit Schiff (PAS) testine negatif reaksiyon verirler. MSS'ne yerleşen olgun şizontlar 30 mikron büyüklüğünde, oval, halka, çomak yada düzensiz bir yapıdadır. Şizonti sonucu oluşan merezoitler, bradizoit içeren sarkokistleri meydana getirirler. *S. neurona*'nın doğal arakonakçısı bilinmediğinden, tabii olarak enfekte olan opossumlardan alınan sporokistler kedilere yedirildiğinde kedilerde 1-2 µm kalınlığında kist duvarı bulunan ve 700 µm büyüklüğünde kistler tespit edilmiştir. Kistlerin içerisinde 25 µm boyutunda, silindirik bir yapıda bradizoitler gözlenmiştir (8). Gelişmenin her aşamasında şizont ve merezoitler parazitoforus vakuol olmadan hücre stoplazmasına yerleşirler. Ara konağın iskelet kaslarının yenmesi sonucu, protozoonun son konak opossumlara geçtiği bildirilmektedir (7,9).

Opossumlar, ölü kuşlar ve böceklerde dahil olmak üzere hemen her şeyi yerler. *S. neurona*'nın normal arakonakçısı olmayan atlar, opossum dışkısı ile kontamine olmuş otları ve suyu ağız yoluyla alarak enfekte olurlar. *S. neurona* protozoonu atlardan başka diğer evcil hayvanalarda görülmediği gibi, bir attan diğer bir ata da bulaşma olmaz (7,8,9).

EPM'in yayılımı hakkındaki ilk büyük araştırma, ABD ve Kanada'nın değişik bölgelerinde görülmüştür (2,14). Batı Kanada'da 1981 yılında iki vakada, Brezilya'da 10 yaşındaki bir yarış atında, Honkong'da 3 yaşında, Almanya'da 7 yaşındaki bir kısrakta, ABD'de 11 yaşında bir atda klinik olarak EPM tespit edilmiştir (1,3,12,15). Daha sonra Asya, Güney Afrika ve Avrupa'da birçok EPM vakası bildirilmiştir. Ancak bu atların tamamının Batı yarım küreden getirilen atlar oldukları tespit edilmiştir. Saville ve arkadaşlarının (14) Ohio ve Oregon bölgelerinde yaptıkları çalışmada yayılımın, iklimsel şartlara bağlı olabileceği ve çok soğuk geçen aylarda insidansın düşük olduğu bildirilmiştir. Araştırmaların tamamı bu hastalığın sporadik olduğunu, bir çiftlikte birden fazla EPM vakasının çok nadir görüldüğünü ileri sürmektedir (7). Saville ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada (14), 1-5 yaş arası genç atlarda EPM'ye yakalanma riskinin, 6-13 yaş arasındaki atlardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ormanlık veya ağaçların sık olduğu bölgelerde oposumların bulunması dolayısıyla de yayılımın iki katına çıktığı görülmüştür.

Enfeksiyonun ağır seyrettiği atların tedavisi 120-150 gün ve bazen daha uzun sürdüğü için oldukça pahalı olabilmekte ve bir atın aylık tedavi maliyetinin kullanılan ilaca göre, yaklaşık 770-2400 dolar arasında değiştiği bildirilmektedir. Amerika'da 6,6 milyon at bulunduğu ve bunların % 0.5-1'inde EPM bulunduğu belirtilmekte olup, klinik EPM'nin teşhis ve tedavisi için her yıl 55,4-110,8 milyon dolar harcadığı ifade edilmektedir (7).

KLİNİK BULGULAR

Sarcocystis neurona'nın yaşam siklusu tam olarak aydınlığa kavuşturulmadığı için, neden olduğu enfeksiyonun patogenezi de açık değildir (7,9). Atın aldığı sporokist sayısı arttıkça, enfeksiyon ağır seyreterek semptomlar daha belirgin hale gelebilmektedir. Bazı ilaçlar (özellikle steroidler), Cushing hastalığı, stres, ağrı, uzun yolculuklar, genel anestezi, cerrahi girişimler, uygun olmayan hava koşulları, tedavi değişiklikleri, aşırı çalışma, gebelik, yer değişikliği ve bazı hastalıklar gibi immün sistemi baskılayan durumlarda klinik semptomların ortaya çıkma ihtimali daha da artmaktadır (9,12,15). Equine protozoal myeloensefalitis, bir dizi nörolojik semptomlar ile ortaya çıkan bir enfeksiyondur, ancak bu tablo tüm atlarda gelişmemektedir. Klinik EPM genellikle 3-6 yaşlarındaki yarış atlarında görülmektedir. 6 aylıktan küçük atlarda klinik EPM'ye rastlanılmamıştır (7).

EPM'deki semptomlar, parazitlerin MSS'deki yerleşimi ve yayınlığına bağlıdır. Hafif uyuşukluk, genel durum bozukluğu, yürüyüşte zorlanma, davranış değişiklikleri, koordinasyonda zayıflık gibi belirgin olmayan bulguların yanı sıra, inkoordinasyon, başı öne eğme, anormal bakış, kaslarda titreme, bazı hareketlerde yetersizlikler (ayakta durma, çiğneme, yutma), ayak sürçmesi, düşme, yama şeklinde terleme, topallama, konvülsiyon, kollaps, körlük, facial paraliz, baş sallama,

belirli kas gruplarında zaafiyet ve nadiren davranış anomalileri gibi belirgin olan bulgular da ortaya çıkmaktadır (7,9,13).

EPM'nin en yaygın klinik bulgusu basit spinal ataksi ve zayıflıktır. EPM'nin etkilediği atlar, hekime sıklıkla topallık şikayeti ile getirilir. Topallık ve nörolojik muayeneye rağmen EPM teşhisi konamayabilir. Topallamanın bir kas ağrısına mı, yoksa bir nörolojik disfonksiyona mı bağlı olduğunu ayırt etmek güç olabilir. Atlarda kas ağrısına bağlı topallık, fenilbutazon gibi ağrı kesiciler kullanıldığında giderek azalmakta, EPM'ye bağlı disfonksiyon sonrası gelişen topallık ise fenilbutazon tedavisine cevap vermez (9,13).

TANI

Travma, bakteriyel meningoencephalitis, küflü buğday zehirlenmesi, viral encephalitis, kuduz, tetanoz, botulismus, Polyneuritis equi, stereotipik davranışlar, baş sallama sendromu, neoplazi gibi beyni etkileyen hastalıklar EPM ile karışabilmektedir. Yine travma, Equine herpes virus 1, dejeneratif myeloencefalopati, servikal vertebral malformasyon ve kuduz atlarda omuriliği etkilediğinden EPM ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklardır (7).

Sinirsel muayenelerde şüpheli nörolojik bozukluklar görülen atlarda, mutlaka EPM akla getirilmelidir. Bununla birlikte EPM'in hiçbir nörolojik bozukluk yapmayabileceğini de unutmamak gerekir. EPM'nin doğru bir şekilde teşhisinin yapılabilmesi için, klinik semptomlar ve laboratuvar testlerinin uygun bir şekilde yorumlanması gerekmektedir (7,9).

EPM, kan hücrelerinde yada biyokimyasal değerlerde hastalığı kesin olarak ortaya koyacak değişiklikler yapmayabilir. EPM düzenli olmasa da; serebro-spinal sıvının rengi ve berraklığı, total hücre sayısı, antikor konsantrasyonu, enzimlerin oranı, protein, glukoz ve elektrolit miktarlarında bir takım değişikliklere de neden olmaktadır (7).

Atların serebrospinal sıvı ve serumlarındaki antikorları tespit edebilmek için Granstrom ve ark. tarafından 1993 yılında *S.neurona* için spesifik bir Western Blot testi geliştirilmiş ve bu teknik sayesinde enfeksiyonun tanısı konulabilmiştir. EPM'nin tanısında kullanılan en iyi yöntem immunoblot (IB) testidir. Bu testin amacı, Cerebro spinal fluid (CSF)'de *S.neurona*'ya karşı oluşan antikorları tespit etmektir. Hastalığın akut dönemi beyinde geçmekte ve *S.neurona*'ya karşı oluşan antikorlar CSF'de bulunduğu için, bu test akut dönemde doğru sonuçlar vermektedir. Bu test sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli husus, spinal sıvı alınırken kanla kontamine edilmemelidir (7,9).

Nörolojik disfonksiyon semptomları gösteren bir atta, spinal sıvı testi EPM'nin tanısı için güçlü bir kanıt sayılabilir. Ancak nörolojik bir bulgu yoksa, bu test tek başına bir kanıt sayılamayacağından ve spinal sıvı alma işlemi kolay bir işlem olmadığı için, EPM amaçlı spinal sıvı alınması anlamsız bulunmaktadır (7,9). Genel anestezi zor ve EPM'yi daha da şiddetlendirebileceği için,

mümkün olduğunca lumbosakral bölgeden sıvı alınması önerilmektedir. Alınan spinal sıvı uygun şartlarda saklanmalı ve bekletilmeden labotauvara ulaştırılmalıdır (9). Spinal sıvıda PCR testi ile pozitif sonuç alınması, EPM için çok güçlü bir delil olarak kabul edilmektedir (7,9).

Özet olarak; kesin tanı için hayvan değerli ve maliyet önemli değilse, serumda immüno blot yöntemi ile antikör bakılması ve spinal sıvının hem immüno blot hemde PCR ile değerlendirilmesi önerilmektedir (9).

TEDAVİ

EPM'den şüphelenilen atların tedavisine, hastalığın klinik semptomlarının ortaya çıkmasından hemen sonra başlanmalıdır. Uzun yıllar boyunca EPM'nin tedavisinde, sülfonamidler ve primetamin gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleri kullanılmıştır (7). Sulfadiazine günde 1-2 kez 20 mg/kg dozda, ayrıca buna ilave olarak pyrimethamine (Daraprim) günde bir kez 1 mg/kg dozda 120 gün yada daha uzun bir süre oral yolla verilmektedir (10). Bu tedavi süresince sülfadiazin ve primetamin kombinasyonunun folik asit metabolizmasını bloke etmesi nedeniyle anemi görülebilir. Anemi ortaya çıktığı takdirde tedaviye folik asit de ilave edilmelidir. Gebe kısıraklara sülfonamid, primetamin, folik asit ve E vitamini verilmesinin ardından doğum sonrası bozukluklar görülebilir. Ayrıca bu ilaçlarla yapılan tedavinin damızlık yetiştirme performansını da etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Klinik semptomların ortadan kalkması, atın normale dönmesi ve Western Blot testinde spinal sıvının negatif reaksiyon vermesi durumunda tedaviye son verilmelidir. İlaçların mide boşken kullanılması tercih edilmekte, bu nedenle atlara yem yedikten en az 2-3 saat sonra ilaçların verilmesi ve tedavi sonrası ata en az iki saat yem verilmemesi önerilmektedir (7,9).

EPM'nin alternatif bir tedavisi de koksidiostatik bir ilaç olan diclazuril'in (clinacox) kullanılmasıdır. Normal tedaviye cevap vermeyen yada komplikasyonların şekillendiği atlarda, bu tedavi uygulanır (4,7). Tedavide kullanılan bir diğer ilaç olan toltrazuril ise 5 mg/kg dozda 10 gün kullanılır (7). Toltrazurilin bir metaboliti olan ponazuril ile de oldukça iyi klinik sonuçlar alınmıştır (11). Ayrıca Nitazoxanide, başlangıçta 7 gün 25 mg/kg ve bunu takiben 23 gün 50 mg/kg dozda olmak üzere toplam 30 günlük bir tedavi uygulaması şeklinde kullanılmaktadır (7,9).

Bazı araştırmacılar atın parazitlerle mücadele gücünün artırılması amacıyla immünomodülatör ilaçların kullanılmasını, ayrıca tıbbi tedaviye ek olarak dinlenme, minimum stres, hafif tırıs ile yürüyüş egzersizleri yapılmasını önermektedirler. Bazen parazitin nöral dokulardaki kalıcı hasarından dolayı tıbbi tedaviye yeterli cevap alınamayabilir. EPM'den ayağa kalkamayacak kadar şiddetli etkilenen ve yutma güclüğü çeken atlarda tedavi çok zor olduğundan, bu durumdaki atların ötenazisi düşünülebilir (9).

KORUNMA

Opossum dışkılarındaki enfektif *S.neurona* sporokistlerinin bulaşmada en önemli kaynak olduğu düşünülürse, EPM'yi önlemenin en etkili ve pratik yolu, opossum dışkısı ile kontamine yemleri atların yemesini engellemektir. Atların barındığı ve yem yedikleri yerlerde dahil tüm ahıra opossum girişi engellenmelidir. Her ne kadar 1 yaşın altındaki atlarda görülme de taylarında korunmaya alınması gerekmektedir. Orman kenarında bulunan otluklar daha büyük risk taşıdığından bu bölgelerde otlatma yapılmamalı, hayvanlar ahırda tutulmalıdır. Yüksek ısıda sporokistler tahrip olduğundan, 60-166 °C'de elde edilen yemler daha güvenilirdir (7,8,9). Atların yavaş akan ırmak ve çaylardan su içmesine izin verilmemeli, temiz konteynır ve otomatik tesisatlarla taze su verilmesine dikkat edilmelidir. Padok ve otlaklardaki su kaynaklarının fekal kontaminasyona uğramaması için düzenli olarak kontrol edilmelidir (7,9).

KAYNAKLAR

- 1-Barros de Lambardo CS, de Barros SS, dos Santos MN, (1986): Equine protozoal myeloencephalitis southern Brazil. Vet. Rec., 119: 283-284.
- 2-Boy MG, Galligan DT, Divers TJ, (1990): Protozoal encephalomyelitis in horses: 82 cases (1972-1986). J. Am. Vet. Med. Assoc., 196: 632-634.
- 3-Clark EG, Townsend HGG, Mc Kenzie NT, (1981): Equine protozoal myeloencephalitis: a report of two cases from western Canada. Can. Vet. J., 22: 140-144.
- 4-Dirikolu L, Lehner F, Natrass C, Bentz, BG, Woods WE, Carter WG, Karpiesiuk W, Jacobs J, Boyles J, Harkins JD, Granstrom DE, Tobin T, (1999): Diclazuril in the horse: its identification and detection and preliminary pharmacokinetics. J. Vet. Pharmacol. Therapeut., 22: 374-379.
- 5-Dubey JP, (2000): Prevalance of Sarcocystis species sporocyst in wild caught opossums (Didelphis virginiana). J. Parasitol., 86: 705-710.
- 6-Dubey JP, Davis SW, Speer CA, Bowman DD, de Lahunta A, Granstrom DE, Topper MJ, Hamir AN, Cummings JF, Suter MM, (1991): *Sarcocystis neurona* sp. (Protozoa: Apicomplexa), the etiologic agent of equine protozoal myeloencephalitis. J. Parasitol., 77: 212-218.
- 7-Dubey JP, Lindsay DS, Saville WJA, Reed SM, Granstrom DE, Speer CA, (2001): A review of *Sarcocystis neurona* and equine protozoal myeloencephalitis (EPM). Vet. Parasitol., 95: 89-131.
- 8-Dubey JP, Saville WJA, Lindsay DS, Stich RW, Stanek JF, Speer CA, Rosenthal BM, Njoku CJ, Kwok OCH, Shen SK, Reed SM, (2000): Completion of the life cycle of *Sarcocystis neurona*. J. Parasitol., 86: 1276-1280.

9-Johnson PJ, Equine protozoal myeloencephalitis. Veterinary Medical Teaching Hospital Collage of Veterinary Medicine University of Missouri 1999 <http://www.meadowherbs.com/EPMreports8.htm>

10-Lindsay DS, Dubey JP, (1999): Determination of the activity of pyrimethamine, trimethoprim, and sulfonamides and combinations of pyrimethamine and sulfonamides against *Sarcocystis neurona* in cell cultures. Vet. Parasitol., 82: 205–221.

11-Lindsay DS, Dubey JP, Kennedy TJ, (2000): Determination of the activity of ponazuril against *Sarcocystis neurona* in cell cultures. Vet. Parasitol., 92: 165–169.

12-Marsh AE, Barr BC, Madigan J, Lakritz J, Nordhausen R, Conrad PA, (1996): Neosporosis as a cause of equine protozoal myeloencephalitis. J. Am. Vet. Med. Assoc., 209: 1907-1913.

13-Moore LA, Johnson PJ, Messer NT, Kline KL, Crump LM, Knibb JR, (1997): Managment of Headshaking in three horses by treatment for protozoal myeloencephalitis. Vet. Rec., 141: 264-267.

14-Saville WJA, Morley PS, Reed SM, Granstrom DE, Kohn SM, Hinchcliff CW, Wittum TE, (2000): Evaluation of risk factors associated with clinical improvement and survival of horses with equine protozoal myeloencephalitis. J. Am. Vet. Med. Assoc., 217: 1181–1185.

15-Weigand K, Grabner A, (1997): Equine protozoal myeloencephalitis (EPM) in an imported American Paint Horse. Pferdeheilkunde. 13: 231-234.