

Ankara Üniversitesi
VETERİNER FAKÜLTESİ
DERGİSİ

A. Ü. Veteriner Fakültesi tarafından üç ayda bir neşredilir

Cilt : VI

1959

No. : 1-2

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Kürsüsü
Çalışmalarından (Direktör : Prof. Dr. Macit Erkol)

İkinci Milletlerarası Klinik Kimyası Kongresinde tebliğ edilmiştir.
İsveç, Stockholm, 1957.

**SİĞİR BOTULİSMUS'UNDA İDRAR
ANALİZİNİN ÖNEMİ**

Yazan : Ahmet NOYAN, D.V.M., Ph. D.

Yirmi yıldan fazla bir zamandır Trakya bölgesinde sığırlarda görülen fakat sebebi bilinmiyen bir hastalık çeşitli mutahassıslar tarafından incelenmişse de sebebi bulunamamıştı. Nihayet 1953 yılında Ziraat Vekâleti tarafından teşkil edilen beş kişilik bir komisyon hastalığı tetkike memur edildi. Bu yazının yazarı komisyona dahil olup idrar analizlerini ve hematolojik araştırmaları yapmakla görevli bulunuyordu.

Komisyon ilki buçuk ay hastalık görülen köylerde gezerek tetkiklerini yapmış ve hastalığın *Clostridium botulinum* un D tipinden ileri gelme botulismus olduğunu tesbit etmiştir.

Bu yazı, hayvanlar köylerde muayene edildiği sırada alınan idrarların analiz sonuçlarını ihtiva etmektedir. Smintzis ve Durin (20) botulismus 'lu iki domuzda idrar muayenesi yapmışlar; bundan başka hayvanların botulismus'unda idrar analizine ait literatürde bir kayda rastlayamadık. Bundan ötürü bulgularımızın neşrini uygun bulduk.

MATERYAL VE METOT

Komisyonumuzca 55 hasta hayvan muayene edildi ve bunlardan 17'sinde idrar analizi yapıldı. Ayrıca hastalık bölgesinde bulunan

İnanlı İnekhanesine ait on adet sağlam ineğin idrar analizi de yapıldı. Bundan maksat, hasta hayvanlardan elde edilen sonuçların aynı bölgedeki sağlam hayvanlarda bulunan sonuçlarla iyi bir mukayesesini sağlamaktı.

Araştırmanın köylerde yapılmış olması sebebiyle metotların en pratik olanları seçildi. İdrar muayenesinde renk, manzara, koku, özel ağırlık, reaksiyon ve idrar sedimentinin mikroskopik muayeneleri ile aseton cisimleri, indikan, albumin, şeker, safra renkli maddeleri ve kan tayinleri yapıldı. Kloridlerin ise miktarı tayin edildi.

İdranda aseton cisimleri tayini için Legal deneyi, indikan için Obermayer, albumin için Robert, dekstroz için Benedict, safra renkli maddeleri için Gmelin deneyinin Rosenbach modifikasyonu ve kan için Benzidin deneyleri kullanıldı. Kloridlerin miktarı tayini için Volhard - Arnold metodu tercih edildi.

SONUÇLAR

Sonuçlar TABELÂ 1 ve 2 de gösterilmiştir. Tabelâlardaki (—) işareti testin negatif olduğunu ve (+) işareti pozitif olduğunu; (+) (++) ve (+++) işaretleri ise husule gelen reaksiyonun şiddet derecesini göstermektedir.

TABELÂ 1 ve 2 den görüleceği gibi botulismus'ta en çok göze çarpan bulgular indicanuria, albuminuria ve glycosuria'dır.

TARTIŞMA

Botulismus'te görülen indicanuria'nın sebebi sindirim kanalında mevcut putrefaction'dur. Muayene edilen 55 hasta hayvanın hepsinde ön midede dolgunluk ve proventricular atonia bulundu. On altı hasta hayvan otopsisinde değişmeyen bir bulgu vardı ki bu rumen'in genişlemesi; rumen ve omasu m' da hemen, hemen kuru muhteviyatın bulunması idi. Bu hal pek tabiidir ki putrefaction'a sebep olmaktaydı.

İndikan ($C_8H_6NKSO_4$) bütün idrarlarda az miktarda bulunur. Decker'e (3) göre insan ve köpek idrarında en az dört çeşit indikan bulunur. Sığır idrarında indikan ortalama litrede 40-50 miligram kadardır (12,14,21).

TABELÂ 1. SAĞLAM SIĞIRLARDA İDRAR ANALİZİ SONUÇLARI

Hayvanın Adı ve Numarası	Özel Ağırlık	Kloridler Litrede g.	İndikan	Albumin	Glikoz
5-50 Pelin	1037	5.12	Eser	—	—
7-47 Nuran	1035	7.50	—	—	—
18-46 Mercan	1032	5.80	—	—	—
18-49 Munire	1043	6.96	Eser	—	Eser
49-40 Akkuyruk	1040	10.44	—	—	—
56-44 Munire	1038	7.60	Eser	—	—
60-49 Yamlı	1040	8.70	+	—	Eser
61-49 Çalı	1040	3.00	—	—	—
70-46 Esmâ	1046	6.96	+	—	—
55-46 Munire	1038	7.60	Eser	—	—

Diğer muayene ve tayinlerin neticeleri normal ile hasta hayvanlarda kayda değer bir fark göstermediğinden burada kaydedilmediler.

TABELA 2. SIĞIR BOTULISMUS'UNDA İDRAR ANALİZİ SONUÇLARI

Olay No.	Hastalığın Sevir şekli	Özel Ağırlık	Kloridler Litrede g.	İndikan	Albumin	Glikoz
12	Akut	1026	4.64	+++	+	+
24	S. akut	1038	3.00	++	+	-
31	S. akut	1038	6.38	+	-	-
33	S. akut	1036	7.60	+	-	-
36	Kronik	-	4.64	+	-	-
37	Kronik	-	7.30	+++	+	-
38	Akut	1046	4.64	++	+	++
39	S. akut	1043	5.80	+++	Eser	++
40	Kronik	1020	3.48	+	+	-
41	S. akut	1035	18.56	++	Eser	--
44	Kronik	1020	5.56	Eser	Eser	--
46	Akut	1052	4.64	+	Eser	+++
49	Kronik	1048	11.60	+++	+	+
51	S. akut	1040	6.90	+++	++	Eser
54	Kronik	1045	9.28	+++	Eser	Eser
57	Kronik	1026	4.06	Eser	-	-
58	Akut	1030	14.50	++	+++	++

Obermayer deneyi bu miktarda indikan ile eseri reaksiyon verir. On sağlam siğir idrarından dördü eseri, ikisi hafif (+) reaksiyon verdi; dördü kayda değer bir reaksiyon göstermedi.

Bilindiği gibi normal idrarda albumin bulunmaz. TABELÂ 1 den anlaşılacağı veçhile on normal ineğin idrarında albumin bulunmamıştır. Buna mukabil 17 hasta idrarından 13 ünde albumin bulundu. (TABELÂ 2). Botulismus'ta albuminuria'nın muhtemel sebepleri çeşitlidir. Umumiyetle hakiki albuminuria şu sebeplerden ileri gelebilir: (a) Vücut ısısı yükseldiği zaman; (b) böbrek dokusunun zedelenmesi neticesi; (c) kan basıncının düşmesi halinde, ve (d) kanın normal kompozisyonunda husule gelen değişmeler neticesi (12).

Botulismus'ta ateş yoktur. Muayene edilen 55 olaydan hiç birinde vücut ısısında yükselme görülmedi. Böbrek dokusunun zedelenmesi mevcuttur. Pamukçu (16) (hastalığı tetkik komisyonu üyelerinden, patolog) botulismus'ta nephritis bulunduğunu kaydediyor ki bu albuminuriye sebep olabilir. Arteriye kan basıncı bizim olaylarımızda ölçülmedi; fakat kan basıncının azalmış olmasını gerektiren deliller mevcuttur. Botulismus'lu hayvanlar su içmiyorlardı (15). Susuzluk extracellular sıvının kaybını, bu da plazma volümünün azalmasını mucip olur (4,5,6,9,10). Gamble (6), «Extracellular Sıvının kimyasal Anatomî, Fizyoloji ve Patolojisi» adlı kitabında, Ellington ve Taffel (4) tarafından susuz bırakılan bir hayvanda dehidrasyon neticesi intra ve extracellular sıvıların kaybına ait elde edilen rakamlarla çizdiği kurvelerde plazma volümü azalmasını gayet güzel belirtmiştir. Botulismus olaylarının çoğu en sıcak ve en kurak mevsimde görülüyor. Yüksek hava ısısı ve kuraklık, vücut ısısını evaporasyonla düşürmek için, hayvanın su kaybetmesine sebep olur. Bu şekildeki dehidrasyon bilhassa sirküle eden kan plazmasına tesir eder (1,10). Plazma sıvının kaybı, hematolojik bulgulara da aksetmişti ve dehidrasyon gösterilmi barizdi. Kanın koyulaşması, erythrocyte adedinin artması ve erythrocyte sedimentasyon hızının azalması bariz derecede idi.

Bütün bu izahlardan anlaşılacağı gibi botulismus'lu hayvanlarda plazma volümü azalmıştır; bunun da kan basıncında düşüklük meydana getirmesi beklenir. Dehidrasyonda böbreklerde kan akımı miktarı ve filtrasyon basıncı azalır (7). Filtrasyon basıncının azalması albuminuriye sebep olabilir; zira basınç ne kadar azalırsa glomerulus'ta albuminlerin diffüzyonu okadar kolaylaşır (12).

İdrarda kloridlerin miktarı tayinlerinin yapılmasına sebep, köylülerin yazın hayvanlarına tuz vermediklerini söylemeleridir. Ne sebeple yazın tuz vermediklerini sorduğumuzda köylülerden şu cevap aldık: «Buralarda yazın su azdır. Hayvanlara tuz verirsek susarlar ve çok su içmek isterler.» Aslında vücudun tuz ihtiyacı sıcak mevsimde daha fazladır.

Tuz verilmemesine rağmen hasta hayvanların idrarında klorid miktarı normal hayvanlardaki gibi bulundu (TABELÂ 1 ve 2). Böyle olması da tabiidir; zira eğer vücuda dışarıdan su alınmazsa, vücut sıvılarının normal iyon konsantrasyonunun muhafazası için bir miktar elektrolitin vücuttan uzaklaştırılması gerekir (6). Hayvanlara tuz verilmemesi umumiyetle vücudun tuzsuz kalmasına sebep olmaz; zira yemlerin tuz muhteviyatı tuz ihtiyacını telâfi edebilmektedir (11).

Onyedî hasta hayvandan altısında glycosuria tesbit edildi. Onyedî hastadan dördünde hastalığın seyir şekli akut idi ve akut olayların hepsinde glycosuria mevcuttu. Smintzis ve Durin (2), botulismus 'lu iki domuzda idrar analizini yapmışlar ve glycosuria tesbit etmişler.

Botulismus 'ta glycosuria 'nın kesin olarak sebebinin bulunmak ayrı bir araştırma konusudur. Mamafî, muhtemel sebepleri kısaca tartışmayı uygun bulduk. Apoplexia 'nın sebep olduğu hypothalamic tractus 'larda ve intracranial zedelenmelerde med. spinalis tenbih edilir ve impulslar n. splanchnicus yoluyla karaciğer ve gl. supraren. lis'e giderek glycosuria yaratırlar (5,8). Apoplexia ise beyinde, kanama, thrombosis ve embolismus gibi akut vasküler bozuklukların yarattığı bir durumdur. Botulismus 'ta da beyinde kanama (16) ve thrombosis (17,23) gibi vasküler bozukluklar bilhassa akut olaylarda mevcuttur. Bu hal bizim olaylarımızın bilhassa akut olanlarında görülen glycosuria 'nın bir sebebi olabilir.

Ayrıca, bakteriyel toksinin kan şekeri üzerine tesiri olduğu Take da ve arkadaşlarının (22) bir araştırılması ile ortaya konmuştur. Bu araştırmacılar patojen olmayan Pseudomonas fluorescens kulturenden endotoksin izole ettiler. Terkip bakımından lipo-carbohydrate-protein kompleksi olan bu toksini tavşana enjekte edince hyperglycemia meydana getirdiğini görmüşlerdir. Bu toksinin hypophysis-adren-

cortical sistem üzerine olan biyolojik etkisini tetkik eden yazarlar toksinin esas itibariyle hypothalamus üzerine tesir ettiğini ve buradan tenbihlerin iki yol takip ederek; (a) adrenal medulla-ya, (b) hypophysis bezinin anterior lobuna ulaştığını kaydediyorlar. Hypophysis bezinin anterior lobu tenbih edildince ACTH sekresyonu aktive ediliyor ve bu da adrenal cortex hormonunun salınmasına ve hyperglycemia'ya sebep oluyormuş. Hatta, bu toksin ACTH sekresyonunu aktive ettiğine göre reumatic hastalıklarda iyi tesir edeceği düşünülerek Chiba Üniversitesinde Tasaka tarafından tecrübe edildince, beklendiği gibi, iyi sonuç alındığı da görülmüştür.

Bakteri toksininin bu etkisi göz önüne alınırsa, Cl. Botulinum toksininin de buna benzer bir tesirle glycemia ve dolayısıyla glycosuria yapması ihtimalden uzak değildir. Hususiyile akut vak'alarda glycosuria'nın görülmesi bu ihtimale daha da yaklaştırmaktadır. Zira toksin uzviyete ne kadar çok girerse botulismus o kadar akut seyretmektedir.

Diğer taraftan bu hastalıkta görülen glikozürinin sadece renal glycosuria olması da mümkündür. Billindiği gibi normal durumda glomerulus'lardan süzülen glikoz, tubulus'larda tamamen tekrar kana aktarılır. Bu işi tubulus hücrelerinde mevcut bir taşıma sistemi, ferment yardımı ile bir tarafta glikozu fosfatla birleştirip öte tarafta fosfattan çözerek yapar. Eğer bu taşıma sisteminde bir arıza olursa glikoz glomerüler süzütüden kana geçirilemez ve renal glycosuria husule gelir.

Renal glycosuria ekseriya toksik tesirlerden ileri gelmektedir (2). Cl. botulinum D tipi toksininin de bu çeşit glikozürinin husulüne sebep olması kuvvetle muhtemeldir.

Diğer taraftan, Cl. perfringens, tip D'nin koyunlarda yaptığı hastalıkta cerebral symptom'lar, convulsion'lar görülür ve Wing (24) bu hastalığı «apoplexia» olarak vasıflandırmıştır. Aynı hastalıkta böbrekler de zedelenmektedir ve Shaw ve çalışma arkadaşları (18) hastalığa «pulpy kidney - yumuşak böbre» adını vermişlerdir. Marsh (13), bu hastalıkta glycosuria bulunduğunu ve bunun akut olaylar için karakteristik olduğunu yazıyor.

Gerek Cl. botulinum, tip D, gerekse Cl. perfringens, tip D'nin yaptıkları hastalıklarda apoplexia arazinin, böbreklerde zedelenmenin ve billhassa akut olaylarda glycos-

ur i a 'nın mevcudiyeti dikkat nazarımızı çekti ve burada kaydını uygun bulduk.

Süt veren ineklerde süt miktarının âni olarak azalması glikozüriye sebep olabilir. Bu taktirde idrarda görülen şeker glikoz değil laktozdur. Prof. Hoflund (Stockholm), süt hummasına yakalanmış ineklerin memeleri içine tedavi maksadıyla hava verdiğinde laktozürü müşahede ettiğini şahsi konuşmamız esnasında anlatmıştı.

Sieg (19) de aynı konuya temasla süt veren ineklerde sütşekerinin süt bezlerinde tutulması (retention'u) veya lüzumundan fazla sütşekeri yapılmasının veya herhangi bir sebeple sütün memeden uzaklaştırılmamasının lactosuria meydana getirdiğini yazıyor. Botulismu a s 'a yakalanan ineklerde süt miktarının bariz derecede azaldığı müşahede edildi ise de bu hastalıkta görülen glycosuria süt azalmasına atfedilemez; zira glycosuria tesbit edilen olaylarımız arasında erkek hayvan dahi vardır.

ÖZET

Botulismu s 'lu 55 sığır muayene edildi ve bunlardan 17'sinde idrar analizleri yapıldı. Göze çarpan bulgulari indicanuria, albuminuria, ve glycosuria idi.

Hasta hayvanların hepsinde indicanuria mevcuttu. On yedi olaydan 13'ünde albuminuria, 6 hayvanda glycosuria bulundu. Glycosuria billhassa hastalığın akut seyrettiği olaylarda görüldü.

Hasta hayvanlardaki patolojik bulguların iyi bir mukayesesini yapabilmek gayesiyle, aynı bölgede yaşayan ve daimi veteriner kontrolü altında olan 10 normal ineğin idrar analiz sonuçları da bu yazıda kaydedildi.

Müşahede edilen anormal bulguların mümkün sebepleri kısaca münakaşa edildi.

SUMMARY

Fifty - five cattle suffering from botulism were examined and urinalyses were made in 17 of them. All showed indicanuria, 13 showed albuminuria, and 6 showed glycosuria. Glycosuria was seen especially in acute cases. In order to compare the data of the affected animals with normal ones, the results of urinalyses of 10 normal cows were also reported. Possible causes of observed abnormalities are discussed briefly.

REFERENSLER

- 1 — **Adolph, E. P.; Bahn, H.; Gosnell, R. E.; Brown, A. H.; Rothstein, A. and Tabbin, A. I.; Wilf, I. H.; and Molnar, I. W.:** Physiology of Man in the Desert. New-York, Interscience Press, (1947).
- 2 — **Corcoran, A. C.; Hines, D. C., and Page, J. H.:** A Pair of Medical Motion Pictures „Kidney Function in Health, and „Kidney Function in Disease“. From the Lilli Laboratory for Clinical Research, Indianapolis, Indiana.
- 3 — **Decker, P.:** Nachweis einer Serie von verschiedenen Harnindikanen und Indikanoiden, ähnlichen Stoffwechsel - Produkten des Skatols und 2 — Methyl — Indols mit Hilfe der Fluorindolreaktion einer neuen papierchromatographischen Indikan Reaction. II. Mitt. über Harninhaltsstoffe. Hoppe — Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie, 300, (1955): 245-251.
- 4 — **Elkinton, J. R., and Taffel, M.:** Prolonged Water Deprivation in the Dog. J. Clin. Investigation, 21, (1942) : 787.
- 5 — **Everett, M. R.:** Medical Biochemistry, Second Edition, New - York, Paul B. Hoeber, Inc., (1946).
- 6 — **Gamble, J. L.:** Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid, Harvard University Press, Cambridge, Mass., (1947).
- 7 — **Gömöri, P.; Romhányi, Gy.; Földi, M., and Szabo, Gy.:** Functional and Morphological Changes of the Kidney in Dehydration. Acta morphol., 4, (1954): 9-23.
- 8 — **Hoff, F.:** Klinische Physiologie und Pathologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1950).
- 9 — **Houck, C. R.:** Effect of Hydration and Dehydration on Hypertension in Chronic Bilaterally Nephrectomized Dog. Am. J. Physiol., 176, (1954) : 183 - 189.
- 10 — **Kanter, G. S.:** Heat and Hydropenic: Their Effects on Thirst and Chloride Regulation in Dogs. Am. J. Physiol., 174, (1953) : 95 - 105.
- 11 — **Lang, K., and Schoen, R. :** Die Ernährung, Physiologie, Pathologie, Therapie. Springer Verlag, Berlin, (1952).
- 12 — **Malkmus, B. :** Clinical Diagnostics, Eleventh Edition, Chicago, Eger, Inc., (1944).
- 13 — **Marsh, H.:** Newsom's Sheep Diseases, Second Edition, Bailliers, Tindall and Cox, Ltd., London, (1958), pp: XI + 406.
- 14 — **Moser, R.:** Zum Nachweis des Indikans in Rinder - , Schaf - , Ziegen - und Schweineharn. Inaug. Diss. München, (1915).
- 15 — **Özgen, H., and Özcan, C.:** Türkiye sığırlarında D tipinden ileri gelen Botulismus. A. Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi I (3 - 4): 1 — 28, (1954).
- 16 — **Pamukçu, A. M. :** Hemorrhagic Encephalomyelitis Due to Botulism in Cattle in Turkey. Zentralblatt für Veterinärmedizin, 1 : 705 - 722, (1954).

Sığır botulismu'su

- : Trakya sığırlarında Botulizm'den ileri gelen kanlı Encephalomyelitis'ler üzerinde araştırmalar. Türk Veteriner Hekimleri Derneği Dergisi, Sayı 96 - 97, (1954): 1711 - 1746.
- 17 — **Semerak, C. B.:** Changes in the Human Central Nervous System in Botulism. J. Inf. Diseases, **29**, (1921) : 190 - 199.
 - 18 — **Shaw, J. N., Muth, O. H., and Seghetti, L.:** Pulpy Kidney Disease in Oregon Lambs. (Infectious Entero - Toxemia). Oregon Agr. Expt. Sta. Bull. No. 367 (1939).
 - 19 — **Sieg, E. :** Untersuchungen über das Vorkommen der einzelnen Zuckerarten im Harne von Milchkühen. Inaug. Diss. Berlin (1909).
 - 20 — **Smintzis, G., and Durin, D.:** Epizootie de botulisme ches le Porc. Bull. Soc. Science Vét., Lyon, No. 2, (1950) : 71 - 76.
 - 21 — **Spang, F.:** Über den Nachweis des Indikans in Rinderharne unter hauptsächlicher Berücksichtigung der Tuberkulose. Inaug. Diss. Stuttgart. (1912).
 - 22 — **Takeda, J.; Kasai, N.; Tsuchiya, I.; Miura, Y., and Nakada, H.:** Relationship Between the Action of a Bacterial Substance and the Hypophyseal - Adrenocortical System. Jap. J. Exper. Med. **21**, (1951) : 337 - 342.
 - 23 — **Warthin, A. S. :** A Preliminary Report on the Cerebral Pathology of Human Botulism Resulting from Canned Spinach. Trans. Ass. Amer. Phys., **37**, (1922) : 357 - 375.
 - 24 — **Wing, H. H.:** The Cause of «apoplexy» in Winter - Fed Lambs. Cornell Univ. Agr. Expt. Sta., Bull. 285, (1910).