

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKÉ MEDICINE

ZBORNİK PREDAVANJA
XLIII SEMINARA
ZA INOVACIJE
ZNAJJA VETERINARA



UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

**ZBORNİK PREDAVANJA XLIII SEMINARA
ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA**

Beograd, 2022.

XLIII SEMINAR ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA

Beograd, 25.02.2022.

Organizator:

Fakultet veterinarske medicine
Univerzitet u Beogradu

Organizacioni odbor:

Počasni predsednik: Prof. dr Milorad Mirilović, dekan

Predsednik: Prof. dr Danijela Kirovski

Članovi: Prof. dr Vanja Krstić, Doc. dr Milan Maletić, Doc. dr Slađan Nešić,
Doc. dr Ljubomir Jovanović, Asist. dr Branislav Vejnović, Maja Gabrić

Programski odbor:

Predsednik: Prof. dr Jakov Nišavić

Članovi: Prof. dr Ivan Jovanović, Prof. dr Vladimir Nešić, Prof. dr Nedeljko Karabasil, Prof. dr Dragan Šefer,
Prof. dr Sonja Radojičić, Prof. dr Ivan Vujanac, Doc. dr Miloš Vučićević



Izdavač:

Fakultet veterinarske medicine, Beograd
Centar za izdavačku delatnost i promet učila

CID

Za izdavača:

Prof. dr Milorad Mirilović, dekan FVM

Urednik:

Prof. dr Dragan Gvozdić

Lektura i korektura:

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Prof. dr Jakov Nišavić

Prof. dr Dragan Gvozdić

Dizajn korica:

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Prelom teksta:

Gordana Lazarević

Štampa:

Naučna KMD, Beograd, 2022

Tiraž: 450 primeraka

ISBN 978-86-80446-46-2

PROFILAKSA I TERAPIJA NEONATALNIH DIJAREJA KOD DOMAĆIH PREŽIVARA

Ivan Vujanac, Radiša Prodanović, Sreten Nedić, Sveta Arsić,
Jovan Bojkovski, Ljubomir Jovanović, Danijela Kirovski*

*Neonatalne dijareje kod domaćih preživara predstavljaju jedan od najznačajnijih zdravstvenih problema u stočarskoj proizvodnji širom sveta. One predstavljaju jedan od najčešćih uzroka smrti kod teladi mlečnih rasa goveda u prvih 30 dana života, ali su takođe i značajan zdravstveni problem kod jagnjadi i jaradi. Osim direktnih ekonomskih šteta izazvanih visokim troškovima lečenja i mortalitetom novorođenčadi, neonatalne dijareje mogu da imaju i ozbiljne dugoročne posledice po rast i razvoj podmlatka namenjenog za priplod. Prema uzrocima koji dovode do nastanka neonatalnih dijareja one mogu biti neinfektivne i infektivne etiologije. Najčešći neinfektivni uzroci nastanka neonatalnih dijareja su greške u tehnologiji ishrane, loš kvalitet kolostruma, mleka ili zamena za mleko kao i greške prilikom zalučjenja podmlatka. Od infektivnih uzročnika neonatalnih dijareja najučestalije su infekcije sa enterotoksičnim *E. coli*, *Clostridium spp.*, Rotavirusi, Koronavirusi i kriptosporidije. Imajući u vidu različitu etiologiju nastanka neonatalnih dijareja, kao i značajne ekonomske gubitke koje nanose, upotreba savremenih pristupa u prevenciji i terapiji predstavlja imperativ u intenzivnoj farmskoj proizvodnji. To se ogleda u aktivnoj i pasivnoj imunizaciji novorođenčadi, eliminisanju grešaka u tehnologiji odgoja kao i u primeni savremenih dijagnostičkih i terapijskih protokola. Značaj tačne dijagnostike uzročnika neonatalnih dijareja bitan je faktor za uspešnu terapiju. Primena svih ovih mera može značajno da smanji nastanak neonatalnih dijareja kod domaćih preživara.*

Ključne reči: dijareje, novorođenčad, preživari, terapija

UVOD

Neonatalne dijareje predstavljaju jedno od glavni oboljenja novorođenčadi širom sveta, koje nanosi velike ekonomske gubitke, a javlja se kod životinja uzra-

* Dr Ivan Vujanac, profesor, dr Radiša Prodanović, docent, dr Sreten Nedić, asistent, dr Sveta Arsić, asistent, dr Jovan Bojkovski, profesor, dr Ljubomir Jovanović, docent, dr Danijela Kirovski, profesor, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, R. Srbija

sta do 1 meseca. Ekonomski gubici ogledaju se ne samo u visokim troškovima lečenja i moralitetu, nego i u negativnom uticaju na buduće proizvodne karakteristike podmlatka. Dijareje novorođenčadi predstavljaju bolest složene etiologije koja uključuje interakciju enteropatogena i faktora spoljašnje sredine. Drugim rečima, neonatalne dijareje mogu da izazovu infektivni i/ili neinfektivni uzročnici, ali do nastanka dijareja najčešće dolazi njihovom interakcijom. Neonatalne dijareje su najčešći uzrok uginuća kod mladunčadi koja su namenjena za odgoj priplodnog podmlatka kao i jedinki namenjenih za tov. Učestalost pojavljivanja ovog oboljenja u zaptima mlečnih rasa goveda iznosi preko 20%. Dijareja je najčešći uzrok uginuća kod teladi tokom prvih 30 dana života sa rizikom od smrtnog ishoda od oko 5%, a druga nedelja života teladi predstavlja najkritičniji period za letalan ishod bolesti. Prema podacima objavljenim u SAD, prevalenca morataliteta kod teladi pre druge nedelje života iznosi 12,8%, tokom druge nedelje 8,5%, nakon druge nedelje 5,6%, a tokom celog neontalnog perioda 7,6%.

Enterotoksični soj *Escherichia coli* K99/F5, rota virus, korona virus i *Cryptosporidium* spp. (≥85% *C. parvum*) su 4 najčešća uzročnika koja izazivaju neonatalne dijareje kod mladunčadi preživara širom sveta. Pored ovih uzročnika neonatalnu dijareju mogu da izazovu *Salmonella* spp., *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, torovirus i kokcidije.

Kako su neonatalne dijareje tipična proizvodna bolest složene etiologije, postavljanje pravovremene i tačne dijagnoze je od ključnog značaja za uspešnu terapiju. Pored toga, primarnu ulogu u prevenciji nastanka ove bolesti imaju menadžment i profilaktičke mere koje se sprovode u odgoju podmlatka.

Etiologija neonatalnih dijareja

Neinfektivni – predisponirajuću faktori

Opšte je poznato da neonatalne dijareje mogu biti izazvane neinfektivnim i infektivnim agensima. Neinfektivni uzročnici se nazivaju i predisponirajućim faktorima i oni doprinose nastanku dijareja u interekciji sa infektivnim činiocima. Predisponirajuće činioce definišu nedostatci u menadžmentu koji se mogu javiti prepartalno kod majki ali su to najčešće postpartalne greške u načinu ishrane, držanja i nege novorođenčadi. Prepartalni uticaji prvenstveno se ogledaju u greškama koje su vezane za kvalitativno i kvantitativno neizbalansiranu ishranu krava u periodu zasušenja. Kao posledica disbalansa u ishrani krava tokom zasušenja rađaju se slabo vitalna telad koja veoma lako obolevaju već pri prvom kontaktu sa infektivnim agensima. Bitano je znati da su potrebe gravidnih životinja u β -karotinu 250 mg/dan/životinji, jer se prema podacima iz literature, dijareje najčešće javljaju u zaptima gde je koncentracija β -karotina u krvnom serumu visoko steonih krava bila veoma niska.

Postpartalne greške koje predisponiraju nastanak dijareja vezane su pre svega za greške u kolostralnom periodu, fazi mlečne ishrane i fazi zalučanja. Tokom kolostralnog perioda najčešće greške su davanje nedovoljne ili prevelike

količina kolostruma u nepravilnim vremenskim intervalima, zatim napajanje teladi starih 3-4 dana pravim kolostrumom i napajanje teladi kolostrumom krava koje imaju mastitis. U fazi mlečne ishrane najčešće greške koje predisponiraju nastanak dijareja su nepravilni razmaci u napajanju, nedovoljni higijenski uslovi napajanja, loš kvalitet i greške u pripremi zamena za mleko.

Infektivni uzročnici

Kao posledica dejstva svih navedenih predisponirajućih faktora stvaraju se uslovi za delovanje infektivnih agenasa koji imaju i najveću ulogu u nastanku dijareja i ispoljavanju kliničkih simptoma kod novorođenčadi. Infektivni uzročnici dijareja mogu biti različite vrste bakterija, virusa i protoza (Tabela 1). Ipak od svih infektivnih uzročnika u nastanku dijareja dominantnu ulogu imaju enterotoksične *E. coli*, *Cryptosporidium parvum*, rota i korona virusi. Poznavanje specifičnosti patofiziološkog mehanizma dejstva navedenih infektivnih uzročnika može nam dati jasniju preporuku o načinu lečenja i kontrole neonatalnih dijareja izazvanih ovim uzročnicima.

Tabela 1. Najznačajniji uzročnici neonatalnih dijareja preživara i vreme pojavljivanja infekcije (Modifikovano i prilagođeno prema Heller i sar., 2018)

		Telad Starost	Jagnjad, jarad Starost	Tip dijareje
Bakterija	<i>E. coli</i> (ETEC)	1 - 5 dana	1 - 5 dana	Sekretorna
	<i>C. perfringens</i> Tip A, B i C	1 - 15 dana i starija	1 - 15 dana i starija	Eksudativna
	<i>Salmonella spp.</i>	4 - 28 dana i starija	1-7 dana i starija	Eksudativna
Virus	Rotavirus	5 - 14 dana	Do 16 nedelja	Malapsorptivna- osmotska i sekretorna
	Coronavirus	5 - 30 dana	5 - 30 dana	Malapsorptivna- osmotska i sekretorna
Protozoa	<i>Cryptosporidium</i> <i>parvum</i>	5 - 20 dana	1 - 4 nedelje	Malapsorptivna- osmotska
	<i>Eimeria spp.</i>	> 3 nedelje	2 nedelje do 5 meseci	Malapsorptivna- osmotska
	<i>Giardia spp.</i>	> 15 dana	1 – 3 meseca	Malapsorptivna- osmotska

Enterotoksične *E. coli* (ETEC)

Prema istraživanjima, enterotoksične *E. coli* su glavni uzrok neonatalnih dijareja koje se javljaju u prva 4 dana života. Odmah nakon rođenja dolazi do izloženosti oralnim putem fekalnim koliformima koje kolonizuju creva sa normalnom ko-

mensialnom mikroflorom i nastavljaju kontinuirano da se kreću kroz digestivni trakt sa ingestom. Kada je kontaminacija iz spoljašnje sredine velika, ETEC se unose u velikoj količini i mogu da izazovu bolesno stanje dejstvom dva faktora virulencije, K99 fimbrijalnim antigenom i termostabilnim toksinom. Prisustvo fimbrijalnog antigena omogućava ETEC da se vežu za zid creva i da se tu razmnožavaju. Pošto se K99 antigen eksprimira samo pri pH vrednosti sredine od oko 6,5 distalni deo tankog creva je početno mesto kolonizacije. Kako se pH crevnog sadržaja povećava idući kaudalno ovaj prag se dostiže u ileumu. Vezivanjem ETEC bakterija omogućava im da proliferišu i šire se proksimalno kroz tanko crevo. Sposobnost ETEC da se vežu za epitel creva zavisi od starosti i postepeno se smanjuje od 12 sata života do 2 nedelje. Međutim, ne postoji nagli pad u sposobnosti vezivanja koji bi objasnio otpornost na ETEC sa starenjem. Nakon kolonizacije i proliferacije ETEC u tankim crevima, intenzivira se produkcija termostabilnog toksina koji dovodi do nastanka sekretorne dijareje.

Termostabilni toksin ETEC vezuje se za receptore i dalje preko sekundarnih glasnika na ćelijskom nivou izaziva pojačano izlučivanje hlorida iz ćelije. Ovaj toksin dovodi i do aktivacije puta kojim se pojačano izlučuju bikarbonati, a takođe se inhibira izmena Na^+ i H^+ jona između ćelije i ekstracelularne tečnosti. Dodatno, dejstvom termostabilnog toksina aktivira se enterični nervni sistem. Slično kao i za ekspresiju K99 antigena, proizvodnja termostabilnog toksina zavisi od pH sredine i ukoliko je on manji od 7,0 proizvodnja je jako ograničena. Iz tog razloga proizvodnja toksina je maksimalna u distalnim delovima tankog creva jer je pH u ovom segmentu najveći. Na osnovu samog mehanizma dejstva toksina može se zaključiti da stvaranjem alkalnih uslova nastaju preduslovi za dodatnu produkciju toksina i širenje dejstva duž creva. Kao posledica svih navedenih dejstava toksina dolazi do pojačane ekskrecije tečnosti u lumen creva i nastanka neonatalne sekretorne dijareje.

Cryptosporidium parvum

Infekcije uzrokovane protozom *Cryptosporidium parvum* su jedan od najčešće izolovanih patogena u gastrointestinalnom traktu kod preživara. Postoji više genotipova *C. parvum* koji mogu izazvati enteritis kod goveda, ovaca, koza i ljudi, tako da ona ima i zoonotski karakter. Infekcija nastaje najranije 3. dana života, unošenjem sporuliranih oocista iz spoljašnje sredine oralnim putem, a vrhunac infekcije se dostiže 3. nedelje života. Infekcija se može javiti i kod starijih životinja ali je ona dosta retka nakon 3. meseca. Nakon infekcije klinički znaci dostižu vrhunac sa 3-5 dana i traju do 17 dana. Unete oociste prolaze kroz složen životni ciklus koji podrazumeva izlaganje želudačnoj kiselini i žuči, da bi svoje primarno dejstvo ispoljili oštećujući crevni epitel prvo na nivou ileuma. Infekcija sa *C. parvum* dovodi do atrofije crevnih resica, gubitka enterocita i hiperplazije ćelija crevnih kripti. Ova oštećenja dovode do poremećaja permeabilnosti creva i posledično do nastanak malabsorptivne dijareje. Postoje dva moguća patofiziološka mehanizma kojim *C. parvum* ispoljava svoje patogeno dejstvo na nivou creva. Prvi je direktni citotok-

sični efekat ovih organizama na epitel creva, kada dolazi do oslobađanja različitih citosolnih enzima usled vezivanja i obuhvatanja parazita membranom enterocita. Drugi verovatniji mehanizam je apoptoza ćelija, jer je potvrđen nalaz apoptotičnih ćelija u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima nakon infekcije sa *C. parvum*. Male infektivne doze ovog parazita mogu dovesti do prolongirane infekcije, zbog fenomena autoinfekcije kada se parazit replicira unutar domaćina i odmah ga reinficira bez izlaska u spoljašnju sredinu.

Oociste koje se nalaze u spoljašnjoj sredini su veoma otporne na većinu dezinfekcionih sredstava (alkohol, natrijum-hipohlorit) i dugo se zadržavaju na plastičnim materijalima (kante za napajanje, cucle) gde mogu opstati i do 18 meseci u hladnim i vlažnim uslovima. Dejstvom 10% rastvora amonijaka, formalina, peroksida ili izlaganjem temperaturama preko 60 °C mogu se uništiti infektivne oociste.

Rotavirus

Rotavirus je jedan od prvih identifikovanih uzročnika neonatalnih dijareja kod preživara. To je ubikvitaran komensal i smatra se da je 90-100% populacije goveda seropozitivno. Postoji nekoliko serogrupa, a najučestalija je serogrupa A. Rotavirusi najčešće u sadejstvu sa drugim mikroorganizmima uzrokuju dijareje kod mladunčadi preživara, a incidenca je najveća tokom druge nedelje života. Virus se unosi oralnim putem i nakon inkubacije od 24 časa ukoliko se infekcija ne komplikuje sekundarnim bakterijskim uzročnicima simptomi bolesti se povlače za 2 dana. Predominatno mesto dejstava virusa je duodenum. Virus napada epitelne ćelije tankog creva replikuje se u citoplazmi i dovodi do citolize. To ima za posledicu zamenu funkcionalnog epitela crevnih resica skvamoznim ćelijskim epitelom i razvoja maldigestije i malapsorpcije. Gubitak resorptivne površine creva dovodi do zadržavanja osmotski aktivnih materija (glukoza i ugljeni hidrati) koje se ne resorbuju nego povlače vodu u lumen creva. Pored ovoga dejstva, poznato je da virusni enterotoksin pojačava ulazak kalcijuma u ćeliju što doprinosi pojavi sekretorne komponente dijareje. Oštećenjem ćelija dolazi do oslobađanja vazoaktivnih materija koje povećavaju propustljivost i dovode do gubitka tečnosti. Dodatno sekretornoj komponenti doprinose hiperplazija ćelija crevnih kripti koje povećavaju sekretornu aktivnost.

Koronavirus

Infekcija koronavirusom može da nastane oralnim ili respiratornim putem. Za razliku od rotavirusne infekcije ona je ređa i manifestuje se težim kliničkim simptomima. Može da se ispolji kao neonatalna dijareja, zimsko dizenterija odraslih goveda ili kao respiratorna infekcija. Od koronavirusa oboljevaju novorođenčad uzrasta od 5-30 dana. Infekcija nastaje peroralno, unošenjem hrane kontaminirane od strane zaražene mladunčadi ili odraslih jedinki. Klinički simptomi se ispoljavaju nakon dva dana od infekcije i traju 5 do 6 dana. Koronavirusna infekcija zahvata prvo proksimalni deo tankog creva, a zatim se širi preko jejunuma, ileuma

i kolona. Virus se preko S proteina vezuje za ćelije crevnih resica i to je primarno mesto delovanja, ali su takođe pogođene i ćelije crevnih kripti. Virus vrši replikaciju unutar ćelija i dovodi do njihove lize. Enteritis izazvan koronavirusom je generalno težeg oblika od onog izazvanog rota virusom i bolest se manifestuje kao mukohemoragični enterokolitis, sa kliničkim znacima koji duže traju nego kod rota virusa jer su zahvaćene i crevne kripe. Kao i kod rotavirusa, gubitak crevnih resica uzrokuje maldigestiju i malapsorpciju sa sekundarnom hipersekrecijom zbog proliferacije ćelija kripti. Maldigestija dovodi do nakupljanja nesvarene laktoze koja osmotski povlači vodu u creva i izaziva dijareju.

Prevenција neonatalnih dijareja preživara

Prevenција nastanka neonatalnih dijareja podrazumeva sveobuhvatan pristup koji treba da bude usmeren na zdravlje majke, menadžment kolostruma kao i obezbeđivanje uslova i brige za novorođenčad.

U periodu zasušenja potrebno je obezbediti vitamine i minerale u ishrani gravidnih životinja, jer je dokazano da deficit u ovoj fazi doprinosi rađanju slabo vitalne i neotporne mladunčadi. Preporučuje se da period zasušenja kod krava bude od 45-60 dana, jer ako je kraći od 40 dana proizvodi se 2,2 kg kolostruma manje, a ako je ispod 20 dana dolazi do smanjene koncentracije imunoglobulina. Sprečavanje nastanka toplotnog stresa je takođe bitan faktor koji utiče na bolji kvalitet kolostruma. Jedna od najznačajnijih mera prevencije neonatalnih dijareja jeste prepartalna vakcinacija čime se povećava koncentracija specifičnih antitela protiv *E. coli*, rotavirusa i koronavirusa.

Menadžment kolostruma predstavlja jednu od najvažnijih preventivnih mera kada je u pitanju pojava neonatalnih dijareja kod preživara. Greške koje su vezane za kolostrum mogu da budu uzrok neprenošenja maternalnih antitela, odnosno pasivnog imuniteta sa majke na novorođenu jedinku. Danas se smatra da je opravdana kontrola pasivne zaštite kod teladi starih 48h, merenjem koncentracije ukupnih proteina iz seruma pomoću refraktometra. Pored imunoglobulina G (IgG) kolostruma koji imaju veoma važnu ulogu u odbrani organizma od infekcija, važna je i manipulacija sa njim pre napajanja mladunčadi.

Kvalitet kolostruma se ne može proceniti samo na osnovu njegovog izgleda i količine pri prvoj muži. Koncentracija IgG u kolostrumu je najvažniji faktor za procenu obezbeđivanja pasivnog imunitet novorođenoj mladunčadi. Važno je napomenuti da se koncentracija IgG smanjuje ako prođe više od 2 sata od teljenja, a kolostrum se ne izmuze. Utvrđeno je da samo 36% holštajn krava produkuje neophodnu količinu imunoglobulina (>100 g/L) u 1,9 L kolostruma, dok 85% proizvodi taj nivo u 3,8 L kolostruma. Da bi se obezbedio adekvatan prenos pasivnog imuniteta potrebno je da tele unese minimalno 150-200 g IgG kolostrumom u prva 24 časa života. Procenu kvaliteta kolostruma merenjem koncentracije IgG moguće je utvrditi pomoću kolostrometra ili Brix refraktometra. Smatra se da kvalitetan kolostrum sadrži najmanje 50 g/L IgG. Mereno kolostrometrom to odgovara vrednosti od 1045 ili refraktometrom vrednosti od 21-22 Brix.

Osim koncentracije imunoglobulina kao najvažnijeg parametra, na kvalitet kolostruma utiče i bakterijska kontaminacija tokom muže i skladištenja. Pasterizovanjem kolostruma 60 min na 60 °C može se smanjiti broj bakterija dok koncentracija kolostralnih IgG ostaje u prihvatljivim granicama. Takođe, kolostrum može da se čuva 7 dana u frižideru ako je nepasterizovan i 10 dana ako je pasterizovan. Obično na velikim farmam postoji praksa zamrzavanja kolostruma koji se tako zamrznut može čuvati do 6 meseci.

Pored kvaliteta kolostruma u prevenciji nastanka neonatalnih dijareja jednaku ulogu ima i briga o novorođenčadima. Napajanje novorođenčadi u prva 4 časa nakon partusa kolostrumom dobrog kvaliteta je od presudnog značaja u postizanju adekvatne pasivne imunizacije. Naime, već od 6 časa života efikasnost apsorpcije imunoglobulina opada, a posle 24 časa Ig imaju dejstvo samo na nivou creva. Iz tog razloga, preporučuje se napajanje teladi sa 2 L kolostruma na svakih 12 časova tokom prvih 3 dana života, kako bi kolostralna antitela mogla da neutrališu patogene i toksine u crevima. Ne preporučuje se davanje "poola" kolostruma od više plotkinja. Da bi se sprečio unos i širenje patogena u populaciji, novorođenčad treba držati u čistim i dezinfikovanim objektima odvojeno od majki.

Terapija neonatalnih dijareja

Procena stanja pacijenta

Pre primene odgovarajućeg tretmana i terapije neonatalne dijareje, neophodno je da se obavi procena stanja pacijenta. Prvo, potrebno je da se uzmu iscrpni anamnestički podaci na nivou farme, kao i od obolele životinje, potom informacije o ranijim tretmanima i terapijama, ako ih je bilo, kako za obolele tako i za sve ostale životinje na farmi i na kraju podatke o rezultatima terapije. Međutim, najvažniji korak ka rešavanju problema dijareja je detaljan klinički pregled pacijenta. On ima za cilj procenu nivoa dehidracije životinje, stepena acidoze koja najčešće prati dijareju, prisutnost septikemije, kao i prisustvo drugih poremećaja koji mogu da utiču na prognozu ali i na odgovor životinje na primenjenu terapiju.

Pored anamnestičkih podataka i detaljnog kliničkog pregleda, poželjno je uraditi i laboratorijske analize krvi da bi objektivnije procenili stanje u kome se životinja nalazi. Međutim, u većini slučajeva tretman i plan terapije protiv neonatalnih dijareja mogu da se sačine na osnovu detaljnog kliničkog ispitivanja. Stepenu dehidracije može se proceniti na osnovu turgora kože, kao i izraženosti enoftalmusa. Stepenu acidoze koji je prisutan kod mladunčadi sa dijarejom obično je u korelaciji sa opštim stanjem u kojem se nalazi obolela životinja i procenjuje se na osnovu mogućnosti stajanja, prisutnosti refleksa sisanja i stepena depresije. Kod težih slučajeva metaboličke acidoze životinja leži na strani i praktično postoji potpuni izostanak reakcije na spoljašnje nadražaje. Povišena telesna temperatura, infekcija pupka ili zglobova, iniciranost episkleralnih krvnih sudova, prisustvo fibrina u prednjoj očnoj komori, predstavljaju simptome koji ukazuju na septikemično stanje.

Oralna ili parenteralna (intravenska) terapija?

Nadoknada izgubljene tečnosti i elektrolita, odnosno uspostavljanje odgovarajućeg acidobaznog statusa životinje vrši se aplikacijom određenih rastvora oralno i/ili parenteralno. Oralna aplikacija je vrlo efikasna u stanjima kada je prisutan lakši stepen kako dehidracije organizma, tako i metaboličke acidoze. Za primenu oralne rehidracije potrebno je da kod obolele životinje refleks sisanja bude očuvan, ali isto tako veoma je bitno da još uvek postoji adekvatna perfuzija digestivnog trakta. Nasuprot ovome, kod teških slučajeva dehidracije postoji centralizacija krvotoka, tako da je intestinalna perfuzija poprilično redukovana, a time posledično i resorpcija kako tečnosti tako i hranljivih materija iz digestivnog trakta. Kod ovako teških stanja potrebno je primeniti parenteralnu nadoknadu tečnosti, jer je ona potpuno nezavisna od resorptivnog kapaciteta digestivnog trakta.

Iz napred navedenih razloga neophodno je da se svaki pacijent pravilno proceni radi primene odgovarajuće terapije. Za životinje koje mogu samostalno da stoje, koje imaju dobar do srednje izražen refleks sisanja, sa stepenom dehidracije do 8%, preporučuje se i u praksi se pokazao veoma uspešan oralni način rehidracije. Sa druge strane pacijenti kod kojih je veoma izražen stepen dehidracije, koji obično leže i ne mogu da stoje, ne postoji refleks sisanja, trebalo bi odmah primeniti parenteralnu nadoknadu tečnosti, sve dok im se ne povrati refleks sisanja, kao i sposobnost da životinja samostalno stoji.

Oralna nadoknada tečnosti

Rastvori koji mogu komercijalno da se nabave značajno variraju po kvalitetu i mogućnosti primene u cilju terapije neonatalnih dijareja. Prilikom donošenja odluke o izboru preparata treba voditi računa o nekoliko faktora. Preporučuje se da koncentracija natrijuma bude od 90 do 130 mmol/L. Pošto se kod dijareja gube i znatne količine kalijuma neophodno je nadoknaditi i ovaj element. Često se kod pacijenata sa veoma teškim oblikom dehidracije i metaboličke acidoze javlja hiperkalemija. Ovo stanje može da zavara, odnosno hiperkalemija je posledica prelaska jona kalijuma iz intracelularnog u ekstracelularni prostor i krv, uprkos smanjenju ukupne količine kalijuma u organizmu obolele jedinke. U preparatima koji su danas u upotrebi, a koji se preporučuju za terapiju dijareje kod teladi, koncentracija kalijuma iznosi od 10 do 30 mmol/L. Takođe, neophodan sastojak ovih preparat je i glukoza. Resorpcija natrijuma iz creva se odvija preko Na/glukoza ko-transportnog mehanizma. Glukoza omogućava efikasnu resorpciju natrijuma, a samim tim i resorpciju vode. Kada je u pitanju osmolaritet komercijalni preparati rastvora elektrolita za oralnu upotrebu značajno variraju u pogledu osmolarnosti. Najveća razlika u većini ovih preparata je u količini glukoze koju sadrže. Preporučuje se da se koriste preparati čija osmolarnost ne prelazi 700 mmol/L. Rastvori sa većim osmolaritetom imaju prednosti pošto obezbeđuju i dodatnu energiju. Međutim, pokazalo se da preveliki osmolaritet odlaže pražnjenje abomazuma, što posledično dovodi do sporije resorpcije iz creva. Nezaobilazan deo sastava

rastvora za oralnu rehidraciju su i alkalne supstance radi neutralisanja metaboličke acidoze koja prati neonatalne dijareje. Bikarbonat, acetat, propionat i citrat ulaze vrlo često u sastav komercijalno dostupnih rastvora elektrolita. Rastvori koji sadrže bikarbonate veoma su efikasni u korekciji teških acidoza. Negativna strana rastvora koja u sebi sadrže bikarbonate je neutralizacija pH sadržaja sirišta, jer dolazi do inaktivacije hemijske barijere koja sprečava prodor bakterija. Acetat i propionat imaju slični alkalizirajući efekat, ali se njihov puferski efekat ispoljava nakon metaboličkih promena koje se odigravaju u jetri, tako da ne utiču na pH sirišta. Rastvori elektrolita koji se koriste za sanaciju dijareja, treba da u svom sastavu sadrže minimum 50 mmol/L alkalizirajućih supstanci. Komercijalni preparati koji ne sadrže ni jednu od pomenutih alkalizirajućih supstanci nisu podesni za efikasnu oralnu terapiju neonatalnih dijareja.

Parenteralna (intravenozna) nadoknada tečnosti

Intravenski način nadoknade tečnosti i elektrolita predstavlja najpodesniji način rehidracije kod dijareja. Infuzioni rastvori mogu da budu izotonični i hipertonični. Upotrebom izotoničnih rastvora potrebna je velika količina za ponovno uspostavljanje intravaskularnog volumena. Nasuprot ovome, infuzija hipertoničnog rastvora podrazumeva relativno manju količinu tečnosti. Aplikovani hipertonični rastvori povlače tečnost iz intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora u vaskularni sistem. Na osnovu ovoga može da se zaključi da hipertonični rastvori ne vrše rehidraciju tela, već samo prolazno prebacuju tečnost u krvne sudove. To znači da manjak tečnosti mora da se nadoknadi oralnom aplikacijom.

Najčešće primenjivan izotonični rastvor u praksi je fiziološki rastvor (0,9% NaCl). Izotonični rastvor NaCl uspešno nadoknađuje natrijum i vodu. Ovaj rastvor je blago kiseo, tako da je uz ovaj rastvor potrebno primeniti i neku alkalizirajuću supstancu, najbolje natrijum bikarbonat (NaHCO_3), u cilju korekcije metaboličke acidoze. Pored fiziološkog rastvora, na tržištu je dostupan i Ringerov rastvor, koji pored Na i Cl, sadrži kalijum (K) i kalcijum (Ca). Ringerov rastvor ne sme da se meša sa NaHCO_3 zato što može da nastane precipitacija Ca sa bikarbonatom. Komercijalno može da se nabavi i Ringerov rastvor sa laktatom (Hartmanov rastvor), koji u sebi ima supstancu sa alkalizirajućim efektom. Međutim, da bi Hartmanov rastvor bio efikasan potrebne su određene metaboličke promene. To je razlog zašto je ovaj rastvor manje podesan kada nam je potrebna brza korekcija metaboličke acidoze. U praksi se najbolje pokazala primena fiziološkog rastvora, 0,9% NaCl zajedno sa hipertoničnim rastvorom 8,4% NaHCO_3 . Brzina infuzije ne bi trebala da premaši 70 ml/kg/sat.

Hipertonični rastvori kao što su NaHCO_3 (8,4%) i NaCl (5-7,2%) u kratkom vremenskom periodu povećavaju osmolarnost krvi, tako što povlače vodu iz ekstravaskularnih prostora u krvne sudove. Kao rezultat ovog stanja je pojačana perfuzija digestivnog trakta. S obzirom da hipertonični rastvori vrše preraspodelu tečnosti iz jednog mesta ka drugom, infuzija ovih rastvora uvek mora da se kombinuje sa oralnom aplikacijom rastvora. Hipertonični rastvor NaCl je manje podesan

za brzu rehidraciju teladi sa teškom dehidracijom i acidozom, zbog nedostatka alkalizirajućeg efekta.

Antimikrobna terapija

Iako postoje različiti stavovi u pogledu upotrebe antibiotika u terapiji dijareja postoje nedvosmisleni podaci koji ukazuju da je upotreba specifičnih antibiotika efikasna u lečenju neonatalnih dijareja. Međutim, bitno je znati da svako mladunče koje ima dijareju ne bi trebalo da bude tretirano antibioticima. Primena antibiotika je opravdana samo kod onih kod kojih postoji stanje bakterijemije ili septikemije. Glavni problem za veterinara na terenu jeste da sa sigurnošću identifikuje životinje sa bakterijemijom. Preporuka je da se kod teladi sa blagim simptomima, odnosno kada životinja ne pokazuju simptome sistemske infekcije primena antibiotika odloži. Upotreba antibiotika širokog spektra sa posebnim dejstvom na gram negativne mikroorganizme se smatra opravdanom kod mladunčadi sa znacima sistemske infekcije (inapetenca, pireksija, letargija), kao i kod hemoragičnog enteritisa. Antimikrobni tretman dijareja uzrokovanih ETEC treba da bude usmeren na njihovo eliminisanje iz digestivnog trakta uz istovremenu rehidraciju životinje. Upotreba oksitetraciklina i sulfa-preparata parenteralno kao i amoksicilina, hlor-tetraciklina, streptomocina, sulfa-preparata i tetraciklina peroralno odobrena je u SAD za lečenje enteritisa kod teladi uzrokovanog ETEC. Parenteralna upotreba antibiotika je poželjnija od oralne primene pri čemu parenteralni antimikrobni lek treba da ima baktericidno dejstvo predommatno na gram negativne mikroorganizme. Idealno je kada se parenteralni lek izlučuje i putem žuči u aktivnoj formi te tako ispoljava antimikrobni efekat lokalno na nivou tankih creva.

Antimikrobni lekovi prvog izbora u lečenju dijareja teladi koja pokazuju sistemsko oboljenje su parenteralno aplikovani amoksicilin ili ampicilin u dozi od 10 mg/kg IM na 12 sati, sulfonamidi u dozi od 25 mg/kg IM ili IV na 24 sata i peroralno aplikovani amoksicilin-trihidrat u dozi od 10 mg/kg na 12 sati.

Antimikrobni lekovi drugog izbora u onim zemljama gde je upotreba cefalosporina dozvoljena su cefalosporini treće i četvrte generacije, ceftiofur i cefkvinom. Postoje dokazi da parenteralno aplikovani ceftiofur ima dejstvo na infekciju uzrokovanu sa *Salmonela enterica*.

Antimikrobni lekovi trećeg izbora su fluorohinoloni u onim zemljama gde je njihova primena dozvoljena, i koriste se za lečenje samo kritično bolesne teladi kod kojih je dijareja uzrokovana *E. coli* i *Salmonella spp.*

Aminoglikozidne antibiotike ne bi trebalo davati oralno jer se veoma slabo apsorbuju iz gastrointestinalnog trakta i ne postižu sistemski efekat. Takođe, njihova parenteralna primena se izbegava zbog dugog perioda karence, potencijalne nefrotoksičnosti pogotovo kod dehidrirane teladi kao i zbog minimalnog izlučivanja putem žuči. Prema istraživanjima iz 2002. godine sprovedenim u Italiji lekovi prvog izbora u terapiji neonatalnih dijareja su bili fluorohinoloni. Prema najnovijim podacima iz 2021. godine u 4 evropske zemlje, Austrija, Belgija, Portugal i

Škotska antibiotici prvog, drugog i trećeg izbora u lečenju neonatalnih dijareja bili su hinoloni, sulfonamidi i penicilini.

Upotreba antimikrobnih lekova protiv infekcije *Cryptosporidium parvum* je pod velikim znakom pitanja zbog same lokalizacije uzročnika u citoplazmatskim vakuolama enterocita. Smatra se da je to razlog nedovoljno efikasnog delovanja antimikrobnih lekova koji uglavnom pasiraju kroz lumen creva. Jedini u Evropi registrovani lek za prevenciju infekcije *Cryptosporidium parvum* je halofuginon koji se primenjuje tokom prvih 7 dana života. Njegova primena u prevenciji i terapiji nastanka neonatalnih dijareja izazvanih specifičnim uzročnikom predstavlja primer metafilaktičke upotrebe antimikrobnih lekova. Međutim, halofuginon nije pokazao konzistentno delovanje na ovog uzročnika, mada je značajno doprineo samnjivanju izlučivanja infektivnih oocisti. Zbog toga se smatra da je ključ uspeha u prevenciji i kontroli ovog uzročnika primena svih raspoloživih zootehničkih i higijenskih mera na visokom nivou.

Pored antibiotika, danas se u terapiji dijareje smatra opravdana upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), odnosno preparata koji imaju analgetičko i antiinflamatorno delovanje. Dijareja je obično praćena bolom u abdomenu kao posledica zapaljenske reakcije digestivnog trakta i grčeva u abdomenu. Upotreba meloksikama i fluniksina-meglumina može imati povoljno analgetsko, antipiritsko, antiinflamatorno ili antisekretorno dejstvo kod dijareja, kao i još neutvrđeno dejstvo na motilitet creva. Upotreba NSAIL kao pomoćne terapije dovodi do kraćeg perioda morbiditeta kao i manje upotrebe antibiotika u terapiji neonatalnih dijareja.

Upotreba probiotika nema dokazano pozitivno dejstvo u terapiji neonatalnih dijareja i ne preporučuje se kao standardni protokol u terapiji. Takođe, dokazano je da upotreba adsorbenata i protektiva, kao što su aktivni ugalj, kaolin, pektin i drugi može da produži period lečenja i poveća morbiditet i mortalitet u poređenju sa peroralnom antibiotskom terapijom.

Na osnovu svega iznetog može se zaključiti da su neonatalne dijareje kompleksan problem pogotovo u farmskom načinu držanja. U profilaksi neonatalnih dijareja podjednako važnu ulogu treba da ima menadžment na farmi i preventivne veterinarske mere koje se sprovode. Međutim, kada se radi o terapiji neonatalnih dijareja, presudnu ulogu ima detaljno sagledavanje kliničkih simptoma od strane veterinara na osnovu kojih će biti preduzeta pravilna terapija, nadoknadom tečnosti i/ili upotreba antimikrobnih sredstava. Kako su negativni efekti neonatalnih dijareja veliki, samo zajedničkim pristupom farmera i veterinara može se obezbediti visok nivo kontrole ovog zdravstvenog problema.

Zahvalnica:

Rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-9/2021-14).

LITERATURA

1. Berchtold J, 2009, Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 25, 73–99.
2. Brunauer M, Roch FF, Conrady B, 2021, Prevalence of Worldwide Neonatal Calf Diarrhoea Caused by Bovine Rotavirus in Combination with Bovine Coronavirus, Escherichia coli K99 and Cryptosporidium spp.: A Meta-Analysis, *Animals*, 11, 1014, <https://doi.org/10.3390/ani11041014>.
3. Constable PD, 2009, Treatment of Calf Diarrhea: Antimicrobial and Ancillary Treatments, *Vet Clin Food Anim*, 25, 101–120.
4. Constable PD, Trefz FM, Sen I, Berchtold J, Nouri M, Smith G, Grünberg W, 2021, Intravenous and Oral Fluid Therapy in Neonatal Calves With Diarrhea or Sepsis and in Adult Cattle, *Front Vet Sci*, 7, 603358. doi: 10.3389/fvets.2020.603358
5. Constable PD, Trefz FM, Sen I, Berchtold J, Nouri M, Smith G, Grünberg W, 2021, Intravenous and Oral Fluid Therapy in Neonatal Calves With Diarrhea or Sepsis and in Adult Cattle, *Front Vet Sci* 7:603358. doi: 10.3389/fvets.2020.603358
6. Eibl C, Bexiga R, Viora L, Guyot H, Félix J, Wilms J, Tichy A, Hund A, 2021, The Antibiotic Treatment of Calf Diarrhea in Four European Countries: A Survey, *Antibiotics*, 10, 910, <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080910>
7. Foster DM, Smith GW, 2009, Pathophysiology of diarrhea in calves, *Vet Clin Food Anim*, 25, 13–36.
8. Heller MC, Chigerwe M, 2018, Diagnosis and treatment of infectious enteritis in neonatal and juvenile ruminants, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 34, 1, 101–117.
9. Neonatal health. A practical guide to diagnosis Bovine neonatal diarrhoea, MSD, Animal Health
10. Todd CG, Millman ST, McKnight DR, Duffield TF, Leslie KE, 2010, Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for neonatal calf diarrhea complex: Effects on calf performance, *J Anim Sci*, 88, 2019–2028. doi: 10.2527/jas.2009-2340.

PREVENTION AND THERAPY OF NEONATAL DIARRHEA IN DOMESTIC RUMINANTS

**Vujanac Ivan, Prodanović Radiša, Nedić Sreten, Arsić Sveta,
Jovan Bojkovski, Ljubomir Jovanović, Danijela Kirovski**

Neonatal diarrhea in domestic ruminants is one of the most significant health problems in livestock production worldwide. They are one of the most common causes of death in dairy calves in the first 30 days of life, but they are also a significant health problem in lambs and kids. In addition to the direct economic damage caused by high treatment costs and infant mortality, neonatal diarrhea can have serious long-term consequences for the growth and development of offspring intended for breeding. According to the causes that lead to neonatal diarrhea, they can be of non-infectious and infectious etiology. The most common non-infectious causes of neonatal diarrhea are errors in dietary technology, poor quality of colostrum, milk or milk replacements, as well as errors in weaning offspring. Of the infectious causes of neonatal diarrhea, the most common are infections with enterotoxigenic *E. coli*, *Clostridium spp.*, Rotaviruses, Coronaviruses and Cryptosporidia. Given the different etiology of neonatal diarrhea, as well as the significant economic losses they cause, the use of modern approaches in prevention and therapy is an imperative in intensive farm production. This is reflected in the active and passive immunization of newborns, the elimination of errors in nourishments technology as well as the application of modern diagnostic and therapeutic protocols. The importance of accurate diagnosis of the

cause of neonatal diarrhea is an important factor for successful therapy. The application of all these measures can significantly reduce the occurrence of neonatal diarrhea in domestic ruminants.

Key words: diarrhea, neonates, ruminants, therapy

**Organizaciju XLIII simpozijuma za inovacije znanja veterinara,
finansijski su podržale sledeće organizacije i preduzeća:**

Pokrovitelj

Ministarstvo poljoprivrede šumarstva i vodoprivrede – Uprava za veterinu
uz podršku Veterinarske komore Srbije

Veliki sponzori:

Ave & Vetmedic
Aevum pet care
Kinološki savez Srbije
Veterinarski institut dr Vaso Butozan

Sponzori:

VSI Kraljevo
VSI Jagodina
Naučni institut za veterinarstvo Srbije
Institut za higijenu u tehnologiju mesa
Marlofarma
Promedia
Vivogen
VS Bujanovac
Veterinarski zavod Subotica
Hrana produkt
Superlab
VSI Šabac
Naučni institut za veterinarstvo Novi Sad
UVPS
VSI Niš
Krka Farma
Fishcorp 2000 feed
Evrolek
Zoolek
Biochem Balkan
VSI Subotica
VSI Sombor
VS Mladenovac
Naturavitalis
VSI Pančevo
VSI Zaječar
Lusa vet
Royal Vet
VSI Požarevac
Primavet

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд
636.09(082)

СЕМИНАР за иновације знања ветеринара (43 ; 2022 ; Београд)
Зборник предавања XLIII Seminara za inovacije znanja veterinara,
Београд, [25.02.2022.] / [urednik Dragan Gvozdić]. - Београд : Факултет
ветеринарске медицине, Центар за издавачку делатност и промет učila,
2022
(Београд : Научна КМД). - [7], 205 str. : ilustr. ; 24 cm

На врху насл. стр.: Универзитет у Београду. - Тираж 450. - Стр. [3]:
Предговор / Milorad Mirilović, Danijela Kirovski. - Bibliografija uz
svaki rad. - Summeries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-46-2

а) Ветерина - Зборници

COBISS.SR-ID 58357769