

UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

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

Beograd, 2016

**Organizator:**

Fakultet veterinarske medicine  
Univerzitet u Beogradu

**Počasní predsednik Organizacionog odbora:**

Prof. dr Teodorović Vlado,  
dekan Fakulteta veterinarske medicine

**Organizacioni odbor:** *predsednik* - prof. dr Kirovski Danijela, *članovi*: prof. dr Krstić Vanja, prof. dr Mirilović Milorad, prof. dr Gvozdić Dragan, prof. dr Jovanović Ivan, doc. dr Petrujković Branko, Gabrić Maja

**Programski odbor:** *predsednik* - prof. dr Katić Vera, *članovi*: prof. dr Aleksić-Kovačević Sanja, prof. dr Resanović Radmila, prof. dr Lazarević Miodrag, prof. dr Šefer Dragan, prof. dr Vujanac Ivan, prof. dr Radojičić Sonja



*Izdavač:*

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



*Za izdavača:*

Prof. dr Teodorović Vlado, dekan FVM

*Urednik:*

Prof. dr Lazarević Miodrag

*Dizajn korica:*

Prof. dr Jovanović B. Ivan

*Tehnički urednik:*

Lazarević Gordana

*Štampa:*

Naučna KMD, Beograd

*Tiraž:* 400 primeraka

## SADRŽAJ

### PLENARNI REFERATI

- ◆ **Miodrag Petrović:**  
Veterinarska politika, bezbednost hrane, zdravlje i  
dobrobit životinja – državni planovi za unapređenje sistema  
i inovacije u 2016. godini i periodu pre ulaska u EU ..... 1
- ◆ **Radojičić Sonja, Valčić Miroslav, Stević Nataša:**  
Trend globalizacije zaraznih bolesti –  
aktuelna epizootiološka situacija u Evropi ..... 3
- ◆ **Aleksić-Kovačević Sanja, Polaček Vladimir:**  
Tuberkuloza svinja izazvana uzročnicima iz  
*Mycobacterium avium* kompleksa (MAC) ..... 13
- ◆ **Kukolj Vladimir:**  
Parazitska fibroza jetre: stari uzročnici – novi mehanizmi ..... 21
- ◆ **Milosavljević S. Petar:**  
Urgentni hirurški zahvati na abdomenu konja u terenskim uslovima ..... 29
- ◆ **Resanović Radmila:**  
Imunosupresija živine u svetlu imunoprofilakse ..... 45
- ◆ **Šefer Dragan, Radulović Stamen:**  
Fitobiotici – savremena nutritivna strategija u  
stimulaciji rasta nepreživara ..... 55

### RADIONICE

- ◆ **Andrić Nenad:**  
Najčešća neurološka oboljenja malih životinja:  
dijagnoza, terapija i komplikacije ..... 67
- ◆ **Vučinić Marijana, Andrijašević Maja, Čelebićanin Sanja, Lazić Ivana:**  
Kontrola i ocena dobrobiti životinja na farmama,  
stočnim pijacama, u transportu i na klanicama ..... 75

◆ <b>Stepanović Predrag:</b> Dijagnostika, diferencijalna dijagnostika i terapija pulmonalne hipertenzije kod pasa .....	87
◆ <b>Krstić Vanja, Vasiljević Maja:</b> Trijaža, reanimacija i intenzivna nega pasa i mačaka .....	101
◆ <b>Popović Nikola:</b> Alopecije mesojeda, dijagnoza i terapija .....	107
◆ <b>Trailović Dragiša, Krstić Nikola, Ilić Vojislav, Đoković Stefan:</b> Novine u kliničkoj patologiji i terapiji socijalnih životinja – osnova za korekciju i dopunu nastavnog programa iz bolesti životinja.....	113
◆ <b>Karabasil Neđeljko, Katić Vera:</b> Opšti principi uzorkovanja namirnica životinjskog porekla .....	123
◆ <b>Magaš Vladimir, Pavlović Miloš, Stanišić Ljubodrag, Nedić Svetlana:</b> Endometritisi kobilica i malih životinja – dijagnostika i terapija .....	131
◆ <b>Maletić Milan, Đurić Miloje, Vakanjac Slobodanka:</b> Endometritisi farmških životinja – dijagnoza i terapija .....	145
◆ <b>Kovačević Filipović Milica, Francuski Andrić Jelena:</b> Kada su leukocitoza i leukopenija znak za uzbunu? .....	153
◆ <b>Ilić Vojislav:</b> Prodaja veterinarske usluge i robe .....	163
<b>INDEKS AUTORA .....</b>	<b>169</b>

## KADA SU LEUKOCITOZA I LEUKOPENIJA ZNAK ZA UZBUNU?\*

Kovačević Filipović Milica i Francuski Andrić Jelena\*\*

---

*Ukupan broj i vrste leukocita (leukogram) u krvi su hematološki parametri važni za postavljanje dijagnoze, praćenje efekta terapije i prognozu bolesti. Stepem povećanja ukupnog broja leukocita i pojedinih vrsta leukocita zajedno sa njihovim morfološkim karakteristikama definisanim na krvnom razmazu i drugim laboratorijskim nalazima i kliničkim znacima bolesti mogu da razgraniče da li se leukocitoza javlja usled stresa, akutne inflamacije, sindroma sistemskog inflamatornog odgovora i sepse ili ukazuju na postojanje leukemije. Prognoza je loša ukoliko stanje teške inflamacije prati diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK). DIK se može dokazati na osnovu pojedinih kliničkih znakova i laboratorijskih analiza u koje spadaju i grupna vremena koagulacije. Leukopenija se kod pasa može javiti kao posledica hronične infekcije sa rikecijom Ehrlichia-om canis, usled preterane estrogenizacije, teške inflamacije (sepse), imunske destrukcije ćelija kostne srži ili njihovog oštećenja usled rasta vezivnog tkiva ili neoplastičnih ćelija. Uz druge dijagnostičke metode kao što su određivanje brzine sedimentacije eritrocita i koncentracije proteina akutne faze poput fibrinogena, može se razgraničiti da li je leukopenija odraz teške inflamacije ili oštećenja kostne srži. Radionica će obuhvatiti ručno određivanje ukupnog broja leukocita, pregled krvnog razmaza i pravljenje leukograma, kao i određivanje brzine sedimentacije, koncentracije fibrinogena i grupnih vremena koagulacije.*

*Ključne reči: inflamacija, leukocitoza, leukopenija, proteini akutne faze, sedimentacija eritrocita*

### UVOD

Leukocitoza može nastati kao posledica ubrzanog stvaranja leukocita ili kao posledica njihovog smanjenog prelaska u tkiva. Prelazak leukocita u tkiva je najčešće sprečen dejstvom endogeno stvorenih (stres) ili jatrogenih glukokortiko-

---

\* Ovaj rad je realizovan zahvaljujući projektu OI 17061 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

\*\*Dr Kovačević Filipović Milica, vanredni profesor, dr Francuski Andrić Jelena, asistent, Katedra za patološku fiziologiju, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

steroida i taj efekat je prolazan. Ubrzano stvaranje leukocita može biti posledica inflamacije ili neoplastičnog procesa. Ukoliko se ne radi o teškoj inflamaciji odnosno sepsi, leukocitoza je odbrambeni mehanizam. U toku sepse, oštećenje tkiva koje prouzrokuju aktivirani leukociti je tako veliko, da zapravo ono dovodi do kliničkih znakova bolesti i često uginuća životinje. Perzistentna leukocitoza sa pojavom blastnih oblika treba da usmeri dijagnostiku ka neoplazijama hematopetskog tkiva.

Leukopenija može nastati kao posledica obimne i ubrzane potrošnje leukocita i oštećenja prekursorskih ćelija i matičnih ćelija u kostnoj srži. Najvažniji oblik leukopenije predstavlja neutropenija. U zavisnosti od broja mladih neutrofila koji se nađu na krvnom razmazu i od toga da li je neutropenija perzistentna ili nije, i da li se javlja izolovano ili u okviru pancitopenije, može se dalje tumačiti njen uzrok i postaviti dijagnoza.

Sve promene koje su opisane dalje u tekstu se odnose, na prvom mestu, na pse i mačke, zato što je laboratorijska dijagnostika bolesti kućnih ljubimaca mnogo zastupljenija nego kod drugih vrsta životinja.

### **Stres i hematološke promene izazvane stresom**

Stres je reakcija organizma na dejstvo fizičkih i emocionalnih stresora. Tokom reakcije na stres dolazi do aktivacije simpatikusa, pojačanog lučenja adrenalina, glukokortikosteroida i brojnih drugih biološki aktivnih molekula.

Fizički stresori (npr. hirurška intervencija, infektivni agensi) remete fizičke ili hemijske karakteristike organizma, kao što su koncentracija glukoze i kiseonika, temperatura i integritet tkiva i nanose fizički bol. Emocionalni stresori izazivaju aktivaciju limbusnog sistema ili kore velikog mozga i na osnovu već doživljenog iskustva ili urođenog osećaja, kod jedinki anticipiraju nastanak situacije u kojoj im je ugrožen život. Pod dejstvom stresora, aktiviraju se na prvom mestu: 1) simpatikus i srž nadbubrega i 2) osa hipotalamus - hipofiza - kora nadbubrega. Izlučeni kateholamini (adrenalin i noradrenalin) i glukokortikosteroidi treba da omoguće životinji da svu raspoloživu energiju usmeri na rad onih organa koji su u tom trenutku važni za preživljavanje.

Osim na metabolizam ugljenih hidrata, masti i proteina, kateholamini i glukokortikosteroidi utiču na broj i funkciju pojedinih vrsta leukocita u cirkulaciji. Akutni efekat kateholamina je nastanak leukocitoze. Posle jednokratnog dejstva stresora, kateholamini se luče trenutno i imaju poluživot od nekoliko minuta, a njihovo dejstvo po jednokratnom stimulusu, na leukocite, traje oko pola sata. Osim u stresu, kateholamini se luče i tokom fizičkog napora. Već posle par minuta od dejstva kateholamina, broj leukocita u cirkulaciji postaje dvostruko veći zahvaljujući prevođenju marginalnog odeljka leukocita u cirkulišući odeljak i kontrakciji slezine. U perifernoj krvi se javljaju neutrofilija i limfocitoza zato što su u marginalnom odeljku i u slezini zastupljene obe vrste leukocita. Limfocitoza je posebno dobro izražena kod mačaka i mladih konja.

Koncentracija glukokortikosteroida počinje da raste već posle nekoliko minuta od delovanja stresora. Poluživot glukokortikosteroida u cirkulaciji, u uslovima fiziološke ravnoteže, je oko 80 min. Oni su tada vezani za globuline. Po dejstvu stresa, njihova koncentracija se povećava 10 do 50 puta i moguće je da im je poluživot kraći, jer se nalaze u koncentraciji koja prevazilazi kapacitet globulina za njihovo vezivanje. Individualne varijacije u koncentraciji glukokortikosteroida su velike i zavise od genetskih faktora i prenatalnog i postnatalnog iskustva jedinke. Individualne varijacije zavise od godišnjeg doba, pola, polnog ciklusa i telesne kondicije. Efekat glukokortikosteroida na belu krvnu sliku traje od 12 do 24 časova. Ukoliko stres traje duže, duži je i efekat ovih hormona. Glukokortikosteroidi dovode do nastanka leukocitoze zbog povećanja broja segmentiranih neutrofilnih granulocita. Oni smanjuju ekspresiju adhezivnih molekula, kako na endotelu, tako i na samim neutrofilnim granulocitima, sprečavajući njihovu transendotelijalnu migraciju. Zbog toga neutrofilni granulociti ne prelaze u tkiva, već se zadržavaju u cirkulaciji. U uslovima fiziološke ravnoteže, neutrofili u cirkulaciji provode od dva do tri sata. Po dejstvu glukokortikosteroida, ovo vreme se produžava i neutrofili ostare u cirkulaciji što se na krvnom razmazu vidi kao hipersegmentacija jedra. Ta pojava se naziva skretanje neutrofila u desno. S druge strane, glukokortikosteroidi u koncentraciji koja se javlja tokom stresa, dovode do limfopenije zadržavanjem limfocita u limfnim sudovima i izazivanjem njihove apoptoze. Stres može delovati i na monocite i eozinofilne granulocite dovodeći do monocitoze i eozinopenije. Ovo dejstvo se ne javlja uvek.

Biološki smisao ovih promena nije potpuno jasan, ali se može pretpostaviti da je supresija limfocita u akutnom stresu važna jer je proliferacija limfocita energetska skup proces, a efekat njihove proliferacije nije od akutnog značaja za organizam.

### **Sistemska inflamatorna reakcija i hematološke promene**

Obimno oštećenje tkiva može da nastane dejstvom različitih faktora (fizičkih: toplota; bioloških: dejstvo mikroorganizama; imunskim odgovorom samog organizma - što se dešava tokom alergija; hemijskih: dejstvo kiselina ili baza). Bez obzira čime je izazvano, obimno oštećenje tkiva dovodi do sistemskog povećanja koncentracije proinflamatornih citokina, na prvom mestu, interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interferona-gama (IFN- $\gamma$ ), i tumor nekrotičnog faktora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) koji deluju na centralni nervni sistem, jetru, mišiće, kostnu srž i druga tkiva. Njihovo dejstvo se klinički ispoljava gubitkom apetita, pojavom groznice i apatijom, dok se od hematoloških promena uočavaju: leukocitoza, neutrofilija, pojava mladih neutrofilnih granulocita (skretanje neutrofila u levo ili levi šift), povećanje koncentracije proteina akutne faze i ubrzana sedimentacije eritrocita.

Pod dejstvom proinflamatornih citokina dolazi do povećanja obima granulopoeze i monocitopoeze u kostnoj srži. Ukoliko je proizvodnja mladih ćelija u kostnoj srži veća od potrošnje granulocita i monocita u oštećenom tkivu, rezultat će biti leukocitoza (povećanje ukupnog broja leukocita u krvi) zbog neutrofilije, sa

pojavom mladih oblika neutrofila u cirkulaciji. Ta pojava se naziva regenerativno skretanje neutrofila u levo (neutrofilija + mladi neutrofili). Osim neutrofilije, nastaje i monocitoza, ali zbog malog udela monocita u ukupnoj populaciji leukocita, njihovo povećanje ne utiče značajno na ukupan broj leukocita. Broj limfocita i eozinofilnih granulocita je smanjen ukoliko se na zapaljensku reakciju nadovezuje i stresna reakcija.

Ukoliko je potrošnja neutrofilnih granulocita u oštećenom tkivu veća od stvaranja neutrofilnih granulocita javiće se leukopenija, neutropenija i skretanje neutrofila u levo. Ta pojava se naziva degenerativno skretanje neutrofila u levo (leukopenija/neutropenija + mladi neutrofili). Ovakve promene se javljaju kod peritonitisa, pleuritisa, teških pneumonija i sepse. Kod sepse, neutropenija nastaje zbog pojačane marginalizacije neutrofila, odnosno njihovog priljublivanja uz endotelne ćelije koje tokom sepse ekspimiraju veliki broj adhezivnih molekula. Sekvestracija neutrofila se odigrava prevashodno u plućima. Neutropenija je prognostički nepovoljan znak.

Kod hronične inflamacije, ukupan broj leukocita najčešće nije promenjen, a ponekada se može uočiti monocitoza.

### **Leukemije**

Leukemije nastaju kada dođe do neoplastične transformacije i nekontrolisane proliferacije sa poremećajem u diferencijaciji neke od nezrelih ili zrelih ćelija hematopoetskog sistema. Leukemije se u odnosu na vrstu neoplastičnih ćelija dele na mijeloproliferativne i limfoproliferativne, a po toku na akutne i hronične.

Dijagnoza leukemije se zasniva na pronalaženju karakterističnih ćelija u krvi ili kostnoj srži. Specifični tipovi ćelija se prepoznaju na krvnim razmazima i razmazima kostane srži bojenim po Wright-u, mogu se prepoznati na osnovu citohemijskih bojenja, i vezivanjem specifičnih antitela za specifične antigene na ćelijama hematopoetskog sistema. U nekim slučajevima, ćelije mogu izgledati morfološki nediferencirane pa je njihova klasifikacija u kategoriju mijeloproliferativnih ili limfoproliferativnih poremećaja vrlo teška. Mijeloidne neoplazme obuhvataju neoplastičnu proliferaciju eritrocita, granulocita, monocita i megakariocita. Ponekad više ćelijskih linija može biti neoplastično izmenjeno ukoliko je promenjena multipotentna matična ćelija, na primer mijelomonocitna leukemija gde su i neutrofilni granulociti i monociti neoplastično transformisani. Limfoproliferativni poremećaji uključuju: akutnu limfoblastičnu leukemiju, hroničnu limfocitnu leukemiju i multipli mijelom. Leukemije se takođe klasifikuju prema broju neoplastičnih ćelija koje se nalaze u krvi. Leukemične leukemije se karakterišu velikim brojem neoplastičnih ćelija prisutnih u cirkulaciji, čime se dobija izrazito povećan ukupan broj leukocita. Kod pacijenata sa subleukemičnom leukemijom međutim, ukupan broj leukocita je oko fizioloških vrednosti sa samo nekoliko prisutnih neoplastičnih ćelija u krvi. Kod aleukemičnih leukemija na krvnom razmazu se ne uočava prisustvo neoplastično izmenjenih ćelija. Kad se na krvnom razmazu ne uoče neoplastično izmenjene ćelije ili je prisutno samo nekoliko takvih ćelija dijagnoza leukemije



se postavlja pregledom kostne srži. Kod akutnih leukemija neoplastične ćelije su nezrele (blastni oblici), a vreme preživljavanja pacijenata je obično veoma kratko. Po definiciji, na osnovu prisustva 20% ili više blastnih ćelija u kostnoj srži može se postaviti dijagnoza akutne mijeloidne leukemije. Procentualna zastupljenost blastnih ćelija u krvi je međutim kod ovih pacijenata vrlo promenljiva. Nasuprot akutnim leukemijama, hronične leukemije karakteriše dominacija zrelih, dobro diferenciranih ćelija u krvi i kostnoj srži, a vreme preživljavanja pacijenata je obično duže.

U nedavno objavljenoj studiji (Novacco i sar., 2015) u kojoj je korišćena prototčna citometrija i 11 antitela za dijagnozu tipa akutne leukemije kod pasa utvrđeno je da je od 70 dijagnostikovanih leukemija, B ćelijskih limfoidnih leukemija bilo 28,2%, T ćelijskih 12,7%, mijeloidnih leukemija 35,2%, a 23,9% je klasifikovano kao nediferencirane leukemije. Raspon u broju leukocita je bio  $1,77-571,48 \times 10^9/L$ , medijana je bila  $60 \times 10^9/L$ . Leukocitozu je imalo 70,3% pasa, leukopeniju 14,1%, neutropeniju 78,2%, a neutrofiliju 3,1%. Limfopeniju je imalo 71,9%, dok je limfocitozu imalo 3,1%. Neoplastične atipične ćelije je imalo 92,2% pasa a leukocitoza je uvek nastajala zahvaljujući prisustvu atipičnih ćelija. Psi sa nepromenjenim brojem neutrofilnih granulocita su imali duže vreme preživljavanja po postavljanju dijagnoze. Većina pasa je imala anemiju koja je bila povezana sa kraćim vremenom preživljavanja. Vreme preživljavanja u slučajevima akutnih leukemija je svega nekoliko nedelja.

## Leukopenija

Leukopenija se karakteriše smanjenjem ukupnog broja cirkulišućih leukocita. Najčešće se uočava smanjenje ukupnog broja neutrofilnih granulocita (neutropenija) i limfocita (limfopenija) kao najzastupljenijih subpopulacija leukocita.

Neutropenija se može javiti: 1) kao posledica akutne potrošnje neutrofilnih granulocita koja je veća od obima njihovog stvaranja u kostnoj srži; 2) kod imunske posredovane destrukcije, kada dolazi do stvaranja antitela na antigene determinante na površini neutrofilnih granulocita; to dovodi do uništavanja cirkulišućih neutrofila kao i neutrofila u kasnijim stadijumima sazrevanja u kostnoj srži i može imati za posledicu veoma izraženu neutropeniju koja nije povezana sa inflamacijom; 3) kao posledica oštećenja matičnih ćelija (MĆ) u kostnoj srži. Različiti fizički, hemijski i biološki agensi mogu izazvati njihovo oštećenje, koje može biti reverzibilno ili ireverzibilno prirode u zavisnosti od vrste uzročnika i dužine njegovog trajanja. Parvoviroza pasa i panleukopenija mačaka su tipični primeri reverzibilnog oštećenja MĆ kostne srži. Neki lekovi poput citostatika, fenilbutazon i estrogen mogu takođe da dovedu do pojave ovog efekta. Virus mačije leukemije (FeLV), mijelofibroza, mijelodisplazija i mijeloproliferativni poremećaji dovode do ireverzibilnog oštećenja ćelija kostne srži. Priroda i mehanizam nastanka ovih oštećenja još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni.

Oštećenja MĆ su nespecifična što znači da će doći, ne samo do smanjenja ukupnog broja cirkulišućih neutrofilnih granulocita i leukocita, već i trombocita i eritrocita. Kada dodje do oštećenja MĆ najpre će se uočiti neutropenija zbog

njihovog kratkog života u cirkulaciji (nekoliko sati) a potom trombocitopenija jer je životni vek trombocita u cirkulaciji oko 7 dana. Neregenerativna anemija će se javiti na kraju zbog relativno dugog životnog veka eritrocita u cirkulaciji (60 do 80 dana).

Promene leukograma se uvek tumače u svetlu vrednosti za broj eritrocita, hematokritsku vrednost, koncentraciju hemoglobina, eritrocitne indekse i broj trombocita i to kako bi se pravilno usmerila dalja dijagnostika oboljenja ili postavila konačna dijagnoza bolesti u skladu sa drugim laboratorijskim nalazima i kliničkim znacima. Kada se prilikom interpretacije leukograma uoči neutropenija, potrebno je obratiti pažnju i na to da li je smanjen i ukupan broj eritrocita i trombocita. Ukoliko postoji samo neutropenija bez anemije i trombocitopenije potrebno je proceniti, na krvnom razmazu, da li postoji prisustvo mladih neutrofilnih granulocita (skretanje neutrofila u levo). Prisustvo mladih neutrofilnih granulocita ukazuje na akutnu inflamaciju dok odsustvo daje osnovanu sumnju na prisustvo akutne virusne infekcije ili akutnog oštećenja kostne srži. Ukoliko se javi neutropenija praćena neregenerativnom anemijom, trombocitopenijom ili prisustvom neoplastičnih ćelija, radi se o hroničnom oštećenju kostne srži.

Limfopenija se najčešće javlja kod stresnog leukograma kao posledica delovanja kortikosteroida, dok su drugi uzroci retki ili nepoznati. Neke akutne virusne infekcije mogu da dovedu do limfopenije koja je udružena sa neutropenijom. Tada je neutropenija značajniji laboratorijski nalaz od limfopenije. Kod ždrebad rase Araber javlja se sindrom kombinovane imunodeficijencije koji predstavlja naslednu bolest sa teškim nedostatkom funkcije T i B limfocita. Ukupan broj limfocita može služiti kao skrining test za ovo oboljenje. Kada je broj limfocita iznad  $1 \times 10^9/L$  isključuje se prisustvo ovog oboljenja.

### **Sepsa i sindrom sistemskog inflamatornog odgovora**

Sepsa je prejak sistemski inflamatorni odgovor na prisustvo mikroorganizama i/ili njihovih toksina. Da bi nastala sepsa moraju da se preklope barem dve od tri promene: mora postojati žarište infekcije, poremećaj imuniteta (mладunci koji nisu uneli kolostrum) ili paralelno oboljenje (metaboličke ili endokrinološke bolesti) koje zapravo takođe utiče na poremećaj imuniteta. Teška sepsa je stanje praćeno poremećajem funkcije različitih organa, a septički šok je stanje hipotenzije (uz prisutnu infekciju) koja je refraktarna na nadoknadu tečnosti i/ili stanje hiperlaktemije. Hiperlaktemija je stanje povećane koncentracije laktata koje odražava lošu prokrvljenost organa i aktivaciju anaerobnog metabolizma uz njihov smanjen klijrens. Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) je širi pojam koji uključuje nekontrolisanu inflamatornu reakciju na infekciju, ali i na bilo koju drugu vrstu oštećenja tkiva koje može da nastane po traumi, ishemiji i reperfuziji, alergijskoj ili autoimunoj reakciji. Kao uzročnici sepse kod pasa najčešće se navode *E. coli*, beta-hemolitičke streptokoke, stafilokoke (*Staph. aureus*), *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Bacteroides* sp. U studiji de Laforcade i saradnika (2003 i 2008), zbirno, najčešći izolovani uzročnik sepse kod pasa je bila *E. coli* (22/32 slučaje-

va) a zastupljenost pojedinih organa je bila sledeća: perforacija creva zbog stranog tela (6/32), perforacija kolona zbog neoplazije (2/32), perforacija duodenuma usled ulceracija (2/32), nepoznati poremećaj na crevima (1/32), nekroza pankreasa (1/32), infarkt i nekroza slezine usled traume (1/32), piometra (4/32), purulentni transmuralni cistitis (2/32), karcinom i nekroza bešike (1/32), ulcerativni cistitis (1/32), pneumonija (5/32), pleuritis (2/32), septični artritis (1/32), apces na muskulaturi (1/32).

Publikovani kriterijumi, na osnovu kojih se postavlja dijagnoza sepse, su navedeni u tabeli 1. Naime, neophodno je da životinja ima dva od četiri navedena parametra promenjena da bi se postavila opravdana sumnja da životinja ima sepsu ili SIRS. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze sepse je pozitivan mikrobiološki nalaz u krvi. Zanimljivo je naglasiti da je kod ljudi kriterijum za postavljanje sepse prisustvo 10% mladih neutrofila. Međutim, kada se kod pasa i mačaka primeni ovaj kriterijum pojavljuje se problem velikog broja lažno negativnih slučajeva, koji postoji čak i kada se kao kriterijum postavi 5% mladih neutrofila. Iako kriterijum sa 3% mladih neutrofila svakako dovodi do situacije da se dijagnostikuje veliki broj lažno pozitivnih slučajeva sepse, konsenzusom je prihvaćeno da je u cilju zadovoljenja dobrobiti životinja bolje primeniti „formulu“ sa većim brojem lažno pozitivnih slučajeva.

**Tabela 1.** Kriterijumi za postavljanje dijagnoze sepse kod pasa (Laforcade i sar., 2003), mačaka (Declue i sar., 2011) i ždrebadi (Corley i sar., 2005). Potrebno je da životinja ima dva od četiri parametra promenjena.

Parametar	Pas	Mačka	Ždrebe
Temperatura	< 37,8°C ili > 39,4°C	< 37,8°C ili > 39,7°C	< 37,2°C ili > 39,2°C
Tahikardija	> 140 otkucaja/min	≤ 140 ili ≥ 225 otkucaja/min	> 120 otkucaja/min
Tahipneja	> 20 udisaja/min	≥ 40 udisaja/min	> 30 udisaja/min
Broj leukocita	< 6x10 <sup>9</sup> /L ili > 16x10 <sup>9</sup> /L	< 5x10 <sup>9</sup> /L ili > 19,5x10 <sup>9</sup> /L	< 4x10 <sup>9</sup> /L ili > 12,5x10 <sup>9</sup> /L
Procenat mladih neutrofila	3%	5%	10%

Iako je precizno određivanje srčane frekvence i broja udisaja varijabilno jer generalno zavisi od vrste, rase, starosti, telesne mase i kondicije životinje, krvni razmaz u slučaju leukocitoze (16 x 10<sup>9</sup>/L) ili leukopenije (6 x 10<sup>9</sup>/L), sa više od 3% mladih neutrofila predstavlja indicaciju da životinja ima jaku inflamatornu reakciju. U prvom slučaju se radi o regenerativnom skretanju neutrofila u levo, a u drugom slučaju o degenerativnom skretanju neutrofila u levo. Degenerativno skretanje u

levo je prognostički nepovoljan znak. Kod mačaka sa degenerativnim skretanjem neutrofila u levo je smrtni ishod bio za 1,5 x izvesniji nego kod onih koje ga nisu imale, a kod pasa je skretanje u levo takođe ukazivalo na veću izvesnost smrtnog ishoda u kratkom periodu po pregledu. Smatra se da degenerativno skretanje u levo ukazuje da je potrošnja neutrofila veća od njihovog stvaranja i da organizam ne može da zadovolji potrebe za ovim ćelijama. Na sepsu se često nadovezuje diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK). Laboratorijske promene kod akutnog DIK-a su trombocitopenija, produžena grupna vremena koagulacije (PT, APTT, TT), pad fibrinogena i povećani degradacioni proizvodi fibrina. Svi ovi parametri predstavljaju rutinske laboratorijske analize izuzev testa za određivanje degradacionih proizvoda fibrina koji se ne određuje rutinski. Ipak, vrlo jednostavno određivanje leukopenije sa skretanjem neutrofila u levo i nalaz trombocitopenije ukazuju da je životinja u vrlo teškom stanju i da treba primeniti adekvatnu terapiju

### **Promene u koncentraciji proteina plazme**

Kod svih vrsta domaćih životinja, kao i kod ljudi, već posle 12 časova od oštećenja tkiva može da se izmeri povećana koncentracija pozitivnih proteina akutne faze koji se sintetišu u jetri i koji imaju ulogu u regulaciji imunološke reakcije, ali i u odbrani organizma od štetnih agenasa. Pozitivni proteini akutne faze su fibrinogen i različiti proteini kao što su:  $\alpha$ 1-antitripsinski faktor, ceruloplazmin, haptoglobin, C-reaktivni protein (CRP), serum amiloid A (SAA) i drugi proteini koji pripadaju  $\alpha$  i  $\beta$  globulinskoj frakciji. S druge strane, albumin je negativan protein akutne faze, odnosno njegova koncentracija u plazmi može da se smanji tokom reakcije akutne faze, ukoliko je oštećenje tkiva velikog obima. Koncentracija albumina se smanjuje iz dva razloga: smanjenja sinteze u jetri i gubitka albumina u obimnom eksudatu. Povećanje koncentracije globulina i fibrinogena i smanjenje albumina se može pratiti rutinskim biohemijским metodama ili elektroforezom. Ukupna koncentracija proteina plazme tokom akutne inflamacije može da bude nepromenjena (sniženi albumini, povećani globulini i fibrinogen), ali može da bude i povećana (normalni albumini, povećani globulini i fibrinogen).

Za određivanje prisustva i težine inflamacije najčešće se primenjuje određivanje koncentracije fibrinogena i CRP-a.

### **Brzina sedimentacije eritrocita**

Kada se krv sa antikoagulansom (EDTA) ostavi da stoji u epruveti, tokom vremena, pod dejstvom sile gravitacije, eritrociti se, s obzirom na veću specifičnu težinu u odnosu na plazmu talože (sedimentiraju). Tokom akutne i hronične inflamacije, ali i kod neoplastičnih promena, sedimentacija eritrocita je ubrzana. Kod navedenih stanja sedimentacija eritrocita je ubrzana jer fibrinogen i drugi proteini akutne faze smanjuju negativno naelektrisanje membrane eritrocita stimulišući stvaranje takozvanih *rouleaux* formacija, odnosno slaganje eritrocita u vidu

novčića što ubrzava njihovo taloženje. Pad koncentracije albumina takođe ubrzava sedimentaciju.

Sedimentacija eritrocita se koristi za dijagnostiku inflamacije i praćenje toka inflamatornog odgovora. Porast brzine sedimentacije se uočava najmanje 24 sata nakon početka inflamatornog odgovora. Posle završetka odgovora akutne faze brzina sedimentacije se smanjuje za 4-6 dana (kasnije raste ali i duže ostaje povišena). Sedimentacija eritrocita se izvodi u epruvetama koje sadrže antikoagulans i određuje se samo posle prvog sata od postavljanja. Orjentacione referentne vrednosti posle 1h na 20 - 25°C za psa su 0-5 mm/h, a za mačku 0-12 mm/h.

### Zaključak

Kada su leukocitoza ili leukopenija praćene pojavom povećanog broja mladih neutrofilnih granulocita, porastom koncentracije proteina akutne faze, ubrzanom sedimentacijom eritrocita i poremećajem hemostaze, pacijent se nalazi u veoma teškom stanju (SIRS) i treba što pre preduzeti odgovarajuću terapiju. U sklopu navedenih analiza, lošija prognoza je nalaz leukopenije. Ukoliko životinja ima leukopeniju, bez pojave mladih neutrofilnih granulocita, a koja se nalazi u okviru pancitopenije, treba preduzeti dalje dijagnostičke postupke usmerene na otkrivanje uzroka pancitopenije. Ukoliko se isključe prolazne virusne infekcije i hiperestrogenizacija kod pasa, pancitopenija je najčešće loš prognostički znak. Leukocitoza ili leukopenija, sa pojavom atipičnih ćelija u cirkulaciji, ukazuju na mijeloidnu ili limfoidnu leukemiju i znaci su loše prognoze.

### LITERATURA

1. Angus DC, van der Poll T, 2013, Severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med*, 369, 2063.
2. Burton AG, Harris LA, Owens SD, Jandrey KE, 2013, The prognostic utility of degenerative left shifts in dogs, *J Vet Intern Med*, 27, 1517-22.
3. Burton AG, Harris LA, Owens SD, Jandrey KE, 2014, Degenerative left shift as a prognostic tool in cats, *J Vet Intern Med*, 28, 912-7.
4. Corley KT, Donaldson LL, Furr MO, 2005, Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals, *Equine Vet J*, 37, 53-9.
5. de Laforcade AM, Freeman LM, Shaw SP, Brooks MB, Rozanski EA, Rush JE, 2003, Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis, *J Vet Intern Med*, 17, 674-9.
6. de Laforcade AM, Rozanski EA, Freeman LM, Li W, 2008, Serial evaluation of protein C and antithrombin in dogs with sepsis, *J Vet Intern Med*, 22, 26-30.
7. Declue AE, Delgado C, Chang CH, Sharp CR, 2011, Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 238, 890-7.
8. Glade Weiser, 2012, Introduction to leukocytes and leukogram, In: Mary Anna Thrall, Glade Weiser, Robin W Allison, Terry W Campbell, *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*, second edition, 127-140.
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, 2003, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29, 530-8.

- 
10. Novacco M, Comazzi S, Marconato L, Cozzi M, Stefanello D, Aresu L, Martini V. 2015, Prognostic factors in canine acute leukaemias: a retrospective study. *Vet Comp Oncol*, Jan 26, doi: 10.1111/vco.
  11. Stockhman SL, Scott MA, 2008, Leukocytes, In: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*, second edition, 53-107.
  12. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, Meziani F, Boisramé-Helms J, Quenot JP, 2015, Epidemiology of Septic Shock Group. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock?, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670473> Dec 14.

### WHEN ARE LEUKOCYTOSIS AND LEUKOPENIA WARNING SIGNS?

**Kovačević Filipović Milica, Francuski Andrić Jelena**

The total number and types of leukocytes (leukogram) are important hematological parameters for diagnosis and prognosis of disease and monitoring effects of therapy. The level of increase in total number of leukocytes and certain types of leukocytes together with their morphological characteristics defined on a blood smear and other laboratory findings and clinical signs of the disease, can distinguish whether leukocytosis occurs due to stress, acute inflammation, systemic inflammatory response syndrome and sepsis or indicate existence of leukemia. The prognosis is poor if a condition of severe inflammation is accompanied by disseminated intravascular coagulation (DIC). DIC can be recognized based on certain clinical signs and laboratory analyzes which include group clotting times. Leukopenia in dogs can occur as a consequence of chronic infection with rickettsia *Ehrlichia canis*, due to the excessive estrogen level, severe inflammation (sepsis), immune destruction of bone marrow cells or corruption due to growth of connective tissue or neoplastic cells. In addition to other diagnostic methods such as determination of erythrocyte sedimentation rate and concentrations of acute phase proteins such is fibrinogen, can delineate whether it is a reflection of severe leukopenia inflammation or damage of the bone marrow. These workshop will cover manual determination of total leukocytes number, blood smear examination and making leukogram, as well as determination of erythrocyte sedimentation rate, serum fibrinogen and group clotting times.

Key words: inflammation, leukocytosis, leukopenia, acute phase proteins, erythrocyte sedimentation rate