

**NEONATALNA SEPTIKEMIJA ŽDREBADI:
ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA ***
*ETHIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND THERAPY OF FOAL
NEONATAL SEPTICEMIA*

S. Lauš, D. Trailović, S. Đoković**

Sepsa je bez sumnje jedan od najčešćih uzroka uginuća novorođene ždrebadi. Karakteriše se sistemskim inflamatornim odgovorom organizma na prodor infektivnog agensa u cirkulaciju, sa progresivnim pogoršavanjem zdravstvenog stanja uprkos intenzivnoj terapiji. Kao posledica sistemskog inflamatornog odgovora organizma i šoka, koji čine prvu fazu sepse, u drugoj fazi dolazi do obimnih organskih oštećenja (sindrom organske disfunkcije), koji su odgovorni za slom homeostaskih mehanizama i brzo uginuće.

Tokom poslednjih tridesetak godina u Srbiji je registrovan visok procenat uginuća novorođene ždrebadi, pri čemu je uz herpesvirus tip 1 u značajnom procentu uzrok uginuća bila bakterijska sepsa, najčešće u vezi sa nedovoljnim transferom kolostralnih imunoglobulina, što je u više slučajeva potvrđeno.

Brzi tok bolesti sa nespecifičnom kliničkom slikom i stanje šoka otežavaju pravovremeno prepoznavanje simptoma i preduzimanje odgovarajuće terapije, zbog čega je za efikasnije sprečavanje ovakvih pojava, uz pažljivu kliničku opservaciju novorođenčadi u prvim danima života, neophodno dobro poznavanje mehanizama infekcije i šoka.

Kako je za potvrdu dijagnoze – identifikaciju uzročnika i ispitivanje njegove osetljivosti na antibiotike potrebno dosta vremena, terapija je najčešće simptomatska i obuhvata intravensku nadoknadu tečnosti, elektrolita i glukoze, korekciju acidobaznih poremećaja, primenu antibiotika i antiendotoksičnih supstancija, zatim supstituciju deficitnih imunoglobulina, u svim slučajevima kada je uzrok sepse bio nedovoljan transfer kolostralnih imunoglobulina.

Ključne reči: ždrebadi, neonatalne infekcije, sepsa, šok, terapija

* Rad primljen za štampu 14. 04. 2010. godine

** Mr sci. med. vet. Saša Lauš, diplomirani veterinar, Veterinarska stanica "Praxis veterinaria", Vršac; dr sci. vet. med. Dragiša Trailović, redovni profesor, Stefan Đoković, dr vet. med., saradnik u nastavi, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu

Uvod / Introduction

U patologiji novorođene ždrebadi izuzetno značajnu ulogu imaju neonatalne infekcije, pre svega bakterijska sepsa, koja u velikom broju slučajeva dovodi do uginuća u prvim danima života. Tokom poslednjih tridesetak godina u Srbiji je registrovan veliki broj slučajeva uginuća ždrebadi, naročito na nekim ergelama engleskog punokrvnjaka. Na ergeli "Ljubičevo" je, na primer, osamdesetih godina prošlog veka registrovano više desetina slučajeva uginuća novorođene ždrebadi u prvoj nedelji života, pri čemu su uz herpesvirus tip 1 u značajnom procentu uzrok bile bakterijske infekcije, najčešće u vezi sa nedovoljnim transferom kolostralnih imunoglobulina, što je u više slučajeva potvrđeno (Trailović i sar., 1992, 2000, 2001, 2004; Lauš, 2001; Urošević i sar., 2001). Ždrebac se, kao što je poznato, rađaju bez imunoglobulina, pri čemu je ključni izvor antitela neophodnih za njihovo preživljavanje u prvih nekoliko meseci života kolostrum. Imunodeficijencija uslovljena nedovoljnim transferom kolostralnih imunoglobulina odgovorna je za pojavu infekcija patogenim bakterijama iz okruženja, koje se u prvih nekoliko dana najčešće manifestuju sepsom sa brzim uginućem.

Sepsa predstavlja sistemski inflamatorni odgovor na infekciju ili povredu, koji se karakteriše kaskadnim oslobađanjem različitih inflamatornih medijatora koji mogu biti odgovorni za razvoj septičkog šoka i uginuće (Sanchez, 2005). Tradicionalno se dovodi u vezu sa prisustvom patogenih bakterija i/ili njihovih toksina u krvi, mada se sličan odgovor može razviti i kada u krv prodru virusi, gljivice i drugi infektivni agensi, ili pak u slučajevima nezavisnim od infekcije – kod trauma, hipovolemija, hemoragija, imunoloških reakcija ili reakcija na lekove (Purvis i Kirby, 1994; Murray i sar., 1998; Mac Kay, 2000; Sanchez, 2005). Promene koje su udružene sa kliničkim sindromom sepse su, ustvari, rezultat nespecifičnog inflamatornog odgovora. U literaturi se ovakav odgovor opisuje kao sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (*systemic inflammatory response syndrome* - SIRS) koji ne podrazumeva obavezno prisustvo bakterijske infekcije (Sanchez, 2005).

SIRS predstavlja terminalnu fazu inflamatornog odgovora koja se karakteriše malignom, opštom aktivacijom multiplih proinflamatornih puteva sa hipertermijom ili hipotermijom (rektalna temperatura veća od 39,2°C ili niža od 37,2°C), tahikardijom (srčana frekvenca viša od 120/min), tahipnejom (frekvenca disanja veća od 30/min), hipokapnijom (parcijalni pritisak arterijskog CO₂ manji od 32 mmHg), leukocitozom ili leukopenijom (više od 12x10⁹/l ili manje od 4x10⁹/l), povećanjem broja nezrelih formi granulocita itd. (Evans i Smithies, 1999; Sanchez, 2005). Promene koje su vezane za SIRS mogu voditi u šok, koji se karakteriše izrazitom hipotenzijom koja ne odgovara na intravensku terapiju tečnostima.

Posledica šoka je hipoperfuzija i disfunkcija organa sa narušavanjem homeostaze, koja se ne može održati bez intervencije. Ovaj proces se u literaturi označava kao sindrom multiorganske disfunkcije ili *multiple organ dysfunction*

syndrome - MODS (Sanchez, 2005), koji počinje sa progresivnom insuficijencijom kardiovaskularnog sistema, da bi se kasnije razvile kliničke manifestacije poremećaja respiratornog, gastrointestinalnog, urinarnog i nervnog sistema, refraktornom hipotenzijom, acidozom, oligurijom i uginućem (Perkins i sar., 1996; Evans i Smithies, 1999; Sanchez, 2005).

Patofiziologija sepse / *Patophysiology of sepsis*

Inflamacija predstavlja odgovor tkiva na povredu ili prisustvo mikroorganizama. Prva faza ovog procesa je prepoznavanje povrede, napadnute ćelije u ovoj fazi oslobađaju odgovarajuće medijatore (npr. histamin) i sintetišu proinflatorne supstance uključujući eikosoide (prostaglandini, tromboksani, leukotrijeni) i citokine (interleukin-1 (IL-1), tumor nekroza faktor- α (TNF- α)). Ovi medijati su odgovorni za inicijaciju inflamatornog odgovora. Infekcija mikroorganizmima može rezultirati povredom tkiva i tako inicirati ovaj proces, ili će specifične strukture na bakterijskim ćelijama biti prepoznate od strane imunskih ćelija (makrofagi), sa posledičnom produkcijom inflamatornih medijatora i inicijacijom inflamatornog odgovora (Sanchez, 2005). Imunski sistem na bakterijskoj ćeliji može prepoznati komponente kao što su endotoksin (lipopolisaharid - LPS), egzotoksin gram-negativnih bakterija (peptidoglikan - PGs), lipoteihoičnu kiselinu (LTAs), enterotoksin i superantigeni egzotoksin iz gram-pozitivnih bakterija. Iako bakterijska infekcija može inicirati inflamatorni odgovor, sama inflamacija isključivo zavisi od produkcije endogenih medijatora (Moore i Barton, 1998; Sanchez, 2005).

Kod ždrebadi sepsa je najčešće izazvana gram-negativnim uzročnicima. Ove bakterije poseduju LPS, koji se nakon dospevanja u cirkulaciju vezuje za LPS-vezujući protein (LBP). Ovaj kompleks se potom vezuje za receptore na površini mononuklearnih fagocita (mCD14 ili sCD14) koji takođe veže PG i LTA iz gram-pozitivnih bakterija. LPS-LBP-CD14 kompleks ili PG-LTA-CD14 kompleks odgovoran je za aktivaciju mononuklearnih fagocitnih ćelija putem tzv. TLR receptora (toll-like receptor) i transmisije signala kroz membranu (Morris, 1991). Kod sisara su identifikovani brojni tipovi TLR, što nam govori da su različiti tipovi TLR receptora odgovorni za prepoznavanje različitih vrsta patogenih mikroorganizama (Morris, 1991).

Do ćelijske aktivacije može doći i zbog razvijanja nespecifične oksidativne stres reakcije unutar mononuklearnog fagocita, praćene stimulacijom proinflatornih stimulusa kao što su TNF- α , endotoksin ili egzotoksin. Razvijanje inflamatornog odgovora zavisi od produkcije brojnih medijatora inflamacije (na početku iz aktivisanih mononuklearnih fagocita), kao što su proinflatorni citikini (TNF- α , IL-1, IL-6), proinflatorni enzimi (inducibilna azot oksid sintaza, fosfolipaza A2, ciklooksigenaza-2) i adhezivni molekuli – selektini i intracelularni adhezioni molekuli (Moore i Barton, 1998; Sanchez, 2005).

Inicijalne promene kod inflamatornog odgovora su pre svega rezultat lokalne vazodilatacije i povećanja propustljivosti krvnih sudova, kao posledica delovanja vazoaktivnih medijatora oslobođenih iz povredene ili inficirane ćelije. Ovi medijatori su histamin, serotonin, kinin, eikosanoidi, faktor aktivacije trombocita, produkti degradacije fibrina i produkti komplementa C3a i C5a. (Mac Kay, 2000; Sanchez, 2005). Promene koje se dešavaju na endotelu krvnih sudova pod uticajem molekula nastalih iz promenjenog tkiva (IL-1, TNF- α , histamin) imaju za posledicu diapedezu neutrofila i povećanje vaskularne propustljivosti. Nakon dospevanja u promenjeno područje, neutrofili i makrofagi fagocituju strani materijal, povređeno i mrtvo tkivo i uništavaju fagocitovani materijal oksidativnim mehanizmom (neutrofili) ili putem oksidativnih i neoksidativnih mehanizama (makrofagi). Makrofagi oslobađaju brojne faktore koji pojačavaju imunski odgovor, uključujući proinflamatorne citokine (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12, IL-18). Proinflamatorni citokini daju signal ciljnim ćelijama, prevashodno neutrofilima, da povećaju produkciju sekundarnih inflamatornih medijatora kao što su derivati fosfolipida (prostaglandini, tromboksan A2, leukotrijeni) i reaktivne vrste kiseonika (slobodni kiseonik, superoksid anjon, hidroksil radikal, vodonik peroksid, NO, hipohlorid jon) i pojačavaju inflamatorni odgovor. Sistemske manifestacije inflamacije i/ili infekcije su groznica, anoreksija, letargija i depresija, primarno zbog dejstva TNF- α i IL-1 (Sanchez, 2005).

Odgovor akutne faze / *Acute inflammatory response*

Interleukin-6, IL-1 i TNF- α iniciraju odgovor akutne faze, povećavajući sintezu proteina akutne faze. Ove supstance igraju veoma važnu ulogu u mnogim fazama odgovora na inflamatorne stimulse i uključuju aktivaciju komplementa, koagulaciju, fibrinolizu, transport supstanci kroz cirkulaciju, inhibiciju proteaza neutrofila i modulaciju inflamatornog odgovora. Odgovor akutne faze je važan u regulaciji antiinflamatornih komponenti i održavanju inflamatornog odgovora pod kontrolom (Mac Kay, 1998; Sanchez, 2005). Ovaj regulatorni mehanizam se postiže antiinflamatornim medijatorima koji inhibiraju aktivaciju makrofaga (IL-4, IL-10, IL-13, kortikosteroidi, prostaglandin E2), antagonistima proinflamatornih citokina (antagonista za IL-1 receptor) i solubilnim receptorima proinflamatornih citokina (solubilni IL-1 receptor tip II, solubilni TNF receptor). Ravnoteža između proinflamatornih i antiinflamatornih komponenti je važna u određivanju karakteristika inflamatornog odgovora (Mac Kay, 1998).

Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora /

Systemic inflammatory response syndrome

Promene vezane za inflamatorni odgovor uglavnom imaju za cilj da zaštite organizam i obezbede eliminaciju mikroorganizama antigen specifičnim i nespecifičnim mehanizmima, stimulišu imunski sistem i aktiviraju procese ozdrav-

ljenja oštećenog tkiva. Preterana inflamacija i odgovor akutne faze naziva se SIRS (sindrom sistemskog inflamatornog odgovora). SIRS se karakteriše sistemskom aktivacijom brojnih proinflamatornih medijatora uključujući citokine (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8), fosfolipidne derivate (faktor aktivacije trombocita, prostaglandini, tromboksan A2, leukotrieni) komponente komplemента (C3a, C5a), reaktivne vrste kiseonika i vazoaktivne materije (NO, CO). Ovi medijatori su, kako je ranije opisano, komponente normalnog lokalizovanog inflamatornog odgovora, s tim što sistemska aktivacija ovih proinflamatornih medijatora može da dovede do prekomernog odgovora (Moore i Barton, 1998).

Prvi efekat vezan za SIRS je aktivacija endotela sa posledičnom produkcijom vazoaktivnih medijatora i narušavanjem vaskularne homeostaze. Inflatorni citokini (IL-1 i TNF- α) su odgovorni za aktivaciju endotela, pri čemu aktivisane ćelije produkuju inflamatorne citokine i NO (pomoću inducibilne NO sintaze), prostaglandine (putem inducibilne ciklooksigenaze-2) i endotelin-1. Aktivisane endotelne ćelije se skupljaju, povećavajući veličinu intercelularnih pora, što vodi povećanju vaskularne propustljivosti. Opisanim promenama doprinosi pojačana produkcija tkivnih faktora, Wilebrandovog faktora, tromboza i adherencija trombocita (Sanchez, 2005).

Inicijalni sistemski efekat ovih promena je pulmonalna vazokonstrikcija, što vodi u pulmonalnu hipertenziju, verovatno prouzrokovanu tromboksanom-A2 (Moore i Barton, 1998). Na inicijalnu hipertenzivnu fazu nastavlja se sistemska hipotenzija, prouzrokovana smanjenjem arterijskog tonusa, sa proširenjem velikih vena (Lavoie i sar., 1990), koja napreduje do hiperdinamičkog šoka sa povećanjem srčane frekvence, zbog nemogućnosti srca da obezbedi adekvatnu perfuziju tkiva (Sanchez, 2005). Kao posledica oslobađanja depresora miokarda (NO, TNF- α , IL-1) opada osetljivost miokarda na β adrenergičnu stimulaciju, što doprinosi izlasku tečnosti u intersticijum i nastanku edema (Sanchez, 2005). Vazokonstrikcija arteriola prouzrokovana povećanom produkcijom supstanci koje izazivaju vazokonstrikciju (endotelin-1, tromboksan A-2), takođe dovodi do slabljenja autoregulationog sistema. Adherencija neutrofila za endotel i otok endotelnih ćelija dovodi do smanjenja protoka krvi. Akumulacija fibrina i agregacija trombocita i eritrocita dovode do pojačane koagulacije, sa posledičnim začepljenjem krvnih sudova i tkivnom hipoperfuzijom, na koju se nadovezuje povećanje vaskularne propustljivosti i ekstravazacija tečnosti u intersticijalni prostor, hipotenzija i hipovolemija (Hoffman i sar., 1992).

Aktivacija sistema koagulacije nastaje primarno spoljašnjim putem, jer se produkcija tromboplastina u endotelnim ćelijama i mononuklearnim fagocitima povećava pod uticajem IL-6 i drugih proinflamatornih stimulusa. Kod SIRS-a je proces fibrinolize suprimiran zbog povećane koncentracije inhibitora plazminogen aktivatora u plazmi. Širenje aktivacije koagulationog sistema, kombinovano sa smanjenom fibrinolizom, rezultira razvojem diseminovane intravaskularne koagulacije (Levi i Ten Cate, 1990; Moore i Barton, 1998; Sanchez, 2005). Napredovanjem ovog procesa dolazi do sve ozbiljnih hemodinamskih poremećaja i

šoka. Šok u stvari predstavlja stanje kada su kardiovaskularne funkcije toliko poremećene da se hipotenzija koja je nastala kao posledica navedenih promena ne može korigovati intravenskom terapijom tečnostima i zahteva upotrebu inotropnih i/ili vazopresornih lekova. Šok je najteži poremećaj kardiovaskularnog sistema SIRS-a i osnova sindroma multiorganske disfunkcije (MODS). Septički šok se pri tome definiše kao šok nastao kao posledica infekcije (Drummond i Koterba, 1990; Lavoie i sar., 1990; Purvis i Kirby, 1994; Sanchez, 2005).

Sindrom multiorganske disfunkcije / *Multiple organ dysfunction syndrome*

Kao posledica kardiovaskularnih poremećaja nastaje sindrom multiorganske disfunkcije, koji se karakteriše oštećenjem ostalih organa. Do ovih oštećenja dolazi prvenstveno usled hipoperfuzije tkiva i posledičnih promena ćelijskog metabolizma zbog smanjenog priliva kiseonika. Tkivna hipoksija, pri tome, ima za posledicu metaboličku acidozu (Evans i Smithies, 1999). Pulmonalna disfunkcija se manifestuje refraktornom hipoksemijom, verovatno uzrokovanom povećanjem propustljivosti krvnih sudova pluća, mikrotrombozom, oštećenjem plućnog epitela, plućnim edemom i smanjenjem produkcije surfaktanta. Renalna disfunkcija se manifestuje akutnom bubrežnom insuficijencijom sa azotemijom i oligurijom, usled poremećaja u mikrocirkulaciji i hipoperfuzije bregu (Evans i Smithies, 1999). Gastrointestinalni poremećaji prvenstveno obuhvataju narušavanje intestinalne barijere i prodor bakterija, koji su uz ileus veoma često i neposredan uzrok sepse. Kada je u pitanju gastrointestinalni trakt ne sme se zanemariti jetra, koja trpi posledice svih sistemskih poremećaja organizma. Disfunkcija jetre sa hiperbilirubinemijom i porastom aktivnosti jetrinih enzima (sorbitol dehidrogenaza, aspartat-aminotransferaza) u serumu je, naime, uobičajen problem kod ždrebadi sa sepsom. Oštećenja jetre delom nastaju kao posledica hipoperfuzije, a delom zbog pojačanih metaboličkih potreba i povećane produkcije inflamatornih medijatora od strane Kupfferovih ćelija, kao odgovor na oslobađanje inflamatornih medijatora iz gastrointestinalnog trakta. Poremećaji nervnog sistema su takođe česti, manifestuju se depresijom ili tzv. septičkom encefalopatijom sa ekstenzivnim oštećenjem neurona. I u sklopu ovog sindroma javlja se diseminovana intravaskularna koagulacija (Levi i Ten Cate, 1990; Sanchez, 2005).

Etiologija septikemije / *Etiology of septicemia*

Brojni faktori utiču na pojavu septikemije ždrebadi. Faktori rizika su placentitis, prenatalni poremećaji vulve, distokija, bolesti kobile, prerani ili odloženi porođaj, indukovani porođaj, poremećaj pasivnog transfera kolostralnih antitela, transport gravidne kobile i prisustvo organski lokalizovanih oboljenja kod novorođene ždrebadi, kao što su dijareja, pneumonija, septični artritis, otvorene rane i dr. (Brewer i Koterba, 1987 i 1988; Brewer 1990; Perkins i sar., 1996). Intrau-

terino fetus može biti izložen uzročnicima koji najčešće ascendentno dospevaju u posteljicu i preko placento-horijalne barijere u krvotok fetusa. Uzročnici placentitisa se mogu naći i u amnionskoj tečnosti i kroz respiratorni ili gastrointestinalni trakt dospeti u organizam fetusa. Posle rođenja, pri tome, bakterije mogu dospeti u organizam i krvotok novorođenčeta kroz pupak, ingestijom, inhalacijom ili preko rana (Koterba, 1990; Cohen, 1994; Sanchez, 2005).

Najčešći uzročnici neonatalne sepse su gram-negativne bakterije: *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Actinobacillus spp*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella spp*, *Salmonella spp*. i *Serratia marcescens*. Od gram-pozitivnih bakterija sepsu mogu izazvati β -hemolitičke streptokoke, *Staphylococcus spp*. i *Clostridium spp*. Ređe, uzročnici sepse mogu biti konjski herpes virus 1, *Histoplasma capsulatum* itd. (Koterba i sar., 1984; Kosch, 1990; Perkins i sar., 1996; Murray i sar., 1998; Sanchez, 2005).

Klinička slika / Clinical signs

Sepsa je stanje koje se uvek smatra urgentnim, zbog čega je izuzetno važno da se znaci bolesti uoče što pre, postavi dijagnoza i preduzme urgentna terapija. Kako se najčešće zapaža u prvih nekoliko dana života, na sepsu može ukazati gubitak refleksa sisanja, hiperemija vidljivih sluzokoža, pojačano ili smanjeno kapilarno punjenje, tahikardija, povišena ili smanjena telesna temperatura, apatija i depresija, ležanje nauznak... (Brewer i Koterba, 1987; Brewer, 1990; Koterba, 1990; Cohen, 1994). Periferni puls je u većini slučajeva slabiji i krvni pritisak niži. Klinički se ponekad mogu videti hladni ekstremiteti, petehije na sluzokoži usta itd. (Brewer i Koterba, 1987; Brewer, 1990; Cohen, 1994). Naravno, uz nespecifične simptome sepse mogu se uočiti i znaci poremećaja funkcija pojedinih organa kao posledica inflamatorne reakcije, pre svega akutni respiratorni distress, dijareja, otok zglobova, omfalitis, nervni simptomi itd.

Ma koliko izraženi, klinički simptomi su samo osnova za sumnju koju bi ipak trebalo potvrditi odgovarajućim laboratorijskim ispitivanjima. Izolacija uzročnika je svakako najbolji put za potvrdu dijagnoze ali se ne može obaviti tako brzo, zbog čega je korisno pogledati nalaze hematološke i biohemijskih analiza krvi. Leukogram je jedan od najboljih indikatora sepse, pregledom krvnog razmaza mogu se ustanoviti toksične promene u neutrofilima, kao i neutropenija sa leukopenijom, uz inverziju neutrofilno/limfocitnog količnika (Perkins i sar., 1996). Hipoglikemija je takođe značajan parametar, ako se uzmu u obzir normalne – očekivane oscilacije. Minimalne rezerve glikogena sa kojim novorođena ždrebad raspoložu istroše se relativno brzo, tokom samog porođaja, zbog čega se hipoglikemija može očekivati u svim stanjima većeg iscrpljivanja ili odloženog prihvatanja sise. Hipoglikemija je dakle nespecifična, ali se uvek zapaža kod sepse. Endotoksemija smanjuje nivo glukoze u krvi, povećavajući perifernu potrošnju uz istovremeno smanjenje glukoneogeneze u jetri.

Ako je pre porođaja postojala insuficijencija placente ili asfiksija tokom porođaja, kod novorođenog ždrebeta se može utvrditi povećanje koncentracije kreatinina, isto kao i kod septičnog ždrebeta. Povećana koncentracija kreatinina i ureje može biti rezultat prerrenalne azotemije izazvane dehidracijom, hipovolemijom i smanjenom perfuzijom bubrega, zbog čega je korisno da se u isto vreme sa pregledom krvi uradi i analiza urina, kako bi se prerrenalna azotemija diferencirala od renalne. Pri tome, treba imati u vidu da neka ždrebada sa normalnom funkcijom bubrega na rođenju imaju povišenu ureju i kreatinin, koji se normalizuju posle 1-2 dana.

U stanjima sepse mogu se ustanoviti i određene promene u koncentraciji elektrolita, kao i gasnim analizama, pre svega zbog očekivane metaboličke acidoze, koja je često udružena sa respiratornom acidozom zbog hipoventilacije.

Koncentracija IgG u krvnom serumu je izuzetno važan parametar. Može se ispitati relativno rano, posle 8 časova od rođenja i utvrditi obim transfera kolostralnih antitela. Koncentracija imunoglobulina u serumu manja od 2 g/l smatra se indikatorom poremećenog transfera imunoglobulina, veća od 2 a manja od 4 g/l govori o parcijalnom poremećaju u transferu imunoglobulina, pri čemu vrednosti od 8 g/l i veće ukazuju na adekvatnu imunološku zaštitu. Zbog očekivanog oštećenja jetre, kod ždrebadi sa sepsom može se ustanoviti povećanje koncentracije ukupnog bilirubina, koje je, ipak, daleko manje izraženo nego kod ždrebadi sa neonatalnom izoeritrolizom (Koterba i sar., 1984; Brewer i Koterba, 1988; Lavoie i sar., 1990; Perkins i sar., 1996). Iz istih razloga se može očekivati i povećanje serumske aktivnosti AST, SDH i GGT. Ako se pri tome utvrdi samo povećanje AST i možda CK, treba razmotriti mogućnost oštećenja mišića zbog dugog ležanja u sepsi ili mišićne distrofije. Na kraju, bakterijska kultura krvi je osnova za potvrdu dijagnoze, s tim što se pozitivan nalaz može očekivati za najmanje 48 časova i to ne u svim slučajevima. Prema ispitivanjima više autora, u 20-40% slučajeva sepse koja je potvrđena na obdukciji, premortalno nije bilo moguće izolovati uzročnika (Koterba i sar., 1984; Brewer i Koterba, 1988; Lavoie i sar., 1990; Perkins i sar., 1996; Ware i Mathay, 2000). U praksi se na takvu potvrdu sepse ne sme čekati. Veoma je važno da se obolelo ždreba identifikuje u početnoj fazi, kako bi se što pre primenila terapija i obezbedila povoljnija prognoza (Koterba i sar., 1984; Koterba, 1990; Furr i sar., 1997).

U cilju efikasnijeg otkrivanja septične ždrebadi razvijen je sistem bodovanja (sepsis scoring sistem), na bazi kombinacije informacija o prethodnom stanju i rizicima za pojavu sepse iz istorije bolesti, objektivnih nalaza i subjektivnih merenja koja se boduju od 0-4. Ovakav sistem može obezbediti pouzdanu procenu zdravstvenog stanja u skoro 90% slučajeva, iako se ne može govoriti o visokoj specifičnosti (Brewer i Koterba, 1988). Po mišljenju Brewera i Koterbe, broj bodova od 11 i više u 93% slučajeva sa sigurnošću ukazuje na sepsu (Koterba i sar., 1984; Koterba, 1990; Cohen, 1994).

Tabela 1. Sistem bodovanja u dijagnostici septikemije novorođene ždrebadi /
Table 1. Sepsis score system in diagnostics of septicemia in newborn foals
(Brewer i Koterba, 1988)

PARAMETAR / BROJ BODOVA / PARAMETER / SCORE	4	3	2	1	0
Broj neutrofila (x10 ⁹ /l) / Neutrophil count		<2,0	2,0-4,0	8-12,0	Normalno / Normal
Mladi oblici neutrofila / Band neutrophiles		>2,0	0,5-0,2		<0,5
Toksične promene / Toxic changes	Znatno / Marked	Umereno / Moderate	Malo / Slight		Nema / None
Fibrinogen (g/l)			>6,0	4,0-6,0	≤4,0
Glukoza (mmol/l) / Glucose			<2,77	2,77- 4,45	>4,45
IgG (g/l)	<2,0	2,0-4,0	4,01-8,0		>8,0
Klinički nalazi / Clinical findings					
1. Petehije ili inicirana sklera / Petechiation or scleral injection		Znatno / Marked	Umereno / Moderate	Blago / Slight	Nema / None
2. Groznica / Fever			>37,2°C	<36,4°C	Normalna / Normal
3. Hipotonia, stupor, depresija, napadi / Hypotonia, coma, depression, seizures			Znatno / Marked	Blago / Slight	Normalno / Normal
4. Anteriorni uveitis, dijareja, respiratorni distres, otok zglobova, otvorene rane... / Anterior uveitis, diarrhea, respiratory dis- tress, swollen joints, open wounds		Da / Yes			Ne / No
Istorija bolesti / History					
1. Placentitis, poremećaji vulve, disto- kija, oboljenja kobile, indukovana ili produžena gestacija (>365 dana) / Placentitis, vulval discharge, dystocia, mare sickness, induced prelonged gestation		Da / Yes			Ne / No
2. Nedonoščad (dana) / Prematurity		<300	300-310	311-330	>330

Osnovni principi terapije / Basic principles of therapy

Kako se ne može govoriti o pravovremenoj potvrdi dijagnoze bakterijske septikemije, zbog ne tako lake i brze identifikacije uzročnika, terapija je u suštini simptomatska i ima za cilj korekciju uočenih poremećaja i obezbeđenje homeostaze. Najveći rizik za sepsu predstavlja prevremeni porođaj i prisustvo placentitisa. Ždrebadi koja pripadaju ovim grupama su takođe osetljiva na sekundarne infekcije, zbog čega se moraju podvrgnuti kliničkoj opservaciji odmah nakon rođenja. Za početak bi bilo korisno pratiti glikemiju. Koncentracija glukoze

na rođenju iznosi 1,6-2,77 mmol/l. Najniži nivo dostiže 2 sata posle rođenja, da bi posle toga došlo do stabilizacije. Ždrebac koja neposredno posle rođenja imaju nivo glukoze manji od 1,11 mmol/l treba posebno posmatrati i biti spreman da se interveniše brzo. Ako je nivo glukoze na rođenju manji od 0,55 mmol/l, potrebna je brza infuzija glukoze (Brewer i Koterba, 1988; Koterba i sar., 1984; Koterba, 1990; Lavoie i sar., 1990; Hoffman i sar., 1992; Ware i Mathay, 2000). Ispitivanje koncentracije glukoze govori nam o homeostazi glikemije, a ne o tome koliko je glukoze na raspolaganju. Hipoglikemična ždrebac nisu u stanju da mobilizuju glukozu onoliko brzo koliko je potrebno, zbog čega se intravenskom infuzijom glukoze pokušava da obezbedi snabdevanje glukozom kao što je to činila placenta ili fetalna jetra. Inicijalne doze koje se preporučuju su 4 mg/kg/min (240 ml 5% glukoze/sat), sa postepenim povećanjem do 8 mg/kg/min. Kontraproduktivno je davanje bolusa glukoze, jer će to samo potencirati diurezu, koja će dovesti ne samo do gubitka date glukoze već i elektrolita. Kako hipotermija povećava potrošnju glukoze, treba učiniti sve da se hipoglikemičnom ždrebetu sačuva normalna telesna temperatura.

Sledeći problem je poremećaj acidobazne ravnoteže, koji se poput hipoglikemije rešava terapijom tečnošću, koja, generalno posmatrano, ima za cilj uspostavljanje i održavanje tkivne perfuzije, obezbeđenje optimalnog punjenja srca i poboljšanje razmene gasova – povećano oslobađanje kiseonika i eliminaciju mlečne kiseline. Važno je napomenuti da novorođena ždrebac najčešće nisu dehidrirana, naprotiv, u nekim slučajevima postoji višak tečnosti, zbog čega nisu u stanju da tolerišu veliko opterećenje rastvorima natrijum hlorida. To znači da agresivna terapija tečnostima može biti štetna. Tečnost se daje u količini od 60-100 ml/kg/dan ili 125-250 ml na sat za ždrebe teško 50 kg. Pri tome treba paziti da ne dođe do hiperhidracije. Ako se ona ipak razvije i eventualno postoji cerebralni edem, može se primeniti manitol, DMSO, peroralno magnezijum sulfat i tiamin.

Drugi problem koji se često javlja kod novorođene ždrebadi, nezavisno od toga da li su septikemična ili trpe posledice komplikovanog porođaja, jeste hipoksemija, koja se javlja kao rezultat loše perfuzije ili ventilaciono-perfuzionog disbalansa prouzrokovanog hipoglikemijom, neurološkom insuficijencijom ili prolongiranim ležanjem na stranu. Ždrebac koja pate od perinatalne asfiksije imaju i hipoksemiju i hiperkapniju. Ove životinje moraju biti tretirane kiseonikom intranazalno (Drummond, 1990; Ware i Mathay, 2000).

Sumnja na bakterijsku sepsu podrazumeva i potrebu za primenom antibiotika. Idealno je pri tome odabrati antibiotik koji je efikasan protiv izolovanih mikroorganizama kod bolesne jedinke ili u zapatu gde se bolesno ždrebe nalazi (Freeman i Paradis, 1992; Gayle i sar., 1998). Iako se u literaturi može naći više preporuka, u najvećem broju slučajeva se preporučuje primena penicilina u kombinaciji sa nekim aminoglikozidom, ceftiofur i amikacin. Gentamicin je duže vreme istican kao jedan od najefikasnijih lekova protiv gram-negativnih uzročnika sepse, pri čemu je zbog nefrotoksičnosti potisnut, da bi nedavna ispitivanja pokazala da beta laktamski antibiotici koji se koriste u terapiji *E. coli* sepse dovode do

značajno većeg oslobađanja endotoksina od gentamicina. Zbog toga se ipak insistira na ispitivanju krvne kulture koja omogućava korekciju antibakterijske terapije i izbor manje toksičnog antibiotika. Uzorak krvi za ispitivanje kulture se pri tome mora uzeti pre početka terapije, nakon uzimanja uzorka može se započeti terapija nekom od navedenih kombinacija i po dobijanju rezultata nastaviti sa istom kombinacijom ili promeniti antibiotik u skladu sa dobijenim antibiogramom. Antimikrobna terapija se sprovodi dve nedelje i duže (Koterba i sar., 1984; Brewer i Koterba, 1987; Drummond i Koterba, 1990; Drummond, 1990; Koterba, 1990; Lavoie i sar., 1990; Morris, 1991; Baldwin i sar., 1991; Furr i sar., 1997; Ware i Mathay, 2000).

Kako je u više slučajeva sepse kod novorođene ždrebadi utvrđen povišen titar LPS endotoksina u krvi, postavlja se pitanje da li se u stanju šoka mogu koristiti i antiendotoksične supstancije. Lekovi koji se često ističu po svojim antiendotoksičnim efektima su flunksin meglumin, polimiksin B sulfat i pentoksifilin. Efekat ovih lekova kod novorođene ždrebadi nije pouzdano utvrđen, premda se kod drugih životinja, uključujući i odrasle konje, duži niz godina koriste. Flunksin meglumin i polimiksin B su potencijalno nefrotoksični, zbog čega se moraju koristiti sa oprezom. Pentoksifilin po nekim zapažanjima smanjuje mortalitet kod septikemične novorođenčadi bez uzgrednih efekata. Primena kortikosteroida je takođe pod znakom pitanja. Potvrđeno je da visoke doze kortikosteroida, koje se inače preporučuju u šoku, povećavaju mortalitet kod novorođene ždrebadi. Nasuprot tome, kod ljudi u septičkom šoku je primećeno da hidrokortizon u fiziološkim dozama smanjuje mortalitet.

Kako većina ždrebadi u sepsi ima nedovoljnu koncentraciju imunoglobulina, preporučuje se infuzija plazme. Postoje i komercijalni preparati imunoglobulina za ždrebadi. Ako se koristi plazma, najčešće preporučene doze su 20 ml/kg (oko 1 litar za ždrebe od 45 kg (Rumbaugh i Ardens 1983; Koterba i sar., 1984; Robinson i sar., 1993; Trailović i sar., 2000).

Kontrola transfera kolostralnih imunoglobulina je po svemu sudeći najvažnija. Postoje brzi testovi za merenje nivoa imunoglobulina unetih kolostrumom, kojima se nalaz iz kapi krvi ili krvnog seruma dobija za nekoliko minuta. Pravovremeno otkrivanje agamaglobulinemije omogućava pravovremenu supstituciju imunoglobulina i preveniranje infekcije, ako su prethodno obezbeđeni odgovarajući preparati za nadoknadu imunoglobulina. Važan deo preventive predstavlja priprema banke kolostruma i drugih preparata za nadoknadu imunoglobulina, pronalaženje eventualnih mogućnosti za efiksnije iskorišćavanje kolostralnih imunoglobulina (Freeman i Paradis, 1992; Trailović i sar., 2000, 2003, 2004; Fratrić i sar., 2005) i dobro organizovan postupak pripreme za ždrebljenje i prihvatanje novorođene ždrebadi.

Literatura / References

1. Baldwin JL, Cooper WL, Vanderwall DK, Erb NH. Prevalence (treatment days) and severity of illness in hypogammaglobulinemic and normogammaglobulinemic foals. *JAVMA* 1991; 198(3): 423-8.
2. Brewer BD, Koterba AM. Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *Equine Vet J* 1988; 20: 18-22.
3. Brewer BD, Koterba AM. Neonatal septicemia. In Robinson EN: Current therapy in equine medicine, WB Saunders Company, Philadelphia, 1987.
4. Brewer BD. Neonatal infection. In Koterba AM, Drummond WH, Kosch PC (eds): *Equine clinical neonatology*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
5. Cohen ND. Causes of and farm management factors associated with disease and death in foals. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 204: 1644-51.
6. Drummond WH, Koterba AM, Neonatal asphyxia. In Koterba AM, Drummond WH, Kosch PC. *Equine clinical neonatology*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
7. Drummond WH. Neonatal shock: Pathophysiology and management. In Koterba AM, Drummond WH, Kosch PC (eds): *Equine clinical neonatology*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
8. Evans TW, Smithies M. ABC of dysfunction: Organ dysfunction. *Br Med J* 1999; 318(7198): 1606-9.
9. Fratrić N, Stojić V, Janković D, Šamanc H, Gvozdić D. The effect of a clinoptilolite based mineral adsorber on concentrations of immunoglobulin G in the serum of newborn calves fed different amounts of colostrum. *Acta Vet, Belgrade* 2005; 55(1): 11-21.
10. Freeman L, Paradis MR. Evaluating the effectiveness of equine neonatal care. *Equine Pract* 1992; 14: 921-6.
11. Furr M, Tinker MK, Edens L. Prognosis for neonatal foals in an intensive care unit. *J Vet Int Med* 1997; 11: 183-8.
12. Gayle JM, Cohen ND, Chaffin MK. Factors associated with survival in septicemic foals: 65 cases (1988-1995). *J Vet Int Med* 1998; 12: 140-6.
13. Hoffman AM, Staempfli HE, Willan A. Prognostic variables for survival of neonatal foals under intensive care. *J Vet Int Med* 1992; 6: 89-95.
14. Kosch PC. *Equine clinical neonatology*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
15. Koterba AM, Brewer BD, Tarplee FA: Clinical and clinico-pathological characteristics of septicemic neonatal foal: Review of 38 cases. *Equine Vet J* 1984; 16(4): 376-82.
16. Koterba AM. Diagnosis and management of the normal and abnormal foal: General considerations. In Koterba AM, Drummond WH, Kosch PC (eds). *Equine clinical neonatology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
17. Lauš S. Humoralni imunološki odgovor gravidnih kobila na konjski herpesvirus 1 u uslovima prirodne infekcije i eksperimentalne vakcinacije. Magistarski rad, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2001.
18. Lauš S, Lazić S, Milić N, Trailović D. Prilog poznavanju humoralnog odgovora na vakcinu protiv EHV 1 kod ždrebanih kobila. Zbornik radova trećeg savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja *Clinica veterinaria* 2001, Budva, 2001.

19. Lavoie JP, Madigan JE, Cullor JS, Powell WE. Haemodynamic, pathological, haematological and behavioural changes during endotoxin infusion in equine neonates. *Equine Vet J* 1990; 22(1): 23-9.
20. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1990, 341(8): 586-92.
21. Mac Kay RJ. Inflammation in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2000; 16(1): 15-27.
22. Moore JN, Barton MH. An update on endotoxaemia. Part 1: Mechanisms and pathways. *Equine Vet Educ* 1998; 10(6): 300-6.
23. Morris DD. Endotoxemia in horses. A review of cellular and humoral mediators involved in its pathogenesis. *J Vet Intern Med* 1991; 5(3): 167-81.
24. Murray MJ, Del Piero F, Jeffrey SC. Neonatal equine herpesvirus type 1 infection on Thoroughbred breeding farm. *J Vet Intern Med* 1998; 12(1): 36-41.
25. Perkins G, Ainsworth DM, Erb HN. Clinical, haematological and biochemical findings in foals with neonatal equine herpesvirus-1 infection compared with septic and premature foals. *Equine Vet J* 1996; 31(5): 422-6.
26. Purvis D, Kirby R. Systemic inflammatory response syndrome: Septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24(6): 1225-47.
27. Robinson JA, Allen GK, Green EM. A prospective study of septicemia in colostrum-deprived foals. *Equine Vet J* 1993; 25(3): 214-9.
28. Rumbaugh GE, Ardens AA. Immunological disorders. In Robinson NE (ed) *Current therapy in equine medicine*, WB Saunders, Philadelphia, 1983.
29. Sanchez LC. Equine neonatal sepsis. *Vet Clin Equine* 2005; 21, 273-93.
30. Trailović D, Petrujković T, Jermolenko G, Trailović R, Sinovec Z. Neonatal mortality of Thoroughbred foals in Serbia from 1981 to 1991. *Proceedings of first european symposium on horse reproduction*, Bad Harzburg, 1992.
31. Trailović D, Stepanović P, Urošević M: Kolostralni imunitet i patologija novorođene ždrebadi, *Zbornik radova 2. savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja*, *Clinica veterinaria* 2000, Budva, 2000.
32. Urošević M, Rađenović Ž, Trailović D, Lazić S: Prilog poznavanju faktora značajnih za procenu rizika od pojave herpesvirusnih abortusa u zapaćima sa latentnom EHV - 1 infekcijom, *Zbornik radova trećeg savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja* *Clinica veterinaria* 2001, Budva, 2001.
33. Trailović D, Lazarević M, Urošević M, Jovanović M, Tikvicki G, Pražić M: Failure of colostrum immunoglobulin transfer in newborn foals, *Proceedings of 5th Symposium in Animal Clinical Pathology and Therapy*, *Clinica Veterinaria* 2003, Budva, 2003.
34. Trailović D, Urošević M, Lazarević M, Marinković D. Značaj poremećaja transfera kolostralnih antitela u patologiji novorođene ždrebadi. *Zbornik radova 6. međunarodnog savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja*, *Clinica veterinaria* 2004, Budva, 2004.

ENGLISH

ETHIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND THERAPY OF FOAL NEONATAL SEPTICEMIA

S. Lauš, D. Trailović, S. Đoković

Sepsis is very frequent cause of neonatal foal deaths. It is systemic inflammation developing after infective agents break into in the foal circulation with progressive disturbance of health not responding to intensive therapy. Systemic inflammatory response and development of the shock in first phase of the sepsis development lead to massive organ damages and progression of organ dysfunction syndrome further promoting loss of homeostatic mechanisms and death of foal.

During the period of three decades high mortality rate of newborn foals have been reported. Among most frequent causes of foal deaths beside EHV1 infection, bacterial sepsis mostly accompanied with insufficient colostral immunity transfer was documented.

Fast development of the non-specific symptoms and shock in foals are often misleading diagnostics thus prolonging the onset of specific therapy. Therefore the effective clinical procedures, beside close observation of newborn foals, depend upon fast recognition of mechanisms of infection and shock development.

Since time-consuming procedure is necessary for identification of the causative infective agent and the evaluation of its susceptibility on antibiotics, the therapy if symptomatic and include intravenous administration of fluids in aim to correct glycaemia and acid-base disturbance, antibiotic and antiendotoxic treatment, and substitutive treatment of immunoglobulin deficiency in all cases of passive immune transfer failure involved in sepsis development.

Key words: foals, neonatal infections, sepsis, shock, therapy

РУССКИЙ

НЕОНАТАЛЬНАЯ СЕПТИЦЕМИЯ ЖЕРЕБЯТ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

С. Лауш, Д. Траилович, С. Джокович

Сепсис - без сомнения одна из самых частых причин околения новорождённых жеребят. Характеризуется системным инфламаторным ответом на прорыв инфекционного агента в циркуляцию, с прогрессивным ухудшением состояния здоровья вопреки интенсивной терапии. Как последствие системного инфламаторного ответа организма и шока, составляющие первую фазу сепсиса, во второй фазе приходит до объёмистых органических повреждений (синдром органической дисфункции), которые ответственны для разлома гомеостатических механизмов и быстрое околение.

В течение последних лет тридцать в Сербии зарегистрирован высокий процент околения новорождённых жеребят, при чём к герпесвирусу тип I в значительном проценте причина околения был бактериальный сепсис, чаще всего в

связи с недостаточным трансфером колостральных иммуноглобулинов, что в больше случаев подтверждено.

Быстрое течение болезни с неспецифической клинической картиной и состояние шока затрудняют своевременное узнавание симптомов и принятие соответствующей терапии, вследствие чего для более эффективного предупреждения таких явлений, при внимательной клинической обсервации новорождённых в первых днях жизни, необходимо хорошее познание механизмов инфекции и шока.

Как для подтверждения диагноза - идентификации возбудителя и испытание его чувствительности к антибиотикам нужно достаточно времени, терапия чаще всего симптоматическая и охватывает внутривенное возмещение жидкости, электролитов и глюкозы, коррекцию ацидощелочных нарушений, применение антибиотиков и антиэндотоксических субстанций, затем субстанцию дефицитных иммуноглобулинов, во всех случаях, когда причина сепсиса был недостаточный трансфер колостральных иммуноглобулинов.

Ключевые слова: жеребята, неонатальные инфекции, сепсис, шок, терапия