

Science For A Better Life



NEMA VREMENA ZA GUBLJENJE! IZABERITE NAJBOLJE!



UBRZAJTE OPORAVAK* uz prvu dijetu specijalno dizajniranu za ishranu preko sonde

*Neuhranjene hospitalizovane životinje imaju duži oporavak i niži stepen preživljavanja.

● KOMPLETNA ISHRANA

5 visoko svarljivih formulacija namenjenih nutricionističkoj asistenciji kod obolelih pasa i mačaka

● PRECIZNOST

Optimalan unos energije. 5 različitih formulacija za pokrivanje različitih patologija ili potreba

● LAKO ZA UPOTREBU

Tečne formulacije specijalno dizajnirane za upotrebu preko enteralne sonde. Moguće je korišćenje čak i sondi najmanjeg promera

● INOVACIJE U PAKOVANJU

Poklopac je specifično dizajniran za punjenje šprica direktno iz boce

SASAP

Bilten Udruženja veterinara male prakse Srbije
Bulletin of Serbian Association of Small Animal Practitioners

Izdaje: Udruženje veterinara male prakse Srbije

Izlazi polugodišnje

REDAKCIJA BILTENA

Glavni odgovorni urednik

Nenad Milojković

Članovi redakcije

Olgica Ivanović

Aleksandar Spasović

Momčilo Aranđelović

Zoran Cvetković

ORGANI UDRUŽENJA

Predsednik

Denis Novak

Upravni odbor

Denis Novak – po funkciji

Sandra Dilkić

Ljubomir Ćurčin

Nebojša Milivojević

Rastko Belić

Naučno-stručni odbor

Olgica Ivanović

Aleksandar Spasović

Nenad Milojković

Momčilo Aranđelović

Zoran Cvetković

Nadzorni odbor

Ivan Rakić

Goran Cvetković

Petar Božić

KONTAKT

sasap_posta@yahoo.com

www.sasap.org.rs

Lektor

Sanja Šugić

Priprema za štampu i grafički dizajn

Gordana Lazarević

Štampa

Naučna KMD, Beograd

Tiraž 1000

Uredivački odbor Biltena i Udruženje veterinara male prakse Srbije ne prihvata odgovornost za propuste i greške u stručnim podacima štampanim u ovom Biltenu. Sva stručna mišljenja i pogledi stav su autora, a ne Udruženja veterinara male prakse Srbije.

CIP- Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд
619(497.11)

SASAP : bilten Udruženja veterinara male prakse Srbije - Bulletin of Serbian association of Small Animal Practitioners / glavni i odgovorni urednik Nenad Milojković. - 2008, br.1 (febr.) - Beograd : Udruženje veterinara male prakse Srbije, 2008 - (Beograd : Naučna KMD). - 30 cm.

Polugodišnje. - Probni broj izašao 2007. godine
ISSN 2334-7503 = SASAP bilten
COBISS.SR-ID 197122828



Sadržaj

- **Septični šok**
Garret E. Pachtinger
- **Prikaz slučaja kongenitalnog portosistemskog šanta kod psa**
Nenad Milojković
- **Srčana slabost (*Insufitientio cordis*): osnovni principi terapije**
Ljubica Spasojević Kosić
- **Klinička slika, dijagnoza i terapija đardioze kod pasa i mačaka**
Dimitrije Filipović, Nenad Milojković, Ljubomir Ćurčin, Momčilo Aranđelović
- **Osteogenesis imperfecta suspecta kod šteneta maltezera – prikaz slučaja**
Želimir Đokić
- **Infekcija virusom herpesa kod pasa – pregled**
V. Rootwelt, A. Lund, A. Krogenæs



SASAP

UDRUŽENJE VETERINARA MALE PRAKSE SRBIJE

Zaštita protiv buva i krpelja je napravila veliki korak napred

Novi proboj u delu nauke koja se bavi kućnim ljubimcima

1 doza, 12 punih nedelja zaštite. Bravo, Bravecto!



4 NEDELJE
00 DANI
00 SATI

12 NEDELJA
00 DANA
00 SATI

BRAVECTO[®]



MarloFarma

SEPTIČNI ŠOK*

Septic Shock

Garret E. Pachtinger, VMD, DACVECC,
VETgirl & Veterinary Specialty & Emergency Center, Levittown, Pennsylvania

Pitali ste...

Šta je septični šok i kako bi trebalo da se tretira?

Stručnjak kaže...

Šok, sindrom tokom kojeg kliničko pogoršanje može brzo nastati, zahteva pažljivu analizu i hitan tretman. Šira definicija šoka podrazumeva neadekvatnu ćelijsku produkciju energije ili nemogućnost organizma da snabdeva ćelije i tkiva kiseonikom i hranljivim materijama ili da uklanja štetne produkte¹⁻³. Pre nego što započnemo diskusiju o septičnom šoku, neophodno je da uopšteno razumemo pojam sepse, koja predstavlja sistemski zapaljenski odgovor na infekciju (npr. bakterije, virusi, gljivice, paraziti).

Tabela 1. Kriterijumi za SIRS (eng. Systemic Inflammatory Response Syndrom - Sindrom sistemskog zapaljenskog odgovora)

	Klinički simptomi (2 ili više)
PAS	Tahikardija (preko 120 otkucaja/min)
	Tahipneja (> 20 respiracija/min)
	Febra (> 40 °C) ili hipotermija (< 38 °C)
	Leukopenija (leukociti < 5 x 10 ⁹ /l) ili leukocitoza (leukociti > 16000 x 10 ⁹ /l)
MAČKA	Bradikardija (< 140 otkucaja/min) ili tahikardija (>HR 225 otkucaja/min)
	Tahipneja (RR > 40 respiracija/min)
	Febra (> 40 °C) ili hipotermija (< 37,8 °C)
	Leukopenija (leukociti < 5000 x 10 ⁹ /l) ili leukocitoza (leukociti > 19000 x 10 ⁹ /l)

Septični šok se definiše kao akutna cirkulatorna insuficijencija praćena perzistentno niskim arterijskim pritiskom (uprkos nadoknadi volumena krvi tečnosti) koja je povezana sa sepsom⁴. Uzroci SIRS mogu biti infektivne (sepsa) ili neinfektivne prirode, uključujući traume, neoplazije i različita sterilna zapaljenska oboljenja kao što je pankreatitis.



Šok, kao sindrom tokom kog kliničko pogoršanje može brzo nastati, zahteva pažljivu analizu i hitan tretman.

Klinička slika

U početnim stadijumima septičnog šoka, klinički simptomi kod pasa uključuju tamnocrvene ili injicirane mukozne membrane, brzo ponovno punjenje kapilara (CRT < 1 sekunde); tahikardiju, tahipneju, porast rektalne temperature i izražen puls⁴. Ovi poremećaji nastaju kao posledica periferne vazodilatacije. Za razliku od pasa, mačke u početnim fazama sepse i septičnog šoka češće ispoljavaju bradikardiju i hipotermiju, imaju blede mukozne membrane i produženo punjenje kapilara (CRT > 2 sekunde) i slab periferni puls⁴. Podvlačimo značaj serije pregleda, jer će pacijent koji pati od sepse ili septičnog šoka izgubiti hiperdinamsku pojavnost simptoma i znakova (više kod pasa nego kod mačaka), pošto će neurohormonalni odgovori, koji doprinose kompenzaciji u ranoj hiperdinamskoj fazi, popustiti (npr. oslobađanje kateholamina posredstvom baroreceptora; oslobađanje antagonističkih hormona, uključujući glukagon, adrenokortikotropni hormon i kortizol) i pacijent će ući u dekompenzaciju. U ovoj fazi, nalazi na pregledu uključuju blede mukozne membrane, produženo punjenje kapilara (CRT > 2 sekunde), upornu hipotenziju i slab periferni puls, koji eventualno mogu dovesti do multisistemskog otkazivanja organa i smrti.

* Reprint iz "Clinicians Brief", mart 2015. god. Prevod: Ivan Lukić

DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika kod pacijenata sa sepsom duboko je povezana sa istorijom pacijenta, simptomima i nalazom na kliničkom pregledu. Vlasnike treba podrobno ispitati o postojanju kliničkih simptoma koji uključuju probleme sa organskim sistemima najčešće povezanih sa sepsom (usna duplja, urogenitalni sistem, koža i potkožna tkiva, abdomen i trbušna duplja, respiratorni i gastrointestinalni trakt). Na primer, febrilna nesterilisana kuja sa gnojnim vaginalnim iscedkom može usmeriti pažnju kliničara na prisustvo piometre. Ostali simptomi i podaci iz istorije pacijenta usmeravaju kliničara da potraži ostale uobičajene uzroke sepse (peritonitis, prostatitis, apsces prostate, pielonefritis, pneumonija, piotoraks).

Hospitalizovani pacijenti treba da budu pregledani i na prisustvo bolničkih infekcija, uključujući infekcije koje su rezultat postavljanja venskih ili urinarnih katetera. Širenje bakterija iz obolelog ili inflamiranog gastrointestinalnog trakta predstavlja još jedan mogućí izvor infekcije. Nezavisno od osnovnog uzroka, kliničar treba da odabere hitnu dijagnostičku proceduru (POC – point of care), kao i sekundarnu i tercijarnu dijagnostičku proceduru.

POC dijagnostika pri proceni septičnog šoka može da sadrži kompletnu krvnu sliku (uključujući i krvni razmaz, kako bi se procenile toksične promene leukocita i patogeni povezani sa leukocitima i eritrocitima), elektrolite, analizu urina, parametre koagulacije, koncentraciju laktata u serumu i merenje krvnog pritiska. Rendgen grudne i trbušne duplje i ultrazvuk abdomena takođe mogu biti indikovani. Testiranje na infektivna oboljenja kod mačaka može uključiti procenu prisustva virusa mačje imunodeficiencije, virusa mačje leukemije i infekcije srčanom crvom (*Dirofilaria immitis*); ovi testovi kod pasa uključuju *D. immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia spp.* i *Anaplasma spp.* infekcije.

Ukoliko konačna dijagnoza nije postavljena na osnovu kliničkog pregleda, kliničkih sumnji i POC (POC – point-of-care) testiranja, mogu se uraditi i dodatni testovi koji uključuju aerobne i anaerobne kulture, urinokulturu i osetljivost, ispirak traheje za citologiju, kulturu i osetljivost, punktate zahvaćenih ili sumnjivih organa ili masa.

Dodatna testiranja obuhvataju aerobnu i anaerobnu hemokulturu, urinokulturu i antibiogram, ispirak traheje za citologiju, kulturu i antibiogram, punktate

zahvaćenih ili sumnjivih organa i masa. Biohemijski markeri za sepsu takođe se ispituju, uključujući prokalcitonin i C-reaktivni protein (CRP) kod pasa. U ovom trenutku, iako CRP ima neku prognostičku korist, ne postoje studije koje bi validirale njegovu upotrebu kao bolničkog ili brzog testa⁵⁻⁶.

POČNITE SA ABCD

Hitan tretman i stabilizacija u stanju septičnog šoka počinje sa „abecedom“ podrške održanju vitalnih parametara:

A (eng. Airway) – vazdušni putevi ili arterijsko krvarenje.

B (eng. Breathing) – disanje, procena frekvencije i tipa disanja podjednako su važni.

C (eng. Circulation) – cirkulacija i sveukupni status perfuzije pacijenta.

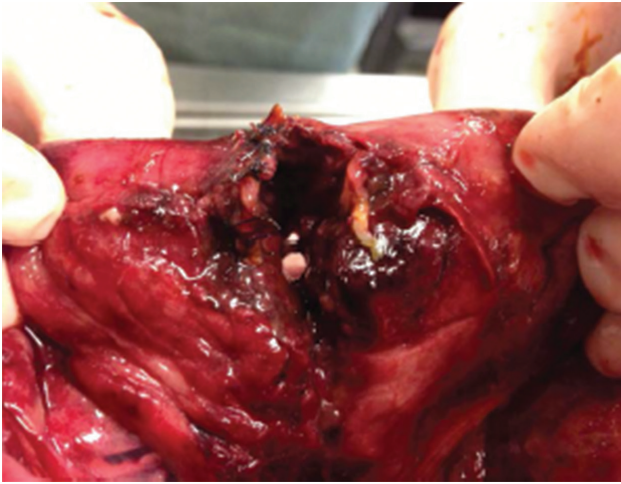
D (eng. Disability) – slabost, fizičko ili mentalno stanje koje limitira senzorijsku i pokretljivost pacijenta

Trijaža je izuzetno važna u cilju utvrđivanja stabilnosti pacijenta.

TRETMAN

Terapija tečnostima

S obzirom na to da pacijenti sa septičnim šokom imaju akutnu cirkulatornu insuficijenciju sa perzistentnom arterijskom hipotenzijom uprkos nadoknadi volumena krvi⁴, intravenska primena tečnosti verovatno je već agresivno aplikovana bez postizanja krajnjih ciljeva terapije (srednji arterijski pritisak > 65 mmHg; izlučivanje urina > 0,5 ml/kg/h; centralna venska saturacija kiseonika > 70%).⁹⁻¹⁰ Izbor tečnosti za terapiju uključuje izotonične kristaloide (rastvor Ringer laktata, Normosol-R /hospira.com/, Plasma-Lyte A /abbottanimalhealth.com/, 0,9% NaCl); hipertonične kristaloide (npr. hipertoni 7,2% NaCl); sintetske koloidne rastvore (npr. hidroksietil-skrob, dekstrani); rekombinantne humane proizvode kao što su humani serumski albumin (5% ili 25%); polimerizovani rastvori govedeg hemoglobina (npr. Oksiglobin, /hbo2therapeutics.com/ i transfuzionu terapiju, uključujući produkte plazme za koagulaciju i nadoknadu albumina.



Slika 2. Primer dehiscencije resekcije i anastomoze kod psa nakon operacije uklanjanja stranog tela.

NAUČITE VIŠE Pročitajte i povezani članak, *Hipovolemični šok*, u oktobarskom izdanju *Clinicians brief* za 2014. ili na cliniciansbrief.com/article/hypovolemic-shock

Brzina aplikacije tečnosti kod hipovolemičnih i hipotenzivnih pacijenata ostaje kontroverzna. Autor preporučuje inicijalnu upotrebu izotoničnih kristaloida sa „šok brzinom“ od 90 ml/kg kod pasa i 45-60 ml/kg kod mačaka. Nije uobičajeno da se cela doza daje u bolusu, već se najpre aplikuje jedan deo (jedna trećina ili jedna četvrtina), a zatim vrši ponovna procena pacijenta, sa ciljem postizanja hemodinamske stabilnosti. Ukoliko odgovor na terapiju nije adekvatan, može se razmotriti i aplikovanje dodatnog bolusa kristaloida. S druge strane, može se uzeti u obzir i aplikacija sintetskog koloida kao što je hidroksietil-skrob (1-3 ml/kg bolus za mačke i 3-5 ml/kg za pse), a zatim ponovna procena pacijenta.

Kada je intravaskularni volumen adekvatan (normalan CVP od 5 cm do 10 cm H₂O), a pacijent i dalje ostaje hipotenzivan, treba razmotriti aplikaciju pozitivnih inotropa i vazopresora. Ukoliko procena CVP nije moguća, treba pratiti telesnu težinu pacijenta, stanje svesti, turgor kože, frekvenciju i kvalitet pulsa, frekvenciju i način disanja, izlučivanje urina, specifičnu težinu urina, boju mukoznih membrana i CRT. Izvršite seriju auskultacija pluća kako biste utvrdili postojanje pojačanih bronhijalnih zvukova i pucketanja. Dopamin, dobutamin, norepinefrin i/ili vazopresin su opcije koje se mogu uzeti u obzir.

KONTROLA INFEKCIJE

Antibiotska terapija je esencijalna u terapiji sepse i treba da bude aplikovana što je ranije moguće, nakon

postavljanja dijagnoze. U idealnim uslovima, uzorke za dijagnostičku procenu (krv, urin i cerebrospinalna tečnost) treba uzeti pre upotrebe antibiotika. Međutim, antibiotska terapija ne sme da se odlaže ukoliko uzorci za dalju dijagnostiku ne mogu da se uzorkuju blagovremeno. S obzirom na to da je najbolje da se antibiotska terapija odredi na osnovu aerobne i anaerobne kulture i osetljivosti (antibiograma), treba znati da se gram-negativni crevni mikroorganizmi, kao što je *Escherichia coli*, najčešće nalaze kod malih životinja sa sepsom. Početna empirijska terapija intravenskim antibioticima širokog spektra treba da ima aktivnost prema očekivanim patogenima:

- Ampicilin (22 mg/kg IV na 8 h) i enrofloksacin (psi 5-20 mg/kg IV na 24 h; mačke 5 mg/kg IV na 24 h)
- Ampicilin (22 mg/kg IV na 8 h) i cefoksitin (15-30 mg/kg IV na 4-6 h)
- Klindamicin (8-10 mg/kg IV na 12 h) i enrofloksacin (psi 5-20 mg/kg IV na 24 h; mačke 5 mg/kg IV na 24 h)
- Tikarcilin i klavulanska kiselina (50 mg/kg IV na 6 h) i enrofloksacin (psi 5-20 mg/kg IV na 24 h; mačke 5 mg/kg IV na 24 h)^{13,14}

PODRŠKA ORGANIMA

Kod hipotenzije i hipoperfuzije, krv se preusmerava od organa kao što su creva ka važnijim organima kao što su srce, mozak i bubrezi. Moguće komplikacije uključuju ileus, lošu perfuziju i ulceracije želuca, oštećenja crevne mukoze, koje mogu dovesti do translokacije bakterija i endotoksina.¹⁵⁻¹⁶ Kliničar zbog toga treba da razmotri strategiju zaštite gastrointestinalnog trakta i enteralnu ishranu. Gastrointestinalna profilaksa može uključivati i antagoniste H₂ receptora, inhibitore protonске pumpe i sukralfat. Prokinetički lekovi kao što je metoklopramid takođe mogu podstaći motilitet gastrointestinalnog trakta.

Adekvatna ishrana je takođe važna za preživljavanje pacijenata sa sepsom. Pokazalo se da enteralna ishrana poboljšava oporavak tkiva, održava nivo proteina, obezbeđuje supstrat za proizvodnju energije i normalne homeostatske mehanizme.¹⁷ Enteralna ishrana može se aplikovati preko nazofaringealne sonde, kao i preko ezofagostome, gastrostome i jejunostome.

Terapija kiseonikom je takođe indikovana kod pacijenata sa znacima hipoksemije. Svaki pacijent sa znacima hipoksemije (PaO₂ < 80 mmHg ili SpO₂ < 95%) treba da prima dodatni kiseonik.

Uz sve to, pacijenti sa sepsom imaju povećan rizik od hipoglikemije, jer je sepsa povezana sa povećanom perifernom potrošnjom glukoze izazvane hipermetaboličkim stanjem. Pacijenti sa sepsom i hipoglike-

mijom zahtevaju intravensku aplikaciju dekstroze. Hipoglikemični pacijenti u krizi treba da prime bolus dekstroze (0,25-0,5 mg/kg IV), a nakon toga sporo intravenski, rastvorenu u kristaloidima (2,5%-5%). Pre aplikovanja bolusa, dekstrozu treba rastvoriti na koncentraciju od 10% i aplikovati preko perifernog venskog katetera jer hipertonični rastvor može izazvati celulitis i lizu eritrocita. Da bismo dobili 10% rastvor, 50% dekstroza treba da se razredi u odnosu 1:4 sa sterilnom vodom. Da bi se koristila kao 5% sporo intravenski, 100 ml 50% dekstroze se dodaje u jedan litar tečnosti kako bi se napravio 5% rastvor.

ZAKLJUČAK

Sepsu i septični šok treba pažljivo proceniti i brzo tretirati jer vrlo često dovode do kardiovaskularnih poremećaja, otkazivanja više organa i smrti. Agresivna nadoknada tečnosti samo u cilju postizanja adekvatne perfuzije tkiva, može biti nedovoljna; često je potrebna dodatna terapija upotrebom vazopresora. Kliničar takođe treba da se fokusira na kontrolu infekcije i strategiju zaštite organa kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet. Uprkos agresivnoj terapiji i ranoj intervenciji, mortalitet pacijenata sa septičnim šokom kreće se od 20% do 68%.¹⁷⁻²¹

Literatura

1. Shock syndromes. Hopper K, Silverstein D, Bateman S. In: DiBartola SP (ed): Fluid Therapy in Small Animal Practice, 4th ed—St. Louis: Elsevier Saunders, 2012; 557–83.
2. Shock. De Laforcade AM, Silverstein DC. In: Silverstein DC, Hopper K (eds): Small Animal Critical Care—St. Louis: Elsevier Saunders, 2009; 41–5.
3. The history and evolution of circulatory shock. Manji RA, Wood KE, Kumar A. Crit Care Clin 25:1–29, 2009.
4. Sepsis. Boller EM, Otto CM. In: Silverstein DC, Hopper K (eds): Small Animal Critical Care Medicine—Philadelphia: WB Saunders, 2009; 454–9.
5. Canine procalcitonin messenger RNA expression. Kuzi S, Aroch I, Peleg K, et al. J Vet Diagn Invest 20:629–33, 2008.
6. Canine serum C-reactive protein detected by means of a near-patient test for human C-reactive protein. Kjelgaard-Hansen M, Stadler M, Jensen AL. J Small Anim Pract 49: 282–6; 2008.
7. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. Hauptman JG, Walshaw R, Olivier NB. Vet Surg 26: 393–7; 1997.
8. Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, et al. Crit Care Med 31:1560–7, 2003.
9. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. Rivers EP, Nguyen HB, Havstad S, et al. New Eng J Med 345:1368–77, 2001.
10. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, et al. Ann Emerg Med 55:40–6, 2010.
11. Use of closed-suction drains to treat generalized peritonitis in dogs and cats: 40 cases (1997–1999). Mueller MG, Ludwig LL, Barton LJ. JAVMA 219:789–94, 2001.
12. Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988–1993 versus 1999–2003. Bentley AM, Otto CM, Shofer FS. J Vet Emerg Crit Care 17: 391–8; 2007.
13. Therapeutic management of sepsis. Kirk's Current Veterinary Therapy: XIII. Hardie E. In J Bonagura (ed): Kirk's Current Veterinary Therapy: XIII Small Animal Practice—Philadelphia: WB Saunders, 2000; 272–5.
14. Practical antimicrobial chemotherapy. Lappin, M. In Nelson R and Couto C (eds): Small Animal Internal Medicine, 3rd ed—St. Louis: Mosby, 2003; 1240–9.
15. Bacteremia and bacterial translocation in the naturally occurring canine gastric dilatation-volvulus patient. Winkler KP, Greenfield CL, Schaeffer DJ. JAAHA 39:361–8; 2003.
16. Bacterial translocation: Clinical implications and prevention. Macintire DK, Bellhorn TL. Vet Clin North Am Small Anim Pract 32:1165–78; 2002.
17. Microenteral nutrition. Devey JJ, Crowe DT. In: Kirk's Current Veterinary Therapy, 13th ed— St. Louis: Elsevier Saunders, 2000;136–40.
18. Severe sepsis in cats: 29 cases (1986–1998). Brady CA, Otto CM, Van Winkle TJ, King LG. JAVMA 217: 531–5; 2000.
19. Underlying cause, pathophysiologic abnormalities and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990). Costello MF, Drobotz KJ, Aronson LR, King LG. JAVMA 225: 897–902; 2004.
20. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. De Laforcade AM, Freeman LM, Shaw SP, et al. JVIM 17:674–9, 2003.
21. Postoperative complications and prognostic indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989–1992). King LG. JAVMA 204:407–14; 1994.

PRIKAZ SLUČAJA KONGENITALNOG PORTOSISTEMSKOG ŠANTA KOD PSA

Congenital Portosystemic Shunt in a Dog – Case Report

Nenad Milojković, DVM, Veterinarska ambulanta „Vet Centar“, Pančičeva 10, Beograd
e-mail adresa: nenad.milojkovic66@gmail.com



Diplomirao na FVM Beogradu 1991. god.
Nakon kraće univerzitetske karijere, od 1995. god.
radi u praksi.
Veterinarsku ambulantu Vet Centar osniva 1999. god.
Oblasti stručnog interesovanja: kardiologija, interna
medicina, klinička patologija i hirurgija mekih tkiva.

Opis pacijenta

Pas, Beki, mops, mužjak, star 18 meseci.

Istorija

U četvrtom mesecu života imao je epizodu euforičnih raspoloženja, nakon kojih je sledila potpuna malaksalost. Tokom dijagnostičke procedure ustanovljeno je povećanje transaminaza sa leukocitozom. Nakon tretmana antibioticima i ishrane komercijalnom dijetom za slabost jetre (Hill's L/D), laboratorijski nalazi i opšte stanje su se stabilizovali. Nakon mesec i po dana, prekinuta je dijetalna ishrana. Nije imao drugih zdravstvenih problema.

Anamneza

Vlasnici su se ponovo javili kada je pas imao 15 meseci. Primetili su da mu je raspoloženje veoma promenljivo (po dan-dva neaktivan), da pije previše vode i da previše mokri. Negiraju kašalj, proliv i povraćanje.

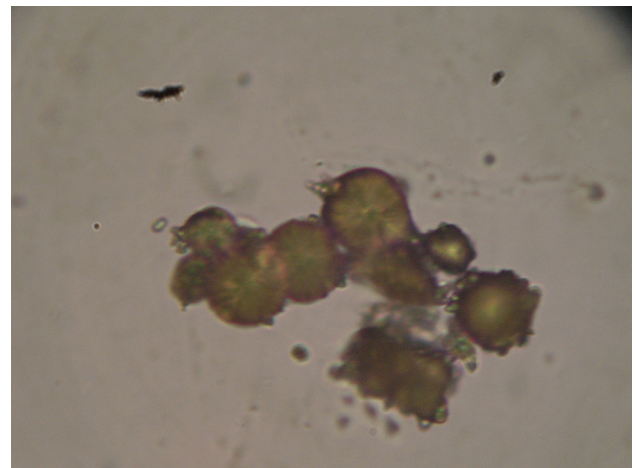
Klinička slika

Pacijent je očuvanog mentalnog statusa, koordinisanih pokreta. Telesna masa je 9,4 kg. Trijas uredan (telesna temperatura 38,6 °C, puls 90, respiracije 30/min, CRT 1). Tokom kliničkog pregleda nije usta-

novljen nijedan očigledan problem ni na jednom organskom sistemu (usna duplja i farinks bez promena; srčani ritam pravilan, tonovi jasno akcentovani; nema patoloških šumova prilikom auskultacije pluća; abdomen mekan, bez bolnosti, atimpaničan, bez palpatornih masa; površinski limfni čvorovi se ne palpiraju; nema dermatoloških lezija).

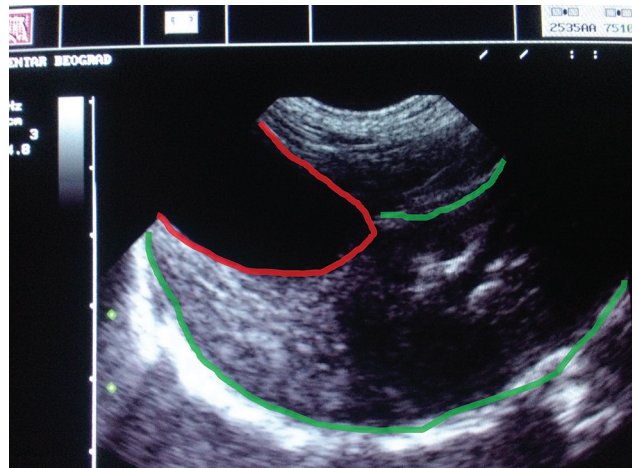
Specijalna ispitivanja

Psu je uzeta krv za hematološki i biohemijski pregled i donet je urin na pregled (tabela 1). Urin ima nisku ST i sadrži kristale amonijum biurata u sedimentu (slika 1).



Slika 1.

Ultrazvučnim pregledom abdomena konstatuje se mala jetra (*microhepatica*) (slika 2); nalaz na ostalim organskim sistemima uredan.



Slika 2. Crvenim je uokvirena žučna kesica a zelenim konture jetre

Tabela 1. Rezultati laboratorijskih ispitivanja:

Hematologija	Rezultat	Pas	Biohemija	Rezultat	Pas
Eritrociti x10 ¹² /l	4,6	5,5-8,5	ALT U/l	352	20-40
Leukociti x10 ⁹ /l	18,6	6 - 15	AST U/l	110	20-50
Hemoglobin g/l	129	140 - 180	AP U/L	144	do 90
Hematokrit %	27	37 - 55	Urea mmol/l	1,5	3 - 10
Trombociti x10 ⁹ /l	450	200 - 900	Kreatinin μmol/l	48	50 - 130
Neutrofili seg. x10 ⁹ /l	11,9	3 - 11,4	Glukoza mmol/l	2,6	3,4 - 6,0
Neutrofili štap. x10 ⁹ /l	0,5	0 - 0,3	Proteini g/l	60	55 - 75
Eozinofili x10 ⁹ /l	0,8	0,1 - 0,75	Albumini g/l	27	25 - 39
Limfociti x10 ⁹ /l	4,2	1 - 4,8	Holesterol mmol/l	3,6	3,5-7,1
Monociti x10 ⁹ /l	1,2	0,15 - 1,85	Amonijak μmol/l	161	do 100
MCV fl	58,9	60-77	Žuč.kis.1 μmol/l	77,2	0-10
MCH pg	28	19,5-24,5	Žuč. kis. 2 μmol/l	136,6	0-25
MCHC % g/l	47,7	32-36			

Urin

Boja	Svetlo žut
Konzistencija	Bistar
Miris	b.o.
Specifična težina	1,004
pH	7
Proteini	-
Sediment: kristali amonijumbiurata; retke epitelne ćelije	

Lista problema

Periodične promene mentalnog statusa, poliurija/polidipsija, povišena aktivnost transaminaza, niska koncentracija uree i glukoze, anemija, leukocitoza, amonijumbiurata kristalurija, mikrohepatika.

Dijagnoza

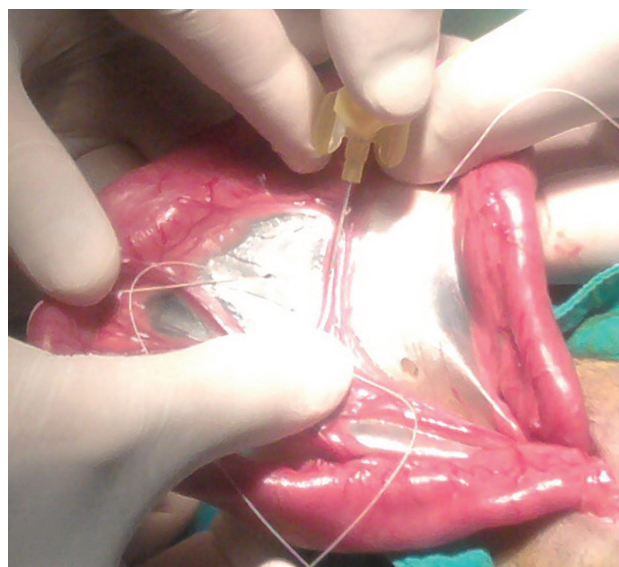
Na osnovu istorije bolesti, anamneze, kliničke slike i rezultata specijalnih ispitivanja postavljena je osnovana sumnja da su kod pacijenta navedeni problemi posledica slabosti jetre. S obzirom na istoriju bolesti i uzrast pacijenta, diferencijalne dijagnoze mogu da budu kongenitalni portosistemski šant ili mikrovaskularna hepatična displazija.

Preduzeto lečenje

Pacijentu su propisani metronidazol (10 mg/kg dva puta dnevno p.o.) i enrofloksacin (10 mg/kg jedanput dnevno), neomicin p.o., suplement sa silimarinom (100 mg silimarina dnevno) i dijeta (Hill's l/d). Opšte stanje se vrlo brzo stabilizovalo, ali poliurija/po-

lidipsija i abnormalnosti laboratorijskih parametara i dalje traju naredna dva meseca. Stoga je vlasnicima savetovano da se pristupi invazivnoj dijagnostičkoj proceduri, jejunoportografiji, radi konačne potvrde i lokalizacije eventulanog portosistemskog šanta i uradi njegova hirurška sanacija. U slučaju da se ne vizuelizuje šant, želeli smo da tokom iste seanse uradimo biopsiju jetre.

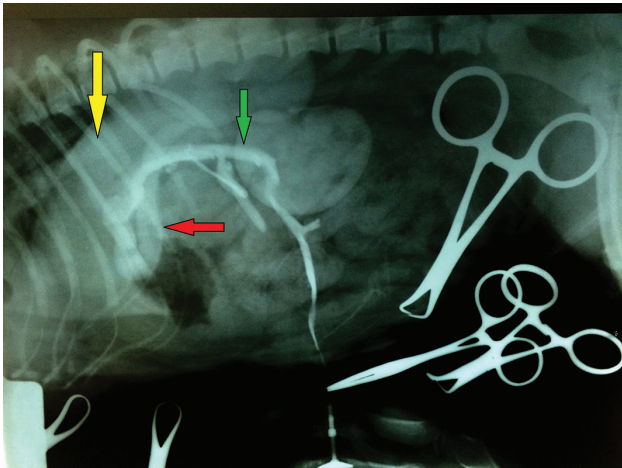
Premedikacija anestezije urađena je acepromazinom (0,1 mg/kg) i butorfanolom (0,2 mg/kg), indukcija propofolom, lagano, do efekta, održavanje anestezije izofluranom. Preoperativno je aplikovan metamizol-natrijum 25 mg/kg. Nakon celiotomije u medijalnoj liniji, evisceriran je zavoj jejunuma sa pripadajućim mezenterijumom. Peritoneum oko mezentrične vene je pažljivo ispreparisan, vena podvezana i u nju plasiran intravenski kateter, koji je zatim imobilisan duplom ligaturom (slika 3). Paci-



Slika 3.

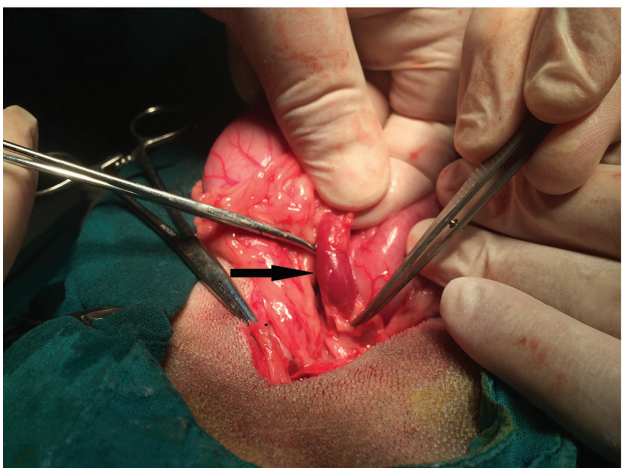
jent je tada u aseptičnim uslovima prenet na sto za rendgenološku dijagnostiku. Kroz kateter je aplikovan UltravistR (370 mg joda/ml) u dozi od 10 ml. Istovremeno sa aplikacijom poslednjeg mililitra pozitivnog kontrasta urađena je ekspozicija.

Na rendgenogramu se jasno vidi anastomoza između portalne vene i kaudalne šuplje vene, u obliku zavoja koji ima petlju ventralno (slika 4).



Slika 4. Zelena strelica – portalna vena, žuta strelica – vena kava kaudalis, crvena strelica je šant

Rez na abdominalnom zidu produžen je kranijalno do ksifoidne regije. Šant je uočen unutar mezogastrijuma, pristupom kroz omentalnu burzu, dorzalno od male kurvature želuca (slika 5). Ispreparisali smo krvni sud, i oko njega postavili trostruku celofansku traku širine 0,5 cm. Celofanski prsten je obezbeđen postavljanjem višestruke omče od PDS 2.0 konca, podešenom tako da celofan sasvim blago naleže na krvni sud (slika 6).



Slika 5.

Abdomen je zatvoren na rutinski način.

Početak postoperativnog toka protekao je bez problema. Dvadeset i četiri sata nakon intervencije pas

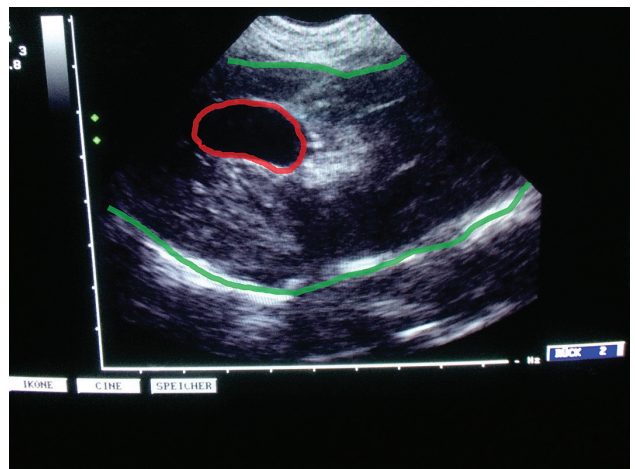
počinje da povraća. Preduzeta je simptomatska terapija: nadoknada tečnosti, metoklopramid i ranitidin. Nakon osam sati prestaje povraćanje, opšte stanje i apetit se potpuno stabilizuju.



Slika 6.

Ishod

Narednih mesec dana nastavljena je ishrana komercijalnom dijetom za slabost jetre sa suplementom silimarina, u dozi od 10 mg/kg dnevno. Već deset dana od operacije, vlasnici primećuju da pas pije manje vode i da manje mokri. Opšte stanje sasvim je stabilno, raspoložen je za igru, ima dobar apetit i raspoloženje mu nije promenljivo. Prva laboratorijska kontrola urađena je 45 dana nakon operacije. Svi ispitivani parametri su bili u fiziološkom opsegu (tabela 2). Ultrazvučnim pregledom konstatuje se konsolidacija veličine i ehogenosti jetre (slika 7). Tokom narednih mesec dana, dijeta je postepeno zamenjena uobičajenom komercijalnom hranom. Nije došlo do promene opšteg stanja pacijenta a laboratorijski parametri su i dalje bili u okviru referentnih vrednosti.



Slika 7. Crvenim je uokvirena žučna kesa a zelenim konture jetre

Tabela 2. Rezultati laboratorijskih ispitivanja:

Hematologija	Rezultat	Pas	Biohemija	Rezultat	Pas
Eritrociti x10 ¹² /l	6,5	5,5-8,5	ALT U/l	48	20-40
Leukociti x10 ⁹ /l	11,5	6 - 15	AST U/l	20	20-50
Hemoglobin g/l	170	140 - 180	AP U/L	78	do 90
Hematokrit %	40	37 - 55	Urea mmol/l	4,2	3 - 10
Trombociti x10 ⁹ /l	370	200 - 900	Kreatinin μmol/l	68	50 - 130
Neutrofili seg. x10 ⁹ /l	7,6	3 - 11,4	Glukoza mmol/l	5,6	3,4 - 6,0
Neutrofili štap. x10 ⁹ /l	0,1	0 - 0,3	Proteini g/l	68	55 - 75
Eozinofili x10 ⁹ /l	0,5	0,1 - 0,75	Albumini g/l	27	25 - 39
Limfociti x10 ⁹ /l	2,5	1 - 4,8	Holesterol mmol/l	3,8	3,5-7,1
Monociti x10 ⁹ /l	0,8	0,15 - 1,85	Amonijak μmol/l	68	do 100
MCV fl	61,5	60-77	Žučne kiseline 1	Nisu urađene	
MCH pg	26,1	19,5-24,5	Žučne kiseline 2		
MCHC % g/l	42,5	32-36			

Urin	
Boja	žut
Konzistencija	bistar
Miris	b.o.
Specifična težina	1,030
pH	7
Proteini	-
Sediment:	2-3 epitelne ćelije, 2-3 leukocita

Diskusija

Portosistemiški šant (PSS) predstavlja vaskularnu komunikaciju između portalne vene i kaudalne šuplje vene, koja omogućava ulazak portalne krvi u sistemsku cirkulaciju, bez prethodnog prolaska kroz jetru.

Kongenitalni primarni PSS (KPSS) urođena je anomalija koja je posledica poremećaja angiogeneze portalnog sistema ili perzistiranja duktus venosusa (dela fetalnog krvotoka). Svrstava se u grupu primarnih portosistemskih vaskularnih anomalija. Pored kongenitalnog PSS, ovoj grupi oboljenja pripadaju hepatična mikrovaskularna displazija i hepatična arteriovenska fistula.

Prema lokalizaciji, KPSS može biti intrahepatični (IKPSS), lokalizovan unutar parenhima jetre (u svojoj osnovi ima perzistirajući duktus venosus), ili ekstrahepatični (EKPSS), koji se može vizuelizovati van parenhima jetre (u svojoj osnovi ima poremećaj angiogeneze). Intrahepatični šant može se nalaziti u bilo kom od lobusa jetre, a ekstrahepatični je najčešće porto-kavalni (komunikacija v. *portae* i v. *cavae*) ili porto-azigusni (komunikacija v. *portae* i v. *azygos*).

Pored kongenitalnog, postoji i stečeni, sekundarni PSS, koji nastaje kao posledica hronične portalne hipertenzije. Povećan pritisak u portalnom sistemu može biti hepatičnog porekla (najčešće ciroza jetre) ili ekstrahepatičnog porekla (kongestivna slabost „desnog srca“ i sindrom *vene cavae*).

U načelu, kod malih pasmina, dijagnostikuje se ekstrahepatični kongenitalni šant, a kod velikih intrahepatični kongenitalni šant. Predisponirane rase su jorkširski terijer, maltezer, ši-cu, kern terijer, patuljasti šnauzer, jazavičar, džek rasel terijer, retriveri i irski vučji hrt. Pojava kliničkih simptoma i postavljanje dijagnoze, u najvećem broju slučajeva dešavaju se tokom prve godine života, počev od drugog meseca. Međutim, opisani su i slučajni nalazi KPSS kod pasa starih preko deset godina, koji nisu imali nikakvu simptomatologiju. Kasnije ispoljavanje simptoma, koji ne moraju biti drastični, najčešće je u slučajevima porto-azigusnog šanta, koji usled malog dijametra i isprekidanog protoka, ne dovodi do izrazite atrofije parenhima jetre.

Postojanje normalne cirkulacije je od esencijalnog značaja za održavanje svih funkcija jetre. Tokom mirovanja, kroz portalni krvotok protiče 16,5% minutnog volumena. Podsetićemo da portalni krvotok prima vensku krv iz želuca, tankih creva, kolona, slezine, pankreasa i žučne kese. Portalni krvotok učestvuje sa dve trećine krvi u normalnom snabdevanju jetre krvlju, dok ostatak pripada hepatičnoj arteriji, čija dominantna uloga jeste dodatna oksigenacija hepatične krvi. Pored ogromnog udela u cirkulacionom volumenu jetre, koji je osnova za obavljanje njenih neophodnih funkcija, portalna krv, zbog svog kvaliteta (nutritivi, hormoni) predstavlja izuzetan hepatotrofni resurs. Tako, u osnovi poremećaja koji prate KPSS, posto-

je dva momenta. Prvi je taj da portalna krv, umesto da najpre prođe kroz jetru, „neprerađena“, ulazi direktno u sistemsku cirkulaciju. Drugi je da, smanjen protok portalne krvi kroz jetru, pogotovu kod mladih životinja, ima dramatičan uticaj na razvoj (atrofija hepatocita) i posledično, funkcionalni kapacitet jetre. U načelu, simptomi koje ispoljavaju pacijenti sa KPSŠ odgovaraju situaciji kada postoji slabost funkcije jetre.

Veoma važna funkcija jetre je u detoksikaciji venske krvi poreklom iz digestivnog trakta od metaboličkih produkata bakterijske crevne flore i endotoksina. Štetni metaboliti koji se resorbuju su amonijak, merkaptani, glutamin, aromatične aminokiseline, ligandi endogenih benzodijazepina, kratkolančane masne kiseline, indol, skatol, serotonin. Direktna konsekvencija povišene koncentracije ovih sastojaka u sistemskoj cirkulaciji jeste složeni neurobihevirolni poremećaj, hepatična encefalopatija (HE), sindrom koji ispoljava preko 50% pasa sa kongenitalnim PSŠ. Simptomi HE najčešće se javljaju neposredno nakon obroka (kada se resorbuje najviše toksičnih metabolita). Najzastupljeniji znaci HE jesu dezorijentisanost i besciljno kretanje, stupor, slepilo, pojačano baljenje. Nije retkost da navedeni simptomi imaju prolazni karakter, ili formu napada, tako da za njih saznajemo iz anamneze. Ponekad, hronična intoksikacija čini da štene bude jako mirno, što vlasnik, pogrešno, pripisuje karakteru ljubimca. Promenljivo raspoloženje kod našeg pacijenta sigurno je u svojoj osnovi imalo intermitirajuće nastupe HE.

Gastrointestinalne simptome poput anoreksije, povraćanja, dijareje i krvarenja pokazuje oko 30% pacijenata.

Većina pasa sa KPSŠ je anemična (mikrocitna, normohromna anemija), što je zabeleženo i u prikazanom slučaju.

Oko 50% pasa sa KPSŠ ima amonijumbiuratsnu kristaluriu i/ili urolitijazu. Razlog je u pojačanoj urinarnoj ekskreciji mokraćne kiseline (jetra je zbog slabe funkcije ne metaboliše do alantoina) i amonijaka, od kojih u urinarnom traktu nastaje nerastvorljivi amonijum biurata. To je bio slučaj i sa Bekijem. Svako prisustvo urolitijaze ili biuratsne kristalurije kod mladih pasa mora se posebno ispitati. Ponekad je epizoda opstrukcije uretre jedini simptom koji je razlog posete veterinaru, što smo imali kao iskustvo kod francuskog buldoga, koji je u uzrastu od dve godine imao opstrukciju uretre urolitima amonijum biurata, a kauzalna dijagnoza je bila KPSŠ. Polidipsija/poliurija kod Bekija je imala dva osnovna momenta: deo sindroma HE, ali i nemogućnosti bubrega da vrše fakultativnu reapsorpciju vode zbog izuzetno niske koncentracije ureje.

Većina štenaca sa KPSŠ zaostaju u rastu sa manje ili više izraženim stepenom kaheksije, što nije bio slučaj sa prikazanim pacijentom.

Nakon sedacije ili opšte anestezije, pacijenti sa PSŠ oporavljaju se jako sporo (netolerancija na anestezije). Ovo nije bio slučaj sa Bekijem.

Premda se na osnovu istorije bolesti i kliničke slike može postaviti osnovana sumnja da je reč o KPSŠ, konačna dijagnoza mora se postaviti ispitivanjem specijalnim metodama.

Naš slučaj je bio veoma tipičan, kada su u pitanju abnormalnosti koje se konstatuju laboratorijskim analizama, izuzimajući visoku aktivnost AST-a i leukocitozu. U načelu, nivo aktivnosti transaminaza blago je povišen ili normalnih vrednosti. Glukoza, holesterol, albumini i urea najčešće su ispod donjih granica. Koncentracija amonijaka je povećana. Postprandijalna koncentracija žučnih kiselina je povećana. Hematološki nalazi uključuju blagu neregenerativnu anemiju sa target ćelijama, poikilocitozom i mikrocitozom. Pregled urina kod većine pacijenata sa PSŠ pokazuje prisustvo kristala amonijum biurata. Smatramo da je kod Bekija konstantna leukocitoza bila uzrokovana nekrozom hepatocita usled hronične ishemijske (na ovu mogućnost ukazuje stalno povišena vrednost AST-a tokom preoperativnog praćenja pacijenta).

Kod pacijenata sa KPSŠ, nativnim rendgenskim snimkom abdomena, u L/L projekciji, uočava se mala senka jetre. Normalno, lateralna silueta jetre zauzima prostor od dijafragme do 13. rebra. S obzirom na to da relativna veličina jetre može varirati, u zavisnosti od starosti pacijenta i konstitucije (plitak i širok nasuprot uskom i dubokom toraksu), izuzetno koristan orijentir treba da bude procena fundusno-pilorusne ose želuca. Prava koja prolazi kroz fundus i pilorus, kod normalnih pasa mora da bude paralelna sa dvatri poslednja međurebarna prostora. Prisustvo male jetre potvrđuje pomeranje pilorusa kranijalno, prave no vertikalnom orijentacijom ove ose na L/L projekciji, ili čak sa pilorusom kranijalno u odnosu na fundus.

Ultrazvučna dijagnostika PSŠ dobija sve veći značaj (mašine sa sondama visoke rezolucije, upotreba kolor doplera). Međutim, čak i kada pregled obavljaju iskusni specijalisti, na referentnim klinikama, procenat ispravno postavljenih dijagnoza je oko 80%. U svakodnevnoj praksi, shodno iskustvu i kvalitetu mašina koje ima prosečan praktičar u našoj zemlji, važno je usredrediti se na definisanje veličine i ehogenosti jetre. Jetra je u našem slučaju bila mala, sa nesrazmerno velikom žučnom kesom i hiperehogenom.

Magnetna rezonanca i CT skener sa upotrebom kontrasta, pružaju potpuni uvid u postojanje šanta i loka-

lizuju ga, ali ovi metodi su skupi i nedostupni ogromnoj većini praktičara u Srbiji.

Portografija upotrebom pozitivnog kontrasta

U literaturi je opisano nekoliko metoda kojima se može rendgenološki, aplikacijom pozitivnog kontrasta u portalnu cirkulaciju, jasno vizuelizovati portalni krvotok i PSS. Smatramo da je metod izbora za praktičare jejunoportografija, koju je moguće izvesti u svakoj ambulanti koja ima rendgen aparat. Od materijala su potrebni intravenski kateteri i pozitivni kontrast za intravensku aplikaciju na bazi joda (Ultravist®). Nakon laparatomije, u bilo koju mezenterijalnu venu, u nivou jejunuma, postavi se i ligaturama obezbedi intravenski kateter. Kroz kateter se zatim aplikuje 2 ml/kg Ultravista® (370 mg joda/ml), kao brzi bolus, dok je pacijent u desnom lateralnom položaju. Tokom aplikacije poslednjeg mililitra kontrasta izvrši se ekspoziacija. Dobijeni snimak daje potpunu informaciju o tome da li je kontrast prošao prvo kroz jetru, ili preko šanta (koji se jasno vidi), ulazi direktno u kaudalnu šuplju venu. Ukoliko je položaj šanta iza 13. rebra, reč je o ekstrahepatičnom, a ako je kranijalno od 13. rebra, najverovatnije je u pitanju intrahepatični šant. Ponekad, radi vizuelizacije IHPSS potrebno je ponoviti aplikaciju iste doze, a ekspoziaciju uraditi četiri sekunde nakon aplikacije.

Preporuka autora je sledeća: kada se na osnovu istorije bolesti, kliničke slike, laboratorijskih nalaza, nativne rendgenografije i/ili ultrazvučnog pregleda, postavi osnovana sumnja da pas ima kongenitalni PSS, uraditi najpre jejunoportografiju, koja, premda je invazivna dijagnostička metoda, ne izlaže organizam velikoj hirurškoj traumi (srazmerno kratak rez na abdomenu, kratkotrajna evisceracija malog segmenta jejunuma). Ukoliko dobijeni snimak potvrdi prisustvo PSS, produžiti rez na abdomenu i potražiti šant. Duodenum retrakujemo medijalno i dorzalno. Na taj način vizuelizujemo *v. cavae* i *v. portae* i potencijalno mesto gde možemo pronaći PSS. Ukoliko na ovaj način ne vidimo komunikaciju *v. portae* i *v. cavae*, otvaramo omentalnu burzu, želudac retrakujemo kranijalno, duodenum desno i pokušavamo da uočimo šant. Pojednostavljeno rečeno, nijedan krvni sud, sem renalnih vena, ne sme da ulazi direktno u *v. cavae*. Nakon vizuelizacije PSS, obmotavamo ga višeslojnom trakom celofana koji treba da blisko naleže na šant ali ne da ga obliterira. Prsten celofana obezbeđujemo resorptivnim koncem. Postavljanje celofanskog prstena „ovlaš“ je važno, jer se šant ne sme odmah u potpunosti obliterirati. Momentalna obliteracija dovodi do naglog razvoja portalne hiper-

tenzije koja može da ima nepovoljan ishod. Prsten od neresorptivnog materijala dovodi do razvoja granulacionog tkiva koja postepeno obliterira šant, dok se ne uspostavi normalna cirkulacija kroz jetru.

IHPSS je veliko iskušenje i za vodeće hirurge na referentnim klinikama. Kako je šant unutar parenhima jetre, ne podvezuje se sam šant. Kod IHPSS levog lobusa, podvezuje se ogranak hepatične vene, sa dijafragmatske strane jetre. Ukoliko se šant identifikuje unutar desnog ili centralnog lobusa, potrebno je pažljivo ispreparisati i podvezati odgovarajući ogranak *v. portae*. Konsekutivno, dati lobus će atrofirati, što nema suštinskog značaja za kasniju funkciju jetre. Vlasnicima se mora predočiti da je uspeh hirurškog tretmana u slučaju IHPSS neizvestan.

Vreme potrebno da dođe do potpune obliteracije šanta je, prema većini podataka iz literature, oko šest meseci. Načelno, peroralnu aplikaciju antibiotika (neomicin) prekidamo nakon mesec dana, laktulozu nakon dva, a specijalnu dijetu nakon šestog meseca. Ukoliko je došlo do potpune obliteracije PSS, psi će biti asimptomatski tokom tog perioda a laboratorijski nalazi će se vratiti na normalne vrednosti. Brzina oporavka koju smo imali u prikazanom slučaju jeste za nas iznenađenje, ali odgovara navodima nekih autora (Dick White, Free Communication, Minhen 2014.)

Ukoliko na osnovu istorije bolesti, laboratorijskih analiza i osnovnog imidžinga, postavimo sumnju da je reč o kongenitalnom PSS, odmah započinjemo konzervativni tretman u cilju stabilizacije pacijenta, posebno simptoma HE. Najbolje je preporučiti komercijalnu dijetu za pse sa obolelom jetrom. Medikamentozni tretman obuhvata peroralnu aplikaciju laktuloze i neomicina. Ukoliko nije moguće potvrditi dijagnozu i pokušati hirurški tretman, ovakav oblik lečenja je jedini mogući i nastavlja se do kraj života.

Osnovna literatura

Mathews GK, Bunch KS. Vascular Liver Diseases. In: Ettinger JS and Feldman CE. Textbook of Veterinary Internal Medicine, Elsevier Saunders, St. Luis, 2005; 1453-64.

Tobias MK. Portosystemic Shunts and Other Hepatic Vascular Anomalies. In: Slatter D. Textbook of Small Animal Surgery, Saunders, Philadelphia, 2003; 727-50.

Bain JP. Liver. In: Latimer SK, Mahaffey AE, Prasse WK, Duncan @ Prasse's Clinical Pathology, Blackwell Publishing, Iowa, 2003; 193-214.

Burk LR, Feeney AD. Small Animal Radiology and Ultrasonography, Saunders, Philadelphia, 2003; 286-312.

SRČANA SLABOST (*INSUFICIENTIO CORDIS*): OSNOVNI PRINCIPI TERAPIJE

Heart failure: basic therapeutic principles

Ljubica Spasojević Kosić



Prof. dr Ljubica Spasojević Kosić je diplomirala na Fakultetu veterinarske medicine u Beogradu, gde je takođe odbranila magistarsku tezu i doktorsku disertaciju iz oblasti kardiologije pasa. Uža oblast naučnog i stručnog interesovanja autora je veterinarska kardiologija i interna medicina pasa i mačaka. Objavila je više naučnih i stručnih radova iz oblasti interesovanja. Zaposlena je na Departmanu za veterinarsku medicinu Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu kao vanredni profesor na predmetima Opšta klinička dijagnostika i Bolesti pasa i mačaka.

Smisao terapije srčane slabosti se kod ljubimaca pasa i mačaka ne dovodi u pitanje. Iako su najčešći razlozi pojave srčane slabosti neizlečive stečene bolesti srca, što čini srčanu insuficijenciju ireverzibilnom, terapija srčane insuficijencije se ipak sprovodi kako bismo produžili život životinji i učinili ga dostojnim kućnog ljubimca.

Kontrola kongestivne srčane insuficijencije zasniva se na optimalizovanju četiri glavne determinante srčane funkcije: punjenja srca, kontraktilnosti, otpora prema kontrakciji komora, srčane frekvencije i ritma. U tu svrhu služe različite grupe lekova (diuretici, vazodilatatori, inotropni lekovi, antiaritmici), ishrana i režim života.

Pristup terapiji akutne i hronične srčane insuficijencije je različit, mada se u suštini koriste isti lekovi ili lekovi iz iste grupe u oba klinička toka sindroma srčane slabosti. Obično se izbor leka u okviru iste grupe, način aplikacije i doze lekova razlikuju u terapiji akutne i hronične srčane slabosti. Glavni cilj ter-

apije akutne srčane insuficijencije je podići smanjeni minutni volumen srca ili rešiti ozbiljan edem pluća kardiogenog porekla. Terapija akutne srčane insuficijencije i pogoršanja hronične kompenzovane insuficijencije obično obuhvata dodavanje ili povećanje doze diuretika, vazodilatatora i/ili inotropnih lekova. Svrha terapije hronične srčane slabosti zasniva se na smanjenju neurohumoralne aktivnosti, remodelovanja srca i progresivne disfunkcije srca.

Iako su principi terapije zajednički za većinu uzroka srčane insuficijencije, veoma je važno praktikovati individualni pristup pacijentu, što znači definisati uzrok srčane insuficijencije u individualnom slučaju. Inicijalni problem je, kao što smo opisali u prethodnom delu koji se odnosio na etiopatogenezu srčane slabosti, primarna slabost miokarda, preopterećenost srca krvnim volumenom, preopterećenost srca pritiskom ili oslabljena komplijansa. Takođe je značajno kod svakog pacijenta razmotriti postojanje bilo kojih faktora koji mogu dodatno dovesti do komplikacija. Takvi faktori su najčešće aritmije, azotemija, poremećaji metabolisma elektrolita ili postojanje oboljenja drugih organskih sistema.

Diuretici

Cilj terapije diureticima je rešavanje postojanja edema ili izliva u seroznim šupljinama i normalizovanje pritiska punjenja komora preko smanjenja krvnog volumena. Odgovarajuća diureza olakšava znake kongestije redukcijom punjenja komora srca, sa malim efektima na minutni volumen. Diuretici deluju preko različitih mehanizama. U terapiji insuficijencije srca kod pasa se koriste tri grupe diuretika: diuretici Henleove petlje, tiazidni diuretici i diuretici koji štede kalijum. Kod mačaka se koriste uglavnom diuretici Henleove petlje, dok se tiazidni diuretici koriste povremeno.

Diuretici Henleove petlje (furosemid i bumetanid) inhibiraju reapsorpciju elektrolita (natrijuma, kalijuma i hlorida) u debelom ascedentnom delu Henleove petlje, ali smanjuju i reapsorpciju natrijuma i hlorida u distalnim renalnim tubulima. Furosemid je najčešće korišćeni diuretik kod životinja. On je snažan diuretik, poseduje veliku terapijsku širinu i može da se aplikuje parenteralno ili *per os*, pa može da se koristi u terapiji i akutne i hronične srčane insuficijencije.

Tiazidni diuretici (hlorotiazid, hidrohlorotiazid) deluju na proksimalnom delu distalnih konvoluta tako što inhibiraju reapsorpciju Na^+ i prouzrokuju sekreciju kalijuma. Neki tiazidi mogu imati i sekundarno mesto dejstva u proksimalnim tubulima.

Diuretici koji štede kalijum (spirinolakton, triamteren, amilorid) deluju preko inhibicije dejstva aldosterona na distalne tubularne ćelije ili blokirajući ulazak Na^+ u zadnje regione distalnih tubularnih i sabirnih kanalića. Ovi diuretici mogu da se daju pacijentima koji imaju hipokaliemiju zbog davanja drugih diuretika ili ne reaguju na druge diuretike zbog povećane koncentracije aldosterona plazme.

Dodatak tiazida ili diuretika koji štede kalijum furosemidu dovodi do sinergizma. Efekat sinergizma se objašnjava činjenicom da različiti lekovi deluju na različitim mestima u nefronu preko različitih mehanizama i time izazivaju potenciranje diuretičnih i natrijumuretičnih efekata. Međutim, pri nekim kliničkim stanjima efekat sinergizma se ne može očekivati. Na primer, ozbiljna hipoalbuminemija ili renalna insuficijencija mogu oslabiti natrijumuretični odgovor na tiazid-furosemid kombinaciju.

Inotropni lekovi

Glikozidi digitalisa (digoksin, digitoksin) deluju kao pozitivno-inotropni lekovi. Oni takođe povećavaju dejstvo vagusa i smanjuju tonus simpatikusa, povećavaju diurezu i natrijumurezu i direktno smanjuju oslobađanje renina. Pozitivni inotropni efekat glikozida digitalisa je prouzrokovan njihovim efektima na Na^+-K^+-ATP pumpu lociranu u membrani miokardijalnih ćelija. Krajnji rezultat ovakvog delovanja je povećanje kalcijumovih jona u ćeliji. Pozitivno inotropni efekat digoksina je znatno smanjen kod većine pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom srca. Glikozidi digitalisa se koriste za tretman insuficijencije miokarda i supraventrikularnih tahiaritmija (SVT) (lepršanje i treperenje pretkomora, produžena pretkomorna tahikardija, paroksizmalna supraventrikularna tahikardija). Insuficijencija miokarda postoji kod pacijenata sa dilatacionom kardiomiopatijom, sa duktusom arteriosusom, kod ozbiljne hronične aortne regurgitacije i kod velikih rasa pasa sa ozbiljnom mitralnom regurgitacijom. Bez obzira što je pri akutnim stanjima potrebno brže povećanje koncentracije digoksina u serumu, preporučuje se ipak njegova *per os* aplikacija u dvostrukoj dozi u odnosu na dozu održavanja. Parenteralna upotreba digoksina ima smisla u slučaju terapije artimija, ali ne i u slučaju njegovog korišćenja kao inotropnog sredstva kod srčane slabosti. Ako se digoksin ipak koristi parenteralno u urgentnim stanjima mora da se aplikuje polako i/v u dozi od 0,0025 - 0,005 mg/kg tokom najmanje 15 minuta, zato što brza i/v aplikacija dovo-

di do periferne vazokonstrukcije i povećanja otpora kontrakciji srca. Izračunatu dozu je potrebno podeliti na jedan do četiri dela i davati ih sporo tokom nekoliko sati. Ostale doze glikozida digitalisa navedene su u tabeli lekova. Faktori koji utiču na dozu su: kaheksija, obesitas, ascites i upotreba drugih lekova. Najvažniji neželjeni efekti upotrebe glikozida digitalisa odnose se na toksičnost. Toksičnost digitalisa se ispoljava na CNS (depresija), na gastrointestinalni sistem (anoreksija, vomitus, dijareja) i na miokard (bilo koji poremećaj ritma može da se pojavi, a najčešće se javlja sinusna bradikardija, AV blok, nodalno izmicanje i ventrikularna ektopija).

Simptomimetici povećavaju kontraktilnost, brzinu provođenja impulsa i frekvenciju srca preko vezivanja za srčane β_1 -adrenergične receptore. Simptomimetici, kao što su dopamin i dobutamin, su manje aritmogenični, proizvode manje povećanje srčane frekvencije i pogodniji su za terapiju srčane insuficijencije. Ovi lekovi imaju daleko veći inotropni potencijal od glikozida digitalisa i koriste se za kratkotrajnu terapiju ozbiljne akutne insuficijencije miokarda ili kardiogenog šoka. Dopamin se preporučuje za kratkotrajnu upotrebu kod životinja sa insuficijencijom miokarda. Dobutamin se koristi kod akutnog pogoršanja hronične srčane insuficijencije kada je potrebna inotropna podrška.

Bipiridin jedinjenja (amrinon i milrinon) prouzrokuju povećanje kontraktilnosti miokarda i blagu dilataciju sistemskih arteriola. Oni deluju primarno kao inhibitori fosfodiesteraze III, koja dovodi do hidrolize cAMP. Na taj način, koncentracija intracelularnog cAMP je povećana, što ima za rezultat isti tip inotropnog efekta u miokardu kao kod delovanja simpatomimetika. Razlika je u tome što bipiridin jedinjenja zaobilaze β -receptore, tako da nema opadanja inotropnog efekta tokom vremena. Zato ova jedinjenja mogu da se koriste da hronično povećaju kontraktilnost kod pacijenta. Milrinon je 30-40 puta snažniji od amrinona. Adekvatna klinička ispitivanja efekta i/v milrinona za akutnu insuficijenciju miokarda kod pasa i mačaka nisu obavljena, ali su obavljena ispitivanja hronične oralne upotrebe kod pasa. *Pimobendan* je poznat kao "inodilatator", jer povećava kontraktilnost i istovremeno prouzrokuje vazodilataciju sistemskih i plućnih krvnih sudova. Ovaj lek predstavlja benzimidazolni derivat fosfodiesteraze III inhibitora i deluje tako što smanjuje razgradnju cAMP i povećava adrenergični efekat na ulazak Ca^{2+} i kontraktilnost miokarda. Istovremeno izaziva endotelno zavisnu vensku i arteriolarnu vazodilataciju. Osim toga, ovaj lek ispoljava i druge korisne efekte, kao što su usklađivanje neurohumoralnih mehanizama i aktivacije proinflammatoryh citokina. Nakon p.o. aplikacije pimobendan postiže najvišu koncentraciju u plazmi već nakon 1h. Nivo leka u tkivu raste sporo, ali duže

traje u odnosu na krvnu plazmu. Bioraspoloživost leka iznosi oko 60%. Eliminacija leka se sprovodi preko metabolizma u jetri i bilijarne ekskrecije. Neželjeni efekti upotrebe pimobendana su slab apetit, letargija, dijareja, dispnoja, azotemija i slabost. Klinička ispitivanja kod pasa su potvrdila da pimobendan poboljšava kliničko stanje i vreme života kod pasa sa srčanom insuficijencijom zbog dilacione kardiomiopatije ili hronične mitralne regurgitacije.

Vazodilatatori

Vazodilatatori su lekovi koji deluju na glatke mišiće arterijskih i venskih krvnih sudova. Njihov efekat na pulmonalne krvne sudove je beznačajan i time je njihov efekat ograničen na sistemske krvne sudove. Vazodilatatori su klasifikovani kao arteriolarni dilatatori, venodilatatori ili kombinovani arteriolarni i venodilatatori.

Venodilatatori dovode do relaksacije glatkih mišića vena, redistribuirajući krvni volumen u sistemske venske rezervoare, smanjujući krvni volumen srca i redukujući pulmonalnu kongestiju. Krajnji rezultat njihovog delovanja je redukcija dijastolnog pritiska u komorama, smanjen pulmonalni i sistemski kapilarni pritisak, i smanjeno stvaranje edema. Prema tome, venodilatatori se koriste u istoj situaciji kao i diuretici ili dijeta sa niskim sadržajem natrijuma. Nitroglicerina je primer čistog venodilatatora. Najčešće korišćeni lekovi koji redukuju punjenje srca su furozemid i nitrati.

Redukcija otpora prema izbacivanju krvi iz komore ili arterijskog pritiska može da bude korisna kod insuficijentnog srca kada su pritisci punjenja leve komore povećani. Arteriolarni dilatatori su naročito korisni kod pacijenata sa mitralnom regurgitacijom, aortnom regurgitacijom, ventrikularnim septalnim defektom i ductus arteriosusom. Hidralazin je najčešće korišćeni lek sa dominantnim svojstvima arteriolarnog dilatatora. Hidralazin je primer čistog arteriolarnog dilatatora. Lekovi koji poseduju svojstva kombinovanog arteriolarnog i venodilatatora su izosorbid dinitrat, nitroprusid, prazosin.

ACE inhibitori (inhibitori enzima konverzije angiotenzina) se vezuju za isto mesto na angiotenzin konvertujućem enzimu kao i angiotenzin I, efikasno zaustavljajući njegovo delovanje. Inhibitori enzima konverzije angiotenzina imaju nekoliko korisnih efekata kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Do arteriolarne i venske dilatacije dolazi zbog smanjene koncentracije angiotenzina II. Zato su ACE inhibitori klasifikovani kao vazodilatatori. Osim toga, ACE inhibitori smanjuju koncentraciju aldosterona u plazmi. Ovo je i njihova najznačajnija uloga, jer kada je stimulus za sekreciju aldosterona smanjen povećava se ekskrecija natrijuma i vode i smanjuju se edemi

kod pacijenta. Arteriolarna dilatacija se primećuje već posle prve aplikovane doze, dok su za smanjenje retencije natrijuma i vode potrebni dani aplikacije leka. Iako ACE inhibitori imaju svojstva i arteriolarnih i venodilatatora, oni su kao lekovi najznačajniji u terapiji hronične srčane insuficijencije, gde dolazi do izražaja njihov venodilatatorni efekat. Neželjeni efekti njihove upotrebe odnose se na mogućnost nastanka azotemije. Danas se koriste brojni lekovi iz ove grupe: kaptopril, enalapril, lizinopril, benazepril i drugi.

Kiseonik

Kiseonik je potrebno obezbediti pacijentima u terapiji akutne srčane insuficijencije putem maske, nazofaringealnog katetera, kaveza sa kiseonikom ili putem endotrahealnog tubusa. Mada je nekada na početku terapije neophodno davati 50 – 100% kiseonik, obično se daje 40% ili manja količina kiseonika kako bi se izbegla oštećenja pluća.

Dijeta

Poseban režim ishrane je neophodan kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Cilj ovakve dijeta je da zadovolji energetske potrebe i potrebe u proteinima, a da istovremeno reši problem nemogućnosti bubrega da izluče višak Na^+ i vode. Dijeta sa niskom sadržajem natrijuma se koristi kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Umereno smanjenje natrijuma hrane (30 mg/kg/dan) se koristi kada se razviju znači srčane slabosti. Dalje smanjenje natrijuma hrane (13 mg/kg/dan) je neophodno u slučaju uznapredovale srčane slabosti. Veće smanjenje natrijuma u hrani se ne preporučuje, jer može da pogorša aktivaciju neurohumoralnih mehanizama i doprinese hiponatrijemiji. Smanjenje perfuzije u području splahnikusa, edem zida creva i sekundarne intestinalne limfangiektazije utiču na smanjenu apsorpciju hrane i povećavaju gubitak proteina. Davanje tople hrane, poboljšanje ukusa hrane, hranjenje iz ruke, davanje malih obroka nekoliko puta na dan mogu da povećaju unos hrane kod pacijenata koji imaju slab apetit zbog srčane slabosti.

Suplementi

Specifični dodaci hrani su neophodni u nekim slučajevima. To se pre svega odnosi na taurin i L-karnitin. Taurin je esencijalna aminokiselina za mačke, ali ne i za pse. Karnitin ima značajnu ulogu u transportu masnih kiselina u mitohondrijama zbog proizvodnje ATP. Kod nekih oblika kardiomiopatija je dokazan nedostatak taurina (dilaciona kardiomiopatija mačaka, američkih koker-španijela, zlatnih retrievera) i L-karnitina (dilaciona kardiomiopatija boksera, dobermana).

Od ostalih nespecifičnih suplemenata koriste se omega-3 masne kiseline (u terapiji srčane kaheksije), vitamin C (u terapiji oksidativnog stresa kod pacijenata sa insuficijencijom miokarda) koenzim Q10 (povećava energetska status i smanjuje oksidativni stres).

Fizička aktivnost

Smanjenje fizičke aktivnosti se preporučuje u slučaju kongestivne srčane slabosti, jer energična fizička aktivnost može da provocira dispnoju i potencijalno opasne aritmije. Sa druge strane, tokom hronične srčane slabosti dolazi do promena u skeletnim mišićima, koje dodatno doprinose kliničkoj slici umora i dispnoje kod pacijenta. Sagledavajući obe strane problema može se preporučiti blaga do umerena

fizička aktivnost, ukoliko takva fizička aktivnost ne izaziva prekomeran respiratorni napor kod životinje.

Umesto zaključka, na kraju treba još jednom naglasiti da je osnova uspešne i dugotrajne terapije pacijenta sa srčanom slabošću zapravo kvalitetna dijagnostika, jer definisanje uzroka i patofiziologije razvoja srčane slabosti direktno određuju izbor lekova koji će se kod pacijenta koristiti. Kod pacijenata sa srčanom slabošću neophodne su periodične kontrole, ukoliko imamo u vidu progresiju bolesti i moguće komplikacije, vezane bilo za bolest ili za upotrebu lekova. Kontrole su obično sveobuhvatne i podrazumevaju analizu davanja lekova, ishrane i uzimanje vode, dnevne aktivnosti i naravno podrobna klinička ispitivanja.

Tabela 1. Protokol terapije akutne dekompenzovane kongestivne srčane slabosti

1) Ne izlagati životinju stresu
2) Odmor životinje (kavez)
3) Poboľjšati oksigenaciju: a) davanje kiseonika b) intubacija i mehanička ventilacija c) torakocenteza u slučaju pleuralnih izliva
4) Uklanjanje alveolarne tečnosti: a) diuretici - furozemid: psi inicijalno 2-5-8 mg/kg i.v., i.m. na 1-4h (zavisno od frekvencije disanja), zatim 1-4 mg/kg na 6-12h; mačke 1-4mg/kg i.v, i.m. na 1-4h, potom na 6-12h. b) vazodilatatori - 2% nitroglicerina mast: psi 1,3 – 3,8 cm kutano na 6h; mačke 0,6 – 1,3 cm kutano na 6h c) čak i flebotomija (6-10 ml/kg)
5) Smanjenje bronhokonstrikcije: a) aminofilin: psi 4-8 mg/kg sporo i.v., i.m., s.c. na 6-8h; mačke 4-8 mg/kg i.m., s.c. na 8-12h
6) Blaga sedacija da bi se izbeglo uzbuđenje životinje: a) butorfanol (psi 0,2-0,3 mg/kg i.m; mačke 0,2-0,25mg/kg i.m.) ili b) morfin (psi 0,025-0,1 mg/kg i.v. bolus ili 0,1-0,5 mg/kg i.m., s.c. jedna doza) ili c) acepromazin (mačke: 0,05-0,2 mg/kg s.c.) ili d) diazepam (psi 5-10 mg i.v.; mačke 2-5 mg i.v.)
7) Redukovati 'afterload': a) hidralazin (psi: 0,5-1,0 mg/kg p.o., ponavljati na 3h dok sistolni arterijski pritisak ne bude 90-110 mmHg, nakon toga na 12h) b) enalapril (psi, mačke 0,5 mg/kg p.o. na 12-24h) c) amlodipin (psi 0,1-0,3 mg/kg p.o. na 12-24h)
8) Poboľjšati kontraktilnost (ako postoji slabost miokarda ili hipotenzija): a) pimobendan (0,2-0,3 mg/kg p.o. na 12h) b) dobutamin ili dopamin (samo u obliku infuzije konstantne brzine! (psi 1-10 µg/kg/min; mačke 1-5 µg/kg/min) c) amrinon (1-3 mg/kg i.v.) ili milrinon (50 µg/kg i.v. tokom 10 minuta) d) digoksin (i.v.-ne preporučuje se; p.o.–inicijalna doza je dvostruka doza održavanja, dati samo jednu do dve inicijalne doze)
9) Stalni nadzor nad pacijentom i reagovanje na nastale poremećaje (respiratorne frekvencije, srčane frekvencije i ritma, arterijskog krvnog pritiska, diureze, hidracije, biohemijskih parametara krvnog seruma i dr.)
10) Dijastolna disfunkcija kod hipertrofične kardiomiopatije mačaka: a) opšte preporuke, kiseonik, furosemid b) nitroglicerina (ako je potrebno) i blaga sedacija c) ACE inhibitor d) i.v. esmolol (100 µg/kg i.v. tokom 3 minuta, a zatim 25-150 µg/kg/min) ili i.v. diltiazem (0,15-0,25 µg/kg tokom 2-3 minuta)

Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji hronične (kongestivne) srčane slabosti

Lek	Pas	Mačka
Diuretici		
Furozemid	1-3 mg/kg p.o. na 8-24h	1-2 mg/kg p.o. na 8-24h
Spirolonakton	0,5-2 mg/kg p.o. na 24h	0,5-1 mg/kg p.o. na 24h
Hlorotiazid	10-40 mg/kg p.o. na 12-48h	isto kao za pse
Hidrohlorotiazid	0,5-4 mg/kg p.o. na 12-48h	0,5-2 mg/kg p.o. na 12-48h
ACE inhibitori		
Enalapril	0,5 mg/kg p.o. na 12-24h	0,25-0,5 mg/kg p.o. na 12-24h
Benazepril	0,25-0,5 mg/kg p.o. na 12-24h	0,25-0,5 mg/kg p.o. na 12-24h
Kaptopril	0,5-2 mg/kg p.o. na 8-12h	0,5-1,25 mg/kg p.o. na 12-24h
Lizinopril	0,25-0,5 mg/kg p.o. na 12-24h	0,25-0,5 mg/kg p.o. na 12-24h
Ramipril	0,125-0,25 mg/kg p.o. na 24h	-
Vazodilatatori		
Hidralazin	0,5-1 (inicijalno)- 2 mg/kg p.o. na 12h	2,5-10 mg/mački p.o. na 12h
Amlodipin	0,05 (inicijalno)- 0,3 mg/kg p.o. na 12-24h	0,125-0,625 mg/mački p.o. na 24h
Nitroglicerina mast (2%)	1,3 – 3,8 cm kutano na 4-6h	0,6 – 1,3 cm kutano na 4-6h
Pozitivno-inotropni lekovi		
Pimobendan	0,2-0,3 mg/kg p.o. na 12-24h	isto kao za psa ili 1,25 mg/mački p.o. na 12h
Digoksin	psi <22kg 0,005-0,008 mg/kg p.o. na 12h; psi >22kg 0,003-0,005 mg/kg p.o. na 12h; maksimum 0,5 mg dnevno ili 0,375 mg dnevno za dobermane	0,007 mg/kg p.o. na 48h
Digitoksin	0,02-0,03 mg/kg p.o. na 8h (male rase) do 12h (velike rase)	ne koristiti kod mačaka
Lekovi za dijastolnu disfunkciju		
Diltiazem	0,5-2 mg/kg p.o. na 8h	1,5-2,5 mg/kg p.o. na 8h
Atenolol	0,2-1 mg/kg p.o. na 12-24h	6,25-12,5 mg/mački p.o. na 12-24h

Literatura

Abbott J.: Emergency management of congestive heart failure: In Abbott J. (ed.): Small animal cardiology secrets, Hanley Belfus Inc. 2000.

Abbott J.: Management of chronic congestive heart failure: In Abbott J. (ed.): Small animal cardiology secrets, Hanley Belfus Inc. 2000.

Bonagura J. D.: Feline CV diseases. DC Academy of veterinary medicine, January 2014.

Kittleson M. D.: Management of heart failure. In Kittleson M. D., Kienle R. D. (eds.): Small animal cardiovascular medicine, Mosby, St Louis, 1998.

Lynne Nelson O.: Small animal cardiology (The practical veterinarian), Elsevier Science (USA) 2003.

Sauders A. B., Gordno S. G.: Heart failure in dogs: 6 practical tips from Cardiologist, vol 5, No 4, July/August 2015, www.todayveternarypractice.navc.com

Strickland K.N.: Pathophysiology and therapy of heart failure. In Tilley L.R., Smith Jr F.W.K., Oyama M.A., Sleeper M.M. (eds.): Manual of canine and feline cardiology, Saunders Elsevier 2008.

Ware W.A.: Management of heart failure. In Ware W. A. (ed.): Cardiovascular disease in small animal medicine, Manson publishing/The veterinary press, London, 2011.



Krkini lekovi su rezultat Krkinog znanja i iskustva ⁽¹⁾

Izaberi bolju zaštitu.



Pobedi u borbi protiv unutrašnjih parazita.



Srčani crv



Plućni crv



Očni crv



Crevni paraziti

Milprazon®

milbemicin oksim, prazikvantel

12,5 mg+125 mg tablete za pse
2,5 mg/25 mg tablete za male pse i štenad



Slika: 2015-0203/04

Indikacije Kod pasa terapija mešovitim infekcijama odraslim životinjama i nematodama sledećih vrsta (cestode) (*Dipylidium caninum*, *Toxascaris spp.*, *Echinococcus spp.*, *Mesocystoides spp.*, *Trematode*) *Ancylostoma caninum*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Licthuris vulpis*, *Ceratomyxa vulpis* (smanjenje stepena infekcije), *Angiostrongylus vasorum* (smanjenje stepena infekcije nezajenjenih odraslih (L5) i odraslih oblika parazita), *Theilazia callipaeda*. Ovaj lek se može koristiti za prevenciju bolesti srčanog crva (*Dirofilaria immitis*), ako je indikovana istovremena terapija protiv cestoda. **Kontraindikacije** MILPRAZON tablete za male pse i štenad 2,5 mg+25 mg. Lek nije namenjen za upotrebu kod pasa mlađih od 2 nedelje i/ili kod pasa telesne mase manje od 0,5 kg. MILPRAZON tablete za pse 12,5 mg+125 mg. Lek nije namenjen za upotrebu kod pasa telesne mase manje od 5 kg. Ne koristiti lek u slučaju preosetljivosti na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu. **Upotreba tokom graviditeta i laktacije** Može se koristiti kod životinja u periodu tokom parenja, tokom graviditeta i laktacije. **Doziranje i način primene** Način primene: oralna upotreba. Prema dobnoj veterinarskoj praksi, životinje treba izmeriti da bi se obezbedilo odgovarajuće doziranje. Minimalna preporučena doza: 0,5 mg milbemicin oksima i 5 mg prazikvantela po kg telesne mase životinje jednom dnevno. Za lečenje infekcije parazitima *Theilazia callipaeda*, milbemicin oksim treba dati kao 2. i 3. dozu, u razmaku od sedam dana. Kada je indikovana istovremena terapija protiv cestoda, ovaj lek može da zameni monovalentni lek za prevenciju bolesti srčanog crva. Za lečenje infekcije parazitom *Angiostrongylus vasorum*, milbemicin oksim treba primeniti četiri puta u intervalima od po nedelju dana. U slučajevima kada je indikovana istovremena terapija protiv cestoda, savetuje se da se ovaj lek da jednom i da se nastavi sa monovalentnim lekom koji sadrži samo milbemicin oksim, za preostale tri nedelje terapije. U endoskopskim podjuznim primena leka na male četiri nedelje sprečava angiostrongilozu putem smanjenja broja nezajenjenih odraslih (L5) odraslih parazita, kada je indikovana istovremena terapija protiv cestoda. Za lečenje infekcije parazitom *Theilazia callipaeda*, milbemicin oksim treba dati kao 2. i 3. dozu, u razmaku od sedam dana. Kada je indikovana istovremena terapija protiv cestoda, ovaj lek može da zameni monovalentni lek koji sadrži samo milbemicin oksim. **Rok upotrebe** 7 godina. Rok upotrebe prepovijene tablete nakon prvog otvaranja blistera: 3 meseca, čuvanjem na temperaturi do 25°C.

MILPRAZON® tablete za male pse i štenad, 2,5 mg+25 mg, 1x2 tablete (2 tablete) i 12x4 tablete (48 tableta)
DATUM PRVE DOZVOLE: 25.05.2015.
DATUM REVIZIJE TEKSTA: 25.05.2015.
BROJ DOZVOLE: 323-01-00259-14-001
323-01-00257-14-001
MILPRAZON® tablete za pse, 12,5 mg+125 mg, 1x2 tablete (2 tablete) i 12x4 tablete (48 tableta)
DATUM PRVE DOZVOLE: 25.05.2015.
DATUM REVIZIJE TEKSTA: 25.05.2015.
BROJ DOZVOLE: 323-01-00258-14-001
323-01-00259-14-001

Provoznici materijal dobire od strane NUGS-a u sledećem broju: 323-08-00002-16-001 od 01.05.2015.

Literatura: 1. General information (21.5.2012)
2. Sadržaj karakteristika leka za lek Milprazon® tablete za pse, 12,5 mg+125 mg, datum poslednje revizije teksta je 25.05.2015. i Sadržaj karakteristika leka za lek Milprazon®, tablete za male pse i štenad, 2,5 mg+25 mg, datum poslednje revizije teksta je 25.05.2015.

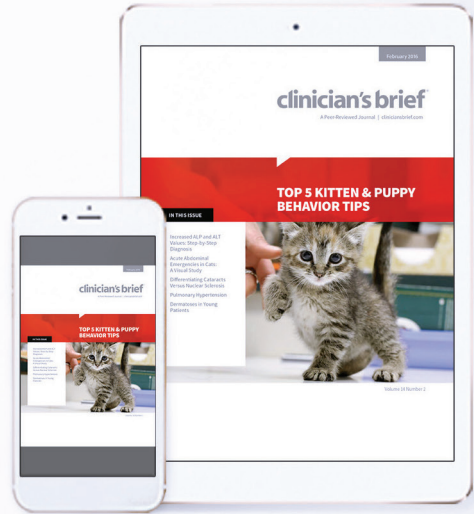
Pre propisivanja leka pročitajte kompletan sažetak karakteristika leka. Lek se može kombinovati samo sa recept veterinarima. Samo za stručnu javnost. Detaljnije informacije možete dobiti od naših stručnih saradnika.

clinician's brief®

The Official Clinical Practice Journal of the World Small Animal Veterinary Association



WSAVA
Global Veterinary Community



Trusted Around the World
Subscribe to the digital global edition of *Clinician's Brief*. It's FREE for all WSAVA member associations.

#1 FOR 9 CONSECUTIVE YEARS

- ▶ FOR DIAGNOSTIC AND TREATMENT INFORMATION¹
- ▶ MOST ESSENTIAL PROFESSIONAL READING CHOICE¹
- ▶ PUBLICATION VETERINARY PROFESSIONALS WOULD READ FIRST¹

WSAVA members subscribe for free² at cliniciansbrief.com/subscribe-wsava

¹2007 – 2015 Essential Media Study
²FREE to all WSAVA Member Associations

From Brief Media, the publisher of *Clinician's Brief*, *Veterinary Team Brief*, and *Plumb's Therapeutics Brief*

KRKA-FARMA d.o.o. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26v/II, 11073 Beograd
Tel/faks 011 22 88 722; 011 22 88 716, E-mail: info.rs@krka.biz, www.krka.rs



KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOZA I TERAPIJA ĐARDIOZE KOD PASA I MAČAKA

Clinical signs, Diagnosis and Therapy of Giardiasis of the Dog and Cat

Dimitrije Filipović, Nenad Milojković, Ljubomir Ćurčin, Momčilo Arandelović,
Udruženje veterinara male prakse Srbije, Parazitološka sekcija

U prethodnom broju Biltena predstavili smo studiju izvedenu na teritoriji Srbije (Parazitološka sekcija SASAP-a u saradnji sa kompanijom Bayer d.o.o. Srbija) čiji je cilj bio utvrđivanje prevalencije đardioze kod pasa sa gastrointestinalnim poremećajima, koji su se manifestovali dijarejom sa ili bez povraćanja. U istom broju smo opisali biologiju (životni ciklus) samog parazita kao i patogenezu oboljenja na nivou ciljnog tkiva i ćelija, odnosno tankog creva i enterocita.

Podsetićemo da prevalenca zavisi od uslova sredine u smislu doba godine odnosno ambijentalne temperature i vlažnosti (u našem podneblju, incidenca pojave oboljenja je veća u proleće i jesen). Takođe, sredina i način držanja pasa (veći broj životinja u direktnom kontaktu, naročito mlađih, kao što je slučaj u odgajivačnicama ili azilima) značajno utiču na učestalost pojave u određenoj sredini. Za urbane sredine je karakteristična relativno visoka koncentracija jedinki na pojedinim površinama kao što su parkovi ili njihovi ograđeni delovi određeni za šetnju pasa.

Klinička slika

Posledice parazitiranja đardije u različitim domaćinima (u pitanju je većina sisara, a za nas su najvažniji psi i mačke) možemo videti kroz kliničku sliku obolelih životinja.

Infekcija je često asimptomatska. Razvoj kliničkih simptoma uslovljen je predispozicijom u vidu prolaznog ili hroničnog deficita imuniteta domaćina u kombinaciji sa uslovima držanja. Ovo je razlog zbog kog je među obolelima najviše mladih životinja (do godinu dana starosti), naročito u odgajivačnicama i azilima i kod životinja koje imaju koinfekcije sa drugim vrstama intestinalnih parazita (askaride, cestode, izospore).

Tipična klinička slika se karakteriše akutnim enteritisom praćenim obilnim, sluzavim stolicama koje zaudaraju. U stolici, a naročito u sluzi, makroskopski se mogu uočiti tragovi veće ili manje količine krvi. Akutna slika može biti praćena i poremećajem opšteg stanja (smanjenim apetitom ili potpunim odsustvom apetita, apatijom). Efekti parazita na sluzokožu tankog creva u kombinaciji sa imunološkim odgovorom domaćina mogu dovesti do sindroma maldigestije, malapsorpcije i sklonosti ka razvoju inflamatorne bolesti creva (IBD - eng. *inflammatory bowel disease*).

Pristup pacijentima sa đardiozom ne sme se razlikovati od uobičajenog, preporučenog, kliničkog pristupa, koji podrazumeva detaljnu anamnezu, istoriju bolesti (naročito ako se srećemo sa pacijentom koji je ranije lečen, bilo zbog aktuelne patologije ili nekih drugih oboljenja).

Dijagnostika

Simptomatska i nespecifična terapija kod pacijenata koji u osnovi enteritisa imaju infekciju đardijom, uz primenu antacida, nespecifičnih preparata protiv proliva i preparata na bazi probiotika, bez prethodnog kompletnog pregleda stolice završava se neuspešno. Posledice su životinja koja pati i vlasnik koji je nezadovoljan.

Pod KOMPLETNIM pregledom stolice se podrazumeva:

- **Makroskopski pregled stolice** – boja, konzistencija, prisustvo patološkog sadržaja (sluz, krv), nesvarene hrane ili parazita u različitim razvojnim oblicima.
- **Test na đardiju** (brzi testovi na bazi *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* – ELISA ili *chromatographic immunoassay*). Treba koristiti što je moguće svežiju stolicu.
- **Pregled stolice na prisustvo jaja i razvojnih oblika drugih parazita** (askaride, cestode, izospore). Najčešće se koristi **flotacija** različitim komercijalnim ili nekomercijalnim rastvorima za flotaciju.
- **Preporučuje se prikupljanje tri uzastopne stolice i analiza zbirnog uzorka.**



Slika preuzeta sa www.cdc.gov

Treba imati u vidu da je nekada potrebno više puta ponoviti pregled (prevashodno se misli na brze dijagnostičke testove koji detektuju antigen) tokom

nekoliko dana kako bi se dijagnostikovao parazit. Razlog je povremeno a ne stalno izlučivanje parazita putem stolice i mogućnost da se u donesenim uzorcima ne detektuje antigen.

Kompletan pregled stolice je važan zato što su relativno česte (a nekad su upravo one potpomažući faktor prijemčivosti za đardiozu) konkurentne infekcije drugim parazitima.

Terapija đardioze

Postoji nekoliko protokola u kojima su preporučeni lekovi koji su registrovani na našem tržištu.

PROTOKOLI ZA PSE

Protokol I

Febantel, pirantel, prazikvantel (Drontal Plus®) tablete u dozi 1 tableta na 10 kg, 3 dana uzastopno.

Protokol II

Fenbendazol, 1 x dnevno po 50 mg/kg, 5 dana uzastopno.

Protokol III

Fenbendazol, 1 x dnevno po 50 mg/kg + metronidazol, 2 x dnevno po 25 mg/kg, 5 dana uzastopno (opciono do 10 dana).

Protokol IV

Metronidazol, 2 x dnevno po 25 mg/kg, 5 dana uzastopno.

PROTOKOLI ZA MAČKE

Protokol I

Fenbendazol, 1 x dnevno po 50 mg/kg, 5 dana uzastopno.

Protokol II

Fenbendazol, 1 x dnevno po 50 mg/kg + metronidazol, 2 x dnevno po 25 mg/kg, 5 dana uzastopno (opciono do 10 dana).

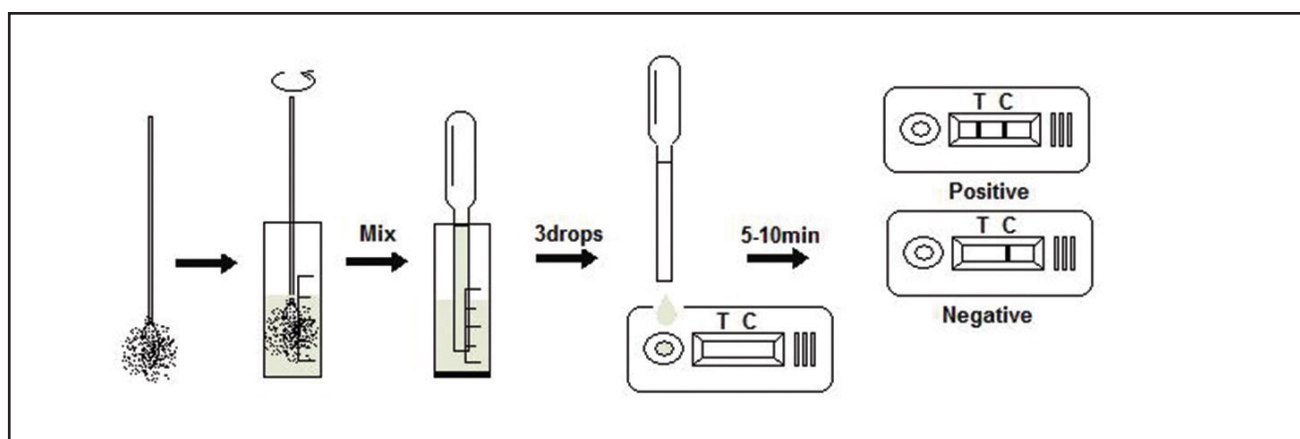
Pomoćne procedure tokom terapije đardioze

Druge životinje koje žive u istom ambijentu sa obolelom životinjom treba tretirati isključivo ukoliko se dijagnostikom (kompletan pregled stolice) potvrdi prisustvo parazita - one su asimptomatske kliconoše.

Kako bi se povećala efikasnost tretmana i smanjile kontaminacija ambijenta i mogućnost autoinfekcije, preporučuje se višekratno kupanje obolele životinje antiseptičkim šamponima tokom tretmana.

Sve površine koje to dozvoljavaju mogu se tretirati vodenom parom pomoću različitih uređaja tipa paročišta. Takođe, iste površine mogu se tretirati različitim komercijalno dostupnim dezinficijensima na bazi hopohlorita.

Đardioza je potencijalna zoonoza. Bez obzira na to što njen zoonotski potencijal nije velik i ograničen je na ljude kompromitovanog imuniteta ili individualne predispozicije za razvoj kliničkih znakova oboljenja, treba skrenuti pažnju vlasnicima da se obrate lekaru u slučaju da razviju gastrointestinalne probleme posle kontakta sa obolelim životinjama.



Slika 2. Antigen test giardia

Najpre se umoči štapić sa vatom (priložen uz testove) u reprezentativni uzorak stolice. Zatim se feces sa vate resuspenduje u bočici sa reagensom. Neki testovi imaju reagens u „kultureli“ i u njoj se i resuspenduje. Priloženom pipetom se suspenzija nakapa u odgovarajući deo na kućištu testa. Ukoliko se pojavi obojena traka samo na oznaci „C“, to znači da je rezultat negativan, a ako se pojavi obojenje i na „T“ i na „C“ oznaci, uzorak je pozitivan. Neki testovi imaju tačkasta polja koja se oboje tokom analize.

Kontinuirana zaštita

protiv buva i krpelja do 8 meseci

Do **8**
meseci
zaštite



Foresto® – otkriće u zaštiti od buva i krpelja i do 8 meseci

- Inovativna tehnologija ogrlice omogućava kontinuirano dejstvo i do 8 meseci
- Nema potrebe za podsećanjem da svakog meseca aplikujete zaštitno sredstvo
- Struktura ogrlice obezbeđuje sporo i kontinuirano oslobađanje aktivnih supstanci

Zaštita protiv krpelja i buva nikada nije bila efikasna tako dugo.

Foresto® ogrlica za mačke i male pse za primenu na životinjama, 1x1 kom, broj dozvole 365-2010-14-01-001 od 13.10.2011.

Foresto® ogrlica za velike pse za primenu na životinjama, 1x1 kom, broj dozvole 366-2010-14-01-001 od 24.10.2011.

Način izdavanja: lek se može izdavati bez recepta veterinara.

Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo!
O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama
na veterinarski lek posavetujte se sa Vašim veterinarom.



foresto®

Suprelorin[®]

4,7 mg




Povezano sa testosteronom??



Testirajte **Suprelorin[®]** implantom pre nego što predložite kastraciju

- Efekat hirurške kastracije na problematično ponašanje pasa koje se čini hormonski zavisno, je neizvestan. (40% neuspeha).¹
- Suprelorin[®] vam pruža mogućnost da ispitajte efekat sniženja nivoa testosterona u krvi pre hirurške kastracije.
- Suprelorin[®] je nesteroidni, kontraceptivni implant koji sadrži GnRH-agonist deslorelin koji prekida funkciju hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine te usled toga nastaje smanjenje funkcionalnosti muških polnih organa, libida i spermatogeneze, ali i koncentracije testosterona u plazmi, u trajanju od najmanje 6 meseci.

(1) R. J. Maarschalkerweerd, N. Endenburg, J. Kirpensteijn and B. W. Knol., Influence of orchiectomy on canine behaviour, Veterinary Record 1997 140: 617-619

Oblikujemo budućnost zdravlja životinja

Virbac

OSTEOGENESIS IMPERFECTA SUSPECTA KOD ŠTENETA MALTEZERA – PRIKAZ SLUČAJA

(Osteogenesis Imperfecta Suspecta in a puppy of Maltese dog – case report)

Želimir Đokić, DVM, Mobilna hirurška i konsultacijska služba na području Austrije, Češke, Slovačke i Poljske, Tel: 00420737431432; e-mail: dokicz@yahoo.com

Diplomirao na Veterinarskom fakultetu Univerziteta u Zagrebu, Hrvatska

2003. Staž - Klinika malih životinja, Zagreb, Hrvatska
2004-2006. Staž - klinika „Jaggy“, Češka i klinika „Aisti“, Finska

2006-2007. Hirurški staž – klinika „Lorinson“, Austrija i klinika „Pidring“, Nemačka

2008. Specijalistički program Evropskog koledža veterinarskih hirurga (ECVS) – kliničke rotacije na nekoliko klinika i univerziteta pod supervizijom evropskih i američkih akreditovanih specijalista.

2013. Mobilna hirurška i konsultacijska služba na području Austrije, Češke, Slovačke, i Poljske

Opis pacijenta

Maltezer, 5 meseci, mužjak.

Istorija i anamneza

Pacijent je bio upućen veterinaru radi utvrđivanja uzroka i sanacije nekoliko istodobnih fraktura bez vidljive traume. Dan pre pregleda, štene je odbijalo da jede, ali je vodu normalno pilo. Tri sedmice pre toga štenetu je stabilizovana Salter-Harris (SH) 2 fizealna fraktura distalnog femura sa ukrštenim K-žicama, takođe bez vidljive traume. Pacijent je nakon operacije dobijao nesteroidne analgetike i antibiotik širokog spektra 7 dana. Uzgajivač tvrdi da je štene jednako raslo sa drugom štenadi i da je sva štenad držana u istim uslovima. Štene je od kraja drugog meseca starosti konzumiralo kvalitetnu dijetalnu hranu sa hondroprotektivnom dopunom, ali je, po rečima vlasnika, pokazivalo progresivno manju sposobnost kinezije. Familijarno nije bilo incesta niti su bile evidentirane bilo kakve nasledne degenerativne bolesti u tri legla koja je dala kuja.

Klinički pregled

Trias, limfni čvorovi i sluznice bez promene (bp). Palpacija abdomena bezbolna, organi u mestu bez slobodne tečnosti. Auskultatorno grudni koš bez patološkog nalaza, palpabilno osetljiv u području ksifoidne kosti. Orijeantisan, analitički test pažnje i

ravnoteže bp. Beonjača bp, fiziološko otvaranje mandibule, zubi bez vidljivih fraktura (slike 1 i 2). Mirna atrofija mišićne mase svih ekstremiteta. Restrikcija agilnosti ka mobilizaciji sa mesta na kojem se postavi, ka sedanju ili leganju. Mirna karpalna hiperekstenzija u stoju obostrano. U hodu hromost trećeg i četvrtog stepena od pet standardnih (tabela 1) na prednji levi i zadnji desni ekstremitet, hromost nižeg stepena i skraćenje koraka u fazi opterećenja na druga dva ekstremiteta. Miran do srednji otok mekih tkiva bez hematoma i slabom krepitacijom u suprakondilarnom području desnog lakta i području levog proksimalnog radijusa sa bolnom pasivnom manipulacijom lakta. Palpabilna fibroza u području kalusa na mestu stabilizovane distalne frakture levog femura sa bezbolnim i neograničenim pasivnim pokretima kolena (PROM – passive range of motion), patela na svom mestu.



Slika 1. Beonjača bez promena

Tabela 1. Procena stepena hromosti

Stepen	Kriterijum
0	Bez hromosti
1	Intermitentna hromost
2	Blaga i stalna hromost sa opterećenjem
3	Srednja i stalna hromost sa opterećenjem
4	Izrazita i stalna hromost sa opterećenjem
5	Bez opterećenja, ekstremitet nosi u vazduhu

Lista problema

Hromost višeg i nižeg stepena na sva četiri ekstremiteta, otpor ka hodanju, sedanju i leganju. Multiple frakture dugih kostiju bez vidljivih trauma. Palpabilni otoci mekih tkiva bez hematoma ili veće krepitacije na mestima frakture; palpabilna fibroza u području kalusa na mestu stabilizovane frakture.

Specijalna ispitivanja i nalazi

Laboratorijski nalazi krvi, biohemije i sedimenta mokraće, kao i kreatinina i kalcijuma u mokraći bp. Parametri koncentracije elektrolita uključujući natrijum, kalijum, kalcijum, fosfor bp. Radioimunoesej kontrola vitamina D (1,25-dihidroholekalciferola) bp. Markeri metabolizma kostiju koji ukazuju na ravnotežu između stvaranja i resorpcije kosti, uključujući koštanu alkalnu fosfatazu (BALP), serum koncentraciju telopeptida i osteokalcina, paratiroidnog hormona i tiroksina bp. Za molekularno-genetsku analizu uzeto je 3 ml krvi u epruvetu EDTA i poslato Institutu za stočarstvo i genetiku Univerziteta veterinarske medicine u Hanoveru. Audiometrijom nije bila potvrđena gluvoća. Nakon premedikacije pacijenta medetomidin-hidrohloridom (Domitor, Orion Pharma, Finska) 3µg/kg i/v i morfin-hidrohloridom (Morphin, HBM Pharma, Slovačka) 0,5 mg/kg i/v, kod šteneta je obavljena indukcija propofolom (Propofol-Lipuro 1%, B Braun, Nemačka) sa 1-6 mg/kg i/v, pacijent je intratrahealno intubiran i uveden u opštu anesteziju sa izofluranom i kiseonikom. Radiološki pregled je pokazao generalizovano smanjen radioopacitet skeleta, stanjen korteks dugih kostiju i rebara, vidljiv radiodenzitni pojas u području pojedinih metafiza dugih kostiju. Dalje, hiperplastični kalus stabilizovane frakture distalnog femura desno sa implantatima ukrštenih K-žica bez promena na mestu i multiple frakture apendikularnog skeleta. Frakture su zatvorene, ekstraartikularne, stabilne, jednostavnog transverzalnog ili kosog tipa. Kalus je slab kod novijih frakture. Nalazimo takođe „greenstick“ ili nekompletne frakture koje zahvataju jedan korteks sa slabom izraženim kalusom, avulzijske frakture na mestu spoja mišića i kosti i fisurne frakture gde periost ostaje netaknut (slike 3 do 6).

Zbog loše prognoze, vlasnici su se odlučili za eutanaziju šteneta i telo je poslato na patološku analizu sa uzimanjem uzoraka kože, dekalifikovanih kostiju i zuba za molekularno-genetsku i patohistološku analizu. Patološko-morfološki nalaz je, osim multiplih frakture, pokazao kongestiju jetre i bubrega, hiperemiju pluća i dilataciju desne srčane komore. Pato-



Slika 2. Zubi bez vidljivih frakture šta je potvrđeno radiološki

histološki nalaz je potvrdio generalnu osteopeniju karakterizovanu nedostatkom kompaktne lamelarne kosti te smanjenom spongioznom masom. Patohistomorfometrična analiza dugih kostiju je pokazala da površ kosti koja spaja periost sa korteksom sadrži Šarpejeva vlakna različite orijentacije, mineralizacija je prisutna ali nepravilno distribuirana. Kompakta sadrži osteocite u normalno razvijenim lakunama, generalno uniformna ali tanja vlakna kolagena, kod kojih je na retkim mestima vidljiv diskontinuitet rasta, slabo razvijenu fino vlaknastu lamelarnu kost i reducirane vaskularne Haversove kanale; slaba mineralizacija. Remodelacijska aktivnost je prisutna, bez povišene aktivnosti osteoklasta. Reducirani su broj i debljina trabekula, ali normalne konsolidacije u kortikalnu kost; prisutni centri fibrovaskularnog tkiva u područjima trauma. Hrskavične fize su normalne histomorfologije, osim delova zahvaćenih traumom, gde su prisutne proliferativne zone sa kalcifikovanim fibrokartilaginoznim tkivom. Pravilno su poredane kolone hondrocita između kolagena s stvaranjem primarnih koštanih šupljina sa mezenhimalnim ćelijama, bez mnogo vidljivih osteoblasta. Zubi su normalne veličine, ali sa stanjenim slojem dentina.

Molekularno-genetskom analizom nije potvrđena autosomalna dominantna mutacija gena koji kodiraju α -1 lanac kolagena tipa 1 (COL1A1) i α -2 lanac kolagena tipa 1 (COL2A1).

Dijagnoza ili suspektna dijagnoza

Osteogenesis Imperfecta Suspecta.



Slika 3. SH 2 fizealna fraktura proksimalnog humerusa levo, fraktura proksimalne metafize radijusa levo, fraktura distalne dijafize ulne



Slika 4. SH 2 fizealna fraktura distalnog humerusa desno, fraktura distalne dijafize ulne



Slika 5. Avulzijske frakture velikog i malog trohantera levog femura i leve sedne kvrge



Slika 6. Stabilizovana SH 2 fizealna fraktura distalnog femura levo i fraktura vidljiva izmedju proksimalne metafize i dijafize tibije levo

Diskusija

Kod opisanog pacijenta dijagnostika je bila multimodalna, uključujući istoriju, podatke naslednosti, kliničku sliku i radiološki pregled upotpunjene patološkom, patohistološkom analizom i genetsko-molekularnom analizom. Kod šteneta nisu bile registrovane hematološke promene, promene u parametrima biohemije, mineralne ili hormonalne homeostaze. Interpretacija ovih parametara ne zavisi sa-

mo od koštanog metabolizma već od ukupne koštane mase, te metabolizma mišićne mase. Patohistološkim nalazom je, s obzirom na izraženu osteopeniju sa povećanom fragilnošću kostiju, postavljena osnovana sumnja na *Osteogenesis Imperfecta* (OI). OI je nasledna autosomalna bolest i posledica je mutacije gena, koju karakteriše nesposobnost stvaranja strukturalne i funkcionalne kosti, čime se smanjuje otpornost na mehanički stres i povećava fragilnost kostiju. Promene potiču uvek od jednog zajedničkog

pretka kod kojeg se razvila mutacija. Psi koji su nosioci bolesti mogu imati zahvaćen samo jedan alel i mogu biti fenotipski normalni kao i njihovi roditelji. Konačna potvrda dijagnoze se postavlja na osnovu sekvencijske analize gena. Genetska dijagnostika OI je otežana mnogim lokusima i tipovima mutacija koje je nekad teško dokazati uprkos različitim metodama ekstrakcije i genotipizacije (Karlsson i sar, 2008; Drogemuller i sar, 2009; Eckardt i sar, 2013), što je bio slučaj i kod našeg pacijenta. Mutacija COL1A1 i COL2A1 ne mora biti prisutna već je moguća alteracija drugih gena koji se teže otkrivaju kao i mogućnost da se promene na genima prekrivaju. Greška u pripremi koja daje nekvalitetan uzorak DNK bez mogućnosti retestiranja ili greška u postupku PCR analize može takođe zakomplikovati dijagnostiku. Isto tako, treba imati u vidu i mogućnost da iste mutacije gena imaju kod životinja različit fenotip, ili se čak može desiti da promene u nukleotidima odgovaraju zdravim kontrolnim skupinama bez ikakve reperkusije na fenotip (Bodian i sar, 2009; van Dijk i sar., 2009; Eckardt i sar, 2013). Kod životinja je OI retko zabeležena, i to kao pojedinačni prikazi, dok u humanoj medicini postoje veće kliničke studije sa detaljno popisanom klasifikacijom, koja je kumulativno prikazana u tabeli 2 (Sillence i sar, 1979; Glorieux i sar, 2000; Ward i sar, 2002; Rauch i Glorieux, 2004; Bodian i sar, 2009; Bishop, 2010; van Dijk i sar, 2009; Forlino i sar, 2011). Kako često klinički simptomi i patogeneza odgovaraju humanim, te kako je visok procenat homolognosti aminokiselina, psi sa OI se koriste kao humani modeli u nalasku mutacija i obrnuto. Do sada je bolest bila klinički zabeležena kod zlatnih retrivera, biglova, koli pasmine, pudli, norveškog goniča jelena, bedlington terijera i jazavičara (Cambell i sar 2000; Gresky i sar, 2005; Drogemuller i sar, 2009; Eckardt i sar, 2013).

Kolagen tipa 1 je protein ekstracelularnog matriksa kosti, zuba, ali i kože i ligamenta gde se ređe viđaju kliničke manifestacije (Christiansen i sar, 2010). Izgrađen je kao heterotrimer od tri polipeptidna alfa lanca, kodirana genima COL1A1 i COL2A1. Polipeptidni lanci prolaze kroz posttranslacijske modifikacije preko enzimske hidroksilacije prolina i lizina. Enzimske modifikacije uključuju prolil-4-hidroksilaciju, prolil-3-hidroksilaciju, lizin hidroksilaciju i glikozilaciju (Bella i sar, 1995). Svaki lanac sadrži ponavljajući triplet aminokiselina, od kojih je jedna glicin, čija je supstitucija mutacijom najčešća (Bateman i sar, 1992; Pace i sar, 2001; Rauch i sar, 2010). Kao druge dve se najčešće pojavljuju prolin i hidroksiprolin. Promena strukture kolagena, njegove biosinteze i funkcije se dešava kao posledica mutacije gena COL1A1 i COL2A1 ili recesivnih formi koje izazivaju alteracije pomoćnih proteina važnih za posttranslacijske modifikacije. Ovde ubrajamo mutacije koje izazivaju gubitak pravilne funkcije hidroksilirajućeg kompleksa

potrebnog za fiziološku strukturu kolagena, kao šta je mutacija Cartilage Associated Protein (CRTAP) gena, Leucine Proline Enriched Proteoglycan (LEPRE) gena i Peptidil Prolil Isomerase B (PPIB) gena. Zatim, mutacije gena pratilja ili tzv. čaperona važnih za biosintezu kolagena tipa 1, koji izazivaju promene u heterotrimeru (SERPHINH1, FKBP10), ili njegove interakcije s integrinima (SERPINF1) (Nagata, 2003; Barnes i sar, 2006; Morello i sar, 2006; Cabral i sar, 2007; Ishikawa 2008; van Dijk i sar, 2009; Alanay i sar 2011; Kelley i sar, 2011). Mutacija gena SERPHINH1 je dokumentovana kod jazavičara sa izrazitom kliničkom slikom i fatalnim ishodom (Drogemuller i sar, 2009; Eckardt i sar, 2013). Sillence i saradnici (1979) su podelili humanu klasifikaciju mutacije na genima COL1A1 i COL2A1 zavisnu od kliničke slike, radiološkog nalaza i genetskog nalaza u četiri tipa. Humana medicina poznaje danas preko 800 različitih mutacija na ovim genima koji izazivaju autosomalne dominantne forme bolesti (Rauch i Glorieux, 2004; Marini i sar, 2007; Bodian i sar, 2009). Mutacije koje vode kvantitativnom smanjenju produkcije kolagena daju najblaži fenotip, dok heterozigotne mutacije, koje utiču na primarnu strukturu kolagena, daju teže fenotipe.

Kod našeg pacijenta nije bio prisutan klinički i radiološki patognomoničan nalaz pri prvom pregledu kod veterinaru kada je stabilizovana prva fraktura, niti su kasnije patološko-morfološki potvrđeni deformitet kostiju, rizomelija, mikromelija, patuljasti rast, abnormalnosti epifiza, frakture zuba, promena boje beonjače. Patohistomorfometrični nalaz je pokazao mirne do srednje teške promene, većinom grubo vlaknastu, a ne fino vlaknastu lamelarnu organizaciju i sekundarne trabekule karakteristične za fiziološku enhondralnu osifikaciju. Grubo vlaknasti tip kosti odgovara glodarima, a ne psima. Iako se manja agilnost ka mobilnosti primećivala nakon preuzimanja od uzgajivača, ozbiljniji simptomi javljaju se u kasnijoj dobi, od četvrtog meseca starosti. Ovi podaci su važni u određivanju tipa OI. Debljina kosti i korteksa je merena radiološki, poređenjem nalaza druge štendadi iz legla. Bez kompleksnih fraktura sa distrakcijom i skraćanjem kosti nije bilo veće narušenosti cirkulacije i devitalizacije mekih tkiva, zbog čega ni otok nije bio praćen hematomima ili jačim bolom. Zbog brže formacije kalusa u fraktura bez izrazenih pukotina, gde dolazi do direktne remodelizacije kosti i manje aktivacije nocioptora, životinja je usprkos multiplim frakturama bila u stanju da optereti ekstremitete. Mikromocije usled nedostatka fiksacije fragmenata zajedno sa hronologijom novonastalih fraktura objašnjavaju hiperplastičan kalus kod starijih fraktura. Hiperplastični kalus kao indikator bolesti ne mora biti prisutan u vreme dijagnoze bolesti (Glorieux, 2000).

Tabela 2. Klasifikacija mutacija u humanoj medicini

Tip OI	Tip mutacije	Fenotip	Klinički nalaz
Tip 1.	COL1A1 i COL2A1, autosomalan dominantan,	Blag	Normalan rast, moguć blagi deformitet dugih kostiju, moguće frakture pršljenova, moguća labavost ligamenata, plava boja beonjače, gluvoća, DI
Tip 2.	COL1A1 i COL2A1, autosomalan dominantan,	Letalan	Teški deformiteti dugih kostiju i lobanje, slaba mineralizacija, angulacija dugih kostiju, rizomelija, multiple frakture kod poroda
Tip 3.	COL1A1 i COL2A1, autosomalan dominantan,	Progresivan	Mikromelija, deformiteti kostiju, patuljasti deformirajući rast, angulacija dugih kostiju, kratak trup, multiple frakture uključujući pršljenove, tanka rebra, plava boja beonjače, DI
Tip 4.	COL1A1 i COL2A1, autosomalan dominantan,	Varijabilan	Mogućće kongenitalne frakture, moguć deformiteti kostiju ali retke angulacije, moguć slabiji rast, moguća siva boja beonjače, moguća gluvoća, DI
Tip 5.	Nepoznat mutacioni gen, autosomalan dominantan	Srednje težak	Varijabilan nalaz sličan tipu 4 sa kalcifikacijom interosealne membrane, luksacijom glave radijusa, hiperplastičnim kalusima, mogućće skleroze metafiza, ali bez DI, beonjača bez promena (bp)
Tip 6.	SERPINF1; autosomalan recesivan; greška interakcije sa integrinima	Varijabilan	Slaba mineralizacija, multiple frakture dugih kostiju i pršljenova, slabiji rast, beonjača bp, bez DI
Tip 7.	CRTAP, autosomalan recesivan; greška 3-hidroksilacije	Težak ili letalan	Slaba mineralizacija, kongenitalne frakture, deformiteti kostiju, mikromelija, coxa vara, beonjača bp, bez DI
Tip 8.	LEPRE1, autosomalan recesivan; greška 3-hidroksilacije	Težak ili letalan	Smanjena mineralna gustoća kosti, mogućće frakture i deformiteti kostiju, mikromelija, moguć slab rast, skolioza, sklerotične promene metafiza, dugi članci prstiju, beonjača bp, bez DI
Tip 9.	PPIB, autosomalan recesivan; greška 3-hidroksilacije	Težak ili letalan	Mogućće frakture i deformiteti, angulacija dugih kostiju, mikromelija, promene rasta, moguća siva boja beonjača
Tip 10.	SERPINH1, autosomalan recesivan; greška gena pratilja	Težak ili letalan	Frakture dugih kostiju, rizomelija, slaba mineralizacija kostiju lobanje sa deformitetima, plava boja beonjače, DI
Tip 11.	FKBP10, autosomalan recesivan; greška gena pratilja	Progresivno deformirajući	Abnormalnosti lamelarne strukture, frakture i deformiteti, mikromelija, skolioza, kontraktura ligamenata, siva boja beonjače, bez DI

Klinički su diferencijalno dijagnostički u obzir došle OI tip 1, tip 6 i recesivne forme mutacija pratećih gena. Zbog mnogih fraktura u području hrskavičnih zona rasta, mutacije vezane za 3-hidroksilirajući kompleks su takođe bile razmatrane. Tip 1 u kojeg je reduciran broj kolagenih vlakana je, osim genetskom analizom, isključen i klinički bez plavičaste beonjače, bez abnormalnosti sluha potvrđene audimetrijom, i slabijim promenama na zubima. Tipične patohistološke promene koje odgovaraju grešci recesivne 3-hidroksilacije nisu nađene, a takođe nisu niti radiološki potvrđene epifizne promene „popcorn“ tipa, koje su karakteristične za mutaciju ovog kompleksa. Tip 6, kod kog se frakturama prepoznatljiv fenotip javlja u kasnijoj dobi, kao u našeg pacijenta, genetski nije potvrđen. Kod ovog tipa je kortikalna i trabekularna de-

bljina manja sa produženim vremenom mineralizacije, ali totalni spongiozni volumen je normalan jer je masa osteida povećana. Remodeliranje kosti takođe nije bilo pojačano, iako se tanje trabekule brže remodeliraju osteoklastima (Glorieux i sar, 2002; Land i sar, 2007). Promene na ligamentima i kontraktura zglobova, kao ni skolioza, nisu nađene, a mutacija FKBP10 takođe nije bila potvrđena. Hiperparatiroidizam je karakterizovan povećanom aktivnošću osteoklasta i često fibroznom osteodistrofijom, što kod šteneta nije bio slučaj. Fibrogenesis imperfecta ossium (FIO) pokazuje osteopeniju i frakture kostiju normalne veličine i oblika, ali su uvek prisutni visok nivo BALP-a i hiperplastični kalusi (Coursey i sar, 2007). Aktivnost ove fosfataze kod šteneta je bila unutar referentnih vrednosti. Ovde treba naglasiti da njena ak-

tivnost zavisi od starosti pacijenta, rasta kostiju, tipa promena, tj. vremena nastanka i tipa fraktura, remodelizacije kostiju tj. aktivnosti osteoklasta i formiranja kalusa. Nalaz rahitisa pokazuje dovoljnu količinu osteoida, ali slabu mineralizaciju zbog nepravilnog metabolizma vitamina D, nepravilne ishrane koja dovodi do promena u metabolizmu kalcijuma i fosfora i slabe funkcije osteoblasta.

Kod ljudi se rade veća i preciznija istraživanja, što kod našeg pacijenta nije urađeno zbog nedostupnosti testa ili finansija. Ona uključuju određivanje produkcije osteoida osteoblastima, merenje osteoid-mineralizacije, preciznu debljinu osteoida i trabekula, odnos volumena kosti i remodeliranog tkiva, tačan trabekularan broj i veličinu separacije (Glorieux i sar, 2000; Rauch i sar, 2000). Kod ljudi, za razliku od pasa, dijagnostika može biti prenatalna. Intrauterinom ultrazvučnom dijagnostikom mogu se kod ljudskog fetusa zapaziti frakture, deformiteti kostiju, promena ehogeniteta (Tongsong i sar, 1998; Hsieh i sar, 2008). Potvrda bolesti se postiže molekularnom analizom DNK dobijene biopsijom horiona placentae ili amniocita (Van Dijk i sar, 2012). Kod pasa se nakon kliničkog i radiološkog nalaza obavlja biopsija kože i kosti, gde se posmatra sinteza kolagena tipa I kultivacijom dermalnih fibroblasta ili osteoblasta koštanog tkiva, pošto DNK analiza iz krvi ili brisa sluznice nije toliko specifična i uspešna. Pacijenti koji se prezentuju sa teškom kliničkom slikom se, iz etičkih razloga, zbog slabog terapijskog odgovora, eutanaziraju i šalju na patološku analizu, gde se dalje uzimaju potrebni uzorci. Roditeljima jedinki se potvrdom bolesti zabranjuje uzgoj. Kod ljudi se lečenje sprovodi multidisciplinarno; simptomatski bifosfonatima, hirurškom stabilizacijom i rehabilitacijom. Bifosfonati ne ubrzavaju zarastanje fraktura, ali snižavaju resorpciju kosti kroz supresiju osteoklasta, povećavajući time njihovu gustoću i mehanički otpor kosti (Rijks i sar, 2015). Kortikalna debljina i trabekularna masa rastu, dok volumen nemineralizovanog osteoida pada (Rauch i sar, 2000). Budućnost predstavlja genetska terapija u kojoj će veliku ulogu igrati pseći modeli identifikacije poligenih lokusa relevantnih za bolest.

Prikaz slučaja je pokazao da je OI prisutna među pacijentima male prakse i da zahteva multimodalan dijagnostički pristup. Životinjama koje su nosioci mutacionog gena je uzgoj zabranjen.

Literatura

Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine GE, Boduroglu K, Aktas D, Alikasifoglu M, Tuncbilek E, Orhan D, Bakar FT, Zabel B, Superti-Furga A, Bruckner-Tuderman L, Curry CJR, Pyott S, Byers PH, Eyre DR, Baldrige D, Lee B, Merrill AE, Davis EC, Cohn DH, Akarsu N, Krakow D, 2010. Mutations in the Gene Encoding

the RER Protein FKBP65 Cause Autosomal-Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet*, vol 86, 551-559.

Barnes AM, Chang WZ, Morello R, Cabral WA, Weis MA, Eyre DR, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova N, Uveges TE, Ashok A, Flor AW, Mulvihill JJ, Wilson PL, Sundaram UT, Lee B, Marini JC, 2006. Brief report: Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*, vol 355, 2757-2764.

Bateman JF, Moeller I, Hannagan M, Chan D, Cole WG, 1992. Characterization of three osteogenesis imperfecta collagen alpha 1 glycine to serine mutations demonstrating a position-dependent gradient of phenotypic severity. *Biochem J*, vol 288, 131-135.

Bella J, Brodsky B, Berman HM, 1995. Hydration structure of a collagen peptide. *Structure*, vol 3, 893-906

Bishop N, 2010. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev*, vol 86, 743-746.

Bodian DL, Chan TF, Poon A, Schwarze U, Yang K, Byers PH, Kwok PY, Klein TE, 2009. Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype-phenotype relationships. *Hum Mol Genet*, vol 18, 463-471.

Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova NV, Rosenbaum KN, Tift CJ, Bulas DI, Kozma C, Smith PA, Eyre DR, Marini JC, 2007. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nature Genet*, vol 39, 359-365.

Campbell BG, Wootton JAM, McLeod JN, Minor RR, 2000. Sequence of Normal Canine COL1A1 cDNA1 and Identification of a Heterozygous $\alpha 1(I)$ Collagen Gly208Aa Mutation in a Severe Case of Canine Osteogenesis Imperfecta. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol 384, 37-44.

Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, AlSwaid A, Al Balwi M, Alrasheed S, Pepin MG, Weis MA, Eyre DR, Byers PH, 2010. Homozygosity for a Missense Mutation in SERPINH1, which Encodes the Collagen Chaperone Protein HSP47, Results in Severe Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet*, vol 86, 389-398.

Coursey C, Weber T, Dodd L, Martinez S, 2007. Fibrogenesis imperfecta ossium: Mr imaging of the axial and appendicular skeleton and correlation with a unique radiographic appearance. *Skeletal Radiol*, vol 36, 1077-1084.

Drogemuller C, Becker D, Brunner A, Haase B, Kircher P, Seeliger F, Fehr M, Baumann U, Lindbland-Toh K, Leeb T, 2009. A missense mutation in the SERPINH1 gene in Dachshunds with osteogenesis imperfecta. *Plos Genet*, vol 5, e1000579. doi: 10.1371/journal.pgen.1000579.

Eckardt J, Kluth S, Dierks C, Philipp U, Distl O, 2013. Population screening for the mutation associated with osteogenesis imperfecta in dachshunds. *Vet Rec*, vol 172, 364. doi: 10.1136/vr.101122.

Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC, 2011. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*, vol 7, 540-557.

Glorieux FH, 2000. Type V Osteogenesis Imperfecta: A New Form of Brittle Bone Disease. *J Bone Miner Res*, vol 15, 1650-1658.

Glorieux FH, Travers R, Taylor A, Bowen R, Rauch F, Norman M, Parfitt AM, 2001. Normative Data for Iliac Bone Histomorphometry in Growing Children. *Bone*, vol 26, 103-109.

Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R, 2002. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res*, vol 17, 30-38.

- Gresky C, Hamann H, Distl O, 2005. Influence of inbreeding on litter size and the proportion of stillborn puppies in dachshunds. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, vol 118, 134-139.
- Hsieh CTC, Yeh GP, Wu HH, Wu JL, Chou PH, Lin YM, 2008. Fetus with osteogenesis imperfecta presenting as increased nuchal translucency thickness in the first trimester. *J Clin Ultrasound*, vol 36, 119-122.
- Ishikawa Y, Wirz J, Vranka JA, Nagata K, Bächinger HP, 2009. Biochemical Characterization of the Prolyl 3-Hydroxylase 1 Cartilage-associated Protein, Cyclophilin B Complex. *J Biol Chem*, vol 284, 17641-17647.
- Karlsson E, Lindblad-Toh K, 2008. Gene mapping in dogs and other model organisms. *Nature Reviews*, vol 9, 713-725.
- Kelley BP, Malfait F, Bonafe L, Baldrige D, Homan E, Symoens S, Willaert A, Elcioglu N, Van Maldergem L, Verellen-Dumoulin C, Gillerot Y, Napierala D, Krakow D, Beighton P, Superti-Furga A, De Paepe A, Lee B, 2011. Mutations in FKBP10 Cause Recessive Osteogenesis Imperfecta and Bruck Syndrome. *J Bone Miner Res*, Vol 26, 666-672.
- Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH, 2007. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone*, vol 40, 638-644.
- Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, Hyland JC, Korkko J, Prockop DJ, De Paepe A, Coucke P, Symoens S, Glorieux FH, Roughley PJ, Lund AM, Kuurila-Svahn K, Hartikka H, Cohn DH, Krakow D, Mottes M, Schwarze U, Chen D, Yang K, Kuslich C, Troendle J, Dalgleish R, Byers PH, 2007. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain 55 of type I collagen: Regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*, vol 28, 209-221.
- Morello R., Bertin TK, Chen YQ, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, Castagnola P, Rauch F, Glorieux FH, Vranka J, Bächinger HP, Pace JM, Schwarze U, Byers PH, Weis M, Fernandes RJ, Eyre DR, Yao ZQ, Boyce BF, Lee B, 2006. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell*, vol 127, 291-304.
- Nagata K, 2003. HSP47 as a collagen-specific molecular chaperone: function and expression in normal mouse development. *Semin Cell Dev Biol*, vol 14, 275-282.
- Pace JM, Atkinson M, Willing MC, Wallis G, Byers PH, 2001. Deletions and duplications of Gly-Xaa-Yaa triplet repeats in the triple helical domains of type I collagen 56 chains disrupt helix formation and result in several types of osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat*, vol 18, 319-326.
- Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH, 2000. Static and Dynamic Bone Histomorphometry in Children With Osteogenesis Imperfecta. *Bone*, vol 26, 581-589.
- Rauch F, Glorieux FH, 2004. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*, vol 363, 1377-1385.
- Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH, 2010. Relationship Between Genotype and Skeletal Phenotype in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res*, vol 25, 1367-1374.
- Rijks EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, Boot AM, van Dijk AT, Sakkars RJ, van Brussel M, 2015. Efficacy and safety of Bisphosphonate therapy in children with OI; a systematic review. *Horm Res Paediatr*, vol 84, 26-42.
- Schmidt V, 1967. Osteogenesis imperfecta in two collie litter siblings. *Wiener Tierärztliche Monatschrift*, vol 54, 92-100.
- Seeliger F, Leeb T, Peters M, Brugmann M, Fehr M, Hewickertrautwein M., 2003. Osteogenesis imperfecta in two litters of dachshunds. *Veterinary Pathology*, vol 40, 530-539.
- Sillence D, Senn A, Danks DM, 1979. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*, vol 16, 101-116.
- Tongsong T, Wanapirak C, Sirianguk S, 1998. Prenatal diagnosis of osteogenesis 59 imperfecta type II. *Int J Gynecol Obstet*, vol 61, 33-38.
- Van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, Nikkels PGJ, Piersma SR, Fratantoni SA, Jimenez CR, Huizer M, Morsman AC, Cobben JM, van Roij MHH, Elting MW, Verbeke J, Wijnaendts LCD, Shaw NJ, Hogler W, McKeown C, Sistermans EA, Dalton A, Meijers-Heijboer H, Pals G, 2009. PPIB Mutations Cause Severe Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet*, vol 85, 521-527.
- Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, Symoens S, Sistermans EA, Pals G, 2012. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*, vol 20, 11-19.
- Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, Roughley PJ, Glorieux FH, 2002. Osteogenesis imperfecta type VII: An autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*, vol 31, 12-18.

APOQUEL®

bez ograničenja!

Indikacije

Doziranje

Prikladnost

- » Lečenje alergijskog dermatitisa praćenog pruritusom
- » Lečenje kliničkih manifestacija atopijskog dermatitisa pasa
- » Tablete mogu biti aplikovane s hranom ili bez nje
- » Inicijalna doza: 0,4 mg – 0,6 mg/kg, dva puta dnevno tokom 14 dana
- » Potporna terapija (nakon prvih 14 dana terapije), ista doza se primenjuje jednom dnevno
- » Trajanje terapije zavisi o pojedinačnom slučaju i ozbiljnosti pruritusa
- » Nema uticaja na alergološka i serološka ispitivanja
- » Dokazano nema interakcije sa najčešće korištenim lekovima
- » Nije kontraindiciran sa vakcinacijom

Sigurnost

Dokazano redukovani kratkoročni i dugoročni neželjeni efekti u poređenju sa kortikosteroidima

Brzina delovanja

Dokazano smanjuje pruritus unutar 4 sata

Dosledan

Dugotrajno oslobađanje od pruritusa i poboljšanje lezija kože

Prikladan

Davanje s hranom ili bez nje



apoquel®
oclacitinib
zoetis™

Zoetis Belgium predstavništvo Beograd; Vladimira Popovića 38 - 40, Novi Beograd; +381117156935

INFEKCIJA VIRUSOM HERPESA KOD PASA – PREGLED*

Herpes virus infection in the dog – A review

V. Rootwelt, A. Lund, A. Krogenæs

Infekcija virusom herpesa kod pasa (CHV1) opisana je i prijavljena u mnogim zemljama Evrope sa prevalencom antitela CHV1 koja varira od 40% - 88% među populacijom zdravih pasa u Belgiji, Velikoj Britaniji i Holandiji. Oboljenje se povremeno prijavljuje i u Norveškoj, ali sa nepoznatom seroprevalencom. Kod odraslih pasa infekcija CHV1 manifestuje se blagim kliničkim simptomima koje vlasnik često ne primećuje. Međutim, kod novorođene štenadi, virus može da izazove fatalan hemoragični oblik oboljenja. Intrauterina infekcija za vreme graviditeta može da izazove neplodnost, pobačaj ili mrtvorođenu štenad, zavisno od toga u kom stadijumu gestacije je došlo do infekcije. Infekcija CHV1 se često manifestuje traheobronhitisom i papulovezikularnim genitalnim lezijama. Stručna javnost intenzivno raspravlja o profilaktičkim merama za prevenciju neonatalnog oboljenja i infekcije kuja tokom graviditeta. Vakcina koja je licencirana u Evropskoj uniji zapravo štiti štenad od infekcije CHV1 u prve dve-tri nedelje života transferom maternalnih antitela. Kuje se vakcinišu dva puta za vreme graviditeta. Naglašava se da je vakcinacija opciona i da se aplikuje samo kada postoji povećan rizik od neonatalne infekcije CHV1.

Uvod

Mnogo veterinara i odgajivača se u skorije vreme obratilo za pomoć Norveškoj školi veterinarskih nauka i Nacionalnom veterinarskom institutu u vezi sa infekcijom virusom herpesa kod pasa. Vakcina koja je nedavno registrovana u nekoliko zemalja u Evropi predstavlja odgovor na porast interesovanja i nova saznanja o bolesti.

Infekcija psećim virusom herpesa je prvi put opisana u SAD ranih šezdesetih godina [1]. Kod novorođene štenadi virus može da uzrokuje fatalno sistemsko hemoragično oboljenje [2]. Kod kuja infekcija virusom herpesa može da izazove reproduktivne poremećaje, ali je kod infekcije gornjih disajnih puteva još uvek nejasan značaj virusa herpesa [2, 4]. Kod odraslih pasa infekcija je obično asimptomatska. Infekcija CHV1 je prijavljena u mnogim evropskim zemljama, a nekoliko seroloških studija pokazuju da je CHV1 široko rasprostranjen u populaciji pasa. Studije u Belgiji, Velikoj Britaniji i Holandiji pokazuju seroprevalencu od 40% - 88% u populaciji zdravih

pasa [5, 6, 7]. Uzorci seruma iz 19 od 38 odgajivačnica u provinciji Gauteng u Južnoj Africi bili su pozitivni [8]. U studiji iz Finske, u odgajivačnicama pasa sa reproduktivnim problemima i bez njih, primećena je značajna razlika seropozitivnih pasa između dve grupe [9]. Svi psi iz odgajivačnica sa reproduktivnim problemima bili su seropozitivni na virus herpesa. U Švedskoj se pretpostavlja da je više od 50% populacije pasa bilo izloženo virusu herpesa. U Norveškoj je infekcija virusom herpesa prvi put dijagnostikovana u slučajevima neonatalnog uginuća 1973 [11], a poslednjih 20 godina infekcija nastavlja da se dijagnostikuje sporadično [12, 15]. Prevalenca i značaj infekcije virusom herpesa kod pasa u Norveškoj je još uvek nejasna. Ovaj članak je revijalni prikaz infekcije virusom herpesa kod pasa.

CHV1 je relativno veliki DNK virus koji pripada porodici *Herpesviridae* i potporodici *Alphaherpesvirinae*, rod *Varikocela virus* (slika 1) [16]. Ima relativno uzak krug domaćina i patogen je samo za domaće i divlje životinje iz porodice *Canidae*. Ova specifičnost je posledica posebnih CHV1 receptora na površini ćelije [17]. Do sada je detektovan samo jedan antigenski tip CHV1. Postoji relativno bliska genetska sličnost između psećeg i mačjeg virusa herpesa [18, 19]. Virus herpesa je osetljiv na spoljašnje faktore [2]. Inaktivise se posle 22 sata na 37 °C, a na višim temperaturama i brže. Zamrzavanje uzorka na -20 °C uzrokuje određenu inaktivnost virusa, ali se ne preporučuje kod slanja uzorka u laboratoriju. Virus se brzo uništava u sredini sa pH < 5 ili pH > 8 i osetljiv je na mnoge dezinficijense. Razmnožavanje CHV1 je optimalno na temperaturama od 35 °C - 37 °C in vivo i in vitro, što odgovara temperaturi sluzokože gornjeg disajnog i reproduktivnog trakta [2, 16]. Replikacija CHV1 se odvija u ćelijskom jedru što dovodi do stvaranja intranuklearnih inkluzionih telašaca koja su i od dijagnostičkog značaja. Za alfa herpes viruse tipično je to da infekcija dovodi do doživotne latentne infekcije. Virus ulazi u latentni period tako što je samo deo genoma u ekspresiji [16]. Virusni genom je obično lokalizovan u ganglijama nerava i limfoidnim ćelijama [20]. Koristeći polimerazu lančanu reakciju (PCR), Burr i sar. su detektovali DNK iz CHV1 u lumbosakralnim ganglijama i tonzilama kod 5 od 12 starijih pasa sa istorijom herpes virus infekcije [21]. DNK virusa je takođe nađen u parotidnoj pljuvačnoj

* Ovaj rad je originalno objavljen u: *Norsk veterinærtidsskrift** (2009) 121 (4) 339-347
Reprint iz *EJCAP* vol. 21 - (1) - april 2011. Prevod: Zoran Cvetković

žlezdi i jetri. Autori sugerišu vezu između lokalizacije virusa i prenošenja sa reproduktivne ili oronazalne mukoze. Za vreme latencije se ne dešava replikacija virusa i ćelije domaćina ne bivaju oštećene. Reaktivacija virusa, razmnožavanje i prenošenje sa površine sluzokoža, prikazano je u nekoliko studija [22, 23]. Kuje tretirane prednizolonom (500 mg dnevno pet dana za redom), koje su imale istoriju abortusa indukovano herpes virus infekcijom, CHV1 je izolovan iz oronazalne i vaginalne sluzokože i iz tonzila i očne tečnosti [22]. Druga studija je pokazala da se ponovljena reaktivacija virusa u intervalima od 1-3 meseca može indukovati imunosupresivnom terapijom [23]. Pokazano je da stres, proestrus i gestacija mogu reaktivirati virus, ali mehanizam kojim se to dešava ostaje nejasan [2].

Patogeneza i klinički nalaz

Infekcija virusom herpesa kod pasa manifestuje se na različite načine, zavisno od starosti, pola, imunog statusa i „ulaznih vrata infekcije“.

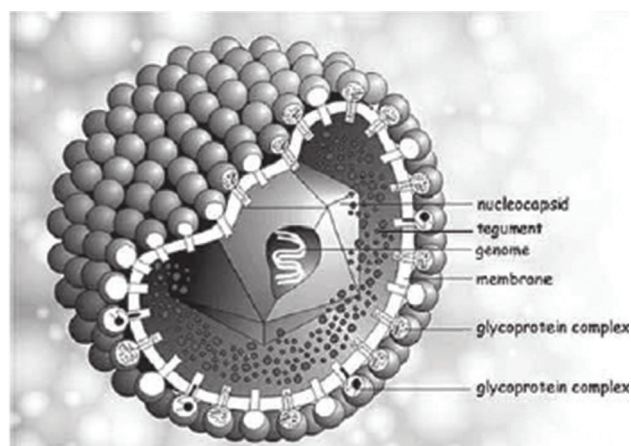
Infekcija za vreme graviditeta

Ako reaktivacija virusa ili primarna infekcija CHV1 nastane za vreme graviditeta, postoji rizik od transplacentarne transmisije na fetuse [24, 25]. Viremija kod kuje takođe uzrokuje degenerativne i nekrotične promene na placenti [26]. Ishod graviditeta zavisi od razvojnog stadijuma fetusa u vreme infekcije. Posle intravenske administracije virusa 30. dana gestacije, kod nekih kuja je opisana mumifikacija fetusa, a kod nekih abortus ili partus mumificiranih, mrtvih i živih fetusa [24]. Inokulacija virusa kod kuja 40. dana graviditeta uzrokuje rođenje mrtvih i živih fetusa nedelju dana pre termina porođaja. Živa štenad su bila slaba i uginula su ubrzo po rođenju. Inokulacija virusa od 48. do 53. dana graviditeta imala je za ishod rođenje žive štenadi, ali većina njih je bila slaba i uginula je za dve nedelje sa simptomima karakterističnim za infekciju virusom herpesa [25]. Prirodno inficirane kuje,

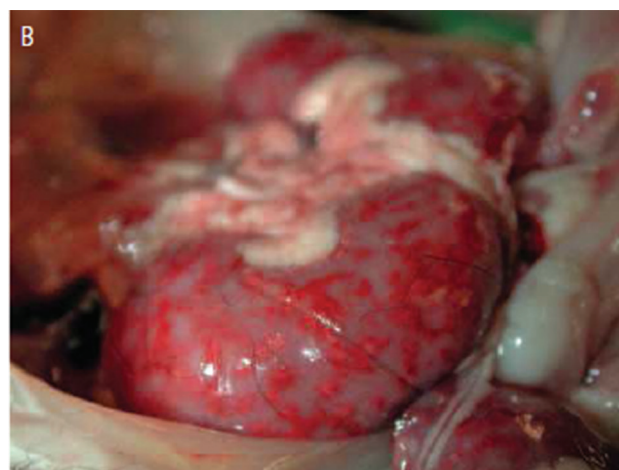
sa reaktivacijom virusa tokom trudnoće često imaju blaže simptome nego kod primarne infekcije [2]. Specifična antitela u serumu i kolostrumu štite fetuse i štenad i smanjuju rizik od abortusa, prevremenog porođaja i rođenja slabe štenadi.

Neonatalna infekcija

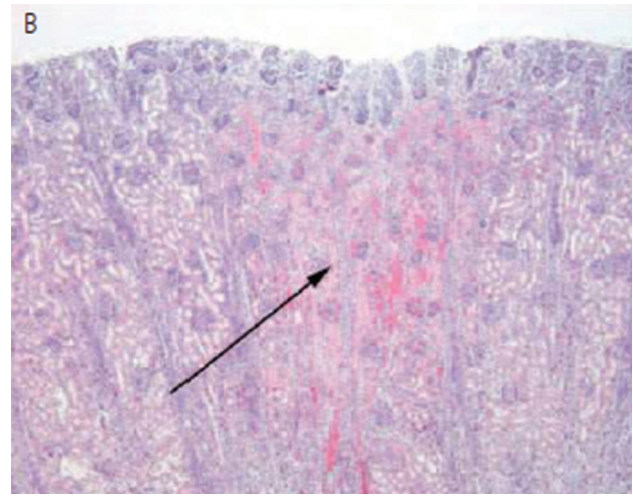
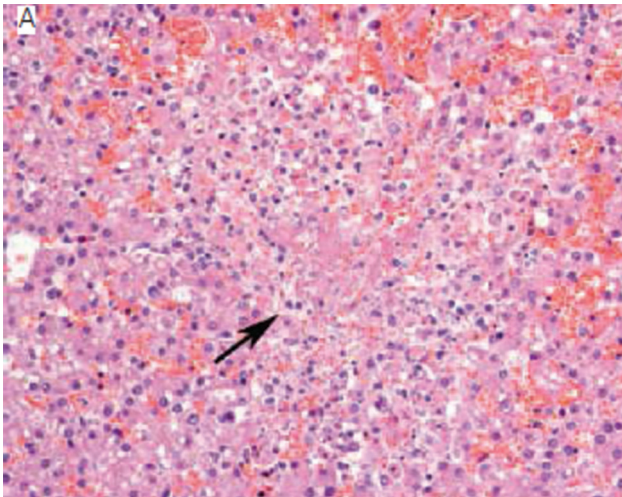
Štenad su prijemčiva za septikemijske infekcije u prve dve nedelje života [1, 27, 28]. Transmisija virusa se dešava obično preko oronazalne sluzokože. Takođe, štenad mogu biti inficirana za vreme porođaja, ako je virus prisutan u reproduktivnom traktu. Patogeneza CHV1 infekcije je ispitivana inokulacijom virusa kod štenadi različitog uzrasta. Posle oronazalne inokulacije virus se replikovao u epitelnim ćelijama i tonzilama [2] i zatim se širio krvotokom preko monocita. Viremija nastaje trećeg ili četvrtog dana infekcije. Najveća koncentracija virusa je nađena u bubrezima, plućima, jetri i slezini. Masivna endotelijalna oštećenja sa nekrotičnim vaskulitisom nastaju u krvnim sudovima dovodeći do multiple nekroze i hemoragija u raznim organima. Sistemska infekcija CHV1 je često praćena generalizovanom trombocitopenijom. CHV1 može da se širi duž aksona nerava u centralni nervni sistem dovodeći do meningoencefalitisa [29].



Slika 1. Pseći virus herpesa

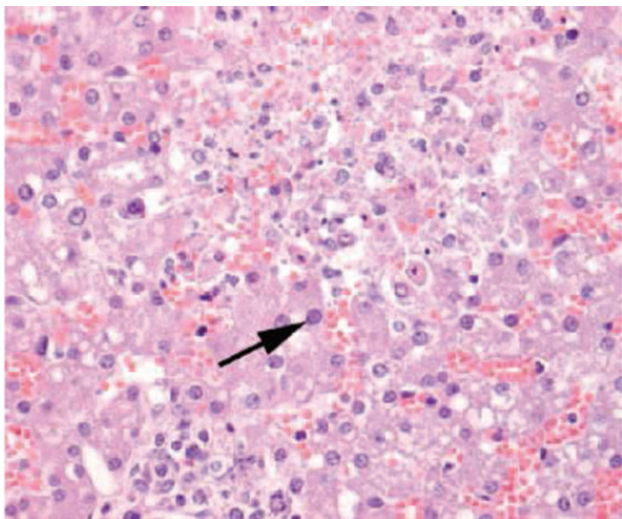


Slika 2. A) Obdukcija šteneta rotvajlera, starog dva meseca, uginulog od septikemijske infekcije virusom herpesa
B) Makroskopski se uočavaju karakteristične hemoragije u bubrezima



Slika 3. A) Histopatologija uzorka jetre i B) bubrega. Strelica pokazuje oblasti fokalne nekroze i hemoragije. Hematoksilin-eosin bojenje. 400 x

Neurološki simptomi se obično ne uočavaju zbog fatalnog ishoda, koji nastupi pre nego što se oni razvijaju.



Slika 4. Histopatologija uzorka jetre. Strelica pokazuje intranularno inkluziono telašce u hepatocitu. Hematoksilin-eosin bojenje. 400 x

Retina se razvija za vreme prve nedelje života šteneta, te je infekcija CHV1 udružena sa kornealnim lezijama i retinalnom displazijom [30, 31].

Infekcija virusom herpesa je mnogo ozbiljnija kod novorođene štenadi nego kod štenadi stare šest nedelja [32, 33]. Štenad su posebno osetljiva u prve dve nedelje života zbog slabe regulacije telesne temperature [34, 35]. Normalna rektalna temperatura šteneta je za 1 °C – 1,5 °C niža od temperature odrasle jedinke, pa je mogućnost odgovora na infekciju povišenom telesnom temperaturom smanjena [35]. Između četvrte i osme nedelje života, sistemska infekcija nastaje posle inokulacije CHV1, ako se arteficialno snizi telesna temperatura [2, 34]. Podizanje temperature u okruženju kod štenadi stare nedelju dana može ublažiti ozbiljnost infekcije CHV1, ali je ne može eliminisati. Humoralni imuni status za CHV1

kod kuja je od velike važnosti za razvoj infekcije kod novorođene štenadi [2]. Štenad hranjena seronegativnim mlekom podložna su visokom riziku od razvoja fatalne sistemske infekcije ako dođu u kontakt sa virusom, dok maternalna antitela iz seropozitivnog mleka štite štenad od generalizovane infekcije. Period inkubacije infekcije CHV1 traje nekoliko dana kod novorođene štenadi, a razvoj oboljenja je često progresivan sa fatalnim ishodom. Kod produženog trajanja bolesti primećuje se nemogućnost sisanja, neaktivnost, abdominalna bol i karakteristično cviljenje. Proliv, krvavo serozni nazalni iscedak i krvarenja na sluzokožama i ventralnom delu abdomena se takođe mogu uočiti [2]. Iako se tresu i cvile, juvenilna štenad ne mogu da povećaju telesnu temperaturu. Na kraju postaju besvesna i mogu razviti opistotonus i spazam pre nego što nastupi uginuće, uglavnom 24–48 sati posle početnih simptoma. Štenad koja preživi mogu imati neurološke poremećaje kao što su ataksija, slepilo i poremećaj ravnoteže. Ona koja su inficirana od treće nedelje života mogu imati lezije oka i neurološke simptome kao posledicu nesupurativnog meningoencefalitisa [29], ili mogu oboleti u blažem ili asimptomatskom obliku.

Infekcija genitalnog trakta kod odraslih pasa

Infekcija CHV1 se povezuje sa papulovezikularnim lezijama na penisu i prepucijumu kod mužjaka i vagine kod kuja [36, 38]. Kod mužjaka, lezije mogu imati i komponentu lohija. Kod kuja to nije primećeno. Virus se može prenositi kopulacijom, ali ovaj način se smatra neuobičajenim [2]. Lezije u genitalnom traktu kuja prvenstveno predstavljaju rizik za prenošenje vrusa na štenad prilikom porođaja.

Infekcija respiratornog trakta kod odraslih pasa

Kod eksperimentalnih infekcija sa CHV1 primećuju se blagi simptomi na gornjem respiratornom traktu

[39, 40]. Neproductivni kašalj uzrokovan traheo-bronhitisom upućuje na vezu sa zaraznim kašljem u odgajivačnicama. U dvogodišnjoj studiji o azilskim psima kašalj je redovno prisutan simptom [41]. Uzorci iz traheje i pluća otkrivaju CHV1 serokonverziju (iz seronegativnih u seropozitivne) kod nekih pasa tri-četiri nedelje po dolasku u azil. Kako su dijagnostikovani i drugi virusni agensi, uloga CHV1 u progresiji bolesti je nejasna. U drugoj studiji o dva azila u Velikoj Britaniji psi su testirani godinu dana na antitela korona i CHV1 virusa [42]. U toku ispitivanja, dve pojave epidemijske infekcije respiratornog trakta koincidirale su sa serokonverzijom korona virusa, dok antitela na CHV1 koja su detektovana tokom te godine nisu.

Dijagnoza

Karakteristična istorija i klinička slika u kombinaciji sa progresijom bolesti predstavljaju indikacije za infekciju virusom herpesa kod štenadi mlađe od dve nedelje. U neonatalnom periodu, diferencijalna dijagnoza uključuje bakterijsku infekciju streptokoka, stafilokokama i koliformnim bakterijama. Dijagnoza se bazira na post mortem nalazu i detekciji herpes virusa ili virusnog DNK u organima abortirane, mrtvorodne ili uginule štenadi.

Post mortem nalaz

Ako se sumnja na neonatalnu infekciju virusom herpesa, obdukcija je važna za dijagnostiku. Karakterističan makroskopski nalaz uključuje multiple hemoragije u bubrežima, jetri, slezini i intestinalnoj serozi (slike 2A, 2B) [1, 26]. Kongestija i edem pluća su često prisutni. Histopatološka ispitivanja obojenih uzoraka otkrivaju nekrotična žarišta u parenhimu, često sa perifernim hemoragijama (slika 4). Intranuklearna inkluziona telašca se mogu naći kod infekcije virusom herpesa, ali ne uvek. Ako je virus transportovan duž trigeminalnog ili olfaktornog nerva, može se primetiti degeneracija glija ćelija I neurona u cerebelumu. I makroskopski i histološki nalaz mogu da otkriju fokalne nekroze u fetalnom delu placente.

Kultura virusa i detekcija virusne DNK

Za kulturu CHV1 koriste se bubrežne ćelije pasa [16]. Karakteristične degenerativne promene se razvijaju u toku jednog dana u formi plaka. Preporučuju se uzorci od svežih (ili zamrznutih) organa. CHV1 je labilan i post mortem degeneracija smanjuje šanse za detekciju virusa. Za kulturu ćelija je najadekvatniji uzorak od pasa sa kliničkim nalazom. Specijalni transportni medijum je takođe od značaja za detekciju virusa. Za uzorak je potrebna mala količina (0,5-1,0 ml). Poželjno je da se bris uzima sa sluzokože nosa ili genitalnog trakta, zavisno od kliničkog nalaza. Sluzokoža se prebriše fiziološkim rastvorom pre uzorkovanja da

bi se smanjio rizik od kontaminacije. Uzorci se šalju sveži i rashlađeni (ili zamrznuti na -20 °C). Iz ekstrahovanog DNK, PCR metodom se detektuju sekvence iz CHV genoma [21]. Isti metod se može koristiti za detekciju virusne DNK iz uzoraka tkiva fiksiranih u formalinu [43, 44]. PCR je jednostavniji metod od metoda izolacije virusa i verovatno će u budućnosti biti još više u upotrebi.

Serologija

Imuni odgovor sa produkcijom antivirusnih antitela stimulisan CHV1 dešava se kod štenadi starije od 6-8 nedelja i kod odraslih pasa. Dve-tri nedelje posle izlaganja virusu mogu se detektovati antitela u serumu [2]. Aktivna infekcija dovodi do porasta titra antitela koji ostaje visok nekoliko meseci pre nego što počne da pada. Nizak titar se može detektovati i posle nekoliko godina ili se može indukovati vakcinacijom. Kako je razvoj bolesti kod štenadi akutan, neutrališuća antitela se retko detektuju. Za vreme izbijanja zaraze, za detekciju rasta titra antitela uzimaju se dva uzorka od istog psa u razmaku od dve-tri nedelje. Seroepidemiološke studije se koriste da pokažu prevalencu pasa izloženih CHV1. Koristi se nekoliko različitih metoda za detekciju antitela protiv CHV1 kod pasa. Imunoperoksidaza metod daje bolju preciznost od testa serum neutralizacije koji se smatra referentnim metodom [47]. Ima visoku specifičnost, ali manju senzitivnost u odnosu na ELISA [5, 6, 48].

Terapija

Kod odraslih pasa infekcija virusom herpesa je asimptomatska, samokontrolisana i ne zahteva tretman. Do sada stečeno iskustvo u antivirusnom tretmanu životinja uopšte, veoma je ograničeno [47]. U Norveškoj ne postoji registrovan lek za ovakav tretman. Aciklovir se koristi kod mačaka i konja u nekim zemljama. Metaboliti ovih lekova zapravo sprečavaju sintezu virusne DNK u ćelijama inficiranih virusom herpesa sa minimalnim efektom na normalne ćelijske procese u neinficiranim ćelijama. Aciklovir ima slabu bioraspoloživost kod pasa, ali se koristi eksperimentalno u dozi od 10-20 mg/kg tokom sedam dana [2, 48]. Publikovani su klinički efekti kod štenadi uginule od infekcije virusom herpesa [48]. Iako antivirusni tretman može da spasi neke pse, rizik od posledica na centralnom nervnom sistemu ili miokardu [2] i dalje postoji. Uobičajeni neželjeni efekti kod predoziranja aciklovirom su gubitak apetita i blagi gastrointestinalni simptomi [49]. Nekada se formiraju kristali u bubrežima koji dovode do opstruktivne nefropatije.

Profilaksa

Stres i ambijentalni faktori

Kod latentno inficiranih pasa virus se može reaktivirati usled stresa [2]. Kod pasa za reprodukciju treba

izbegavati duga putovanja, izložbe, takmičenja i stresne aktivnosti pre parenja i za vreme graviditeta. Druge infekcije mogu da indukuju reaktivaciju latentne infekcije virusom herpesa, što naglašava važnost dobrog opšteg zdravstvenog stanja. Najčešći put prenošenja je kapljična infekcija. Kod pasa za reprodukciju koji nisu inficirani treba limitirati kontakt sa rizičnim okruženjem da bi se izbegla izloženost CHV1, a odgajivači treba da održavaju dobru higijenu ambijenta. Slaba termoregulacija kod novorođene štenadi čini ih zavisnim od temperature ambijenta u prve dve nedelje života. Optimalna spoljašnja temperatura od 35 °C – 37 °C postiže se uz pomoć lampi za grejanje. Kuja treba da ima pristup delu prostorije sa nižom temperaturom.

Kolostrum

Štenad dobija većinu maternalnih antitela kroz kolostrum, a samo mala količina se prenosi na fetus intrauterine. Unos kolostruma u prvih nekoliko sati života je od esencijalne važnosti za zaštitu od infekcije. Propustljivost intestinalne mukoze za velike imunoglobuline relativno brzo opada posle rođenja i zato štenad treba da dobiju adekvatnu količinu maternalnih antitelau prvih osam sati po rođenju. CHV1 infekcija uglavnom pogađa štenad od kuja koje sui male primarnu infekciju za vreme graviditeta. Ranije inficirane kuje imaju specifična antitela na virus herpesa koja pružaju određenu zaštitu štenadi u prvih nekoliko nedelja. Publikovano je da ako štenad nema pristup kolostrumu, 1-2 ml seruma od pasa sa visokim titrom CHV1 pružaju profilaksu kada se aplikuje pre kontakta sa virusom [50].

Vakcinacija

Herpes virus vakcina (Eurican® Herpes 205, Merial, France) registrovana je pre nekoliko godina i koristi se u Evropskoj uniji [51]. Vakcina sadrži površinski protein (gB glikoprotein) od CHV1 i antitela koja se stvore na ovaj antigen neutrališu virus. Vakcina se aplikuje gravidnim kujama i obezbeđuje maternalni imunitet kod štenadi u prve dve-tri nedelje života, prenošenjem maternalnih antitela preko kolostruma. Protokol vakcinacije se sastoji od dve doze vakcine u intervalu od pet nedelja; prva doza se daje u vreme parenja ili neki dan posle, a druga pre očekivanog štenjenja. Revakcinacija se obavlja da bi se obezbedio visok titar zaštitnih antitela u kolostrumu. Vakcina je testirana eksperimentalno i u praksi, kod gravidnih kuja u različitim stadijumima gestacije [52]. Ozbiljniji sporedni efekti se retko javljaju. Gestacioni poremećaji, mrtvorodenost i perinatalni mortalitet nije povećan kod vakcinisanih kuja u poređenju sa kontrolnim životinjama. Lokalna reakcija na mestu aplikacije je uobičajena, ali je prolaznog karaktera. Kontrola efikasnosti je sprovedena u odgajivačnicama

sa različitim CHV1 infektivnim statusom [52]. Vakcina je aplikovana gravidnim seronegativnim kujama i kujama sa srednjim do visokim titrom antitela posle prirodne infekcije. Porast titra antitela je primećen kod većine kuja posle vakcinacije, uključujući i one koje su prethodno imale određeni titar antitela. Studija u kojoj je štenad izložena kontaktu sa virulentnim virusom u praksi potvrđuje eksperimentalne nalaze imuniteta stimulisane vakcinacijom [53]. U ovoj skorašnjoj studiji pokazano je da vakcina takođe ima efekat na preživljavanje fetusa in utero, jer vakcinisane kuje imaju veći procenat gravidnosti, veću telesnu težinu novorođene štenadi i manji mortalitet. Smatramo da se herpes virus vakcina kao „non-core” vakcina ne preporučuje svim kujama [54]. Takođe, vakcinacija odraslih pasa u svrhu prevencije infekcije respiratornog ili genitalnog trakta nije indikovana. Vakcina se preporučuje samo za priplodne ženke u odgajivačnicama sa značajnim rizikom od infekcije CHV1, da bi se preveniralo neonatalno oboljevanje i mortalitet. Psi koji žive u kućnim uslovima i koji nemaju čest kontakt sa drugim psima verovatno nisu izloženi riziku od herpes virus infekcije u poređenju sa psima u odgajivačnicama ili azilima. Tek ako postoji povećan rizik od infekcije CHV1, posebno pre parenja ili za vreme graviditeta, treba razmatrati vakcinaciju. Kuje koje su bile u skorašnjem kontaktu sa drugim kujama koje su imale pobačaj, slabu novorođenu štenad ili povećan neonatalni mortalitet pod povećanim su rizikom. Neki veterinari sprovode rutinsko testiranje na antitela protiv CHV1. Sero pozitivni rezultati pokazuju raniju infekciju i potvrđuju status životinje nosioca virusa. U tim slučajevima može doći do reaktivacije latentnog virusa i prenošenja na fetuse i štenad. Teško je proceniti da li je titar antitela dovoljno visok da zaštiti štenad. U takvim slučajevima treba razmotriti vakcinaciju da bi se titar antitela podigao.

Diskusija

Seroepidemiološke studije u nekoliko zemalja pokazuju da je infekcija CHV1 kod pasa relativno česta. Veza između virusne infekcije i neonatalnog mortaliteta je jasna, ali veza sa zaraznim kašljem je pod znakom pitanja. Značaj infekcije CHV1 kao uzroka neplodnosti, resorpcije fetusa, uginuća i pobačaja je objašnjena u nekoliko naučnih radova. U norveškoj studiji neonatalnog mortaliteta (mrtvorodenost i uginuće štenadi mlađe od osam nedelja) kod četiri različite velike rase, stopa smrtnosti je bila 10,9% [55]. Stopa smrtnosti štenadi u prve tri nedelje života bila je 6,9%. Razlozi uginuća su bili različiti. Nekoliko štenadi je uginulo od sindroma „nestajanje štenadi” u prvih nekoliko nedelja života sa simptomima nalik na infekciju virusom herpesa. Nažalost, dalja dijagnostička ispitivanja nisu rađena.

U belgijskoj studiji Ronsse i sar. su ispitivali faktore koji utiču na CHV1 nivoe antitela kod pasa u odgajivačnicama [56]. Nije utvrđena zavisnost nivoa antitela od pola ili rase. S druge strane, postoji jasna veza između nivoa antitela i starosti. Psi mlađi od šest meseci bili su seronegativni na CHV1 antitela, dok je kod nekoliko pasa uzrasta od puberteta do dve godine registrovana serokonverzija. To je kod mužjaka dovedeno u vezu sa kopulacijom, ali ne i kod kuja, i ukazuje na to da u nekim slučajevima dolazi do polne transmisije. Psi iz odgajivačnica sa zaraznim kašljem imaju značajno veći CHV1 titar antitela u poređenju sa psima iz odgajivačnica bez takve istorije. Pored toga, postoji jasna veza između broja pasa u odgajivačnici i nivoa antitela, pa tako odgajivačnice sa više od šest pasa imaju veći titar antitela od onih sa manjim brojem. U Norveškoj su najčešće odgajivačnice sa manjim kapacitetima i sa dobrom higijenom. Očekivalo bi se da to ima pozitivan uticaj na rizik od transmisije CHV1 između pasa i odgajivačnica. U terenskoj studiji Ronsse i sar. su ispitivali nivo antitela kroz reproduktivni ciklus kuja u 13 odgajivačnica [57]. Seronegativne kuje su imale serokonverziju za vreme perioda ispitivanja, kod jednog ili dva testirana uzorka, a 40% seropozitivnih kuja imalo je konverziju u seronegativni status. Ovaj nalaz pokazuje koliko nivo antitela može da varira kod istog psa, a takođe naglašava problem dijagnostike bazirane na samo jednom uzorku. Razlika u nivou antitela nije primećena između stadijuma reproduktivnog ciklusa, ali postoji tendencija za niži titar u vreme metestrusa. Kod uparenih kuja utvrđena je neplodnost (izostanak koncepcije, fetalna resorpcija ili mumifikacija) u 50% slučajeva, međutim, ne može se zaključiti da postoji veza između infekcije CHV1 i neplodnosti u

ovoj studiji. Neke druge studije mogu da ukažu na vezu između infekcije CHV1 i neplodnosti [9, 58]. Odgajivačnice sa nekoliko priplodnih pasa, dobrom higijenom i ograničenim kontaktom sa nepoznatim psima imaju manji rizik od epidemije CHV1 nego odgajivačnice sa slabijim higijenskim uslovima. Intenzivan kašalj koji se primećuje kod zaraznog kašlja može da poveća rizik od herpes virus infekcije kapljičnim prenošenjem ako je pas istovremeno inficiran virusom herpesa. Ronsse i sar. [56] sugerišu da vakcinacija protiv zaraznog kašlja uzrokovanog parainfluenca virusom i bakterijom bordetela može pomoći u prevenciji prenošenja herpes virusa. Redukcija stresa kod kuja pre parenja, za vreme graviditeta i pred porođaj pomaže u smanjivanju šanse za reaktivaciju latentnog virusa. U odgajivačnicama sa učestalim reproduktivnim problemima i velikim neonatalnim gubicima važna je evaluacija uzroka. Ako je infekcija CHV1 verovatni uzrok, ranije pomenute profilaktičke procedure mogu biti od pomoći. Dodatno, briga o novorođenoj štenadi treba da uključuje administraciju kolostruma i optimalne ambijentalne uslove. Odgajivačnice sa endemskim CHV1 infekcijama mogu imati korist od vakcinacije skotnih kuja. Sa druge strane, treba naglasiti da imunoprofilaksa ne sme da zameni druge profilaktičke mere, već da ih dopunjuje. Priroda bolesti, način prenošenja i mogućnost latencije ubedili su odgajivače i veterinare da moraju živeti sa virusom, prosto intenzivirajući poznatu profilaksu kako bi umanjili štetu koju bolest može da prouzrokuje. U oblastima gde CHV1 infekcija nije uobičajena, rizik prenošenja bolesti može se smanjiti redukovanjem putovanja i kontakta sa psima sa strane.



Eastern European Veterinary Conference – EEVC

Advancing the veterinary profession in Eastern Europe

EEVC is an exciting new initiative and a new small animal veterinary conference designed to serve the continuing education needs of veterinarians in the wider Eastern European region. The conference will offer cutting-edge international speakers, the largest regional and international trade exhibition and unparalleled opportunities for professional networking during an affordable, high-quality, 3-day annual meeting. EEVC will rotate each year between different countries within the region. The Conference is managed by a Board comprising representatives from the Serbian, Croatian, Bulgarian and Romanian Small Animal Veterinary Associations and is underpinned by the expertise of the British Small Animal Veterinary Association (BSAVA).

**The EEVC mission statement is:
Advancing the veterinary profession in Eastern Europe.**

**Visit our website and keep updated
www.eevc.vet**

NOVO

VIŠE VELIČINA PROŠIREN SPEKTAR DELOVANJA

NexGard SPECTRA™



**Jedinstvena ukusna poslastica osmišljena
da kontroliše najčešće unutrašnje i spoljašnje parazite pasa**



- Obezbeđuje brzu i postojanu zaštitu od buva i krpelja
- Prevenira bolest srčanog crva
- Kontroliše najčešće unutrašnje parazite: valjkaste crve, ankilostome i trihuris
- Vlasnici ga jednostavno daju ljubimcima: zahvaljujući jestivoj aromi govedine
- Pruža sigurnu zaštitu tokom celog meseca: prilagodenu riziku od infestacije i starosti psa

Novo rešenje iz NexGard palete: kombinacija dva molekula nove generacije, **afoksolanera** i poznatog **milbemicin oksima**.
Izdaje se uz veterinarski recept.



Za više informacija pozovite na 011 256 1234 ili pišite na info@royalvet.rs

ROYAL VET
brine o vama



NOVO

ALERGIJE IZ OKRUŽENJA

Napad je najbolja odbrana

PRVA I JEDINA KLINIČKI ISPITANA HRANA formulisana da smanjuje znake alergija iz okruženja tako što:

- Utiče na unutrašnji odgovor organizma na alergiju
- Kreira barijeru koja sprečava nove reakcije

NOVA PRESCRIPTION DIET™ HRANA

Derm Defense™ sa **HistaGuard™ Complex-om**



Prva odbrana protiv novih napada alergije sa **HISTAGUARD™ KOMPLEKSOM**, mešavina bioaktivnih i fitonutritivnih elemenata



Neprekidno **UPRAVLJA ODZIVOM IMUNOG SISTEMA NA ALERGENE** sa prirodnim izvorima polifenola



Podržava **ZDRAVLJE KOŽE** sa vitaminom A, cinkom i značajnim masnim kiselinama



www.Hillspet.co.uk

Uvoznik i distributer za RS ZOO HOBBY int DOO,
Omladinskih brigada 102, 11070 Beograd