

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKE MEDICINE

Mr. Niko J. Miljas

PRIMENA MANANOLIGOSAHARIDA
U TERAPIJI PUERPERALNE INFEKCIJE
UTERUSA KRMAČA

Doktorska disertacija

Beograd, 2013.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE**

Mr. Niko J. Miljas

**MANNAN-OLIGOSACCHARIDES IN
THERAPY OF SOW'S WITH
PUERPERAL UTERINE INFECTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013.

KOMISIJA

Mentor:

Dr Miodrag Lazarević, redovni profesor

Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine

Članovi komisije:

Dr Slobodanka Vakanjac, vanredni profesor

Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine

Dr Dubravka Milanov, naučni saradnik

Naučni institut za veterinarstvo Novi Sad, Novi Sad

Datum odbrane: _____

PRIMENA MANANOLIGOSAHARIDA U TERAPIJI PUERPERALNE INFEKCIJE UTERUSA KRMAČA

Osnovni cilj ovog istraživanja je bio da se ispita mogućnost terapije puerperalnih endometritisa krmača, intrauterinom aplikacijom sterilne suspenzije manan-oligosaharida (MOS) i uporede dobijeni rezultati sa rezultatima klasične terapije primenom meta-krezol sulfonske kiseline sa metanolom (Lotagen, Byk Gulden, Germany). Manan-oligosaharidi su prebiotici koji imaju sposobnost da spreče adherenciju patogenih bakterija za površinu sluzokože, kao i da neutrališu njihove toksine, a da pri tome ne oštete tkivo. Postavljena je pretpostavka da je moguće izlječenje krmača obolelih od endometritisa nakon prašenja uz manji procenat recidiva i ispoljavanje pozitivnih efekata na prirast prasadi usled blagovremene normalizacije produkcije mleka.

Ispitivanje je izvedeno na 4 ogledne i jednoj kontrolnoj grupi krmača sa po 10 plotkinja u svakoj. Ogledne grupe su sačinjavale krmače kod kojih je 2 -3 dana po prašenju, uočen purulentni vaginalni iscedak i koje imaju smanjen apetit. Plotkinje su bile hranjene prema standardnim normativima (AOC tablice, 1993). Klinička procena zdravstvenog stanja krmača je vršena na dan terapije i nakon 2-5 dana.

Od krmača oglednih grupa su prikupljani uzorci sadržaja uterusa za citološka i mikrobiološka ispitivanja, a neposredno posle toga vršena je jednokratna aplikacija sterilne suspenzije MOS preparata ili Lotagena. Posle 2-5 dana, uziman je kontrolni ispirak. Za terapiju je korišćen preparat na bazi manan-oligosaharida (YCW – Yeast Cell Wall, Alltech, Fermin, Senta) u količinama od po 5, 10 i 20 grama (prva, druga i treća grupa) suspendovanog u 100ml fiziološkog rastvora. Plotkinjama četvrte grupe je aplikovan Lotagen (Byk Gulden, Germany), u količini od 100ml i koncentraciji od 2 %.

Preparati za citološke analize su bojeni metodom May-Grunwald Giemsa, a njihova analiza je vršena metodom direktne svetlosne mikroskopije pomoću mikroskopa Olympus BH-2, (Japan) imerzionim objektivom na ukupnom uvećanju od 1000 x. Određivano je prisustvo neutrofilnih i eozinofilnih granulocita, limfocita, makrofaga, epitelnih ćelija i bakterija, kao i njihova struktura.

Bakteriološko ispitivanje je izvedeno standardnom mikrobiološkom tehnikom na Columbia agar (CM331, Oxoid, Basingstoke, UK) sa dodatkom 5% ovčije krvi i MacConkey agar (CM115, Oxoid). Ploče su inkubirane u aerobnim uslovima na

temperaturi od 37 °C, tokom 24-48h. Izolovane bakterije su zatim umnožene u čistoj kulturi na hranljivom agaru (CM3, Oxoid), a identifikacija izolata izvedena je na osnovu morfologije kolonija, mikroskopskog izgleda, testova katalaze i oksidaze i ispitivanja biohemijskih karakteristika. Ukupan broj aerobnih, mezofilnih bakterija određivan je pripremom desetostrukih razređenja uzoraka (10^{-1} - 10^{-5}) u puferovanoj peptonskoj vodi (CM1049, Oxoid). U količini od 0.5 ml, razređenja uzoraka su inokulisana u sterilne Petri ploče i zalivena sa Tryptone soya agar (CM131, Oxoid) sa dodatkom 5% ovčijih eritocita. Ploče su inkubirane na 37 °C tokom 48h. Posle isteka perioda inkubacije prebrojane su izrasle kolonije na pločama sa 30-300 kolonija i određen je kupan broj bakterija (CFU/ml).

Prasad iz svakog legla je merena pojedinačno: na dan terapije krmača, 2-5 dana kasnije (pri kontrolnom pregledu) kao i u momentu zalučivanja radi izračunavanja ukupnih i dnevnih prirasta. Telesna masa prasadi je merena elektronskom vagom sa tačnošću od 10g

U poslednjoj fazi oglada su analizirani reproduktivni rezultati krmača, koje su bile uključene u ogled, u narednom ciklusu. Registrovan je broj ukupno oprasene prasadi, živorođene i mrtvorodene kao i procenat gubitaka tokom prva tri dana po prašenju.

Statistička analiza je vršena izračunavanjem uobičajenih deskriptivnih parametara: srednje vrednosti, standardne devijacije i koeficijenta varijacije, a analiza statističke značajnosti utvrđenih razlika je urađena Studentovim t testom

Tretman krmača sa post-partalnom disgalakcijom (PDS) intrauterinom aplikacijom suspenzije MOS preparata imao je za rezultat značajno kliničko poboljšanje a procenat recidiva je bio najmanji (10%) u grupama tretiranim sa 10 i 20 g preparata.

Na razmazima ispiraka uterusa obolelih krmača je uočeno prisustvo celih i oštećenih polimorfonuklearnih leukocita, limfocita, monocita, eozinofilnih granulocita, epitelijalnih ćelija i bakterija. Dokazana je veoma visoko signifikantna statistička razlika u svim oglednim grupama između broja polimorfonuklearnih leukocita u momentu postavljanja dijagnoze i 2-5 dana posle terapije. Najbolji terapijski efekat je postignut aplikacijom 10 i 20g preparata suspendovanim u 100 ml fiziološkog rastvora. Posle lečenja je dokazana visoko signifikantna statistička razlika u broju ovih ćelija između grupa tretiranih sa 5g i 10g i 20g. Razlike između vrednosti registrovanih u

grupi tretiranoj Lotagenom i grupa tretiranih sa 10g i 20g su bile veoma visoko signifikantne.

Stepen smanjenja broja bakterijskih kolonija izolovanih iz ispiraka uterusa obolelih krmača je bio najveći posle intrauterine aplikacije suspenzije sa 10 i 20g MOS-a i kretao se u granicama od 1361 do 1444 puta. Kod krmača tretiranih rastvorom Lotagena (2%, 100 ml) vrednost ovog parametra je iznosila 32.

Dominantne bakterijske vrste koje su izolovane iz ispiraka uterusa bile su: *E. coli*, *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*, *Staphylococcus aureus*, *Arcanobacterium pyogenes* i koagulaza negativni *Staphylococcus*.

U momentu zalučenja, prasadi iz grupa krmača tretiranih sa 10 i 20g MOS preparata bila su teža od prasadi iz kontrolne grupe i grupe krmača tretiranih Lotagenom.

U momentu zalučenja, vrednosti srednjih dnevnih prirasta prasadi su bile veće u leglima krmača tretiranih sa 10 i 20g MOS preparata nego kod prasadi iz kontrolne grupe i grupe krmača tretiranih Lotagenom.

Tretman krmača, obolelih od PDS, intrauterinom aplikacijom MOS preparata i Lotagena nije značajno uticao na broj oprasene prasadi u narednom reproduktivnom ciklusu i između oglednih grupa nisu dokazane statistički značajne razlike. Ukupni gubici u prvim danima života su bili najveći u kontrolnoj grupi krmača.

Terapija krmača obolelih od PDS intrauterinom aplikacijom MOS preparata dovela je do značajnog kliničkog poboljšanja uz mali procenat recidiva i ispoljila pozitivne efekte na prirast prasadi do momenta zalučenja.

Ključne reči: bakterije, krmače, manan-oligosaharidi, post-partalna disgalakcija, prasadi, prirast, uterus.

Naučna oblast: Veterinarska medicina

Uža naučna oblast: Fiziologija

UDK: 619:618.14:636.4(043.3)

MANNAN-OLIGOSACCHARIDES IN THERAPY OF SOW'S WITH PUERPERAL UTERINE INFECTION

The main goals of these investigations were to explore possibilities for therapy of sows suffering from puerperal endometritis by intra uterine application of sterile mannan-oligosaccharide (MOS) suspension and to compare obtained results with standard therapy with Lotagen (Byk Gulden, Germany). Mannan-oligosaccharides are prebiotics that may prevent bacterial adhesion to mucosal surfaces and to neutralize their toxins without causing tissue damage. It was postulated that this therapeutical approach may result in successful curing of diseased sows, lower percent of recidivism and positive effects on piglet's growth due to improved milk production.

A trial was conducted on four experimental and one control group of sows consisting of 10 animals each. Experimental groups were formed of sows with purulent vaginal discharge 2-3 days post farrowing along with reduced appetite. Animals were fed standard food mixtures (AOC Tables, 1993). Clinical examination was performed on the day of therapy and 2-5 days later.

Uterus content samples for bacteriological and cytological examination were collected on the day of first clinical examination and immediately after that, sterile MOS suspension or Lotagen were administered by means of catheter. After 2-5 days, a second sampling was performed. We have used MOS-based product (Yeast Call Wall, Batch No 6.9.175, Alltech, Fermin, Senta) in the amounts of 5, 10 and 20g (I, II and III group) suspended in 100ml of saline. Sows from the group IV were treated in the same way by 100ml of 2% Lotagen solution.

Smears for cytological analyses were stained by May-Grunwald Giemsa method and analyzed by means of direct light microscopy (Olympus BH-2, Japan), using immersion objective and at total magnification of 1000 X. We have determined presence of neutrophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes, epithelial cells and bacteria as well as their structure.

Bacteriological examination was performed by standard plating procedures on Columbia agar (CM331, Oxoid, Basingstoke, UK) with addition of 5% ovine blood and MacConkey agar (CM115, Oxoid). Plates were incubated in aerobic conditions at 37 °C over 24-48hrs. Isolated bacteria were multiplied in pure culture on CM3 agar (Oxoid)

and identification was performed on the basis of colony morphology, microscopic appearance, catalase and oxidase tests and biochemical characteristics. A total number of aerobic, mesophyllic bacteria was determined by ten folds serial dilutions (10^{-1} - 10^{-5}) in buffered peptone solution (CM1049, Oxoid). Samples of 0.5 ml were inoculated in sterile Pasteur plates and then covered with Tryptone soya agar (CM131, Oxoid) with addition of 5% ovine erythrocytes. Plates were again incubated at 37 °C over 48hrs and grown colonies were counted in plates containing 30-300 colonies to estimate number of CFU (Colony Forming Unites).

Piglets from each litter were weighed individually on the day of sow's therapy, 2-5 days latter at control examination and at the moment of weaning in order to calculate total and daily body weight gains. Body weight was measured by electronic scale with sensitivity of 10 g.

In the last trial phase, reproductive results of sows were determined in their next breeding cycle. We have recorded a total number of piglets born, number of alive and stillborn and percent of piglet's loss after 3 days post farrowing.

Statistical analyses were performed by calculating standard descriptive parameters: mean values, standard deviations and variation coefficient. Statistical significance of differences was estimated using Student's t test.

Treatment of sows with puerperal dysgalactia by intrauterine application of MOS suspension resulted in significant clinical improvement and percent of recidivism was the smallest in groups treated with 10 and 20g.

On the stained smears of uterine content a presence of neutrophylles, eosinophylles, lymphocytes, monocytes, epithelial cells and bacteria was noted. In all experimental groups, very highly significant differences were present between mean number of neutrophylles at the moment of therapy and 2-5 days later. The best effects in therapy were achieved by 10 and 20g of MOS suspended in 100ml of saline. Following treatment, highly significant differences were noted between groups treated with 5g and 10g and 20g. Differences between groups treated with Lotagen and those treated with 10 and 20g of MOS were very highly significant.

Degree of bacterial colony number reduction was the highest in groups treated by intrauterine application of 10 and 20g of MOS ranging from 1361 to 1444 times. In the sows treated with Lotagen solution this value was 32.

The most abundant bacterial species isolated from sow's uterine content were: *E. coli*, *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*, *Staphylococcus aureus*, *Arcanobacterium pyogenes* and coagulase negative *Staphylococcus*.

At the moment of weaning, piglets from the groups of sows treated with 10 and 20g of MOS were heavier than the piglets from the control and Lotagen treated group of sows.

Treatment of sows with PDS by intra uterine application of MOS suspension and Lotagen did not significantly influence number of piglets born in the next reproductive cycle and between experimental groups no statistically significant differences were noted. A total piglet's loss during first days of life was the highest in the control group.

Treatment of sows with PDS by intra uterine application of MOS suspension resulted in significant clinical improvement with small percent of recidivism and exerted positive effects on piglets body weight gain up to the moment of weaning.

Key words: bacteria, mannan-oligosaccharides, piglets, post-partal dysgalactia, sows, uterus, weight gains.

Scientific area: Veterinary medicine

Specific scientific area: Physiology

UDC: 619:618.14:636.4(043.3)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED LITERATURE	5
2.1. Anatomska građa polnih organa krmača i fiziologija mlečne žlezde	5
2.2. Mastitisi krmača	15
2.3. Metritisi krmača	17
2.4. Puerperalna disgalakcija krmača – PDS	20
2.4.1. Biotehnološki faktori	25
2.4.2. Genetski faktori	28
2.4.3. Endokrinološki faktori	30
2.4.4. Bakterijski uzročnici endometritisa	32
2.5. Klinička slika sindroma postpartalne disgalakcije (PDS)	38
2.6. Profilaksa i terapija sindroma postpartalne disgalakcije (PDS)	40
2.7. Manan-oligosaharidi - struktura i osobine	46
2.8. Lotagen u terapiji endometritisa	49
3. CILJEVI I ZADACI ISPITIVANJA	51
4. MATERIJAL I METODE	53
5. REZULTATI	58
5.1. Rezultati kliničkih ispitivanja	58
5.2. Rezultati morfološkog i citološkog pregleda razmaza ispiraka materice	59
5.3. Rezultati bakteriološkog pregleda razmaza ispiraka materice	63
5.4. Broj i telesna masa prasadi tokom ogleđa	69
5.5. Rezultati prašenja krmača u narednom ciklusu	74

6. DISKUSIJA	75
6.1. Klinički nalazi	75
6.2. Morfološki i citološki nalazi na razmazima ispiraka materice	76
6.3. Bakteriološki pregled razmaza ispiraka materice	78
6.4. Broj i telesna masa prasadi tokom ogleđa	80
6.5. Reproductivni rezultati krmača u narednom ciklusu	81
6.6. Etiopatogeneza PDS	82
7. ZAKLJUČCI	91
8. LITERATURA	93

1. UVOD

Sindrom puerperalne hipogalaksije krmača – PDS (engl. postpartal dysgalactia syndrome, ranije MMA) još uvek predstavlja jedan od značajnijih poremećaja zdravstvenog stanja krmača u intenzivnoj svinjarskoj proizvodnji. Posebno se često javlja na farmama sa lošijim zoohigijenskim uslovima, ili na farmama gde se ne vrši dovoljno dugo „odmaranje“ prasilišta posle zalučenja usled velikih zahteva za povećanjem broja tovljenika. Etiologija PD sindroma još uvek nije u potpunosti razjašnjena, ali je jasno da je u svojoj osnovi multifaktorijalna. Kao mogući uzroci navode se: infektivni (bakterije, gljivice) i toksični agensi, hormonski poremećaji, neadekvatna (deficitarna) ishrana i loši zoohigijenski uslovi. Klinički se puerperalna hipogalaksija manifestuje mastitisom, mukopurulentnim vaginalnim iscetkom, porastom telesne temperature, kao i smanjenjem ili potpunim gubitkom apetita. Svi ovi simptomi mogu da budu izraženi u manjoj ili većoj meri, ili da čak potpuno izostanu, tako da se ne radi o klinički jasno prepoznatljivom stanju koje se iz navedenih razloga i označava kao sindrom. Navedeni poremećaji imaju za posledicu smanjenu produkciju mleka i zaostajanje prasadi u rastu.

Poznato je da prasad koja ne sisa samo dva sata nakon rođenja, ulazi u stanje negativnog energetskeg bilansa. Kako su energetske rezerve mladunčadi veoma male, od izuzetnog je značaja da ona unose dovoljne količine mleka, posebno u prvim danima života. Ukoliko to nije slučaj, vitalnost prasadi se brzo smanjuje i ona nemaju dovoljno snage ni da se kreću ni da sisaju. Zbog toga, smanjena količina mleka kod krmača,

posebno sa većim brojem prasadi u leglu, ima negativan uticaj na njihov rast i razvoj. Prema nekim iskustvima, svakih 100 grama telesne mase prasadi više u momentu zalučenja, znače i jedan dan tova manje do finalne težine. Lako je zaključiti da puerperalna disgalakcija krmača potencijalno dovodi do velikih ekonomskih gubitaka.

Najčešće korišćeni lekovi u terapiji ovog poremećaja su antibiotici širokog spektra delovanja, prostaglandini i ranije Lotagen. U upotrebi su i fluniksini i meloksikam koji su podjednako efikasni, ali je mortalitet prasadi značajno manji kod krmača lečenih meloksikamom. Antibiotici se mogu primenjivati sistemski ali i lokalno u vidu posebnih pasta za intrauterinu aplikaciju.

Oligosaharidi su relativno mali molekuli koji se u većim količinama nalaze u zidu kvasaca ili ćelija nekih voćnih plodova, a pripadaju grupi prebiotika. Oni se sastoje od 2-10 rezidua monosaharida međusobno povezanih glukozidnim vezama hemiacetalne grupe (ili hemiketal grupe) jednog šećera i hidroksilne grupe drugog šećera. U humanoj medicini se frukto-oligosaharidi (FOS) iz voća već duže koriste u terapiji poremećaja u digestivnom traktu, a prvenstveno u kontroli dijareje. Vezivanjem FOS-a sa pojedinim patogenim bakterijama, indirektno se menja mikroflora digestivnog trakta u smislu smanjenja broja nepoželjnih vrsta bakterija. Takođe se korišćenjem FOS-a, umanjuje resorpcija pojedinih ugljenih hidrata i lipida i normalizuje koncentracija glukoze i serumskih lipida. U veterinarskoj medicini, frukto-oligosaharidi se mogu relativno uspešno koristiti u terapiji infekcija izazvanih salmonelama.

U poslednje vreme, sve značajnije mesto u stočarskoj proizvodnji i ishrani domaćih životinja dobijaju manan-oligosaharidi (MOS). To su polimeri manoze kod kojih glavni lanac molekula sastavljen od rezidua manoze povezanih α - (1→6) vezama, sadrži kraće ogranke (1-3 manoze) pripojene α - (1→2) i α - (1→3) vezama. Manani zajedno sa glukanimi i hitinom predstavljaju glavne komponente ćelijskog zida kvasaca u kome učestvuju sa oko 30%. Pored nabrojanih jedinjenja, potencijalni kandidati za prebiotike su galakto-oligosaharidi i oligosaharidi soje.

Princip dejstva manana se bazira na kompatibilnosti strukture manoze i lektina koji se nalaze na bakterijskim pilama. Na površini bakterija, koje su najčešći uzročnici bolesti digestivnog trakta kod monogastričnih životinja (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Clostridium* spp, *Vibrio* spp.) nalaze se lektini preko kojih se bakterije vezuju za površinu epitelnih ćelija crevne mukoze, preko polisahardnih struktura koje

konformacijski odgovaraju lektinima. Dodavanjem manan-oligosaharida dolazi do stvaranja kompleksa manan-bakterija, čime se onemogućava adherencija patogena za crevni zid. Bakterije poseduju i druge mehanizme adherencije za epitelne ćelije creva koji nisu inhibirani manozama, ali vrlo veliki broj sojeva *E. coli* (66%) i *Salmonella* (53%) ima manozu osetljive adhezine.

Manan-oligosaharidi nisu razgradivi od strane endogenih enzima viših organizama, tako da nesmetano prolaze kroz digestivni trakt i u crevima se vezuju za bakterije. Na taj način se ometa kolonizacija creva patogenim vrstama bakterija i one se izbacuju u spoljnu sredinu. U nepovoljnim uslovima (promena pH crevnog sadržaja, lezije sluzokože creva) i posledičnog prodora patogenih bakterija u prednje partije digestivnog trakta, MOS deluju i u tom delu digestivnog trakta stvarajući na isti način kompleks manan-bakterija koji nerazgrađen prolazi kroz digestivni trakt i izbacuje se u spoljnu sredinu.

Dokazano je da se *E. coli* sa manozo-specifičnim lektinima ne može vezati za površinu epitelne ćelije kada je prisutna manozu. U *in vitro* ispitivanjima je utvrđeno da *E. coli* može da se ukloni sa površine epitelne ćelije za 30 minuta od momenta izlaganja mananima. To ukazuje da manan-oligosaharidi, osim toga što sprečavaju adherenciju patogenih bakterija na površinu crevne sluzokože, mogu i da uklone već pripojene bakterije. U kontrolisanim uslovima je utvrđeno da manan-oligosaharidi deluju na mikrofloru cekuma, a posebno na enteropatogene vrste bakterija i kolonizaciju koliformnih bakterija koje poseduju tip 1 fimbrija. U cekumu brojlera tretiranih MOS preparatima značajno je smanjen broj salmonela i koliformnih bakterija, ali isti efekat nije potvrđen kod laktobacila, enterokoka i anaerobnih bakterija. Selektivnost dejstva manan-oligosaharida zasniva se na činjenici da poželjne vrste bakterija u digestivnom traktu (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*) sadrže enzim manazu koja sprečava stvaranje pomenutog kompleksa. Na taj način je obezbeđena selektivnost vezivanja manan-oligosaharida samo za nepoželjne vrste bakterija koje inače ne sadrže ovaj enzim. Favorizovane bakterijske vrste indirektno i kompetitivno isključuju patogene mikroorganizme tako što troše njihov supstrat, menjaju pH i indukuju sintezu bakteriocina. Dobro je poznato da je kod životinja koje unose oligosaharide povećan broj korisnih, a smanjen broj patogenih vrsta bakterija u crevnom sadržaju i fecesu. Neki toksini, virusi i eukariotske ćelije takođe poseduju

sposobnost vezivanja za ćelije tako što prepoznaju određene ugljene hidrate na njihovoj površini. Zbog te činjenice, manan-oligosaharidi mogu blokirati i njihovu adherenciju ili resorpciju pa im delovanje nije ograničeno na bakterije.

Pored lokalnih, manan-oligosaharidi ispoljavaju i neke sistemske efekte kod ljudi i životinja. Oni se pre svega ogledaju u pozitivnom dejstvu na imunski sistem u slučajevima različitih tumora i bakterijskih infekcija. Antitumorska svojstva preparata manana uglavnom su opisana kod pasa i mačaka. Eksperimentalno je potvrđeno da dodavanje manan-oligosaharida ćurkama u hranu, izaziva povećanje nivoa IgG i IgA molekula. Manan-oligosaharidi pod određenim uslovima mogu da imaju adjuvantni efekat i da stimulišu imunski odgovor na antigene. Oligosaharidi koji sadrže manozu mogu da utiču na imunski sistem stimulacijom jetre da stvara manozo-vezujuće proteine koji se vezuju za kapsulu bakterija i pokreću aktivaciju sistema komplementa. Stimulacija imunskog odgovora je uglavnom rezultat dejstva manan-oligosaharida na makrofage i monocite i ogleda se u stimulisanju fagocitoze, oslobađanju arahidonske kiseline, leukotrijena, interleukina, interferona i TNF (faktor nekroze tumora).

Osnovni cilj ovog istraživanja je bio da se u prasilištu, na dovoljno velikom broju obolelih krmača, ispita mogućnost terapije puerperalnih endometrita krmača, intrauterinom instilacijom sterilne suspenzije manan-oligosaharida i uporede dobijeni rezultati sa rezultatima klasične terapije primenom Lotagena. Podaci iz literature ukazuju da ovakav terapijski pristup može biti u potpunosti opravdan. Činjenica da MOS imaju sposobnost da spreče adherenciju patogenih bakterija za površinu sluzokože, kao i da neutrališu njihove toksine a da pri tome ne oštete tkivo, navodi na pretpostavku da je moguće ranije izlečenja krmača uz manji procenat recidiva i ispoljavanje pozitivnih efekata na prirast prasadi usled blagovremene normalizacije produkcije mleka.

2. PREGLED LITERATURE

2.1. Anatomska građa polnih organa krmača i fiziologija mlečne žlezde

Polne organe krmače čine: jajnici (*ovaria*), jajovodi (*oviducta*), materica (*uterus*), rodnica (*vagina*), a u reproduktivne se ubraja još i vime (*gl. mammae*). Jajnici su ovalnog oblika, smešteni su u abdominalnoj šupljini i pričvršćeni za ligament - mezoovarijum. Kod nazimica leže u visini *tuber coxae*. Jajnička kesa (*bursa ovarica*) obavija jajnik sa svih strana, osim sa ventralne. Kod nazimica su jajnici spljošteni i glatki, a kod krmača imaju oblik maline ili grozda. Veličina i masa jajnika zavise od njihovog funkcionalnog stanja. Desni jajnik je obično lakši i manje funkcionalan od levog. Masa jajnika kod nazimica je 3-8 g, a kod krmača 4-20 g. Dužina im je 2,0 - 3,5 cm, širina 1,5 - 2,0 cm i debljina 0,9 - 1,3 cm. Jajnici imaju dvojnju ulogu - reproduktivnu i endokrinu. U njima se razvija, raste i sazreva ženska polna ćelija i sintetišu se i izlučuju ženski polni hormoni.

Jajovodi su smešteni u duplikaturi svog ligamenta i predstavljaju kanal koji je veza između jajnika i vrhova rogova materice. Oni imaju vijugav, zmijolik tok, a kod krmača su dugi 15 - 30 cm. Kod 65% krmača levi jajovod je nešto duži (za 1-2 cm). Infundibulum jajovoda je levkasto proširenje, koje se postepeno sužava i prelazi u ampulu u kojoj se odigrava spajanje spermatozoida i oocita. Ampula se nastavlja u još tanji deo (*isthmus*), koji je najviše izuvijan. Iz njega oplođena jajna ćelija ide u matericu.

Uterus leži u trbušnoj duplji između jajovoda i vagine. Materica ima dva roga, telo i grlić. Rogovi materice krmače su veoma dugački (100 - 250 cm), naročito u toku graviditeta. Oni su slični zavojima creva, a fiksirani su materičnim vezama. Samo telo materice (*corpus uteri*) je sasvim kratko (5 -10 cm). Vezu između vagine i materice čini grlić (*cervix*) koji je dugačak 15 - 25 cm. Kod nazimica je nešto kraći (12 - 18 cm). Celom dužinom cervikalnog kanala, sluzokoža gradi 15 -20 velikih nabora, koji kao zupci naležu jedan na drugi i gotovo u potpunosti zatvaraju njegov lumen.

Rodnica (*vagina*) krmača je duga 10-15 cm i ima debele zidove. To je relativno uzan kanal koji spaja matericu sa stidnicom (*vulva*). Kod nazimica je vagina odvojena od vestibuluma himenom. U vestibulumu se nalazi ušće uretre. Stidne usne (*labiae vulvae*) su veličine 2,0 -3,0 cm, a veličina im se menja u zavisnosti od faze polnog ciklusa. Endokrina regulacija reproduktivnih procesa se odvija složenim neuroendokrinih procesima zasnovanim na elementima osovine: nervni sistem - hipotalmus - hipofiza - gonade (Šijački i sar. 1975).

Rast i razvoj mlečne žlezde počinju još za vreme embrionalnog razvoja, nastavljaju se po rođenju, a naročito su intenzivni u pubertetu i za vreme graviditeta. U drugoj polovini gravidnosti sistem mlečnih alveola krmača je potpuno razvijen i mlečna žlezda ima najveći porast, tako da je u poslednjem periodu suprasnosti (od 90. dana) lako i potpuno uočljiva. Sekretorni procesi u mlečnim alveolama počinju sa 75 dana suprasnosti, a naglo se intenziviraju neposredno pred partus (Hancker i Hil, 1972; Pond i Houpt, 1978).

Mlečna žlezda krmača se nalazi ventralno na trbušnom zidu počev od grudne kosti do zadnjih ekstremiteta. Dubokim, medijalnim žljebom, vime je podeljeno na levu i desnu polovinu, a svaka od njih se sastoji od 5 do 9 mamarnih kompleksa. Kompleksi su manje ili više razdvojeni jedan od drugog. Na vrhu sise se nalaze 1-3 otvora preko kojih se mleko izlučuje iz papilarnih kanala (Šijački i sar. 1975). Komercijalne rase svinja po pravilu imaju 6 do 9 pari sisa i pri selekciji nerastova i krmača treba ostavljati za priplod samo one jedinke koje imaju najmanje 14 pravilno pozicioniranih sisa u dva paralelna reda (Muirhead, 1991). Žlezde su povezane sa ventralnim trbušnim zidom vezivnim i masnim tkivom koji polaze od abdominalne fascije. Kod nekih krmača se mogu videti i akcesorne sise koje nisu povezane sa žlezdanim tkivom pa su prema tome i afunkcionalne (Labroue i sar., 2001).

Laktacija je fiziološko stanje organizma i završni proces jednog reproduktivnog ciklusa, a mlečna žlezda je pre svega, izučavana kao sekretorni organ koji ima i značajnu metaboličku funkciju. Mleko je jedina hrana mladunčadi sisara u prvim danima ili nedeljama života. Ono predstavlja proizvod mlečne žlezde i sintetiše se u vimenu pod uticajem hormona hipofize, prolaktina. Ova žlezda se sastoji od mlečnih alveola (acinusa) čija je struktura slična onoj koju imaju pljuvačne žlezde i pankreas.

Lobulusi se prazne u mlečne kanaliće, a kako se približavaju bradavici, šire se i formiraju mlečne sinuse na čijim su krajevima proširenja - ampule. Kanalići i sinusi su organizovani tako da sakupljaju mleko i služe kao minijaturni rezervoari. U njihovim zidovima se nalaze mioepitelne ćelije čije kontrakcije, stimulisane oksitocinom, potpomažu ejakciju mleka.

Za potpuni razvoj mlečne žlezde, koji se odigrava u vreme partusa, neophodno je delovanje progesterona, estrogena, kortizola i hormona rasta. U ostalim periodima života, mimo laktacije, žlezdano tkivo je relativno slabo razvijeno. Mleko nastaje intenzivnom sekretornom aktivnošću epitelijalnih ćelija koje oblažu acinuse. Ćelije alveola sintetišu masti, proteine (kazein, α laktoglobulin i β laktoglobulin) i ugljene hidrate (laktozu). Tako nastaje izotonična tečnost koja sadrži 4% masti, 1% proteina i 7% laktoze sa skoro 100 različitih ostalih sastojaka, pre svega jona od kojih je najvažniji kalcijum (Klopfeinstein, 2003). Pored ovih sastojaka, mleko sadrži imunoglobuline A klase i faktore rasta kao što su insulinu sličan faktor rasta I (IGF I, engl. *Insuline Like Growth Factor*) i epidermalni faktor rasta (EGF, engl. *Epidermal Growth Factor*) (Donovan i sar. 1996).

Broj somatskih ćelija u mleku krmača znatno je veći ($1-4 \times 10^6$ /ml) nego u kravljem mleku (Klopfeinstein, 2003). U kolostrumu ima čak 8×10^6 /ml ćelija, uglavnom epitelijalnih i leukocita. Leukociti su dominantna populacija ćelija u početku laktacije, dok kasnije preovladavaju epitelijalne ćelije (Magnusson i sar., 1991).

Zapaljenski procesi u tkivu mlečne žlezde praćeni su značajnim povećanjem broja somatskih ćelija u mleku (do 35×10^6 /ml). Pojedini autori smatraju da je broj somatskih ćelija od 12×10^6 /ml granična vrednost koja ukazuje na infekciju mlečne žlezde krmača (Drendel i Wendt, 1993).

U epitelijalnim ćelijama mlečne žlezde se sinhrono odvijaju četiri procesa: egzocitoza, sinteza i sekrecija lipida, transport jona i vode kroz ćelijsku membranu i

transcitoza ekstra-alveolarnih proteina uključujući hormone, albumine i imunoglobuline koji se nalaze u međucelijskom prostoru (Ward i Lindon, 2008).

Zbog velikog značaja koji imaju mleko i kolostrum u rastu i razvoju mladunčadi, u tekstu koji sledi detaljnije su izneti podaci o njihovom sastavu i ulogama pojedinih sastojaka. U tabeli 2.1. je uporedno prikazan sastav kolostruma i mleka krmača (Klobasa i sar., 1987; Cszapo i sar., 1996; Zumkeler 1992; Jaeger i sar., 1987; Walton i sar., 1989).

Tabela 2.1. Sastav kolostruma i mleka krmača

Sastojak	Kolostrum	Mleko
Suva materija	24-30%	17,8%
Ukupni proteini	15-19%	6,1%
Proteini surutke	14,8%	4,4%
Kazein	1,5%	1,7%
Masti	5-7%	12,9%*
Laktoza	2-3%	7%
IGF I	95-357 µg/L	4-14 µg/L
Insulin	220-380 µg/L	40-80 µg/L
Pepeo	0,63 %	1,0-1,4%
Kalcijum	0,7 g/L	1,9 - 2,3 g/L
Hlor	0,9 g/L	1,0 - 1,2 g/L
Natrijum	0,7 g/L	0,3 g - 0,4 g/L
Kalijum	1,3 g/L	1,0 - 1,5 g/L
Fosfor	1,1 g/L	1,2 - 1,3 g/L
Magnezijum	0,1 g/L	0,1 - 0,2 g/L

*Vrednost određivana 72 sata posle prašenja

Sekret mlečne žlezde koji se izlučuje u prvim danima posle porođaja se naziva kolostrum. On je bogat belančevinama i to posebno imunoglobulinima G klase koji mladuncima pružaju imunsku zaštitu dok proizvodnja sopstvenih antitela ne dostigne zadovoljavajući nivo. Kolostrum ima manje masti i ugljenih hidrata nego mleko (Dorland, 1985). U kolostrumu krmača ima 157 g/L proteina pre prvog sisanja, a 130, 9 i 6 g/L, 6h, 12h i posle 12h od prvog sisanja (Klobasa i sar., 1987). Kolostralna faza se završava 12-24 h posle prvog sisanja i do tada je ovaj sekret neprekidno dostupan mladuncima dok je kasnije lučenje mleka ciklično (de Pasille i Rushen, 1989). Tokom prva dva dana od rođenja prasad „zauzima“ svoju sisu i obično se hrani iz jedne ili dve susedne (Roychoudhury i sar., 1995). Ukoliko je neka od žlezda ostala slobodna i prasad je ne koristi, ona posle 48h involuira i postaje afunkcionalna (Atwood i

Hartmann, 1993). Zbog toga je dnevna i ukupna produkcija mleka tokom laktacije proporcionalna broju prasadi u leglu (Auldist i sar., 1998). U tabeli 2.2. prikazana je zastupljenost pojedinih proteinskih frakcija u kolostrumu i mleku krmača (Klobasa i sar., 1987).

Tabela 2.2. Procentualna zastupljenost proteinskih frakcija u kolostrumu i mleku krmača

Sastojak	Kolostrum	Mleko
Kazein	8,8	47,3
Serumski proteini	91,0	52,6
Serumski albumini	9,7	8,2
Ig G	59,0	1,6
Ig A	13,1	11,7
Ig M	5,6	2,7
Ostali proteini	3,6	28,4
Neproteinski azot	0,11	0,14

Može se zapaziti da je koncentracija proteina, a pre svega molekula Ig G, značajno viša u kolostrumu, ali ne treba izgubiti iz vida da je ukupna količina mleka mnogo veća, tako da unos imunoglobulina nije zanemarljiv ni kasnije tokom laktacije. Kako se maternalni imunoglobulini ne resorbuju nakon 24^h, Ig A molekuli koji su otporni na proteolitičko delovanje enzima digestivnog traka, usled prisustva sekretorne komponente imaju tada dominantnu zaštitnu ulogu.

Pored ovih odbrambenih molekula u sastavu kolostruma krmača kao i drugih vrsta životinja nalaze se i brojni regulatorni molekuli kao što su faktori rasta i hormoni. Od faktora rasta kod krmača su najvažniji insulin, IGF I (insulinu sličan faktor rasta I) i EGF (epidermalni faktor rasta). U kolostrumu krmača, IGF I se nalazi u 500 puta većoj koncentraciji u odnosu na mleko (Walton i sar., 1989). Alexander i Carey (1999) su dokazali da peroralno aplikovan rekombinantni IGF I kod prasadi kojima je uskraćen kolostrum tokom prvih pet dana, povećava bazalni transport jona u enterocitima jejunuma kao i resorpciju glukoze i alanina.

Blagovremeni i dovoljan unos kolostruma je odlučujući faktor preživljavanja prasadi tokom ranog perioda sisanja kada se i javljaju najveći gubici. Prasad se praktično rađa bez telesnih masnoća i za njih je kolostrum jedini izvor energije. Osim toga, sastojci kolostruma pružaju pasivnu imunološku zaštitu, neophodni su za

termoregulaciju, stimulišu razvoj gastrointestinalnog trakta, sintezu proteina u mišićima i razvoj aktivnog imuniteta. Novorođena prasadi može efikasno da koristi kolostrum jer ima veliki kapacitet dseponovanja masti i može da resorbuje imunoglobuline tokom prva 24 sata života. Međutim, proizvodnja kolostruma jako varira od krmače do krmače, a faktori koji utiču na ovu varijabilnost nisu još dovoljno upoznati. Sasvim je sigurno da u ovome značajnu ulogu ima endokrini sistem i promene u mlečnoj žlezdi koje su pod uticajem većeg broja hormona. U tabeli 2.3. prikazane su varijacije u količini proizvedenog kolostruma i njegovog unosa u zavisnosti od metode merenja, broja prasadi u leglu, prosečne težine prasadi i veličine legla. (Farmer i Quesnel, 2008).

Tabela 2.3. Varijacije u količini proizvedenog kolostruma krmača i njegovog unosa

Autor	Metoda	Prosečni unos po prasetu g/L	Broj prasadi	Prosečna TM prasadi	Veličina legla	Proizv. kg/24h
Le Dividich i Noblet 1981.	WSW	240-328	77	1,13	11,9	2,8-3,9
Milon i sar. 1983.	WSW	315	60	1,15	8,6	2,71
Le Dividich i sar. 1997.	Bočica	585	20	1,21	NO	NO
Bland i sar. 2003.	WSW	460-476	67	1,23-1,37	10	4,6-4,7
Devillers i sar. 2004.	D ₂ O	427	12	1,41	10	4,27
Devillers i sar. 2004.	Bočica	560	5	1,23	NO	NO
Devillers i sar. 2005.	Prirast	297	516	1,38	12	3,57

NO – nije određivano; WSW – merenje-sisanje-merenje; D₂O – metod dilucije "teške" vode

Osnovni izvor amino kiselina za prasadi u neonatalnom periodu su kolostrum i mleko. U ovim sekretima su dokazane sve esencijalne i neesencijalne aminokiseline. U tabeli 2.4. prikazana je procentualna zastupljenost pojedinih amino-kiselina u kolostrumu i mleku. (Csapo i sar., 1996).

Tabela 2.4. Procentualna zastupljenost pojedinih amino-kiselina u kolostrumu i mleku

Amino-kiselina	Kolostrum	Mleko
Asparaginska kiselina	7,8	7,9
Treonin	5,8	4,1
Serin	6,5	5,4
Glutaminska kiselina	18,1	22,3
Prolin	9,1	11,0
Glicin	3,1	2,3
Alanin	4,4	2,8
Cistein	1,8	1,5
Valin	5,0	3,8
Metionin	1,7	1,6
Izoleucin	2,4	2,9
Leucin	9,9	9,8
Tirozin	4,0	3,9
Fenilalanin	4,4	3,8
Lizin	6,3	7,0
Histidin	2,1	2,3
Triptofan	1,6	1,6
Arginin	6,1	5,6

Za razliku od značajnih promena u koncentraciji pojedinih proteinskih frakcija u kolostrumu i mleku, promene aminokiselinskog sastava su mnogo manje. U mleku se proporcionalno povećava zastupljenost glutaminske kiseline i prolina, a smanjuje treonina i alanina.

Poseban značaj za prasad imaju makro i mikroelementi iz mleka. Količina mineralnih materija u ovim sekretima se menja drugačije nego kod drugih vrsta sisara i kod krmača je količina pepela u kolostrumu 0,5 do 0,7 %, dok je sedmog dana laktacije gotovo dvostruko veća. U tabeli 2.5., prikazane su koncentracije makroelemenata u kolostrumu i mleku krmača tokom prve dve nedelje laktacije (Csapo i sar., 1996).

Tabela 2.5. Koncentracija makroelemenata u kolostrumu i mleku krmača

Sastojak g/L	Vreme uzorkovanja (posle prašenja)					
	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	96 ^h	7-14 dana
Kalcijum	0,7	1,0	1,5	1,6	1,6	1,9-2,3
Fosfor	1,1	1,2	1,4	1,4	1,4	1,2-1,3
Kalijum	1,3	1,3	1,2	1,1	1,1	1,0-1,5
Natrijum	0,7	0,6	0,4	0,4	0,3	0,3-0,4
Magnezijum	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1-0,2
Hlor	0,9	1,1	1,1	1,1	1,3	1,0-1,2

Od mikroelemenata, u kolostrumu i mleku ima najviše cinka, bakra, gvožđa, kobalta i molibdena, a njihove koncentracije se postepeno smanjuju sa odmicanjem laktacije. Ove količine su dovoljne da podmire potrebe prasadi, a jedino je koncentracija gvožđa relativno niža i nedovoljna u odnosu na stvarne potrebe mladunaca (1,1 – 1,8 mg/L). Ova vrednost je relativno konstantna tokom laktacije i samo u prvim uzorcima kolostruma dostiže vrednosti od 3,0 mg/L.

Od liposolubilnih vitamina, u kolostrumu ima najviše vitamina A i E. Od hidrosolubilnih vitamina u kolostrumu najveću koncentraciju imaju B2 i B6, dok u mleku ima više B1, nikotinske i pantotenske kiseline i biotina. Zanimljivo je da je koncentracija C vitamina podložna velikim varijacijama, tako da ga u kolostrumu ima od 80 do 300 mg/kg, a u mleku od 50 do 130 mg/kg (Šamanc, 2009).

Filipović – Pančić (1975) navodi da kod krmača laktacija traje 2,0 - 2,5 meseca, a količina stvorenog mleka u tom periodu iznosi 4,0 - 5,0 kg dnevno. Ukupno, tokom celog perioda laktacije, krmače proizvedu 150 - 300 kg mleka. Zdrava i snažna prasad, telesne mase 1,0 kg i više, pri svakom aktu sisanja unese u organizam 60 - 80 g mleka. Slaba i avitalna prasad unese samo deseti deo toga. Gadd (1992) je ispitujući uticaj količine posisanog mleka na rast i razvoj prasadi, utvrdio da za svaki gram prirasta prase mora da posisa 4,0 - 4,5 g mleka.

Na osnovu iznetih podataka, jasno je da krmače sa poremećajima u lučenju mleka, usled hipogalakcije i agalakcije, nisu u stanju da uspešno odhrane leglo. Njihova prasad, zbog gladi i smanjene otpornosti na infekcije, brzo uginjava ili u najboljem slučaju, ukoliko preživi, zaostaje u razvoju.

Endokrina regulacija sinteze mleka je pod uticajem većeg broja hormona. Tokom graviditeta, nivo prolaktina konstantno raste, ali je laktogeni efekat ovog hormona inhibiran estrogenom i progesteronom. Tako je u ovoj fazi glavna uloga prolaktina da obezbedi rast mlečne žlezde. Pad koncentracije polnih steroida pred porođaj, omogućava da prolaktin ispolji svoje puno delovanje na produkciju mleka, ukoliko su koncentracije insulina i kortizola zadovoljavajuće. Dokazano je da efekat prolaktina izostaje ukoliko žlezda prethodno nije bila izložena delovanju estrogena i progesterona. Prolaktin dovodi do aktivacije gena koji kodiraju sintezu enzima uključenih u nastanak proteina mleka, masti i laktoze. Ovaj proces se naziva galaktopoeza. Prolaktin takođe povećava protok krvi kroz mlečnu žlezdu, stimuliše

egzocitozu proteina i specifične transportne sisteme za prolazak masti, laktoze i imunoglobulina u mleko. Ovi procesi se zajedničkim imenom nazivaju laktogeneza. Prolaktin na neki način predstavlja izuzetak među hormonima adenohipofize zbog toga što za njegovo lučenje nije potrebna stimulacija iz hipotalamusa. Sekretija prolaktina je primarno kontrolisana dopaminom iz hipotalamusa koji deluje inhibitorno. Posle porođaja, glavni stimulus za lučenje prolaktina je sisanje ili muža. Kod žena, prolaktin inhibira sekreciju LH, tako da su tokom laktacije značajno smanjene šanse za oplodnju. Poznato je da se produkcija prolaktina povećava u toku sna, uzimanja obroka, stresa i fizičkog napora, ali fiziološki značaj ovih fenomena još uvek nije sasvim jasan (Ward i Lindon, 2008). Maksimalna koncentracija prolaktina neposredno pred prašenje je od suštinskog značaja za početak laktacije kod krmača (Farmer i Quesnel, 2008). Pad koncentracije progesterona koji se odigrava u ovom periodu takođe ima veliki značaj. Dokazana je negativna korelacija između koncentracije progesterona i laktoze u mleku (Holmes i Hartman 1993). Uporedo sa ovim, dolazi do porasta koncentracije glukokortikosteroida u serumu i ona je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom laktoze u kolostrumu (Willcox i sar., 1983).

U procesu izlučivanja mleka, ključnu ulogu ima hormon hipotalamusa oksitocin. On se sintetiše u paraventrikularnim i supraoptičkim jedrima hipotalamusa. Bez obzira na činjenicu da je sisanje kontinuirano, oksitocin se oslobađa u talasima od 2 do 10 minuta i dovodi do snažne stimulacije mioepitelnih ćelija koje svojim kontrakcijama potiskuju mleko ka mlečnim cisternama. Na taj način se mladuncima u velikoj meri olakšava sisanje, što je od posebnog značaja u prvim danima života. Moguće je i formiranje uslovnog refleksa ejakcije mleka. Postoje dokazi da kod nekih životinjskih vrsta oslobađanje oksitocina u mozgu utiče na ponašanje i materinski instinkt, ali samo ako su ćelije prethodno bile izložene delovanju progesterona i estrogena (Ward i Lindon, 2008).

Nedovoljna sekretija mleka krmača ima za posledicu usporen rast prasadi i u nekim slučajevima i povećan mortalitet. Faktori koji do nje dovode mogu se svrstati u tri grupe: nedovoljan broj laktocita, smanjen intenzitet sinteze mleka i smanjena sposobnost drugih organa i organskih sistema da obezbede dovoljnu količinu hranljivih materija neophodnih za mlečnu žlezdu (Farmer i Quesnel, 2008).

Određivanje količine mleka je kod krmača mnogo složenije nego kod drugih domaćih životinja zbog toga što je ručna muža teško izvodljiva, a sama proizvodnja mleka posle kolostralne faze nije kontinuirana, tako da bi krmaču trebalo pomesti 24 puta u toku dana da bi se simulirala prasad (Hernandez i sar., 1987). Pojedini autori smatraju da je dovoljno mužu izvesti 7-8 puta dnevno da bi se dobili relevantni podaci (Mahan i sar., 1971). Zbog ovih poteškoća, količina stvorenog mleka se određuje indirektno, merenjem prasadi. U prvom delu laktacije, kada je količina stvorenog mleka tolika da prasad ne može sve da posisa, ovo ne daje tačne podatke, ali je kasnije dobijeni rezultat prihvatljiv. Postoje podaci o primeni mašina za mužu krmača, ali one često nisu komercijalno dostupne (Grun i sar., 1993). Najčešće primenjivan metod za procenu unosa kolostruma ili mleka je težina-sisanje-težina (engl. WSW - Weigh-Suckle-Weigh). Prasad se odvoji od krmače 45-60 minuta i stavi na hladnu podlogu da bi se indukovalo uriniranje i defekacija i zatim izmeri. Posle toga im se dozvoli da sisaju 4-5 minuta, pa se izmere ponovo. Mogu se meriti pojedinačno ili se meri samo polovina legla ili celo leglo zajedno (Noblet i Etienne, 1989). Indirektno se produkcija mleka može određivati porastom prasadi i izračunavanjem dnevnih prirasta kao što navode Lewis i sar. 1978 i Noblet i Etienne, 1989. Ovi autori takođe smatraju da za jedan gram prirasta prase treba da posisa 4,5 g mleka.

Laktacija krmača se obično deli u četiri faze: kolostralnu, uzlaznu, plato i silaznu fazu. Kolostralna faza traje 12 – 24h, a smatra se da uzlazna faza traje 10-14 dana (Toner i sar., 1996). U uzlaznoj fazi se povećava frekvencija sisanja prasadi kao i količina stvorenog mleka i to od 17 do 35 sisanja dnevno i od 29 do 53 g mleka po sisanju (Campbell i Dunkin, 1982). U ovoj fazi se produkcija mleka prilagođava potrebama prasadi tako da, bar u prvim danima života, prasad po kg telesne mase unese sličnu količinu mleka bez obzira na veličinu legla (Klopfeinstein i sar., 1999). Po isteku ovog perioda produkcija mleka dostiže maksimum, ali kako prasad raste, mleko postaje u izvesnoj meri limitirajući faktor, tako da se započinje sa prihranjivanjem (King i sar., 1997). Na farmama gde se vrši rano zalučivanje (14-16 dan) ova činjenica nije od većeg značaja.

2.2. Mastitisi krmača

Zapaljenski procesi u mlečnoj žlezdi se dele na: cisternitise (ako je proces zahvatio samo sluzokožu mlečne cisterne), galaktoforitise (ako su zahvaćeni mlečni kanalići) i mastite ako su upalnim procesom zahvaćene i alveole (parenhim). Prema karakteru patoloških promena i dubini oštećenog tkiva, mastiti se dele na kataralne kada je zahvaćena samo sluzokoža, flegmonozne ili parenhimske i intersticijske. Prema uzročnicima, mastitisi se dele na bakterijske, gljivične i mikoplazmatske. Po toku bolesti, mogu biti perakutni, akutni, subakutni i hronični. Danas se ipak najčešće koristi podela na akutne i hronične mastite, kao i na uniglandularne i multiglandularne (Merck, 2011). Zbog su činjenice da se u literaturi nailazi na različita imena ovog kompleksa poremećaja u daljem tekstu su korišćeni nazivi kako su ih u originalnim radovima navodili autori. Tako se u starijim referencama sreće akronim MMA, a u novijim PDS.

Kod krmača u laktaciji, kao i kod zalučnih krmača, zapaljenski proces jedne ili dve mlečne žlezde je veoma česta pojava i obično se zapaža kod starijih plotkinja. Bakterijski uzročnici su isti kao i kod multiglandularnih mastita, a prasad koja sisa žlezdu zahvaćenu upalom zaostaje u rastu u odnosu na ostale jedinke u leglu. Ponekada su uzrok ovim upalama traumatske lezije ili abnormalnosti sisa. Promene mogu nastati tokom prethodne gestacije ili laktacije ili u periodu od odbijanja do narednog estrusa. Dijagnoza se postavlja pregledom vimena koji se obavlja pre prašenja i posle njega. Tada je moguće zapaziti traumatske lezije i otkriti tzv. „slepe“ sise. Kod takvih legala treba smanjiti broj prasadi oduzimanjem i podmetanjem pod druge krmače i razmišljati o eventualnom škartiranju (Merck, 2011).

Akutni multiglandularni mastitisi krmača se sreću u svim zapažama, pa čak i u onima sa odličnom higijenom i pravilnom dezinfekcijom objekta. Uglavnom nastaje u prva tri dana po prašenju i ima teške posledice po prasad. Etiologija je multifaktorijelna i uključuje veliki broj mikroorganizama kao što su: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus* spp. i *Pseudomonas aeruginosa*. Sve ove bakterije su ubikvitarno rasprostranjene i nalaze se na koži i sluzokožama, kao i životnom okruženju krmača. Bez obzira na činjenicu da može oboleti veći broj jedinaka ove infekcije se ređe istovremeno javljaju kod većeg broja krmača. Smatra se da je i mali broj bakterija (< 100 CFU) dovoljan za nastanak infekcije. U faktore rizika se

ubrajaju krmače, prasad i faktori okoline. Prostirka može biti izvor infekcije za vime, zbog visokog stepena kontaminacije sa koliformnim bakterijama (kao što su *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae*). Oboljenje se pojavljuje i u sklopu drugih sistemskih bolesti kao što su Aujeszkijska bolest i PRRS (engl. *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome*) (Merck, 2011).

Od sistemskih kliničkih simptoma dominiraju anoreksija, konstipacija, povišena telesna temperatura i depresija. Lokalno se zapažaju induracije vimena, otoci i kongestija kože. Treba imati u vidu da se kod prvopraskinja može pojaviti samo edem vimena bez ostalih simptoma mastita. U nekim slučajevima je ovo povezano sa hiperprodukcijom mleka koje spontano ističe čak i za vreme prašenja ili neposredno posle njega, tako da prasad nije u mogućnosti da posisa celokupnu količinu. Kada se pojavi mastitis, krmače običnu legnu u sternalnoj poziciji tako da prasad ne može da sisa. Opšti simptomi potiču od naglog razmnožavanja bakterija u mlečnoj žlezdi i resorpcije njihovih toksina. Toksini u tkivo mlečne žlezde mogu dospeti i iz debelog creva, u slučajevima konstipacije koja je praćena prekomernim umnožavanjem enteričnih bakterija. Prasad gladije, slaba je i ima hipoglikemiju, tako da je povećan broj nagnječenja od strane krmače. Povećana je i osetljivost na ostale uzročnike bolesti, a u osnovne druge probleme spada kržljivost (Merck, 2011).

Postavljanje dijagnoze nije jednostavno, ali su u diferencijalno-dijagnostičkom smislu od značaja postpartalni edem mlečne žlezde koji je manje dramatičan ali obično zahvata veći broj krmača. Neophodno je izvršiti detaljnu palpaciju vimena, ali treba biti obazriv u proceni zbog toga što izostanak opštih simptoma ne ukazuje na mastitis. Istovremeno, multiglandularni mastitis može nastati kao posledica peripartalnog edema. Za razliku od mastisa krava, interpretacija nalaza broja somatskih ćelija praktično nije moguća kod krmača.

Terapija podrazumeva blagovremenu i sistemska primenu antibiotika. Dugoročno, treba eliminisati faktore rizika i popraviti zoohigijenske uslove. Mogu se koristiti i gluko-kortikosteroidi, a da bi se sačuvalo leglo često je jedino rešenje "podmetanje" prasadi drugim krmačama (Merck, 2011).

Mastitis koji nastaje posle zalučnja je relativno često oboljenje koje zahvata jednu ili više mlečnih žlezda. Pojavljuje se kod 10-20% sveže zalučjenih krmača i može da preraste u hroničnu formu koja se karakteriše nastankom apscesa ili granuloma koji

se mogu zapaziti u vreme zalučnja ili neposredno iza toga. Infekcija obično nastaje preko kože sisa povređene zubima prasadi tokom sisanja ili kasnije usled ujeda krmača koje se drže u istom boksu posle zalučnja.

2.3. Metritisi krmača

Zapaljenja materice ili metritisi krmača se mogu javiti sporadično ili masovno, a nastaju u vidu endometrita, miometrita, perimetrita i parametrita. Oni se javljaju i kod mladih i kod starijih jedinki u svim godišnjim dobima, a nešto su frekventniji u plemenitijih, starijih i gojaznih grla. Obično se zapažaju tamo gde je režim ishrane slab i gde su loši uslovi držanja, posebno posle partusa i tokom puerperijuma. Seme nerastova može biti izvor infekcije za krmače, ali se infektivni agensi mogu preneti i preko kontaminirane prostirke, ređe kontaminiranom hranom i vodom, ali i tokom nestručne pomoći prilikom prašenja (nepoštovanja pravila asepsa i antiseptice) (Marković, 1970).

Puerperalne infekcije i intoksikacije u pravilu potiču od placentarnih infekcija nastalih krajem graviditeta, za vreme ili neposredno posle porođaja. One mogu biti praćene vaginitima i mastitima, a nadovezuju se na teške porođaje i abortuse, emfizematozne plodove, zadržavanje plodova i delova posteljice. Koitalne infekcije mogu biti nespecifične i specifične. Uzročnici infekcija najčešće su bakterije (*E. coli*, hemolitičke streptokoke, stafilokoke, *Arcanobacterium pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelotrix rhusiopathiae*), ređe rikecije (*Coxiella burneti*) i protozoe (*Toxoplasma gondii*). Od specifičnih infekcija u literaturi se spominju tuberkulozni i brucelozni endometriti. U predisponirajuće faktore spadaju: nasleđe, konstitucija, organske, parazitske i infektivne bolesti, način ishrane, držanja i tehnologija gajenja (Marković, 1970).

Uzročnici nespecifičnih infekcija brzo se uglavnom razmnožavaju u pogodnoj sredini materice posle porođaja i izazivaju jače ili slabije infekcije i intoksikacije. Fizički stres udružen sa prašenjem, „zamor“ i atonija materice, preostali delovi posteljice ili plodova, deluju kao predisponirajući faktori u nastanku infekcija.

Patoanatomske promene zavise od uzroka oboljenja i uginuća. U abdominalnoj šupljini se može naći crvenkasti transudat neprijatnog mirisa. Zidovi uterusa su mekani, plavičasti, krti i trošni. U rogovima materice se nalazi gnojno-ihorozni eksudat. Septične

infekcije dovode do peritonita i težih poremećaja opšteg stanja. Stafilokokne infekcije dovode do žarišnih procesa u endometriju pa čak i do nekroze. Infekcije sa *Arcanobacterium pyogenes* izazivaju piogene metrite i piometru (Marković, 1970).

Koitalne infekcije se manifestuju privremenim vaginalnim belo-žučkastim odlivom, obično bez poremećaja opšteg stanja. Mnogo su češći hronični endometriti i metriti koji se nadovezuju na porođaje, a koji su praćeni opštom puerperalnom infekcijom i intoksikacijom i rezultiraju neplodnošću krmače. Oni predstavljaju jednu komponentu disgalaktičkog sindroma (PDS). Obolele jedinke su bez apetita i u depresiji. Leže ispružene na jednoj strani, ponekad drhte ili su somnolentne. Telesna temperatura varira od 39,5 do 41,5 °C, a vime je vruće i u kongestiji. Sekrecija mleka je smanjena ili sasvim izostaje. Znaci bolesti se ispoljavaju 1-3 dana posle prašenja i iz vulve se cedi obilan belo-žučkasti odliv. Ukoliko metritis nastane kao posledica zadržavanja plodova, odliv iz vulve je vodenast, serohemoragičan ili gnojno-ihorozan. Prateći simptomi su febra, inapetencija i agalaktičnost. Abortusi koji se javljaju kod leptospiroze su praćeni otokom vulve i vimena i sluzavo-gnojnim vaginalnim odlivom, koji se javlja i kod nespecifičnih infekcija. Oni obično traju nekoliko dana i dešava se da spontano isčeznu (Marković, 1970).

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamnestičkih podataka o vremenu i toku prašenja ili abortusa i kliničke slike u kojoj dominiraju inapetencija, agalaktičnost i iscedak iz vagine. Postavljanje dijagnoze nije jednostavno jer je rektalni pregled nemoguć, a vaginalni pregled pruža samo ograničene informacije. Klinički je moguće razlikovati četiri oblika metritisa: hronični kataralni endometritis, hronični gnojni endometritis, hronični gnojni metritis (kada su zahvaćeni dublji delovi tkiva) i puerperalni endometritis koji nastaje 2-5 dana posle prašenja.

Hronični kataralni endometritis najčešće spontano isčezava posle 2-3 estrusa, ali antibiotska terapija uz manje doze estrogena ubrzava oporavak. Hronični gnojni endometriti se leče evakuacijom sadržaja (estrogeni i uterotonici), tuširanjem cerviksa i vagine akridinskim bojama i parenteralnom aplikacijom antibiotika. Puerperalni endometriti, povezani sa sepsom i intoksikacijom se leče antibioticima koji se aplikuju parenteralno i intrauterino, uterotonicima i tuširanjem blagim dezinficijensima (Marković, 1970). Lazarević i sar. (2012) navode da se u ovim slučajevima

intrauterinom aplikacijom suspenzije manan-oligosaharida u fiziološkom rastvoru može postići zadovoljavajući terapijski efekat i bez upotrebe antibiotika.

Kod ovih oboljenja prognoza je obično dobra ako se sa terapijom počne blagovremeno. Preventivne mere uključuju pravilnu tehnologiju reprodukcije na farmi, zadovoljavajuće zdravstveno stanje priplodnog materijala, kao i adekvatne higijenske mere tokom prašenja. U toku graviditeta, porođaja i puerperijuma posebnu pažnju treba posvetiti ishrani plotkinja.

Kod krmača mogu početkom estrusa mogu endometriti sa profuznim iscetkom iz vagine i njihova pojava je registrovana kako u Evropi tako i u drugim regionima. Uzočnici su u najvećem broju slučajeva *Staphylococcus hyicus* i *E. coli*, a prenose se pri veštačkom osemenjavanju ili prirodnom pripustu. Znaci bolesti se u tim slučajevima manifestuju posle 15-25 dana od prašenja, tokom sledećeg proestrusa ili estrusa. Infekcija može dugo da perzistira pri čemu se znaci ispoljavaju u svakom narednom estrusu. Neke krmače ozdrave spontano, ali za one druge ne postoji zadovoljavajuća terapija. Pri obdukciji se u uterusu nalazi velika količina purulentnog eksudata tako da je nalaz sličan onom kod piometre (Merck, 2011).

Ženke svih vrsta domaćih životinja mogu oboleti od akutnog puerperalnog metritisa koji se razvija 10-15 dana (ili čak ranije) posle porođaja. Bolest se razvija kao posledica kontaminacije reproduktivnog trakta tokom porođaja (najčešće komplikovanog). Kod krava, a i kod krmača, najčešći uzročnici su *E. coli* i *Arcanobacterium pyogenes*. Obolele životinje su apatične, febrilne i nemaju apetit. Produkcija mleka se smanjuje i mladunci pokazuju znake gladi.

U terapiji se koriste sistemski antibiotici kao što su cefalosporini i penicilinski preparati, dok se oksitetraciklini moraju aplikovati u visokim dozama da bi se dostigla terapijska koncentracija. Mogu se koristiti i NSAID (nesteroidni antiinflamatorni lekovi) i terapija tečnostima po potrebi. Drenaža uterusa se mora izvoditi veoma oprezno jer je inflamirano tkivo podložno rupturi što može dovesti do bakterijemije i nastanka sepse (Merck, 2011).

Treba spomenuti i jedno virusno oboljenje koje predstavlja najveći zdravstveni problem kod svinja u SAD ali i u drugim krajevima sveta. Reč je o reproduktivno - respiratornom sindromu svinja (engl. *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrom*). Uzročnik pripada familiji arterivirusa. Većina sojeva ovog virusa ne prolazi kroz

placentu do 90-og dana, tako da se pobačaji javljaju krajem gestacije. U leglima se nalaze mrtva prasad sa znacima autolize, slaba inficirana prasad i klinički zdrava prasad koja za nekoliko dana ispoljava poremećaje u funkciji respiratornog sistema. U zapatu su često zastupljene i druge infekcije, najčešće bakterijske etiologije. Neposredno pred pobačaj, krmače imaju povišenu telesnu temperaturu i ispoljavaju znake anoreksije, a kasnije nastaje endometritis. Osnovni patoanatomski nalaz su hemoragije pupčane vrpce, a virus se najlakše izoluje iz timusa prasadi kao i pleuralnog eksudata. Dijagnoza se najsigurnije postavlja PCR metodom iz zbirnih uzoraka (Lazić i Petrović, 2007). U kontroli ovog oboljenja primenjuju se vakcine i unapređenje generalnog menadžmenta farme (Merck, 2011).

2.4. Puerperalna disgalakcija krmača – PDS

Primarni uzrok neonatalnih problema prasadi kao što su prolivi, zakržljalost, nagnječenja, izgladnelost i zaostajanje u rastu je svakako postpartalna disgalakcija krmača (PDS). Ovaj poremećaj je teško precizno okarakterisati zbog brojnih kliničkih manifestacija i teškoća pri postavljanju etiološke dijagnoze. Danas se smatra da se PDS u većini zapata javlja kod 15-20% krmača (Merck, 2011). Preovlađuje mišljenje da je ranije definisan MMA sindrom, zapravo podtip šireg patološkog entiteta označenog kao PDS i da je istovremeno klinički najteži, ali i najmanje zastupljen.

Puerperalna hipogalakcija krmača je značajan poremećaj zdravstvenog stanja krmača. Posebno je frekventna u intenzivnoj svinjarskoj proizvodnji, na farmama sa lošijim zoohigijenskim uslovima ili na farmama gde se ne vrši adekvatno "odmaranje" prasilišta posle zalučenja usled velikih zahteva za povećanjem broja tovljenika. Etiologija nije u potpunosti razjašnjena, a od mogućih uzroka se navode: genetski, infektivni (bakterijski i gljivični) i toksični agensi, hormonski poremećaji kao i neadekvatna ishrana i ambijentalni uslovi. U svakom slučaju, radi se o fenomenu multifaktorijelne prirode. Osnovni klinički simptomi su mastitis, mukopurulentni iscedak iz vagine različitog izgleda i količine, porast telesne temperature (koji ne mora da bude izražen) kao i smanjenje ili potpuni gubitak apetita. Ovi simptomi mogu da budu izraženi u manjoj ili većoj meri, ili da čak potpuno izostanu, tako da se ne radi o klinički jasno prepoznatljivom stanju koje se zbog toga i označava kao sindrom.

Navedeni poremećaji rezultiraju smanjenjem količine stvorenog mleka i zaostajanjem prasadi u rastu. Ovo oboljenje je opisano pod različitim nazivima tako da se sreću: MMA kompleks (mastitis, metritis, agalaksija), sindrom agalaksije, sindrom disgalaksije, otok vimena, sindrom peripartalne hipogalaksije, agalaksijska toksemija i puerperalni mastitis. Međutim, ovi nazivi se ne mogu smatrati sinonimima i trenutno je uobičajena podela na uniglandularne i multiglandularne mastite. (Merck, 2011).

Sindrom postpartalne disgalaksije je praćen prolaznom hipogalaksijom koja vodi u multiglandularni mastitis i predstavlja glavni poremećaj laktacije krmača. Smatra se da naziv MMA nije adekvatan jer je i pored toga što je mlečna žlezda otečena i temperirana primarni mastitis veoma redak. Takođe se i pravi endometriti retko sreću. Kod mnogih plotkinja je produkcija mleka samo delimično smanjena (hipogalaksija ili još preciznije disgalaksija) tako da je MMA praktično samo deo PDS koji predstavlja širi pojam. Primarni klinički znaci su nesposobnost krmače da proizvede dovoljnu količinu mleka uz zaostajanje prasadi u rastu i njihov povećan mortalitet. Mlečna žlezda krmača se razlikuje od one kod krava i ne postoji anatomski definisana mlečna cisterna. Ne postoji mišićni sfinkter u sisi i intramamarni tretman nije moguć. Na kraju svake gestacije nastaje novo žlezdano tkivo tako da infekcija tokom jedne laktacije obično nema odraza na sledeću. Međutim, hronične lezije sisnog kanala perzistiraju od jedne do druge laktacije (Merck, 2011).

Neposredno po rođenju, prasad koja ne sisa samo dva sata, ima negativan energetske bilans (Farmer i Quesnel, 2008). Energetske rezerve prasadi su veoma male i neophodno je da ona, posebno u prvim danima života, unose dovoljne količine mleka. Ako to nije moguće njihova vitalnost se brzo smanjuje i prasad nema dovoljno snage ni da se kreće ni da sisa. Smanjenje količine mleka koje krmača stvara i veliki broj mladunaca zbog toga negativno utiču na njihov rast i razvoj. Smatra se da svakih 100 grama telesne mase prasadi više u momentu zalučenja, znače i jedan dan tova manje do finalne težine (Gadd, 1992). Zbog toga, puerperalna hipogalaksija krmača potencijalno dovodi do velikih ekonomskih gubitaka.

Postoje dokazi da ključnu ulogu u nastanku oboljenja imaju lipopolisaharidi (LPS) ćelijskog zida gram-negativnih bakterija, koji deluju kao endotoksini. Toksini mogu nastati u materici (metriti i endometriti), mlečnoj žlezdi (akutni multiglandularni mastiti) ili crevima. U poslednjem slučaju se usled ishrane krmača koncentrovanom

hranom pred prašenje javlja konstipacija koja ima za posledicu prekomerno umnožavanje bakterija, a zatim i resorpciju njihovih toksina što vodi u endotoksemiju. Identifikacija izvora endotoksina je od velikog značaja radi izrade adekvatnog programa preventivnih mera za svaki pojedinačni zapaš. Poznato je da je sekrecija kolostruma i mleka regulisana aktivnošću većeg broja hormona od kojih dominantnu ulogu ima prolaktin. Dokazano je da LPS smanjuju oslobađanje prolaktina iz adenohipofize kao i nivo hormona štitaste žlezde, dok povećavaju koncentraciju kortizola. Zbog toga su u slučajevima endotoksemije ove vrste, kompromitovani energetski bilans prasadi i pasivna imunološka zaštita. Javljaju se dijareja, izgadnelost i zaostajanje u rastu. U ostale potencijalne uzroke PDS ubrajaju se akutni multiglandularni mastitis, akutna agalaksija ili hronična hipogalaksija uzrokovane ergotizmom. Ovaj poremećaj se ređe sreće, ali je poznato da derivati ergotamina snažno suprimiraju sekreciju prolaktina. U faktore rizika se ubrajaju stres i druge bolesti praćene brzim razmnožavanjem bakterija (uz endotoksemiju) kao što su cistiti, vaginiti, metriti, mastiti i konstipacija.

Klinički znaci PDS se pojavljuju u prvih tri dana posle prašenja, a značajno variraju i to kako između pojedinih zapata tako i u pojedinim zapašima. Oni se dovode u vezu sa "sindromom debelih krmača", prašenjima koja dugo traju i povećanom temperaturom posle prašenja. Iz prakse je poznato da dugotrajne manuelne intervencije pri prašenju, parenteralna aplikacija lekova krmačama kao što su antibiotici, oksitocin i prostaglandini, mogu povećati frekvencu pojave PDS.

Dijagnozu nije jednostavno postaviti i jedan od indirektnih načina je posmatranje prasadi. U slučajevima hipogalaksije prasad pokušava aktivno da sisa u dužem vremenskom intervalu i češće prilazi krmači. Posle sisanja se ne smiruje, a kao rezultat intenzivnog sisanja može doći do povreda bradavica. Kako prasad troši ionako male rezerve energije, smanjuje se broj pokušaja sisanja i ona se obično povlače u najtopliji deo boksa. Česta su nagnjećenja prasadi od strane krmača. Vime je toplo, mekano i blago otečeno sa pojavom lividnih polja. Iz mleka se po pravilu mogu izolovati bakterije, a telesna temperatura može biti normalna ili povišena preko 40,5 °C. Pri tumačenju povišene telesne temperature treba biti veoma obazriv zato što tokom laktacije kod krmača postoji blaga fiziološka hipertermija. Takođe se sreću apatija, anoreksija i konstipacija. Kod izvesnog broja krmača zapaža se obilan mukopurulentni vaginalni iscedak.

U terapiji se koriste antibiotici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i ponekada flunixin-meglumin radi smanjivanja efekata endotoksina. U slučajevima prašenja koja dugo traju, od pomoći su oksitocin i/ili prostaglandini. Za normalizaciju laktacije je u lakšim slučajevima dovoljna aplikacija oksitocina u dozi od 5 do 10 IJ po krmači u intervalima od 2 do 3 sata. Da bi se umanjili negativni efekti kod prasadi ona se podmeću pod zdrave krmače sa manjim brojem mladunaca. U zapaštima u kojima se PDS javlja često, treba indukovati prašenje aplikacijom PGF₂α. Faktore rizika treba korigovati i minimizirati, a tu pre svega spada sprovođenje adekvatnih higijenskih mera i smanjenje obima manuelnih intervencija pri prašenju na neophodnu meru. Za sada nema ubedljivih dokaza o opravdanosti primene antibakterijskih vakcina (Merck, 2011).

Literaturni podaci koji se odnose na PDS sindrom su veoma brojni i to kako u domaćoj, tako i u stranoj literaturi. Učestalost ovog oboljenja koje se javlja u ranom puerperijumu varira i kreće se u opsegu od 5-50% opraašenih krmača. U retkim slučajevima, ono može biti udruženo sa znacima septikemije ali je generalno, smrtnost opraašenih krmača mala u odnosu na smrtnost prasadi obolelih plotkinja. Novorođena prasad, usled gladi zbog smanjenog ili potpunog prestanka lučenja mleka, uginjava od akutne hipoglikemije i hiperazotemije, dok preživela zaostaje u razvoju, ima manji prirast i povećan utrošak hrane za jedinicu prirasta. Usled smanjene otpornosti organizma, povećani su i troškovi njihovog lečenja. Prebolele krmače mogu da budu privremeno ili trajno sterilne i zbog toga se isključuju iz dalje proizvodnje tako da su ukupne materijalne štete od ovog poremećaja velike. Zbog svega ovoga je PDS jedan od najvažnijih problema u patologiji i reprodukciji svinja, a samim tim i u ekonomici industrijskog gajenja ove životinjske vrste. Problem insuficijentne laktacije je veoma značajan u komercijalnom smislu i dovodi se u vezu sa MMA sindromom mada se kod krmača, ova tri simptoma retko ispoljavaju zajedno. Najčešće se ipak javlja mastitis (Farmer i Quesnel, 2008).

Prema rezultatima jedne grčke studije, 80% farmi svinja je zahvaćeno poremećajima zdravstvenog stanja krmača u puerperijumu. Zbog reproduktivnih smetnji koje mogu biti urođene ili stečene, infektivnog ili nezaraznog porekla, godišnje se iz dalje reprodukcije isključuje skoro 40% plotkinja (Penformis, 1993). Stanković i sar. (1989) takođe navode da su, od ukupnog broja isključenih krmača, u 40 % slučajeva razlog upravo reproduktivni poremećaji. Mišković i sar. (1980) kao i Jović i sar. (1975)

smatraju da u izvesnim slučajevima, broj isključenih plotkinja iz proizvodnje može biti i do 50%.

Na manjim farmama svinja u zemljama zapadne Evrope broj isključenih krmača iz istih razloga nešto je manji. Tako je Dagorn (1977), ispitujući poremećaje u puerperijumu i razloge isključenja plotkinja iz reprodukcije utvrdio da taj procenat iznosi 39% dok Van Snick i sar. (1965) baveći se istom problematikom navode podatak od 41%.

Baletić i sar. (1985), su ispitujući uzroke reproduktivnih smetnji i razloge isključenja plotkinja iz reprodukcije, utvrdili da se zbog reproduktivnih smetnji isključi 48% plotkinja, a da su hipogalakcija i agalakcija razlog isključenja u 19,7% slučajeva. Istražujući udeo MMA sindroma u reproduktivnim poremećajima, Miljkovic i sar. (1996) su dokazali da se on obično javlja kod 5 - 30% krmača, ali u nekim slučajevima oboljenje može da zahvati i preko 50% oprušenih krmača.

Endometritis koji se pojavljuje u akutnoj formi može da prede u hronični oblik i da uzrokuje neplodnost krmača u većem procentu. Patohistološkim pregledom uterusa neplodnih krmača isključenih iz reprodukcije, Šilobad (1969) je utvrdio endometritise u 34,7% slučajeva. Nitovski (1993), je ispitivao endokrinološke uzroke nastanka agalakcije i hipogalakcije i od 60 ispitivanih plotkinja kod 17 prvopraskinja (28,3 %) je postavljena dijagnoza MMA.

Roland i sar. (1976) su ispitivali poremećaje reprodukcije krmača i utvrdili da se procenat obolelih od MMA sindroma kreće oko 23,2%. Istražujući pojavu i učestalost MMA sindroma, Beretka Boroš i sar. (1990), su našli da od ove bolesti oboli svega 5,85% krmača. Slične rezultate navode Schmidt (1967) kao i Jakovac i sar. (1969). Stamatović i sar. (1988) su ispitivali pojavu ovog oboljenja na većoj populaciji svinja i saopštili da u nekim slučajevima broj krmača, obolelih od MMA sindroma može da bude veoma veliki, kada bolest zahvata i preko 50% oprušenih plotkinja, u prvom redu prvopraskinja. Cvetinić (1984) smatra da, u okviru činilaca koji prouzrokuju smetnje u reprodukciji krmača, značajnu ulogu imaju različite vrste mikroorganizama, čiji se udeo različito procenjuje, a kreće se i do 40%.

Jane i sar. (1977) su u svojim istraživanjima analizirali frekvencu MMA sindroma kod 3226 prašenja i utvrdili da je učestalost pojave MMA sindroma kod krmača iznosila (8,5% - 26,5%), a kod prvopraskinja (15,0% - 42,1%), što znači da je

frekvencija pojave MMA sindroma kod prvopraskinja značajno veća. Ovi autori su također konstatovali da kod plotkinja obolelih od MMA sindroma prasadi u leglu znatno više oboljeva od neonatalne dijareje i da je u tim leglima procenat uginuća značajno veći nego u drugim.

Očigledno je da na pojavu MMA sindroma kod starijih krmača i prvopraskinja utiče veći broj čimbenika genetske i paragenetske prirode i da su brojna istraživanja usmerena na definisanje značaja udela pojedinih faktora. U daljem tekstu su prikazani podaci koji se odnose na pojedine etiološke faktore, kliničke manifestacije ovog oboljenja, kao i njegovu terapiju i profilaksu

2.4.1. Biotehnoški faktori

Živković (1978) smatra da ishrana veoma malo utiče na pojavu agalaksije, odnosno MMA sindroma, jer je ovo oboljenje rasprostranjeno širom sveta kod krmača hranjenih raznovrsnim obrocima. U brojnim eksperimentima, suprasne krmače su bile hranjene krmnim smešama različitog sastava i različitim količinama koncentrata, ali to nije uticalo na pojavu MMA sindroma. Povremeno, prema ovom autoru, iz još nepoznatih razloga, kod nekih krmača izostane nalivanje vimena mlekom. Vime kod njih postaje bolno i tvrdo. Sa ovim problemom, gde se gube čitava legla, odnosno i do 80 % prasadi, susreću se brojni odgajivači svinja. Ishrana može da utiče samo na sastav i količinu mleka ali i količina hrane koju krmača konzumira neposredno pred prašenje ne može da utiče na pojavu MMA sindroma.

Rezultati nekih drugih istraživanja ukazuju da ishrana direktno ili indirektno može uticati na pojavu MMA sindroma. Tako Wilz još 1956. godine navodi da agalaksija i hipogalaksija nastaju zato što se u organizam plotkinje ne unosi dovoljna količina minerala. Miljković i sar. (1977) također navode da deficitarna ishrana, koja je najčešća u toku zimskih meseci, a podrazumeva nedostatak proteina, Ca, P, Mg, kao i vitamina A i vitamina B kompleksa, utiče na češće pojavljivanje agalaksije, odnosno toksinfekcije sa posledičnim poremećajem laktacije.

Pojava MMA sindroma, koja zahvata i preko 25 % mladih krmača, često se povezuje sa deficitom vitamina D. Najvažnija manifestacija nedostatka vitamina D je poremećaj u resorpciji Ca i P, a poznato je da se kod krmača obolelih od MMA

sindroma javlja hipokalcemija 1 - 3 dana po prašenju. Kod ovih plotkinja je utvrđen nizak nivo Ca, Mg i P u krvnoj plazmi (Perez, 1986). Na laktaciju ne utiče samo nedostatak Ca, P i Mg, već je potreban i njihov optimalan međusobni odnos da ne bi došlo do njenog poremećaja u toku puerperijuma (James, 1990).

Gadd (1992) je ispitujući razloge nastanka opstipacije krmača, utvrdio da ona nastaje zbog nedovoljne količine vode za napajanje, naročito u letnjim mesecima, zatim nedovoljnog kretanja suprasnih plotkinja kao i smanjenog nivoa celuloze u hrani. Proizvođači hrane pripremaju obroke za krmače sa manje od 6% ukupne celuloze, a sadržaj celuloze je manji kod hraniva sa visokim sadržajem energije. Povećanjem udela sirovih vlakana u obroku, raste i utrošak hrane za kilogram prirasta. Istovremeno je u obroku neophodno dovoljno celuloze da bi se omogućila nesmetana pasaža crevnog sadržaja i fecesa. Ukoliko dođe do njegovog zadržavanja u zadnjim partijama creva, dolazi do naglog razmnožavanja bakterija i akumuliranja njihovih toksina. Apсорbovani toksini oštećuju osetljivo tkivo vimena i olakšavaju nastanak infekcije. Tako dolazi do mastita, a ponekad i do MMA sindroma.

Noble (1971) je takođe utvrdio da MMA sindrom nastaje usled obilnih obroka krmača u toku poslednje nedelje graviditeta. On je dokazao da na pojavu MMA sindroma utiče stepen usitnjenosti hraniva (od grube ka finoj meljavi). Često i sama promena proizvođača hrane (hrana dopremljena iz druge fabrike) može dovesti do hipogalakcije i agalakcije (Filipović-Paničić, 1977).

Nakon serije oglada, sprovedenih na teritoriji cele Francuske na 26 farmi svinja, udruženje Senders je preporučilo ishranu krmača pred prašenje po volji, polazeći od principa da neprilagođena obročna ishrana ili loše vođena ishrana može prouzrokovati teške posledice. Posle šestomesečne kontrole, obavljene na 120 prašenja, Guirand (1994) navodi da je merenjem telesne temperature izvršene trećeg dana po prašenju utvrđeno njeno povećanje za 0,4 % kod krmača hranjenih po volji u odnosu na krmače hranjene obročno. Kod svih krmača temperatura je bila veća od 39,5 °C što je bilo dovoljno da se posumnja na MMA sindrom. Uprkos postavljenoj sumnji i dokazanom povećanju telesne temperature, potvrđno je da se MMA sindrom ipak javlja u manjem broju kod krmača hranjenih po volji nego kod krmača hranjenih obročno.

Pored nutritivnih faktora koji utiču na pojavu MMA sindroma, ne mogu se zanemariti ni mikroklimatski faktori, jer dokazi iz svakodnevne prakse kao i rezultati

brojnih naučnih istraživanja, jasno ukazuju na njihovu međusobnu povezanost. Termički stres znatno povećava prijemчивost krmača za infekcije (Christaens, 1987). Uticaj spoljašnje temperature, kako na humoralne tako i na ćelijski posredovane, imunološke procese dokazao je Kelley (1982). Sa velikom sigurnošću se može tvrditi da nepovoljna spoljašnja temperatura može negativno uticati na efikasnost fagocitoze, humoralni i ćelijski imunitet, a time i na lokalnu i opštu otpornost organizma (Groth, 1984). Sasvim je razumljivo da klimatski uslovi u smeštajnom prostoru životinja imaju uticaj na broj patogenih agenasa, jer deluju na izvor patogena, a i na uslove njihovog prenošenja. Ako je spoljašnja temperatura visoka i uz visoku relativnu vlažnost vazduha, postoje povoljni uslovi za održavanje i razmnožavanje patogenih agenasa

Miljković i sar. (1977) smatraju da se MMA sindrom, odnosno purperalna toksinfekcija češće javlja u leto kada je ambijentalna temperatura visoka. Čak se i navodi pojam "klimatske agalacije" na koju utiču ekstremno visoke i niske temperature. Pored temperature kao klimatskog faktora i pad vazdušnog pritiska, uz nisku vlažnost 1 - 2 dana pre pogoršanja vremena utiče na pojavljivanje MMA sindroma. Brezowski sar. (1960) ovo oboljenje takođe povezuju sa meteorološkim prilikama. James (1990) navodi da je optimalna temperatura u prasilištu 21 °C, a da temperatura preko 27 °C utiče na krmače tako što se proizvodnja mleka znatno smanjuje, a može doći i do potpunog prestanka lučenja mleka.

Uslovi držanja krmača imaju veliki uticaj na patologiju puerperijuma. Roland (1994) je pratio poremećaje u puerperijumu kod 573 plotkinje. Od prvopraskinja koje su bile u sistemu slobodnog držanja za vreme suprasnosti, 63% plotkinja nije imalo zdravstvenih problema po prašenju. Od prvopraskinja, koje su bile u sistemu "uklještenja", samo je 37% krmača imalo uredan purperijum. Kod starijih krmača, koje su takođe bile u sistemu "uklještenja", 56,6% plotkinja nije imalo značajnijih problema u purperijumu. Ovaj autor navodi sledeće podatke: 28,6% plotkinja je imalo iscedak iz vulve, hipertermija je registrovana kod 26,4%, poremećaji apetita kod 23,7%, agalacija kod 2,1%, mastitis kod 0,7% a teža prašenja kod 7,8% jedinki.

Postoje podaci da, pored načina držanja i vrsta poda može da utiče na pojavu MMA sindroma (Leman i Greenley, 1987). Oni navode da na podovima od betona i na rešetkama od dasaka, lakše dolazi do infekcija vimena i pojave mastitisa i endometritisa,

za razliku od žičanih rešetkastih podova, gde su bakterijske infekcije vimena i materice znatno ređe.

Trajanje prašenja utiče na pojavu puerperalnih infekcija krmača i one su mnogo frekventnije kod jedinki koje se prase duže od šest sati (Bostedt i sar., 1998). Isti autori navode da se kod 75 % obolelih jedinki javlja anoreksija, kod 66 % poremećaj defekacije, dok se mastitis može zapaziti u 24,4 % slučajeva. Mastitis i endometritis se istovremeno uočavaju kod 29,5 % krmača ali čak 41,6 % plotkinja, ima samo znake upalnog procesa na materici.

U nešto novijoj literaturi se navodi, da ergotoksini iz pojedinih gljivica mogu dovesti do ozbiljnih poremećaja u stvaranju mleka i to kako kod krmača, tako i kod krava (Kopinski i sar., 2007; Blaney i sar., 2000). Ovaj poremećaj se ipak ne može dovesti u tesnu vezu sa sindromom puerperalne disgalaksije krmača.

Autori jedne detaljne studije (Papadopoulos i sar. 2000) zaključuju da su najznačajniji faktori rizika u nastanku sindroma puerperalne disgalaksije krmača: 1. preseljavanje krmača u prasilište, četiri i manje dana pred očekivano prašenje; 2. medikamentozna indukcija prašenja; 3. ishrana krmača *ad libitum* za vreme laktacije i 4. često nadgledanje prašenja. Autori smatraju da se ovaj problem često javlja u intenzivnom uzgoju i da je na takvim farmama neophodno unaprediti menadžment i korigovati ishranu

2. 4. 2. Genetski faktori

Genetska predispozicija ne može biti isključena kao jedan od činilaca nastanka MMA sindroma. Pobisch (1957) je nepravilne završetke sise sa normalno razvijenim mamarnim kompleksom nazvao "uklještene sise", dok Varadin i Filipović – Paničić (1975) koriste termin "uvučene sise". Ovi autori su registrovali veliki procenat krmača sa atrofijom pojedinih mamarnih kompleksa (31,1 %) i sa uvučenim sisama (18,6%). Poremećaji u razvoju mlečne žlezde, posebno sisa, predstavljaju predispoziciju za nastanak oboljenja i potencijalno mogu da deluju na pojavu mastitisa i agalaksije. Sekretorna funkcija mamarnih kompleksa sa "uvučenim sisama" je normalna, ali je aktisanje otežan ili nemoguć. Zbog toga se izvesna količina mleka uvek zadržava u

sisnom kanalu i predstavlja dobar medijum za razmnožavanje bakterija. Ovo je nasledna osobina i ovakva grla selekcijom treba eliminisati iz reprodukcije.

Miljković i sar. (1977) navode da agalaksija u fazi ekskrecije (ejekcije) mleka može nastati i zbog anomalija sisa kao što su: deformacije, suženje sisnog kanala i opturacije. Deformacije sisa su najčešće hereditarnog porekla i prenose se na potomstvo po očevoj liniji. Filipović – Paničić (1977) se bavila izučavanjem istog problema i utvrdila da se pored normalno razvijenih mamarnih kompleksa nalaze i oni sa anomalijama kao što su: nenormalni završeci, aplazije, atelije i rudimentirane sise, koje imaju genetsku osnovu.

Todorović (1995) smatra stresa uzrokuju sve pojave u ambijentu koje nisu predviđene ili nisu pod kontrolom. Na farmama svinja mogu delovati brojni specifični faktori stresa, počev od infekcija izazvanih mikroorganizmima, loših mikroklimatskih uslova, lošeg smeštaja koji ne omogućava ispoljavanje prirodnih navika, nepotrebnog premeštanja i mešanja životinja, prenaseljenosti, nekorektnih postupaka od strane radnika i neadekvatne hrane. Često se događa da je delovanje stresora slabo ali dugotrajno. To ne dovodi uvek do pojave oboljenja, ali slabi otpornost organizma.

Etiologija mnogih patoloških stanja uključujući i agalakciju krmača u vezi je s delovanjem stresora. Svinje su u odnosu na druge vrste domaćih životinja najosetljivije na njihovo delovanje, a stres-sindrom svinja je genetski determinisan. Stanković i sar. (1992) su ispitujući genetiku stres sindroma svinja, zaključili da je maligna hipertermija (stres-sindrom) genetski uslovljena. Gen odgovoran za ovu osobinu je autozomno recesivan i sa visokim stepenom penetracije u populaciji. Vebb (1981), Lampro i sar. (1985), Baulain i Glodek (1987) su istražujući osetljivost na stres i reproduktivne karakteristike, dokazali da među njima postoji jasna povezanost. Životinje koje su otporne na stres imaju bolje reproduktivne rezultate koji se ogledaju u većem broju živo-oprašene i uspešno odgajene prasadi.

Stres na više načina deluje negativno na laktaciju, smanjuje otpornost organizma prema infekcijama i na taj način doprinosi učestalijoj pojavi MMA sindroma (Nachreincer i sar. 1971). Preissler i sar. (2012) smatraju da genetski faktori imaju ulogu u nastanku sindroma postpartalne disgalaksije i da je heretabilitet kod ovog poremećaja 0,10. Ova ispitivanja su izvedena na 1680 krmača i preko dve hiljade legala koja su klinički pregledana 12-48 časova posle prašenja, a rezultati su bili slični kao i u nekim

drugim ranijim studijama. Autori zaključuju da su genetski faktori od značaja za pojavu ovog oboljenja, ali da i drugi činioci kao što su higijena i generalni menadžment na farmi imaju značajnu ulogu.

2.4.3. Endokrinološki faktori

Proučavajući etiologiju i patogenezu MMA sindroma, neki autori pridaju veliki značaj poremećajima endokrine regulacije mamogeneze, laktogeneze i laktacije koji mogu imati za posledicu pojavu hipogalakcije i agalakcije krmača. Miljković i sar. (1977) navode da mlečna žlezda reaguje biološki slično kao sistem organa za reprodukciju i da agalakcija može biti simptom različitih poremećaja u organizmu. Jedan od njih je neurohormonalna disfunkcija osovine hipotalamus - hipofiza - mlečna žlezda. Neurohormonalna regulacija rada mlečne žlezde kod primiparnih krmača je relativno labilna i zato se kod njih agalakcija češće pojavljuje. Ponekad agalakcija može nastati i pri kraju laktacionog perioda kada oslabi reaktivnost mlečne žlezde na prolaktin.

Filipović – Paničić (1977) smatra da različiti faktori mogu biti uzrok smanjene sekrecije mlečne žlezde. U njih se ubrajaju i neurohormonalni poremećaji u razvoju mlečne žlezde, jer je za njen pravilan razvoj i sekreciju mleka bitan preduslov normalna neuroendokrina sekrecija. Poremećaji u neuroendokrinoj regulaciji mogu izazvati neželjene efekte i neretko krajnje negativan efekat - potpuni prestanak lučenja mleka. Agalakcija se može javiti u dva oblika. Kod jednog je, mada nema lučenja mleka, mlečna žlezda dobro pripremljena za laktaciju, a kod drugog oblika nema lučenja mleka, a nije došlo ni do morfoloških promena koje vime spremaju za laktaciju. Pojava ovog drugog oblika je znatno ređa. Agalakcija se javlja kod plemenitih rasa svinja, najčešće kod prvog prašenja sa većim brojem prasadi u leglu. Još ranije je dokumentovano, u jednoj veoma opsežnoj studiji, da je procenat uginuća prasadi na sisi značajno veći kod obolelih krmača (Backstrom i sar. 1984). Ovi autori navode da je na ukupno 31 farmi u Ilinoisu registrovano 16 405 prašenja i da je prosečna prevalenca MMA sindroma bila 6,9%, ali su varijacije od farme do farme iznosila 1,1 – 37,2%. Najveća učestalost oboljevanja je zapažena u drugoj polovini leta. Kod pluriparnih zdravih plotkinja je prosečan broj prasadi posle nedelju dana bio 9,2 a kod obolelih 5,6.

Kod prvopraskinja su ove vrednosti iznosile 8,3 i 6,2 pojedinačno. Kada se zbirno posmatraju sve farme, prosečan broj oprasene prasadi je bio 11,0 a ukupni mortalitet je iznosio 31 %. Autori su utvrdili da je 12,9 % od svih uginuća posledica MMA sindroma.

Dejstvo hormona na procese mamogeneze, laktogeneze i galaktopoeze i značaj poremećaja njihovog lučenja u nastajanju hipogalaksije i agalaksije bilo je predmet brojnih novijih studija (Martineau i sar., 2012; Foiset i sar., 2012). Pri tome je uglavnom proučavano delovanje jednog ili dva hormona, mada na procese mamogeneze i laktacije utiče više regulatornih molekula. Cotrut i sar. (1972) su utvrdili da je kod krmača obolelih od MMA sindroma aktivnost štitaste žlezde znatno smanjena. Ovo je dokazano testom za funkcionalno ispitivanje tireoidee, na osnovu vezivanja ¹³¹-trijodtironina za eritrocite. Nitovski (1993) je detaljnije ispitivao endokrinološke aspekte pojave hipogalaksije i agalaksije krmača određivanjem koncentracije više laktogenih hormona u krvnom serumu nazimica u različitim periodima njihovog reproduktivnog ciklusa. Ovaj autor je određivao nivo tiroksina, trijodtironina, kortizola, insulina, progesterona i prolaktina u krvnom serumu zdravih i obolelih krmača. Rezultati njegovih istraživanja ukazuju da su hipokortikalizam (smanjena aktivnost kore nadbubrežne žlezde) i time izazvana hipoglikemija, jedine promene kod prvopraskinja obolelih od hipogalaksije i agalaksije. Ovo nedvosmisleno potvrđuje da poremećaji u hormonalnoj regulaciji mogu biti u osnovi nastanka MMA sindroma. U krvnom serumu obolelih prvopraskinja utvrđena je značajno niža koncentracija kortizola i glukoze u poređenju sa vrednostima istih parametara kod krmača sa normalnim puerperijumom. Vrednosti su bile najniže sedmog dana po prašenju.

Značajan doprinos ispitivanju ovog sindroma dali su van Gelder i Bilkei (2005) koji su utvrdili značajne razlike u koncentraciji proteina akutne faze (1- α kiselog glikoproteina i haptoglobina) u krvi zdravih i obolelih plotkinja. Koncentracija kortizola je takođe bila veća kod obolelih krmača kod kojih je registrovan i veći procenat uginuća prasadi do momenta zalučenja. Zanimljivi su rezultati Šamanca i sar (1989) koji su utvrdili da je u krvnom serumu prvopraskinja, koje su nakon prašenja ispoljavale znake hipogalaksije, koncentracija glukoze značajno manja u odnosu na zdrave krmače. Šamanc i sar. (1992) dalje navode da je u krvi krmača, obolelih od hipogalaksije, značajno smanjen nivo hormona štitne žlezde i kortizola, a takođe i koncentracija

glukoze. U krvnom serumu prvopraskinja sa normalnom laktacijom koncentracija glukoze, kortizola, tiroksina i trijod-tironima je bila povećana posle prašenja dok su vrednosti ovih parametara kod jedinki sa agalaksijom ili hipogalaksijama značajno manje. Ovi rezultati ukazuju da pre i posle prašenja postoje promene u funkcijama štitne žlezde i kore nadbubrežne žlezde.

2.4.4. Bakterijski uzročnici endometritisa

Postoje dva osnovna puta kojima mikroorganizmi dospevaju u uterus, ascedentni - kada mikroorganizmi dospevaju u uterus pri parenju i porođaju, odnosno kada je cerviks otvoren i hematogeni - kada mikroorganizmi dospevaju u uterus, posle ulaska u cirkulaciju iz nekog primarnog infektivnog žarišta i nastanka bakterijemije, septikemije ili viremije. Mikroorganizmi koji se šire hematogenim putem, nemaju istu sudbinu, a faktori koji regulišu tok i širenje infekcija reproduktivnog trakta svinja su veoma složeni i raznovrsni. Zbog velikog broja uzročnika koji dovode do poremećaja teško je izvršiti klasifikaciju infekcija, koja može da bude uvek više ili manje nepotpuna (Gagrčin, 1995). Na osnovu etiologije, epizotologije i mera kontrole, sve infekcije koje dovode do poremećaja u reprodukciji svinja mogu se svrstati u četiri grupe: infekcije ubikvitarnim mikroorganizmima, infekcije izazvane kontagioznim mikroorganizmima, infekcije koje se javljaju veoma retko i ostale infekcije (Wrathall, 1971). Učestalost pojave MMA sindroma iznosi oko 20% i kod krmača i kod prvopraskinja, pri čemu brojnost i težina legla, kao i dužina trajanja suprasnosti, nemaju uticaj na nastanak ovog oboljenja (Šamanc, 2009).

Mikroorganizmi, koji izazivaju infekcije organa za reprodukciju, a svrstani su u prvu grupu, mogu se naći u svim sredinama u kojima svinje žive. To su obično uslovno patogeni mikroorganizmi, pre svega bakterije (Kohler i Whille 1980; Mrđen i sar. 1988; Popović i sar. 1988.), ređe plesni (Buck i sar. 1976), mikoplazme (Gourley i sar. 1978) i virusi (Popović i sar. 1988). Najčešće izolovane vrste bakterija pripadaju crevnim bacilima (koliformne bakterije) iz rodova *Escherichia*, *Klebsiella* i *Enterobacter*, što je dokazano i u eksperimentalnim uslovima (Lake i Jones, 1970, Noble, 1971, i Ross i sar. , 1975). Po učestalosti izolacije slede bakterije iz rodova *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Enterococcus*, a znatno ređe *Arcanobacterium pyogenes*, *Erysipelotrix rhusiopathiae*,

Clostridium perfringens tip C i druge. Vrste kao što su: *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Proteus*, *Bacillus*, *Mycobacterium avium / intracelulare*, *Salmonella*. i *Vibrio*, ređi su uzročnici infekcija reproduktivnog sistema, ali njihovo prisustvo u pojedinim zapatima svinja predstavlja stalnu opasnost za nastanak infekcija. Gagrčin (1995) navodi da je i pored međusobnih razlika, za navedene mikroorganizme zajedničko to što je za nastanak patoloških procesa odlučujući stepen njihove patogenosti. Neki mikroorganizmi, kao što su *Vibrio*, *Aspergillus*, a donekle *Proteus* i *Micrococcus* teže da svoju patogenost održe na konstantnom nivou obezbeđujući tako i svoj i opstanak domaćina. Drugi mikroorganizmi, kao što su *Salmonella*, *Pasteurella*, *E. coli*, *E. rhusiopathiae*, *Clostridium*, teže stalnom povećanju patogenosti izazivajući tako različite patološke poremećaje od kojih je endometritis jedan od najznačajnijih. Posledice nastalih poremećaja zavise od broja i stepena izraženosti nepovoljnih faktora koji idu u prilog povećanju patogenosti. To su: imunosupresivna stanja, neadekvatna ishrana, loši uslovi držanja i drugi. Infekcije ove grupe se uglavnom javljaju sporadično u vidu septikemija ili u obliku lokalnih promena kao što su endometriti, mastiti ili vaginiti. Kontrola reproduktivnih poremećaja izazvanih ovim mikroorganizmima je veoma složena, jer je teško postaviti pravu, etiološku dijagnozu, čak i kada se izoluje specifičan uzročnik oboljenja.

Infekcije, svrstane u drugu grupu, izazivaju pojedini virusi koji su prisutni u svim populacijama svinja u svetu. To su uglavnom predstavnici dve grupe virusa, SMEDI (engl. *Stillbirth Mumification Embryonic Death Infertility*) i svinjski parvovirusi (PPV) (Pensaert, 1989).

U treću grupu su svrstane infekcije koje se javljaju veoma retko, ali koje predstavljaju specifičnu grupu infektivnih poremećaja sa različitim i po pravilu, vrlo nepovoljnim posledicama u reprodukciji. Veoma značajni uzročnici ovih infekcija su *Brucella suis* i *Leptospira pomona, tarassovi* i *icterohaemorrhagiae* (Popović i sar. 1988), zatim virus klasične kuge svinja (Van Oirshot i Terpistra, 1977), uzročnik Morbus Aujeszky (Larsen i sar. 1980; Popović, 1984), kao i virus transmisibilnog gastroenteritisa (TGE).

Četvrta grupa infekcija organa za reprodukciju izazvana je virusima: reproduktivno-respiratornog sindroma svinja (PPRS, *Porcine Reproductive and*

Respiratory Syndrome) (Eichhorn G. 1995, Kyriakis, 1996), zatim virusima epidemične virusne diareje (EVD I) i (EVD II) (Pensaert. 1989), Japanskog B encephalitisa (JBE), slinavke i šapa (FMD, *foot and mouth disease*) i vezikularne bolesti svinja (SVD).

Homdasch (1991) je ispitujući uticaj ohratoksina i zearalenona na genitalni trakt krmača, utvrdio da pored vulvovaginitisa ovi mikotoksini dovode do zapaljenskih reakcija u tkivu mlečne žlezde. Elmore i sar. (1979) su eksperimentalno uspeali da izazovu MMA sindrom kod krmača endotoksinom bakterija *E. coli* tako što su ga ubrizgavali intravenski, intramamarno ili infuzijom u uterus. Oni su dokazali da endotoksini ovih bakterija deluju negativno na lučenje prolaktina, jednog od primarnih hormona koji učestvuju u pokretanju procesa laktacije. Hormonski disbalans izazvan bakterijskim endotoksinima (lipopolisaharidima) se pored smanjenja koncentracije prolaktina, manifestuje i povećanjem koncentracije kortizola i tireoidnih hormona, što se nepovoljno odražava na proizvodnju i lučenje mleka. Eksperimentalno je utvrđeno da je nivo prolaktina u krvnom serumu bio znatno niži kod krmača kod kojih je izazvano oboljenje nego kod zdravih plotkinja kontrolne grupe. Da nivo prolaktina u krvnom serumu krmača sa MMA sindromom opada posle dospevanja u cirkulaciju endotoksina bakterija *E. coli*, dokazali su Threthfall i sar. (1974) kao i Wagner i sar. (1984).

Armstrong i sar. (1968) i Berthelson (1971) navode da MMA sindrom krmača mogu izazvati i sledeći mikroorganizmi: *Actinomyces*, *Actinobacillus*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Corinebacterium*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* i druge.

E. coli, streptokoke i stafilokoke prodiru najčešće iz spoljašnje sredine u mlečnu žlezdu i uterus izazivajući njihovu infekciju. Dahme i Weiss (1988), Jubb i sar. (1985) i Matilla i sar (1986) navode da je galaktogeni put infekcije vimena prihvaćen kao najznačajniji put ulaska mikroorganizama, dok je hematogeni put infekcije vimena veoma redak i odnosi se uglavnom na *E. coli*. Međutim, MMA sindrom može nastati i tako što bakterije i njihovi toksini iz digestivnog trakta cirkulacijom dospevaju do uterusa i mlečne žlezde (Nachreincer i sar. 1971, Sandstedt i sar., 1979). U takvim slučajevima, centralni poremećaj je u digestivnom traktu koji predstavlja primarni rezervoar za enterične bakterije. Usled rasta uterusa za vreme gestacije, digestivni organi su u znatnoj meri potisnuti. Njihova funkcija je kompromitovana i zbog slabije motorike glatke muskulature creva često nastaje atonija sa opstipacijom. Usled poremećaja u pasaži hrane i uz prekomernu ishranu krmača, enterične bakterije se

udigestivnom traktu masovno razmnožavaju. Njihovi toksini dospevaju u cirkulaciju i izazivaju toksemiju praćenu poremećajem opšteg stanja sa zapaljenjem materice i vimena odmah nakon prašenja.

Bilić i sar. (1980) su standardnim dijagnostičkim postupcima izolovali i indentifikovali bakterijske uzročnike iz briseva sekreta uzetih iz cerviksa krmača obolelih od MMA sindroma. *E. coli* je identifikovana u 41,86% slučajeva, *Streptococcus* spp. u 36,43% (*Streptococcus C* grupe 3,10%; *Streptococcus D* grupe u 33,33%), zatim *Staphylococcus* spp. u 21,70% (*Staphylococcus aureus* u 12,40%; *Staphylococcus epidermidis* 3,10%), i *Micrococcus* u 6,20%. Koliformne bakterije imaju vodeću ulogu u etiologiji PDS i odgovorne su za preko 40% svih slučajeva infekcija. One su izoluju kao jedina vrsta ili u mešanoj kulturi sa drugim vrstama bakterija. Bakterijski uzročnici mastitisa krmača su slični kao i kod endometritisa i to su u najvećem broju slučajeva *E. coli*, streptokoke i stafilokoke (Kemper i Gerjets, 2009).

Amtsberg (1984) je u periodu od 1978 do 1982 godine ispitivao bakterijske uzročnike puerperalnih oboljenja krmača. Pregledom je bilo obuhvaćeno 495 cerviko - vaginalnih briseva krmača, sa MMA sindromom. Izolovano je 25 vrsta bakterija u različitoj procentualnoj zastupljenosti (70,4% - 0,2%). Najčešće je izolovana *E. coli* (70,4%), zatim bakterije iz rodova *Streptococcus* (40,1%) i *Staphylococcus* (*Staphylococcus epidermidis* 24,0% i *Staphylococcus hyicus* 7,9%). *Proteus* spp. je izolovan iz 10,4% uzoraka. *E. coli*, *Streptococcus* i *Staphylococcus* prodiru uglavnom iz okolne sredine kroz sisne kanale do alveola gde oslobađaju svoje toksine i izazivaju upalu mlečne žlezde praćenu poremećajem laktacije (Bertschinger i sar., 1977). Kod krmača obolelih od MMA sindroma Ringarp (1960) je iz uzoraka mleka u 55% slučajeva izolovao *E. coli*, a u 10% slučajeva β -hemolitične streptokoke. Slične rezultate su dobili Noble (1971) i Armstrong i sar. (1968) koji su u svih 60 uzoraka mleka uzetih od obolelih krmača od MMA izolovali različite serološke tipove *E. coli*. Mc Donald i sar. (1976) su kod krmača obolelih od MMA sindroma ustanovili 29 različitih serotipova kod 32 izolovana soja *E. coli* Pored *E. coli*, kako navode Pavkov i Tatarov (1991), najčešći uzročnici infekcija mlečne žlezde su: *A. pyogenes*, *Actinomyces*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus* spp. Neki autori (Cherkasova i Ponomareva, 1964) su iz većine uzoraka mleka plotkinja obolelih od MMA sindroma izolovali streptokoke, stafilokoke i *Pseudomonas aeruginosa*, a u znatno manjem broju

E. coli. Glawischinge (1964) i Varadin i sar. (1975) su iz mleka obolele mlečne žlezde izolovali *E. coli*, streptokoke, stafilokoke i druge piogene.

Filipović – Paničić i Varadin (1975) su u nepromenjenom sekretu vimena krmača utvrdili prisustvo bakterija roda *Streptococcus* u oko 60% slučajeva, a zatim i *Staphylococcus* i *E. coli*. Bakteriološkom pretragom, iz promenjenog ili nepromenjenog sekreta vimena krmača, Filipović – Paničić (1977) je u većini slučajeva izolovala hemolitične streptokoke, zatim *E.coli*, a rede stafilokoke.

Da bi nastala infekcija, mikroorganizmi moraju da se vežu za adhezivne molekule, kao što su fibronektin (visoko molekularni glikoprotein). Dokazano je da se streptokoke slabije vezuju za fibronektin od stafilokoka (Richard, 1987).

Paape i sar. (1991) navode da bakterije poseduju veliki broj odbrambenih mehanizama kako bi izbegle fagocitozu, koja predstavlja glavnu odbranu u borbi protiv patogenih mikroorganizama. *E. coli* to postiže stvaranjem kapsularnih antigena i lipopolisaharida. *Staphylococcus aureus* jednom komponentom ćelijske membrane - proteinom A, može da se veže za Fc region imunoglobulina i tako spreči fagocitozu.

Escherichia coli je uobičajeni deo mikrobiota digestivnog trakta i veoma je rasprostranjena. Po pravilu se kod infekcija ustanovi jedan serotip *E. coli*, ali postoje i slučajevi kada patološki proces prouzrokuju dva, ili više serotipova. Obično se na jednoj farmi ustanovi isti serotip ili isti serotipovi *E. coli*. Patogeni serotipovi se retko nalaze kod zdravih životinja (Ranisavljević, 1984).

Ambijentalni uslovi i drugi nespecifični i specifični faktori utiču na pojavu oboljenja u vidu poremećaja funkcija digestivnog trakta, zatim kolibacilarne septikemije i enterotoksemije, kolibacilarnih mastitisa, kolibacilarne infekcije genitalnog i urinarnog trakta i to u perakutnom, akutnom ili hroničnom obliku. Za pojavu bolesti izazvanih sa *E. coli*, a na osnovu izvršenih brojnih istraživanja, objašnjenje se svodi na neadaptivnost ili iscrpljenje adaptacionih kapaciteta organizma (Stamatović, 1977).

Najčešće posledice štetnog delovanja *E. coli* bakterija su izražene kod prasadi, ali se ne smeju zanemariti oblici oboljenja kod starijih plotkinja, koji mogu predstavljati specifičan i veliki problem u reprodukciji svinja (Popović, 1977). Klinička stanja, koja se u puerperijumu definišu kao puerperalna toksemija, puerperalna sepsa, puerperalni metritis i endometritis, zatim mastitis, često su uzrokovana *E. coli* bakterijama. One, iz

alimentarnog trakta, dospevaju u cirkulaciju i na taj način se mogu širiti po celom organizmu.

Stojanović (1988) smatra da je podela različitih patogenih uzročnika mastitisa i endometritisa, manje ili više uslovna. Tako se patogeni agensi mogu podeliti na one koji žive i razmnožavaju se na ili u vimenu (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*) i na bakterije koje su prisutne u okolini, tj. u ambijentu (*E. coli*, *Streptococcus uberis*) Posebno je u velikim aglomeracijama životinja, na farmama sa intezivnim gajenjem karakteristično delovanje niza nepovoljnih uslova i stresogenih faktora. Tu spadaju prenaseljenost, neadekvatni postupci sa životinjama i nepovoljni mikroklimatski faktori. Pored toga, karakteristično je prisustvo „štalske“ mikroflore, koja može da bude vrlo specifična.

Stafilokoke i streptokoke su uzročnici različitih supurativnih infekcija. One proizvode brojne toksine i enzime, čiji značaj u patogenezi bolesti još nije dovoljno rasvetljen. U ovim rodovima nalazi se veliki broj vrsta, od kojih pojedine imaju veliku ulogu u patologiji genitalnog trakta i mlečne žlezde krmača, kao što je *Staphylococcus aureus* koji izaziva akutni, subakutni ili hronični mastitis i nekrotizirajući endometritis (Quin i sar., 1998).

Većina vrsta streptokoka koje su od značaja u veterinarskoj medicini žive kao komensali na sluzokoži respiratornog i urogenitalnog trakta. Streptokoke su piogene (gnojne) bakterije, pa infekcija uobičajeno rezultira supurativnim procesom ili formiranjem apscesa. Streptokoke grupe C (po Lancefield-u), posebno *S. equisimilis* i *S. zooepidemicus*, se često izoluju kod svinja i povezane su sa različitim gnojnim infekcijama. Streptokoke grupe D (*Enterococcus*) su normalni deo mikrobiota digestivnog trakta, ali i potencijalni uzročnici oportunističkih infekcija kao što su mastitis, infekcije urinarnog trakta i septikemije. Vrste iz roda *Streptococcus* su veoma brojne. Neke od njih su patogene, a neke predstavljaju normalnu mikrofloru sluzokoža, naročito digestivnog trakta. Kod domaćih životinja značajne su streptokoke koje izazivaju upale vimena kod krava i ovaca (*Str. agalactiae*, *Str. dysgalactiae*, *Str. uberis*). Pojedine streptokoke su uzročnici niza drugih patoloških procesa (gnojni procesi i septikemije) kod goveda, ovaca, konja, svinja. To su: *Str. zooepidemicus*, *Str. equisimilis*, *Str. suis* i streptokoke grupa G i L. U određenim uslovima mogu biti patogene i druge vrste streptokoka, kao što je *Enterococcus faecalis*. Većina patogenih

vrsta streptokoka izaziva kompletnu (beta) lizu ovčijih eritrocita, zbog produkcije hemolizina (streptolizina) koji deluje i kao egzotoksin (Quin i sar., 1998).

U jednoj detaljnoj studiji, Radović (1997) navodi da u periodu visoke suprasnosti pa do dana prašenja nije utvrđena bakterijemija kod krmača i prvopraskinja obolelih od MMA sindroma. Iz sekreta genitalnog trakta obolelih plotkinja izolovani su: *Streptococcus viridans* (35,7%), *E.coli* (23,8%), *Staphylococcus albus* (16,2 %), *Micrococcus* sp. (7,1%), *Pasteurella multocida* (2,4 %), *Streptococcus* sp. (2,4%), *Corynebacterium* sp. (2,4%) i *Corynebacterium pyogenes* (2,4%). Svi mikroorganizmi koji su izolovani iz genitalnog trakta krmača i prvopraskinja obolelih od MMA sindroma, izolovani su i kod plotkinja kod kojih nije bilo kliničkih manifestacija ovog oboljenja, ali u manjem broju. Takođe, i kod zdravih i kod krmača sa MMA sindromom, u sekretu mlečne žlezde su ustanovljene iste vrste bakterija (*Staphylococcus albus*, *Escherichia coli* i *Streptococcus viridans*), ali u različitom broju.

Uloga pojedinih vrsta bakterija u etiologiji MMA sindroma i dalje je predmet naučnih i stručnih rasprava. Poteškoće u proceni značaja pojedinih vrsta, odnose se i na činjenicu da i bakterije umerenog patogenog potencijala mogu izazvati teške infekcije ukoliko su životinje izolovane delovanju nepovoljnih nespecifičnih faktora (uslovi držanja i ishrana).

2. 5. Klinička slika sindroma postpartalne disgalaksije (PDS)

Miljković i sar. (1977, 1996) navode da se MMA sindrom klinički manifestuje mastitisom, metritisom i agalaksijom ili hipogalaksijom. Mamarni kompleksi su čvrsti, otečeni, zapaljeni, a povremeno se zapaža sluzavo gnojno iscedak iz vagine. Telesna temperatura je povišena iznad 39,3 °C, nastaju depresija i anoreksija, a obolele krmače obično leže u sternalnoj poziciji. Prasad su slaba i gladna, a krmača ih najčešće odbija. Često se kod prasaki javlja neonatalna dijareja i ukoliko se ona poreklom od obolelih majki, ne pridodaju drugim istovremeno oprašenim i zdravim krmačama, događa se da uginu cela legla. Znaci oboljenja se javljaju odmah nakon prašenja ili u roku od 72 sata. Ovo oboljenje je često udruženo sa znacima septikemije.

Stančić (1994) navodi da se prašenje relativno često komplikuje pojavom oboljenja poznatog pod nazivom Mastitis - Metritis - Agalaksija (MMA sindrom). Kod

ovog oboljenja krmače imaju visoku temperaturu nekoliko dana posle prašenja i ona je posledica upale materice i vimena. Kao rezultat zapaljenskih procesa, obolele plotkinje znatno smanjuju proizvodnju ili uopšte ne luče mleko.

Elmore i sar. (1979) smatraju da u periodu oko prašenja može doći do povećanja telesne temperature za oko 0,6 °C do 1,2 °C u odnosu na normalnu telesnu temperaturu koja iznosi 38,3 °C. Prema mišljenju ovih autora, to povećanje nastaje oko trinaest časova pre prašenja, ali se kod krmača kod kojih puerperijum protiče bez zdravstvenih poremećaja, u periodu od dvadeset četiri časa temperatura vraća na normalnu vrednost.

Proučavajući puerperalnu septikemiju i toksemiju u akutnom stadijumu, Maier (1987) je utvrdio da se telesna temperatura po prašenju, kod krmača koje nisu obolele kretala u granicama tolerancije (38,1 - 39,3 °C), dok su kod obolelih krmača zabeležene vrednosti od 39,4 °C do 41 °C. Telesna temperatura od 40,5 - 41,0 °C registrovana je kod krmača koje su obolele od puerperalne septikemije, a čije je nastajanje izazvao samo jedan izolovan uzročnik (*E. coli*, *Streptococcus* sp. ili *Staphylococcus* sp). Kod krmača kod kojih je ustanovljena mešana infekcija, telesna temperatura se kretala u istim granicama.

Pod pojmom MMA sindrom, Varadin (1977) podrazumeva takvo stanje krmača gde, se uz agalaksiju ili hipogalaksiju ispoljava više simptoma: febrilno stanje (telesna temperatura viša od 39,8 °C), anoreksija, depresija, zapaljenje vimena (neki mamarni kompleksi ili svi, su tvrdi, otečeni, upaljeni), upala materice sa iscetkom iz vagine. On ističe da nisu sva febrilna puerperalna stanja uz pojavu akutnog endometritisa u uzročnoj vezi sa pojavom mastitisa i agalaksije.

Bilić i sar. (1980) navode da se kod svih krmača obolelih od MMA sindroma javlja kataralni, odnosno kataralno-purulentni endometritis. Životinje su gotovo redovno subfebrilne ili febrilne sa izrazitom inapetencijom, a hipogalaksija i agalaksija se zapaža po njihovim izgadnelim leglima. Oboljenje nastaje u kratkom vremenskom roku nakon prašenja.

Kao što iznosi Filipović – Paničić (1977), endometritis krmača je povezan sa smetnjama u sekreciji i oboljenjima mlečne žlezde. Zapaljenje se u akutnom obliku obično pojavljuje nekoliko sati ili par dana nakon prašenja. Najčešće nastupe poremećaji opšteg stanja. Obolela životinja leži, nerado dozvoljava sisanje ili potpuno odbija prasid, mamarni kompleksi su otečeni, tvrdi, osetljivi, bolni na dodir, a koža je

zacrvenjena. Sekret je više ili manje promenjen, gotovo da ga nema. Zapaljenski procesi mogu zahvatiti sve mamarne komplekse ili samo pojedine. Prema Mittelholzeru (1959), ako infekt dospe iz obolelog uterusa u vime hematogenim putem, zapaljenje zahvata sve mamarne komplekse, a ako se infekcija širi galaktogenim ili limfogenim putem, zapaljenje zahvata samo pojedine.

Elmore i Martin (1986) navode da, ako hipogalaktiju i agalaktiju prati i zapaljenje vimena i endometritis, onda krmače imaju povišenu telesnu temperaturu, puls i disanje su ubrzani, javljaju se inapetencija i apatija, a dolazi i do opstipacije. Krmača se brani od prasadi koja pokušava da sisaju. Otok i crvenilo mamarnih kompleksa su manje ili više uočljivi. Njihovom palpacijom se vidi da su topliji nego susedni delovi kože i osjetljiviji na dodir.

Filipović-Paničić i sar. (1990), smatraju da je u periodu od 24 časa nakon prašenja otpornost organizma najmanja pa je i zdravstveno stanje pojedinih organa, a posebno vimena i genitalnog trakta najugroženije. Oni navode da akutni procesi u mlečnoj žlezdi nastaju najčešće u periodu od 10 do 15 sati nakon prašenja, mada mogu nastati i do 48-og sata.

Klinička slika puerperalnog MMA sindroma se znatno razlikuje od slučaja do slučaja (Ross, 1973. i Martin, 1967). Kod velikog broja krmača sa postpartalnom agalaktijom nema zapaljenja vimena. Prema ovim autorima, mastitis i agalaktija mogu da se pojave i odvojeno, ali se ipak najčešće javljaju simultano. Na osnovu rezultata sopstvenih istraživanja i sličnih rezultata Poulsen (1984), smatra da prema tome, MMA sindrom nije odgovarajući naziv za opisane poremećaje zdravstvenog stanja u puerperijumu krmača. Waller i sar. (2002) su ispitivali u kolikoj meri broj dana, u kojima se zapaža vaginalni iscedak, utiče na dužinu intervala od zalučivanja do sledećeg estrusa kao i na broj prasadi u narednom leglu. Autori zaključuju da, ukoliko je iscedak prisutan više od šest dana, to predstavlja znak težeg endometritisa i ima uticaja na kasniju reprodukciju ukoliko se krmače ne leče.

2.6. Profilaksa i terapija sindroma postpartalne disgalaktije (PDS)

Miljković i sar. (1996), navode da je lečenje obolelih krmača i nazimica od MMA sindroma, klasičnom terapijom, uspešno u 54,3% slučajeva. To znači da je

terapeutski efekat polovičan tako da je od velikog značaja i profilaksa, koja je za 30% uspešnija od terapije. Pod merama profilakse se prvenstveno podrazumevaju dobri uslovi držanja suprasnih krmača koji obuhvataju adekvatnu negu, prostor i kvalitetnu ishranu. Obavezno je vršiti restrikciju obroka od 110 dana graviditeta, neposredno pred prašenje, a na dan prašenja ne treba ih hraniti. U tom periodu u hranu treba dodati laksativna sredstva, mekinje kao i 300-600 g kristalnog šećera (Schutte, 1988, Wendt i Sobstiansky, 1995).

Jedna od osnovnih preventivnih mera kod MMA sindroma je pravilna priprema za prašenje, kojoj treba posvetiti posebnu pažnju, a pre svega ishrani. Ako je hrana za suprasne krmače, 10 dana pre prašenja energetski bogata, a uz to siromašna celulozom, tada gotovo uvek nastaje opstipacija i neretko MMA sindrom (Gadd, 1992). Ovaj autor navodi i iskustva iz Norveške i Holandije da preventivno dodata slama na pod, ali ne kao prostirka već kao regulator ishrane, uspešno nadomešta nedostatak celuloze. Navode se i druga hraniva koja deluju laksativno kao što je lucerkino brašno, ali samo dodato u određenoj količini, zatim repina pulpa, mekinje, ovas, raž, suncokret. Laksativi (magnezijum sulfat, NaCl i drugi), su sredstva koje treba oprezno koristiti, jer su ona zapravo purgativi. Zato se u cilju profilakse pre svega preporučuju dovoljne količine vode i dovoljno celuloze u ishrani visoko suprasnih krmača.

Još 1966. godine, Lodge i sar. navode da se kao preventivno sredstvo kod agalaksije, odnosno MMA sindroma može koristiti pituitrin. Izneta su i različita mišljenja o efektu tretiranja pituitrinom, koja se objašnjavaju načinom i vremenom njegove aplikacije. Kako se dalje navodi, on deluje uspešno preventivno samo ako se daje u toku prašenja ili odmah po završetku. Backstrom i sar. (1976) su utvrdili da primena $\text{PGF}_{2\alpha}$, u svrhu indukcije prašenja dovodi do smanjenja pojave MMA sindroma. Smatra se da je to rezultat skraćenog perioda prašenja, a postoje i mišljenja da tome doprinosi izvesno uterotonično delovanje $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Ispitujući MMA sindrom, Miljković i sar. (1996) su od 667 krmača i prvopraskinja. 289 plotkinja lečili klasičnom terapijom, dok je kod 378 krmača i nazimica indukovano prašenje, aplikacijom prostaglandinskih preparata (Planate, Cloprostenol, Dinolytic), 111 - 112 dana gestacije u dozi od 2 ml. Od plotkinja kod kojih je indukovano prašenje 311, ili 82,3% krmača nije obolelo od MMA sindroma. Oni ističu da indukcija prašenja nije važna samo radi skraćivanja servis perioda i

povećanja indeksa prašenja, nego i radi preveniranja kompleksnog oboljenja kao što je MMA sindrom.

Varadin (1977) za prevenciju puerperalnih oboljenja, a na osnovu rezultata dobijenih na preko 1500 prašenja predlaže mere koje se sastoje u redukciji hrane pred prašenje, parenteralnoj aplikaciji antibiotika na početku ili u toku prašenja i intrauterinoj aplikaciji antibiotika po prašenju. Dobri rezultati su postignuti aplikacijom Tardomyocell-a (30 ml 10% suspenzije) intramuskularno za vreme ili po prašenju ili intrauterinom aplikacijom Tardomyocel-a (100 ml 10% suspenzije) 6-18 sati *post partum*. Preporučuje se i intrauterino aplikovanje 100 do 150 ml 2% rastvora lotagena nakon prašenja.

Od mera za sprečavanje nastajanje MMA sindroma, Filipović-Pančić (1977) navodi, kao prvu meru, pravilno odabiranje nazimica za priplod (pravilno razvijeni mamarni kompleksi). Druga mera u suzbijanju puerperalnih oboljenja je preventivno tretiranje antibioticima i to intramuskularnom aplikacijom streptomicina, samog ili u kombinaciji sa penicilinom. Nakon prašenja se preporučuje ispiranje materice 2% rastvorom Lotagena. Ove mere treba sprovoditi uz dobre zoohigijenske uslove i uz normalnu i pravilnu ishranu.

Anočić i sar. (1992) smatraju da se blagovremenim otkrivanjem infekcija mokraćnih puteva u toku graviditeta može preventivno uticati i na pojavu MMA sindroma. Picart (1991), iznosi program prevencije koji podrazumeva da se na tri nedelje pre prašenja koristi dopunska ishrana zbog zdravstvene zaštite urinarnog trakta. On se sprovodi sistemski oksolinskom kiselinom. U tom vremenu se u trajanju od 5 dana dodaju vitamini i amonijum hlorid. Uz to se vrši merenje telesne temperature 2 puta na dan, prvog i drugog dana po prašenju. Kao gornja granica tolerancije uzima se temperatura od 39,5 °C i samo tada se sprovodi antibiotski tretman. Radi efikasnosti lečenja vrši se uzimanje vaginalnih briseva krmača uzastopno od četiri prašenja da bi se determinisali mikroorganizmi u genitalnom traktu. Istovremeno se određuje antibiogram. Terapija puerperalnih oboljenja traje više dana i troškovi su znatni, posebno kada se radi o velikim farmama i kada procenat obolelih jedinki može da bude i do 50%.

Bratanov još 1947. godine navodi da je kod agalaksije i mastita krmača sa uspehom primenjivao serum krava koje su bile pred teljenje, a kod hipogalaksije serum

sveže otehlenih krava. Pozitivan efekat ove terapije autor objašnjava efektima prolaktina iz seruma. Wilz (1956) smatra da je agalaksija u vezi sa hipokalcemijom i da pored antibiotika, uterotonika, kardijaka i vitamina treba aplikovati i kalcijum. Kalvelage (1963) ističe da puerperalnu sepsu kao posledicu dejstva bakterijskih toksina treba tretirati antibioticima uz aplikaciju ACTH, jer je efekat terapije bio manji kada su obolele plotkinje tretirane samo antibioticima. Mittelholzer (1959) i Ringarp (1960) opisuju dobre terapeutske efekte antibiotika, sulfonamida i kortikosteroidnih preparata u lečenju MMA sindroma. Oklješa (1957) navodi da je primena hipofiznih preparata (Hypophysan i Oxytocin) uspešna u terapiji puerperalnih poremećaja kada je u pitanju samo agalaksija. Ako mlečna žlezda nije pripremljena za laktaciju, bolji rezultat se postižu primenom estrogenih preparata, kao što je stilbestrol. Lokvančić i Šerić (1964) su dobre rezultate u terapiji MMA sindroma postigli antibioticima (penicilin i streptomycin), uteronicima (hipofizan) i kardijacima (kofein). Kod agalaksije su uz navedenu terapiju aplikovani i vitamin D i kalcijum. Brezowski i Muller (1960) pojavu MMA sindroma, a posebno agalaksije, povezuju sa delovanjem meteoroloških prilika. Oni su terapiju sprovodili povoljnim dejstvom Oxytocin-a (10 - 15 IJ) i Combelen-a.

Filipović-Paničić (1977), na osnovu rezultata brojnih istraživanja navodi da je terapija MMA sindroma usmerena na tri područja i to: 1. aplikaciju preparata koji stimulišu kontrakcije mioepitelnih vlakna glatke muskulature, a to su uterotonici, odnosno hipofizni preparati, 2. aplikaciju preparata kojima se smanjuju simptomi akutnog oboljenja - antiflogistici, kortikosteroidi, ACTH, Deksametazon, Novalgin i 3. aplikaciju preparata za suzbijanje uzročnika oboljenja, antibiotici širokog spektra i hemoterapeutici. U svojim daljim istraživanjima Filipović-Paničić i sar. (1985), navode kao veoma uspešnu kombinovanu terapiju kod agalaksije primenom antibiotika (penicilin + streptomycin), uterotonika (orastin, hipofizan) vitamina AD₃ i glukala u dozi 50 - 70 ml. Glukal je preparat kompleksne prirode - rastvor kalcijumovih soli sa glukozom uz dodatak fosfora i magnezijuma. Efekat terapije je utvrđen na osnovu mase legla i broja zalučene prasadi lečenih krmača. Zapažene su signifikantne razlike u broju i masi prasadi kod tretiranih plotkinja. Isti autori su nešto kasnije utvrdili (1990) da je kod MMA sindroma lečenje parenteralnom terapijom (antibiotici, analgetici, odnosno antipiretici, uterotonici, kardijaka i vitamini AD₃) bilo uspešno u 85,93% slučajeva. Kombinovana terapija navedenim terapeutcima uz lokalnu terapiju linimentom

Hepescinom dala bolje je rezultate i izlečeno je 94,20% obolelih krmača. Hepescin je antiinflamatorno sredstvo, koji sadrži escin, heparin i metilsalicilat, koji svoje dejstvo ispoljavaju pojačanjem tonusa vena i cirkulacije krvi i limfe, uz analgetsko i antinflatatorno dejstvo.

Jović i sar. (1979) smatraju da kada terapija parenteralnim davanjem antibiotika ne daje zadovoljavajuće rezultate, pored opšte treba primenjivati i lokalnu. Ovi autori su posle prašenja, aplikovali intrauterino 100 - 200 ml rastvora antibiotika. Prvo su koristili penicilin i streptomycin, a zatim i druge antibiotike prema antibiogramu za mikroorganizme izolovane iz cervikalnih briseva. Zatim su koristili i gotove antibiotske preparate specijalno namenjene za ovu svrhu - penušave oblete (hloramfenikol, teramicin, ursofuroil). Oni navode da ova sredstva daju dobre rezultate, ali zbog samog tehničkog načina aplikovanja nemaju širu primenu na farmama. Alternativna terapija se može izvoditi ispiranjem uterusa 2% rastvorom Lotagena i primenom Oxymetrina, u čijem sastavu se nalaze oksitocin i ergometrin. Preparati ergot-alkaloida kao što je Ergotil daju sasvim zadovoljavajući efekat kod dvokratne aplikacije. Uspešna terapija se postiže uz redovnu kontrolu opšteg zdravstvenog stanja, u prvom redu telesne temperature u prva tri dana po prašenju, po potrebi i duže, uz intezivno lečenje primenom antibiotika šireg spektra i uterotonika.

Pascual i sar. (1993), su objavili rezultate ispitivanja uspešnosti lečenja puerperalnog metritisa, odnosno MMA sindroma, prostaglandinom $\text{PGF}_2\alpha$ (Dinolytic) u cilju postizanja brže involucije materice i sprečavanja poremećaja u puerperijumu, a samim tim i u daljoj reprodukciji. Ovi autori smatraju da Dinolytic najbolje aktivira glatkomišićna vlakna uterusa, što favorizuje pražnjenje lohija. Aplikacijom Dinolytic-a oni su pokušali da izbegnu sistemsko davanje antibiotika kako parenteralno tako i intrauterino, s obzirom da intezivna i široka primena antibiotika znatno povećava troškove lečenja, a efekat terapije katkad izostaje. Tretiranjem sa 2 ml Dinolytic-a inramuskularno u vremenu od 36-48 sati, 30-40 sati ili 36-38 sati posle prašenja ili 1 ml Dinolytica intravulvarno 36 sati po prašenju, autori su postigli zadovoljavajuće rezultate. Naime, nakon tretmana Dinolytic-om, prema navodima autora, uterus je posle 24 časa "prazan" (oslobođen svih zaostalih plodovih voda, delova posteljice), a interservis je skraćen za 1,7 dana. Pored toga što je postignut dobar efekat terapije kod akutnih metritisa, bio je smanjen i broj hroničnih metritisa. Kako autori zaključuju,

Dinolytic je "oružje" koje omogućava da se limitiraju ili ograniče zdravstveni problemi u puerperijumu i njihove reperkusije na zootehničke rezultate, a samim tim i na finansijske.

Terapija MMA sindroma se može uspešno sprovesti aplikacijom prostaglandina $\text{PGF}_2\alpha$ (Dinolytic) u dozi od 2 mL intramuskularno u periodu od 36 do 40 časova nakon prašenja. U cilju preveniranja bolesti, već petnaest dana pre prašenja, može da se izvrši laboratorijska izolacija i identifikacija bakterijskih uzročnika MMA sindroma iz sekreta genitalnog trakta krmača i blagovremeno izradi antibiogram. Takodje je neophodno u što većoj meri smanjiti uticaj nespecifičnih faktora, vršiti primenu profilaktičkih mera i otklanjati tehnološke greške proizvodnje, čime se smanjuje verovatnoća pojave MMA sindroma (Radović, 1997).

Sumirajući dosadašnja saznanja o uzrocima hipo i agalacije krmača, Šamanc (2009) navodi da se najčešće radi o slaboj endokrinoj konstituciji za prašenje i laktaciju i hormonalnim poremećajima početkom i tokom laktacije. Zbog toga u terapiji treba koristiti preparate koji dovode do kontrakcije mioepitelnih ćelija kao što su Oxytocin, Hipofizan, Orastin. Oksitocin izaziva istiskivanje 80 – 140 mL mleka po mlečnoj žlezdi u zavisnosti od primenjene doze. Ovaj hormon ima i uterotonični efekat, a uz njega treba aplikovati i antiflogistike kao što su glukokortikosteoroidni preparati (Prednisolon i Hostacortin H). Oni takođe stimulišu glukoneogenezu i koriguju hipoglikemiju koja nastaje kod nekih plotkinja. Preporučuje se i intraperitonealna aplikacija izotoničnog rastvora glukoze (50mg/kg TM) kao i preparata kalcijuma. Potpomažuća terapija se sastoji u parenteralnoj aplikaciji vitaminskih preparata, a pre svega vitamina E. U cilju indukcije prašenja, krmačama se daju i preparati prostaglandina $\text{F}_2\alpha$ i to najčešće njihovi sintetski analozi (Planate, Cloprostenol, Cloprosin S ili Dinolytic). Međutim, ukoliko vime nije pripremljeno za laktaciju usled poremećaja mamogeneze i laktogeneze u poslednjoj fazi graviditeta, izgledi na uspeh su veoma slabi. Za suzbijanje nastale bakterijske infekcije koriste se antibiotici širokog spektra najbolje prema rezultatima antibiograma. Ukoliko za 24^h ne dođe do smanjenja telesne temperature preporučuje se promena antibiotika. Osim penicilina i streptomicina najčešće se koriste oksitetraciklini sa produženim delovanjem. Oni se aplikuju jednokratno i održavaju terapijsku koncentraciju četiri dana. Zadovoljavajući rezultati se postižu intrauterinom aplikacijom antibiotika kao što je Tardomyocell (100 ml 10% suspenzije). Za ispiranje

uterusa može se koristiti i Lotagen i to u dozi od 100 - 150 ml 0,5% suspenzije ili 100 ml 1% rastvora. Ovo ima za cilj da se postigne brža involucija materice i da se izbegnu komplikacije u funkciji mlečne žlezde. Nov pristup u lečenju i prevenciji ovih poremećaja se bazira na primeni beta-blokatora kao što je Carbazolol. Ovim preparatima se skraćuje vreme prašenja, a poznato je dugotrajni partusi pogoduju nastanku laktacionih poremećaja. Preparati iz grupe trunkvilajzera kod nekih životinjskih vrsta povećavaju otpuštanje prolaktina iz hipofize, ali to nije slučaj kod krmača. Zbog toga se ovi preparati koriste prvenstveno za smirivanje nemirnih jedinki koje ne dozvoljavaju prasadima da sisaju. Na većim farmama se u slučajevima hipogalaksije obično jedan deo legla premesti pod druge krmače a preostala prasad sisanjem stimuliše mlečnu žlezdu tako da se vremenom laktacija normalizuje.

Najčešće korišćeni lekovi u terapiji ovih poremećaja ipak su antibiotici širokog spektra, prostaglandini i Lotagen kao i fluniksini i meloksikam koji su podjednako efikasni, ali je mortalitet prasadi značajno manji kod krmača lečenih meloksikamom (Hirsch i sar, 2003). Antibiotici se mogu primenjivati sistemski, ali i lokalno u vidu posebnih pasta za intrauterinu aplikaciju.

Miljković i sar. (1996) su u svojim istraživanjima od 289 obolelih krmača od MMA sindroma izlečili 157, ili 54,3%. Terapija je trajala 5 -7 dana i sastojala se od intrauterine aplikacije 1% rastvora Lotagena od 100 ml, ili Kaodiara S od 100 ml, ili antibiotskih preparata. Uz to se parenteralno daju antibiotici, sulfopreparati, hormonski preparati, antiflogistici, antipiretici i analgetici. Pored ovakve terapije MMA sindrom je prema nekim saopštenjima (Schulte, 1988, Erski Biljić, 1995) moguće lečiti i homeoterapijom kao i akupunkturuom.

2.5. Manan-oligosaharidi - struktura i osobine

Manan-oligosaharidi pripadaju grupi prebiotika i povoljno deluju na životinje tako što selektivno stimulišu rast i/ili aktivnost jedne ili ograničenog broja vrsta bakterija u digestivnom traktu (Newman, 1994). Oni mogu da ispolje i pozitivne sistemske efekte nakon resorpcije fermentacionih produkata metabolizma bakterija i poboljšaju zdravstveno stanje domaćina (Upendra, 1999, Grela i sar., 2006).

Oligosaharidi se sastoje od 2-10 rezidua monosaharida međusobno povezanih glukozidnim vezama hemiacetalne grupe (ili hemiketal grupe) jednog šećera i hidroksilne grupe drugog šećera. Frukto-oligosaharidi (FOS) iz voća se već duže koriste u humanoj medicini pri terapiji poremećaja u digestivnom traktu, a prvenstveno u kontroli dijareje. Vezivanjem FOS-a sa pojedinim patogenim bakterijama, indirektno se menja mikroflora digestivnog trakta u smislu smanjenja broja nepoželjnih vrsta bakterija. Takođe se, korišćenjem FOS-a, smanjuje arterijski krvni pritisak, umanjuje resorpcija nekih ugljenih hidrata i lipida i normalizuje koncentracija glukoze i serumskih lipida (Delzenne i Roberfroid, 1994). U veterinarskoj medicini, frukto-oligosaharidi se mogu relativno uspešno koristiti u tretmanu infekcija izazvanih salmonelama.

U poslednje vreme, sve značajnije mesto u stočarskoj proizvodnji i ishrani domaćih životinja dobijaju manan-oligosaharidi (MOS). Oni su polimeri manoze kod kojih glavni lanac molekula sastavljen od rezidua manoze povezanih α - (1→6) vezama, nosi kraće grane (1-3 manoze) pripojene α - (1→2) i α - (1→3) vezama (Moran, 2004). Manani zajedno sa glukanima i hitinom predstavljaju glavne komponente ćelijskog zida kvasca u kome učestvuju sa oko 30% (Tizard i sar., 1989). Pored nabrojanih jedinjenja, potencijalni kandidati za prebiotike su galakto-oligosaharidi i oligosaharidi soje.

Princip dejstva manana bazira se na kompatibilnosti strukture manozama i lektina koji se nalaze na bakterijskim pilama. Na površini bakterija, koje ujedno i preovlađuju u patologiji digestivnog trakta monogastričnih životinja (*E. coli*, *Salmonella*, *Clostridium*, *Vibrio*) nalaze se lektini preko kojih se bakterije pripajaju za površinu epitelne ćelije crevne mukoze zbog toga što ona na svojoj površini poseduje polisaharidnu strukturu koja konformacijski odgovara lektinima. Dodavanjem manan-oligosaharida dolazi do stvaranja kompleksa manan-bakterija čime se onemogućava adherencija patogena za crevni zid (Spring, 1996). Bakterije poseduju i druge mehanizme adherencije za epitelne ćelije creva koji su rezistentni na inhibiciju manozama, ali vrlo veliki broj sojeva *E. coli* (66%) *Salmonella*, (53%) poseduje manozama osetljive adhezine (Choi i sar., 1994).

Manan-oligosaharidi nisu razgradivi od strane endogenih enzima tako da nesmetano prolaze kroz digestivni trakt i dospevaju do zadnjih partija gde se na opisani način vezuju sa bakterijama. Tako se sprečava kolonizacija zadnjih partija digestivnog trakta patogenim bakterijama i one se izbacuju u spoljnu sredinu. U nepovoljnim

uslovima (promena pH crevnog sadržaja, lezije crevne sluznice) i posledičnog prodora patogenih bakterija u prednje partije digestivnog trakta, MOS deluju na isti način stvarajući kompleks manan-bakterija koji nerazgrađen prolazi kroz digestivni trakt i izbacuje se u spoljnu sredinu (Spring, 1996).

Dokazano je da se *E. coli* sa manozo-specifičnim lektinima ne može pripojiti na površinu epitelne ćelije kada je prisutna manoza. U *in vitro* ispitivanjima je utvrđeno da *E. coli* može da se ukloni sa površine epitelne ćelije za 30 minuta od momenta izlaganja mananima. To ukazuje da manan-oligosaharidi, ne samo što sprečavaju pripajanje patogenih bakterija na površinu crevne sluzokože, već mogu i da "počiste" već pripojene bakterije (Spring, 2000).

U kontrolisanim uslovima je dokazano da manan-oligosaharidi deluju na cecalnu mikrofloru, a posebno na enteropatogene bakterije i kolonizaciju koliformnih bakterija koje poseduju tip 1 fimbrija. U cekumu tretiranih brojlera bio je značajno smanjen broj salmonela i koliformnih bakterija, ali isti efekat nije potvrđen kod određivanja broja laktobacila, enterokoka i anaerobnih bakterija. Selektivnost dejstva manan-oligosaharida se bazira na činjenici da poželjne vrste bakterija u digestivnom traktu (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *L. acidophyllus*, *L. delbreckii*) sadrže enzim manazu koja sprečava stvaranje pomenutog kompleksa. Na taj način je obezbeđena selektivnost vezivanja manan-oligosaharida samo za nepoželjne vrste bakterija koje inače ne sadrže ovaj enzim. Favorizovane bakterijske vrste indirektno i kompetitivno isključuju patogene mikroorganizme tako što troše njihov substrat, menjaju pH i indukuju sintezu bakteriocina. Dobro je poznato da je kod životinja koje unose oligosaharide, povećan broj korisnih a smanjen broj patogenih bakterijskih vrsta u crevnom sadržaju i u fecesu. Neki toksini, virusi i eukariotske ćelije takođe poseduju sposobnost vezivanja za ćelije tako što prepoznaju određene ugljene hidrate na njihovoj površini. Zbog te činjenice, manan-oligosaharidi mogu blokirati i njihovu adherenciju ili resorpciju pa im delovanje nije ograničeno na bakterije (Newman, 1996).

Ukoliko se teladima i prasadima, manan-oligosaharidi aplikuju peroralno prvog dana života, dolazi do značajnog povećanja resorpcije kolostralnih Ig G. Na ovaj način se obezbeđuje bolja imunološka zaštita mladunaca u prvim danima života. Opisani efekat je bio izraženiji kod teladi, koja su napajana kolostrumom sa dodatkom MOS-a, nego kod prasadi kojima je suspenzija istog preparata aplikovana pomoću brizgalice

(Lazarević i sar. 2010). Dokazano je u farmskim uslovima da ishrana teladi zamenama za mleko uz dodatak MOSu količini od 4 g po teletu dnevno povećava ukupan prirast, završnu težinu i dnevne priraste (Wilde i sar., 2006). Ispitivanja izvršena sa ciljem da se utvrdi uticaj dodavanja MOS-a u obroke za krmače, na biohemijske vrednosti parametara krvnog seruma krmača i prasadi dokazala su da na većinu parametara ovaj tretman nema uticaja. Kod krmača je utvrđeno povećanje koncentracije Fe i Cu kao i povećanje sposobnosti krvne plazme da redukuje gvožđe. U krvnom serumu prasadi je dokazano povećanje koncentracije Fe i uree, aktivnosti enzima superoksi-dismutaze i katalaze kao i povećanje sposobnosti krvne plazme da redukuje gvožđe. Koncentracija ukupnog holesterola i LDL holesterola u krvnom serumu prasadi je bila smanjena. Na osnovu ovih rezultata autori su zaključili da ishrana uz dodatak MOS preparata utiče na antioksidativni status kod svinja (Czech i sar 2009).

Pored lokalnih, manan-oligosaharidi pokazuju i neke sistemske efekte kod ljudi i životinja. Oni se prevashodno ogledaju u pozitivnom dejstvu na imunski sistem u slučajevima različitih tumora i bakterijskih infekcija. Antitumorska svojstva preparata manana uglavnom su opisana kod pasa i mačaka (Tizard, 2000). U jednom eksperimentu na ćurkama kojima su u hranu dodavani manan-oligosaharidi, utvrđena je povećana produkcija Ig G i Ig A molekula (Savage i sar., 1996). Manan-oligosaharidi pod određenim uslovima mogu da imaju adjuvantni efekat i da stimulišu imunski odgovor na antigene. Oligosaharidi koji sadrže manozu mogu da utiču na imunski sistem stimulacijom jetre da stvara manozo-vezujuće proteine koji se vezuju za kapsulu bakterija i pokreću aktivaciju sistema komplementa. Stimulacija imunskog odgovora je uglavnom rezultat dejstva manan-oligosaharida na makrofage i monocite i ogleda se u stimulisanju fagocitoze, oslobađanju arahidonske kiseline, leukotrijena, interleukina, interferona i TNF - faktor nekroze tumora (Tizard, 2000).

2.6. Lotagen u terapiji metritisa

Lotagen (Byk Gulden, Germany) je preparat koji je decenijama korišćen u veterinarskoj medicini i sadrži 36 težinskih procenata meta-krezol sulfonske kiseline sa metanolom u vodenom rastvoru. Ima nisku pH vrednost i može da se meša sa vodom u svim razmerama. On deluje kao dezinficijens, adstringens i uterotonik. Lotagen ima

sposobnost da patološki izmenjeno tkivo ograniči i odvoji od zdravog posle čega dolazi do ubrzane granulacije. Visok stepen kiselosti i fenol ubijaju skoro sve vegetativne oblike bakterija pri čemu ne dolazi do oštećenja zdravog tkiva i životinje ga dobro podnose.

Indikacije za primenu Lotagena su akutni i hronični endometriti, piometra, vaginitis, cervicitis, puerperalni poremećaji, smetnje u koncepciji, lokalna krvarenja, rak kopita i bradavice. U slučajevima endometritisa i piometre koristi se 2-4% rastvor. Junicama i krmačama se infundira u matericu 100 ml rastvora, a kravama 200 ml. Po potrebi se lečenje ponavlja posle 14 dana. Kod vaginita i cervicita se vrši tuširanje koncentrovanim Lotagenom. Za puerperalne poremećaje kao što je *retentio secundinarum* treba infundirati 1-2 L 2% rastvora, dok se kod puerperalne sepse i atonije uterusa koristi 3-5% solucija. Pri smetnjama u koncepciji kod junica, nespecifične etiologije, unosi se u uterus 100 ml 2-3% rastvora prvog dana estrusa, a posle 10 dana postupak se ponavlja. Osemenjavanje se vrši u prvom sledećem estrusu. Kod krvarenja i posle operativnog uklanjanja raka kopita, vrši se tuširanje koncentrovanim rastvorom.

Lotagen se u rastvorenom stanju može držati isto kao i koncentrat. Ukoliko je to potrebno, antibiotici i sulfonamidi se mogu aplikovati pre i posle upotrebe Lotagena (Anonymus).

3. CILJEVI I ZADACI ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj ovih istraživanja je bio da se u prasilištu, na dovoljno velikom broju obolelih krmača, ispita novi način terapije puerperalnih endometritisa krmača intrauterinom instilacijom sterilne suspenzije manan-oligosahharida i uporede dobijeni rezultati sa rezultatima klasičnog načina terapije Lotagenom.

Radi ostvarivanja ovog cilja postavljeni su sledeći istraživački zadaci:

1. Tretirati jednokratno krmače obolele od endometritisa intrauterinom aplikacijom suspenzije MOS preparata (5, 10 i 20g u 100 ml toplog fiziološkog rastvora) ili instilacijom 100 ml zagrejanog rastvora Lotagena (2%).
2. Odrediti uspešnost terapije i procenat recidiva na osnovu kliničkih simptoma 2-5 dana posle terapije.
3. Uzeti ispirak sadržaja uterusa od krmača koje ispoljavaju znake gnojnog endometritisa za bakteriološka i citološka ispitivanja na dan pregleda kao i 2-5 dana posle terapije.

4. Izraditi i obojiti citološke preparate razmaza ispiraka uterusa na dan terapije i 2-5 dana kasnije i izvršiti analizu uspešnosti terapije na osnovu broja bakterija, leukocita i epitelijalnih ćelija.
5. Izvršiti izolaciju i determinaciju bakterijskih vrsta u ispicima uterusa na dan terapije i 2-5 dana kasnije.
6. Odrediti stepen infekcije određivanjem broja kolonija (CFU) i uspešnost sprovedene terapije na osnovu broja i vrsta bakterija u prvom i drugom uzorku iz uterusa.
7. Izmeriti pojedinačno prasid iz svakog legla tretiranih krmača na dan terapije kao i iz legala zdravih (kontrolnih) životinja.
8. Izvršiti kontrolno merenje prasidi 2-5 dana nakon terapije i na dan zalučenja.
9. Izračunati ukupne i dnevne priraste prasidi poreklom od tretiranih i zdravih krmača.
10. Uraditi statističku analizu prikupljenih podataka izračunavanjem deskriptivnih statističkih parametara i određivanjem stepena značajnosti utvrđenih razlika između izračunatih srednjih vrednosti.

4. MATERIJAL I METODE RADA

Ispitivanje je izvedeno na farmi svinja sa ukupno 600 krmača u priplodu u blizini Novog Sada. U prvoj fazi oglada su formirane 4 ogledne (tretirane) i jedna kontrolna grupa krmača sa po 10 plotkinja u svakoj.

Ogledne životinje

Ogledne grupe su sačinjavale krmače kod kojih je 2 - 3 dana po prašenju, uočen purulentni vaginalni iscedak i koje imaju smanjen apetit. U ogled nisu bile uključene prvopraskinje kao ni krmače koje su imale više od šest prašenja. Sve krmače su bile rase švedski landras ili melezi velikog jorkšira i švedskog landrasa. One su bile smeštene u komercijalne bokseve 2,2 x 1,5 m koji obezbeđuju slobodan pristup prasadi. Temperatura ambijenta je iznosila 23-24 °C, a režim dan-noć je bio podešen na 14 + 10h. Plotkinje su bile hranjene prema standardnim normativima (AOC tablice 1993) kao što je prikazano u tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Hemijski sastav obroka za krmače tokom graviditeta i laktacije

Komponenta	Obrok u graviditetu (suva materija, g/kg)	Obrok u laktaciji (suva materija, g/kg)
Metabolička energija MJ/kg	13.14	13.63
Sirovi protein	136.8	168.4
Sirova vlakana	51.5	46.7
Sirova mast	34.9	38.7
Bezazotni ekstrakt	656.8	628.7
Pepeo	5.02	5.42
Lizin	6.1	9.8
Kalcijum	7.4	9.5
Fosfor	6.3	6.6

Klinička procena

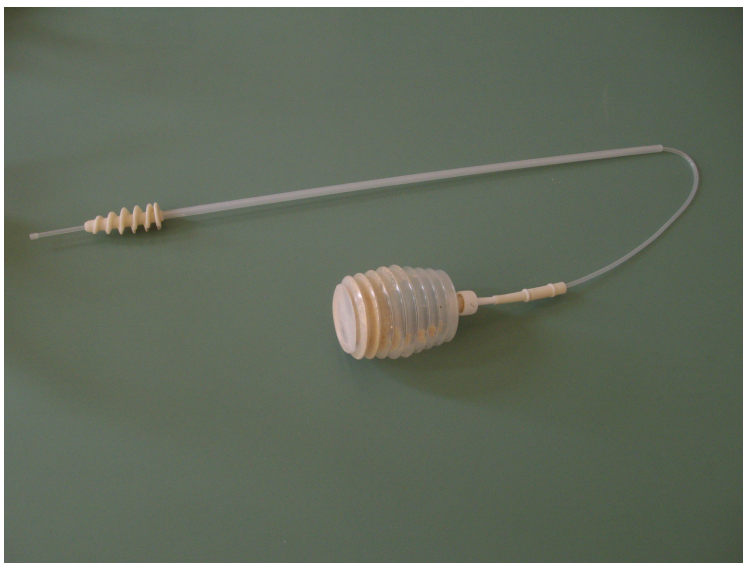
Klinička procena zdravstvenog stanja krmača je vršena na dan terapije i nakon 3 dana na osnovu sledeće skale:

- | | |
|--|---|
| a. veća količina mukopurulentnog iscetka, smanjen apetit, povišena TT | 4 |
| b. veća količina mukopurulentnog iscetka, smanjen apetit, normalna TT | 3 |
| c. manja količina mukopurulentnog iscetka, nešto slabiji apetit, normalna TT | 2 |
| d. bez iscetka, očuvan apetit, normalna TT | 1 |

Na osnovu ovako prikupljenih podataka izračunavan je procenat uspešnosti terapije i procenat pojave recidiva. Telesna temperatura krmača je merena svakodnevno laserskim termometrom (ThermoFlash® PRO-IR ZH-36, France) i u slučajevima kada je telesna temperatura prelazila vrednost od 39.5 °C, plotkinjama su parenteralno aplikovani antibiotici (PenStrep, Avilamycine) u dozama preporučenim od proizvođača.

Uzorkovanje sadržaja uterusa i aplikacija ekstrakta zida kvasca (YCW)

Od krmača ogleđnih grupa su prikupljeni uzorci sadržaja uterusa za citološka i mikrobiološka ispitivanja, a neposredno posle toga vršena je jednokratna aplikacija pripremljenie sterilne suspenzije YCW (engl. Yeast Cell Wall) ili Lotagena. U sledećoj fazi, posle 3 dana, uziman je kontrolni ispirak za iste analize. Uzorkovanje ispiraka uterusa krmača je vršeno aspiracijom pomoću sterilne brizgalice i posebno konstruisanog katetera koji omogućava bezbedan prolazak kroz cerviks i siguran rad. Uzorci su zatim preneti u sterilne plastične epruvete i dopremljeni do laboratorije radi daljih analiza.



Slika 4.1. Kateter za uzorkovanje sadržaja uterusa i intrauterinu aplikaciju lekova

Za terapiju je korišćen preparat na bazi manan-oligosaharida (YCW – Yeast Cell Wall, Batch No 6.9.175, Alltech, Fermin, Senta) koji je razmeravan u plastične bočice za veštačko osemenjavanje krmača u količinama od po 5, 10 i 20 g. Plotkinjama prve grupe je aplikovano 5 g YCW suspendovanog u 100 ml fiziološkog rastvora, druge grupe, 10 g i treće, 20 g. Bočice i njihov sadržaj su sterilisane zračenjem sa ^{60}Co u trajanju od 72 sata i ukupnom apsorbovanom dozom od 25 Gy. Neposredno pre aplikacije sterilnim kateterom, u flašice je dodavano 100 ml sterilnog fiziološkog rastvora prethodno zagrejanog na temperaturu tela. Plotkinjama četvrte grupe je istim kateterom aplikovan komercijalni preparat Lotagen (Byk Gulden, Germany) u količini od 100 ml i koncentraciji od 2 %.

Izrada razmaza

Priprema preparata za citološke analize je vršena nanošenjem uzoraka pomoću mikropipete na obeležena predmetna stakla, a zatim su staklenim štapićem pravljeni razmazi prečnima 2-3 cm. Razmazi ispiraka uterusa su zatim osušeni na vazduhu i tokom 15 minuta i obojeni metodom May-Grunwald Giemsa. Citološko morfološka analiza je vršena metodom direktne svetlosne mikroskopije pomoću mikroskopa

Olympus BH-2, (Japan) imerzionim objektivom na ukupnom uvećanju od 1000 x. Fotografije su snimane digitalnim aparatom marke Olympus. Pregledom preparata je određivano prisustvo neutrofilnih i eozinofilnih granulocita, limfocita, makrofaga, epitelnih ćelija i bakterija, kao i njihova struktura.

Bakteriološko ispitivanje

Bakteriološko ispitivanje izvedeno je odmah nakon prijema uzoraka u laboratoriju. Uzorci su zasejavani standardnom mikrobiološkom tehnikom na Columbia agar (CM331, Oxoid, Basingstoke, UK) sa dodatkom 5% ovčije krvi i MacConkey agar (CM115, Oxoid). Ploče su inkubirane u aerobnim uslovima na temperaturi od 37°C, tokom 24-48h. Izolovane bakterije su zatim umnožene u čistoj kulturi na hranljivom agaru (CM3, Oxoid), a identifikacija izolata je izvedena na osnovu morfologije kolonija, mikroskopskog izgleda, testova katalaze i oksidaze i ispitivanja biohemijskih karakteristika (Quin et al., 1998). Ukupan broj aerobnih, mezofilnih bakterija određivan je pripremom desetstrukih razređenja uzoraka (10^1 - 10^5) u puferovanoj peptonskoj vodi (CM1049, Oxoid). U količini od 0,5 ml, razređenja uzoraka su inokulisana u sterilne Petri ploče i zalivena sa Tryptone soya agar (CM131, Oxoid) sa dodatkom 5% ovčijih eritocita. Ploče su inkubirane na temperaturi od 37 °C tokom 48h. Posle isteka perioda inkubacije, prebrojane su izrasle kolonije na pločama sa 30-300 kolonija i određen je ukupan broj bakterija u mL uzorka (CFU/ml).

Telesna masa prasadi i prirasti

Prasad iz svakog legla je merena pojedinačno: na dan terapije krmača, 3 dana kasnije (pri kontrolnom pregledu) kao i u momentu zalučivanja radi izračunavanja ukupnih i dnevnih prirasta. Telesna masa prasadi je merena elektronskom vagom sa tačnošću od 10 g.

Plodnost krmača u narednom ciklusu

U poslednjoj fazi oglada su analizirani rezultati krmača, koje su bile uključene u ogled, u narednom reproduktivnom ciklusu. Registrovan je broj ukupno oprašene prasadi, živorođene i mrtvorodene kao i procenat gubitaka tokom prva tri dana po prašenju.

Statistička analiza podataka

Statistička analiza prikupljenih podataka je vršena izračunavanjem uobičajenih deskriptivnih parametara: srednje vrednosti, standardne devijacije i koeficijenta varijacije, a analiza statističke značajnosti utvrđenih razlika je urađena Studentovim t testom.

5. REZULTATI

Radi bolje preglednosti, rezultati postignuti u okviru ove disertacije su podeljeni u 5 podpoglavlja u skladu sa postavljenim istraživačkim zadacima: rezultati kliničkih ispitivanja, rezultati morfološkog i citološkog pregleda razmaza ispiraka materice, rezultati bakteriološkog pregleda ispiraka materice, broj i telesna masa prasadi tokom ogleada i rezultati prašenja krmača u narednom ciklusu

5.1. Rezultati kliničkih ispitivanja

Primenom sopstvene skale izrađene na osnovu kliničke slike oboljenja, opisane u poglavlju Materijal i metode, procenjivano je kliničko stanje obolelih krmača na dan terapije kao i 2-5 dana posle njenog sprovođenja intrauterinom instilacijom suspenzije MOS preparata (YCW) i Lotagena. Dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli 5.1.

Tabela 5.1. Prosečne vrednosti kliničkog skora krmača obolelih od endometritisa na dan terapije i 2-5 dana posle terapije intrauterinom instilacijom YCW (5, 10 i 20 g) i 2% Lotagena ($X \pm SD$)

	Prosečan klinički skor	Prosečan klinički skor 2-5 dana posle terapije	Klinički napredak %	Recidivi %
YCW I 5 g	$2,8 \pm 0,42$	$1,3 \pm 0,48$	53,4	30
YCW II 10 g	$3,2 \pm 0,63$	$1,1 \pm 0,32$	65,7	10
YCW III 20 g	$3,4 \pm 0,48$	$1,2 \pm 0,32$	64,7	10
Lotagen	$3,4 \pm 0,52$	$1,5 \pm 0,53$	55,9	50

Iz prikazanih rezultata može da se zapazi da su u svim grupama krmača, na početku ogleada, srednje vrednosti kliničkog skora bile približno iste i između njih nisu ustanovljene statistički značajne razlike. U svim grupama plotkinja je posle terapije,

evidentan značajan klinički napredak koji je bio najizraženiji u grupama YCW 10g i YCW 20g. Razlike u kliničkom skor u su bile visoko značajne unutar svih grupa pojedinačno ($p < 0.001$) ali ne i između njih. Još značajniji je nalaz da je u grupama krmača YCW 10g i YCW 20g procenat recidiva (krmača koje su ispoljavale znake endometritisa 2-5 dana nakon terapije) bio samo 10 % dok je u grupama YCW 5 I Lotagen on iznosio 30, odnosno 50% pojedinačno.

5.2. Rezultati morfološkog i citološkog pregleda razmaza ispiraka materice

U tabeli 5.2.1. izneti su rezultati dobijeni određivanjem zastupljenosti polimorfonuklearnih leukocita (PMN) na preparatima obojenih razmaza ispiraka uterusa obolelih krmača pre terapije i pri kontrolnom pregledu. Preparati su posmatrani pri uvećanju od 400 x i zatim su izračunavane srednje vrednosti za tri vidna polja. Na ovim preparatima je uočeno prisustvo celih i oštećenih PMN, limfocita, monocita, eozinofilnih granulocita, epitelnih ćelija i bakterija. Kako na pojedinim razmazima nisu uočeni svi ćelijski tipovi, statistička analiza je urađena samo za polimorfonuklearne leukocite. Ovi rezultati su prikazani u tabeli 5.2 1. a analiza statističke značajnosti izneta je u tabelama 5.2.1a-d.

Na svim obojenim razmazima uzoraka ispiraka uterusa na dan terapije je dominirao nalaz PMN sa 30 - 400 ćelija po vidnom polju. Morfološki su uočene različite ćelije: od onih sa jasno vidljivom membranom i segmentacijom jedra na 2 – 4 režnja do ćelija u različitim fazama degeneracije kao što su karioliza, kariopiknoza ili potpuna masna degeneracija. Ovakav nalaz ukazuje na akutni zapaljenski proces. Nalaz limfocita i eozinofilnih granulocita je bio sporadičan. U oko 30% preparata je zapaženo prisustvo lanaca streptokoka, kokobacila i drugih formi bakterija. Epitelne ćelije endometrija su bile retke.

Na razmazima dobijenim od ispiraka uzetih 2 - 5 dana posle terapije, zapaženo je znatno manje ćelijskih elemenata. Prosečno se u svakom vidnom polju nalazilo 1 - 10 PMN, malih limfocita i sporadično monocita. Bakterije su primećene u petnaest od 40 razmaza. Ove karakteristike su zapažene u svim slučajevima, samo je kod krmača koje su tretirane Lotagenom i koje su još uvek imale gnojni iscedak bilo prisutno više bakterija.

Tabela 5.2.1. Nalaz polimorfonuklearnih leukocita (PMN) u obojenim razmazima ispiraka uterusa obolelih krmača na dan terapije i 2-5 dana posle terapije

	Broj PMN na dan terapije ± SD (n = 10)	Broj PMN 2-5 dana posle terapije ± SD (n = 10)	t	p
YCW 5g	178 ± 50,3	70 ± 24,2	6,10	p <0,001
YCW 10g	195 ± 46,6	41 ± 19,8	9,61	p <0,001
YCW 20g	226 ± 53,1	42 ± 19,1	10,43	p <0,001
Lotagen	202 ± 43,3	91 ± 25,2	7,07	p <0,001

Kao što se zapaža iz podataka u tabeli 5.2.1., dokazana je visoko signifikantna statistička razlika u svim oglednim grupama između broja polimorfonuklearnih leukocita kada se uporede vrednosti registrovane na dan postavljanja dijagnoze i 2-5 dana posle terapije. Najbolji terapijski efekat je postignut instilacijom 10 i 20g YCW suspendovanih u 100 ml fiziološkog rastvora.

U sledeće dve tabele prikazani su rezultati određivanja statističke značajnosti razlika u broju polimorfonuklearnih leukocita kod obolelih krmača na dan postavljanja dijagnoze i sprovođenja terapije.

Tabela 5.2.1.a Statistička značajnost razlika u broju polimorfonuklearnih leukocita kod obolelih krmača na dan terapije (t vrednosti)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g
YCW 5g	*	*	*
YCW 10g	0,78	*	*
YCW 20g	1,47	2,16	*
Lotagen	1,14	0,33	1,22

Tabela 5.2.1b. Statistička značajnost razlika u broju polimorfonuklearnih leukocita kod obolelih krmača na dan terapije

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g
YCW 5g	*	*	*
YCW 10g	NSZ	*	*
YCW 20g	NSZ	NSZ	*
Lotagen	NSZ	NSZ	NSZ

NSZ – nije statistički značajno

Može da se zapazi da ne postoje statistički značajne razlike u broju neutrofilnih granulocita između oglednih grupa na dan postavljanja dijagnoze i istovremeno sprovođenja terapije. Na kraju su upoređene vrednosti istog parametra, 2-5 dana po izvedenoj terapiji u momentu kontrolnog pregleda (Tabele 5.2.1. c i d.).

Tabela 5.2.1.c Statistička značajnost razlika u broju polimorfonuklearnih leukocita kod obolelih krmača na dan kontrolnog pregleda (t vrednosti)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g
YCW 5g	*	*	*
YCW 10g	2,94	*	*
YCW 20g	2,90	0,1	*
Lotagen	1,92	4,97	4,95

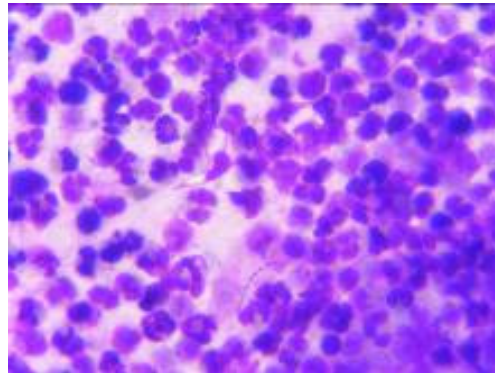
Tabela 5.2.1d. Statistička značajnost razlika u broju polimorfonuklearnih leukocita kod obolelih krmača na dan kontrolnog pregleda

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g
YCW 5g	*	*	*
YCW 10g	p < 0,01	*	*
YCW 20g	p < 0,01	NSZ	*
Lotagen	NSZ	p < 0,001	p < 0,001

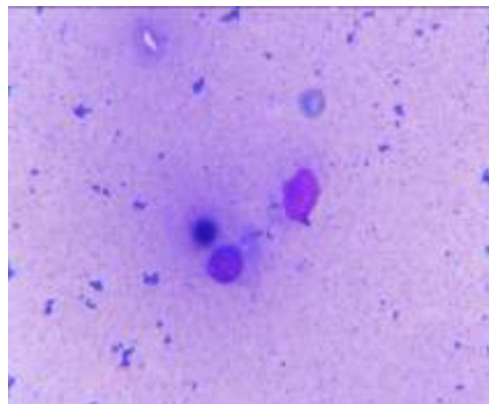
NSZ – nije statistički značajno

Dokazana je visoko signifikantna statistička razlika u broju polimorfonuklearnih leukocita između grupa YCW 5g i YCW 10 i 20g. Razlike između vrednosti registrovanih u grupi tretiranoj Lotagenom i grupa YCW 10g i 20g bile su veoma visoko signifikantne (Tabele 5.2.1.c i d). Takođe se zapaža da je najbolji terapijski efekat postignut instilacijom suspenzije 10 i 20g YCW u 100 ml fiziološkog rastvora.

Na slikama 5.2.1. i 5.2.2. prikazani su obojeni razmazi ispirka uterusa krmače sa endometritisom u momentu postavljanja dijagnoze i posle 5 dana.



Slika 5.2.1. Tipičan izgled obojenog razmaza ispirka uterusa krmače sa endometritisom (May Grunwald – Giemsa, 400x)
Zapaža se prisustvo brojnih bakterija i neutrofilnih granulocita



Slika 5.2.2. Tipičan izgled obojenog razmaza ispirka uterusa krmače sa endometritisom 5 dana posle terapije intrauterinom instilacijom 20g YCW (May Grunwald – Giemsa, 400x)
Zapaža se prisustvo dve epitelijalne ćelije i jednog limfocita

5.3. Rezultati bakteriološkog pregleda razmaza ispiraka materice

U ispircima uterusa krmača obolelih od endometritisa, pre i posle intrauterine instilacije 5, 10 i 20 g YCW ili 100 ml 2% Lotagena broj bakterija je određivan standardnom tehnikom brojanja izraslih kolonija. Ukupan broj je izražen u CFU/mL uzorka (engl. *Colony Forming Units*). Dobijeni rezultati su izneti u tabelama 5.3.1. – 4.

Tabela 5. 3. 1. Broj (CFU/mL) i vrsta bakterija u ispircima uterusa pre i posle terapije sa 5 g YCW

Red. br.	Tetovir br.	Prvo uzorkovanje CFU/mL ($\times 10^2$)	Uzorkovanje posle terapije CFU/mL ($\times 10^2$)	Ukupno smanjenje broja CFU (x)	Izolovane vrste bakterija
1	5871	35 000	150	233,3	<i>E. coli</i> <i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
2	5190	201 150	23	8702,1	<i>E. coli</i> <i>Arcanobacterium pyogenes</i>
3	8017	20 104	1 000	20,0	<i>E. coli</i> <i>Arcanobacterium pyogenes</i>
4	5572	5 000	1 000	5,0	<i>E. coli</i>
5	6502	150	100	1,5	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
6	7032	250 000	80	3125	koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i> sp., <i>E. coli</i> <i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
7	5606	500	20	25,0	<i>E. coli</i>
8	5679	30 000	20	1500,0	koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i> sp.
9	8401	1200	1200	1,5	<i>E. coli</i>
10	5462	7 000	1 600	4,3	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i> α - <i>haemolyticus</i>

Kao što se vidi iz prikazanih rezultata, iz 40% uzoraka ispiraka uterusa izolovana je samo po jedna bakterijska vrsta (*E. coli* ili koagulaza negativni *Staphylococcus*). Iz 50% uzoraka izolovane su dve vrste bakterija, a iz 10 % - tri.

Najučestalije je izolovana *E. coli* (80 % uzoraka), potom *Str. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (30 % uzoraka) i *Arcanobacterium pyogenes* (20%). Koagulaza negativni *Staphylococcus* sp., kao nespecifični uzročnik, izolovan je iz 20% uzoraka.

Ukupan broj bakterija u uzorcima prikupljenim pre terapije, iznosio je od 15 000 do 25 000 000 CFU/mL. Posle sprovedene terapije, najmanji utvrđen broj bakterija bio je 2000, a najveći 160 000 CFU/mL.

Rezultati dobijeni određivanjem vrsta i broja bakterija u ispercima uterusa pre terapije i 2-5 dana posle instilacije 10g YCW suspendovanog u 100 ml fiziološkog rastvora. prikazani su u tabeli 5.3.2.

Tabela 5.3.2. Broj (CFU/mL) i vrsta bakterija u ispercima uterusa pre i posle terapije sa 10 g YCW

Red. br.	Tetovir br.	Prvo uzorkovanje CFU/mL (x10 ²)	Uzorkovanje posle terapije CFU/mL (x 10 ²)	Ukupno smanjenje broja CFU (x)	Izolovane vrste bakterija
1	7949	1604	168	9,5	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i> , <i>E. coli</i>
2	5208	242	72	3,3	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i> , koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i>
3	8542	515 000	18	2861,1	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> <i>Staphylococcus hyicus</i>
4	5492	40 320	40	1008,0	<i>Streptococcus α-haemolyticus</i> <i>E. coli</i>
5	6891	215 000	31	6935,5	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E. coli</i>
6	8600	2 600	202	12,7	<i>Streptococcus α-haemolyticus</i> , <i>E. coli</i>
7	7457	10 700	3	3566,6	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i> , koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i>
8	2481	400	170	2,35	Koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i> , <i>E. coli</i>
9	6971	23 000	512	44,9	<i>Streptococcus α-haemolyticus</i> , <i>E. coli</i>
10	5612	150 580	50	3011,55	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i> , <i>E. coli</i>

Iz rezultata prikazanih u tabeli 5.3.2 se zapaža da su iz svih ispiraka uterusa krmača koje su obolele od endometritisa izolovane po dve dominantne bakterijske vrste. Najzastupljenija bakterijska vrsta je bila *E coli* u 70% uzoraka a zatim slede *Str. dysgalactiae subsp. equisimilis* u 50 % uzoraka i *Streptococcus α haemolyticus* u 30% ispraka. Od nespecifičnih uzročnika, najučestalije je izolovan koagulaza negativni *Staphylococcus* sp. koji je bio zastupljen u 30% uzoraka.

Pri uzimanju prvog uzorka najmanji broj kolonija je bio 400×10^2 a najveći $515\ 000 \times 10^2$. Posle terapije najmanji broj kolonija je bio 3×10^2 a najveći 512×10^2 .

U tabeli 5.3.3. su prikazani rezultati dobijeni određivanjem ukupnog broja i vrsta u ispircima uterusa krmača obolelih od endometritisa pre terapije i 2-5 dana posle intrauterine instilacije 20 g YCW suspendovanog u 100 ml fiziološkog rastvora.

Tabela 5.3.3. Broj (CFU/mL) i vrsta bakterija u ispircima uterusa pre i posle terapije sa 20 g YCW

Red. br.	Tetovir br.	Prvo uzorkovanje CFU/mL ($\times 10^2$)	Uzorkovanje posle terapije CFU/mL ($\times 10^2$)	Ukupno smanjenje broja CFU (x)	Izolovane vrste bakterija
1	5106	30 000	20	1500	Koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Streptococcus α-haemolyticus</i> , <i>E. coli</i>
2	6634	7 000	200	35	<i>E. coli</i>
3	6897	201 800	1 200	168,1	<i>Str. dysgalactiae subsp. Equisimilis</i> , <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ,
4	7798	2 300	800	2,87	<i>Str. dysgalactiae subsp. equisimilis</i>
5	5519	104	13	8,0	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E. coli</i>
6	7999	40 007	30	1356,6	<i>E. coli</i> , <i>Str. dysgalactiae subsp. equisimilis</i>
7	7811	850	300	2,83	<i>E. coli</i> , <i>Arcanobacterium pyogenes</i>
8	2492	1 600	110	1,45	<i>Arcanobacterium pyog.</i>
9	5767	16 000	700	22,85	<i>E. coli</i> , <i>Str. dysgalactiae subsp. equisimilis</i>
10	5527	430 000	40	10 750	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

Kao što se vidi iz rezultata prikazanih u tabeli 5.3.3. iz 20% ispiraka izolovana je samo jedna vrsta bakterija i to *E. coli* ili *Arcanobacterium pyogenes*. Iz 60% ispiraka izolovane su dve vrste, a iz 20% tri. Najučestalije je izolovana *E. coli* (90% uzoraka), zatim *Str. dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (40 % uzoraka) i *Staphylococcus aureus* (30% uzoraka). Od nespecifičnih uzročnika izolovan je koagulaza negativni *Staphylococcus* sp.

Prilikom prvog uzorkovanja, ustanovljeni broj bakterija u uzorcima iznosio je od 10 400 CFU/mL, do 43 000 000 CFU/mL. Posle sprovedene terapije, broj bakterija u uzorcima bio je u intervalu od 1 300 CFU/mL do 120 000 CFU/mL.

U tabeli 5.3.4. su prikazani rezultati određivanja ukupnog broja i vrsta bakterija u ispircima uterusa krmača obolelih od endometritisa, pre terapije i 2-5 dana posle intrauterine instilacije 100 ml Lotagena 2%.

Tabela 5.3.4. Broj (CFU/mL) i vrsta bakterija u ispircima uterusa pre i posle terapije sa Lotagen 2% solucijom (100 ml)

Red. br.	Tetovir br.	Prvo uzorkovanje CFU/mL (x10 ²)	Uzorkovanje posle terapije CFU/mL (x 10 ²)	Ukupno smanjenje broja CFU (x)	Izolovane vrste bakterija
1	8294	300	300	0	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i> , <i>Staphylococcus</i> sp.
2	7628	50 000	50 000	0	<i>Staphylococcus</i> sp.
3	6256	20	7 000	0,002*	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i> , <i>E. coli</i>
4	6079	202 000	2 200	91,8	<i>Bacillus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i>
5	5896	7 000 000	155 000	45,1	<i>E. coli</i>
6	5566	162	10 105	0,01*	<i>E. coli</i> <i>Arcanobacterium pyogenes</i>
7	5407	50 000	3 700	13,5	<i>Staphylococcus aureus</i>
8	5860	18 000	4 560	3,9	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>
9	6936	560	70	8,0	<i>Str. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
10	6596	33	200	0,165*	<i>Staphylococcus</i> sp., <i>E. coli</i>

* vrednosti manje od 1 predstavljaju povećanje broja CFU/mL

Može da se zapazi da je iz 30% ispiraka izolovana samo jedna bakterijska vrsta i to *E. coli*, *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativni *Staphylococcus* sp. Iz 70% ispiraka izolovane su dve vrste. Najzastupljene bakterijske vrste su bile *E. coli* i *Str. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* u po 40 % uzoraka a zatim sledi *Staphylococcus aureus* 30% uzoraka. Od nespecifičnih vrsta izolovani su *Bacillus* spp. i koagulaza negativni *Staphylococcus* sp.

Prilikom prvog uzorkovanja najmanji utvrđen broj kolonija je bio 2000 CFU/mL, a najveći 700 000 000 CFU/mL. Posle sprovedene terapije najmanji broj kolonija je bio 300 CFU/mL, a najveći 51 200 CFU/mL.

Ako se zbirno analiziraju rezultati bakterioloških ispitivanja ispiraka uterusa krmača obolelih od endometritisa, može se zaključiti da je ukupno u 25 % uzoraka (10 od 40) izolovana samo jedna bakterijska vrsta. U 57,5 % izolovane su dve (23 od 40), a u 17,5% tri (7 od 40). Dominantna bakterijska vrsta je bila *E. coli* koja je izolovana u 62,5 % uzoraka (25 od 40) a zatim slede *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* u 27,5% (11 od 40), *Arcanobacterium pyogenes* u 17,5% (7 od 40) i *Staphylococcus aureus* u 15% (6 od 40) slučajeva. Od nespecifičnih uzočnika najzastupljeniji je bio koagulaza negativni *Staphylococcus* sp. koji je izolovan u 20% slučajeva (8 od 40).

Najmanji broj bakterija pri prvom uzorkovanju bio je 40 000 CFU/mL, a najveći 51 500 000 CFU/mL. Posle sprovedene terapije, broj bakterija je redukovan na vrednosti od 7 000 CFU/mL do 15 000 000 CFU/mL.

U tabeli 5.3.5. dat je zbirni prikaz stepena redukcije broja bakterijskih kolonija dobijenih kultivacijom uzoraka ispiraka uterusa krmača obolelih od endometritisa i tretiranih intrauterinom instilacijom suspenzija YCW (5, 10 i 20g u 100 ml FR) i rastvora Lotagena (2 %, 100 ml).

Iz prikazanih rezultata se može zapaziti da su iz uzoraka ispiraka uterusa i pre i posle terapije, izolovane iste vrste bakterija: *E. coli*, *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*, *Staphylococcus aureus*, *Arcanobacterium pyogenes* i koagulaza negativni *Staphylococcus* sp. Redukcija broja bakterija (CFU/mL) bila je približno ista u svim oglednim grupama i nije zavisila od primenjene terapijske koncentracije YCW (od 5, 10 i 20g). Takođe, stepen redukcije je u velikoj meri varirao unutar svake grupe. Između grupa tretiranih suspenzijom YCW nije bilo statistički značajnih razlika u

stepenu redukcije broja bakterija (CFU/mL). Na suprot ovim nalazima, tretman rastvorom Lotagena (2%), koji je takođe imao za posledicu kliničko poboljšanje, dovodio je do značajno manjeg smanjenja broja bakterija uz 50 % recidiva posle 2-5 dana.

Tabela 5.3.5. Stepenu redukcije broja bakterija (CFU/mL) ustanovljen u uzorcima ispiraka uterusa krmača obolelih od endometritisa i tretiranih intrauterinom instilacijom suspenzija YCW (5, 10 i 20g u 100 ml) i rastvora Lotagena (2 %, 100 ml)

	YCW I 5 g		YCW II 10 g		YCW III 20 g		Lotagen 100 ml 2 %	
	Tetovir	SR	Tetovir	SR	Tetovir	SR	Tetovir	SR
1	5871	233,3	7949	9,5	5106	1500	8294	0
2	5190	8702,1	5206	3,3	6634	35	7628	0
3	8017	20,0	8542	2861,1	6897	168,1	6256	0,002*
4	5572	5,0	5491	1008,0	7798	2,87	6079	91,8
5	6502	1,5	6891	6935,5	5519	8,0	5896	45,1
6	7032	3125	8600	12,7	7999	1356,6	5566	0,01*
7	5606	25,0	7457	3566,6	7811	2,83	5407	13,5
8	5679	1500,0	2481	2,35	2492	1,45	5860	3,9
9	8401	1,5	6971	44,9	5767	22,85	6934	8,0
10	5462	4,3	5612	3011,5	5527	10 750	6596	0,165*
Σ	13 617.7		14 443.95		13 847.1		162.3	
X D	1361.7		1444.4		1384.7		32.46	

SR – stepenu redukcije broja bakterija (CFU/mL)

* vrednosti manje od 1 predstavljaju povećanje broja CFU/mL

5.4. Broj i telesna masa prasadi tokom oglada

U tabeli 5.4.1. su prikazani podaci o broju prasadi poreklom od krmača uključenih u ogled na dan terapije, 2-5 dana kasnije i u momentu zalučenja kao i ukupni procenat gubitaka do zalučenja.

Tabela 5.4.1. Srednje vrednosti broja prasadi na dan terapije, 2-5 dana kasnije, broj u momentu zalučenja ($X \pm SD$) i ukupni procenat gubitaka.

	Broj prasadi na dan terapije	Broj prasadi 2 – 5 dana posle terapije	Broj prasadi na zalučenju	Ukupni prosečan gubitak	Prosečan gubitak %
YCW 5 g	10,8 ± 0,63	10,5 ± 0,85	9,9 ± 1,14	0,9	9,16
YCW 10 g	9,9 ± 0,99	9,8 ± 1,03	9,5 ± 1,18	0,4	4,2
YCW 20 g	10,9 ± 1,37	10,3 ± 0,67	9,5 ± 1,35	1,4	14,7
Lotagen	10,9 ± 0,99	10,6 ± 1,07	9,2 ± 1,40	1,7	18,4
Kontrola	10,9 ± 0,57	10,9 ± 0,57	10,2 ± 1,40	0,7	6,8

Najveći srednji broj prasadi na početku oglada registrovan je u grupama YCW 20g, Lotagen i kontrolnoj grupi (10,9), a najmanji u grupi YCW 10g. Na dan terapije, prosečan broj prasadi je bio značajno manji u grupi krmača tretiranih sa 10g YCW u poređenju sa grupama plotkinja tretiranih sa 5g YCW, Lotagenom i u kontrolnoj grupi ($p < 0.05$). Posle 2-5 dana prosečan broj prasadi je bio najveći u kontrolnoj grupi plotkinja i ova razlika je bila statistički značajna ($p < 0,05$) u odnosu na vrednosti registrovane u grupama krmača tretiranih intrauterinom instilacijom 5 i 10g YCW. Srednji broj prasadi je na dan zalučenja bio najveći u kontrolnoj grupi (zdravih) krmača (10,2) a najmanji u grupi tretiranoj Lotagenom (9,2). Ove razlike su bile samo numeričke. Ukupni gubici su do momenta zalučenja bili najveći u grupi krmača tretiranih intrauterinom instilacijom rastvora Lotagena.

U tabeli 5.4.2. su prikazane srednje vrednosti telesne mase prasadi poreklom od krmača obolelih od endometritisa na početku oglada, 2-5 dana posle terapije i na dan zalučenja. Rezultati statističke analize značajnosti razlika između srednjih vrednosti registrovanih u pojedinim oglednim grupama prikazani su u tabelama 5.4.2 a i 5.4.2 b.

Tabela 5.4.2. Telesna masa (g) prasadi ($x \pm SD$) u momentu terapije, 2-5 dana kasnije i na zalučenju

	TM terapija	TM terapija + 2-5 dana	TM - zalučenje
YCW 5 g	1942,8 \pm 239,51	2666,3 \pm 315,25	7119,1 \pm 997,59
YCW 10 g	1858,8 \pm 144,83	2459,4 \pm 224,31	7695,4 \pm 568,54
YCW 20 g	1843,1 \pm 212,45	2541,1 \pm 427,31	7695,4 \pm 717,29
Lotagen	1956,3 \pm 267,75	2492,5 \pm 377,65	6936,9 \pm 893,42
Kontrola	1981,8 \pm 201,85	2582,0 \pm 253,86	6623,9 \pm 793,16

Tabela 5.4.2a Statistička analiza razlika u telesnoj masi prasadi u momentu terapije krmača (t vrednosti)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	0,95	0,98	0,12	0,39
YCW 10g	*	*	0,19	1,01	1,56
YCW 20g	*	*	*	1,04	1,49
Lotagen	*	*	*	*	0,24

Tabela 5.4.2.b Statistička analiza razlika u telesnoj masi prasadi u momentu terapije krmača (značajnost)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	NSZ	NSZ	NSZ	NSZ
YCW 10g	*	*	NSZ	NSZ	NSZ
YCW 20g	*	*	*	NSZ	NSZ
Lotagen	*	*	*	*	NSZ

NSZ – nije statistički značajno

Analizom podataka prikazanih u tabelama 5.4.2 i 5.4.2a i b može da se zaključi da u momentu terapije krmača na dan ispoljavanja kliničkih simptoma nije bilo razlika u telesnoj masi prasadi poreklom od krmača svih oglednih grupa.

Tabela 5.4.2c Statistička analiza razlika u telesnoj masi prasadi 2 – 5 dana posle terapije krmača (t vrednosti)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	1,69	0,74	1,11	0,65
YCW 10g	*	*	0,53	0,24	1,14
YCW 20g	*	*	*	0,26	0,26
Lotagen	*	*	*	*	0,62

Tabela 5.4.2.d Statistička analiza razlika u telesnoj masi prasadi 2-5 dana posle terapije krmača (značajnost)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	NSZ	NSZ	NSZ	NSZ
YCW 10g	*	*	NSZ	NSZ	NSZ
YCW 20g	*	*	*	NSZ	NSZ
Lotagen	*	*	*	*	NSZ

NSZ – nije statistički značajno

U momentu uzimanja drugog uzorka 2-5 dana nakon terapije takođe nisu zapažene statistički značajne razlike u telesnoj masi prasadi poreklom od krmača svih oglednih grupa. Ovi podaci su prikazani u tabelama 5.4.2 c i d.

Tabela 5.4.2e Statistička analiza razlika u telesnoj masi prasadi u momentu zalučenja (t vrednost)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	1,58	1,45	0,43	1,23
YCW 10g	*	*	0,03	2,26	3,47
YCW 20g	*	*	*	2,06	3,13
Lotagen	*	*	*	*	0,82

Table 5.4.2f Statistička analiza razlika u telesnoj masi prasadi u momentu zalučenja (značajnost)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	NSZ	NSZ	NSZ	NSZ
YCW 10g	*	*	NSZ	p < 0,05	p < 0,01
YCW 20g	*	*	*	p < 0,05	p < 0,01
Lotagen	*	*	*	*	NSZ

NSZ – nije statistički značajno

Kada su analizirani podaci dobijeni određivanjem telesne mase prasadi na dan zalučenja, utvrđeno je da su u grupama YCW 10g i YCW 20g prasad bila značajno teža u poređenju sa prasadima poreklom od krmača tretiranih Lotagenom ($p < 0.05$) i prasadima poreklom od zdravih krmača. Ostale razlike su bile samo numeričke.

Potrebno je da se istakne da ovi rezultati nisu u potpunosti reprezentativni zbog činjenice da nisu sve krmače ponovo pregledane istog dana (kada su merena prasad) i nisu sva prasad zalučivana istog dana života zbog tehnoloških zahteva na farmi. Zbog toga je za sve grupe izračunavan srednji dnevni prirast.

Dnevni prirasti prasadi (g) od momenta terapije krmača do kontrolnog pregleda (2-5 dana) i uzimanja drugog uzorka sadržaja materice ($x \pm SD$) su prikazani u tabeli 5.4.3. U tabelama 5.4.3.a i 5.4.3.b prikazani su rezultati analize statističke značajnosti utvrđenih razlika.

Tabela 5.4.3. Dnevni prirasti prasadi (g) od momenta terapije krmača do kontrolnog pregleda (2-5 dana) i uzimanja drugog uzorka sadržaja materice ($x \pm SD$)

	Dnevni prirasti od terapije do 2-5 dana posle	Dnevni prirasti do zalučenja
YCW 5g	206,4 ± 42,55	221,1 ± 27,85
YCW 10g	192,1 ± 42,22	230,2 ± 31,93
YCW 20g	204,5 ± 52,70	241,2 ± 30,91
Lotagen	162,7 ± 31,17	205,7 ± 39,61
Kontrola	199,0 ± 82,26	210,1 ± 38,72

Tabela 5.4.3.a. Statistička analiza razlika u dnevnim prirastima prasadi od momenta terapije krmača do kontrolnog pregleda (2-5 dana) i uzimanja drugog uzorka sadržaja materice (t vrednosti)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	0,75	0,09	2,62	0,22
YCW 10g	*	*	0,58	1,77	0,26
YCW 20g	*	*	*	2,15	0,15
Lotagen	*	*	*	*	1,33

Tabela 5.4.3. b. Statistička analiza razlika u dnevnim prirastima prasadi od momenta terapije krmača do kontrolnog pregleda (2-5 dana) i uzimanja drugog uzorka sadržaja materice (značajnost)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	NS	NS	p < 0,02	NS
YCW 10g	*	*	NS	NS	NS
YCW 20g	*	*	*	P < 0,05	NS
Lotagen	*	*	*	*	NS

NSZ – nije statistički značajno

Statistička analiza značajnosti utvrđenih razlika u dnevnim prirastima prasadi od momenta terapije krmača do momenta kontrolnog pregleda i uzimanja drugog uzorka sadržaja uterusa (2-5 dana kasnije), ukazala je da ona postoji samo kada se porede grupe YCW 5 (p < 0,02) i 20 (p < 0,05) sa grupom tretiranom Lotagenom.

U tabelama 5.4.3.c i 5.4.3d prikazana je statistička analiza razlika u dnevnim prirastima prasadi do momenta zalučenja (t vrednosti)

Tabela 5.4.3.c Statistička analiza razlika u dnevnim prirastima prasadi do momenta zalučenja (t vrednosti)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	0,68	1,52	1,00	0,73
YCW 10g	*	*	0,78	1,52	1,26
YCW 20g	*	*	*	2,23	1,98
Lotagen	*	*	*	*	0,25

Table 5.4.3.d. Statistička analiza razlika u dnevnim prirastima prasadi do momenta zalučenja (značajnost)

	YCW 5g	YCW 10g	YCW 20g	Lotagen	Kontrola
YCW 5g	*	NSZ	NSZ	NSZ	NSZ
YCW 10g	*	*	NSZ	NSZ	NSZ
YCW 20g	*	*	*	p < 0,05	p < 0,05
Lotagen	*	*	*	*	NS

NSZ – nije statistički značajno

Statistička analiza značajnosti utvrđenih razlika u dnevnim prirastima prasadi do momenta zalučnja ukazala je da ona postoji samo kada se uporedi grupa YCW 20 sa grupom tretiranom Lotagenom i kontrolnom grupom ($p < 0,05$).

5.5. Rezultati prašenja krmača u narednom ciklusu

U cilju praćenja eventualnih naknadnih posledica ovog novog načina terapije krmača obolelih od endometrita, registrovan je u narednom reproduktivnom ciklusu istih krmača, broj oprasene prasadi (živorođene i mrtvorodene) kao i ukupni gubici u prvim danima po prašenju. Ovi rezultati su prikazani u tabeli 5.5.

Tabela 5.5. Reproductivni rezultati krmača uključenih u ogled u sledećem reproduktivnom ciklusu ($X \pm SD$)

	Ukupno opraseno	Živo	Mrtvo	Avitalno	Ukupni gubitak	Ukupni gubitak %
YCW 5 g n = 8*	11,9 ± 2,47	10,75 ± 1,67	0,5	0,63	1,13	9,49
YCW 10 g n = 9*	12,3 ± 2,69	10,89 ± 1,96	0,56	0,89	1,45	11,78
YCW 20 g n = 8*	12,1 ± 2,47	10,4 ± 1,60	1,13	0,63	1,75	14,46
Lotagen n = 9*	11,78 ± 2,91	10,3 ± 2,18	0,89	0,56	1,44	12,22
Kontrola* n = 9	13,44 ± 1,59	11,44 ± 0,88	0,89	2,00	2,89	21,50

*Od ukupnog broja od 50 krmača dve su uginule u narednih šest meseci a pet je prodato

Može da se zaključi da tretman krmača intrauterinom instilacijom YCW i Lotagena nije značajno uticao na broj oprasene prasadi u narednom reproduktivnom ciklusu. Između oglednih grupa nisu dokazane statistički značajne razlike. Ukupni gubici su bili najveći u kontrolnoj grupi krmača, ali je u njoj i broj oprasene prasadi bio najveći.

6. DISKUSIJA

Rezultati dobijeni ispitivanjima, izvršenim u okviru ove doktorske disertacije, razmatrani su poređenjem vrednosti registrovanih u pojedinim oglednim grupama kao i poređenjem sa rezultatima koje navode drugi autori. Ovo poglavlje je takođe podeljeno u 6 podpoglavlja: klinički nalazi, morfološki i citološki nalazi razmaza ispiraka materice, bakteriološki pregled razmaza ispiraka materice, broj i telesna masa prasadi tokom oglada i reproduktivni rezultati krmača u narednom ciklusu. U poslednjem podpoglavlju izneta je najnovija teorija o etiopatogenezi PDS (Martineau i sar 2013).

6.1. Klinički nalazi

Tokom oglada jasno je zapaženo kliničko poboljšanje kod velike većine krmača, 2-5 dana posle jednokratne intrauterine aplikacije suspenzije MOS preparata (YCW), ili rastvora Lotagena. Imajući u vidu potrebu da se u ispitivanjima ove vrste izvrši bar delimična kvantifikacija kliničkih simptoma primenjivali smo skalu sopstvene izrade prikazanu u poglavlju Materijal i metode, a koja je prema našem mišljenju to omogućavala na dovoljno precizan način. Na početku ispitivanja, srednje vrednosti kliničkog skora su bile približno iste u svim grupama krmača i između njih nisu ustanovljene statistički značajne razlike. Variranja u okviru grupa bila su na srednjem nivou od 20%. Pri kontrolnom pregledu, registrovan je unutar svih grupa pojedinačno, ali ne i između njih, značajan klinički napredak. Razlike u kliničkom skoruu su bile značajne na nivou od 99,9% ($p < 0,001$). Klinički se poboljšanje manifestovalo smanjenom količinom ili potpunim odsustvom vaginalnog iscetka, normalizacijom telesne temperature i poboljšanim apetitom. Procenom srednjih vrednosti kliničkog skora nije bilo moguće dokazati jasnu doznu zavisnost korišćenog preparata što je

najverovatnije posledica činjenice da se tretmanom sa 10g YCW postizao maksimalni terapijski efekat koji je bilo moguće ostvariti na ovaj način.

Od posebnog značaja je bio nalaz da je u grupi krmača tretiranih sa 10g i 20g YCW procenat recidiva (krmača koje su ispoljavale znake endometritisa 2-5 dana nakon terapije) bio samo 10 %. To je praktično značilo da je od 10 tretiranih krmača samo kod jedne bilo moguće ponovo uočiti simptome oboljenja. U grupama tretiranim sa 5g YCW i Lotagenom u koncentraciji od 2% procenat recidiva je iznosio 30, odnosno 50%. Ovo je bilo u skladu sa našim ranijim iskustvima u primeni MOS preparata.

Zanimljivi su i rezultati o primeni ekstrakta belog luka u terapiji endometritisa krava (Sarkar i sar., 2006). Autori navode da se upotrebom ekstrakta ove biljke dobijaju zadovoljavajući terapijski efekti, slični onima koji se postižu primenom PGF_{2α}. Posebna vrednost rezultata koji su postigniti u našem ogledu leži u činjenici da je zadovoljavajući terapeutski efekat postignut bez primene antibiotika.

Nedavno su objavljeni rezultati jedne opsežne studije (Machado i sar, 2012) u kojima je na grupi od 597 krava ispitivan uticaj intrauterine instilacije prečišćene manoze ili mešavine bakteriofaga na prevenciju i ishod puerperalnih infekcija. Posebnu pažnju autori su posvetili prisustvu bakterija *E. coli* i *Arcanobacterium pyogenes* u brisevima i ispircima sadržaja uterusa. Oni ukazuju na značaj ekspresije proteina *FimH* koji predstavlja jedan od glavnih adhezivnih molekula *E. coli* na pilama tipa 1, a koji se selektivno vezuje za manozu prisutnu na epitelnim ćelijama. Ako bi se ovo vezivanje sprečilo dodavanjem rastvora manoze moglo bi se očekivati smanjenje infektivnosti ove bakterije. Međutim postignuti rezultati, za razliku od naših, nisu ukazivali na prednosti primenjenih tretmana. Ovo se može objasniti činjenicom da su u ovu studiju bile uključene i zdrave jedinke, kao i plotkinje koje su kasnije obolele od endometritisa.

6.2. Morfološki i citološki nalazi na razmazima ispiraka materice

Već je naglašeno da su obojeni razmazi ispiraka uterusa obolelih krmača analizirani dva puta: pre terapije i pri kontrolnom pregledu. Pri uvećanju od 1000 puta na preparatima su zapaženi celi i oštećeni polimorfonuklearni leukociti (PMN), limfociti, monociti, eozinofilni granulociti, epitelne ćelije i bakterije. Kako na nekim razmazima nisu uočeni svi ćelijski tipovi, statistička analiza je rađena samo za

polimorfonuklearne leukocite. Pri tome su na svim preparatima izračunavane srednje vrednosti za tri vidna polja, koje su dalje statistički obrađivane.

Na svim obojenim razmazima uzoraka ispiraka uterusa na dan terapije je dominirao nalaz PMN sa 30 - 400 ćelija po vidnom polju. Pri tome je bilo moguće zapaziti morfološki različite ćelije: od onih sa jasno vidljivom membranom i segmentacijom jedra na 2 - 4 režnja do ćelija u različitim fazama degeneracije kao što su karioliza, kariopiknoza ili potpuna masna degeneracija. Ovakav nalaz je nedvosmisleno ukazivao na akutni zapaljenski proces. Prisustvo lanaca streptokoka, kokobacila i drugih formi bakterija zapaženo je na oko 30% preparata. U pojedinim slučajevima tehnički nije bilo moguće izbrojati prisutne bakterije.

Posle 2 - 5 dana, od sprovođenja terapije, na obojenim razmazima ispiraka uterusa zapaženo je znatno manje ćelijskih elemenata. U svakom vidnom polju se prosečno nalazilo 1 - 10 PMN, malih limfocita i mestimično monocita. Bakterije su primećene na ukupno 15 od 40 analiziranih razmaza. Ove karakteristike su zapažene u svim slučajevima, uz napomenu da je kod krmača koje su tretirane 2% rastvorom Lotagena, koje su još uvek imale gnojni iscedak, bilo prisutno više bakterija.

Dokazana je visoko signifikantna statistička razlika u svim oglednim grupama u broju PMN kada se uporede vrednosti registrovane na dan postavljanja dijagnoze i 2-5 dana posle terapije. Na osnovu izračunatih srednjih vrednosti broja PMN može da se zaključi da je najbolji terapijski efekat postignut instilacijom 10 i 20g YCW suspendovanog u 100 ml fiziološkog rastvora.

Na dan postavljanja dijagnoze i sprovođenja terapije, nisu utvrđene statistički značajne razlike u broju neutrofilnih granulocita između oglednih grupa. Poređenjem vrednosti istog parametra, 2-5 dana po izvedenoj terapiji u momentu kontrolnog pregleda, dokazana je visoko signifikantna statistička razlika u broju polimorfonuklearnih leukocita između grupa YCW 5g i YCW 10 i 20g. Razlike između vrednosti registrovanih u grupi tretiranoj Lotagenom i grupa YCW 10g i 20g su bile veoma visoko signifikantne. Takođe se može zaključiti da je najbolji terapijski efekat postignut instilacijom suspenzije 10 i 20g YCW u 100 ml fiziološkog rastvora. Ovi rezultati su bili sasvim podudarni sa nalazima dobijenim kliničkom opservacijom krmača.

6.3. Bakteriološki pregled razmaza ispiraka materice

Broj bakterija u ispircima uterusa obolelih krmača, pre i posle intrauterine aplikacije 5, 10 i 20 g YCW suspendovanog u 100 ml fiziološkog rastvora kao i 100 ml 2% Lotagena je procenjivan na osnovu broja izraslih kolonija (Colony Forming Units – CFU).

U grupi obolelih krmača, tretiranih sa 5g YCW, u 50% ispiraka uterusa izolovana je samo po jedna dominantna bakterijska vrsta (*E. coli* ili koagulaza negativni *Staphylococcus*) i. U 40% ispiraka izolovane su dve vrste a u 10 % tri. Najzastupljenija bakterijska vrsta je bila *E. coli* u 80 % uzoraka a zatim slede *Str. dysgalactiae subsp. equisimilis* u 30 % uzoraka i *Arcanobacterium pyogenes* (20%). Od nespecifičnih vrsta uočeni su koagulaza negativni *Staphylococcus* koji je bio zastupljen u 20% uzoraka i *Streptococcus β haemolyticus* u 10%. Najmanji broj kolonija registrovan pri uzimanju prvog uzorka je bio 150×10^2 a najveći $250\,000 \times 10^2$. Posle sprovedene terapije najmanji broj kolonija je bio 20×10^2 a najveći 1600×10^2 .

Na početku ispitivanja, u grupi krmača sa endometritom koje su tretirane instilacijom 10g YCW suspendovanog u 100 ml fiziološkog rastvora, iz svih ispiraka uterusa krmača izolovane su po dve dominantne bakterijske vrste. Najzastupljenija bakterijska vrsta je bila *E coli* u 70% uzoraka a zatim slede *Str. dysgalactiae subsp. equisimilis* u 50 % uzoraka i *Streptococcus β haemolyticus* u 30% ispiraka i *Staphylococcus hyicus* u 10% uzoraka. Od nespecifičnih vrsta, dominirao je koagulaza negativni *Staphylococcus* koji je bio zastupljen u 30% uzoraka. Pri uzimanju prvog uzorka najmanji registrovan broj kolonija je bio 400×10^2 a najveći $515\,000 \times 10^2$. Posle sprovedene terapije najmanji broj kolonija je bio 3×10^2 a najveći 512×10^2 .

U 20% ispiraka krmača obolelih od endometritisa, pre terapije i 2-5 dana posle intrauterine instilacije 20 g MOS-a suspendovanog u 100 ml fiziološkog rastvora, izolovana je samo po jedna dominantna bakterijska vrsta i to *E. coli* ili *Arcanobacterium pyogenes*. U 60% ispiraka izolovane su dve vrste, a u 20% tri. Najzastupljenija bakterijska vrsta je bila *E. coli* u 90% uzoraka a zatim slede *Str. dysgalactiae subspecies equisimilis* u 40 % uzoraka i *Staphylococcus aureus* u 30% ispiraka. Od nespecifičnih

vrsta izolovani su koagulaza negativni *Staphylococcus* i *Streptococcus β haemolyticus*. Najmanji broj kolonija, registrovan pri uzimanju prvog uzorka, je bio $10^4 \times 10^2$ a najveći $430\,000 \times 10^2$. Posle sprovedene terapije najmanji broj kolonija je bio 13×10^2 a najveći 1200×10^2 .

Može da se zapazi da je u 40% ispiraka uterusa krmača obolelih od endometritisa pre terapije i 2-5 dana posle intrauterine instilacije 100 ml Lotagena 2% izolovana samo po jedna dominantna bakterijska vrsta: *E. coli*, *Staphylococcus aureus* ili koagulaza negativni *Staphylococcus*. U 60% ispiraka izolovane su dve vrste. Najzastupljene bakterijske vrste su bile *E. coli* i *Str. dysgalactiae subspecies equisimilis* u po 40 % uzoraka a zatim slede *Staphylococcus aureus* u 30% uzoraka i *Arcanobacterium pyogenes*. Od nespecifičnih vrsta izolovani su *Bacillus spp.* i koagulaza negativni *Staphylococcus*. Pri uzimanju prvog uzorka najmanji registrovan broj kolonija je bio 20×10^2 a najveći $7\,000\,000 \times 10^2$. Posle sprovedene terapije najmanji broj kolonija je bio 3×10^2 a najveći 512×10^2 .

Zbirnom analizom rezultati bakterioloških analiza ispiraka uterusa krmača obolelih od endometritisa, može da se zaključi da je ukupno u 27,5 % uzoraka (11 od 40) izolovana samo jedna dominantna bakterijska vrsta. U 62,5 % uzoraka izolovane su dve (25 od 40), a u 7,5% tri (3 od 40). Dominantna bakterijska vrsta je bila *E. coli* koja je izolovana u 70 % uzoraka (28 od 40) a zatim slede *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* u 40% (16 od 40), *Arcanobacterium pyogenes* u 12,5% (5 od 40) i *Staphylococcus aureus* u 15% (6 od 40) slučajeva. Od nespecifičnih vrsta najzastupljeniji je bio koagulaza negativni *Staphylococcus* koji je izolovan u 22,5% slučajeva (9 od 40). Najmanji registrovan broj kolonija pri uzimanju prvog uzorka je bio 400×10^2 a najveći $515\,000 \times 10^2$. Posle sprovedene terapije najmanji broj kolonija je bio 70×10^2 a najveći $150\,000 \times 10^2$.

Dominantne bakterijske vrste izolovane iz ispiraka uterusa bile su *E. coli*, *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*, *Staphylococcus aureus*, *Arcanobacterium pyogenes* i koagulaza negativni *Staphylococcus*. Stepem smanjenja broja CFU je bio približno isti u svim grupama tretiranim suspenzijom YCW (5, 10 i 20g) i nije zapažena dozna zavisnost kada su korišćene različite koncentracije rastvora. Takođe je stepen redukcije u velikoj meri varirao unutar svake grupe. Između grupa tretiranih suspenzijom YCW nije bilo statistički značajnih razlika u stepenu redukcije

broja CFU. Na suprot ovim nalazima, tretman rastvorom Lotagena (2%), koji je takođe imao za posledicu kliničko poboljšanje, dovodio je do značajno manjeg smanjenja broja CFU uz 50 % recidiva posle 2-5 dana. U pojedinim slučajevima je registrovano i povećanje broja CFU.

Naši rezultati u pogledu broja i zastupljenosti pojedinih bakterijskih vrsta kod krmača sa simptomima PDS sa najvećom prevalencom *E. coli* su u skladu sa nalazima brojnih autora (Lake i Jones, 1970, Noble, 1971, Ross i sar. 1975, Amtsberg 1984, Bilić i sar, 1985, Kemper i Gjerets, 2009). Međutim u studiji koju je sproveda Radović (1997) kao dominantna bakterijska vrsta je izolovan *Streptococcus viridans*.

Poznato je da je otpornost uterusa prema infekcijama najveća tokom estrusa kad je nivo estrogena visok a progesterona nizak. Nasuprot ovome, osetljivost na infekcije je najveća u lutealnoj fazi kada su odnosi koncentracija ovih hormona obrnuti (Dalín i sar. 2004). De Winter i sar. su u dve odvojene studije (1992, 1996) dokazali da je verovatnoća za nastanak endometritisa značajno veća kada se inokulacija *E. coli* u uterus izvede u metaestrusu. U prilog ovome govore i rezultati koje navode Wulster-Radcliffe i sar., (2002) da i endogeni i egzogeni progesteron povećavaju osetljivost uterusa krmača prema bakterijskim infekcijama.

6.4. Broj i telesna masa prasadi tokom oglada

Najveći srednji broj prasadi na početku oglada registrovan je u grupama YCW 20g, Lotagen i kontrolnoj grupi (10,9), a najmanji u grupi YCW 10g. Na dan terapije, prosečan broj prasadi je bio značajno manji u grupi krmača tretiranih sa 10g YCW u poređenju sa grupama plotkinja tretiranih sa 5g YCW, Lotagenom i u kontrolnoj grupi ($p < 0,05$). Posle 2-5 dana prosečan broj prasadi je bio najveći u kontrolnoj grupi plotkinja i ova razlika je bila statistički značajna ($p < 0,05$) u odnosu na vrednosti registrovane u grupama krmača tretiranih intrauterinom instilacijom 5 i 10g YCW. Srednji broj prasadi je na dan zalučenja bio najveći u kontrolnoj grupi (zdravih) krmača (10,2) a najmanji u grupi tretiranoj Lotagenom (9,2). Ove razlike su bile samo numeričke. Ukupni gubici su do momenta zalučenja bili najveći u grupi krmača tretiranih intrauterinom instilacijom rastvora Lotagena.

U momentu postavljanja dijagnoze endometritisa i terapije krmača, nije bilo razlika u telesnoj masi prasadi poreklom od krmača svih oglednih grupa. U momentu

uzimanja drugog uzorka, 2-5 dana nakon terapije takođe nisu zapažene statistički značajne razlike u telesnoj masi prasadi poreklom od krmača svih oglednih grupa.

Kada su analizirani podaci dobijeni određivanjem telesne mase prasadi na dan zalučenja, utvrđeno je da su u grupama YCW 10g and YCW 20g prasad bila značajno teža u poređenju sa prasadima poreklom od krmača tretiranih Lotagenom ($p < 0,05$) i prasadima poreklom od zdravih krmača. Ostale razlike su bile samo numeričke.

Ovi rezultati nisu bili u potpunosti reprezentativni zbog činjenice da nisu sve krmače ponovo pregledane istog dana (kada su merena prasad) i nisu sva prasad zalučivana istog dana života zbog tehnoloških zahteva na farmi. Zbog toga je za sve grupe prasadi izračunavan i srednji dnevni prirast. Statistička analiza značajnosti utvrđenih razlika u dnevnim prirastima prasadi od momenta terapije krmača do momenta kontrolnog pregleda i uzimanja drugog uzorka sadržaja uterusa (2-5 dana kasnije), ukazala je da ona postoji samo kada se porede grupe YCW 5g ($p < 0,02$) i 20g ($p < 0,05$) sa grupom tretiranom Lotagenom. Statistička analiza značajnosti utvrđenih razlika u dnevnim prirastima prasadi do momenta zalučenja ukazala je da ona postoji samo kada se uporedi grupa YCW 20 sa grupom tretiranom Lotagenom i kontrolnom grupom ($p < 0,05$).

Rezultati dobijeni određivanjem srednjih dnevnih prirasta prasadi do momenta zalučenja u potpinoj saglasnosti su sa rezultatima drugih autora (Bojković, 2005, Lazarević i sar. 2010, Tokić 2011). Iste vrednosti za dnevne priraste (od 200-250 g) za bele mesnate rase svinja navode se i u veterinarskom priručniku Merck (2012).

Za krmače je karakteristično da je sastav a time i kvalitet njihovog kolostruma veoma varijabilan kao što je ubedljivo dokazano za koncentraciju Ig G u studiji Vukotića i sar. (1982). Međutim i drugi sastojci su podložni ovim promenama tako da hipogalaksija neće uvek ostavljati iste posledice kod prasadi.

6.5. Reproductivni rezultati krmača u narednom ciklusu

U cilju praćenja eventualnih naknadnih posledica ovog novog načina terapije krmača obolelih od endometritisa, registrovan je u narednom reproduktivnom ciklusu istih krmača, broj oprasene prasadi (živorođene i mrtvorodene) kao i ukupni gubici u prvim danima po prašenju, Tretman krmača obolelih od endometritisa, intrauterinom instilacijom YCW i Lotagena, nije značajno uticao na broj oprasene prasadi u narednom

reproduktivnom ciklusu i između oglednih grupa nisu dokazane statistički značajne razlike. Ukupni gubici su bili najveći u kontrolnoj grupi krmača, ali je u njoj i broj oprasene prasadi bio najveći.

6.6. Etiopatogeneza PDS

Sindrom MMS je poznat već više od 50 godina (Tharp i Amstutz, 1958), a kako je već navedeno, u vezi sa njim postoji izvesna terminološka konfuzija. U novije vreme (Maes i sar. 2010) on se označava kao PDS (sindrom postpartalne disgalaksije) a Martineau i sar. (2013) smatraju da MMA predstavlja samo "vrh ledenog brega" čiju osnovu čini mnogo širi poremećaj - PDS. Pre tridesetak godina (Martineau i sar. 1982) uveden je termin "sindrom peripartalne hipogalaksije" ali se od 1998. godine koristi pojam PDS (Martineau 1998) koji je sada opšte prihvaćen u široj naučnoj zajednici (Maes i sar. 2010). Dodatne nejasnoće u etiologiji i prirodi ovog oboljenja dovele su do toga da Martineau i saradnici (2013) pokušaju da PDS da objasne kao neuspeh u promenama homeoreze do koga dolazi tokom prelaska krmača iz stadijuma gestacije u laktacionu fazu. Pojam homeoreza je odavno uveden u patologiju puerperijuma mlečnih krava dok se u svinjarstvu retko koristi. Homeoreza (gr. homeorhesis) označava koordinisanu adaptaciju dinamičnih sistema organizma tokom nekih privremenih stanja kao što su graviditet ili laktacija. Za razliku od nje, homeostaza predstavlja povratak u određeno konstantno stanje (Bauman i Currie, 1980). Martineau i sar. (2013) smatraju da je PDS posledica neuspešnog prelaska iz homeoreze tokom graviditeta u homeorezu tokom laktacije i uvode termin dis-homeoretska promena. Sam prelazak iz jednog u drugo stanje je izuzetno složen i zavisi od niza bioloških adaptacionih promena koje zahvataju gotovo sva tkiva i uključuju sve vrste hranljivih sastojaka. Na neki način je patofiziologija PDS-a slična dijareji prasadi posle zalučivanja koja je posledica prelaska na potpuno drugi način ishrane (Martineau i Morvan, 2010).

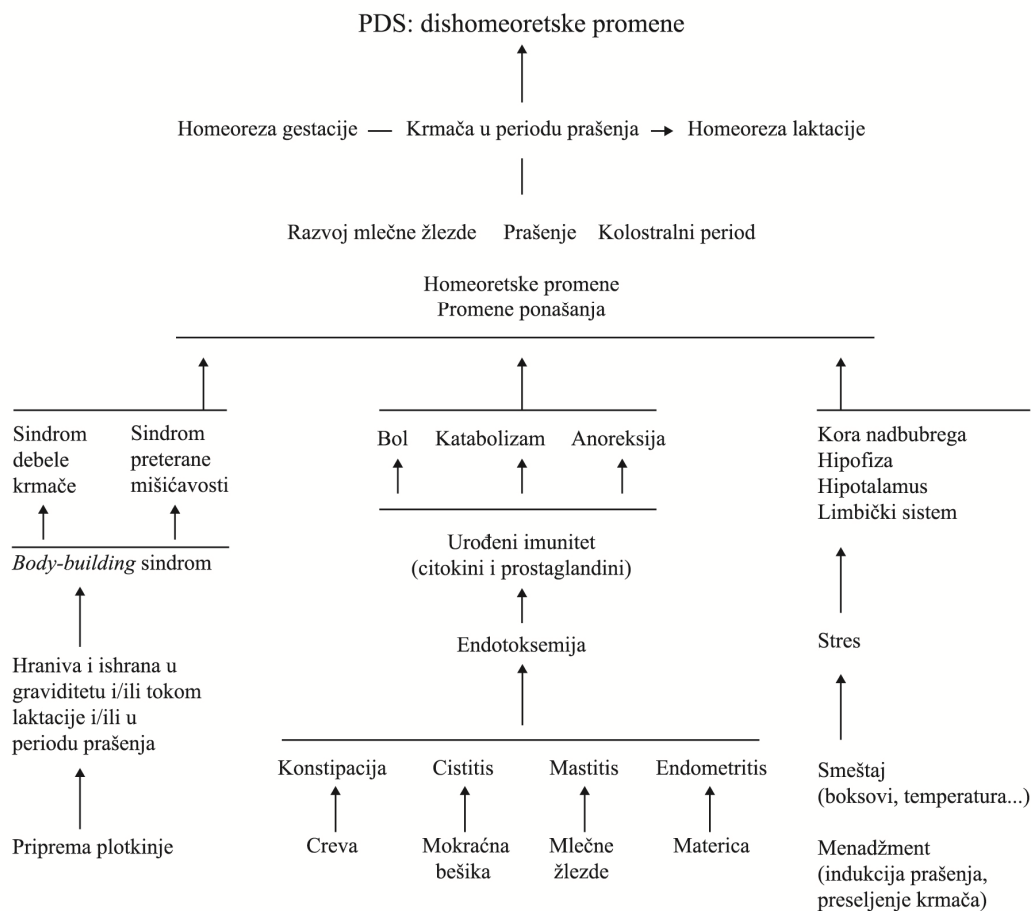
Sindrom postpartalne disgalaksije je obično proučavan sa epidemiološkog i infektivnog aspekta i još uvek se smatra da je u njegovoj osnovi koliformni mastitis (Gerjets i Kemper, 2009) bez obzira na činjenicu da nije uvek moguće dokazati jasnu vezu između ova dva patološka stanja (Kemper i Gerjets, 2009, Gerjets i sar., 2011, Kemper i Preissler, 2011.). Nedavno su identifikovana četiri osnovna faktora rizika (Papadopoulos i sar., 2010). Tu spadaju: preseljavanje krmača u prasilište četiri dana

pred prašenje (a ne sedam), ishrana po volji neposredno posle prašenja, indukcija prašenja i često nadgledanje prašenja. U jednoj nedavno sprovedenoj studiji, Gerjets i Kemper (2009) ističu da klinički jasan mastitis krmača sada nije toliko raširen u Nemačkoj kao što je bio prethodnih godina. Imajući u vidu činjenicu da smanjeni unos kolostruma dovodi do proliva prasadi, Martineu i sar. (2010a) kao i Svensmark u Danskoj (2010) uvode pojam neonatalne dijareje svinja – NNPD (engl. Neonatal Porcine Diarrhea Syndrome). Ovaj poremećaj je kasnije opisan i u drugim zemljama (Kongsted i sar., 2012, Jonach i sar., 2012, Wallgren i Merza, 2012, Wallgren i sar., 2012) bez obzira na redovnu vakcinaciju protiv enteropatogenih sojeva *E. coli* i dobrog menadžmenta koji je uključivao i biosigurnosne mere, kontrolu unosa kolostruma, pravilno sprovođenje higijenskih mera i visoke standarde nege (Melin i sar., 2010). Etiologija ovog poremećaja je još uvek nejasna, ali je utvrđeno da u zahvaćenim zapaćima kao i u zahvaćenim leglima samo prašenje duže traje (Bories i sar., 2010). Sasvim je iznenađujući podatak da su prasadi koja su ispoljavala znake dijareje unela veću količinu kolostruma (Sialelli i sar., 2009, 2010, 2010a). Ovo je, sa druge strane, u suprotnosti sa rezultatima koje iznose Le Davidich i sar. (1994).

Jedna od ključnih razlika između homeostatskih i homeoretskih mehanizama je u tome što su prvi operativni u sekundama ili minutima dok je za druge potrebno mnogo više vremena. Osim toga, homeoretski mehanizmi uključuju više, naizgled funkcionalno nepovezanih tkiva i oni su u suštini posredovani homeostatskim signalima (Bauman i Currie, 1980). Tokom prašenja, koje na neki način ima karakteristike akutnog procesa, odigrava se homeoretski pomak od graviditeta ka laktaciji sinhronizacijom rada organa i organskih sistema u drugom metaboličkom i hormonskom miljeu (Collier i sar., 1984). Dobar primer homeoreze su koordinisane promene u metabolizmu masti u kasnoj gestaciji. Tokom laktogeneze se smanjuje sinteza, a povećava razlaganje masti da bi se podržalo novo fiziološko stanje. U ovaj proces su uključeni i homeostatstki mehanizmi u cilju adaptacije na stres i kontrole koncentracije metabolita u zavisnosti od režima ishrane. Tokom prašenja, registrovane su velike individualne varijacije u promenama hormonskog i metaboličkog profila (Devillers i sar., 2006). Međutim, još uvek nije poznato na koji način su ove promene koordinisane. Neki noviji podaci iz studija na pacovima ukazuju da su u mlečnoj žlezdi, jetri i masnom tkivu one regulisane tzv. "molekularnim satom" posredstvom malih molekula (Casey i sar. 2008). Smatra se da

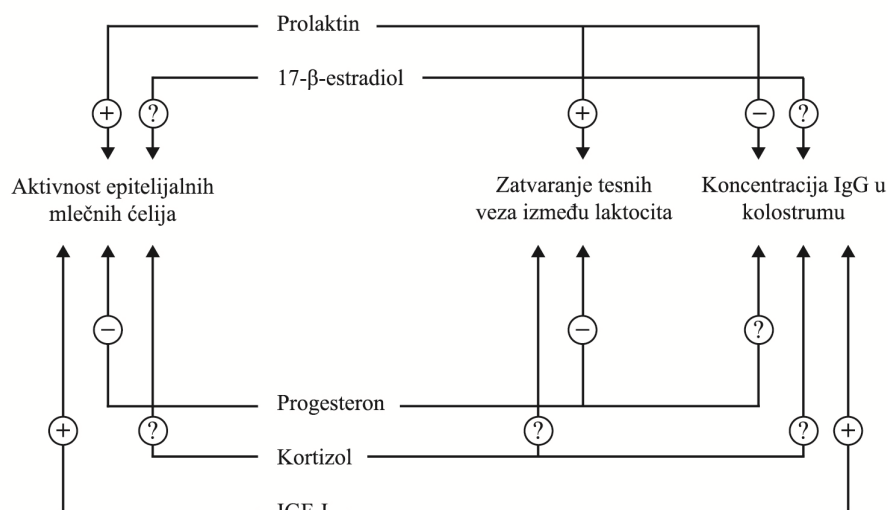
geni, eksprimirani u masnom tkivu regulišu i unos hrane i celokupan energetski metabolizam (Eggert i sar., 1998). Kod suprasnih krmača postoji intenzivan rast plodova počevši od 70-og dana gestacije a istovremeno se i hemijski sastav plodova menja. O ovome ima dosta podataka kod normoprofilčnih krmača ali je otvoreno pitanje kakve se promene dešavaju kod onih koje nose izuzetno veliki broj prasadi i gde su promene verovatno još izraženije (McPherson i sar., 2004).

U jednoj opsežnoj studiji na komercijalnim farmama svinja u Belgiji, na bazi detaljnog upitnika, identifikovani su faktori rizika za nastanak PDS-a sa akcentom na menadžment primenjen u praksi (Papadoupulos i sar., 2008). Na osnovu analize prikupljenih podataka ista grupa autora kasnije navodi moguće patofiziološke mehanizme PDS-a uzimajući u obzir ishranu, smeštaj i procedure menadžementa (Maes i sar., 2010). Oni ne spominju princip homeoreze i fiziološke promene u metabolizmu tokom graviditeta i laktacije u energetskom bilansu, metabolizmu proteina, vode, minerala i anjona. Martenau i saradnici (2013) smatraju da je neuspeh u homeoretskim promenama (dis-homeoreza) tokom prelaska iz gestacije u laktacionu fazu u centru nastanka PDS i daju sasvim novo objašnjenje patofizioloških mehanizama koje je prikazano na shemi 1.



Shema 6.1. Shematski prikaz patofiziološke osnove nastanka PDS (preuzeto iz Martineau i sar., 2012)

Za promene u homeorezi najvažniji su hormoni i u shemi 2 dat je prikaz kompleksnih odnosa u hormonskim interakcijama kako navodi Foisnet (2010).



Shema 6. 2. Osnovni pozitivni i negativni hormonski uticaji na laktogenezu (preuzeto iz Foisnet i sar., 2010)
IGF – insulinu sličan faktor rasta

Znaci pitanja u ovom shematskom prikazu ukazuju na još nerazjašnjene segmente povratne sprege između hormona stresa i reproduktivnih procesa ali je jasno da je za uspešnu gestaciju i laktaciju neophodan adekvatan hormonski "milje" (Neville i sar., 1983). Foisnet i sar. (2010) su uočili posledice uticaja disbalansa progesterona i prolaktina na proizvodnju kolostruma kod krmača koje ne ispoljavaju kliničke znake oboljenja. Oni navode da kod krmača sa nedovoljnom proizvodnjom kolostruma postoji mlečni epitel povećane propustljivosti i smanjena proizvodnja laktoze. Kod ovih plotkinja je, jedan dan pre prašenja, koncentracija progesterona bila visoka dok je koncentracija prolaktina bila snižena. Njihova prasad je imala manji dnevni prirast što je i ranije dokumentovano kod krmača sa nižom koncentracijom prolaktina (Farmer, 2001) i relaksina (Hurley i sar., 1991) u kasnom graviditetu. Foisnet i saradnici (2010) takođe ističu da su ova dva hormona apsolutno neophodna za razvoj mlečne žlezde i produkciju kolostruma u vreme prašenja. Smatra se da mali poremećaj u ovoj sinhronizaciji može dovesti do velikih problema. Kako veće promene u koncentraciji hormona započinju nekoliko dana pred prašenje i PDS zapravo tad nastaje. Martineau i sar. (2013) dalje navode da je za razumevanje patofizioloških mehanizama u nastanku PDSa neophodno

razmotriti tri glavne komponente: sindrom telesne građe (Martineau, 1990), endotoksemiju i mehanizme povezane sa stresom.

Trebalo bi da postoji fiziološki maksimum unosa vode pred prašenje (Klopfenstein i sar., 1995) ali je ovo praktično nemoguće na farmama gde se koristi tečna hrana kao što je to u Danskoj, Holandiji i Francuskoj. Zanimljivo je da ponašanje krmača u vezi sa unosom vode nije detaljnije proučavano iako je u tesnoj vezi sa homeoretskim mehanizmima (Martineau, 2012).

Pri razmatranju homeoreze tokom gestacije, neophodno je imati u vidu promene koje su nastale kod krmača u poslednjih 10-15 godina. One se pre svega odnose na povećanje broja prasadi i promene u sastavu tela. Eggert i sar. (1998) navode da osim razlika u ukupnoj količini leđne masti, postoje i razlike u relativnoj zastupljenosti masti u tri izdvojena sloja na leđima. Ovo je značajno zbog toga što je udeo pojedinih slojeva kao izvora energije različit, posebno u toku negativnog energetskeg bilansa. U novije vreme se ističe da je telesna mast značajna i za endokrinu regulaciju što uključuje i reproduktivne procese (Frisch, 1994). Hronološki posmatrano, mogu se navesti sedamdesete godine u kojima je bio dominantan sindrom mršavih krmača, dok se kasnije javlja sindrom debelih. Sada se više govori o "sindromu harmonike" (Martineau i Morvan, 2010a) jer su krmače pregojene pred prašenje a zatim izgube dosta u težini tokom laktacije tako da postaju mršave. Zatim se ponovo ugoje i ulaze ponovo u isti krug. Najnoviji podaci ukazuju na sindrom preterano mišićavih krmača što je posledica uvođenja u proizvodnju novih genetskih linija (Solignac i Martineau, 2010, Solignac i sar. 2010, Solignac i Martineau, 2010a). Zanimljivi su rezultati studije koju su sproveli Vanderhaeghe i sar. (2010). Ovi autori su dokazali da je kod krmača, sa manje od 16 mm leđne masti pred prašenje, povećan broj mrtvo-rođene prasadi u odnosu na plotkinje koje su imale leđnu mast debljine 16-23 mm. Suprotno nekim ranijim navodima, kod debelih krmača nije utvrđen veći broj mrtvo-rođenih mladunaca. Ovi nalazi, zajedno sa rezultatima koje su objavili Bories i sar. (2010) ukazuju na značaj metaboličkih procesa u prepartalnom periodu na samo prašenje i postpartalnu fazu. Oliveiro i sar. (2009) su utvrdili da je koncentracija nezasićenih masnih kiselina i kreatinina kao parametara koji ukazuju na intenzitet kataboličkih procesa značajno povećana nekoliko dana pred prašenje i da dostiže maksimalne vrednosti nekoliko sati pre ili posle njega. Na suprot ovome, koncentracija metaboličkih markera koji ukazuju na energetske vrednosti hrane

(urea, glukoza i insulin) smanjivala se pred prašenje kada je i bila najmanja. Može se zaključiti da u periodu oko prašenja glavne izvore energije predstavljaju unutrašnje rezerve (masti i mišići).

Najčešće se kao izvor endotoksina navodi mlečna žlezda (Gerjets i sar. 2008, Gerjets i Kemper 2009), a razvoj koli-mastitisa nakon prirodne ili veštačke infekcije dovodi se u vezu sa lokalnom sintezom regulatornih citokina kao odgovorom na prisustvo patogena. Krmače kod kojih se mastitis javlja u kliničkom obliku imaju značajno manji nivo mRNK za inteleukin 1 β odnosu na zdrave jedinke (Zhu i sar. 2008). Isti autori navode da je ekspresija mRNK za ovaj citokin značajno veća u kod jedinki koje oboljevaju posle veštačke infekcije. Prepoznavanje mikroorganizama od strane ćelija imunskog sistema u velikoj meri zavisi od ekspresije takozvanih Toll-like receptora od kojih je TLR 4 najznačajniji za lipopolisaharide Gram negativnih bakterija kao što je *E. coli* (Aderm i Ulevitch, 2004, Mulder i sar. 2009). Ne može se reći da je bilo koji organ isključivo odgovoran kao izvor endotoksina ali se u novije vreme sve više ističe da bi to mogla biti crevna mikroflora. Dokazano je da sastav crevne mikroflora ima veliki uticaj na urođeni imunitet (Mulder i sar., 2009) kao i da se on značajno menja kod krmača u periodu prašenja (Walker i sar., 2008) zbog usporene pasaže crevnog sadržaja koja je verovatno u vezi sa hormonalnim promenama. Međutim, čak i dvostruko povećanje zastupljenosti sirovih vlakana u hrani (sa 3,8 na 7%) ne otklanja u potpunosti konstipaciju kod krmača mada redukuje njenu pojavu (Oliveiro i sar., 2009). Zabeležen je, ali ne i objašnjen, fenomen da krmače koje unose više sirovih vlakana imaju i veću koncentraciju prolaktina posle prašenja (Quesnel i sar., 2009) u odnosu na kontrolne jedinke. Reiner i sar. (2009) kao i Martineau i sar. (2013) smatraju da je endotoksemija u centru patofizioloških promena tokom PDS-a. Ovo tumačenje može da objasni razlike u fiziološkoj hipertermiji koju navodi Klopfenstein (2006) od povećanja temperature nastalog tokom infekcije kao odgovor na oslobađanje citokina od strane makrofaga (Reiner i sar., 2009). Potvrda za ove navode nalazi se i u činjenici da je terapija PDS nesteroidnim anti-inflamatornim lekovima (NSAID) veoma često efikasna (Hoy i Friton 2004, Lamana i sar., 2006). Nedavno je u Poljskoj (Szcubial, 2008) dokazano da krmače koje su obolele od PDS-a imaju veći nivo TNF α i IL-6, 12 do 24 sata i 2. do 3. dana posle prašenja, pojedinačno. Ovo je slučaj i sa krmačama koje su veštački inficirane se *E. coli* ili im je aplikovan njihov endotoksin

(Wang i sar., 2006, Zhu i sar., 2007). Makrofagi aktivisani endotoksinima luče TNF α a u ovaj proces aktivacije je uključen i IL-6 (Riollet i sar., 2000). Nedavno objavljeni rezultati ukazuju na vezu između polimorfizma gena za TNF α i IL-6 i količine telesnih masnoća kod pojedinih rasa svinja (Szydłowski i sar., 2010). Mapiranje hromozoma potvrdilo je da su genski lokusi za TNF i količinu leđne masti prostorno bliski.

Stres je takođe uključen u nastanak PDS i Papadopoulos i sar. (2010) navode da je kasno uvođenje krmača u boksove za prašenje jedan od značajnih stresogenih faktora. Njegove nalaze potvrđuju i Backstrom i saradnici (1984). Danas se smatra da je uklještenje krmača u periodu pojave nagona za pravljenjem ležišta za prašenje jedan od uzroka stresa i da je plotkinjama potreban adekvatan period aklimatizacije (Lawrence i sar., 1994). Postoje podaci o uticaju dužine trajanja prašenja na pojavu stresa (Oliveiro i sar., 2010) kao i o uticaju stresa na proizvodnju kolostruma (Lawrence i sar., 1994, Biermann i sar., 2010). Smatra se da stres remeti ravnotežu između celularnog (Th1) i humoralnog (Th2) imunskog odgovora što određuje koji će tip odgovora biti dominantan (Moynihan i Cohen, 1992). Stres može da pojača, oslabi ili da ne utiče na imunski odgovor a razlike koje se pojavljuju u rezultatima pojedinih autora objašnjavaju se razlikama u genotipu životinja i njihovom uzrastu, vrstom i intenzitetom stresa (Martineau i sar. 2013).

U želji da objasne činjenicu da je MMA sindrom mnogo manje zastupljen nego pre dvadeset godina, Martineau i sar. (2013) navode da je u tom periodu u Zapadnoj Evropi došlo do velikih promena u pristupu ishrani krmača. Individualna ishrana se praktično više nigde ne sprovodi već se krmače hrane smešama za plotkinje u gestaciji i smešama za period laktacije. Ranije je obrok bio formulisan tako da sadrži 160-165 g sirovih proteinskih vlakana po kilogramu dok je danas je taj broj smanjen na 130. Količina koncentrata je takođe smanjena sa 3 na 2,5 kg dnevno. Istovremeno se za razliku od perioda kada su kao osnovni energetske izvor korišćena skrobna hraniva danas u tu svrhu mnogo više koriste nuz-proizvodi koji sadrže više elemenata zidova biljnih ćelija što preventivno deluje na pojavu MMA (Goransson, 1989). Osim ovoga, značajno je smanjena i količina kalcijuma u obroku za krmače sa 1,1% na 0,7-0,8% što takođe doprinosi optimizaciji sastava mikroflore u crevima i lakšem uspostavljanju metaboličkog balansa (Mahan, 1990).

Noblet i Etienne (1989) iznose proračun prema kome kvalitetna krmača treba da othrani 14 prasadi sa dnevim prirastom od 200g što čini 2800 g dnevno ukupnog prirasta legla i prema tome treba da proizvede 11,2 kg mleka svakog dana. Istovremeno, unos hrane u ranoj laktaciji nije dovoljan za takvu proizvodnju a bez obzira na veliku telesnu masu plotkinja debljina leđne masti je smanjena što čini da su energetske rezerve manje (Meija-Guadarrama i sar., 2002, Hughes i sar., 2010). U intenzivnom uzgoju svinja je došlo do evolucije u pojavljivanju pojedinih oboljenja tako da je umesto MMA mnogo češće prusutan problem smanjene težine prasadi pri zalučenju uz pojavu neonatalne dijareje (Pijoan i sar., 2004). Martineau i sar (2013) smatraju da je u centru ovog problema dis-homeoreza tokom prelaska iz stadijuma gestacije u stadijum laktacije i da je za bolje razumevanje etiologije PDS neophodno dalje proučavanje fizioloških, endokrinoloških i imunoloških promena u ovom periodu.

7. ZAKLJUČCI

1. Tretman krmača obolelih od sindroma post-partalne disgalaksije (PDS) intrauterinom aplikacijom suspenzije preparata na bazi manan-oligosaharida imao je za rezultat značajno kliničko poboljšanje kod obolelih plotkinja, a procenat recidiva je bio najmanji (10%) u grupama tretiranim sa 10 i 20 g preparata.

2. Na obojениim razmazima ispiraka uterusa obolelih krmača je uočeno prisustvo celih i oštećenih polimorfonuklearnih leukocita, limfocita, monocita, eozinofilnih granulocita, epitelijalnih ćelija i bakterija. Dokazana je veoma visoko signifikantna statistička razlika u svim oglednim grupama između broja polimorfonuklearnih leukocita kada se uporede vrednosti registrovane na dan postavljanja dijagnoze i 2-5 dana posle terapije. Najbolji terapijski efekat je postignut aplikacijom 10 i 20g preparata suspendovanim u 100 ml fiziološkog rastvora. Takođe je posle lečenja dokazana visoko signifikantna statistička razlika u broju ovih ćelija između grupa tretiranih sa 5g i 10g i 20g. Razlike između vrednosti registrovanih u grupi tretiranoj Lotagenom i grupa tretiranih sa 10g i 20g su bile veoma visoko signifikantne.

3. Stepem smanjenja broja bakterijskih kolonija izolovanih iz ispiraka uterusa obolelih krmača bio je najveći posle intrauterine aplikacije suspenzije sa 10 i 20 g MOS-a i kretao se u granicama od 1361 do 1444 puta. Kod krmača tretiranih rastvorom Lotagena (2%, 100 ml) vrednost ovog parametra je iznosila 32.

4. Dominantne bakterijske vrste koje su izolovane iz ispiraka uterusa bile su: *E. coli*, *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*, *Staphylococcus aureus*, *Arcanobacterium pyogenes* i koagulaza negativni *Staphylococcus*.

5. U momentu zalučenja, prasadi iz grupa krmača tretiranih sa 10 i 20g MOS preparata imala su statistički značajno veću telesnu masu od prasadi iz kontrolne grupe i grupe krmača tretiranih Lotagenom (2%, 100 ml).

6. U momentu zalučenja, izračunate vrednosti srednjih dnevnih prirasta prasadi su bile veće u grupama krmača tretiranih sa 10 i 20g MOS preparata nego kod prasadi iz kontrolne grupe i grupe krmača tretiranih Lotagenom (2%, 100 ml) .

7. Tretman krmača, obolelih od PDS, intrauterinom aplikacijom preparata na bazi manan-oligosaharida i Lotagena nije značajno uticao na broj oprasene prasadi u narednom reproduktivnom ciklusu i između oglednih grupa nisu dokazane statistički značajne razlike. Ukupni gubici u prvim danima života su bili najveći u kontrolnoj grupi krmača.

8. L I T E R A T U R A

1. *Aderm A, Ulevitch RJ*, 2004, Toll-like receptor signaling, *Nat Rev Immunol*, 4, 499-511.
2. *Alexander AN, Carey HV*, 1999, Oral IGF I enhances nutrient and electrolyte absorption in neonatal piglet intestine, *Am J Physiol*, 277 (Gastrointest, Liver Physiol 40), G 619-25.
3. *Amtsberg G*, 1984, Ergebnisse bakteriologischer Zervixtupferuntersungen bei puerperalerkrankten Sauen, *Tierarztl Umschau*, 39, 479 - 84.
4. *Anojčić B*, 1992, Uticaj infekcije mokraćnih puteva na pojavu MMA sindroma i prvog postlaktacijskog estrusa, *Veterinarski glasnik*, 10, 541-52.
5. *AOC Tables*, 1993.
6. *Armstrong JD, Cox NM, Britl JK*, 1968, Changes in the Hypotalamic – Hypopariorous Sows Following Weaning or Pulsatile Gonadotropin Realising Hormone Administration and Weaning. *Theriogenology*, 27, 561-70.
7. *Atwood CS, Hartmann PE*, 1993, The concentration of fat, protein and lactose in sow's colostrum from suckled and unsuckled gland during lactogenesis II, *Aust J Agric Res*, 44, 1457-65.
8. *Auldist DE, Morirish I, Eason P, King RH*, 1998, The influence of leitter size on milk production of sows, *Anim Sci*, 67, 333-7.
9. *Backstrom L, Einersson S, Gustafsson B, Larsson K*, 1976, Prostagladin F2 alfa induced partitition for prevention of the agalactia syndrome in the sow, *Porcine I PVS*, 4th International Congress, Ames, USA.
10. *Bäckström L, Morkoc AC, Connor J, Larson R, Price W*, 1984, Clinical study of mastitis-metritis-agalactia in sows in Illinois, *JAVMA*, 185, 70-3.
11. *Baletić R, Vujošević S, Medurić M, Došen R*, 1985, Osnovni razlozi isključenja krmača iz priplodnog stada. *Agrosaznanje*, Titograd, 320-5.
12. *Baulain V, Glodek P*, 1987, Beziehungen zwishen Halotanreaktion und zuchtleistung bei Sauen verschiedener Populationen, *Zuchtungslunde*, 59.
13. *Bauman DE, Currie WB*, 1980, Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis, *J Dairy Sci*, 63, 1514-29.
14. *Beretka Boroš-Žužana, Šijačić Z, Radivojević R*, 1990, Prilog poznavanju potemečja u reprodukciji svinja, *Zbornik radova X skupa svinjogojaca*, Pan;evo, 109-14.
15. *Berthelson JD*, 1971, Surrvey for Mycoplasmas and Chlamydiae in Urogenital Tracts of Agalactic Sows, *Iowa State Unuversity, Reproduction, NCR*, 64, Technical Communication.
16. *Bertschinger HV, Polens J, Hemlep J*, 1977, Untersuchungen uber das Mastitis, Metritis, Agalactia - Syndrom der Sow. II Bacteraiologische Befunde bei Spontananfallen, *Schweiz Arch Tierheilk*, 199, 223-33.
17. *Biermann J, Jourquin J, van Gelderen R, Goossens L*, 2010, Facilitating nursing behavior of sows at larrowing has a positive effect on colostrum distribution, *Proc IPV*, Vancouver, Canada,

1187, Poster 991.

18. *Bilić V, Volner Z, Žurić M*, 1980, Upotreba trimetosula u lečenju endometritisa krmača, *Praxis veterinaria*, Pliva, 1-2, 29-33.
19. *Bland IM, Rooke JA, Bland VC, Sinclair AG, Edwards SA*, 2003, Appearance of immunoglobulin G in the plasma of piglets following intake of colostrum, with or without delay in suckling, *Anim Sci*, 77, 277-86.
20. *Blaney BJ, McKenzie RA, Walters JR, Taylor LF, Bewg WS, Rylez MJ et al*, 2000, Sorghum ergot (*Claviceps africana*) associated with agalactia and feed refusal in pigs and dairy cattle, *Aust Vet J*, Feb, 78, 2, 102-7.
21. *Bojković S*, 2005, Ispitivanje uticaja mineralnog adsorbenta zeolita na bazi klinoptilolita na stepen resorpcije kolostralnih imunoglobulina G, glikemiju i prirast prasadi u neonatalnom periodu, Magistarski rad, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, str 86.
22. *Bories P, Vautrin F, Boulot S, Pere MC, Sialelli JN, Martineau GP*, 2010, Analysis of physiological parameters in relation with long or complicated farrowings in the sow, *Journées de la Recherche Porcine en France*, 42, 233-9.
23. *Bostedt H, Maier G, Herfen K, Hospes R*, 1998, Clinical examination of gilts with puerperal septicemia and toxemia, *Tierarztl Prax Ausg G Gosstiere Nutztiere*, Nov, 26, 6, 332-8.
24. *Bratanov K*, 1947, Stimulirane na mlečnate žlezda, Izveštaj Komore narodne kulture, III br. 1, Sofija.
25. *Brezowski N, Muller O*, 1960, Über die Wetterbeeinflussung der "Agalaktie" der Schweine, *Vet Med Nachrichten*, 3, 167-74.
26. *Buck WD, Osweiler GD, Van Gelder VA*, 1976, Clinical and diagnostic veterinary toxicology, 2nd Dubuque, Iowa, Kendall Hunt.
27. *Campbell RG, Dunkin AC*, 1982, The effect of birth weight on the estimated milk intake-growth and body composition of sow-reared piglets, *Anim Prod*, 35, 13-7.
28. *Casey T, Patel O, Dykema K, Dover H, Furge K, Plaut K*, Molecular signatures reveal circadian clocks may orchestrate the homeostatic response to lactation, *PLoS ONE* 4 (10):e7395. doi:10.1371/journal.pone.0007395.
29. *Cherkasova A, Ponomareva MI*, 1964: Laboratornaja diagnostika mastitov u svinjej, *Veterinarya* 41, 89-92, Moscow.
30. *Choi KH, Namkung H, Paik IK*, 1994, Effects of dietary fructo-oligosaccharides on the suppression of intestinal colonization of *Salmonella typhimurium* in broiler chickens, *Korean J Anim Sci*, 36, 271-84.
31. *Collier RJ, McNamara JP, Wallace CR, Dehoff MH*, 1984, A review of endocrine regulation of metabolism during lactation, *J Anim Sci*, 59, 498-510.
32. *Cotrut M, Marcu E, Papp E, Cotrut M, Cosmulesulescu E, Brintu V*, 1972, Contributions to the study of Puerperal Agalactia in Sows.
33. *Csapo J, Martin TG, Csapo-Kiss ZS, Hazas Z*, 1996, Protein, fat, vitamin and mineral concentrations in porcine colostrum and milk from parturition to 60 days, *Int Dairy J*, 6, 881.

34. *Cvetinić S, 1984, Mikroorganizmi kao uzročnici reproduktivnih poremećaja u svinja, Praxis veterinaria. 1-2, 89-96.*
35. *Czech A, Mokrzycka A, Grela RE, Pejsak Z, 2009, Influence of mannanologosacharides additive to sows diets on blood parameters of sows and their piglets, Bull Vet Inst Pulawy, 53.*
36. *Dagorn J, 1977, L' reforme des truies - Causes et incidences sur la productivite EAAP. Brussels, 22-5, VII.*
37. *Dahme E, Weiss E, 1988, Grundriss der speziellen patoloischen anatomie der haustiere, Stuttgart.*
38. *Dalin MA, Kaeoket K, Persson E, 2004, Immune cell infiltration of normal and impaired sow endometrium, Anim Reprod Sci, 82-83, 401-13.*
39. *de Pasille AMB, Rushen J, 1989, Suckling and teat disputes by neonatal piglets, Appl Anim Behav Sci, 22, 23-38.*
40. *De Winter PJJ, Verdonck M, de Kruif A, Coryn M, Deluyker HA, Devriese LA et al, 1996, The relationship between the blood progesterone concentration at early metoestrus and uterine infection in the sow, Anim Reprod Sci, 41, 51-9.*
41. *De Winter PJJ, Verdonck M, de Kruif A, Devriese LA, Haesebrouck F, 1992, Endometritis and vaginal discharge in the sow, Anim Reprod Sci, 28, 51-8.*
42. *Delzenne NM, Roberfroid MB, 1994, Physiological effects of non-digestible oligosaccharides, Lebensm Wiss Technol, 27, 1-6.*
43. *Devillers N, Le Dividich J, Farmer C, Mounier AM, Lefebvre M, Prunier A, 2005, Origine et consequences de la variabilite de la production de colostrum par la truie et de la consommation de colostrum par les porcelets, J Recher Porc France, 37, 435-42.*
44. *Devillers N, Le Dividich J, Prunier A, 2006, Physiologie de la production de colostrum chez la truie [Physiology of colostrum production in sows], INRA Productions Animales, 19, 29-38.*
45. *Devillers N, van Milgen J, Prunier A, Le Dividich J, 2004, Estimation of colostrum intake in the neonatal pig, Anim Sci, 78, 305-13.*
46. *Donovan SM, Houle MV, Monaco HM, Schroeder AE, Park Y, Odle J, 1996, The neonatal piglet as a model to study insuline like growth factor mediated intestinal growth and function, In: Advances in Swine in Biomedical Research, Eds. Schook BL, Tumbleson M, New York, Plenum, 723 – 43.*
47. *Dorland WAN, 1985, Dorland's Illustrated Medical Dictionary (26th ed), Philadelphia: Saunders.*
48. *Drendel C, Wendt K, 1993, Cell count, lysozume content, pH and electrical conductivity of sows milk during lactation, Monatsh Veterinarmed, 48, 413-7.*
49. *Eggert JM, Belstra BA, Richert BT, Schinckel AP, 1998, Total backfat and individual backfat layer changes of primiparous sows during late gestation and lactation., Proc Swine Day, Purdue University, 65-74. Available at: <http://www.ansc.purdue.edu/swine/swineday/sday98/10.pdf>. Accessed 16 October 2012.*
50. *Eichhorn G, 1995, Überprüfung der Eignung von Sauenkolostrum tur die serologische Diagnostik des Reproduktiven und Respiratorischen Syndroms der Schweine (PRRS),*

gleichzeitig eine Studie über die Verbreitung des PRRS in sudhessischen Schweinezuchtbeständen. Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen.

51. *Elmorre RG, Martin CE*, 1986, Mammary Glands, In: Diseases of Swine. IV ed. Iowa State University press, USA, 168-82.
52. *Elmorre RG, Martin CE, Riley JJ, Mittledike T*, 1979, Body temperatures of the farrowing swine, JAVMA, 174, 620.
53. *Erski-Biljić M*, 1995, Terapija i profilaksa endometritisa i MMA sindroma kod krmača. Veterinarski glasnik, 1, 1-6, Beograd.
54. *Farmer C*, 2001, The role of prolactin for mammogenesis and galactopoiesis in swine, Livest Prod Sci, 70, 105-13.
55. *Farmer C, Quesnel H*, 2008, Nutritional, hormonal and environmental effects on colostrum in sows, J Anim Sci, online 12. Sep, <http://jas.fass.org>
56. *Filipović-Paničić M*, 1977, Problemi poremećaja funkcija i oboljenja mlečne žlezde, Zbornik radova stručnog odbora za svinjarstvo, INEP, Beograd, 98-106.
57. *Filipović-Paničić M, Lokvančić H, Gaždić Ata, Podžo M, Sentov i sar*, 1985, Efikasnost terapije agalaksije i hipogalaksije kod krmača kompleksom mineralnih otopina Glukalom uz istovremenu primenu antibiotika. VIII skup svinjogojaca Jugoslavije, Cetinje. Agrosaznanje, Titograd, 3, 266-70.
58. *Filipović-Paničić M, Lokvančić H, Purić I, Podžo M, Babić Lj, Klamčević J*, 1990, Prilog lečenju upala vimena kod krmača, Zbornik radova - X Skup svinjogojaca Jugoslavije -Pančevo. 271-4.
59. *Filipović-Paničić Marija, Varadin M*, 1975, Prilog proučavanju bakteriološke flore mliječne žlezde krmače i uticaj bakterija na kvalitet sekreta vimena u raznim periodima puerperija, I Kongres reprodukcije i umjetnog osemenjavanja donaćih životinja, Ohrid.
60. *Foisnet A, Farmer C, David C, Quesnel H*, 2010, Relationships between colostrum production by primiparous sows and sow physiology around parturation, J Anim Sci, 88, 1672-83.
61. *Foisnet A*, 2010, Variabilite de la production de colostrum par la truie: implication des changements endocriniens et metaboliques en periode peripartum [Variability of colostrum production by sows: the involvement of sow physiology around parturition], PhD thesis. Institut Supérieur des Sciences Agronomiques, agro-alimentaires, horticoles et du Paysage. Université de Rennes, France, 250.
62. *Frisch RE*, 1994, The right weight: body fat, menarch and fertility, Proc Nutrition Society, 53, 113-29.
63. *Gadd J*, 1992, Pore Magazine № 251, XII. Stručni prilozi iz svinjarstva - Prilozi iz strane literature 1992, Institut za primenu nauke u poljoprivredi, Beograd.
64. *Gagrčin M*, 1995, Infektivne bolesti kao faktor poremećaja reprodukcije svinja. Naučna dostignuća u stočarstvu '95. Poljoprivredni fakultet, Novi Sad, Zbornik radova, 357-70.
65. *Gerjets I, Kemper N*, 2009, Coliform mastitis in sows: a review, J Swine Health Prod, 17, 97-105.

66. Gerjets I, Kruse S, Krieter J, Kemper N, 2008, Diagnosis of MMA affected sows: bacteriological differentiation, temperature measurement and water intake. *Proc IPVS*. Durban, South Africa. 2008:236.
67. Gerjets I, Traulsen I, Reiners K, Kemper N, 2011, Comparison of virulence gene profiles of *Escherichia coli* isolates from sows with coliform mastitis and healthy sows, *Vet Microbiol*. doi: 10.1016/j.vetmic. 2011.05.002.
68. Glawischinge E, 1964, Das puerperale Schweneuter und seine Klinischen Veranderungen Wahrend der Laktation, *WTM*, 51, 675-702.
69. Göransson L. 1989, The effect of feed allowance in late pregnancy on the occurrence of agalactia post partum in the sow. *J Vet Med A*, 36,505-13.
70. Gourley RN, Wyld S, Gand Leach RH, 1978, *Mycoplasma suis*, a new species from the intestinal and urogenital trakt of pigs, In *J Sist Bakteriol*, 28, 289 – 92.
71. Grela RE, Semeniuk V, Czech A, 2006, Efficacy of fructooligosaccharides and mannan-oligosaccharides in piglet diets, *Medycina Wet*, 62, 7, 762-5.
72. Groth H, 1984, Der einflub des Stallklimas auf Gesundheit und Leistung von ring und schwein. *Zbl Vet Med B*, 31, 561-84.
73. Grun D, Reiner G, Dzapo V, 1993, Investigations on breed differences in milk yield of swine, Part I, Methodology of mechanical milking and milk yield, *Reprod Dom Anim*, 28, 14-21.
74. Guirand PJ, 1994, Pore Magazine № 253, XII. Stručni prilozi iz svinjarstva – Prilozi iz strane literature 1994, INEP, Beograd.
75. Hancker RR, Hill DL, 1972, Nucleic Acid Content of Mammary Glands of Virgin and Pregnant Gilts, *J Dairy Sci*, 55, 1295-9.
76. Hernandez A, Diaz J, Avila A, Cama M, 1987, A note on the natural suckling frequency of piglets, *Cuban Agric Sci*, 21, 292-4.
77. Hirsch AC, Philipp H, Kleeman R, 2003, Investigation of the efficacy of meloxicam in sows with mastitis-matritis-agalactia syndrome, *J Vet Pharmacol Ther*, Oct, 26, 5, 355-60.
78. Holmes MA, Hartmann EP, 1993, Concentratiion of citrate in the mammary secretion of sows during lactogenesis II and established lactation, *J Dairy Res*, 60. 319-326.
79. Horndasch E, 1991, Untersuchungen zum auftrenon der mykotoxine ochratoxin a und zearalenon in schweinezuchtbestanden mit berucksichtigung klinischer veranderungen am genitaltrakt und der MMA an bis zu 10 tage alten saugferkeln. Dissertation. Universitat Berlin.
80. Hoy S, Friton G, 2004, Preliminary findings of the pharmacoeconomic benefit evaluation of meloxicam (Metacam®) treatment on litter performance of sows with MMA syndrome, *Proc IPVS*, Hannover, Germany, 597.
81. Hughes PE, Smits RJ, Xie Y, Kirkwood RN, 2010, Relationships among gilt and sow live weights, P2 backfat depth, and culling rates, *J Swine Healkth Prod*, 18, 301-5.
82. Hurley WL, Doane RM, O'Day-Bowman MB, Winn RJ, Mojonnier LE, Sherwood OD, 1991, Effect of relaxin on mammary development in ovariectomized pregnant gilts, *Endocrinology*, 128, 1285-90

83. *Jaeger LA, Lamar CH, Bottoms GD, Cline TR*, 1987, Growth – stimulating substances in porcine milk, *Am J Vet Res*, 48, 151-3.
84. *Jakovac M, Radman Z*, 1969, Neplodnost bez simptoma, *Vetserum* 3, 247.
85. *James RB*, 1990, Investigating and correcting suboptimum lactation performance in sows, *Food Anim*, 12, 269-73.
86. *Jane M, Šabec D, Mehle, Habe F, Železnik Z, Erika Drožina i sar.*, 1977, Zapažanja o pojavljivanju proliva kod sisne prasadi i skustva u dijagnostikovanju i imunoprofilaksi kolibaciloze na svinjogojskim farmama u Sloveniji. Institut za primenu nauke u poljoprivredi, Beograd.
87. *Jonach B, Boye M, Jensen TK*, 2012, Histopathological, morphological and fluorescence in situ hybridization investigation of new neonatal porcine diarrhea in Denmark, *Proc IPVS, Jeju, Korea*. 2012:1076.
88. *Jović M, Varadin M, Nikolić P*, 1975, Reprodukcijski vek plotkinja u uslovima intenzivne proizvodnje prasadi i osnovni razlozi isključenja iz priploda, *Veterinaria*, 24.
89. *Jović M, Nikolić P, Maksimović A, Marić S*, 1979, Kontrola puerperalnih oboljenja u krmača, *Savremeni aspekti reprodukcije svinja*, INEP, Beograd, 85-8.
90. *Jubb K VF, Kennedy PC, Polmer N*, 1985, *Pathology of domestic animals*. London.
91. *Kalvelage H*, 1963, ACTH - Therapie der Agalaktie der Sauen, *Dissertation*, Hanover.
92. *Kelley JK*, 1982, Immunobiology of domestic animals as affected by hot and cold weather, *Int. Livestock Environment Symposium*, Ames, Iowa. 470-82.
93. *Kemper N, Gerjets I*, 2009, Bacteria in milk from anterior and posterior mammary glands in sows dysgalactia syndrome (PDS), *Acta Vet Scand*, 51, 1, 26-33.
94. *Kemper N, Preissler R*, 2011, Bacterial flora on the mammary gland skin of sows and in their colostrums, *J Swine Health Prod*, 19, 112-5.
95. *King RH, Mullan BP, Dunshea FR, Dove H*, 1997, The influence of piglet body weight on milk production of sows, *Livest Prod Sci*, 47, 169-74.
96. *Klobasa F, Werhahn E, Butler JE*, 1987, Composition of sow milk during lactation, *J Anim Sci*, 64, 1458-66.
97. *Klopfenstein C, D'Allaire S, Martineau GR*, 1995, Effect of adaptation to the farrowing crate on water intake of sows, *Livest Prod Sci*, 43, 243-52.
98. *Klopfenstein C, Farmer C, Martineau GP*, 2006, Diseases of the mammary glands, In *Diseases of Swine*, 9th edition, Eds. Straw EB, Zimmermann JJ, D'Allaire S, Taylor JD, Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, USA
99. *Kohler B, Willeh H*, 1980, Bakteriologische untersuchungen bei abortierten Schweinfeten unter berucksichhtigung der etiologische Bedoutung von *Staphylococcus aureus*. *Monatsch. Verrinarmed.* 35, 506-10.
100. *Kongsted H, Angen O, Kokotovic B, Jorsal SE, Nielsen JP*, 2012, New neonatal porcine diarrhea in Denmark - a clinical description, *Proc IPVS, Jeju, Korea*. 2012:72.
101. *Kopinski JS, Blaney BJ, Downing JA, McVeigh JF, Murray SA*, 2007, Feeding sorghum ergot

- (*Claviceps africana*) to sows before farrowing inhibits milk production, Aust Vet J, May, 85, 5, 169-76.
102. Kyriakis SC, Alexopoulos C, Paschaleri-Papodopoulou E, Tsinas SC, Kritas S, Giannakopoulos C, 1996, Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS): Present status of the disease and the greek experience, Zbornik radova interfakultetskog sastanka veterinarskih fakulteta Beograda i Soluna, Kopaonik.
 103. Labroue F, Caugant A, Ligonesche B, Gaudre D, 2001, Etude de l'evolution des tetines d'apparence douteuse chez la cochette au cours de la carrière, J Rech Porcine France, 33, 140-50.
 104. Lake SG, Jones JET, 1970, Post parturient disease in sows associated with Klebsiella infection. Vet Rec, 87, 484-5.
 105. Lamana J, Ubiergo A, Rubio S, Salleras JM, 2006, Post-farrowing treatment of sows with meloxicam or flunixin meglumine on the preweaning weight gain of the low birth weight piglets in subclinical MM A, Proc IPVS. Ames, Iowa, Poster 32-05,476.
 106. Lampro Ph, Nauwynck W, Bouquet Y, 1985, Effect of stress susceptibility on some reproductive traits in Belgisan landrace pigs, Livestock Production Science, 13.
 107. Larsen ER, Shope ER, Leman DA, Kurtz JH, 1980, Semen changes in boars after experimental infection with pseudorabies virus, AJVR, 41, 5, 733-9.
 108. Lawrence AB, Petherick JC, McLean KA, Deans LA, Chirnside J, Vaughan A, 1994, The effect of environment on behaviour, plasma cortisol and prolactin in parturient sows, Appl Anim Behav Sci, 39, 313-30.
 109. Lazarević M, Milovanović A, Barna T, Miljas N, Milanov D, 2012, Endometritis therapy in sows by intrauterine insillation of yeast cell wall solution, Acta Vet, Beograd, 62, 5-6, 611-27.
 110. Lazarević M, Spring P, Shabanovic M, Tokic V, Tucker AL, 2010, Effect of gut active carbohydrates on plasma IgG concentrations in piglets and calves, Animal, 4, 6, 938-43.
 111. Lazić S, Petrović T, 2007, Exploring possibilities of diagnosing, control and eradication of porcine respiratory syndrome (PRRS), Biotech Anim Husbandry, 23, 5-6, 391-401.
 112. Le Dividich J, Noblet J, 1981, Colostrum intake and thermoregulation in the neonatal pig in relation to environmental temperature, Biol Neonat, 40, 167-74.
 113. Le Dividich J, Herpin P, Paul E, Strullu F, 1997, Effect of fat content of colostrum on voluntary colostrum intake and fat utilization in newborn pigs, J Anim Sci, 75, 707- 13.
 114. Leman AD Greenley WM, 1987, Farrowing House Equipment Theme, Swine Graphics News - Letter.
 115. Lewis AJ, Speer VC, Haught DG, 1978, Relationship between yield and composition of sows milk and weight gains of nursing pigs, J Anim Sci, 47, 634-8.
 116. Lodge GA, Elsley F W MacPherson RM, 1966, The effects of level of feeding of sows during pregnancy, Anim Prod, Vol. 8.
 117. Lokvančić H, Šerić K, 1964, Naša klinička razmatranja kod mastitisa krmača. Veterinaria, 13, 2.

118. Machado SV, Bicalho SLM, Pereira VR, Caixeta SL, Bittar JHJ, Oikonomou G et al, 2012, The effect of intrauterine administration of mannose or bacteriophage on uterine health and fertility of dairy cows with special focus on *Escherichia coli* and *Arcanobacter pyogenes*, *J Dairy Sci*, 95, 3100-9.
119. Maes D, Papadopoulos G, Cools A, Janssens GPJ, 2010, Postpartum dysgalactia in sows: pathophysiology and risk factors, *Tierärztliche Praxi.*, 38, 515-20.
120. Magnusson U, Rodriguez Martinez H, Einarsson S, 1991, A simple rapid method for differential cell counts in porcine mammary secretions, *Vet Rec*, 129, 485-90.
121. Mahan DC, Becker DE, Norton HW, Jensen AH, 1971, Milk production in lactating sows and time lengths used in evaluating milk production, *J Anim Sci*, 33, 35-7.
122. Mahan DC, 1990, Mineral nutrition of the sow: a review, *J Anim Sci*. 68, 573-82.
123. Maier G, 1987, Die puerperale Septikämie und Toxämie bei Sauen: Fertilitätsergebnisse nach
124. Marković B, 1970, Zapaljenje materice (metritis) u Bolesti svinja, grupa autora, OZID, Beograd, 271-5.
125. Martin CE, Hooper BE, Armstrong CH, Amstutz HE, 1967, A clinical and pathologic study of the Mastitis – Metritis - Agalactia Syndrome of sows, *J Am Vet Med Assoc*, 151, 1629-34.
126. Martineau GP, 1988, Postpartum dysgalactia syndrome and mastitis in sows. In: Aiello E, ed. *Merck Veterinary Manual*. 8th ed. Whitehouse Station, New Jersey: Merck and Co, Inc., 1020-4.
127. Martineau GP, Farmer C, Peltoniemi O, 2012, Mammary System. In: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, eds. *Diseases of Swine*. 10th ed. United Kingdom: John Wiley and Sons, Inc. 18, 270-93.
128. Martineau GP, Morvan H, 2010, Le syndrome de la truie accordeon [The accordion sow syndrome]. In: Martineau GP, Les maladies delevage des porcs, Paris, France: Editions France Agricole, 424-7.
129. Martineau GP, Morvan H, 2010a, Les facteurs predisposants de la pathologie digestive au sevrage [Predisposing risk factors for postweaning digestive disorders]. In: Martineau GP. *Maladies delevage des porcs*. 2nd ed. Paris, France: Editions France Agricole, 4, 138-41.
130. Martineau GR, 1990, Body building syndromes in sows. *Proc AASP*, Denver, Colorado, 345-8.
131. Martineau GR, Le Treut Y, Guillou D, Warer-Szkuta A, 2013, Postpartum dysgalactia syndrome: A simple change in homeorhesis? *J Swine Health Prod*, 21, 2, 85-93.
132. Matilla T, Pyorala S, Sandholm M, 1986, *Veterinary Research Communications*. 10, 113-24.
133. McDonald JS, McDonald T, 1976, Intramammary infection in the sow during the peripartum period. IV International Pig Veterinary Society Congress. Ames, Iowa, USA.
134. McPherson RL, Ji F, Wu G, Blanton JR, Kim SW, 2004, Growth and composition changes of fetal tissues in pigs, *J Anim Sci*, 82, 2534-40.
135. Meija-Guadarrama CA, Pasquier A, Dourmad JY, Prunier A, Quesnel H, 2002, Protein

- (lysine) restriction i primiparous lactating sows: effects on metabolic state, somatotrophic axis and reproductive performances after weaning, *J Anim Sci*, 80, 3286-300.
136. *Melin L, Wallgren P, Mattsson S, Stampe M, Löfstedt M*, 2010, Neonatal diarrhoea in piglets from *E. coli* vaccinated sows in Sweden, *Proc IPVS*. Vancouver, Canada, 2010:290.
 137. *Miljković V, Mrvoš G*, 1977, Značaj MMA sindroma u reprodukciji svinja (klinika, terapija i preventiva MMA sindroma), *Zbornik radova Kolibaciloza prasadi i bolesti značajne za reprodukciju svinja*, Stara Pazova. Institut za primenu nauke u poljoprivredi, Beograd. 109-19.
 138. *Miljković V, Mrvoš G, Petrujnić T, Pavlović V, Vuković D*, 1996, Značaj lečenja i preventiva puerperalnog MMA sindroma u reprodukciji svinja. II simpozijum uzgoja i zaštite zdravlja svinja, Vršac.
 139. *Milon A, Aumaitre A, Le Dividich J, Franz J, Metzger JJ*, 1983, Influence of birth prematuritz on colostrum composition and subsequent immunity of piglets, *Annal Recher Vet*, 14, 533-40.
 140. *Mišković M., Stančić B., Jović M., Kovalik D., Tadić M.*, 1980, Životna produktivnost krmača tretiranih sa PMSG posle zalučenja prvog legla, *Zbornik radova prvog skupa s vinjogojaca Jugoslavije*, 373-81.
 141. *Mittelholzer L.*, 1959, Ultracortenol bei der Behandlung von Schweinmastitis, *Schweiz Arch Tierheilk*, 5, 252-7.
 142. *Moran AC*, 2004, Functional components of the cell wall of *Sacharomyces cerevisiae* applications for yeast glucan and mannan, 20th Alltech's Annual Nutritional Biotechnology in the Feed & Food Industries Symposium, Lexington, USA, 283-96.
 143. *Moynihan JA, Cohen N*, 1992, Stress and immunity, In: Schneiderman N, McCabe P, Baum A, eds. *Perspectives in Behavioral Medicine, Stress and Disease Processes*, Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Inc. 2, 27-54.
 144. *Mrđen M, Gagrčin M, Mašić Z, Ćirković D*, 1988, Učestalo izolovanje pasterele kod svinja, *Vet glasnik*, 42, 5, 297-300. Mrđen M, Gagrčin M, Mašić Z, Ćirković D,
 145. *Muirhead M*, 1991, Underlines often neglected in selecting gilts, *Int Pigletter*, 10, 22-3.
 146. *Mulder I, Schmidt B, Stokes CR, Lewis M, Bailey M, Aminov RI et al*, 2009, Environmentally acquired bacteria influence microbial diversity and natural innate immune responses at gut surfaces, *BMC Biol*, 7, 79-99.
 147. *Nachreincer RF, Ginherr OJ, Ribelin WE, Carlson IH*, 1971, Pathologic and Endocrinologic Changes Associated wit Porcine Agalactia, *Am J Vet Res*, 32, 1065-75.
 148. *Neville MC, Berga AC*, 1983, Cellular and molecular aspects of the hormonal control of mammary function. In: Neville MC, Neifert MR, eds. *Lactation Physiology Nutrition and Breast-Feeding*. New York, New York: Plenum Press, 141-77.
 149. *Newman KE*, 1994, Mannanoligosaccharides: Natural polymers with significant impact on the gastrointestinal microflora and the immune system. In: *Biotechnology in the Feed Industry*, Proc. Alltechs 10th Annual Symposium. (Ed.: TP Lyons) Nicholasville, Kentucky.
 150. *Newman KE*, 1996, Nutrition manipulation of the gastrointestinal tract to eliminate *Sallmonela* and inhibition of *Campylobacter jejuni* colonization in chicks by defined CE bacteria, *Appl*

- Environ Microbiol, 60, 1191-7
151. *Nitovski A*, 1993: Prilog poznavanju etiopatogeneze hipo i agalakcije krmača. Doktorska disertacija, Fakultet veterinarske medicine, Beograd. str. ????
 152. *Noble A*, 1971, Causes of Milk Failure Postparturient Sows, PhD Thesis, Cambridge Univ. England.
 153. *Noblet J, Etienne M*, 1989, Estimation of sow milk nutrient output, J Anim Sci, 67, 3352-59.
 154. *Oklješa B*, 1957, Hormonska terapija u veterinarskoj ginekologiji, Aktuelni problemi veterinarske terapije i profilakse, Knjiga I, 7-33, Zagreb.
 155. *Oliviero C, Kokkonen T, Heinonen M, Sankari S, Peltoniemi O*, 2009, Feeding sows with different amount of fibre during late pregnancy, farrowing and early lactation: Impact on the intestinal function, the energy balance and the litter, Res Vet Sci, 86, 314-9.
 156. *Oliviero C, Heinonen M, Valros A, Peltoniemi O*, 2010, Environmental and sow related factors affecting the duration of farrowing, Anim Reprod Sci, 119, 85-91.
 157. *Paape MJ, Guidry AJ, Jain NC, Miller RH*, 1991, Flem Vet J, 62, 1, 95-109.
 158. *Papadopoulos GA, Vanderhaeghe C, Janssens GP, Dewulf J, Maes DG*, 2010, Risk factors associated with postpartum dysgalactia syndrome on sows, Vet J, May, 184, 2, 167-71.
 159. *Pascual G, Alno JP, Beauclair P, Penforis B*, 1993, Pore Magazine, № 259, 09, Stučni prilozi iz svinjarstva, Prilozi iz strane literature 1993, Institut za primenu nauke u poljoprivredi, Beograd.
 160. *Pavlov P, Tatarov*, 1991, Proučavane ne zaraznate mastiti po svinete v Bulgarija, Naučna trudove Vet Med Inst, 8, 2, 201-9.
 161. *Pensaert BM*, 1989, Virus infections of porcines. Amsterdam Oxford Newjork Tokyo.
 162. *Perez M J, Morne P, Rerat A*, 1986, Le pore et son elevage. bases scientifiques et tedniques, Paris, 575.
 163. *Picart J*, 1991: Pore magazine, Stučni prilozi iz svinjarstva, Prilozi iz strane literature. Institut za primenu nauke u poljoprivredi, Beograd, №231, 02.
 164. *Pijoan C, Torremorell C, Dee S*, 2004, Pig health and production. Past, present, future, Proc IPVS, Hannover, Germany, 1,1-3.
 165. *Pobisch A*, 1957, Zuchtyvahl aufzitzenzahl und Zitzenform in der Schweinherdebuschbetrieben als Hilsmittel zur Verbesserung des Aufzuchzvermogens, WTM, 44, 478-90.
 166. *Pond WG, Houpt KA*, 1978, The Biology of the Pig, Cornel University Press, Ithaca.
 167. *Popović M*, 1977, O nekim karakteristikama *E. coli* infekcija svinja i mogućim merama zaštite. Kolibaciloza prasadi i bolesti značajne za reprodukciju svinja, Institut za primenu nauke u poljoprivredi, Beograd, 33-40.
 168. *Popović M*, 1984, O nekim aspektima bolesti Aujeszzkoga svinja, Praxis veterinaria, 1-3, 107-13.
 169. *Popović M, Galić Mirjana, Mrđen M, Gagrčin, Mašić Z, Ćirković D*, 1988, Aktuelne bakterijske infekcije krmača od značaja za patologiju reprodukcije, Ispitivanje etiologije pobačaja plotkinja, Vet glasnik, 42, 567-71.

170. *Preissler R, Hinrichs D, Reiners K, Looft H, Kemper N*, 2012, Estimation of variance components for postpartum dysgalactia syndrome in sows, *J Anim Breed Genet*, Apr, 129, 2, 98-102.
171. *Quesnel H, Meunier-Salaün MC, Hamard A, Guillemet R, Etienne M, Farmer C et al*, 2009, Dietary fiber for pregnant sows: Influence on sow physiology and performance during lactation, *J Anim Sci*, 87, 532-43.
172. *Quin PJ, Carter ME, Markey BK, Carter GR, PJ*, 1998, *Clinical veterinary microbiology*, Mosby International, Lynton House, England, 118-224.
173. *Radović B*, 1997, Prilog poznavanju bakterijske etiologije sindroma mastitisa, metritisa i agalaktije kod krmača uzgajanih na farmama, Doktorska disertacija, FVM Beograd, str 94.
174. *Ranisavljević M.*, 1984, Colibacillosis. Priručnik za laboratorijsku dijagnostiku, Standardizacija bioloških metoda za bakterijske, virusne i parazitske bolesti životinja čije je suzbijanje propisano zakonom. OZID, Beograd. 89-93.
175. *Reiner G, Hertampf B, Richard HR*, 2009, Dysgalactia in the sow post partum - a review with special emphasis on pathogenesis, *Tierärztliche Praxis*, 37, 305-18.
176. *Richard A*, 1987, Reviews of infections diseases. 9,4, 317-58.
177. *Ringarp N*, 1960, Clinical and Experimental investigation into a Postparturien Syndrome with Agalactia in Sows. *Acta Agric Scand, Suppl.* 7.
178. *Riollet C, Rainard P, Poutrel B*, 2000, Differential induction of complement fragment C5a and inflammatory cytokines during intramammary infections with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Clin Diag Lab Immunol*, 7, 161 -7.
179. *Roland R., Gunsalus GL Hammond JM*, 1976, Demonstration of Specific Binding of Prolactin by Porcine Corpora Lutea, *Endocrinology*, 98, 1083- 91.
180. *Ross RF*, 1973, Rep NCR, Technical Communications, Lincoln, Nebraska.
181. *Ross RF, Zimmormann BJ, Wagner WC, Cox DF*, 1975, A field study of coliform mastitis in sows, *JAVMA*, 167, 231-5.
182. *Roychoudhury R, Sarker AB, Bora NN*, 1995, Farrowing and suckling behaviour of Hampshire pigs, *Indian J Anim Prod Manag*, 11, 62-4.
183. *Šamanc AH*, 2009, Bolesti svinja, III izmenjeno i dopunjeno izdanje, Naučna KMD, Beograd
184. *Šamanc H, Damjanović Z, Radojičić B, Stojić V*, 1992, Cortisol, triiodothyronine and glucose concentrations in the blood of the first litter sows during advanced pregnancy and post partum in relation to hypogalactia and agalactia, *Acta Vet Beograd*, 42, 2-3, 109-14.
185. *Šamanc H, Stamatović S, Damjanović Z, Nitovski A, Matejić D*, 1989, Hipo- i agalaktija krmača – I glikemija u visokom graviditetu i postpartalno, *Vet glasnik*, 43, 3-4, 277-80.
186. *Sarkar P, Kumar H, Rawat M, arshney VP, Goswami KT, Yadav CM et al*, 2006, Effect of administration of garlic extract and PGF2A on hormonal changes and recovery in endometritis cows, *Asian – Aust J Anim Sci*, 19, 7, 964-9
187. *Savage TF, Cotter PF, Zakrzewska EI*, 1996, The effect of feeding a mannan oligosaccharide on immunoglobulins, plasma IgG and IgA of Wrolstad MW male turkeys, *Poult Sci*, 75,

(suppl.1) Abstract S 129.

188. *Schmidt D*, 1967, Sterilizatsprobleme in der modernen Schweinchaltung, Arch Tierheilkde, 109, 625.
189. *Schutte A*, 1988, Ergebnisse aus Untersuchungen zur Behandlung des Puerperalsyndoms der Zuchtsauen, Praktische Tierarzt Collegium veterinarsium, XIX Schweinherdebuchbetrieben als Hilfsmittel zur Verbesserung des Aufzuchtvermögens, WTM, 44, 478-90.
190. *Sialelli JN, Lautrou Y, Oswald I, Quiniou N*, 2009, Is there a relationship between sows' characteristics and neonatal diarrhoea occurrence? Proposed answers from measurements performed in commercial units, Journées de la Recherche Porcine en France, 41, 167-72.
191. *Sialelli JN, Vautrin F, Bories P, Boulot S, Pere MC, Martineau GP*, 2010a, Chronopart in catheterized commercial sows in conventional herds: Physiological, biochemical and hormonal follow-up in "easy" farrowing and "difficult" farrowing sows. Proc IPVS. Vancouver, Canada, 2010:125.
192. *Sialelli JN, Vautrin F, Lautrou Y, Oswald I, Quiniou N, Martineau GP*, 2010, Farrowing progress (chronopart) and enzootic neonatal diarrhoea: observational study in nine commercial herds, Proc IPVS. Vancouver, Canada, 752, Poster 446.
193. *Šijački N, Olivera Jablan-Pantić, Vladimir Pantić*, 1975, Morfologija domaćih životinja, Srboštampa, Beograd.
194. *Sandstedt HV, Sjergen G, Swahn O*, 1979, Forebyggande Atgarder Mot MMA – Hoss Sugga, Sv Vet Tidn, 31, 193-6/
195. *Solignac T, Keita A, Pagot E, Martineau GP*, 2010, The over-muscled sow syndrome: a new emerging syndrome in a hyperprolific sow herds. Preliminary observations on farrowing duration, Proc IPVS. Vancouver, Canada, 124.
196. *Solignac T, Martineau GP*, 2010, The over-muscled sow syndrome: a new emerging syndrome in a hyperprolific sow herds: clinical consequences, preliminary observations, Proc IPVS, Vancouver, Canada, 1174. Poster 868.
197. *Solignac T, Martineau GP*, 2010a, The over-muscled sow syndrome: a new emerging syndrome in a hyperprolific sow herds. Effect of back fat and back lean on prolificacy, Proc IPVS, Vancouver, Canada, 1175. Poster 869.
198. *Spring P*, 1996, Effects of mannanoligosaccharide on different cecal parameters and on cecal concentrations of enteric pathogens in poultry, PhD thesis, Swiss Federal Institute of Technology Zurich, Zurich.
199. *Spring P, Wenk C, Dawson KA, Newman KE*, 2000, The effects of dietary mannanoligosaccharides on caecal parameters and the concentrations of enteric bacteria in the caeca of Salmonella-challenged broiler chicks, Poultry Sci, 79, 205-11.
200. *Stamatović S*, 1977, Savremena gledišta na etiologiju, patogenezu, terapiju i profilaksu kolibaciloze, Kolibaciloza prasadi i bolesti značajne za reprodukciju svinja. Institut za primenu nauke u poljoprivredi, Beograd, 24-31.

201. *Stamatović S, Šamanc H, Damjanović Z, Nitovski A, Obradović A*, 1988, Hipo i agalaktija krmača. Seminar za inovacije znanja veterinara, Veterinarski fakultet, Zbornik radova, Beograd, 233-44.
202. *Stančić B*, 1994: Reprodukcijska domaćih životinja. Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad.
203. *Stanković M, Marković Z, Radović B*, 1992, Genetika stres sindroma svinja, Svinova, Beograd.
204. *Stojanović L*, 1988, Sekretorni kapacitet mlečne žlezde i mastitisi, Zbornik predavanja, XVII seminar za inovacije znanja veterinara, Beograd, 155-61.
205. *Svensmark B*, 2010, New neonatal diarrhoea syndrome in Denmark, Proc 1st European Symposium of Porcine Health Management, *Copenhagen, Denmark. 2009:27*.
206. *Szczubial M, Urban-Chmiel R*, 2008, Tumour necrosis factor- α and interleukin-6 concentration in the serum of sows with MMA syndrome, Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, 52, 267-70.
207. *Szydlowski MA, Buszka A, Mackowski M, Lechniak D, Switonski M*, 2010, Polymorphism of genes encoding cytokines IL6 and TNF is associated with pig fatness, Livest Sci, 136, 150-6.
208. *Tharp VL, Amstutz HE*, Mastitis, metritis and agalactia, 1958, In: Dünne HW, ed. *Diseases of Swine*. Arnes, Iowa: Iowa State University Press, 36, 501-7.
209. *The Merck Veterinary Manual*, 2011, Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Whitehouse Station, NY, USA.
210. *Threhfall WR, Dale HE, Martin CR*, 1974, Serum and adenohipophysal concentrations of prolactin in sows affected with agalactia, AJVR, 35, 313-5.
211. *Tizard RI, Carpenter RH, McAnalley BH, Kemp MC*, 1989, The biological activities of mannans and related complex carbohydrates, Mol Biother, 1, 290-6.
212. *Tizard RI*, 2000, Veterinary Immunology - an introduction, WB Saunders Company, Ch. 19, Immunity in the fetus and newborn, 210-21.
213. *Todorović M*, 1995, Osnovno pravilo: rep svinje da ne zadrhti. Farmer, 2, VII-IX. Novi Sad.
214. *Tokić V*, 2011, Uticaj manan-oligosaharida na biohemijski profil i prirast prasadi do momenta zalučenja, Doktorska disertacija, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, str. 89.
215. *Toner MS, King RH, Dushea FR, Dove H, Atwood CS*, 1996, The effect of exogenous somatotropin on lactation performance of first-litter sows, J Anim Sci, 74, 167-72.
216. *Upendra HA*, 1999, Studies on probiotics and mannan oligosacharide: Their effect on performance, haematology, biochemistry and immunological aspects in broiler chicks, Dissertation, Univ Agri Sci Bangalore, India.
217. *van Gelder KN, Bilkei G*, 2005, The course of acute-phase proteins and serum cortisol in mastitis metritis agalactia (MMA) of the sow and sow performance, Tijdschr Diergeneeskd, Jan, 15, 130, 2, 38-41.
218. *Van Oirsehot J T, Terpstra C*, 1977, A congenital persistent swine fever infection. I - Clinical and virological observations, Vet Microbiol, 2, 121.

219. *Van Snick G, Vegote de Lantsheere, Wlejeune A*, 1965, Lescauses de reforme des truies diele vages. *Revue de Lagrikulture*
220. *Vanderhaeghe C, Dewulf J, De Vliegheer S, Papadopoulos GA, de Kruif A, Maes D*, 2010, Longitudinal field study to assess sow level risk factors associated with stillborn piglets, *Anim Reprod Sci*, 120, 78-83.
221. *Varadin M*, 1977, Terapija i profilaksa upale materice s osvrtom na mastitis - metritis - agalakcija (MMA) sindrom kod krmača, *Zbornik radova, Stručni odbor za svinjarstvo, INEP, Beograd*.
222. *Varadin M, Filipović-Paničić Marija*, 1975, Klinisches Bild der Milchruse bei Sauen und eimige Besonderheiten ihres Sekretes, *Zuchthyg*, 10, 109-18.
223. *Vebb AJ*, 1981, Incidence of positive reaction to halothane anesthesia in different breeds, *Pig improvement, Company Supplement*.
224. *Vukotić M, Gagrčin M, Popović M, Lojkić M, Veselinović S*, 1982: Varijacije koncentracije imunoglobulina G u krvnom serumu krmača pred porođaj. *Veterinarski glasnik*, 36, 5, 421-30.
225. *Wagner WC*, 1984, *Diseases of Pigs*, 1986. Eds. Leman, AD et ali. Iowa State Univesity Press, 171.
226. *Walker N, Cintora M, Durand H, Le Freut Y*, 2008, Influence of a live yeast on the faecal microflora of gestating and lactating sows, *J Anim Sci*, 86 (E-suppl 2):293, Abstract 294.
227. *Waller CM, Bilkei G, Cameron RD*, 2002, Effect of peripartirient diseases accompanied by excessive vulval discharge and weaning to mating interval on sow reproductive performance, *Aust Vet J*, Sep, 80, 9, 545-9.
228. *Wallgren P, Mattsson S, Merza M*, 2012, New neonatal porcine diarrhoea. II. aspects on etiology, *Proc IPVS. Jeju, Korea. 2012:76*.
229. *Wallgren P, Merza M*, 2012, New neonatal porcine diarrhoea. I. Clinical outcome in an affected herd, *Proc IPVS. Jeju, Korea. 2012:75*.
230. *Walton PE, Gopinath R, Burleihg BD, Etheron TD*, 1989, Administration of recombinant human insulin-like growth factor I to pigs: determination of circulating half-lives and chromatographic profiles, *Horm Res*, 31, 138-42.
231. *Wang JF, Wang M, Ma JL, Jiao LG, Zhou XY, Lindberg JE*, 2006, The influence of intramammary lipo- polysaccharide infusion on serum Ca, P, vitamin D, cytokines and cortisol concentrations in lactating sows, *J Vet Med Ass*, 53, 113—8.
232. *Ward J, Lindon R*, 2008, *Physiology at glance*, Wiley-Blackwell, Oxford, England.
233. *Wendt, Sobstiansky*, 1995, Untersuchangen zur Therapie von Harnweginfektionen bei Sauen, *Dtsch Tierarztl Wschr*, 102, 21-7.
234. *Wilde D, Pearson R, Ball D, Reay G*, 2006, The effect of mannan oligosacharides (Bio-Mos) on the growth and health of daity calves, Poster presented on Alltechs 22nd Annual Symposium, April 24-26, Lexington, KY.

235. Willcox DL, Arthur GP, Hartman EP, Whitely LJ, 1983, Perinatal changes in plasma oestradiol-17B, cortisol and progesterone and the initiation of lactation in sows, Austral J Biol Sci, 36, 173-81.
236. Wilz P, 1956, Neue Erkenntnisse über die Agalaktie der Mutterschweine, Prakt Tierarzt, 8.
237. Wrathall AE, 1971, An approach to breeding problems in the sow, Vet Rec, 89, 61-71.
238. Wulster-Radcliffe MC, Seals RC, Lewis GS, 2002, Progesterone increases susceptibility of gilts to uterine infections after intrauterine inoculation with infectious bacteria, J Anim Sci, 81, 1242-52.
239. Zhu Y, Berg M, Fossum C, Magnusson U, 2007, Proinflammatory cytokine mRNA expression in mammary tissue of sows following intramammary inoculation with *Escherichia coli*, Vet Immunol Immunopath, 116, 98-103.
240. Zhu Y, Magnusson U, Fossum C, Berg M, 2008, *Escherichia coli* inoculation of porcine mammary glands affects local mRNA expression of Toll-like receptors and regulatory cytokines, Vet Immunol Immunopathol, 125, 182-9.
241. Živković S, 1978, Ishrana svinja. Drugo izdanje, NIP Dnevnik, Novi Sad.
242. Zumkeller W, 1992, Relationship between insulin-like growth factor – I and – II and IGF binding proteins in milk and the gastrointestinal tract: Growth and development of the gut, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 15, 357-69.

BIOGRAFIJA AUTORA

Niko Miljas je rođen 6.2.1955. u Dubrovniku, Republika Hrvatska gde je završio gimnaziju 1973. godine. Iste godine se upisao na Veterinarski fakultet u Sarajevu gde je diplomirao 25.6.1979. godine sa srednjom ocenom 8.00. Magistarski rad pod naslovom: "Uticaj različitih temperatura odmrzavanja i transporta doza sperme bikova na koncepciju osemenjenih plotkinja", odbranio je 14.6.1988. godine na Veterinarskom fakultetu u Sarajevu.

Od 1979. godine radi kao veterinar na poslovima reprodukcije i veštačkog osemenjavanja goveda i svinja. Vlasnik je samostalne veterinarske stanice u Trebinju i poseduje sopstvenu farmu svinja. Do sada je iz delokruga rada u veterinarskoj medicini, objavio u zajednici sa drugim autorima 7 radova, od toga dva u nacionalnim stručnim časopisima i jedan u međunarodnom naučnom časopisu.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Niko Miljas

Broj upisa

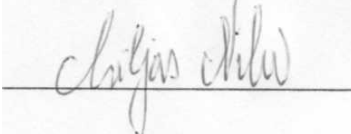
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

PRIMENA MANAN-OLIGOSAHARIDA U TERAPIJI PUERPERALNE INFEKCIJE UTERUSA KRMAČA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena doktorska disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

A rectangular box containing a handwritten signature in cursive script, which appears to be 'Niko Miljas', written over a horizontal line.

U Beogradu, 1.10.2013. godine

Izjava o istovetnosti
štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Niko Miljas

Broj upisa

Studijski program Morfologija i fiziologija životinja

Naslov rada: **PRIMENA MANAN-OLIGOSAHARIDA U TERAPIJI
PUERPERALNE INFEKCIJE UTERUSA KRMAČA**

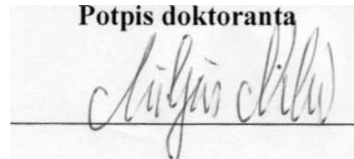
Mentor Prof. dr Miodrag Lazarević

Potpisani Niko Miljas

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada. Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

A rectangular box containing a handwritten signature in cursive script, which appears to be 'Niko Miljas', written over a horizontal line.

U Beogradu, 1.10. 2013. godine

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

PRIMENA MANAN-OLIGOSAHARIDA U TERAPIJI PUERPERALNE INFEKCIJE UTERUSA KRMAČA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

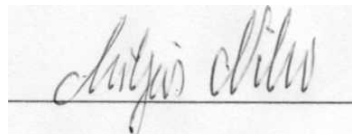
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
- 2. Autorstvo - nekomercijalno**
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na kraju).

U Beogradu, 1.10. 2013. godine

Potpis doktoranta

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lutjica Oltus', written over a horizontal line.

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela. i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo - nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela. i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela. bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu. ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo - bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela. bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu. ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela. i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.