

## AKUTNI INFLAMATORNI ODGOVOR KRAVA U RANOJ LAKTACIJI I MOGUĆNOST NJEGOVE KONTROLE NESTEROIDNIM ANTIINFLAMATORNIM LEKOVIMA

Zorana Kovačević<sup>1</sup>, Marko R. Cincović<sup>1</sup>, Dragica Stojanović<sup>1</sup>, Branislava Belić<sup>1</sup>

**Izvod:** Kod krava u ranoj laktaciji postoji izražen metabolički stres i znaci akutne inflamacije. Akutni inflamatorni odgovor i metabolički status krava su u međusobnoj vezi, tako da dominacija homeretskih procesa dovodi do razvoja akutnog inflamatornog odgovora, koji dalje potencira homeoretsku adaptaciju. Navedeni procesi mogu značajno da uruše zdravstveno stanje i produktivne vrednosti krava. U ovom preglednom radu opisana je mogućnost prekida ove povratne sprege upotrebom nesteroidnih antiinflamatornih lekova kod krava u ranoj laktaciji. Opisani su efekti fluniksina, acetilsalicilne kiseline i ketoprofena na inflamatorni odgovor i zdravlje krava.

**Ključne reči:** krave, peripartalni period, metabolički stres, inflamacija, antiinflamatorni lekovi

### Metabolički stres i akutni inflamatorni odgovor kod krava u ranoj laktaciji

Tokom rane laktacije kod krava dolazi do brojnih metaboličkih adaptacija koje nastaju kao posledica negativnog energetskog bilansa, porođaja i započinjanja laktacije. U ovom periodu dominiraju procesi homeoreze koja se ogleda u povećanoj lipidnoj mobilizaciji i ketogenezi uz povećanu koncentraciju neesterifikovanih masnih kiselina (NEFA) i beta-hidroksibutirata (BHB). Povećana upotreba masti u energetske svrhe uvodi organizam u stanje metaboličkog prestrojavanja, oksidativnog stresa, imunosupresije i inflamacije (Cincović, 2013) što za sobom povlači brojne posledice. Tako u ranoj laktaciji dolazi do porasta koncentracije proinflamatornih citokina, proteina akutne faze uz pad koncentracije albumina, hemoglobina i holesterola (kao negativnih indikatora inflamacije) (Bradford i Farney, 2010). Akutni inflamatorni odgovor i metabolički status krava su u međusobnoj vezi, tako da dominacija homeretskih procesa dovodi do razvoja akutnog inflamatornog odgovora, koji dalje potencira homeoretsku adaptaciju. Navedeni procesi mogu značajno da uruše zdravstveno stanje i produktivne vrednosti krava, što se u praktičnom radu očituje kroz pojavu masne jetre, metritisa i mastitisa kod krava. U humanoj populaciji je poznata upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) u postoperativnom tretmanu kako bi se umanjio efekat metaboličkog stresa. U ovom preglednom radu opisana je mogućnost prekida ove povratne sprege upotrebom nesteroidnih antiinflamatornih lekova kod krava u ranoj laktaciji.

### Upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova u ranoj laktaciji

---

<sup>1</sup> Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Trg D. Obradovića 8, 21000 Novi Sad, mcincovic@gmail.com

**Efekti fluniksin-meglumina** – Jedan od najčešćih NSAIL koji je testiran u tranzicionom ili peripartalnom periodu kod mlečnih krava je fluniksin meglumin, sa različitim rezultatima. Jedna studija pokazuje da je involucija materice ubrzana fluniksin megluminom u tretmanu metritisa (Amiridis i sar., 2001b), ali još nije pokazao pozitivne efekte, ili sistemski ili u reproduktivnom traktu (Drillich i sar., 2007). Fluniksin meglumin je ispitan u dve studije u kojima su krave u tranzicionom periodu tretirane pre svake dijagnoze bolesti da se proceni da li fluniksin može da spreči poremećaje. U jednoj studiji (Shwartz i sar., 2009) je dokazano da fluniksin meglumin nema nikakvu korist za administraciju u prva 3 dana laktacije. U stvari, ovaj tretman smanjuje unos hrane i prinos mleka tokom prve nedelje laktacije. U mnogo većoj studiji (Duffield i sar., 2009) je pokazano da fluniksin injekcije u prva 2 dana posle teljenja značajno povećavaju rizik od zadržavanja posteljice i metritisa. Ovaj negativan nalaz može biti posledica sposobnosti fluniksina da inhibira enzime ciklooksigenaze, suzbija sintezu prostaglandina i uspori kontrakcije materice neophodne za proterivanje posteljice. Nasuprot tome, jedna studija iz Grčke je pokazala da fluniksin zapravo skraćuje interval teljenja na prvom otkrivenom estrusu i povećava procenat krava sa kompletnom involucijom materice u akutnoj i subakutnoj incidenci metritisa (Amiridis i sar., 2001a).

**Efekti acetilsalicilne kiseline** - Ova klasa NSAIL ima neke obećavajuće efekte na metaboličke upale. Krave tretirane lizin acetil-salicilatom (LAS) u prvih 5 dana laktacije imaju značajno niže koncentracije proteina akutne faze i tendenciju da imaju veći pik proizvodnje mleka nego kontrolna grupa krava (Bertoni i sar., 2003). Pored toga, LAS je imao povoljne efekte na zapaljenski status: povišen Zn u krvi i niži plazma haptoglobin, ceruloplazmin, ukupne proteine i globulin. Pобољшanje u sintezi protein (belančevina jetre, lipoproteina, ukupnog holesterola i retinol - vezujućeg proteina) je takođe primećeno kod krava koje su dobile LAS (Bertoni i sar., 2003). Neki negativni efekti uočeni tokom lečenja sa LAS su bili izraženiji nedostatak energije, podržan sa visokim nivoima NEFA i obeleženim i prolongiranim smanjenjem telesne kondicije. Pored toga, koncentracije glukoze u plazmi su smanjene na 3. dan injekcija sa LAS. Metritis je takođe bio povećan kod krava kojima je dat LAS (Bertoni i sar., 2003).

U odvojenoj, ali sličnoj studiji, petodnevni tretman aspirinom posle teljenja poboljšava prinos mleka u prva 2 meseca laktacije i poboljšava stopu začeca od prvog postpartalnog osemenjavanja. U ovoj studiji (Trevisi i Bertoni, 2008) je zaključeno da korišćenje petodnevnih intramuskularnih injekcija aspirina odmah nakon teljenja ubrzava oporavak od inflamatornih posledicama teljenja.

**Efekti ketoprofena** - Derivati propionske kiseline, ketoprofen i karprofen efikasno se koriste u terapiji mastitisa. U jednoj studiji (Vangroenweghe i sar., 2005) karprofen je pokazao ograničenu sposobnost da suzbije upale, ali je pokazao da delimično ublažava smanjenje kontrakcija buraga tokom mastitisa. Ketoprofen, slično jedinjenje, potpomaže kontrakcije buraga i takođe je bio delotvoran kod smanjenja inflamatornog odgovora kod mastitisa (Banting i sar., 2008). U ovoj studiji (Banting i sar., 2008) ketoprofen dat bilo oralno (4 mg/kg) ili parenteralno (3 mg/kg, IM) značajno je smanjio efekat endotoksina na rektalnu temperaturu, kontrakcije buraga i stopu disanja. Veličina vimena, znaci bola i koncentracija tromboksan B<sub>2</sub>, posebno u plazmi, takođe su bile

smanjene, a izgled njihovog mleka je bio skoro normalan. Dalje je utvrđeno (Donalizio i sar., 2013) da ketoprofen u poređenju sa flunixin megluminom ima slične antiinflamatorne efekte kod krava, odnosno oba leka inhibišu dve COX izoforme in vitro, ali su pokazali prednost za COX-1. Proizvodnja citokina je procenjena merenjem koncentracije faktor nekroze tumora- a (TNF-a), interferona-g (IFN-g) i interleukina-8 (CKSCL8) posle inkubacije u prisustvu 10 ug /ml lipopolisaharida. Richards i sar. (2009) su procenjivali benefit tretmana sa ketoprofenom posle teljenja na prinos mleka i plodnost. Kravama je dato 3 mg/kg ketoprofena što je pre moguće posle teljenja i 24 časa posle. Zaključeno je da ketoprofen ima tendenciju da redukuje rizik od zadržavanja posteljice.

### **Zaključak**

Upotreba neesteroidnih antiinflamatornih lekova može imati potencijal u redukovanju metaboličkog stresa i akutnog inflamatornog odgovora kod krava u ranoj laktaciji uzimajući u obzir činjenicu da se ovi lekovi koriste u lečenju klinički poznatih inflamatornih procesa kao što su mastitis i metritis, koji su u vezi sa metaboličkim promenama u ranoj laktaciji.

### **Napomena**

Istraživanja u ovom radu deo su projekta TR31062 koji finansira Ministarstvo prosvete i nauke R.Srbije.

### **Literatura**

- Amiridis G. S., Leontides L., Tassos E., Kostoulas P. and Fthenakis G. C. (2001b). Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving-to-first-oestrus interval in cows with puerperal metritis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 24:365-367.
- Amiridis G. S., Leontides L., Tassos E., Kostoulas P. and Fthenakis G. C. (2001a). Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving-to-first-oestrus interval in cows with puerperal metritis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 24:365-7.
- Banting A., Banting S., Heinonen K. and Mustonen K. (2008). Efficacy of oral and parenteral ketoprofen in lactating cows with endotoxin-induced acute mastitis. *Vet. Rec.*, 163:506-509.
- Bertoni G., Trevisi E. and Piccioli-Cappelli F. (2004). Effects of acetyl-salicylate used in postcalving of dairy cows. *Vet. Res. Commun.*, 28 Suppl 1:217-219.
- Bradford B.J., Farney J.K. (2010): Influence of Inflammation on Metabolism in Transition Cows. The Southwest Nutrition and Management Conference, pp 65-76.
- Cincović M.R. (2013): Patofiziološka procena peripartalnog metaboličkog stresa kod visokoproduktivnih krava upotrebom endokrinih i metaboličkih kriterijuma. Doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet – Departman za veterinarsku medicinu.

- Donalizio C., Barbero R., Cuniberti B., Vercelli C., Casalone M., Re. G. (2013). Effects of flunixin meglumine and ketoprofen on mediator production in ex vivo and in vitro models of inflammation in healthy dairy cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 36(2): 130.-139.
- Drillich M., Voigt D., Forderung D. and Heuwieser W. (2007). Treatment of acute puerperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment. *J. Dairy Sci.*, 90:3758-3763.
- Duffield T. F., Putnam-Dingwell H., Weary D., Skidmore A., Neuder L., Raphael W., Millman S., Newby N. and Leslie K. E. (2009). Effect of flunixin meglumine treatment 26 following parturition on cow health and milk production. *J. Dairy Sci.*, 92(E-Suppl.1): 117(Abstr.).
- Richards BD., Black DH., Christley RM., Royal MD., Smith RF., Dobson H. (2009). Effects of the administration of ketoprofen at parturition on the milk yield and fertility of Holstein-Friesian cattle. *Veterinary Record*, 165, 102 -106.
- Shwartz G., Hill K. L., VanBaale M. J. and Baumgard L. H. (2009). Effects of flunixin meglumine on pyrexia and bioenergetic variables in postparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 92:1963-1970.
- Trevisi E. and Bertoni G. (2008). Attenuation with acetylsalicylate treatments of inflammatory conditions in periparturient dairy cows. Pages 22-37 in *Aspirin and Health Research Progress*. P. I. Quinn, ed. Nova Science Publishers.
- Vangroenweghe F., Duchateau L., Boutet P., Lekeux P., Rainard P., Paape M. J. and Burvenich C. (2005). Effect of carprofen treatment following experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in primiparous cows. *J. Dairy Sci.*, 88:2361-2376.

## **ACUTE INFLAMMATORY RESPONSE AND ITS CONTROL BY NON- STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG IN DAIRY COWS DURING EARLY LACTATION**

*Zorana Kovačević, Marko R. Cincović, Dragica Stojanović, Branislava Belić*

### **Abstract**

There is growing metabolic stress and signs of acute inflammation in cows in early lactation. The acute inflammatory response and metabolic status of cows are related to each other, so that dominance of homeorhetic process leads to the development of acute inflammatory response, which further emphasizes homeorhetic adaptation. These processes can significantly collapse state of health and the value of a productivity in cows. In this paper we described the possibility of interruption of the feedback using non-steroidal anti-inflammatory drugs in cows in early lactation. We have described effects of flunixin, ketoprofen and acetyl salicylic acid of the inflammatory response and the health of the cows.

**Key words:** cows, periparturient period, metabolic stress, inflammation, anti-inflammatory drugs