

Activitatea comparativă unor condiționări farmaceutice de uz veterinar în dizenteria suină

Comparative activity of some veterinary pharmaceutical products in swine dysentery

Romeo T. Cristina¹, Robert Villa², Olimpia-Ines Lupu (Paută)¹, Alexandru Doma¹

¹FMV Timișoara, ²Universita di Milano, Facolta di Medicina Veterinaria

Rezumat

Una din bolile care produc pagube mari în fermele de creștere a suinelor, dizenteria treponemică a porcului are o pondere deosebită, deoarece implică pierderi mari atât prin nerealizarea sporului și mortalitate ridicată, cât și prin cheltuielile importante cu profilaxia și combaterea.

Studiul s-a efectuat în cadrul unei unități de creșterea suinelor din județul Timiș, unde boala a fost identificată inițial în toamna anului 2009. Condițiile defavorabile cumulate au influențat procentul de morbiditate și mortalitate. Evoluțiile clinice cel mai frecvent întâlnite în unitate au fost de regulă, acute și subacute. Cercetarea a vizat: studiul comparativ al eficienței fumarat-hidrogenatul de tiamulin și al dimetridazolului pulbere în loturi cu porcei bolnavi de spirochetoză, forma acută și subacută la perioada de înțârcare, studiul comparativ al eficienței în terapie a Tiamulinului hidrosolubil (fumarat-hidrogenatul de tiamulin) și a celui injectabil în efective de porcei, studiul indicatorilor de creștere: spor mediu zilnic.

Experimentul I

Lotul I a fost format din 15 porcei având greutatea medie/lot de 7,60 kg/cap (greutate lot: 114kg), a primit Dimetridazol pulbere pe cale orală insolubilă (Romvac București), amestecat în furaj, timp de 5 zile, în doză de 25 mg/kgcorp. Pe perioada observației s-au înregistrat două mortalități, reprezentând 13,33 % din efectivul tratat. Celelalte animale din lot s-au vindecat clinic, semnele bolii dispărând treptat, temperatura și simptomele enterice revenind la normal. Pe perioada observației după cele 21 de zile de experiment, greutatea lotului a fost de 114,2kg, sporul înregistrat corespunzând la 95,5 g/cap/zi.

Lotul II. Constituit din 15 porcei cu semne clinice de enterită spirochetică a avut o greutate medie/lot de 7,48 kg/cap, a fost supus și el tratamentului, de această dată cu produsul Tiamutin (Novartis Animal Health) granule hidrosolubile, în apa de băut. Tratamentele s-au efectuat timp de 5 zile consecutiv cu doza de 60 mg/litru apă de băut. În cazul acestui lot simptomele de diaree s-au ameliorat treptat, vizibil, nu s-au înregistrat mortalități și deja după cele 5 zile de tratament nu se mai observau semne de boală, toate animalele devenind normotermice. Sporul de greutate înregistrat pe perioada observației noastre a fost de 29,3 kg/lot ceea ce corespunde unui spor mediu zilnic de 162,7g/zi /animal.

Lotul III. A fost considerat lot martor și a avut la începutul perioadei de observație greutatea medie/lot cea mai mare, din toate loturile (de 7,88 kg/cap). În acest lot a evoluat enterita treponemică cu manifestări clinice clare (forme acute și subacute) și pe perioada experimentului nu a primit nici un fel de tratament. În cadrul acestui lot, pe perioada studiată, au decedat 5 porcei ceea ce reprezintă 33,33% din lot. Pentru a se evita pierderile inutile, din ziua 21 a experimentului, cei 10 porcei rămași au fost tratați cu Tiamulin pe cale orală (60 mg/litru apă potabilă). Observațiile ulterioare au relevat ameliorarea treptată remiterea clinică a tuturor porceilor rămași din acest lot. În cadrul lotului martor, practic, nu se poate vorbi despre un spor de greutate. După cele 21 de zile sporul mediu zilnic pentru animalele rămase în lot a fost de 45,1 g/zi/animal.

Experimentul II

Cercetările s-au efectuat pe porcei bolnavi, cu semne clinice acute, manifestate prin stare tifică, somnolență, enoftalmie, cifoză, diaree sangvinolentă. Semnele clinice au fost confirmate și prin examen de laborator, bacterioscopic, probele fiind prelevate de la porceii morți din lotul martor. Loturile au fost alese din categoria de vârstă 35–45 de zile, acestea fiind constituite din câte 12 capete/lot.

Lotul I a fost tratat cu Tiamutin solubil granule în concentrație de 45 mg substanța activă per litru de apă de băut. Tratamentul a fost efectuat pe o perioadă de 5 zile. În cursul experimentului, în cadrul acestui lot s-a înregistrat o singură mortalitate reprezentând 8,33%. Restul de 12 porcei s-a vindecat în decurs de două săptămâni. Greutatea inițială a lotului a fost de 92,9 kg, după 21 zile de experiment, aceasta ajungând la 98,9 kg, corespunzător unui spor mediu zilnic de 101,5 g/cap/zi. Deși s-a înregistrat pierderea unui porcel, sporul mediu zilnic al porceilor rămași a fost considerat pozitiv, lotul înregistrând un spor de 6 kg pe cele 21 zile ale studiului.

Lotul II, a primit în apa de băut Tiamutin solubil în concentrație de 60 mg s.a. per litru de apă pe o perioadă de 5 zile consecutiv. În cazul acestui lot nu s-a înregistrat nici o mortalitate, toți cei 12 porcei vindecându-se în decurs de 10 zile (rata de vindecare 100%). Greutatea finală a lotului a fost de 117,6 kg (un plus de 24,9 kg), sporul înregistrat fiind 172,8 g/cap/zi.

Lotul III a fost tratat cu Tiamutin 200 injectabil cu doza de 1ml/20kg greutate vie intramuscular, timp de 4 zile. Pierderile înregistrate au fost de 2 porcei, restul de 10 porcei vindecându-se în decurs de 10-14 zile. În cazul acestui lot, datorită mortalității înregistrate (spor mediu zilnic 79,1 g/cap/zi), nu se poate vorbi de eficiență economică.

Lotul IV – martor, nu a primit nici un fel de tratament în primele 7 zile ale experimentului. În acest timp au murit patru porcei (cu forme de enterită hemoragică), constituind o proporție de 33,3% din efectiv. După cele 7 zile, pentru reducerea pierderilor inutile, restul porceilor au fost tratați cu Tiamulin solubil în doză de 90 mg s.a./l timp de 5 zile consecutiv. De remarcat că toate cele 8 animale rămase și tratate s-au vindecat.

Din punct de vedere economic, indicatorii de greutate au fost clar în declin. La sfârșitul perioadei de experiment, s-a înregistrat un minus de 26 kg și patru porci morți.

În **concluzie**, utilizarea comparativă în terapie a Dimetridazolului și Tiamulinului, preparate cu efect consacrat în dizenteria treponemica, a indicat că ambele au efecte terapeutice certe dar Tiamulinul s-a dovedit de departe a fi cel mai eficient. Rezultatele vin să confirme și alte studii care atestă eficacitatea superioară a Tiamulinului asupra lui *Brachyspira hyodysenteriae* în terapia preventivă și curativă a dizenteriei.

Cuvinte cheie: *Brachyspira hyodysenteriae*, tiamuline, dimetridazol, eficacitate,

Abstract

One of the diseases that cause great damage in the pig breeding farms, *Brachyspira swine dysentery* has a special importance because involve great losses both by growth failure and high mortality and significant costs to the prevention and control.

The study was conducted in a swine farm in Timis County, where the disease was originally identified in autumn of year 2009. Cumulative adverse conditions have affected the rate of morbidity and mortality. The most common clinical developments in the unit were usually acute and subacute.

Research included: a comparative study of the effectiveness of tiamulin fumarate, hydrogenated and dimetridazole powder in sick acute and subacute forms in piglets, at the weaning period; the comparative study of efficiency in therapy of soluble tiamulin (the tiamulin fumarate-hydrogenated) and of the injection of piglets effective and the study of growth indicators: average daily gain.

Experiment I

Group I consisted in 15 piglets with an average weight per lot of 7.60 kg/head (batch weight: 114kg) received p.o. dimetridazole insoluble powder ^(Romvac Bucharest), mixed in feed, for 5 days dose of 25 mg/kg.bw. During the observation, two mortalities were recorded, representing 13.33% of the treated lot. Other animals from the group were clinically cured, the signs of the disease gradually disappeared, and the temperature returned to normal enteric symptoms. The observation period after the 21 days of experiment, the batch weight was 114.2 kg, corresponding to growth registered 95.5 g/head/day.

Group II, of 15 pigs with enteritis clinical signs, have had an average weight per lot of 7.48 kg/head, and he has undergone treatment with tiamulin product (Novartis Animal Health) soluble granules, in drinking water. Treatments were performed for 5 consecutive days at a dose of 60 mg/litre of drinking water. In this group, diarrhoea symptoms decreased and general status of the animals gradually improved, no mortality was recorded five days after the treatment, no longer signs of illness being observed, all animals became normothermic. Weight gain recorded on our observation period was 29.3 kg/ lot which correspond to average daily gain of 162.7 g/day/animal.

Group III, considered as control group, was at the beginning of the observation period, established with the average weight per lot, of 7.88 kg/head. In this series evolved enteritis with clear clinical manifestations (acute and subacute forms) and during the experiment did not receive any treatment. Within this lot, in the studied period have died five piglets which represent 33.33% of the group. Consequently, to avoid the unnecessary losses, in the 21 day of experiment, the 10 remaining piglets were orally treated with tiamulin (60 mg/litre drinking water). Subsequent observations have shown gradual improvement and clinical remission to the remaining piglets. In the control group, practically can't talk about a weight gain. After the 21 day average daily gain for animals remaining batch was 45.1 g/day/animal.

Experiment II

The groups were selected from age group 35-45 days, which are each, composed of 12 heads per group.

Group I was treated with soluble granules tiamulin concentration of 45 mg of active substance per litre of drinking water. Treatment was performed over a period of 5 days. During the experiment, within this group there was one death case representing 8.33%. The remaining 12 piglets were cured within two weeks.

Initial weight was of 92.9 kg / group, and after 21 days of experiment, it reached at 98.9 kg, corresponding to an average daily gain of 101.5 g/head/day. Although, there was loss of a pig, average daily gain of piglets remaining was considered positive, the group recorded an increase of 6 kg in the 21 days of study.

Group II received in drinking water, soluble tiamulin at concentration of 60 mg / litre for 5 consecutive days. In this group there was no mortality, all 12 piglets to heal within 10 days (cure rate 100%). The final weight for this group was of 117.6 kg (a plus of 24.9 kg), the recorded growth being of 172.8 g/head/day.

Group III was treated the injectable product Tiamulin 200 (1ml / 20kg.bw. intramuscularly for 4 days. Registered losses were 2 pigs, the remaining 10 piglets healing within 10 to 14 days. If this group, because of the recorded mortality (average daily gain 79.1 g/head/day), have not economic efficiency.

Group IV - control has not received any treatment within 7 days of the experiment.

During this time four piglets died (all with forms of hemorrhagic enteritis) and accounted for a proportion of 33.3% of the lot. After those seven days, in the aim to reduce the unnecessary losses, the remaining piglets were treated with tiamulin soluble dose to 90 mg / l for 5 consecutive days. Note that all the remaining 8 animals treated were cured. The economic indicators showed clearly the weight declining. At the end of the experiment, there was a loss of 26 kg and four dead piglets.

In **conclusion**, the comparative use in therapy of tiamulin and dimetridazole, preparations having effect in swine's dysentery, have shown that, both have certain therapeutic effects, but tiamulin far proved to be most effective. The results come to confirm other studies showing superior efficacy of tiamulins as preventive and curative choice in swine dysentery with *Brachyspira hyodysenteriae*.

Key words: *Brachyspira hyodysenteriae*, tiamulins, dimetridazole, efficacy

Considerații asupra dizenteriei spirochetice¹ a porcului

Istoricul bolii

Dintre bolile care produc pagube mari în fermele de creștere a suinelor, dizenteria treponemică a porcului are o pondere deosebită, deoarece implică pierderi mari atât prin nerealizarea sporului și mortalitate ridicată, cât și prin cheltuielile importante cu profilaxia și combaterea.

Ea a fost diagnosticată pentru prima dată în 1921 în SUA de către Whiting, Doyle și Spray (cit. de 8), iar odată cu importurile de animale, boala a fost difuzată în toate țările, mai frecvent în cele în care se practică creșterea intensivă a porcilor.

În România, dizenteria treponemică a fost descrisă de Volintir în 1955, care a pus în evidență un număr mare de forme spirochetoide, prin impregnări argente în mucoasa colonului de la porcii bolnavi, considerând-o de natură leptospirică (7).

Detalii asupra bolii, inclusiv asupra etiologiei spirochetice a acesteia, au fost aduse în anii 1974-1975 de Drăghici (8, 15).

Etiologie

Brachyspira hyodysenteriae, agentul etiologic al dizenteriei treponemice, este o spirochetă de talie mare care prezintă până la patru ondulații ample, este anaerobă și produce hemoliză de tip beta pe medii cu sânge. În faza de înmulțire, numărul spiralelor crește până la șase, unul din poli prezentând discuri de inserție (7, 8).

Două mănunchiuri de fibre axiale traversează, sub învelișul celular, corpul, de la un capăt la celălalt, prezentând anastomoze în zona centrală. La exterior acestea sunt învelite de o membrană trilamelară. Se colorează cu coloranții analitici uzuali (7, 8).

Caractere generale

Biochimic

Brachyspira hyodysenteriae este un germen anaerob, care produce pe mediile cu sânge, hemoliză de tip beta clară.

Deasemenea, *B. hyodysenteriae* produce alfa-galactozidază.

Rezistență și sensibilitate

Brachyspira este destul de sensibilă la soluții antiseptice și dezinfectante, în special la cele tensioactive de suprafață.

De asemenea este foarte sensibilă la hidroxidul de sodiu, radiații solare, uscăciune și la prezența oxigenului.

Rezistă bine la procesele de putrefacție și la temperaturi scăzute, inclusiv la congelare.

Este sensibilă la unele medicamente ca: dimetridazol, metronidazol, imidazol, ronidazol, tiamutin, carbadox, care se folosesc în prevenirea și combaterea bolii (2, 3, 5, 13, 14, 23, 24, 27, 32, 33).

Este rezistentă la: spectinomycină, polimixină, tylan, negram și la alte antibiotice și chimioterapice.

Patogenitate

S-au pus la punct mai multe metode de apreciere, atât a patogenității naturale cât și a celei experimentale, privitor la *Brachyspira hyodysenteriae*.

Marea majoritate a cercetătorilor în domeniu consideră porcul ca fiind gazda reală afectată.

Patogenitatea naturală s-a experimentat prin contactul dintre porcii sensibili și cei bolnavi, dintre porcii purtători și cei sensibili, procedul de infecție orală fiind realizat cu fecale de porci cu dizenterie (7, 8, 10, 15).

Patogenitatea experimentală s-a realizat prin reproducerea aspectelor clinice și patologice, asemănătoare cu cele prezente în evoluția dizenteriei porcului, la șoarece și șobolani (4, 14, 20).

Testarea patogenității experimentale se execută prin mai multe metode: testul ansei ligurate de colon de porc, testul ansei ligurate de colon de iepure sau testul de hemoliză de tip beta completă (7, 8, 22).

Izolare și cultivare

Izolarea, cultivarea și identificarea lui *Brachyspira hyodysenteriae* se poate realiza din fecalele porcilor cu dizenterie, din fecalele porcilor la care boala evoluează asimptomatic, excretori de treponeme, cât și din colonul porcilor morți.

Pentru izolarea lui *Brachyspira hyodysenteriae* s-au folosit o serie de tehnici, dintre care amintim: centrifugarea, filtrarea și metoda mediilor selective.

Cultivarea lui *B. hyodysenteriae* se poate realiza atât pe medii lichide cât și solide, cu adaos de sânge (7, 8, 15, 22, 24).

¹ Dizenteria treponemică a porcului, denumită și: enterită hemoragică, colită necrotico-hemoragică, colită infecțioasă, dizenterie vibrionică sau dizenteria spirochetică, este boala infecto-contagioasă, caracterizată clinic prin slăbire și diaree cu fecale maronii, iar morfopatologic prin gastrită și colită hemoragico-necrotică.

Golikov și Badik în 1980 (cit. 8), pentru obținerea de culturi primare, preferă mediul cu geloză și soia-tripticază, care conține 120-140 mg% substanțe azotate la pH = 7-7,2, cu 5% sânge citratat și 400 mg spectinomycină. Incubația se realizează într-o atmosferă de dioxid de carbon 20% și 80% hidrogen, la temperatura de +42°C, timp de 6 zile, examinarea culturilor făcându-se din două în două zile.

Aspectul culturilor de *B. hyodysenteriae* este caracteristic, mediul lichid rămânând clar, iar pe mediile solide determinând apariția unor colonii mici, transparente, de consistență gleroaasă sau sub forma unui nor omogen continuu foarte subțire. După 3-4 zile, coloniile capătă o culoare gri-pal. Prin pasaje repetate, coloniile devin mai mici sau se dezvoltă exclusiv sub formă de nor fin, continuu (7, 8, 15).

Caractere epizootologice

Dizenteria cu treponeme este o entitate infecțioasă specifică porcului, care constituie de altfel și principala sursă de *Brachyspira hyodysenteriae* în natură.

Datorită faptului că specia suină este foarte răspândită, boala este universal prezentă, cu o incidență crescută în zonele în care se practică creșterea industrială.

În mod accidental însă, se pot infecta și alte specii de animale care, chiar dacă nu exprimă clinic boala, reprezintă o verigă facultativă în circuitul natural al acestei entități infecțioase a porcului.

Dizenteria poate fi întâlnită în orice perioadă a anului, puseurile fiind mai frecvent înregistrate primăvara și toamna. Există o serie de factori determinanți în apariția bolii, și anume factori extrinseci și factori intrinseci.

Factorii extrinseci

Cuprind: **stresul, supraaglomerarea, alimentația și oscilațiile de temperatură și umiditate.**

Stresul la care este supus purcelul după înțârcare, când sensibilitatea la infecția spirochetică este maximă, este în strânsă legătură cu stresul social sau de coabitare.

Stresul social care apare după înțârcare și care duce la stabilirea ierarhiei în boxă, determină, de asemenea, o mărire a sensibilității purcelilor la această boală.

În această perioadă, imediat după înțârcare, datorită fenomenelor de stres, are loc eliminarea în organism a unor **factori de șoc de tip histaminic**, cu sensibilizarea

mucoaselor și crearea unui mediu propice dezvoltării spirochetelor.

Supraaglomerarea efectivelor sporește considerabil șansa purcelilor de a consuma fecale diareice, ducând la o mărire a incidenței bolii.

Alimentația. Trecerea de la regimul lactat la un regim bazat în exclusivitate pe furaje, poate produce transformări radicale ale florei bacteriene de la nivelul colonului (1, 3, 7, 8, 15, 17, 23, 25, 37, 38).

Marea diversitate a florei bacteriene de la acest nivel îi imprimă o labilitate mare, astfel că, introducerea unui nou microorganism poate conduce la apariția unei flore predominant patogene.

Rația săracă în proteine și modul de asigurarea a nivelului proteic în rație are o influență deosebită asupra caracterului clinico-lezional al bolii influențând răspunsul imun post-infecțios și rezistența mucoasei colonului la purcei.

Când necesarul proteic al rației furajere este asigurat doar prin proteine de origine vegetală și în special din șroturi de soia, tabloul clinic și morfopatologic este mult mai grav. Șrotul de soia conține un factor diclorfenil-cisteina, o amină cu recunoscute proprietăți hemoragipare.

Oscilațiile de temperatură și umiditate sunt factori determinanți în apariția bolii, ea apărând mai frecvent primăvara (aprilie - mai) și toamna (octombrie - noiembrie), atunci când umiditatea este crescută.

Factorii intrinseci

Joacă un rol important în apariția dizenteriei treponemice. Ei sunt reprezentați de: vârstă, rasă, sex, hipovitaminoze, în special în vitamina E și hiposelenoza.

Rasa. Referitor la influența raselor de porcine față de boală, sunt foarte puține date în această direcție. Se pare că totuși mortalitatea este mai mare la Marele Alb decât la Landrace sau Duroc.

Sexul. Referitor la influența sexului asupra evoluției bolii, s-a precizat că morbiditatea și mortalitatea au fost ușor crescute la femele dar nu se poate stabili o preferință de sex.

Hipovitaminoza E și hiposelenoza.

Observațiile făcute asupra evoluției clinice a bolii la porcii suplimentați cu vitamina E și seleniu față de cei nesuplimentați cu aceste componente, au demonstrat că administrarea vitaminei E și a seleniului au efect pozitiv asupra ratei de creștere, a sporului mediu zilnic și a ratei de conversie a hranei,

indicatori care sunt puternic depresați de evoluția bolii.

Ratele de însănătoșire sunt net superioare la porcii ce au primit cele două componente, moartea producându-se mult mai tardiv, perioada de incubație este mai lungă, iar exprimarea clinică mai blândă.

Vârsta. Se pot îmbolnăvi porcii de toate vârstele, dar receptivitatea cea mai mare o au purceii de la 1 la 6 luni, cu maximum de frecvență între 10 și 16 săptămâni.

Surse de infecție

Principala sursă de infecție o reprezintă porcul bolnav care elimină treponemele odată cu materiile fecale.

Excreția acestora începe după 24-48 ore de la infecție și persistă tot timpul bolii și încă 5-7 săptămâni după vindecarea clinică (7, 8, 15).

Treponemele pot fi eliminate și de către porcii aparent sănătoși. În general, infecția spirochetică se poate realiza în trei moduri:

- **direct** de la animal la animal
- **indirect** prin intermediul furajelor, apei, solului sau a altor obiecte contaminate sau prin vectori pasivi.

Transmiterea directă este caracteristică creșterii intensive, în care cohabitarea este strânsă, prin introducerea unui număr mare de animale în aceeași baterie, boxă sau compartiment.

Infecția se produce și **indirect**, atunci când fecalele animalelor bolnave sau purtătoare contaminatează furajele sau apa de băut nemijlocit, sau prin intermediul altor obiecte contaminate.

Vectorii pasivi pot fi reprezentați de diverse specii de păsări și mamifere, în special rozătoarele.

Dinamica epizootică

Dinamica dizenteriei porcului este influențată de intervenția și amploarea infecțiilor asociate.

Morbiditatea, dar mai ales mortalitatea ating valori de două sau trei ori mai mari decât cele menționate în funcție de flora microbiană care mai este implicată: *Campylobacter*, *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium*, *Bacteroides spp.* Frecvent, dizenteria produsă de către *Brachyspira*, evoluează concomitent cu campilobacterioza digestivă (ileita hemoragică a porcului), cu salmonelozele sau cu enterita necrobacilară (7, 8, 13, 15).

Patogeneza

Patogeneza bolilor cu localizare la nivelul colonului a rămas mult timp neexplicată. Primele progrese în acest domeniu au fost făcute prin studierea atentă a producerii leziunilor salmonelice.

Modalitățile de instalare a microleziunilor salmonelice, fie ca boală de sistem, fie ca boală de colon, au fost transferate la explicarea leziunilor întâlnite în dizenteria porcului, date fiind unele asemănări în caracterul lezional între aceste boli (31, 35).

Brachyspira hyodysenteriae pătrunde în intestinul porcilor, colonizându-l, iar flora intestinală favorizează multiplicarea, producând boala.

Observațiile efectuate în SUA și Europa au dus la cristalizarea a **patru teorii** privind patogeneza infecției dizenterice (7, 8, 35).

• Teoria elaborării toxinelor

de către *Brachyspira hyodysenteriae* a fost emisă avându-se în vedere caracterul congestivo-hemoragic al leziunilor care se dezvoltă în cursul evoluției bolii.

Prin această teorie se consideră că multiplicarea rapidă a lui *Brachyspira hyodysenteriae* la nivelul mucoasei colonului produce un metabolit toxic care are drept efect, pe de o parte, hiperemia venulelor superficiale ale colonului, iar pe de altă parte, producerea excesivă de mucus de către celulele de la nivelul criptelor glandulare (8).

Edemul inflamator care apare în criptele colonului este urmarea hiperemiei inițiale.

• Teoria acțiunii mecanico-distrofice

În literatura de specialitate se consideră că patogeneza dizenteriei porcului este legată de interrelația treponemă – celulă epitelială, care se petrece la nivelul colonului porcilor afectați (8, 35).

Studiile electronomicroscopice au relevat că, imediat după inocularea porcilor cu material virulent are loc un fenomen de colonizare acerbă a epitelului mucoasei colonului cu spirochete, urmat de multiplicarea rapidă a acestora în faza logaritmică (7, 8, 15).

În faza de multiplicare a treponemelor și de atingere a concentrației maxime, are loc un puternic fenomen de aderență a spirochetelor la suprafața luminală a celulelor epiteliale, începând de la nivelul criptelor colonului până la infundibulul glandelor Lieberkühn.

După un timp de aderență la suprafața celulelor, în porțiunea apicală a acestora au loc modificări distrofico-microbiotice (8).

- **Teoria reactivității alergice**

Lucrările lui Espinasse din anii 1970-1973 (cit. 8) au atras prima oară atenția asupra interpretării tipului de leziuni microscopice care produc dizenteria porcului.

Toxinele bacteriene și metaboliții cu proprietăți toxice secretați de bacteriile anaerobe impregnează mucoasa ceco-colică producând șocul toxiinfecțios, care conduce la o activare a coagulării, cu tromboză și consumarea factorilor de hemostază.

- **Teoria tulburărilor hidroelectrolitice**

Se pare că această teorie a îmbinat într-un fel părți din cele trei teorii anterioare (8).

Ca suport pentru această teorie, se evidențiază transvazările frecvente de lichide din patul vascular, diareea ca atare și edemele frecvente care se observă atât la nivel macroscopic (edeme ale peretelui colonului spiralat, edem al peretelui colonului și al mucoasei gastrice) cât și la nivel microscopic.

Explicarea dizenteriei porcului prin **mecanismul hidroelectrolitic** este realizată prin modificările hematologice care se produc în cursul evoluției bolii, modificări interesând atât elementele celulare, cât și fluidele patului vascular.

Studiile efectuate arată că principala modificare este de obicei o reducere a transportului unidirecțional al sodiului și clorului din lumen către patul vascular. Astfel, malabsorbția de la nivelul colonului pare să fie exclusiv rezultatul anulării funcției absorbante a colonului.

Tabloul clinic

În evoluția dizenteriei treponemice se pot aprecia mai multe forme și anume, forma:

- supraacută
- acută
- subacută
- cronică
- latentă și
- asimptomatică

Formele **supraacută și latentă** sunt considerate forme atipice de boală, iar formele acută, subacută și cronică, forme tipice de exprimare a bolii.

Corespunzător acestor forme clinice de evoluție a bolii, unii autori clasifică modificările cronologice care apar, astfel (7, 8, 15, 20):

- de consistență a fecalelor
- de consistență și culoare a fecalelor
- modificări în compoziția fecalelor.

Forma supraacută

Apare ca surpriză clinică, cu mortalitate ridicată, în special în focarele primare de boală, la porcii tineri (tineret faza a doua) și mai rar la scroafe.

Forma acută

Este o formă tipică de evoluție în care apar toate manifestările bolii.

Modificările clinice care apar în această formă de evoluție pot fi împărțite în: modificări ale stării generale și modificări digestive.

Modificările stării generale constau în febră sau subfebrilitate, apatie, adinamie, abatere, sete, somnolență, decubit.

Celelalte modificări care apar în starea generală sunt exprimate prin letargie, somnolență, porcii nu reacționează deloc sau reacționează destul de slab la diferiți stimuli, inclusiv la administrarea furajelor.

Adesea porcii stau îngheșuiți în colțul boxei, coada este flască, urechile sunt orientate dorsal, dând animalului un aspect caracteristic.

Febra sau subfebrilitatea. Este de scurtă durată și apare la purceii care se îmbolnăvesc pentru prima dată.

Starea de apatie este însoțită de mers vacilant, se preferă poziții decubitale prelungite, iar majoritatea porcilor afectați prezintă polidipsie.

Apetitul. Poate fi diminuat sau capricios, iar în unele cazuri poate fi abolit. În ultimele faze ale evoluției clinice acute, decubitul devine tot mai prelung, fiind însoțit de exacerbarea celorlalte semne clinice generale și moarte.

Modificări digestive.

Aceste modificări sunt cele care caracterizează și definesc boala.

Cel mai constant semn în evoluția clinică este diareea, care de foarte multe ori se transformă în dizenterie.

Fecalele porcilor afectați devin apoase, de culoare verde închis, rău mirositoare, cu bule de gaz, eliminarea făcându-se în jeturi cu tenesme și poziții corporale caracteristice.

În fecale apare foarte mult mucus, uneori acestea sunt înglobate într-o masă gelatinoasă, mucilaginoasă.

Ulterior mucusul apare cu strii de sânge, fecalele căpătând culoarea verzui-cafenie sau ciocolatie, în funcție de cantitatea de sânge eliminată pe această cale.

La începutul fazei hemoragice fecalele au culoare închisă, brună, datorită cantităților de sânge care sunt eliminate și care suferă

transformări litice cu eliberare de pigmenți hemici.

Ulterior acestea devin ciocolatii sau roșietice, datorită cantităților crescute de sânge eliminat.

Unii porci pot sucomba în această fază, prezentând o paloare cutanată caracteristică sau chiar o ușoară tentă icterică, datorită cantităților masive de sânge pierdut.

La debut, fecalele sunt moi, cu aspect de mortar proaspăt turnat sau cafea cu lapte și de consistență apoasă. Se produc apoi modificări de culoare ale fecalelor, acestea devenind galben deschis către verde închis, ciocolatiu, cu miros respingător.

La **tineret**, debutul semnelor clinice este dependent de momentul în care apare contaminarea:

- dacă aceasta are loc în perioada de lactație, semnele clinice pot apare la câteva zile după înțarcare.

- dacă contaminarea are loc după înțarcare, semnele clinice apar după aproximativ două săptămâni.

Formele subacute și cronice sunt de obicei urmare a unor evoluții acute în focarele în care boala are tendința de stabilizare.

În aceste faze de evoluție a bolii se produc însemnate modificări ale parametrilor de creștere.

Purceii sunt cifozați, prezintă mers oscilant, decubitul este tot mai prelungit, abdomenul este supt, reliefația razelor osoase, enoftalmie.

În fecale apar fragmente de mucoasă și pseudomembrane, dând acestora un aspect grunjos, murdărind trenul posterior.

Frecvent purceii prezintă poziția "sub el dinapoi".

De obicei porcii care prezintă numai diaree sunt mai puțin deshidratați și consumă bine furajul, pe când cei cu emisiuni sangvinolente sunt puternic deshidratați și mor destul de repede dacă nu sunt tratați.

Forma latentă și asimptomatică. În literatura de specialitate sunt descrise perioade de evoluție latente ale dizenteriei porcului, cu evidențierea treponemelor lungi la nivelul colonului porcilor contaminați și fără exprimare clinică a bolii.

Aceste forme apar în cazul erorilor de dozare în tratamentele instituite, în special a celor masale, prin premixuri.

Animalele infectate prezintă de multe ori ca exprimare clinică doar o diaree asemănătoare enteritelor obișnuite, nespecifice (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Corelarea formelor evolutive de dizenterie și principalele manifestări clinice

Forma evolutivă și principalele manifestări clinice	diaree cu:	
	sânge	mucus
Forma acută:		
- Dizenterie (enterită de tip hemoragic)	++++	+
- Deshidratare		
Forma subacută:		
- Dizenterie (enterită mucohemoragică)	++/+++	++
- Slăbire – cașexie		
Forma cronică:		
- Dizenterie sau diaree (enterită mucoasă)	0/+	++++
- Încetinirea dezvoltării ponderale		
Forma atipică:		
(inclusiv inaparentă)	0	++/+++
- Diaree intermitentă (enterită mucoasă)		

Tabloul morfopatologic

Aspectul exterior al porcilor morți de dizenterie este slăbirea excesivă, cu reliefația pronunțată a flancurilor, paloarea cutanată exagerată datorită deshidratării și pierderilor de sânge. Leziunile caracteristice dizenteriei porcului sunt localizate în intestinul gros, cecum și rect dar uneori pot să apară și la nivelul valvei ileo-cecale. Leziuni secundare au fost descrise în stomac și ganglionii mezenterici (7, 8).

Aspectele patologice depind de forma de evoluție a bolii, variind de la congestii la inflamații catarale, la inflamații de tip pseudo-membranos, ulcerative și necrotice (7, 8, 15).

În forma acută, peretele intestinului gros, în special al colonului, este edemațiat, frecvent dilatat, congestionat, flasc, cu exsudate aderente.

Mucoasa este congestionată cu necroze superficiale și erodări multiple. Congestiile au uneori **aspect caracteristic de păianjen** (7, 8).

Organizarea fibrinei, mucusului și elementelor celulare duce la formarea de pseudomembrane, frecvent stratificate, de culoare brună, în timp ce în rest mucoasa este congestionată sau hemoragică. Frecvent apare doar o simplă hemoragie a mucoasei.

Desprinderea pseudomembranelor, sub acțiunea mecanică a alimentelor, lasă zone ulcerative, sângerânde, cu țesut de granulație puternic congestionat.

Colonul conține cantități mari de mucus, apoi sânge și fibrină sub forma unui conținut apos, grunjos. În funcție de vârsta leziunilor, conținutul colonului poate avea culoarea roșu-maroni, cu aspect de drojdie de vin. Seroasa colonului este umedă, cu aspect granular, rezultat al deshidratării.

În fazele următoare de boală scade edemul peretelui intestinal și apar leziuni de tip productiv, crește cantitatea de fibrină,

pereții colonului devin îngroșați și duri, cu pseudomembrane mucofibrinoase, care conțin sânge (7, 8).

Suprafața mucoasei ia aspectul unei necroze superficiale. Distribuția leziunilor intestinului gros variază, în unele cazuri poate fi cuprins întreg organul, în timp ce în anumite cazuri numai unele segmente sunt afectate.

Farmacoterapia dizenteriei suine

Măsurile de profilaxie generală

Profilaxia generală a dizenteriei este fundamentată pe o serie de principii generale, dintre care cele mai importante sunt:

- popularea oricărui tip de crescătorii (SVSE) cu circuit închis sau destinate exclusiv îngrășării, să se facă numai cu animale indemne de *B. hyodysenteriae*;
- evitarea intervenției factorilor de stres, în general factorii care favorizează apariție dizenteriei, ca: transporturi obositoare, suprapopulare, schimbări bruște ale rației furajere, carențe proteice, vitaminice etc.;
- aplicarea cu maximă exigență a măsurilor prevăzute în tehnologia de creștere și cea sanitară veterinară;
- dezinfectia curentă și întreținerea ei după curățirea mecanică zilnică, după principiul: "totul plin - totul gol";
- deratizarea periodică a adăposturilor și incintei crescătoriei;
- examene periodice de supraveghere epizootologică a efectivului;
- examen bacteriologic al mucusului din colon și / sau cec și examen serologic.

Tiamulinul

Structură și particularități fizico-chimice

Tiamulinul este un antibiotic care face parte din grupa Pleuromulinelor, descoperirea lui constituind după foarte mulți autori, o „eră nouă” în prevenirea și combaterea dizenteriei treponemice a porcului (6, 11, 12, 16, 18, 19, 21, 25, 26, 28, 29, 30, 34, 36).

Este un antibiotic semisintetic cristalin de culoare albă-gălbuie, stabil și solubil în apă, compatibil pentru administrarea în apa de băut, în furaje sau parenteral (fig. 1).

Formula chimică: $C_{28}N_4NO_4SO_4H_4O_4$

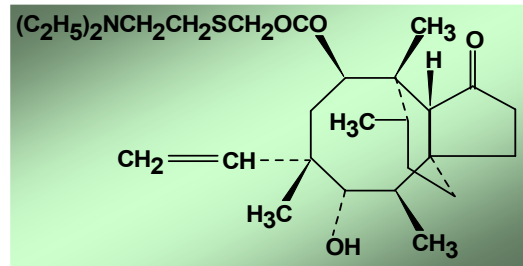


Fig. 1. Formula spațială a Tiamulinului

Structura: 14-dezoxi-14(2-dietilaminoetil)-tio-acetoxi-mutilin-hidrogenfumarat.

Greutatea moleculară: 60982.

Se păstrează la temperatura de 3°C, iar solubilitatea în apă este 1:17 = 6%.

Administrat în apa de băut, în soluție proaspătă, Tiamulinul este bine absorbit, în proporție de 90%, obținându-se repede nivelul terapeutic în circulația sanguină, care depinde de doză și durează 24 ore. Administrat parenteral, are aceeași acțiune.

Tiamulinul se **metabolizează** aproape în întregime și se elimină prin **bilă și fecale**.

Testările efectuate de către Werner, Laber, Schütze, Krasemann, May (cit. 24), pe mai mult de 40 de tulpini de anaerobi Gram - negativi și Gram-pozitivi, între care: *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium fusiformis*, *Sphaerophorus necrophorus*, *Clostridium perfringens*, au dat rezultate edificatoare.

Studii similare au fost efectuate și de către Kitai și colab. în 1987 (22).

Pentru recunoașterea eficienței Tiamulinului au fost perfectate testări ale acestui produs în numeroase țări ca: Brazilia, Germania, Elveția, SUA, Olanda etc. (2, 10, 13, 23, 25, 28, 30, 31, 36, 37)(Tabelul 2).

Tiamulinul s-a dovedit **foarte activ in vitro**, împotriva bacteriilor Gram pozitive, Gram negative, micoplasmelor, spirochetelor, leptospirelor. (Tabelele 3-5)

Tabelul 2.

Germenii sensibili la Tiamulin (sinteză)

Bacterii		Micoplasme	Spirochete	Leptospire
Gram pozitive	Gram negative			
<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Pasteurella spp.</i>	<i>M. hyopneumoniae</i>		
<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>M. bovis</i>		
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Haemophilus spp.</i>	<i>M. gallisepticum</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Fusobacterium</i>	<i>M. synoviae</i>	Serpulina	Leptospira spp.
<i>Erysipelotrix spp.</i>	<i>necrophorum</i>	<i>M. meleagridis</i>	hyodysenteriae	
<i>Corynebact. pyogenes</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>M. hyosinoviae</i>		
	<i>Campylobacter coli</i>	<i>M. hyorhinis</i>		

Spectrul antimicrobian al Tiamulinului este destul de extins, putând fi considerat un antibiotic cu spectru larg. În general antibioticele acționează asupra proceselor metabolice intracitoplasmice ale celulei microbiene, prin inhibarea sintezei proteice, mai ales în faza de multiplicare, dar și în faza de repaus a germenilor. Ele blochează disocierea ARN-t de ribozomi.

Acțiunea Tiamulinului asupra leptospirelor este superioară față de acțiunea Tetraciclinei, Tylosinului și Streptomisinei.

Tabelul 3.

Testarea sensibilității "in vitro" la Tiamulin și un antibiotic de referință (24).

Specia	MIC (μg/ml)	
	Tiamulin	Tylosin
<i>M. hyopneumoniae</i> S 11/P 25	0,031	0,031
<i>M. hyorhinis</i>	0,25	1
<i>M. hyorhinis</i>	0,039	1,25
<i>M. hyorhinis</i>	0,31	2,5
<i>M. hyorhinis</i> BTS 7 ATCC 17981	0,156	1,25
<i>M. hyosinovieae</i>	0,05	0,062

MIC = concentrația minimă inhibantă

Tabelul 4.

Acțiunea comparativă "in vitro" a Tiamulinului asupra leptospirelor (9)

Serotipul	MIC (μg/ml)			
	Tiamulina	Tetraciclina	Tilosina	Streptomicina
<i>L. grippotyphosa</i>	0,62	0,78	0,02	0,039
<i>L. sejroe</i>	0,31	5	5	5
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	0,62	0,019	0,019	0,009
<i>L. pomona</i>	2,5	5	2,5	5
<i>L. canicola</i>	2,5	5	2,5	2,5
<i>L. ballum</i>	0,07	0,28	0,28	0,52
<i>L. tarasovi</i>	0,07	0,28	1,25	0,52
<i>L. australis</i>	0,07	1,25	5	1,25

MIC = concentrația minimă inhibantă

Tabelul 5.

Efectul Tiamulinului comparativ cu a altor chimioterapice și antibiotice asupra lui *B. hyodysenteriae* (sinteză)

Chimioterapice – antibiotice	MIC (μg/ml)	MBC (μg/ml)
Tiamulin	0,025	0,2
Tetraciclină clorhidrică	1,25	10
Oxitetraciclină	3,12	50
Tilosin	200	200
Eritromicină	100	100
Spiramicină	100	100
Lincomicină	6,25	50
Neomicină sulfat	50	50
Furazolidonă	1,56	1,56
Nitrofuran	12,5	12,5
Carbadox	0,10	NT
Metronidazol	0,39	NT
Ronidazol	0,39	NT
Dimetridazol	0,39	NT

MIC = concentrație minimă inhibantă

MBC = concentrație minimă bactericidă

NT = netestat.

Laber în 1978 (23) a studiat eficacitatea Tiamulinului comparativ cu a altor antibiotice și chimioterapice, și a constatat că Tiamulinul are cea mai bună activitate asupra *B. hyodysenteriae*, MIC și MBC, fiind de 0,025 și 0,2 μg. Tiamulinul acționează de asemenea cu bune rezultate asupra populațiilor de stafilococi și streptococi (Tabel 6).

Tiamulinul acționează cu bune rezultate și asupra bacteriilor anaerobe și a lui *Haemophylus spp.*

După anii 80, studiile de compatibilitate a Tiamulinului cu alte medicamente, au reliefat că între acest produs și unele substanțe chimioterapice din grupa ionoforilor (Monenzin și Salinomycină) sau a derivaților imidazolici (Dimetridazol), există anumite fenomene de sinergism negativ și chiar de intoleranță, cu producerea de fenomene toxice.

Tabelul 6.

Valorile concentrației minime inhibante (μg/ml) pentru tulpinile standard de stafilococi și streptococi (24)

Specia	Tiamulina	Tetraciclina	Tilosină
<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0,031	0,097	0,39
<i>Staphylococcus SMITH</i>	0,015	0,097	0,062
<i>Staphylococcus ATC10390</i>	0,062	0,097	0,78
<i>Staphylococcus aureus</i> (r.t.)	0,062	100	0,78
<i>Staphylococcus aureus</i> (r.t.)	0,015	100	0,78
<i>Staphylococcus aureus</i> (r.t.)	0,031	100	0,78
<i>Staphylococcus albus</i>	0,125	0,156	0,078
<i>Micrococcus</i>	0,15	0,078	0,19
<i>Streptococcus beta hemolitic</i>	0,031	0,19	0,097
<i>Streptococcus faecalis</i>	0,62	0,097	0,39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,039	0,195	0,195

r.t = rezistent la tetraciclină

Tabelul 7.

Valorile concentrației minime inhibante (CMI) ($\mu\text{g/ml}$) pentru bacterii anaerobe și *Haemophylus spp.*

Specia	Tiamulină	Tetraciclina	Tilosină
<i>Bacteroides spp.</i>	0,03-1	0,15-25	NT
<i>Fusobacterium</i>	0,125-0,5	0,12	NT
<i>Sphaerophorus necrophorus</i>	0,125	0,03	NT
<i>Clostridium prefringens</i>	0,25	1,56-2,5	0,625-0,78
<i>Haemophylus spp.</i>	0,625-0,78	5-6,25	0,78-1,25
<i>Campylobacter spp.</i>	0,50	NT	NT

Apece de intoleranță au fost observate la asocierea acestor substanțe, inițial la păsări și apoi la porc (9).

Efectele Tiamulinului asupra creșterii și conversiei hranei, au fost studiate și prezentate de O'Connor și colaboratorii (cit.20).

S-a constatat că, administrat în doze optime, are efecte bune asupra parametrilor de creștere, dar și asupra bolii (34).

Particularități farmacodinamice

Tiamulinul hidrosolubil granulat se administrează în apa de băut, 139 grame Tiamulin granulat conține 62,5 grame Tiamulin hidrogeno - fumarat (36).

Administrarea Tiamulinului hidrosolubil per os se recomandă în dizenteria porcină provocată de *B. hyodysenteriae*, în boli ale aparatului respirator la porci (*Mycoplasma Hyopneumoniae*) și atunci când aceste îmbolnăviri sunt complicate de *M. hyorhinis* și *Pasteurella spp.* (15).

În dizenteria porcină, Tiamulinul se administrează în funcție de gravitatea infecției și durata îmbolnăvirii. Până la greutatea de 15 kg, administrarea Tiamulinului se face în soluție 0,045% timp de 5 zile sau în soluție 0,06% Tiamulin timp de 3-4 zile (2, 11, 16, 23, 25, 28, 34, 36, 37, 38).

Purceilor până la 15 kg li se administrează exclusiv Tiamulin soluție în apa de băut, în vederea obținerii dozei necesare pentru o zi. Soluția de Tiamulin în apa de băut se prepară zilnic, administrându-se în stare proaspătă.

O atenție deosebită se acordă duratei tratamentului. Dacă în decurs de 5 zile nu se observă succes, trebuie pus din nou diagnosticul, deoarece insuccesul la tratament poate fi urmarea unei infecții cu germeni insensibili, inclusiv miceți sau alte cauze.

Sub formă injectabilă, Tiamulinul se administrează în doză de 10 mg/kgc sau 1 ml/20 kg, concentrație 10% sau, în aceeași doză (1 ml pentru 20- kg, concentrație 20% în cazuri grave de îmbolnăvire) (3, 5, 6, 30).

Justificarea demersului

Răspândirea largă a dizenteriei determinată de treponeme la specia suine, având ca infecție de portaj, un caracter trenant sau sub formă de episoade grave, impune utilizarea largă a unei medicații cât mai eficiente care să asigure controlul bolii.

În terapia dizenteriei la suine s-au folosit numeroase substanțe medicamentoase; chimioterapice și antibiotice cu rezultate mai mult sau mai puțin convingătoare.

Numai în ultimul deceniu au fost utilizate în terapie: nitrofuranul, furazolidona, metronidazolul, dimetridazolul, carbadoxul, ronidazolul, neomicina, streptomycină, eritromicina, tetraciclina, lincomicina, spiramicina, tilozina și altele.

La acestea se adaugă tiamulinul. Importul preparatelor pe bază de dietilmutilină și în România, permite studierea acestor medicamente și folosirea lor în activitățile curativo-profilactice impuse de dizenteria suină.

Scopul cercetării

Se propune studiul, în condiții concrete de fermă, asupra unor aspecte importante farmaco-terapeutice:

- studiul comparativ al eficienței Tiamulinului hidrosolubil (fumarat-hidrogenatul de tiamulin) și al Dimetridazolului pulbere în loturi cu porci bolnavi de spirochetoză, forma acută și subacută la perioada de înțărare,
- studiul comparativ al eficienței în terapie a Tiamulinului hidrosolubil (fumarat-hidrogenatul de tiamulin) și a celui injectabil în efective de porci,
- studiul indicatorilor de creștere: spor mediu zilnic.

MATERIALE ȘI METODE

Descrierea unității și istoricul bolii

Experimentele s-au efectuat în cadrul unei unități de creștere și îngrășare a porcilor din județul Timiș.

Unitatea este constituită ca un sistem intensiv, cu circuit închis cu un efectiv total la data testărilor de 6500 capete, pe structuri de vârstă și greutate:

Matca este constituită din 650 de scroafe și scrofițe din rasele Marele Alb și Landrace.

În încăperea de maternitate, scroafele sunt ținute până la înțarcarea purceilor, care, se face la 30-40 de zile.

Sectoarele tineret și îngrășătorie sunt adăposturi subcompartimentate mari unde purceii înțărcați sunt ținuți până la faza de finisaj.

Constructiv, adăposturile sunt din prefabricate acoperite cu plăci de azbociment și izolație. Pardoseala este din beton pe strat de zgură izoterm.

Canalizarea este efectuată prin deversare continuă, pe pernă de apă cu canale sub grătar.

Hrănitorele sunt confecționate din beton, iar adăparea se face cu suzete sub presiune, rezervoarele fiind amplasate la intrarea în adăposturi. **Hrănirea** se face, după tehnologie, pentru fiecare categorie de vârstă în parte, cu furaj combinat. În unitate, diareea de origine treponemică a fost identificată în ultimii trei ani, când boala a evoluat sub o formă gravă, datorită mării receptivități.

Această entitate infecțioasă specifică porcului a evoluat în următorii ani trenant cu pusee de acutizare în lunile octombrie - decembrie (anul 2009) și respectiv în aprilie (anul 2010).

Incidența cea mai mare în această unitate s-a constatat mai ales la categoriile de tineret având vârste cuprinse între 35-45 zile, dar s-au semnalat cazuri și la alte categorii (ex: grăsuți sau porci în faza de finisaj).

Studiind compoziția rațiilor s-a constatat adesea alimentația deficitară din punct de vedere cantitativ și în special, calitativ, proteina administrată în rații fiind adesea de slabă calitate (șrot de soia, în loc de proteină animală).

La acestea s-a adăugat supraaglomerația, mai ales la boxele de tineret înțarcare (în cazul vârfurilor de fătare înregistrate în lunile de toamnă în anul 2009), care a amplificat starea de stres la care au fost supuse animalele cohabitante.

De asemenea, în primăvara anului 2010, s-au înregistrat oscilații importante ale temperaturii și mai ales ale umidității relative din adăposturile de animale. Condițiile acestea defavorabile cumulate au influențat procentul de morbiditate și mortalitate.

Evoluțiile clinice cel mai frecvent întâlnite în unitate au fost de regulă, cele:

- acute și
- subacute:
- **forma acută** s-a înregistrat mai ales la purceii în săptămâna înțarcării.

Aceștia prezentau stare tifică gravă, imobilitate, inapetență, descărcări diareice, fecale fluide, care erau apoase de culoare inițial, verde închis, urât mirositoare, gazoase și mai apoi hemoragice, abdomen supt, enoftalmie, mers vacilant, paloarea pielii și mucoaselor, moarte.

- **forma subacută**, înregistrată la purceii mai mari (2-4 săptămâni de la înțarcare) a fost însoțită alături de diaree muco-hemoragică, și abdomen supt și de enoftalmie. Apetitul a fost prezent, animalele prezentând de asemenea polidipsie.

Tabloul morfopatologic efectuat a evidențiat o ușoară cianoză în regiunea abdominală și a extremității membrelor.

La deschiderea cadavrelor, cele mai caracteristice leziuni s-au înregistrat la cec și colon. S-a constatat: edemațierea, congestionarea (aspect de păianjen) și dilatarea colonului, cu conținut de mucus aderent, sânge și fibrină de culoare roșu - maroniu, cu seroasa infiltrată, cu un exudat seros. Mucoasa intestinală a fost tumefiată și a prezentat numeroase ulceratii și pseudomembrane galben-cenușii, ganglionii mezenterici fiind edemațiați și hiperemici.

Diagnosticul bolii a fost pus prin examinări morfopatologice și de laborator, bazate pe elemente certe de diagnostic bacterioscopic la DSVSA Timiș.

Urmărirea clinică a animalelor bolnave s-a făcut pe bază de termometrie și pe evaluarea simptomatologiei unde s-au luat în considerare: apetitul capricios sau absent, adinamia, polidipsia, somnolența, decubitul, aspectul fecalelor, care erau eliminate prin tenesme, însoțite de poziții caracteristice.

Ulterior s-a mai constatat apariția fecalelor cu mucus în care se putea remarca prezența striilor de sânge, fecalele, din această cauză devenind roșietice-ciocolatii. Evoluțiile bolii în ferma studiată au fost deci rapide, mai ales la categoria tineret-înțarcare.

Medicamentele folosite în studiu au fost:

- Tiamutin 45% granule solubile,
- Tiamutin 200 injectabil și
- Dimetridazol pulbere.

Administrarea medicamentelor s-a făcut prin amestecarea omogenă în furajul combinat (dimetridazolul) sau în apa de băut

(Tiamutin 45% granule solubile) (în sursa unică de apă) la posologia și modul de administrare indicate de producători și injectabil (Tiamutin 200).

Tiamutin 45% pulb. solubilă (Novartis Animal Health®)

Conține:

Tiamulin hidrogen-fumarat 45% 48,0
Excipient lactozat granulat ad 100,0

Indicații la specia suină: în tratamentul și profilaxia dizenteriei provocate de *Brachyspira hyodysenteriae*, în tratamentul și profilaxia pneumoniei enzootice provocate de *Mycoplasma hyopneumoniae* și infecția secundară, de asemenea celei provocate de *M. hyorhinis* în asociere cu tulpini de *Pasteurella* și *Actinobacillus*.

Pentru prevenția și terapia dizenteriei suine provocată de *B. hyodysenteriae*, pe cale orală, cu apa potabilă după schema:

Boala	Doza 1000l apă	Durată tratament zile
Dizenterie suină: tratament	83,4 g. Granule	5 zile, succesiv
Dizenterie suină: profilaxie	83,4 g. Granule	10 zile, la gestante: 10 zile înainte și 10 zile după fătare

Cantitățile mai mici de apă potabilă la care se adaugă tiamulin se pot prepara cu ajutorul menzuri (4 g. granule corespunde la 1,0 g, fumarat hidrogenat (o menzură corespunde la: 40 l apă potabilă = 0,0045%, sau la 30 l apă potabilă = 0,0060%) de exemplu:

Granule Tiamulin (g.)	Concentrația în fumarat hidrogenat de tiamutin / litri apă potabilă	
	0,0045%	0,0060%
25,0	250	187,0
50,0	500	375,0
100,0	1000	750,0

La purcei cu greutatea mai mare de 15 kg. greutate vie, calculul se va face pe baza greutății vii totale a porcilor dintr-o boxă, după modelul:

De exemplu: la greutatea totală pe boxă de 200 kg., (8 purcei de 25 kg. sau 4 purcei de 50 kg.) doza de granule în grame/zi va fi de 4 grame.

Cantitatea necesară obținerii dozei zilnice (8,8 mg substanță activă pe kg greutate vie) se va dizolva în aproape jumătate din cantitatea de apă potabilă pentru o zi.

Pentru porcii de la categoria 35-40 kg, se folosesc aproximativ 4-5 litri de apă potabilă pentru o zi (deci cantitatea prescrisă de medicament se va dizolva în 2 litri de apă per animal per zi).

Precauții la porci: rar, se pot observa reacții de hipersensibilitate cutanată, eritem

cutanat sau genital. În cazul apariției unor astfel de simptome, administrarea Tiamulinului se va întrerupe imediat și nici un fel de medicamente nu vor fi administrate animalelor în cauză pe cale orală.

Animalele și adăposturile vor fi curățate cu apă. Din practică se știe că animalele își revin repede. Se poate recomanda în plus tratamentul cu corticosteroizi.

Contraindicații: toxicitatea ionoforilor poate crește sub influența Tiamulinului.

De aceea, acesta nu se va administra simultan cu monenzin, narazină, lasalocid sau salinomycină 7 zile până, în timpul și după tratamentele cu Tiamulin.

Administrările concomitente ale Tiamulinului cu medicamentele mai sus amintite poate să provoace paralizie ireversibilă și succesiv, moartea.

Tiamulin 200 injectabil (Novartis Animal Health®)

Compoziție: soluție injectabilă conținând 162,2 mg tiamulin, corespunzător la 200 mg tiamulin hidrogen fumarat, 0,2mg butil-4-hidrobenzoat și excipient ad 1ml.

Acțiunea farmacologică: tiamulinul injectabil este un produs semisintetic al Pleuromutilinei care în urma administrărilor se absoarbe bine, inducând concentrații sanguine terapeuțice pentru 24 de ore.

Metabolizarea se face în totalitate și se elimină prin bilă.

Indicații: se recomandă în infecții provocate de Gram pozitivi, Gram negativi, micoplasme (stafilococi, streptococi, clostridii, listerii, corinebacterii, pasteurele, klebsiele, micoplasme, leptospire, bacilii rujului, treponeme).

Cu precădere, rezultatele cele mai bune se obțin în dizenteria porcului, pneumonie enzootică, pasteureloză și artrita infecțioasă.

Mod de administrare și posologie: se administrează i.m. 1-1,5 ml produs la 20 kgcorp/zi (echivalent a 10-15 mg Tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate vie) administrat intramuscular, o singură dată pe zi timp de trei – patru zile.

Precauții: nu se recomandă administrarea la vieri și scroafele gestante în ultimele 4 săptămâni de gestație.

Timp de așteptare: pentru carne, 14 zile

Dimetridazol pulbere orală insolubilă (Romvac)

Compoziție: conține 98% sulfat acid de 1,2-dimetil-5-nitroimidazol.

Acțiune farmacologică: chimioterapic de sinteză, cu spectru larg, cu acțiune specifică față de protozoarele flagelate din genurile *Trichomonas* și *Histomonas* la păsări,

Trichomonas foetus la bovine și față de *Brachyspira hyodysenteriae*, care produce dizenteria porcilor.

Are proprietăți preventive și curative excelente, nu produce pigmentația pielii și are acțiune favorabilă asupra creșterii.

Indicații la porci: în dizenteria produsă de *B. hyodysenteriae*, *Balantidium coli* și *Trichomonas suis*, asociată sau nu cu germeni anaerobi.

Mod de administrare și posologie: produsul se poate administra per os sub formă de suspensie sau încorporat în furaje, în dozele:

La suine:

- preventiv: 15 mg / kg greutate vie / zi timp de 5 - 7 zile, în furaj combinat
- curativ: 25 mg/kg greutate vie/zi timp de 3-5 zile, în furaj combinat.

Administrarea concomitentă a vitaminelor, mărește eficiența tratamentelor.

Timp de așteptare: pentru animale de măcelărie 7 zile, de la ultima administrare.

La fiecare lot în parte s-a efectuat cântărirea individuală a animalelor la începutul și sfârșitul tratamentelor.

Lotul Martor (M)

Nu a fost tratat, fiind doar cântărit la începutul și sfârșitul experimentelor.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Experimentul I

Studiul eficacității terapeutice comparative a Tiamulinului și Dimetridazolului

În acest experiment s-au făcut cercetări privind efectul preventiv comparativ al Tiamulinului 45% (hidrogen-fumarat), pulbere solubilă în apa de băut și al Dimetridazolului pulbere insolubilă, în furaje combinate, în cazuri de dizenterie treponemică la categoria porcii proaspăt înțărcați (35–45 de zile)(Tabelul 1).

Tabelul 1.

Prezentarea loturilor și evoluțiilor din Experimentul I

Lotul/kg total/zi experiment	Greutate medie / individ															Morți %	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Dimetridazol	0 = 114	7,8	7,5	7,4	7,8	8,0	7,3	7,5	7,3	7,5	7,6	7,7	7,2	7,9	8,0	7,5	13,33(2)
	21=114,2	8,9	8,8	M	8,9	9,3	M	8,6	8,4	8,4	8,7	8,8	8,3	9,1	9,3	8,7	
Tiamulin	0 =112,3	7,8	7,5	7,2	7,2	7,9	7,3	7,7	7,1	7,5	8,0	7,2	7,5	7,3	7,8	7,3	0(0)
	21= 141,6	9,8	9,6	9,1	9,0	10,1	9,2	9,7	8,8	9,4	10,3	9,0	9,5	9,2	9,9	9,0	
Martor	0 =118,3	8,1	7,9	8,4	8,0	7,5	7,9	8,2	7,6	7,8	7,8	8,2	8,0	7,4	7,9	7,6	33,33(3)
	21 =101,9	8,6	8,4	9,0	8,5	8,0	8,3	8,8	M	8,3	8,2	8,8	8,6	M	8,4	M	

Notă:

- În cadrul lotului Dimetridazol au murit doi porci în zilele experimentului
- În cadrul lotului Martor au murit trei porci în zilele experimentului

Perioada de observație a fost de 21 de zile, urmărindu-se evoluția greutății individuale a animalelor, prin cântăriri la începutul și sfârșitul perioadei.

Boala a evoluat cu semne evidente de dizenterie spirochetică sub forma clinică.

S-au constituit **trei loturi a câte 15 porci / lot, după cum urmează:**

Lotul I. A fost format din 15 porci având greutatea medie/lot de 7,60 kg/cap (greutate lot: 114 kg), a primit Dimetridazol pulbere pe cale orală insolubilă (Romvac București), amestecat în furaj, timp de 5 zile, în doză de 25 mg/kgcorp.

Pe perioada observației s-au înregistrat două mortalități, reprezentând 13,33 % din efectivul tratat. Celelalte animale din lot s-au vindecat clinic, semnele bolii dispărând treptat, temperatura și simptomele enterice revenind la normal. Pe perioada observației după cele 21 de zile de experiment, greutatea lotului a fost de 114,2 kg, sporul înregistrat corespunzând la 95,5 g/cap/zi.

Lotul II. Constituit din 15 porci cu semne clinice de enterită spirochetică a avut o greutate medie/lot de 7,48 kg/cap, a fost supus și el tratamentului, de această dată cu produsul Tiamulin (Novartis Animal Health) granule hidrosolubile, în apa de băut.

Tratamentele s-au efectuat timp de 5 zile consecutiv cu doza de 60 mg/litru apă de băut. În cazul acestui lot simptomele de diaree s-au ameliorat treptat, vizibil, nu s-au înregistrat mortalități și deja după cele 5 zile de tratament nu se mai observau semne de boală, toate animalele devenind normo-termice.

Sporul de greutate înregistrat pe perioada observației noastre a fost de 29,3 kg / lot ceea ce corespunde unui spor mediu zilnic de 162,7 g/zi /animal.

Lotul III. A fost considerat **lot martor** și a avut la începutul perioadei de observație greutatea medie/lot cea mai mare, din toate loturile (de 7,88 kg/cap).

În acest lot a evoluat enterita treponemică cu manifestări clinice clare (forme acute și subacute) și pe perioada experimentului nu a primit nici un fel de tratament.

În cadrul acestui lot, pe perioada studiată, au decedat 5 porci ceea ce reprezintă 33,33 % din lot.

Pentru a se evita pierderile inutile, din ziua 21 a experimentului, cei 10 porci rămași au fost tratați cu Tiamulin pe cale orală (60 mg/litru apă potabilă). Observațiile ulterioare

au relevat ameliorarea treptată remiterea clinică a tuturor porcilor rămași din acest lot.

În cadrul lotului martor, sporul în greutate a fost redus (practic, nu se poate vorbi despre un spor de greutate).

După cele 21 de zile sporul mediu zilnic pentru animalele rămase în lot a fost de 45,1 g/zi/animal.

Efectele comparative în terapie ale Dimetridazolului și Tiamulinului sunt redată în figurile 1, 2, 3 și 4.

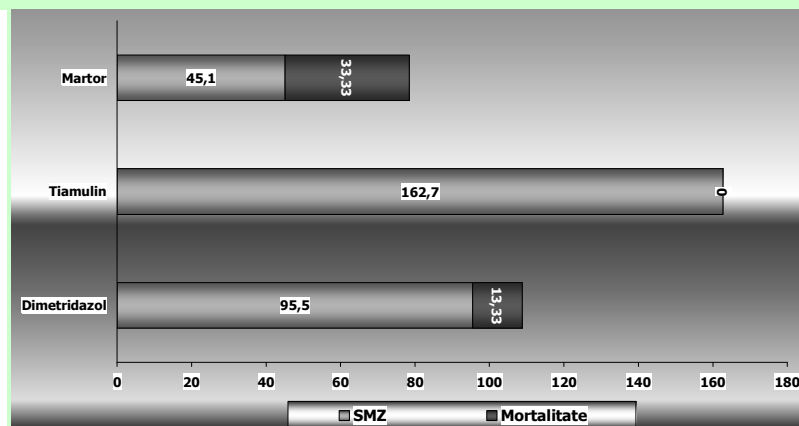


Figura 4. Prezentarea evoluțiilor economice ale sporului mediu zilnic și mortalității. Experimentul I

Experimentul II

Eficiența terapeutică și economică a produsului Tiamulin solubil (hidrogen fumarat) administrat la purcei în doze de: 0,0045 g/l și 0,0060 g/l oral și Tiamulin 200 injectabil

Cercetările s-au efectuat pe purcei bolnavi, cu semne clinice acute, manifestate

prin stare tifică, somnolență, enoftalmie, cifoasă, diaree sangvinolentă.

Semnele clinice au fost confirmate și prin examen de laborator, bacterioscopic, probele fiind prelevate de la purceii morți din lotul martor.

Loturile au fost alese din categoria de vârstă 35–45 de zile, acestea fiind constituite din câte 12 capete/lot, (Tabelul 2) astfel:

Tabelul 2.

Prezentarea loturilor și evoluțiilor din Experimentul II

Lotul/kg total/zi experiment		Greutate medie / individ												Morți %
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Tiamutin pulvis 45mg / l apa	0 = 92,9	7,4	8,2	7,6	8,0	7,5	7,7	7,4	8,1	7,6	7,9	8,0	7,5	8,33 (1)
	21 = 98,9	8,5	9,5	8,7	9,3	8,8	8,9	M	9,4	8,7	9,2	9,2	8,7	
Tiamutin pulvis 60mg / l apa	0 = 92,7	8,1	8,0	7,4	7,5	7,9	8,1	7,6	7,6	7,4	8,0	7,4	7,7	-
	21 = 117,6	10,3	10,1	9,3	9,6	9,9	10,2	9,5	9,7	9,5	10,3	9,4	9,8	
Tiamutin 200 1 ml / 20kgc.	0 = 93,9	7,6	7,8	7,8	8,0	7,4	7,5	7,9	8,0	8,0	8,1	8,2	7,6	16,66 (2)
	21 = 88,4	8,4	8,7	8,8	9,0	M	8,4	8,9	9,0	9,1	9,1	9,0	M	
Martor	0 = 93,2	7,7	8,1	7,5	7,9	8,0	7,7	7,4	7,6	8,0	8,2	7,6	7,5	33,33 (4)
	21 = 67,2	8,1	8,6	M	8,4	8,6	8,3	M	8,0	8,4	8,8	M	M	

Notă:

În cadrul lotului Tiamutin 45 mg/litru de apă, a murit un purcel

În cadrul lotului Tiamutin 200 injectabil, 1ml/20 kgc., au murit doi purcei în zilele experimentului

În cadrul lotului Martor au murit patru purcei în zilele experimentului

Lotul I

A fost format din 12 purcei și a fost tratat cu Tiamutin solubil granule în concentrație de 45 mg substanța activă per litru de apă de băut.

Tratamentul a fost efectuat pe o perioadă de 5 zile. În cursul experimentului, în cadrul acestui lot s-a înregistrat o singură mortalitate reprezentând 8,33%.

Restul de 12 purcei s-a vindecat în decurs de două săptămâni. Greutatea inițială a lotului a fost de 92,9 kg, după 21 zile de experiment, aceasta ajungând la 98,9 kg, corespunzător unui spor mediu zilnic de 101,5 g/cap/zi.

Deși s-a înregistrat pierderea unui purcel, sporul mediu zilnic al purceilor rămași a fost considerat pozitiv, lotul înregistrând un spor de 6 kg pe cele 21 zile ale studiului.

Lotul II

Alcătuit de asemenea din 12 purcei a primit în apa de băut Tiamutin solubil în concentrație de 60 mg s.a. per litru de apă pe o perioadă de 5 zile consecutiv.

În cazul acestui lot nu s-a înregistrat nici o mortalitate, toți cei 12 purcei vindecându-se în decurs de 10 zile (rata de vindecare 100%). Greutatea finală a lotului a fost de 117,6 kg (un plus de 24,9 kg), sporul înregistrat fiind 172,8 g/cap/zi.

Lotul III

A fost tratat de această dată cu Tiamutin 200 injectabil cu doza de 1ml/20kg greutate vie intramuscular, timp de 4 zile.

Pierderile înregistrate au fost de 2 purcei, restul de 10 purcei vindecându-se în decurs de 10 -14 zile. În cazul acestui lot, datorită mortalității înregistrate (spor mediu zilnic 79,1 g/cap/zi), nu se poate vorbi de eficiență economică.

Lotul IV

Lotul martor nu a primit nici un fel de tratament în primele 7 zile ale experimentului. În acest timp au murit patru purcei (cu forme de enterită hemoragică), constituind o proporție de 33,3% din efectiv.

După cele 7 zile, pentru reducerea pierderilor inutile, restul purceilor au fost tratați cu Tiamulin solubil în doză de 90 mg s.a./l timp de 5 zile consecutiv.

De remarcat că toate cele 8 animale rămase și tratate s-au vindecat.

Din punct de vedere economic, indicatorii de greutate au fost clar în declin.

La sfârșitul perioadei de experiment, s-a înregistrat un minus de 26 kg și patru purcei morți.

Efectele tratamentului curativ cu Tiamulin în diferite doze și condiționări sunt redată în figurile 5, 6, 7, 8 și 9.

Figura 5. Prezentarea evoluțiilor individuale de greutate. Lotul Tiamutin pulvis 45 mg / l apă, Experimentul II

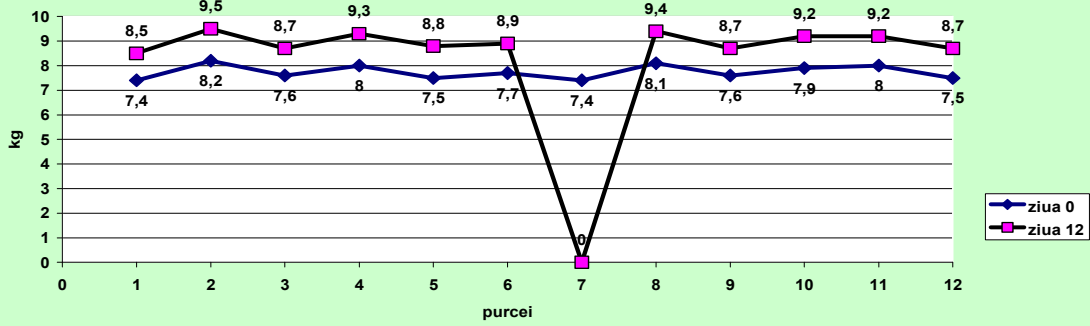


Figura 6. Prezentarea evoluțiilor individuale de greutate. Lotul Tiamutin pulvis, 60 mg / l apă. Experimentul II

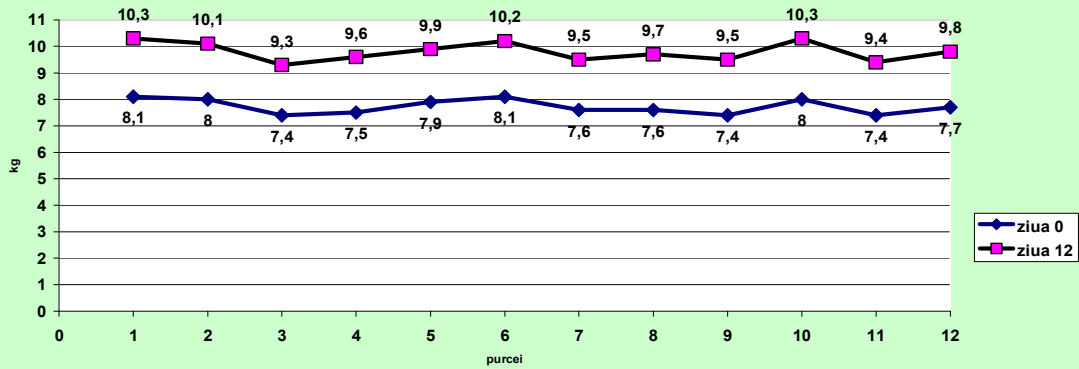


Figura 7. Prezentarea evoluțiilor individuale de greutate. Lotul Tiamutin 200 inj. Experimentul II

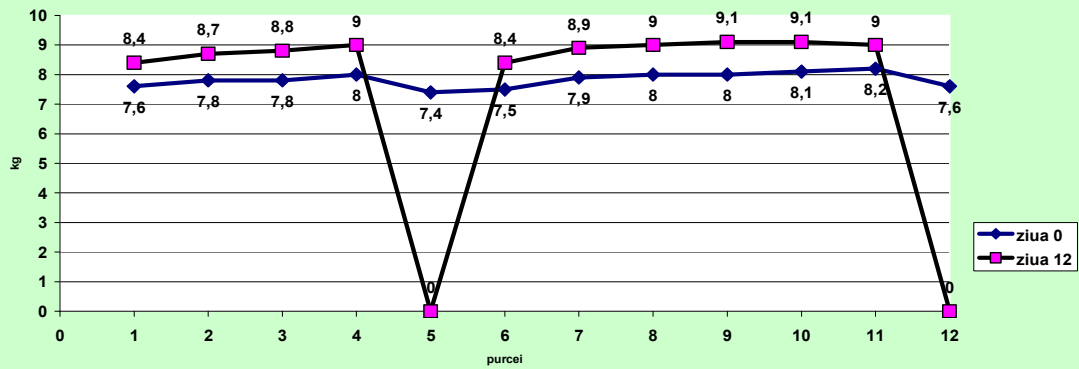
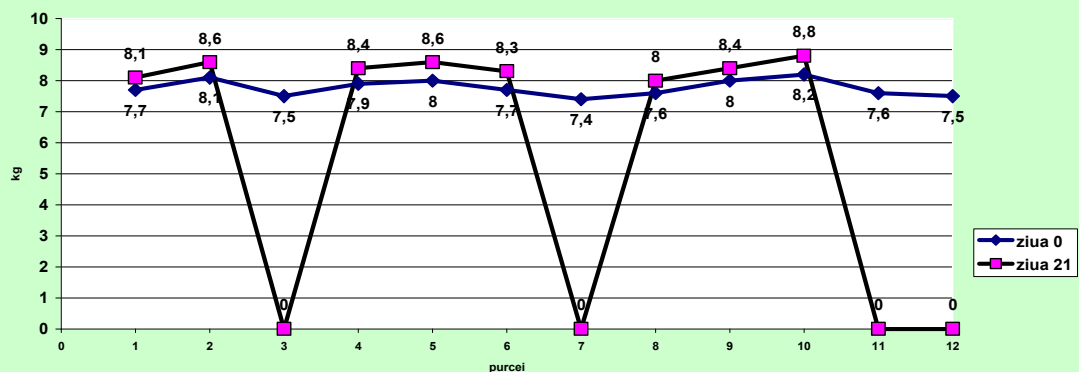


Figura 8. Prezentarea evoluțiilor individuale de greutate. Lotul Martor, Experimentul II



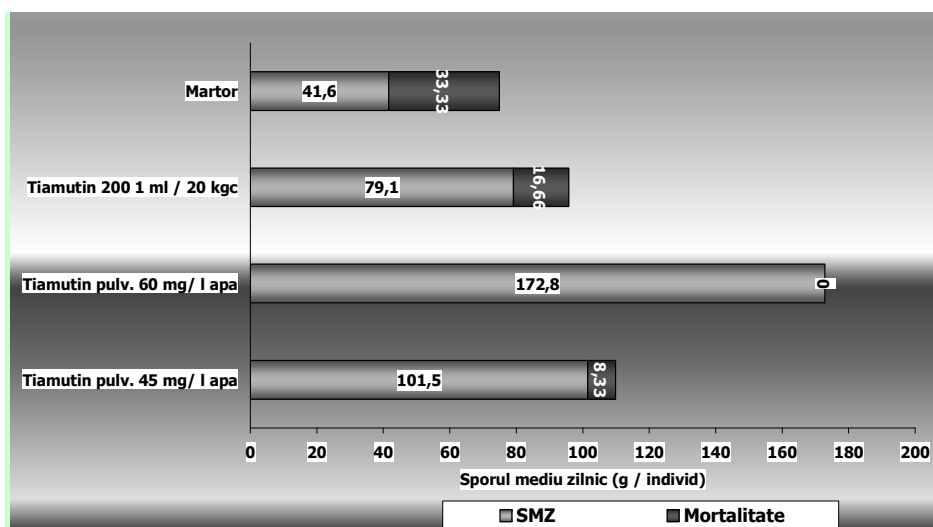


Fig. 9. Prezentarea evoluțiilor economice comparative ale sporului mediu zilnic și mortalității. Experimentul II

Discuții

Dizenteria suină produsă de *Brachyspira hyodysenteriae* este o constanță în ultimii ani în unitățile de creștere a porcilor.

Și în unitatea studiată, această boală a fost întâlnită mai mulți ani, apariția ei având mai multe explicații: condițiile precare de furajare, atât din punct de vedere cantitativ cât și calitativ, unele condiții deficitare de microclimat (în parte datorate sistemului imperfect "semiintensiv") au determinat pierderi prin mortalitate (mai ales la tineretul proaspăt înțărcat) și morbiditate (la celelalte faze).

Aceste pierderi au fost considerate importante și au grevat destul de serios indicii de rentabilitate ai unității observate.

Controlul dizenteriei suine, prin intervenții medicamentoase, implică eforturi materiale importante și un volum de muncă foarte mare dar justificate clar economic.

În aceste condiții de creștere, credem noi, ideal ar fi să se utilizeze medicația preventivă sub formă de aditivi furajeri (însoțită sau nu, după caz și de medicația preventivă în apa de băut), astfel asigurându-se pe de-o parte, controlul asupra bolii, iar pe de altă parte, un spor bun de greutate și o conversie net superioară a furajului.

Studiul efectuat de noi a fost un studiu de caz clinic într-o unitate în care boala a evoluat clinic manifest, încercările făcute fiind îndreptate spre terapie și nu spre prevenție (un astfel de studiu fiind mai greu de realizat din punct de vedere economic, fiind mai de durată).

Utilizarea comparativă în terapie a Dimetridazolului și Tiamutinului, preparate cu

efect antispirochetic consacrate, a indicat că ambele pot avea efecte terapeutice certe dar Tiamutinul s-a dovedit de departe a fi cel mai eficient.

Aceste rezultate vin să confirme și alte studii care atestă eficacitatea net superioară a Tiamutinului asupra lui *Brachyspira hyodysenteriae* în terapia preventivă și curativă a dizenteriei suine.

De exemplu, Taylor⁽³⁵⁾ a arătat că din 12 tulpini de *B. hyodysenteriae* izolate de la porci bolnavi supuse studiilor de sensibilitate "in vitro", în comparație cu mai multe antibiotice, cele mai mici doze inhibitoare ($\mu\text{g/ml}$) au fost cele de Tiamutin urmate de Salinomicină².

Dimetridazolul pubere insolubilă, deși s-a dovedit eficient în terapia dizenteriei suine nu a atins valoarea Tiamutinului pulbere solubilă.

Sporurile de greutate mici înregistrate în experiențe, se datorează faptului că animalele din observație manifestau semne de enterită treponemică și, deși acestea au fost remise, animalele nu au înregistrat sporuri caracteristice unor porci sănătoși, la aceeași vârstă și aceeași categorie de greutate (200-250 g/zi/cap).

În cazul lotului martor, din experimente, sporurile pot fi considerate nesemnificative economic.

Folosirea în terapie a Tiamutinului solubil și a Tiamutinului injectabil trebuie făcută cu discernământ.

Administrările formei injectabile în dizenteria treponemică suină sunt, în mod

² Concentrațiile minime inhibante au fost de: 0,1-0,2 $\mu\text{g/ml}$ la Tiamutin, 0,5-0,75 $\mu\text{g/ml}$ la Salinomicină față, de exemplu: 1,0-2,0 $\mu\text{g/ml}$ la Olaquinox sau 20-30 $\mu\text{g/ml}$ la Tylosină.

evident, mai reduse, în comparație cu formulările solubile administrate oral.

Dacă în pleuropneumonia micoplasmatică a suinelor, administrările injectabile conduc la rezultate excelente, chiar spectaculoase în dizenteria treponemică a suinelor, administrările în apa de băut își demonstrează clar eficacitatea (3,5,18,20,30).

Această constatare este confirmată de altfel și în literatura de specialitate care indică folosirea formelor solubile de Tiamulin în apa de băut, eventual, în asociere cu alte tipuri de administrări (fie injectabil, fie în furajele combinate)(6,16,21,23,26,28).

CONCLUZII

1. Administrările comparative curative de Dimetridazol pulbere insolubilă în furaje și Tiamulin granule solubile în apa de băut au arătat eficacitatea ambelor medicamente cu superioritatea netă a celui de-al doilea produs.
2. Terapia curativă comparativă cu Tiamulin solubil timp de 5 zile în diferite doze și cea injectabilă (timp de trei zile) a indicat o eficacitate indiscutabilă a formelor solubile. Cele mai bune rezultate s-au înregistrat la concentrația de 0,06 mg/ml apă de băut administrat timp de 5 zile consecutiv.
3. În terapia dizenteriei treponemice formele injectabile unice nu sunt recomandabile, eficacitatea lor fiind considerată medie – slabă.
4. Eficiența economică (cheltuieli directe legate de tratamente) în cazul acestei afecțiuni este justificată chiar și în situațiile în care se înregistrează pierderi, fiind de preferat “falimentului” pe care îl poate provoca lipsa tratamentelor în această situație.
5. Se recomandă extinderea studiului și în cazul Tiamulinului administrat preventiv, ca supliment furajer, în diverse concentrații.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alexander, T.J.L., Wellstead, P.D., Hudson, M.J. (1986).** Studies of bacteria other than *Treponema hyodysenteriae*, which may contribute to the lesions of swine dysentery. Proceedings 4th Congr. Internat. Pig Vet. Soc. .
2. **Anderson, M.D. (1992).** Efficacy of Denagard (Tiamulin) as a water medication for treatment of swine dysentery in field trials in the united states. *Key Papers on Tiamulin*, 23-29, IPVS Mexico.
3. **Anderson, M.D. (1993).** Treatment of swine dysentery with Tiamulin soluble antibiotic in

controled trials. *Vet. Med., Small Ani. Clin.* 98-105.

4. **Baughn, C.O., Anderson, M.D., Alpaugh, W.C. (1974).** Effect of 14-deoxy[(2-diethyl-aminoethyl)mercaptoacetoxy]-mutilin hydrogen fumarate (SQ 22, 947, 81-723hfu) in pigs experimentally infected with swine dysentery. *Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco, 1974.
5. **Baughn, C.O., Alpaugh, W.C., Anderson, M.D. (1976).** The Effect of Tiamulin hydrogen fumarate (SQ 22, 947, 81-723hfu) in pigs experimentally infected with swine dysentery. *International Pig Veterinary Society Congress*, Ames, Iowa.
6. **Baughn, C.O., Alpaugh, W.C., Linkenheimer, W.H., O'Connor, J.J. (1984).** Treatment and Control of Swine Dysentery with Tiamulin Injection and Tiamulin Premix. *Proceedings*, p.191
7. **Bercea, I., Mardari, A., Moga Mânzat, R., Pop, M., Popoviciu, A. (1981).** *Boli infecțioase ale animalelor*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1981, p. 225.
8. **Bercea, I., Dobre, G. (1988).** *Spirochetoze suine*. Editura Ceres, București,
9. **Booth, N.H., McDonald, L.E. (1990)** *Veterinary Pharmacology, VIth Ed.*, Iowa State University Press, Ames.
10. **Butler, N.B., Hampson, D.J. (1994).** Antimicrobial susceptibility testing of *S. hyodysenteriae*, *Austr. Vet. J.*, 71(7), 211-214.
11. **Burch, D.G.S. (1992).** Tiamulin feed premix in the prevention and control of swine dysentery under farm conditions in the UK. *Vet. Rec.*, 13, 110, 224-247.
12. **Burch, D.G.S. (1984).** The Evaluation of a Combination in Feed Premix of Tiamulin and Chlortetracycline for the Enzootic Pneumonia and Swine Dysentery. *Vet. Rec.*, 195 – 203.
13. **Cristina, R.T. (2002).** Studiul comparativ al unor condiționări terapeutice în dizenteria spirochetică a porcului. *Lucr. Șt. Med. Vet.*, vol XXXV, 2002, Timișoara, 157-162.
14. **De Deken, R. (1996).** experimental infection and diagnosis of swine dysentery caused by 2 belgian isolates of *Treponema hyodysenteriae*. *Vlaans diergeneeskund tijdschr*, Gent, 55, 1986, 5, 328-335.
15. **Drăghici, D., Popovici, I., Lincan, C., Stănuică, D., Păunescu, D. (1975).** Observații privind dizenteria porcului, atribuită *Treponemei hyodysenteriae*. *Creșterea animalelor*, 6, p. 60-68.
16. **Gromwell, G.L., Stahly, T.S. (1995).** Efficacy of Tiamulin as a growth promotant for growing swine. *Journal of Animal Science*, 60, No. 1, 14-19.
17. **Harris, D.I. (1982).** *The Epidemiology of Swine Dysentery as it relates to the Eradication of Diseases*. Squibb, *Int. Swine Update*, 1, 10-14.
18. **Heard, T.W., Tasker, J.B., Burch, D.G.S. (1985).** Tiamulin Injection for the Treatment of Swine Dysentery. *The Pig Veterinary Society Proceedings*, Vol. II, 9, p. 125-130.

19. Hoffmann, P. (1982). Pig fattening Trial in Pigs with Feed Additive Tiamulin. *Key Papers on Tiamulin*, IPSV Mexico, p. 17-19,
20. Jennings, D. (1985). Swine Dysentery – A Practical Approach. *Int. Swine Update*, 3, No. 2, p. 1-8.
21. Jensen Eskjaer, J.C. (1984). Evaluation of Different Ways of Application of Tiamulin Under Farm Conditions and Eradication of Swine Dysentery. *Int. Swine Update*, 192-198.
22. Kitai, K., Kashiwazaki, M., Adachi, Y., Kunugita, K., Arakawa, A. (1997). *In vitro* antimicrobial activity against reference strains and field isolates of *Tr. Hyodysenteriae*. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 31(12), 1935-1938.
23. Laber, G., Rajtar, V., Leibner, V., Fisera, J., Gropp, J. (1978). Further results of field trials in pigs with tiamulin a new antibiotic. *Proceedings of the 5th World IPVS Congress*, Zagreb. 191-195.
24. Messier, S., Higgins, R., Moore, C. (1990). Minimal inhibitory concentrations of five antimicrobial agents against *Tr. hyodysenteriae* and *Tr. innocens*. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2 (4), 330-333.
25. Meszaros, J., Stipkovits, L., Antal, T., Szabo, V. (1985). Eradication of Some Infectious Pig Diseases of perinatal Tiamulin Treatment and Early Weaning. *Veterinary Record*, 116, 8-12.
26. Miller, D.J.S. (1983). The Rationale for Tiamulin as a Growth Promoter. "Hage Squibb Symposium", Budapest, 87-96.
27. Negru, P., Moraru, Gh. (1972). Observații asupra valorii terapeutice a unor derivați de nitroimidazol în enteropatii ale tineretului porcin din crescătoriile de tip industrial. *Lucrările Institutului de Cercetări Veterinare și Biopreparate "Pasteur"*, București, p. 99-103.
28. Olson, L.D. (1986). Tiamulin in drinking water for treatment and development of immunity to swine dysentery. *J. Am. Vet. Assoc.*, 188(10), 1165-1170.
29. Pickles, R.W. (1982). Tiamulin water medication in the treatment of swine dysentery under farm conditions. *Veterinary Rec.*, 110, 24, p. 403-405.
30. Pickles, R.W. (1978). Field Trials in the U.K. to Evaluate Tiamulin Hydrogen Fumarate as a Treatment for Swine Dysentery. *Proceedings of the 5th World IPSV Congress*, Zagreb.
31. Pohlenz, J.E., Whipp, S.C., Robinson, I.M. (1983). Pathogenesis of Swine Dysentery Caused by *Treponema hyodysenteriae*. *D.T.W.*, 90, 363.
32. Popescu, Valeria, Drăghici, D., Oproiu, I., Glovac, Emilia, Șuta, V. (1986). Cercetări privind testarea clinică a produsului indigen Carbadox la porcine. Al III-lea Simpozion al medicamentului de uz veterinar și al aditivilor stimulatori de creștere, București, p. 155-158.
33. Popoviciu, A., Seiciu, L., Drăghici, C., Ferchedău, I. (1986). Utilizarea Ronidazolului pulbere solubilă ICCF în dizenteria treponemică a porcului în condițiile creșterii intensive. Al III-lea Simpozion al medicamentului de uz veterinar și al aditivilor stimulatori de creștere, București, p. 61-63.
34. Ryond, J.L., Schreiber, F., Wanner, M. (1993). Influence of Tiamulin concentration in feed on its bioavailability in piglets. *Vet. Res.*, 24(6), 494-502.
35. Taylor, D.J. (1979). Swine Dysentery, Field Problems Treatment and Control. Pig Veterinary Society *Proceedings*, Aberdeen, Scotland. 17-18.
36. Taylor, D.J. (1978). Feed Medication with Tiamulin in the Prophylaxis of Experimental Swine Dysentery. *Proceedings of the 5th World IPVS Congress*, Zagreb. 143-149.
37. Taylor, D.J. (1982). Feed Medication with Tiamulin in the Treatment of Experimental Swine Dysentery. *Key Papers on Tiamulin*, IPVS Mexico, 1-5,
38. Versterager Borge, L., Hansen, K. (2000). Eradication of *Serpulina hyodysenteriae* in a breeding to finishing unit by combined Tiamulin medication and cleaning/disinfection. The 16th IPVS Congress, *Papers on Tiamutin*. 67-72.