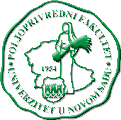
**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**

**ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ**

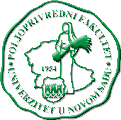
**Департман за ветеринарску медицину**

**Бобан Станишљевић**

**НАЈЧЕШЋЕ ПРОПИСИВАНИ АНТИБИОТИЦИ У ТЕРАПИЈИ МАСТИТИСА КОД КРАВА**

**Дипломски рад**

**Нови Сад, 2022.**

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**

**ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ**

**Департман за ветеринарску медицину**

**Кандидат: Ментор:**

**Бобан Станишљевић Др Зорана Ковачевић,**

**ванредни професор**

**НАЈЧЕШЋЕ ПРОПИСИВАНИ АНТИБИОТИЦИ У ТЕРАПИЈИ МАСТИТИСА КОД КРАВА**

**Дипломски рад**

**Нови Сад, 2022.**

**КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ**

**ДИПЛОМСКОГ РАДА**

***Др Зорана Ковачевић, ванредни професор - Ментор***

*за ужу научну област Фармакологија и токсикологија*

***Пољопривредни факултет, Нови Сад***

***Департман за ветеринарску медицину***

***Др Миодраг Радиновић, ванредни професор– Председник комисије***

*за ужу научну област Болести животиња и хигијена анималних производа*

***Пољопривредни факултет, Нови Сад***

***Департман за ветеринарску медицину***

***Др Михајло Ердељан, ванредни професор– III члан***

*за ужу научну област Болести животиња и хигијена анималних производа*

***Пољопривредни факултет, Нови Сад***

***Департман за ветеринарску медицину***

**НАЈЧЕШЋЕ ПРОПИСИВАНИ АНТИБИОТИЦИ У ТЕРАПИЈИ МАСТИТИСА КОД КРАВА**

**КРАТАК САДРЖАЈ**

Маститис је заразно обољење које доводи до упалне реакције у млечној жлезди краве. Посматрано са клиничког аспекта, може бити изражен у клинички видљивој и супклиничкој форми. Узрочнике маститиса на основу места порекла можемо поделити на узрочнике пореклом из окружења и контагиозне узрочнике. Главни узрочници маститиса из окружења јесу *Streptococcus uberis* и представници фамилије Enterobacteriacae (*Escherichia coli*), док су главни инфективни узрочници *Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae* и *Streptococcus agalactiae*. Кад је у питању спровођење лечења маститиса, полазна тачка би требало да буде тачно идентификовање оболеле јединке, односно да ли је заступљена клиничка или супклиничка форма овог обољења. Лечења маститиса се спроводи применом антибиотика. Прекомерна употреба антибиотика како у лечењу тако и у сврху превенције маститиса допринела је настанку антимикробне резистенције. Стога, циљ истраживања овог рада јесте био да се стекне увид у најчешће примењене антибиотике у лечењу маститиса код крава током периода лактације. Анализирањем терапијских протокола за 100 крава са фарме крава са територије Војводине, утврђено је да су најчешће примењивани антибиотици били Penstrep® (93%), Cefimam® (84%), Mastijet® (52%). Трајање каренце испитиваних антибиотика је износило од 0 дана за Ceftionel® 50 и Neoceftiofur® HCl 5% до 7 дана за Tilozin® 200. Увид у терапијске протоколе на фармама може утицати на спровођење рационалније и мудрије употребе антибиотика, што је један од кључних елемената сваке стратегије за контролу маститиса код крава, али и за одржавање ефикасности антибиотика код животиња и људи уз оптималан избор антибиотика, оптималну дозу антибиотика и оптимално трајање терапије.

**Кључне речи:** антибиотици, антибиотска резистенција, краве, маститис

**THE MOST COMMONLY PRESCRIBED ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF MASTITIS IN COWS**

**SUMMARY**

Mastitis is an infectious disease that leads to an inflammatory reaction in the mammary gland of a cow. Observed from the clinical aspect, it can be expressed in a clinically visible and subclinical form. Based on the place of origin, the causative agents of mastitis can be divided into causative agents originating from the environment and contagious agents. The main causative agents of mastitis from the environment are *Streptococcus uberis* and species of the Enterobacteriacae (*E.coli*) family, while the main infectious causative agents are *Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae* and *Streptococcus agalactiae*. When it comes to the implementation of mastitis treatment, the starting point should be the correct identification of the affected cow and whether the clinical or subclinical form of the disease is present. Therapeutic protocol for treating mastitis is conducted using antibiotics. Excessive use of antibiotics both in the treatment and prevention of mastitis have resulted in the emergence of antibiotic resistance. Therefore, the goal of this research is to gain insight into the most commonly used antibiotics in the treatment of mastitis in cows during the lactation period. By analyzing the therapeutic protocols of 100 cows, it was determined that the most frequently applied antibiotics were Penstrep® (93%), Cefimam® (84%), Mastijet® (52%). The withdrawal period of tested antibiotics is from 0 days for Ceftionel® 50 and Neoceftiofur® HCl 5% to 7 days for Tylosin® 200. Insights into therapeutic protocols on farms can provide more judicious use of antibiotics, which is one of the key elements of any strategy to maintain antibiotic efficacy in animals and humans with optimal antibiotic selection, optimal antibiotic dose and optimal duration of therapy.

**Keywords**: antibiotics, antibiotic resistance, cows, mastitis

**САДРЖАЈ**

[1. Увод 1](#_Toc122190605)

[2. Преглед литературе 3](#_Toc122190606)

[2.1. Маститис 3](#_Toc122190607)

[2.1.1. Етиологија и патогенеза маститиса 3](#_Toc122190608)

[2.1.2. Клиничка слика 6](#_Toc122190609)

[2.1.3. Дијагноза 7](#_Toc122190610)

[2.2. Терапија маститиса 8](#_Toc122190611)

[2.1.2. Локална терапија маститиса](#_Toc122190612) 10

[2.2.2. Системска терапија маститиса 11](#_Toc122190613)

[2.2.3. Лечење крава у засушењу 12](#_Toc122190614)

[2.2.4. Лечење крава у лактацији 12](#_Toc122190615)

[2.2.5. Лечење клиничког маститиса 13](#_Toc122190616)

[2.2.6. Лечење супклиничког маститиса 14](#_Toc122190617)

[2.2.7. Недостаци антибиотске терапије у лечењу маститиса 14](#_Toc122190618)

[2.2.8. Каренца најчешће кориштених антибиотика у терапији маститиса 15](#_Toc122190619)

[3. Циљ дипломског рада 17](#_Toc122190620)

[4. Материјали и методе 18](#_Toc122190621)

[5. Резултати истраживања 19](#_Toc122190622)

[5.1. Појава маститиса у односу на број лактације 19](#_Toc122190623)

[5.2. Најчешће примељени антибиотици у терапији маститиса крава 20](#_Toc122190624)

[5.3. Просечно трајање антибиотске терапије код маститиса крава 23](#_Toc122190625)

[5.4. Каренца најчешће примењених антибиотика у терапији маститиса 24](#_Toc122190626)

[6. Дискусија 25](#_Toc122190627)

[7. Закључак 31](#_Toc122190628)

[8. Литература 32](#_Toc122190629)

**1.УВОД**

Маститис представља најзначајнији здравствени проблем у интензивним условима држања млечних крава који утиче на смањење нивоа производње, промене састава млека и скраћење периода експлоатације грла. Процењује се да ово оболење угрожава једну трећину укупног броја млечних крава, при чему се најчешће јављају стафилококни и супклинички облици маститиса.

Као обољење са највећим економским трошковим на фармама музних крава, лечење маститиса представља један од велики изазова у ветеринарској струци. Примена антибиотика у лечењу маститиса крава чини веома значајан елемент у заштити здравља животиња, али и у унапређењу и очувању саме производње млека и производа намењених исхрани људи.

Стога, разумна употреба антибиотика код животиња које производе храну и поштовање прописане каренце је од суштинског значаја за безбедност и очување здравља људи и животиња. Наиме, одговорна и рационална примена антибиотика представља један од императива у савременој ветеринарској пракси имајући у виду све већи значај резистенције на антибиотике код људи и животиња.

Поред тога, забрињавајући је податак да неуспех бактериолошког излечења представља чест случај у свакодневној ветеринарској пракси, док појава антимикробне резистенције (АМР) уз све већу резистенцију клинички значајних патогена представља велики проблем у ветеринарској медицини.

Да би се ови неповољни ефекти свели на минимум и да би се сачувала ефикасност антибиотика неопходно је да на свакој фарми крава примена антибиотика буде научно заснована, као и на знању и искуству ветеринара, али и на адекватним дијагностичким методама.

Рационална примена антибиотика код фармских животиња је један од битних предуслова за постизање одрживости и исплативости производње, али и здравља унапређења здравља и добродити животиња.

# 

# 2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

## 2.1. МАСТИТИС

### 2.1.1*.* Етиологија и патогенеза маститиса

Маститис је мултикаузална болест и обично је резултат интеракције између микроорганизма, домаћина и околине (Бачић, 2012; Стевановић, 2022). Примарно, маститисе изазва велики број врста бактерија, међутим, забележени су и случајеви маститиса изазвани вирусима, квасцима и алгама (Pyörälä, 2003). Преко 135 различитих микроорганизама изоловано је из случајева маститиса крава, али већину инфекција изазивају стафилококни, стрептококни и колиформни микроорганизми (Томанић и сар., 2022). У највећем броју случајева узрочници маститиса су бактерије, најчешће *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* и *Escherichia coli* (Катић, 2012).

Узрочници маститиса се деле у две велике групе, на узрочнике контагиозних маститиса и узрочнике маститиса из околине (Томанић и сар., 2022). Под узрочницима контагиозних маститиса се подразумевају микроорганизми адаптирани да преживљавају унутар домаћина,посебно у млечној жлезди. Преносе се са краве на краву за време муже или у време око муже. Узрочници маститиса из околине се најчешће описују као опортунистички микроорганизми млечне жлезде, који нису адаптирани да преживљавају у млечној жлезди (Катић, 2012). Важност појединог микроорганизма, као узрочника маститиса млечних крава, зависи од природе микроорганизма, инфекцијске дозе, отпорности животиње и услова држања. Будући да је већина узрочника маститиса убиквитарна, маститис се не може искоренити, али се може држати под контролом (Бачић, 2012).

Табела 1. Уобичајени узрочници маститиса код крава

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Контагиозни микроорганизми | Микроорганизми из околине | Остали патогени |
| *Staphylococcus aureus\** | ***Escherichia coli\**** | ***Коагулаза-негативни стафилококи*** |
| *Streptococcus agalactiae\** | ***Klebsiella* spp*.\**** |  |
| *Streptococcus dysgalactiae\** | ***Citrobacter* spp*.\**** |  |
| *Mycoplasma* spp*\** | ***Serratia* spp*.\**** |  |
| *Corynebacterium* spp*\*\** | ***Enterobacter* spp*.\**** |  |
|  | ***Proteus* spp.*\**** |  |
|  | ***Streptococcus uberis\**** |  |
|  | ***Streptococcus dysgalactiae\**** |  |
|  | ***Streptococcus* spp*.\**** |  |
|  | ***Enterococcus faecium\**** |  |
|  | ***Aerococcus* spp*.\**** |  |
|  | ***Pseudomonas* spp*.\**** |  |
|  | ***Bacillus* spp*.\**** |  |
|  | ***Arcanobacterium pyogenes\**** |  |
|  | ***Nocardia* spp*.\*\**** |  |
|  | ***Yeast* spp*.\**** |  |
|  | ***Prothoteca* spp*.\**** |  |

\*Класификовани као узрочници већег значаја,

\*\*Класификовани као узрочници мањег значаја.

Главни патогени (*S. aureus, S. agalactiae, S. disgalactiae, S. uberis*) су одговорни за клинички и супклинички маститис, док колиформи и *Micoplasma* spp. обично изазивају клинички маститис. Мањи патогени су најчешће повезани са умереном инфекцијом, а не са клиничким знацима. Ове инфекције су углавном узроковане стафилококом који није *S. aureus* или *Corinebacterium bovis* (Катић, 2012).

Код маститиса, брзина, карактер и појавни облик клиничких симптома, као и дужина и исход болести одређена је следећим факторима:

• патогеност и вирулентност узрочника,

• предиспонирајући фактори и дејство телесног имунитета,

• функционално стање млечне жлезде и појава тзв. баријере крв-виме,

• делотворност терапије.

Најчешћи путеви инфекције су: галактогени, хематогени, лимфогени. Код галактогеног пута инфекције продирање патогених микроорганизама у унутрашњост вимена одвија се преко сисног канала и даље преко цистерне и млековода до алвеоларних шупљина. Овај пут користи већина узрочника маститиса. За хематогени пут инфекције примарна места контакта са узрочницима маститиса су, сходно томе, интералвеоларно и интерлобуларно везивно ткиво вимена, у околини крвних судова. Од узрочника маститиса *E. coli* је та за коју се претпоставља овај пут инфекције. Код лимфогеног пута инфекције ширење узрочника одвија се у лимфним отворима и дуж лимфних судова, при чему примарне путеве уласка и размножавања представљају ране на вимену или убоди инсеката са алергијско-токсичним местима реакције (Бобош и Видић, 2003).

Сама сиса је прва линија одбране од продирања бактерија у виме. Продор патогених микроорганизама у виме је спречен сфинктером папиле који чврсто затвара *ductus papillaris*. *Ductus papillaris* је обложен кератинским слојем који садржи антимикробна једињења, као што су масне киселине дугих ланаца и базични протеини, који ометају миграцију бактерија у виме. Међутим, ефикасност кератина је ограничена (Катић, 2012). У млечној жлезди се пред телење накупља течност, што има за последицу повећање интрамамарног притиска и због проширења ductus papillaris долази до истицања секрета. Поред тога, током муже, кератин се одлупљује и понет млеком испира из млечне жлезде. Потпуно затварање сфинктера папиле настаје за око 2 сата (Bogni, 2011).

На бактерије делују хуморални и ћелијски одбрамбени механизми млечне жлезде. Уколико не буду елиминисане из млечне жлезде бактерије почну да се умножавају. Током умножавања ослобађају се токсини који подстичу леукоците и епителне ћелије на ослобађање хемоатрактаната, укључујући цитокине, као и фактор некрозе тумора α (TNF-α), интерлеукине (IL-8, IL-1), еикосаноиде, радикале кисеоника, протеине акутне фазе). Ови хемоатрактанти привлаче циркулишуће ефектор имунолошке ћелије, углавном полиморфонуклеарне неутрофиле, на место инфекције (Катић, 2012). Супстанце које ослобађају леукоцити доводе до потпуног уништења алвеоларних структура, које замењују везивно и ожиљно ткиво. Уништавање жлезданог ткива млечне жлезде, је у ствари, трећа линија одбране краве, како би се инфекција држала под контролом. Дакле, како болест напредује, број соматских ћелија у млеку постаје повишен што је повезано са смањењем приноса млека (Bogni, 2011).

### 2.1.2. Клиничка слика

Маститиси крава се јављају у клиничком и супклиничком облику (Cheng и Han, 2020). Откривање клиничког маститиса, по правилу, не представља проблем, с обзиром на јасно изражене знаке запаљења. Клинички ток болести је ипак доста редак и обухвата 3-5% крава у запату на годишњем нивоу (Магаш и Вакањац, 2012). Христов и сар. (2005) наводе да 30% крава у млечним стадима током живота оболи од неког облика маститиса. Утврђено је да се клинички и супклинички случајеви маститиса налазе у односу 1:4, односно 2-3% према 97- 98% (Димић, 2012).

Супклинички маститис је теже испратити, крава делује здраво и виме не показује знаке упале, а млеко је непромењено. Упркос томе, микроорганизми и соматске ћелије које се боре против инфекција присутни су у великом броју у млеку (Радиновић и сар., 2021). Супклинички маститис се сматра најважнијим из много разлога, један од њих је и то да је 15 до 40 пута чешћи од клиничког маститиса, углавном претходи клиничком облику, стога, ако желимо да контролишемо клинички облик, морамо започети са контролом супклиничког, пошто је дуготрајнији, тешко га је открити, смањује производњу млека, негативно утиче на квалитет млека и изазива инфекцију код других животиња у стаду (Abebe и сар., 2016).

Клинички маститис се карактерише видљивим променама код животиње, као што су промене састава и изгледа млека, смањена производња млека и присуство знакова упале у инфицираним млечним четвртима. Промене се јављају и у самој млечној жлезди где долази до отока, темперираности, бола и индурације (Pyörälä, 2003; Cheng и Han, 2020).

### 2.1.3. Дијагноза

Маститис се може дијагностиковати на 2 начина: методама прилагођеним теренским условима, те лабораторијским методама (Лесковец и сар., 2015). У циљу постављања дијагнозе клиничких маститиса, на фармама високомлечних крава, као рутинска метода, изводи се клинички преглед вимена. Клинички преглед вимена крава је једноставна, брза и економска метода која се изводи свакодневно при чему пружа вредне информације о здравственом статусу животиња (Радиновић и сар., 2019). Преглед се састоји у процени општег здравственог стања животиња, као и испитивању млечне жлезде адспекцијом и палпацијом (Makek, 1995).

Кад су у питању супклиничке форме маститиса, неопходно је применити тестове за откривање поремећене секреције вимена. За теренски рад је најпогоднији Калифорнија маститис тест. Заснива се на дејству алкиларил сулфоната на ДНК полимер из леукоцита, одваја ДНК, а протеински део прелази у гел (Радиновић и сар., 2019). Најчешће се за откривање маститиса користе методе засноване на одређивању броја соматских ћелија у млеку и активности ензима (Христов и сар., 2005)

Имунолошке анализе, као што је ELISA метод, могу да обезбеде поуздан и јефтин приступ под условом да су доступна антитела против специфичних биомаркера запаљења или за узрочнике маститиса. Секвенце генома најважнијих узрочника маститиса су познате и могу се користити за развој молекуларних метода, као што је PCR (Катић, 2012). Најперспективнији параметри за праћење супклиничког маститиса су активност ензима млека, лактозе, и електрична проводљивост заједно са протеинима актуне фазе, хаптоглобином и серумским амилоидом А који су такође потенцијални кандидати за праћење маститиса (Pyorala, 2003).

За откривање маститиса у аутоматским системима за мужу такође се користи анализа боје млека (Rasmussen и Bjerring, 2005), будући да жута боја млека или присуство крви у млеку, могу да буду веома добри индикатори маститиса. Међутим, садржај млечне масти може такође да утиче на боју, па је зато потребна добра осетљивост сензора за боју како би та метода била поуздана (Hovinen и сар., 2006).

## 2.2. ТЕРАПИЈА МАСТИТИСА

Увођење антибиотика у хуману и ветеринарску медицину представља једно од најзначајнијих достигнућа двадесетог века (Крњаић, 2018). Доступност ефикасне антибиотске терапије имала је велики утицај на здравље људи и животиња, побољшање добробити, безбедну и економичну производњу хране (Weese и сар., 2015). Aнтибиотици заузимају прво место по важности и учесталости примене у савременом говедарству, при чему је процењено да се око 60-70% антимикробних средстава користе код говеда за превенцију и лечење маститиса (Ковачевић и сар., 2021; Ajose и сар., 2022). Наиме, процењено је да се 73% укупне употребе антибиотика у свету налази у сектору сточарства (Van Boeckel и сар., 2017). Дупло већа количина антибиотика примењује се за лечење клиничког и супклиничког маститиса у односу на све друге здравствене проблеме код музних крава (Gelalcha и сар., 2021). Циљ антибиотске терапије је да уништи патогене микроорганизме, а да не изазове оштећења на млечној жлезди. Елиминација микроорганизама из вимена зависи од концентрације и врсте антибиотика, као и од начина примене и времена апликације (Магаш и Вакањац, 2012). У терапији маститиса се најчешће користе интрамамарне и парентералне формулације антибиотика као што су пеницилини, сулфонамиди, ампицилин, тетрациклин, гентамицин и други (Радиновић и сар., 2012; Cheng и Han, 2020). Терапија укључује употребу интрамамарних препарата који су обично комбинација више антибиотика и обично једног кортикостероида или парентералних ињекција у чији састав обично улази један антибиотик (Радиновић и сар., 2019).

Поред антибиотске терапије третман маститиса може да укључује и друге фармаколошке групе лекова као што су нестероидни антиинфламаторни лекови, кортикостероиди, витамини, цитокини и вакцине. Симптоматска терапија се апликује са циљем да се ублажи локална инфламација млечне жлезде и тако изазове субјективно побољшање и омогући бољи ефекат антибиотика због веће перфузије млечне жлезде. Такође је значајна и потпорна терапија која омогућава бржи опоравак животиње и враћање производње млека (Радиновић и сар., 2019).

У ветеринарској пракси се рутински користе комерцијално доступни препарати који се апликују према упутству произвођача, док доступност препарата зависи од тржишта (Бачић, 2012). Треба стално пратити најновија сазнања и напредак ветеринарске медицине и фармацеутске индустрије јер се лекови стално побољшавају. Замењују се бољим, са краћом каренцом, једноставнијим за употребу и јефтинијим (Катић, 2012).

### 2.1.2. Локална терапија маститиса

Најчешћи начин примене антибиотика код маститиса јесте интрамамарно (Pyörälä, 2009). Локална примена антибиотика има бројне предности у односу на системску примену. Ефекат лека се брже постиже, лек се апликује директно на место где се налази патолошки процес. Порет тога, избегавају се нежељени ефекти који се могу испољити код системске апликације лекова. Због употребе мање дозе лека ово је и финансијски повољније (Радиновић и сар., 2019). На пример, концентрација пеницилина Г у млеку након примене интрамамарне апликације је 100-1000 пута већа од концентрације након системске примене (Pyörälä, 2009). Недостатак интрамамарне примене је неравномерна дистрибуција по целом вимену (Pyörälä, 2009) као и смањена проходност млековода због едема зида или накупљања фибрина или пропалог епитела канала (Радиновић и сар., 2019). Ефикасност интрамамарне терапије варира у зависности од узрочника патогена, при чему је најбољи терапијски одговор приказан за маститис изазван стрептококама, коагулаза негативним стафилококама и *Corynebacterium* spp. (Pyörälä, 2009).

Интрамамарни препарати за краве у току периода лактације се користе у терапији клиничког и супклиничког маститиса. Најчешће су у облику интрамамарних суспензија и пасти и апликују се у млечни канал помоћу маст-ињектора. Поред одговарајућег антибиотика, неки препарати у терапији маститиса садрже кортикостероиде да би се смањила инфламација вимена. Системска примена антибиотика у комбинацији са интрамамарном применом је показала најбоље резултате (Радиновић и сар., 2019).

### 2.2.2. Системска терапија маститиса

У лечењу тешких форми клиничких маститиса, посебно када долази до промене општег стања животиње пре свега апатије и престанка апетита неопходно је применити системску терапију. У случају да се жели брзо постићи ефекат најбољи приступ је интравенска апликација антибиотика (Радиновић и сар., 2019).

Сугерисано је да је системски пут примене ефикаснији од интрамамарног за лечење клиничког маститиса, пошто антибиотици теоретски имају бољи продор у ткиво вимена овим путем. Међутим, тешко је постићи и одржати терапијске концентрације у млеку или ткиву вимена након системске примене. Веома мали број антибиотика има оптималне фармакокинетичке и фармакодинамичке карактеристике за лечење системског маститиса. Са многим најчешће коришћеним антибиотицима широког спектра, као што су окситетрациклин, триметоприм-сулфонамид и цефтиофур, тешко је произвести и одржати терапеутске концентрације у млеку (Pyörälä, 2009).

Код тешког маститиса узрокованог колиформним бактеријама, предложено је парентерално давање антибиотика за борбу против бактериемије. Антибиотик које се користи за системско лечење маститиса мора бити одобрен за музне краве (Pyörälä, 2009).

### 2.2.3. Лечење крава у засушењу

Ефективна терапија антибиотицима у засушењу даје најбољу могућност за елиминацију постојећих инфекција из млечне жлезде. Овај вид терапије се примењује после последње муже пре засушења (Катић, 2012; Gelalcha и сар., 2021). Циљ ове терапије је да се елиминишу патогени микроорганизми доспели у виме током лактације и да се заштити виме од нових инфекција које би могле да настану у периоду засушења (Cheng и Han, 2020). Будући да је засушење специфично стање млечне жлезде, за терапију у засушењу смеју се користити само препарати произведени за ту намену (Катић, 2012).

Терапију у засушењу треба спроводити антибиотицима широког спектра или циљаним препаратима према урађеном антибиограму. Треба напоменути да се у овом периоду излечи око 80% крава оболелих од маститиса изазваног са *S. aureus*, у односу на око 40% излечења у лактацији. Чак до 90% стрептококних маститиса се излечи у овом периоду, у односу на 70% излечења у лактацији (Магаш и Вакањац, 2012).

У недавно објављеном истраживању истакнуто је да су бета-лактамски антибиотици као што су цефапирин, цефтиофур и пеницилин три најбоља антибиотика који се користе за засушење на фармама у Сједињеним Америчким Државама (Gelalcha и сар., 2021). Порет тога, период засушења код крава представља најбоље време за лечење маститиса, пошто током овог периода нема производње млека и ризик од увођења антибиотика у ланац исхране је минимизиран (Cheng и Han, 2020).

### 2.2.4. Лечење крава у лактацији

Употреба антибиотика током периода лактације мора се пажљиво размотрити. Лече се само случајеви клиничког маститиса и неки специфични случајеви супклиничке форме маститиса, где је квалитет и производња млека озбиљно нарушена. Маститис изазван *S. agalactiae* се најлакше може лечити током лактације и има високу стопу излечења (90-95%). Маститис изазван *S. aureus* има најнижу стопу излечења и заједно са стрептококом из животне средине треба да се лечи током периода засушења (Philpot и Nickerson, 1999). Антибиотска терапија у фази лактације подразумева и одбацивање млека због присуства резидуа антибиотика, због овога је повољније супклиничке маститисе лечити у фази засушења јер се тако избегава одбацивање млека што умањује трошак терапије (Радиновић и сар., 2019). Интрамамарно лечење антибиотицима током лактације, уз утрошак млека које мора да се одбаци због слабог квалитета и каренце, је прилично скупо (у САД износи просечно 100 - 110 $ за један случај клиничког маститиса). Код нас овакви економски губици још нису прецизно израчунати, али према слободној процени, ради се о приближно сличном износу. Осим тога, ефикасност интрамамарних антибиотика у лактацији је често врло ниска. Треба их користити искључиво на основу антибиограма и претходних искустава ветеринара у сличним случајевима (Бачић, 2012).

### 2.2.5. Лечење клиничког маститиса

Терапију клиничких маститиса треба првенствено усмерити према симптомима болести, при чему лечење треба да траје најмање три дана (Pyörälä, 2009). Антибиотска терапија се код клиничких маститиса спроводи парентерално и локално уз истовремену примену потпорне терапије, односно интравенску примену глукозе, електролита и витамина (Pyörälä, 2009; McDougall и сар., 2022).

Лечење клиничких маститиса је потребно извести одмах, и нема времена за чекање резултата лабораторијских анализа и избор најефикаснијег антибиотика. Лек треба изабрати према искуству на основу клиничке слике (Катић, 2012). Преваленција маститиса се повећава у стадима музних крава где се за лечење клиничких маститиса не примењује антибиотска терапија (Hillerton и Berry, 2005).

Основни разлог због којег се лечи клинички облик маститиса јесте повратак вимена, млека и краве у стање пре инфекције. Такво стање се назива клиничко излечење. Испољавање клиничких симптома је слабије и трајање инфекције краће, што је раније започето лечење. За исти резултат потрошиће се мање лекова, па је и економски ефект лечења бољи. Оно у чему се слажу готово сви стручњаци за маститис јесте да је краву лошег општег стања, дехидрирану, без апетита, као и уредног преживања и варења, потребно је што пре почети лечити. Тако се спречава губитак поједине четврти, вимена или евентуално читаве краве. Додатна потпорна терапија служи ради ублажавања деловања ендотоксина, и бржег и лакшег опоравка краве (Бачић, 2012).

### 2.2.6. Лечење супклиничког маститиса

Лечење супклиничких форми маститиса са антибиотицима генерално није економично током лактације због високих трошкова лечења и ниске ефикасности. У истраживању спроведеном са великим бројем супклиничких случајева маститиса, укупна стопа бактериолошког излечења за групу крава третираном антибиотицима износила је 75%, а у групи без лечења 68% (Pyörälä, 2009).

Супклиничке форме маститиса изазване са *S. agalactiae* и *S. aureus* неопходно је лечити одмах по откривању (Pyörälä, 2003). Супклиничка форма маститиса изазвана са *S. agalactiae* успешно се лечи препаратима на бази пеницилина или еритромицина. Терапија се примењује само локално, два пута дневно, у добро измужену оболелу четврт. Супклинички маститис изазван са *S. aureus* такође треба лечити локално, препаратима на бази аминогликозида, три до пет дана, мада је успешност ове терапије веома ниска и износи негде око 40% (Pyörälä, 2009).

Супклинички маститиси изазвани са *S. agalactiae* као и супклинички маститиси узроковани другим микроорганизмима утврђени на почетку лактације код крава са великом производњом млека, лече се у лактацији, а супклинички маститиси изазвани другим микроорганизмима могу се лечити давањем лекова у засушењу (Катић, 2012).

### 2.2.7. Недостаци антибиотске терапије у лечењу маститиса

Неадекватна примена антибиотика повлачи читав низ нежељених последица за саму животињу, повећава потенцијал за настанак и ширење АМР и повећава трошкове терапије, каренца може бити продужена, а могу се појавити и резидуе антибиотика у млеку или месу крава (Бачић, 2012; Ковачевић и сар., 2021). Бактерије резистентне на антибиотике пореклом од животиња, прелазе у земљиште и у воду, директно контаминирају особе које су у контакту са њима, а индиректно преко предмета или преко хране животињског порекла се могу ширити у популацију људи (Крњаић, 2018). Међутим, степен до којег употреба антибиотика у ветеринарској медицини доприноси овом проблему, још увек није у потпуности разјашњен (Траиловић, 2012).

Уколико се за лечење маститиса рационално користе антибиотици, могућност развоја резистентнције микроорганизама је минимална (Hillerton и Berry, 2005). У последње време користи се и термин управљање антибиотицима (енг. antimicrobial stewardship) који подразумева оптималан избор антибиотика, оптималну дозу антибиотика и оптимално трајање терапије (Abdi и сар., 2021).

Бочице у којима има више доза антибиотика за интрамамарну примену, лоша техника апликације у виме, недовољна хигијена и дезинфекција сиса пре апликације, повећавају могућност инфекције, тј. уноса условних микроорганизама кроз сисни канал у унутрашњост вимена. Иако се лечи само једна инфицирана четврт, антибиотик улази у крвоток и тако може да доспе у преостале четврти које нису лечене. Дакле, мора се одбацити комплетно млеко из целог вимена иако је антибиотик апликован само у једну четврт (Бачић, 2012).

Нежељена дејства лекова се понекад манифестују сасвим неприметним – благим поремећајима, да би након дужег времена дошло до испољавања иреверзибилних оштећења, која се више не могу излечити. Цироза јетре и бубрега, на пример, веома се често јављају као последица дуготрајног узимања појединих хепатотоксичних или нефротоксичних лекова. На списку потенцијално хепатотоксичних супстанци, налази се више десетина лекова од којих се многи упркос томе још увек користе у свакодневној клиничкој пракси. Неки лекови испољавају мутагена, карциногена и тератогена дејства, а и даље се користе. Да би се неки од ових ефеката открио понекад су потребне године (Ћупић и сар., 2006).

### **2.2.8.** Каренца најчешће кориштених антибиотика у терапији маститиса

Важно питање за лечење током лактације је присуство резидуа антибиотика у млеку. Неопходно је испоштовати период каренце за млеко и месне производе за време трајања терапије и за одређени период након њеног завршетка како би се обезбедило да ниво антибиотика присутних у производима испуњава законске захтеве. Каренца се разликује у зависности од врсте примењеног антибиотика (Gruet и сар., 2001).

Европска агенција за лекове дефинише период каренце као интервал између последње апликације лека животињи па до момента могућег поновног кориштења намирница од те животиње, кад више нема опасности по здравље људи од резидуа. На пример, каренца за млеко од 12 сати значи да се сва мужа у периоду од 12 сати од последњег третмана мора одбацити и само млеко узето након 12 и више сати након тога сматра се безбедним (EMEA/CVMP/473/98, 2000).

Bредност одбаченог млека након третмана антибиотицима може премашити 100 долара по крави у стаду годишње (Lago и сар., 2011). Трошкови лечења и губитак млека током периода каренце су важни у одређивању врсте антибиотика који се користи и начина на који се тај лек примењује (Радиновић и сар., 2021). Услед повећане акумулације њихових резидуа у месу, млеку, јајима и другим производима, постоји могућност настајања алергијских манифестација и многих других јатрогених компликација (Ћупић и сар., 2006).

# 3. ЦИЉ ДИПЛОМСКОГ РАДА

Циљ овог истраживања је био да се стекне увид у најчешће примењене антибиотике у лечењу маститиса код крава током периода лактације, на фарми крава лоцираној на територији Војводине, као и да се утврди да ли је та потрошња у складу са смерницама за рационалну употребу антибиотика и доступном научном литературом. Увид у ове информације је од суштинског значаја за боље сагледавање ситуације на фармама крава са аспекта потрошње антибиотика, а са циљем развоја нових или хармонизације постојећих протокола у терапији маститиса. Поред тога, праћење промета лекова омогућава унапређење фармакотерапије. Такође, увид у терапијске протоколе на фармама може утицати на обезбеђивање разумније употребе антибиотика, што је један од кључних елемената сваке стратегије за одржавање ефикасности антибиотика код животиња и људи уз оптималан избор антибиотика, оптималну дозу антибиотика и оптимално трајање терапије.

# 

# 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено на фарми крава Холштајн-фризијске расе са територије Војводине, са око 500 животиња. Током посете фарми, у договору са ветеринарском службом те фарме, преузети су терапијски протоколи из компјутерске базе података коју воде ветеринари запослени на тој фарми. Подаци су сакупљани за период од годину дана (од Маја 2021. до Јуна 2022.) а за истраживање су узети терапијски протоколи за 100 крава у лактацији.

На основу података из компјутерске базе, издвојени су антибиотици примењивани у терапији маститиса. Издвојени антибиотици су потом подељени на основу фармаколошке групе антибиотика којој припадају, активних супстанци, спектра и механизма дејства, као и начина апликације, дужине терапије и каренце. Поред тога, узети су и подаци о бројевима лактација у којима су се јављале епизоде маститиса код третираних крава.

# 

# 5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

## 

## **5.1.** Појава маститиса у односу на број лактације

На графику 1. приказана је учесталост појаве маститиса у различитим лактацијама код 100 крава. Највећи број епизода маститиса, чак њих 74 је изражено током треће лактације.

График 1. Приказ учесталости епизода маститиса у односу на број лактације

## 5.2. Најчешће примењени антибиотици у терапији маститиса крава

На основу увида у компјутерску базу података на фарми музних крава у којима се води евиденција о терапијским протоколима примењеним у лечењу маститиса крава, издвојени су примењени антибиотици.

У основној ветеринарској евиденцији антибиотици су унешени по фабричком имену, а претрагом Сажетка карактеристика лека на сајту Агенције за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС), издвојене су активне супстанце датих антибиотика, као и њихов спектар и механизам дејства. На основу спектра дејства, антибиотици су подељени у две групе, антибиотици са уским спектром дејства и антибиотици са широким спектром дејства.

Поред тога, на основу механизма дејства, антибиотици су подељени на бактерицидне и бактериостатске антибиотике. Наведени подаци су у већини случајева наведени у Сажетку карактеристика датог лека. За оне које нису садржали наведене податке, коришћена је стручна литература.

Учесталост примене наведених антибиотика је изражена на основу примене код 100 музних крава, и тај број крава је изражен у процентима (Табела 1). Поред наведеног, у датој табели је приказани начин апликације дате врсте антибиотика, при чему су кориштена искључиво два начина примене лека, интрамамарни и парентерални, тј. интрамускуларни.

Сви наведени антибиотици су одобрени за употребу код музних крава у нашој земљи од стране Агенције за лекове и медицинска средства Србије за терапију маститиса.

Код највећег броја крава, чак 93% примењен је антибиотик Penstrep® (Табела 1.). У терапијским протоколима код 4% крава је примењен само један антибиотски препарат, док је код осталих 96% примењена комбинација два или више антибиотска препарата (График 2.).

Табела 2. Антибиотици примењени у терапији маститиса код 100 крава

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фабричко име | Активна супстанца/е | Спектар дејства | Начин апликације | Механизам дејства | % |  |
| Penstrep® | прокаин бензилпеницилин, дихидрострептомицин | узак  узак | парентерално | бактерицидно | 93 |  |
| Cefimam LC® | цефквином | широк | интрамамарно | бактерицидно | 84 |  |
| Mastijet forte® | тетрациклин,  неомицин,  бацитрацин,  преднизолон | широк  широк  широк  / | интрамамарно | бактериостатски  бактерицидно  бактерицидно | 52 |  |
| Tеtra delta® | новобиоцин,  неомицин,  прокаин бензилпеницилин, дихидрострептомицин, преднизолон | узак  широк  узак  узак  / | интрамамарно | бактериостатски  бактериостатски  бактерицидно  бактерицидно | 39 |  |
| Tilozin 200® | тилозин | широк | парентерално | бактериостатски | 37 |  |
| Kеlbomar® | марбофлоксацин | широк | парентерално | бактерицидно | 32 |  |
| Veyx yl LA 200® | амоксицилин | широк | парентерално | бактерицидно | 8 |  |
| Rilexine 200 LC® | цефалексин | широк | интрамамарно | бактерицидно | 8 |  |
| Neoceftiofur HCl 5%® | цефтиофур хидрохлорид | широк | парентерално | бактерицидно | 4 |  |
| Synulox® | амоксицилин/клавуланска киселина | широк | интрамамарно | бактерицидно | 4 |  |
| Medilozin® | тилозин | широк | парентерално | бактериостатски | 3 |  |
| Ceftionel 50® | цефтиофур | широк | парентерално | бактерицидно | 2 |  |
| Enrocin-S 10%® | енрофлоксацин | широк | парентерално | бактерицидно | 2 |  |
| Gamaret LC® | новобиоцин,  неомицин,  прокаин бензилпеницилин, дихидрострептомицин, преднизолон | узак  широк  узак  узак  / | интрамамарно | бактериостатски  бактериостатски  бактерицидно  бактерицидно | 1 |  |
| Cobactan LC® | цефквином | широк | интрамамарно | бактерицидно | 1 |  |

График 2. Удео комбиноване антибиотске терапије у односу на терапију једним антибиотиком

## 

## 5.3. Просечно трајање антибиотске терапије код маститиса крава

Од укупно 149 епизода маститиса код 100 крава, највећи број маститиса је лечен у трајању од 4 до 5 дана, док је 36 епизода маститиса лечено од 6 до 8 дана. Најмањи број епизода маститиса је лечен од 1 до 3 дана.

График 3. Трајање терапије маститиса за 100 крава.

На графику 4. је приказано просечно трајање терапије датом врстом антибиотика о којој је такође вођена евиденција од ветеринара запослених на фарми. Трајање терапије је изражено у данима, а просек се кретао између 1 дан за Neoceftiofur HCl 5%®, 2 дана за Rilexine® 200 LC до 3 дана за Penstrep®.

График 4. Приказ просечне дужине трајања терапије у односу на врсту примењеног антибиотика изражену у данима

## 5.4. Каренца најчешће примењених антибиотика у терапији маститиса

На графику 5. су приказане вредности каренце за кориштене антибиотике, изражени у данима. Приказане вредности су преузете из Сажетка карактеристика лека приказаних на сајту Агенције за лекове и медицинска средства Србије. Трајање каренце износи од 0 дана за Ceftionel 50® и Neoceftiofur HCl 5%®, док до 7 дана износи за Tilozin 200®.

График 5. Каренца примењених антибиотика изражена у данима

## 

## 6. ДИСКУСИЈА

Маститис је један од главних здравствених проблема у стадима музних крава. Адекватан терапијски протокол има посебан значај на фармама високо млечних крава у условима интензивне производње код којих је терапија антибиотицима уврштена у део програма контроле маститиса (Радиновић и сар., 2019). Терапијски протокол и избор лекова за сваку фарму треба да спроводу ветеринари упознати са датом фармом. Поред тога, сматра се да употреба писаних терапијских протокола на фарми за лечење маститиса може допринети мудријој употреби антибиотика (Pyörälä, 2009).

На маститис су краве најосетљивије у периоду лактације (Cheng и Han, 2020). Старост животиња и број лактација повећавају ризик од појаве маститиса, а максимум се достиже за 7 година (Радиновић и сар., 2019). Литературни подаци показују да су млађе краве у првој лактацији отпорније на заразне узрочнике маститиса (Cobirka и сар., 2020). У нашем истраживању највећи број маститиса се јављао у трећој лактацији што је у складу са испитивања многих аутора који су такође установили повезаност између броја лактације и учесталости појаве маститиса, при чему је број маститиса већи у каснијим лактацијама (Firth и сар., 2019; Mahmud и Das, 2013).

Резултати нашег истраживања су показали да су најчешће кориштени антибиотици у терапијским протоколима били пеницилини, цефалоспорини, тетрациклини, аминогликозиди (Табела 1.). Наведени резултати су у сагласности са литературним подацима, у којима су такође наведене групе антибиотика приказане као најчешће кориштене у терапији маститиса крава у лактацији (Cheng и Han, 2020; Вакањац и сар., 2013). Интересантно је поменути да су наши резултати такође у складу са резултатима упитника који је спроведен међу ветеринарима који се баве великом пракосм у Србији, са фокусом на терапију маститиса (Видовић и сар., 2020).

Највећи број антибиотика у нашем истраживању припадају бета-лактамској групи, што је у складу са резултатима других аутора (Анђелковић и Радоњић, 2020) који су установили да су 2011. и 2012. године у Србији најчешће примењивани бета-лактамски антибиотици, док су током 2014. године најчешће примењивани ови антибиотици у комбинацији са другим супстанцама. Када су у питању готови лекови регистровани за примену у ветеринарској медицини у Републици Србији, прокаин бензилпеницилин и амоксицилин као представници бета-лактамских антибиотика су заступљени као активне супстанце у Penstrep®, Tеtra delta®, Veyx yl LA 200®, Synulox® и Gamaret LC®. Познато је да се пеницилини обично користе у ветеринарској медицини због ниске цене лечења и безбедности. Mеђутим, значајно ограничење у њиховој терапијској употреби је све већа отпорност бактерија на прокаин бензилпеницилин и амоксицилин (Burmańczuk и сар., 2017).

Лечење клиничког маститиса током лактације интрамамарним антибиотицима остаје важна компонента програма контроле маститиса на фармама широм света ([Hillerton и Berry 2005](https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2672.2009.04191.x#b16)). Према резултатима наших истраживања, сви примењени интрамамарни препарати припадају групи бета-лактамских антибиотика, при чему Gamaret LC® и Tеtra delta® садрже још и новобиоцин, неомицин, дихидрострептомицин, као и преднизолон. У прошлости је број регистрованих интрамамарних антибиотика био већи. Наиме, у периоду од 2011. до 2014. године у Републици Србији је постојало између 19 и 25 ових антибиотика (Анђелковић и Радоњић, 2020). Међутим, данас, тај број износи 19 регистрованих интрамамарних антибиотика, од којих је 6 регистровано за интрамамарну апликацију у лактацији код крава (АЛИМС, 2022). Већина регистрованих интрамамарних препарата за лечење маститиса представљају комбинацију два или више антибиотика (Ganière и Denuault, 2009), као што је случај са лековима Mastijet forte®, Tеtra delta® и Gamaret LC® који су и били заступљени у терапијским протоколима анализираним у нашем истраживању. Један од разлога за примену комбинације антибиотика је проширење спектра деловања на патогене који нису довољно покривени појединачним антибиотицима. Такође, у поређењу са антибиотицима широког спектра, комбинације антибиотика имају додатну предност смањења ризика од развоја резистентних сојева као и смањење токсичности услед смањења дозе (Ganière и Denuault, 2009). Најинтересантније је да интеракције између антибиотика у комбинацијама могу довести до побољшане антимикробне активности и на крају до јачег бактерицидног деловања у поређењу са антибиотицима примењеним појединачно (Pillai и сар., 2005).

Што се тиче лечења маститиса крава, постоји широка употреба комбинованих фармацеутских формулација, најчешће пеницилина и аминогликозидних антибиотика (Ganière и Denuault, 2009), што је у сагласности са резултатима нашег истраживања гдје је најчешће примењиван антимикробни лек Penstrep®, комбинација пеницилин-стрептомицин регистрована за примену у терапији маститиса, али и других инфекција проузрокованих грам-позитивним и грам-негативним бактеријамa (АЛИМС, 2022). Насупрот овим резултатима, Pyörälä (2009) наводи да комбинације пеницилина и аминогликозида не треба користити, јер не постоје научни докази који показују бољу ефикасност комбинације, а познато је да аминогликозиди производе дуготрајне резидуе. Такође је испитивана *in vitro* активност комбинација пеницилина и новобиоцина против патогена повезаних са маститисом крава, што је резултирало повећаном бактерицидном активношћу против стафилокока и стрептокока у поређењу са применом појединачних антибиотика (Ganière и Denuault, 2009). Комбинација пеницилина и новобиоцина је заступљена и у Tеtra delta® ињекторима који су примењени у терапији маститиса на фарми коју смо анализирали. Према наводима Ganière и Denuault (2009) комбинација цефалексина и канамицина показала је већу и бржу ефикасност против *S. aureusa, S. uberisa* и *E. coli* у поређењу са самим цефаксином или канамицином, уз примену мање количине антибиотика.

У односу на спектар дејства, генерално је пожељна употреба антибиотика уског спектра (Wilm и сар., 2021). Најчешће примењиван антибиотик у нашем истраживању јесте Penstrep® (93%) који припада антибиотицима уског спектра дејства. Познато је да антибиотици широког спектра, као што су цефалоспорини треће или четврте генерације, не би требало да се користе као прва алтернатива за маститис, јер могу повећати појаву бета-лактамске резистенције.

Одређени број група антибиотика одобрених за примену код музних крава припада критички важним антибиотицима за примену у хуманој медицини. Ови антибиотици користе се како у хуманој тако и у ветеринарској медицини и укључују аминоглокозиде, цефалоспорине, флуорохинолоне, линкозамиде, макролиде, пеницилине, сулфонамиде и тетрациклине (WHO, 2022). Ови антибиотици су означени од стране Светске здравствене организације као критични важни антибиотици. Мора се нагласити да се сви антибиотици за лечење маститиса у нашем испитивању сматрају критично важним за хуману медицину, што указује на значај ограничења употребе ове групе антибиотика у циљу очувања њихове ефикасности (Gelalcha и сар., 2021). У Сједињним Америчким Државама су таква ограничења контраверзна због забринутости око смањења броја терапијских опција за ветеринаре који раде са животињама које производе храну (Gonçalves и сар., 2022).

Употреба ових антибиотика на фармама може довести до појаве и ширења АМР са фарми на људе. Пренос се може десити директним контактом између животиња и људи или индиректно путем ланца исхране (млеко и месо). Дакле, развој АМР који произилази из употребе антибиотика на фармама могао би озбиљно утицати на контролу заразних болести у људској популацији коришћењем наведених антибиотика (Gelalcha и сар., 2021).

Поред одговарајућег антибиотика, неки лекови у терапији маститиса садрже кортикостероиде да би се смањила упала вимена (Радиновић, 2019). Mastijet forte® и Gamaret LC® примењени у нашем истраживању у свом саставу од активних супстанци, поред антибиотика садрже и преднизолон. Препарати са комбинацијом антибиотика и кортикостероида су популарни у земљама у којима су ови производи одобрени (Sipka, 2013), о чему сведоче наши подаци са фарми који указују да је велики број крава лечен Mastijet forte® ињекторима (52%). Према наводима Sipka, (2013) четвртине вимена третиране комбинацијом цефапирина и преднизолона показале су значајно нижу концентрацију IL-4 у поређењу са терапијом где је кориштен само цефапирин.

Већина истраживања указују на значај комбинације парентералне и интрамамарне апликације, као што су бржа елиминација бактерија, повећано преживљавање животиња, смањена инфламаторна реакција или смањен губитак млека (Pyörälä, 2009). Подаци из литературе говоре и о мањем степену одстрањивања крава из запата за тешке случајеве колиформног маститиса када је интрамамарно лечење пирлимицином подржано интрамамарном применом цефтиофура током 5 узастопних дана ([Erskine и сар., 2002)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002203021300372X#bib0055). Резултати истраживања Wilm и сар. (2021) кроз спроведен упитник међу ветеринарима, откривају да се дански приступ лечењу клиничког маститиса генерално ослања на комбиновану системску и интрамамарну примену антибиотика, где је чак 92% испитаника потврдно одговорило. Наведено испитивање је у сагласности са нашим резултатима где је чак 96% крава примило комбиновану системску и интрамамарну терапију (График 2).

Терапија маститиса треба да буде заснована на доказима, односно, ефикасност сваког антибиотика и дужина лечења треба да буду доказани научним истраживањима (Pyörälä, 2009). Уопштено говорећи, трајање лечења антибиотицима треба да буде што је могуће краће како би се минимизирали економски губици повезани са одбацивањем млека док са друге стране повећава вероватноћа постизања бактериолошког излечења. Одговарајуће трајање антибиотске терапије за клинички маститис није добро дефинисано и варира у зависности од узрочника (Ruegg, 2014). Наши подаци указују да је највећи број маститиса лечен од 4 до 5 дана (График 3). Према резултатима Анђелковић и Радоњић (2016) код интрамамарне терапије лечење је трајало два до четири дана.

Прекратко трајање стандардног лечења је вероватно важан разлог за слабу стопу излечења у терапији маститиса. Често се догађа да се лечење прекине чим крави буде боље, тј. не спроведе се потпуно бактериолошко излечење (Катић, 2012). Дужи третман побољшава стопе излечења, а трајање лечења генерално треба продужити код маститиса изазваног *S. aureus* и *S. uberis*. Клинички маститис треба лечити најмање три дана (Pyörälä, 2009). Када се разматра продужена терапија, ветеринари треба да узму у обзир да је продужени интрамамарни третман повезан са повећаним ризиком од инфекције опортунистичким патогенима (Ruegg, 2014).

Поред трајања укупног терапијског протокола, за сваки антибиотик је израчунато просечно трајање његове примене и упоређено је са препоруком од стране АЛИМС (График 4). У већини случајева дужина примене је била у сагласности са Сажетком карактеристика лека.

Присуство резидуа у млеку један је од највећих изазова ветеринарске праксе и прехрамбене индустрије широм света, јер утичу на производњу млечних производа и могу изазвати реакције преосетљивости и резистенцију микроорганизама код људи (Fiori и сар., 2013). Из тог разлога, потребни су одговарајући научни подаци о томе колико дуго резидуе остају у јестивим животињским ткивима (млеко и месо), да би се добили безбедни производи животињског порекла (Mason и сар., 2017). У млеку третираних крава излучују се резидуе антибиотика различито дуго и у различитим концентрацијама, а у зависности, пре свега, од врсте антибиотика, облика у коме је одређени лек апликован, дозе, интервала апликације као и од тежине оболења (Вуковић и Врндић, 2003). Из Сажетка карактеристика лекова издвојене су каренце за све антибиотике и приказане на графику 5. У том периоду млеко третираних животиња није намењено потрошњи. У поређењу са другим одобреним антибиотицима, системски третмани са цефтиофуром употребљеним у нашем испитивању не захтевају период каренце, чиме се смањују трошкови и ризик за појаву резидуа у ланцу исхране, што такође наводе и Gonçalves и сар. (2022).

# 

# 7. Закључак

* Највећи број маститиса се јављао у трећој лактацији указујући на то да број лактација повећава ризик од појаве маститиса;
* Најчешће примењени антибиотици у терапијским протоколима били су пеницилини, цефалоспорини, тетрациклини, аминогликозиди, при чему највећи број антибиотика припада бета-лактамској групи;
* Код највећег броја крава, чак 93% примењен је антибиотик Penstrep®, док је код чак 96% крава примењена комбинација два или више антибиотских препарата;
* Већина упоребљених интрамамарних препарата представља комбинацију два или више антибиотика (Mastijet forte®, Tеtra delta® и Gamaret LC®);
* Поједини лекови у свом саставу поред антибиотика, садрже и преднизолон (Mastijet forte® и Gamaret LC®);
* Наши подаци указују да је највећи број маститиса лечен од 4 до 5 дана, што је у већини случајева у сагласности са Сажетком карактеристика лека;
* Важно да се испоштује дужина терапије како би дошло не само до клиничког већ и до бактериолошког излечења.

# 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Ajose DJ, Oluwarinde BO, Abolarinwa TO, Montso KP, Fri J, Aremu AO, Fayemi OE, Ateba, C. N. (2022): Combating Bovine Mastitis in the Dairy sector in an era of Antimicrobial Resistance: Ethnoveterinary medicinal option as a viable alternative approach. Frontiers in Veterinary Science, 287.

Abdi RD, Gillespie BE, Ivey S, Pighetti GM, Almeida RA, Kerro Dego O (2021): Antimicrobial Resistance of Major Bacterial Pathogens from Dairy Cows with High Somatic Cell Count and Clinical Mastitis, Animals, 11: 131.

1. Abebe R, Hatiya H, Abera M, Megersa B, Asmare K 2016: Bovine mastitis: prevalence, risk factors and isolation of Staphylococcus aureus in dairy herds at Hawassa milk shed, South Ethiopia, BMC veterinary research, 12, 1-11.
2. Агенција за лекове и мединска средства србије (АЛИМС) (2022): Потрошња ветеринарских лекова. Доступно online: <https://www.alims.gov.rs/veterinarski-lekovi/pretrazivanje-veterinarskih-lekova/?a=p> (приступљено 10.10.2022.)
3. Агенција за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС): Сажетак карактеристика лека-Penstrep. Доступно оnline: <https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi_veterina/smpc/323-01-00324-18-001.pdf> (приступљено 10.10.2022.)
4. Boboš SF, Vidić BM (2003): Pathogenesis of ruminant mastitises, Veterinarski glasnik, 57, 279-290
5. Бачић Г (2012): Дијагностика и терапија клиничких маститиса. Зборник предавања са 23. Саветовања ветеринара Србије, Златибор, 107-114.

Bogni C, Odierno L, Raspanti C, Giraudo J, Larriestra A, Reinoso E, Lasagno M, Ferrari M, Ducrós E, Frigerio C, Bettera S (2011): War against mastitis: Current concepts on controlling bovine mastitis pathogens, Science against microbial pathogens: Communicafing current research and technological advances, pp.483-494.

Burmańczuk A, Tomasz G, Gbylik-Sikorska M, Gajda A, Kowalski C (2017): Withdrawal of amoxicillin and penicillin G procaine from milk after intramammary administration in dairy cows with mastitis Journal of Veterinary Research, 61 37-43.

1. Constable DP, Hinchcliff WK, Done HS, Grünberg W (2017): Veterinary medicine, a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats, 11th edition, St. Louis, Missouri
2. Cheng WN, Han SG (2020): Bovine mastitis: risk factors, therapeutic strategies, and alternative treatments-A review, Asian-Australasian journal of animal sciences, 33, 1699-1713.
3. Ћупић В, Траиловић Д, Добрић С, Кобал С (2006): Нерационална потрошња лекова у ветеринарској медицини: опасност по здравље животиња и људи, Савремена пољопривреда, 55, 64–70.
4. Димић Б (2012): Заступљеност супклиничких маститиса крава на малим фармама у околини Београда. Зборник предавања са 23. Саветовања ветеринара Србије, Златибор, 223-226.
5. Erskine RJ, Bartlett PC, VanLente JL, Phipps CR (2002): Efficacy of systemic ceftiofur as a therapy for severe clinical mastitis in dairy cattle, Journal of dairy science, 85, 2571-2575.
6. Firth CL, Laubichler C, Schleicher C, Fuchs K, Käsbohrer A, Egger-Danner C, Köfer J, Obritzhauser W (2019): Relationship between the probability of veterinary-diagnosed bovine mastitis occurring and farm management risk factors on small dairy farms in Austria, Journal of dairy science, 102, 4452-4463.
7. Fiori GML, Bonato PS, Pereira MPM, Contini SHT, Pereira AMS (2013): Determination of thymol and carvacrol in plasma and milk of dairy cows using solid-phase microextraction, Journal of the Brazilian Chemical Society, 24, 837-846.

Gelalcha BD, Agga GE, Dego OK (2021): Antimicrobial Usage for the Management of Mastitis in the USA: Impacts on Antimicrobial Resistance and Potential Alternative Approaches In Mastitis in Dairy Cattle, Sheep and Goats, IntechOpen.

1. Ganière JP, Denuault L (2009): Synergistic interactions between cefalexin and kanamycin in Mueller–Hinton broth medium and in milk, Journal of applied microbiology, 107, 117-125.

Gruet P, Maincent P, Merthelot X, Kaltsatos V (2001): Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives. Adv. Drug Deliv. Rev, 50: 245-259

1. Gomes F, Henriques M. Control of Bovine Mastitis (2015): Old and Recent Therapeutic Approaches Current Microbiology. 72: 377-382.
2. Gonçalves JL, de Campos JL, Steinberger AJ, Safdar N, Kates A, Sethi A, Shutske J, Suen G, Goldberg T, Cue RI Ruegg PL (2022): Incidence and Treatments of Bovine Mastitis and Other Diseases on 37 Dairy Farms in Wisconsin, Pathogens, 11, 1282.
3. Hristov S, Renata R, Branislav S (2005): Klinički i subklinički mastitis krava. Biotechnology in Animal Husbandry, 21: 29-39
4. Hillerton JE, Berry EA (2005): Treating mastitis in the cow – a tradition or an archaism. Journal of Applied Microbiology, 98: 1250–1255.

Hovinen MA, Aisla M, Pyörälä S (2006): Accuracy and reliability of mastitis detection with electrical conductivity and milk colour measurement in automatic milking, Acta Agric. Scand. Section A., 56, 121- 127.

Hertl JA, Schukken YH, Welcome FL, Tauer LW, Gröhn YT (2014): Pathogen-specific effects on milk yield in repeated clinical mastitis episodes in Holstein dairy cows, J. Dairy Sci., 97: 1465–1480.

Ковачевић З, Радиновић М, Томанић Д, Станојевић Ј, Кладар Н, Божин Б (2021): Антибиотска резистенција најчешћих узрочника маститиса крава. Зборник предавања са 32. Саветовања ветеринара Србије, Златибор, 125-132.

Крњаић Д, Жугић Г, Лабус Т (2018): Савремени аспекти мониторинга и контроле антимикробне резистенције. Зборник предавања са 29. Саветовања ветеринара Србије, Златибор, 85-97

Lago A, Godden SM, Bey R, Ruegg P L, Leslie K (2011): The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: I. Effects on antibiotic use, milk withholding time, and short-term clinical and bacteriological outcomes, Journal of dairy science, 94, 4441-4456.

Лесковец П, Бендеља Љољић Д, Бенић М, Костелић А, Цветнић Ж, Антунац Н (2015): Осјетљивост издвојених узрочника маститиса према антимикробним тварима, Мљекарство: часопис за унапријеђење производње и прераде млијека, 65, 149-158.

1. Магаш В, Вакањац С (2012): Сузбијање маститиса крава. Зборник предавања са 23. Саветовања ветеринара Србије, Златибор, 195-202.

Макек З (1995): Осврт на дијагностику, терапију и превентиву упала млијечне жлијезде у крава. Мљекарство: часопис за уапрјеђење производње и прераде млијека, 45, 275-282.

McDougall S, Clausen LM, Hussein HM, Compton CW (2022): Therapy of subclinical mastitis during lactation, Antibiotics, 11, 209.

Mason SE, Mullen KA, Anderson KL, Washburn SP, Yeatts JL, Baynes RE (2017): Pharmacokinetic analysis of thymol, carvacrol and diallyl disulfide after intramammary and topical applications in healthy organic dairy cattle, Food Additives & Contaminants: Part A, 34, 740-749.

Mahmud A, Das SK (2013): Epidemiology associated with risk factors of Bovine Clinical Mastitis (BCM) at Sirajgonj upazila in Sirajgonj district. International Journal of BioResearch, 1, 23-29.

Pieterse R, Todorov SD (2010): Bacteriocins: exploring alternatives to antibiotics in mastitis treatment, Brazilian Journal of Microbiology, 41: 542-562.

1. Philpot WN, Nickerson SC (1999): Mastitis: Counter Attack. Westfalia Surge LLC: Illinois, USA

Pillai SK, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM (2005): Antimicrobial combinations. In Antibiotics in Laboratory Medicine, 5th ed. V. Lorian pp. 365– 440, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Pyörälä С (2009): Treatment of mastitis during lactation, Irish Veterinary Journal, 62: 1-5.

1. Pyörälä S (2003): Indicators of inflammation in the diagnosis of mastitis, Veterinary research, 34, 565-578.

Радиновић М, Давидов И, Ковачевић З, Стојановић Д (2019): Основни принципи терапије маститиса крава, Ветеринарски журнал Републике Српске 19: 1.

Radinovića M, Kovačević Z, Davidov I, Stanojević J (2021): Mastitisi krava-etiologija, faktori rizika i mere kontrole, Letopis naucnih radova, 45, 113-118.

Reksen O, Sølverød L, Østerås O (2007): Relationships between milk culture results and milk yield in Norwegian dairy cattle, J. Dairy Sci., 90, 4670–4678.

Rasmussen MD, Bjerring M (2005): Visual scoring of milk mixed with blood, J. Dairy Res, 72, 257-263.

1. Ruegg PL (2014): Treatment of mastitis in lactating cows: new bugs, old drugs and changing expectations, Cattle Practice, 22, 111-116.

Стевановић O (2022): Контрола маститиса код крава: Приказ случаја. Зборник радова и кратких садржаја 27. годишње саветовање доктора ветеринарске медицине Републике Српске, Требиње, 15-18. јуна, стр. 155-156.

Tomanić D, Božin B, Čabarkapa I, Kladar N, Radinović M, Maletić M, Kovačević Z (2022): Chemical Composition, Antioxidant and Antibacterial Activity of Two Different Essential Oils Against Mastitis Associated Pathogens, Acta Veterinaria, 72, 45-58.

Tomanić D, Božin B, Kladar N, Stanojević J, Čabarkapa I, Stilinović N, Apić J, Božić DD, Kovačević Z (2022): Environmental Bovine Mastitis Pathogens: Prevalence, Antimicrobial Susceptibility, and Sensitivity to Thymus vulgaris L., Thymus serpyllum L., and Origanum vulgare L. Essential Oils, Antibiotics, 11, 1077.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Veterinary Use 2020: Note for guidance for the determinantion of withdrawal periods for milk. Доступно online: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-determination-withdrawal-periods-milk_en.pdf> (приступљено 10.11.2022.)

Траиловић С (2012): Стратегија контролисане примене антибиотика у ветеринарској медицини. Зборник предавања са 23. Саветовања ветеринара Србије, Златибор, 59-66.

Вуковић В, Дугалић-Врндиц Н (2004): Резидуе окситетрациклина у млеку крава после интраутерине апликације, Вет. гласник, 58, 95 – 103.

Vakanjac S, Pavlović V, Magaš V, Pavlović M, Đurić M, Maletić M, Nedić S, Sočo I (2013): Investigations of efficacy of intramammary applied antimicrobials and glucocorticosteroides in the treatment of subclinical and clinical mastitis in cows, Vet. Glas, 67, 15–27.

Van Boeckel T, Glennon E, Chen D, Gilbert M, Robinson T, Grenfell B, Levin SA, Bonhoeffer S, Laxminarayan R (2017): Reducing antimicrobial use in food animals. Science. 357:1350-1352.

Vidović J, Stojanović D, Cagnardi P, Kladar N, Horvat O, Ćirković I, Bijelić K, Stojanac N, Kovačević Z (2022): Farm Animal Veterinarians’ Knowledge and Attitudes toward Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Use in the Republic of Serbia, Antibiotics, 11, 64.

1. Weese JS, Giguère S, Guardabassi L, Morley PS, Papich M, Ricciuto DR, Sykes JE (2015): ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. J. Vet. Intern. Med. 29: 487-498.
2. World Health Organization (WHO). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528 (приступљено 02.11.2021).