



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
НОВИ САД**

Департман за ветеринарску медицину



Милијана Бијелић

**ТЕРАПИЈА СУБКЛИНИЧКОГ
МАСТИТИСА КОД КРАВА**

Дипломски рад

Нови Сад, 2026.



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
НОВИ САД**

Департман за ветеринарску медицину



Студент: Милијана Бијелић

**ТЕРАПИЈА СУБКЛИНИЧКОГ
МАСТИТИСА КОД КРАВА**

Дипломски рад

Ментор: др Драгица Стојановић, ред. проф.

Нови Сад, 2026.

КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ ДИПЛОМСКОГ РАДА

Др Драгица Стојановић, редовни професор - Ментор

за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Нада Плавша, редовни професор - Председник комисије

за ужу научну област Болести животиња и хигијена анималних производа

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Миодраг Радиновић, редовни професор - Члан

за ужу научну област Болести животиња и хигијена анималних производа

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

ТЕРАПИЈА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА КОД КРАВА

КРАТАК САДРЖАЈ

Субклинички маститис представља један од значајних здравствених и економских проблема у савременом млечном говедарству, јер се одвија без изражених клиничких симптома, а може довести до смањења производње и квалитета млека, повећања броја соматских ћелија и значајних економских губитака. Циљ овог дипломског рада био је да се прикажу и критички анализирају савремена сазнања о етиологији, патогенези, факторима ризика, дијагностици и терапији субклиничког маститиса код млечних крва, са посебним освртом на рационалну употребу антимикуробних лекова и могућности примене алтернативних терапијских приступа.

У раду су приказани грађа и физиологија млечне жлезде, одбрамбени механизми вимена и најзначајнији узрочници субклиничког маститиса. Разматрани су фактори који утичу на појаву инфекције, укључујући хигијену муже, услове смештаја, исхрану, менаџмент стада и индивидуалне карактеристике животиња. Посебна пажња посвећена је методама дијагностике, пре свега одређивању броја соматских ћелија и бактериолошком испитивању млека, као и савременим молекуларним методама.

Анализирани су различити терапијски приступи током лактације и периода засушења, њихова ефикасност и ограничења, као и значај селективне терапије и рационалне употребе антимикуробних лекова. Размотрени су и алтернативни приступи, укључујући вакцинацију, пробиотику, биљне екстракте, етарска уља и антимикуробне пептиде. На основу анализираних литературе истакнут је значај интегрисаног приступа који обухвата рану дијагностику, циљану терапију, рационалну употребу антибиотика, добар менаџмент и доследну примену превентивних мера у контроли субклиничког маститиса.

Кључне речи: субклинички маститис; млечне краве; дијагностика; терапија; антимикуробна резистенција.

THERAPY OF SUBCLINICAL MASTITIS IN DAIRY COWS

SUMMARY

Subclinical mastitis is one of the major health and economic problems in modern dairy production, as it occurs without pronounced clinical signs but can lead to reduced milk yield and quality, increased somatic cell count, and significant economic losses. The aim of this thesis was to present and critically analyse current knowledge on the etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis, and treatment of subclinical mastitis in dairy cows, with particular emphasis on the rational use of antimicrobial drugs and the potential application of alternative therapeutic approaches.

The thesis presents the anatomy and physiology of the mammary gland, the udder's defence mechanisms, and the most important causative agents of subclinical mastitis. Factors influencing the occurrence of infection are discussed, including milking hygiene, housing conditions, nutrition, herd management, and individual animal characteristics. Particular attention is given to diagnostic methods, primarily somatic cell count determination and bacteriological examination of milk, as well as modern molecular diagnostic methods.

Various therapeutic approaches during lactation and the dry period are analysed, including their efficacy and limitations, as well as the importance of selective therapy and the prudent use of antimicrobial drugs. Alternative approaches, including vaccination, probiotics, plant extracts, essential oils, and antimicrobial peptides, are also considered. Based on the analysed literature, the importance of an integrated approach is emphasized, combining early diagnosis, targeted therapy, prudent antibiotic use, appropriate herd management, and consistent implementation of preventive measures in the control of subclinical mastitis.

Keywords: subclinical mastitis; dairy cows; diagnosis; treatment; antimicrobial resistance.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
2. МЛЕЧНА ЖЛЕЗДА КРАВА - АНАТОМСКЕ И ФИЗИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ	3
3. СУБКЛИНИЧКИ МАСТИТИС КОД КРАВА	8
4. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА.....	21
5. ДИЈАГНОСТИКА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА.....	25
6. ТЕРАПИЈА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА КОД КРАВА	32
7. ПРЕВЕНЦИЈА И КОНТРОЛА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА	65
8. КРИТИЧКА АНАЛИЗА САВРЕМЕНИХ ТЕРАПИЈСКИХ ПРИСТУПА	71
9. ПРЕПОРУКЕ ЗА ВЕТЕРИНАРСКУ ПРАКСУ	76
10. ЗАКЉУЧАК	78
11. ЛИТЕРАТУРА.....	80
ПРИЛОЗИ.....	92

1. УВОД

Млечно говедарство представља једну од најважнијих грана сточарске производње и има значајну улогу у обезбеђивању намирница животињског порекла за исхрану становништва. Производња млека има велики економски значај како на нивоу појединачних пољопривредних газдинстава, тако и на нивоу националне пољопривредне производње. Савремена млечна производња заснива се на постизању високих производних резултата уз истовремено очување здравља животиња и обезбеђивање високог квалитета и безбедности производа.

Последњих деценија развој генетике, исхране, репродукције и технологије држања животиња допринео је значајном повећању млечности крва. Међутим, повећање производње праћено је и појавом бројних здравствених проблема, међу којима обољења млечне жлезде заузимају посебно место. Због директног утицаја на производњу и квалитет млека, маститиси се сматрају једним од најзначајнијих здравствених проблема у млечном говедарству [1].

Здравље вимена представља један од основних предуслова успешне производње млека. Млечна жлезда је високо специјализован орган чија је функција синтеза и лучење млека, а свако оштећење њене структуре или функције може довести до смањења производних способности животиње. Поремећаји здравља вимена одражавају се не само на количину произведеног млека већ и на његов хемијски састав, технолошки квалитет и хигијенску исправност. Повећан број соматских ћелија, присуство патогених микроорганизама и промене у концентрацији појединих компоненти млека могу негативно утицати на његову употребну вредност и безбедност за потрошаче. Из тог разлога, очување здравља

млечне жлезде представља један од најважнијих циљева савременог менаџмента млечних стада [2].

Маститис представља запаљење млечне жлезде које најчешће настаје као последица продора и размножавања патогених микроорганизама у ткиву вимена. Према клиничкој манифестацији разликују се клинички и субклинички облици обољења.

Субклинички маститис карактерише одсуство видљивих промена на вимену и млеку, због чега често остаје непрепознат током дужег временског периода. Ипак, иако нема изражених клиничких симптома, овај облик обољења доводи до значајних поремећаја у функцији млечне жлезде, повећања броја соматских ћелија, смањења млечности и погоршања квалитета млека [3].

Због високе распрострањености и дуготрајног тока, субклинички маститис представља значајан економски проблем у млечном говедарству. Економски губици огледају се у смањеној производњи млека, повећаним трошковима дијагностике и лечења, већој учесталости излучивања животиња из производње и смањењу вредности произведеног млека. Према наводима бројних аутора, највећи део економских губитака повезаних са маститисом управо је последица субклиничког облика болести [1; 2].

Циљ овог рада је да се на основу доступне домаће и стране научне и стручне литературе прикажу и анализирају савремени терапијски приступи у лечењу субклиничког маститиса код крава.

Посебни циљеви рада су:

- приказ најважнијих етиолошких фактора одговорних за настанак субклиничког маститиса;
- анализа механизма настанка и развоја инфекције у млечној жлезди;
- приказ савремених дијагностичких метода које се користе у откривању субклиничког маститиса;
- анализа могућности примене различитих терапијских протокола;
- сагледавање проблема антимикробне резистенције у терапији маститиса;
- приказ алтернативних и комплементарних терапијских приступа;
- истицање значаја превентивних мера и програма контроле маститиса на нивоу фарме.

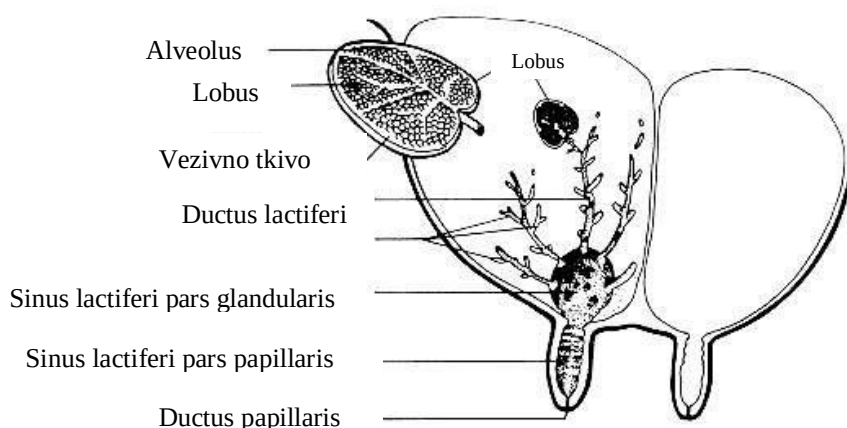
2. МЛЕЧНА ЖЛЕЗДА КРАВА - АНАТОМСКЕ И ФИЗИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Млечна жлезда (*glandula lactifera*) је кожна жлезда тубуло-алвеоларног типа са апокриним лучењем. Представља високо специјализован орган чија је основна функција синтеза, секреција и излучивање млека. Код млечних крава она има изузетан значај јер директно одређује производне способности животиње и квалитет произведеног млека. Поред производне функције, млечна жлезда представља и важну баријеру у одбрани организма од бројних патогених микроорганизама из спољашње средине. Познавање њене грађе, физиологије и механизма одбране представља основу за разумевање настанка, развоја и контроле маститиса [4; 5].

2.1. ГРАЂА МЛЕЧНЕ ЖЛЕЗДЕ

Виме краве (сл. 1) састоји се од четири анатомски и функционално одвојене млечне четврти. Свака четврт поседује сопствени систем млечних канала, млечну цистерну и сису, што омогућава независно функционисање појединих делова вимена. Између четврти не постоји директна комуникација паренхима, па се инфекција најчешће развија у једној или више четврти независно од осталих [6].

Основну функционалну јединицу млечне жлезде чине алвеоле, обложене секреторним епителним ћелијама које синтетишу компоненте млека. Оне су груписане у лобулусе, а више лобулуса формира режњеве млечне жлезде. Простор између алвеола испуњен је везивним ткивом, крвним и лимфним судовима и нервима који обезбеђују исхрану и регулацију функције млечне жлезде [4].



Сл. 1. Шема система изводних канала у једној четврти млечне жлезде краве, са приказаним једним режњем

Млеко настало у алвеолама одводи се кроз систем све већих млечних канала до цистерне вимена, а затим до цистерне сисе. Завршни део сисног канала представља једну од најважнијих анатомских баријера против продора микроорганизама у млечну жлезду. Канал сисе обложен је кератином који има механичку и антимикуробну улогу, а његово оштећење значајно повећава ризик од настанка маститиса [4].

Развијеност крвотока млечне жлезде од суштинског је значаја за синтезу млека. Процењује се да је за производњу једног литра млека потребно да кроз виме прође више стотина литара крви. Због интензивног метаболизма и високе васкуларизације, млечна жлезда је веома осетљива на различите патолошке процесе који могу нарушити њену структуру и функцију [7].

2.2. ФИЗИОЛОГИЈА ЛАКТАЦИЈЕ

Лактација представља сложен физиолошки процес који обухвата синтезу, секрецију и излучивање млека. Развој млечне жлезде и почетак лактације регулисани су деловањем бројних хормона, међу којима најзначајнију улогу имају естрогени, прогестерон, пролактин, хормон раста и кортикостероиди [7].

Током гравидитета долази до интензивног развоја жлезданог ткива под утицајем естрогена и прогестерона. Након тељења нагли пад концентрације прогестерона и повећано лучење пролактина доводе до успостављања лактације. Пролактин стимулише синтетичку активност алвеоларних епителних ћелија и омогућава производњу млека [8].

Синтеза млека одвија се у секреторним ћелијама алвеола. Главне компоненте млека – лактоза, масти, протеини, минерали и витамини – настају из хранљивих материја које се путем крви допремају до млечне жлезде. Лактоза има посебан значај јер представља главни осмотски регулатор количине произведеног млека [4].

Процес излучивања млека контролисан је неуроендокриним механизмом познатим као рефлекс ејекције млека. Стимулација сиса током муже или сисања телета доводи до ослобађања окситоцина из задњег режња хипофизе. Окситоцин изазива контракцију миоепителних ћелија које окружују алвеоле, чиме се омогућава прелазак млека из алвеола у млечне канале и цистерне [8].

Здравствено стање вимена значајно утиче на физиолошке процесе лактације. У случају запаљенских промена долази до оштећења секреторног епитела, повећања пропустљивости крвно-млечне баријере и поремећаја синтезе појединих компоненти млека. Као последица јавља се смањење млечности и промене у саставу произведеног млека [5].

2.3. ОДБРАМБЕНИ МЕХАНИЗМИ ВИМЕНА

Млечна жлезда поседује бројне неспецифичне и специфичне механизме одбране који имају задатак да спрече продор и размножавање патогених микроорганизама. Ефикасност ових механизма од кључног је значаја за очување здравља вимена и спречавање развоја маститиса [9]. Прву линију одбране представљају анатомско-физиолошке баријере, пре свега кожа вимена, *Sphincter papillae* и сисни канал. Кератин који облаже сисни канал има способност механичког везивања микроорганизама и поседује антимикуробна својства, чиме значајно смањује могућност продора инфекције у млечну жлезду. Поред тога, затварање сисног канала након muže, као и физичко испирање млеком током саме muže, представљају важан заштитни механизам који спречава улазак и колонизацију патогена из спољашње средине [4].

Уколико микроорганизми превазиђу анатомске баријере, активирају се механизми урођеног имунитета. Најважнију улогу имају неутрофилни гранулоцити, макрофаги и различити антимикуробни протеини присутни у млеку. Неутрофили мигрирају у подручје инфекције и путем фагоцитозе уништавају патогене микроорганизме. Повећан број ових ћелија у млеку представља основни разлог повећања броја соматских ћелија код маститиса [3].

Хуморални фактори урођеног имунитета обухватају бројне антимикуробне протеине и ензиме присутне у млеку, који учествују у одбрани млечне жлезде од патогених микроорганизама. Међу њима се издваја лактоферин, гликопротеин који везује јоне гвожђа и тако ограничава његову доступност микроорганизмима. Важну улогу има и лактопероксидазни систем, који у присуству одговарајућих супстрата доводи до стварања хипотиоцијанита са антимикуробним дејством. Лизозим доприноси антибактеријској заштити разградњом пептидогликанског

слоја ћелијског зида, док систем комплемента учествује у опсонизацији и елиминацији патогена [9].

У имунолошком одговору млечне жлезде значајну улогу имају и протеини акутне фазе, као што је хаптоглобин, чија се концентрација у млеку повећава током инфламаторних процеса и може се користити као показатељ инфламације млечне жлезде [10].

Поред урођеног имунитета, значајну улогу има и стечени имунски одговор који укључује активацију лимфоцита и продукцију специфичних антитела. Имуноглобулини присутни у млеку учествују у специфичној имунској одбрани млечне жлезде и могу допринети препознавању и елиминацији микроорганизама [11]. Међутим, бројни патогени узрочници маститиса развили су различите механизме избегавања имунског одговора домаћина. Посебно је значајна способност бактерије *Staphylococcus aureus* да формира биофилм, што је показано код изолата добијених из интрамамарних инфекција код млечних крава [12]. Истовремено, *S. aureus* има способност перзистирања у млечној жлезди, што доприноси дуготрајности инфекције и слабијем успеху њеног лечења антимикробном терапијом [13].

Ефикасност одбрамбених механизма млечне жлезде зависи од бројних фактора, укључујући старост животиње, фазу лактације, исхрану, услове држања и присуство стреса. Нарушавање било ког од ових фактора може довести до смањења отпорности вимена и повећане подложности настанку субклиничког маститиса.

3. СУБКЛИНИЧКИ МАСТИТИС КОД КРАВА

Субклинички маститис представља најчешћи облик упале млечне жлезде код млечних крава и једно од најзначајнијих обољења савременог млечног говедарства. За разлику од клиничког маститиса, код кога су присутне видљиве промене на вимену и млеку, субклинички облик протиче без јасно изражених клиничких симптома, што отежава његово благовремено откривање и контролу. Иако нема видљивих знакова болести, субклинички маститис доводи до значајних патолошких промена у млечној жлезди и представља један од највећих узрока смањења производње и квалитета млека на фармама млечних крава широм света [2; 14].

3.1. ПОЈАМ И ДЕФИНИЦИЈА

Маститис се дефинише као запаљенска реакција млечне жлезде настала као одговор на деловање инфективних или неинфективних агенаса. У пракси је најчешће последица инфекције изазване бактеријским патогенима који продиру кроз сисни канал и насељавају ткиво млечне жлезде [15].

Субклинички маститис представља облик обољења код кога не постоје видљиве промене на вимену нити макроскопске промене у млеку, али су присутне

микроскопске, биохемијске и имунолошке промене које указују на постојање запаљеног процеса. Основни показатељ присуства субклиничког маститиса јесте повећан број соматских ћелија у млеку, који одражава активирање имунског система и миграцију леукоцита у млечну жлезду као одговор на инфекцију [3].

Према препорукама већине аутора, број соматских ћелија већи од 200.000 ћелија/mL млека код појединачне краве сматра се индикатором могућег присуства субклиничког маститиса, иако ова вредност може варирати у зависности од расе, старости животиње и фазе лактације [2].

Посебан значај субклиничког маститиса произилази из чињенице да инфициране животиње могу дуго времена остати непрепознате и представљати резервоар инфекције за остале животиње у стаду. Због тога се субклинички маститис сматра једним од најважнијих проблема у програмима контроле здравља вимена [16].

3.2. УЧЕСТАЛОСТ ПОЈАВЕ И РАСПРОСТРАЊЕНОСТ

Субклинички маститис је значајно распрострањенији од клиничког маститиса. Према подацима бројних истраживања, његова учесталост може бити неколико пута већа од учесталости клиничких облика обољења [1].

Учесталост појаве варира у зависности од региона, начина држања животиња, нивоа биосигурности, технологије муже, генетског потенцијала животиња и спровођења програма контроле маститиса. У високо продуктивним стадима млечних крава проценат инфицираних четврти често премашује 20-30%, док се на појединим фармама могу регистровати и значајно веће вредности [14].

Истраживања спроведена у Европи и Северној Америци показују да субклинички маститис остаје један од најчешћих здравствених проблема у млечном говедарству упркос континуираном унапређењу менаџмента стада и програма контроле инфекција [2].

Слична ситуација присутна је и у Србији, где резултати истраживања указују на високу заступљеност субклиничких инфекција млечне жлезде и значајне економске последице које оне изазивају у производним условима [17].

На учесталост обољења значајно утичу старост животиње, број лактација, производни ниво, хигијена муже и услови држања. Старије краве и животиње са већим бројем лактација показују већу подложност развоју субклиничког маститиса услед постепеног смањења отпорности млечне жлезде и дужег периода изложености патогеним микроорганизмима [5].

3.3. ЕКОНОМСКИ ЗНАЧАЈ СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА

Субклинички маститис сматра се једним од економски најзначајнијих обољења у млечном говедарству. За разлику од клиничког маститиса, чији су губици лако уочљиви, економске последице субклиничког облика често остају непримећене, али су укупно посматрано знатно веће због високе распрострањености и дуготрајности обољења [1].

Економски губици могу бити директни и индиректни [18]. Директни губици обухватају смањење производње млека, трошкове дијагностике и лечења, као и трошкове превременог излучивања животиња из производње. Индиректни губици укључују смањен квалитет млека, лошију технолошку вредност млечних производа, смањену репродуктивну способност и повећан ризик од појаве клиничког маститиса.

Према анализи [1], највећи део економских губитака потиче од смањења млечности, које може достићи неколико стотина килограма млека по крави током лактације. Интензитет губитака зависи од степена оштећења млечне жлезде, врсте узрочника и трајања инфекције.

Додатни економски значај имају све строжи критеријуми за квалитет сировог млека. Млекаре у многим земљама постављају ограничења за број соматских ћелија у млеку, а прекорачење дозвољених вредности може довести до смањења откупне цене или одбијања откупа млека [2].

3.4. УТИЦАЈ НА ПРОИЗВОДЊУ И КВАЛИТЕТ МЛЕКА

Најзначајнија последица субклиничког маститиса јесте смањење производње млека. Запаљенски процес доводи до оштећења секреторног епитела алвеола, што директно утиче на способност млечне жлезде да синтетише и лучи млеко. Истовремено долази до повећања пропустљивости крвно-млечне баријере и нарушавања нормалне физиолошке функције вимена [3].

Поред смањења количине произведеног млека, долази и до значајних промена у његовом хемијском саставу. Код инфицираних четврти често се региструје смањење концентрације лактозе, казеина и млечне масти, док се повећава концентрација серумских протеина и ензима повезаних са запаљенским процесом [5].

Повећан број соматских ћелија негативно утиче на технолошке особине млека. Млеко са високим бројем соматских ћелија показује лошију способност коагулације, мањи принос сира и краћи рок трајања млечних производа. Ове промене имају значајан економски утицај како на примарну производњу, тако и на прерађивачку индустрију [7].

Субклинички маститис такође представља потенцијални ризик по безбедност хране јер присуство патогених микроорганизама и њихових токсина може негативно утицати на хигијенску исправност млека. Због тога контрола овог обољења има значај не само за здравље животиња већ и за заштиту здравља потрошача [19].

Имајући у виду високу распрострањеност, значајне економске губитке и негативан утицај на производњу и квалитет млека, субклинички маститис остаје један од највећих изазова савременог млечног говедарства. Ефикасна контрола овог обољења захтева добро познавање његове етиологије, патогенезе и фактора ризика, што представља основу за избор адекватних мера превенције и терапије.

3.5. ЕТИОЛОГИЈА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА

Субклинички маститис код крава најчешће је последица бактеријске инфекције млечне жлезде, мада се у појединим случајевима као узрочници могу јавити и гљивице, алге и други микроорганизми. До данас је идентификовано више од 140 врста микроорганизама повезаних са маститисом крава, али само ограничен број њих има значајну улогу у настанку субклиничких инфекција [15; 20].

Узрочници маститиса традиционално се деле на заразне (контагиозне) патогене, који се првенствено преносе са краве на краву током muže, и патогене из животне средине, чији је главни резервоар окружење у којем се животиње налазе. Последњих година све већи значај придаје се и коагулаза-негативним стафилококама, које су од некадашњих „мање значајних“ узрочника постале један од све чешће изолованих патогена код субклиничког маститиса.

3.5.1. Заразни (контагиозни) патогени

Заразни патогени су микроорганизми чији је примарни резервоар инфицирана млечна жлезда. Пренос инфекције најчешће се одвија током muže путем руку музача, музачке опреме, пешкира за брисање вимена или контаминираних површина. Ови патогени су добро прилагођени опстанку у ткиву млечне жлезде и често изазивају хроничне субклиничке инфекције које могу трајати месецима или годинама [14; 16].

3.5.1.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus представља једног од најзначајнијих узрочника субклиничког маститиса код крава широм света. Карактерише га способност дуготрајног преживљавања у ткиву млечне жлезде и изазивања хроничних инфекција које често слабо реагују на терапију антибиотцима [13].

Патогеност ове бактерије заснива се на бројним факторима вируленције, укључујући адхезине, ензиме, токсине и способност формирања биофилма. Формирање биофилма омогућава бактерији да избегне деловање имунског система и антимикробних лекова, што представља један од главних разлога честих рецидива инфекције.

Инфекције изазване бактеријом *S. aureus* најчешће се испољавају као субклинички маститис праћен дуготрајно повишеним бројем соматских ћелија и постепеним смањењем производње млека. Хроничне инфекције доводе до оштећења жлезданог ткива, развоја фиброзе и трајног смањења функционалног капацитета вимена [16].

3.5.1.2. *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae представља класичног заразног узрочника маститиса који је високо адаптиран животу у млечној жлезди. За разлику од већине других стрептокока, ова бактерија се ретко налази ван вимена, због чега се инфициране краве сматрају главним извором инфекције у стаду [2].

Инфекције изазване овим патогеном углавном имају субклинички ток и карактеришу се значајним повећањем броја соматских ћелија и постепеним смањењем млечности. Иако је учесталост *S. agalactiae* у многим земљама значајно смањена захваљујући програмима контроле маститиса и терапији током периода засушења, овај патоген и даље представља значајан проблем на фармама са недовољно развијеним програмима контроле инфекција [2; 14].

3.5.1.3. *Mycoplasma spp.*

Mycoplasma bovis представља једног од најспецифичнијих и најтежих заразних (контагиозних) узрочника субклиничког и хроничног маститиса у савременом млечном говедарству. Примарни резервоар ове бактерије је инфицирани домаћин, док се ширење унутар стада одвија првенствено током муже (путем опреме, крпа и руку музача), али и аерогено, као и контактом са млађим категоријама [21; 22].

Инфекција вимена често почиње примарно као субклинички маститис, узрокујући нагли, драстичан и дуготрајан скок броја соматских ћелија (SCC) код већег броја крва у стаду истовремено [21; 22].

M. bovis поседује способност варијације површинских протеина (Vsp), стварања биофилма и интрацелуларног преживљавања у ћелијама домаћина, чиме успешно може да избегне имунски одговор [22].

Уколико дође до прогресије и развију се клинички знаци, они се одликују безболним отоком више четврти, док млеко поприма воденаст изглед са карактеристичним "песковитим" или "сирастим" талогом [21; 22].

3.5.2. Патогени из животне средине

Патогени из животне средине потичу из различитих извора у непосредном окружењу крава, укључујући простирку, стајњак, воду и друге материјале који могу бити контаминирани органским материјама. За разлику од примарно контагиозних патогена, њихово одржавање у спољашњој средини има значајну улогу у епизоотиологији инфекција млечне жлезде. Ризик од настанка маститиса повећава се у условима повећане влаге и органске контаминације, као и при неадекватном уклањању стајњака и одржавању простирке. Посебан значај има период након муже, када је сисни канал привремено отворен, чиме се стварају повољнији услови за продор микроорганизама у млечну жлезду [23].

Међу значајним патогенима повезаним са животном средином налазе се *Streptococcus uberis* и колиформне бактерије, међу којима посебно место заузима *Escherichia coli*. Епизоотиологија ових микроорганизама зависи од њиховог присуства у спољашњој средини, хигијенских услова, начина држања животиња и индивидуалне осетљивости крава [20; 23].

3.5.2.1. *Streptococcus uberis*

Streptococcus uberis представља једног од значајних узрочника маститиса говеда широм света и може бити одговоран како за клиничке, тако и за субклиничке инфекције млечне жлезде. Овај микроорганизам је повезан са различитим резервоарима у животној средини, а посебно је значајно његово присуство у фецесу говеда. Истраживања су показала да велики број животиња може излучивати *S. uberis* фецесом, чиме се доприноси његовом одржавању у околини и повећава могућност излагања млечне жлезде овом патогену [24].

Присуство *S. uberis* у спољашњој средини нарочито је значајно у системима држања у којима постоји већи контакт животиња са контаминираном простирком и органским материјалом. Учесталост детекције бактерије може зависити од

начина држања, фазе производног циклуса и других фактора повезаних са животињом и условима средине [24].

Иако се *S. uberis* традиционално сврстава међу патогене повезане са животном средином, епизоотиолошка истраживања указују на сложенији начин ширења овог микроорганизма. Поједини сојеви могу бити присутни истовремено код животиња и у њиховом непосредном окружењу, док се међу појединим изолатима могу уочити и обрасци који указују на могућност преноса између животиња. Због тога се епизоотиологија маститиса изазваног бактеријом *S. uberis* не може у потпуности објаснити искључиво контактом са спољашњом средином [25].

Инфекције изазване бактеријом *S. uberis* могу имати различит клинички ток, од субклиничких инфекција до клиничког маститиса. Њихов ток и исход зависе од карактеристика бактеријског соја, имунског одговора домаћина и услова средине. Варијабилност фактора вируленције и способност бактерије да се прилагоди условима у млечној жлезди представљају један од разлога због којих контрола и ерадикација инфекција изазваних овом бактеријом могу бити отежане [25].

3.5.2.2. *Escherichia coli*

Escherichia coli представља важног узрочника маститиса из групе Gram-негативних бактерија повезаних са животном средином. Бактерија је нормално присутна у дигестивном тракту животиња, а фецес представља значајан извор контаминације коже вимена, сиса, простирке и других делова спољашње средине. До инфекције млечне жлезде најчешће долази након контаминације коже сиса и продора бактерије кроз сисни канал [20; 23].

Маститис изазван бактеријом *E. coli* најчешће се испољава као акутни клинички маститис и може бити праћен израженим локалним и системским инфламаторним одговором. Тежина клиничке слике зависи од више фактора, укључујући особине бактеријског изолата, количину бактерија која доспе у млечну жлезду и способност имунског система краве да ограничи инфекцију, тако да у неким случајевима може имати и субклинички ток [20].

У литератури је предложен термин *mammary pathogenic Escherichia coli* (МРЕС) за сојеве *E. coli* повезане са маститисом, односно за бактерије које поседују особине које могу допринети опстанку и размножавању у млечној жлезди. Ови микроорганизми могу поседовати различите факторе вируленције

који доприносе адхезији, преживљавању у условима млечне жлезде, избегавању урођених одбрамбених механизма и изазивању инфламаторног одговора [20; 26].

Међу значајним компонентама патогености *E. coli* налази се липополисахарид (LPS), саставни део спољашње мембране Gram-негативних бактерија, који има важну улогу у активирању урођеног имунског одговора домаћина. Поред LPS-а, различити сојеви могу поседовати факторе повезане са адхезијом, усвајањем гвожђа и другим механизмима који доприносе њиховој способности да преживе и умножавају се у млечној жлезди [20].

Међутим, савремена истраживања указују да МРЕС не представља нужно потпуно хомогену и јасно дефинисану групу бактерија са јединственим скупом фактора вируленције. Због велике генетске и фенотипске хетерогености изолата *E. coli* повезаних са маститисом, статус МРЕС као засебног патотипа и даље представља предмет научне расправе [20].

Без обзира на ову класификациону дилему, *E. coli* остаје значајан узрочник маститиса, посебно акутних клиничких инфекција, а разумевање њених фактора вируленције и интеракције са имунским системом домаћина од великог је значаја за превенцију и терапију болести [20].

3.5.2.3. Други узрочници

Поред наведених микроорганизама, у етиологији субклиничког маститиса могу учествовати и *Streptococcus dysgalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp. и други условно патогени микроорганизми. Њихов значај варира у зависности од географског подручја, система држања животиња и санитарно-хигијенских услова на фарми [2; 14].

3.5.3. Коагулаза-негативне стафилококе

Коагулаза-негативне стафилококе (CNS) традиционално су сматране мање значајним узрочницима маститиса, али су данас међу све чешће изолованим узрочницима интрамамарних инфекција код млечних крва. Најчешће се повезују са субклиничким маститисом, иако могу изазвати и клиничке инфекције. Међу значајнијим врстама су *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus* [27; 28].

Инфекције изазване CNS најчешће имају благ или умерен ток, али могу постати перзистентне и довести до дуготрајно повећаног броја соматских ћелија,

што може негативно утицати на квалитет млека и функцију млечне жлезде. Одговор на антимикробну терапију углавном је повољнији него код инфекција изазваних *Staphylococcus aureus*, али зависи од врсте и осетљивости изолата [27; 28].

Антимикробна резистенција представља важан аспект инфекција изазваних CNS. Забележене су разлике у осетљивости између појединих врста, укључујући већу учесталост продукције β -лактамазе код *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*, због чега је испитивање антимикробне осетљивости значајно за избор терапије [28].

Због високе учесталости, могућности изазивања перзистентних инфекција и утицаја на број соматских ћелија, CNS представљају важну групу узročника маститиса код млечних крава [27].

3.5.4. Гљивични и други ређи узročници

Иако су бактерије најважнији узročници субклиничког маститиса, у појединим случајевима инфекцију могу изазвати и гљивице, квасци и алге. Најчешће се изолују врсте рода *Candida*, *Cryptococcus* и *Aspergillus*, као и алга *Prototheca zopfii*.

Ови микроорганизми најчешће изазивају инфекције након продужене или неадекватне примене антибиотика, контаминације интрамамарних препарата или услед лоших хигијенских услова на фарми. Гљивични маститиси обично имају хроничан ток и слабо реагују на конвенционалну антимикробну терапију, због чега представљају значајан терапијски изазов [15].

Познавање етиолошких фактора субклиничког маститиса има кључни значај за избор одговарајуће дијагностичке и терапијске стратегије. Разлике у патогености, способности преживљавања у млечној жлезди и осетљивости на антибиотике условљавају различит приступ лечењу и контроли инфекције, што ће бити детаљније разматрано у наредним поглављима.

3.6. ПАТОГЕНЕЗА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА

Патогенеза субклиничког маститиса представља сложен процес који обухвата интеракцију између патогених микроорганизама, одбрамбених механизма домаћина и фактора животне средине. Развој инфекције започиње продором микроорганизама у млечну жлезду, након чега долази до активације локалних имунолошких механизма и настанка запаљенске реакције. Интензитет и ток инфекције зависе од вируленције узрочника, ефикасности имунског одговора животиње и стања ткива млечне жлезде [3; 9].

За разлику од клиничког маститиса, код субклиничког облика запаљенски процес најчешће не доводи до видљивих промена на вимену или млеку. Међутим, у ткиву млечне жлезде долази до бројних морфолошких, биохемијских и имунолошких промена које негативно утичу на производњу и квалитет млека.

3.6.1. Пuteви инфекције млечне жлезде

Најважнији пут продора микроорганизама у млечну жлезду јесте сисни канал. Након муже канал остаје делимично отворен одређено време, што омогућава микроорганизмима из околине да продру у унутрашњост вимена. Овај ризик је нарочито изражен код животиња које након муже леже на контаминираној простирци или се налазе у нехигијенским условима држања [6].

Након продора у млечну жлезду, микроорганизми се везују за епителне ћелије млечних канала и алвеола. Адхезија представља кључни корак у развоју инфекције јер омогућава патогенима да избегну механичко уклањање током муже. Поједини узрочници, посебно *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus uberis*, поседују бројне адхезине који омогућавају ефикасну колонизацију ткива млечне жлезде [13].

Након колонизације долази до размножавања патогена и ослобађања различитих фактора вируленције као што су токсини, ензими и супстанце које

оштећују ткиво домаћина. Ови процеси представљају иницијални стимулус за активирање локалног имунског одговора.

3.6.2. Локални имунски одговор

Одбрамбени механизми млечне жлезде активирају се одмах након препознавања патогена. Прву линију одбране чини урођени имунитет који омогућава брзо препознавање и елиминацију микроорганизама. У овом процесу значајну улогу имају епителне ћелије млечне жлезде које, поред секреторне функције, учествују у препознавању бактеријских структура и иницирању запаљеног одговора [9].

Препознавање патогена доводи до продукције цитокина и хемокина који омогућавају миграцију леукоцита у млечну жлезду. Најзначајнију улогу имају неутрофилни гранулоцити који врше фагоцитозу микроорганизама. Управо повећан број ових ћелија представља главни узрок повећања броја соматских ћелија у млеку код субклиничког маститиса [3].

Поред неутрофила, у одговору учествују макрофаги и лимфоцити. Макрофаги имају улогу у фагоцитози патогена и презентацији антигена, док лимфоцити омогућавају развој специфичног имунског одговора и продукцију антитела. Цитокини као што су интерлеукин-1 (IL-1), интерлеукин-6 (IL-6), интерлеукин-8 (IL-8) и фактор некрозе тумора α (TNF- α) имају централну улогу у регулацији запаљеног процеса [9; 29].

3.6.3. Промене у ткиву вимена

Продужено присуство микроорганизама и запаљених медијатора доводи до структурних промена у млечној жлезди. У почетним фазама инфекције јављају се едем, инфилтрација леукоцитима и оштећење епителних ћелија алвеола. Уколико инфекција траје дуже време, долази до дегенерације и губитка секреторног епитела, што директно утиче на смањење синтетичке способности млечне жлезде [5].

Хроничне инфекције често доводе до развоја фиброзе, односно замене функционалног жлезданог ткива везивним ткивом. Ове промене су нарочито изражене код инфекција изазваних бактеријом *Staphylococcus aureus* и представљају један од главних разлога трајног смањења млечности код оболелих крава [16].

Степен оштећења ткива зависи од врсте узрочника, трајања инфекције и ефикасности имунског одговора. Што је инфекција дуготрајнија, већа је вероватноћа настанка иреверзибилних промена у млечној жлезди.

3.6.4. Промене у саставу млека

Субклинички маститис изазива бројне промене у физичко-хемијском саставу млека. Оштећење крвно-млечне баријере доводи до повећаног проласка компоненти крвне плазме у млеко, док истовремено долази до смањене синтезе појединих млечних компоненти [3].

Најчешће се региструје смањење концентрације лактозе, казеина и млечне масти, док се повећава концентрација серумских протеина, натријума и хлорида. Ове промене негативно утичу на технолошке особине млека и његову погодност за производњу сирева и других млечних производа [7].

Један од најважнијих индикатора субклиничког маститиса јесте повећан број соматских ћелија. Број соматских ћелија директно одражава интензитет запаљеног процеса и представља основни параметар који се користи у програмима мониторинга здравља вимена [2].

Све наведене промене показују да и поред одсуства клиничких симптома субклинички маститис може значајно нарушити функцију млечне жлезде и производне способности животиње. Разумевање патогенезе обољења представља основу за развој ефикасних мера дијагностике, терапије и превенције.

4. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА

Настанак субклиничког маститиса представља резултат сложене интеракције између патогених микроорганизама, домаћина и фактора животне средине. Иако је присуство узрочника неопходан предуслов за развој инфекције, само присуство патогена није довољно за настанак обољења. Развој субклиничког маститиса зависи од бројних предиспонирајућих фактора који утичу на отпорност животиње, изложеност микроорганизмима и могућност продора инфекције у млечну жлезду [2].

Познавање фактора ризика од посебног је значаја за развој ефикасних програма превенције и контроле маститиса на нивоу фарме. Бројна истраживања показала су да се већина случајева субклиничког маститиса може спречити применом адекватних мера менаџмента, хигијене и контроле здравља стада [30].

Фактори везани за животињу

Међу факторима ризика који су директно повезани са животињом посебно се издвајају старост краве, број лактација, генетска предиспозиција, производни ниво, здравствено стање и фаза лактације.

Старост животиње и број лактација представљају једне од најзначајнијих фактора ризика. Учесталост субклиничког маститиса повећава се са старошћу краве, што се доводи у везу са дужим периодом изложености патогенима, постепеним оштећењем сисног канала и смањењем ефикасности одбрамбених механизма млечне жлезде [15]. Старије краве чешће развијају хроничне инфекције, нарочито оне изазване бактеријом *Staphylococcus aureus*.

Висок производни потенцијал такође може повећати ризик од настанка маститиса. Савремене високопродуктивне краве изложене су интензивном метаболичком оптерећењу, што може довести до поремећаја имунолошке функције и повећане подложности инфекцијама [5].

Значајан утицај има и фаза лактације. Највећа учесталост нових инфекција бележи се у раном постпарталном периоду и током периода засушења. У овим фазама долази до значајних физиолошких и хормоналних промена које могу привремено смањити отпорност млечне жлезде на инфекцију [31].

Генетски фактори такође утичу на осетљивост животиња према маститису. Поједине расе и генотипови показују већу природну отпорност, док су код других забележене више вредности броја соматских ћелија и већа учесталост инфекција. Последњих година све већи значај има селекција животиња на основу показатеља здравља вимена и отпорности на маститис [32].

Поред наведеног, здравствено стање животиње може значајно утицати на ризик од инфекције. Метаболички поремећаји, репродуктивне болести, стрес и друга обољења могу довести до слабљења имунолошког система и повећане подложности развоју маститиса [33].

Фактори средине

Фактори животне средине представљају један од најважнијих извора изложености патогенима који изазивају маститис. Хигијена објеката, квалитет простирке, влажност, температура и густина насељености животиња директно утичу на број микроорганизама у окружењу и ризик од инфекције [23].

Контаминирана простирка представља један од најзначајнијих резервоара патогена из животне средине. Органски материјали као што су слама, пиљевина и стајњак могу садржати велике количине бактерија, укључујући *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Streptococcus uberis*. Уколико се простирка не мења редовно, ризик од настанка нових инфекција значајно расте [23]. Висока влажност и лоша вентилација додатно погодују размножавању микроорганизама. Посебно су ризични услови током кишних периода и у објектима са недовољном циркулацијом ваздуха. У таквим условима повећава се контаминација коже вимена и сиса патогеним микроорганизмима [6].

Густина смештаја животиња такође има важну улогу. Пренасељени објекти повећавају могућност контакта животиња са контаминираним површинама, доводе до већег стреса и повећавају ризик од ширења инфекције унутар стада [2].

Климатски услови могу додатно утицати на појаву маститиса. Топлотни стрес током летњих месеци негативно делује на имунолошки систем крава, што може довести до повећане учесталости субклиничких инфекција [5].

Технологија муже

Начин спровођења муже представља један од најважнијих фактора у контроли субклиничког маститиса. Неправилна мужа [6] може довести до оштећења сисног канала и олакшати продор микроорганизама у млечну жлезду.

Неадекватно одржавање музне опреме може довести до неправилног вакуума, оштећења врха сисе и повећане учесталости инфекција. Оштећена или неправилно подешена музна јединица може проузроковати механичке повреде ткива и повећати ризик од преношења заразних патогена између животиња [34]. Недовољна хигијена током муже представља један од главних узрока ширења заразних узрочника као што су *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae*. Контаминиране руке музача, пешкири за брисање вимена и музна опрема могу омогућити пренос инфекције са једне животиње на другу [35].

Припрема вимена пре муже има важну улогу у смањењу броја микроорганизама на површини коже. Прање, сушење и примена одговарајућих дезинфекционих средстава пре муже значајно доприносе смањењу ризика од инфекције [2]. Подједнако је важна и дезинфекција сиса након муже. Примена постдипинга сматра се једном од најефикаснијих мера у контроли заразних патогена и значајно смањује учесталост нових интрамамарних инфекција [36].

Исхрана и менаџмент стада

Исхрана има значајан утицај на функционисање имунског система и отпорност животиња према инфекцијама. Недовољан унос енергије, протеина, витамина и минерала може довести до смањене способности организма да одговори на присуство патогена [37]. Посебно су важни антиоксиданси као што су витамин Е и селен. Бројна истраживања показала су да недостатак ових нутријената може бити повезан са повећаном учесталошћу маститиса и слабијим имунолошким одговором млечне жлезде [38]. Негативан енергетски биланс у

постпарталном периоду представља чест проблем код високо млечних крава. Услед повећаних потреба за енергијом долази до мобилизације телесних резерви и привременог слабљења имунитета, што повећава ризик од развоја субклиничког маститиса [33].

Менаџмент стада обухвата све мере које се односе на организацију производње, контролу здравственог стања, биосигурност и добробит животиња. Редовно праћење броја соматских ћелија, благовремено откривање оболелих животиња, изолација инфицираних крава и примена програма контроле маститиса представљају кључне елементе успешне превенције [2]. Добро организован менаџмент стада омогућава благовремено препознавање фактора ризика и примену корективних мера, чиме се значајно смањује учесталост субклиничког маститиса и економски губици у производњи млека.

Обзиром на све напред наведено, предмет овог рада јесте анализа савремених терапијских приступа у лечењу субклиничког маститиса код крава, са посебним освртом на њихову ефикасност, ограничења примене и значај у очувању здравља вимена и производних способности млечних крава.

Значај истраживања произилази из чињенице да субклинички маститис представља једно од најчешћих обољења у млечном говедарству и да његово успешно сузбијање захтева благовремену дијагностику и адекватан избор терапијског приступа. Посебна пажња данас посвећује се рационалној употреби антимикробних лекова, услед све израженијег проблема антимикробне резистенције. Стога је неопходно критички сагледати доступне методе лечења и њихову применљивост у савременим условима производње.

5. ДИЈАГНОСТИКА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА

Дијагностика субклиничког маститиса представља један од кључних елемената успешне контроле и лечења овог обољења. За разлику од клиничког маститиса, код кога су присутне видљиве промене на вимену и млеку, субклинички маститис протиче без јасно уочљивих клиничких симптома. Управо због тога благовремено откривање инфекције захтева примену различитих лабораторијских и дијагностичких метода које омогућавају идентификацију запаљеног процеса и присуства патогених микроорганизама у млечној жлезди [2]. Рано откривање субклиничког маститиса има велики значај са здравственог, производног и економског аспекта. Пошто инфекција може трајати дуже време без видљивих симптома, оболеле животиње често остају препознате и представљају извор инфекције за друге краве у стаду. Продужено трајање инфекције доводи до постепеног оштећења ткива млечне жлезде, смањења млечности и повећања економских губитака [1].

Благовремена дијагностика омогућава рано спровођење терапијских мера, повећава вероватноћу успешног лечења и смањује ризик од развоја хроничних инфекција. Посебан значај има идентификација животиња са повишеним бројем соматских ћелија и њихово укључивање у програме праћења здравља вимена [2].

Поред тога, рана дијагностика доприноси рационалнијој употреби антибиотика, јер омогућава доношење терапијских одлука на основу стварног присуства инфекције и идентификованог узрочника, што је у складу са савременим принципима контроле антимикробне резистенције [19].

Савремена дијагностика заснива се на комбинацији индиректних и директних метода. Индиректне методе омогућавају процену здравственог стања вимена на основу показатеља запаљења, док директне методе омогућавају

доказивање присуства и идентификацију узročника инфекције. Комбинована примена више дијагностичких поступака омогућава постављање поуздане дијагнозе и избор одговарајуће терапије [3].

5.1. ОДРЕЂИВАЊЕ БРОЈА СОМАТСКИХ ЋЕЛИЈА

Број соматских ћелија (Somatic Cell Count – SCC) представља најзначајнији индиректни показатељ здравља вимена и најчешће коришћен параметар у дијагностици субклиничког маститиса. Соматске ћелије у млеку чине углавном леукоцити и мањим делом епителне ћелије млечне жлезде. Код здравих животиња њихов број је релативно низак, док се током инфекције значајно повећава услед миграције леукоцита у млечну жлезду [39].

У пракси се вредност већа од 200.000 соматских ћелија/mL млека најчешће сматра показатељем присуства субклиничке инфекције, мада праг може варирати у зависности од старости животиње, фазе лактације и примењене методологије [2].

5.1.1. Индивидуални број соматских ћелија

Одређивање броја соматских ћелија у узорцима млека појединачних крава омогућава идентификацију оболелих животиња и праћење ефикасности терапије. Ова метода је посебно корисна у програмима контроле маститиса јер омогућава праћење здравственог стања сваке животиње у стаду [3].

Редовно праћење индивидуалног броја соматских ћелија омогућава откривање хронично инфицираних крава и благовремено доношење одлука о лечењу, селективном засушивању или излучивању животиња из производње.

5.1.2. Број соматских ћелија у збирном млеку

Поред индивидуалних анализа, број соматских ћелија може се одређивати и у збирном млеку целог стада. Овај показатељ представља важан индикатор

општег здравља вимена на нивоу фарме и често се користи у програмима контроле квалитета млека [2].

Повишене вредности у збирном млеку указују на повећану учесталост субклиничких инфекција у стаду и потребу за детаљнијим испитивањем појединачних животиња. Иако ова метода не омогућава идентификацију оболелих крава, она представља једноставан и економичан начин праћења здравља стада.

5.2. КАЛИФОРНИЈА МАСТИТИС ТЕСТ (СМТ)

Калифорнија маститис тест (California Mastitis Test – СМТ) представља једну од најчешће коришћених теренских метода за откривање субклиничког маститиса. Тест се заснива на реакцији детерџента са ДНК соматских ћелија присутних у млеку (сл. 2), при чему долази до стварања геласте масе чији интензитет одговара броју соматских ћелија (40).

Предности СМТ теста су једноставност, ниска цена, брзо добијање резултата и могућност примене директно на фарми. Резултати се оцењују визуелно и сврставају у неколико категорија, од негативног до јако позитивног налаза.



Сл. 2. California Mastitis Test – СМТ реакција млека и реагенса за све четири четврти вимена краве; доле лево приказ промене боје до које може доћи приликом позитивне реакције

Иако је тест веома користан за скрининг животиња, његова ограничења огледају се у субјективности процене и мањој прецизности у поређењу са лабораторијским одређивањем броја соматских ћелија [2].

5.3. БАКТЕРИОЛОШКА АНАЛИЗА МЛЕКА

Бактериолошка анализа млека представља златни стандард у дијагностици маститиса јер омогућава директну идентификацију узрочника инфекције. Правилно изведена бактериолошка анализа има кључни значај за избор одговарајуће терапије и процену епизоотиолошке ситуације у стаду [41].

5.3.1. Узорковање млека

Тачност бактериолошког налаза у великој мери зависи од правилног узорковања млека (сл. 3). Пре узимања узорка неопходно је темељно опрати и дезинфиковати врхове сиса ватом натопљеном 76% алкохолом како би се избегла контаминација узорка микроорганизмима из спољашње средине [41].



Сл. 3. Узорковање млека

Први млазеви млека се одбацују, након чега се узорак сакупља у стерилне посуде. Узорци се морају што пре доставити лабораторији или чувати на одговарајућој температури до анализе.

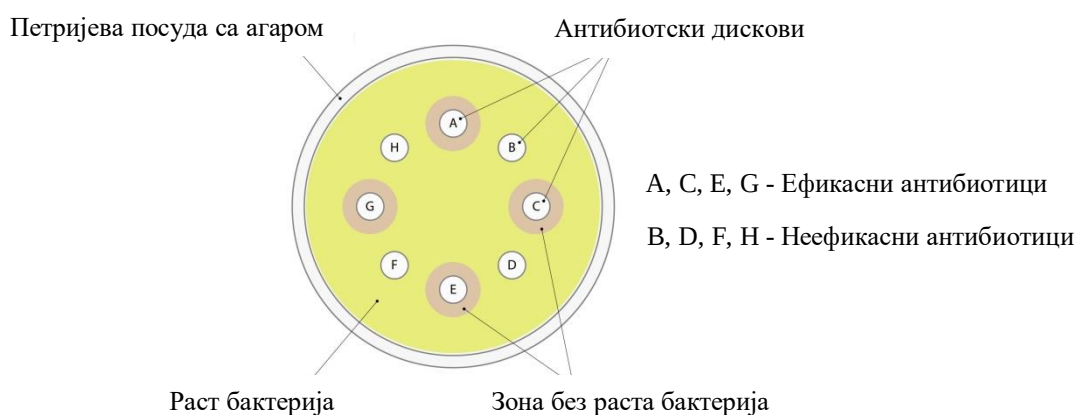
5.3.2. Изолација и идентификација узročника

У лабораторији се узорци засејавају на одговарајуће хранљиве подлоге и инкубирају у контролисаним условима. Након раста колонија спроводе се морфолошка, биохемијска и микробиолошка испитивања ради идентификације узročника [42].

Најчешће изоловани патогени код субклиничког маститиса су *Staphylococcus aureus*, коагулаза-негативне стафилококе, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus uberis* и *Escherichia coli*. Идентификација конкретног узročника има велики значај јер различите врсте показују различиту осетљивост на антибиотике и различиту прогнозу лечења [16].

5.4. ТЕСТИРАЊЕ ОСЕТЉИВОСТИ НА АНТИМИКРОБНЕ ЛЕКОВЕ

Након идентификације узročника препоручује се испитивање осетљивости изолованих микроорганизама на антимикробне лекове (сл. 4). Најчешће коришћене методе су диск-дифузиона метода и одређивање минималне инхибиторне концентрације (МИС) [43].



Сл. 4. Тест осетљивости изолованих микроорганизама на антимикробне лекове

Резултати тестирања омогућавају избор најефикаснијег антибиотика и смањују ризик од неуспешне терапије. Посебан значај ова метода има у условима све веће појаве антимикробне резистенције код узрочника маститиса [44].

Примена антибиотика без претходног тестирања осетљивости може довести до неуспеха лечења и даљег ширења резистентних сојева у стаду.

5.5. САВРЕМЕНЕ ДИЈАГНОСТИЧКЕ МЕТОДЕ

Развој молекуларне биологије и биотехнологије омогућио је увођење савремених дијагностичких метода које омогућавају бржу и прецизнију идентификацију узрочника маститиса.

5.5.1. PCR дијагностика

Полимеразна ланчана реакција (Polymerase Chain Reaction – PCR) представља једну од најзначајнијих молекуларних метода у савременој дијагностици маститиса. PCR омогућава детекцију специфичних делова генетског материјала патогена чак и када је број микроорганизама у узорку веома мали [45]. Предности PCR методе укључују високу осетљивост, специфичност и брзину добијања резултата. Ова метода је посебно корисна за идентификацију тешко култивисаних микроорганизама и за откривање више патогена истовремено. Главни недостатак представља виша цена и потреба за специјализованом лабораторијском опремом.

5.5.2. Друге молекуларне методе

Поред PCR-а, у дијагностици маститиса све већу примену налазе и друге молекуларне методе као што су real-time PCR, секвенцирање ДНК и MALDI-TOF масена спектрометрија, које омогућавају бржу и специфичнију идентификацију узрочника [46]. Молекуларне методе секвенцирања, посебно 16S rRNA секвенцирање, омогућавају и детаљну карактеризацију микробиоте млека и

млечне жлезде, укључујући идентификацију различитих бактеријских група које могу бити повезане са здрављем вимена [47].

Ове методе омогућавају бржу идентификацију узročника, откривање гена резистенције и детаљније разумевање микробиолошких процеса који учествују у настанку маститиса. Иако се још увек ограничено користе у рутинској пракси, очекује се њихова све шира примена у будућности.

6. ТЕРАПИЈА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА КОД КРАВА

Терапија субклиничког маститиса код крава представља један од највећих изазова савремене ветеринарске медицине. За разлику од клиничког маститиса, код субклиничког облика често долази до касног откривања обољења и продуженог присуства патогена у млечној жлезди. Основни циљ терапије јесте елиминација узрочника инфекције, обнова функције млечне жлезде, спречавање хроничних оштећења ткива и смањење економских губитака у производњи млека [2].

6.1. ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ТЕРАПИЈЕ

Савремени приступ лечењу заснива се на концепту циљане терапије, што подразумева да одлука о лечењу буде заснована на дијагностичким налазима, бактериолошкој анализи и антибиограму. Овакав приступ омогућава рационалнију употребу антибиотика и смањује ризик од развоја антимикробне резистенције [19].

Приликом доношења одлуке о лечењу неопходно је узети у обзир више фактора, укључујући врсту узрочника, старост животиње, број лактација, трајање инфекције, број захваћених четврти вимена и производну вредност животиње. Код појединих инфекција, нарочито оних изазваних бактеријом *Staphylococcus*

aureus, терапија може имати ограничен успех, због чега се у појединим случајевима разматра и излучивање животиња из производње [16].

Посебан значај у савременој терапији има концепт одговорне употребе антибиотика, који подразумева примену антимикробних лекова само када постоји оправдана индикација и када се очекује реална корист од лечења. Овај приступ је у складу са глобалним стратегијама контроле антимикробне резистенције у ветеринарској и хуманој медицини [48].

6.2. АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА

Антимикробна терапија представља основни метод лечења бактеријских инфекција млечне жлезде. Избор антибиотика зависи од идентификованог узрочника, његове осетљивости на лекове, фармакокинетичких особина препарата и стадијума инфекције [49].

Најчешће коришћени антибиотици у терапији субклиничког маститиса припадају групама β -лактама, макролида, цефалоспорина, линкозамида и аминогликозида. Ефикасност лечења значајно варира у зависности од врсте узрочника. Инфекције изазване *Streptococcus agalactiae* показују веома високу стопу излечења, док је терапијски успех код инфекција изазваних *Staphylococcus aureus* знатно нижи [35].

Основни облици антимикробне терапије су интрамамарна, системска и комбинована терапија.

6.2.1. Интрамамарна терапија

Интрамамарна терапија подразумева директну апликацију антибиотика у захваћену четврт вимена (сл. 5). Овај начин примене омогућава постизање високих концентрација лека на месту инфекције уз минималну системску изложеност организма [49].

Предности интрамамарне терапије укључују:

- високу концентрацију антибиотика у млечној жлезди;
- мањи ризик од системских нежељених ефеката;
- релативно једноставну примену;
- нижу цену лечења у односу на системску терапију.



Сл. 5. Интрамамарна апликација

Међутим, успех лечења зависи од способности антибиотика да продре у инфицирано ткиво. Код хроничних инфекција праћених фиброзом и формирањем апсцеса, продор лека може бити значајно ограничен [16].

6.2.2. Системска терапија

Системска терапија подразумева примену антибиотика парентералним путем, најчешће интрамускуларно или интравенски. Предност овог приступа огледа се у могућности достизања терапијских концентрација у дубљим деловима млечне жлезде који су недоступни интрамамарно примењеним препаратима [2].

Системска терапија најчешће се користи код:

- дубоких и хроничних инфекција;
- инфекција праћених оштећењем више четврти вимена;
- случајева када постоји ризик од ширења инфекције.

Међутим, концентрација лека која доспева у млеко зависи од фармаколошких особина препарата, степена запаљења и интегритета крвно-млечне баријере. Због тога системска терапија сама по себи често није довољна за потпуну елиминацију инфекције [49].

6.2.3. Комбинована терапија

Комбинована терапија подразумева примену интрамамарних антибиотика уз системску примену антибиотика у случајевима када је такав приступ клинички оправдан. Њена примена може омогућити деловање антибиотика на инфекцију како у млечним каналима тако и у дубљим деловима ткива млечне жлезде, али њена ефикасност зависи од врсте и тежине инфекције и других фактора који утичу на терапијски исход [50]. Ипак, овај приступ треба примењивати селективно и само када постоји јасна терапијска индикација.

6.3. ФАКТОРИ КОЈИ УТИЧУ НА УСПЕХ ЛЕЧЕЊА

Ефикасност терапије субклиничког маститиса зависи од бројних фактора који могу значајно утицати на вероватноћу потпуног бактериолошког излечења.

6.3.1. Узрочник инфекције

Врста патогена представља најважнији фактор који одређује успех лечења. Инфекције изазване *Streptococcus agalactiae* показују стопу излечења већу од 80-90%, док су инфекције изазване *Staphylococcus aureus* значајно отпорније на терапију и често прелазе у хроничан облик [35].

Разлог томе лежи у способности *S. aureus* да формира биофилм, преживљава унутар ћелија домаћина и изазива развој фиброзе у ткиву млечне жлезде [13].

6.3.2. Старост и лактациони статус животиње

Млађе краве и животиње у првим лактацијама генерално показују бољи терапијски одговор у поређењу са старијим животињама. Код старијих крава чешће су присутне хроничне инфекције и трајна оштећења ткива вимена, што смањује вероватноћу успешног лечења [16].

Фаза лактације такође има значајан утицај. Терапија спроведена у раним фазама инфекције најчешће даје боље резултате него лечење дуготрајних хроничних инфекција.

6.3.3. Трајање инфекције

Што инфекција дуже траје, мања је вероватноћа потпуног излечења. Продужено присуство микроорганизама доводи до формирања биофилма, развоја хроничног запаљења и структурних оштећења млечне жлезде [13].

Из тог разлога благовремена дијагностика представља један од најважнијих предуслова успешне терапије.

6.3.4. Степен оштећења ткива вимена

Инфекције које су довеле до развоја фиброзе, атрофије жлезданог ткива и хроничних морфолошких промена значајно смањују вероватноћу терапијског успеха. У таквим случајевима чак и елиминација узрочника не мора довести до потпуног опоравка производне функције вимена [5].

6.4. ТЕРАПИЈА ТОКОМ ЛАКТАЦИЈЕ

Основни циљ овог приступа јесте елиминација узрочника инфекције током производног периода, смањење броја соматских ћелија, очување производње млека и спречавање ширења инфекције на друге животиње у стаду [2].

Међутим, одлука о лечењу током лактације није увек једноставна. Успех терапије зависи од врсте патогена, трајања инфекције, старости животиње, фазе лактације и економске оправданости лечења. Због тога савремени приступ [49] подразумева индивидуалну процену сваког случаја и примену терапије само када постоји реална вероватноћа успешног излечења.

Последњих година све већи значај добија концепт селективног лечења, који подразумева да се антибиотска терапија спроводи само код животиња код којих је бактериолошки потврђена инфекција и код којих се очекује позитиван терапијски исход. Овакав приступ значајно доприноси смањењу употребе антибиотика и успоравању развоја антимикробне резистенције [19].

6.4.1. Индикације

Одлука о лечењу субклиничког маститиса током лактације треба да се заснива на потврди интрамамарне инфекције, броју соматских ћелија (SCC), врсти узрочника и очекиваној вероватноћи бактериолошког излечења. Терапија није оправдана код свих случајева, већ се првенствено разматра код инфекција изазваних патогенима код којих се очекује добар одговор на антимикробно лечење [2].

Успех терапије зависи од особина узрочника и карактеристика животиње. Истраживања су показала да се продужавањем терапије код одређених субклиничких инфекција може повећати проценат бактериолошког излечења и смањити број соматских ћелија, док је вероватноћа излечења била мања код старијих крава и инфекција изазваних *Staphylococcus aureus*, нарочито код сојева резистентних на пеницилин [51]. Истраживања [52] су показала да је интрамамарна терапија клоксацилином била значајно успешнија од нетретирања, при чему је бактериолошко излечење зависило од трајања и учесталости терапије: излечење је постигнуто код 49,8% жлезда након три апликације на 48 часова, 61,6% након пет апликација на 24 часа и чак 80,6% након пет апликација на 48 часова, док је код нетретираних жлезда износило свега 6,2%.

Због тога лечење субклиничког маститиса током лактације треба спроводити селективно, узимајући у обзир резултате бактериолошког испитивања, осетљивост узрочника на антимикробне лекове и очекивану корист од лечења [2].

Најбоље резултате лечења током лактације показују инфекције изазване бактеријом *Streptococcus agalactiae*. Код овог узрочника успех бактериолошког излечења значајно је већи него код *Staphylococcus aureus*, због чега терапија има важну улогу у програмима контроле и ерадикације инфекције [35].

Са друге стране, код хроничних инфекција изазваних бактеријом *Staphylococcus aureus* вероватноћа бактериолошког излечења је значајно мања, нарочито код старијих крава и инфекција дужег трајања. У таквим случајевима потребно је пажљиво проценити оправданост терапије, укључујући њен економски ефекат [16].

6.4.2. Предности и ограничења

Основна предност терапије током лактације јесте могућност елиминације инфекције пре него што дође до трајног оштећења млечне жлезде. Благовремено лечење може довести до смањења броја соматских ћелија, повећања производње млека и побољшања његовог квалитета [2]. Поред тога, успешно лечење смањује ризик од преношења заразних патогена на друге животиње, што је посебно важно код инфекција изазваних *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae* [35].

Међутим, овај приступ има и одређена ограничења. Један од најзначајнијих недостатака јесте период каренце током којег произведено млеко не сме бити коришћено за људску исхрану. То доводи до директних економских губитака

услед одбацивања млека [1]. Додатни проблем представља могућност непотпуног излечења хроничних инфекција. Код инфекција праћених формирањем биофилма и развојем фиброзе, чак и правилно примењена терапија може имати ограничен успех [13]. Савремена литература наглашава да терапија током лактације треба да буде заснована на резултатима бактериолошких анализа и процени ризика и користи за сваку животињу појединачно [2].

6.5. ТЕРАПИЈА ТОКОМ ПЕРИОДА ЗАСУШЕЊА

Период засушења представља једну од најважнијих фаза у контроли маститиса код млечних крава. У овом периоду престаје редовна мужња, долази до физиолошке инволуције млечне жлезде и стварају се услови погодни како за елиминацију постојећих инфекција, тако и за настанак нових интрамамарних инфекција [31].

Због одсуства производње млека током засушења могуће је користити антибиотске препарате који имају продужено деловање и дуже време задржавања у ткиву вимена. Управо због тога терапија током засушења показује већу ефикасност у поређењу са лечењем током лактације [53].

Последњих деценија развијена су два основна приступа лечењу током засушења: конвенционална терапија засушења и селективна терапија засушења.

6.5.1. Конвенционална терапија засушења

Конвенционална терапија засушења (Blanket Dry Cow Therapy - BDCT) подразумева примену антибиотика у све четврти вимена свих крава приликом засушења, без обзира на њихов инфекциони статус [54].

Ова стратегија је деценијама представљала златни стандард у контроли маститиса јер омогућава:

- елиминацију постојећих субклиничких инфекција;
- спречавање настанка нових инфекција током периода засушења;
- смањење броја соматских ћелија у наредној лактацији;

- побољшање здравља вимена на нивоу стада [36].

Међутим, савремени концепти рационалне употребе антибиотика довели су до преиспитивања оправданости рутинске примене антибиотика код свих животиња.

6.5.2. Селективна терапија засушења

Селективна терапија засушења (Selective Dry Cow Therapy - SDCT) подразумева примену антибиотика само код животиња или четврти вимена код којих постоји доказана или сумњива инфекција, док се код здравих животиња користе интерни затварачи сисног канала или се не примењује никаква антибиотска терапија [55; 56].

Критеријуми за избор животиња најчешће укључују:

- број соматских ћелија;
- резултате бактериолошких анализа;
- историју маститиса;
- производне показатеље;
- здравствени статус стада.

Бројна истраживања показала су да правилно спроведена селективна терапија може обезбедити резултате упоредиве са конвенционалном терапијом уз значајно мању употребу антибиотика [57].

Због тога се SDCT данас сматра једним од најзначајнијих инструмената у борби против антимикробне резистенције у млечном говедарству.

6.5.3. Поређење терапијских приступа

Поређење конвенционалне и селективне терапије засушења представља једно од најактуелнијих питања савремене ветеринарске медицине.

Конвенционална терапија има предност у једноставности примене и високом нивоу заштите стада од нових инфекција. Међутим, овај приступ подразумева значајну употребу антибиотика, укључујући и животиње које нису инфициране [54; 55].

Селективна терапија омогућава значајно смањење употребе антибиотика без значајног повећања ризика од маститиса, под условом да постоји добро организован програм мониторинга здравља вимена и редовно праћење броја соматских ћелија [55; 57].

Према савременим научним сазнањима и актуелним европским препорукама, селективна терапија крава у периоду засушења представља одговарајући приступ у стадима са добрим менаџментом, поузданим праћењем здравља вимена и адекватном дијагностиком, уз примену интерних затварача сисног канала код крава које не примају антибиотску терапију [56; 58]. При томе, избор терапијског приступа при засушењу треба да буде заснован на процени ризика од интрамамарне инфекције, док на примену селективне терапије у пракси могу утицати и сложеност њене примене и ставови ветеринара, што представља важан фактор у одлучивању о употреби антибиотика [59].

6.6. ТЕРАПИЈА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА У Р. СРБИЈИ ПРЕМА ЕТИОЛОШКИМ УЗРОЧНИЦИМА

Терапијски приступ субклиничком маститису зависи од врсте узрочника, способности микроорганизма да перзистира у млечној жлезди, очекиване стопе бактериолошког излечења и периода лактације у којем је инфекција откривена. За разлику од клиничког маститиса, код субклиничких инфекција терапијска одлука се доноси првенствено са циљем елиминације инфекције, смањења броја соматских ћелија и спречавања даљег ширења инфекције у стаду. Посебан значај има разликовање узрочника код којих је терапија током лактације оправдана од оних код којих је вероватноћа успешног излечења мала, као и одређивање одговарајућег тренутка за терапију у периоду засушења [60].

У Републици Србији је за лечење маститиса код крава регистрован одређен број интрамамарних препарата за примену током лактације и периода засушења. Најзначајнији препарати релевантни за узрочнике обрађене у овом раду, њихов састав, период примене и режим апликације приказани су у таб. 1. У даљем тексту наглашене су специфичности терапијског приступа у односу на поједине узрочнике.

Таб. 1. Најзначајнији препарати регистровани у Републици Србији [61]

Препарат	Активна супстанца / састав	Период примене	Начин примене	Индикације (узрочници)	Напомена / Каренца
Mastiplan LC	Цефепирин 300 mg + преднизолон 20 mg	Лактација	Интрамамарно; садржај једног шприца у сваку захваћену четврт вимена, одмах после muže, у интервалима од 12 h, у 4 узастопне muže	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , коагулаза-негативни стафилококи (CNS), <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. uberis</i>	Каренца: месо 4 дана (96 h); млеко 6 дана (144 h).
Rilexine 200 LC	Цефалексин 200 mg	Лактација	Интрамамарно; 1 шприц у инфицирану четврт сваких 12 h, укупно 4 апликације	Стафилококе, стрептококе (<i>S. uberis</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. agalactiae</i>), <i>Arcanobacterium pyogenes</i> , неке <i>Corynebacterium</i> spp. и <i>E. coli</i>	Цефалоспорин I генерације. Каренца: месо 7 дана; млеко 3 дана.
Synulox LC	Амоксицилин 200 mg + клавуланска киселина 50 mg + преднизолон 10 mg	Лактација	Интрамамарно	Маститис изазван бактеријама осетљивим на комбинацију амоксицилина и клавуланске киселине	Интрамамарна суспензија. Каренца: месо 7 дана; млеко 84 h. Код muže 2 пута дневно, млеко се може користити од 7. muže након последње терапије; код muže 3 пута дневно од 11. muže.
Cepravin DC	Цефалонијум 250 mg	Засушење	Једнократно интрамамарно; садржај једног шприца у инфицирану четврт непосредно након последње muže	<i>S. aureus</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. uberis</i> , <i>Arcanobacterium pyogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	Дугоделујући препарат за лечење постојећих субклиничких инфекција и превенцију нових инфекција током засушења. Каренца: месо и изнутрице 21 дан. Ако је период од лечења до телења >54 дана: млеко 96 h након телења. Ако је <54 дана: 54 дана + 96 h након примене, уз одбацивање млека добијеног из најмање 7 комплетних мужа.

Препарат	Активна супстанца / састав	Период примене	Начин примене	Индикације (узрочници)	Напомена / Каренца
Orbenin DC	Клоксацилин 500 mg у облику клоксацилин-бензатина	Засушење	Једнократно интрамамарно у сваку четврт вимена након последње муже	Осетљиве стафилококе и стрептококе	Не примењује се у периоду од 30 дана пре тељења. Млеко се може користити најмање 204 h након тељења. Ако се крава отели пре истека 30 дана од примене, млеко се може користити по истеку 30 дана + 204 h од последње апликације. Месо: 28 дана.
Masticen Dry	Клоксацилин-бензатин 500 mg	Засушење	Интрамамарно; цео садржај шприца у сваку четврт вимена након последње муже	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Trueperella pyogenes</i>	Каренца: месо 28 дана. Млеко: 2 дана (48 h) након тељења ако је период засушења >30 дана; ако је период засушења ≤30 дана, 32 дана након третмана.
Bovaclox DC Xtra	Клоксацилин 600 mg + ампицилин 300 mg	Засушење	Једнократно интрамамарно у сваку четврт вимена након последње муже	<i>S. agalactiae</i> , други <i>Streptococcus</i> spp., осетљиве стафилококе, <i>E. coli</i> и др.	Не користи се код крава са кратким периодом засушења и није намењен за употребу у периоду краћем од 49 дана до тељења. Каренца: месо и изнутрице 28 дана. Млеко: 7 дана након тељења; ако се крава отели пре истека 49 дана од последњег третмана, млеко се може користити након 56 дана од последњег третмана.
OrbeSeal	Бизмут-субнитрат 2,6 g	Засушење	Једнократно интрамамарно у сваку четврт вимена након последње муже	—	Не садржи антибиотик; формира физичку баријеру у сисном каналу и користи се за превенцију нових интрамамарних инфекција током периода засушења. Каренца: месо и млеко 0 дана.

6.6.1. Терапија субклиничког маститиса изазваног стафилококама

Стафилококни маститис код крава најчешће је повезан са врстом *Staphylococcus aureus* и коагулаза-негативним стафилококама (CNS), које се у новијој литератури често обухватају термином *non-aureus staphylococci* (NAS). Иако обе групе могу изазвати субклиничке интрамамарне инфекције, њихов клинички значај, ток инфекције и терапијски одговор се разликују. Инфекције изазване са *S. aureus* чешће перзистирају и теже се елиминишу, док NAS инфекције у просеку имају блажи ток и мањи утицај на здравље вимена и производњу млека, иако се поједине врсте могу задржати у млечној жлезди и изазвати перзистентне инфекције [62; 63].

Код *S. aureus* успешност терапије током лактације је релативно ниска, посебно код дуготрајних инфекција. На терапијски исход утичу трајање инфекције, број инфицираних четврти, старост животиње, претходан број соматских ћелија, локализација инфекције у вимену и осетљивост узрочника на примењени антибиотик. У литератури се за терапију субклиничких инфекција изазваних *S. aureus* током лактације наводе веома различите стопе бактериолошког излечења, од приближно 3 до 63%, док је успех терапије током засушења углавном повољнији [51; 63].

Код субклиничког маститиса изазваног стафилококама, када је терапија током лактације оправдана, основни начин примене антибиотика је интрамамарни. Избор препарата зависи од осетљивости узрочника и од одобрених индикација конкретног ветеринарског лека. Код сојева *S. aureus* који продукују β -лактамазу пеницилин може бити неефикасан, због чега се предност може дати β -лактамским антибиотицима стабилним на дејство β -лактамазе или одговарајућим комбинацијама [51; 63]. Од регистрованих интрамамарних препарата релевантних за стафилококне инфекције током лактације могу се издвојити *Mastiplan LC*, *Rilexine 200 L* и *Synulox LC* (таб. 1) [61].

Комбинација амоксицилина са клавуланском киселином има значај код инфекција изазваних бактеријама које продукују β -лактамазу, јер клавуланска киселина инхибира β -лактамазе и на тај начин проширује деловање амоксицилина [64]. Цефалексин припада цефалоспоринима прве генерације и има деловање на бројне грам-позитивне узрочнике маститиса, укључујући стафилококе [63].

Продужено трајање интрамамарне терапије може повећати вероватноћу бактериолошког излечења код *S. aureus*. У једној студији субклиничког маститиса

показано је да је бактериолошко излечење инфекција изазваних *S. aureus* било знатно веће након осмодневне интраамарне терапије пирлимицином него након краћих режима лечења. Слично томе, код субклиничких интраамарних инфекција генерално је показано да продужавање трајања терапије може повећати бактериолошко излечење [51]. Међутим, код *S. aureus* продужено лечење током лактације није увек економски оправдано због релативно ниске стопе излечења, губитака млека током каренце и могућности поновног јављања инфекције [63].

За разлику од *S. aureus*, CNS најчешће изазивају мање перзистентне интраамарне инфекције и имају повољнији терапијски одговор. Упркос томе, CNS нису хомогена група и међу појединим врстама постоје значајне разлике у осетљивости на антибиотике. Поред тога, код неких врста, нарочито *Staphylococcus epidermidis*, описана је појава гена повезаних са резистенцијом на β -лактамске антибиотике [63]. Због тога се избор препарата код CNS инфекција прилагођава узрочнику и његовој осетљивости када су доступни одговарајући резултати.

Посебно место у лечењу стафилококних субклиничких инфекција има терапија током периода засушења. Дугоделујућа интраамарна терапија током засушења има већу вероватноћу елиминације постојеће *S. aureus* инфекције него краткотрајно лечење током лактације, при чему се у литератури наводе стопе бактериолошког излечења од приближно 40-70%, у зависности од карактеристика инфекције и примењеног препарата [63]. Терапија током засушења истовремено омогућава примену препарата са продуженим дејством без губитка млека намењеног за исхрану људи током саме лактације. У Републици Србији за примену током засушења регистровани су, између осталих, *Cepravin DC*, *Orbenin DC*, *Masticen Dry* и *Bovaclox DC Xtra* (таб. 1) [61].

Клоксацилин припада пеницилинама стабилним на дејство стафилококне β -лактамазе и због тога има значај у терапији инфекција изазваних осетљивим стафилококним сојевима [63].

Код стафилококних инфекција важно место има и рационална употреба антимикробних лекова. *S. aureus* и CNS могу испољавати резистенцију на више група антибиотика, а код *S. aureus* је посебно значајна резистенција на пеницилин повезана са продукцијом β -лактамазе. У једном новијем прегледу наведено је да се стопе резистенције разликују међу врстама стафилокока и географским подручјима, при чему је код CNS такође забележена појава резистентних изолата

[63]. Због тога избор антимикробног лека треба ускладити са резултатима испитивања осетљивости када су они доступни, уз примену лека у складу са одобреном индикацијом, дозирањем и периодом каренце наведеним у званичној документацији препарата.

6.6.2. Терапија субклиничког маститиса изазваног *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae представља значајног узročника заразног, односно контагиозног маститиса код млечних крава и најчешће је повезан са појавом субклиничких интрамамарних инфекција и повећаним бројем соматских ћелија. За разлику од *Staphylococcus aureus*, инфекције изазване *S. agalactiae* углавном имају повољнији одговор на антимикробну терапију, због чега се овај узročник сматра једним од најуспешније излечивих бактеријских узročника маститиса. Ерадикација *S. agalactiae* из зараженог стада може се постићи систематским откривањем инфицираних животиња и њиховим одговарајућим лечењем [15; 35].

Основу терапије чине β -лактамски антибиотици, пре свега пеницилини и цефалоспорици. Код субклиничких инфекција током лактације предност се даје интрамамарној примени, јер се на овај начин постижу високе концентрације антимикробног лека у млечној жлезди уз мању системску изложеност организма. У литератури се као ефикасни лекови за лечење *S. agalactiae* наводе пеницилин, амоксицилин, ампицилин, клоксацилин и цефалоспорици [35].

Терапија током лактације код *S. agalactiae* може имати веома високу стопу бактериолошког излечења. У литератури се код примене одговарајућих интрамамарних препарата наводе стопе излечења од приближно 85-95%, што је значајно више у односу на терапијски успех код хроничних инфекција изазваних *S. aureus* [15]. Због тога је лечење инфицираних крава током лактације једна од важних мера у програмима контроле и ерадикације *S. agalactiae* у зараженим стадима [15; 35].

У Републици Србији за терапију маститиса код крава у лактацији регистровани су препарати који се могу користити код *S. agalactiae*, укључујући *Mastiplan LC*, *Rilexine 200 LC* и *Synulox LC*, у складу са њиховим одобреним индикацијама (таб. 1) [61].

У периоду засушења, основни циљ терапије је елиминација постојећих интрамамарних инфекција и смањење ризика од настанка нових инфекција током периода засушења [53; 65; 66]. Примена одговарајућих дугоделујућих

интрамамарних антимикуробних препарата након последње муже може допринети излечењу постојећих инфекција. Истовремено, примена интерних затварача сисног канала може значајно смањити ризик од настанка нових интрамамарних инфекција током засушења [53; 55]. У Републици Србији за ову намену регистрован је *Cepravin DC*, а могу се користити и други дугodelујући препарати са одобреном индикацијом за овај узрочник, као што је *Bovaclox DC Xtra* (таб. 1) [61].

Због контагиозне природе *Streptococcus agalactiae*, успешна контрола инфекције у стаду захтева, поред одговарајућег лечења инфицираних крава, и примену мера за спречавање њеног ширења. Лечење инфицираних животиња смањује резервоар инфекције у стаду, док одговарајућа хигијена и техника муже доприносе спречавању преношења узрочника на неинфициране животиње. Посебан значај имају идентификација инфицираних крава, њихово одговарајуће лечење, дезинфекција сиса пре и после муже и спровођење одговарајућих хигијенских мера током муже [35; 67].

6.6.3. Терапија субклиничког маститиса изазваног *Streptococcus uberis* и *Streptococcus dysgalactiae*

Streptococcus uberis и *Streptococcus dysgalactiae* представљају значајне узрочнике интрамамарних инфекција код музних крава. *S. uberis* се углавном сврстава у амбијенталне узрочнике маститиса и може се налазити у стајњаку, простирци и другим деловима животне средине. *S. dysgalactiae* има сложенију епизоотиологију и може бити повезан како са амбијенталним, тако и са контагиозним начином преношења. Обе врсте могу изазвати субклиничке, али и клиничке интрамамарне инфекције [68; 69].

Терапија стрептококних интрамамарних инфекција најчешће се заснива на β -лактамским антибиотикима. Код инфекција ограничених на млечну жлезду интрамамарна примена представља важан начин примене, али избор препарата, дозе и трајања терапије треба прилагодити узрочнику, клиничком облику инфекције и одобреној индикацији конкретног ветеринарског лека [68; 70].

Код *S. dysgalactiae* терапијски одговор је уопштено повољнији него код неких других значајних узрочника маститиса, али успех лечења зависи од осетљивости изолата и карактеристика инфекције. Код *S. uberis* терапијски одговор може бити варијабилан, а део инфекција може перзистирати и након иницијалног лечења [68].

Терапија у периоду засушења има значајну улогу у елиминацији постојећих интрамамарних инфекција и смањењу ризика од нових инфекција. Ово је посебно значајно код *S. uberis*, код којег се нове инфекције често јављају током периода засушења, нарочито у његовом раном делу. Због тога су одржавање простирке чистом и сувом, смањење контаминације вимена и спровођење одговарајуће хигијене дуже важне мере у контроли овог узрочника [53; 65; 71].

Код избора антимикробне терапије неопходно је узети у обзир очекивану или утврђену осетљивост узрочника, клинички статус животиње и одобрену индикацију препарата. Рационална примена антибиотика има посебан значај због могућности појаве антимикробне резистенције код стрептококних узрочника [68].

У Републици Србији конкретни ветеринарски лекови могу се примењивати искључиво у складу са важећом одобреном индикацијом, начином примене, дозирањем и каренцом наведеним у званичним подацима АЛИМС-а, а који су релевантни за терапију ових инфекција (таб. 1) [61].

6.6.4. Терапија субклиничког маститиса изазваног грам-негативним колиформним бактеријама (*Escherichia coli* и *Klebsiella* spp.)

Грам-негативне колиформне бактерије, пре свега *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp., представљају значајне амбијенталне узрочнике интрамамарних инфекција код млечних крава. За разлику од многих грам-позитивних узрочника маститиса, инфекције изазване овим бактеријама често имају краћи ток, а део инфекција може бити спонтано елиминисан захваљујући ефикасном урођеном имунском одговору млечне жлезде. Тежина инфекције изазване бактеријом *E. coli* у великој мери зависи од имунолошког одговора краве [72]. *Klebsiella pneumoniae* је значајан узрочник клиничког маститиса и може бити повезана са изворима инфекције у животној средини [73].

Код субклиничког маститиса изазваног *E. coli* и *Klebsiella* spp. терапијски приступ разликује се од приступа клиничком маститису. Код некомплицованих субклиничких инфекција без системских знакова, антимикробна терапија није увек неопходна, јер се део инфекција може спонтано елиминисати. Одлуку о лечењу треба доносити на основу узрочника, перзистенције инфекције, здравственог стања вимена и очекиване користи од терапије [70].

Код *E. coli* патогенеза маститиса у великој мери зависи од интрамамарног инфламаторног одговора и дејства липополисахарида (LPS), а не само од

присуства живих бактерија у млечној жлезди. Због тога антибиотска терапија сама по себи није замена за одговарајући имунски одговор и мере превенције нових инфекција. Код клиничких облика са системским знацима терапијски приступ је другачији и може захтевати системску потпорну терапију и, у одговарајућим случајевима, антимикробно лечење [70; 72].

Уколико се код перзистентне субклиничке инфекције процени да је антимикробна терапија оправдана, може се применити интрамамарни препарат са одобреном индикацијом за одговарајућег узročника. У Републици Србији избор и примена конкретног ветеринарског лека морају бити у складу са његовом одобреном индикацијом, саставом и упутством за употребу [61].

Код *Klebsiella* spp. инфекције могу имати тежи ток, а посебно је значајна *Klebsiella pneumoniae*, која је повезана са клиничким маститисом и изворима инфекције у животној средини. Код перзистентних или поновљених инфекција значајно је бактериолошко испитивање млека и, када је доступно, испитивање осетљивости изолата пре избора антимикробне терапије [70; 73].

Терапија током периода засушења има значај у елиминацији постојећих интрамамарних инфекција и превенцији нових инфекција. Период засушења представља важан период за контролу здравља млечне жлезде, јер се током њега могу елиминисати постојеће инфекције, али може доћи и до нових интрамамарних инфекција [74]. У Републици Србији је за примену током засушења регистрован Серgravin DC, који садржи цефалонијум. Према званичном упутству [61], лек је намењен лечењу субклиничког маститиса у засушењу и превенцији нових бактеријских инфекција вимена изазваних, између осталих, врстама *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp.

Посебно место у превенцији нових инфекција имају интерни затварачи сисног канала (*internal teat sealants*). Они не садрже антибиотик, већ након интрамамарне примене формирају физичку баријеру у сисном каналу и на тај начин смањују могућност продора бактерија у млечну жлезду током периода засушења. Њихова улога је превентивна и не подразумева лечење већ постојеће интрамамарне инфекције [55; 74].

Један од ових препарата регистрованих у Републици Србији је OrbeSeal, који садржи бизмут-субнитрат и намењен је кравама у засушењу. Он делује као физичка баријера у сисном каналу, а не као антимикробни лек [61].

Употреба интерног затварача сисног канала нарочито је значајна у оквиру селективне терапије крава у засушењу (SDCT). Код крава и четврти код којих није индикована антимикуробна терапија, примена интерног затварача сисног канала смањује ризик од нових интрамамарних инфекција током периода засушења. Систематски преглед и мета-анализа показали су да селективна терапија, уз примену интерног затварача сисног канала код нетретираних крава или четврти, може значајно смањити употребу антимикуробних лекова без неповољног утицаја на здравље вимена и производњу млека. У анализираним истраживањима [55] употреба антимикуробних лекова при засушењу смањена је за приближно 66%.

Код крава код којих постоји доказана интрамамарна инфекција у тренутку засушења, може се применити комбинација антимикуробне терапије и интерног затварача сисног канала. Антимикуробни лек је у том случају усмерен на елиминацију постојеће инфекције, док интерни затварач сисног канала обезбеђује физичку заштиту од нових инфекција [74].

При избору крава за селективну терапију током засушења могу се користити подаци о броју соматских ћелија, историји клиничког маститиса и резултати бактериолошког испитивања млека. Комбинација ових показатеља омогућава процену ризика од постојеће интрамамарне инфекције и избор крава којима је антимикуробна терапија оправдана, док се код крава са мањим ризиком може применити само интерни teat sealant [56; 57].

Због амбијенталне природе *E. coli* и *Klebsiella* spp., терапија сама по себи није довољна за контролу инфекција у стаду. Од значаја су хигијена простирке, одржавање лежишта сувим и чистим, правилна припрема вимена пре муже и смањење контаминације коже вимена и сисног канала. Код *Klebsiella* spp. посебну пажњу треба посветити условима животне средине који погодују њиховом размножавању и ширењу [73; 74]. Антимикуробна терапија код ових узрочника треба да буде рационална и заснована на процени оправданости лечења и одобреној индикацији препарата. Код перзистентних или поновљених инфекција бактериолошко испитивање и испитивање осетљивости изолата могу бити од значаја за избор одговарајуће терапије [70].

6.6.5. Поступак код субклиничког маститиса изазваног *Mycoplasma bovis*

Mycoplasma bovis представља специфичан патоген који не поседује ћелијски зид, због чега показује апсолутну природну резистенцију на све бета-лактамске

антибиотици (пеницилине, цефалоспорине) који делују инхибицијом синтезе ћелијског зида [75].

У Регистру АЛИМС-а не постоји регистрован интрамамарни лек који остварује терапијски ефекат против микоплазматског субклиничког маститиса на терену. Сви покушаји интрамамарне, системске (парентерална примена тетрациклина, макролида или флуорокинолона) или комбиноване терапије стручно су контраиндиковани. Фармакотерапија не доводи до ерадикације патогена из паренхима вимена, већ ствара хроничне клицоноше које континуирано излучују бактерију путем млека. Из тих разлога, једини прихваћени ветеринарски поступак у Србији код субклиничког микоплазматског маститиса јесте хитно издвајање, изолација и супресија (излучивање/шкартирање) инфицираних грла из производње ради заштите здравственог статуса стада [61; 75; 76]. Ове мере представљају основу контроле *M. bovis* маститиса, јер је антибиотском терапијом тешко постићи поуздано бактериолошко излечење [77].

6.7. АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНЦИЈА

Антимикробна резистенција представља један од највећих глобалних изазова савремене медицине и ветеринарске медицине. Светска здравствена организација [48], Светска организација за здравље животиња [78] и Организација за храну и пољопривреду Уједињених нација (FAO) препознају антимикробну резистенцију као озбиљну претњу здрављу људи, животиња и животне средине. У млечном говедарству овај проблем има посебан значај јер су маститиси међу најчешћим разлозима примене антибиотика код крава [48; 78].

Лечење субклиничког маститиса традиционално се заснива на употреби антимикробних лекова. Међутим, дугогодишња и често неконтролисана употреба антибиотика довела је до селекције резистентних бактеријских сојева, што значајно смањује ефикасност терапије и повећава ризик од перзистентних инфекција. Поред директног утицаја на здравље животиња, резистентни

микроорганизми могу представљати потенцијалан ризик за јавно здравље кроз ланац производње хране и ширење гена резистенције у животној средини [19; 55].

Савремени концепт контроле маститиса све више се заснива на принципу „Једно здравље“ (One Health), који наглашава повезаност здравља људи, животиња и екосистема и потребу за одговорном употребом антимикробних лекова у свим секторима [79].

6.7.1. Узроци развоја резистенције

Развој антимикробне резистенције представља природан еволутивни процес, али се његова брзина значајно повећава под утицајем неправилне и прекомерне употребе антибиотика. Бактерије поседују способност прилагођавања и развоја различитих механизма којима избегавају деловање антимикробних лекова [80].

Најважнији фактори који доприносе развоју резистенције код узрочника маститиса су:

- честа употреба антибиотика без претходне бактериолошке дијагностике;
- примена неодговарајућих антибиотика;
- недовољна дужина терапије;
- примена субтерапијских доза;
- рутинска и некритична употреба антибиотика током засушења;
- недовољна контрола инфекција на нивоу фарме;
- неконтролисано ширење резистентних сојева међу животињама [19].

Бактерије могу развити резистенцију путем мутација сопственог генетског материјала или хоризонталним преносом гена између различитих врста микроорганизама. На тај начин долази до ширења гена који кодирају производњу β -лактамаза, измену циљних места деловања антибиотика, активни транспорт антибиотика из ћелије или формирање заштитних биофилмова [80].

Посебно је значајна способност појединих узрочника маститиса да формирају биофилм. Биофилм представља организовану заједницу бактерија окружену екстрацелуларним матриксом који штити микроорганизме од деловања антибиотика и имуног система домаћина. Бактерије унутар биофилма могу бити и до неколико стотина пута отпорније на антимикробне лекове у поређењу са слободно присутним бактеријским ћелијама [81].

6.7.2. Резистенција најважнијих узрочника маститиса

Учесталост антимикуробне резистенције варира у зависности од географског подручја, начина производње и врсте узрочника. Последњих година бројна истраживања указују на пораст резистентности код најзначајнијих бактеријских узрочника маститиса [55; 82].

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus представља један од најзначајнијих и терапијски најпроблематичнијих узрочника субклиничког маститиса код млечних крава. Разлози за слабији успех лечења обухватају способност формирања биофилма, преживљавање унутар макрофага и епителних ћелија вимена (где многи антибиотици не могу остварити терапијску концентрацију), као и развој различитих механизма резистенције [13].

Изолати *Staphylococcus aureus* изоловани из млека крава у Србији показују изразито високу резистенцију на природне пеницилине (бензилпеницилин, пеницилин G, ампицилин), која се, у зависности од региона и фарме, креће између 45% и 65%. Ова резистенција је последица широко распрострањене продукције β -лактамазе (пеницилиназе), ензима кодираног *blaZ* геном, који разлаже β -лактамски прстен пеницилина пре него што лек делује на ћелијски зид. Поред тога, резистенција према тетрациклинама (окситетрацилину) је такође висока и износи 35-50%, што је директна последица њихове неселективне употребе у прошлости, док је резистенција на макролиде (тилозин, еритромицин) и линкозамиде (линкомицин) умерена (15-25%).

Посебну пажњу у ветеринарској медицини привлаче метицилин-резистентни сојеви (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* - MRSA), који носе *mecA* ген. Овај ген кодира измену протеина одговорних за везивање β -лактамских антибиотика (PBP2a), што ове сојеве чини отпорним на готово све лекове из ове групе [83].

Упркос присуству ових механизма резистенције, сојеви изоловани у Србији и даље показују високу очувану осетљивост (преко 85-90%) према изоксазолил-пеницилинама (клоксацилин), потенцираним аминопеницилинама (амоксицилин са клавуланском киселином) и цефалоспоринима I и III генерације (цефалексин, цефоперазон). Ови препарати чине основу терапије у периоду засушења, обзиром

на то да терапија током лактације често одолева лечењу због интраћелијског преживљавања бактерије и формирања микро-биофилма [60; 75].

Коагулаза-негативне стафилококе

Најчешћи узрочници маститиса у оквиру коагулаза-негативних стафилокока (CNS) су *Staphylococcus chromogenes*, *S. simulans*, *S. xylosus* и *S. epidermidis*. Због поседовања мобилних генетичких елемената (плазмиди и транспозони), CNS функционишу као важан генетички резервоар резистенције унутар стада, са способношћу преношења ових гена на патогеније сојеве, попут *Staphylococcus aureus* [27; 62; 84; 85].

За разлику од *S. aureus*, CNS испољавају израженију *multidrug* резистенцију (MDR) - истовремену отпорност на три или више класа антибиотика. У Републици Србији забележена је резистенција на тетрациклине, пеницилине G и ампицилин, на аминогликозиде (стрептомицин, канамицин) и на макролиде (еритромицин). Упркос томе, CNS сојеви и даље показују стабилну осетљивост на клоксацилин, потенциране пеницилине и цефалоспорине (цефалексин, цефоперазон, цефкином), уз знатно вишу стопу бактериолошког излечења у односу на *S. aureus*.

Механизми резистенције код CNS обухватају:

- **Продукција бета-лактамазе (*blaZ* ген):** Ензим *blaZ* бета-лактамаза разлаже бета-лактамски прстен природних пеницилина и онемогућава њихово деловање.
- **Синтеза модификованог пеницилин - везујућег протеина (*mecA* ген):** Присуство *mecA* гена доводи до структурне измене мете за коју се антибиотик везује, што узрокује фенотипску резистенцију на метицилин. У овом случају сви бета-лактамски антибиотици, укључујући и све генерације цефалоспорина, постају неефикасни.
- **Формирање биофилма:** Поједини сојеви синтетишу екстраћелијске полисахариде и формирају биофилм у паренхиму млечне жлезде. Ово ствара физичку баријеру која штити бактерије од продора антибиотика и имуног одговора домаћина [27; 85].

Стрептококе

Streptococcus agalactiae одликује се скоро потпуно очуваном осетљивошћу према β -лактамским антибиотцима (пеницилин, ампицилин, клоксацилин).

Препарати попут цефалоспорина I генерације (цефалексин) и аминогликозида (канамицин, у комбинацији са цефалексином) такође остварују изузетну бактерицидну ефикасност према свим изолованим сојевима. Ово скоро потпуно одсуство резистенције на β -лактаме омогућава да терапија субклиничког маститиса изазваног овим патогеном буде фармаколошки веома успешна и доводи до високе стопе бактериолошког излечења [35; 75; 76].

Међутим, *Streptococcus agalactiae* испољава значајну и све већу резистенцију према тетрациклинама (окситетрациклину), као и према макролидима (еритромицин, тилозин) [76].

Генетички механизми ове резистенције заснивају се на заштити бактеријског рибозома од деловања антибиотика:

- **Резистенција на макролиде (*ermB* ген):** Ген *ermB* кодира рибозомску метилазу и омогућава производњу ензима који мења структуру 50S подјединице рибозома путем метилације). Ова промена спречава везивање макролида за рибозом, чиме антибиотик губи могућност да заустави синтезу протеина у бактерији.
- **Резистенција на тетрациклине (*tetM* и *tetO* гени):** Гени *tetM* и *tetO* кодирају заштитне протеине који се везују за 30S подјединицу рибозома и физички уклањају молекул тетрациклина са њега, омогућавајући бактерији да неометано настави производњу протеина.

Streptococcus uberis, као један од значајних амбијенталних патогена млечне жлезде, показује изражену генетску разноврсност и значајну варијабилност у осетљивости на антибиотике, због чега резултати терапије [86] могу осетно варирати између различитих стада и региона.

Streptococcus uberis показује варијабилан профил осетљивости на антимикробне лекове. Резистенција на тетрациклине, пре свега окситетрациклин, релативно је честа, док се резистенција према макролидима, као што су еритромицин и тилозин, такође описује. Код аминогликозида, укључујући стрептомицин и канамицин, осетљивост може значајно да варира између испитиваних популација [87]. Према β -лактамским антибиотцима, укључујући пеницилин, ампицилин и амоксицилин, *S. uberis* у већини испитивања показује добру осетљивост, иако су изолати са смањеном осетљивошћу или резистенцијом описани. Висока осетљивост забележена је и према неким цефалоспоринима који

се користе у терапији маститиса, укључујући цефоперазон, цефалексин и цефкином [87]. Слабији успех лечења и развој резистенције код *Streptococcus uberis* заснивају се на специфичним механизмима:

- **Активно избацавање антибиотика / ефлукс пумпе (*mefA* ген):** Ген *mefA* кодира стварање мембранских ефлукс пумпи које препознају молекуле макролидних антибиотика и активно их избацују из унутрашњости бактеријске ћелије. На тај начин се унутар бактерије не може остварити терапијска концентрација лека неопходна за заустављање њеног раста.
- **Интраћелијска инвазија и преживљавање:** Поред класичних механизма вируленције, *Streptococcus uberis* поседује способност да инвадира епителне ћелије млечне жлезде, да се интернализује и да унутар њих преживи. Интраћелијска перзистенција може допринети избегавању одбрамбених механизма домаћина и перзистенцији интрамамарне инфекције, што може отежати њено потпуно елиминисање током терапије [68; 88; 89].

Грам-негативне бактерије

Колиформни узрочници субклиничког маститиса, међу којима су најзначајнији *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, испољавају природну (интринзичну) резистенцију, односно недостатак терапијске активности, према макролидима, линкозамидима и флоксацилину, услед чега се ови антибиотици не сматрају одговарајућим избором за терапију маститиса изазваног овим патогенима [20].

Резистенција се најчешће описује према незаштићеним аминопеницилинима, као што су ампицилин и амоксицилин, као и према тетрациклинима, укључујући окситетрациклин, и сулфонамидима у комбинацији са триметопримом. Истовремено, код различитих популација изолата забележена је добра осетљивост према појединим аминогликозидима, као што су неомицин, канамицин и гентамицин, као и према неким цефалоспоринима, укључујући цефтиофур и цефкином, и флуорохинолонима, као што је енрофлоксацин. Профил осетљивости, међутим, значајно варира између различитих географских подручја и популација изолата [44; 90].

Посебан фармаколошки и епизоотиолошки изазов представља појава сојева који продукују β -лактамазе проширеног спектра (ESBL):

- **Продукција ESBL ензима (*blaTEM*, *blaCTX-M* гени):** Плазмидски кодирани гени (попут *blaTEM* и *blaCTX-M*) условљавају синтезу ESBL ензима који хидролизују и инактивирају широки спектар β -лактамских антибиотика, укључујући чак и цефалоспорине треће и четврте генерације. Иако је учесталост ESBL продукујућих сојева код маститиса крива тренутно нижа у односу на хуману медицину, њихова појава представља све значајнији проблем, што може значајно ограничити терапијске опције у лечењу колиформних инфекција [91; 92; 93].

Mycoplasma bovis

Mycoplasma bovis представља један од најспецифичнијих и терапијски најзахтевнијих узročника инфекција млечне жлезде, код кога је профил резистенције примарно одређен њеном јединственом грађом и специфичном биологијом [21; 94].

Mycoplasma bovis испољава природну (интринзичну) резистенцију према β -лактамским антибиотикима, укључујући пеницилин G, ампицилин, амоксицилин, клоксацилин и цефалоспорине, као и према ванкомицину. С обзиром на то да *M. bovis* не поседује ћелијски зид (пептидогликан), антибиотици чији се механизам деловања заснива на инхибицији синтезе ћелијског зида немају терапијску ефикасност против овог патогена [22; 95].

Иако би теоријски против ове бактерије могли деловати антибиотици који инхибирају синтезу протеина или нуклеинских киселина - попут тетрациклина (окситетрациклин), макролида (тилозин), линкозамида (линкомицин) и флуорокинолона (енрофлоксацин) - клиничко излечење у пракси редовно изостаје. Разлог за то је изузетно брз развој стечене резистенције током самог третмана:

- **Мутације у 23S rRNA гену и ДНК гирази:** Појединачне тачкасте мутације у генима за 23S rRNA доводе до брзог губитка осетљивости на макролиде и линкозамиде, док мутације у генима који кодирају бактеријске ензиме ДНК гиразу и топоизомеразу IV онемогућавају деловање флуорохинолона [94].

Због природне резистенције на β -лактаме и брзог развоја хромозомске резистенције на друге класе лекова, сви антимиљробни препарати регистровани за интрамамарну и системску примену потпуно су неефикасни у ерадикацији *M. bovis* из млечне жлезде, чиме се потврђује став да је једина терапијски и

еписиотиолошки оправдана мера излучивање (шкартирање) инфицираних грла из производње [21].

6.7.3. Рационална употреба антибиотика

Рационална употреба антибиотика представља један од основних предуслова за очување њихове ефикасности у будућности. Савремене препоруке наглашавају да свака примена антибиотика мора бити заснована на јасној дијагностичкој индикацији и процени односа користи и ризика [2].

Основни принципи рационалне употребе антибиотика у контроли субклиничког маститиса обухватају:

- бактериолошку анализу млека пре примене антибиотске терапије, нарочито када околности то омогућавају;
- испитивање осетљивости изолованих узрочника, посебно у случајевима неуспеха терапије или сумње на антимикробну резистенцију;
- избор антибиотика најужег спектра деловања који је ефикасан против идентификованог патогена;
- поштовање препоручене дозе и трајања терапије;
- избегавање непотребне и профилактичке употребе антибиотика без оправдане индикације;
- примену селективне терапије током засушења;
- континуирано праћење здравља вимена и броја соматских ћелија [2; 52; 55].

Последњих година велики значај добијају програми антимикробног управљања (Antimicrobial Stewardship Programs), чији је циљ оптимизација употребе антибиотика у ветеринарској пракси. Ови програми комбинују дијагностику, едукацију произвођача, праћење потрошње антибиотика и превентивне мере контроле инфекција [79]. Истовремено, све више истраживања указује да се дугорочна контрола маститиса не може заснивати искључиво на антибиотцима. Побољшање хигијене мужње, унапређење менаџмента стада, редовно праћење здравља вимена и примена селективних терапијских стратегија представљају кључне мере за смањење потребе за антимикробним лековима [2].

Савремена ветеринарска медицина тежи преласку са концепта „лечења инфекције“ на концепт „управљања здрављем стада“, при чему рационална употреба антибиотика представља један од основних стубова одрживог млечног говедарства.

6.8. АЛТЕРНАТИВНИ И КОМПЛЕМЕНТАРНИ ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУПИ

Све израженији проблем антимикробне резистенције, као и потреба за смањењем употребе антибиотика у производњи хране животињског порекла, подстакли су интензивна истраживања алтернативних и комплементарних терапијских приступа у контроли маститиса код млечних крава. Иако антимикробна терапија и даље представља основни метод лечења бактеријских инфекција млечне жлезде, бројна научна истраживања последњих година усмерена су на развој метода које би могле допринети превенцији инфекција, побољшању имунолошког одговора или смањењу потребе за употребом антибиотика [2; 96].

Важно је нагласити да већина алтернативних приступа тренутно нема за циљ потпуну замену антибиотске терапије код доказаних бактеријских инфекција, већ пре свега њено допуњавање, побољшање ефикасности програма контроле маститиса и смањење употребе антибиотика. Иако поједини алтернативни приступи показују потенцијал, њихова клиничка ефикасност још није довољно потврђена да би могли бити рутинска замена за стандардну терапију [96].

6.8.1. Вакцинација

Вакцинација представља један од најзначајнијих превентивних приступа у контроли маститиса. Основни циљ вакцинације јесте стимулисање специфичног имунског одговора који ће смањити вероватноћу настанка инфекције или ублажити њен ток.

Развој вакцина против маститиса отежан је великом антигенском разноврсношћу узročника и сложеним механизмима интеракције патогена са имунолошким системом млечне жлезде. До данас су највише истраживане вакцине против бактерија *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и појединих стрептокока [97].

Најбоље резултате у пракси показале су вакцине усмерене против колиформних бактерија, посебно *E. coli*. Истраживања су показала да вакцинација може смањити тежину клиничких знакова колиформних маститиса, губитке у производњи млека, као и ризик од излучивања или угинућа животиња услед маститиса, али не обезбеђује потпуну заштиту од настанка инфекције [98].

Код инфекција изазваних бактеријом *Staphylococcus aureus* резултати су знатно варијабилнији. Разлог лежи у способности овог микроорганизма да избегава имунолошки одговор домаћина путем формирања биофилма и интрацелуларног преживљавања [13].

Савремена истраживања [97] усмерена су на развој рекомбинантних и мултивалентних вакцина које би обезбедиле ширу заштиту против више различитих узрочника маститиса.

6.8.2. Пробиотици и пребиотици

Пробиотици представљају живе микроорганизме који, када се примењују у адекватним количинама, остварују повољан ефекат на здравље домаћина. Пребиотици су супстанце које стимулишу раст и активност корисне микрофлоре.

Последњих година све више пажње посвећује се могућности употребе пробиотика у контроли маститиса. Најчешће испитиване бактерије припадају групи млечнокиселинских бактерија, укључујући родове *Lactobacillus*, *Lactococcus* и *Lactobacillus* сродне врсте, које показују потенцијал за колонизацију епитела вимена, формирање заштитног биофилма и инхибицију раста патогених микроорганизама [50; 99].

Механизми деловања пробиотика укључују:

- конкуритивну инхибицију патогених микроорганизама;
- производњу антимикуробних супстанци;
- модулацију локалног имуноског одговора;
- стабилизацију микробиоте млечне жлезде.

Експериментална истраживања показују да поједини сојеви млечнокиселинских бактерија могу инхибирати раст патогена и показати способност адхезије и формирања биофилма на епителу вимена, али су резултати зависни од соја, а њихова безбедност и ефикасност у условима примене код животиња захтевају даља истраживања [99].

Тренутно се пробиотици сматрају перспективним допунским средством у програмима превенције маститиса, али не и заменом за стандардну терапију [50].

6.8.3. Фитотерапија

Фитотерапија подразумева употребу лековитих биљака и њихових активних једињења у превенцији и лечењу обољења. Последњих година расте интересовање за примену биљних препарата због њиховог потенцијалног антимикробног, антиинфламаторног и антиоксидативног деловања (100). Најчешће испитиване биљке у контроли маститиса су:

- бели лук (*Allium sativum*);
- оригано (*Origanum vulgare*);
- мајчина душица (*Thymus vulgaris*);
- невен (*Calendula officinalis*);
- ехинацеа (*Echinacea purpurea*).

Етарска уља и биљни екстракти показали су инхибиторно дејство против појединих узрочника маститиса у лабораторијским условима, укључујући *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Иако су бројна истраживања показала обећавајуће резултате, већина доказа потиче из *in vitro* испитивања, док је број контролисаних *in vivo* студија и даље ограничен [101; 102]. Због тога тренутно не постоји довољно научних доказа који би омогућили препоруку фитотерапије као самосталног метода лечења субклиничког маститиса (100).

6.8.4 Апитерапија

Апитерапија, пре свега примена прополиса, представља све значајнију потенцијалну алтернативу антибиотцима у лечењу субклиничког маститиса. Главни биохемијски механизми деловања прополиса заснивају се на богатом садржају фенолних једињења (*p*-кумарна киселина) и флавоноида (кверцетин, пиноцембрин), који оштећују цитоплазматску мембрану бактерија, инхибирају синтезу нуклеинских киселина и спречавају формирање заштитног биофилма (103; 104).

Истраживање које су спровели [105] потврдило је високу ефикасност алгинатне емулзије прополиса аплициране интрамамарно и орално током 5 дана код оболелих крива:

- **Бактериолошка ефикасност:** 5% емулзија прополиса остварила је значајно већу редукцију бактеријског оптерећења у млеку (за 2,27 log CFU/ml) у односу на 10% емулзију (0,89 log CFU/ml; $p < 0,05$), што указује на то да 5% формулација пружа оптималан баланс између антибактеријског деловања и подношљивости ткива.
- **Имуномодулаторни и антиоксидативни ефекат:** Примена 5% емулзије довела је до повећања процента лимфоцита (+21%) и смањења неутрофила (-30%) у крви, чиме је ублажен системски упални одговор. Поред тога, изражен антиоксидативни капацитет прополиса (потврђен CUPRAC и ABTS есејима) штити ткиво млечне жлезде од оксидативног стреса [105].
- **Системска безбедност:** Третман није испољио токсичне ефекте, уз позитивне модификације параметара јетре (ALT, AST), бубрега (уреа, креатинин) и електролитног статуса [105].

Кључне предности прополиса у односу на конвенционалну терапију су одсуство каренце за млеко, изостанак ризика од развоја антимицробне резистентности и могућност синергистичког деловања са антибиотикима [106; 107].

6.8.5. Имунотерапија

Имунотерапија обухвата примену различитих супстанци које стимулишу или модулишу имунолошки одговор организма у циљу боље контроле инфекције.

Истраживане су различите групе имуностимулатора, укључујући:

- цитокине;
- лактоферин;
- лизозим;
- факторе раста;
- препарате бактеријског порекла.

Лактоферин је посебно привукао пажњу истраживача због способности везивања гвожђа и инхибиције раста бактерија. Поред директног антимицробног деловања, лактоферин учествује у регулацији локалног имунског одговора и смањењу интензитета запаљења [5]. Истраживања имунотерапијских и имунопрофилактичких приступа показују охрабрујући потенцијал, али већина ових метода још увек није достигла ниво ефикасности и потврђености који би омогућио њихову рутинску примену у ветеринарској пракси [108].

6.8.6. Физикалне методе у контроли супклиничког маститиса

Физикалне методе представљају неантибиотске терапијске приступе који се последњих година истражују као могућа допуна или алтернатива конвенционалној терапији маститиса. Њихов потенцијални терапијски ефекат заснива се на физичкој стимулацији ткива, модулацији инфламаторног одговора и подстицању регенеративних процеса у млечној жлезди. Међутим, њихова ефикасност у лечењу субклиничког маститиса још увек није довољно потврђена да би се сматрале заменом за етиолошку терапију [109; 110].

У ветеринарској медицини код млечних крава посебно се истражују фотобиомодулација, односно ласерска терапија ниског интензитета, и терапија акустичним пулсевима (Acoustic Pulse Therapy – АРТ).

Фотобиомодулација/терапија хладним ласером (cold laser therapy – CLT)
Фотобиомодулација подразумева примену светлости ниског интензитета, најчешће у црвеном и блиском инфрацрвеном делу спектра, са циљем деловања на ћелијски метаболизам и процесе регенерације и инфламације. У новијем истраживању код крава са субклиничким маститисом примена CLT била је повезана са већом стопом бактериолошког излечења у одређеној групи крава, али није показан значајан дугорочни ефекат на опоравак животиња, производњу млека или преживљавање. Због тога се ова метода тренутно може сматрати потенцијалним допунским приступом, а не стандардном терапијом субклиничког маститиса [110].

Терапија акустичним пулсевима (Acoustic Pulse Therapy – АРТ)
АРТ представља методу која користи нискоенергетске акустичне, односно ударне пулсеве који продиру у ткиво вимена и делују механичком стимулацијом ткива. Потенцијални ефекти укључују утицај на локалну циркулацију, инфламаторни одговор и регенеративне процесе. У истраживању [110], код крава са субклиничким маститисом примена АРТ била је повезана са тенденцијом ка смањењу бактеријског оптерећења, али није довела до значајног побољшања дугорочног опоравка, производње млека или преживљавања. Ови резултати указују на потенцијал методе, али и на потребу за даљим контролисаним истраживањима пре њене шире примене у терапији маститиса [110].

Основна предност ових метода је могућност примене без употребе антибиотика, чиме се избегавају антибиотске резидуе у млеку и потенцијални

селекциони притисак за развој антимикробне резистенције. Међутим, тренутни докази не омогућавају да се физикалне методе препоруче као самостална замена за стандардну терапију. Њихова примена захтева даљу стандардизацију протокола и потврду ефикасности у већем броју контролисаних студија на крвама са природно насталим маститисом [109; 110].

6.8.7. Перспективе нових терапијских метода

Развој нових технологија отворио је могућност примене потпуно нових терапијских стратегија у контроли маститиса.

Бактериофагна терапија

Бактериофаги су вируси који специфично инфицирају бактерије. Захваљујући високој специфичности, способни су да уништавају патогене бактерије без негативног утицаја на корисну микрофлору.

Истраживања указују на потенцијал бактериофага у контроли инфекција изазваних бактеријом *Staphylococcus aureus*, нарочито код сојева отпорних на антибиотике [111].

Антимикробни пептиди

Антимикробни пептиди представљају природне компоненте урођеног имунитета које показују дејство против различитих микроорганизама, укључујући бактерије, вирусе и гљивице [108].

Због различитих механизма деловања у односу на конвенционалне антибиотике, антимикробни пептиди представљају потенцијалну алтернативу у контроли бактеријских инфекција. Истраживања њихове примене код маститиса показују обећавајуће резултате, али се већина ових приступа још увек налази у експерименталној фази [112].

Нанотехнологија

Примена наночестица у ветеринарској медицини представља једну од најбрже растућих области истраживања. Наночестице могу побољшати испоруку лекова у инфицирано ткиво, повећати биорасположивост активних супстанци и смањити потребну дозу антибиотика [43].

Геномски и имуноинформатички приступи

Напредак молекуларне биологије омогућио је идентификацију генетских маркера повезаних са отпорношћу на маститис. У будућности би селекција

животиња са већом природном отпорношћу могла постати један од најважнијих алата у контроли овог обољења [5].

Критички осврт

Иако су алтернативни и комплементарни терапијски приступи предмет интензивних истраживања, тренутно не постоји метода која би могла у потпуности заменити антибиотску терапију код доказаних бактеријских инфекција млечне жлезде. Највећи практични значај данас имају вакцинација и селективна употреба антибиотика, док су пробиотици, имунотерапија, бактериофаги и антимикуробни пептиди перспективне области које захтевају додатна истраживања.

Савремени трендови у ветеринарској медицини усмерени су ка интегрисаном приступу који комбинује превентивне мере, рационалну употребу антибиотика, јачање природне отпорности животиња и примену нових биотехнолошких решења. Управо такав приступ представља најперспективнији пут ка дугорочној контроли субклиничког маститиса и смањењу проблема антимикуробне резистенције.

7. ПРЕВЕНЦИЈА И КОНТРОЛА СУБКЛИНИЧКОГ МАСТИТИСА

С обзиром на високу учесталост појаве и значајне економске губитке које узрокује, превенција субклиничког маститиса представља један од основних циљева савременог млечног говедарства. Иако је благовремена дијагностика и адекватна терапија могућа код великог броја случајева, бројна истраживања показују да су превентивне мере далеко економичније и ефикасније од лечења већ насталих инфекција [2].

Савремени програми контроле маститиса заснивају се на интегрисаном приступу који обухвата хигијену муже, адекватан менаџмент стада, праћење здравља вимена, контролу услова држања и рационалну употребу антибиотика. Циљ ових мера није само смањење учесталости инфекција већ и очување производних способности животиња, побољшање квалитета млека и смањење употребе антимикуробних лекова [31].

7.1. ХИГИЈЕНА МУЖЕ

Хигијена муже представља један од најважнијих фактора у превенцији субклиничког маститиса. Током процеса муже долази до непосредног контакта

између вимена, опреме за мужу и спољашње средине, што омогућава пренос патогених микроорганизама са једне животиње на другу.

Неправилна припрема вимена, неадекватна дезинфекција сиса и лоше одржавање опреме за мужу значајно повећавају ризик од интраматарних инфекција. Због тога савремени програми контроле маститиса посебну пажњу посвећују примени стандардизованих процедура током сваке муже [6].

7.1.1. Припрема вимена пре муже

Правилна припрема вимена пре муже има за циљ смањење броја микроорганизама на површини коже и спречавање њиховог продора у млечну жлезду.

Основне мере припреме вимена обухватају:

- визуелни преглед вимена;
- уклањање нечистоћа са коже;
- прање и сушење сиса по потреби;
- одбацивање првих млазева млека;
- примену предмузне дезинфекције (pre-dipping).

Предмузна дезинфекција сиса показала се као веома ефикасна мера у смањењу учесталости инфекција изазваних патогенима из животне средине, посебно бактеријама *Escherichia coli* и *Streptococcus uberis* [2].

Важан део припреме представља и потпуно сушење сиса пре постављања музних јединица, јер остаци воде могу послужити као медијум за пренос бактерија.

7.1.2. Дезинфекција након муже

Период непосредно након муже представља критичну фазу јер је сисни канал још увек делимично отворен, што омогућава лакши продор патогена у млечну жлезду. Због тога се као једна од најефикаснијих мера превенције препоручује постмузна дезинфекција сиса (post-dipping). Ова процедура подразумева потапање или прскање сиса дезинфекционим средствима непосредно након завршетка муже.

Бројне студије показале су да редовна постмузна дезинфекција може смањити појаву нових интраматарних инфекција за више од 50%, нарочито код заразних патогена као што су *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae* [6];

36]. Најчешће коришћени дезинфицијенси садрже јод, хлорхексидин, млечну киселину или комбинације различитих антисептичких супстанци.

7.2. МЕНАЏМЕНТ И УСЛОВИ ДРЖАЊА

Услови држања животиња имају значајан утицај на појаву субклиничког маститиса. Велики број патогена потиче из непосредне околине животиња, па чистоћа објеката представља један од кључних предуслова за контролу инфекција. Влажна и прљава лежишта омогућавају умножавање бактерија и повећавају контаминацију коже вимена. Посебан значај имају бактерије из животне средине као што су *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.* [23].

Мере које доприносе смањењу ризика обухватају:

- редовно уклањање стајњака;
- одржавање сувих лежишта;
- добру вентилацију објеката;
- смањење густине насељености;
- обезбеђивање довољног простора за одмор и кретање животиња.

Истраживања показују да побољшање услова смештаја, а нарочито одржавање хигијене простирке и објеката, може смањити ризик од нових интрамамарних инфекција. Веће бактериолошко оптерећење простирке и неодговарајући хигијенски услови повезани су са већим ризиком од интрамамарних инфекција и повећаним бројем соматских ћелија у млеку [113; 114].

7.3. МОНИТОРИНГ ЗДРАВЉА ВИМЕНА

Континуирано праћење здравља вимена представља основу савремених програма контроле маститиса. Рано откривање инфекција омогућава благовремену интервенцију и спречавање ширења патогена у стаду.

Мониторинг најчешће обухвата:

- редовно одређивање броја соматских ћелија;
- примену Калифорнија маститис теста (СМТ);
- бактериолошке анализе млека;
- анализу података о производњи млека;
- праћење појаве клиничких маститиса.

Број соматских ћелија данас представља најважнији индикатор здравственог стања вимена. Перзистентно повећане вредности указују на присуство субклиничке инфекције чак и када не постоје видљиви клинички симптоми [115].

Савремени системи аутоматизоване муже све чешће користе сензоре који омогућавају континуирано праћење електропроводљивости млека, као и других параметара повезаних са здрављем вимена. Мерење електропроводљивости у комбинацији са on-line проценом броја соматских ћелија може се користити за рано откривање поремећаја здравља млечне жлезде [116].

7.4. ПРОГРАМИ КОНТРОЛЕ МАСТИТИСА НА НИВОУ ФАРМЕ

Ефикасна контрола субклиничког маститиса захтева системски приступ који обухвата целокупно стадо.

Најпознатији модел контроле маститиса представља „Пет тачака контроле маститиса“ (Five-Point Mastitis Control Plan), развијен у Великој Британији, који укључује:

- постмузну дезинфекцију сиса;
- благовремено лечење клиничких случајева;
- терапију током засушења;
- излучивање хронично инфицираних животиња;
- редовно сервисирање музне опреме [36].

Савремени програми контроле маститиса проширени су додатним мерама, које обухватају селективну терапију током засушења, мониторинг броја соматских ћелија, биосигурносне мере, контролу услова држања и адекватну едукацију особља на фарми [31; 54].

Истраживања спроведена у условима производних стада показала су да доследна примена организованих програма контроле маститиса може довести до значајног смањења учесталости клиничког маститиса и повећаног броја соматских ћелија у млеку [117].

7.5. ЕКОНОМСКИ ЕФЕКТИ ПРЕВЕНЦИЈЕ

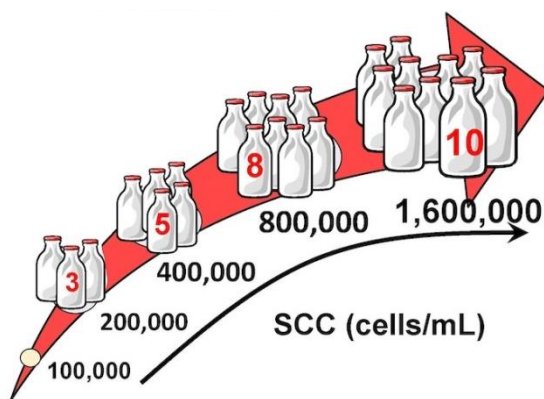
Превенција субклиничког маститиса има значајан економски значај јер су трошкови превентивних мера обично знатно мањи од трошкова лечења и губитака који настају услед инфекције.

Економски губици повезани са субклиничким маститисом обухватају:

- смањење производње млека;
- смањење квалитета млека;
- повећан број соматских ћелија;
- трошкове дијагностике и лечења;
- одбацивање млека током каренце;
- превремено излучивање животиња из производње [1].

Према проценама различитих аутора, највећи део економских губитака код субклиничких инфекција потиче од непримећеног смањења млечности (сл. 6), а не од директних трошкова лечења [118].

Улагање у превентивне програме, едукацију особља, побољшање хигијене и редовни мониторинг здравља вимена показује висок степен економске исплативости и доприноси дугорочно одрживој производњи млека.



Сл. 6. Смањење млечности (%) код субклиничких инфекција порастом вредности SCC

8. КРИТИЧКА АНАЛИЗА САВРЕМЕНИХ ТЕРАПИЈСКИХ ПРИСТУПА

Савремени приступ лечењу субклиничког маститиса код крава заснива се на комбинацији ране дијагностике, идентификације узročника, рационалне употребе антибиотика и примене превентивних мера на нивоу стада. Иако антимиљробна терапија и даље представља основу лечења, научна истраживања последњих година указују на потребу критичког преиспитивања традиционалних терапијских протокола због све израженијег проблема антимиљробне резистенције и потребе за одрживом производњом млека [2].

Један од најважнијих закључака савремене литературе јесте да не постоји универзални терапијски протокол који би био подједнако ефикасан за све узročнике маститиса. Успех лечења у великој мери зависи од врсте микроорганизама, трајања инфекције, стања млечне жлезде и времена постављања дијагнозе [16].

Традиционални приступ, који се заснивао на рутинској примени антибиотика након постављања сумње на инфекцију, постепено уступа место циљаној терапији заснованој на резултатима бактериолошке анализе и тестирању осетљивости узročника. Овај приступ омогућава бољу успешност лечења и истовремено смањује непотребну употребу антибиотика [19].

Посебно место у савременој терапији заузима селективна терапија током засушења. Док су се ранији програми контроле маститиса заснивали на примени антибиотика код свих животиња приликом засушења, данас све више истраживања подржава селективни приступ код којег се лече само животиње са доказаном или вероватном инфекцијом [56].

Истовремено, развој алтернативних терапијских метода представља покушај проналажења решења која би у будућности могла смањити зависност од антибиотика. Иако су вакцинација, пробиотици, имунотерапија и бактериофагна терапија показали одређени потенцијал, њихова улога у лечењу субклиничког маститиса још увек није довољно дефинисана да би могли заменити стандардне терапијске протоколе.

8.1. ПОРЕЂЕЊЕ РЕЗУЛТАТА РАЗЛИЧИТИХ ИСТРАЖИВАЊА

Поређење резултата доступних истраживања показује значајне разлике у успешности лечења у зависности од узрочника инфекције.

Највећа стопа бактериолошког излечења доследно се бележи код инфекција изазваних бактеријом *Streptococcus agalactiae*. Према резултатима више студија, успешност терапије код овог патогена често прелази 85-90%, што га чини једним од најбоље контролисаних узрочника маститиса [35].

Са друге стране, инфекције изазване бактеријом *Staphylococcus aureus* показују значајно мању стопу излечења. Аутори [16] указују да успешност лечења често варира између 20% и 60%, у зависности од старости животиње, трајања инфекције и степена оштећења ткива вимена. Сличне резултате наводе и (13), који истичу да способност формирања биофилма представља један од главних разлога слабијег терапијског одговора.

Када је реч о терапији током лактације, у два повезана рандомизована теренска испитивања аутори [119] су показали да је антимикробна терапија новонасталог субклиничког маститиса довела до веће стопе бактериолошког излечења и смањења броја соматских ћелија у односу на нетретирани четврти. Бактериолошко излечење било је успешније код инфекција са нижим почетним бројем соматских ћелија, док је код инфекција изазваних бактеријом *Staphylococcus aureus* уочена тенденција ка бољем бактериолошком излечењу када је терапија примењена већ након првог повећања броја соматских ћелија, у поређењу са каснијим лечењем [119].

Додатно, [52] су показали да је интрамамарна терапија субклиничког маститиса током лактације значајно повећала стопу бактериолошког излечења у односу на нетретирање. Код свих испитиваних узрочника стопа излечења износила је 49,8%, 61,6% и 80,6% при различитим терапијским протоколима, у поређењу са 6,2% код нетретираних жлезда. Код инфекција изазваних главним патогенима, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp.*, стопе бактериолошког излечења износиле су 42,6%, 52,5% и 75,0%, у поређењу са 7,7% код нетретираних жлезда. Аутори су такође утврдили да је успех терапије био мањи код крава старијих од три године и код жлезда са већим почетним бројем соматских ћелија [52].

Истраживања која су упоређивала конвенционалну и селективну терапију током засушења показала су да се правилно спроведена селективна терапија може применити без значајног повећања ризика од маститиса у наредној лактацији, уз истовремено смањење употребе антибиотика [57].

Поред тога, бројне студије указују да се најбољи резултати не постижу искључиво терапијом, већ комбинацијом лечења, мониторинга здравља вимена и доследне примене превентивних мера на нивоу стада [2].

8.2. ПРЕДНОСТИ И ОГРАНИЧЕЊА ТЕРАПИЈСКИХ МЕТОДА

Интрамамарна антибиотска терапија и даље представља најчешће примењиван терапијски приступ код субклиничког маститиса. Њена највећа предност јесте постизање високе концентрације лека директно на месту инфекције. Међутим, ограничење овог приступа представља смањена ефикасност код хроничних инфекција и инфекција праћених формирањем биофилма [49]. У рандомизованим теренским испитивањима аутори [119] су показали да је антимикробна терапија новонасталог субклиничког маститиса током лактације довела до смањења броја соматских ћелија и повећања стопе бактериолошког излечења, али није довела до значајног повећања производње млека у односу на нетретиране животиње.

Системска терапија може бити корисна код дубљих инфекција и случајева када постоји ризик од ширења инфекције изван млечне жлезде, али је њена ефикасност код већине случајева субклиничког маститиса мања у односу на интрамамарну терапију [14].

Комбинована терапија показује најбоље резултате код тежих и хроничних инфекција јер омогућава истовремено локално и системско деловање. Ипак, овај приступ подразумева веће трошкове лечења и повећану употребу антибиотика.

Терапија током засушења показује већи проценат излечења у односу на терапију током лактације, пре свега због могућности употребе препарата са продуженим деловањем и одсуства проблема повезаних са каренцом млека [31].

Алтернативни терапијски приступи имају значајан потенцијал, али њихова главна ограничења су недостатак стандардизованих протокола и недовољан број контролисаних клиничких истраживања. Због тога се тренутно могу сматрати допуном, али не и заменом за доказано ефикасне терапијске методе.

8.3. ЗНАЧАЈ РАЦИОНАЛНЕ УПОТРЕБЕ АНТИБИОТИКА

Један од најзначајнијих закључака анализиране литературе односи се на неопходност рационалне употребе антибиотика у лечењу маститиса.

Током претходних деценија употреба антибиотика представљала је основни инструмент контроле интрамамарних инфекција. Међутим, све већа забринутост због развоја антимикуробне резистенције и последица прекомерне употребе антибиотика довела је до потребе за рационалнијим приступом њиховој примени и развоју концепта антимикуробног управљања (antimicrobial stewardship) [19].

Савремени приступ подразумева:

- лечење само када постоји јасна индикација;
- бактериолошку потврду инфекције кад год је то могуће;
- избор антибиотика на основу антибиограма;
- употребу антибиотика најужег спектра деловања;
- избегавање рутинске и непотребне примене антибиотика;

- примену селективне терапије током засушења.

Резултати истраживања показују да се правилно спроведена селективна терапија током засушења може применити без значајног повећања ризика од интрамамарних инфекција и маститиса у наредној лактацији, уз истовремено значајно смањење употребе антимикробних лекова, нарочито када се код нетретираних крава или четврти примењује унутрашњи заптивач сисног канала [55; 120].

Поред ветеринарског значаја, рационална употреба антибиотика има и важну улогу у очувању јавног здравља. Смањење селекције и ширења антимикробно резистентних микроорганизама представља један од основних циљева концепта „Једно здравље“ (One Health), који повезује здравље људи, животиња и животне средине [79].

У том контексту, од посебног значаја су даља истраживања и развој алтернативних приступа у контроли и лечењу маститиса. Посебна пажња усмерена је на биљне екстракте и етарска уља, који показују потенцијал као могуће алтернативе или допуна конвенционалној антимикробној терапији, али су за њихову поуздану примену у ветеринарској пракси неопходна додатна истраживања ефикасности, безбедности и начина примене [102].

9. ПРЕПОРУКЕ ЗА ВЕТЕРИНАРСКУ ПРАКСУ

На основу анализираних научних сазнања могу се формулисати следеће препоруке за ветеринарску праксу:

Дијагностику треба спровести пре доношења одлуке о терапији кад год то клиничке околности дозвољавају. Бактериолошка анализа млека, а по потреби и испитивање осетљивости узрочника, омогућавају прецизнији избор терапије и доприносе рационалној употреби антибиотика. Код клиничких случајева, нарочито тешких, одлука о започињању терапије не треба да буде неоправдано одложена због чекања на резултате лабораторијских испитивања.

Терапијски приступ треба прилагодити конкретном случају и вероватном или потврђеном узрочнику. Универзални терапијски протоколи не обезбеђују оптималне резултате код свих патогена, јер се вероватноћа бактериолошког излечења разликује у зависности од врсте узрочника, трајања инфекције, тежине клиничке слике и других фактора који утичу на исход лечења.

Посебну пажњу треба посветити хроничним инфекцијама изазваним бактеријом *Staphylococcus aureus*. Код ових случајева неопходно је проценити вероватноћу терапијског успеха, економску оправданост лечења и, када је то оправдано, могућност излучивања хронично инфицираних животиња из стада. Хронично инфициране животиње могу представљати значајан резервоар инфекције у стаду.

Селективну терапију током засушења треба размотрити као важну стратегију рационалне употребе антибиотика у стадима која испуњавају услове за њену безбедну примену. Њена примена треба да буде заснована на поузданом мониторингу здравља вимена, одговарајућим критеријумима за избор

животиња или четврти и добром хигијенско-санитарном менаџменту. Код крава или четврти које не примају антибиотик током засушења, употреба унутрашњег заптивача сисног канала представља важну меру за смањење ризика од нових интрамамарних инфекција током периода засушења.

Контрола маститиса мора бити заснована првенствено на превенцији. Хигијена током muže, одржавање музне опреме, добри услови смештаја, правилна исхрана и редован мониторинг здравља вимена представљају основу успешне контроле интрамамарних инфекција.

Потребно је континуирано праћење антимикробне резистенције. Познавање образаца осетљивости и резистентности узрочника у конкретном стаду или локалној популацији може допринети рационалнијем избору антимикробне терапије и смањењу непотребне употребе антибиотика.

Алтернативне и комплементарне терапијске методе треба пратити и критички процењивати. Иако већина ових приступа тренутно не може да замени стандардну антимикробну терапију код доказаних бактеријских инфекција, поједине методе могу у будућности представљати допунску компоненту интегрисаних програма превенције и контроле маститиса.

Критичка анализа доступне литературе показује да се савремена контрола субклиничког маститиса све више удаљава од искључиво терапијског приступа и усмерава **ка концепту свеобухватног управљања здрављем стада.** Најбољи резултати постижу се комбиновањем ране и поуздане дијагностике, циљане терапије, рационалне употребе антибиотика и доследне примене превентивних мера. Управо овакав интегрисани приступ представља основу одрживе производње млека и ефикасне контроле маститиса у савременом млечном говедарству.

10. ЗАКЉУЧАК

- Субклинички маститис представља једно од најзначајнијих обољења млечних крава у савременом говедарству, како са здравственог тако и са економског аспекта. Његова посебна проблематика произилази из чињенице да се јавља без јасно видљивих клиничких знакова, што може довести до касног препознавања инфекције и њеног продуженог присуства у стаду. Последице се огледају у повећању броја соматских ћелија, смањењу млечности, погоршању квалитета млека и значајним финансијским губицима на нивоу фарме.
- На основу анализираних литературе може се закључити да је етиологија субклиничког маститиса комплексна и мултифакторијална, при чему доминирају бактеријски узрочници различите вируленције и епизоотиолошког понашања. Посебно значајни су контагиозни патогени као што је *Staphylococcus aureus*, али и патогени из животне средине који имају значајну улогу у савременим системима производње. Разлике у патогенези и способности преживљавања појединих узрочника значајно утичу на избор терапијског приступа и успех лечења.
- Дијагностика субклиничког маститиса заснива се на комбинацији лабораторијских и теренских метода, при чему су број соматских ћелија, Калифорнија маститис тест и бактериолошка анализа млека важни алати у пракси. Савремене молекуларне методе могу додатно унапредити брзину и специфичност идентификације узрочника, што може бити од значаја за правовремено и циљано доношење терапијских одлука.
- Терапија субклиничког маститиса заснива се на рационалној примени антимикробних лекова, уз све већи нагласак на селективни приступ и смањење непотребне употребе антибиотика. Успех лечења зависи од више

фактора, укључујући врсту узрочника, трајање инфекције, старост животиње и степен оштећења ткива млечне жлезде. Посебан изазов представља појава антимикробне резистенције, која може ограничити ефикасност појединих терапијских протокола и намеће потребу за рационалним и одговорним приступом у примени антимикробних лекова. Савремена литература додатно наглашава значај рационалне употребе антимикробних лекова и интегрисаног приступа контроли маститиса.

- Савремени концепт контроле маститиса све више се ослања на интегрисани приступ који обухвата терапију, превенцију и побољшање менаџмента на фарми. Превентивне мере, као што су адекватна хигијена муже, правилно одржавање опреме, контрола услова држања и континуирано праћење здравља вимена, представљају кључне елементе у смањењу учесталости интрамамарних инфекција и контроли маститиса.
- Све већи значај у истраживањима добијају различити алтернативни и комплементарни приступи, укључујући вакцинацију, имунотерапију, примену пробиотика и биљних препарата. Иако су многи од ових приступа још увек у фази истраживања или имају ограничену клиничку примену, они представљају важан правац даљег развоја ветеринарске медицине, посебно у контексту смањења употребе антибиотика. Савремени прегледи такође наглашавају потребу за развојем алтернативних приступа у оквиру интегрисаних програма контроле маститиса.
- На основу свега наведеног може се закључити да успешна контрола субклиничког маститиса захтева свеобухватан и мултидисциплинаран приступ који укључује правовремену дијагностику, циљану терапију и доследну примену превентивних мера. Комбиновање ових елемената представља основу за смањење економских губитака, побољшање здравља и добробити животиња и обезбеђивање одговарајућег квалитета и безбедности млека намењеног исхрани људи. Овакав интегрисани приступ у складу је и са савременим концептом одрживе контроле маститиса и рационалне употребе антимикробних лекова.

11. ЛИТЕРАТУРА

- [1] Halasa, T., Huijps, K., Østerås, O., Hogeveen, H. (2007). Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: A review. *Veterinary Quarterly*, 29 (1), 18-31.
<https://doi.org/10.1080/01652176.2007.9695224>
- [2] Ruegg, P. L. (2017). A 100-Year Review: Mastitis detection, management and prevention. *Journal of Dairy Science*, 100 (12), 10381-10397.
<https://doi.org/10.3168/jds.2017-13023>
- [3] Schukken, Y. H., Günther, J., Fitzpatrick, J., Fontaine, M. C., Goetze, L., Holst, O., Leigh, J., Petzl, W., Schuberth, H. J., Sipka, A., Smith, D. G. E., Quesnell, R., Watts, J., Yancey, R., Zerbe, H., Gurjar, A., Zadoks, R. N., Seyfert, H. M., members of the Pfizer Mastitis Research Consortium. (2011). Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 144 (3-4), 270-289.
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.08.022>
- [4] Akers, R. M., Nickerson, S. C. (2011). Mastitis and its impact on structure and function in the ruminant mammary gland. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 16 (4), 275-289. <https://doi.org/10.1007/s10911-011-9231-3>
- [5] Sordillo, L. M. (2018). Symposium review: Oxy lipids and the regulation of bovine mammary inflammatory responses. *Journal of Dairy Science*, 101 (6), 5629-5641.
<https://doi.org/10.3168/jds.2017-13855>.
- [6] Blowey, R., Edmondson, P. (2010). *Mastitis Control in Dairy Herds*. 2nd ed. Wallingford, Oxfordshire: CABI; 2010. 266 p. ISBN 978-1-84593-550-4.
- [7] Akers, R. M. (2017). A 100-Year Review: Mammary development and lactation. *Journal of Dairy Science*, 100 (12), 10332-10352. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12983>
- [8] Looor, J. J., Cohick, W. S. (2009). ASAS centennial paper: Lactation biology for the twenty-first century. *Journal of Animal Science*, 87 (2), 813-824.
<https://doi.org/10.2527/jas.2008-1375>

- [9] Rainard, P., Riollot, C. (2006). Innate immunity of the bovine mammary gland. *Veterinary Research*, 37 (3), 369-400. DOI: 10.1051/vetres:2006007.
- [10] Hiss, S., Mielenz, M., Bruckmaier, R. M., Sauerwein, H. (2004). Haptoglobin concentrations in blood and milk after endotoxin challenge and quantification of mammary Hp mRNA expression. *Journal of Dairy Science*, 87 (11), 3778-3784. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73516-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73516-X).
- [11] Rainard, P., Foucras, G., Martins, R. P. (2022). Adaptive Cell-Mediated Immunity in the Mammary Gland of Dairy Ruminants. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 854890. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.854890>
- [12] Notcovich, S., DeNicolo, G., Flint, S. H., Williamson, N. B., Gedye, K., Grinberg, A., Lopez-Villalobos, N. (2018). Biofilm-forming potential of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in New Zealand. *Veterinary Sciences*, 5 (1), 8. DOI: 10.3390/vetsci5010008.
- [13] Rainard, P., Foucras, G., Fitzgerald, J. R., Watts, J. L., Koop, G., Middleton, J. R. (2018). Knowledge gaps and research priorities in *Staphylococcus aureus* mastitis control. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65 (Suppl. 1), 149-165. <https://doi.org/10.1111/tbed.12698>
- [14] Bradley, A. J. (2002). Bovine mastitis: An evolving disease. *The Veterinary Journal*, 164 (2), 116-128. <https://doi.org/10.1053/tvjl.2002.0724>
- [15] Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., Constable, P. D. (2007). *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats* (10th ed.). Elsevier. <https://www.elsevier.com/books/veterinary-medicine/radostits/9780702027772>
- [16] Barkema, H. W., Schukken, Y. H., Zadoks, R. N. (2006). Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *Journal of Dairy Science*, 89 (6), 1877-1895. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72256-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72256-1)
- [17] Stanojević, J., Kreszinger, M., Radinović, M., Kladar, N., Tomanić, D., Ružić, Z., Kovačević, Z. (2023). Assessment of Mastitis Patterns in Serbian Dairy Cows: Blood Serum Metabolic Profile and Milk Composition Parameters. *Pathogens*, 12 (11), 1349. <https://doi.org/10.3390/pathogens12111349>
- [18] Seegers, H., Fourichon, C., Beaudeau, F. (2003). Production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *Veterinary Research*, 34 (5), 475-491. DOI: 10.1051/vetres:2003027
- [19] Oliver, S. P., Murinda, S. E., Jayarao, B. M. (2011). Impact of antibiotic use in adult dairy cows on antimicrobial resistance of veterinary and human pathogens: A comprehensive review. *Foodborne Pathogens and Disease*, 8 (3), 337-355. <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0730>

- [20] Goulart, D. B., Mellata, M. (2022). *Escherichia coli* mastitis in dairy cattle: Etiology, diagnosis, and treatment challenges. *Frontiers in Microbiology*, 13, 928346. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.928346>
- [21] Nicholas, R. A. J., Fox, L. K., Lysnyansky, I. (2016). *Mycoplasma* mastitis in cattle: To cull or not to cull. *The Veterinary Journal*, 216, 142-147. DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.08.001
- [22] Gelgie, A. E., Desai, S. N., Gelalcha, B. D., Kerro Dego, O. (2024). *Mycoplasma bovis* mastitis in dairy cattle. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1322267. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1322267>.
- [23] Hogan, J. S., Smith, K. L. (2012). Managing environmental mastitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 28 (2), 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.03.009>
- [24] Sherwin, V. E., Green, M. J., Leigh, J. A., Egan, S. A. (2021). Assessment of the prevalence of *Streptococcus uberis* in dairy cow feces and implications for herd health. *Journal of Dairy Science*, 104 (11), 12042-12052. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20310>
- [25] Wente N., Klocke D., Paduch J. H., Zhang Y., Seeth M., Zoche-Golob V., Reinecke F., Mohr E., Krömker V. (2019). Associations between *Streptococcus uberis* strains from the animal environment and clinical bovine mastitis cases. *Journal of Dairy Science*, 102 (10), 9360-9369. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16669>
- [26] Shpigel, N. Y., Elazar, S., Rosenshine, I. (2008). Mammary pathogenic *Escherichia coli*. *Current Opinion in Microbiology*, 11 (1), 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2008.01.004>
- [27] Pyörälä, S., Taponen, S. (2009). Coagulase-negative *staphylococci* - Emerging mastitis pathogens. *Veterinary Microbiology*, 134 (1-2), 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.015>
- [28] Persson Waller, K., Aspán, A., Nyman, A., Persson, Y., Grönlund A. U. (2011). CNS species and antimicrobial resistance in clinical and subclinical bovine mastitis. *Veterinary Microbiology*, 152 (1-2), 112-116. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.04.006>
- [29] Riollot, C., Rainard, P., Poutrel, B. (2000). Differential induction of complement fragment C5a and inflammatory cytokines during intramammary infections with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 7 (2), 161-167. <https://doi.org/10.1128/CDLI.7.2.161-167.2000>
- [30] Barkema, H. W., von Keyserlingk, M. A. G., Kastelic, J. P., Lam, T. J. G. M., Luby, C., Roy, J. P., LeBlanc, S. J., Keefe, G. P., Kelton, D. F. (2015). Changes in the dairy industry affecting dairy cattle health and welfare. *Journal of Dairy Science*, 98 (11), 7426-7445. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9377>

- [31] Bradley, A. J., Green, M. J. (2004). The importance of the nonlactating period in the epidemiology of intramammary infection and strategies for prevention. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 20 (3), 547-568.
<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.010>
- [32] Heringstad, B., Klemetsdal, G., Ruane, J. (2000). Selection for mastitis resistance in dairy cattle: a review with focus on the situation in Norway. *Livestock Production Science*, 64 (2-3), 95-106. [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(99\)00128-1](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(99)00128-1)
- [33] Sordillo, L. M., Streicher, K. L. (2002). Mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 7 (2), 135-146.
<https://doi.org/10.1023/A:1020347818725>
- [34] Mein, G. A., Reinemann, D. J., O'Callaghan, E. J., Ohnstad, I. (2004). Where the rubber meets the teat and what happens to milking characteristics. In: *100 Years with Liners and Pulsators in Machine Milking*. IDF Bulletin No. 388. Brussels: International Dairy Federation, 2004, 431-446.
- [35] Keefe, G. P. (2012). Update on control of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* for management of mastitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 28 (2), 203-216. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.03.010>
- [36] Neave, F. K., Dodd, F. H., Kingwill, R. G., Westgarth, D. R. (1969). Control of mastitis in the dairy herd by hygiene and management. *Journal of Dairy Science*, 52 (5), 696-707.
[https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302\(69\)86632-4](https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302(69)86632-4)
- [37] Sordillo, L. M., Aitken, S. L. (2009). Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 128 (1-3):104-109. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.305>
- [38] Weiss, W. P., Hogan, J. S., Todhunter, D. A., Smith, K. L. (1997). Effect of vitamin E supplementation in diets with a low concentration of selenium on mammary gland health of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 80 (8), 1728-1737.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76105-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76105-8)
- [39] Sharma, N., Singh, N. K., Bhadwal, M. S. (2011). Relationship of somatic cell count and mastitis: An overview. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 24 (3), 429-438.
<https://doi.org/10.5713/ajas.2011.10233>
- [40] Schalm, O. W., Noorlander, D. O. (1957). Experiments and observations leading to development of the California Mastitis Test. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 130, 199-204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13416088/>
- [41] National Mastitis Council. (2017). *Laboratory Handbook on Bovine Mastitis*. 3rd ed. New Prague, MN: National Mastitis Council. <https://www.nmconline.org>

- [42] Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., FitzPatrick, E. S., Fanning, S., Hartigan, P. J. (2011). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 2nd ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2011. 912 p. ISBN 978-1-4051-5823-7.
- [43] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2023). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 33rd ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023. <https://clsi.org>
- [44] Naranjo-Lucena, A., Slowey, R. (2023). Invited review: Antimicrobial resistance in bovine mastitis pathogens: A review of genetic determinants and prevalence of resistance in European countries. *Journal of Dairy Science*, 106 (1), 1-23. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22267>
- [45] Koskinen, M. T., Holopainen, J., Pyörälä, S., Bredbacka, P., Pitkälä, A., Barkema, H. W., Bexiga, R., Roberson, J., Solverod, L., Piccinini, R., Kelton, D. (2009). Analytical specificity and sensitivity of a real-time polymerase chain reaction assay for identification of bovine mastitis pathogens. *Journal of Dairy Science*, 92 (3), 952-959. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1549>
- [46] Chakraborty, S., Dhama, K., Tiwari, R., Yatoo, M. I., Khurana, S. K., Khandia, R., Munjal, A., Munuswamy, P., Kumar, M. A., Singh, M., Singh, R., Gupta, V. K., Chaicumpa, W. (2019). Technological interventions and advances in the diagnosis of intramammary infections in animals with emphasis on bovine population - a review. *Veterinary Quarterly*, 39 (1), 76-94. <https://doi.org/10.1080/01652176.2019.1642546>
- [47] Cremonesi, P., Ceccarani, C., Curone, G., Severgnini, M., Pisoni, G., Bronzo, V., Castiglioni, B., Moroni, P. (2018). Milk microbiome diversity and bacterial group prevalence in a comparison between healthy Holstein Friesian and Rendena cows. *PLoS ONE*. 13 (10): e0205054. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205054>.
- [48] World Health Organization (WHO). (2023). Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- [49] Pyörälä, S. (2009). Treatment of mastitis during lactation. *Irish Veterinary Journal*, 62 (Suppl. 4), S40-S44. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-62-S4-S40>
- [50] Sharun, K., Dhama, K., Tiwari, R., Gugjoo, M. B., Yatoo, M. I., Patel, S. K., Pathak, M., Karthik, K., Khurana, S. K., Singh, R., Puvvala, B., Amarpal, Singh, R., Singh, K. P., Chaicumpa, W. (2021). Advances in therapeutic and managerial approaches of bovine mastitis: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, 41 (1), 107-136. <https://doi.org/10.1080/01652176.2021.1882713>
- [51] Steele, N., McDougall, S. (2014). Effect of prolonged duration therapy of subclinical mastitis in lactating dairy cows using penethamate hydriodide. *New Zealand Veterinary Journal*, 62 (1), 38-46. <https://doi.org/10.1080/00480169.2013.830350>

- [52] McDougall, S., Clausen, L. M., Hussein, H. M., Compton, C. W. R. (2022). Therapy of subclinical mastitis during lactation. *Antibiotics*, 11 (2), 209. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020209>
- [53] Halasa, T., Østerås, O., Hogeveen, H., van Werven, T., Nielsen, M. (2009a). Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Part 1: Protection against new intramammary infections. *J Dairy Science*, 92 (7), 3134-3149. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1740>
- [54] Bradley, A. J., De Vliegher, S., Green, M. J., Larrosa, P., Payne, B., van de Leemput, E. S., et al. (2015). An investigation of the dynamics of intramammary infections acquired during the dry period on European dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 98 (9), 6029-6047. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8749>
- [55] Kabera F, Roy JP, Afifi M, Godden S, Stryhn H, Sanchez J, Dufour S. (2021). Comparing Blanket vs. Selective Dry Cow Treatment Approaches for Elimination and Prevention of Intramammary Infections During the Dry Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 688450. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.688450>.
- [56] McCubbin, K. D., de Jong, E., Lam, T. J. G. M., Kelton, D. F., Middleton, J. R., McDougall, S., De Vliegher, S., Godden, S., Rajala-Schultz, P. J., Rowe, S., et al. (2022). Invited review: Selective use of antimicrobials in dairy cattle at drying-off. *Journal of Dairy Science*, 105, 7161-7189. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21455>
- [57] Cameron, M., McKenna, S. L., MacDonald, K. A., Dohoo, I. R., Roy, J. P., Keefe, G. P. (2014). Evaluation of selective dry cow treatment following on-farm culture: Risk of postcalving intramammary infection and clinical mastitis in the subsequent lactation. *Journal of Dairy Science*, 97 (1), 270-284. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7060>
- [58] European Medicines Agency (EMA), Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP). Quarter-based selective dry cow therapy: CVMP concludes review on quarter-based selective antibiotic dry cow therapy. 24 March 2026. EMA/REF/0000285673.
- [59] Higgins HM, Golding SE, Mouncey J, Nanjiani I, Cook AJC (2017). Understanding veterinarians' prescribing decisions on antibiotic dry cow therapy. *Journal of Dairy Science*, 100 (4), 2909-2916. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11923>
- [60] 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 glucocorticosteroids in the treatment of subclinical and clinical mastitis in cows. *Veterinarski glasnik*, 67 (1-2), 15-27. DOI: 10.2298/VETGL1302015V.
- [61] Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (АЛИМС). (2026). Pretraživanje veterinarskih lekova. Beograd: АЛИМС. <https://www.alims.gov.rs/veterinarski-lekovi/pretrazivanje-veterinarskih-lekova-rims/>

- [62] De Buck J, Ha V, Naushad S, Nobrega DB, Luby C, Middleton JR, De Vliegher S, Barkema HW. (2021). Non-aureus *Staphylococci* and Bovine Udder Health: Current Understanding and Knowledge Gaps. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 658031. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.658031>
- [63] Kerro Dego, O., Vidlund, J. (2024). *Staphylococcal* mastitis in dairy cows. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1356259. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1356259>
- [64] Gruet, P., Maincent, P., Berthelot, X., Kaltsatos, V. (2001). Bovine mastitis and intramammary drug delivery: Review and perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50 (3), 245-259. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00160-0)
- [65] Halasa, T., Nielsen, M., Whist, A. C., Østerås, O. (2009b). Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Part 2: Cure of existing intramammary infections. *Journal of Dairy Science*, 92 (7), 3150-3157. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1741>
- [66] Halasa, T., Nielsen, M., De Roos, A. P. W., Van Hoorne, R., De Jong, G., Lam, T. J. G. M., Van Werven, T., Hogeveen, H. (2009). Production loss due to new subclinical mastitis in Dutch dairy cows estimated with a test-day model. *Journal of Dairy Science*, 92 (2), 599-606. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1564>
- [67] Keefe, G. P. (1997). *Streptococcus agalactiae* mastitis: A review. *Canadian Veterinary Journal*, 38 (7), 429-437.
- [68] Kabelitz, T., Aubry, E., van Vorst, K., Amon, T., Fulde, M. (2021). The Role of *Streptococcus* spp. in Bovine Mastitis. *Microorganisms*, 9 (7), 1497. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071497>
- [69] Cheng, W. N., Han, S. G. (2020). Bovine mastitis: risk factors, therapeutic strategies, and alternative treatments - A review. *Asian-Austr. J. Anim Sci*, 33 (11), 1699-1713. <https://doi.org/10.5713/ajas.20.0156>
- [70] Krömker, V., Leimbach, S. (2017). Mastitis treatment - Reduction in antibiotic usage in dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 52 (Suppl. 3), 21-29. DOI: 10.1111/rda.13032.
- [71] Petersson-Wolfe, C. S., Currin, J. (2026). *Streptococcus uberis*: A Practical Summary for Controlling Mastitis. Virginia Cooperative Extension, Virginia Tech. Publication DASC-8P (DASC-193P).
- [72] Burvenich C, Van Merris V, Mehrzad J, Diez-Fraile A, Duchateau L. (2003). Severity of *Escherichia coli* mastitis is mainly determined by cow factors. *Veterinary Research*, 34, 521-564. DOI: 10.1051/vetres:2003023.
- [73] Munoz M. A., Welcome F. L., Schukken Y. H., Zadoks R. N. (2007). Molecular epidemiology of two *Klebsiella pneumoniae* mastitis outbreaks on a dairy farm in New York State. *Journal of Clinical Microbiology*, 45, 3964-3971.

DOI: 10.1128/JCM.00795-07

- [74] Dingwell RT, Kelton DF, Leslie KE. (2003). Management of the dry cow in the control of peripartum disease and mastitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 19 (1), 235-265. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(02\)00072-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(02)00072-5).
- [75] Milanović, S., Lazarević, M., Velebit, B. (2019). Savremeni principi kontrole mastitisa mlečnih krava i farmakoterapijski dometi u laktaciji. *Veterinarski glasnik*, 73 (2), 115-128.
- [76] Radojčić, B., Važić, B., Nedić, S. (2021). Primena antimikrobnih lekova u terapiji bolesti mlečne žlezde goveda i izazovi rezistencije u Republici Srbiji. *Veterinarski žurnal Srbije*, 11 (3), 201-215.
- [77] Nicholas, R. A., Ayling, R. D. McAuliffe, L. (2008). *Mycoplasma Diseases of Ruminants*. Wallingford: CABI Publishing.
- [78] World Organisation for Animal Health (WOAH). (2023). Seventh Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. <https://www.woah.org/en/document/seventh-annual-report-on-antimicrobial-agents-intended-for-use-in-animals/>
- [79] McEwen, S. A., Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial resistance: A One Health perspective. *Microbiology Spectrum*, 6 (2), ARBA-0009-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>
- [80] Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13 (1), 42-51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
- [81] Melchior, M. B., Vaarkamp, H., Fink-Gremmels, J. (2006). Biofilms: A role in recurrent mastitis infections. *The Veterinary Journal*, 171 (3), 398-407. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.01.006>
- [82] Gomes, F., Saavedra, M. J., Henriques, M. (2016). Bovine mastitis disease /pathogenicity: Evidence of the potential role of microbial biofilms. *Pathogens and Disease*, 74 (3). DOI: 10.1093/femspd/ftw006.
- [83] Kadlec, K., Entorf, M., Peters, T. (2019). Occurrence and Characteristics of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Quarter Milk Samples From Dairy Cows in Germany. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1295. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01295.
- [84] Taponen S, Pyörälä S. (2009). Coagulase-negative staphylococci as cause of bovine mastitis-not so different from *Staphylococcus aureus*? *Veterinary Microbiology*, 134 (1-2), 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.011>
- [85] Nobrega DB, Naushad S, Naqvi SA, Condas LAZ, Saini V, Kastelic JP, Luby C, De Buck J, Barkema HW. (2018). Prevalence and Genetic Basis of Antimicrobial Resistance in

- Non-aureus *Staphylococci* Isolated from Canadian Dairy Herds. *Frontiers in Microbiology*, 9, 256. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00256>.
- [86] Zadoks, R. N., Fitzpatrick, J. L. (2009). Changing trends in mastitis. *Irish Veterinary Journal*, 62 (Suppl. 4), S59-S70. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-62-S4-S59>
<https://irishvetjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-0481-62-S4-S59>
- [87] Haenni M, Lupo A, Madec JY (2018). Antimicrobial Resistance in *Streptococcus* spp. *Microbiology Spectrum*, 6 (2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0008-2017>.
- [88] Matthews, K. R., Almeida, R. A., Oliver, S. P. (1994). Bovine mammary epithelial cell invasion by *Streptococcus uberis*. *Infection and Immunity*, 62 (12), 5641-5646. <https://doi.org/10.1128/iai.62.12.5641-5646.1994>
- [89] Tamilselvam, B., Almeida, R. A., Dunlap, J. R., Oliver, S. P. (2006). *Streptococcus uberis* internalizes and persists in bovine mammary epithelial cells. *Microbial Pathogenesis*, 40 (6), 279-285. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2006.02.006>
- [90] Morales-Ubaldo, A. L., Rivero-Perez, N., Valladares-Carranza, B., Velázquez-Ordoñez, V., Delgadillo-Ruiz, L., Zaragoza-Bastida, A. (2023). Bovine mastitis, a worldwide impact disease: Prevalence, antimicrobial resistance, and viable alternative approaches. *Veterinary and Animal Science*, 21, 100306. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2023.100306>
- [91] Locatelli, C., Caronte, I., Scaccabarozzi, L., Migliavacca, R., Pagani, L., Moroni, P. (2009). Extended-spectrum beta-lactamase production in *E. coli* strains isolated from clinical bovine mastitis. *Veterinary Research Communications*, 33 (Suppl. 1), 141-144. DOI: 10.1007/s11259-009-9263-y
- [92] Freitag, C., Michael, G. B., Kadlec, K., Hassel, M., Schwarz, S. (2017). Detection of plasmid-borne extended-spectrum β -lactamase (ESBL) genes in *Escherichia coli* isolates from bovine mastitis. *Veterinary Microbiology*, 200, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.08.010>
- [93] Yang, F., Zhang, S. D., Shang, X. F., Wang, X. R., Wang, L., Yan, Z. T., Li, H. S. (2018). Prevalence and characteristics of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from bovine mastitis cases in China. *Journal of Integrative Agriculture*, 17 (6), 1246-1251. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(17\)61830-6](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(17)61830-6)
- [94] Dudek, K., Nicholas, R. A. J., Szacawa, E., Bednarek, D. (2020). *Mycoplasma bovis* Infections - Occurrence, Diagnosis and Control. *Pathogens*, 9 (8). DOI: 10.3390/pathogens9080640.
- [95] Gautier-Bouchardon, A. V. (2018). Antimicrobial resistance in *Mycoplasma* spp. *Microbiology Spectrum*, 6 (4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0030-2018>
- [96] Tomanić, D., Samardžija, M., Kovačević, Z. (2023). Alternatives to Antimicrobial Treatment in Bovine Mastitis Therapy: A Review. *Antibiotics*, 12 (4), 683. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040683>

- [97] Pereira, U. P., Oliveira, D. G. S., Mesquita, L. R., Costa, G. M., Pereira, L. J. (2011). Efficacy of *Staphylococcus aureus* vaccines for bovine mastitis: A systematic review. *Veterinary Microbiology*, 148 (2-4), 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.10.003>
- [98] Wilson, D. J., Grohn, Y. T., Bennett, G. J., González, R. N., Schukken, Y. H., Spatz, J. (2007). Comparison of J5 vaccinates and controls for incidence, etiologic agent, clinical severity, and survival in the herd following naturally occurring cases of clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, 90 (9), 4282-4288. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0160>
- [99] Wallis, J. K., Krömker, V., Paduch, J. H. (2018). Biofilm formation and adhesion to bovine udder epithelium of potentially probiotic lactic acid bacteria. *AIMS Microbiology*, 4 (2), 209-224. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.2.209>
- [100] Gomes, F., Martins, N., Barros, L., Rodrigues, M. E., Oliveira, M. B. P. P., Henriques, M., Ferreira, I.C.F.R. (2018). Plant phenolic extracts as an effective strategy to control *Staphylococcus aureus*, the dairy industry pathogen. *Industrial Crops and Products*, 112, 515-520. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.12.027>
- [101] Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - A review. *International Journal of Food Microbiology*, 94 (3), 223-253. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022>
- [102] Lopes, T. S., Fontoura, P. S., Oliveira, A., Rizzo, F. A., Silveira, S., Streck, A. F. (2020). Use of plant extracts and essential oils in the control of bovine mastitis. *Research in Veterinary Science*, 131, 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.04.025>
- [103] Grange, J. M., Davey, R. W. (1990). Antibacterial properties of propolis (bee glue). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83 (3), 159-160. DOI:10.1177/014107689008300310
- [104] Bankova, V. S., de Castro, S. L., Marcucci, M. C. (2000). Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31 (1), 3-15. DOI: 10.1051/apido:2000102
- [105] Mikniene, Z., Puska, G., Liaudanskas, M., Siugzdaite, J., Kubiliene, L., Rudejeviene, J., Zvikas, V., Sutkeviciene, N., Ragazinskiene, O., Trumbeckaite, S. (2026). Propolis as an alternative remedy for the treatment of subclinical mastitis in dairy cows. *Front. Vet. Sci.* 12:1740383. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1740383>
- [106] Santana, H. F., Barbosa, A. A. T., Ferreira, S. O., Mantovani, H. C. (2012). Bactericidal activity of ethanolic extracts of propolis against *Staphylococcus aureus* isolated from mastitic cows. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28, 485-493. <https://doi.org/10.1007/s11274-011-0839-7>
- [107] Veiga, R. S., De Mendonça, S., Mendes, P. B., Paulino, N., Mimica, M. J., Lagareiro Netto, A. A., Lira, I. S., López, B. G.-C., Negrão, V., Marcucci, M. C. (2017). Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green

- propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. Journal of Applied Microbiology, 122 (4), 911-920. DOI: 10.1111/jam.13400 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28066967>
- [108] Rainard, P., Gilbert, F. B., Martins, R. P., Germon, P., Foucras, G. (2022). Progress towards the Elusive Mastitis Vaccines. Vaccines, 10 (2), 296.
DOI: 10.3390/vaccines10020296
- [109] Debruyne, E., Ghumman, N. Z., Peng, J., Tiwari, H. K., Gogoi-Tiwari, J. (2025). Alternative approaches for bovine mastitis treatment: A critical review of emerging strategies, their effectiveness and limitations. Research in Veterinary Science, 185, 105557. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2025.105557>
- [110] Shrestha, B. S., Jones, B. W., Piñeiro, J. M., Spencer, J. A., Velez, J., Paul, N. C., Jodarski, G., Paudyal, S. (2026). Evaluation of Acoustic Pulse and Cold Laser therapies for the treatment of dairy cows with subclinical mastitis under organic management conditions. Frontiers in Veterinary Science, 13.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2026.1856042>
- [111] García, P., Rodríguez-Rubio, L., Martínez, B., Rodríguez, A., Donovan, D. M. (2019). Bacteriophages and their application against foodborne pathogens and bovine mastitis. Viruses, 11 (5), 404. DOI:10.3390/v11050404
- [112] Wu, Y., Yang, N., Mao, R., Hao, Y., Teng, D., Wang, J. (2022). *In Vitro* Pharmacodynamics and Bactericidal Mechanism of Fungal Defensin - Derived Peptides NZX and P2 against *Streptococcus agalactiae*. Microorganisms, 10 (5), 881.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms10050881>
- [113] Rowe, S. M., Godden, S. M., Royster, E., Timmerman, J., Crooker, B. A., Boyle, M. (2019). Cross-sectional study of the relationships among bedding materials, bedding bacteria counts, and intramammary infection in late-lactation dairy cows. Journal of Dairy Science, 102 (12), 11384-11400. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17074>
- [114] DeVries TJ, Aarnoudse MG, Barkema HW, Leslie KE, von Keyserlingk MAG. (2012). Associations of dairy cow behavior, barn hygiene, cow hygiene, and risk of elevated somatic cell count. Journal of Dairy Science, 95 (10), 5730-5739.
<https://doi.org/10.3168/jds.2012-5375>
- [115] Schukken, Y. H., Wilson, D. J., Welcome, F., Garrison-Tikofsky, L., Gonzalez, R. N. (2003). Monitoring udder health and milk quality using somatic cell counts. Veterinary Research, 34 (5), 579-596. DOI: 10.1051/vetres:2003028
- [116] Mollenhorst, H., van der Tol, P. P. J., Hogeveen, H. (2010). Somatic cell count assessment at the quarter or cow milking level. Journal of Dairy Science, 93 (7), 3358-3364. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2842>

- [117] Green, M. J., Leach, K. A., Breen, J. E., Green, L. E., Bradley, A. J. (2007). National intervention study of mastitis control in dairy herds in England and Wales. *Veterinary Record*, 160 (9), 287-293. <https://doi.org/10.1136/vr.160.9.287>
- [118] Hogeveen, H., Huijps, K., Lam, T. J. G. M. (2011). Economic aspects of mastitis: New developments. *New Zealand Veterinary Journal*, 59 (1), 16-23. <https://doi.org/10.1080/00480169.2011.547165>
- [119] Van den Borne, B. H. P., van Schaik, G., Lam, T. J. G. M., Nielen, M. (2010). Therapeutic effects of antimicrobial treatment during lactation of recently acquired bovine subclinical mastitis: Two linked randomized field trials. *Journal of Dairy Science*, 93 (1), 218-233. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2567>
- [120] Lipkens Z, Piepers S, De Vliegher S. (2023). Impact of selective dry cow therapy on antimicrobial consumption, udder health, milk yield, and culling hazard in commercial dairy herds. *Antibiotics*, 12 (5), 901. DOI:10.3390/antibiotics12050901.

ПРИЛОЗИ

ПРИЛОГ 1: Извори и референце приказаних слика:

- Сл. 1: Groupe ESA. *Mammary gland: physiology and anatomy – Anatomy of mammary gland*. Доступно на: https://www.groupe-esa.com/ladmec/bricks_modules/brick01/co/ZBO_Brick01_2.html (приступљено 15. 07. 2026.)
- Сл. 2: Roberts J. *The California mastitis test: what is the value?* UK-VET Livestock. Доступно на: <https://www.ukvetlivestock.com/content/cattle/cpd-article-the-california-mastitis-test-what-is-the-value> (приступљено 22. 07. 2026.)
- Сл. 3: Mastitis Vaccination. *The essentials of milk sampling: A step-by-step guide*. Доступно на: <https://mastitisvaccination.com/the-essentials-of-milk-sampling-a-step-by-step-guide/> (приступљено 29. 07. 2026.)
- Сл. 4: Shutterstock. *Testing antimicrobial susceptibility (disk diffusion test)*. Доступно на: <https://www.shutterstock.com/image-illustration/testing-antimicrobial-susceptibility-disk-diffusion-test-2510214881> (приступљено 12. 08. 2026.)
- Сл. 5: Bovine Vet Online. *8 strategies to reduce dry period mastitis to improve reproductive efficiency*. Доступно на: <https://www.bovinevetonline.com/news/education/8-strategies-reduce-dry-period-mastitis-improve-reproductive-efficiency> (приступљено 12. 08. 2026.)
- Сл. 6: MSD Veterinary Manual. *Mastitis in Cattle*. Доступно на: <https://www.msddvetmanual.com/reproductive-system/mastitis-in-large-animals/mastitis-in-cattle> (приступљено 13. 08. 2026.)

ПРИЛОГ 2: Приступ бази Агенције за лекове и медицинска средства Србије АЛИМС (2026):

- (АЛИМС). *Mastiplan LC, интрамамарни ињекцијски, 300 mg/20 mg – Упутство за лек*, решење бр. 323-01-00542-17-001. Подаци о саставу, циљној врсти, индикацијама, начину примене и терапијском режиму.
- (АЛИМС). *Synulox LC, интрамамарна суспензија за краве у лактацији – Упутство за лек*, решење бр. 323-01-00164-14-001. Подаци о саставу, активној супстанци, индикацијама и примени препарата.
- (АЛИМС). *Rilexine 200 LC, интрамамарна суспензија, 200 mg/9,4 g – Упутство за лек*, решење бр. 323-01-00317-19-001. Подаци о активној супстанци, саставу, индикацијама, дозирању, начину примене и каренци.
- (АЛИМС). *Cepravin DC, 250 mg/3 g, интрамамарна суспензија за краве у засушењу – Упутство за лек*, решење бр. 323-01-00415-16-001. Подаци о активној супстанци, циљној врсти, индикацијама, циљним узрочницима и начину примене.
- (АЛИМС). *Orbenin DC, 500 mg/3 g, интрамамарна суспензија за краве – Упутство за лек*, решење бр. 323-01-00450-18-001. Подаци о саставу, активној супстанци, индикацијама и примени код краве у засушењу.
- (АЛИМС). *Masticen Dry, 500 mg/5 g, интрамамарна суспензија – Упутство за лек*, решење бр. 323-01-00367-18-001. Подаци о саставу, активној супстанци, индикацијама и примени код краве у засушењу.
- (АЛИМС). *Bovaclox DC Xtra, 600 mg/5,4 g + 300 mg/5,4 g, интрамамарна суспензија – Упутство за лек*, решење бр. 323-01-00414-17-001. Подаци о саставу, активној супстанци, индикацијама и циљним микроорганизмима.
- (АЛИМС). *OrbeSeal, 2,6 g, интрамамарна суспензија за краве у засушењу – Упутство за лек*. Подаци о саставу, активној супстанци и примени код краве у засушењу.