

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKÉ MEDICINE

ZBORNİK PREDAVANJA
XLIII SEMINARA
ZA INOVACIJE
ZNAJIA VETERINARA



UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

**ZBORNİK PREDAVANJA XLIII SEMINARA
ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA**

Beograd, 2022.

XLIII SEMINAR ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA

Beograd, 25.02.2022.

Organizator:

Fakultet veterinarske medicine
Univerzitet u Beogradu

Organizacioni odbor:

Počasni predsednik: Prof. dr Milorad Mirilović, dekan

Predsednik: Prof. dr Danijela Kirovski

Članovi: Prof. dr Vanja Krstić, Doc. dr Milan Maletić, Doc. dr Slađan Nešić,
Doc. dr Ljubomir Jovanović, Asist. dr Branislav Vejnović, Maja Gabrić

Programski odbor:

Predsednik: Prof. dr Jakov Nišavić

Članovi: Prof. dr Ivan Jovanović, Prof. dr Vladimir Nešić, Prof. dr Nedeljko Karabasil, Prof. dr Dragan Šefer,
Prof. dr Sonja Radojičić, Prof. dr Ivan Vujanac, Doc. dr Miloš Vučićević



Izdavač:

Fakultet veterinarske medicine, Beograd
Centar za izdavačku delatnost i promet učila

CID

Za izdavača:

Prof. dr Milorad Mirilović, dekan FVM

Urednik:

Prof. dr Dragan Gvozdić

Lektura i korektura:

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Prof. dr Jakov Nišavić

Prof. dr Dragan Gvozdić

Dizajn korica:

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Prelom teksta:

Gordana Lazarević

Štampa:

Naučna KMD, Beograd, 2022

Tiraž: 450 primeraka

ISBN 978-86-80446-46-2

SPECIFIČNOST PRIMENE ANTIMIKROBNIH LEKOVA KOD RIBA

Vitimir Ćupić, Saša Ivanović, Sunčica Borozan, Andreja Prevendar Crnić,
Indira Mujezinović, Gordana Žugić, Romel Velev*

Proizvodnja ribe dramatično je porasla širom sveta i zauzima sve veći udeo (a time i značaj) u ukupnoj proizvodnji hrane animalnog porekla. Da bi se osigurala ovako velika proizvodnja, treba umanjiti štetni uticaj brojnih faktora spoljašnje sredine, a pre svega stresova, drastičnih promena u temperaturi, mikroorganizama, kao i raznih hemijskih supstancija, koje mogu itekako ugroziti život ribe. Od svih nabrojanih faktora poseban problem predstavljaju infektivne bolesti, uzrokovane raznim bakterijama. Većina bakterija, koje uzrokuju bolesti kod riba su normalni stanovnici vodenih sistema, i obično ne uzrokuju bolesti, odnosno (kao takve) ne predstavljaju problem. Međutim, kada su ribe izložene stresu, sa jednim od već navedenih faktora, isti mogu ugroziti imuni sistem jedinke, a usled toga olakšati rast bakterija, te tako povećati rizik za nastajanje bolesti.

Za lečenje bakterijskih infekcija koriste se antimikrobni lekovi, koji imaju veliki značaj u upravljanju zdravljem riba. Efikasnost antimikrobnih lekova u uklanjanju raznih infektivnih bolesti kod riba, zavisi od više faktora, odnosno ispunjenja više uslova, a to su: a) da li je zaisa prisutna bakterijska infekcija? b) da li su identifikovane bakterije osetljive na izabrani antibiotik? c) da li je lek pravilno doziran i primenjen u odgovarajućim intervalima? i d) da li su dodatni stresovi uklonjeni ili smanjeni?

Ključne reči: antimikrobni lekovi, imuni sistem, infektivne bolesti, proizvodnja ribe, stres

* Dr Vitimir Ćupić, profesor, dr Saša Ivanović, profesor, dr Sunčica Borozan, profesor, Univerzitet u Beogradu, Fakultet Veterinarske medicine, Beograd, R. Srbija; dr Andreja Prevendar Crnić, profesor, Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet, Zagreb, R. Hrvatska; dr Indira Mujezinović, profesor, Univerzitet u Sarajevu, Veterinarski fakultet, Sarajevo, R. Bosna i Hercegovina; dr Gordana Žugić, Agencija za lekove i medicinska sredstva R. Srbije; dr Romel Velev, profesor, Univerzitet u Skoplju, Veterinarski fakultet, R. Severna Makedonija

UVOD

U poslednje vreme proizvodnja ribe dramatično je porasla širom sveta i zauzima sve veći udeo (a time i značaj) u ukupnoj proizvodnji hrane animalnog porekla. Da bi se osigurala ovako velika proizvodnja, treba umanjiti štetni uticaj brojnih faktora spoljašnje sredine, a pre svega stresova, drastičnih promena u temperaturi, mikroorganizama, kao i raznih hemijskih supstancija, koje mogu itekako ugroziti život ribe. Od svih nabrojanih faktora poseban problem predstavljaju infektivne bolesti, uzrokovane raznim bakterijama (Anonymous, 2016; Yanong, 2016).

Za lečenje bakterijskih infekcija koristimo antimikrobne lekove. Ovi lekovi su veoma korisni i imaju veliki značaj u upravljanju zdravljem riba. Većina autora tvrdi da su antimikrobni lekovi samo „alat“, a ne i „magijski meci“, kako ih je još odavno nazvao Pol Erlih. Inače, sposobnost antimikrobnih lekova da pomognu u uklanjanju raznih infektivnih bolesti kod riba, zavisi od više faktora, odnosno pitanja na koje treba pre njihove primene dati odgovor, a to su: a) da li je zaista prisutna bakterijska infekcija? b) da li su identifikovane bakterije osetljive na izabrani antimikrobni lek? c) da li je lek pravilno doziran i primenjen u odgovarajućim intervalima? i d) da li su dodatni stresovi uklonjeni ili smanjeni? (Anonymous, 2016; Yanong, 2016).

Pre nego što se razmotre antimikrobni lekovi za moguću primenu, treba, pored prethodnog uklanjanja već navedenih izvora stresa (loš kvalitet vode, drastične promene temperature, loš kvalitet hrane, loše rukovanje ili transport), kod inficiranih riba ispitati prisustvo parazita. Ovo iz razloga, što bilo koji od navedenih faktora može biti primarni uzrok bolesti, a bakterijske infekcije najčešće nastaju sekundarno, kao odgovor na ovakve, odnosno loše načine upravljanja. U svakom slučaju, što god se ranije otkrije bolest i identifikuju „stresori“, te stepen bakterijske infekcije, ukupan gubitak ribe biće manji (Austin i Austin, 2007; Bergh, 2007; Yanong, 2016; Winton, 2001).

Optimalan pristup u borbi protiv bakterijskih infekcija

Bakterije koje uzrokuju infekcije kod riba spadaju u jednu od dve grupe: Gram-pozitivne ili Gram-negativne. Poznato je da se bakterije navedenih grupa (zbog drugačije strukture, kako ćelijske membrane, tako i ćelijskog zida) različito boje. Neki antimikrobni lekovi bolje deluju protiv Gram-pozitivnih bakterija, a drugi protiv Gram-negativnih bakterija. Većina bakterija koje inficiraju ribu su Gram-negativne, i od njih poseban značaj imaju: *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas salmonicida*, *Flavobacterium columnare*, *Vibrio* i *Pseudomonas* vrste. Glavna grupa Gram-pozitivnih bakterija koje uzrokuju bolesti kod riba su streptokoke. Treću grupu, čine bakterije, koje uključuju vrste *Micobacterium* spp. (Yanong, 2016).

Većina bakterija koje uzrokuju bolesti kod riba su normalni stanovnici vodenih sistema i obično ne stvaraju probleme. Međutim, ribe koje su pod stresom jed-

nog ili više pomenutih faktora mogu ugroziti imuniski sistem, te na taj način, učiniti ribe podložnijim bakterijskim infekcijama. Pored toga, faktori stresa koji ugrožavaju imuni sistem riba mogu favorizovati rast bakterija, što dodatno povećava rizik od izbijanja bolesti (Anonymous, 2016; Yanong, 2016).

Za lečenje bakterijskih infekcija kod riba koriste se antimikrobni lekovi i idealno bi bilo pre svake primene ovih lekova identifikovati uzročnika, odnosno uzročnike (biogram), te utvrditi na koje antimikrobne lekove su isti osetljivi, odnosno najosetljiviji (antibiogram). Iako testovi identifikacije mikroorganizama (kulture) i osetljivosti (antibiogram) obično zahtevaju određeno vreme, oni su ubedljivo najbolja metoda za odabir „pravog antimikrobnog leka“ u cilju ostvarenja uspešne terapije. Ukoliko doktor veterinarske medicine, želi što pre započeti terapiju (još za vreme trajanja navedenih testova), u takvim slučajevima on može primeniti antimikrobni lek širokog spektra delovanja (Stoskopf, 1988).

Pravilne doze i načini lečenja

Iako je odabir „pravog“ antimikrobnog leka važan prvi korak u kontroli bakterijske infekcije, isto tako, podjednako je važno i davanje bilo kojeg antimikrobnog leka u toku određenog broja dana. Drugim rečima, doktori veterinarske medicine, specijalisti iz ove oblasti, treba da proizvođačima ribe pruže uputstvo o dozi (količini antimikrobnog leka koju treba primeniti), učestalosti primene, tj. intervalu primene, trajanju terapije (koliko dugo) treba davati lek, kao i vremenu karence, tj. vremenu koje mora da protekne od poslednje primene leka, tj. koliko proizvođač od poslednje primene leka mora da sačeka, pre nego što proda ribu, kada su u pitanju ribe koje se koriste za ishranu ljudi. U svemu ovome veoma je značajna granica farmakologije farmakokinetika, koja upravo proučava brzinu i stepen apsorpcije, kao i način na koji se lekovi apsorbuju, distribuiraju unutar riba, metabolišu, odnosno hemijski menjaju u organizmu, te na kraju brzinu i stepen izlučivanja leka i njegovih metabolita iz organizma ribe. Dokazano je da poluvreme eliminacije antibakterijskih lekova značajno raste sa smanjenjem temperature. Bilo bi najbolje kada bi se doza podešavala u skladu sa promenom temperature vode, ali u kliničkoj praksi doza je obično fiksirana za određenu temperaturu (Toutain i sar., 2010).

Iako farmakokinetika mnogih antimikrobnih lekova nije naučno utvrđena kod većine vrsta riba (a posebno ne kod većine ukrasnih vrsta), procene aktivnosti mnogih antibiotika utvrđene su na osnovu kliničkog iskustva kod riba, koje služe za ishranu ljudi. U tabeli 1. i 2. su prikazane doze i intervali aplikacije određenih antimikrobnih lekova, kako kod riba, koje služe za ishranu ljudi, tako i za ukrasne ribe (Tabele 1 i 2).

Tabela 1. Doze antimikrobnih lekova koji se koriste u lečenju infekcija kod riba, koje služe za ishranu ljudi (Reimschuessel i sar., 2005).

LEK	VRSTA	DOZA (mg/kg)	Temperatura vode °C
Amoksicilin	Atlantski losos	12,5 mg/kg t.m., jednokratno, i.m.	13
	Atlantski losos, Orada	40-80 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	16-22
Ciprofloksacin	Šaran, Kalifornijska pastrmka, Afrički som	15 mg/kg t.m., jednokratno, i.m.	12-25
Difloksacin	Atlantski losos	10 mg/kg t.m., jednokratno p.o.	11
Enrofloksacin	Atlantski losos, Kalifornijska pastrmka, Brancin, Orada	5-10 mg/kg t.m., jednokratno, i.m. ili p.o.	10-26
Eritromicin	Kraljevski losos	0,1 g/kg t.m., u toku 21 dan, p.o.	10
Florfenikol	Atlantski losos	10 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	10-11
	Bakalar	10 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	8
Flumekvin	Jegulja	9 mg/kg t.m., jednokratno, i.m.	23
	Atlantski list, Potočna pastrmka, Grgeč	5-25 mg/kg t.m., jednokratno i.p. ili p.o.	5-25
	Jegulja	10 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	23
	Kalifornijska pastrmka	5 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	13
Gentamicin	Kanalski som, Peščana ajkula, Zlatni karaš	1-3.5 mg/kg t.m., jednokratno, i.m.	20-25
Nalidiksinska kiselina	Kalifornijska pastrmka, Amago losos	5-40 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	14-15
Oksolinska kiselina	Atlantski losos, Grgeč, Kanalski som, Bakalar, Kalifornijska pastrmka, Brancin	4-20 mg/kg t.m., jednokratno, i.p.	8-24
Oksitetraciklin	Afrički som, Šaran, Kalifornijska pastrmka, Aljaski crveni losos	5-60 mg/kg t.m., jednokratno, i.m.	12-25
Piromidinska kiselina	Jegulja, Zlatni karaš	5 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	26
Sulfadiazin	Atlantski losos, Šaran, Kalifornijska pastrmka	25-200 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	8-24
Sulfadimidin	Šaran, Kalifornijska pastrmka	100-200 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	10-20
Trimetoprim	Atlantski losos, Šaran, Kalifornijska pastrmka	1-100 mg/kg t.m., jednokratno, p.o.	8-24

Tabela 2. Doze antimikrobnih lekova koji se koriste u lečenju infekcija kod ukrasnih riba

LEK	ORALNA DOZA (preko hrane)	DOZA (koncentracija) U VODI
Amoksisicilin	2,4–7,2 g/kgg hrane/dan, u toku 10 dana	Nije preporučeno
Ampicilin	300 mg/kg hrane/dan, u toku 10 dana	Nije preporučeno
Eritromicin	3 g/kgg hrane/dan, u toku 10 dana	Nije preporučeno
Florfenicol	1,26 g/kg hrane, u toku 10 dana	Nije preporučeno
Gentamicin	90 mg/kg hrane/dan, u toku 10 dana	Nije preporučeno
Kanamycin	600 mg/kg hrane/dan, u toku 10 dana	189-378 mg/4,5 L vode, svaka 3 dana
Nalidiksinska kiselina	600 mg/kg hrane/dan, u toku 7–10 dana	500 mg/45 L vode, po potrebi ponoviti
Neomicin	3 g/kg hrane/dan, u toku 10 dana	5,0 g/45 L vode, svaki 3. dan, ukupno tri tretmana
Nitrofurazon	2,24 g/kg hrane/dan, u toku 10 danas	189–756 mg/45 L, u toku jednog sata, u toku 10 dana ili 378 mg/45 L, u toku 6-12 sati, u toku 10 dana
Oksolinska kiselina	300 mg/kg hrane/dan, u toku 10 dana	38 mg/45 L u toku 24 sata, po potrebi ponoviti ili 95 mg/4,5 L u toku 15 minuta, ponoviti dva puta dnevno u toku 3 dana
Oksitetraciklin	2,24 g/kg hrane/dan, u toku 10 dana	750–3,780 mg/45 L u toku 6–12 sati, u toku 10 dana (doza ce zavisiti od tvrdoce vode)
Napomena: Oralna primena lekova preko hrane je mnogo efikasnija i manje štetna za kvalitet vode, u odnosu na tretman mediciniranom vodom (kupanjem); tretman kupanjem može oštetiti biološku filtraciju vode (Carpenter i sar., 1996; Darwish i Hobbs 2005; Darwish i Ismaiel 2003; Anonymous. Merck Animal Health, 2013; Noga, 2010; Post, 1987; Stoskopf, 1988).		

Najvažniji načini primene lekova kod riba

U lečenju infekcija kod riba, antimikrobni lekovi se mogu primeniti na tri glavna načina: a) putem injekcije, b) oralno (u hrani) i u vodi (kupanjem) (Haya i sar., 2005; Yanong, 2016).

Primena putem injekcije

Injekcija je direktna i najefikasnija metoda za unošenje antimikrobnih lekova u organizam ribe. Ovom metodom se obezbeđuje najtačnije doziranje, i (usled toga) postiže i najveća efikasnost u lečenju raznih infekcija kod riba (Douet i sar., 2009). Nažalost, ovaj postupak, odnosno ova metoda je mnogo zahtevna i nepraktična za ribe. Koristi se obično samo za individualne tretmane, tj. samo za mali broj, pre svega skupih (ukrasnih) riba. Primena leka injekcijom, (kao što je poznato) obezbeđuje vrlo brzo postizanje visokih koncentracija leka u organizmu (Yan i Gilbert, 2004; Haya i sar., 2005). Međutim, ovakav način primene leka deluje stresogeno za ribe (hvatanje, držanje i nošenje u veterinarsku ambulantu), pa je u ovakvim slučajevima ribu potrebno prethodno anestetizirati. Antimikrobni lekovi se injekcijom obično aplikuju u intraperitonealnu šupljinu (i.p.) ili intramuskularno (i.m.) u dorzalni deo tela (Rodgers i Furones, 2009; Treves-Brown, 2001; Noga, 2010). Injekcijom se lekovi ribama najčešće aplikuju intraperitonealno, s tim da se ribama uskrati hrana 24 sata pre aplikacije. RIBE za ovaj način primene moraju imati telesnu masu najmanje 35 grama. Nepravilna aplikacija leka može uzrokovati nastajanje peritonealne adhezije, probleme u ovulaciji, lokalnu reakciju na mestu aplikacije, smanjiti kvalitet mesa, a nekad izazvati čak i smrt (Treves-Brown, 2001; Noga, 2010). Intramuskularne injekcije se preporučuju za ribe, duže od 13 cm i one čija telesna masa prevazilazi 15 grama. Najbolje mesto za aplikaciju je dorzalna muskulatura (lateralno od dorzalne peraje) i ovim načinom se može aplikovati relativno mala količina (zapremina) leka (0,05 ml/50 g ribe). Injekcije treba davati sporo. Ovaj način aplikacije (kao i prethodni intraperitonealni) ima takođe svoje nedostatke, jer može oštetiti mišić i dovesti do slabijeg kvaliteta mesa, a mogu se formirati i sterilni apscesi (Noga, 2010). Tačan volumen, odnosno zapremina antimikrobnog leka, zasnovan je na telesnoj masi ribe, preporučenoj dozi i koncentraciji aktivne supstancije u preparatu (Rodgers i Furones, 2009). Volumen leka se izračunava prema sledećoj formuli:

$$\text{Volumen antimikrobnog leka} = \text{preporučena doza (mg/kg)} \times \text{telesna masa ribe (kg)} / \text{koncentracija aktivne supstancije u preparatu (mg/ml)}$$

Primena (umešavanjem) u hrani

U lečenju infekcija kod riba, kako onih koje služe za ishranu ljudi, tako i ukrasnih riba uspešno se mogu koristiti antimikrobni lekovi umešani u hranu, tj. medicinirana hrana. To je ustvari najisplativiji i najčešće korišćeni način primene antimikrobnih lekova kod riba. Odgovarajuća doza antibiotika se meša u hranu (premix) uz korišćenje određenih nosača (vezivnih sredstava), kao što je želatina (do 5%), riblje ulje ili ulje repice (Shao, 2001). Smeša se zatim daje ribama tokom propisanog broja dana. Oralna primena antimikrobnih lekova zahteva da većina riba i dalje jede, odnosno da ima apetit, pa je vrlo bitno da se što ranije otkrije bakterijska bolest, pre nego što većina riba prestane da jede. Leče se samo ribe koje jedu. Veoma bolesne ribe koje više ne jedu imaju male šanse da prežive. Zato,

uvek treba mešati lek u onu hranu za koju smo sigurni da je riba rado uzima, pa će u slučaju bolesti biti veća verovatnoća da će riba jesti i lekovitu hranu, tj. hranu koja im je poznata u koju je umešan lek. Međutim, bolesna riba, ponekad neće da uzima hranu, pa je u tim slučajevima potrebno istim uskratiti hranu u vremenu od 12 do 24 sata (Rodgers i Furones, 2009; Reimschuessel i Miller, 2006).

Doziranje medicinirane hrane zavisi od koncentracije aktivne supstancije u samom preparatu, te broja, odnosno prosečne telesne mase riba u ribnjaku, a najčešće se lek dozira u gramima na 100 kg t.m. riba, po danu. U tom slučaju preračunati broj grama preparata po kg t.m. daje se ribama u određenoj količini hrane, koju ribe inače pojedu u toku dana (Rodgers i Furones, 2009). Poznato je da riba pojede dnevno hrane, koja čini oko 1% od njene telesne mase (Noga, 2010). Veliki problem je kod morskih riba što neki antimikrobni lekovi imaju malu efikasnost, koja je usko povezana sa njihovom malom bioraspoloživosti (na primer tetraciklini, usled vezivanja za jone kalcijuma i magnezijuma imaju bioraspoloživost manju od 10%). Značajno je spomenuti da upravo ova količina vezanih tetraciklina za jone kalcijuma i magnezijuma kontaminira životnu sredinu (Toutain i sar., 2010).

Tretman preko vode (kupanjem)

Iako je tretman (preko vode) kupanjem popularan i čest način ili metoda primene antimikrobnih lekova kod riba, ovaj način primene (u poređenju sa oralnom primenom, preko hrane, ili injekcijom) zahteva mnogo više leka da bi se postigao željeni rezultat, odnosno efikasnost. U mnogim slučajevima, čak i velike količine antimikrobnih lekova ubačene u vodu nisu garancija da će dovoljno leka stići, odnosno biti apsorbovano i ući u organizam ribe da bi se postigla željena efikasnost. S druge strane, kod morskih riba, koje u značajnoj količini unose vodu, može se apsorbovati lek u većoj (od potrebne) količini preko digestivnog trakta (Noga, 2010). Prekomerne količine antibiotika u vodi mogu povećati verovatnoću da bakterije koje se nalaze u vodi razviju rezistenciju na taj lek. Štaviše, da bi se izbegao loš kvalitet vode i potencijalna toksičnost, ovaj način primene zahteva da se između 70% i 100% vode menja posle svakog tretmana, ali i pre svake sledeće doze leka. Ovo se naročito odnosi na vodu u akvarijumima. Konačno, tretmani preko vode, tj. kupanjem ne preporučuju se u sistemima za recirkulaciju ili u bilo kom akvarijumskom sistemu gde prečišćena voda dolazi u kontakt sa biološkim filterom, jer antimikrobni lekovi mogu ubiti ili inhibirati nitrifikujuće bakterije u biološkim filterima, ovakvih sistema. Isto tako, ovakav način primene antimikrobnih lekova ne može se uspešno sprovesti u onim vodenim sistemima u koje stalno dotiče nova voda. Ako se tretira riba kupanjem, najidealnije bi bilo da se koriste (u zavisnosti od broja, odnosno količine) zasebne posude ili rezervoari određene zapremine iz kojih se uvek može ispustiti voda. Ukratko, tretman riba, kupanjem treba razmotriti samo kada većina riba ne jede, odnosno odbija hranu ili kada se tretiraju prvenstveno spoljne bakterijske infekcije, pa ribama (ali čim počnu da jedu) treba oralno primeniti antimikrobne lekove. Ovom metodom ribe mogu biti izložene rastvoru ili suspenziji nekog leka u određenom periodu. To može biti sa-

mo kratko u trajanju od nekoliko sekundi (kao „potapanje“), ili u trajanju od više minuta („kupanje“) (Haya i sar., 2005). Inače, ovaj način primene antimikrobnih lekova, (kao i primena putem hrane) nije stresogen za ribe (Reimschuessel i Miller, 2006). Zbog, prilično nepreciznog doziranja, ovaj način primene nije pogodan za lečenje sistemskih infekcija, već više za lečenje lokalnih infekcija kože i škruga (Rodgers & Furones, 2009). Antimikrobni lekovi, koji se mogu apsorbovati iz vode su: hloramini, dihidrostreptomycin, enrofloksacin, eritromicin, flumekvin, furpirinol, kanamicin, oksolinska kiselina, oxitetraciklin, nifurpirinol, sulfadimetoksin, sulfadimidin, sulfamonometoksin, sulfanilamid, sulfapiridin, sulfisomidin i trimetoprim. S druge strane, antimikrobni lekovi, koji se slabo apsorbuju ili uopšte ne apsorbuju posle ovakve primene su hloramfenikol i gentamicin (Reimschuessel i Miller, 2006). Tačno doziranje lekova, posle ovakvog načina primene, podrazumeva da se poznaje zapremina vode u određenom ribnjaku, rezervoaru ili akvarijumu (Rodgers i Furones, 2009).

Posledice nepravilnog doziranja i vremena lečenja

Ako je doza nekog leka previsoka ili je vreme lečenja predugo, postoji opasnost za pojavu toksičnih efekata kod riba, te mogu nastati oštećenja jetre, bubrega ili drugih organa. Novonastale promene mogu, ali i ne moraju biti reverzibilnog karaktera.

S druge strane, ako je doza nekog antimikrobnog leka suviše niska, ili je vreme lečenja prekratko, bakterije neće biti dovoljno uništene ili pak oslabljene toliko da ih imuni sistem potom ukloni. Stoga se, znatno povećava rizik od razvoja rezistencije kod bakterija na pojedine antimikrobne lekove. Kada bakterije postanu rezistentne na određeni antimikrobni lek, tada čak i visoke koncentracije tog leka više neće biti efikasne.

Problem postaje još i veći kada bakterije razviju rezistenciju na više antimikrobnih lekova, koji mogu biti čak iz više grupa. Na taj način postoji realna mogućnost nastajanja „superinfekcije“, gde se bakterije ne mogu više kontrolisati antimikrobnim lekovima. Jednom kada u vodenom sistemu nastane superinfekcija, obično je potrebno žrtvovati celokupnu populaciju inficiranih riba, te potpuno prekinuti proizvodnju, dezinfikovati navedeni vodeni sistem i početi sve ispočetka. Ovo očigledno nije poželjan ishod. Zato se maksimalno treba pridržavati i poštovati pravila pametne, odnosno razumne upotrebe antimikrobnih lekova, a to znači da uz (prethodno urađene testove identifikacije bakterija, odnosno uzročnika infekcije i ispitivanja osetljivosti istih na antimikrobne lekove), treba koristiti odgovarajuće lekove u pravim dozama i u dovoljno dugom vremenskom periodu, koji obezbeđuje najveću efikasnost (Anonymous, 2016; Yanong, 2016).

Najvažnije karakteristike pojedinih antimikrobnih lekova

Odmah treba napomenuti da se određeni antimikrobni lekovi, koji su zabranjeni da se koriste kod riba namenjenih za ishranu ljudi, mogu koristiti u lečenju

ukrasnih riba. Američka Agencija za hranu i lekove (FDA) odlučila je da koristi diskreciono pravo kako bi proizvodi namenjeni lečenju akvarijumskih riba bili dostupni. Ipak, zvanično nema odobrenih antimikrobnih lekova od strane FDA, koji su namenjeni za lečenje „ukrasnih riba“.

Eritromicin je najefikasniji protiv Gram-pozitivnih bakterija, kao što su vrste *Streptococcus*. Većina bakterija koje uzrokuju bolesti kod riba su Gram-negativne, pa eritromicin treba koristiti samo nakon što rezultati urađenog biograma i anti-biograma potvrde da će biti efikasan. Takođe, eritromicin nije posebno efikasan, kada se koristi (u vodi) kupanjem riba, pa ga zato treba davati samo injekcijama ili preko hrane. Eritromicin nije odobren od strane FDA za upotrebu kod riba koje služe za ishranu ljudi (Yan i Gilbert, 2004; Rodger, 2010).

Penicilini (amoksicilin i ampicilin), najefikasniji su protiv Gram-pozitivnih bakterija kao što su vrste *Streptococcus*. Stoga, iz istih razloga kao i gore navedeni eritromicin, ovi antimikrobni lekovi nisu dobar ili prvi izbor za lečenje većine bakterijskih infekcija kod riba. Nijedan penicilin FDA nije odobrila za upotrebu kod riba koje služe za ishranu ljudi (Darwish i Hobbs, 2005; Darwish i Ismaiel, 2003).

Oksitetraciklin i srodni antimikrobni lekovi se smatraju antibioticima širokog spektra delovanja (efikasni protiv velikog broja bakterija) i dobro deluju kada se umešaju u hranu. Međutim, tretmani preko vode (kupanjem) nisu toliko efikasni. Jedna studija (Nusbaum i Shotts, 1981) pokazala je da je som apsorbovao približno 15-17% oksitetraciklina dodanog u vodu tvrdoće 20 mg/L i pri pH 6,7. Međutim, kod najmanje dve vrste slatkovodnih riba, a posebno kod smuđa, ovaj lek ne postiže očekivani nivo u krvi ovih riba, kada su bile eksperimentalno izložene oksitetraciklinu preko vode u toku 8 sati (Hughes, 2002). Osim toga, poznato je da se kalcijum i magnezijum vezuju za tetracikline, pa tako i oksitetraciklin, čineći ih neaktivnim. To znači da je sa povećanjem tvrdoće vode (tj. povećanjem nivoa kalcijuma i magnezijuma) potrebno povećati doze ovih lekova, ukoliko se koriste u vodi (kupanjem riba). Stoga su tetraciklini neefikasni ili imaju slabiji efekt kada se koriste u lečenju morskih riba na ovaj način (Defoirdt i sar., 2011; Toutain, 2010).

Tetraciklini su osetljivi i na svetlost i pri raspadanju postaju smeđe boje. To doprinosi lošijem kvalitetu vode i može biti štetno za ribu. Vodu treba menjati odmah po završetku perioda lečenja. Zbog višegodišnje i neracionalne primene ovih lekova, brojne bakterije su stekle rezistenciju na tetracikline. Ipak, oksitetraciklin i dalje dobro deluje protiv većine bakterija *Flavobacterium columnare* (Yanong, 2016; Toutain, 2010).

Aminoglikozidi (gentamicin, neomicin, kanamicin i amikacin), veoma su efikasni protiv infekcija uzrokovanih Gram-negativnim bakterijama, kada se aplikuju injekcijom. Nažalost, pokazano je da ova grupa uzrokuje oštećenje bubrega kod riba, upravo kada se aplikuju injekcijom.

Kao grupa, ovi antimikrobni lekovi se ne smatraju efikasnim kada se koriste oralno ili preko vode (kupanjem). Izuzetak su kanamicin i neomicin, koji su efikasni protiv spoljnih infekcija, ako se koriste preko vode (kupanjem). Pored toga, veruje se da je kanamicin efikasan i kada se pomeša sa hranom, za lečenje gastro-

intestinalnih bakterijskih infekcija (Gilmartin i sar., 1976). FDA nije odobrila nijedan aminoglikozidni lek za upotrebu kod riba koje služe za ishranu ljudi.

Florfenikol je antimikrobni lek širokog antimikrobnog spektra delovanja, koji je odobren od strane FDA za upotrebu kod riba pod trgovačkim imenom Aquaflor (Merck Animal Health). Aquaflor se prodaje kao lek za primenu u hrani za životinje, i odobren je za upotrebu protiv specifičnih infekcija kod soma, i drugih slatkovodnih riba (Bebak i sar., 2007).

Hinoloni, (nalidiksinska kiselina i oksolinska kiselina), smatraju se antimikrobnim lekovima širokog spektra delovanja, kao što su tetraciklini. Ovi antimikrobni lekovi, najbolju efikasnost imaju u vodi sa kiselim pH (6,9 ili manje), a inhibira ih tvrda voda, odnosno joni kalcijuma. Iako se čini da dobro deluju i nakon primene preko vode (kupanjem) i kod oralnih tretmana, neke ribe mogu potonuti na dno i izgledati letargično nakon tretmana preko vode (kupanjem).

Pokazalo se da ovi antimikrobni lekovi oštećuju nervni sistem životinja, i FDA nije odobrila nijedan lek iz ove grupe za upotrebu kod riba. Hinoloni su usko povezani sa grupom lekova poznatih pod imenom „fluorohinoloni“, koji ustvari prema većini autora spadaju u hinolone, i čine II, III i IV generaciju hinolona. Inače, ovi lekovi su od strane FDA, kategorisani kao lekovi koji „mnogo zabrinjavaju“. Upotreba fluorohinolona ili hinolona za lečenje bilo koje životinje čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi (izuzev teladi, junadi i svinja) je nezakonita i potpuno neodgovorna. Ipak, ovi lekovi (enrofloksacin) se danas koriste širom sveta, kako kod riba koje se jedu, tako i onih akvarijumskih/ukrasnih vrsta riba i to kao lekovi, zadnje odbrane, ukoliko su prouzrokovali bakterije rezistentne na druge antimikrobne lekove (Anonymous, 2016; Yanong, 2016).

Nitrofurani (nitrofurantoin, nitrofurazon), obično se koriste kod ukrasnih riba, ali je FDA strogo zabranila upotrebu ovih lekova kod riba, koje služe za ishranu ljudi. FDA je posebno kategorisala nitrofurazon kao lek „od visokog značaja“ i ne bi smeo da se koristi u ribnjacima u kojim se uzgajaju vrste riba, namenjene za ishranu ljudi.

Iako se nitrofurani često koriste u tretmanima preko vode tj. kupanjem ukrasnih riba, oni su najefikasniji protiv površinskih infekcija i, ni u jednoj studiji u toku ispitivanja nije utvrđeno da se nitrofurazon lako apsorbuje sa površine tela u organizam ribe (Colorni i Paperna, 1983). Od svih predstavnika ove grupe lekova, pokazalo se da je furanace najefikasniji za upotrebu preko vode (kupanjem).

Pošto se nitrofurani inaktiviraju pod dejstvom svetlosti, da bi se postigao najefikasniji rezultat posle njihove primene, bilo bi poželjno da se vodena sredina, rezervoar ili akvarijum prethodno prekrije. Što se tiče primene nitrofurana u obliku oralnih (preko hrane) tretmana, ranije mišljenje je da ovi lekovi, možda nisu tako efikasni, ne može se u potpunosti prihvatiti, i danas sve više ima onih koji smatraju da je ipak potrebno (radi donošenja prave procene) sprovesti odgovarajuće farmakokinetičko istraživanje (Anonymous, 2016; Yanong, 2016).

Sulfonamidi, (uključujući kombinaciju sa diaminopirimidinima), takođe se smatraju antimikrobnim lekovima širokog antimikrobnog spektra delovanja. Ve-

čina sulfonamida nije toliko efikasna kao nekada, pre svega zbog njihove zloupotrebe, odnosno prekomerne upotrebe, te usled toga stvaranja rezistentnih mikroorganizama. Međutim, potencirani sulfonamidi, odnosno kombinacije sulfonamida i diaminopirimidina su i dalje efikasne. Jedan od registrovanih lekova danas u svetu jeste i lek Romet, koji sadrži sulfadimetoksin i ormetoprim. Pokazalo se da ovaj lek može da se meša sa hranom i kao takav ima dobru efikasnost. Međutim, ne deluje dobro ako se primeni preko vode (kupanjem riba). Odobren je od strane FDA za upotrebu kod soma i salmonida (Anonymous, 2016; Yanong, 2016).

Cefalosporini (ceftazidim i cefovecin), deluju protiv nekih Gram-pozitivnih i mnogih Gram-negativnih bakterija. Ovi lekovi se kao i fluorohinoloni, takođe smatraju antimikrobnim lekovima „višeg nivoa“ i retko se koriste u komercijalnoj akvakulturi, osim za upotrebu kod važnih i skupih riba. Oni se obično aplikuju injekcijom (Anonymous, 2016; Yanong, 2016).

Određivanje karence za antimikrobne lekove koji se koriste kod jestivih riba

Za sve lekove, pa tako i antimikrobne, koji se koriste u lečenju riba, da bi iste, odnosno muskulaturu (meso) ovih životinja mogli konzumirati ljudi, potrebno je (kao i za jestiva tkiva drugih životinja, mleko, jaja ili med) da posle primene leka, protekne određeno vreme neophodno da koncentracija ostataka, odnosno rezidua nekog leka u tkivima tretiranih životinja padne ispod maksimalno dozvoljene količine, odnosno količine, za koju se smatra da je bezbedna za organizam ljudi, ukoliko konzumiraju tkiva tretiranih životinja. Ovo vreme se naziva **karenca**. Kod riba temperatura vode ima veliki uticaj na farmakokinetiku lekova, pa samim tim i na period karence. Zato se kod riba period karence izražava u broju stepeni – dana. Tako, na primer ako jedan lek ima karencu od 160° dana, to znači da karenca za tkivo ribe iznosi 16 dana, ukoliko je temperatura vode 10°C, odnosno 10 dana, ako je temperatura vode 16°C. Iz ovoga se vidi da se sa porastom temperature vode broj dana karence smanjuje (Anonymous, 2011).

ZAKLJUČCI

U lečenju infekcija kod riba, antimikrobni lekovi se mogu primeniti na tri glavna načina: a) putem injekcije, b) oralno (u hrani) i c) u vodi (kupanjem).

- Primena lekova putem injekcija obezbeđuje najtačnije doziranje, i (usled toga) postiže se i najveća efikasnost u lečenju raznih infekcija kod riba. Nažalost, ova metoda je mnogo zahtevna i nepraktična za ribe. Koristi se obično samo za individualne tretmane, tj. samo za mali broj, pre svega skupih (ukrasnih) riba.
- Primena antimikrobnih lekova (umešavanjem) u hrani predstavlja najisplativiji i najčešće korišćeni način primene antimikrobnih lekova kod riba, koje imaju apetit.

- Primena lekova (preko vode) kupanjem je popularan i čest način ili metoda primene antimikrobnih lekova kod riba. Međutim, ovaj način primene (u poređenju sa oralnom primenom, preko hrane, ili injekcijom) zahteva mnogo više leka da bi se postigao željeni rezultat, odnosno efikasnost.

U lečenju bakterijskih infekcija kod riba najčešće se koriste sledeće grupe antimikrobnih lekova: penicilini, makrolidi, tetraciklini, amfenikoli, aminoglikozidi, hinoloni, sulfonamidi, diaminoprimidini i cefalosporini.

Zahvalnica:

Rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-9/2021-14).

LITERATURA

1. *Anonymous*, 2013, Merck Animal Health.
2. *Anonymous*, 2011, FDA. Aquaculture Drugs. In Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance, Rockville, USA: Center for Food Safety and Applied Nutrition, 183 -208.
3. *Austin B. & Austin DA*, 2007, Control. In Bacterial Fish Pathogens, Springer Netherlands, 337-404.
4. *Bebak JA, Welch TJ, Starliper CE, Baya AM. & Garner MM*, 2007, Improved husbandry to control an outbreak of rainbow trout fry syndrome caused by infection with *Flavobacterium psychrophilum*. *J Am Vet Med Assoc*; 231 (1):114-6.
5. *Bergh O*, 2007, The dual myths of the healthy wild fish and the unhealthy farmed fish. *Dis Aquat Organ*; Boerlin, 75 (2):159-64.
6. *Carpenter JW, Mashima TY. and Rupiper DJ*, 1996, Exotic animal formulary. First ed. Greystone Publications, Manhattan, KS, Use of Antibiotics in Ornamental Fish Aquaculture, 310 pp.
7. *Coloni A. and Paperna I*, 1983, "Evaluation of nitrofurazone baths in the treatment of bacterial infections of *Sparus aurata* and *Oreochromis mossambicus*." *Aquaculture*, 35: 181-186.
8. *Darwish AM. and Hobbs MS*, 2005. "Laboratory efficacy of amoxicillin for the control of *Streptococcus iniae* infection in blue tilapia." *Journal of Aquatic Animal Health*, 17(2):197-202.
9. *Darwish AM. and Ismaiel AA*, 2003, "Laboratory efficacy of amoxicillin for the control of *Streptococcus iniae* infection in sunshine bass." *Journal of Aquatic Animal Health*, 15:209-214.
10. *Defoirdt T, Sorgeloos P. & Bossier P*, 2011, Alternatives to antibiotics for the control of bacterial disease in aquaculture. *Current Opinion in Microbiology*, 14 (3):251258.
11. *Douet DG, Le Bris H. & Giraud E*, 2009, Environmental Aspects of Drug and Chemical Use in Aquaculture: An Overview. In *The Use of Veterinary Drugs and Vaccines in Mediterranean Aquaculture*, edited by Basurco Rogers C.J., B. Zaragoza: CIHEAM – IAMZ.
12. *Francis-Floyd R, Petty BD, Pouder DB, Yanong RPE., and Watson CA*, 2005, Two-day fish health management workshop. UF/IFAS, Departments of Fisheries and Aquatic Sciences, CALS and Large Animal Clinical Sciences, CVM.
13. *Gilmartin WG, Camp BJ. and Lewis DH*, 1976, Bath treatment of channel catfish with three broad spectrum antibiotics. *Journal of Wildlife Diseases*, 12: 555-559.
14. *Haya K, Burrige L, Davies I. & Ervik A*, 2005, A Review and Assessment of Environmental Risk of Chemicals Used for the Treatment of Sea Lice Infestations of Cultured Salmon. In *Environmental Effects of Marine Finfish Aquaculture*, edited by Barry Hargrave, Springer Berlin / Heidelberg, 305-340.
15. *Hughes K. Unpublished data; Smith SA, 2002.*, Virginia Tech, pers. comm., and Yanong RPE. University of Florida, (Unpublished data)

16. *Kitzman JV and Holley JH, 1989*, Drug distribution and tissue concentration of gentamicin in the channel catfish. Proceedings, 29th Annual Conference, International Association for Aquatic Animal Medicine, San Antonio, TX, 18-22.
17. *Noga EJ*. Fish disease: diagnosis and treatment. 2nd edition. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, MO. 32010; 67 pp.
18. *Nusbaum KE and Shotts EB, 1981*, Absorption of selected antimicrobial drugs from water by channel catfish, *Ictalurus punctatus*. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 38: 993-996.
19. *Post G, 1987*, Textbook of fish health. TFH Publications, Inc., Neptune City, NJ. 288.
20. *Reimschuessel R. & Miller R, 2006*, Antimicrobial Drug Use in Aquaculture. In Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, edited by J.F. Prescott, Baggot, J.D., Walker, R.D., Dowling, P.M., 2006; 593-606. Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional.
21. *Reimschuessel RL, Stewart E, Squibb K, Hirokawa T, Brady D, Brooks B, Shaikh & Hodsdon C, 2005*, Fish drug analysis--Phish-Pharm: a searchable database of pharmacokinetics data in fish. AAPS J no. 7 (2):E288-327.
22. *Rodger HD, 2010*, Fish Disease Manual. Marine Institute and the Marine Research, SubProgramme of the National Development Plan. Original edition, PBA/AF/08/003)
23. *Rodgers CJ. & Furones MD, 2009*, Antimicrobial Agents in Aquaculture: Practice, needs and issues. In The Use of Veterinary Drugs and Vaccines in Mediterranean Aquaculture, edited by Basurco Rogers C.J., B. Zaragoza: CIHEAM – IAMZ.
24. *Shao ZJ, 2001*, Aquaculture pharmaceuticals and biologicals: current perspectives and future possibilities. Adv Drug Deliv Rev no, 50 (3):229-43.
25. *Stoskopf MK, 1993*, Fish medicine. W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA; 882 pp.
26. *Stoskopf M, 1988*, Fish chemotherapeutics. In Veterinary clinics of North America, Small Animal Practice: Tropical Fish Medicine. March. M. Stoskopf (ed). W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA; 331-348.
27. *Toutain PL, Ferran A. & Bousquet-Melou A, 2010*, Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Handb Exp Pharmacol, (199):19-48.
28. *Treves – Brown KM, 2001*, Applied Fish Pharmacology. Edited by G. Poxton Michael. 3 vols. Vol. 3, Aquaculture. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
29. *Winton JR, 2001*, Fish Health Management. In Fish Hatchery Management, edited by G. Wedemeyer, Bethesda, USA: American Fisheries Society, 559 - 640.
30. *Yan, S. S. & Gilbert, JM, 2004*, Antimicrobial drug delivery in food animals and microbial food safety concerns: an overview of in vitro and in vivo factors potentially affecting the animal gut microflora. Adv Drug Deliv Rev no., 56 (10):1497-521.
31. *Yanong RPE, 2016*, professor, UF/IFAS Extension Program in Fisheries and Aquatic Sciences, School of Forest Resources and Conservation, Tropical Aquaculture Laboratory, Ruskin, FL 33570.

SPECIFICITY OF APPLICATION OF ANTIMICROBIAL DRUGS IN FISH

**Vitomir Čupić, Saša Ivanović, Sunčica Borozan, Andreja Prevendar Crnić,
Indira Mujezinović, Gordana Žugčić, Romel Velev**

Fish production has increased dramatically around the world and occupies an increasing share (and thus importance) in the total production of food of animal origin. In order to ensure such a large production, it is necessary to reduce the harmful impact of numerous environmental factors, and above all stress, drastic changes in temperature, microorganisms, as well as various chemical substances that can endanger the life of

fish. Of all the listed factors, infectious diseases caused by various bacteria are a special problem. Most bacteria that cause disease in fish are normal inhabitants of aquatic systems, and usually do not cause disease, or (as such) are not a problem. However, when fish are exposed to stress, with one of the already mentioned factors, they can endanger the individual's immune system, and consequently facilitate the growth of bacteria, and thus increase the risk of developing the disease.

Antimicrobial drugs, which are of great importance in managing fish health are used to treat bacterial infections. The effectiveness of antimicrobial drugs in eliminating various infectious diseases in fish depends on several factors, ie the fulfillment of several conditions: a) is a bacterial infection really present? b) are the identified bacteria sensitive to the chosen antibiotic? c) is the drug properly dosed and administered at appropriate intervals? and d) have additional stresses been removed or reduced?

Key words: antimicrobial drugs, fish production, infectious diseases, immune system, stress

**Organizaciju XLIII simpozijuma za inovacije znanja veterinara,
finansijski su podržale sledeće organizacije i preduzeća:**

Pokrovitelj

Ministarstvo poljoprivrede šumarstva i vodoprivrede – Uprava za veterinu
uz podršku Veterinarske komore Srbije

Veliki sponzori:

Ave & Vetmedic
Aevum pet care
Kinološki savez Srbije
Veterinarski institut dr Vaso Butozan

Sponzori:

VSI Kraljevo
VSI Jagodina
Naučni institut za veterinarstvo Srbije
Institut za higijenu u tehnologiju mesa
Marlofarma
Promedia
Vivogen
VS Bujanovac
Veterinarski zavod Subotica
Hrana produkt
Superlab
VSI Šabac
Naučni institut za veterinarstvo Novi Sad
UVPS
VSI Niš
Krka Farma
Fishcorp 2000 feed
Evrolek
Zoolek
Biochem Balkan
VSI Subotica
VSI Sombor
VS Mladenovac
Naturavitalis
VSI Pančevo
VSI Zaječar
Lusa vet
Royal Vet
VSI Požarevac
Primavet

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

636.09(082)

СЕМИНАР за иновације знања ветеринара (43 ; 2022 ; Београд)

Zbornik predavanja XLIII Seminara za inovacije znanja veterinara, Beograd, [25.02.2022.] / [urednik Dragan Gvozdić]. - Beograd : Fakultet veterinarske medicine, Centar za izdavačku delatnost i promet učila, 2022

(Beograd : Naučna KMD). - [7], 205 str. : ilustr. ; 24 cm

Na vrhu nasl. str.: Univerzitet u Beogradu. - Tiraž 450. - Str. [3]: Predgovor / Milorad Mirilović, Danijela Kirovski. - Bibliografija uz svaki rad. - Summeries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-46-2

а) Ветерина - Зборници

COBISS.SR-ID 58357769