

SRPSKO VETERINARSKO DRUŠTVO



ZBORNİK RADOVA I KRATKIH SADRŽAJA

32. SAVETOVANJE VETERINARA SRBIJE



Zlatibor, 9–12. septembar 2021.

32. SAVETOVANJE VETERINARA SRBIJE
Zlatibor, 09–12. septembar, 2021.

Organizator:

Srpsko veterinarsko društvo

Suorganizatori:

Fakultet veterinarske medicine Univerzitet u Beogradu
Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Departman za veterinarsku medicinu

Pokrovitelji:

Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, Uprava za veterinu
Veterinarska komora Srbije

Predsednik SVD: Prof. dr Milorad Mirilović, dekan FVM

Organizacioni odbor:

Predsednik: Milorad Mirilović

Potpredsednici: Stamen Radulović i Miodrag Rajković

Sekretar: Jasna Stevanović

Tehnički sekretar: Katarina Vulović

Marketing menadžer: Nebojša Aleksić

Programski odbor:

Nedeljko Karabasil (predsednik), Danijela Kirovski, Sonja Radojičić, Sanja Aleksić Kovačević, Bojan Toholj,
Slobodanka Vakanjac, Ivan Vujanac, Vitomir Čupić, Dragan Šefer, Milan Maletić, Vladimir Dimitrijević

Počasni odbor:

Branislav Nedimović, Emina Milakara, Nedeljko Tica, Ivan Bošnjak, Ivan Stančić, Mišo Kolarević,
Saša Bošković, Nenad Budimović, Ratko Ralević

Sekretarijat:

Slobodan Stanojević, Sava Lazić, Ivan Miloš, Miodrag Bošković, Radislava Teodorović, Milutin Simović,
Zoran Rašić, Milan Đorđević, Predrag Maslovarić, Zoran Jevtić, Zoran Knežević, Vojislav Arsenijević,
Ljubinko Šterić, Dragutin Smoljanović, Miloš Petrović, Bojan Blond, Vesna Đorđević, Dobrila Jakić-Dimić,
Branislava Belić, Slavica Kuša Jelesijević, Milica Lazić, Laslo Matković, Darko Bošnjak, Petar Milović,
Rade Došenović, Nikola Milutinović, Gordana Žugić, Jasna Stevanović, Željko Sladojević

Izdavač:

Srpsko veterinarsko društvo, Beograd

Za izdavača:

Prof. dr Milorad Mirilović, predsednik SVD

Urednici:

Prof. dr Miodrag Lazarević i prof. dr Nedeljko Karabasil

Lektura i korektura: Prof. dr Lazarević Miodrag

Tehnički urednik: Lazarević Gordana

Tehnička izrada korica: Branislav Vejnović

Štampa: Naučna KMD, Beograd, 2021

Tiraž: 400 primeraka

ISBN 978-86-83115-43-3

SADRŽAJ

- ◆ **Milanko Šekler, Dejan Vidanović, Bojana Tešović, Kazimir Matović, Nikola Vasković, Aleksandar Žarković, Zoran Debeljak, Marko Dmitrić, Tamaš Petrović, Sava Lazić:**
Uloga i značaj veterinarske službe u uslovima aktuelne pandemije 1
- ◆ **Zoran Rašić, Milorad Mirilović, Dragiša Trailović, Radmila Marković:**
Akademija veterinarske medicine Srpskog veterinarskog društva – čast
i ponos veterinarske profesije 31

TEMATSKO ZASEDANJE I

AKTUELNA EPIZOOTIOLOŠKA SITUACIJA

- ◆ **Boban Đurić, Tatjana Labus, Jelica Uzelac, Saša Ostojić, Aleksandra Nikolić, Jelena Ćuk:**
Epizootiološka situacija u Srbiji 2020. godine 35
- ◆ **Mišo Kolarević, Miodrag Rajković, Miloš Petrović, Zoran Raičević, Siniša Grubač, Slobodan Stanojević, Radomir Došenović, Boban Đurić, Saša Ostojić, Irena Milosavljević, Zoran Sporić:**
Saniranje žarišta AKS na farmi svinja i značaj biosigurnosnih mera u kontroli bolesti 36
- ◆ **Milijana Nešković, Bojan Ristić, Rade Došenović, Branislav Aleksić, Zoran Debeljak, Jasna Prodanov Radulović:**
Epizootiološka situacija afričke kuge svinja u Zaječarskom i Borskom okrugu 44
- ◆ **Zoran Debeljak, Aleksandar Tomić, Nikola Vasković, Dejan Vidanović, Kazimir Matović, Aleksandar Žarković, Milanko Šekler, Marko Dmitrić, Slavica Jovanović, Danijela Šaponjić:**
Epizootiološka situacija, karakteristike i mere kontrole afričke kuge svinja u Rasinskom okrugu 46
- ◆ **Milena Živojinović, Slavonka Stokić Nikolić, Ivan Dobrosavljević, Milica Lazić, Oliver Savić, Jovan Popović, Sonja Paunović:**
AKS u populaciji divljih svinja u Braničevskom okrugu 61
- ◆ **Miroljub Dačić, Igor Đorđević, Zoran Rašić, Katarina Anđelković, Dušan Simonović, Jelena Petković:**
Epizootiološka situacija, pojava i suzbijanje AKS u Pomoravskom okrugu 62
- ◆ **Saša Ostojić:**
Aktivnosti nacionalnog kriznog štaba u suzbijanju AKS 63
- ◆ **Spomenka Đurić, Branislav Vejnović, Jelena Janjić, Radislava Teodorović, Aleksandra Nikolić, Drago Nedić, Milorad Mirilović:**
"Cost-benefit" analiza pri pojavi bolesti plavog jezika kod domaćih preživara u Republici Srbiji 64
- ◆ **Dragana Dimitrijević, Verica Jovanović, Dejan Ivanović, Marija Milić:**
Epidemiološka situacija zoonoza u Srbiji tokom pandemije COVID 19 i granični prelazi 73
- ◆ **Mihajlo Erdeljan, Tijana Kukurić, Ivana Davidov, Miodrag Radinović:**
Aktuelna epidemiološka situacija virusa Zapadnog Nila u Evropi 74

TEMATSKO ZASEDANJE II

REPRODUKCIJA I ZDRAVSTVENA ZAŠTITA FARMSKIH ŽIVOTINJA

- ◆ **Milan Maletić, Miloš Pavlović, Vladimir Magaš, Miloje Đurić, Ljubodrag Stanišić, Slobodanka Vakanjac, Jovan Blagojević:**
Reproduktivni poremećaji kod krava prouzrokovani promenama na jajnicima – da li je baš uvek kao što izgleda? 83
- ◆ **Jelena Apić, Ivan Galić, Ivan Stančić, Tomislav Barna, Slobodanka Vakanjac, Aleksandar Milovanović:**
Proteini spermalne plazme nerastova kao genetski markeri kvaliteta semena 92

◆ Ivan Vujanac, Radiša Prodanović, Jovan Bojkovski, Sreten Nedić, Sveta Arsić, Slavica Dražić, Milica Stojić, Danijela Kirovski: Proteini toplotnog stresa kao potencijalni biomarkeri tolerancije na toplotni stres kod visokomlečnih krava	104
◆ Božidar Savić, Nemanja Zdravković, Oliver Radanović, Nemanja Jezdimirović, Branislav Kureljušić, Bojan Milovanović, Ognjen Stevančević: Klinička slika, patomorfološke promene i mikrobiološke karakteristike izolata <i>Salmonella enterica</i> subspecies <i>Enterica</i> serovar choleraesuis infekcije kod zalučene prasadi	111
◆ Saša Ivanović, Vitomir Čupić, Sunčica Borozan, Silva Dobrić, Dejana Čupić-Miladinović, Mila Savić, Žolt Bečkei, Nevena Borozan: Primena doksiciklina kod farmskih životinja	113
◆ Zorana Kovačević, Miodrag Radinović, Dragana Tomanić, Jovan Stanojević, Nebojša Kladar, Biljana Božin: Antibiotska rezistencija najčešćih uzročnika mastitisa krava	125
◆ Nemanja Zdravković, Milan Ninković, Oliver Radanović, Božidar Savić, Đorđe S. Marjanović, Radoslava Savić Radovanović: Nalaz <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kod zapaljenja pluća prasadi	133
◆ Marko Pajić, Slobodan Knežević, Dalibor Todorović, Biljana Đurđević, Milena Samojlović, Miloš Pelić, Suzana Vidaković Knežević, Dušan Lazić, Zdravko Tomić: Pojava infektivnog laringotraheitisa u jatima koka nosilja na području Vojvodine	138
◆ Teodora Vasiljević, Oliver Stanković, Milka Đermanov, Bojan Vujić, Ivan Marković, Žarko Avramov: Ponašanje i dobrobit svinja u farmskim uslovima držanja	139
◆ Nenad Popov, Željko Mihaljev, Milica Živkov Baloš, Sandra Jakšić, Sava Lazić, Dubravka Milanov, Gospava Lazić, Marko Pajić: Kvalitet vode kao faktor biosigurnosti na farmama svinja	145
◆ Jovan Stanojević, Miodrag Radinović, Marko R. Cincović, Branislava Belić, Zorana Kovačević, Tijana Kukurić: Uticaj mastitisa na hemijski sastav mleka kod krava	146
◆ Srđan Todorović, Marko R. Cincović, Zoran Ružić, Zdenko Kanački, Ivan Galić, Ivica Jožef, Mirko Dražić: Konzentracija progesterona u krvi i pojava endometritisa kod krava sa zaostalom posteljicom	152

TEMATSKO ZASEDANJE III

NUTRITIVNA PREVENCIJA I TERAPIJA METABOLIČKIH POREMEĆAJA ŽIVOTINJA U INTENZIVNOJ STOČARSKOJ PROIZVODNJI

◆ Dragan Šefer, Dejan Perić, Stamen Radulović, Svetlana Grdović, Lazar Makivić, Dragoljub Jovanović, Radmila Marković: Zasušenje – nutritivni izazov u prevenciji metaboličkih bolesti kod preživara	159
◆ Radmila Marković, Stamen Radulović, Dejan Perić, Dragan Šefer: Značaj optimalnog obezbeđivanja kalcijuma i fosfora u hrani za životinje	167
◆ Radulović Stamen, Jokić Živan, Šefer Dragan, Marković Radmila, Perić Dejan, Rašić Zoran, Kojičić-Stefanović Jasmina: Značaj i uloga ishrane u nastanku i prevenciji sindroma iznenadne smrti brojlera	177
◆ Dejan Perić, Radmila Marković, Stamen Radulović, Svetlana Grdović, Dragoljub Jovanović, Dragan Šefer: Nutritivne strategije u prevenciji i terapiji anemije usled deficita gvožđa kod prasadi	192

◆ Marcela Šperanda, Veronika Halas, Melinda Kovacs, Zdenko Lončarić, Jakov Jurčević, Tomislav Šperanda, Mislav Đidara, Dalibor Đud: Biofortifikacija i drugi tehnološki postupci obogaćivanja hrane za životinje	204
◆ Jelena Janjić, Branislav Baltić, Milorad Mirilović, Drago Nedić, Spomenka Đurić, Branislav Vejnović, Radmila Marković: Uticaj dodavanja srednjelančanih masnih kiselina na ekonomsku efikasnost ishrane brojlera	213
◆ Zoran Ružić, Zdenko Kanački, Srđan Todorović, Dušan Lazić, Slobodan Knežević, Suzana Vidaković Knežević: Rano termalno kondicioniranje dovodi do kompezatornog rasta i bolje konverzije hrane kod tovnih pilića u uslovima toplotnog stresa	222

TEMATSKO ZASEDANJE IV

GAJENJE, PATOLOGIJA I ZDRAVSTVENA ZAŠTITA RIBA

◆ Zoran Marković, Marko Stanković, Božidar Rašković, Ivana Živić, Vladimir Radosavljević: Diverzifikacija na ribnjacima – kao alternativa intenziviranju proizvodnje u težnji ostvarivanja većeg prihoda uz manji rizik od bolesti riba	227
◆ Vladimir Radosavljević, Dimitrije Glišić, Vesna Milićević, Tatjana Labus, Oliver Radanović, Nemanja Zdravković, Zoran Marković: Sistem zdravstvene kontrole riba i najznačajnije bolesti u akvakulturi Srbije	228
◆ Ksenija Aksentijević, Maja Marković: Održavanje zdravlja riba u akvakulturi: epidemiološki pristup prevenciji i kontroli infektivnih bolesti	234
◆ Vitomir Ćupić, Saša Ivanović, Sunčica Borozan, Andreja Prevendar Crnić, Indira Mujezinović, Gordana Žugić, Romel Vele, Dejana Ćupić Miladinović: Primena antimikrobnih lekova kod riba	245
◆ Ksenija Aksentijević: Pojava antimikrobne rezistencije u akvakulturi – šta do sada znamo i koji su sledeći koraci?	258
◆ Vitomir Ćupić, Saša Ivanović, Sunčica Borozan, Andreja Prevendar Crni, Indira Mujezinović, Gordana Žugić, Romel Vele, Dejana Ćupić Miladinović: Pesticidi toksični za ribe	264
◆ Nikolina Novakov, Brankica Kartalović, Željko Mihaljev, Dušan Lazić, Branislava Belić, Dragan Rogan: Koncentracije teških metala i policikličnih aromatičnih ugljovodonika u dagnjama sa tržišta Srbije	275
◆ Sandra Nikolić, Nikolina Novakov, Aleksandar Potkonjak: Određivanje pola kod jesetarskih riba primenom ultrazvuka	276
◆ Dušan Lazić, Miloš Pelić, Slobodan Knežević, Marko Pajić, Zoran Ružić, Tijana Kukurić, Nikolina Novakov: Upotreba aparata za elektroribolov u svrhe uzorkovanja riba	277

TEMATSKO ZASEDANJE V

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA I REPRODUKCIJA KUĆNIH LJUBIMACA

◆ Plamen Trojačanec, Blagica Sekovska: Komunikacija sa klijentima u maloj praksi: strategije rešavanja problema u zahtevnim situacijama	281
◆ Kreszinger Mario, Pačin Marko: Vijci i ploče kao implantanti za osteosintezu	292

◆ Natalija Milčić Matić: Kušingov sindrom: onkološko ili endokrino oboljenje?	303
◆ Ivan Stančić i Ivan Galić: Poremećaji reprodukcije mužjaka pasa – problemi veterinara i odgajivača.....	309
◆ Ozren Smolec, Ivo Kokalj, Tomislav Bosanac, Bojan Toholj: Abdominalni kompartment sindrom u pasa	314
◆ Marko Pečin: Nova osteoinduktivna metoda liječenja defekta humerusa u pasa nakon nastrijela upotrebom RHBMP6 u autolognom koagulumu sa keramikom	315

TEMATSKO ZASEDANJE VI

ODRŽIVI UZGOJ, OČUVANJE I PROIZVODI SA DODATOM VREDNOŠĆU AUTOHTONIH RASA DOMAĆIH ŽIVOTINJA I SLOBODNE TEME

◆ Elmin Tarić, Besckei Zsolt, Ružica Trailović, Mila Savić, Vladimir Dimitrijević: Značaj animalnih proizvoda sa dodatom vrednošću za opstanak i promociju ugroženih animalnih genetičkih resursa – sjenička ovca	319
◆ Ružica Trailović, Mila Savić, Vladimir Dimitrijević: Očuvanje autohtonih rasa domaćih životinja kroz održivu proizvodnju i zaštitu ambijenta	320
◆ Katarina Nenadović, Ljiljana Janković, Vladimir Dimitrijević, Marijana Vučinić: Dobrobit životinja u ekstenzivnim uslovima proizvodnje	321
◆ Radoslava Savić Radovanović, Mladen Mihajlović, Saša Bošković, Drago Nedić, Dragan Vasilev: Stanje i perspektive u organskoj proizvodnji Republike Srpske	332
◆ Antonija Rajčić, Milan Ž. Baltić, Ivana Branković Lazić, Branislav Baltić, Marija Starčević, Slađan Nešić: Patohistološke karakteristike drvenastih grudi i kvalitet mesa brojlera	333
◆ Milan Ž. Baltić, Saša Bošković, Ivana Branković Lazić, Branislav Baltić, Antonija Rajčić, Jelena Janjić, Marija Starčević: Kulinarski i industrijski postupci omeškavanja mesa	339
◆ Svetlana Grdović, Stamen Radulović, Dejan Perić, Radmila Marković Dragan Šefer: Prilog sagledavanju potencijala livada i pašnjaka Stare planine za uzgoj autohtonih rasa životinja	347
◆ Vitomir Čupić, Saša Ivanović, Sunčica Borozan, Dobrić Silva, Andreja Prevendar Crnić, Indira Mujezinović, Gordana Žugić, Romel Vele, Dejana Čupić Miladinović: Neracionalna primena antimikrobnih lekova u veterinarskoj medicini kao mogući uzrok štetnih efekata na životnu sredinu	348
◆ Tijana Kukurić, Mihajlo Erdeljan, Dušan Lazić, Ivan Galić, Jovan Stanojević: Detekcija srčanih šumova kod konja	359
◆ Slobodan Knežević, Marko Pajić, Suzana Vidaković Knežević, Dušan Lazić, Biljana Đurđević, Zoran Ružić, Zdenko Kanački, Vladimir Polaček, Milutin Đorđević: Uticaj različitih vrsta prostirke na emisiju štetnih gasova u brojlerskoj proizvodnji	363
◆ Suzana Vidaković Knežević, Sunčica Kocić-Tanackov, Snežana Kravić, Slobodan Knežević, Jelena Vranešević, Marko Pajić, Zoran Ružić, Jasna Kureljušić, Neđeljko Karabasil: Antimikrobna aktivnost <i>Lamiaceae</i> etarskih ulja protiv <i>Salmonella enteritidis</i> izolovanih iz mesa živine	364

PRIMENA DOKSICIKLINA KOD FARMSKIH ŽIVOTINJA

**Saša Ivanović¹, Vitomir Ćupić¹, Sunčica Borozan¹, Silva Dobrić²,
Dejana Ćupić-Miladinović¹, Mila Savić¹, Žolt Bečkei¹, Nevena Borozan³**

¹Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu, Beograd, R. Srbija;

²Vojnomedicinska akademija, Beograd, R. Srbija;

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, R. Srbija

Kratak sadržaj

*Doksiciklin je polusintetski strukturni izomer oksitetraciklina i zajedno sa minociklinom spada u drugu generaciju tetraciklinskih antibiotika. Posедуje širok spektar antimikrobnog dejstva koji obuhvata brojne grampozitivne, gramnegativne bakterije i mikoplazme. Molekul doksiciklina je u odnosu na starije predstavnike tetraciklina višestruko puta lipofilniji, zbog čega ima bolju prodornost u mikroorganizme, a samim tim bolju in vitro i in vivo antimikrobnu aktivnost. Takođe, karakteristika visoke liposolubilnosti obezbeđuje doksiciklinu i odlične farmakokinetičke osobine. Apsorpcija iz digestivnog trakta je brza i gotovo potpuna (preko 90%), a to omogućava primenu relativno niskih peroralnih doza i minimalizuje neželjene efekte na gastrointestinalni trakt. Za razliku od tetraciklina i oksitetraciklina, prisustvo hrane u digestivnom traktu manje utiče na resorpciju doksiciklina. Visok stepen lipofilnosti doksiciklina, pored ostalog, doprinosi i visokom volumenu njegove distribucije i značajnom vezivanju za proteine plazme, što rezultira dugim poluvremenom eliminacije. Posle resorpcije, doksiciklin visoke koncentracije postiže u jetri, bubrezima, plućima, slezini, žuci i kostima. Prolazi hematoencefalnu barijeru i u cerebrospinalnoj tečnosti postiže približno 30% koncentracije u plazmi. Doksiciklin se iz organizma izlučuje urinom i fecesom. Značajno svojstvo vezano za eliminaciju, po kome se razlikuje od ostalih tetraciklina je, da doksiciklin nema potencijal akumulacije u organizmu čak i kod bolesti bubrega, odnosno smanjene glomerularne filtracije. Kao i ostali tetraciklini, doksiciklin inhibiše sintezu bakterijskih proteina vezivanjem za 30S subjedinicu bakterijskih ribozoma. Indikovani su za terapiju i metafilaksu brojnih infekcija, a kod farmских životinja pre svega za infekcije respiratornog sistema svinja (*Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma hyopneumoniae*), brojlarske živine (*Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Escherichia coli*) i teladi (*Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis*). Ciljne vrste životinja dobro podnose terapijske doze doksiciklina, a bez znakova toksičnosti, donekle i prekoračenje preporučenog dozno-vremenskog režima. Iako je zbog višedecenijske i masovne primene došlo do smanjenja aktivnosti doksiciklina prema respiratornim patogenima, kliničke studije i dalje dokazuju njegovu dobru terapijsku efikasnost.*

Ključne reči: bezbednost, doksiciklin, farmakodinamika, farmakokinetika, farmske životinje, rezistencija

UVOD

Doksiciklin, kao i ostali tetraciklini, ima širok spektar antimikrobnog delovanja. Deluje pre svega bakteriostatski na veliki broj gramnegativnih i grampozitivnih mikroorganizama, dok baktericidni efekat može ostvariti samo u višim koncentracijama. Pored toga, aktivan je protiv hlamidija, rikecija, mikoplazmi i nekih protozoa. Doksiciklin je tetraciklinski antibiotik novije (druge) generacije i njegova *in vitro* aktivnost protiv većine mikroorganizama je značajno izraženija u odnosu na starije predstavnike tetraciklina (oksitetraciklin, hlortetraciklin i tetraciklin) (Plumb, 2011). Takođe, u *in vivo* uslovima, ispoljava znatno jaču aktivnost protiv mnogih bakterijskih vrsta, a pre svega protiv *Streptococcus pyogenes*, enterokoka, *Nocardia spp.* i različitih anaeroba, u odnosu na tetraciklin. Ukrštena tetraciklinska rezistencija je dosta česta, mada neke tetraciklin-rezistentne bakterije, kao što je *Staphylococcus aureus*, ispoljavaju osetljivost prema doksiciklinu (Sweetman, 2009; Giguere i sar., 2013; Boothe, 2018).

Doksiciklin je indikovano za terapiju i metafilaksu brojnih infekcija, a kod farmaskih životinja pre svega za infekcije respiratornog sistema svinja (*Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma hyopneumoniae*), brojlerske živine (*Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Escherichia coli*) i teladi (*Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis*).

Farmakodinamika doksiciklina

Kao i ostali tetraciklini i doksiciklin inhibira sintezu bakterijskih proteina. Vezuje za 30S subjedinicu bakterijskog ribozoma i nakon toga sprečava prilaz, odnosno vezivanje aminoacil-tRNK za akceptorsko mesto na kompleksu mRNK-ribozom i na taj način prekida sintezu proteina. Pored toga, neki autori smatraju da se doksiciklin u određenoj meri reverzibilno veže i za 50S subjedinicu bakterijskog ribozoma (Brander i sar., 1991; Plumb, 2011; Giguere i sar., 2013).

Ulazak tetraciklina u gramnegativnu bakterijsku ćeliju, dešava se posredstvom dva procesa: pasivne difuzije kroz hidrofilne kanale i aktivnog transporta, koji zahteva utrošak energije. Veoma je značajno spomenuti da visoke koncentracije tetraciklina ometaju sintezu proteina i u ćelijama sisara. Međutim, u ćelijama sisara nema aktivnog transportnog sistema koji postoji kod bakterija, pa je zbog toga ovo dejstvo tetraciklina ipak slabije nego kod bakterijskih ćelija (Clark i sar., 1992; Varagić i Milošević, 2002; Riviere i Spoo, 2001; Boothe, 2018).

Poznato je da tetraciklini mogu da deluju i kao dozno-zavisni i kao vremenski-zavisni antimikrobni lekovi. Tako, doksiciklin pri niskim serumskim koncentracijama, koje su svega nekoliko puta (2 do 4 puta) više od vrednosti MIK nekog mikroorganizma, deluju statički i vremenski-zavisnom kinetikom. Međutim, pri višim serumskim koncentracijama (8 do 16x više od MIK), doksiciklin deluje cido i na dozno-zavisan način (Cunha i sar., 2000).

Farmakokinetika doksiciklina

Doksiciklin ima odlične farmakokinetičke osobine (resorpcija, distribucija, eliminacija), zato što je čak 5 do 10 puta lipofilniji od starijih predstavnika tetraciklina (oksitetraciklina, hlortetraciklina i tetraciklina) (Riviere i Spoo, 2001). Resorpcija iz digestivnog trakta je brza i gotovo potpuna (preko 90 procenata), a to omogućava primenu relativno niskih peroralnih doza i minimalizuje neželjene efekte na gastrointestinalni trakt (Boothe, 2018). Za razliku od tetraciklina i oksitetraciklina, prisustvo hrane u digestivnom traktu manje utiče na resorpciju doksiciklina (Sweetman, 2009; Plumb, 2011). Mleko, soli kalcijuma, magnezijuma, aluminijuma i gvožđa u digestivnom traktu, u znatno manjem stepenu ometaju resorpciju doksiciklina u odnosu na druge tetracikline (Boothe, 2018). Prema nekim podacima, hrana ili mleko u digestivnom traktu, mogu da umanje resorpciju doksiciklina i do 20 procenata (Plumb, 2008; Giguere, 2013). Visok stepen lipofilnosti doksiciklina, pored ostalog, doprinosi i visokom volumenu njegove distribucije i značajnom vezivanju za proteine krvne plazme, što rezultira dugim poluvremenom eliminacije. Posle resorpcije, doksiciklin postiže visoke koncentracije u jetri, bubrezima, plućima, slezini, žuči i kostima. Prolazi hematoencefalnu barijeru i u cerebrospinalnoj tečnosti postiže približno 30 procenata od koncentracije u krvnoj plazmi. Doksiciklin se iz organizma izlučuje urinom i fecesom. Značajno svojstvo, vezano za eliminaciju, po kome se on razlikuje od ostalih tetraciklina je da doksiciklin nema potencijal akumulacije u organizmu čak i kod bolesti bubrega, odnosno smanjene glomerularne filtracije (Plumb, 2011; Giguere, 2013; Boothe, 2018).

Resorpcija

Rezultati ispitivanja na svinjama dokazuju da se doksiciklin posle oralne primene – gastričnom sondom, u dozi od 10 mg/kg t.m., u potpunosti resorbuje, kao i da maksimalnu koncentraciju u cirkulaciji od 4,82 µg/ml postiže za 1,43 sata (Pijpers i sar., 1991).

Posle oralne primene, doksiciklin se prilično brzo i u značajnom stepenu resorbuje i kod živine, a u zavisnosti od uzrasta jedinki, maksimalnu koncentraciju u plazmi ovaj lek postiže za 0,4 do 3,3 sata (Powdox Doxycycline 500 mg/g powder, 2017). Farmakokinetika doksiciklina je ispitivana kod 18 zdravih pilića oba pola, starosti 7 nedelja i prosečne telesne mase od 2,04±0,10 kg. Pilićima je doksiciklin aplikovan intravenski ili oralno u dozi od 10 mg/kg t.m. Oralno je lek primenjivan pilićima sa i bez uskraćivanja hrane. Kod pilića sa uskraćenom hranom, doksiciklin je maksimalnu koncentraciju u plazmi od 4,47±0,16 µg/ml, dostigao za 1,73±0,06 sati, dok je kod pilića bez uskraćene hrane, maksimalnu koncentraciju od 3,07±0,23 µg/ml, postigao za 3,34±0,21 sati (Laczay i sar., 2001).

Posle jednokratne oralne primene kod teladi, doksiciklin je maksimalnu koncentraciju u krvnoj plazmi od 3,32±0,04 mg/l dostigao za 209±38 minuta. Nakon višekratne primene, ovaj lek je postigao koncentracije u plazmi koje su se

kretale od 1 mg/l (minimalna koncentracija) do 2,3 mg/l (maksimalna koncentracija) (Meijer i sar., 1993).

Distribucija

Posle resorpcije, doksiciklin se kod svinja široko distribuira u organizmu i pored krvne plazme, visoke koncentracije postiže u plućima (1,2-2,1 $\mu\text{g/g}$) i nazalnoj mukozii (2,4-4 $\mu\text{g/g}$) (Bousquet i sar., 1998). Volumen distribucije doksiciklina posle intravenske aplikacije u dozi od 20 mg/kg t.m., kod svinja iznosi $0,53 \pm 0,04$ l/kg. Kod svinja se doksiciklin vezuje za proteine krvne plazme u visokom procentu ($93,1 \pm 0,2$) (Riond i Riviere, 1990; Powdox Doxycycline 500 mg/g powder, 2017).

Doksiciklin se i kod brojlera široko distribuira u organizmu. Volumen distribucije ovog leka iznosi 1 l/kg. Međutim, za razliku od svinja i teladi, doksiciklin se kod brojlera u manjem obimu vezuje za proteine krvne plazme (70 do 85 procenata) (Powdox Doxycycline 500 mg/g powder, 2017). Nakon jednokratne intravenske i oralne primene u dozi od 20 mg/kg t.m., utvrđeno je da se doksiciklin kod brojlerskih pilića, distribuira znatno brže posle intravenske aplikacije. Poluvreme distribucije nakon intravenske aplikacije iznosi $0,23 \pm 0,01$ sati, a posle peroralne primene, skoro duplo duže ($0,40 \pm 0,04$ sata) (Anadon i sar., 1994).

Kod teladi angus rase (sa funkcionalnim rumenom, starosti 3 meseca i prosečne telesne mase od 150,3 kg) i teladi holštajn rase (sa nefunkcionalnim rumenom, starosti 14 do 36 dana, prosečne telesne mase od 48,5 kg), nakon intravenske aplikacije doksiciklina u dozi od 20 mg/kg t.m., ispitivan je volumen distribucije. Utvrđeno je da ovaj lek ima veći volumen distribucije kod teladi sa nefunkcionalnim predželucima. Kod ove teladi, volumen distribucije je u momentu ravnoteže iznosio $1,81 \pm 0,24$ l/kg, dok je kod teladi sa funkcionalnim rumenom iznosio $1,31 \pm 0,11$ l/kg. Step en vezivanja doksiciklina za proteine krvne plazme je veoma visok i kod tretiranih jedinki iznosio je 92 procenata (Riond i sar., 1989).

Biotransformacija

Rezultati dobijeni ispitivanjem farmakokinetike doksiciklina, dokazuju da se u odnosu na ostale tetracikline, doksiciklin i minociklin u nešto većem stepenu biotransformišu (Boothe, 2018). Najverovatnije da glavnu ulogu u biotransformaciji ovog tetraciklina ima jetra. Do sada je dokazan jedan metabolit doksiciklina nazvan N-monodimetildoksiciklin i to u serumu i urinu miševa, pacova i ljudi (Bocker, 1983; Riond i sar., 1989). Biotransformacija doksiciklina nije dokazana kod živine, teladi i svinja (Riond i sar., 1989). Da je to tako, potvrđuje ogled izveden na svinjama, kojima je doksiciklin aplikovan u dozi od 20 mg/kg t.m. Analizom krvnog seruma i urina dobijenih od tretiranih jedinki, uz pomoć tečne hromatografije (izuzev izvornog jedinjenja) nije bilo moguće utvrditi bilo koji metabolit (Riond i Riviere, 1990).

Izlučivanje

Doksiciklin se kod svinja primarno izlučuje fecesom i to uglavnom u mikrobiološki neaktivnom obliku. Poluvreme eliminacije iznosi 4 - 4,2 sata (Powdox Doxycycline 500 mg/g powder, 2017).

U ogledu izvedenom na 4 svinje, utvrđeno je da poluvreme eliminacije doksiciklina iznosi 3,92 sata, a ukupni klirens $1,67 \pm 0,18$ ml/min/kg (Riond i Riviere, 1990).

Kod pilića, poluvreme eliminacije doksiciklina iznosi 4,8 do 9,4 sati (Powdox Doxycycline 500 mg/g powder, 2017). Komparativnim ispitivanjem farmakokinetike i bioekvivalence dva komercijalna preparata, čija je aktivna supstanca doksiciklin (Providox i Doxyvet), utvrđeno je da poluvreme eliminacije doksiciklina, nakon jednokratne oralne primene u dozi od 20 mg/kg t.m., iznosi $13,93 \pm 0,84$ sati (Providox), odnosno $10,06 \pm 1,27$ sati (Doxyvet). U istom ogledu, ukupni klirens doksiciklina je iznosio $0,23 \pm 6,54$ ml/min/kg (Providox) i $0,26 \pm 13,91$ ml/min/kg (Doxyvet) (Hantash i sar., 2008).

Uporednim ispitivanjem farmakokinetike doksiciklina kod teladi sa funkcionalnim (angus) i nefunkcionalnim preželućima (holštajn), kojima je doksiciklin aplikovan intravenski u dozi od 20 mg/kg t.m., utvrđeno je da poluvreme eliminacije iznosi $14,9 \pm 0,9$ (telad angus rase) i $9,9 \pm 0,6$ sati (telad holštajn rase). Klirens doksiciklina kod teladi sa funkcionalnim rumenom iznosio je $1,07 \pm 0,06$ ml/min/kg, a kod teladi sa nefunkcionalnim rumenom $2,20 \pm 0,21$ ml/min/kg (Riond i sar., 1989).

Bezbednost primene doksiciklina kod ciljnih vrsta životinja

Bezbednost primene kod svinja

Na osnovu podataka iz literature se može zaključiti da svinje dobro podnose doksiciklin nakon peroralne primene, čak i u nekoliko puta većim dozama od preporučene terapijske doze (do 5x veća doza).

Za potrebe ispitivanja podnošljivosti preparata Doxycycline 50% WSP, doksiciklin je davan svinjama u vodi za piće u sledećim dozama: 10 mg/kg t.m. (1x terapijska), 50 mg/kg t.m. (5x terapijska) i 150 mg/kg t.m. (15x terapijska doza), tokom 10 uzastopnih dana (što je 2x duži vremenski režim od preporučenog). Primenu doza do 5x veće od preporučene (50 mg/kg t.m.) u trajanju 10 dana (2x duži vremenski režim), svinje su dobro podnosile i nisu zapaženi znaci sistemske toksičnosti (Doxycycline Annex I). (https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2011/20110713104648/anx_104648_en.pdf).

Bezbednost primene kod živine

Podnošljivost doksiciklina kod brojerske živine ispitivali su Cambier i saradnici (2006). Studija je sprovedena na ukupno 36 zdravih brojlera, koji su bili podeljeni u tri jednake grupe. U svakoj grupi je bilo po 12 brojlera (6 mužjaka i 6

ženki). Grupa A je služila kao kontrolna – nemedicinirana (regularno su dobijali samo vodu za piće). Grupa B je dobijala doksiciklin u vodi za piće, u preporučenom dozno-vremenskom režimu: 15 mg/kg t.m./dan, tokom 5 uzastopnih dana. Grupa C je dobijala doksiciklin u 3x većoj dozi od preporučene (45 mg/kg t.m./dan), tokom 2x dužeg vremenskog period od predviđenog (10 dana). Tokom studije su praćeni: konzumacija hrane i individualni prirast telesne mase. Rutinski hematološki i biohemijski parametri su ispitivani jedan dan pre početka studije (-1. dan) i zatim 6, 11 i 17. dana studije. Patomorfološke i patohistološke promene su procenjivane po završetku studije i žrtvovanja brojlera. Tokom studije, ni u jednoj grupi nisu zabeleženi znaci toksičnosti ili veći mortalitet. Većina hematoloških i biohemijskih parametara (LDH, ALT, AST) bila je ekvivalentna kontrolnim (nemediciniranim) brojlerima. U grupi C je zapaženo da je većina statistički značajnih razlika u navedenim parametrima bila posledica prolongiranja trajanja tretmana, a ne posledica povećanja doze. Efekti koji se mogu dovesti u vezu sa tretmanom u grupi C, kao što su povećanje aktivnosti laktat dehidrogenaze (LDH), alanin transaminaze (ALT) i aspartat transaminaze (AST), imali su prolazni karakter i nakon završetka tretmana su ponovo bili kao kod kontrolne grupe. Na obdukciji nije bilo nalaza toksičnog delovanja na vitalnim sistemima organa. U zaključku se navodi da brojleri dobro podnose doksiciklin, čak i kod trostrukog prekoračenja doze i dvostrukog prekoračenja dužine trajanja tretmana.

Bezbednost primene kod teladi

U literaturi se kao najmarkatniji toksični efekat doksiciklina kod teladi istiće kardiomiopatija i iznenadno uginuće, usled akcidentalnog unošenja veće količine leka ili njegovog višestrukog predoziranja (Hahn i sar., 2012; Yeraham i sar., 2002; Brihoum i sar., 2010). Autori sva tri navedena ispitivanja, u diskusiji su posebnu pažnju obratili na zajednički nalaz da su uginula telad imala deficijenciju selena i/ili vitamina E. Zaključak je da takvo deficitarno stanje predstavlja važan predisponirajući faktor za nastanak kardiomiopatije, odnosno da visoke doze doksiciklina nisu bile jedini etiološki faktor ove pojave.

U prilog ovome, govori i studija koju su sproveli Brihoum i saradnici (2011). U studiji je korišćeno ukupno 12 zdrave teladi starosti 2 meseca, koja su bila podeljena u dve jednake grupe (n=6). Grupa 1 (1x terapijska doza) je peroralno dobijala terapijsku dozu doksiciklina (5 mg/kg t.m., 2x dnevno), tokom 5 uzastopnih dana. Grupa 2 (5x terapijska doza) je peroralno dobijala 5 puta veću dozu doksiciklina od terapijske (25 mg/kg t.m., 2x dnevno), tokom 5 uzastopnih dana. Sva telad su svakodnevno klinički opservirana od strane istog iskusnog kliničara, kako bi se izbegla subjektivnost u proceni. Od biohemijskih parametara je praćena aktivnost: AST – aspartat-aminotransferaze, LDH – laktat dehidrogenaze, CK – kreatin kinaze i 4 izoenzima kreatin kinaze (Izo-CK MM – mišićna kreatin kinaza, Izo-CK BB – moždana kreatin kinaza, Izo-CK MB – srčano-mišićna kreatin kinaza i Izo-CK MT – mitohondrijalna kreatin kinaza). Ovi biohemijski parametri su određivani neposredno pre primene doksiciklina i zatim svakodnevno narednih 6 dana (do 1 dana nakon poslednje primene doksiciklina). EKG je rađen dan pre

primene doksiciklina i zatim 4. i 6. dana studije. Svi klinički parametri su bili u fiziološkim granicama kod teladi iz grupe 1 (1x terapijska doza). Kod teladi iz grupe 2 (5x terapijska doza), zapaženo je jedino smanjenje apetita od 3. do 6. dana studije. Pažljivim pregledom jezika i refleksa sisanja, nisu primećena odstupanja od fizioloških karakteristika. Ostalih promena kliničkih parametara nije bilo. U zaključku studije se navodi da u obe grupe teladi nije bilo promena u kliničkim i biohemijskim parametrima, niti ehokardiografskih ili elektrokardiografskih promena koje bi sugerisale na kardiomiopatiju. Jedino odstupanje kod teladi kojima je davana 5x veća doza doksiciklina od terapijske, je bilo smanjenje apetita od 3. do 6. dana studije. Ovi rezultati sugerišu da visoke doze doksiciklina nisu jedini etiološki faktor kardiomiopatije kod teladi posle primene ovog leka.

Osetljivost/rezistencija mikroorganizama na doksiciklin

Za razumevanje manjeg ili većeg stepena rezistencije koja je danas prisutna, pogotovo kod starijih predstavnika tetraciklina, od značaja je studija koju su sprovedeli Timmerman i saradnici (2006). U njoj je analizirana primena antimikrobnih lekova kod tovne prasadi na području Belgije. Bio je obuhvaćen 821 zapat svinja, a u fokusu ispitivanja se nalazila primenjena dnevna količina nekog antimikrobnog leka, odnosno ukupna primenjena količina tokom terapije i broj tretirane prasadi. Količnik poslednja dva navedena parametra pruža uvid u prosečnu primenjenu dozu (mg leka/kg t.m.) sa kojom je sprovedena terapija kod svinja. Najčešće oralno primenjivan antimikrobni lek, za masovnu terapiju tovne prasadi na području Belgije, je bio upravo doksiciklin, a zatim sledećim redosledom: amoksicilin, kombinacija trimetoprim-sulfonamidi i polimiksin E. Sa druge strane, najčešće injekciono primenjivani antimikrobni lekovi su bile LA formulacije amoksicilina i ceftiofura. Veoma značajan nalaz ove studije se odnosi na podatak da je čak 50 do 75 procenata oralnih formulacija antimikrobnih lekova bio subdoziran i nasuprot tome da je kod injekcionih formulacija skoro uvek (>90 procenata) postojalo predoziranje antimikrobnog leka (Timmerman i sar., 2006). Rezultati ove studije predstavljaju najracionalnije objašnjenje za mogući porast rezistencije prema doksiciklinu, ne samo kod svinja, već i kod drugih vrsta životinja. Pretpostavka je da i u drugim delovima sveta, gde postoji smanjena osetljivost na doksiciklin, do ove pojave dolazi pod sličnim uslovima kao i u opisanoj studiji: masovna i česta oralna primena doksiciklina, koji je uz to vrlo često subdoziran.

Mehanizam rezistencije

U razvoju rezistencije bakterija prema tetraciklinima, do danas su poznata tri mehanizma: (1) smanjeno nagomilavanje tetraciklina u bakterijskoj ćeliji, koje nastaje kao posledica smanjenog ulaska leka u nju ili povećanog efluksa (izbacivanja) antibiotika iz bakterije; (2) smanjen pristup tetraciklina ribozomima, usled prisustva zaštitnih proteina na ribozomima i (3) moguća enzimaska inaktivacija tetraciklina.

Smatra se da rezistencija na tetracikline češće nastaje na nivou membrane bakterijske ćelije nego usled promena na samom mestu delovanja tetraciklina (ribozomi). U prilog tome ide i sledeći učestali nalaz: sinteza proteina će biti inhibirana i kod rezistentnih mikroorganizama, ukoliko se tetraciklini nađu u direktnom kontaktu sa ribozomima, što sugeriše da je rezistencija razvijena na nivou ćelijske membrane. Kada je rezistencija posledica modifikacije lipidnog dvosloja membrane bakterijske ćelije, smanjen je ulazak tetraciklina u samu bakteriju. Međutim, usled velike liposolubilnosti kojom se odlikuje doksiciklin, njegova prodornost kroz lipidni dvosloj je znatno veća u poređenju sa starijim tetraciklinima. Time se i objašnjava njegova veća aktivnost protiv mikroorganizama i sporije razvijanje rezistencije.

Razlikuju se dva tipa rezistencije na tetracikline: visok nivo – koji podrazumeva rezistenciju na sve tetracikline i umereni nivo rezistencije, gde se vrednosti MIK za mikroorganizme povećavaju od minociklina i doksiciklina, preko tetraciklina do oksitetraciklina (Riond i Riviere, 1990).

Osetljivost/rezistencija mikroorganizama kod svinja

Najvažniji respiratorni patogeni kod svinja su: *Mycoplasma hyorhinis*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma flocculare*, *Mycoplasma hyosinoviae*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis* i *Histophilus somni*.

U naučnoj literaturi postoji veliki broj studija u kojima je ispitivana osetljivost/rezistencija mikroorganizama na doksiciklin. Značajno je da ti radovi obuhvataju vrlo širok vremenski period, od 80-tih godina prošlog veka pa do danas, što omogućava objektivn uvid u kretanje osetljivosti tokom višedecenijskog perioda.

Bekó i saradnici (2019) su prikazali antimikrobnu osetljivost izolata *Mycoplasma hyorhinis* na farmama svinja lokalizovanim u različitim delova Mađarske. Studija je dokazala veoma dobru aktivnost doksiciklina prema *M. hyorhinis* i od 15 testiranih antimikrobnih lekova, jedino je valnemulin imao nižu vrednost MIK50. Ova studija ima prioritet zbog toga što se radi o zemlji iz našeg najbližeg okruženja i uz to je najnovijeg datuma. Ter Laak i saradnici (1991) su za područje Holandije ispitivali antimikrobnu osetljivost tri vrste mikoplazmi kod svinja: *Mycoplasma hyorhinis*, *Mycoplasma hyopneumoniae* i *Mycoplasma flocculare*. Vrednosti MIK za tetraciklin, oksitetraciklin, doksiciklin i minociklin su bile najniže od svih testiranih antimikrobnih lekova za sve tri vrste *Mycoplasma spp.* Jedino je hlortetraciklin imao više vrednosti (za 8 do 16x više MIK vrednosti od ostalih tetraciklina).

U tekstu koji sledi su taksativno navedene studije u kojima je ispitivana osetljivost respiratornih patogena svinja na različite vrste antimikrobnih lekova, između ostalih i na tetracikline, odnosno doksiciklin. Za teritoriju Japana, Kobayashi i saradnici su objavili više radova o osetljivosti *Mycoplasma spp.* izolovanih od obolele prasadi. Takođe, navodimo tri rada koja se odnose na različite vremenske

dekade: 80-te, 90-te godine prošlog veka i period posle 2000. godine. Na osnovu ovih radova, koji kontinuirano pokrivaju period od preko dvadeset godina, jasno se može sagledati kretanje osetljivosti mikoplazmi na najčešće primenjivane antimikrobne lekove: (a) Kobayashi i sar., 1996; b) Kobayashi i sar., 1996; Kobayashi i sar., 2005). Aarestup i Friis (1998) su upoređivali MIK vrednosti 5 antimikrobnih lekova za *M. hyosinoviae*, izolovanih od svinja na teritoriji Danske, tokom 2 različita vremenska perioda: 1968-1971. i 1995-1996. godine. Wu i saradnici (2000) su na tačnoj podlozi (bujon) ispitivali osetljivost *Mycoplasma hyorhinis* poreklom od prasadi na teritoriji USA. Makhanon i saradnici (2006) su za teritoriju Tajlanda ispitivali osetljivost 26 izolata *Mycoplasma hyorhinis*, izolovanih od prasadi koja su uginula od pneumonije, i/ili poliserozitisa i poliartritisa, prema 10 antimikrobnih lekova. Wanjiru Maingi i sardnici (2014) su ispitivali osetljivost *Mycoplasma hyorhinis* iz plućnih lezija prasadi na liniji klanja, za teritoriju Kine. Jin i saradnici (2014) su u Koreji ispitivali osetljivost 10 izolata *Mycoplasma hyorhinis* iz pluća zalučene prasadi, sa devet različitih farmi svinja, prema 12 antimikrobnih lekova. Jang i saradnici (2016) su u Koreji ispitivali osetljivost po 12 izolata *Mycoplasma hyopneumoniae* i *Mycoplasma hyorhinis*, poreklom iz pneumoničnih lezija prasadi, na 5 antimikrobnih lekova. Sellyei i saradnici (2009) su ispitivali antimikrobnu osetljivost izolata *Pasteurella multocida* poreklom od svinja i živine sa različitih lokaliteta na teritoriji Mađarske. Lizarazo i saradnici (2006) su za područje Španije ispitivali osetljivost *P. multocida* poreklom od svinja, u dva odvojena vremenska perioda: 1987-88. i 2003-04. godine. Tang i saradnici (2009) su za područje Kine ispitivali osetljivost bakterija – najčešćih uzročnika respiratornih infekcija svinja, prema različitim antibioticima. Yoshimura i saradnici (2002) su u *in vitro* uslovima upoređivali aktivnost 16 antimikrobnih lekova protiv izolata *A. pleuropneumoniae* sa teritorije Japana. Aarestup i saradnici (2008) su dali revijalni prikaz osetljivosti *A. pleuropneumoniae* prema različitim antimikrobnim lekovima, a podaci se odnose na ukupno 10 zemalja (uglavnom evropskih). Kucerova i saradnici (2011) su za područje Češke Republike ispitivali osetljivost *A. pleuropneumoniae* prema 16 antimikrobnih lekova. Klein i saradnici (2015) su sproveli monitoring osetljivosti respiratornih i intestinalnih patogenih bakterija poreklom od obolele prasadi u zemljama evropske unije. Monitoringom je obuhvaćen period od 2009. do 2012. godine, a bilo je uključeno 8 zemalja: Belgija, Danska, Francuska, Nemačka, Holandija, Poljska, Španija i Velika Britanija. Sweeney i saradnici (2017) su sproveli monitoring osetljivosti za *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* i *Bordetella bronchiseptica* poreklom od bolesne ili uginule prasadi na teritoriji SAD i Kanade, u periodu 2011.-2015. godine. Aarestrup i saradnici (2004) su ispitivali antimikrobnu osetljivost *Haemophilus parasuis* i *Histophilus somni* poreklom od svinja, odnosno goveda sa teritorije Danske. Martin de la Fuente i saradnici (2007) ispitivali su osetljivost *Haemophilus parasuis* na teritoriji Španije i Velike Britanije.

Na osnovu rezultata navedenih studija, opšti zaključak je da u različitim delovima sveta, tokom različitih vremenskih perioda, postoji variranje osetljivosti respiratornih patogena svinja prema tetraciklinskim antimikrobnim lekovima,

pa i prema doksiciklinu. Ipak, područje Kine i Koreje se ističe po izrazito visokoj rezistenciji ovih vrsta bakterija.

Osetljivost/rezistencija mikroorganizama kod živine

Najvažniji respiratorni patogeni kod živine su: *Mycoplasma synoviae*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli* i *Haemophilus paragallinarum*. Među najranijim izveštajima o osetljivosti *Mycoplasma synoviae*, u literaturi je dostupan rad iz 1971. godine, koji se odnosi na teritoriju SAD. U ovoj studiji Kleven i Anderson (1971) su ispitivali osetljivost 9 izolata *M. synoviae* prema 8 antimikrobnih lekova: tilozin, hlortetraciklin, linkomicin, oksitetraciklin, spektinomycin, tetraciklin, neomycin i eritromicin. Tanner i Wu (1992) su ispitivali antimikrobnu osetljivost *Mycoplasma gallisepticum* na teritoriji SAD. Cooper i saradnici (1993) su ispitivali osetljivost kliničkih izolata 7 vrsta *Mycoplasma spp.* značajnih za veterinarsku kliničku praksu, prema danfloksacinu, tilozinu i oksitetraciklinu. Ukupno 68 izolata *Mycoplasma spp.* je poticalo od goveda, svinja i živine iz 5 evropskih zemalja (Velika Britanija, Španija, Italija, Nemačka i Francuska). Pakpinyo i Sasipreeyajan (2007) su ispitivali molekularnu karakterizaciju i determinaciju antimikrobne rezistencije *Mycoplasma gallisepticum* na Tajlandu. Behbahan i saradnici (2008) su ispitivali osetljivost *Mycoplasma gallisepticum* i *Mycoplasma synoviae* na teritoriji Irana. Gharaibeh i Al-Rashdan (2011) su ispitivali promenu osetljivosti *Mycoplasma gallisepticum* na području Jordana. Sellyei i saradnici (2009) su ispitivali antimikrobnu osetljivost izolata *Pasteurella multocida* poreklom od svinja i živine sa različitih lokaliteta na teritoriji Mađarske. Huang i saradnici (2009) su ispitivali antimikrobnu osetljivost i rezistenciju *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* i *Pasteurella multocida* izolovanih od brojlerske živine na teritoriji SAD. Poernomo i saradnici (2000) su uradili karakterizaciju i ispitili osetljivost *Haemophilus paragallinarum* poreklom od brojlera, za područje Indonezije.

U pogledu osetljivosti bakterije *Escherichia coli* poreklom od živine, gotovo da nema dela sveta iz koga ne potiču izveštaji o rezistenciji ove bakterije na različite antimikrobne lekove, pa i na doksiciklin, kao novijeg predstavnika tetraciklinske grupe. O izrazito visokom stepenu rezistencije na *E. coli* u Kini, govori veći broj radova. Dai i saradnici (2008) su ispitivali osetljivost/rezistenciju *E. coli* izolovane iz brojlerske živine sa 49 farmi u Kini, u periodu između 2001-2006. godine. Ukupno 536 izolata je testirano na 8 antimikrobnih lekova. Jiang i saradnici (2011) izveštavaju o visokoj prevalenciji i širokoj distribuciji multirezistentnih izolata *E. coli* poreklom od svinja i živine u Kini. Zhang i saradnici (2012) su dali pregled rezistencije *Escherichia coli* poreklom od živine, na tri tetraciklinska antimikrobna leka, za područje severne Kine.

U poređenju sa izveštajima iz Kine, niži stepen rezistencije izolata *E. coli*, poreklom od živine, zabeležen je na Tajlandu. Chansiripornchai i saradnici (2011) su za Tajland (period 2007-2010. god) dali izveštaj o osetljivosti ukupno 50 izolata *E. coli* prema 21 antimikrobnom leku.

Burch (2002) je dao revijalni prikaz osetljivosti najvažnijih respiratornih patogena živine: *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus paragallinarum*, *Mycoplasma spp.* na različite antimikrobne lekove, između ostalog i na tetraciklinske antibiotike. Podaci se pre svega odnose na područje Velike Britanije, a zatim i za još nekoliko zemalja Evrope i sveta.

Krnjaić i saradnici (2005) su za teritoriju Srbije, sprovedli ispitivanje osetljivosti/rezistencije *E. coli* izolovane od životinja u intenzivnim, farmškim uslovima držanja. Studija je obuhvatila ukupno 42 farme goveda, svinja i živine. Po 60 uzoraka *E. coli* je izolovano od tri kategorije životinja: mlade – zdrave, mlade – bolesne i odrasle (ukupno 180 izolata). Njihova osetljivost je testirana prema 17 antimikrobnih lekova, izeđu ostalog i na tetraciklin. Prema rezultatima za Srbiju iz 2005. godine, izolati *E. coli* sve tri kategorije životinja ispoljili su visok stepen rezistencije prema tetraciklinu.

Osetljivost/rezistencija mikroorganizama kod teladi

Za respiratorne patogene teladi, u literaturi takođe postoje izveštaji iz različitih delova sveta o osetljivosti: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* i *Mycoplasma hyopneumoniae*, na različite klase antimikrobnih lekova, uključujući i tetracikline, odnosno doksiciklin.

U cilju što pouzdanije interpretacije MIK vrednosti, Mead i saradnici (2018) su ispitivali osetljivost *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida* prema tetraciklinu, oksitetraciklinu i doksiciklinu, na tri različita medijuma. U pogledu *in vitro* aktivnosti sva tri tetraciklina, doksiciklin je imao signifikantno niže vrednosti MIK i MBK od tetraciklina i oksitetraciklina na CAMHB i FBS podlogama. U vezi ove studije, treba istaći sugestiju autora da prilikom determinacije potence tetraciklina treba koristiti fiziološki medijum kao što je fetalni teleći serum (FCS), kada je cilj ispitivanja korelacija između farmakokinetike i određivanja terapijske doze. Esaki i sar. (2005) su ispitivali osetljivost *Mannheimia haemolytica* poreklom od goveda u Japanu. Welsh i saradnici (2004) su na teritoriji Oklahome, za period od 8 godina (1994-2002), ispitivali osetljivost *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni* poreklom od goveda sa pneumonijom. Kumar i saradnici (2009) su na području Indije vršili identifikaciju izolata *Pasteurella multocida* poreklom od različitih vrsta preživara, korišćenjem PCR-testa i procenjivali osetljivost ove bakterije prema različitim vrstama antimikrobnih lekova koji se najčešće koriste. Katsuda i saradnici (2009) su za teritoriju Japana procenjivali antimikrobnu rezistenciju izolata *Mannheimia haemolytica* poreklom od goveda sa pneumonijom. Francoz i saradnici (2005) su u Kanadi ispitivali osetljivost *Mycoplasma bovis* u odnosu na 6 antimikrobnih lekova. Gerschman i saradnici (2009) su određivali antimikrobnu osetljivost *Mycoplasma bovis* izolovanih iz goveda u Izraelu. de Jong i sar. (2014) su sprovedli monitoring antimikrobne osetljivosti patogenih mikroorganizama izolovanih iz respiratornog trakta obolelih goveda i svinja za 11 evropskih zemalja, u peiodu 2002-2006. godine. Evropske zemlje obuhvaćene ovim monitoringom su bile: Belgija, Češka

Republika, Danska, Francuska, Nemačka, Irska, Italija, Holandija, Poljska, Španija i Velika Britanija.

Najnoviji evropski monitoring osetljivosti *Mycoplasma hyopneumoniae* poreklom od inficiranih svinja i *Mycoplasma bovis* poreklom od inficiranih goveda objavili su Klein i saradnici (2017). Vrlo bitna sugestija autora ove studije je da vrednosti MIK za mikoplazme dobijene u *in vitro* uslovima, ne moraju da budu u korelaciji sa efikasnošću antimikrobnih lekova u *in vivo* uslovima. Drugim rečima, interpretacija distribucije MIK vrednosti za veterinarske vrste mikoplazmi je u velikoj meri otežana zbog toga što nisu standardizovane prelomne tačke (engl. *breakpoints*) za antimikrobne lekove koji se koriste u terapiji mikoplazmatskih infekcija.

ZAKLJUČAK

Doksiciklin je tetraciklinski antimikrobni lek namenjen za terapiju i meta-filaksu brojnih infekcija, a pre svega oboljenja respiratornog sistema svinja, kokošaka (brojlara) i teladi. Pogodan je za masovnu terapiju, putem hrane i vode za piće.

Doksiciklin ima visok stepen liposolubilnosti. Ova osobina mu, posle oralne primene, obezbeđuje dobru resorpciju (preko 90 procenata) i veoma dobru distribuciju, odnosno postizanje visokih koncentracija u perifernim tkivima, pre svega u plućima, jetri, bubrezima, kostima i zubima. Zahvaljujući dugom poluvremenu eliminacije i dobroj antimikrobnoj aktivnosti, doksiciklin efikasno deluje protiv osetljivih target mikroorganizama.

Ciljne vste životinja dobro podnose terapijske doze doksiciklina, a bez znakovna toksičnosti i do nekoliko puta prekoračenu terapijsku dozu.

Zbog višedecenijske i široke primene doksiciklina u kliničkoj praksi, kao i čestog subdoziranja prilikom masovne terapije, došlo je do većeg ili manjeg pada njegove aktivnosti prema respiratornim patogenima. Međutim, u uslovima racionalne primene, kliničke studije i dalje pokazuju efikasnost terapijskih doza doksiciklina kod respiratornih infekcija.

Zahvalnica:

Ovu studiju je podržalo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, u skladu sa odredbama Ugovora o finansiranju istraživanja 2021. godine (br. 451-03-9/2021-14/200050 od 05.02.2021).

LITERATURA

Literatura (73 reference) se može dobiti od prvog autora: salivano@vet.bg.ac.rs