

SRPSKO VETERINARSKO DRUŠTVO



34.

SAVETOVANJE
VETERINARA
SRBIJE

ZBORNİK RADOVA I
KRATKIH SADRŽAJA

www.svd.rs



SRPSKO VETERINARSKO
DRUŠTVO

07 - 10. septembar 2023. god.
Zlatibor

**SRPSKO VETERINARSKO DRUŠTVO
SERBIAN VETERINARY ASSOCIATION**



ZBORNİK RADOVA I KRATKIH SADRŽAJA

**34. SAVETOVANJE VETERINARA SRBIJE
34TH CONFERENCE OF SERBIAN VETERINARIANS**



**Hotel Palisad – Zlatibor, 7-10. septembar 2023.
Hotel Palisad – Zlatibor, September 7-10. 2023.**

**34. SAVETOVANJE VETERINARA SRBIJE
Zlatibor, 7-10. septembar, 2023.**

Organizator / Organizer:
SRPSKO VETERINARSKO DRUŠTVO

Suorganizatori / Co-organizer:
Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beograd
Evropska agencija za bezbednost hrane - EFSA

Pokrovitelj / Patron:
Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, Uprava za vetrinu
Veterinarska komora Srbije

Predsednik SVD-a / President of SVA: Prof. dr Milorad Mirilović, dekan FVM

Organizacioni odbor / Organizational board:
Predsednik/President: Milorad Mirilović
Potpredsednici/Vice-presidents: Branislav Vejnović i Miodrag Rajković
Sekretar/Secretary: Jasna Stevanović
Tehnički sekretar/Technical secretary: Katarina Vulović

Programski odbor / Programme committee:
Vladimir Dimitrijević (predsednik), Danijela Kirovski, Sonja Radojičić, Vanja Krstić,
Bojan Toholj, Milan Maletić, Dejan Krnjaić, Zoran Stanimirović, Dragan Šefer, Drago Nedić,
Vesna Đorđević, Miloš Vučićević, Dragan Vasilev

Počasni odbor / Honorary committee:
Jelena Tanasković, Miloš Petrović, Ivan Bošnjak, Jakov Nišavić, Negoslav Lukić, Mišo
Kolarević, Radivoj Anđelković, Saša Bošković, Nenad Budimović, Velibor Kesić, Ranko Savić

Sekretarijat / Secretariat:
Slađan Nešić, Slobodan Stanojević, Sava Lazić, Ivan Miloš, Miodrag Bošković, Katarina
Nenadović, Milutin Simović, Zoran Rašić, Milan Đorđević, Predrag Maslovarić, Zoran Jevtić,
Zoran Knežević, Vojislav Arsenijević, Ljubinko Šterić, Dragutin Smoljanović, Bojan Blond,
Dobrila Jakić-Dimić, Miloš Arsić, Zorana Kovačević, Milica Lazić, Laslo Matković, Darko
Bošnjak, Petar Milović, Rade Došenović, Nikola Milutinović, Mirjana Ludoški, Gordana Žugić,
Dragan Knežević, Miodrag Milković

Izdavač:
Srpsko veterinarsko društvo

Za izdavača:
Prof. dr Milorad Mirilović

Urednik:
Prof. dr Vladimir Dimitrijević

Tehnička obrada: doc. dr Branko Suvajdžić i doc. dr Branislav Vejnović

Štampa: Naučna KMD, Beograd, 2023.

Tiraž: 500 primeraka

ISBN 978-86-83115-50-1

SADRŽAJ

	Strana
TEMATSKO ZASEDANJE I / PLENARY SESSION I JEDNO ZDRAVLJE <i>ONE HEALTH</i>	
Radmila Resanović: AVIJARNA INFLUENCA	3
TEMATSKO ZASEDANJE II / PLENARY SESSION II AKTUELNA EPIZOOTIOLOŠKA SITUACIJA U REPUBLICI SRBIJI I ZEMLJAMA IZ OKRUŽENJA <i>CURRENT EPIZOOTIOLOGICAL SITUATION IN THE REPUBLIC OF SERBIA AND NEIGHBOURING COUNTRIES</i>	
Miloš Petrović: EPIZOOTIOLOŠKA SITUACIJA U SRBIJI U 2023. GODINI	15
Vesna Milićević, Branislav Kureljušić, Dimitrije Glišić, Bojan Milovanović, Ljubiša Veljović: SLINAVKA I ŠAP-BOLEST KOJA NAM STALNO PRETI	16
Aleksandar Živulj, Igor Todorović, Jasmina Parunović, Pavle Gavrilović, Vladan Đurković, Mirjana Ludoški, Dragana Antić, Marko Ilić, Đorđe Sfera, Jovana Petrov, Dragana Kosić: AFRIČKA KUGA SVINJA U JUŽNOBANATSKOM OKRUGU U 2023. GODINI	21
Dimitrije Glišić, Vesna Milićević, Dejan Krnjaić, Radiša Prodanović, Ivan Toplak, Sonja Radojičić: GENSKA VARIJABILNOST VIRUSA AFRIČKE KUGE SVINJA U SRBIJI	24
Nataša Stević, Elena Kosović, Tamara Radovanović, Sonja Radojičić: KRPELJSKI ENCEFALITIS	29
Dragan Bacić: HANTA VIRUSI - ULOGA VETERINARA U KONTROLI I PREVENCIJI	35
TEMATSKO ZASEDANJE III / PLENARY SESSION III REPRODUKCIJA I ZDRAVSTVENA ZAŠTITA DOMAĆIH ŽIVOTINJA <i>REPRODUCTION AND HEALTH CARE OF DOMESTIC ANIMALS</i>	
Milan Maletić, Jovan Blagojević, Vladimir Magaš, Marko Ristanić, Slobodanka Vakanjac, Vukašin Belobrковиć, Rade Jovanović: PRIMENA SAVREMENIH TEHNOLOGIJA U UPRAVLJANJU REPRODUKCIJOM NA FARMAMA VISOKO MLEČNIH KRAVA	45
Natalija Fratrić, Dragan Gvozdić, Katarina Nenadović, Milan Maletić, Dejan Bugarski: UTICAJ STRESA TOKOM KASNE GESTACIJE NA RAST, ZDRAVLJE TELADI MLEČNIH KRAVA I PROIZVODNE REZULTATE KAO ODRASLE JEDINKE	53
Benjamin Čengić, Amel Čutuk, Vedad Zerdo, Pamela Bejdić, Aida Glavinić, Tarik Mutevelić, Amina Hrković-Porobija: USPEH SINHRONIZIRANOG UMETNOG OSEMENJAVANJA MLEČNIH KRAVA U FARMSKIM USLOVIMA	62
Ivan Galić, Ivan Stančić, Milan Maletić, Jelena Apić, Tomislav Barna, Stevan Rodić, Dragan Risteovski: NEGATIVAN EFEKAT OKSIDATIVNOG STRESA NA PLODNOŠT PRIPLODNIH NERASTOVA	69
Katarina Nenadović, Milan Maletić, Dragiša Pauković, Milutin Đorđević, Ljiljana Janković, Natalija Fratrić, Jelena Aleksić Radojković, Marijana Vučinić: ODNOS IZMEĐU DOBROBITI ŽIVOTINJA I REPRODUKCIJE GOVEDA	78
Nemanja Jezdimirović, Branislav Kureljušić, Božidar Savić, Bojan Milovanović, Dimitrije Glišić, Jelena Maksimović Zorić, Vesna Milićević: PRVA MOLEKULARNA DETEKCIJA CITOMEGALOVIRUSA SVINJA U SRBIJI	90

TEMATSKO ZASEDANJE IV / PLENARY SESSION IV
ISHRANA ŽIVOTINJA U FUNKCIJI MENADŽMENTA
KVALITETA NAMIRNICA ANIMALNOG POREKLA
ANIMAL NUTRITION IN THE FUNCTION OF FOOD QUALITY MANAGEMENT

Dragan Šefer, Dejan Perić, Stamen Radulović, Svetlana Grdović, Dragoljub Jovanović, Radmila Marković: JAJE OBOGAČENO SELENOM - SUPERIORAN VID PROMOCIJE ZDRAVLJA LJUDI	99
Radmila Marković, Milan Ž. Baltić, Dragan Šefer, Dejan Perić, Svetlana Grdović, Milica Todorović-Laudanović: ZNAČAJ IZBORA HRANIVA ZA MASNOKISELINSKI SASTAV MESA SVINJA	106
Stamen Radulović, Živan Jokić, Dragan Šefer, Radmila Marković, Branko Petrujkčić, Dejan Perić, Aleksandra Ivetić: RESTRIKTIVNA ISHRANA BROJLERA – UTICAJ NA PROIZVODNE REZULTATE I KVALITET MESA	114
Svetlana Grdović, Dejan Perić, Radmila Marković, Dragoljub Jovanović i Dragan Šefer: MIKROALGE KAO IZVOR OMEGA-3 MASNIH KISELINA U ISHRANI ŽIVOTINJA	124
Dejan Perić, Dragan Šefer, Milan Ž. Baltić, Ivana Branković, Jelena Janjić, Stamen Radulović, Radmila Marković: UTICAJ DODAVANJA CLA U ISHRANI BROJLERA NA VREDNOSTI LIPIDNIH INDEKSA U MESU	133
Aleksandra Ivetić, Rade Jovanović, Stamen Radulović, Bojan Stojanović, Milivoje Ćosić, Vesna Davidović, Marija Bajagić: UTICAJ AFLATOKSINA NA ZDRAVSTVENU BEZBEDNOST I KVALITET MLEKA	140
Branko T. Petrujkčić, Stamen B. Radulović, Jelena Nedeljković-Trailović: DODAVANJE MASTI OBROCIMA VISOKO MLEČNIH KRAVA - TRENUTNI TREND ILI POTREBA	155
Vesna Davidović: EFEKTI DODAVANJA ORGANSKIH I NEORGANSKIH OBLIKA MIKROELEMENTA CINKA, SELENA I BAKRA U OBROKE MLEČNIH KRAVA	164
Bojan Stojanović, Vesna Davidović, Aleksandra Ivetić: EFIKASNA PROTEINSKA ISHRANA I LIMITIRAJUĆE AMINO KISELINE U OBROCIMA ZA KRAVE U LAKTACIJI	180
Jelena Janjić, Radmila Marković, Dragan Šefer, Dejan Perić, Milorad Mirilović, Milan Ž. Baltić, Željko Maksimović: EFEKTI DODAVANJA RAZLIČITIH KONCENTRACIJA <i>SASSHAROMYCES CEREVISIAE</i> U ISHRANI BROJLERA NA PARAMETRE EKONOMSKE EFIKASNOSTI TOVA	194

TEMATSKO ZASEDANJE V / PLENARY SESSION V
VETERINARI I LOVCI U ZAJEDNIČKOJ BORBI PROTIV
BOLESTI ŽIVOTINJA I ZOONOZA
*VETERINARIANS AND HUNTERS IN THE JOINT FIGHT AGAINST ANIMAL
DISEASES AND ZOOZOSES*

Dejan Krnjaić, Milutin Đorđević, Andrea Radalj, Dimitrije Glišić, Jakov Nišavić: PREVENCIJA ŠIRENJA I SUZBIJANJA AFRIČKE KUGE SVINJA KOD DIVLJIH SVINJA	199
Jovan Mirčeta, Jelena Petrović: LANAC PROIZVODNJE MESA KRUPNE DIVLJAČI – OD ŠUME DO TRPEZE	216
Milutin Đorđević, Ružica Cvetković, Vladimir Drašković, Branislav Pešić, Krnjajić Dejan, Ljiljana Janković: LOVIŠTA KAO IZVOR SPOREDNIH PROIZVODA ŽIVOTINJSKOG POREKLA	226
Zoran Popović, Vesna Davidović, Vukan Lavadinović: STANJE I PROBLEMI GAZDOVANJA DIVLJOM SVINJOM (<i>SUS SCROFA L.</i>) U LOVIŠTIMA SRBIJE	237

Saša Vasilev, Branko Suvajdžić, Milorad Mirilović, Duško Ćirović, Branislav Vejnović, Budimir Plavšić, Dragan Vasilev: TRIHINELA KOD DIVLJIH ŽIVOTINJA U SRBIJI	248
--	-----

TEMATSKO ZASEDANJE VI / PLENARY SESSION VI
AKTUELNA PROBLEMATIKA RESPIRATORNOG TRAKTA PASA
CURRENT PROBLEMS OF THE RESPIRATORY TRACT OF DOGS

Vladimira Erjavec: LARYNGEAL PARALYSIS IN DOGS AND CATS	253
Vanja Krstić i Miloš Đurić: TRAHEOBRONHOSKOPIJA U MALOJ PRAKSI	256
Bojan Toholj: MEHANIČKA VENTILACIJA U ANESTEZIJI I INTENZIVNOJ NEZI	259
Maja Vasiljević i Darko Davitkov: AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM KOD PASA	263
Andrija Daković: BRAHICEFALNI SINDROM KOD PASA	266
Tatjana Stevanović: UVOD U PERIODONTALNO OBOLJENJE PASA	272

TEMATSKO ZASEDANJE VII / PLENARY SESSION VII
APITERAPIJA – POMOĆ ILI ALTERNATIVA VETERINARSKOJ MEDICINI
APITHERAPY - HELP OR ALTERNATIVE TO VETERINARY MEDICINE

Jevrosima Stevanović, Uroš Glavinić, Marko Ristanić, Nemanja Jovanović, Nina Dominiković, Zoran Stanimirović: APITERAPIJA – POMOĆ ILI ALTERNATIVA VETERINARSKOJ MEDICINE	279
Uroš Glavinić, Marko Ristanić, Stefan Jelisić, Jovan Blagojević, Nemanja Jovanović, Jevrosima Stevanović, Zoran Stanimirović: MEHANIZMI LEKOVITOG DEJSTVA PROPOLISA U APITERAPIJI ŽIVOTINJA	290
Marko Ristanić, Uroš Glavinić, Nemanja Jovanović, Mia Niketić, Aleksa Pejčić, Jevrosima Stevanović, Zoran Stanimirović: PRIMENA MEDA U APITERAPIJI ŽIVOTINJA	299
Barış Denk: PERSPECTIVES OF APITHERAPY, PRIMARILY BEE VENOM THERAPY, IN VETERINARY MEDICINE	305
Nemanja M. Jovanović, Nevenka Aleksić, Tamara Ilić, Uroš Glavinić, Marko Ristanić, Jevrosima Stevanović, Zoran Stanimirović: ANTIPARAZITSKI POTENCIJAL PČELINJIH PROIZVODA	310

TEMATSKO ZASEDANJE VIII / PLENARY SESSION VIII
BEZBEDNOST I KVALITET HRANE ŽIVOTINJSKOG POREKLA
FOOD SAFETY AND QUALITY

Tamara Bošković i Miloš Petrović: NOVI ZAKONODAVNI OKVIR U OBLASTI BEZBEDNOSTI HRANE I VETERINARSKJE POLITIKE	319
Branko Suvajdžić, Miroslav Dedić, Tamara Ilić, Nikola Čobanović, Nevena Grković, Ivan Vičić, Dragan Vasilev: ALARIA ALATA U MESU DIVLJIH SVINJA KAO RIZIK PO JAVNO ZDRAVLJE	321
Jasna Kureljušić, Nikola Rokvić, Dragana Ljubojević Pelić, Suzana Vidaković Knežević, Jelena Vranešević, Miloš Pelić, Nedeljko Karabasil: OCENA HIGIJENE U PROCESU PROIZVODNJE TRUPOVA SVINJA NA JEDNOJ KLANICI U SRBIJI	330
Tijana Ledina, Jasna Đorđević, Marija Kovandžić, Snežana Bulajić: GAMA-AMINOBUTERNA KISELINA (GABA) PRODUKUJUĆE BAKTERIJE MLEČNE KISELINE U MLEKU I PROIZVODIMA OD MLEKA	338
Dragana Ljubojević Pelić, Miloš Pelić, Nikolina Novakov, Nikola Puvača, Jasna Kureljušić, Bojana Prunić, Milica Živkov Baloš: ZOONOTSKI ZNAČAJNE NEMATODE SLATKOVODNIH RIBA SA ASPEKTA BEZBEDNOSTI HRANE	346

Ana Vasić, Nikola Rokvić, Oliver Radanović, Ivan Pavlović, Jelena Maletić, Vladimir Radosavljević, Jasna Kureljušić: RIBE KAO NAMIRNICA: ZNAČAJ PARAZITOLŠKOG PREGLEDA PRE STAVLJANJA U PROMET	357
Aleksandra Tasić, Ivan Pavlović, Milan Ź. Baltić: STRATEGIJA ODREĐIVANJA FAKTORA OBRADU U KONTROLI HRANE ANIMALNOG POREKLA NA PRISUSTVO REZIDUA PESTICIDA	365
Milica Laudanović, Jelena Janjić, Branislav Baltić, Radmila Mitrović, Aleksandra Tasić, Marija Starčević, Milan Ź. Baltić: MORKA – OD UKRASNE PTICE DO NUTRITIVNO VREDNOG OBROKA	374
Biljana Pećanac, Bojan Golić, Dragan Knežević: KONZERVE OD MESA – KVALITET I BEZBEDNOST	382
Velemir Kadirić, Boriša Ivanić, Novalina Mitrović, Teodor Marković, Slobodanka Panić, Slaviša Kreštalica: MONITORING SALMONELE U UVOZNIM POŠILJKAMA HRANE U BOSNI I HERCEGOVINI ZA PERIOD 2021-2023. GODINE	384

TEMATSKO ZASEĐANJE IX / PLENARY SESSION IX

EGZOTIČNI KUĆNI LJUBIMCI – OD OSNOVNOG KLINIČKOG PREGLEDA DO
 OBDUKCIJE

EXOTIC PETS - FROM BASIC CLINICAL EXAMINATION TO NECROPSY

Maja Lukač: NAČINI APLIKACIJE LIJEKOVA I ANESTETIKA U GMAZOVA	393
Darko Marinković, Jožef Ezveđ, Miloš Vučićević, Milan Aničić: PREGLED ČEŠĆIH PATOLOŠKIH STANJA REPTILA	400

TEMATSKO ZASEĐANJE X / PLENARY SESSION X

SLOBODNE TEME

FREE TOPICS

Andrea Radalj, Nenad Milić, Isidora Prošić, Aleksandar Źivulj, Damir Benković, Milica Ilić, Jakov Nišavić: ISPITIVANJE PRISUSTVA ADENOVIRUSA PASA U POPULACIJAMA LISICA I ŠAKALA	405
Sara Kovačević, Elmin Tarić, Mila Savić, Źolt Bečkei, Vladimir Dimitrijević, Nikola Čobanović, Milan Ź. Baltić: OVČARSKA PROIZVODNJA U REPUBLICI SRBIJI: KOMPARATIVNA ANALIZA DVE DECENIJE	415
Jelena Aleksić Radojković, Dajana Davitkov, Katarina Nenadović, Vladimir Nešić: FORENZIČKA ANALIZA NASILNIH UGINUĆA PASA I MAČAKA U PERIODU OD 2018. DO 2022. GODINE	422
Miloš Pelić, Nikolina Novakov, Dušan Lazić, Jurica Jug - Dujaković, Milica Źivkov Baloš, Ana Gavrilović, Dragana Ljubojević Pelić: IMPLEMENTACIJA PLANA BIOSIGURNOSTI NA RIBNJACIMA	430
Nemanja Krstić, Saša Vasilev, Ljiljana Sabljjić, Nina Jeremić, Filip Janjić, Marija Gnjatović: ZNAČAJ PRIMENJENIH ISTRAŹIVANJA – ISKUSTVO INSTITUTA ZA PRIMENU NUKLEARNE ENERGIJE – INEP	437
Zoran Ružić, Zdenko Kanački, Zorana Kovačević, Srđan Todorović, Slobodan Knežević, Marko Pajić, Suzana Vidaković: ZNAČAJ PRAĆENJA TELESNE TEMPERATURE U ŹIVINARSTVU	439
Jasna Stevanović: VETERINARSKA DELATNOST U SVETLU PORESKIH ODREDBI	442

TEMATSKO ZASEĐANJE XI / PLENARY SESSION XI

ISTORIJA VETERINARSKE MEDICINE

HISTORY OF VETERINARY MEDICINE

Gordana Garić Petrović: PASTUVSKE STANICE U KRALJEVINI SRBIJI	447
--	-----

Snežana Bulajić, Radoslava Savić Radovanović, Tijana Ledina, Marija Kovandžić, Jasna Đorđević: BELI SMOK	456
Milica Kovačević Filipović: U TORNADU OTKRIĆA - VITAMIN K I NJEGOVI ANTAGONISTI	468
Milena Đorđević, Milan Baltić, Nikola Cukić, Ivana Nešić, Miloš Blagojević, Dejana Ćupić Miladinović, Milorad Mirilović: ISTORIJSKI ASPEKT ANATOMSKOG MUZEJA FAKULTETA VETERINARSKJE MEDICINE U BEOGRADU	477
Radivoje Anđelković: PRILOZI ZA ISTORIJU VETERINARSKJE MEDICINE 19. VEKA	483
Milan Ž. Baltić, Jelena Janjić, Milena Đorđević, Radivoje Anđelković, Branislav Baltić, Marija Starčević, Vladimir Dimitrijević: HIPOLOGIJA JOVANA GECA PRVA KNJIGA IZ VETERINARSKJE MEDICINE U SRBIJI	489

RADIONICE/ WORKSHOPS

Radionica 1 / *Workshop 1*

APITERAPIJA – POMOĆ ILI ALTERNATIVA VETERINARSKOJ MEDICINI *APITHERAPY HELP OR THE ALTERNATIVE TO VETERINARY MEDICINE*

Božin Miljojković, Jasenka Vasić Vilić: PRIMENA APITERAPIJE U VETERINARSKOJ MEDICINI	501
Kristina Dolinar Paulič: NATIONAL PROFESSIONAL QUALIFICATION APITHERAPIST	502
Božin Miljojković, Jasenka Vasić Vilić: PRVA PORTABILNA APITERAPEUTSKA KOŠNICA	504
Slobodan Dolašević, Ratko Pavlović: PRIMENA APITERAPIJE UZ UPOTREBU INOVATIVNE KOŠNICE ZA ENTERIJER	505
Zorica Plavšić: INHALACIJA VAZDUHA IZ AKTIVNE KOŠNICE	509
Ivan Evtić: SAKUPLJANJE PČELINJEG OTROVA I PRIPREMA PREPARATA NA NJEGOVOJ BAZI	515
Danijela Nikodijević, Milena Milutinović: APITOKSIN U PRETKLINIČKIM ISPITIVANJIMA ANTITUMORSKE TERAPIJE	518
Jasenka Vasić Vilić, Božin Miljojković: PČELINJI PROIZVODI U ONKOLOGIJI	519
Dragan Pekić: PRIMERI PRIMENE APITERAPIJE U VETERINARSKOJ MEDICINI	522
Kristina Dolinar Paulič: RESEARCH ON THE USE OF HONEY, ROYAL JELLY, APILARNIL AND PROPOLIS IN ANIMALS AT BIOTECHNICAL SCHOOL MARIBOR	524
Marija Živković: API-MELEM ZA RANE I GLJIVIČNE INFEKCIJE – PRIMENA U VETERINI	527
Sanja Ćirić Žeravica: PRIMENA MEŠAVINA PROPOLISA I ETERIČNIH ULJA KANTARIONA I NEVENA U APITERAPIJI ŽIVOTINJA	529
Jasenka Vasić Vilić, Božin Miljojković: PRIMENA APITERAPIJE U HUMANOJ MEDICINI – NAŠA ISKUSTVA	530
Snežana Simeunović: APITERAPIJA KAO DODATNI VID LEČENJA INFEKCIJA UGLOVA USANA I UPALE SLUZOKOŽE USNE DUPLJE	531
Aleksandar Ž. Kostić, Danijel D. Milinčić, Mirjana B. Pešić: BIOAKTIVNOST (PČELINJEG) POLENA KAO POMOĆNOG SREDSTVA U POBOLJŠANJU ZDRAVLJA ŽIVOTINJA I ČOVEKA	532
Slobodan Virijević: APITERAPIJA I POST-KOVID SIMPTOMI	536

Radionica 2 / Workshop 2
OSNOVNE HIRURŠKE PROCEDURE NA KAPCIMA KOD PASA I MAČAKA *BASIC*
SURGICAL PROCEDURES ON EYELIDS IN DOGS AND CATS

Milan Hadži Milić, Bogomir Bolka Prokić, Petar Krivokuća: HIRURGIJA OČNIH KAPAKA KOD PASA I MAČAKA 537

Radionica 3 / Workshop 3
UTICAJ PRIMENE HIGIJENSKIH MERA U POSTUPKU MUŽE NA ZDRAVLJE
VIMENA I KVALITET MLEKA
THE IMPACT OF IMPLEMENTING HYGIENE MEASURES DURING THE MILKING
PROCESS ON UDDER HEALTH AND MILK QUALITY

Milutin Đorđević, Ružica Cvetković, Vladimir Drašković, Ljiljana Janković, Radislava Teodorović, Branislav Pešić: DEZINFEKCIJA VIMENA KRAVA KAO FAKTOR PREVENCIJE MASTITISA 542

Ljiljana Janković, Milutin Đorđević, Katarina Nenadović, Štefan Pintarič: UTICAJ PRIMENE HIGIJENSKIH MERA PRE MUŽE KRAVA NA KVALITET MLEKA 549

Štefan Pintarič, Milutin Đorđević, Ljiljana Janković: HIGIJENA OPREME ZA MUŽU KAO FAKTOR PREVENCIJE MASTITISA KRAVA 558

Radionica 4 / Workshop 4
EGZOTIČNI KUĆNI LJUBIMCI – OD OSNOVNOG KLINIČKOG PREGLEDA DO
OBDUKCIJE
EXOTIC PETS - FROM BASIC CLINICAL EXAMINATION TO NECROPSY

Miloš Vučićević, Tatjana Stevanović, Ana Pešić: UZROCI NASTANKA, DIJAGNOSTIKA I SANACIJA BOLESTI ZUBA KUNIČA 564

Darko Marinković, Milan Aničić: OBDUKCIONA TEHNIKA I MAKROSKOPSKI PREGLED MALIH SISARA 578

Radionica 5 / Workshop 5
PROCENA EKSTERIJERA I STAROSTI ŽIVOTINJA - POMOĆ VETERINARIMA NA
TERENU
ASSESSMENT OF THE EXTERIOR AND AGE OF ANIMALS - HELP TO
VETERINARIANS IN THE FIELD

Elmin Tarić, Žolt Bečkei, Sara Kovačević, Nikola Cukić, Nina Dominiković, Mila Savić, Vladimir Dimitrijević: ZNAČAJ ZUBA U PROCENI STAROSTI KOPITARA I MALIH PREŽIVARA 581

U TORNADU OTKRIĆA – VITAMIN K I NJEGOVI ANTAGONISTI

Milica Kovačević Filipović¹

¹dr Milica Kovačević Filipović, profesor, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija, e-mail: milkovac@yahoo.com

Kratak sadržaj

Otkriće vitamina K i njegovih antagonista među kojima se ističe varfarin, je smešteno u prvu polovinu 20. veka, na dva kontinenta i u nekoliko država. Ono povezuje rad istraživača u poljoprivredi, veterini, biohemiji, fiziologiji i medicini. Istorija ova dva otkrića je istorija dobro organizovanog i sistematskog rada, slučajnih, neplaniranih nalaza, dobrog instinkta, nesrećnih okolnosti i srećnih ishoda. Rad na unapređenju farmskog uzgoja živine koji se odvijao dvadesetih i tridesetih godina prošlog veka u Kanadi, je podrazumevao optimizaciju ishrane, i doveo je do nastanka eksperimentalnog modela za proučavanje faktora važnih za proces koagulacije, među kojima je kao najznačajniji, u Danskoj, otkriven vitamin K. U istom periodu, masovno uginjavanje goveda usled spontanog krvarenja, a zbog trovanja trulom detelinom, je u Sjedinjenim Američkim Državama dovelo do otkrivanja dikumarola i njegovog derivata varfarina, koji su antagonisti vitaminu K. Današnja medicina i biotehnologija se ne mogu zamisliti bez vitamina K i varfarina. Vitamin K je dobio svoju ulogu u sprečavanju sklonosti ka krvarenju kod bolesnika sa hepatopatijama, u neonatologiji, i kao antidot prilikom trovanja varfarinom i drugim vitamin K zavisnim antikoagulantima. Varfarin je prvobitno počeo da se koristi kao rodenticid, a potom je dobio široku primenu u medicini, u patološkim stanjima koja zahtevaju smanjenje rizika od tromboze. Pulmonalna tromboembolija, tromboza dubokih vena, atrijska fibrilacija i infarkt mikoarda ali i COVID-19 su neke od indikacija koje se ne mogu terapiirati bez antikoagulantnih lekova. Predviđa se da će tržište ovih lekova rasti zbog sve starijeg svetskog stanovništva i suportivne terapije brojnih hroničnih bolesti.

Ključne reči: biologija, farmakologija, hemija, medicina, rodenticidi, terapija, veterinarska medicina

UVOD

Velika otkrića u fiziologiji i medicini prevashodno su se dešavala u 19. i 20. veku. Istorija nastanka i razvoja antikoagulantnih lekova se datira na početak 20. veka, a njihovo unapređenje i dalje traje. U tom periodu su kroz opservacije, slučajne događaje, organizovane oglede, ali i ćorskokake, naslućivanja i sukobe istraživača izvedeni mnogi bitni zaključci vezani za proces hemostaze i koagulacije (Ratnoff, 1980). Dve priče koje opisuju otkriće vitamina K i njegove uloge u sintezi funkcionalnih faktora koagulacije i paralelnom otkriću antagonista vitamina K u koje spadaju antikoagulantne materije, se izdvajaju povezanošću interesantnih događaja.

Dramatična krvarenja goveda otrovanih trulom detelinom, kao i krvarenja kod živine koja su se javljala u oglecima vezanim za ispitivanje značaja pojedinih hranljivih sastojaka, su tridesetih godina prošlog veka privukla pažnju upravo onih istraživača koji su imali znanje, ali i poziciju da ispituju razloge uočenih sklonosti ka krvarenju.

Vitamin K je prokoagulantni molekul, a derivati dikumarola su antikoagulantni molekuli koji imaju izuzetno važno mesto u humanoj medicini kao lekovi bez kojih se više ne može zamisliti niti jedna ozbiljnija hirurška intervencija, ili terapija kardiovaskularnih poremećaja. Pre nego što uronimo u istorijske kontekste, situacije, događaje i ljude koji su učestvovali u ovim otkrićima, želja pisca ovih redova je bila da prikaže njihov opšti značaj u savremenoj medicini, kao i da ukratko objasni fiziološke aspekte procesa hemostaze i koagulacije.

OD ČEGA NAJVIŠE BOLUJEMO?

U dvadesetom veku, očekivana dužina života ljudi se udvostručila, a svetska populacija učtverostručila jer je došlo do globalnog smanjenja mortaliteta, i pomeranja morbiditeta sa infektivnih na neinfektivne uzroke. Kardiovaskularne bolesti postale su vodeći uzrok smrti, pogotovu u nerazvijenim i zemljama u razvoju. U okviru tih bolesti, procenjeno je da su tromboza i tromboembolijska stanja uzrok jedne od četiri smrti širom sveta (Wendelboe i Raskob, 2016). Podaci govore da u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje oko jedan milion ljudi zatraži lekarsku pomoć zbog nekog oblika tromboze (<https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/data.html>). Ako se taj broj projektuje na sedam milijardi stanovnika, može se govoriti o 40 do 50 miliona potencijalnih novih korisnika antitrombotične terapije. Takođe, pacijenti koji ove lekove uzimaju u sklopu kontinuirane terapije, moraju da ih uzimaju do kraja života, što značajno uvećava ukupan broj pacijenata koji zavise od odgovarajućeg tipa antitrombotičnih lekova. Antitrombotični lekovi se dele na antiagregacione lekove koji sprečavaju agregaciju trombocita i antikoagulanse koji sprečavaju koagulaciju. Antiagregacioni lekovi se uglavnom koriste u terapiji arterijskih trombotičnih događaja kao što su infarkt miokarda i moždani udar, dok se duboka venska tromboza sprečava i leči upotrebom antikoagulansa. Od 2019. godine pandemija teškog akutnog respiratornog sindroma izazvanog Coronavirusom 2 (SARS-CoV-2) koji izaziva oboljenje ljudi *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) dovela je do još jedne ozbiljne indikacije za primenu antitrombotičnih lekova. Osim pneumonije, pojava arterijske i venske tromboze je bila izuzetno učestala i zahtevala je primenu antikoagulantne terapije (Katsoularis i sar., 2022). Procene su da će u budućnosti tržište antiagregacionih i antikoagulantnih lekova rasti (<https://www.technavio.com/report/thrombosis-drugs-market-industry-analysis>).

HEMOSTAZA KAO BURE BARUTA

Sve u vezi sa krvlju je od životne važnosti pa i fantastična osobina da plazma, po kontaktu sa zidom epruvete, ili oštećenim tkivom, iz tečnog prelazi u želatinozno stanje, odnosno koaguliše. Koagulacija je samo jedna od tri faze u procesu hemostaze. Hemostaza je proces koji obezbeđuje normalan protok krvi kroz sistem zatvorenih krvnih sudova i zaustavljanje krvarenja formiranjem tromba ukoliko su krvni sudovi oštećeni. U osnovi procesa hemostaze leži kontrola aktivacije trombocita, endotelnih ćelija, prokoagulantnih i antikoagulantnih molekula i fibrinoliza. Da bi se u fiziološkim uslovima, na mestu oštećenja krvnog suda, uspešno stvorio tromb, prvo dolazi do aktivacije, agregacije i adhezije trombocita koji stvaraju primarni tromb – prva faza

hemostaze. Aktivirani trombociti na svojoj površini imaju molekule koji obezbeđuju da se aktivirani, vitamin K zavisini faktori unutrašnjeg i spoljašnjeg puta koagulacije, zadrže upravo na mestu formiranja primarnog tromba. Fibrinska mreža prožima trombocitni čep u učvršćuje ga – druga faza hemostaze, odnosno koagulacija. Vrlo važan segment hemostaze je aktivacija plazmina koji vrši fibrinolizu onemogućavajući širenje fibrinske mreže kroz sistem krvnih sudova – treća faza hemostaze. Plazmin, zajedno sa antikoagulantnim materijama kao što su heparin, antitrombin III, protein C i S, sprečavaju preteranu aktivaciju koagulacije koja bi bez tih kontrolnih mehanizama, jednom aktivirana, mogla da predstavlja bure baruta koje bi dovelo do sistemskih promena koje bi onemogućile normalnu cirkulaciju.

Kao posledica poremećaja u procesu hemostaze, mogu se javiti sklonosti ka krvarenju kako zbog trombocitopenija i hiporeaktivnosti trombocita, tako i na nivou poremećaja koagulacije. Suprotni poremećaj je tromboza koja nastaje zbog hiperaktivacije trombocita, oštećenja endotela aterosklerotičnim promenama, zapaljenjem i/ili hiperkoagulabilitetom. Šta je tromboza? Tromboza nastaje kada tromb koji se formira u sistemu zatvorenih krvnih sudova zatvori lumen krvnog suda i onemogućiti cirkulaciju. Tromboembolija označava okluziju krvnog suda trombom koji je po odvajanju od primarnog mesta nastanka dospeo do manjeg krvnog suda i izazvao okluziju. Tromboza obuhvata tromboze arterija i vena. Vodeći oblici arterijskih tromboza (mereno morbiditetom i mortalitetom) su ishemijska bolest srca i ishemijski moždani udar. Venska tromboza obuhvata duboku vensku trombozu, koja najčešće zahvata noge, i plućnu emboliju.

OTKRICE VITAMINA K

Ulaganja i rad na unapređenju poljoprivrede kao i neki slučajni događaji koji su dešavali u isto vreme u različitim krajevima sveta, odnosno Kanadi, Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama doveli su do otkrića uloge vitamina K u procesu koagulacije kao i otkrića dikumarola, molekula sa antikoagulantnim dejstvom koji je u humanoj medicini dobio široku primenu kao lek za prevenciju i lečenje tromboze.

Kanada je u 19. veku bila zemlja farmera, ribolovaca, drvoseča i trgovaca krznom mahom doseljenika iz Francuske i Engleske. Početkom 20. veka, Kanadu naseljavaju Irci, Italijani, Poljaci, Ukrajinci, Holandjani i Skandinavci, pa čak i Kinezi i Japanci. Između 1906. i 1916. godine broj stanovnika je porastao za dva miliona. Ta eksplozija u broju stanovnika, dovela je i do velikih ulaganja u poljoprivredu. Da bi se povećala proizvodnja hrane, u Poljoprivrednoj školi u Ontariju je formiran Odsek za živinu, a 1899. godine, kao šef je izabran *William Richard Graham* (1875 - 1958). On se smatra ocem modernog živinarstva koje je usmereno na selekciju i uzgoj rasa pogodnih za tov, odnosno za proizvodnju jaja (<https://www.oahf.on.ca/inductee/william-richard-graham/>). Profesor *Graham* je uspostavio poslediplomske studije na svom koledžu i na taj način je Kanada obezbedila uslove u kojima su poljoprivredu i industriju namirnica vodili i organizovali dobro obrazovani i inspirisani stručnjaci. On je takođe uspostavio saradnju sa Laboratorijom sa ispitivanje ishrane koja je radila pri Dečijoj bolnici u Torontu. Naime, njegovi „recepti“ za ishranu živine su bili polazna osnova za razvoj prve gotove hrane za decu, koja je bila značajna početkom 20. veka, u eri kada je malnutricija bila dosta raširena u Kanadi, ali i drugim državama (<https://www.thecanadianencyclopedia.ca/en/article/pabulum>). Njegove oglede sa ishranom živine nastavili su mlađi saradnici, *William MacFarlan*, *William Graham Jr.* i *Frederick Richardson* koji su u seriji eksperimenata pokazali da ukoliko živina

konzumira isključivo hranivo iz koga je uz pomoć etra potpuno uklonjena mast, ubrzo dolazi do krvarenja koje je primetno na mestima na koži na koje su zakačene markice za identifikaciju (1930). Vraćajući u ishranu, tada već poznate liposolubilne vitamine A i D, pokazali su da oni ne utiču na sklonost ka krvarenju, i testirajući koncentraciju i odnos kalcijuma i fosfora, zaključili su da se opisani fenomen javlja iz nepoznatog razloga. Njihovi ogledi se nisu nastavili u pravcu daljeg rasvetljavanja opisane sklonosti ka krvarenju kod živine jer su primarno bili zainteresovani za definisanje hraniva koji ubrzavaju rast tovnih rasa.

Na Univerzitetu u Kopenhagenu, dr *Henrik Dam* (1895-1976), danski biohemičar i fiziolog je proučavajući važnost holesterola za metabolizam i fiziološke funkcije organizma preuzeo metodologiju rada koji su opisali *MacFarlan* i njegovi saradnici i pokazao da ni dodavanje holesterola obezmašćenoj hrani, ali ni dodavanje vitamina C, ne dovodi do prestanka krvarenja kod živine. On je postavio hipotezu da je materija koja sprečava krvarenje liposolubilna, ali da nisu u pitanju vitamini A, D ili E. Upornim radom, uspeo da iz različitih vrsta hraniva izoluje do tada nepoznatu komponentu bez koje se ne može odigrati koagulacija, odnosno čiji nedostatak izaziva masivna krvarenja. On je tu komponentu nazvao vitamin K (*Koagulation – Vitamin*) (1935). Od ispitivanih životinjskih i biljnih hraniva, pokazano je da ga riblje ulje ne sadrži, a kao najznačajni izvor označeni su jetra svinja, seme konoplje i zeleno lišće, a dosta ogleđa je izvedeno i sa leguminozom alfaalfa. Dokazano je da jetra svinja u intaktnom stanju prevenira nastanak krvarenja, ali da obrađena etrom gubi to svojstvo, dok je seme konoplje i posle ekstrakcije masti etrom zadržavalo određeni stepen prokoagulantne aktivnosti (1935). Takođe je uočeno da mikrobiom creva ima mogućnost da stvara vitamin K, pa je tokom ogleđa sa živinom bilo neophodno držati je u izuzetno čistim uslovima.

Iako sveža riba ne sadrži vitamin K, trula riba, ona u kojoj su se razvili mikrorganizmi, ima antihemoragijsko dejstvo zbog čega je postavljena hipoteza da se vitamin K može sintetisati u biljkama, ali da ga mogu stvoriti i mikroorganizmi. *Edward Doisy* (1893–1986), biohemičar, i njegovi saradnici u na Univerzitetu *St. Louis* u *Missouri*-ju (SAD) su za četiri godine izolovali vitamin K1 iz alfaalfa (*Binkley* i sar., 1939) i vitamin K2 iz trule ribe (*McKee* i sar., 1939) i sintetisali obe forme pokazavši da su u pitanju naftokinoni.

Henrik Dam i *Edward Doisy* su 1943. godine podelili Nobelovu nagradu za medicinu, a za otkriće i definisanje hemijske prirode vitamina K.

Upotreba vitamina K u medicini je usledila odmah po njegovom sintetisanju u čistom stanju. *Henrik Dam* je bio uključen u terapiju pacijenata sa pojedinim bolestima jetre, žučnih puteva i tankih creva kod kojih je vitamin K mogao da spreči sklonost ka krvarenju. Ishod je bio smanjen mortalitet prilikom hirurških intervencija. Kod novorođenčadi, pogotovu one koja su prevremeno rođena, mikrobiom creva nije dovoljno razvijen, zbog čega je koncentracija vitamina K kod njih veoma niska, a sklonost ka krvarenju ozbiljna. Zbog toga se vitamin K nekada ordinira majci neposredno pre porođaja. U Srbiji kao i mnogim drugim zemljama je praksa da se u prvih pola sata po rođenju aplikuje vitamin K novorođenčetu.

KAKO VITAMIN K UTIČE NA KOAGULACIJU?

Iako je u vreme otkrića vitamina K bilo jasno da je njegov nedostatak povezan sa smanjenjem aktivnosti protrombina, tek je 30 godina kasnije otkriveno kako vitamin K deluje (Bell i Matschiner, 1970).

Vitamin K je neophodan za sintezu funkcionalnih faktora koagulacije u koje spadaju prokoagulantni proteini protrombin (II faktor koagulacije) i VII, IX i X faktor koagulacije, kao i antikoagulantni protein C, S i Z. Bez vitamina K, ovi proteini se sintetišu, ali nisu aktivni. Šta ustvari vitamin K radi? Iako je vitamin K liposolubiln, organizam ga ne deponuje u značajnijoj količini te se vitamin K reciklira. Ciklus vitamina K podrazumeva prevođenje oksidovane forme (vitamin K epoksid) u redukovanu formu - hidrohion (vitamin KH₂). Hidrohion je kofaktor za enzim γ -glutamylkarboksilazu koja katalizuje karboksilaciju glutaminske kiseline u γ -karboksylglutaminsku kiselinu. Ova karboksilacija se javlja samo na specifičnim ostacima glutaminske kiseline na proteinima čija je posttranslaciona modifikacija zavisna od vitamina K. Ta druga karboksilacija je kritična za njihovu sposobnost da vezuju kalcijumove jone, odnosno da obezbede zadržavanje fibrinskog koaguluma na mestu na kome je nastao primarni trombocitni čep. Hepatociti recikliraju vitamin K-epoksid uz pomoć enzima vitamin K epoksid reduktaze prevodeći ga u hidrohion. Dikumarol, odnosno proizvod koji je dobio naziv Warfarin, blokiraju enzim epoksid reduktazu smanjujući raspoloživost hidrohiona, sprečavajući sintezu aktivne forme vitamina K zavisnih faktora koagulacije (Oldenburg i sar., 2008).

Vitamin K je antidot kod trovanja rodenticidima odnosno antikoagulantnim lekovima koji deluju kao antagonisti vitamina K.

OTKRIĆE DIKUMAROLA

"*Warfarin*" je generički naziv, a Coumadin® zaštićeni naziv za antikoagulantnu materiju koja je prvi put registrovana na tržištu SAD tokom 1950-ih godina, a čiji se efekat zasniva na antagonizmu dejstva vitamina K. Danas se velike nade polažu u antikoagulantne lekove čiji se mehanizam dejstva ne zasniva na antagonizmu vitaminu K. Taj novi tip antikoagulantnih materija ima manje neželjenih dejstva, ali oglašavanje tih lekova se uvek vezuje i poredi sa dejstvom "*warfarin-a*" jer je upravo on dugo dominirao tržištem i važi za osnovi standard u antikoagulantnoj terapiji. Prihod od prodaje "*Warfarin-a*" se preko fondacije *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF) koristi za finansiranje inovativnih programa sa nove lekove. Inače naziv Warfarin sadrži akronim WARF i završetka "-arin", da bi se naziv mogao povezati sa kumarinom, početnim molekulom u sintezi dikumarola.

Priča počinje u 19. veku u SAD u državi *Wisconsin*, koja je jedna od severnih država u blizini velikih jezera. Evropski doseljenici su u kasnom 18. veku trgovali krznom sa lokalnim Indijancima. Međutim, sredinom 19. veka populacija je počela da raste i *Wisconsin* je postao glavni region za uzgoj pšenice i kukuruza, a proizvodnja je dostigla takve razmere da je ova država podmirivala 1/6 svih potreba za ovim namirnicama u SAD. Međutim, intenzivni uzgoj pšenice brzo je iscrpio hranljive materije u zemljištu, posebno azot, i biljke su postale podložnije štetočinama. Godine 1860. insekti su izazvali veliku štetu usevima. Kao rezultat toga, mnogi farmeri su se okrenuli mlekarnstvu kao alternativni i do 1899. godine preko devedeset procenata farmi u *Wisconsin*-u uzgajalo je muzne krave, a region je postao glavni proizvođač mlečnih proizvoda, posebno sireva. *Wisconsin* je postao poznata kao Američka zemlja mleka (*Dairy-Land*), a lokalni stanovnici su se zvali *Cheeseheads*.

Tokom velike zimske nepogode koja je 1933. godine pogodila farmere na srednjem zapadu *Wisconsin*-a, farmer Ed Carlson je vozio više od 250 km tražeći okružnog veterinara da dijagnostikuje problem sa kojim se već duže vreme borio. Ali kako je bila subota, sve je bilo zatvoreno, osim laboratorije *Karl Paul Link*-a, agronoma i profesora na Univerzitetu u *Wisconsin*-u, u kampusu *Madison*. Link i njegov mladi kolega, student *Eugen Wilhelm Schoeffel* su pregledali sve što je farmer doneo: uginule krave, kantu za mleko punu krvi i trulu detelinu. Bilo im je jasno da se radi o "Bolesti slatke deteline" jer krv nije koagulirala, životinje su uginule zbog krvarenja, a sama detelina je bila trula. Kao da je samo proviđenje farmera poslalo u *Link*-ovu laboratoriju.

Ova bolest je početkom 20. veka bila čest problem u severnoj Americi. *Frank Schofield*, veterinar koji je emigrirao iz Engleske i radio na Univerzitetu Ontario, bio je prvi koji je utvrdio uzrok. U početku je mislio da je u pitanju zarazna bolest, ali životinje nisu imale groznicu, niti je mogao da prenese stanje sa jedne životinje na drugu i ubrzo je shvatio da je krvarenje povezano sa ishranom krava. *Lee M. Roderick* iz Severne Dakote je u isto vreme došao nezavisno shvatio da bolest nastaje kada se krave hrane senom koje je sadržalo trulu detelinu. Zima 1921. bila je posebno teška i veliki broj farmera je zavisio od uskladištene slatke deteline da bi obezbedio stočnu hranu. Šofild je prepoznao da se ovo stanje javlja samo kod životinja koje su hranjene pokvarenom slatkim detelinom. Kada bi goveda ili ovce pojele pokvareno seno, bolest se polako manifestovala progresivnim smanjenjem sposobnosti zgrušavanja krvi (oko 15 dana) i posledičnim unutrašnjim krvarenjem koje je obično postajalo fatalno za oko 30 do 50 dana. Oni su čak utvrdili da je poremećaj reverzibilan i da se može terapiirati transfuzijom krvi zdravih goveda. Osnovni faktori važni za odvijanje koagulacije krvi su 1931. godine već bili poznati, kao i funkcionalni test za dokazivanje protrombina koji je osmislio profesor *William H. Howell*, urednik knjige *Textbook of Physiology* prvi put štampane još 1896. godine. Naime, protrombin je moguće precipitirati iz plazme goveda sa acetonom. Kada se taj precipitat doda u plazmu goveda obolelih od "Bolesti slatke deteline", u njihovoj plazmi se uspostavlja mogućnost koagulacije. Nažalost, *Schofield*-ov univerzitet je odbio da nastavi da finansira njegovo istraživanje i on je vraćen da predaje. Bio je toliko razočaran da je odustao od istraživanja i postao misionar u Koreji.

Link je prvi put čuo za ovu bolest od *Ross A. Gortnera*, šefa Katedre za biohemiju, na Univerzitetu u Minesoti. Istovremeno sa navedenim dešavanjima, u *Wisconsin*-u, dva genetičara *Royal A. Brink* i *William K. Smith* su proučavali kumarin – hemijsku materiju u detelini koja ima sladak miris, ali gorak ukus. Oni su pokušavali da selekcionišu detelinu sa što manje kumarina, po mogućstvu i bez njega, da bi eliminisali gorak ukus koji je ova materija proizvodila. Kao što će se ispostaviti, kumarin je molekul koji će biti vrlo važan u rešavanju misterije "Bolesti slatke deteline". U januaru 1933. godine *Karl Link* započinje saradnju sa *Brink*-om i *Smith*-om u cilju otkrivanja molekula koji čini detelinu gorkom, a u februaru 1933. godine je farmer *Ed Carlson* igrom slučaja zakucao na *Link*-ova vrata. Događaj je bio tako dramatičan da je zapravo promenio tok istorije nagnavši *Link*-a i *Schoeffel*-a da se zareknu da će otkriti koja to supstanca u senu trule deteline izaziva krvarenje kod krava.

EKSPERIMENTALNI MODEL, TEST SISTEM I HEMIJSKA EKSTRAKCIJA

Karl Link je rad svoje laboratorije usmerio na proučavanje procesa hemostaze i koagulacije. Sa studentima je razvio poseban test na kunićima da bi mogao da testira efekte različitih sastojaka sena od deteline. Cilj mu je bio da otkrije koji sastojci deteline ili trule deteline izazivaju poremećaje koagulacije. Za to je bilo neophodno šest godina. Eksperimenti su uključivali uzgoj i selekciju kunića, optimizaciju testova za protrombinsko vreme i hemijsku ekstrakciju aktivnih sastojaka iz deteline. Konačno, u junu 1939, jedan od mladih saradnika, *Campbell*, izolovao je u kristalnom stanju dikumarol. Potom je definisana njegova hemijska struktura (4-hidroksikumarin i započeta sintetska proizvodnja – 1. aprila 1940. godine). Prirodni i sintetski proizvod su imali jednaku biološku aktivnost. Tada je postalo jasno da gorak ukus deteline i antikoagulantna materija vode poreklo od istog molekula – kumarina. Biološka sinteza tokom truljenja koje se odvijalo uz prisustvo gljivica *Aspergillus* spp., *Penicilium* spp., se može objasniti kao oksidacija kumarina u 4-hidroksikumarin i njegova spontana transformacija u dikumarol.

FIZIOLOŠKO DEJSTVO DIKUMAROLA

Pošto je sintetski dikumarol postao dostupan, brzo su utvrđena njegova svojstva. Podaci su govorili da su miš i pacov najosetljiviji, pas i mačka umereno, a goveda, živina i kunići najmanje. Da je potrebno 12 do 24 sata da dicumarol deluje, a da ukoliko se daje višekratno, ima kumulativno dejstvo. Dikumarol je paralelno ispitivan na eksperimentalnim modelima tromboze (*Dale* i *Jaques*, 1942) i na pacijentima i utvrđeno je da pozitivno utiče na ishod tromboze (*Townsend* i *Mills*, 1942). Pokazano je dikumarol smanjuje adheziju i agregaciju trombocita pa je pogodan kao antitrombotični agens. Ipak, u samom početku primene dikumarola, lekari nisu shvatili da vitamin K može da kontroliše njegovo dejstvo, iako je *Karl Link* to pokazao u svojim prethodnim istraživanjima (pregledni rad: *Link*, 1959). Opovrgavanje *Link*-ovih eksperimentalnih rezultata je došlo ni manje ni više nego od *Armanda J. Quick*-a, koji je smatran pioninom i prorokom istraživanja u oblasti hemostaze i koagulacije. Ipak, do 1950. godine se više lekara uverilo da adekvatne doze vitamina K1 koji je hidrosolubiln i koji se ordinira peroralno, mogu da kontrolišu dejstvo dikumarola.

Rad u laboratoriji *K. Link*-a je nastavljen i do 1943 je sintetisano više od 100 molekula koji su derivati 4-hidroksikumarina. On sam je posle duže bolesti zbog reaktivacije tuberkuloze, tokom 1944. godine i vremena provedenog u oporavku, proučavajući laboratorijske rezultate kao i istoriju kontrole glodara, shvatio je koji od sintetisanih derivata dikumarola se mogu iskoristiti za tu namenu.

DERIVAT DIKUMAROLA OSVAJA SVET

Posle otkrića dikumarola koji je doveo do "bolesti slatke dateline" i uginjavanja velikog broja goveda, ovaj molekul je prešao u medicinsku upotrebu i postao lek za prevenciju tromboze. Potom je lek prihvaćen kao rodenticid. Među brojnim sintetisanim molekulima derivatima dikumarola, 1946. godine su izdvojena dva koja su imala mnogo potentniji molekul kada su ispitivani na pacovima, kunićima i psima (*Link*, 1959). Bili su hidrosolubilni te pogodni za peroralnu terapiju, bez ukusa i mirisa. Još 1942. godine je bilo jasno da se dikumarol ne može koristiti kao rodenticid jer je ishrana glodara bogata vitaminom K. Derivat dikumarola pod rednim brojem 42. je 1948. godine promovisan kao rodenticid i dobio je naziv *Warfarin*. *Link* u svom predavanju (1959) objašnjava da je smrt pacova koji jedu varafrizovano zrnavlje ista

kao u biblijskoj priči "smrt nastupa bez uboda". *Link* je ubrzo predložio lekarima da varfarin uđe u medicinsku upotrebu. To je prihvaćeno sa dosta skepticizma jer je već bio nadaleko poznat kao rodenticid. Ipak, 1951. godine se desilo da je jedan mladi vojnik u trenucima depresije pojeo oko 500 mg varfarina. Kako je proteklo više dana dok nije došlo do obilnog krvarenja, on se predomislio i otišao u bolnicu. Tamo je tretiran transfuzijom i visokim dozama vitamina K i veoma se uspešno opravio. Taj incident je delovao kao katalizator koji je pokrenuo interesovanje za varfarin kao lek. Varfarin je 5 do 10 puta potentniji od dikumarola. Može se bezbedno davati peroralno, intravenski, intramuskularno i rektalno. Deluje brže od dikumarola, i nema potrebe testirati protrombinsko vreme toliko često kao što je slučaj kada se primenjuje dikumarol. Vitamin K je odličan antidot. Varfarin je 1954. godine odobren za medicinsku upotrebu. *Link* je 1955. godine dobio depešu da je predsednik SAD *Dwight Eisenhower* imao srčani udar i da je uspešno terapijan varfarinom.

SADAŠNJOST I BUDUĆNOST

Iako je varfarin postigao veliki uspeh kao rodenticid i kao antikoagulantni lek i na jednom i na drugom polju su tokom vremena uočeni problemi koji su zahtevali, a i dalje zahtevaju neophodna usavršavanja. Evolucija je omogućila da glodari vremenom postanu otporni na varfarin zahvaljujući mutaciji na genu koji kodira vitamin K epoksid reduktazu. To je sada već veliku industriju nagnalo na sintezu novih supervarfarina.

Kada se varfarin razmatra kao lek, treba naglasiti da postoje osobe sa većom, srednjom i niskom aktivnošću ovog enzima. Da ne bi došlo do predoziranja ili subdoziranja varfarina, danas se, tamo gde je to moguće, uz pomoć farmakogenomike definiše odgovor svakog pacijenta i uvodi precizna doza leka na početku terapije. Takođe se radi na razvoju drugih antikoagulantnih lekova koji su bezbedniji, ali i dosta skuplji. Trenutno na tržištu postoji više lekova koji imaju antikoagulantni učinak, ali i ti lekovi imaju određena neželjena dejstva i ograničenja u terapijskom efektu, tako da je varfarin još uvek u upotrebi.

Zahvalnica: Rad je podržan sredstvima Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-47/2023-01/200143).

LITERATURA

1. Bell, R.G., and Matschiner, J.T. 1970. Vitamin K activity of phylloquinone oxide. Arch. Biochem. Biophys. 141, 473-476. 2. Binkley S.B., MacCorquodale D.W., Thayer S.A., Doisy E.A. 1939. The isolation of vitamin K1. J Biol Chem 130:219-34. 3. Dale DU, Jaques LB. 1942. The Prevention of Experimental Thrombosis by Dicoumarin. Can Med Assoc J. 46:546-8. 4. Dam H. 1935. The antihæmorrhagic vitamin of the chick. Biochem J. 29:1273-85. 5. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, Lindmark K, Fors Connolly AM. 2022. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. BMJ. 6;377:e069590. 6. Link K.P. 1959. The discovery of dicoumarol and its sequels. Circulation. 19:97-107. 7. McKee R.W., Binkley S.B., Thayer S.A., MacCorquodale D.W., Doisy E.A. 1939. The isolation of vitamin K2. J Biol Chem 131:327-344. 8. Oldenburg J, Marinova M, Müller-Reible C, Watzka M. 2008. The vitamin K cycle. Vitam Horm. 78:35-62. 9. RATNOFF O.D. 1980,

34. SAVETOVANJE VETERINARA SRBIJE

WHY DO PEOPLE BLEED, IN BLOOD, PURE AND ELOQUENT: A STORY OF DISCOVERY, OF PEOPLE, AND OF IDEAS, WINTROBE MM., MCGRAW-HILL INC.,US; 2ND PRT. EDITION. **10.** Townsend S.R., Mills E.S. 1942. The Effect of the Synthetic Haemorrhagic Agent, 3,3'-Methylenebis (4-Hydroxycoumarin), in Prolonging the Coagulation and Prothrombin Time in the Human Subject. Can Med Assoc J. 46:214-8. **11.** Wendelboe A.M., Raskob G.E. 2016. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circ Res. 29:1340-7.

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

636.09:616(082)

614.31(082)

САВЕТОВАЊЕ ветеринара Србије (34 ; 2023 ; Златибор)

Zbornik radova i kratkih sadržaja / 34. savetovanje veterinara Srbije, Zlatibor, 7-10. septembar 2023. = 34th Conference of Serbian Veterinarians, Zlatibor, September 7-10. 2023. ; [organizator, organizer] Srpsko veterinarsko društvo ; [suorganizatori, co-organizer Univerzitet u Beograd, Fakultet veterinarske medicine [et] Evropska agencija za bezbednost hrane - EFSA] ; [urednik Vladimir Dimitrijević]. - Beograd : Srpsko veterinarsko društvo, 2023 (Beograd : Naučna KMD). - VI, 585 str. : ilustr. ; 25 cm

Na vrhu nasl. str.: Serbian Veterinary Association. - Tiraž 500. - Summaries. - Bibliografija uz svaki rad.

ISBN 978-86-83115-50-1

а) Ветеринарска медицина -- Зборници б) Ветеринарска епизоотиологија -- Зборници в) Животне намирнице -- Хигијена -- Зборници

COBISS.SR-ID 123713545