

YU ISSN 0350-2457
UDK 619 (05)

VETERINARSKI GLASNIK

**naučni časopis
scientific journal**

Veterinarski glasnik je časopis Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu
Veterinarski glasnik is published by Faculty of Veterinary Medicine University of Belgrade

VET. GLASNIK Vol. 59 Br. 1-2 str. 1 - 184 Beograd, 2005.



IZDAVAČ:
FAKULTET VETERINARSKOG MEDICINARSTVA UNIVERZITETA U BEOGRADU
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE UNIVERSITY OF BELGRADE
ФАКУЛТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЈ МЕДИЦИНИ УНИВЕРСИТЕТА В БЕЛГРАДЕ

SUIZDAVAČ: **Veterinarska komora Srbije**
COPUBLISHER: **Veterinary Chamber of Serbia**

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK – EDITOR IN CHIEF: *Zlatan Sinovec*

UREĐIVAČKI ODBOR – EDITORIAL BOARD:
Mirjana Bojanić, Tatjana Božić, Vojin Ivetić, Vera Katić, Ranko Kljajić, Dejan Krnjajić, Milenko Stevančević, Horea Šamanc, Radoljub Tadić, Dragiša Trajlović

TEHNIČKI UREDNIK – TECHNICAL EDITOR: *Ljubinka Turubatović*

LEKTORI – LECTORS:
Ljubinka Turubatović, za srpski jezik / for Serbian language
Danijela Gledić, za engleski jezik / for English language
Boško Bošković, za ruski jezik / for Russian language

GODIŠNJE SE OBJAVLJUJE 6 BROJEVA ČASOPISA

Godišnja pretplata: za pravna lica 3 000 dinara
za individualne pretplatnike 1 000 dinara
za inostranstvo 200 USD
(The annual subscription outside Serbia and Montenegro is 200 US \$)

Žiro račun broj: 205-2982-66

U finansiranju časopisa učestvuje:
Ministarstvo nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije
Publication of this journal is financially supported by:
Ministry of Science and Environmental Protection of Republic Serbia

Na osnovu mišljenja Ministarstva za nauku, tehnologije i razvoj Republike Srbije broj 413-00-663/2001-01 od 10. avgusta 2001. godine časopis je oslobođen poreza na promet.

Štampa – Printers: SZR „Simić Zuhra“, Beograd, Vitanovačka 15

Adresa časopisa:
Veterinarska komora Srbije – Veterinarski glasnik, 11000 Beograd,
Bulevar oslobođenja 18, tel/faks 011/2684-597, 687-475,
e-mail: vetks@eunet.yu; www.vetks.org.yu



VETERINARSKI GLASNIK

VOL. 59

BROJ 1 - 2

STRANA 1 - 184

Beograd 2005.

1-2

VETERINARSKI GLASNIK

ČASOPIS FAKULTETA VETERINARSKЕ MEDICINE UNIVERZITETA U BEOGRADU

VET. GLASNIK Vol. 59 Br. 1 - 2 str. 1 - 184 Beograd, 2005.

SADRŽAJ – CONTENTS – СОДЕРЖАНИЕ

PREGLEDNI RADOVI – REVIEW PAPERS – ОБЗОРЫ РАБОТЫ

- Stojanović L., Katić Vera, Bunčić Olivera: Uloga veterinara u obezbeđenju zdravstvene ispravnosti namirnica životinjskog porekla
Role of Veterinarian in Securing Sanitary Hygiene of Food of Animal Origin
Роль ветеринара в обеспечении здравоохранительной исправности пищевых продуктов животного происхождения 5

- Trailović R. D., Ćupić V.: Savremena farmakoterapija i jatrogena patologija
Contemporary Pharmacotherapy and Iatrogenic Pathology
Современная фармакотерапия и иатрогенная патология 15

- Vuković I., Milanović-Stevanović Mirjana: Upotreba i deklarisanje aditiva u proizvodima od mesa – nova zakonska regulativa
Use and Declaration of Additives in Meat Products – New Legal Regulations
Употребление и декларирование аддитивов в продуктах из мяса – новая законная регулятива 29

- Nešić Ksenija, Mašić Z., Sinovec Z.: Trovanja životinja izazvana sekundarnim metabolitima plesni
Mycotoxicoeses in Animals Caused by Secondary Metabolites of Molds
Отравления животных, вызванные вторичными метаболитами плесени 41

- Jeremić Svetlana, Ćirković M., Jakić-Dimić Dobrila, Radosavljević V.: Bolesti riba na šaran-
skim ribnjacima i realno sprovođenje mera zdravstvene zaštite
Fish Diseases in Carp Fish Ponds and Implementation of Health Care Measures
Болезни рыб на сазанях прудах и реальное проведение мероприятий здравоохра-
нения 59

- Ašanin Ružica, Vidić Branka, Krnjaić D.: Validacija laboratorijskih dijagnostičkih metoda u
sistemu kvaliteta
Laboratory Diagnostic Methods, System of Quality and Validation
Лабораторные диагностические методы, система качества и надёжность 71

STRUČNI RADOVI – PROFESSIONAL PAPERS – СПЕЦИАЛИСТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ

■ Radojčić Sonja: Bruceloza – epizootiološki i dijagnostički izazov Brucellosis – Epizootiologic and Diagnostic Challenge Бруцеллёз – эпизоотологический и диагностический вызов	79
■ Hostnik P., Barlič-Maganja Darja, Grom J., Malovrh T., Bidovec A.: Experiences with Rabies Eradication Programs Iskustva sa iskorenjivanjem besnila u Sloveniji Опыты с искоренением бешенства в Словении	89
■ Malovrh T., Hostnik P.: Diagnostics procedures in rabies Dijagnostičke procedure kod besnila Диагностические процедуры у бешенства	99
■ Radojčić Biljana, Šamanc H., Ivanov I.: Savremeni pristup u dijagnostici, profilaksi i terapiji zarazne šepavosti ovaca Contemporary Approach in Diagnostics, Prophylaxis and Treatment of Footrot in Sheep Современный приступ в диагностике профилактики и терапии заразной хромоты овец	107
■ Popović N.: Patogeneza infekcije spoljašnjeg i srednjeg uha pasa i mačaka Pathogenesis of Otitis Externa and Otitis Media in Dogs and Cats Патогенез инфекции наружного и среднего уха собак и кошек	117
■ Trailović M. S.: Farmakoterapija oboljenja želuca pasa Pharmacotherapy of Stomach Diseases in Dogs Фармакотерапия заболеваний желудка собак	129
■ Krstić V.: Endoskopska i ultrazvučna dijagnostika kao savremene metode u dijagnostici oboljenja želuca pasa Endoscopic and Ultrasound Diagnostics as Contemporary Method in Diagnostics of Dog Stomach Diseases Эндоскопическая и ультразвуковая диагностика как современные методы в диагностике заболевания желудка собак	141
■ Stepanović P., Nikolovski Stefanović Zorica: Hipertenzija kod pasa i mačaka: uzroci i posledice Hypertension in Dogs and Cats: Causes and Effects Гипертензия у собак и кошек: причины и последствия	149
■ Sinovec Z., Šefer D., Jokić Ž.: Uloga mineralnih materija u poremećaju zdravlja životinja Role of Minerals in Animal Health Disorders Роль минеральных веществ в расстройстве здоровья животных	155
■ Mijačević Zora, Bulajić Snežana: Koncept zaštite imena namirnica životinjskog porekla Concept of Protection of Food of Animal Origin Черновик охраны имени пищевых продуктов анимального происхождения	167

PRIKAZ KNJIGA – BOOK REVIEWS – ПРИКАЗ КНИГИ	177
DIPLOMIRANI STUDENTI - DOKTORI VETERINARSKE MEDICINE – GRADUATE STUDENTS - DOCTORS OF VETERINARY MEDICINE – ДИПЛОМИРОВАННЫЕ СТУДЕНТИ - ДОК- ТОРЫ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ	179

**ULOGA VETERINARA U OBEZBEĐENJU ZDRAVSTVENE
ISPRAVNOSTI NAMIRNICA ŽIVOTINJSKOG POREKLA***
*ROLE OF VETERINARIAN IN SECURING SANITARY HYGIENE OF
FOOD OF ANIMAL ORIGIN*

L. Stojanović, Vera Katić, Olivera Bunčić**

Potrošač zahteva da mu se obezbedi dovoljno zdravstveno bezbednih namirnica životinjskog porekla po prihvatljivim cenama. Namirnice životinjskog porekla bezbedne po zdravlje ljudi mogu da se dobiju samo od zdravih životinja. Veterinari se svakodnevno staraju o zdravlju životinja i preduzimaju mere da se spreči prenošenje patogenih mikroorganizama sa životinja na ljude. Poznavanje epizootiologije, mikrobiologije, izvora i puteva kontaminacije namirnica životinjskog porekla mikrobiološkim i hemijskim zagađivačima, postupaka u procesu proizvodnje namirnica kojima se ti zagađivači mogu da eliminišu ili svedu na prihvatljiv nivo i povezanost tih faktora sa zdravljem ljudi, daje veterinarima ključno mesto u obezbeđenju zdravstvene ispravnosti namirnica životinjskog porekla. Higijena namirnica životinjskog porekla je specijalizovano polje u oblasti veterinarske medicine koje povezuje sve aktivnosti veterinara. U partnerstvu sa drugim strukama, koje su u lancu proizvodnje hrane, veterinari garantuju da su namirnice za potrošača zdravstveno bezbedne.

Ključne reči: namirnice životinjskog porekla, zdravstvena bezbednost, uloga veterinara

Uvod / Introduction

Veterinarska struka je od svoga postanka imala značajnu ulogu u obezbeđenju zdravstveno bezbednih namirnica životinjskog porekla. U početku je veterinarska služba svoju ulogu u oblasti zdravstvene ispravnosti namirnica životinjskog porekla ostvarivala na nacionalnom, regionalnom i lokalnom nivou. Međutim, danas treba shvatiti ulogu i zadatak veterinarske službe u savremenom

* Rad primljen za štampu 6. 11. 2004. godine

** Dr Lazar Stojanović, red. profesor, dr Vera Katić, red. profesor, dr Olivera Bunčić, red. profesor, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

svetu koji ima svoje karakteristike. Savremeni svet karakterišu brzo kretanje informacija, roba i kapitala i smanjena uloga autoriteta na nacionalnom nivou. Zbog olakšanih komunikacija na globalnom nivou pri razmeni namirnica životinjskog porekla države su u obavezi da prenesu sve više moći na međunarodne organizacije [14].

U savremenoj veterinarskoj praksi zaštita životinja od bolesti mora da se vidi kao kompromis mera i usluga veterinarske prakse u suzbijanju bolesti životinja i infekcija ljudi izazvanih uzročnicima zoonoza i drugih bolesti koje se prenose hranom, kao i dobrobiti životinja u proizvodnji [13]. Ovo nameće potrebu integrisanog pristupa u unapređenju zdravlja životinja i obezbeđenju zdravstvene ispravnosti namirnica životinjskog porekla. Tradicionalno veterinarsko obrazovanje i praksa skoncentrisani su na ono što može da se nazove medicinska osnova veterinarske nauke i prakse, a koja je usmerena na lečenje pojedinih životinja i na preventivne mere, ako su potrebne. Međutim, taj jednostavan prilaz nije dovoljan, pa se danas u svetu veterinarska aktivnost odvija u dva pravca koja se u prilazu razlikuju. Jedan pravac je lečenje i zaštita zdravlja kućnih ljubimca, a drugi pravac je zaštita zdravlja životinja čiji se proizvodi koriste u ishrani ljudi koji je utemeljen na novoj politici zaštite zdravlja naroda objavljenoj u *White paper for food safety 2000* (Bela knjiga). Ova politika se zasniva na promociji i ugrađivanju svih pravila koja se odnose na zdravlje ljudi povezano sa zdravljem životinja i dobrobiti životinja, budući da zdravlje i dobrobit životinja direktno mogu da utiču na zdravlje ljudi uopšte, a naročito na bezbednost hrane. U „Beloj knjizi” politika EU je transformisana u dinamičan, povezan, sveobuhvatan instrument koji treba da osigura zdravlje ljudi.

U ovom radu dat je prikaz uloge veterinara u primarnoj proizvodnji namirnica životinjskog porekla; uloge veterinara u primarnoj proizvodnji mesa i uloge veterinara u primarnoj proizvodnji mleka.

Uloga veterinara u primarnoj proizvodnji namirnica životinjskog porekla / *The role of the veterinarian in primary production of food articles of animal origin*

Potrošači zahtevaju da svaki dan imaju na raspolaganju dovoljnu količinu hrane uključujući meso, mleko, jaja i druge namirnice životinjskog porekla po prihvatljivim cenama. To je rezultiralo industrijalizacijom u farmskoj proizvodnji životinja, što podrazumeva koncentraciju životinja uz minimalna ulaganja u objekte za držanje životinja i povećanje proizvodnih karakteristika životinja. Tokom poslednjih godina ti procesi su intenzivirani povećanjem konkurencije između zemalja proizvođača hrane.

Poznavanje epizootiološke situacije, mera koje treba da se preduzmu radi zaštite zdravlja životinja, ishrane, uslova gajenja i tako dalje, daje veterinaru ključnu ulogu u obezbeđenju zdravstvene ispravnosti namirnica životinjskog porekla. Pri obezbeđenju zdravstvene ispravnosti namirnica životinjskog porekla

veterinar mora da uzme u obzir pravila koja se odnose na zdravlje ljudi, zaštitu zdravlja životinja i dobrobit životinja. U sektoru proizvodnje namirnica životinjskog porekla aktivnost veterinaru je pomešana sa lečenjem pojedinih životinja, kontrole i eradikacije glavnih zaraznih bolesti prema preventivi bolesti vakcinacijom i programom monitoringa bolesti [5]. Pre više od trideset godina pažnja veterinaru je bila usmerena na jedinku, a danas je ona usmerena na stado. Primena preventivnih mera u primarnoj proizvodnji farmskih životinja je važnija od upotrebe hemioterapeutika. Ovakav prilaz je posledica potrebe da se poveže zdravlje životinja i zdravlje ljudi, što nameće obavezu da su sve aktivnosti veterinaru sledljive i transparentne. Preduslov za sledljivost i transparentnost su dobro obeležene životinje namenjene za proizvodnju mesa, mleka, jaja i tako dalje. Na zdravlje životinja, pa posledično i na zdravstvenu ispravnost namirnica životinjskog porekla, utiče i dobrobit životinja.

Činjeni su i čine se značajni naponi da se selekcijom poboljšaju individualne proizvodne karakteristike životinja. Pored toga, postignuti su odlična konverzija hrane i ekstremno visoki proizvodni rezultati. Međutim, kao posledica isforsirane selekcije javili su se neki neželjeni efekti kao što je visoka osetljivost na različite bolesti. U želji za što većom proizvodnjom u skoroj prošlosti kršena su pravila u ishrani određenih vrsta životinja (promene u pripremi mesno-koštanog brašna i upotreba mesno-koštanog brašna u ishrani preživara; dioksini u hrani za živinu). Uloga veterinaru je da na osnovu poznavanja proizvodnih karakteristika životinja, fiziologije varenja i iskorišćavanja hranljivih materija proceni da li će uvedene promene da budu više štetne nego korisne [5].

Za rešavanje nastalih problema potrebna je intenzivna upotreba veterinarskih lekova radi preveniranja bolesti ili lečenju obolelih jedinki. Intenzivna upotreba veterinarskih lekova i dodataka hrani za životinje inicira pitanja potrošača usmerena na dobrobit životinja u takvim uslovima i potencijalni rizik od pojave ostataka veterinarskih lekova u namirnicama životinjskog porekla. Iako se redovno, pre nego što se stave u promet, ispituju veterinarski lekovi, obavlja se inspekcija i prate rezidue veterinarskih lekova po posebnom programu, potrošači su i dalje zabrinuti za potencijalne opasnosti od nalaza rezidua hemijskih materija upotrebljenih u lancu proizvodnje namirnica životinjskog porekla [16].

Pred veterinare se postavljaju pitanja: kako poboljšati dobrobit životinja i održati dobro zdravlje životinja, sa jedne strane i s druge strane, kako proizvesti zdravstveno ispravne namirnice životinjskog porekla? Ova pitanja su povezana i u vezi sa tim veterinar se suočava sa velikim izazovom i odgovornošću.

Obezbeđenje namirnica životinjskog porekla zahteva multidisciplinarni prilaz i uključuje više struka međusobno povezanih na istom zadatku dobijanja hrane bezbedne za zdravlje ljudi, a primarna uloga veterinaru je u obezbeđenju zdravlja životinja [1, 2, 3, 6, 13, 15, 19, 20].

Zdravlje životinja / *Animal health*

Zdravstveno stanje životinja zavisi od više činilaca, najvažniji su: uslovi držanja, klima, higijenske mere, uzgoj životinja i selekcija i organizacija proizvodnje na farmi.

Etiologija najvećeg broja zdravstvenih problema i problema dobrobiti životinja je složena i pokušaj da se pripíše jednom uzroku treba da se tretira sa velikom sumnjom. Na primer, etiologija šepavosti je kompleksna uključujući genotip, ishranu, uslove držanja i tako dalje. Takođe, mastitis krava je bolest multifaktorijalne prirode. Povećana proizvodnja mleka i mašinska muža predstavljaju predispoziciju za pojavljivanje bolesti. Drugi činioci u nastajanju mastitisa su uslovi držanja krava i stočarenja na farmi [10]. Uticaj uslova držanja i mašinske muže može da se smanji edukacijom muzača i savetima farmeru, međutim, popravka mašina za mužu i uslova držanja životinja zahteva ulaganja, a što ne zavisi od aktivnosti veterinara.

Budući da su biološki i hemijski agensi, koji mogu da izazovu alimentarna oboljenja ljudi, povezani sa životinjama od staje preko klanice, mlekare i tako dalje do tanjira potrošača, svako nastojanje da se sačuva visok nivo proizvodnje namirnica, a da se pri tome ne uzmu u obzir zahtevi primarne proizvodnje osuđena je na neuspeh. S toga su u svetu razvijeni i primenjuju se mnogobrojni programi nadzora zdravlja životinja [6, 17]. Ključnu ulogu u ovim programima ima veterinar koji treba da potvrdi da su životinje i proizvodi životinjskog porekla koji ulaze u lanac ishrane ljudi, „slobodni” od bolesti i rezidua.

U savremenoj stočarskoj proizvodnji preventivne mere su osnov za obezbeđenje zdravlja životinja. Na primer, u Belgiji za primenu preventivnih mera farmer i veterinar sklapaju ugovor koji potvrđuju kompetentni autoriteti [5]. Ugovor predstavlja dogovor između veterinara i farmera, a ako je uključen u proizvodnju i agronoma. Na osnovu analize rizika i *cost – benefit* – analize postavljaju se ciljevi koji realno mogu da se postignu, a ekonomski su opravdani. Ciljevi su različiti za svaku farmu, u zavisnosti od više činilaca kao što su stanje zdravlja stada, uslovi držanja i ishrane životinja. U pravilnim intervalima (na primer mesečno) farmu posećuje veterinar radi provere zdravlja životinja. Pre svake posete veterinar pregleda bazu podatka o farmi kroz upitnik. U slučaju posete farmi radi provere produktivnosti, veterinar proverava i ocenjuje program ishrane i program higijene na farmi. Poseta veterinara farmi uključuje klinička ispitivanja i sastanak sa organizatorima proizvodnje na farmi. Tokom sastanka diskutuju se: problemi u vezi sa upravljanjem farmom; ishrana; klimatski uslovi i drugi uslovi držanja životinja; kretanje životinja unutar stada ili uvođenja novih jedinki u stado; postignuti rezultati; porast infekcija uzrokovanih parazitima, virusima, patogenim ili potencijalno patogenim mikroorganizmima; mere profilakse; procedure neophodne za otkrivanje uzroka bolesti ili loših uslova držanja životinja (na primer, podaci sa obdukcije životinja ili podaci iz klanice, rezultati laboratorijskih ispitivanja, dokazivanje rezistencije na antibiotike; specijalne procedure za praćenja kliničkih i

supkliničkih formi zoonoza u stadu, uključujući zvanični program za nadzor epizootija i zoonoza; dalje aktivnosti koje treba da se preduzmu da bi se dostigli ciljevi postavljeni u ugovoru, a odnose se na poboljšanje zdravlja stada i povećanje proizvodnih mogućnosti; kontrola transportovanja sa gledišta rezidua, epidemiologije i dobrobiti životinja. Za vreme ispitivanja životinja program nadzora treba da se sprovede tako da se bolest identifikuje u najranijoj fazi. Tokom posete farmi veterinar sprovodi tekući program eradikacije. Takođe, veterinar uzima dovoljan broj uzoraka za laboratorijske analize (krv, urin, feces i druge), čiji rezultati treba da pokažu stanje zdravlja stada u vezi sa epizootskim i zoonotskim bolestima koje su važne za zdravlje životinja i zdravlje ljudi.

Tokom posete veterinar sačinjava izveštaj u kojem opisuje problem i izvodi zaključak o obavljenim ispitivanjima. Na osnovu izveštaja veterinar predlaže aktivnosti koje treba da se preduzmu na farmi da bi se poboljšalo zdravlje stada. Ako je potrebno, veterinar prepisuje upotrebu veterinarskih lekova. Uverenje o zdravstvenom statusu stada priprema ako će zdravstveni status stada da ima uticaj na dalje postupke sa proizvodima sa farme koji ulaze u lanac ishrane ljudi. Ključni podaci izveštaja uključuju rezultate: postmortalnih ispitivanja, laboratorijskih ispitivanja, prepisanih i upotrebljenih lekova, dijagnozu bolesti i primenjene tretmane, a čuvaju se na farmi i kod veterinara koji brine o zdravlju stada. Integralni deo programa za zaštitu zdravlja životinja su i mere dobrobiti životinja.

Ubuduće farmer pri proizvodnji namirnica životinjskog porekla treba da primenjuje pravila *Total Quality Assurance (TQA)*. Program zaštite zdravlja stada treba da bude inkorporiran u sistem za obezbeđenje kvaliteta kao što su: dobra proizvođačka praksa na farmi, *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)* i serije *ISO* standarda. Smatramo da je *HACCP* najprikladniji u obezbeđenju zdravstvene ispravnosti namirnica [2, 3, 6, 11, 12]. *Hazard Analysis and Critical Control Points* sistem je racionalan, objektivan prilaz obezbeđenja zdravstvene ispravnosti namirnica životinjskog porekla, zasnovan na naučnim osnovama. To je preventivni sistem u lancu proizvodnje hrane, u kome se potencijalni hazard može da pojavi, a striktnim upravljanjem na tim mestima i praćenjem primenjenih mera identifikovani hazard može da se eliminiše ili umanj, što obezbeđuje da su namirnice higijenski ispravne. *HACCP* sistem je najuspešniji u obezbeđenju zdravstvene ispravnosti hrane kada je postavljen duž celog lanca proizvodnje hrane od njive do potrošača [1, 2, 6].

U prošlosti, najvažniji zadatak veterinara je bio kontrola zdravlja stada i lečenje. Iluzija da se očekuje da može da se proizvede dovoljna količina namirnica životinjskog porekla bez upotrebe antibiotika. Antibiotici, antiparazitici, vakcine i drugi medikamenti su neophodni, ali moraju da se koriste pod tačno propisanim uslovima. Preventiva zdravlja životinja i primena lekova i dalje su ostale u osnovi veterinarske delatnosti, međutim, uloga veterinara u obezbeđenju zdravstvene ispravnosti namirnica u porastu je, kako zbog pritiska potrošača, tako i zbog političkog pritiska. Upotreba lekova u svrhu profilakse i lečenja životinja mora da se sprovede po jasno napisanim uputstvima i uz pravilan izbor veterinarskih

lekova. Radi sprečavanja nalaza rezidua veterinarskih lekova u namirnicama životinjskog porekla farmeru moraju da se daju saveti o karenci i postupku sa mlekom, mesom, jajima i tako dalje, lečenih životinja [15, 16]. Veterinar odgovoran za zdravlje stada zajedno sa farmerom odgovoran je za sprečavanje nalaza, nadzor i praćenje rezidua ovih farmaceutskih sredstava u svim namirnicama životinjskog porekla.

Savremeni prilazi u obezbeđenju zdravlja životinja zahtevaju dobre objekte i opremu za držanje životinja i dobru saradnju između veterinara i farmera. Ovakav prilaz treba da doprinese poboljšanju dobrobiti životinja i garantuje visok kvalitet proizvoda životinjskog porekla.

Uloga veterinara pri proizvodnji mesa / *The role of the veterinarian in meat production*

Tradicionalno, veterinar ima značajnu ulogu u proizvodnji i distribuciji namirnica životinjskog porekla [20]. Veterinarski inspektori u pregledu mesa značajno doprinose zaštiti zdravlja potrošača. Sve do skoro u tu svrhu veterinari su ostvarivali svoju aktivnost kroz kontrolu higijene objekata i opreme, post mortem inspekciju, pregled mesa i proizvoda od mesa. I dalje će *post mortem* inspekcija da bude veoma značajna u obezbeđenju zdravstvene ispravnosti mesa. Brze promene u proizvodnji mesa, narastajuća briga za zdravlje ljudi i zainteresovanost potrošača za zdravstvenu bezbednost namirnica životinjskog porekla, doveli su do promene u prilazu obezbeđenja zdravstvene ispravnosti mesa. U novom sistemu pažnja treba da bude usmerena na bezbednost, kvalitet, mikrobiološki, hemijski i higijenski status proizvoda i prihvatljivost proizvodnog sistema [3].

Principi tradicionalnog sistema i kako on funkcioniše u inspekciji mesa dobro su poznati. Dobro organizovana briga o zaštiti zdravlja životinja i dobro organizovan i izveden sistem inspekcije mesa značajno su doprineli kontroli zoonoza i u velikom stepenu smanjenju pojavljivanja bolesti ljudi koje se prenose mesom [4]. Međutim, tradicionalni sistem kontrole ne daje mogućnost otkrivanja „skrivenih hazarda”, kao što su enteropatogeni mikroorganizmi, rezidue kontaminata i veterinarskih lekova kod na izgled zdravih životinja, pre klanja. Budući da je tradicionalni sistem kontrole zasnovan na uzimanju velikog broja gotovih proizvoda ne daje dovoljno podataka o higijeni u procesu proizvodnje mesa i o mesu i proizvodima od mesa koji su od interesa za potrošača, pa treba da se dopuni novim metodama u svim segmentima proizvodnje mesa, gde je to potrebno [20].

Tradicionalni sistem je zasnovan na identifikaciji životinja za klanje, *pre mortem* i *post mortem* inspekciji. U tom sistemu nema dovoljno mesta za inspekciju grupe životinja koje potiču sa iste farme. Tradicionalni postupci inspekcije mesa su relativno radno-intenzivni i izvode se u suboptimalnim uslovima i sa zaista smanjenim procentom makroskopskih promena na trupovima i organima zaklanih životinja koje su važne sa gledišta ocene zdravstvene ispravnosti. Slabost tradicionalnog sistema je i nepostojanje razmene podataka između klanice i farmera. Od razmene informacija treba da imaju koristi i klanica i farmer: a) procedura pregleda mesa treba da bude pojednostavljena za one grupe životinja za

koje postoji podaci o zdravlju stoke i zapisi o primenjenim veterinarskim tretmanima; b) farmer treba da iskoristi podatke iz klanice o zdravlju stada koje je isporučio, radi poboljšanja statusa zdravlja stoke na svojoj farmi.

Potrošač je sve zabrinutiji za zdravstvenu bezbednost hrane, s obzirom na ubrzani razvoj i modernizaciju svetske trgovine i dobijanja proizvoda životinjskog porekla. Naročita posvećenost veterinara za obezbeđenje zdravlja ljudi čini da su zainteresovani za brzu modernizaciju celog inspekcijskog sistema povezano sa njihovom tradicionalnom odgovornošću, specifičnim znanjem i iskustvom u različitim oblastima animalne proizvodnje, kao što su, na primer: bolesti, morfologija i fiziologija zdravih i bolesnih životinja (ljudi), imunologija, zoonoze, higijena hrane i dobrobiti životinja. Nisu samo veterinarski eksperti u oblasti obezbeđenja zdravstvene ispravnosti mesa jedino odgovorni za uvođenje promena u postojeći sistem. Promene su, pre svega, u multidisciplinarnom prilazu, a modernizovan sistem nije fokusiran samo na bezbednost mesa već i na druge aspekte kvaliteta. Pri tome treba da se ima u vidu da više činilaca utiče na oba, kako na kvalitet, tako i na zdravstvenu ispravnost mesa. Potrošači nisu generalno upoznati sa tehnološkim postupcima i napretkom u oblasti držanja životinja. To nepoznavanje je često uzrok kritike uslova držanja i iskorišćavanja životinja, kao i zdravstvene ispravnosti proizvoda. Veterinari su obavezni da u animalnoj proizvodnji u procesu dobijanja mesa obezbede optimalnu zaštitu zdravlja životinja, a proizvodnja da bude prihvatljiva za potrošače.

U modernim sistemima tradicionalni pregled mesa mora da bude deo tog sistema. Međutim, moraju da se ispituju mogućnosti da se uspostavi moderniji sistem manje težak, efikasniji i jeftiniji, koji podrazumeva racionalno uzorkovanje na pravom mestu, kako bi se smanjio broj skupih analiza u mesu.

Postoji narastajuća zabrinutost za *cost-benefit* – inspekcije mesa. Izvođenje realne *cost-benefit* – analize je veoma teško zbog toga što se zdravlje ljudi i zdravlje naroda teško meri novcem.

Uloga veterinara pri proizvodnji mleka / *The role of the veterinarian in milk production*

Sa ukрупnjavanjem stada muznih životinja i povećanjem proizvodnje mleka po muznoj životinji nastaju novi problemi u vezi sa zdravljem muznih životinja i obezbeđenjem higijenske ispravnosti mleka, što pred veterinara postavlja nove zadatke. Veterinar sada, pored praćenja zdravlja životinja i primene programa nadzora zaraznih bolesti, radi obezbeđenja higijenske ispravnosti i optimalne proizvodnje mleka planira preventivu mastitisa, daje uputstva proizvođačima o uslovima držanja i pravilnoj ishrani životinja, kao i postupanju sa mlekom posle muže. Mleko je kvalitetna namirnica samo ako je higijenski ispravno, a budući da se dobija u biološkom procesu stanje zdravlja muznih životinja i postupanje s mlekom pri dobijanju značajno mogu da umanje njegovu vrednost. Upravljanje zdravstvenom ispravnošću tokom čitavog lanca nastajanja mleka od setve preko

žetve, hranjenja muznih životinja, praćenja njihovog zdravlja, muže, postupka s mlekome posle muže, procesa prerade, uslova čuvanja i distribucije proizvoda, uz čuvanje zapisa o primenjenim merama, isključuje dodatna ispitivanja gotovog proizvoda izuzev za svrhu monitoringa.

Higijenski nadzor nad proizvodnjom mleka je konzistentna multituda koja uključuje: epizootiološku inspekciju muznih zapata i veterinarsko-sanitarnu kontrolu otkupa, prerade i obrade mleka. Osnova za rešavanje problema kvaliteta mleka je u plaćanju mleka na osnovu objektivnih parametara kao što su ukupan broj bakterija, broj somatskih ćelija i sastav mleka. Razvrstavanje mleka na osnovu parametara kvaliteta mleka podstiče takmičarski duh proizvođača da kroz bolju klasu mleka ostvare bolji finansijski rezultat, a što mu omogućava da finansiraju i skuplje preventivne mere. Proizvođač, u zavisnosti od problema u vezi sa zdravljem muznih krava, traži od veterinara programe za suzbijanja bolesti koje nisu samo značajne sa gledišta zaštite zdravlja ljudi, već su i ekonomski značajne. Zahvaljujući aktivnosti veterinarske službe, klasične bolesti koje se mlekome prenose na ljude (tuberkuloza i bruceloza) iskorenjene su ili svedene na sporadične slučajeve. Druge zarazne bolesti, koje mlekome mogu da se prenesu na ljude, pojavljuju se samo sporadično u našoj zemlji [11, 19].

Mleko sa farmi koje ne ispunjavaju propisane standarde u pogledu higijenske ispravnosti (broj mikroorganizama, broj somatskih ćelija i rezidue veterinarskih lekova) ne može da se upotrebi za ishranu ljudi, a farma sa koje mleko potiče ne može da bude ovlašćena za snabdevanje mlekome sve dok se ne zadovolje propisani standardi.

Umesto zaključka / *Instead of a conclusion*

U savremenoj veterinarskoj praksi zaštita životinja od bolesti mora da se vidi kao kompromis mera i usluga veterinarske prakse u suzbijanju bolesti životinja i infekcija ljudi izazvanih uzročnicima zoonoza i drugih bolesti koje se prenose hranom, kao i dobrobiti životinja u proizvodnji. Higijenski nadzor nad proizvodnjom namirnica životinjskog porekla je konzistentna multituda koja uključuje epizootiološku inspekciju i veterinarsko-sanitarnu kontrolu pri proizvodnji i prometu namirnica životinjskog porekla. Obaveza veterinara je da učestvuje u upravljanju zdravstvenom ispravnošću namirnica životinjskog porekla tokom čitavog lanca nastajanja od njive do trpeze.

Ubuduće, farmer pri proizvodnji namirnica životinjskog porekla treba da primenjuje pravila *Total Quality Assurance (TQA)*. Program zaštite zdravlja stada treba da bude inkorporiran u sistem za obezbeđenje kvaliteta kao što su: dobra proizvođačka praksa na farmi, *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)* i serije *ISO* standarda. Naprikladniji za obezbeđenje zdravstvene ispravnosti namirnica životinjskog porekla je *HACCP* sistem.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Baird-Parker A. C.: Health animals, safe foods, healthy man, Proceedings of Xth international symposium in Stockholm. 205-209, 1989. - 2. Bunčić Olivera, Stojanović L., Veljić Zorka, Baltić M.: Primena HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) koncepta u kontroli namirnica životinjskog porekla. IX savetovanje veterinara Srbije, Zlatibor, Zbornik radova, 14, 1996. - 3. Bunčić Olivera: Integrisana kontrola u sistemu kontrole mesa, Zbornik predavanja. Seminar za inovacije znanja republičkih veterinarskih inspektora, 1997. - 4. Bunčić Olivera, Katić Vera: Noviji pogledi na patogene mikroorganizme u namirnicama. Zbornik radova I, VII kongresa veterinara Jugoslavije, Beograd. 165-183, 1998. - 5. De Kruif A.: World Congress on Food Hygiene, Hend-out, thursday 28 August, The Hague. 25-31. 1997. - 6. Katić Vera: HACCP koncept u proizvodnji mleka. Jugoslovenski mlekarski simpozijum. Kvalitet mleka i fermentisanih proizvoda. 17-22, 1997. - 7. Katić Vera, Stojanović L.: Zahtevi za obezbeđenje higijenski ispravnog sirovog mleka. Arhiv za poljoprivredne nauke, 59-73, 1998. - 8. Katić Vera, Stojanović L.: Mikrobiološki kriterijumi za ocenu higijenske ispravnosti mleka i proizvoda od mleka. J. Sci. Agric. Research/Arh. poljopr. nauke. 61, 211, 147-158 (2000/1-2). - 9. Katić Vera: Ciljevi obezbeđenja zdravstvene ispravnosti hrane- Može li se rizik u potpunosti izbeći? Zbornik referata i kratkih sadržaja, 12. savetovanje veterinara Srbije, 160-164, 2000. - 10. Katić Vera, Stojanović L.: Preventiva mastitisa krava. Zbornik naučnih radova, Institut Agroekonomik Beograd, 401- 411, 2002. - 11. Katić Vera, Stojanović L.: Standardi za proizvodnju pasterizovanog mleka najviše klase. Zbornik radova i kratkih sadržaja, 15. savetovanja veterinara Srbije, Zlatibor, 209-217, 2003. - 12. Kljajić R., Mašić Z., Katić Vera, Stojanović L.: Primena analize rizika u kontroli namirnica životinjskog porekla. Zbornik referata i kratkih sadržaja, 12. savetovanja veterinara Srbije, 169-178, 2000. - 13. Odentao J. S. J.: Disease – a welfare compromise. Personal communication, 1997. - 14. Rantsios A. T.: Zbornik radova I, VII kongres veterinara Jugoslavije, Beograd, 19-29, 1998. - 15. Stojanović L., Katić Vera: Aktuelni problemi u proizvodnji mleka. Veterinarski glasnik, 313-321, 1994. - 16. Stojanović L., Katić Vera: Rezidue veterinarskih lekova u mleku. Veterinarski glasnik, 7, 329-335, 1994. - 17. Stojanović L., Katić Vera: LISA koncept u proizvodnji sireva. Monografija „Sirarstvo”, Beograd. 22-29, 1996. - 18. Stojanović L., Mijačević Zora, Katić Vera: Značaj proizvodnje zdravstveno ispravnog mleka za ishranu stanovništva. Prehrambena tehnologija, 1-2, 7-12, 1999. - 19. Stojanović L., Katić Vera: Može li se proizvesti mleko za tržište Evrope? Zbornik radova, Savremeni trendovi u mlekarstvu, Simpozijum mlekarske industrije Srbije i Crne Gore, Zlatibor, 15-22, 2003. - 20. Van Logtestijen J. G.: Health animals, safe foods, healthy man, Proceedings of Xth international symposium in Stockholm, 45-47, 1989.

ENGLISH

ROLE OF VETERINARIAN IN SECURING SANITARY HYGIENE OF FOOD ARTICLES OF ANIMAL ORIGIN

L. Stojanović, Vera Katić, Olivera Bunčić

The consumer demands that to be provided with a sufficient quantity of articles of animal origin that meet the requirements of sanitary hygiene and are available at acceptable prices. Food articles of animal origin that are safe for human consumption can be obtained only from healthy animals. Veterinarians are daily concerned with the health of animals and are taking measures to prevent the transmission of pathogenic microorgan-

isms from animals to humans. The knowledge of epizootiology, microbiology, the sources and pathways of contamination of food articles of animal origin by microbiological and chemical pollutants, the procedures in the process of producing food articles in which such pollutants can be eliminated or reduced to an acceptable level, and the connection between these factors and human health, give veterinarians the key position in the securing of sanitary hygiene of articles of animal origin. The safety of articles of animal origin is a specialized field in the area of veterinary medicine that links all the activities of a veterinarian. In partnership with other professions, engaged in the chain of food production, veterinarians guarantee that food articles are safe for the health of consumers.

Key words: Food articles of animal origin, food hygiene, role of veterinarian

РУССКИЙ

РОЛЬ ВЕТЕРИНАРА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЗДРАВООХРАНИТЕЛЬНОЙ ИСПРАВНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ АНИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Л. Стоянович, Вера Катич, Оливера Бунчич

Потребитель требует, чтобы ему обеспечить достаточно здравоохранительно исправных пищевых продуктов анимального происхождения по приемлемым ценам. Пищевые продукты анимального происхождения безопасные для здоровья людей могут получиться только из здоровых животных. Ветеринары ежедневно стараются о здоровью животных и принимают меры, чтобы предупредить перенесение патогенных микроорганизмов с животных на людей. Познание эпизоотологии, микробиологии, источников и путей контаминации пищевых продуктов анимального происхождения микробиологическими и химическими загрязнителями, поступков в процессе производства пищевых продуктов, которыми эти загрязнители могут элиминироваться или свестись на приемлемый уровень и связанность этих факторов с здоровьем людей, даёт ветеринарам ключевое место в обеспечении здравоохранительной исправности пищевых продуктов анимального происхождения. Гигиена пищевых продуктов анимального происхождения специализированное поле в области ветеринарной медицины, связывающее все активности ветеринара. В партнёрстве с другими специальностями, которые в цепи производства пищи, ветеринары гарантируют, что пищевые продукты для потребителя здравоохранительно исправные.

Ключевые слова: пищевые продукты анимального происхождения, здравоохранительная безопасность, роль ветеринара

**SAVREMENA FARMAKOTERAPIJA I JATROGENA
PATOLOGIJA***
*CONTEMPORARY PHARMACOTHERAPY AND IATROGENIC
PATHOLOGY*

D. R. Trailović, V. Čupić**

Farmaceutska industrija je poslednjih godina izrasla u jednu od najmoćnijih industrijskih grana bez koje se savremena medicina danas ne može da zamisli. Hiljade lekova, uglavnom sintetičkog karaktera, omogućile su manje ili više uspešno lečenje najvećeg broja oboljenja, čak i onih koja su doskora smatrana neizlečivim. Uporedo sa razvojem farmaceutske industrije i sintezom novih lekova, rasla je potrošnja lekova, koju su, pored potvrde o njihovoj efikasnosti pratile i sve češće informacije o neželjenim dejstvima, na čijoj je osnovi izrasla nova oblast kliničke patologije – takozvana jatrogena patologija.

Saznanje o štetnim efektima nije omogućilo efikasno povlačenje takvih lekova iz upotrebe. U početku su, naime, informacije o neželjenim dejstvima prikrivane, zbog čega su neki lekovi godinama korišćeni bez ozbiljnih analiza o štetama koje su izazvali. Mnogi od njih se pri tome još uvek koriste. Tako se danas na tržištu još uvek nalazi na desetine lekova koji mogu da izazovu oštećenje jetre, bubrega, kostne srži, ulceracija na sluzokožama želuca i creva i tako dalje. U slučaju jasnih terapijskih indikacija kod oboljenja za čije lečenje ne postoje manje opasne alternative njihova primena je razumljiva. U takvim situacijama se svesno ulazi u rizik od neželjenih efekata, ukoliko se proceni da je on manji od rizika koji nosi osnovna bolest. U svim drugim slučajevima njihovo dalje korišćenje bi bilo besmisleno, posebno ukoliko indikacija za njihovu primenu nije bolest. Mnogi potencijalno štetni „lekovi” se, naime, preporučuju za podsticanje rasta, povećanje produkcije mleka, mesa ili jaja, veću brzinu ili uzdržljivost kod sportskih konja, za indukciju ili supresiju estrusa – dakle za primenu kod zdravih životinja. Ovo se u prvom redu odnosi na sportske konje kod kojih se svakodnevno koriste ogromne količine lekova: vitamina i minerala, analgetika, kor-

* Rad primljen za štampu 18. 11. 2004. godine

** Dr Dragiša R. Trailović, red. profesor, dr Vitomir Čupić, red. profesor, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

tikosteroida i anabolika. Neželjeni efekti takvog tretmana su očigledni – nekada neposredno nakon aplikacije, a nekada i mnogo kasnije, u priplodu. Isto se odnosi na male životinje.

Ključne reči: savremena farmakoterapija, sporedna i neželjena dejstva, jatrogena patologija

Uvod / Introduction

Svaki lek pored korisnih terapijskih efekata ispoljava i veći broj sporednih, takozvanih neželjenih dejstava, od kojih su mnogi izrazito štetni po organizam. Pod neželjenim dejstvom leka pri tome se podrazumevaju samo efekti koji se javljaju posle primene propisanih doza leka, na propisani način, dok se štetni efekti dugotrajnih tretmana ili predoziranja razmatraju sa aspekta toksikologije.

U veterinarskoj praksi do skora nije pridavan veći značaj neželjenim dejstvima lekova, za razliku od humane medicine gde se ovaj problem pažljivo prati više godina. Iz ekonomskih razloga potrošnja lekova kod velikih životinja je manja: terapija traje u proseku kraće nego kod ljudi, pa je, shodno tome, i mogućnost ispoljavanja štetnih dejstava lekova manja. To, međutim, nije slučaj i u kliničkoj praksi malih životinja i konja, gde se u poslednje vreme, sa sve prisutnijom polipregmazijom, sve češće ističe problem neželjenih dejstava leka.

Faktori odgovorni za ispoljavanje neželjenog dejstva leka / Factors responsible for occurrence of unwanted effects of drugs

Na ispoljavanje neželjenih dejstava lekova utiče bezbroj faktora, od sastava leka, doze i načina aplikacije, do individualnih osobina životinje, pre svega genetski uslovljene osetljivosti, vrste, rase i pola, zdravstvenog i imunskog statusa, i tako dalje. Neželjeno dejstvo može da se pripíše samo jednoj komponenti leka, često ne osnovnom principu. Tako, na primer, propilen glikol, koji se koristi kao nosač u mnogim lekovima, intravenski ubrizgan izaziva hemolizu, srčani blok i hipotenziju, a potkožno ubrizgan edeme. Ili, alergijska reakcija na vitamin B₁₂ po svemu sudeći je posledica alergije na benzil alkohol – konzervans u preparatima ovog vitamina. Na sličan način može da utiče i način aplikacije. Barbiturati, hloral hidrat, levarterenol i još neki lekovi ubrizgani supkutano uzrokuju sluzne degeneracije kutisa. Oralne doze nekih lekova, čija je apsorpcija iz digestivnog trakta manja, ubrizgane intravenski mogu da uzrokuju trenutnu smrt zbog predoziranja. Emulzije ubrizgane intravenski, opet, mogu da izazovu emboliju sa takođe smrtnim ishodom [2, 3, 7, 19].

Veća učestalost ispoljavanja neželjenih efekata zapažena je kod jako mladih (manje od 30 dana) i veoma starih životinja [2,19]. To bi moglo da se objasni različitim sadržajem i sastavom telesnih tečnosti, specifičnostima u biotransformaciji leka, raspoloživim proteinskim nosačima i tako dalje. Na sličan način

može da se tretira i stanje uhranjenosti životinje. Lekovi koji se slabo rastvaraju u mastima ne mogu da se distribuiraju u masnom tkivu gojaznih životinja, pa je doza preračunata na telesnu masu prevelika. Najbolji primer je trovanje digoksinom kod gojaznih pasa. Kriterijum za doziranje digoksina je, naime, „mesnata” masa (telesna masa umanjena za višak masnog tkiva). Kod digitoksina situacija je obrnuta: ovaj kardiotonik se rastvara u mastima, pa je kriterijum za njegovo doziranje ukupna telesna masa koja uključuje i masno tkivo. Sličan fenomen može da se zapazi i kod drugih lekova. Kod veoma vitkih životinja poput hrtova, na primer, uočeno je produženo delovanje barbiturata [2]. Interesantno je, takođe, da se neželjena dejstva lekova češće uočavaju kod žena nego kod muškaraca. Tačan razlog se ne zna. Slična zapažanja su, međutim, uočena i kod životinja [19].

Na pojavljivanje neželjenih dejstava leka svakako utiče i bolest. Generalno posmatrano, farmakodinamske i farmakokinetičke osobine leka utvrđene su na zdravoj životinji. Ekskrecija leka kod bubrežne insuficijencije je manja, pri čemu uremija sama po sebi remeti osetljivost receptora. Slično se odnosi i na insuficijenciju jetre i hepatičku komu. Životinje sklone alergijama, nadalje, češće su podložne alergijskim reakcijama na lek, isto kao što je kod imunodeficientnih životinja odgovor na antibiotike slabiji [2].

Značajne razlike postoje između pojedinih vrsta životinja. Tako, na primer, linkomicin i klindamicin mogu da budu fatalni za konje, dok se kod malih životinja koriste u velikoj meri. Isto tako, vitamin K₃ je izrazito toksičan za konje a ne i za druge vrste životinja [16,19]. Ibuprofen kod pasa može da izazove teška, neretko fatalna gastrointestinalna krvarenja. Fenilbutazon, opet, može da bude fatalan za mačke [5,13]. Neželjena dejstva nekih lekova češće su se uočavala kod pojedinih rasa, kao što je, na primer, slučaj sa ivermektinom i loperamidom [2]. Sa istog aspekta razmatraju se i moguće interakcije leka sa prikrivenim kongenitalnim anomalijama, karakterističnim za pojedine rase. Kortikosteroidi, na primer, mogu da indukuju konvulzije kod pudli i nemačkih ovčara, usled demaskiranja epilepsije, isto kao što nesteroidna antiinflamatorna sredstva mogu da podstaknu krvarenja kod dobermana, nemačkih ovčara, poentera i zlatnih retrivera, zbog demaskiranja Von-Vilebrandove bolesti [13,14,19].

Na pojavljivanje neželjenih efekata utiče i interakcija između pojedinih lekova, što obavezno treba da se ima u vidu kod registrovanja bilo kakve pojave koja bi mogla da se pripíše leku. Pri tome se ne misli samo na lekove koji se primenjuju u isto vreme, već i na one koji su primenjivani ranije. Neki medikamenti se u organizmu zadržavaju nedeljama i mesecima, što znači da mogu da stupe u interakciju sa drugim lekom i mnogo kasnije posle prestanka njegovog davanja. Na sličan način može da se razmotri i uticaj mnogih drugih hemikalija, aditiva i zagađivača kojima je organizam hronično izložen u dužem vremenskom periodu. To istovremeno znači da neželjeni efekti mogu da se očekuju bilo kada za vreme terapije, pa i posle prestanka terapije [2].

Tip neželjene reakcije se razlikuje od slučaja do slučaja – pojedini lekovi mogu da izazovu više različitih neželjenih efekata, različitim mehanizmima,

a drugi, opet, samo jedan ili nijedan. Na osnovu mehanizma nastanka, pri tome, neželjeni efekti najčešće se dele u dve grupe: alergijske reakcije, koje se javljaju samo kod pojedinih životinja, nezavisno od doze, pri čemu ne mogu eksperimentalno da se izazovu, i toksične reakcije, zavisne od doze, koje najčešće mogu i eksperimentalno da se dokažu. Od tipa reakcije zavisi i vreme kada će da se javi. Anafilaktička reakcija će, naravno, da se ispolji odmah – nekoliko minuta posle davanja leka, dok se neke druge alergijske manifestacije javljaju znatno kasnije. Kardiovaskularni poremećaji indukovani lekom takođe se javljaju ubrzo posle davanja leka, gastrointestinalna krvarenja mogu da se registruju nekoliko dana nakon davanja ulcerogena, oštećenja jetre posle višenedeljne terapije fenobarbitonom, a ekfoliativni dermatitis posle višemesečne primene soli zlata [2,19].

Alergijske reakcije na lek / *Allergic reactions to drugs*

Hipersenzitivna ili alergijska reakcija bez sumnje predstavlja jedan od važnijih mehanizama razvoja neželjenog efekta leka (na hipersenzitivnu reakciju oko 6 do 10 posto neželjenih reakcija na lek u humanoj medicini). Iako je preosetljivost najčešće individualna, pri čemu se alergijska manifestacija sa većom verovatnoćom može da očekuje kod životinja inače sklonih alergijama, na pojavu preosetljivosti utiče i sam lek. Preparati na bazi makromolekula, pre svega (tuđih) proteina, u 100 odsto slučajeva mogu da uzrokuju senzibilizaciju organizma i pojavu preosetljivosti. To nije slučaj sa preparatima sastavljenim od sitnih molekula. Neki od njih, naime, ne mogu da uzrokuju senzibilizaciju organizma (nije zabeležen nijedan slučaj alergije), dok drugi mogu da uzrokuju produkciju specifičnih antitela. Mali molekuli mogu da postanu imunogeni ukoliko se kovalentno vežu za neki makromolekul, na primer, endogeni protein. Pojedini lekovi su hemijski dosta reaktivni i lako stupaju u vezu sa makromolekulima. Najveći broj lekova, međutim, nije u stanju da stvori kovalentne veze sa funkcionalnim grupama amino-kiselina, što ne mora da bude slučaj i sa njihovim metabolitima, koji su, neretko, odgovorni za provociranje imunog odgovora.

Konačno, za senzibilizaciju organizma ne mora da bude odgovoran osnovni lekoviti princip, već nosač ili metabolit. Uzmimo za primer penicilin G, lek koji se u humanoj medicini najčešće navodi kao uzrok hipersenzitivne reakcije – za indukciju imunog odgovora odgovorni su neki njegovi metaboliti nastali cepanjem beta-laktamskog prstena, koji pokazuju izuzetnu sposobnost konjugacije sa proteinima. Senzibilizacija, međutim, ne nastaje kod svih, već samo kod pojedinih osoba, odnosno životinja koje su tretirane penicilinom. Kod istih osoba se, pri tome, najčešće zapaža i unakrsna imunska reaktivnost sa sintetskim penicilinima, poput ampicilina i karbencilina, koje sa penicilinom G očigledno povezuju isti metaboliti [2].

Hipersenzitivna reakcija na lek može da se javi u formi akutne anafilaktičke reakcije, kožnih manifestacija, kao serumska bolest, zatim kao autoimuna

reakcija indukovana lekom, ili imunoposredovana hemolitička anemija i trombocitopenija [2].

Anafilaktička reakcija je najdramatičniji oblik alergijske reakcije koji karakteriše akutna pojava teških sistemskih poremećaja opasnih po život: hipotenzija, bronhospazam, angioedem, edem larinksa, disritmija i tako dalje. Nekada su prisutni svi, nekada samo pojedini simptomi, što, između ostalog, zavisi od leka i načina aplikacije, zatim od vrste životinje. Anafilaktička reakcija na lek se najčešće javlja nakon parenteralne aplikacije leka, mada može da se ispolji i posle inhalacije ili peroralne administracije, doduše ređe. Simptomi anafilaktičke reakcije mogu da se uoče nekoliko sekundi ili minuta od aplikacije, mada se vrhunac reakcije u proseku može da očekuje nakon 10 do 20 minuta. Ukoliko je reč o relativno nerastvorljivim preparatima, anafilaktička reakcija može da se javi i kasnije, nakon čas-dva, kao što je, na primer, slučaj sa benzatin penicilinom. Penicilin je, inače, u humanoj medicini najpoznatiji lek koji može da izazove anafilaktičku reakciju. Prema nekim zapažanjima, naime, alergija na penicilin se javlja u proseku na svakih 10 000 injekcija ovog antibiotika. U najvećem broju anafilaktičke reakcije su ustanovljene kod pacijenata koji su dobijali po drugi put penicilin, u periodu od 2 do 8 nedelja posle prve terapije [2]. U veterinarskoj praksi nema pouzdanih podataka o učestalosti anafilaktičkih reakcija na lek. Pored penicilina, u većem broju su, na primer, zabeležene alergije anafilaktičkog tipa na dekstransko gvožđe, i to ne samo kod prasadi kod koje se koristi najviše, nego i kod konja, ali su podaci o broju osetljivih životinja na ovaj preparat nepouzdana. Prema evidenciji Klinike za bolesti kopitara i mesojeda Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu, na primer, tokom poslednjih nekoliko godina ustanovljena su četiri slučaja anafilaktične reakcije na dekstransko gvožđe i tri na preparate trimetoprima i sulfonamida [5, 19].

Alergijska reakcija može da se manifestuje na više načina, zavisno od vrste, doze i načina aplikacije leka, vrste životinje i tako dalje. Kod inhalacionih alergena najlogičnije je da se očekuju respiratorni poremećaji: bronhospazam, rinitis, eventualno konjunktivitis; topikalni alergeni će prvenstveno da izazovu urtikariju, eventualno i sa sistemskim poremećajima, peroralnu administraciju do povraćanja, dijareju, urtikariju, angioedem ili anafilaksiju, a parenteralna najčešće perakutnu anafilaktičku reakciju, zatim bronhospazam, angioedem i urtikarije.

Tip anafilaktičke reakcije zavisi od vrste životinje, odnosno distribucije mastocita kod pojedinih vrsta životinja. Tako, na primer, kod pasa se mast ćelije u najvećem broju mogu da nađu u jetri, pa se anafilaktička reakcija, po pravilu, ispoljava povraćanjem, dijarejom, zatim šokom izazvanim prvenstveno zatajivanjem hepatičke cirkulacije, pri čemu nisu retke ni kožne manifestacije. Zamorac na alergene najčešće reaguje bronhokonstrikcijom i asfiksijom, kunići cirkulatornim kolapsom zbog plućne hipertenzije i zatajivanja desnog srca; „šokni organ” kod svinje i pacova je tanko crevo; mačke, preživari i primati prvenstveno reaguju respiratornim distresom i bronhospazmom, a konji hipotenzijom, kolapsom, angioedemom i urtikarijom [2, 19].

Hipersenzitivna reakcija na lek može da se manifestuje i kao serumska bolest. Kao što je poznato, to je sistemska alergijska reakcija (III tip) koja se ispoljava kao limfadenopatija, neuropatija, nefritis, artritis, vaskulitis, urtikarija i groznica. Nastaje kao posledica taloženja imunih kompleksa (antitelo-antigen) u zahvaćenim organima. Do razvoja bolesti najčešće dolazi posle 10 do 20 dana od početka terapije (vreme potrebno za senzibilizaciju), odnosno dva do tri dana od početka terapije kod senzibilisanih životinja. Najčešće se dovodi u vezu sa antimikrobnim lekovima kao što su: suflonamidi, penicilin, para-aminosalicilna kiselina i streptomycin. Kod pasa je ovo relativno često opisan vid preosetljivosti na dugotrajnu terapiju preparatima na bazi trimetoprima i sulfonamida i to usled preosetljivosti na sulfonamide [2, 8, 19].

U alergijske manifestacije izazvane lekom kod senzibilisanih životinja ubrajaju se i mnoge hematološke alteracije, kao što su hemolitička anemija i trombocitopenija, agranulocitoza i tako dalje. Nastanak ovakvog vida preosetljivosti može da se objasni na nekoliko načina: lek-hapten može da reaguje sa krvnim proteinima i tako pokrene senzibilizaciju organizma – antigen-antitelo kompleksi bivaju adsorbovani na membranu krvnih ćelija, sa posledičnom aglutinacijom, reakcijom vezivanja komplementa i lizom ćelije. Ovo bi mogao da bude uzrok nekih hemolitičkih anemija i trombocitopenija. Lek ili njegovi metaboliti u pojedinim slučajevima mogu i neposredno da se vežu za proteine ćelijskih membrana eritrocita, uzrokujući alergijske reakcije slične prethodnoj. Antigen na kraju ne mora da bude sam lek, već i membrana krvnih ćelija oštećena lekom. Posledica senzibilizacije pri tome je autoimuna hemolitička anemija ili trombocitopenija. Lekovi koji se često dovode u vezu sa ovakvim imunoposredovanim trombocitopenijama su stibofen, sulfonamidi, izonijazid i rifampin. Sa imunoposredovanim hemolitičkim anemijama se na sličan način dovode u vezu penicilin, alfametildopa, dipiron, kvinin, kvinidin, stibofen, para-aminosalicilna kiselina, fenacetin i rifampin. U vezu sa agranulocitozom se, opet, dovode fenilbutazon, oksifenbutazon, amidopirin, sulfonamidi, para-aminosalicilna kiselina, hloramfenikol, cefalotin, polusintetski penicilini, fenotiazin, antikonvulzivi, indometacin, dipiron, tolbutamid, barbiturati, antihistaminici i preparati arsena [2].

Neki lekovi mogu da indukuju produkciju antitela protiv sopstvenih ćelija – autoimunu reakciju u pravom smislu reči. Tako su, pored već pomenute hemolitičke anemije ili trombocitopenije, neki lekovi dovedeni u vezu sa razvojem sistemskog lupus eritematozusa (SLE), polimiozitisa, hroničnog aktivnog hepatitisa i tubulske nefropatije. U više slučajeva je, na primer, opisana pojava SLE nakon terapije izonijazidom, grizeofulvinom, tetraciklinima i antimalaricima.

Konačno, kod pasa se alergija na lek često manifestuje kožnom reakcijom. Lek - hapten u ovom slučaju konjuguje sa proteinima kože izazivajući senzibilizaciju. Rezultat imunske reakcije je, pored već pomenute urtikarije i angioedema, najčešće kontaktni dermatitis. Alergijska reakcija se, dakle, često ispoljava posle kontakta alergena sa kožom, pri čemu prodor antigena u krv može da in-

dukuje i sistemsku reakciju. Za ovaj vid imunskog odgovora prvenstveno su odgovorni senzibilisani limfociti i monociti [2].

Akutna reakcija na lek nalik na alergiju /

Acute allergy-like reaction to drugs

Pored preosetljivosti na lek koja može da se manifestuje samo kod pojedinih – senzibilisanih životinja, u veterinarskoj praksi mnogo veći značaj imaju neželjena dejstva leka nealergijske prirode, koja mogu da se ispolje kod svih životinja izloženih delovanju leka i koja su, po pravilu, direktno proporcionalna dozi i dužini tretmana. Neki od ovih efekata se javljaju u akutnom obliku koji po mnogo čemu liči na anafilaktičku reakciju. Mehanizam takvih pojava, međutim, nije imunske prirode. To se u prvom redu odnosi na neke kardiovaskularne reakcije indukovane lekovima. Hipertonični rastvori, na primer, mogu da stimulišu oslobađanje histamina, što bi u pojedinim slučajevima moglo da objasni reakcije izazvane brzim infuzijama ovakvih rastvora kod velikih životinja. Nesmotrena ili brža infuzija rastvora elektrolita sa kalijumom, nadalje, može da dovede do ozbiljnih aritmija i uginuća, a razlog je samo hiperkalijemija [2,19].

Akutni kolaps može da nastane i kao posledica neposrednog delovanja nekog leka na kardiovaskularni sistem. Tako, na primer, hloramfenkol, aminoglikozidi, tetraciklini, polimiksini i propilen glikol, ubrizgani intravenski izazivaju iznenadnu pojavu ataksija, posrtanje, dispnoju i kolaps [3, 5, 19]. Rastvori tetraciklina (u fiziološkom rastvoru NaCl) ispoljavaju negativno inotropno dejstvo na srce, sa posledičnim padom krvnog pritiska. Ovaj efekat je proporcionalan dozi i može se umanjiti prethodnom infuzijom kalcijum borogluconata [2]. Inače, propilen glikol je verovatno najčešći uzrok akutnih kardiovaskularnih poremećaja nakon intravenskog ubrizgavanja [3]. On se, na primer, kao nosač nalazi u mnogim preparatima tetraciklina, hloramfenikola i deksametazona. Jedna od često opisanih reakcija ovog tipa je iznenadna ataksija kod nešto bržeg intravenskog ubrizgavanja gotovog preparata Deksa-Tomanola (Schering-Plough) kod konja [5].

Sledeći oblik akutne reakcije na lek sličan hipersenzitivnoj reakciji predstavlja akutna hemoliza. Infuzija hipotoničnih rastvora, na primer, može da izazove ozbiljnu, mada prolaznu hemolizu, koja liči na prethodno opisanu imunoposredovanu hemolitičku anemiju. Oksidansi, nadalje, ubrajaju se u supstancije koje dovode do značajne lize eritrocita, prvenstveno u slučaju deficita antioksidativnih materija. Na ovakvu hemolizu najosetljivije su mačke i novorođenčad. Hemolitička anemija ovog tipa se često dovodi u vezu sa specifičnim delovanjem sulfonamida, kvinakrina, nitrofurana, neoarsenamina i nalidinske kiseline [2].

U efekte slične alergijskim, konačno, ubraja se u takozvanu groznicu indukovanu lekom. Kao što je poznato, u alergijskoj reakciji limfociti iz limfocita stimulišu oslobađanje endogenih pirogena iz neutrofila koji dovode do produkcije

febre. Lekovi koji oštećuju ćelijske membrane isti efekat mogu da postignu direktno, kao što je to slučaj sa amfotericinom B [2]. Isti efekat pokazuju lekovi rastvoreni u vodi koja nije adekvatno destilovana (sadrži pirogene materije). Perzistentna febra u nekim slučajevima, dakle, ne mora da bude posledica zapaljenja ili rezistencije na antibiotik, već direktna neželjena reakcija antibiotika. Iako je to teško da se diferencira, svaki slučaj febre bez drugih simptoma zapaljenja (apatija, inapetencija) mogao bi da se dovede u vezu sa pirogenim delovanjem leka. Prema nekim autorima, penicilin i cefalosporini predstavljaju najčešći uzrok groznice izazvane lekom kod goveda i pasa, a tetraciklini kod mačaka [2, 19].

Toksične reakcije na lek / *Toxic reactions to drugs*

Mnogi lekovi mogu neposredno – direktno da izazovu bezbroj štetnih - toksičnih efekata na jedan ili više organa. Mehanizam takvih oštećenja je u pojedinim slučajevima poznat, u mnogim opet nije. Neretko je za utvrđivanje štetnih efekata ili za povezivanje leka sa pojavom nekog oboljenja potrebno više godina. Paradoksalno je pri tome da su se mnogi takvi lekovi prvobitno koristili u terapiji oboljenja istih organa na koje, kako je kasnije utvrđeno, mogu sami da deluju štetno [15, 18, 19]. Takav primer predstavljaju glukokortikosteroidi koji kod pasa izazivaju takozvanu steroidnu hepatopatiju (difuzna vakuolizacija jetre sa fokalno raspoređenim grupama baloniranih hepatocita) i koji uprkos tome još uvek nalaze svoje mesto u terapiji hepatopatija [19]. Kako su ovi neželjeni efekti u direktnoj proporciji sa dozom, najveći broj reakcija treba očekivati u organima koji su potencijalno najviše izloženi većoj koncentraciji leka, na primer, u bubrežima, jetri i kostnoj srži, zbog obilnog natapanja krvlju i kontakta sa visokom koncentracijom leka [2].

Nefrotoksična reakcija na lek / *Nephrotoxic reactions to drugs*

Među potencijalno toksičnim lekovima jednu od najvećih grupa čine oni koji oštećuju bubrege. S obzirom na izuzetnu perfuziju i veliku endotelijalnu površinu glomerula, bubrežne ćelije su permanentno izložene štetnom delovanju leka, bez obzira da li se on izlučuje preko bubrega ili ne. Različiti lekovi pri tom dovode do različitih oštećenja: glomerulonefritisa, nefritisa, tubulske nefroze, nefrotskog sindroma itd [19]. Među najpoznatije nefrotoksične lekove kod domaćih životinja, pri tome, ubrajaju se neki antimikrobni preparati, u prvom redu aminoglikozidni antibiotici poput gentamicina.

Tabela 1. *Lekovi koji najčešće dovode do oštećenja bubrega*
 Table 1. *Drugs that most often cause kidney damage*

Antimikrobni lekovi / Antimicrobial drugs		Analgetici / Analgetics	Teški metali / Heavy metals
Ampicilin / <i>Ampicilin</i>	Oksacilin / <i>Oxacilin</i>	Ibuprofen / <i>Ibuprofen</i>	Arsen / <i>Arsenic</i>
Amfotericin B / <i>Amphoterycin B</i>	Penicilin / <i>Penicillin</i>	Naproxen / <i>Naproxen</i>	Bakar / <i>Copper</i>
Bacitracin / <i>Bacitracin</i>	Sulfonamidi / <i>Sulphonamides</i>	Fenacetin / <i>Fenacetin</i>	Bismut / <i>Bismuth</i>
Cefaloridin / <i>Cephaloridin</i>	Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	Fenilbutazon / <i>Fenylbutazon</i>	Živa / <i>Mercury</i>
Kolistin / <i>Colistin</i>	Tobramicin / <i>Tobramycin</i>	Salicilati / <i>Salicylates</i>	Soli zlata / <i>Gold salts</i>
Gentamicin / <i>Gentamycin</i>	Diuretici / Diuretics	Citostatici / Cytostatics	Ostali lekovi / Other drugs
Kanamicin / <i>Canamycin</i>	Furosemid / <i>Furosemid</i>	Adriamicin / <i>Adriamicin</i>	Kaptopril / <i>Captopryl</i>
Meticilin / <i>Meticilin</i>	Manitol / <i>Manitol</i>	Ciklofosfamid / <i>Cyclophosphamid</i>	EDTA / <i>EDTA</i>
Neomicin / <i>Neomycin</i>	Tiazidi / <i>Thiazides</i>	Metotreksat / <i>Metotrexat</i>	Penicilamin / <i>Penicillamin</i>

Hepatotoksična reakcija na lek / *Hepatotoxic reaction to drugs*

S obzirom na anatomski i funkcionalni položaj koji zauzima u organizmu, jetra je verovatno najviše izložena delovanju mnogobrojnih toksičnih materija, uključujući i lekove, koji permanentno ugrožavaju njen integritet. Zahvaljujući ogromnim funkcionalnim rezervama i veoma izraženim regenerativnim sposobnostima, međutim, najveći broj takvih oštećenja nikada se ne otkriju. Ipak, poslednjih godina u literaturi nalazimo mnogo podataka o jatrogenim hepatopatijama, pre svega kod pasa, o čemu svedoči i dugačak spisak od skoro stotinjak registrovanih hepatotoksičnih lekova [4, 6, 15, 19], koji su na osnovu mehanizma štetnog delovanja podeljeni u dve grupe: lekove koji izazivaju holestazu i lekove koji izazivaju nekrozu hepatocita. Pri tome, oštećenja jetre, kao što je prethodno već pomenuto, mogu da nastanu i kao posledica hipersenzitivne reakcije na lek. Inače, najpoznatiji primeri oštećenja jetre lekovima su hepatopatije izazvane inhalacionim anestetima kod pasa izloženih ponovljenim anestezijama, hepatopatije izazvane antikonvulzivima kod životinja sa epilepsijom, takozvane steroidne hepatopatije i tako dalje [19].

Tabela 2. Lekovi koji mogu da dovedu do oštećenja jetre /
Table 2. Drugs that can cause liver damage

Anestetici / Anesthetics	Antimikrobni lekovi / Antimicrobial drugs	Endokrini agensi / Endocrine agents	Lekovi koji deluju na KVS / Drugs that affect KVC
Hloroform / <i>Chloroform</i>	Ampicilin / <i>Ampicilin</i>	Anabolički steroidi / Anabolic steroids	Prokainamid / <i>Procainamide</i>
Halotan / <i>Chalotan</i>	Karbencilin / <i>Carbencilin</i>	Kortikosteroidi / <i>Corticosteroids</i>	Kvinidin / <i>Quinidine</i>
Metoksifluoran / <i>Methoxyfluoran</i>	Eritromicin estolat / <i>Erythromycin estolate</i>	Metimazol / <i>Methimasol</i>	Varfarin / <i>Varfarine</i>
Antikonvulzivi / Anticonvulsives	Grizeofulvin / <i>Gruzeofulvin</i>	Propiltiouracil / <i>Propylthiouracyl</i>	Ostali lekovi / Other drugs
Fenobarbiton / <i>Phenobarbiton</i>	Izoniazid / <i>Isoniazid</i>	Citostatici / Cytostatics	Cimetidin / <i>Cimetidine</i>
Karbamazepin / <i>Carbamazepin</i>	Nitrofurantoin / <i>Nitrofurantoin</i>	Ciklofosamid / <i>Cyclophosphamid</i>	Dantron / <i>Dantron</i>
Primidon / <i>Prymidon</i>	Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	L-asparaginaza / <i>L-asparaginasis</i>	Dapson / <i>Dapson</i>
Analgetici / Analgetics	Antiparazitici / Antiparasitics	6-merkaptopurin / <i>6-mercaptapurin</i>	Etanol / <i>Ethanol</i>
Acetaminofen / <i>Acetaminophen</i>	Mebendazol / <i>Mebendasol</i>	Metotreksat / <i>Methotrexat</i>	Hloroform / <i>Chloroform</i>
Ibuprofen / <i>Ibuprophen</i>	Tiabendazol / <i>Thiabendasol</i>	Mitramicin / <i>Mithramycin</i>	Nikotinamid / <i>Nicotinamide</i>
Fenilbutazon / <i>Phenylbutazon</i>	Trankvilajzeri / Tranquilizers	Uretan / <i>Uretan</i>	Stibofen / <i>Stibophen</i>
Naproksen / <i>Naproxen</i>	Diazepam / <i>Diazepam</i>		Tiacetarsamid / <i>Thiacetarsamide</i>
Salicilati / <i>Salycilates</i>	Fenotiazini / <i>Phenothiasines</i>		Vitamin A / <i>Vitamin A</i>

**Aplastična anemija kao posledica neželjenog dejstva leka /
Aplastic anemia as a consequence of unwanted effects of drugs**

Pored već pomenutih imunoposredovanih mehanizama oštećenja krvnih ćelija, u literaturi su opisani i mnogobrojni slučajevi aplastične pancitopenije izazvane lekovima, koja nema imunološku osnovu. Najverovatnije je da je reč o direktnom oštećenju ili supresiji pluripotentnih stemp ćelija, mada se tačan mehanizam teško može da objasni. U humanoj medicini, na primer, opisano je više od 80 lekova koji su dovedeni u vezu sa različitim vidovima aplastičnih anemija, pri čemu se među prvim navode hloramfenikol, fenilbutazon, mefenitoin,

trimetadion, kvinakrin, preparati arsena i tako dalje. Kod konja su, na primer, u više navrata ustanovljeni slučajevi pancitopenije izazvani fenilbutazonom, a kod pasa estrogenima. U veterinarskoj praksi su, nadalje, više puta opisani slučajevi reverzibilne, dozno zavisne leukopenije, izazvani hloramfenikolom [2, 10, 14, 19].

Tabela 3. Lekovi koji mogu da dovedu do aplastične anemije /
Table 3. Drugs that can cause aplastic anemia

Antimikrobni lekovi / Antimicrobial drugs	Citostatici / Cytostatics	Trankvilajzeri / Tranquilizers
Amfotericin B / <i>Amphoterycin B</i>	Busulfan / Busulphan	Fenotiazini / <i>Phenothiasines</i>
Hloramfenikol / <i>Chloramphenicols</i>	Ciklofosamid / <i>Cyclophosphamide</i>	Meproamat / <i>Meprobamat</i>
Meticilin / <i>Methicilin</i>	Metotreksat / <i>Methotrexat</i>	Endokrini agensi / Endocrine agents
Kvinakrin / <i>Quinacrin</i>	Vinblastin / <i>Winblastin</i>	Estrogeni / <i>Estrogens</i>
Sulfonamidi / <i>Sulphonamides</i>	Vinkristin / <i>Wincrestin</i>	Tolbutamid / <i>Tolbutamide</i>
Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	Antihistaminici / <i>Antihistamins</i>	Tiocijanat / <i>Thiocyanate</i>
Analgetici / <i>Analgetics</i>	Hlorfeniramin / <i>Chlorpheniramin</i>	Tiouracil / <i>Thiouracyl</i>
Fenilbutazon / <i>Phenylbutazon</i>	Tripelenamin / <i>Tripelenamin</i>	Metimazol / <i>Methymazol</i>
Indometacin / <i>Indomethacin</i>	Teški metali / <i>Heavy metals</i>	Ostali lekovi / <i>Other drugs</i>
Fenacetin / <i>Phenacetin</i>	Soli arsena / <i>Arsenic salts</i>	Benzen / <i>Benzen</i>
	Soli zlata / <i>Gold salts</i>	Karbamazepin / <i>Carbamazepin</i>

Mada u manjem broju, neki lekovi se izdvajaju kao potencijalno toksični i za druge organe i sisteme organa, na primer, ototoksični, retinotoksični, ulcerogeni i tako dalje. Fenilbutazon kod konja izaziva ozbiljna oštećenja sluznica gastrointestinalnog trakta, uključujući i perforaciju creva [14]. Nesteroidna antiinflamatorna sredstva primenjena peroralno kod pasa i mačaka dovode do teških gastritisa i peptičkih ulkusa želuca [2, 7, 19]. Ustanovili smo, na primer, više slučajeva gastritisa i nekoliko perforacija ulkusa na želucu kod pasa koji su dobijali flubiprofen – u dva slučaja nakon samo dva dana od početka terapije, zatim jedan slučaj teškog erozivnog gastritisa sa letalnim ishodom posle samo jedne dražeje ibuprofena. Veliki broj antibiotika kod konja izaziva teške dijareje, zbog čega se uopšte ne koriste kod ove vrste životinja (linkomicin, klindamicin). Ceftriakson nije zvanično zabranjen za konje, iako praktično kod svakog konja izaziva proliv nakon parenteralne aplikacije [16]. Tetraciklini se takođe masovno koriste, uprkos čestim dijarejama koje mogu da izazovu. Klindamicin, linkomicin, cefalosporini i ampicilin su kod pasa dovedeni u vezu sa takozvanim pseudomembranoznim kolitisom, koji se najverovatnije javlja usled štetnog delovanja toksina *Cl. difficile*, čije je preterano razmnožavanje omogućeno antibiotskom supresijom normalne mikroflore creva [4, 6, 16].

Spisak neželjenih dejstava pojedinih komercijalnih preparata je, naravno, mnogo duži, s tim što njihovo dalje nabranje prevazilazi okvir ovog razmatranja. Neželjeni efekat konačno može da bude posledica tehnološke greške, nezavisno od lekovitog principa ili nosača. Kako, na primer, objasniti činjenicu da ista kombinacija penicilina i streptomocina jednog proizvođača provocira veoma neugodne reakcije na mestu ubrizgavanja, pre svega kod konja, dok je identična kombinacija drugog proizvođača apsolutno bezbedna.

Na kraju, više od 80 posto neželjenih dejstava leka su posledica osnovnog ili sporednog farmakološkog učinka, zavisni od doze, eventualno vrste životinje, dakle predvidivi, dok je svega oko 15 posto alergijske prirode [2]. To znači da se njihovim dobrim poznavanjem štetni učinci u velikoj meri mogu da izbegnu. Cilj svakog terapeuta je da u svakoj prilici izabere lek koji će da ispolji maksimalnu efikasnost u lečenju određene bolesti i minimum neželjenih dejstava – „maksimum koristi i minimum štete”. Lek poznat po neželjenim efektima treba izbegavati i ukoliko ima alternativu izabrati manje rizičan. Ukoliko nema alternative opredeljujemo se između koristi i rizika. Mnogi potencijalno toksični lekovi, na žalost, nemaju alternative, ali se mogući štetni efekti opreznim korišćenjem mogu da svedu na najmanju moguću meru. Uslov za to je, dakle, dobro poznavanje svakog leka: ako se zna da određeni lek ispoljava određena neželjena dejstva, pažljivom primenom takvi efekti mogu da se izbegnu ili svedu na najmanju meru, odnosno, da budu spremni da ih na vreme otkrijemo i reagujemo ukoliko se ipak pojave.

Mnoga neželjena dejstva lekova otkrivaju se nakon dugogodišnje primene, zbog čega je veoma važno da se svi uočeni štetni efekti tokom terapije registruju, čak i kada nismo potpuno sigurni da su posledica primenjenog leka.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Čupić V., Trailović D.: Savremena farmakoterapija: pro et contra. Zbornik predavanja 6. savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja, Clinica veterinaria 2004, Budva, 2004. - 2. Davis L.E.: Adverse drug reactions. In Ettinger S. J. and Feldman E. C. (eds): Textbook of veterinary internal medicine, Diseases of the dog and cat, W.B. Saunders, Philadelphia, 1995. - 3. Dorman D. C., Haschek W. M.: Fatal propylene glycol toxicosis in a horses. JAVMA, 198, 1643-1644, 1991. - 4. Ensink J. M., Klein W. R., Barneveld A., Miert A. S. J., Van Valto A. G.: Side effects of oral antimicrobial agents in the horse: a comparison of pivampicillin and Trimethoprim/sulphadiazine. Vet.Rec., 138, 11, 252-256. - 5. Jezdimirović Milanka, Trailović S., Čupić V.: Značaj praćenja neželjenih efekata lekova u veterinarskoj praksi. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovaciju znanja veterinara, Beograd, 2002. - 6. Jovanović M., Nikolovski Stefanović Zorica: Prikaz neželjenih dejstava lekova registrovanih na klinici za bolesti kopitara i mesojeda, Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovaciju znanja veterinara, Beograd, 2002. - 7. Jovanović M., Trailović D., Đurđević D, Andrić N.: Osvrt na neželjena dejstva gvožđa kod trkačkih konja, Zbornik radova III savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1997. - 8. Maddison J. E.: Adverse drug reactions: Report of the Australian veteri-

nary association adverse drug reactions subcommittee. Austral. Vet.J., 71, 2, 53-57. - 9. Noli C., Koeman J. P., Willemse T.: A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. Vet. Quarterly, 17, 4, 123-128, 1995. - 10. Papich M. G.: Recognition and management of adverse drug reaction. Proceedings of World veterinary congress, Yokohama, 1995. - 11. Papich M. G.: Safe and effective use of corticosteroid drugs. Proceedings of World veterinary congress, Yokohama, 1995. - 12. Popović N., Ilić V.: Reakcije kože pasa i mačaka kao posledica neželjenih dejstava- lekova. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovaciju znanja veterinara, Beograd, 2002. - 13. Thursby-Pelham C.: Peculiar poisonings in pets. In Pract., 18, 10, 478-487, 1996. - 14. Trailović D., Litričin V., Trailović Ružica, Petrujkić T., Krstić V.: Osvrt na štetne efekte fenilbutazona u sportskih konja, Vet. glasnik, 43, 7, 635-639, 1989. - 15. Trailović D., Milutinović Marija, Stepanović P., Krstić V.: Neželjeni efekti glukokortikosteroida u kliničkoj praksi malih životinja, Zbornik radova III savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1997. - 16. Trailović D., Nikolić Vesna, Antić M., Popović N.: Neka iskustva u primeni ceftriaksona kod respiratornih oboljenja sportskih konja, Zbornik radova prvog simpozijuma o sportskoj medicini konja, Subotica, 1992. - 17. Trailović D., Popović N., Trailović Ružica, Krstić V., Ilić V.: The doping of racehorses in Serbia from 1983 to 1989, Acta veterinaria, 42, 1, 3-6, 1992. - 18. Trailović D.: Anabolički steroidi u veterinarskoj medikaciji - da ili ne: Zbornik radova II savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1996. - 19. Trailović D.: Neželjena dejstva lekova u veterinarskoj praksi, Zbornik radova 3. savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1997.

ENGLISH

CONTEMPORARY PHARMACOTHERAPY AND IATROGENIC PATHOLOGY

D. R. Trailović, V. Čupić

During the past few decades, the pharmaceutical industry has developed into a powerful human activity highly influencing modern medicine. Thousands of synthetic therapeutics have been developed, and these formulations enabled the successful treatment of many diseases, some of which were considered incurable. An increase in drug consumption followed the development of the pharmaceutical industry and the introduction of synthetic drugs. The widespread use of new medicals enabled the collection of data confirming their effectiveness, but also more and more data concerning side and unwanted effects were reported. Frequent side/unwanted effect reports gave rise to development of iatrogenic pathology, a new branch of clinical pathology.

The knowledge of the possible unwanted effects of drugs on macro organisms did not enable the effective withdrawal of such formulations from the market. At the beginning, the reports concerning unwanted effects were not revealed. Consequently some potentially harmful formulations were used for years without methodical analyses of their side/unwanted effects. Some potentially dangerous formulations are still on the market such as drugs containing ulcerogenic, hepatotoxic, nephrotoxic substances as well as those inducing bone marrow aplasia. The administration of these potentially dangerous formulations is understandable in the case of clear therapeutic indications allowing no alternatives. In these cases the risk of harmful side effects is greatly overwhelmed by the risk from the primary disease. Otherwise the administration of the potentially harmful drug is unjustified, especially if the indication is not a disease. Many potentially harmful drugs are formulated for use in healthy animals, recommended as growth, laying and milk stimulators, those allowing higher speed and strength in sport and racing horses, estrus inducers and suppressors. The misuse or maluse medication is highly present in sport horses daily

treated with vitamin and mineral supplements, analgesics, corticosteroid and anabolic steroids. Unwanted effects of such treatments are evident sometimes shortly after application and sometimes later, influencing reproduction. The same problem is present in small animals.

Key words: Contemporary pharmacotherapy, side and unwanted effects, iatrogenic pathology

РУССКИЙ

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ИАТРОГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Д. Р. Траилович, В. Чупич

Фармацевтическая промышленность последних лет выросла в одну из наиболее мощных промышленных отраслей без которой современная медицина в настоящее время не может задуматься. Тысячи лекарств, главным образом синтетического характера, дали возможность менее или более успешное лечение большего числа заболеваний, даже и тех, которые до недавнего времени считанные неизлечимыми. Наряду с развитием фармацевтической промышленностью и синтезом новых лекарств, росло потребление лекарств, которое, возле подтверждения о их эффективности следили и все более частые информации о нежеланных действиях, на чьей основе выросла новая область клинической патологии - так называемая иатрогенная патология.

Познание о вредных эффектах не дало возможность эффективное отступление таких лекарств из употребления. В начале, а именно, информации о нежеланных действиях прпрятываны, вследствие чего некоторые лекарства годами пользованы без серьёзных анализов о вредах, которые вызвали. Многие из них при этом всё ещё пользуются. Так в настоящее время на рынке всё ещё находится на десятые доли лекарств, которые моут привести до повреждения печени, почек, костного мозга, язвление на слизистых оболочках желудка и кишок и т.д. В случае ясных терапевтических индикаций у заболеваний для чьё лечение не существуют меньше опасные альтернативы их применение понятно. В таких ситуациях сознательно входит в риск от нежеланных эффектов, поскольку оценится, что он меньше риска, несущий основная болезнь. Многие потенциально вредные „лекарства“, а именно, рекомендуют для побуждения роста, увеличение продукции молока, мяса или яиц, большую быстроту или выносливость у спортивных лошадей, для индукции или супрессии эструса - итак для применения у здоровых животных. Это в первую очередь относится на спортивные лошади у которых ежедневно пользуются огромные количества лекарств: витаминов и минералов, анальгетиков, кортикостероидов и антибиотиков. Нежеланные эффекты такого лечения наглядны - некогда непосредственно после аппликации, а некогда и много позже, в приплоде. То же самое относится на мелких животных.

Ключевые слова: современная фармакотерапия, побочные и нежеланные действия, иатрогенная патология

**UPOTREBA I DEKLARISANJE ADITIVA U PROIZVODIMA OD
MESA – NOVA ZAKONSKA REGULATIVA******USE AND DECLARATION OF ADDITIVES IN MEAT PRODUCTS –
NEW LEGAL REGULATIONS*****I. Vuković, Mirjana Milanović–Stevanović****

U radu su prikazani važniji aditivi koji se upotrebljavaju u proizvodima od mesa, njihova funkcionalna svojstva, dozvoljene količine i deklarisanje u skladu sa novim zakonskim propisima. Aditivi značajni za proizvode od mesa po svojim funkcionalnim svojstvima mogu da budu konzervansi, antioksidansi, stabilizatori, emulgatori, emulgujuće soli, regulatori kiselosti, sekvestranti, zgušnjivači, sredstva za želiranje, modifikovani skrobovi, kiseline, boje, pojačivači arome, gasovi za pakovanje i prašak za pokrivanje, uz napomenu da mnogi aditivi istovremeno poseduju nekoliko funkcionalnih svojstava. Pri označavanju aditiva u spisku sastojaka proizvoda navodi se osnovno funkcionalno svojstvo aditiva, a u zagradi E broj ili naziv aditiva; modifikovani skrobovi se deklariraju kao „skrob”, bez navođenja E broja. U deklaraciji se ne navodi količina aditiva dodata u proizvod, odnosno najveća dozvoljena količina aditiva u proizvodu.

Ključne reči: aditivi, proizvodi od mesa, deklarisanje, zakonski propisi

Uvod / Introduction

Kvalitet aditiva donedavno je bio propisan Pravilnikom o kvalitetu i drugim zahtevima za aditive i njihove mešavine za prehrambene proizvode [2001], a upotrebu aditiva regulisali su pravilnici o kvalitetu proizvoda od mesa [14] i kvalitetu proizvoda od mesa pernate živine [15]. Novim Pravilnikom o kvalitetu i uslovima upotrebe aditiva u namirnicama i o drugim zahtevima za aditive i njihove mešavine, koji je donet 2003. godine [16], na jedinstven način su uređeni kvalitet i upotreba aditiva, a istovremeno van snage su stavljene sve odredbe koje

* Rad primljen za štampu 8. 11. 2004. godine

** Dr Ilija Vuković, profesor, Katedra za higijenu i tehnologiju namirica animalnog porekla, Fakultet veterinarske medicine, Beograd; mr Mirjana Milanović–Stevanović, dipl. veterinar, Institut za higijenu i tehnologiju mesa, Beograd

su u pravilnicima o kvalitetu regulisale upotrebu aditiva u proizvodima od mesa. Novi propis potpuno je usklađen sa svetskim standardima i zahtevima u pogledu kvaliteta i upotrebe aditiva.

Važniji aditivi u proizvodima od mesa / *More important additives in meat products*

Aditivi koji se upotrebljavaju u proizvodima od mesa po svojim funkcionalnim svojstvima mogu da budu konzervansi, antioksidansi, stabilizatori, emulgatori, emulgujuće soli, regulatori kiselosti, sekvestranti, zgušnjivači, modifikovani skrobovi, sredstva za želiranje, kiseline, boje, pojačivači arome, gasovi za pakovanje i prašak za pokrivanje, uz napomenu da mnogi aditivi istovremeno poseduju nekoliko funkcionalnih svojstava.

Konzervansi / Preservatives. Najvažniji konzervansi koji se dodaju u proizvode od mesa su nitriti i nitrati. Kao konzervansi mogu da se koriste sirćetna kiselina (E 260) i njene soli, mlečna kiselina (E 270) i ugljen-dioksid (E 290) u količini *quantum satis*, a kod nekih proizvoda od usitnjenog mesa (*burger meat, breakfast sausage*) dozvoljena je upotreba sulfita do 450 mg/kg. Za površinsku obradu suvih kobasica može da se koristi natamicin (E 235) u količini do 1 mg/dm² (bez prisustva na dubini od 5 mm), za površinsku obradu suvih proizvoda sorbinska kiselina (E 200), benzojeva kiselina (E 210), sorbati (E 202 i E 203) i benzoati (E 211, E 312, E 213) pojedinačno ili u kombinaciji, a za površinsku obradu omotača na bazi kolagena sorbinska kiselina i sorbati u količini *quantum satis*.

Nitriti imaju izuzetan značaj u proizvodima od mesa. U maloj količini u kojoj se koriste, nitriti deluju baktericidno na veliki broj bakterija, posebno na toksogene vrste *Clostridium botulinum* i *Staphylococcus aureus*. Pored toga, nitriti stabilizuju boju proizvoda, učestvuju u formiranju prijatne arome i sprečavaju oksidaciju lipida. Danas nije poznata ni jedna druga supstancija koja bi barem jednim delom u proizvodima od mesa mogla da zameni nitrite, pogotovo kada je u pitanju antibotulinusni efekat.

Natrijum-nitrat (E 251) i kalijum-nitrat (E 252) značajni su kao izvori nitrata. Pošto meso nema odgovarajuće enzime, redukcija nitrata u mesu moguća je jedino uz učešće redukujućih bakterija kao što su mikrokoke, apatogene stafilokoke i tako dalje. Međutim, pošto aktivnost bakterija u mesu zavisi od mnogih činilaca, količina nitrata koja nastaje iz nitrata uvek je promenljiva i nepoznata, pa su nitrati označeni kao „nekontrolisani” izvori nitrata. Po novom Pravilniku o kvalitetu i upotrebi aditiva [16], nitrati mogu da se dodaju u salamurene proizvode od mesa i konzerve u količini do 300 mg/kg, a sadržaj rezidua nitrata u gotovom proizvodu mora da bude manji od 250 mg/kg.

U savremenoj preradi mesa nitriti imaju znatno širu primenu od nitrata (ne dodaju se u usitnjeno meso, bele kobasice, kobasice za pečenje i jela od mesa). Po novom propisu o aditivima, pored natrijum-nitrata (E 250) dozvoljena je i

upotreba kalijum-nitrita (E 249). Nitriti su toksične supstancije (svrstani su u II grupu otrova), pa je upotreba nitrita i nitrata dozvoljena jedino u obliku homogenih mešavina sa kuhinjskom soli, nazvanim „soli za salamurenje”, među kojima „nitritna so za salamurenje” sadrži 0,5 do 0,6 odsto nitrita. Količina nitrita koja se unosi u proizvod zavisi neposredno od količine upotrebene „nitritne soli za salamurenje” i iznosi između 80 i 180 mg/kg. Nitriti su u mesu vrlo reaktivni i nestabilni: jedan deo se redukuje u azot-monoksid i učestvuje u formiranju boje salamurenog mesa, manji deo oksidiše u nitrate, a značajan deo reaguje sa proteinima i drugim sastojcima mesa, tako da sadržaj rezidua nitrita, zavisno od sastava proizvoda i načina proizvodnje, iznosi 20 do 40 odsto od unete količine, dok se u proizvodima koji se duže skladište ili proizvode (konzerve i suvomesnati proizvodi) nitriti nalaze u tragovima. Novi pravilnik o aditivima [16] ograničava unetu količinu nitrita kod termički tretiranih salamurenih proizvoda, uključujući i konzerve na 150 mg/kg i propisuje najveću količinu rezidua nitrita u proizvodu. Maksimalno dozvoljena količina nitrita u sušenim proizvodima je 50 mg/kg, u termički obrađenim salamurenim proizvodima i konzervama 100 mg/kg, a u salamurenoj slanini 175 mg/kg. Prema odredbama Pravilnika o kvalitetu proizvoda od mesa, koje su stavljane van snage, gotovi proizvodi su mogli da sadrže do 200 mg/kg rezidua nitrita.

Zbog činjenice da pod određenim uslovima (kisela sredina i visoka temperatura) nitriti učestvuju u formiranju kancerogenih N-nitrozamina, upotreba nitrita i nitrata i stvaranje nitrozamina godinama su bili predmet mnogobrojnih ispitivanja. Nitrozamini su utvrđeni pretežno u sušenim proizvodima, u količini retko većoj od 10 µg/kg. U proizvodima od mesa, čija proizvodnja traje kratko vreme i u koje se dodaje manje nitrita, sadržaj nitrozamina najčešće je na granici dokaza ili ispod nje. Najčešći izvori nitrozamina za čoveka su duvanski dim i izduvni gasovi automobila, a tu su nekada bili i kozmetički preparati, pivo i viski. Tek iza njih u redosledu potencijalnih rizika nalazi se salamurena slanina, pod uslovom da se jede pržena, pri čemu na temperaturi višoj od 150 °C iz nitrita i sekundarnih amina intenzivno nastaje N-nitrozopirolidin.

Zbog toga je pre više od dve decenije naučna i stručna javnost u svetu bila pred dilemom, da li i kako dalje upotrebljavati nitrite i nitrate. Iz rezultata mnogobrojnih istraživanja zaključeno je da nitrite i nitrate nije moguće potpuno izbaciti iz upotrebe, jer bi to imalo kao posledicu velike probleme (botulizam, mala održivost i loš kvalitet). Opšte je zaključeno da se nitriti mogu na isti način kao i pre da dodaju u proizvode od mesa, a da nitrate treba koristiti kod suvomesnatih proizvoda, gde za to postoji tehnološko opravdanje. Jedino je u Nemačkoj sadržaj nitrita u nitritnoj soli za salamurenje smanjen za oko 20 % (na 0,4 do 0,5 %), upotreba nitrata dozvoljena je u proizvodnji suvih šunki s kostima („Knochen-schinken”), a sadržaj nitrozamina u salamurenim proizvodima mora da bude manji od 10 µg/kg. Kod salamurenih proizvoda od mesa dobro se pokazala kombinovana upotreba nitrita i askorbinske kiseline ili natrijum-askorbata, čime se na

najmanju meru svodi mogućnost stvaranja nitrozamina, poboljšavaju pozitivni efekti nitrita na boju i aromu proizvoda i pojačava antibotulinusni efekat nitrita.

Antioksidansi / Antioxidants. Liposolubilni antioksidansi upotrebljavaju se za sprečavanje kvara, odnosno užeglosti masti i diskoloracija izazvanih oksidacijom, a hidrosolubilni za postizanje privlačne i stabilne boje proizvoda od mesa.

Za stabilizaciju (sprečavanje oksidacije) masti upotrebljavaju se alfa-tokoferol (E 307), propilgalat (E 310), oktilgalat (E 311), dodecilgalat (E 312), butilhidroksianizol (E 320), butilhidroksitoluen (E 321) i askorbinska kiselina, a kao antioksidantni sinergisti limunska kiselina (E 330) i soli mlečne kiseline (laktati). Kombinovanom upotrebom alfa-tokoferola i askorbinske kiseline pojačava se efekat tokoferola, pošto se u prisustvu te kiseline on ponovo redukuje u alfa-oblik koji je delotvorniji. Maksimalno dozvoljena količina za galate je 100 mg/kg, a za BHA i BHT 200 mg/kg, dok se alfa-tokoferol, askorbinska i limunska kiselina koriste u količini *quantum satis*.

Askorbinska kiselina (E 300) i eritorbinska kiselina (E 315), kao i natrijum-askorbat (E 301) značajni su za stabilizaciju boje proizvoda od mesa. Ovi antioksidansi u salamurenim proizvodima stvaraju povoljne uslove za formiranje nitrozil-mioglobina, a u proizvodima od usitnjenog mesa, sprečavaju oksidaciju mioglobina u met-oblik i na taj način izvesno vreme održavaju boju svežeg mesa stabilnom. Uz to askorbinska kiselina u manjoj količini (0,02 %) pojačava baktericidni efekat nitrita prema *C. botulium*, dok u količini od 0,05 odsto smanjuje nivo rezidua nitrita u proizvodu i stvara povoljnije uslove za razmnožavanje klostridija. Askorbinska kiselina i natrijum-askorbat upotrebljavaju se prema tehnološkim potrebama (*quantum satis*), a eritorbinska kiselina može da se dodaje u proizvode koji se konzervišu toplotnom obradom u količini do 500 mg/kg.

Fosfati / Phosphates. Tehnološki značaj u proizvodima od mesa imaju difosfati (E 450), trifosfati (E 451) i plifosfati (E 452). Fosfati imaju nekoliko funkcionalnih svojstava. Difosfati su emulgatori, emulgujuće soli, regulatori kiselosti, stabilizatori i sekvestranti, trifosfati su regulatori kiselosti, sekvestranti i zgušnjivači, a polifosfati emulgujuće soli, emulgatori, zgušnjivači, stabilizatori, sekvestranti i regulatori kiselosti. Bez obzira na to koji je mehanizam delovanja primaran, fosfati se upotrebljavaju radi povećanja sposobnosti vezivanja vode mesa. Efekat fosfata je potpuniji kada se koriste zajedno sa kuhinjskom soli, pri čemu značajno povećavaju jonsku jačinu mesa i rastvorljivost proteina miofibrila. Rastvoreni proteini dobro vezuju vodu i emulguju masti. Fosfati, pored toga, deluju na međupovršinske sile između masnih kapljica i vode, čime olakšavaju emulgovanje masti i povećavaju stabilnost emulzija. Na osnovu svega rečenog proizilazi da upotreba fosfata ima kao posledicu, pre svega, dobru stabilnost (sprečavaju izdvajanje masti i želea) i sočnost proizvoda. Fosfati, takođe, deluju antioksidativno, a pošto vezuju jone kalcijuma, koriste se u proizvodnji krvne plazme kao antikoagulansi.

Po pravilniku o kvalitetu i upotrebi aditiva u namirnicama [16] fosfati mogu da se koriste generalno kod gotovo svih proizvoda od mesa, osim mlevenog mesa. Ipak, tehnološko opravdanje za upotrebu fosfata imaju kod proizvoda u koje se dodaje voda i koji se konzervišu toplotnom obradom, kao što su barene kobasice, kuvane kobasice, konzerve, dimljeno meso i dimljena i pečena slanina. U proizvodnji kobasica u čijem nadevu dominira takozvana mesno-masna emulzija, prednost imaju difosfati, a za proizvode od mesa u komadima (kuvana šunka, dimljeno meso i slanina) pogodniji su trifosfati i polifosfati, odnosno njihove mešavine. Prema tom propisu, fosfati mogu da se dodaju u proizvode u količini do 5 g/kg (izraženo kao P_2O_5), pri čemu, pored natrijumovih, sada mogu da se koriste i kalijumovi fosfati. Magnezijumovi i kalcijumovi fosfati, iako mogu da se koriste, nemaju bitniji tehnološki značaj za proizvode od mesa.

Prilikom kontrole kvaliteta proizvoda od mesa na osnovu trenutno važećih propisa određuje se, pored ostalog, sadržaj „dodatih fosfata”. Pri utvrđivanju sadržaja „dodatih fosfata” standardnom metodom (JUS ISO 13730/99), najpre se određuje sadržaj ukupnog fosfora, a zatim se od njega oduzima sadržaj prirodnog fosfora, koji se dobija množenjem sadržaja proteina u proizvodu brojem 0,0106, koji predstavlja sadržaj fosfora u 1 % proteina mesa. Ovom metodom dobijaju se pouzdani rezultati kod proizvoda od „čistog” mesa, kao što su „kuvana šunka”, „kuvana plećka” i „kuvani kare”, u čijim proteinima se nalazi relativno stalna količina fosfora. Kod proizvoda koji pored mesa sadrže masna i vezivna tkiva, iznutrice, krv, mehanički otkoštano meso, belančevinaste proizvode, sir i druge namirnice, ovom metodom nije moguće uvek da se dobiju tačne vrednosti za sadržaj „dodatih fosfata”. Iz tog razloga, po novom pravilniku o kvalitetu proizvoda od mesa, koji treba da bude donet jula 2004. godine, biće ograničen sadržaj „ukupnih fosfata” u proizvodu na 7 g/kg, izražen kao P_2O_5 . Ova odredba nije u neskladu sa pravilnikom o aditivima [16], po kome fosfati mogu da se dodaju u proizvode u količini do 5 g/kg. Ovde treba da se napomene da tehnološki optimalna količina „dodatih fosfata” iznosi oko 3 g/kg. Veća količina fosfata ne doprinosi bitnije boljem kapacitetu hidracije mesa, a može da ima kao posledicu ne baš mnogo prijatan adstrigirajući ukus proizvoda. Ispitivanja sprovedena povodom pripreme novog pravilnika o kvalitetu proizvoda od mesa ukazuju da sadržaj ukupnih fosfata u najvećem broju proizvoda iznosi 0,4 do 0,6 %.

Regulatori kiselosti / Acidity regulators. Kod proizvoda od mesa određeni značaj imaju acetati (E 261, E 262, E 263), citrati (E 331, E 332, E 333) i laktati (E 325, E 326, E 327), a svojstvo regulatora kiselosti, kao što je rečeno, imaju i fosfati. Acetati su ujedno i konzervansi, citrati stabilizatori i sekvestranti, a laktati antioksidantni sinergisti. Isto kao i fosfati, tako i citrati povećavaju rastvorljivost proteina mesa i time poboljšavaju sposobnost vezivanja vode i emulgovanja masti u proizvodu, pa mogu da se koriste u proizvodnji termički tretiranih proizvoda. Citrati i laktati su dozvoljeni za upotrebu kod upakovanih proizvoda od svežeg usitnjenog mesa. Citrati vezuju dvovalentne katjone (kalcijum) i koriste se

u proizvodnji krvne plazme kao antikoagulansi. Acetati, citrati i laktati upotrebljavaju se *quantum satis*, dok je količina fosfata u proizvodu ograničena.

Emulgatori / Emulsifiers. Za proizvode od mesa kao emulgatori su značajni mono- i digliceridi masnih kiselina (E 471), estri sirćetne, mlečne, limunske i vinske kiseline (E 472a, b, d, e, f), lecitini (E 322), karboksimetilceluloza (E 466) i tako dalje. Svojstvo emulgatora poseduju fosfati i modifikovani skrobovi, a mnogi emulgatori istovremeno imaju funkcionalna svojstva stabilizatora i zgušnjivača. U principu, molekuli emulgatora poseduju jedan lipofilan i jedan hidrofilan kraj (pol), i na osnovu toga stabilizuju emulzije. U emulzijama su hidrofilni polovi emulgatora orijentisani ka vodi, a lipofilni ka mastima, pa tako, na primer, u emulziji tipa „mast u vodi” sprečavaju stapanje i izdvajanje dispergovanih čestica masti iz kontinuirane vodene faze emulzije. Upotreba emulgatora ima tehnološki značaj kod proizvoda koji sadrže više masti i vode (40-50 %), a nedovoljno belančevina mesa (manje od 10 %) da bi proizvodi bili stabilni za vreme toplotne obrade kao što je to slučaj kod nekih jetrenih kobasica i pašteta. Sa izuzetkom fosfata, emulgatori se upotrebljavaju *quantum satis*, a većina deluje optimalno u količini od 0,5 %.

Kiseline / Acids. Za proizvode od mesa odgovarajući značaj imaju glukono-delta lakton (E 575), sirćetna kiselina (E 260), mlečna kiselina (E 270) i limunska kiselina (E 330), koji su dozvoljeni za upotrebu u količini *quantum satis*. Sirćetna i mlečna kiselina su istovremeno i konzervansi. Sirćetna i limunska kiselina dodaju se najčešće u proizvode u želeu radi postizanja karakterističnog kiselkastog ukusa, a mlečna kiselina može da se koristi za površinsku obradu trupova radi produženja održivosti mesa u hladnjači. Glukono-delta-lakton (GdL) može da se primenjuje u proizvodnji fermentisanih polusuvih kobasica koje sazrevaju na višoj temperaturi za relativno kratko vreme. GdL se rastvara u vodi i nastaje D-glukonska kiselina koja brzo snižava pH kobasice, što ima, ne samo određeni tehnološki, već i higijenski značaj (inhibicija patogenih bakterija). Po pravilniku o kvalitetu proizvoda od mesa [14] količina GdL bila je ograničena na 0,3 odsto, a po novom propisu o aditivima GdL može da se koristi prema tehnološkim potrebama. Pri upotrebi GdL treba da se ima u vidu činjenica da on u većoj količini nepovoljno utiče na aromu proizvoda, a da kod fermentisanih suvih kobasica, kao što su kulen, zimski salama i drugi tradicionalni proizvodi može da izazove ozbiljne greške (kisela aroma, inhibicija mikrokoka i drugih bakterija važnih za zrenje, hidroliza i oksidacija masti).

Hidrokoloidi / Hydrocolloids. Hidrokoloidi („gume”) su polisaharidi velikih molekula, dobijeni postupcima ekstrakcije iz morskih algi (alginska kiselina E 400, alginati E 401-E 404, karagenan E 407, agar E 406) i biljaka (karuba guma E 410, guar guma E 412, konjak guma E 425, arapska guma E 414) ili fermentacijom ugljenih hidrata (ksantan guma E 415). Hidrokoloidi po svojim funkcionalnim svojstvima su stabilizatori, zgušnjivači i sredstva za želiranje i na osnovu toga mogu da se koriste u proizvodnji termički tretiranih proizvoda u koje se dodaje

veća količina vode. Hidrokoloidi vezuju za sebe višak vode u proizvodu, koji ne može da veže meso, čija je sposobnost hidracije povećana upotrebom kuhinjske soli i fosfata, i tako obezbeđuju stabilnost proizvoda prilikom toplotne obrade. Većina hidrokoloida se dobro rastvara u vodi i gradi gelove koji su stabilni pri različitim temperaturama. Hidrokoloidi koji grade slabe gelove deluju sinergistički, poboljšavajući jačinu i strukturu formiranih gelova. Pored toga, hidrokoloidi doprinose stabilnosti emulzija, utiču na bolju povezanost nadeva i konzistenciju, olakšavaju narezivanje proizvoda i smanjuju mogućnost pojave sinereze. Većina hidrokoloida se kod proizvoda od mesa upotrebljava u količini *quantum satis*, dok je količina konjak gume ograničena na 10 g/kg proizvoda. Ne smeju da se dodaju u proizvode od usitnjenog mesa.

Modifikovani skrobovi / Modified starches. Modifikovani skrobovi predstavljaju makromolekule anhidrovane glikoze, koji su međusobno povezani u obliku pravih lanaca amiloze ili račvastih lanaca amilopektina. Dobijaju se iz nativnog skroba različitog porekla, fizičkim postupcima ili delovanjem kiselina, baza, oksidujućih supstancija ili esterifikacijom, pri čemu se postižu bolja funkcionalna svojstva, pre svega veća sposobnost vezivanja vode. Modifikovani skrobovi imaju funkcionalna svojstva stabilizatora, emulgatora i zgušnjivača. Nalaze primenu u proizvodnji barenih kobasica, kuvanih kobasica i konzervi od usitnjenog mesa, a koriste se u količini *quantum satis*.

Boje / Colours. Stabilna ružičastocrvena boja salamurenih proizvoda potiče primarno od nitrozil-mioglobina koji nastaje u reakciji između azot-monoksida, koji potiče iz nitrita, i mioglobina. Zbog te činjenice sve do donošenja novog pravilnika o kvalitetu i upotrebi aditiva u namirnicama [16] bilo je zabranjeno da se dodaje boja u proizvode od mesa.

Međutim, sve češća upotreba belančevinastih proizvoda, ugljenih hidrata i drugih namirnica ima kao posledicu da je boja mnogih proizvoda sve manje prihvatljiva za kupce. Način da se boja proizvoda učini privlačnijom pronađen je u upotrebi nekih boja, najčešće košenile, kao i brašna crvenog fermentisanog pirinča („ankak”). Brašno crvenog fermentisanog pirinča je tradicionalni proizvod zemalja dalekog istoka. U fermentaciji pirinča učestvuje *Monascus purpureus*, plesan koja stvara crveni pigment. Ispitivanja ukazuju da se u crvenom brašnu pirinča vrlo često nalazi *citrinin* (u 7 od 9 uzoraka), mikotoksin koji kod eksperimetalnih životinja izaziva tumore bubrega. Zbog potencijalne opasnosti po zdravlje čoveka, ovo brašno je zabranjeno za upotrebu u zemljama EU.

Imajući to u vidu, svakako da je bolje da se koriste boje koje se nalaze na pozitivnoj listi aditiva, pogotovo prirodne boje. Međutim, iako je po novom propisu o aditivima boje mogu da se dodaju u sve vrste kobasica, iskustvo dobre proizvodne prakse ukazuje da se boje koriste tamo gde za to postoji opravdana tehnološka potreba, a to su proizvodi sa dodatkom „ne mesnih” sastojaka. Karameli (E 150a, b, c, d) i cvekla – crvena (E 162) dozvoljeni su za upotrebu u količini *quantum satis*, paprika ekstrakt (E 160c) može da se dodaje do 10 mg/kg, kurku-

min (E 100) i karotini (E 160a) do 20 mg/kg, a košenila (E 120) do 100 mg/kg. U proizvodnji nekih zaštićenih proizvoda kao što su kobasice *chorizo* i *salchicon*, dozvoljena je upotreba košenile do 200 mg/kg i košenile crvene A (E 124) do 250 mg/kg, a u *luncheon meat*, *breakfast sausage* i *burger meat* može da se dodaje alura crvena AC (E 129) u količini do 25 mg/kg.

Pojačivači arome / Aroma enhancers. Za formiranje ukusa i mirisa proizvoda od mesa značajani su sastav proizvoda, način proizvodnje i dodati aditivi i začini. Pojačivači arome ne poseduju aromatična svojstva, već se njihova uloga ogleda u stimulativnom delovanju na receptore ukusa, pri čemu pojačavaju ukus mesa, i radi toga se dodaju pretežno u proizvode koji u svom sastavu sadrže manje mesa, a više „ne mesnih” sastojaka. Najpoznatiji pojačivači arome su glutaminska kiselina (E 620), guanilna kiselina (E 626) i inozinska kiselina (E 630), koje su inače prirodni sastojci mesa i drugih namirnica. U praksi se kao aditivi češće upotrebljavaju njihove soli, mononatrijum-glutaminat (621), guanilati (E 627, E 628, E 629) i inozinatti (E 631, E 632, E 633), kao i ribonukleotidi (E 634, E 635). Pojačivači ukusa nalaze se u sastavu raznih dodataka jelima sa povrćem i začinima namenjenih kulinarstvu, kao i u začinskim smešama za proizvode od mesa.

Pravilnik o kvalitetu proizvoda od mesa [14] nije predviđao upotrebu ovih aditiva, a Pravilnik o kvalitetu proizvoda od mesa pernate živine [15] dozvoljavao je upotrebu glutaminske kiseline i mononatrijum-glutaminata. Novi propis o aditivima [16] omogućava upotrebu pojačivača arome u svim proizvodima od mesa. Glutaminska kiselina i njene soli koriste se u količini do 10 g/kg, a guanilna i inozinska kiselina, kao i njihove soli i ribonukleotidi u količini do 500 mg/kg. Upotreba pojačivača arome dozvoljena je u začinskim smešama u količini *quantum satis*.

Gasovi za pakovanje / Packaging gases. Kao gasovi za pakovanje upotrebljavaju se kiseonik, ugljen-dioksid i azot. Oni su, inače, prirodni sastojci vazduha (78,1 % N₂, 20,9 % O₂, 0,03 % CO₂), ali se kao gasovi za pakovanje koriste u drugim koncentracijama i nazivaju se još modifikovane ili zaštitne atmosfere. Ugljen-dioksid (E 290) se kao konzervans koristi u upakovanim proizvodima od svežeg mesa u koncentraciji 20-30 %, a u prerađevinama od mesa 60-100 %. Inače, ugljen-dioksid se upotrebljava i za omamljivanje životinja prilikom klanja, pošto u visokoj koncentraciji (iznad 70 %) deluje kao anestetik. Kiseonik (E 948) je značajan za održavanje stabilne boje mesa, jer sa mioglobinom gradi ružičastocrveni pigment oksimioglobin; u upakovanim proizvodima od svežeg mesa nalazi se u koncentraciji do 80 %. U modifikovanoj atmosferi za sveže meso može da se nalazi i azot (E 941) kao neaktivni punilac. Upotrebom gasova za pakovanje inhibiraju se bakterije koje kvare meso i proizvode, boja mesa postaje stabilnija i time se postiže bolja trajnost proizvoda. U mešavinama gasova za pakovanje može da koristi i ugljen-monoksid koji izuzetno dobro stabilizuje boju svežeg

mesa, pa čak i onda kada su proizvodi bakteriološki pokvareni, što bi ipak moglo da dovede potrošače u zabludu.

Prašak za pokrivanje / Coating powders. Prašak za pokrivanje se koristi u proizvodnji zimске salame i drugih vrsta salama. Naime, u toku sušenja i zrenja omotače salama normalno obrastaju plesni bele boje, koje ne stvaraju mikotoksine i nazivaju se „plemenite”, a koje se danas nalaze u prometu kao starter kulture. U proizvodnji salama plesni imaju važnu ulogu: učestvuju u formiranju arome, štite masti od oksidacije, regulišu ravnomerno sušenje i sprečavaju naseljavanje „divljih”, pretežno mikotoksičnih plesni na proizvod. Pri kraju zrenja plesni se uklanjaju sa omotača i na površinu salama se nanosi prašak za pokrivanje koji ima beličastu boju kao i micelijum plesni, s ciljem da proizvod dobije ponovo privlačan izgled. Kao prašak za pokrivanje koriste se kalijum-karbonat (E 501), kalcijum-sulfat (E 516), talk (E 553b) i glicerol, a u smesi ovog praška može da se nalazi i škrob.

Deklarisanje aditiva / Declaration of additives

Prema Pravilniku o deklarisanju i označavanju upakovanih namirnica [17], svi sastojci neke namirnice, a to znači i svaki upotrebljeni aditiv, moraju da se navedu u deklaraciji iza reči „sastojci”, prema opadajućem redosledu. Način deklarisanja aditiva propisan je Pravilnikom o kvalitetu i upotrebi aditiva u namirnicama [16]. Pri označavanju aditiva u deklaraciji se navodi osnovno funkcionalno svojstvo koje u tom proizvodu ima aditiv, a zatim u zagradi E broj ili naziv aditiva. Modifikovani škrobovi se deklariraju samo kao „škrob”, bez navođenja E broja. U deklaraciji se više ne navodi količina aditiva koja je dodata u proizvod, odnosno najveća dozvoljena količina koja može da bude prisutna u proizvodu kao što je to bio slučaj za nitrite i fosfate, čija je količina u proizvodu bila ograničena pravilnikom o kvalitetu.

Primer deklarisanja / Declaration sample:

POSEBNA KOBASICA / SPECIAL SAUSAGE:

barena kobasica / cooked sausage

Sastojci: goveđe meso, voda*, masno tkivo, svinjsko meso, svinjsko mehanički otkoštено meso, svinjske kože, kuhinjska so, proteini mleka, proteini soje, škrob, začini, šećeri, stabilizator (E 450), antioksidans (E 301), konzervans (E 250).

(* - navodi se obavezno kao sastojak kada je u proizvod dodato više od 5 %)

Zaključak / Conclusion

Prema novom pravilniku o kvalitetu i uslovima upotrebe aditiva u namirnicama moguća je upotreba velikog broja aditiva, od kojih se mnogi do

sada, zbog zastarelosti propisa nisu smeli da dodaju u proizvode od mesa. Za mnoge aditive više nije određena maksimalno dozvoljena količina u proizvodu, već se oni mogu da koriste prema tehnološkim potrebama (*quantum satis*). Stoga je, kako prilikom primene, tako i kontrole upotrebe aditiva, potrebno dobro poznavanje ne samo važnijih svojstava aditiva, već i tehnologije proizvodnje proizvoda od mesa.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Cassens R. G.: Use of sodium nitrite in cured meats today. *Food Technology*, 49, 72-84, 1995. - 2. Deutsches Lebensmittelbuch. Leitsätze für Fleisch und Fleischerzeugnisse, Bundesanzeiger Verlag, Köln, 2000. - 3. Elliger R. H.: Phosphates as food ingredients. CRC Press, The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio, USA, 1972. - 4. Hammer G. F.: Die neue Regelung über Zusatzstoffe zu technologischen Zwecken bei Fleischerzeugnissen, Euro-Forum, 1998. - 5. Havery D. C., Fasio T.: Human exposure to nitrosamines from foods. *Food Technology*, 1, 80-83, 1985. - 6. Hechelmann H., Bem Z., Albertz Renate, Dresel J., Vuković I., Lücke F. K., Leistner L.: Mikrobiologische Stabilität von Fleischkonserven bei vermindertem Nitritzusatz. Bundesanstalt für Fleischforschung, Kulmbach, 1979. - 7. Hotchkiss J. H., Cassens R. G.: Nitrate, nitrite, and nitroso compounds in foods, *Food Technology*, 4, 127-135, 1987. - 8. Leistner L., Vuković I., Dresel J.: SSS: Meat products with minimal nitrite addition, storable without refrigeration. Proceedings of the 26th European Meeting of Meat Research-Workers, Colorado Springs, USA, II 230-237, 1980. - 9. Leistner L.: Neue Nitrit-Verordnung in der Bundesrepublik Deutschland. *Fleischwirtschaft*, 61, 338-346, 1981. - 10. Meah M. N., Harrison N., Davies A.: Nitrate and nitrite in food and diet. *Food Additives and Contaminants*, 11, 519-532, 1994. - 11. Meat and meat products including soups and broths. Codex Alimentarius, Volume Ten, FAO/WHO, Rome, 1993. - 12. Mirna A., Spiegelhalder B., Eisenbrand G.: Über den Einfluß verschiedener Herstellungsverfahren und Zusätze auf den N-Nitrosamingehalt in gepökelten Fleischerzeugnissen. *Fleischwirtschaft*, 59, 553-556, 1979. - 13. Münch S.: Chemie von Fetten und Fettbegleitstoffen. *Mitteilungsblatt BAFF*, 42, 329-338, 2003. - 14. Pravilnik o kvalitetu proizvoda od mesa, Službeni list SFRJ, 29/1974. - 15. Pravilnik o kvalitetu proizvoda od mesa pernate živine, Službeni list SFRJ, 55/1991. - 16. Pravilnik o kvalitetu i upotrebi aditiva u namirnicama i o drugim zahtevima za aditive i njihove mešavine, Službeni list Srbije i Crne Gore, 56/2003. - 17. Pravilnik o deklarisanju i označavanju upakovanih namirnica, Službeni list Srbije i Crne Gore, 4/2004. - 18. Skrypec D. J., Gray J. I., Mandagere A. K., Booren A. M., Pearson A. M., Cupett S. L.: Effect of bacon composition and processing on N-nitrosamine formation. *Food Technology*, 1, 74-79, 1985. - 19. Vuković I., Vidaković B., Bunčić O., Babić Lj., Milovanović R.: Ispitivanje važnijih promena tokom zrenja čajne kobasice proizvedene sa različitim aditivima. *Tehnologija mesa*, 27, 297-300, 1986. - 20. Vuković I.: Osnove tehnologije mesa. Veterinarska komora Srbije, Beograd, 1998. - 21. Vuković I.: Važniji higijenski i tehnološki aspekti u sprečavanju botulizma iz proizvoda od mesa, *Tehnologija mesa*, 40, 51-59, 1999. - 22. Young L. L., Reviere R. D., Cole R. D.: Fresh red meats: a place to apply modified atmospheres. *Food Technology*, 9, 65-69, 1988.

ENGLISH

USE AND DECLARATION OF ADDITIVES IN MEAT PRODUCTS – NEW LEGAL REGULATIONS

I. Vuković, Mirjana Milanović-Stevanović

The paper presents the more important additives used in meat products, their functional characteristics, the permitted quantities and declaration in keeping with the new legal regulations. Additives important for meat products, according to their functional characteristics, can be preservatives, antioxidants, stabilizers, emulsifiers, emulsifying salts, acidity regulators, sequestrants, thickeners, gelling agents, modified starches, acids, colours, aroma enhancers, packaging gases and coating powders, and it must be pointed out that many additives have several functional characteristics at the same time. In stating additives in the list of contents of a product, the elementary functional characteristic of the additive is given with the E number or name of the additive in brackets; modified starches are declared as „starch” without giving the E number. The declaration does not state the quantity of the additive added to the product, or the biggest permitted quantity of the additive in the given product.

Key words: Additives, meat products, declarations, legal regulations

РУССКИЙ

УПОТРЕБЛЕНИЕ И ДЕКЛАРИРОВАНИЕ АДДИТИВОВ В ПРОДУКТАХ ИЗ МЯСА – НОВАЯ ЗАКОННАЯ РЕГУЛЯТИВА

И. Вукович, Миряна Миланович-Стеванович

В работе показаны более важные аддитивы, употребляемые в продуктах из мяса, их функциональные свойства, разрешенные количества и декларирование в соответствии с новыми законными порядками. Аддитивы значительны для продуктов из мяса по своим функциональным свойствам могут быть консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, эмульгирующие соли, регуляторы кислотности, севкестранты, сгущатели, средства для желирования, модифицированные крахмалы, кислоты, краски, усилители аромата, газы для упаковки и порошок для покрывания, при примечении, что многие аддитивы обладают одновременно несколькими функциональными свойствами. При обозначении аддитивов в списке составных частей продуктов приводится основное функциональное свойство аддитивов, а в скобке E число или название аддитива; модифицированные крахмалы декларируются как „крахмал” без приведения E. числа. В декларации не приводится количество аддитивов добавлено в продукт, а именно наиболее большое разрешенное количество в продукте.

Ключевые слова: аддитивы, продукты из мяса, декларирование, законные порядки

**TROVANJA ŽIVOTINJA IZAZVANA SEKUNDARNIM
METABOLITIMA PLESNI***
*MYCOTOXICOSES IN ANIMALS CAUSED BY SECONDARY
METABOLITES OF MOLDS*

Ksenija Nešić, Z. Mašić, Z. Sinovec**

Procenjuje se da je danas najmanje 25 posto žitarica i drugog zrnevlja kontaminisano poznatim mikotoksinima, dok je, verovatno, veliki deo kontaminisan još neidentifikovanim mikotoksinima. Mikotoksine proizvode gljivice plesni, a smatra se da ovu osobinu poseduje više od 220 vrsta. Do sada je poznat veliki broj različitih mikotoksina od kojih samo manji broj ima medicinski, nutritivni i ekonomski značaj (aflatoksini, ohratoksini, trihoteceni i zearalenon). Navedeni mikotoksini predstavljaju sekundarne metabolite, pre svega, Aspergillus, Fusarium i Penicillium vrsta.

Mikotoksikoze predstavljaju nutritivno-medicinski, ali i dijagnostički problem, jer pojedini mikotoksini izazivaju promene na više organa. Oboljenja koja izazivaju mikotoksini nisu kontagiozna, vezana su za hranu i/ili specifična hraniva, slična su avitaminozama, ne leče se antibioticima i drugim lekovima, a u organizmu ne izazivaju imunski odgovor, jer su male molekulske mase, pa su životinje trajno nezaštićene od njihovog delovanja. Sadržaj mikotoksina u hranivima i/ili hrani u praktičnim uslovima češće izaziva pojavljivanje hroničnih mikotoksikoza, a delovanje manjih količina tokom dužeg vremenskog perioda ima iste efekte kao veće količine tokom kraćeg vremenskog perioda.

Ranim, odnosno pravovremenim utvrđivanjem prisustva mikotoksina u hrani i posledičnim isključivanjem kontaminisane hrane iz upotrebe mogu da se ublaže negativni efekti, ali je potreban određen vremenski period za eliminisanje resorbovane količine mikotoksina i štetnog efekta. Zato u proizvodnim uslovima mora da se praktikuje stalni i višestepeni monitoring higijenske ispravnosti hrane radi brzog i efikas-

* Rad primljen za štampu 13. 1. 2005. godine

** Mr Ksenija Nešić, saradnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd; dr Zoran Mašić, vanred. profesor, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad; dr Zlatan Sinovec, red. profesor, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

nog reagovanja, kao, za sada jedinog, načina uspešne prevencije štetnih efekata mikotoksina.

Ključne reči: životinje, trovanja, sekundarni metaboliti plesni

Uvod / Introduction

Problem trovanja životinja sekundarnim metabolitima plesni prisutnim u hrani danas je veoma aktuelan u čitavom svetu, s obzirom na procenu da je oko 25 posto svetske proizvodnje žitarica i drugog zrnevlja na godišnjem nivou kontaminisano identifikovanim vrstama, a da su, verovatno, u velikom procentu prisutni i još nepoznati mikotoksini [14].

Štete koje nastaju usled mikotoksikoza mogu da budu veoma značajne. One se ispoljavaju u vidu direktnih gubitaka zbog uginjavanja životinja ili još češće, nastaju indirektno zbog pada proizvodnih i reproduktivnih sposobnosti domaćih životinja. Poseban problem predstavlja mogućnost da se u organizmu životinja koje su uzimale kontaminisanu hranu mogu da nađu rezidue (mikotoksini i njihovi metaboliti) u različitim koncentracijama, pa mogu da se ispoljavaju štetni efekti i kod ljudi.

Zabrinjavajući podaci o situaciji u našoj zemlji navedeni u radovima Bočarov-Stančić i sar. [1] ukazuju na prisustvo zearalenona u 72,3-74,5 posto ispitivanih uzoraka, ohratoksina A u 41,2-63,6 posto, aflatoksina B u 20,1-21,65 posto i T-2 toksina u 29,7-45,1 posto ispitivanih uzoraka, kao i u radovima Šefera i sar. [34] i Mašića i sar. [17] u kojima se iznosi problem permanente kontaminacije smeša za ishranu svinja u više od 70 posto mikotoksikoloških ispitivanja.

Saprofitske gljivice plesni / Saprophytic fungi of molds

U našem podneblju najčešće prisutni mikotoksini predstavljaju sekundarne metabolite, pre svega, *Aspergillus*, *Fusarium* i *Penicillium* vrsta gljivica plesni. Uslovi za rast gljivica plesni i produkciju mikotoksina zavise od vrste gljivica, ali i od prisustva spora, organskog supstrata i odgovarajuće vlažnosti, prisustva kiseonika, temperature i pH vrednosti [33]. Za rast gljivica plesni potrebna je vlažnost viša od 12 posto, kao i aktivnost vode veća od 0,7. Temperatura za produkciju toksina može da bude od 4 do 60 °C, a elektrohemijska reakcija od 5 do 7. *Aspergillus* vrste rastu u uslovima niže aktivnosti vode i pri višoj temperaturi nego *Fusarium* vrste koje zahtevaju višu aktivnost vode, ali mogu da rastu i na nižoj temperaturi. *Penicillium* vrste rastu pri relativno niskoj aktivnosti vode i niskim temperaturama. Potrebno da se istakne da optimalni uslovi za rast i razvoj plesni ne moraju da su identični optimalnim uslovima za produkciju toksina [43].

Neophodno je da se naglasi da prisustvo gljivica plesni u hrani ne mora uvek da bude povezano i sa prisustvom mikotoksina u hrani [3]. Sa druge strane, s obzirom na postojanost mikotoksina, hrana može da sadrži mikotoksine iako je mikološko ispitivanje hrane dalo negativan rezultat. Takođe, analitičkim postupcima nije moguće da se detektuju mikotoksini koji su se hemijski modifikovali („maskirani” mikotoksini) pod uticajem interakcija biljaka, prisutne mikroflore i toksin produkujućih gljivica plesni. Međutim, tokom varenja vezani mikotoksini se oslobađaju i ispoljavaju svoje primarno štetno delovanje.

Mikotoksikoze / *Mycotoxicoses*

Mikotoksikoze predstavljaju nutritivno-medicinski [21], ali i dijagnostički problem [10], jer pojedini mikotoksini izazivaju promene na više organa. Oboljenja koja izazivaju mikotoksini nisu kontagiozna, vezana su za hranu i/ili specifična hraniva, slična su avitaminozama, ne leče se antibioticima i drugim lekovima, a u organizmu ne izazivaju imunski odgovor, jer su male molekulske mase, pa su životinje trajno nezaštićene od njihovog delovanja. Sadržaj mikotoksina u hranivima i/ili hrani u praktičnim uslovima češće izaziva pojavu hroničnih mikotoksikoza [11], a delovanje manjih količina tokom dužeg vremenskog perioda ima iste efekte kao veće količine tokom kraćeg vremenskog perioda.

Kao najznačajnija oboljenja izdvajaju se aspergilotoksikoze (aflatoksini, ohratoksini, sterigmatocistin, citrulin i patulin), fusariotoksikoze (zearalenon, trihoteceni) i peniciliotoksikoze (citrinin, citreoviridin, luteoskirin i ciklohlortin), dok stahibotritoksikoze, dehondrotoksikoze i mukorotoksikoze imaju manji značaj i vezane su, pretežno, za gruba hraniva.

Mehanizam dejstva / *Mechanism of action*

Mikotoksini izazivaju poremećaje zdravstvenog stanja svih životinja, ali su efekti uočljiviji kod visoko proizvodnih životinja u farmskom načinu držanja s obzirom na znatno veću potrošnju koncentrovanih hraniva i/ili hrane, mada i kabašta hraniva mogu da budu kontaminisana mikotoksinima u značajnijem stepenu. Promene izazvane mikotoksinima [32] zavise od vrste i količine mikotoksina u hrani, od dužine unošenja u organizam, kao i od genetskih (vrste, rasa i soj životinja), fizioloških (kategorija, doba života, ishrana i oboljenja) i spoljašnjih činilaca (klimatski uslovi i držanje životinja).

Mikotoksini izazivaju čitav niz poremećaj u organizmu, i to od biohemijjskih promena, preko funkcionalnog i morfološkog oštećenja do pojavljivanja kliničkih znakova mikotoksikoza i posledičnog uginuća. Biohemijjske promene se javljaju prve, a zasnivaju se na poremećenoj resorpciji hranljivih materija, nedostatku proteina prenosioca ili postojanja kompeticije za isti receptor između hranljivih materija i mikotoksina, kao i postojanje svojevrsnog metaboličkog bloka pri korišćenju deponovanih rezervi hranljivih materija.

Biohemijski poremećaji metabolizma pojedinih hranljivih materija izazivaju primarno funkcionalna oštećenja pojedinih ćelija target organa, ali i drugih organa. Funkcionalna oštećenja primarno zahvataju biološke membrane, što izaziva poremećaj permeabiliteta, a uz poremećaj metaboličkih funkcija u pojedinim organelama izaziva prvo ultrastrukturne, a zatim i histološke promene [27]. Veće količine toksina i/ili duže korišćenje kontaminisane hrane povećavaju stepen i intenzitet patohistoloških alteracija progredirajući u patoanatomske promene koje zahvataju veći deo target organa. Navedeni poremećaji u prvoj fazi prolaze relativno nezapaženo, a zatim se uočavaju nespecifični znaci poremećaja zdravstvenog stanja u vidu smanjene potrošnje, retardiranog rasta, smanjene produktivnosti i povećane konverzije hrane. U drugoj fazi oboljenja javljaju se klinički znaci koji nemaju poseban diferencijalno-dijagnostički značaj, a simptomi su slični oboljenjima izazvanim različitim etiološkim činiocima. U poslednjoj fazi, klinički znaci su vezani za kliničko ispoljavanje poremećaja pojedinih organa i/ili sistema organa, a kod pojedinih mikotoksina mogu da se jave i klinički znaci koji donekle imaju diferencijalno-dijagnostički značaj. Letalni ishod nastaje kao rezultanta nastalih biohemijskih, metaboličkih, funkcionalnih i morfoloških oštećenja.

Toksičnost / Toxicity

Toksičnost pojedinih mikotoksina je različita, a stepen toksičnosti zavisi od pola, doba života, rase i vrste životinje, kvaliteta obroka i prisustva drugih mikotoksina [44]. Prema stepenu toksičnosti, mikotoksini se uslovno dele na tri grupe [40]. Izrazito toksični mikotoksini (ciklohorotin i rubratoksin B) izazivaju letalni ishod u količinama manjim od 1 mg/kg TM, vrlo toksični (aflatoksin B1, trihoteceni i citreoviridin) isti efekat izazivaju u količinama između 1 i 10 mg/kg TM, a ostali mikotoksini se ubrajaju u toksične elemente koji izazivaju letalan ishod u količinama većim od 10 mg/kg TM.

Preživari su generalno otporniji na štetno dejstvo većine mikotoksina [23], s obzirom da mikroflora predželudaca efikasno konvertuje unete mikotoksine u manje toksična ili netoksična jedinjenja. U okviru monogastričnih životinja, svinje su izuzetno osetljive na dejstvo zearalenona, dok su kokoši praktično neosetljive. Čak i u okviru iste klase (*Aves*) postoje značajne razlike u osetljivosti prema pojedinim mikotoksinima (kokoši su neosetljive na F-2 toksin, a ćurke osetljive). U okviru iste životinjske vrste, pojedine rase i/ili sojevi su znatno osetljiviji od drugih na određene mikotoksine. Generalno, u odnosu na doba života osetljivije su mlade životinje, a u odnosu na pol muške životinje. Proizvodni, odnosno fiziološki status ima značajnu ulogu, pri čemu su osetljivije životinje sa boljim proizvodnim rezultatima, odnosno životinje čije je hormonalni status visok (priplodne, bremenite, u porastu i laktaciji). Štetno dejstvo mikotoksina potencira deficit i/ili disbalans hranljivih materija, prisustvo drugih oboljenja, kao i stresne situacije. Poseban uticaj na ispoljavanje štetnih i toksičnih efekata pojedinih mikotoksina ispoljava prisutvo drugih mikotoksina u hrani (sinergizam).

Toksičnost mikotoksina se menja u organizmu tokom metabolisanja [22]. Neki međuproizvodi i metaboliti nastali metabolisanjem unetog mikotoksina postaju manje toksični (AFM₁ manje nego AFB₁), a neki znatno toksičniji (zearalenol od zearalenona), pa i kancerogeni (aflatoksikol).

Simptomi mikotoksikoza / *Symptoms of mycotoxicoses*

Simptomi oboljenja zavise od ciljnog organa, kao i karaktera, intenziteta i obima promena nastalih dejstvom mikotoksina. Hepatotoksini oštećuju morfološku i funkcionalnu strukturu ćelija jetre i stimulišu razvoj karcinoma jetre (aflatoksini, rubratoksin, sterigmatocistin, fumonizin, sporodezmin i drugi). Nefrotoksini izazivaju morfološka i funkcionalna oštećenja praćena insuficijencijom bubrega (ohratoksini i citrinin). Neurotoksini izazivaju oštećenja nervnog sistema i krvarenja u mozgu (patulin, pentrem, citreoviridin i fumonizin). Citotoksini oštećuju epitelne ćelije kože, kao i sluznicu digestivnog trakta i endotel krvnih sudova izazivajući nekroze (nekrotoksini) i krvarenja (trihoteceni). Estrogeni toksini izazivaju hiperestrogenizam životinja i degeneraciju ćelija polnih organa (zearalenon, zearalenol). Fotosenzibilirajući toksini izazivaju crvenilo po koži i hepatotoksične pojave (sporodezmin). Faktori odbijanja hrane izazivaju smanjenu potrošnju, kao i povraćanje pojedene hrane sa svim posledicama po proizvodne rezultate i zdravstveno stanje životinja (DAS, DON i trihoteceni), a respiratorni toksini oštećuju sluznicu disajnih puteva (fumonizin i trihoteceni).

Različiti mikotoksini (aflatoksin, T-2 toksin, vomitoksin, ohratoksin, fumonizini) znatno oštećuju imunološki sistem vršeći supresiju celularnog i humoralnog odgovora. Imunosupresija se zasniva na direktnom dejstvu mikotoksina na ćelijski i humoralni imunološki odgovor uslovljen atrofijom imunokompetentnih tkiva i organa (kostna srž, limfni čvorovi, timus, burza Fabrici, pankreas i slezina), smanjivanjem broja T i B limfocita, kao i smanjivanjem koncentracije proteina, a posebno globulina u krvi. Veći broj mikotoksina (aflatoksin, ohratoksin, citrinin, sterigmatocistin i patulin) ispoljava kancerogene efekte remeteći normalnu transkripciju vezivanjem sa molekulima proteina, DNA i RNA. Pored toga, utvrđeno je da određen broj mikotoksina (aflatoksin, zearalenon, sterigmatocistin i patulin) pokazuje mutageni karakter. Pojedini mikotoksini su embriotoksični, odnosno ispoljavaju teratogeno dejstvo. Većina mikotoksina koji su potentni inhibitori sinteze proteina (aflatoksin, ohratoksin, T-2 toksin i rubratoksin B) ispoljavaju i teratogeno dejstvo [12].

Specifičnost organa za dejstvo pojedinih mikotoksina povezana je za specifičnu distribuciju mikotoksina u target organima, različitu osetljivost ciljnih ćelija u zavisnosti od faze razvoja same ćelije, kao i za aktivaciju mikotoksina u toksičnije međuproizvode i/ili različite permeabilnosti ćelija pojedinih organa za različite vrste mikotoksina.

Do sada je poznat veliki broj različitih mikotoksina [31] od kojih samo manji broj ima medicinski, nutritivni i ekonomski značaj (aflatoksini, ohratoksini, trihoteceni i zearalenon).

Fumonizin / *Fumonisin*

Do sada je izolovano i identifikovano petnaestak različitih fumonizina svrstanih u serije A, B, C i P [3]. Najrasprostranjeniji su fumonizini B serije, i to molekularna forma B₁ koja je proizvod plesni *F. verticilloides* (ranije *F. moniliforme*), a prvi su je izolovali Gelderblom i sar. [8]. Kasnije je otkriveno da i druge *Fusarium* vrste mogu da budu producenti ove vrste toksina (*F. proliferatum*, *F. nygamai*, *F. anthophilum*, *F. dlamini* i *F. napiforme*), kao i plesni iz roda *Alternaria* koje sintetišu FB1. Međutim, u prirodno kontaminisanom kukuruзу mogu da se nađu samo oblici B₁, B₂ i B₃.

Fumonizini su toksični za centralni nervni sistem, jetru, pluća, pankreas i bubrege većeg broja životinjskih vrsta, a naročito konja i svinja. Mehanizam dejstva se zasniva na inhibiciji biosinteze sfingolipida [13]. Pokazali su se kao kancer promoteri koji uzrokuju leukoencefalomalaciju kod konja [15] i edem pluća kod svinja [9], dok su kod preživara smatrani daleko manje potentnim. Međutim, Whitlow i Hagler [41] navode da je fumonizin takođe toksičan i za goveda, što se manifestuje smanjenjem produkcije mleka i poremećajem nivoa enzima u serumu kao indikacije oboljenja jetre. Izlučivanje fumonizina mlekom je zanemarljivo [25]. Na osnovu rezultata ispitivanja uticaja fumonizina na živinu konstatovano je da ovaj toksin ne predstavlja naročitu pretnju po zdravlje i/ili produktivnost ove vrste. Minimalna efektivna doza od 75 ppm FB₁ u hrani je oko 150 puta viša nego najviši objavljeni nivo kontaminacije u hrani za živinu [13].

Mikotoksikološkim ispitivanjem uzoraka hrane iz različitih zemalja pokazalo se da se sadržaj fumonizina B₁ nalazi u opsegu od 0,055 do 5,0 ppm i da je najčešće manje od jedne trećine bilo pozitivno na prisusvo ovog toksina [13]. Iako do sada nije registrovan i opisan ni jedan slučaj fumonizintoksikoze u našoj zemlji, ali s obzirom na postojanje navedenih vrsta *Fusarium* gljivica kod nas, kao i na izolaciju fumonizina B₁ iz nekoliko uzoraka kukuruza i sojine sačme, smatra se da je moguće pojavljivanje ove mikotoksikoze i na našem području [16].

Deoksinivalenol / *Deoxynivalenol*

Deoksinivalenol (DON), često se nazivao i vomitoksin, uglavnom se izoluje iz kukuruza i drugih žitarica, uljanih sačmi, sena i silaže, a produkuju ga gljivice plesni roda *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. semitectum*, *F. nivale* i *F. poae*). Za njegovo prisustvo u hrani za svinje vezuju se pojava odbijanja hrane, dijareja, povraćanje, reproduktivni poremećaji i uginuća [41]. Kod goveda DON ne izaziva ozbiljnije zdravstvene poremećaje zbog aktivnosti mikroflore buraga koja ga transformiše u manje toksičan derivat, koji se potom u najvećoj meri izlučuje iz or-

ganizma. Deoksinivalenol je najčešće uzrok slabije potrošnje hrane [38] i smanjenja produkcije mleka kod muznih krava. Osetljivije su krave na početku laktacije sa visokom produkcijom mleka koje su pod većim stresom i slabijeg imuniteta, kao i grla u nutritivnom deficitu i slabijom degradacijom mikotoksina u rumenu. Tovna junad i ovce tolerišu više koncentracije deoksinivalenola u hrani bez uticaja na potrošnju, prirast i konverziju hrane [2, 42].

T-2 toksin / T-2 toxin

T-2 toksin nastaje kao toksični produkt gljivica plesni roda *Fusarium* (*F. tricinctum*, *F. roseum*, *F. poae* i *F. sporotrichioides*) koje ga sintetišu i na nižim temperaturama (2-4°C), dok na temperaturi višoj od 32°C gube tu osobinu.

Nakon ingestije T-2 toksin se vrlo brzo resorbuje u prednjim partijama digestivnog trakta, a već posle jednog časa dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi [40]. Posle toga sledi sporija faza i distribucija T-2 toksina i njegovih metabolita u pojedina tkiva, pri čemu se posle tri do četiri časa najveća količina može da nađe u jetri, bubrezima, želucu i žuči, dok u mišićima i koži maksimum dostiže posle 12 časova. Posle isteka 24 časa najviša koncentracija T-2 toksina je u organima koji služe za ekskreciju i to u žučnoj kesici, jetri, bubrezima i crevima. Enterohepatična recirkulacija odlaže ekskreciju i povećava toksičnost (pojava odloženog dejstva). Eliminacija T-2 toksina i metabolita odvija se preko urina tokom prva 24 časa, a zatim se preostali deo izlučuje bilijarnim putem preko fecesa. T-2 toksin unet ingestijom ne deponuje se u značajnoj meri u bilo kom organu, a rezidue se eliminišu efikasno tokom nekoliko dana nakon prekida konzumiranja kontaminirane hrane. Tokom konzumiranja kontaminisane hrane, T-2 toksin se izlučuje putem jaja, a koncentracija mu je viša u belancetu, nego žumancetu (0.04 vs. 0.13%), a prosečno se, tokom dugotrajne intoksikacije, jajima izlučuje oko 0.1% ingestijom unetog toksina [28].

T-2 toksin inhibira replikaciju DNK [39], a promene koje izaziva na DNK su reverzibilnog karaktera, ali se ipak smatra da T-2 toksin, pri prolongiranom dejstvu, može da indukuje mutagene, teratogene i kancerogene efekte. Mnogi trihoteceni inhibiraju sintezu proteina blokiranjem elongacije polipeptidnog lanca na položaju peptidil-transferaze na polizomskoj subjedinici 60S. Kod T-2 toksina je uočena i mogućnost ireverzibilne inhibicije inicijacije sinteze proteina koja dovodi do raspadanja polizoma. Ovaj toksin ispoljava i imunosupresivno i citotoksično dejstvo, a takođe uzrokuje i poremećaj mehanizma koji reguliše iskoščavanje vitamina A [28].

Smatra se da su trihoteceni znatno toksičniji nego ostali metaboliti *Fusarium* gljivica [31], a u okviru njih tip A je znatno toksičniji od B tipa trihotecena. Toksičnost zavisi od vrste životinja, pola i doba života, kao i načina unošenja toksina [40]. Efekat kod različitih vrsta životinja, iskazan kao relativna toksičnost, kreće se od 1 do 10 mg/kg TM i prema tome T-2 toksin se ubraja u vrlo toksične mikotoksine.

Trovanje T-2 toksinom karakteriše niži prirast uz povećanu konverziju hrane, a intenzitet poremećaja proizvodnih rezultata srazmeran je količini unetog mikotoksina i dužini ekpozicije [35]. Stepent pada proizvodnih rezultata potenciran je ukoliko su u hrani prisutni i drugi mikotoksini. Klinički simptomi se ispoljavaju depresijom, letargijom i otežanim disanjem. Lokalni epitelonekrotični efekti se ispoljavaju stomatitisom, oralnim nekrozama i ulceracijama. Rano pojavljivanje povraćanja može da prati dijareja, koja je često krvava. Produženje protrombinskog vremena i potencijalna vaskularna oštećenja izazivaju rasprostranjene hemoragije, pa i hemoragičnu dijatezu. Takođe, uočava se grozničavost, anemija, kao i inhibicija rasta i slabije iskorišćavanje hrane. Hronični efekti trovanja T-2 toksinom prvenstveno se odražavaju na proizvodne rezultate.

T-2 toksin izaziva patomorfološke promene u jetri, digestivnom traktu, bubrezima, kostnoj srži, koži i plućima, kao i u srcu, reproduktivnim organima, slezini i nervnom tkivu [28].

Zearalenon / Zearalenon

Zearalenon (F-2 toksin) je sekundarni metabolit gljivica plesni iz roda *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. roseum*, *F. nivale*, *F. tricinctum*, *F. sporotrichoides*, *F. oxysporum*, *F. moniliforme* i *F. lateritium*) [21]. Najintenzivniji rast ovih plesni odvija se pri relativnoj vlažnosti vazduha od više od 70 posto. Optimalna temperatura za razvoj plesni iznosi od 18 do 24 °C, s tim da je najveća produkcija zearalenona zapažena prilikom naizmeničnog smenjivanja srednjih i viših temperatura [33]. Zearalenon pripada grupi fitoestrogena i do sada je registrovano 15 različitih derivata koji poseduju različitu biološku aktivnost. U osnovi, imaju sličnu konfiguraciju (fenolno jezgro) kao estrogene supstancije.

Zearalenon se resorbuje iz digestivnog trakta i portalnim krvotokom transportuje do jetre [40] u kojoj se akumulira i metaboliše pod dejstvom enzima reduktaza i esteraza. Metaboličko poluvreme zearalenona iznosi 86,6 časova, a za četiri do pet dana se u najvećoj meri izluči iz organizma [39]. Zearalenon i njegovi derivati se najvećim delom eliminišu u formi glukuronida putem fecesa (40-60 posto od unete količine), a manjim delom urinom (svega dva do četiri posto od unete količine). Ovaj toksin se izlučuje i mlekom već nakon 42-44 časa posle ingestije kontaminisane hrane, a nastavlja se i tokom narednih pet dana posle prestanka njenog konzumiranja. Rezidue zearalenona i nastalih derivata mogu da se utvrde u jestivim delovima životinja hranjenih kontaminisanom hranom i to najčešće u jetri i mišićima. Čak i u mesu klinički zdravih životinja mogu da se utvrde rezidue u količini do 10 µg/kg. Zearalenon je utvrđen i u žumancu jajeta. Rezidue su kancerogene, a njihovi biološki efekti se porede sa efektima dietilstilbestrola, odnosno estradiola [36].

Zearalenon i njegovi metaboliti poseduju anaboličko i estrogeno dejstvo slično folikulo stimulirajućem hormonu. Biološka aktivnost može da se objasni kompeticijom sa 17-β-estradiolom za specifična vezujuća mesta na estro-

genim receptorima i interferencijom sa enzimima koji učestvuju u metabolizmu steroida. Mehanizam dejstva se zasniva na vezivanju za estrogene receptore proteinske prirode u citosolu, a zatim se kompleks mikotoksin-receptor transportuje u jedro ćelije. F-2 toksin ispoljava efekte u svim metaboličkim procesima na koje utiču estrogene hormoni [18], a najčešće na polnim organima i u procesu reprodukcije. Posledica je, prvenstveno, prerani seksualni razvoj kod nezrelih ženki i inhibicija normalnog razvoja testisa kod mužjaka.

Zearalenon karakteriše nešto manja toksičnost u odnosu na druge metabolite *Fusarium* gljivica. Toksični efekat kod različitih vrsta životinja, odnosno relativna toksičnost (LD₅₀) kreće se od 1 do 10 mg/kg TM i prema tome zearalenon se ubraja u vrlo toksične mikotoksine. Svinje su osetljivije na njegovo dejstvo [7] u odnosu na druge životinjske vrste, poput preživara i živine, a posebno kokoši. F-2 toksin poseduje i citotoksično i genotoksično dejstvo [4].

Vrsta i intenzitet simptoma zearalenontoksikoze zavise od vrste životinja, doba života i pola. U kliničkoj slici dominantnu pojavu predstavlja estrogene sindrom koji se manifestuje hiperemijom i edemom vulve sa blago zamućenim sluzavim vaginalnim iscetkom. U težim slučajevima javljaju se prolapsus vagine i rektuma. F-2 toksin u nižim dozama povećava veličinu mlečnih žlezda i reproduktivnih organa i/ili izaziva rano sazrevanje. U višim dozama negativno utiče na koncepciju, ovulaciju, implantaciju, fetalni razvoj i vitalnost novorođenih životinja. Pored toga, u kliničkoj slici mogu da se jave i proliv, povraćanje, odbijanje hrane, gubitak telesne mase i hemoragije. Karakteristične patomorfološke promene zapažaju se na spoljašnjim genitalnim organima u vidu edema i hiperemije [20].

Aflatoksin / Aflatoxin

Aflatoksini predstavljaju mešavinu srodnih hemijskih jedinjenja obeleženih po boji kojom fluoresciraju oznakom B (blue), koji su znatno toksičniji, i G (green). Oni su produkti sekundarnog metabolizma plesni *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*, mada postoje mišljenja da i neki drugi sojevi i vrste imaju sposobnost sinteze ovih toksina u tragovima. *Aspergillus* gljivice sposobne su za rast i sporulaciju u temperaturnom opsegu od 6 do 54°C, dok je optimalna temperatura 30 do 35°C, uz minimum 0,78a_w za rast i optimalan pH od 5.5.

Unet hranom aflatoksin se efikasno resorbuje u digestivnom traktu i u krvotok dospeva za 30 minuta, a do hepatocita za jedan čas u kojima se odvija biotransformacija. Smatra se da je među metabolitima aflatoksikol najmutageniji agens i da u jetri izaziva kancerogene promene. Izlučivanje se najvećim delom odvija putem žuči, a manjim delom urinom i mlekom (aflatoksini M). Nakon 24 časa u organizmu ostaje 20-30 posto od unetog aflatoksina. Biološko poluvreme raspada iznosi 72-96h, a 7 dana posle prestanka korišćenja kontaminisane hrane rezidue aflatoksina i njegovih metabolita utvrđene su samo u jajima i mleku. Aflatoksin ima tendenciju da se deponuje u svim mekim tkivima i masnim depozitima, a

najviše u jetri i bubrezima. Detekcija rezidua je relativno teška i moguća je samo za izvorni oblik toksina i njegov metabolit M₁ [24].

Primarno toksično dejstvo aflatoksina se ispoljava na nivou interakcije sa genetskim materijalom. Molekul prodire u ćeliju i njeno jedro, a zatim ulazi između baznih parova DNK. Stvaraju se greške u transkripciji DNK, čime se u velikoj meri usporava proces prenošenja informacije, a posledica je inhibicija sinteze proteina, odnosno sinteza „pogrešnih” proteina. Takođe je dokazano i imunosupresivno dejstvo aflatoksina kod pilića i ćuraka, kao i kod nekih laboratorijskih životinja [37].

Aflatoksini predstavljaju veoma toksična jedinjenja za većinu vrsta životinja. Prema relativnoj toksičnosti (LD₅₀) najosetljivije su patke i ćurke (0,3-0,6 mg/kg TM), zatim svinje (0,6 mg/kg TM) i preživari (0,2 mg/kg TM), dok su kokoši najotpornije (6,5-16,5 mg/kg TM) [13].

Za kliničku sliku akutne aflatoksikoze karakteristični su depresija, anoreksija, ikterus i hemoragije. Steatoreja je čest nalaz, kao i hemoragije po mnogim delovima tela kod svinja, kod životinja u laktaciji smanjenje produkcije mleka do potpunog prestanka, a kod ptica uginuća za 7-14 dana najčešće u opis-tonusu i nogama ispruženim unazad. Kod brojlera se poremećaji [21] ispoljavaju kao retardiran rast i slabija konverzija hrane (0,25 kg/kg), poremećena imunogeneza (0,6 mg/kg) ili egzitus (oko 1 mg/kg). Kod nosilja su najupečatljivije promene nekih biohemijskih parametara, kao i pad nosivosti i telesne mase. Kod hronične aflatoksikoze klinička slika je atipična i manifestuje se smanjenjem potrošnje hrane, povećanjem konverzije, padom telesne mase, mlečnosti i nosivosti, kao i izrazitim padom imuniteta. Posledice su i kancerogeni, mutageni, embriotoksični i teratogeni efekti.

Patomorfološke promene se razvijaju na većem broju organa, a jedan od indikatora intoksikacije aflatoksinom je i povećana relativna masa unutrašnjih organa. S obzirom na pripadnost hepatotoksičnoj grupi mikotoksina, najčešće i najizraženije promene se zapažaju na jetri, i to u vidu diskoloracija, nekroza, hemoragija, masne infiltracije i atrofije. Takođe su prisutne hemoragije i nekroze duž celog intestinalnog trakta i proliferacija žučnih kanala. Aflatoksin B₁ na bubrezima izaziva nefroze, a količine toksina u hrani veće od 0,2 ppm izazivaju atrofiju testisa, prekide u germinativnom epitelu i prestanak spermatogeneze, kao i usporen razvoj jajnika uz smanjenu relativnu masu i izraženu folikularnu atreziju [24].

Ohratoksin / *Ochratoxin*

Ohratoksin sintetišu skladišne gljivice plesni iz roda *Aspergillus* (*A. alutaceus*, *A. sulphureus*, *A. melleus* i *A. alliaceus*) i *Penicillium* (*P. viridicatum*, *P. verrucosum*, *P. cyclopium* i *P. commune*) u uslovima vlažnosti sredine većoj od 16 posto, a optimalno vreme za stvaranje toksina je 7-14 dana. Maksimalna produkcija se odvija na temperaturi 20 do 25°C, ali je moguća i u opsegu od 2 do 31°C.

Ohratoksin se najvećim delom resorbuje u prednjim partijama digestivnog trakta i krvotokom dospeva do bubrega i jetre prvenstveno, a u manjoj meri i do miškulature u kojoj se deponuje. Izlučivanje se uglavnom odvija preko urina, zatim fecesom, dok je eliminacija mlekom minimalna. Takođe se navodi i ekskrecija ohratoksina preko jaja [19].

Mehanizam dejstva ohratoksina zasniva se primarno na dejstvu na enzime koji učestvuju u metabolizmu fenilalanina i na funkcije mitohondrija [29]. Sekundarni mehanizam vezan je za povećanu lipidnu peroksidaciju u mikrozomima jetre i bubrega [6]. Treći mehanizam toksičnosti ohratoksina zasniva se na inhibiciji respiracije u mitohondrijama [40] gde deluje kao kompetitivni inhibitor proteina prenosilaca lokalizovanih na unutrašnjoj membrani mitohondrija. On je i teratogeni agens različite potentnosti kod različitih životinjskih vrsta, što je posledica različitih mogućnosti placentarnog transfera. Osetljivi su miševi, pacovi, hrčkovi i pilad, dok su svinje otporne. Kancerogena svojstva ohratoksina ispoljavaju se velikom učestalošću renalnih adenoma i karcinoma, naročito kod mužjaka, i to čestim metastazama u jetri i limfnim čvorovima, a kod ženki multiplikacijom fibroadenoma u mlečnoj žlezdi. Ohratoksin A poseduje i imunosupresivna svojstva [13].

Toksični efekti zavise od vrste i starosti životinje, pola, zdravstvenog stanja, kao i stepena kontaminiranosti i dužine ingestije kontaminisane hrane. Takođe na toksičnost značajno utiče forma toksina (OA, OB, OC, OD, OA metil-estar, OB metil-estar, OB etil-estar, Oa i Ob). LD₅₀ za pačice iznosi oko 0,5 mg/kg TM (do 3 mg/kg TM), za koze 3 mg/kg TM, svinje 6 mg/kg TM, kod bigl pasa 9 mg/kg TM, za goveda 13 mg/kg TM, za ženke pacova 21,4 mg/kg TM i za mužjake 30,3 mg/kg TM.

Ohratoksikoza se najčešće ispoljava anoreksijom, povišenom temperaturom, dijarejom i uremijom. Patognomonični simptomi, posebno kod svinja, su polidipsija i poliurija sa glukozurijom. Smatra se da je promena nivoa ukupnih proteina i albumina najosetljiviji indikator akutne ohratoksikoze. Takođe, ispitivanjem urina, pored prisustva OA i njegovih metabolita, može da se utvrdi niži pH i prisustvo proteina [19]. Za hroničnu ohratoksikožu karakteristična je nespecifična klinička slika sa zaostajanjem u rastu, padom telesne mase, slabijom potrošnjom hrane i povećanjem stepena konverzije hrane. Patomorfološke promene nalaze se prvenstveno na bubrezima i jetri. Bubrezi su uvećani i bleđi (kao kuvani), a jetra masno degenerisana.

Bezbedni nivoi mikotoksina / *Safe levels of mycotoxins*

Mikotoksini su genotoksične supstancije koje mogu da budu prisutne u velikom broju hraniva i namirnica. Za supstancije takvog tipa ne postoje granice ispod kojih ne ispoljavaju svoje negativne efekte, pa može da se zaključi da se ne mogu da odrede ni dnevne tolerantne količine. Postojeće naučno-tehničko znanje primenjeno na skladištenje i proizvodnju hrane za sada ne može da spreči

kontaminaciju hrane i rast gljivica, odnosno da omogući potpunu eliminaciju prisutnih miktoksina. Samo iz tog razloga se preporučuje da se odrede maksimalne količine u hrani koje treba da budu toliko niske da obezbede dovoljnu zaštitu zdravlja ljudi. S obzirom da sva toksikološka istraživanja u sebi sadrže određeni stepen nesigurnosti, mora da se pristupi određivanju maksimalnih količina što uključuje dovoljno bezbednu granicu, čak i u slučajevima da se negativni efekti na zdravlje ne mogu ubedljivo da dokažu.

Uvođenje zakonske regulative o maksimalnim količinama štetnih materija u EU podrazumeva uključivanje različitih naučnih organizacija, autoriteta i drugih tela u proces izrade legislative.

Sumiranje toksikoloških ispitivanja, u odnosu na uticaj supstancija na zdravlje ljudi i životinja, kao i uticaj na spoljašnju okolinu, zasniva se na međusobnoj saradnji tri organizacije i to IPCS (International Programme on Chemical Safety), IARC (International Agency on Research on Cancer) i JEFCA (Joint FAO/WHO Committee on Food Additives and Contaminants). Unutar EU, ovaj deo procesa sprovodi Naučni komitet za hranu (SCF – Scientific Committee on Food). Pored toga, u procesu pripremanja radnog materijala učestvuje i veći broj radnih i ekspertskih grupa sačinjenih od delegata iz svih zemalja članica. Posle detaljne obrade podataka i konsultacija, radni predlog se daje SCF-u za finalno preispitivanje, nakon čega Evropska komisija obrazuje Upravljački komitet, u ovom slučaju za hranu (Steering Committee for Food), koga čine predstavnici svih zemalja članica, što ultimativno rezultira prihvatanjem donešene direktive ili zakona. Tokom celog procesa uzima se u obzir činjenica da je EU značajan partner i činilac internacionalne trgovine tako da se prilikom pripreme predloga o maksimalno dozvoljenim količinama uzimaju u obzir i internacionalni standardi ili norme (na primer *Codex Alimentarius*) kako bi se osiguralo da se međunarodna trgovina ne ometa bez opravdanja.

JEFCA (Joint FAO/WHO Committee on Food Additives and Contaminants) je naučno savetodavno telo FAO i WHO organizacija koje obezbeđuje mehanizme za ispitivanje toksičnosti aditiva, rezidua i kontaminanata u hrani. Ispitivanje bezbednosti kontaminanata zasniva se na različitim postupcima u proceni rizika. Kvalitativna indikacija da kontaminant može da izazove štetne efekte na zdravstveno stanje (identifikacija hazarda) je najčešće sastavni deo informacije na osnovu koje JEFCA interveniše. Pored toga, kvalitativno i kvantitativno ispitivanje prirode štetnih efekata (karakterizacija hazarda) je uključeno u podatke. Toksikološka ispitivanja koje je izveo JEFCA imaju kao rezultat tolerantni nedeljni unos (PTWI- provisional tolerable weekly intake), a termin provisional ukazuje na privremenu prirodu ispitivanja u pogledu relevantnih podataka. U principu, istraživanja su bazirana na određivanju nivoa koji nema efekata (NOEL no-observed-effect-level) i korišćenju faktora bezbednosti. Faktor bezbednosti je broj koji dobijene vrednosti nivoa koji nema efekata u ispitivanjima na životinjama deli sa 100 (10 u vezi ekstrapolacije rezultata sa životinja na ljude i 10 zbog individualne osetljivosti), čime se dobija tolerantni nivo unosa. S obzirom da nivo koji nema efekte ne

postoji za karcinogene supstancije (aflatoksin) koristi se nivo koji se opisuje kao toliko nizak koliko može da se postigne (ALARA – as low as reasonable achievable) koji predstavlja nivo kontaminanta koji ne može da se smanji ili eliminiše bez značajnog efekta na obezbeđivanje hrane [26].

Procenom ekspozicije i karakterizacijom rizika se, pored JEFCA, bave i CCFAC (Codex Committee on Food Additives and Contaminants), Joint UNEP/FAO/WHO Food Contamination and Monitoring Programme, kao i ekspert-ska tela na nacionalnom nivou, a svi rezultati se koriste kao uputstva za razvoj i implementaciju maksimalnih nivoa kontaminenata (*Codex maximum levels*).

Regulative i direktive unutar EU permanentno su podložne preispitivanju i uvođenju novih koje su bazirane na najnovijom naučnim i tehničkim mogućnostima. Pored toga, postoje i nacionalna zakonska regulativa u zemljama članicama koja se odnosi na hraniva ili mikotoksine koji nisu regulisani evropskim zakonom. U pojedinim slučajevima, nacionalna zakonska regulativa može da propiše i maksimalne količine štetnih supstancija niže od postojećih u evropskim direktivama, što može da dovede do značajnih dispariteta između zemalja članica EU i konsekventnog rizika poremećaja kompeticije. Generalno, maksimalno dozvoljene količine kontaminenata zasnovane su na kompromisu između zaštite potrošača i ublažavanja ograničavanja trgovine [5, 31].

Od otkrića aflatoksina ranih 1960-tih, MDK su uvedene u mnogim zemljama radi zaštite potrošača od štetnih efekata mikotoksina prisutnih u hranivima i hrani. Prema zvaničnim izveštajima [1995] postoje podaci o zakonskoj regulativi u pogledu mikotoksina za 90 zemalja u svetu, pri čemu 13 zemalja nema zakonsku regulativu. Podaci nisu poznati za oko 40 zemalja, većinom iz Afrike, sa više od 5 000 000 stanovnika. Za postizanje konsenzusa oko MDK za pojedine mikotoksine treba još dosta istraživanja i usaglašavanja.

Neke zemlje su primenile nultu toleranciju pri regulisanju prisustva pojedinih mikotoksina u nekim hranivima. Međutim, ovakav način može da bude neprimenljiv, a u svakom slučaju je i nepraktičan. Pre svega, mikotoksini su prirodni kontaminanti koji često ne mogu da budu potpuno isključeni iz lanca ishrane. Sa druge strane, analitičke metode nisu toliko razvijene da bi mogle da detektuju ovaj nivo, pa se na internacionalnom nivou preporučuje da tolerantni nivoi budu bazirani na ispitivanju rizika, a ne na analitičkim graničenjima (nivoi ispod kojih je nemoguća detekcija u analitičkom smislu).

U našoj zemlji maksimalno dozvoljene količine mikotoksina regulisane su Pravilnikom o maksimalno dozvoljenim količinama štetnih materija i sastojaka u stočnoj hrani (2/90) koji proističe iz Zakona o zaštiti životinja od zaraznih bolesti koje ugrožavaju celu zemlju (Sl. List SFRJ 43/86). Potrebno je da se istakne da naša zemlja pripada malobrojnim zemljama koje regulišu tolerantne nivoe za više vrsta mikotoksina (aflatoksin, ohratoksin, zearalenon, trihoteceni) što može da predstavlja značajnu prednost pri harmonizaciji nacionalne regulative sa regulativama EU. Međutim, kritički posmatrajući, neophodno je da se postojeća regulativa inovira u skladu sa novijim naučnim saznanjima i praktičnim

implikacijama, kao i u odnosu na priznatu i opšteprihvaćenu metodu određivanja maksimalno dozvoljenih količina.

Međutim, ostaje opravdana opasnost od krute interpretacije zakonske osnove, s obzirom da je poznato da korišćenje hrane sa niskim sadržajem mikotoksina tokom dužeg vremenskog perioda ispoljava slične efekte kao kratkotrajna upotreba hrane sa većom količinom mikotoksina, a problem se usložnjava i prisustvom i interakcijom mikotoksina prisutnih u hranivima i/ili hrani koji međusobno potenciraju štetne efekte. Zato bi procena upotrebljivosti hrane za životinje i dalje bila oslonjena na institucije i stručnjake kojima je ovaj problem jedan od uže naučnih i stručnih aktivnosti.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Bočarov-Stančić Aleksandra, Milovac Milica, Gološin Biljana: Nalaz mikotoksina u žitaricama i stočnoj hrani. Savetovanje ITNMS, Beograd, 2000. - 2. Boland E.W., Anderson H.H., Casper P.T., Berg Dhuyvetter, Dhuyvetter D.V.: The effects of increasing vomitoxin (DON) levels from scab infested barley fed to feedlot steers. Beef Prod. Field Day. Carrington Res. Ext. Ctr. Livestock Unit. North Dakota State University Ag. Expt. Sta. 17, 34, 1994. - 3. Đilas Sandra, Abramović Biljana, Mašić Z.: Rasprostranjenost fumonizina i metode njihovog određivanja, Zbornik 15 savetovanja veterinara Srbije, 110-117, Zlatibor, 2003. - 4. El-Makawy Aida, Hassanane S. M., Abd Alla A. M. E.: Reprod. Nutr. Dev. 41, 79-89, 2001. - 5. European Commission: The general principles of food law in the EU-Commission Green Paper, O.J. COM (97) 176 final, Brussels 30/04/1997, ISBN92-78-19509-x, Catalogue number: CB-co-97-196-EN-C, 1997. - 6. Fuchs R.: Distribution and fate of ochratoxin A in experimental animals. Doctorial thesis. Faculty of Veterinary Medicine, Uppsala, Sweden, 1988. - 7. Gaumy J. L., Bailly J. D., Benard G., Guerre G.: Zearalenone: origin and effect on farm animals. Rev. Med. Vet. 152, 123-136., 2001. - 8. Gelderblom W. C. A., Jaskiewicz K., Marasas W. F. O., Thiel P. G., Horak R. M., Vleggaar R., Kriek N. P. J.: Fumonisin: Novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. Appl. Environ. Microbiol. 54:1806, 1988. - 9. Harrison L. R., Colvin B. M., Greene J. T., Newman L. E., Cole R. J.: Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B₁, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. J.Vet.Diagn.Invest. 2, 217, 1990. - 10. Hoerr R., Thruston R.: Diagnosis of mycotoxicoses. Elsevier, Amsterdam, Netherland, 1986. - 11. Humphreys J.: Veterinary Toxicology, 3rd ed., Baillere & Tindall Comp., London, Great Britain, 1988. - 12. Joseph R., Leonard S.: Mycotoxins in human and animal health. Pathtox Publichers, New York, USA, 1977. - 13. Leeson S., Diaz G., Summers J.: Poultry metabolic disorders and mycotoxins. Univ. Books, Guelph, Canada, 1995. - 14. Leibteseder J.: Mycotoxin in animal feedingstuffs. Biomin Gesunde Tierernahrung Int. Gesembh, Vienna, Austria, 1989. - 15. Marasas W. F. O., Kellerman T. S., Gelderblom W. C. A., Coetzer J. A. W., Thiel P. G., van der Lugt J. J.: Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B₁ isolated from *Fusarium moniliforme*. Onderstepoort J. Vet Res 55, 197, 1988. - 16. Mašić Z., Adamović M., Đilas Sandra, Mihaljev Ž.: Mikotoksini u patofiziologiji ishrane goveda, Veterinarski glasnik, 57, 3-4, 191-199, 2003. - 17. Mašić Z., Jakić-Dimić D., Stančev V., Sinovec Z.: Pregled kvaliteta smeša za ishranu svinja. Vet. glasnik, 56, 41-52, 2002. - 18. Mitterbauer Rudolf, Weindorfer Hanna, Safaie Naser, Krska Rudolf, Lemmens Marc, Ruckenbauer, Karl Kuchler Gerhard Adam Peter: A Sensitive and Inexpensive Yeast Bioassay for the Mycotoxin Zearalenone and Other Compounds with Estrogenic Activity. Applied and Environmental Microbi-

ology, February 2003, 805-811, 69, 2, 2003. - 19. Nedeljković-Trailović Jelena: Značaj ohratoksina u veterinarskoj medicini, II Sav. Clinica Veterinaria, 183-187, 2000. - 20. Nešić Ksenija: Efikasnost mineralnog i organskog adsorbenta u ublažavanju toksičnih efekata zearalenona na proizvodne rezultate i patomorfološke promene prasadi. Magistarska teza, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2003. - 21. Ožegović L., Pepeljnjak S: Mikotoksikoze, Školska knjiga, Zagreb, 1995. - 22. Pasteiner S: Mycotoxins in animal husbandry. Biomin Gesunde Tierernahrung Int. GesembH, Wien, Austria, 1998. - 23. Rašković D: Tov junadi sa posebnim osvrtom na primenu „Ralgroa”. Specijalistički rad, Veterinarski fakultet, Beograd, 1990. - 24. Resanović Radmila: Ispitivanje zaštitnog dejstva modifikovanog klinoptilolita na živinu izloženu dejstvu aflatoksina. Doktorska disertacija, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2000. - 25. Richard J. L., Meerdink G., Maragos C. M., Tumbleson M., Bordson G., Rice L. G., Ross P. F.: Absence of detectable fumonisins in the milk of cows fed *Fusarium proliferatum* (Matsushima) Nirenberg culture material. Mycopathologia 133, 123, 1996. - 26. Sinovec Snežana, Sinovec Z: Zakonska regulativa o mikotoksinima, Zbornik 15 savetovanja veterinarara Srbije, 87-96, Zlatibor, 2003. - 27. Sinovec Snežana: Patohistološke i ultrastrukturalne promene u jetri i srcu pacova tretiranih T-2 toksinom i procena mogućnosti njihove restitucije. Doktorska disertacija, Veterinarski fakultet, Beograd, 1996. - 28. Sinovec Snežana: Značaj T-2 toksina u veterinarskoj medicini, II Sav. Clinica Veterinaria, 188-193, 2000. - 29. Sinovec Z., Nedeljković-Trailović Jelena, Sinovec Snežana: Značaj ohratoksina u ishrani živine, Biotehnologija u stočarstvu, 14, 5-6, 33-42, 1998. - 30. Sinovec Z., Palić T., Ivetić V: Značaj mikotoksina u veterinarskoj medicini. II Sav. Clinica Veterinaria, 167-177, 2000. - 31. Sinovec Z., Resanović Radmila, Sinovec Snežana: Presence, effects and prevention of mycotoxicosis, Biotechnology in Animal Husbandry 19, 5-6, 345-356, 2003. - 32. Smith, J., Moss M.: Mycotoxins - Formation, analysis and significance. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Great Britain, 1985. - 33. Steyn S.: Mycotoxin production, isolation, separation and purification. Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, Netherland, 1984. - 34. Šefer D., Jovanović N., Nedeljković J., Sinovec Z.: Kontaminacija krmnih smeša za ishranu svinja mikotoksinima. Uzgoj i zaštita zdravlja svinja, 27-28, 1994. - 35. Šefer D.: Uticaj T-2 toksina na proizvodne rezultate i zdravstveno stanje pilića u tovu, Magistarska teza, Veterinarski fakultet, Beograd, 1993. - 36. Šefer D.: Značaj zearalenona u veterinarskoj medicini, II Sav. Clinica Veterinaria, 194-198, 2000. - 37. Terao K., Ohtsubo B.: Mycotoxins and Animal Foods. CRC Press, Florida, USA, 1991. - 38. Trenholm H. L., Thompson B. K., Hartin K. E., Greenhalgh R., McAllister A. J.: Ingestion of vomitoxin(deoxynivalenol)-contaminated wheat by nonlactating dairy cows. J.Dairy Sci. 68, 1000, 1985. - 39. Ueno Y.: Trichotecenes - Chemical, biological and toxicological aspects. Kodansha LTD, Tokyo, Japan, 1983. - 40. Uraguchi K., Yamazaki M.: Toxicology, biochemistry and pathology of micotoxins. Halsted Press, New York, USA, 1978. - 41. Whitlow L. W., Hagler W. M. JR: An association of mycotoxins with production, health and reproduction in dairy cattle and guidelines for prevention and treatment, Biotechnology in the Feed Industry, Proceedings of Alltech's 15th Annual Symposium, 401-419, 1999. - 42. Windels H. F., DiCostanzo A., Goodrich R. D.: Effect of deoxynivalenol from barley on performance and health of large frame crossbred steers. Minnesota Cattle Feeder Rep. B-417. St. Paul, MN, 1995. - 43. Wylie T., Morehouse L.: Mycotoxic fungi and chemistry of mycotoxins, vol. 1. Merce Dekker, INC, USA, 1977. - 44. Wylie T., Morehouse L.: Mycotoxicoses of domestic and laboratory animals, poultry and aquatic invertebrates and vertebrates, 2. Merce Dekker, INC, USA, 1977a.

ENGLISH

MYCOTOXICOSES IN ANIMALS CAUSED BY SECONDARY METABOLITES OF MOLDS

Ksenija Nesic, Z. Masic, Z. Sinovec

It is estimated that at least 25% of grain and other cereals are today contaminated with known mycotoxins, while a large number of them are probably contaminated with as yet unidentified mycotoxins. Mycotoxins produce mold mycea, and it is believed that over 220 species have this characteristic. A large number of different mycotoxins has been identified so far, of which only a small number are of medicinal, nutritive and economic significance (aflatoxins, ochratoxins, trichotecenes, zearalenon). The listed mycotoxins present secondary metabolites, primarily the species *Aspergillus*, *Fusarium* and *Penicillium*.

Mycotoxicoses pose a nutritive-medical, but also a diagnostic problem, because certain mycotoxins cause changes in a number of organs. Diseases caused by mycotoxins are not contagious, they are connected with food and/or specific feed, they are similar to avitaminoses, they are not treated with antibiotics or other medicines, and they do not cause an immunological response in the organism because they are of small molecular mass so that animals are permanently protected from their effects. The content of mycotoxins in food and/or feed in practical conditions more often causes the appearance of chronic mycotoxicoses, and the effects of smaller quantities over a longer time period are the same as of bigger quantities over a short period.

The early or timely establishment of the presence of mycotoxins in food and the subsequent elimination of the contaminated food from use can alleviate the negative effects, but a certain time period is required for the elimination of the resorbed quantities of mycotoxins and the disappearance of the harmful effect. That is why constant and multi-level monitoring of sanitary hygiene of feed must be practiced in production conditions in order to secure a swift and efficient reaction, as currently the only manner for the successful prevention of the harmful effects of mycotoxins.

Key words: animals, mycotoxicoses, secondary metabolites of molds

РУССКИЙ

ОТРАВЛЕНИЯ ЖИВОТНЫХ, ВЫЗВАННЫЕ ВТОРИЧНЫМИ МЕТАБОЛИТАМИ ПЛЕСЕНИ

Ксения Нешич, З. Машич, З. Синовец

Оценивается, что в настоящее время меньше всего 25% зерновых злаков и другого зерна, контаминировано известными микотоксинами, пока вероятно большая часть контаминирована с ещё неидентифицированными микотоксинами. Микотоксины производят грибы плесени, а считается, что это свойство имеет сверх 220 видов. До сих пор известно большое число различных микотоксинов из которых только более маленькое число имеет медицинское, питательное и экономическое значение (альфатоксины, охратоксины, трихотецены, зеараленон). Приведённые

микотоксины представляют собой вторичные метаболиты, прежде всего, *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium* вид.

Микотоксикозы представляют собой питательно-медицинскую, но и диагностическую проблему, ибо некоторые микотоксины вызывают изменения на больше органов. Заболевания, вызывающие микотоксины на контагиозные, связанные для корма и/или специфические корма, похожи авитаминозам, не лечатся антибиотиками и другими лекарствами, а в организме не вызывают иммунологический ответ ибо маленькие молекулярные массы и животные длительно незащищённые от их действия. Содержание микотоксинов в кормах и/или корме в практических условиях чаще вызывает явление хронических микотоксикозов, а действие более низких количеств в течение более долгого времени имеет тот же самые эффекты как более большие количества в течение более короткого времени.

Ключевые слова: животные, отравления, вторичными метаболитами плесени

**BOLESTI RIBA NA ŠARANSKIM RIBNJACIMA I REALNO
SPROVOĐENJE MERA ZDRAVSTVENE ZAŠTITE***
*FISH DISEASES IN CARP FISH PONDS AND IMPLEMENTATION OF
HEALTH CARE MEASURES*

Svetlana Jeremić, M. Ćirković, Dobrila Jakić-Dimić, V. Radosavljević**

Zdravstvena zaštita riba je kompleksna i trajna delatnost veterinarskih stručnjaka sa ciljem da se očuva i unapredi gajenje i proizvodnja pojedinih vrsta i kategorija riba.

Sistemom praćenja zdravlja riba treba da se osigura rano otkrivanje poremećaja zdravlja riba i prisutnost uzročnika bolesti. Da bi ova praćenja bila efikasna treba ih prilagoditi specifičnostima svakog sistema i objekta za gajenje, kao i specifičnostima zdravstvenih problema pojedinih gajenih vrsta riba.

Najvažniji momenat u dijagnostikovanju bolesti riba jeste organizovano i sistematsko praćenje zdravstvenog stanja riba. Samo na taj način moguće je da se na vreme ustanovi pojava bolesti i blagovremeno odrede terapijske i ostale neophodne mere.

Baveći se problemima patologije riba na šaranskim ribnjacima ispitivana je epizootička situacija po pitanju rasprostranjenosti bolesti različitih etioloških uzročnika (virusi, bakterije, gljivice i paraziti).

Najčešće konstatovane bolesti gajenih šarana koje su u radu opisane – u ispitivanim ribnjacima na području Vojvodine su: boginje šarana, prolećna viremija, eritrodermatitis šarana, Aeromonas i pseudomonas infekcije, bakterijsko oboljenje škrge, bolesti izazvane ekto i endoparazitima i nekroze škrge.

Na osnovu dobijenih rezultata istraživanja uvedene su moderne dijagnostičke metode, sprovedena valjana preventiva i uspešna terapija kod bolesti koje izazivaju najveće gubitke kod gajenih riba.

Ključne reči: šaranske ribe, zdravstveno stanje, virusne, bakterijske i parazitske bolesti, zdravstvena zaštita

* Rad primljen za štampu 13. 1. 2005. godine

** Dr sc. Svetlana Jeremić, viši naučni saradnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd; dr Miroslav Ćirković, red. profesor, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad; dr sc. Dobrila Jakić-Dimić, naučni saradnik, V. Radosavljević, dvm, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd

Uvod / Introduction

Bolesti riba su od početka veštačkog načina gajenja riba predstavljale ozbiljan problem za ovu granu poljoprivredne proizvodnje. Poslednjih godina prelaskom na intenzivne metode gajenja, gde je gustina nasada povećana, bolesti riba su postale mnogo šira i složenija disciplina. Štete koje nanose bolesti značajno usporavaju razvoj ribarstva i onemogućavaju njegov prelaz na intenzivne oblike moderne akvakulture [1].

Naša zemlja danas raspolaže sa približno 11 500 hektara šaranskih ribnjaka. Objekti za gajenje toplovodnih riba su klasičnog tipa i namenjeni su poluintenzivnom načinu proizvodnje. Šaran, kao glavna riba na toplovodnim ribnjacima, čini većinu nasada, a prateće ribe (biljojedi i plemenite grabljivice) su malobrojne. Prosečna proizvodnja po jedinici površine do 1990. godine, bila je od 1 000 do 1 500 kg/ha, sadašnja, a proizvodnja je u 1996. godini pala na 850 kg/ha [3].

Tokom cele godine, u zavisnosti od klimatskih uslova i uzrasta riba na ribnjacima se smanjuju različiti ihtopatološki problemi. Najčešće ih prate zarazne i organske bolesti, a posledice su znatni gubici i zaostajanje u rastu prebolele ribe. Stoga su ekonomske štete visoke tokom svakog proizvodnog ciklusa riba [2, 10].

U nastanku oboljenja riba, pored prisustva patogenih agenasa, vrlo značajnu ulogu imaju i promenjeni uslovi životne sredine [5, 9]. Voda u ribnjacima je, zbog povećanog broja riba i dodatne ishrane, bogata organskim materijama različitog porekla. To su najčešće „nepojedena” hrana, feces, urin, sluz i drugi metaboliti koje ribe neprekidno izlučuju. Ovako opterećena životna sredina pruža idealne uslove za bujan razvoj fito i zooplanktona, bakterija, protozoa i parazita. Zbog velikog mnoštva navedenih hidrobionata i povećane populacije riba, nastaju burne promene u količini vitalnih i toksičnih gasova i drugih važnih parametara, O₂, CO₂, NH₃ i pH. Navedeni činioci štetno utiču na ribe i uzrokuju takozvanih „zamor riba”, odnosno stres. U takvoj ribnjačkoj vodi obilno su zastupljeni različiti patogeni i uslovno patogeni uzročnici: virusi, bakterije, gljivice i paraziti. Oni se iz vode lako naseljavaju i razmnožavaju na spoljašnjim i unutrašnjim organima riba, koje su zbog stresa izgubile prirodnu otpornost [4]. Svi ovi činioci, ukoliko se često pojavljuju ili dugo traju, provociraju pojavljivanje epizootija i velike gubitke, pa se intenziviranje proizvodnje ne može uspešno da sprovede.

Najvažniji momenat u dijagnostikovanju bolesti riba jeste organizovano i sistematsko praćenje zdravstvenog stanja riba. Samo na taj način moguće je da se na vreme ustanovi pojava bolesti i blagovremeno odrede terapijske i ostale neophodne mere.

Organizovanje praćenja zdravstvenog stanja na šaranskim ribnjacima / *Organization of fish health monitoring in carp fish ponds*

Kao i u svim granama stočarstva, i u akvakulturi za uspeh pri gajenju riba treba da se osiguraju uslovi za visoki procenat preživljavanja, za njihov normalan rast i postizanje dobrog kvaliteta.

Intenziviranjem proizvodnje u ribarstvu nastaju uslovi koji pogoduju pojavljivanju i širenju bolesti. Povećanjem broja i mase ribe i povećanjem broja vrsta riba po jedinici prostora ili protoka vode uzrokovano je pojavljivanje većeg broja uzročnika bolesti i njihovog bržeg širenja u populaciji. Gust nasad ribe, intenzivna ishrana i đubrenje utiču na sastav vode, pogoršavajući higijenske uslove u objektima za gajenje.

Greške u ishrani smanjuju otpornost ribe prema bolestima. Izlov, prevoz i drugi oblici baratanja ribom, te povremeno niske koncentracije kiseonika ili visoki pH, kao i druge oscilacije faktora sredine uzrokuju stres. To uzrokuje slabljenje otpornosti riba i razvoja zaraznih bolesti. Zbog toga svako intenziviranje proizvodnje u ribarstvu zahteva istovremeno primenjivanje boljih mera za odražavanje higijene i mera za sprečavanje i suzbijanje bolesti [Svetlana Jeremić, Branislava Jovanović, Lj. Veljović, D. Anđelić, 1997].

Za uspešno sprovođenje zdravstvene zaštite riba, treba da se prati njeno zdravstveno stanje, dijagnostikuju bolesti i prati kvalitet vode.

Praćenje zdravstvenog stanja riba treba da bude organizovano na pet nivoa:

- a) svakodnevno posmatranje u svakom objektu za gajenje i držanje;
- b) spoljašnji pregled uzoraka u određenim vremenskim razmacima;
- c) sekcija – patoanatomski pregled i mikroskopski pregled uzoraka u određenim vremenskim periodima;
- d) uzimanje uzoraka i laboratorijski pregled i
- e) inspekcijski pregled i uzimanje uzoraka za laboratorijski pregled.

Svakodnevno posmatranje riba i vode i izveštavanje o zapažanjima treba da bude dužnost radnika koji redovno rade na objektima za gajenje.

Nadzor nad tim poslovima obavljaju tehnolozi – veterinari, biolozi i agronomi. Tehnolozi moraju da budu upoznati sa osnovnim znacima koji ukazuju na poremećaje u zdravlju riba i sastavu vode. Posle saznanja da zdravstveno stanje riba nije u redu (pojačano uginuće, ribe na površini vode), a takođe i kod promena fizičko-hemijskog sastava vode, veterinar, agronom ili biolog preduzimaju mere da se stručno obavi pregled riba i/ili vode.

Spoljašnji pregled uzoraka riba obavlja se prema utvrđenom planu i po potrebi, a obavlja ga veterinar, agronom ili biolog. Na šaranskim ribnjacima, ovi pregledi treba da se obave u sklopu svakog kontrolnog ribolova i svakog izlova. Treba da se pregleda najmanje 30, a po mogućnosti 150 primeraka riba.

Sekcijom, patoanatomskim i mikroskopskim pregledom treba da se otkriju bolesti koje ne mogu da se utvrde spoljašnjim pregledom. Potrebno je da

ove poslove obavlja veterinar u priručnoj laboratoriji na ribnjaku ili u laboratoriji za bolesti riba. Na osnovu ovih pregleda, ukoliko je potrebno, uzima se materijal za dalje laboratorijske analize.

Sekcija i patoanatomski pregled treba da se obavljaju prema potrebi i to u toku godine navedenim redom:

a) krajem zime ili početkom proleća, neposredno pre nasađivanja obaviti pregled uzoraka mlađi iz svakog ribnjaka, odnosno jezera ili zimovnika da bi se odredila potrebna terapija za vreme nasađivanja;

b) tokom i na kraju procesa gajenja mladunaca (mesečnjaka) treba pregledati mladunce iz svakog rastilišta da bi se proverila efikasnost preduzetih profilaktičkih mera, i u slučaju pojavljivanja oboljenja odredila odgovarajuća terapija;

c) tokom gajenja u mladičnjacima treba obaviti ove preglede najmanje dva puta i to sredinom i pri kraju vegetacionog perioda. Treba pregledati najmanje 30 primeraka od svake vrste u ribnjaku, što osigurava otkrivanje bolesti. Za sekciju treba birati primerke slabije kondicije i sumnjive na oboljenje.

Sekcija „konzumnih“ šaranskih riba za vreme vegetacionog perioda nije kod nas još dovoljno uobičajena. Trebalo bi da se uvede pregled sredinom i na kraju vegetacionog perioda. Postojeće protivljenje ovim pregledima, zbog štete, nije opravdano. Naime, vrednost nekoliko, pa i 30 „konzumnih“ riba neuporedivo je manja od gubitaka koje može da prouzrokuje bolest koja nije otkrivena na vreme. Posle sekcije, ukoliko je ova kategorija ribe dobrog zdravstvenog stanja, može da se iskoristi za društvenu ishranu.

Spoljašnji pregled, sekcija i mikroskopski pregled na ribnjaku nisu uvek dovoljni za postavljanje dijagnoze.

Zato je često neophodno da se pošalju uzorci riba na analizu u specijalizovanu laboratoriju za bolesti riba, u kojoj se uz sekciju, patoanatomski i mikroskopski pregled obavljaju i druge analize kao što su: parazitološke, bakteriološke, virusološke i patohistološke.

Materijal i metode rada / *Materials and methods*

Da bismo utvrdili epizootičku situaciju i pojavu oboljenja gajenih to-plovodnih riba u Republici Srbiji, obavili smo trogodišnja istraživanja na sedam šaranskih ribnjaka i sprovedi sistematski pregled riba tokom cele godine.

Bakteriološka ispitivanja obavljena su zasejavanjem iz promenjenih unutrašnjih organa kože i škrga, prevlačenjem eze po površini standardnih i specifičnih krajnjih podloga. Ovako zasejane podloge su inkubisane 24 do 48 časova na temperaturi od 30°C, posle čega su pregledane kolonije na oblik, boju, granulisanost, mukoznost, hrapavost i hemolitičnost. Determinacija izolovanih bakterija je izvedena na API 20 E sistemu i brzom aglutinacijom sa odgovarajućim hiperimunim serumima.

Za virusološka ispitivanja uzet je materijal od moribundnih riba različitih starosnih kategorija. Kao materijal za izolaciju koristili smo škrge i parenhimatozne organe koji su pripremljeni za virusološka ispitivanja standardnom metodom. Virusološka ispitivanja uzoraka izvedena su prema principima koje je postavio Wolf, 1970. godine. Za izolaciju virusa koristili smo EPC i FHM ćelijske linije „stare” 24 časa. Inokulisane kulture inkubisali smo na 20°C tokom sedam dana i svakodnevno ih posmatrali na pojavu citopatogenog efekta. *ELISA* imunoenzimsku metodu koristili smo za otkrivanje virusnog antigena (PVŠ) donetih iz materijala koje smo ispitivali i takođe sa ćelijske kulture posle inokulacije direktno.

Epizootiološka situacija, pojave i rasprostranjenost zaraznih i drugih bolesti / *Epizootiological situation, incidence and distribution of contagious and other diseases*

Najznačajnije gubitke u toku gajenja, ribama kod nas nanose virusne, bakterijske, gljivične i parazitske bolesti. Osim ovih u poslednje vreme su prisutna oboljenja koja su posledica nepovoljnih fizičko-hemijskih činilaca životne sredine, od kojih je na prvom mestu sindrom nekroze škrge u akutnom i hroničnom obliku. Ovo oboljenje izaziva značajne gubitke, a naročito kod najmlađih kategorija [11, 12].

Autori ovoga rada, tokom tri godine, prateći epizootiološku situaciju, pojavljivanja i rasprostranjenost zaraznih bolesti riba utvrdili su pojave novih bolesti [7, 8]. Epizootije su najčešće izbrojane samo u slučajevima grešaka u držanju i ishrani riba.

Prema Zakonu o zdravstvenoj zaštiti životinja od zaraznih bolesti koje ugrožavaju celu zemlju („Sl. list SRJ” br. 43/86) kao veoma opasne za ribarsku proizvodnju, a koje su obavezne za prijavljivanje i suzbijanje utvrđene su bolesti šarana:

Prolećna viremija šarana / *Spring viremia of carp*. Kod dvogodišnjeg šarana je usled rukovanja na niskim temperaturama posle prezimljavanja, velike gustine nasada u zimovnicima i neodgovarajuće, odnosno niske temperature u prolećnom periodu dijagnostikovana prolećna viremija šarana na tri od sedam pregledanih ribnjaka.

Obolele ribe su mirne, nekoordinisanih pokreta, zbijene prema izvoru sveže vode i plutaju po površini vode. Ne reaguju na spoljašnje nadražaje i tamno su pigmentisane. Spoljašnjim pregledom koji obuhvata kožu i peraja i pregledom prirodnih otvora kod svih primeraka primećene su promene: povećana količina sluzne mase na površini kože i škragama. Na koži, posebno na ventralnom delu trbuha utvrđena su tačkasta krvarenja. Abdomen je povećanog obima usled ascita. Analni otvor je zacrvenjen i prolabiran. Škrge su blede usled anemije, sa tačkastim krvarenjima, edematozne i kod pojedinih primeraka sa teškom nekrozom škržnih listića [6].

Kod svih primeraka utvrđen je obostrani egzoftalmus koji je nastao kao posledica edema i krvarenja u očima. Sekcijom, svi unutrašnji organi, kao i zid ribljeg mehura su edematozni. U trbušnoj šupljini se nalazi velika količina crvenkaste tečnosti i fibrinozni peritonitis. Istaloženi fibrin uzrokovao je slepljivanje susjednih organa. Na unutrašnjim organima zapažaju se krvarenja prvenstveno na unutrašnjem zidu ribljeg mehura, gonadama, crevima, mišićima, bubrezima i jetri. Slezina je povećana i nejednake boje. Zid creva je edematozan sa difuznim krvarenjima.

Eritrodermatitis šarana / *Carp erythrodermatitis*. Kod jednogodišnje mlađi šarana u zimsko-prolećnom periodu dijagnostikovano je hronični oblik eritrodermatitisa na pet pregledanih ribnjaka. Pri niskim temperaturama zimi i u proleće bolest se laganije razvija i protiče sa znatnim gubicima. Prenošnju uzročnika doprinosi velika gustina riba u zimovnicima i blizak kontakt riba pri manipulaciji, dodir i međusobno trenje riba u mreži, posudama za nošenje i u bazenima za transportovanje, jer tom prilikom nastaju lezije na koži.

Obolela jednogodišnja mlađ šarana je mirna, dolazi na svežu vodu, drži se uz kraj ili površinu vode. Mnogo je anemična, sa bledim škrgama i krvarenjima po njima. Na koži se nalaze tačkasta krvarenja. Izražen je hidrops celog organizma i egzoftalmus. Krljušt im je nakostrešena usled nakupljanja tečnosti u njihovim džepovima. Koža, mišići i unutrašnji organi su edematozni, a u trbušnoj šupljini se nalazi serozna tečnost.

U letnjem periodu kod dvogodišnje mlađi dijagnostikovali smo akutni oblik eritrodermatitisa na svim ribnjacima. Oboljenje je započinjalo pojavljivanjem jedne ili više malih lokalnih upala. U sredini koža se menja, nekrotizuje, hiperemično područje ka ivicama se širi. Sekundarne infekcije izazvane bakterijama produbljuju oštećena mesta, pa nastaju čirevi, koji mogu da budu i veoma duboki. Nestanak crvenila na ivici čira tj. pojavljivanje sivo-beličaste epiteliozne skrame je prvi znak početka ozdravljenja, koje se završava zarastanjem rana i stvaranjem ožiljka.

Zapaljenje ribljeg mehura / *Fish-bladder inflammation*. Oboljenje se javlja kod mlađi šarana obično 25. dana života. Klinički znaci su nastupili kod uznapredovalog, teškog toka bolesti. Obolela mlađ se skupljala uz površinu vode i ne uzima hranu. Često je trbuh teško obolelih riba otečen u području anusa. Smrtnost je visoka. Na ribljem mehuru konstatovali smo sledeće promene: proširenje krvnih sudova, blaga krvarenja, zamućenje i zadebljanje zida ribljeg mehura, deformacije oblika prednje i zadnje komore. Ispunjenost mehura transudatom, eksudatom ili gnojem. Peritonitis oko mehura i srašćenje sa okolnim organima. Pored dosada pobrojanih zaraznih bolesti koje su zbog svoje malobrojnosti obuhvaćene zakonskim propisima, velike probleme ribarskoj proizvodnji na šaranskim ribnjacima stvara više primarnih i sekundarnih oboljenja.

Boginje šarana / *Carp pox*. U zimsko-prolećnom periodu kod dvogodišnjeg šarana dijagnostikovali smo težak oblik boginja šarana koje su nastale u vezi sa delovanjem nepovoljnih faktora životne sredine, a to je velika gustina ribe

u zimovnicima, nezhigijenski uslovi i kiselost vode. Oboljenje je karakterisala proliferacija epitelnih ćelija kože u vidu prominentnih bradavičastih zadebljanja mlečno-bele boje koja se nalaze na čitavoj površini tela. Kožna zadebljanja su se teško odvajala od svoje osnove, a na koži su ostala zacrvenjena mesta usled umnoženih krvnih sudova. Oboljenje je dugog toka i uporedo, pored ovih promena javila se osteomalacija, usled čega je telo šarana mlitavo. Savijanjem tela ribe lako se spajala glava sa repom. Boginje šarana su dobroćudno oboljenje i ne uzrokuju veći procenat uginuća ali smanjuju otpornost organizma ribe na druga oboljenja.

Bakterijsko oboljenje škrge / *Bacterial gill disease*. Bolest je multifaktorijalne prirode i primarno je uslovljena životnim uslovima sredine usled kojih se na površini škrge stvara sluz koja je hranljiva podloga za delovanje različitih vrsta miksobakterija. Budući da škrge obavljaju vitalne funkcije disanja, ekskrecije i osmoregulacije, veoma su dobar pokazatelj uslova sredine [11]. Hiperplazije koje se ispoljavaju proliferacijom povećanjem broja ćelija primarnog epitela škrge uzrokuju srastanje baza sekundarnih lamela ili njihovih vrhova, a u slučajevima dugotrajnijeg pogoršanja uslova sredine uzrokuju kompletnu fuziju sekundarnih lamela i svođenje respiratorne površine na minimum. Hiperplazija epitela je tipičan odbrambeni mehanizam škržnog aparata koji povećava difuzionu distancu između vode i krvi, a u ribnjacima se javlja najčešće kao posledica povećane koncentracije nejonizovanog amonijaka [12]. Koncentracija toksičnog nejonizovanog amonijaka raste sa povećanjem temperature i pH vrednosti, a uz deficit kiseonika dovodi do srastanja velikog broja sekundarnih lamela praćenih i poremećajima krvnih sudova [13, 14].

Mlađ oboleva uglavnom u letnjem periodu u šaranskim ribnjacima. Mlađ šarana prestaje da uzima hranu, pliva pri površini vode na jednakom međusobnom rastojanju. Disanje ribica je ubrzano, a škržni poklopci su više rašireni. Škrge su u početku bolesti tamnocrvene boje, otečene i prekrivene velikom količinom sluzi. Nastaje hiperplazija epitela škrge i spajanje škržnih listova. Pri sporijem toku bolesti, vrhovi škrge su bledoružičaste boje. Distalni delovi primarnih lamela su zadebljali i često prošireni u vidu balona. Ove promene smanjuju disajne površine zbog čega nastaju poremećaji u izmeni gasova i izlučivanju amonijaka, pa mlađ prestaje da uzima hranu. Za nekoliko dana mortalitet dostiže i više od 80 posto. Ukoliko bolest duže traje, krajevi listića postaju zadebljali i sivkasti, a katkad i odamiru.

Mikroskopski se na škragama vide miksobakterije i promene u građi škrge (hiperplazija epitela i spajanje lamela). Bolest treba sprečavati održavanjem optimalnih higijenskih uslova. Na ribnjacima redovno treba sprovoditi profilaktičko tretiranje mlađa jedanput nedeljno pre prvog dnevnog obroka. Osim toga, obavezno treba ukloniti nepovoljne faktore sredine koji su izazvali oboljenje.

***Aeromonas* i *pseudomonas* infekcije / *Aeromonas and pseudomonas infections*.** U letnjem periodu kod jednogodišnjeg i dvogodišnjeg šarana utvrdili smo „*aeromonas* i *pseudomonas*” infekcije koje su nastale kao posledica naglog

povišenja temperature i pogoršanja kvaliteta vode. Kod obolelih riba našli smo tamnu pigmentaciju kože, krvarenja po koži, perajima i ascitis. Sekcijski smo konstatovali krvarenja u unutrašnjim organima.

Bolesti izazvane parazitima / Diseases caused by parasites. Parazitološkim pregledom kože i škruga i determinacijom parazita utvrdili smo u proleće kod šaranske mlađi invadiranost ektoparazitima. Patogeno dejstvo parazita zavisilo je od vrste parazita, fizičko-hemijskih i higijenskih uslova u ribnjaku, starosti i kondicije ribe, kao i od stepena infestacije protozoama. Utvrđene su protozoe: *Chilodonella cyprini*, *Trichodina domerguei* i *Ichthyophthyrus multifiliis*.

Cestode su često uzročnici masovnih invazija, a digene trematode uzročnici slepila biljojednih riba i šarana. Monogene trematode u nepovoljnim uslovima gajenja mladunaca uzrokuju visoke gubitke. Lernioza je veoma česta u lošim ambijentalnim uslovima za gajenje riba, što se odnosi i na argulozu.

Nekroza škruga šarana / Gill necrosis in carp. Nekrozu škruga šarana nazivali smo u letnjem periodu pri povišenom pH i povećanoj količini amonijaka u vodi. Najizrazitije promene su bile na škragama. U početku su škrge bile jače prokrvavljene i njihova boja tamnija, a zatim postaju oštećene sa većom količinom sluzi. Kod pojedinih primeraka šarana nastalo je zadebljanje i odumiranje škržnih listića.

Zootehničke i profilaktičko-terapijske mere / Zootechnical and prophylactic-therapeutic measures

Priprema šaranskih ribnjaka za proizvodnju počinje izmrzavanjem ribnjaka kao osnovne mere dezinfekcije, mineralizacije i puferizacije. Neposredno se nastavlja mehanička obrada zemljišta klasičnom poljoprivrednom mehanizacijom, razbacivanjem kreča u obliku kalcijum oksida ili kalcijum hidroksida. U toku perioda gajenja se koristi hidratni kreč ili preparati hlora koji imaju brže dejstvo.

Preveniranjem bolesti uz upotrebu antibiotika, postignuti su značajni rezultati u smanjenju učestalosti pojavljivanja bakterijskih infekcija. Dehelmintacijom šaranskih mladunaca invadiranih uzročnikom *Botriocephalus acheilognathi* niklozamidskim preparatima postignuti su izuzetno dobri efekti, pa su je kao redovnu meru uvrstili svi ribnjaci koji se bave gajenjem šaranskih mladunaca.

Zaključak / Conclusion

Dugogodišnjim praćenjem zdravstvenog stanja riba i dijagnostikovanjem bolesti utvrdili smo da postoji uska povezanost između pojavljivanja oboljenja i promene uslova sredine.

Zarazne bolesti predstavljaju stalnu opasnost pri gajenju riba. Klinički su manifestne i eksplozivnog toka, tako da je njihovo učešće u patologiji i ekonomičnosti proizvodnje od izuzetnog značaja.

Njihovo štetno delovanje ispoljava se u povećanom morbiditetu i mortalitetu, slabljenju organizma riba, smanjenom prirastu, slabijem iskorišćavanju hrane i nedostatku nasadnog materijala. Ova oboljenja su najčešće vezana za stresne situacije i rasprostranjena su u većoj ili manjoj meri na svim ribnjacima.

U svim objektima omogućiti redovno praćenje laboratorijskim ili terenskim metodama hidrohemijskog stanja vode i sprovesti intervencije u svrhu njegovog održavanja u optimalnim granicama.

Pravilna ishrana punovrednom kvalitetnom hranom koja odgovara hranidbenim potrebama riba u objektu i temperaturi koja će osigurati dobro fiziološko stanje riba.

Redovna kontrola zdravstveno-higijenske ispravnosti hrane.

Priprema objekata za prihvatanje ličinki, mlađi i ostalih kategorija riba koja se sastoji od sprovođenja ihtiosanitarnih i ihtiohigijenskih mera;

Redovno obavljati laboratorijski pregled uzoraka, čime se postiže pravovremena dijagnoza, a samim tim i ciljna terapija oboljenja koja uz poboljšanje zoohigijenskih mera predstavlja osnovu borbe protiv bolesti.

Redovno sprovođenje svih preventivnih mera protiv bolesti koje se javljaju u određenoj uzrasnoj kategoriji i u određenom periodu godine u vidu kratkotrajnih ili dugotrajnih kupki ili davanjem hemoterapeutika u hrani.

Pravovremeno i odgovarajuće lečenje ukoliko se pojavi oboljenje uz otklanjanje nepovoljnih faktora.

Ovo istraživanje je finansiralo Ministarstvo za nauku, tehnologiju i razvoj R. Srbije u okviru tehnološkog projekta ev. br. BTR 5.05.0541 B

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinarara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Ćirković M., Jovanović B., Jeremić S., Plavša N.: „Bolesti i gajenje riba”. Zbornik radova VII kongresa veterinarara Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 745-755, 1998. - 2. Ćirković M., Jeremić Svetlana, Jurakić Željka, Baltić M.: „Parazitske bolesti riba”. Zbornik radova, 15. savetovanja veterinarara Srbije, 263-277, 2003. - 3. Ćirković M., Jeremić Svetlana, Jurakić Željka: „Problemi zimovanja toplovodnih riba”. Zbornik radova i kratkih sadržaja, 14. savetovanje veterinarara Srbije, 257-265, 2002. - 4. Jeremić Svetlana: „Uticaj ekoloških činilaca sredine kao stres faktor na zdravlje riba”. Savremena poljoprivreda, 52, 3-4, 465-470, 2003. - 5. Jeremić Svetlana, Pavlović I.: „Aktuelna parazitofauna šarana (*Cyprinus carpio* L) posle zimovanja u toku 2002. godine”. Zbornik referata i kratkih sadržaja Simpozijuma V epizootiološki dani sa međunarodnim učešćem, 157-160, 2003. - 6. Jeremić Svetlana, Pavlović I.: „Zoohigijenske mere koje se koriste kod suzbijanja prolećne viremije šarana”. Zbornik radova XIV savetovanja dezinfekcija, dezinfekcija i deratizacija u zaštiti životne sredine, 242-246, 2003. - 7. Jeremić Svetlana, Jakić-Dimić Dobrila: „Sistemska *Citobacter freundii* infekcija kod šaranskih vrsta riba”, Veterinarski glasnik, 57, 1-2, 3-9, 2003. - 8. Jeremić Svetlana, Jakić-Dimić Dobrila, Veljović Lj.: „*Citobacter freundii* as a cause of disease in fish”. Acta veterinaria, 53, 5-6, 399-410, 2003. - 9. Jeremić Svetlana: „Aktuelne bolesti kalifornijske pastrmke i šarana izazvane abiotičkim faktorima”. Zbornik predavanja Seminara „Pastrmsko i šaransko ribarstvo”, 85-91, 2003. - 10.

Jeremić S., Stanković M., Mijović-Magdić J.: „Značaj uslova staništa u preveniranju oboljenja riba”. Monografija – Intenzivno gajenje riba i zaštita životne sredine problem rešenja, 79-85, 1999. - 11. Poleksić V.: „Promene na škragama riba kao posledica zagađenja voda”. Zbornik radova Poljoprivrednog fakulteta, 36, 27-52, 1991. - 12. Poleksić V., Vlahović M., Mitrović-Tutundžić V., Marković Z.: Effects of environmental conditions of gill morphology of carp from the „Dubica” farm during the 1998. rearing season. Ichthyologia, 31, 1, 43-52, 1989. - 13. Roberts R. J. (ed): Fish pathology. Second edition, 1989. baillere Tindall, London, 467, 1989. - 14. Smith C. E., Piper R.G.: Lesions associated with chronic exposure to ammonia. In Ribelin and Migaki (eds.) The pathology of fishes. The University of Wisconsin Press, Wisconsin, 497-514, 1975.

ENGLISH

FISH DISEASES IN CARP FISHPONDS AND IMPLEMENTATION OF HEALTH CARE MEASURES

Svetlana Jeremić, M. Ćirković, Dobrila Jakić-Dimić, V. Radosavljević

Fish health protection is a complex and permanent measure veterinary specialists are taking in order to preserve and improve breeding and production of particular fish species and categories.

The system of monitoring fish health should ensure early detection of disorders in fish health and the presence of causing agents. In order for the monitoring to be efficient it should be practiced in accordance with the specific conditions of each system and breeding venues, as well as to the specific health problem needs of different farmed fish species.

The most important issue in fish diseases diagnostics is the systematic monitoring of the condition of fish health. Only in such way it is possible to detect a disease on time and then determine the adequate therapeutic and other necessary measures.

In dealing with the problems of fish pathology in carp fishponds, the epizootical situation of disease spreading caused by different agents (viruses, bacteria, fungi and parasites) has been examined. The most frequent diseases among the farmed carps in the examined fish ponds in Vojvodina area, described in this paper were: carp pox, spring viremia of carp, carp erythrodermatitis, aeromonas and pseudomonas infections, bacterial gill disease, diseases caused by ecto- and endoparasites and gill necrosis.

Based on the obtained results, modern diagnostic methods were implemented and proper prevention and successful therapy of the diseases causing the greatest loss in farmed fish populations was taken.

Key words: *Cyprinidae*, fish health, viral, bacterial and parasitic diseases, fish health protection

БОЛЕЗНИ РЫБ НА САЗАНИХ ПРУДАХ И РЕАЛЬНОЕ ПРОВИДЕНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Светлана Еремич, М. Чиркович, Добрила Якич-Димич, В. Радосавлевич

Здравоохранение рыб – комплексная и длительная деятельность ветеринарных специалистов с целью сохранить и продвинуть вперёд разведение и производство некоторых видов и категорий рыб.

Системой сопровождения здоровья рыб надо, следовательно обеспечить раннее открывание расстройств здоровья рыб и присутствие возбудителя болезни. Чтобы эти сопровождения были эффективные надо их приспособить спецификам каждой системы и объекта для разведения, словно и спецификам здравоохранительных проблем некоторых разведённых видов рыб.

Наиболее важный момент в диагностике болезней рыб есть организованное и систематическое сопровождение состояния здоровья рыб. Только таким образом возможно вовремя установить явление болезни и своевременно определить терапевтические и остальные необходимые мероприятия.

Занимаясь проблемами патологии рыб на сазаних прудах испытана эпизоотологическая ситуация по вопросу распространённости болезней различных этиологических возбудителей (вирусы, бактерии, грибы и паразиты).

Чаще всего константированные болезни разведённых сазанов, которые в работе описаны – в исследованных прудах на участке Воевидины суть: оспа сазанов, весенняя виремия, эритродерматит сазанов, Аеромонас и псевдомонас инфекции, бактериальное заболевание жабр, болезни, вызванные экто и эндопаразитами и некроз жабр.

На основе полученных результатов исследования введены, современные диагностические методы, проведено порядочное предупреждение и успешная терапия у болезней, вызывающие наиболее большие ущербы у разведённых рыб.

Ключевые слова: сазание рыбы, состояние здоровья, вирусные, бактериальные и паразитарные болезни, здравоохранение

**VALIDACIJA LABORATORIJSKIH DIJAGNOSTIČKIH
METODA U SISTEMU KVALITETA ***
*LABORATORY DIAGNOSTIC METHODS, SYSTEM OF QUALITY AND
VALIDATION*

Ružica Ašanin, Branka Vidić, D. Krnjaić**

Poznato je da se na osnovu laboratorijskih ispitivanja, konačna potvrda kvaliteta rada ostvaruje dobijanjem sigurnih i pouzdanih rezultata. Ideje, planiranje, znanje, veština, iskustvo i okruženje, uz dobru laboratorijsku praksu, kontrolu kvaliteta i pouzdanost kvaliteta čine oblast bioloških ispitivanja veoma složenom. Poslednjih godina kontrola kvaliteta je uključujući i kontrolu rada u laboratoriji, zasnovana na međunarodnim standardima i na tom nivou se i koristi. Primena široko priznatih međunarodnih standarda, kao što je Internacionalni standard ISO/IEC 17025 (9) i implementiranje sistema kvaliteta serije ISO/IEC 9000 (7), postala je imperativ na osnovu koga laboratorije imaju formalni, vidljiv i odgovarajući sistem kvaliteta. Dijagnostičke metode koje se primenjuju moraju konstantno da daju rezultate koji identifikuju životinju kao pozitivnu ili negativnu, na osnovu čega se određuje tačan status životinje sa prethodno definisanim stepenom statističke sigurnosti. Metode primenjene na odabranu populaciju, smanjuju rizik od dobijanja lažno pozitivnog i lažno negativnog rezultata. Uslov za to su dobro osmišljene i dokumentovane metode uz primenu odgovarajućih reagenasa i rad sa stručnim i obučanim osobljem. Ovaj proces zahteva i doslednu primenu najrigoroznijih eksperimentalnih planova, epidemioloških i statističkih podataka i procena, uz stalan monitoring validnosti primenjenih metoda. Ovakvi pristupi su potrebni radi smanjenja pogrešnih pretpostavki i slučajnih grešaka kada je u pitanju referentna populacija životinja na kojoj se proverava validnost metode. Kada se validne metode uvrste u svakodnevna rutinska ispitivanja, neophodno je da se primenom stalnog monitoringa, sprovodi interna kontrola kvaliteta kako bi se na adekvatan način procenila njegova ponovljivost i

* Rad primljen za štampu 15. 3. 2005. godine

** Dr Ružica Ašanin, redovni profesor, Katedra za mikrobiologiju, Fakultet veterinarske medicine, Beograd; dr Branka Vidić, viši naučni savetnik, Naučni institut za veterinarstvo „Novi Sad”, Novi Sad; dr Dejan Krnjaić, docent, Katedra za mikrobiologiju, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

pouzdanost. Takođe je potrebno sprovesti i uporedna međulaboratorijska ispitivanja o reproducibilnosti korišćenih metoda najmanje dva puta godišnje. Imajući u vidu iznete činjenice može da se zaključi da će dobra laboratorijska praksa, kao i implementacija potpunog programa za obezbeđenje kvaliteta u bliskoj budućnosti postati neophodne za sve laboratorije koje su zainteresovane za dobijanje nacionalnih i međunarodnih sertifikata.

Ključne reči: dijagnostika, sistem kvaliteta, validacija

Uvod / Introduction

Sistem kvaliteta u laboratoriji za dijagnostikovanje zaraznih bolesti životinja obuhvata aktivnosti i ključne elemente kvaliteta koji predstavljaju: okruženje laboratorije, izbor odgovarajuće metode, kontrolu metoda, uspostavljen sistem upravljanja kvalitetom (politika kvaliteta, poslovnik, procedure i drugo), upoređivanje standarda i planiranje, važeće standarde i uputstva (međunarodni i nacionalni nivo) [7, 9].

Pre razvijanja ili izvođenja bilo koje metode, laboratorija mora da ima odgovarajuće prostore i resurse što podrazumeva laboratorijski prostor i osoblje. Kvalitet može da se definiše kao pogodan za nameravanu upotrebu, što podrazumeva, u ovom slučaju, kontrolu metode koja se ispituje. Izbor odgovarajućih metoda ispitivanja mora da je zasnovan i na činiocima optimizacije metode ispitivanja i validacije metode koja se ispituje.

Bez obzira kako je dobro pripremljena (proizvedena), metoda mora da se kontroliše radi dobijanja pouzdanih rezultata. Aktivnosti i materijali koji su potrebni za izvođenje kontrole obuhvataju tehničke uslove (oprema, potrošni materijal i slično), protokole izvođenja metode, kao i ostale aktivnosti (ispravno rukovanje i kalibracija instrumenata i opreme, nabavke, planiranja i slično).

Validacija laboratorijskih metoda / Validation of laboratory methods

Nakon obavljene validacije, metoda koja se primenjuje u ispitivanjima konstantno mora da daje rezultate koji identifikuju životinju kao pozitivnu ili negativnu, na osnovu čega se određuje tačan infektivni status životinje sa prethodno definisanim stepenom statističke sigurnosti. Ovakve metode, primenjene na odabranu populaciju, smanjuju rizik od dobijanja lažno pozitivnog i lažno negativnog rezultata. Uslov za to je dobro osmišljena i dokumentovana metoda i primena odgovarajućih reagenasa, kao i stručno i obučeno osoblje. Sam proces validacije zahteva i doslednu primenu najrigoroznijih eksperimentalnih planova i epidemioloških i statističkih pomoćnih postupaka. Ovo je neophodno kako bi se smanjila pogrešna pretpostavka i slučajna greška na referentnoj populaciji životinja na kojoj se proverava validnost metoda.

Ispitivanje validacije neke metode se odvija postupno kroz pet faza:

1. ispitivanje primenljivosti metoda za određenu namenu;
2. izbor, optimizacija i standardizacija reagenasa, tehnika i metoda;
3. određivanje performansi metoda;
4. praćenje validnosti metoda i
5. nadzor i unapređenje validacionih kriterijuma u rutinskom radu.

Faza 1. Primenljivost metode za određenu namenu /

Phase 1. Applicability of special-purpose methods

Ovaj postupak predstavlja početnu fazu u validaciji nove metode i daje procenu u pogledu ponovljivosti, analitičke osetljivosti i specifičnosti. Njime je obuhvaćen izbor uzoraka i metode koja obezbeđuje dobijanje adekvatnih rezultata, uz obavezno poznavanje i primenu međunarodnih standarda. Na ovaj način će se omogućiti poređenje i harmonizacija metode koja se ispituje u odnosu na standardnu metodu za ovakve namene koja se primenjuje u svetu.

Faza 2. Razvoj i standardizacija metode ispitivanja

Phase 2. Development and standardization of investigation methods

Nakon što je metoda definisana kao primenljiva, pristupa se njenom razvoju i standardizaciji odabranih reagenasa i protokola.

Selekcija optimalnih koncentracija reagenasa i parametara protokola uključuje procenu tačnosti i pouzdanosti reagenasa i protokola tako što se tokom izvođenja metode, u svaku fazu uvodi jedan ili više standardnih seruma sa poznatim nivoom aktivnosti. Optimizovana metoda koja u više ponavljanja daje iste rezultate za standardni serum i kontrolne serume može da se označi kao merodavna.

Preliminarna procena ponovljivosti je neophodna da bi se pristupilo daljem razvoju metode. Ovo se postiže tako što se procenjuju rezultati iz više ponovljenih ispitivanja.

Postupak određivanja analitičke senzitivnosti i specifičnosti obuhvata parametre koji se razlikuju od dijagnostičke senzitivnosti i specifičnosti. Analitička senzitivnost metoda je najmanja utvrđena količina produkta koji se detektuje, a analitička specifičnost je stepen u kome primena ove metode isključuje unakrsne reakcije. Analitička specifičnost se procenjuje pomoću seruma životinja koje su bile izložene infekciji čiji uzročnici mogu da stimulišu stvaranje antitela koja izazivaju unakrsnu reaktivnost. Metode niske specifičnosti mogu da se koriste kao „skrining testovi” u situacijama kada je neophodno da se ispita veliki broj uzoraka, ali samo ukoliko pokazuju visoku senzitivnost, ili ako je na raspolaganju „potvrđna” metoda visoke specifičnosti [6, 8].

Faza 3. Određivanje performansi metoda /

Phase 3. Determination of method performances

Procena *dijagnostičke senzitivnosti* i *dijagnostičke specifičnosti* su primarni parametri u validaciji metode. Oni su osnova za izračunavanje drugih parametara na osnovu kojih se donosi zaključak o valjanosti metode.

Dijagnostička osetljivost je odnos koji se dobija poređenjem poznatih inficiranih referentnih životinja koje su primenjenom metodom registrovane kao pozitivne i životinja za koje je primenjenom metodom dobijen negativan rezultat (lažno negativne životinje).

Dijagnostička specifičnost je odnos dobijen između neinficiranih referentnih životinja koje su primenjenom metodom reagovala negativno i neinficiranih životinja koje su istom metodom bile pozitivne (lažno pozitivne životinje).

Broj i izvor referentnih uzoraka koji se koriste u određivanju dijagnostičke senzitivnosti i specifičnosti su od velike važnosti, pre svega kada je metoda namenjena za ispitivanje velike populacije životinja.

„Standard poređenja” je metoda ili kombinacija metoda na osnovu čijih se rezultata poredi rezultati dobijenih novom metodom. Iako se obično koristi izraz „zlatni standard” kako bi se opisalo bilo koje poređenje standarda, treba se ograničiti na metode koje nedvosmisleno klasifikuju životinje kao inficirane ili neinficirane. Pojedine metode izolacije su problematične u pogledu ponovljivosti i senzitivnosti. „Zlatne standardne metode” uključuju pouzdanu izolaciju agensa ili patognomonične promene registrovane na osnovu histopatoloških nalaza. Pošto nije moguće postići pravi „zlatni standard”, često su neophodni relativni standardi poređenja, koji uključuju rezultate drugih seroloških metoda na eksperimentalno inficiranim ili vakcinisanim životinjama. „Zlatni standard” je osnovna pretpostavka za pouzdano izračunavanje dijagnostičke osetljivosti i specifičnosti, dok se na osnovu *ponovljivosti* i *reproducibilnosti* procenjuje tačnost metode.

Preciznost je merilo za odstupanje rezultata kod ponovljenog ispitivanja istog uzorka, pri čemu precizno ispitivanje pokazuje mali stepen odstupanja.

Ponovljivost u dijagnostičkom ispitivanju predstavlja broj koji pokazuje slaganje rezultata ponovljenih ispitivanja (najčešće) za svaki uzorak u seriji ispitivanja i stepen slaganja između serija sa referentnim vrednostima za svaki kontrolni uzorak.

Reproducibilnost podrazumeva usaglašenost rezultata dobijenih ispitivanjem istih uzoraka u različitim laboratorijama.

Tačnost je stepen usaglašenosti vrednosti metode i očekivane vrednosti za ispitivane i standardne uzorke poznate aktivnosti i sastava (na primer, titar ili koncentracija). Postupak ispitivanja može da bude precizan, ali ne i tačan, ako se rezultati dobijeni ispitivanom metodom ne slažu sa očekivanim vrednostima standarda.

Prag/granica kategorizacije (cut-off tačka) predstavlja najnižu ili najveću vrednost na skali na osnovu koje se nalaz definiše kao pozitivan ili negativan.

Metoda koja se ispituje može da se upoređuje i harmonizuje sa međunarodnom standardnom metodom, ukoliko je ona na raspolaganju. Ovaj proces zahteva primenu istog kontrolnog seruma i/ili standarda u obe metode.

*Faza 4. Praćenje (monitoring) validnosti metode /
Phase 4. Monitoring of method validity*

Analiza dobijenih rezultata metode je korisna jedino ako su zaključci koji iz nje proizilaze tačni. Česta greška koja se javlja je pretpostavka da će metoda sa stopama dijagnostičke specifičnosti i dijagnostičke osetljivosti od 99 posto dati jedan lažno pozitivan i jedan lažno negativan rezultat na svakih 100 ispitanih životinja iz odabrane populacije. Primenjena metoda može da bude precizna i tačna, ali dobijeni rezultati metode ne mogu tačno da predvide infektivni status jedinke i zbog toga se takva metoda ne može da smatra potpuno validnom. Sve prethodno izneto zahteva obavezno uvođenje nadzora i unapređenja validacionih kriterijuma u rutinskom radu.

*Faza 5. Nadzor i unapređenje validacionih kriterijuma u rutinskom radu /
Phase 5. Supervision and promotion of validation criteria in routine work*

Nadzor i unapređenje validacionih kriterijuma u rutinskom radu su neophodni iz razloga što je za validnu metodu potrebna stalna kontrola i njeno unapređivanje. Kada se metoda uvede u rutinsku primenu, pored sprovođenja interne kontrole kvaliteta metoda, svakodnevnim ispitivanjem u cilju procene ponovljivosti i pouzdanosti metoda, neophodna su i međulaboratorijska ispitivanja radi utvrđivanja reproducibilnosti metode najmanje dva puta godišnje [13, 15].

Imajući u vidu sve činjenice vezane za problematiku o kojoj je reč može da se zaključi da će dobra laboratorijska praksa, uz primenu kompletnog programa za obezbeđenje kvaliteta u bliskoj budućnosti postati neophodni za sve laboratorije koje su zainteresovane za dobijanje nacionalnih i međunarodnih sertifikata.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. American National Standards Institute: ANSI/NSLZ540-2-1997, US Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, First Edition, American National Standards Institute, 1819 L Street, NW Washington, DC 20036, USA, 1997. - 2. Cembrowski G. S., Sullivan A. M.: Quality control and statistics. In: An introduction to Clinical Chemistry, Bishop M. L., Duben-Engelkrik J. L. and Fody E. P., eds Lippincott, Philadelphia, USA, 63-101, 1992. - 3. Enoe C., Georgiadis M. P., Johnson W. O.: Estimating the sensitivity and specific-

ity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. *Prev. Vet. Med.* 45, 61-81, 2000. - 4. Greiner M., Gardner I.: Epidemiologic issue in the validation of veterinary diagnostic tests *Vet. Prev. Med.*, 45, 3-22, 2000. - 5. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R. D.: Principles and practical application of the receiver operating characteristic (ROC) analysis for diagnostic tests. *Vert. Prev. Med.*, 45, 23-41, 2000. - 6. Hui S. L., Walter S. D.: Estimating the error rates of diagnostic tests. *Biometrics*, 36, 167-171, 1980. - 7. ISO International Standard 9001: Quality management systems--Requirements. International Organisation for Standardisation (ISO), ISO Central Secretariat, 1 rue de Varembe, Case Postale 56, CH - 1211, Geneva 20, Switzerland, 2000. - 8. ISO/IEC International Standard 17025: General Requirement for the Competence of Testing and Calibration Laboratories, International Organisation for Standardisation (ISO), ISO Central Secretariat, 1 rue de Varembe, Case Postale 56, CH - 1211, Geneva 20, Switzerland, 1999. - 9. Jacobson R. H.: Validation of serological assay for diagnosis of infectious disease. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 17, 469-486, 1998. - 10. Kljajić R., Nedić D., Aćamović N., Vidić B., Petrović J.: Integrirani sistemi za bezbednost hrane-Integrated systems for food safety, *Veterinarski žurnal Republike Srpske*, I, 1/2, 50-58, (srp), R61 2,0, 2003. - 11. Kljajić R., Vidić B., Petrović J.: Standardi za bezbednost hrane (Standards for food safety). *Savremeni trendovi u mlekarstvu, Simpozijum mlekarske industrije Srbije i Crne Gore*, 07-11. maj, Zlatibor, Beograd, Zajednica stočarstva, 6-10 (srp), R65 0,5, 2003. - 12. Kljajić R., Vidić B., Tešić M., Ušćebrka G.: Standardisation and quality as a precondition of successful agricultural production and food safety - Standardizacija i kvalitet kao preduslovi uspešne poljoprivredne proizvodnje i bezbednosti hrane. *Proceedings, 5th International Congress (i) 31st National Conference of Yusq, 20th-24th 2004. Beograd, Beograd, JUSK udruženje Srbije i Crne Gore za kvalitet i standardizaciju*, 2004. - 13. Office International Des Epizooties: OIE Guide 3: Laboratory Proficiency Testing. In: *OIE Quality Standard and Guidelines for Veterinary Laboratories: Infectious Disease*. OIE, Paris, France, 53-63, 2002. - 14. Office International Epizooties: Standard for Management and Technical Requirement for Laboratories Conducting Tests for Infectious Animal Disease. In: *OIE Quality Standard and Guidelines for Veterinary Laboratories: Infectious Disease (2002)*. Office International des Epizooties (OIE), 12 rue de Prony, 75017 Paris, France 1-31, 2000. - 15. Wright P. F.: International standards for test methods and reference sera for diagnostic tests for antibody detection. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, 17, 527-533, 1998.

ENGLISH

LABORATORY DIAGNOSTIC METHODS, SYSTEM OF QUALITY AND VALIDATION

Ružica Ašanin, Branka Vidić, D. Krnjaić

It is known that laboratory investigations secure safe and reliable results that provide a final confirmation of the quality of work. Ideas, planning, knowledge, skills, experience, and environment, along with good laboratory practice, quality control and reliability of quality, make the area of biological investigations very complex. In recent years, quality control, including the control of work in the laboratory, is based on international standards and is used at that level. The implementation of widely recognized international standards, such as the International Standard ISO/IEC 17025 (1) and the implementing of the quality system series ISO/IEC 9000 (2) have become the imperative on the grounds of which laboratories have a formal, visible and corresponding system of quality. The diagnostic methods that are used must constantly yield results which identify the animal as positive or

negative, and the precise status of the animal is determined with a predefined degree of statistical significance. Methods applied on a selected population reduce the risk of obtaining falsely positive or falsely negative results. A condition for this are well conceived and documented methods, with the application of the corresponding reagents, and work with professional and skilled staff. This process requires also a consistent implementation of the most rigorous experimental plans, epidemiological and statistical data and estimations, with constant monitoring of the validity of the applied methods. Such an approach is necessary in order to cut down the number of misconceptions and accidental mistakes, for a referent population of animals on which the validity of a method is tested. Once a valid method is included in daily routine investigations, it is necessary to apply constant monitoring for the purpose of internal quality control, in order adequately to evaluate its reproducibility and reliability. Consequently, it is necessary at least twice yearly to conduct comparative inter-laboratory investigations of the reproducibility of the used methods. Having in mind the above presented facts, it can be concluded that good laboratory practice, as well as the implementation of a complete program for security quality, will in the near future become necessary for all laboratories which are interested in acquiring national and international certificates.

Key words: Diagnostics, quality system, validation

РУССКИЙ

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, СИСТЕМА КАЧЕСТВА И НАДЕЖНОСТЬ

Ружица Ашанин, Бранка Видич, Д. Крняич

Известно, что на основе лабораторных испытаний, конечное подтверждение качества работы осуществляется получением уверенных надёжных результатов. Идеи, планирование, знание, искусство, опыт и окружение при хорошей лабораторной практике, контроле качества и надёжности качества составляют область биологических испытаний очень сложной. Последних лет контроль качества, включая и контроль работы в лаборатории, обоснован на международных стандартах и на этом уровне и пользуется. Применение широко признанных международных стандартов, как Интернациональный стандарт ISO/IEC 17025 (1) и применение системы качества серии ISO/IEC 9000 (2), стало требованием на основе которого лаборатории имеют формальную, видимую и соответствующую систему качества. Диагностические методы, применяемые должны постоянно давать результаты, идентифицирующие животное как положительное или отрицательное, на основе чего определяется точный статус животного с предыдуще определённой степенью статистической уверенности. Методы, применённые на отобранную популяцию, уменьшают риск от получения ложно положительного и ложно отрицательного результата. Условие для того хорошо осмысленные и документированные методы при применении соответствующих реагентов и работа с специальным и обученным персоналом. Этот процесс требует и последовательное применение наиболее ригористичных экспериментальных планов, эпидемиологических и статистических данных и оценок, при постоянном мониторинге надёжности применённых методов. Такие (по качеству) подходы нужны ради уменьшения ошибочных предположений и

случайных ошибок, когда вопрос референтная популяция животных на которой проверяется надёжность метода. Когда надёжный метод зачислится в ежедневные умелые испытания, необходимо применением постоянного мониторинга, проводить внутренний контроль качества как бы на адекватный способ оценилась его повторяемость и надёжность. Также и сравнительные междулабораторные испытания о репродуцировании использованных методов нужно проводить меньше всего два раза ежегодно. Имея в виду вперёд, приведённые факты можно сделать вывод, что хорошая лабораторная практика словно и применение полной программы для обеспечения качества в близком будущем станут необходимые для всех лабораторий, заинтересованные для получения национальных и международных сертификатов.

Ключевые слова: диагностика, система качества, надёжность

BRUCELOZA – EPIZOOTIOLOŠKI I DIJAGNOSTIČKI IZAZOV*
BRUCELLOSIS – EPIZOOTIOLOGIC AND DIAGNOSTIC CHALLENGE

Sonja Radojičić**

Mada poznata kao izdvojen etiološki entitet već skoro sto pedeset godina, bruceloza je u svetskim razmerama jedna od najčešćih bolesti koje se sa životinja prenose na ljude. Endemski je prisutna u skoro svim zemljama Mediterana, što pokazuje da je veliki broj aspekata vezanih za kontrolu i epizootologiju ove bolesti ostao još uvek nerazjašnjen. Od šest vrsta brucela, nedavno su tri zvanično potvrđene i u našoj zemlji. To su *Brucella melitensis* biotip 3, *Brucella suis* biotip 2 i *Brucella canis*. Bruceloza je endemski prisutna na Kosovu i Metohiji i jugu Srbije. Poslednjih nekoliko godina je širenje bruceloze ovaca i koza kao primarnih domaćina za *B. melitensis* na nove teritorije, uglavnom u Vojvodini, pokazalo da je analiza rizika osnov u odabiru i sprovođenju kontrolnih programa. Pravilno izabran set dijagnostičkih testova u najvećem broju slučajeva daje pouzdane podatke, ali su tumačenja rezultata podložna i subjektivnoj proceni. Poseban problem u serološkoj dijagnostici bruceloze predstavlja unakrsna reaktivnost brucela i nekih drugih bakterija, često slab imunski odgovor inficirane životinje, kao i kvalitet upotrebljenih testova. Najnovija istraživanja ukazuju da od vrste životinje, odnosno vrste brucele koja izaziva infekciju zavisi osetljivost i specifičnost primenjenih, najčešće screening testova. Zbog velikih ekonomskih gubitaka u kontroli i eradikaciji bolesti i ozbiljnog rizika za zdravlje ljudi, bruceloza i dalje predstavlja epizootiološki, a posebno dijagnostički izazov.

Ključne reči: bruceloza, epizootologija, analiza rizika, dijagnostički testovi

Uvod / Introduction

Bruceloza je veoma stara bolest koja se pominje još u starozavetnim spisima. Poznata pod velikim brojem sinonima, ponovo postaje aktuelna na Malti

* Rad primljen za štampu 6. 11. 2004. godine

** Dr Sonja Radojičić, docent, Katedra za zarazne bolesti životinja i bolesti pčela, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

sredinom 19. veka kao mediteranska groznica od koje su obolevali isključivo ljudi. U državnoj bolnici u Valetti na ostrvu Malta uzročnika su izolovali 1887. godine engleski vojni lekar David Bruce i malteški doktor Caruana-Scicluna. Izolacija je usledila posle mikroskopskog otkrića uzročnika, a David Bruce i njegov pomoćnik su novootkrivenu bakteriju nazvali *Micrococcus melitensis*. Poreklo bolesti ostalo je misterija punih dvadeset godina nakon otkrića uzročnika, a zbog teške kliničke slike i uticaja koji je imala na engleske vojne trupe stacionirane na Malti, osnovana je i Komisija za mediteransku groznicu koja je okupila najveće talente toga vremena. Tek je Themistocles Zammit, takođe član ove Komisije, otkrio da je izvor bolesti za ljude nekuvano kozije mleko koje se u to vreme svakodnevno koristilo za ljudsku ishranu. Tako je prekinut lanac prenošenja uzročnika, a zabrana potrošnje sirovog kozijeg mleka omogućila je sporadično pojavljivanje mediteranske groznice. Laboratorija u kojoj je radila Komisija za mediteransku groznicu pretvorena je u muzej u kome su sačuvani skoro svi laboratorijski predmeti iz tog doba [1].

Serološka dijagnostika bruceloze počela je pre više od sto godina uvođenjem jednostavnog aglutinacionog testa koji se koristio za diferenciranje tifoida i malteške groznice. Test je kreirao i prilagodio za upotrebu u humanoj medicini profesor patologije na Britanskoj medicinskoj vojnoj školi u Engleskoj, Wright, koji je po njemu i dobio ime [1]. Dobra osobina aglutinacionog testa je visoka osetljivost, ali je problem predstavljala unakrsna reaktivnost koja se javljala sa antitelima stvorenim na antigenu srodne bakterije. Činjenica da je problem bruceloze rastao tokom godina i da su se skoro svake decenije dvadesetog veka otkrivala nove vrste sa specifičnim epizootiološkim karakteristikama i identičnom patogenozom, modifikacija već postojećih, i razvoj novih testova su postali prioritet u svim razvijenim zemljama sveta.

Rod *Brucella* i epizootiološke karakteristike bolesti / *Brucella genus and epizootiological characteristics of the disease*

Na osnovu primarnih domaćina, biohemijskih osobina i uslova rasta rod *Brucella* je podeljen u šest vrsta. To su *Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis* i *B. neotomae* [2]. Sojevi *Brucella* izolovani poslednjih deset godina iz morskih sisara još uvek su u fazi ispitivanja kako bi se utvrdila njihova taksonomska pozicija u okviru genusa *Brucella*. Predloženo je da umesto jedne – *B. maris* u rod budu uključene dve nove vrste *B. cetaceae* i *B. pinnipediae* [3].

Antigena građa i virulencija brucela je veoma kompleksna a u direktnoj je vezi sa tipom kolonija. Glatke – S kolonije imaju A i M antigene ukomponovane u lipopolisaharid ćelijske spoljašnjosti. Hrapave R forme imaju R antigen koji ne može da se detektuje klasičnim serološkim testovima. Uz tri klasične vrste *B. melitensis*, *B. suis* i *B. abortus*, primarno u S formi se javlja i *B. neotomae*. Isključivo u R formi se javljaju *B. canis* i *B. ovis*, što znači da je za otkrivanje antitela na ove vrste potreban i homotipski antigen [2].

Svaka od tri klasične vrste brucela pored primarnog domaćina kao osnovnog izvora infekcije, ima i određen broj slučajnih domaćina. U epizootiologiji bolesti oni imaju mali značaj, bolest se ne održava i ne prenosi na jedinke iste vrste, sa izuzetkom goveda koja mogu da budu prenosioci *B. melitensis* na ostale životinje. Za razliku od klasičnih brucela koje imaju sposobnost da inficiraju veliki broj različitih vrsta životinja, novootkrivene vrste *B. canis*, *B. ovis* i *B. neotomae* imaju, uglavnom, po jednog domaćina, tj. pse, ovce i šumske glodare [1].

Bolest kod ljudi ne izazivaju *B. ovis*, *B. neotomae* i *B. suis* biotip 2. Brucelozu ljudi retko izazivaju *B. abortus* biotip 5 i *B. canis* [1]. Najopasnija za ljudsko zdravlje je *B. melitensis*, jer izaziva najtežu kliničku formu bolesti.

Širom sveta bruceloza predstavlja značajnu bolest domaćih životinja i ljudi. Mada incidencija i prevalencija bolesti variraju od zemlje do zemlje, smatra se da je bruceloza izazvana bakterijom *B. abortus* još uvek najrasprostranjenija. Za razliku od nje, *B. melitensis* je najveći problem u oblasti Mediterana, zapadne Azije, delova Afrike i Latinske Amerike. Bolest je u Latinsku Ameriku najverovatnije uneta preko španskih osvajača, a Peru i Meksiko koji su prvi kolonizovani, i danas imaju najveću prevalenciju [1]. Ponovno izbijanje bolesti na Malti ukazuje na velike poteškoće u eradikaciji bruceloze [4]. Mada su ovce i koze glavni izvor infekcije, činjenica da bolest može da se prenese i na goveda posebno je važna sa epizootiološkog aspekta. Smatra se da je u nekim zemljama infekcija goveda izazvana bakterijom *B. melitensis* mnogo veći problem za zdravlje ljudi. Po izveštajima o epizootiološkoj situaciji u Srbiji, najveći broj obolelih životinja su ovce i koze, dok se ostale vrste inficiraju samo sporadično. Ipak, ne treba zanemariti mogućnost širenja infekcije i na goveda što bi u velikoj meri otežalo eradikaciju bolesti u našoj zemlji [5].

Mada je već decenijama prisutna na teritoriji Makedonije, Kosova i južne Srbije, poslednjih godina bruceloza ovaca i koza se proširila na nova epizootiološka područja, posebno ona u Vojvodini. Sprovođenje programa mera je donekle uticalo na sporije širenje bolesti, ali je objektivna situacija i dalje nepoznata. Ovo i delom zbog prirode bolesti koja se kao lančasta zaraza sa često neprimetnom kliničkom slikom, lagano širi i dugo održava u zapatima životinja. Pored same prirode bolesti, važna je i adaptiranost brucela na veliki broj različitih vrsta. Veliki evolutivni pritisak doveo je do razvoja specifičnih mehanizama kojima brucele kao fakultativno intracelularne bakterije izbegavaju imunski odgovor životinje i dugo se održavaju u zaraženom organizmu.

Bruceloza se kao bolest infektivnog karaktera odvija u više faza. Ulazna vrata su najčešće sluzokože digestivnog, genitalnog i respiratornog trakta, mada i povređena koža, kao i konjunktive imaju značajnu ulogu. Od ulaznih vrata brucele se limfotokom prenose do regionalnih limfnih čvorova, izazivajući inflamatorno-hiperplastične promene. Kasnije ulaze u krvotok, čime započinje faza generalizacije i diseminacija bakterija po celom organizmu. Poseban afinitet brucele imaju prema ćelijama RES-a. Zbog fakultativno intracelularnog parazitizma bolest često recidivira. Ponavljane faze bakterijemije i toksemije menjaju reaktivnost

domaćina, izazivajući povremeno njegovu senzibilizaciju ili hipersenzibilizaciju koje su osnova patoloških promena kod bruceloze [1].

Slučajevi bolesti kod ljudi obavezno su posledica bolesti kod životinja; nažalost, najčešće se prvo dijagnostikuju humani slučajevi. Slična situacija je ustanovljena i kod nas, i mada na prvi pogled može da izgleda kao propust veterinarske službe, uobičajena je pojava u svim zemljama u kojima se bruceloza prvi put javlja na nekoj teritoriji ili u vremenskim intervalima kada se životinje ne testiraju ili kada se u zapate unose jedinke nepoznatog porekla.

Uspešna borba protiv bruceloze zahteva izolaciju uzročnika i određivanje vrste i biotipa, kao važnih epizootioloških pokazatelja koji mogu da ukažu na izvor infekcije i puteve prenošenja bolesti. Nažalost izolacija je veoma teška i rizična za veterinare i laboratorijsko osoblje, jer se bruceloza kao profesionalna bolest ubraja u najčešće stečene laboratorijske infekcije [2]. Rad sa velikom količinom bakterija zahteva posebne uslove koji podrazumevaju rad na III stepenu biosigurnosti [3]. Takođe, determinaciju i tipizaciju je najbolje raditi klasičnim bakteriološkim tehnikama, jer nove molekularne tehnike još uvek nisu dovoljno ispitane i procenjene i u većini slučajeva mogu da potvrde samo pripadnost rodu. Vrste *Brucella* koje su prisutne u zemljama u okruženju pokazuju određeno preklapanje. U Srbiji i Crnoj gori prisutne su *B. suis* biotip 2, *B. melitensis* biotip 3 i *B. canis*. U Republici Srpskoj dokazana je *B. melitensis*, u Grčkoj *B. melitensis* i *B. abortus* – sporadično, dok su u Hrvatskoj izolovane *B. suis* biotip 2 i *B. melitensis* (sporadično) i u Bugarskoj, takođe, *B. suis* biotip 2 i *B. canis* [4]. U Srbiji se i pored rigorozne primene mera bruceloza ovaca i koza širi, a epizootiološka situacija nije ohrabrujuća. U 2002. godini testirano je 451 333 goveda i 131 281 ovca, od čega je ustanovljeno samo 12 pozitivnih ovaca. Već u 2003. godini testirano je 494 400 goveda, 513 489 ovaca i 7 411 koza; detektovano je 7 pozitivnih goveda, 913 pozitivnih ovaca i 70 pozitivnih koza [5]. U 2004. godini nastavio se trend porasta inficiranih životinja, pa je do početka avgusta tekuće godine po podacima objavljenim u biltenima republičkog ministarstva, otkriveno 1 199 pozitivnih životinja.

U proceni rizika kod pojavljivanja bruceloze značajnu ulogu ima infektivni status stada u prethodnoj godini, kao i mere koje su preduzete u eradikaciji bolesti. Drugi značajni parametri obuhvataju veličinu stada, način uzgoja, upotrebu zajedničkih pašnjaka i razmenu podmlatka između različitih vlasnika, što je česta praksa ne samo kod nas već i u mnogim zemljama Mediterana. Odgovarajućim statističkim metodama moguće je da se proceni približna situacija u narednoj godini [6]. Svi nabrojani činioci u direktnoj su vezi sa prirodom bolesti, jer latentni karakter omogućava da se naizgled zdrave životinje prodaju, unose u zdrave zapate i tako dovode do širenja bolesti. Ukoliko se mere za eradikaciju, tj. eliminaciju svih serološki pozitivnih životinja sprovode bez odlaganja, šanse za uspeh su veće.

Dijagnostika bruceloze / *Diagnostics of brucellosis*

Dijagnostika bruceloze zasniva se na nekoliko parametara od kojih su od najvećeg značaja epizootiološka anamneza, tj. analiza podataka iz prethodnih eradikacionih kampanja, zatim izolacija uzročnika kao najsigurniji, ali ujedno i najrizičniji i najmanje primenjivana metoda i serološka dijagnostika kao najzasupljeniji način otkrivanja inficiranih životinja. Mada je izolacija uzročnika nesumnjiv dokaz infekcije, ona se najčešće ne sprovodi zbog komplikovanosti i čestih neuspeha [1, 2, 3, 4]. Zbog toga je uobičajeno da se na osnovu rezultata seroloških ispitivanja procenjuje status inficiranosti [7]. Ovaj tip dijagnostike bruceloze počeo je pre više od sto godina uvođenjem jednostavnog aglutinacionog testa [7]. Test je pokazivao visoku osetljivost, ali je kao posledicu imao i veliki broj lažno pozitivnih reakcija. Zbog pristupačne cene i brzine dobijanja rezultata, što je u kontroli bolesti veoma važno, tokom godina su obavljene mnoge modifikacije sa povećanom specifičnošću, odnosno smanjenim procentom nespecifičnih reakcija. U dijagnostici bruceloze danas se najčešće koriste brzi *screening* testovi s visokom osetljivošću, dok se potvrda rezultata obavlja testovima koji su mnogo komplikovaniji, ali s visokim stepenom specifičnosti [2]. U serološkoj dijagnostici bruceloze najčešće se koriste [7]:

Aglutinacioni testovi:

- Standardni u epruveti,
- Antigeni u puferima sa niskim pH (Rose Bengal, BAB),
- Sa visokim procentom soli,
- EDTA,
- Sa redukujućim supstancijama (2-merkaptoetanol, ditiotreitol),
- Sa precipitirajućim supstancijama – rivanol,
- Obrada seruma toplotom,
- Antiglobulinski test za detekciju nekompletnih aglutinina,
- Mlečno prstenasta proba.

RVK:

- Topla i hladna modifikacija.

Precipitacija:

- AGID.

Primarni testovi:

- Radioimuni test,
- Indirektna i kompetitivna *ELISA*,
- Test fluorescentne polarizacije.

Ne treba da se zaboravi da sve modifikacije aglutinacionih testova nose rizik od povećanja broja lažno negativnih rezultata, jer upotreba redukujućih agenasa, toplote, precipitirajućih materija takođe dovodi i do destrukcije specifičnih imunoglobulina. Osim toga, kod brzih *screening* testova, poput BAB ili

Rose Bengal testa moguća je pojava prozon fenomena, kada se zbog visoke koncentracije antitela u nerazređenom serumu dobija lažno negativna reakcija. Zato se u postavljanju dijagnoze obavezno koristi više testova, a veliku pomoć daje i ispitivanje parnih seruma [7, 2].

Pored toga, rezultati seroloških ispitivanja zavise od mnogih drugih parametara a najvažniji su:

- vrsta i kvalitet upotrebljenog testa,
- stadijum infekcije, starost i vrsta životinje,
- vrsta brucela koja je izazvala infekciju.

U serološkoj dijagnostici uopšte, postoje dve osnovne grupe lažnih rezultata. To su **lažno pozitivne reakcije** koje sa aspekta zdravlja ljudi predstavljaju manji problem, ali uzrokuju velike ekonomske gubitke zbog neškodljivog uklanjanja zdravih životinja. U drugoj grupi su **lažno negativne reakcije** koje ne otkrivaju stvarno pozitivne životinje, omogućavaju širenje bolesti, što u krajnjoj meri uzrokuje još veće ekonomske gubitke i značajno povećanje rizika za humanu populaciju.

Opisana su dva tipa lažno pozitivnih reakcija: prva klasa, eksperimentalno označena kao Klasa I odgovara uglavnom reakcijama u kojima učestvuju IgM i na koje može da se deluje nekom od redukujućih ili precipitujućih materija. Druga klasa (Klasa II) uglavnom nastaje kao posledica sinteze IgG na antigeno slične bakterije kao što su *Yersinia enterocolitica* 0:9, *Salmonella urbana*, *Escherichia coli* i druge; perzistiranje antitela sintetisanih na antigeno srodne bakterije je na sreću relativno kratko. Najčešće ova antitela imaju kratak poluživot i u 90 odsto slučajeva lažno pozitivne reakcije nestaju za najviše tri meseca, pa se upotrebom tradicionalnih testova ne mogu da ustanove. U većini ovakvih slučajeva, uzimanje parnih seruma i ispitivanje imunoenzimskim testovima omogućava postavljanje tačne dijagnoze [8].

Lažno negativne reakcije su mnogo opasnije za širenje bolesti i neuspeh eradikacionih kampanja. Na njihov nastanak utiče više različitih činilaca. To su, pre svega, početak infekcije, infekcija gravidnih životinja kada se bakterije u krvi ne zadrže dovoljno dugo da izazovu stvaranje merljivog titra antitela, zatim prozon fenomen i subjektivnost pri proceni pozitivnih i negativnih reakcija, posebno kod aglutinacionih testova [9].

Problemi u serološkoj dijagnostici nastaju zato što je veliki broj testova dizajniran za brucelozu goveda; *Brucella abortus* biotip 1 (soj 99 ili 1119) su jedini preporučeni za proizvodnju brzog aglutinacionog testa koji se koristi i u dijagnostikovanju bruceloze ovaca i koza [2, 3, 9]. Uz brzi test, i ostali kod kojih se kao antigen koristi *B. abortus* nisu detaljno ispitani u terenskim uslovima. Treba imati na umu da rezultati brzog aglutinacionog testa (Rose Bengal, BAB) zavise od proizvođača (odnosno standardizacije), vrste seruma (goveđi, malih preživara) i količine antigena i ispitujućeg seruma. Eksperimentalno je dokazano da se procenat osetljivosti povećava ukoliko se antigen za dijagnostiku standardizuje prema razređenju internacionalnog standardnog seruma (ISABS) od 1/60 do 1/80 ume-

sto dosadašnjeg razređenja 1/47,5 do 1/50. Ako se ovi podaci potvrde i u terenskim istraživanjima, moguća je i zvanična promena preporuke za standardizaciju brzog aglutinacionog testa za ovce i koze [9]. Do tada OIE preporučuje da se u brzom *screening* testu modifikuju količine ispitujućeg seruma i antigena. Umesto jednakih količina, što je uobičajena praksa kod goveda, za ovce i koze se savetuje testiranje 75 µl ispitujućeg seruma i 25 µl antigena [3]. Iskustvo je pokazalo da više činilaca utiče na reakciju i očitavanje brzog aglutinacionog testa. Temperatura na kojoj se reakcija izvodi može da ima isti efekat kao i način pripreme razređenja ISABS. Takođe, nema sumnje da su neki laboratorijski radnici u stanju da vide finiju aglutinaciju od drugih, što utiče na značajnu varijabilnost dobijenih rezultata koji nastaju primenom istog testa. Ova činjenica ukazuje na potrebu razvoja metode (fotometrijske) koja će da omogući uniformnost kod očitavanja reakcija bilo da je u pitanju standardizacija ili testiranje seruma [9].

Zaključak / Conclusion

Postoji više pristupa kontroli i eradikaciji bruceloze ovaca i koza. Polazna osnovna za odabir nekog modela je realna slika na terenu, koja barem u slučaju naše zemlje još uvek nije potpuna. Jedan od mogućih modela koji bi bio u skladu sa do sada primenjivanim merama, može da izgleda ovako [1]:

- Testirati sva stada.
- U inficiranim stadima sve životinje treba propisno obeležiti.
- Pozitivne životinje treba odmah neškodljivo ukloniti, a vlasnicima nadoknaditi štetu.
- Za 30-60 dana test se ponavlja i sve serološki pozitivne životinje se uklanjaju.
- Ispitivanje se ponavlja sve dok dva uzastopna testa ne daju negativan rezultat.
- Dobijana dva negativna testa u šestomesečnom intervalu dovoljna su da se stado proglasi „slobodnim od bruceloze”.
- U stado sa sertifikatom „slobodna od bruceloze”, zabranjeno je uvođenje životinja bez adekvatne dokumentacije.
- U jednogodišnjim intervalima potrebno je da se testiraju sva stada „slobodna od bruceloze” istim testovima koji su se koristili tokom eradikacionog programa.

Učešće veterinarskih službi u dobro organizovanim akcijama, aktivna podrška državnih institucija i medija, edukacija stanovništva i držaoca životinja, uz tačnu i brzu dijagnostiku za koju garantuju timovi stručnjaka, daje realnu šansu za eradikaciju bolesti u razumnom vremenskom periodu.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor.

Literatura / References

1. Nielsen K., Duncan J. R.: Animal Brucellosis Boca Raton FLA CRC Press Inc, 1990.
2. Alton G. G., Jones L. M., Angus R. D., Verger J. M.: Techniques for the brucellosis laboratory Eds INRA Paris France, 1988.
3. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for terrestrial Animals 5th edition Part 2, Section 2.4. Chapter 2.4.2. Caprine and Ovine Brucellosis (excluding *Brucella ovis*) 2004.
4. Corbel M.: Brucellosis An Overview 1st International Conference on Emerging Zoonoses In: Emerging Infectious Disease 3, 2 April-June, 1-15, 1997.
5. Radojičić Sonja: Bruceloza – bolest životinja i potencijalna opasnost za zdravlje ljudi, Zbornik predavanja sa XXV seminara za inovacije znanja veterinaru, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 12-13 februar, 107-114, 2004.
6. Lithg-Pereira P. L., Mainar-Jaime R. C., Alvarez-Sanchez M. A., Rojo-Vazquez F. A.: Predicting brucellosis infection in small ruminant flock using secondary data www.svepm.org.uk/posters2001/Peirera.doc. 2001.
7. Nielsen K.: Diagnosis of brucellosis by serology. Vet. Microbiol. 90, 1-4, 447-459, 2002.
8. Saegermana C., De Waeleb L., Gilsonb D., Godfroidc J., Thianged P. *et al*: Evaluation of three serum i-ELISAs using monoclonal antibodies and protein G as peroxidase conjugate for the diagnosis of bovine brucellosis Vet. Microbiol. 100, 1-2, 91-105, 2004.
9. Mac Millan A.P.: Investigation of the performance of the Rose Bengal plate test in diagnosis of *Brucella melitensis* infection in sheep and goats www.Fao.org/docrep/W6437T/w6437t09.htm.

ENGLISH

BRUCELLOSIS – EPIZOOTIOLOGIC AND DIAGNOSTIC CHALLENGE

Sonja Radojičić

Although it has been known as a separate etiological entity for almost 150 years, brucellosis is, on a global scale, one of the most frequent diseases that is transferred from animals to humans. It is present as an endemic disease in almost all countries of the Mediterranean Sea, which indicates that a large number of aspects in connection with the control and epizootiology of this disease still remain unexplained. Three of the six types of brucella have been officially confirmed in our country as well. They are *Brucella melitensis* biotip 3, *Brucella suis* biotip 2 and *Brucella canis*. Brucellosis is endemically present in Kosovo and Metohija province and in southern Serbia proper; over the past few years, the spread of brucellosis in sheep and goats as primary hosts for *B. melitensis* to new territories, mostly in Vojvodina province, has shown that risk analysis is one of the main factors in selecting and implementing control programmes. A correctly selected set of diagnostic tests yields reliable data in most cases, but interpretations of results are prone to result in subjective assessments as well. A special problem in the serological diagnosis of brucellosis is the cross reactivity of brucellas and some other bacteria, often a weak immunological response of the animal, or that the type of brucella that causes the infection determines the sensitivity and specificity of the applied tests, most often screenings tests. Due to the big economic losses resulting from disease control and eradication, and the serious risk to human health, brucellosis still poses an epizootiological, and, in particular, a diagnostic challenge.

Key words: Brucellosis, epizootiology, risk analysis, diagnostic tests.

БРУЦЕЛЛЁЗ – ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКИЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ВЫЗОВ

Соня Радоичич

Хотя известный как выделен этиологический энтитет уже скоро 150 лет, бруцеллёз в мировых размерах одна из наиболее частых болезней, которые с животных переносятся на людей. Эндемически присутствующая в почти всех странах Средиземноморья, что показывает, что большое число аспектов, связанных для контроля и эпизоотологии этой болезни осталось всё ещё необъяснимо. Из шести видов бруцеллов, недавно три официально подтверждены в нашей стране. Это суть *Brucella melitensis* биотип 3, *Brucella suis* биотип 2 и *Brucella canis*. Бруцеллёз эндемически присутствующий на Косове и Метохии и юге Сербии. Последних несколько лет расширение бруцеллёза овец и коз как первичных хозяинов для *B. melitensis* на новые территории, главным образом в Воеводине, показало, что анализ риска один из основных факторов в отборе и проведении контрольных программ. Правильно выбранный сет диагностических тестов в наибольшем числе случаев даёт надёжные данные, но толкования результата подверженные и субъективной оценке. Отдельная проблема в серологической диагностике бруцеллёза представляет собой перекрёстная реактивность бруцеллов и некоторых других бактерий, часто слабый иммунологический ответ инфицированного животного, словно и качество употреблённых тестов. Наиболее новые исследования показывают, что от вида животного, а именно, вида бруцеллы, вызывающая инфекция зависит чувствительность и специфичность применённых, чаще всего *screening* тестов. Из-за больших экономических ущербов, подразумевающие контроль и искоренение болезни и серьёзног риска для человеческого здоровья, бруцеллёз и дальше представляет собой эпизоотологический, а отдельно диагностический вызов.

Ключевые слова: бруцеллёз, эпизоотология, анализ риска, диагностические тесты

EXPERIENCES WITH RABIES ERADICATION PROGRAMS*
ISKUSTVA SA ISKORENJIVANJEM BESNILA U SLOVENIJI**P. Hostnik, Darja Barlič-Maganja, J. Grom, T. Malovrh, A. Bidovec****

Oral vaccination as a method of rabies eradication in the field was first started in Switzerland in 1978 and after 1984 several other EU countries followed this practice. Due to oral vaccination some European countries are now rabies-free in terrestrial animals.

In Slovenia, after the first experimental oral vaccination and study of vaccination models from 1988–1992, the spring-autumn campaigns have been carried out since 1995. The model of oral vaccination of wildlife requires 16–20 baits per km² in the vaccination area. The baits were distributed by plane. They were dispersed from a height of 300–500 m. The aeroplanes' paths were 1000 metres apart. In the vaccination campaigns two vaccines were used. Lysvulpen®, produced by the Bioveta company at the Czech Republic, was laid down in the southwestern part of the country, and Fuchsoral®, produced by the German company Impfstoffwerk Dessau-Tornau, was placed in the eastern part of Slovenia. A rapid decline of rabies was evidenced from 1995 to 1999, when the oral vaccination program in the whole territory using the aircraft baits distributing system was practiced. In 1999, only 6 rabies cases were laboratory-confirmed, whereas in 1995, 1089 rabies cases were documented. Of the 14 rabies cases detected in 1998, 12 were found as an island in a circle with a radius of 30 km in the centre of the vaccinated area. In 2000 and 2001, rabies incidence increased again, so it was decided to change the baits distribution system in the year 2001. The vaccination by crossing flights in certain areas was introduced. In the next year (2002), after changing the vaccination strategy, positive cases rapidly dropped and only 15 cases in 2002, and 8 cases were found in 2003, near the non-vaccinated border with Croatia.

Key words: rabies, eradication, Slovenia

* Rad primljen za štampu 23. 11. 2004. godine

** Peter Hostnik, Darja Barlič-Maganja, Jože Grom, Tadej Malovrh, Andrej Bidovec, University of Ljubljana, Veterinary faculty, Ljubljana, Slovenia

Introduction / Uvod

Rabies is a zoonotic disease of mammals, caused by infection with a negative-strained RNA virus belonging to the *Lyssavirus* genus of the *Rhabdoviridae* family, mainly transmitted via saliva following a bite from an infected animal [1]. In central and southeast Europe, the red fox (*Vulpes vulpes*) from the wild reservoir species is the main source of infection [2, 3]. In Slovenia, only the urbane rabies was present at the beginning of the 20th century. The sylvatic rabies was introduced in 1973, and the whole country had become infected by the end of 1980. The infection of domestic animals was always connected to the epizootics in wildlife. Immunization of dogs is obligatory and advisable for cats. In the period from 1997 to 2003, when the trend of epizootics was high, cattle, sheep and horses in pasture were also vaccinated against rabies.

Oral vaccination as a method of rabies eradication in the field was first started in Switzerland in 1978, and after 1984, several other EU countries followed this practice. Due to oral vaccination, some European countries are now rabies-free in terrestrial animals; Finland (1991), Netherlands (1991), Italy (1997), Switzerland (1998), France (2000), Belgium (2001) and Luxembourg (2001) [4]. In other eastern and southern European countries, the number of reporting rabies cases has increased [4].

Rabies surveillance in Slovenia / Posmatranje besnila u Sloveniji

A rabid animal was first registered in Slovenia in 1973. It was found in the Prekmurje region. The disease spread in the southwest direction. The nature of this breakout was that it only spread to the river Mura area and didn't go any further [5]. The disease reached its peak in Slovenia in 1979, when it crossed the borders in the upper Sava valley region and in the Carinthian region. In 1980, the first cases were reported on the outskirts of the capital Ljubljana and a year later it spread to the southern parts of the country. Ever since, we have had rabies occurrences among wild animals, some cases even in non-vaccinated domestic animals in the period before oral vaccination was carried out. The Institute for Microbiology and Parasitology at the Veterinary Faculty in Ljubljana annually examines 2,000 – 4,000 samples for the rabies virus. The percentage of positive cases has varied from 20 to 45%. Cyclic oscillations in the numbers of positive cases have been a common feature for Slovenia as well as the rest of Europe. This cycle is repeated every 3 to 5 years and starts with a high occurrence followed with a fall in the number of positive cases and then again the number rises. This is closely associated to the size of the fox population at a given time.

The rabies surveillance has been in effect since the beginning of the 1970's. According to the Slovene legislation the veterinary organisations are obliged to send the animal carcasses with neurological clinical symptoms for laboratory examination. In the territory of 21.000 km² from 1195 to 3787 samples were

collected yearly and tested to rabies antigen. The fluorescent antibody test (FAT) was used as the laboratory technique for rabies diagnosis. The diagnostic technique for rabies is standardised by the Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines. Immuno-fluorescent conjugate made by the Bio-Rad Company from France was used.

First period of oral vaccination in Slovenia / Prvi period oralne vakcinacije u Sloveniji

In Slovenia, after the first experimental oral vaccination and study of vaccination models from 1988–1992, the spring-autumn campaigns have been carried out since 1995. A Fuchsoral (Tubingen Institute, Germany) vaccine containing the attenuated SAD-B19 virus (titre 10^{-7} TCID₅₀/ml) raised on BHK21 cell culture was used. Each foil-wrapped ampoule contained 1 ml of vaccine and was covered with meat and fish flour mixed with fat. A biomarker in the form of tetracycline was also added to each bait.

The first oral vaccination in Slovenia was performed in 1988 (Gorenjska region). After carefully considering the geographical layout of Slovenia and examining the results acquired from Austria, West Germany, France and Italy, where this kind of vaccination started in the early eighties, we decided upon the Tubingen model of vaccination. This model requires laying 16–20 baits per km² in the vaccination area. Some areas were laid using the „common sense” method where the baits were hand-laid in areas where foxes were registered. The other areas were laid systematically using a pattern of squares (each square being 250 m wide and 250 m long) in which 16 baits were to be laid (16 baits per km²). The latter proved to be more efficient. The job of laying the baits by hand was given to the game wardens that also registered how many baits were actually taken from the spot where they had been laid (4, 8 and 12 days after the bait placement). The wardens also shot foxes, which were examined to the tetracycline biomarker. The laying of baits was completed in one day. The purpose of the control was to determine the vaccine intake and the vaccination level. Based on positive results from the Gorenjska region, we extended that method of bait laying to all Slovenia. Due to financial reasons, we baited the country gradually, starting at the west and ending in the east. The vaccination was performed in six-month intervals autumn/winter. The vaccination in the springs of 1990 and 1991 was cancelled due to financial difficulties. Each vaccination saw an enlargement of the area by 5 to 10 thousand km² taking into consideration the fox biology and ecological closures. Up to 1992, the entire country was covered in this way.

Oral antirabies vaccination in Slovenia / *Oralna vakcinacija protiv besnila u Sloveniji*

In the following section, we present brief data about oral antirabies vaccination of free living common foxes in Slovenia in the period from 1995 to 2004. The vaccination was performed first in autumn 1995, and then in spring and autumn 1996, in the surface of the whole country. In 1997, the vaccination was not done. Two campaigns per year have been carried out since 1998, the first two years in the whole country, later the vaccination was spread to 18.800 km², but in the year 2000, it was reduced to 12.500 km² while the density of baits increased to up to 23-26 baits/km². The Northwestern part of the country has not been vaccinated since 1999, because no rabies positive cases were found. In the vaccination campaigns two vaccines have been used. Lysvulpen® produced by the Bioveta company from the Czech Republic was laid down in the southwestern part of the country, and Fuchsoral® produced by the German company Impfstoffwerk Dessau-Tornau, was placed in the eastern part of Slovenia. The baits were distributed by plane. They were dispersed from a height of 300 – 500 m. The aeroplanes' paths were 1000 metres apart in a parallel line. The pilots used the GPS navigation system for orientation and the discharge was monitored by a computer. A special computer program named FICO3J® (constructed by computer engineer Aleksander Modic) monitored the route and time of flying and calculated the density of distributed baits. Due to the increased incidence of rabies in 2000, the vaccination strategy in the year 2001 was changed. When a crossing flight instead of a single flight model was introduced, rabies cases dropped again in the year 2002, and positive cases were still found only in the non-vaccinated region near the border of Croatia.

Thermostability of vaccine in the field / *Termostabilnost vaccine na terenu*

In this field study the vaccine was used in Slovenia (Lysvulpen® and Fuchsoral®) both for oral vaccination, of foxes containing the live-modified rabies virus SAD – strain, and the thermo-stability of baits and the virus were observed. The vaccine baits were placed in three different locations: (a) in the open cut-grassing places, where direct sun was possible, (b) in the high grass, and (c) under trees and bushes where direct sunlight was not possible. This study was done during the summer period (from July 6, to August 14, 2003), when maximum daily temperatures were higher than 30°C. Ten baits A and ten baits B in the open land (location a), thirty baits A and thirty baits B in the high grass (place b), and five baits A and B in the shadow (location c) were placed. Baits were dropped directly on the ground and the distances between baits were at least 2 cm.

Results / Rezultati

The Rabies investigation showed that during the last 10 years, rabies prevailed among red foxes (2918 cases, 89,26%), rare rabies positive cases were found in other wildlife animals (194 cases, 8,01%; 68 martens, 58 badgers, 56 roe, 6 polecat, 3 deer, 2 wild boar, 1 lynx), and in domestic animals (158 cases, 4,85%; 81 cats, 59 dogs, 11 cattle, 4 sheep, 2 horses, 1 rabbit) (Table 1). In the period from 1992 to 1996, the territory of Slovenia was heavily affected by rabies. A rapid decline of rabies is evidenced from 1995 to 1999, when an oral vaccination program in the whole territory using the aircraft baits distributing system was practiced. In 1999, only 6 rabies cases were laboratory-confirmed, whereas in 1995, 1089 rabies cases were documented (181-fold decrease) (Table 1). Of the 14 rabies cases detected in 1998, 12 were found as an island in a circle with a radius of 30 km in the centre of the vaccinated area. In 2000 and 2001, rabies incidence increased again. In the next year (2002), after changing the vaccination strategy, positive cases rapidly dropped and only 15 cases were found near the non-vaccinated border with Croatia (Fig. 2). The number of positive cases then declined and 8 positive cases were found in 2003.

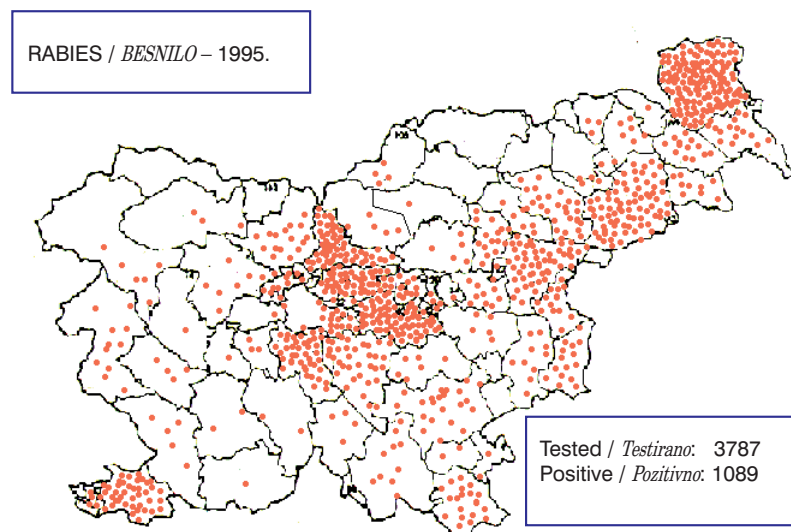


Figure 1. Rabies situation before vaccination
Slika 1. Situacija sa besnilom pre vakcinacije

The stability of the baits matrix and virus titre was recorded over an 8-week summer period (maximum daily temperatures were over 30°C) in relation to temperature, sunlight and rainfall. The SAD Bern vaccine was less stable than the

Table 1. Number of rabies cases from 1992-2002 in Slovenia /
 Tabela 1. Broj slučajeva besnila u Sloveniji od 1992. do 2002.

Year / Godina	No. of tested animals / Broj ispitivanih životinja	Positive animals / Pozitivne životinje	Cats / Mačka	Dogs / Pas	Cattle / Stoka	Sheep / Oveca	Horses / Konj	Rabbit / Zec	Foxes / Lisica	Martens / Lasica	Badgers / jazavac	Roe / Košuta	Polecat / Tvor	Deer / jelen	Wild boar/ Divlja svinja	Lynx / Ris
1992	1365	238	4	6	1				203	10	4	6	3		1	
1993	2019	531	13	8	1	1			476	10	14	7	1			
1994	2632	842	11	12	4		1		753	19	21	19	1	1		1
1995	3787	1089	24	12	4	3	1	1	996	21	11	15	1			
1996	2285	247	17	11	1				208	5		4		1		
1997	1267	29	6	1					20		2					
1998	1382	14							14							
1999	1195	6	1						5							
2000	1509	115	2	2					104		3	2		1	1	
2001	2153	135	3	7					117	3	2	3				
2002	1495	15							14		1					
2003	993	8							8							
Total / Ukupno	22082	3269	81	59	11	4	2	1	2918	68	58	56	6	3	2	1

SAD B19. The loss of virus titre was highest when baits were placed in the sunlight, but when they placed in the shadow, the virus was detected still on the 53rd day of observation. After 24 hours, the bait matrix of Lysvulpen placed in the sunlight showed total destruction and the vaccine container was not covered with fat, paraffin-fish meal matrix. In the case of the vaccine Fuchsoral, the bait matrix was partially destroyed and the vaccine container was visible, too. After 72 hours, the titre of the rabies virus in the vaccine Fuchsoral and after 48 hours the virus titter in the vaccine Lysvulpen were not detectible in the virus isolation test using BHK 21 cell culture, when baits were placed in the sunlight and the maximum daily temperature was 32°C.

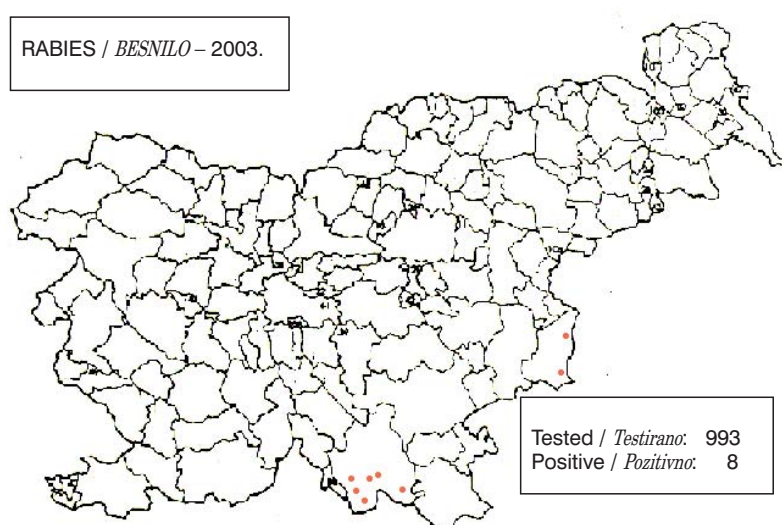


Figure 2. Rabies situation 8 years later
Slika 2. Situacija sa besnilom posle 8 godina

Discussion / *Diskusija*

The evaluation of animal rabies cases in Slovenia during the last decade indicates that foxes represent the main source of infections among wild animals, and cats and dogs among domestic animals. Before the vaccination program of wildlife, rabies was detected all over Slovenia. After the vaccination of wildlife, the number of laboratory-confirmed rabies cases in animals in Slovenia decrease rapidly. A table 1 show that foxes are most affected. Domestic animals infected with rabies represent only a small proportion (4,85%) of all rabid animals

in Slovenia. This low percentage of rabies cases in domestic animals shows that the vaccination program in domestic animal is useful.

During the years 1996 and 1997, rabies was dispersed practically in the whole territory of Slovenia, while in 1998, only 14 positive cases were found. Twelve of them were concentrated within a radius of 30 km in the centre of the vaccinated area. Only 2 cases occurred near the national border connected with the epidemic east. The persistence of rabies cases in the centre of the vaccinated area could be explained by the fact that during all three years of the vaccinating program, aircrafts were not allowed to fly in this area, and the baits were not distributed in this territory. All 6 rabies cases detected during the year 2000 have been found along the national border with Croatia. A significant increase of positive cases in 2000 and in 2001 in the southern part of the country was evidenced. The reason (lower funds) for that increase could be the fact that in the year 1999, lower baits were distributed (13 – 15 baits/km²) in this territory than in the years before (15 – 17 baits/km²). This territory is densely covered with forests and rich biotypes favourable to natural rabies vectors/reservoirs. After the increase of baits density per km² (23 - 26 baits/km²) the number of rabies positive animals decreased. In the year 2002, 15 rabies and in 2003, 8 rabies cases were confirmed. All were located near the Croatian border, except one badger, positive in the IF test, which was shot in the unvaccinated area. Later, this positive result in the IF test was not confirmed by the RT-PCR test.

We could notice that when 25 baits per km² were laid by single flight in parallel lines, the fox had less chances to find the bait. When the crossing flight distribution was used, the baits were more dispersed and more accessible for foxes. This strategy using the raster model for baits distribution was found suitable especially when a geographical configuration with high hills and deep valleys was present. After the introduction of this distribution model the number of rabies cases declined in 2002 and 2003.

AKNOWLEDGEMENT / *SRPSKI*:

We acknowledge the constant support of Veterinary Administration of the Republic of Slovenia. Thank to Ales Brecej and Emil Mlinaric for good collaboration and technical support.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinarar Srbije, Zlatibor

References / *Literatura*

1. Bourhy H., Kissi B., Audry L., Smreczak M., Sadkowska-Todys M., Kulonen K., Tordo N., Zmudzinski J. F., Holmes E. C.: Ecology and evolution of rabies virus in Europe. *J Gen Virol*, 80, 2545-2557, 1999. - 2. Lontai I.: The current state of rabies prevention in Europe. *Vaccine*, 15 (suppl.), 16-9, 1997. - 3. OIE (Office International des Epizooties): Multi annual Animal disease status. Europe/Rabies, 1-12, 2000. - 4. Potzsch C. J., Müller T., Kramer M.: Summarizing the Rabies situation in Europe 1990 – 2002 from the Rabies Bulletin Europe. *Rab Bull Eu*, 4, 11-17, 2002. - 5. Bidovec A., Železnik Z., Tomašič A.: Uporaba peroralne vakcinacije za preprečevanje širjenja steline v Sloveniji. Prvi veterinarski kongres, Portorož, 465-471, 1993.

SRPSKI

ISKUSTVA SA ISKORENJIVANJEM BESNILA U SLOVENIJI

P. Hostnik, Darja Barlič-Maganja, J. Grom, T. Malovrh, A. Bidovec

Oralna vakcinacija je prvi put započeta kao metoda za iskorenjivanje besnila na terenu u Švajcarskoj 1978, a posle 1984. godine nekoliko zemalja Evropske unije je takođe uvelo ovu praksu. Zahvaljujući oralnoj vakcinaciji, u nekim evropskim zemljama danas nema besnila kod terestrijalnih životinja.

U Sloveniji, posle prve eksperimentalne oralne vakcinacije i ispitivanja modela vakcinisanja od 1988 do 1992, primenjuju se prolećno-jesenje kampanje od 1995. godine. Model oralne vakcinacije divljači zahteva 16-20 mamaca po kvadratnom kilometru u teritoriji na kojoj se obavlja vakcinacija. Mamci su raspoređeni iz aviona. Razbacani su sa visine od 300 do 500 m. Putanje aviona su bile na razmaku od 1000 m. Dve vakcine su korišćene u kampanjama vakcinisanja. Lysvulpen®, proizvod čehoslovačke kompanije Bioveta, postavljen je u jugozapadnom delu zemlje, a Fuchsoral®, nemačke kompanije Impfstoffwerk Dessau-Tornau, postavljen je u istočnom delu Slovenije. Uočen je brzi pad slučajeva besnila od 1995 do 1999, kada je primenjivan program oralne vakcinacije u celoj teritoriji putem raspoređivanja mamaca iz aviona. Godine 1999, laboratorijski je potvrđeno samo 6 slučajeva besnila, dok je dokumentovano 1089 slučajeva besnila 1995. godine. Od 14 slučajeva besnila otkrivenih 1998, 12 se nalazilo kao ostrvo unutar kruga u radijusu od 30 km u sredini teritorije pokriveno vakcinama. Godina 2000. i 2001, pojava besnila je ponovo bila veća, tako da je 2002. odlučeno da se promeni sistem raspoređivanja mamaca. Uveden je sistem vakcinacije putem unakrsnih letova na određenim površinama. Sledeće godine (2002), posle promene strategije vakcinacije, naglo je opao broj pozitivnih slučajeva i bilo je samo 15 slučajeva 2002, a 8 slučajeva 2003. godine i to blizu granice sa Hrvatskom, gde nije obavljena vakcinacija.

Ključne reči: besnilo, iskorenjivanje, Slovenija

РУССКИЙ

ОПЫТЫ С ИСКОРЕНЕНИЕМ БЕШЕНСТВА В СЛОВЕНИИ

P. Hostnik, Darja Barlič-Maganja, J. Grom, T. Malovrh, A. Bidovec

Оральная вакцинация впервые начата как метод для искоренения бешенства на месте в Швейцарии 1978, а после 1984 несколько стран Европейского союза также ввело эту практику. Благодаря оральной вакцинации, в некоторых европейских странах в настоящее время нет бешенства у наземных животных.

В Словении, после первой экспериментальной оральной вакцинации и испытания модели вакцинирования от 1988 до 1992, применяются весенне-осенние кампании от 1995. Модель оральной вакцинации дичи требует 16-20 приманок по квадратному километру в территории на которой совершается вакцинация. Приманки распределены из самолёта. Разброшены с высоты от 300 до 500 м. Орбиты самолёта были на расстоянии 1000 м. Две вакцины использованы в кампаниях вакцинирования. Lysvulpen®, продукт чехословацкой компании Bioveta, поставлен в

югозападной части страны, а *Fuchsoral*®, немецкой компании Impfstoffwerk Dessau-Tornau, поставлен в восточной части Словении. Замечено быстрое падение случаев бешенства от 1995 до 1999, когда применена программа оральной вакцинации в целой территории путём распределения приманок из самолёта. Года 1999, лабораторно подтверждено только 6 случаев бешенства, пока документировано 1089 случаев бешенства 1995. Из 14 случаев бешенства, открытых 1998, 12 находились как остров внутри круга в радиусе от 30 км в середине территории, покрытой вакцинами. Год 2000 и 2001, явление бешенства снова было больше, так, что 2002 решено изменить систему распределения приманок. Введена система вакцинации путём перекрёстных полётов на определённых поверхностях. Следующего года (2002), после изменения стратегии вакцинации, резко опало число положительных случаев и было только 15 случаев 2002, а 8 случаев 2003, а именно близко границы с Хорватией, где не совершена вакцинация.

Ключевые слова: бешенство, искоренение, Словения

DIAGNOSTICS PROCEDURES IN RABIES* *DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE KOD BESNILA*

T. Malovrh, P. Hostnik**

Rabies is a major zoonosis for which diagnostic techniques can only be performed in the laboratory. Laboratory techniques are preferably oriented on tissue removed from the cranium: hippocampus (Ammon's horn), cerebellum and the medulla oblongata or tissue liquids. Clinical observation may only lead to a suspicion of rabies. The only way to perform a reliable diagnosis of the disease is to identify the virus or some of its specific components using laboratory tests such as histological identification of characteristic cell lesions, immunochemical identification of rabies virus antigen and virus isolation. Serological tests are rarely used in epidemiological surveys but much more frequently in control of the vaccination programs (e.g. oral vaccination). Most commonly used serological tests are the virus neutralisation test on cell culture (FAVN), virus neutralisation in mice and ELISA.

Key words: rabies, diagnostics procedures

Introduction / Uvod

Rabies is a fatal zoonosis caused by a neurotropic virus of the genus *Lyssavirus* of the family *Rhabdoviridae*, and is transmissible to all mammals. As it is transmissible to humans by inoculation or inhalation of the infectious virus, all suspected infected material must be handled under the appropriate safety conditions specified by the World Health Organisation (WHO). A part from the classical rabies virus, there are 6 other lineages of viruses of the *Lyssavirus* genus responsible for rabies-like diseases. These are the: Lagos bat virus, Mokola virus, Duvenhage virus, European bat viruses and Australian bat virus. The use of monoclonal antibodies (MAbs) directed against viral nucleocapsid or glycoprotein antigens, and the sequencing of defined genomic areas has made possible the definition of numerous subtypes within each serotype. According to the OIE classification the disease is found under multispecies diseases list B. The distribution of Rabies ex-

* Rad primljen za štampu 19. 11. 2004. godine

** Tadej Malovrh, Peter Hostnik, Institute of Microbiology and Parasitology, Veterinary faculty Ljubljana, Slovenia

tends over most of Europe, throughout Africa, the Middle East, most of Asia, and the Americas. United Kingdom, Ireland, parts of Scandinavia, Japan, Singapore, Australia, New Zealand, Papua New Guinea and the Pacific Islands are free. Recently, a rabies-like disease due to a previously unknown *Lyssavirus* was found in bats in Australia. Clinical signs of the disease can be very variable and potentially rabid animals should be approached with extreme caution. In all species the incubation period varies considerably from two weeks to several months, and death occurs 2 to 10 days after the onset of symptoms, rarely after 2 weeks. Recovery is exceptional. Usually the clinical signs change during the illness, different forms of the disease are described and may differ between species, but abnormal behaviour is a constant. Post-mortem findings are no characteristic. The stomach may contain abnormal objects (sticks, stones etc). Microscopic lesions are found in the central nervous system (Negri bodies). We should take into account the differential diagnosis, which includes bacterial, parasitic and mycotic diseases of the central nervous system (listeriosis and cryptococcosis), poisons and heavy metals (such as lead), acute psychosis in dogs and cat, canine distemper and infectious canine hepatitis, Aujeszky's disease, equine viral encephalomyelitis, foreign bodies in the oropharynx or oesophagus and other traumatic injuries. As no clinical sign or gross post-mortem lesion can be considered pathognomonic in domestic or wild animals, the diagnosis of rabies has to rely on laboratory testing. Serological evidence of infection is rarely useful because of late seroconversion and the high mortality rate of host species, although such data may be used in some epidemiological surveys.

Diagnostics / Dijagnostika

The importance of routine rabies tests /

Važnost rutinskih testova na besnilo

Rapid and accurate laboratory diagnosis of rabies in animals and in humans is essential for taking regulated measurements and for timely administration of post exposure prophylaxis. Within a few hours, a diagnostic laboratory can determine whether or not an animal is rabid and inform the responsible medical personnel. The laboratory results may save a patient from unnecessary physical and psychological trauma, if the animal is not rabid. In addition, laboratory identification of positive rabies cases may aid in defining current epidemiologic patterns of the disease and provide appropriate information for the development of rabies control programs.

Laboratory tests for rabies / Laboratorijski testovi na besnilo

The standard test for rabies testing is the direct fluorescent antibody test (dFA). This test has been thoroughly evaluated for more than 40 years, and is recognized as the most rapid and reliable of all the tests available for routine use. All rabies laboratories perform this test (post-mortem) on animals suspected of

having rabies. Other tests for diagnosis and research, such as cell-culture isolation techniques, immunohistochemistry (IHC), histologic examination, RT-PCR, and electron microscopy (EM) are useful tools for studying the rabies virus. Serological tests, such as fluorescent antibody virus neutralisation (FAVN) and rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT), ELISA and mouse inoculation test (MI), are tools for controlling the efficacy of prophylactic vaccination of animals and humans and to control the effect of oral immunization of wild carnivores.

Direct fluorescent antibody test (dFA) /

Direktni test fluorescentnog antitela (dFA)

The dFA technique is a highly sensitive method for detecting rabies antigen in fresh specimens and, it may also be performed on fixed specimens. The method was developed in 1958 by Goldwasser & Kissling. The dFA test is based on the observation that animals infected by rabies virus have rabies virus nucleoproteins (antigen) present in their tissues. Rabies virus replicates in the cytoplasm of cells, and infected cells may contain large round or oval inclusions containing collections of nucleoprotein (Negri bodies) or smaller collections of antigen. Because rabies is present in nervous tissue, the ideal sample to test for rabies antigen is the brain. Areas where antigen is present can be visualized as fluorescent-apple-green areas using a fluorescence microscope. The dFA test is now the most widely used method for diagnosing rabies infection in animals and humans. Apart from an appropriate microscope, the two main requirements for success in using this technique are well-trained personnel and conjugated monoclonal antibodies (mAb) or antiserum of good quality.

Cell-culture isolation techniques / Tehnike izolacije ćelijske kulture

Successful *in vitro* cultivation of the rabies virus was first reported in 1936. This property has been used extensively in research on rabies. Tests for the isolation of street rabies in cell culture were first carried out in the mid 1970s using baby hamster kidney cells, line 21 (BHK-21), chick embryo-related (CER) and neuroblastoma cells (e.g. CCL-131). These studies demonstrated that rabies infection could be detected by immunofluorescence from as early as 4-5 hours up to 5 days following inoculation (the result is obtained after at least 18 hours, generally incubation continues for 48 hours or in some laboratories up to 4 days). Furthermore, it was found that BHK-21 cells were comparable in sensitivity to MI, whereas neuroblastoma cells were more sensitive than MI to infection by the street rabies virus. In addition, virus isolation in cell culture has been shown to be as efficient as the dFA test and the MI test for demonstrating small amounts of the rabies virus. However, specimens containing a small amount of rabies virus and which are negative by dFA and subsequently positive by virus isolation in cell culture require an incubation period of 4 days after inoculation of the cells. It is often advisable to carry out more than one replication of the test on each sample, at least when there has been human exposure.

Immunohistochemistry / *Imunohistohemija*

IHC methods for rabies detection provide sensitive and specific means to detect rabies in formalin-fixed tissues. These methods are more sensitive than histological examination, such as H&E. Like the dFA test, these procedures use specific marked antibodies to detect rabies virus inclusions. The techniques use enzyme-labeling systems that enhance sensitivity as good to be used to detect rabies virus variants.

Histological examination / *Histološka istraživanja*

Histological examination of biopsy or autopsy tissues is occasionally useful in diagnosis of unsuspected cases of rabies that have not been tested by routine methods. When brain tissue from rabies virus-infected animals are stained with histological stains, such as hematoxylin and eosin, evidence of encephalomyelitis may be recognized. Evidence of rabies encephalomyelitis in brain tissue and meninges includes mononuclear infiltration, perivascular cuffing or inflammation around a blood vessel, lymphocytic foci, Negri bodies (affinity of these structures for acidophilic stains) and nodules consisting of glial cells. Histological examination is non-specific and not considered diagnostic for rabies.

Virus detection by RT-PCR / *Otkrivanje virusa putem RT-PCR*

Samples containing small amounts of the rabies virus may be difficult to confirm as rabies-positive by routine methods. A relatively new method for amplifying the nucleic acid portion of the rabies virus uses biochemical methods. With this procedure, rabies virus RNA can be enzymatically amplified as DNA copies. Rabies RNA can be copied into a DNA molecule using reverse transcriptase (RT). The DNA copy of rabies can then be amplified using the polymerase chain reaction (PCR). This technique can confirm dFA results and can detect rabies virus in saliva and skin biopsy samples.

Electron microscopy / *Elektronska mikroskopija*

The ultrastructure of viruses can be examined by electron microscopy. Using this method, the structural components of viruses and their inclusions can be observed in detail. The rabies virus is in the family of *Rhabdoviruses*. When viewed negatively stained with an electron microscope *Rhabdoviruses* are seen as bullet-shaped particles.

FAVN and RFFIT / *FAVN i RFFIT*

For follow-up investigations in prophylactic vaccination and in oral vaccination campaigns, virus neutralisation tests in cell culture are preferred. Both fluorescent antibody virus neutralisation (FAVN) and rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) are based on neutralisation of the inoculated virus by sample serum in defined cells. Examined sera diluted (FAVN threefold dilutions, RFFIT

1/5 and 1/50 dilutions) were then mixed with a constant dose of the challenge virus. The sera/virus mixture was incubated at 37° C for an hour. After incubation, susceptible cells (BHK) at a concentration of 4×10^5 cells/ml for FAVN and for RFFIT at a concentration 5×10^5 cells/ml were added to the serum/virus mixtures. In RFFIT, cells were incubated in an eight-well tissue-culture chamber slide for 20 hours. FAVN requires a 48-hour incubation period in a 96-well microtiter plate. After the incubation period, slides for the RFFIT or the microtiter plate for FAVN were fixed with acetone and stained with FITC-conjugated anti-rabies antibodies and then observed under the fluorescent microscope. In the RFFIT the presence of non-neutralized virus (fluorescent foci) could be detected, by reading of 20 microscopic fields while the FAVN test uses a qualitative reading of the whole surface of the well (positive if there is at least one fluorescent cell). According to the serum dilutions the titer of antibodies is calculated.

The comparative study of the FAVN test and RFFIT has shown that the distribution of titres was statistically identical for vaccines whatever the test used. The FAVN test is superior to the RFFIT in allowing an effective discrimination between naive and immunised dog sera. According to these results, it is possible to detect positive sera at a threshold lower than 0.5 IU/ml with the FAVN test.

ELISA / ELIZA

Commercially available rabies ELISA allows a qualitative detection of rabies antibodies in individual serum samples following vaccination. Wells of microplates are coated with the rabies virus surface glycoprotein, while the detection system for specific anti-rabies antibodies is based on staphylococcus protein A or species-specific anti-immunoglobulin antibodies. Although this indirect ELISA has a lower sensitivity than the FAVN or RFFIT, it can be used as a rapid screening test, which does not require the handling of the live rabies virus, to determine the presence of antibodies in a sera sample. Due to the lower sensitivity of the test, negative results should be confirmed by FAVN or RFFIT.

In accordance with the WHO recommendations, 0.5 I.U./ ml rabies antibodies is the minimum antibody titre to be sufficient for immunity against rabies infection.

Mouse inoculation test / Test inokulacije miševa

Mice, 3 to 4 weeks old (12 to 14 g), or a litter of 2-day-old newborn mice, are inoculated intracerebrally. The inoculum is the clarified supernatant of a 20% (w/v) homogenate of brain material (*cortex*, Ammon's horn, *cerebellum*, *medulla oblongata*) in an isotonic buffered solution containing antibiotics (e.g. 550 UI penicillin/ml and 1,560 UI streptomycin/ml). The animals were observed daily for a period of 28 to 30 days. The appearance of the symptoms (bristling of the fur, agitation, aerophobia, paralysis and death) was monitored. Every dead mouse is examined for rabies using the dFA. The incubation period of the sample was considered to be the first day of the appearance of the symptoms in one of the laboratory

mice. Once a cell culture unit exists in the laboratory, isolation of the rabies virus in cell culture should replace intracerebral mouse inoculation whenever possible. It should, however, be borne in mind that only laboratories where cell-culture techniques are currently used can successfully maintain cell cultures for diagnosis.

Rabies diagnosis in humans / *Dijagnoza besnila kod ljudi*

Several tests are necessary to diagnose rabies ante-mortem (before death) in humans; no single test is sufficient. Tests are performed on samples of saliva, serum, spinal fluid, and skin biopsies of hair follicles at the nape of the neck. Saliva can be tested by virus isolation or reverse transcription followed by polymerase chain reaction (RT-PCR). Serum and spinal fluid are tested for antibodies to the rabies virus. Skin biopsy specimens are examined for the rabies antigen in the cutaneous nerves at the base of hair follicles.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

References / *Literatura*

1. Baer G. M.: The natural history of rabies. Boca Raton: CRC Press, 1991. - 2. Boury H., Rollin P., Vincnet J., Sureau P.: Comparative field evaluation of the fluorescent-antibody test, virus isolation from tissue culture, and enzyme immunodiagnosis for rapid laboratory diagnosis of rabies. *J Clin Microbiol*, 27, 519-523, 1989. - 3. Conzelmann K. K.: Non-segmented negative-strand RNA viruses: Genetics and manipulation of viral genomes. *Annual Review of Genetics*, 32, 123-162, 1998. - 4. Dean D. J., Abelseth M. K., Atanasiu P.: The fluorescent antibody test. In: Meslin F. X., Kaplan M. M. and Koprowski H. *Laboratory techniques in rabies*. Geneva: World Health Organization, 88-95, 1996. - 5. Fekadu M., Nesby S. L., Shaddock J. H., Schumacher C. L., Linhart S. B., Sanderlin D. W.: Immunogenicity, efficacy and safety of an oral rabies vaccine (SAG-2) in dogs. *Vaccine*, 14, 6, 465-468, 1996. - 6. Fishbein D. B., Krebs J. W.: Rabies-at home and abroad. In: Schlossberg D. *Infections of leisure*. New York: Springer-Verlag, 275-293, 1994. - 7. King A. A.: Rabies. In: Palmer SR, Sousey L and Simpson. *Zoonoses*. Oxford University Press, Bath Press: Avon, 437-458, 1998. - 8. OIE.: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, 2004. - 9. Perrin P., Vermisse P., Delagneau, *et al.*: The influence of the type of immuno-sorbent on rabies antibody EIA; advantages of purified glycoprotein over whole Virus. *J Biol Stand*, 14, 95-102, 1986. - 10. Rabies. In: Merck Veterinary Manual. 8th ed. Philadelphia: National Publishing Inc, 966-970, 1998. - 11. Rabies. In: *Veterinary Medicine*. 8th ed. London: Saunders, 1087-1094, 1997. - 12. Reid-Sanden FL, Fishbein DB. *Rhabdoviruses*. In: Baron S. *Medical Microbiology*. 3rd. New York: Churchill Livingstone Inc, 1991. - 13. Smith J. S.: Rabies Virus. In: Murray P. R., Baron E. J., Pfaller M. A., Tenover F. C., and Tenover R. H. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: American Society for Microbiology, 997-1003, 1995. - 14. Thraeunhart O., Ramakrishnan K., Joger O., Mrcus I.: Antibody induction determined by the mouse neutralization test (MNT), rapid focus fluorescent inhibition test (RFFIT) and the Essen-enzyme lined immuno-sorbent assay (Essen ELISA). Report of the WHO consultation on rabies. Essen: FRG, 1988.

SRPSKI

DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE KOD BESNILA

T. Malovrh, P. Hostnik

Besnilo je značajna zoonoza za koju se dijagnostičke procedure mogu da izvedu samo u laboratoriji. Laboratorijske tehnike se uglavnom fokusiraju na tkivo uklonjeno iz kranijuma: hipokampusa (Amonov rog), malog mozga i medule oblongate, ili tečnih tkiva. Kliničko posmatranje može da obezbedi samo sumnju na besnilo. Jedini način da se obavi pouzdano dijagnostikovanje bolesti jeste da se identifikuje virus ili neka od njegovih specifičnih komponenti putem laboratorijskih ispitivanja, kao što su histološka identifikacija karakterističnih ćelijskih lezija, imunohemijska identifikacija antigena virusa besnila i izolacija virusa. Serološka istraživanja se retko koriste u epidemiološkim pregledima, ali mnogo češće kod kontrole vakcinom. Serološki testovi koji se najčešće koriste su test neutralizacije virusa u ćelijskoj kulturi (FAVN), neutralizacija virusa kod miševa, i ELIZA.

Ključne reči: besnilo, dijagnostičke procedure

РУССКИЙ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ У БЕШЕНСТВА

T. Malovrh, P. Hostnik

Бешенство значительный зооноз для которого диагностические процедуры могут выполняться только в лаборатории. Лабораторные техники главным образом фокусируются на ткань убранный из краниума (череп): гипокампуса (Амионов гор), мозжечка и медулы облонгаты, или жидких тканей. Клиническое наблюдение может обеспечить только сомнение на бешенство. Единственный способ совершить надёжный диагноз болезни есть идентифицировать вирус или из его специфических компонентов путём лабораторных испытаний, как гистологическая идентификация характерных клеточных повреждений, иммунологическая идентификация антигена вируса бешенства и изоляция вируса. Серологические исследования редко пользуются в эпидемиологических осмотрах, но много чаще у контроля вакциной. Серологические тесты, которые чаще всего пользуются – тест нейтрализации вируса в клеточной культуре (FAVN), нейтрализация вируса у мышей, и ELIZA.

Ключевые слова: бешенство, диагностические процедуры

**SAVREMENI PRISTUP U DIJAGNOSTICI, PROFILAKSI I
TERAPIJI ZARAZNE ŠEPAVOSTI OVACA ***
*CONTEMPORARY APPROACH IN DIAGNOSTICS, PROPHYLAXIS AND
TREATMENT OF FOOTROT IN SHEEP*

Biljana Radojičić, H. Šamanc, I. Ivanov**

Zarazna šepavost ovaca je hronično, infektivno oboljenje akropodijuma ovaca, ređe koza i divokoza, polifaktorijske prirode, za koju se smatra i da je bolest lošeg menadžmenta u ovčarstvu. Poslednjih nekoliko godina se kao glavni uzročnik navodi *Dichelobacter nodosus*, raniji naziv *Bacteroides nodosus*. Sadejstvo sa nekoliko drugih saprofitnih i patogenih bakterija nije više toliko značajno u etiopatogenezi, već se smatra važnijim da se odredi virulentnost soja *D. nodosus*. Ukoliko je infekcija izazvana vrlo virulentnim sojem *D. nodosus*, oboljenje se naziva *Contagiosus ovine digital dermatitis (CODD)* i tok bolesti se često završava „izuvanjem papka”. Brzom identifikacijom agensa može da se predvide klinički oblik oboljenja, tok i prognoza bolesti. Benigni soj agensa izaziva samo blagi do srednje virulentan laminitis, sa slabo izraženim interdigitalnim dermatitisom, kada je ispoljeno šepanje životinje, na jednu ili dve noge. Vrlo virulentni soj uzrokuje težak oblik infektivnog interdigitalnog dermatitisa, kao gnojno-nekrotičnog dermatitisa, sa značajnim oštećenjem rožine, uz izrazito šepanje životinja.

Zarazna šepavost ovaca je prisutna u skoro svim zemljama sveta, naročito u zemljama sa razvijenom ovčarskom proizvodnjom (Novi Zeland, Australija i UK), u kojima nanosi i značajne ekonomske štete.

U našoj zemlji zarazna šepavost ovaca se uglavnom javlja u Raškoj oblasti, Istočnoj Srbiji i Vojvodini, ali u različitom procentu od stada do stada.

Nastanku i rasprostranjenosti ovog oboljenja značajno doprinosi neredovna i nepravilna obrada papaka (važna zootehnička mera), kao i niz drugih predisponirajućih faktora kao što su meka i vlažna zemlja, loši klimatski uslovi (toplo i vlažno vreme).

* Rad primljen za štampu 21. 9. 2004. godine

** Dr Biljana Radojičić, vanredni profesor, dr Horea Šamanc, redovni profesor, dr Ivan Ivanov, redovni profesor, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

U preveniranju, odnosno profilaksi, kao i terapiji zarazne šepavosti ovaca koja je kompleksne prirode, bilo je pokušaja sa primenom različitih dezinficijenasa. Tako se u literaturi navodi a u praksi sprovodi, dezinfekcija sa 10 posto bakar sulfatom, 5-8 posto formalinom, kao i u poslednje vreme, cink sulfatom, kako u supstanciji u obliku praška, tako i u obliku rastvora (od 1o-2o% ZnSO₄), više puta, u različitim vremenskim intervalima. Za dezinfekciju papaka ima nekoliko preskripcija. Neka od ovih sredstava su se pokazala kao vrlo efikasna.

Cink sulfat ima izvesne prednosti u dezinfekciji papaka: baktericidan je, dublje prodire u tkivo na mestu dejstva, štiti rožnati deo papka, manje je toksičan, ekološki je prihvatljiv (lakše rešiv za uklanjanje) i jeftiniji je od ostalih pomenutih dezinficijenasa.

Upotreba antibiotika je opravdana samo kod pojedinačnih, izolovanih slučajeva i to u lečenju interdigitalnih dermatitisa, dijagnostikovanih na više nogu. Međutim, upotreba antibiotika širokog spektra u obliku spreja u interdigitalni prostor, pokazala se opravdanom i efikasnom.

Imunoprofilaksa daje različite rezultate i uglavnom se primenjuje kod mladunčadi (šilježadi) i ovaca u ranom graviditetu.

Samo redovna i stručna obrada papaka, upotreba dezinficijensa cink sulfata u obliku rastvora po utvrđenoj proceduri, primena antibiotika u retkim slučajevima, korišćenje pašnjaka na dobro dreniranim zemljištima i vakcinacija određenih kategorija životinja, mogu zajedno, da doprinesu efikasnoj eradikaciji ovog „upornog” oboljenja ovaca.

Ključne reči: savremeni pristup, dijagnostika, profilaksa, terapija, zarazna šepavost ovaca

Uvod / Introduction

Zarazna šepavost ovaca je hronično, infektivno oboljenje akropodijuma ovaca, ređe koza i divokoza, polifaktorijalne prirode. Rasprostranjeno je širom sveta i nanosi značajne ekonomske gubitke u ovčarskoj proizvodnji. Pored manjeg broja živorođene jagnjadi, prisutan je lošiji kvalitet i manja količina vune.

Obolevanje od zarazne šepavosti ovaca, odnosno morbiditet procenualno je različito izražen i u zavisnosti od regiona je od 10 do 90 posto. Mortalitet od ove bolesti je nizak, ukoliko se izuzmu eutanazije teških slučajeva ili uginuća usled nekih kombinovanih dijagnoza.

U našoj zemlji, zarazna šepavost ovaca je najčešće oboljenje ovaca uopšte. Do sada je najviše slučajeva od ove bolesti registrovano u različitim stadijima ovaca u Raškoj oblasti, Istočnoj Srbiji i u nekim delovima Vojvodine (od 10 do 70 posto).

Da bi se zarazna šepavost iskorenila ili barem svela na manji broj obolelih iz određenih stada ovaca, odnosno regiona, mora veoma ozbiljno i planski da se pristupi eradikaciji ove bolesti. Zbog toga je potrebno da se sprovede niz mera, a one podrazumevaju: redovno obrezivanje papaka (triming), preventivnu dezinfekciju zdravih i intaktnih papaka rastvorom cink sulfata, vakcinaciju određenih kategorija (šilježad i ovce u ranom graviditetu), karantin za novonabavljena grla i selekciju rasa otpornih na zaraznu šepavost.

Samo ukoliko se ove mere redovno sprovode i to, pre svega, da ih sprovode stručnjaci, odnosno edukovani farmeri, može da se očekuje uspeh u suzbijanju ove bolesti. Ove mere, na primer, preporučuje Ministarstvo za poljoprivredu i hranu (MAFF) u Velikoj Britaniji. Redovno ih propisuju, poštuju i sprovode stručnjaci i edukovani farmeri pa se tako doprinosi boljim ekonomskim efektima u ovčarskoj proizvodnji uopšte. U ovoj zemlji inače, godišnje oko tri miliona ovaca oboli od laminitisa i više od milion grla od zarazne šepavosti ovaca [6].

Etiopatogeneza zarazne šepavosti ovaca / *Etiopathogenesis of footrot in sheep*

U nastanku samog oboljenja presudnu ulogu ima *Dichelobacter nodosus*, (raniji naziv *Bacteroides nodosus*), sa više sojeva, od kojih su tri posebno važna u nastanku zarazne šepavosti ovaca: benigni, intermedijarni i vrlo virulentni soj [5]. Od zarazne šepavosti ovaca mogu da obole sve ovce, nezavisno od rase, starosti i pola, mada je poznato da su odrasle ovce više prijemčive nego jagnjad, ili, da je merino rasa ovaca više prijemčiva, od, na primer rase romanovski [7]. Samom nastajanju oboljenja doprinosi više faktora: nedovoljno stručno i pravilno obrađeni papci (važna zootehnička mera), vlažna i meka zemlja, kišovito vreme, visoka vlažnost i toplota (proleće i jesen), ali je prisustvo kliconoša najznačajnije u samom nastanku i širenju bolesti, kao i prisustvo životinja sa mehaničkim *insultima* na akropodijumu. Smatra se da i paraziti tipa *Strongiloides* mogu da imaju uticaj u prodiranju kroz razmekšane delove u interdigitalnom prostoru papaka, a sa njima onda prodiru bakterije kao, na primer, *Spirocheta penortha* i/ili *Fusobacterium necrophorum*, *Actinomyces pyogenes* ili *Arcanobacterium pyogenes* kojih ima u zemlji, stajnjaku, pa naravno i između samim papaka. Neke životinje mogu da budu kliconoše u dužem vremenskom periodu, bez jasno ispoljene kliničke slike. Isto tako, bolest može da traje mesecima i godinama kod izvesnog broja životinja, bez izraženog šepanja.

Za sam razvoj kliničke slike i težinu patološkog procesa veliki značaj imaju predisponirajući faktori kao što su mehaničko oštećenje papaka ili tzv. *insult* koji su uzrokovali bodljikave žice, strnjišta, oštro i nepravilno kamenje), odnosno nepravilno trošenje rožnatog dela papaka, toplo i vlažno vreme, meka i vlažna zemlja koja doprinosi razmekšavanju rožine, što sve zajedno čini etiopatogenezu kompleksnom. Dakle, uzajmano sadejstvo svih ovih činilaca, kao i prisustvo vrlo virulentnog soja *D. nodosus*, neophodnog za sam razvoj kontagioznog ovinog

digitalnog dermatitisa ili *CODD*, koji je predložen i prihvaćen u zamenu za naziv zarazne šepavosti ovaca (footrot) koji je isključivo uzrokovan virulentnim sojem *D. nodosus* [9].

Ubrzo nakon prodiranja mikroorganizama kroz oštećeni deo papka nastaje laminitis, interdigitalni dermatitis, a posle izvesnog vremena može da dođe do „podminiranja” tabanskog dela papka i uvlačenja procesa u interdigitalni prostor ispod rožine, abaksijalno, subaksijalno, i/ili i da dođe do *exungulatio*, odnosno „izuvanja papka”.

Klinička slika / Clinical picture

S obzirom na ukazanog uzročnika sa novodefinisanim gradacijama njegove virulentnosti izmenjen je delom pristup u prepoznavanju i tumačenju oblika kliničke slike u smislu najmanje tri oblika:

- laminitis,
- interdigitalni dermatitis (benigna, srednja virulentna forma),
- kontagiozni ovin digitalni dermatitis (*CODD*) kojeg prouzrokuje vrlo

virulentni soj *D. nodosus*.

Pažljivo i stručno raspoznavanje *CODD* od apscesa ili nekih drugih infektivnih interdigitalnih dermatitisa dovodi do daljeg brzog i uspešnog sprovođenja trijaže obolelih od zdravih životinja i blagovremenog pristupa profilaksi, terapiji i naravno, eradikacije ovog „upornog” oboljenja koje nanosi značajne ekonomske štete u ovčarskoj proizvodnji (slike 1, 2, 3 i 4).

Oboljenje najčešće počinje izrazitim šepanjem na jednu ili dve noge. Lokalno, između papaka se primeti crvenilo različitog intenziteta, prisustvo nekrotičnih naslaga u interdigitalnom prostoru, kasnije tzv. „podminiranost” papka na tabanskom, subaksijalnom ili abaksijalnom delu akropodijuma, ispod same rožine, [3]. Miris nekrotičnih naslaga je najčešće vrlo neprijatan. Ovce nemaju apetit, gube na težini i slabije se kreću. Nastaje pad kvaliteta i kvantiteta runa.

Ukoliko su ovce sjagnjene i u visokom graviditetu, često zaostaju u stadu ili leže, retko i teško se podižu. Dolazi do prevremenih ili otežanih porođaja, a neretka su i uginuća mladunčadi [1].

Ovakva stanja su delikatna za lečenje i najčešće je *prognoza in fausta*, posebno onda kada nastane „izuvanja papka” ili *exungulatio*.

Ponekada je u takvim stanjima (šepanje na dve ili tri noge) indikovana i sprovedena eutanazija.

Diferencijalno dijagnostički treba da se zna da se razlikuju obični digitalni dermatitis ili footscald, kojeg uzrokuje *Fusobacterium necrophorum* i apsces koji je pored infekcije uzrokovane sa *F. necrophorum* najčešće kombinovan sa *Actinomyces pyogenes* i svakako neke specifične infektivne laminitise i interdigitalne dermatitise, kao kod slinavke i šapa, na primer, od *CODD* ili virulentnog footrota ovaca [8].



Slika 1.
Figure 1.



Slika 2.
Figure 2.



Slika 3.
Figure 3.



Slika 4.
Figure 4.

Profilaksa i terapija / *Prophylaxis and therapy*

S obzirom da u etipopatogenezi ima više predisponirajućih faktora koji uzrokuju zaraznu šepavost ovaca, ipak, za nastanak *CODD* najznačajnije je prisustvo vrlo virulentnog soja *D. nodosus*, kojeg možemo uspešno da izolujemo u laboratorijskim uslovima i determinišemo soj takozvanim „brzim elastin testom”. Tako znamo u kojoj će formi oboljenje da se ispolji, a samim tim možemo da predvidimo i ishod bolesti. Profilaksa i terapija koje treba da se preduzmu su kompleksne, kombinovane i dugotrajne procedure, ponekada sa slabim izgledom na uspeh, ukoliko su slučajevi zapušteni i ukoliko je oboljenjem zahvaćeno više od 30 posto životinja u stadu i naravno ako je udarni agens virulentni soj *D. nodosus*.

Međutim, ako se u stadu redovno pregleda akropodijum, izoluju bolesne životinje (pregled papaka, obrezivanje rožine i mehaničko čišćenje interdigtalnog prostora, profilaktička dezinfekcija papaka kod svih životinja u 10% rastvoru cink sulfata u vremenskom periodu od pet minuta (najkraće), do jednog časa (najduže), te ponavljanjem procedure za pet dana (najranije) i za 21 dan (najkasnije), tako da bi bila tri tretmana dezinfekcije u roku od mesec dana posle preduzimanja mera profilakse i na taj način bi zarazna šepavost ovaca mogla da se svede na sporadične slučajeve.

U literaturi postoji razni podaci o primeni dezinfekcije i drugih mera za uspešno suzbijanje i eradikaciju zarazne šepavosti ovaca. Tako se ova bolest uspešno može da suzbije primenom 5-8 % rastvora formalina, nakon pet dana ovce treba držati u 10% rastvoru cink sulfata, a 21. dana tretman ponoviti, ali sada sa 20% rastvorom cink sulfata. Uz to, kod bolesnih životinja na više nogu, indicovana je i primena antibiotika, lokalno i sistemski. Dobri rezultati su postignuti hloramfenikolom sa ili bez joda (lokalno).

Postavljanje zavoja na nogama, odnosno papcima, predstavlja važnu medicinsku meru, koja štiti obrezani, meki tabanski deo papka nakon obrade i dezinfekcije, naročito onda ukoliko smo sam zahvat triminga izveli dublje, a životinje izlaze na iste pašnjake. (Preporuka je da se pašnjaci menjaju posle preventivne dezinfekcije, i da se redovno menja stelja u torovima uz prethodno detaljno higijensko čišćenje podloge i primene cink sulfata u supstanciji, pre postavljanja nove stelje).

Imunoprofilaksa može da se sprovodi, ali sa slabim je izgledima na postizanje efikasnog i dugotrajnog imuniteta [4].

Kompletnu proceduru profilakse i eventualnu primenu antibiotske terapije kod bolesnih životinja treba ponovljati (najmanje dva puta godišnje), naročito u stadima ovaca u kojima je prisutna ova bolest u visokom procentu.

Preventivna i terapijska dezinfekcija papaka cink sulfatom / *Preventive and therapeutic disinfection of hoofs with zink sulphate*

S obzirom da se za profilaksu i terapiju papaka kod ovaca koristi više jedinjenja (bakar sulfat, formalin i cink sulfat) danas je opšteprihvaćeno, naročito

u zemljama sa razvijenim ovčarstvom da se najefikasnija dezinfekcija papaka sprovodi primenom rastvora cink sulfata. Najčešće se koristi monohidratni ili heptahidratni cink sulfat sa udelom mase najmanje od 35 posto cinka. Cink sulfat ima više prednosti od drugih navedenih dezinficijenasa, a to su:

- dublje prodire u tkivo (2-3 mm),
- baktericidan je,
- štiti rožnu ploču (čini je čvršćom),
- manje je toksičan,
- stabilan je u rastvoru (čuvanje u plastičnoj buradi su isključiva preporuka!),
- ekološki je prihvatljiv (lakše se uklanja u prirodi od npr. formalina), i
- jeftiniji je od drugih navedenih dezinfekcionih sredstava.

Eradikacija zarazne šepavosti / *Eradication of footrot*

Eradikacija zarazne šepavosti ovaca se teško sprovodi u zapuštenim stadima i kontaminisanim pašnjacima i regionima. Efikasna eradikacija mora da podrazumeva detaljan pregled svih ovaca (akropodijuma), najmanje dva puta godišnje, pred ispašu i ulazak u zimske objekte. Pored toga, takođe je značajno da se obavi:

- laboratorijska determinacija soja agensa *D. nodosus* (brzim elestin testom),
- mehanička obrada papaka (striktno na jednom mestu spaljivanje rožine i nekrotičnih naslaga),
- preventivna dezinfekcija papaka svih zdravih grla, najmanje dva puta godišnje,
- izdvajanje i lečenje bolesnih grla (dezinfekcija papaka, primena antibiotika lokalno i eventualno sistemski),
- promena pašnjaka (po mogućnosti nakon obrade i dezinfekcije papaka),
- imunoprofilaksa kod šilježadi ženki i gravidnih ovaca u ranom periodu graviditeta) i
- po mogućnosti selekcija rasa ovaca otpornih na *CODD*.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / *References*

1. Blood D. C.: Pocket Companion to Veterinary Medicine, Bailliere Tindall, 1994. - 2. Clarkson M. J., Faull W. B.: A Handbook for the Sheep Clinician, Fourt Revised Edition, Liverpool, University Press, 1990. - 3. Grogono-Thomas R., Jhonston A. M.: Study of ovine lameness. MAFF Final Report, MAFF open contract 0C5945K, London, DEFRA, Publication, 1997. - 4. Hunt J. D., Jackson D.C., Wood P. R., Stewart D. J., Brown L. A.: Immuno-

logical parameters associated with antigenic competition in a multivalent footrot vaccine, *Vaccine*, 13, 1649-1657, 1995. - 5. Jelinek P. D., Depiazzi L. J., Galvin D. A. Spicer I. T., Palmer M. A., Pitman D. R.: Occurrence of different strains of *Dichelobacter nodosus* in new clinical lesion in sheep exposed to footrot associated with multi-strain infection. *Australian Veterinary Journal*, 78, 273-276, 2000. - 6. MAFF (2000b): Economic Reports Strategy of Agriculture, March 2000. Accessed Januar 10, 2001. - 7. Skerman T. M., Erasmuson S. K., Morrison L. M.: Duration of resistance to experimental footrot infection in Romney and merino sheep vaccinated with *Bacteroides nodosus* of adjuvant vaccine, *New Zealand Veterinary Journal*, 30, 27-31, 1982. - 8. Wassink G. J., Grogono-Thomas, Moore L. J., Green L. E.: Risk factor associated with the prevalence of footrot in sheep from 1999-2000, *Veterinary Record*, March, 22, 152, 351-358, 2003. - 9. Wassink G. J., Green L. E.: Footrot in sheep, farmers practices and attitudes. *Veterinary Record*, 149, 489-490, 2001.

ENGLISH

CONTEMPORARY APPROACH IN DIAGNOSTICS, PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF FOOTROT IN SHEEP

Biljana Radojičić, H. Šamanc, I. Ivanov

Footrot in sheep is a chronic, infectious disease of the acropodium in sheep, less frequently in goats and mountain goats, of a multifactor nature, which is also considered to be a disease of poor management in sheep breeding. Over the recent years, *Dichelobacter nodosus* is given as the main cause, previously known as *Bacteroides nodosus*. Coaction with several other saprophytic and pathogenic bacteria is no longer so significant in etiopathogenesis, and it is considered more important to determine the virulence of the strain *D. nodosus*. The disease is called contagious ovine digital dermatitis (CODD) if the infection was caused by a very virulent strain of *D. nodosus*, and the disease often ends with the so-called removal of the foot. A speedy identification of the agent can provide insight into the clinical form of the disease, its course and predicted outcome. A benign strain of the agent causes only a mild to medium virulent laminitis, with poorly expressed interdigital dermatitis, when the animal openly limps on one or two legs. A very virulent strain leads to a grave form of infectious interdigital dermatitis, as a suppurous-necrotic dermatitis, with significant damage to the bone and expressed limping of the animal.

Footrot is present in sheep in almost all countries of the world, in particular in countries with a developed sheep production (New Zealand, Australia and the United Kingdom), where it causes significant economic damages.

In our country, footrot in sheep occurs mainly in the Raska district, eastern Serbia and Vojvodina province, but the percentage varies from herd to herd.

The irregular and incorrect processing of hoofs (an important zootechnical measure) significantly contributes to the occurrence and spreading of this disease, as well as a series of other contributing factors, such as soft and moist earth, bad climatic conditions (warm and humid weather).

In activities on prevention and prophylaxis of this disease, as well as the treatment of footrot in sheep, which is complex in nature, there have been attempts to apply different disinfectants. For instance, disinfection with 10% copper sulphate, 5-8% formalin, as well as, more recently, zinc sulphate, either in the form of a powder or as a solution (from 10-20% ZnSO₄), several times during different time intervals, are recommended in litera-

ture and are being implemented in practice. There are a number of prescriptions for disinfection of hoofs and some of them have been shown to be very efficient.

Zink sulphate has certain advantages in hoof disinfection: it is a bactericide, it penetrates deeper into the tissue in the crucial spot, it protects the horny part of the hoof, it is less toxic, ecologically acceptable (more readily disposable), and less expensive than other mentioned disinfectants.

The use of antibiotics is justified only in individual isolated cases, in the treatment of interdigital dermatitis diagnosed on several legs. However, the application of wide-specter antibiotics sprayed into the interdigital space has proven justified and efficient.

Immunoprophylaxis yields different results and is mostly implemented in lambs and sheep in early stages of gravidity.

Only regular and expert processing of hoofs, using a zink sulphate disinfectant in the form of a solution according to a prescribed procedure, the use of antibiotics in rare cases, putting animals to pasture in well-drained soil, and vaccination of certain categories of animals can all significantly contribute to the efficient eradication of this persistent disease in sheep.

Key words: contemporary approach, diagnostics, prophylaxis, therapy, footrot in sheep

РУССКИЙ

СОВРЕМЕННЫЙ ПРИСТУП В ДИАГНОСТИКЕ ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ЗАРАЗНОЙ ХРОМОТЫ ОВЕЦ

Биљана Радоичич, Х. Шаманц, И. Иванов

Заразная хромота овец – хроническое, инфекционное заболевание акроподиума овец, реже коз и диких коз, полифакториальной природы, для которой считается и что болезнь плохого менеджмента в овцеводстве. Последних несколько лет как главный возбудитель приводится *Dichelobacter nodosus*, более ранее название *Bacteriodes nodosus*. Соучастие с несколько других сапрофитных и патогенных бактерий не больше столько значительное в этиопатогенезе, уже считается более важным определить вирулентность штамма *D. nodosus*. Поскольку инфекция настала с очень вирулентным штаммом *D. nodosus*, заболевание называется *Contagiosus ovine digital dermatitis (CODD)* и течение болезни часто заканчивается с "разуванием копыта". Быстрой идентификацией агента можно предвидеть клиническую форму заболевания, течение и прогноз болезни. Добракачественный штамм агента вызывает только мягкий до средне вирулентный ламинит, с слабо выраженным интердигитальным дерматитом, когда проявлена хромота животного, на одну или две ноги. Очень вирулентный штамм приводит до тяжёлой формы инфекционного интермедиального дерматита, в качестве гнойно-некротического дерматита, с значительным повреждением рожища, при выраженной хромоте животных.

Заразная хромота овец присутствующая в почти всех странах мира, особенно в странах с развитым овцеводческим производством (Новая Зеландия, Австралия и УК), где наносит и значительные экономические ущербы.

В нашей стране заразная хромота овец главным образом является в Рашкой области, Восточной Сербии и Воеводине, но в различном проценте со стада на стадо.

В возникновении и расширении этого заболевания значительно содействует нерегулярная и неправильная обработка копытец (важная зоотехническая мера), словно и ряд других предрасполагающих факторов, как мягкая и влажная земля, плохие климатические условия (тёплая и влажная погода).

В превенировании, или профилактике словно и терапии заразной хромоты овец, которая комплексной природы, было попыток с применением различных дезинфектантов. Так в литературе проводится, а в практике проводится, дезинфекция с 10% меди сульфатом, 5-8% формалином, словно и в последнее время, цинка сульфатом, как в субстанции в форме порошка, так и в форме раствора (от 10-20% ZnSO₄), много и ряд, в различных временных интервалах. Для дезинфекции копытцев имеет несколько предписаний. Некоторые из этих средств показали как очень эффективны.

Цинка сульфат имеет известные преимущества в дезинфекции копытец: бактерицидный, глубже проникает в ткань на месте действия, охраняет роговую часть копыта, меньше токсичен, экологически приемлем (легче решим для убирания) и дешевле остальных упомянутых дезинфектантов.

Употребление антибиотиков оправданное только у отдельных, изолированных случаев а именно в лечении интердигитальных дерматитов, диагностированных на больше ног. Между тем, употребление антибиотиков широкого спектра в виде спрея в интердигитальный простор, показалось оправданным и эффективным.

Иммунопрофилактика даёт различные результаты и главным образом применяется у молодняка (овец) и овец в ранней беременности.

Только регулярная и специальная обработка копытец, употребление дезинфектантов цинка сульфата в виде раствора по утверждённой процедуре, применение антибиотиков в редких случаях, пользование пастбищ на хорошо дренированных землях и вакцинация определённых категорий животных, могут вместе, содействовать эффективному искоренению этого „упорного“ заболевания овец.

Ключевые слова: современный приступ, диагностика, профилактика, терапия, заразная хромота овец

**PATOGENEZA INFEKCIJE SPOLJAŠNJEG I SREDNJEG UHA
PASA I MAČAKA******PATHOGENESIS OF OTITIS EXTERNA AND OTITIS MEDIA IN DOGS
AND CATS*****N. Popović****

Oboljenja spoljašnjeg i srednjeg uha (Otitis externa i Otitis media) jesu čest klinički problem kome se, uglavnom, pristupa na pogrešan način. Smatramo da je pristup obolelom uhu pasa i mačaka u našoj tzv. maloj praksi najčešće pogrešan. Naime, klasičan pristup upali spoljašnjeg uha svodi se na čišćenje uha najčešće vatom i vodonikom, a zatim na ukapavanje tokom nekoliko narednih dana kapi za uši za upotrebu u veterini ili humanoj medicini. Nešto savesniji pristup, takođe, podrazumeva antibiotski tretman, topikalni i/ili sistemski, ali na osnovu antibiograma. Ako postoji sumnja na prisustvo stranog tela, veterinar će da se posluži otoskopom i tu se ceo dijagnostički pristup u našim uslovima najčešće završava. Ovakve procedure najčešće ne mogu da reše problem, tako da se bolest posle izvesnog vremena vraća ili pretvara u hronični rekurentni Otitis externa, što je jedan od najvećih problema u dermatologiji pasa. Iskustvo ukazuje da naše kolege ne poznaju patogenezu infekcije spoljašnjeg i srednjeg uha i da je to razlog zbog koga dijagnostici i terapiji pristupaju na pogrešan način. Najbitnije je da se ima u vidu da su bakterije i gljivice vezane za patološki proces u ušnom kanalu samo oportunistički mikroorganizmi, a nikada primarni patogeni sami po sebi odgovorni za Otitis externa. Antibiotikom ili antimikotičnim tretmanom ne leči se osnovna bolest koja je izazvala upalu već samo njene posledice.

Veliki broj činilaca uključen u upalu spoljašnjeg i srednjeg uha tradicionalno se deli na primarne, predisponirajuće, sekundarne i potpomažuće. Osnova za uspešno lečenje Otitis externa i Otitis media jeste prepoznavanje, eliminisanje ili kontrolisanje primarnih faktora (atopija, nutritivna alergija, poremećaji keratinizacije, parazitska infestacija). Predisponirajuće faktore treba uočiti da bi se smanjila učesta-

* Rad primljen za štampu 10. 11. 2004. godine

** Dr Nikola Popović, redovni profesor, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

lost rekurencije. Najčešći predisponirajući faktori su dlake u kanalu uha ili na konkavnoj strani penduloznih ušnih školjki. Takođe su često prisutna oštećenja ili preterana vlaga u kanalu kao posledica nepravilnog tretmana spoljašnjeg uha. U predisponirajuće faktore ubrajaju se i abnormalnosti u građi ušnog kanala poput stenozе često prisutne kod šar peja. Sekundarni faktori – bakterije i gljivice se u našim uslovima pogrešno smatraju uzrokom zapaljenja uha. Njihovim suzbijanjem dolazi do kliničkog poboljšanja, ali ne i do trajnog izlečenja bolesnog procesa.

Potpomažujući faktori jesu glavni razlog slabog odgovora na terapiju. Očituju se kao progresivne patološke promene samog kanala spoljašnjeg uha, promene timpanične membrane i promene u srednjem uhu. Samo ukoliko se navedeni faktori koji manje ili više učestvuju u upali uha imaju u vidu i kao takvi leče, efekat terapije može da bude pozitivan, što nažalost često nije slučaj.

Ključne reči: pas, mačka, spoljašnje i srednje uho, patogeneza infekcije

Uvod / Introduction

Oboljenja spoljašnjeg i srednjeg uha (*Otitis externa, Otitis media*) jesu čest klinički problem kome se u našim uslovima uglavnom pristupa na pogrešan način. Uslov za pravilno rešavanje ovih bolesnih procesa je razumevanje njihove patogeneze. Mnogobrojni faktori koji su uključeni u upalu spoljašnjeg i srednjeg uha, tradicionalno se dele u navedene kategorije:

1. Primarni faktori podrazumevaju oboljenja ili agense koji direktno dovode do *otitis externa*.

2. Predisponirajući faktori povećavaju rizik za nastanak upale spoljašnjeg ušnog kanala, pri čemu neki od njih u pojedinim situacijama mogu da budu i primarni faktori.

3. Sekundarni faktori su specifični agensi koji uzrokuju patološke promene u uslovima abnormalnog ušnog kanala najčešće u vezi sa primarnim ili predisponirajućim faktorima.

4. Potpomažujući faktori jesu rezultat inflamatornih patoloških promena i nastaju kao kombinacija primarnih predisponirajućih i sekundarnih faktora. Ovi faktori nisu specifični za pojedina oboljenja i uočavaju se u hroničnim slučajevima.

Naši veterinari najčešće dijagnostikuju i leče sekundarne faktore, zanemarujući primarne razloge nastanka oboljenja uha, zbog čega je i očekivano da terapija, uglavnom, ima privremeni efekat.

**Primarni razlozi nastanka Otitis externa i Otitis media /
Primary causes of the occurrence of Otitis externa and Otitis media**

Od suštinske važnosti jeste da primarni faktori nastanka *Otitis externa* i *Otitis media* budu identifikovani ili kontrolisani.

Tabela 1. *Primarni razlozi nastanka Otitis externa i Otitis media /
Table 1. Primary causes of the occurrence of Otitis externa and Otitis media*

Hipersenzitivna oboljenja / Hypersensitive diseases
Atopija / <i>Atopy</i>
Nutritivna alergija / <i>Nutritive allergy</i>
Kontaktni alergijski ili iritirajući dermatitis / <i>Contact allergic or irritation dermatitis</i>
Reakcija na lekove / <i>Reaction to drugs</i>
Paraziti / Parasites
<i>Otodectes cynotis / Otodectes cynotis</i>
<i>Demodex / Demodex</i>
<i>Sarcoptes/Notoedres / Sarcoptes/Notoedres</i>
<i>Trombicula / Trombicula</i>
Krpelji / <i>Ticks</i>
Mikroorganizmi / Microorganisms
Dermatofitoza / <i>Dermatophytosis</i>
<i>Sporotrix schenckii / Sporotrix schenckii</i>
<i>E. coli, Pseudomonas aeruginosa / E. coli, Pseudomonas aeruginosa</i>
Metbolički poremećaji / Metabolic disorders
Seбореja posebno idiopatska / <i>Seborrhea, especially idiopathic</i>
Hipotireoza, Hiperadrenokorticism / <i>Hypotireosis, hyperadrenocorticism</i>
Metabolička epidermalna nekroza / <i>Metabolic epidermal necrosis</i>
Disbalans polnih hormona / <i>Disbalance of sexual hormones</i>
Poremećaj u lučenju ceruminoznih žlezda / Disorders of ceruminous gland secretion
Apokrina hiperplazija / <i>Apocrine hyperplasia</i>
Sebaceozna hiperplazija/hipoplazija / <i>Sebaceous hyperplasia/hypoplasia</i>
Promenjen kvalitet sekrecije / <i>Altered quality of secretion</i>
Strana tela / Foreign bodies
Biljni materijal (popino prase) / <i>Plant material (Foxtail Barley)</i>
Dlake / <i>Hairs</i>

nastavak tabele 1.

Autoimuna oboljenja / Autoimmune diseases
<i>Lupus erythematosus / Lupus erythematosus</i>
<i>Pemphigus foliaceus / Pemphigus foliaceus</i>
<i>Pemphigus erythematosus / Pemphigus erythematosus</i>
Virusna oboljenja / Viral diseases
Štenećak / <i>Canine distemper virus</i>
Juvenilni celulitis / <i>Juvenile cellulitis</i>
FLV, FIV / <i>FLV, FIV</i>
Druga, različita oboljenja / Other, various diseases
Erythema multiforme / <i>Erythema multiforme</i>
Reakcija na lekove / <i>Reaction to drugs</i>
Solarni dermatitis / <i>Solar dermatitis</i>
Vaskulitis / <i>Vasculitis</i>
Eozinofilni granulom / <i>Eosinophilic granuloma</i>

Primarni razlozi nastanka hroničnog ili rekurentnog *Otitis externa* ili *Otitis media* jesu najčešće atopija, nutritivna alergija i poremećaji epitelizacije (primarna idiopatska seboreja). Osim navedenih faktora, paraziti kao što su *Otodectes*, *Notoedres* *Sarcoptes*, *Demodex* i krpelji takođe mogu da budu sami po sebi (primarni) razlog nastanka otitisa.

Prema našim zapažanjima *Otodectes cynotis* je odgovoran za 70 posto slučajeva *Otitis externa* mačaka. Prema rezultatima drugih autora, ovaj parazit je uzrok zapaljenja spoljašnjeg kanala uha pasa u 5 do 10 posto. Eksudat tipičan za ušnog šugarca je tamno braon do crne boje, suvi granulirani materijal. Prisustvo unilateralnog eksudata navedenih karakteristika dovoljan je razlog za uništavanje otodektesa. Tim pre što se ovaj parazit ne nalazi uvek lako u ušnom kanalu. Treba imati u vidu da su dva ili tri parazita dovoljna da izazovu klinički manifestan otitis, a da se pri tom ne mogu lako da nađu u uzorku iz kanala. Takođe, kada inflamacija uzrokovana ovim parazitima postane dovoljno jaka, može da se dogodi da oni napuste uho ili budu uništeni. Može da se smatra da izvori infestacije mogu da budu i asimptomatski nosioci ovog uzročnika. Posle sekundarne infestacije izazvane otodektesom, eksudat uha postaje svetliji i više kremaste nego suve konzistencije.

Demodikoza uha kao jedino prisutna infestacija izazvana demodeksom je retka, i češća kod mačaka nego kod pasa. U osnovi ovog oboljenja kod mačaka najčešće postoji imunosupresivno oboljenje (FLV, FIV) ili *dijabetes melitus*.

Mikroorganizmi su u najvećem procentu takozvani sekundarni faktori nastanka *otitis externa*. Samo ponekada, u sklopu sa imunodeficijentnim oboljenjima, gram-negativne bakterije poput *E. coli* i *Pseudomonas aeruginosa* mogu da budu primarni razlog nastanka oboljenja uha.

Hipersenzitivna stanja poput atopije, nutritivne alergije i kontaktnog alergijskog dermatitisa često su primarni razlozi nastanka *otitis externa*. U takvim slučajevima, uobičajeno se javljaju eritem, edem i voštani iscedak. Hipersenzitivna reakcija je najčešći razlog hroničnog ili rekurentnog *Otitis externa*.

Sekundarna infekcija izazvana malasezijom ili bakterijama pojačava inflamaciju, a iscedak postaje obilniji. Simptome koji su posledica primarne bolesti (primarnih faktora), vlasnik najčešće i ne zapaža. Do posete veterinaru dolazi tek kada simptomi postanu uočljivi, tj. kada sekundarni faktori ispolje svoje delovanje. Treba znati da hipersenzitivna upala može da bude unilateralna.

Prema našem iskustvu, najčešći razlog upale spoljašnjeg kanala uha je atopija. Kao jedini simptom atopije, otitis se javlja u 3 do 20 posto slučajeva (u zavisnosti od autora). Sa druge strane, 17 posto do 55 posto atopičnih pasa ima problem sa upalom uha. Pri tome, treba da se ima u vidu da je 10 posto pasa od ukupne populacije atopično. Inflamacija na bazi atopične reakcije, kod pasa najčešće zahvata ušnu školjku i vertikalni deo spoljašnjeg kanala uha. Atopični otitis je kod mačaka ređi i očituje se na ušnoj školjci i periauralnom predelu. U obe vrste životinja, horizontalni kanal pri atopičnom otitisu deluje relativno normalno.

U 20 posto slučajeva nutritivne alergije jedini simptom može da bude otitis. Takođe, treba znati da se kod 80 posto pasa alergičnih na hranu manifestuje *Otitis externa*.

Kada se opravdano pretpostavlja da se radi o alergijskoj upali spoljašnjeg ušnog kanala bez drugih simptoma alergijskog oboljenja (prilikom fizičkog pregleda ili u istoriji bolesti), veoma verovatno se radi o nutritivnoj alergiji. Ovo se posebno odnosi na retrivere i kokere, a uopšte na pse mlađe od godinu dana.

Za razliku od pasa, kod mačaka se nutritivna alergija očituje kao facijalni dermatitis, dok se otitis retko pojavljuje.

Otitis externa kao posledica alergijskog kontaktnog dermatitisa je najčešće posledica lekova ili nosača (propilen glikol). Ove supstancije svoje neželjeno delovanje ispoljavaju na već promenjenoj koži uha tako da se ne radi o pravom kontaktnom dermatitisu, već više o iritirajućem efektu.

Metabolički poremećaji imaju kao posledicu abnormalnosti u produkciji korneocita, deskvamaciji, proizvodnji lipida i poremećaje u sekreciji žlezda spoljašnjeg ušnog kanala. Ovakvi slučajevi se očituju kao hronični ceruminozni otitis.

Hronični ceruminozni otitis u osnovi ima najčešće metaboličke poremećaje.

Endokrinopatije poput hipotireoidizma, tumora sertolijevih ćelija i ovarijalnih disbalansa mogu da imaju kao posledicu hronični ceruminozni otitis. U osnovi ovih procesa je promena karatinizacije i glandularne sekrecije.

Najčešća endokrinopatija sa efektom na uši jeste hipotireoza.

Ceruminozni otitis eksterna takođe može da bude posledica primarne idiopatske seboreje, ali i drugih vidova seboreje. Tipičan primer su koker španijeli sa primarnom idiopatskom seborejom kod kojih se, po pravilu, razvija otitis eksterna i medija, a u daljem toku progresivni kalcifikovan otitis. Pri tome treba imati u vidu da bolesti sa poremećajima keratinizacije koje zahvataju ušne kanale, najčešće prate promene na ušnim školjkama i drugim kutanim simptomima.

Strano telo je dobro poznati primarni razlog upale uha. Najčešće su prisutni akutni simptomi unilateralnog otitisa. Kada se strano telo pronađe u uhu, dijagnoza je jasna, međutim, postoje situacije pri kojima su mali komadići stranog tela duboko u ušnom kanalu i ne mogu da se vizualizuju. Ovo posebno ukoliko su prekriveni ceruminoznim ili purulentnim eksudatom. U takvim slučajevima, problem se jedino može da reši temeljnim ispiranjem uha.

Virusna oboljenja mogu da imaju veze sa upalom uha pasa i mačaka. Tako se kod štenećaka ponekada javlja purulentni otitis i kod mačaka sa FLV, FIV, što je verovatno posledica imunološke supresije, a ne direktnog delovanja virusa na kožu uha.

Predisponirajući razlozi nastanka *Otitis externa* i *Otitis media* / *Predisposing causes of occurrence of *Otitis externa* and *Otitis media**

Predisponirajući faktori povećavaju rizik nastanka upale uha. U kombinaciji sa primarnim i sekundarnim faktorima dovode do kliničke manifestacije bolesti i rekurencije.

Statističke analize ukazuju da se kod pasa sa oborenim ušima češće javlja *otitis externa*, a kao glavni razlog se navodi slabija ventilacija tj. otežano odavanje toplote iz kanala uha. U prilog toj teoriji ne govori činjenica da nema razlike u temperaturi ušnog kanala pasa sa oborenim i pasa sa uspravljenim ušima.

Velika količina dlaka koja se kod pojedinih rasa nalazi u kanalu uha (pudle, terijeri) otežava ventilaciju i izlučivanje normalnog sadržaja uha.

Kod pasa rase šar-pej, česte su rekurentne infekcije uha zbog stenozne ušnog kanala, što je svojstvo ove rase. Povećanje vlažnosti unutar kanala uha može da prouzrokuje maceraciju njegovog epitela i sekundarne kolonizacije i infekcije izazvane mikroorganizmima. Kvašenje za vreme plivanja i kupanja, osim maceracije epitela može da stimuliše aktivnost ceruminoznih žlezda, što ima kao posledicu opstrukciju ušnog kanala i razmnožavanje komensalnih mikroorganizama.

Sezonsko pojavljivanje početnih upala spoljašnjeg ušnog kanala objašnjava se promenom temperature i relativne vlažnosti spoljašnje sredine tokom smene godišnjih doba. Kliničke manifestacije ovakvih upala se javljaju najčešće dva meseca nakon klimatskih promena. Grubo čišćenje ušiju štapićima za uši može da izazove otok i eroziju njegovog epitela. Osim toga, antiseptički rastvori koji se koriste za čišćenje ušiju mogu da izazovu njegovu iritaciju ukoliko

se ušni kanal ne ispere fiziološkim rastvorom. Nepotrebna ili nedovoljno duga upotreba antimikrobnih topikalnih preparata može da bude uzrok kolonizacije ušnog kanala oportunističkim gram-negativnim bakterijama kao što su *Pseudomonas* i *Proteus*. Svaki proces koji uzrokuje suženje lumena spoljašnjeg kanala uha može da izazove promenu mikroklimata tog područja, što predisponira nastanak oportunističke infekcije. Ovo se takođe odnosi i na povišenu telesnu temperaturu.

Tabela 2. Predisponirajući razlozi nastanka Otitis externa i Otitis media /
Table 2. Predisposing causes of occurrence of Otitis externa and Otitis media

Oblik i građa uha / Shape and structure of ear
Stenoza kanala uha / Ear canal stenosis
Pendulozne ušne školjke / Pendulous ear conches
Previše dlaka u ušima / Excessive hair in ears
Preterana vlažnost / Excessive humidity
Kvašenje ušnog kanala za vreme plivanja ili kupanja / Wetting the ear canal during swimming or bathing
Velika vlažnost vazduha / High air humidity
Greške u terapiji / Mistakes in the course of therapy
Grubo čišćenje ušiju / Rough cleaning of ears
Topikalni iritanti / Topical irritants
Premećaj mikroflore uzrokovan primenom antimikrobnih preparata / Microflora disorders caused by the application of antimicrobial preparations
Opstruktivna oboljenja uha / Obstructive ear diseases
Neoplazije / Neoplasias
Polipi / Polyps
Sistemska oboljenja / Systemic diseases
Pireksija / Pirexia
Imunosupresivne bolesti / Immunosuppressive diseases

Sekundarni razlozi nastanka Otitis externa i Otitis media /
Secondary causes of occurrence of Otitis externa and Otitis media

Pod uticajem primarnih i/ili predisponirajućih faktora dolazi do promena u ušnom kanalu koje omogućavaju razvoj oportunističkih infekcija i patoloških promena, što komplikuje upalu spoljašnjeg kanala uha i otežava izlečenje.

U zdravom uhu normalno mogu da se pronađu gram-pozitivne koke, mada je kod 20 posto pasa kultura uha sterilna. Osim, od osobite važnosti je citološki uvid u prisustvo neutrofila i fagocitnu aktivnost.

Citološki nalaz je najbitniji momenat pri definisanju značaja mikroorganizama za upalu spoljašnjeg kanala uha.

Gljivica *Malassezija pachydermatis* se nalazi u ušnom kanalu kod oko 36% zdravih pasa. Njeno prisustvo u velikom broju je najčešća komplikacija alergijskog otitisa ili antibiotske terapije. Patološko delovanje je verovatno povezano sa metaboliškim produktima ovog mikroorganizma.

Topikalni iritanti su u ulozi sekundarnog razloga upale uha kada uzrokuju inflamaciju na koži ušnog kanala oštećenoj primarnim faktorima. Radi se o preparatima koji nemaju efekat na zdravu kožu (propilen glikol).

Strana tela male veličine (sitni komadići tkanina, prašina i slično) imaju ulogu sekundarnog razloga nastanka otitisa.

Tabela 3. Sekundarni razlozi nastanka *Otitis externa* i *Otitis media* /
Table 3. Secondary cause of occurrence of *Otitis externa* and *Otitis media*

Mikroorganizmi / <i>Microorganisms</i>
<i>Staphylococcus intermedius</i> / <i>Staphylococcus intermedius</i>
<i>Proteus</i> spp. / <i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas</i> spp. / <i>Pseudomonas</i> spp.
<i>Escherichia coli</i> / <i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp. / <i>Klebsiella</i> spp.
<i>Malassezia pachydermatis</i> / <i>Malassezia pachydermatis</i>
<i>Candida albicans</i> / <i>Candida albicans</i>
Mali komadići stranih tela / <i>Small pieces of foreign bodies</i>
Topikalni iritanti / <i>Topical irritants</i>

■ **Potpomažuci razlozi nastanka *Otitis externa* i *Otitis media* /**
Supportive causes of occurrence of *Otitis externa* and *Otitis media*

Radi se o momentima koji sprečavaju ili usporavaju izlečenje. Glavni su razlog slabog odgovora na terapiju.

Progresivne patološke promene jesu rezultat hroničnog inflamatornog odgovora epidermisa, dermisa i aurikularne hrskavice. Koža koja oblaže kanal uha trpi više promena uključujući epidermalnu hiperkeratozu i akantozu (zadebljanje), dermalnu fibrozu, edem, hiperplaziju i dilataciju apokrinih žlezda. Ove progresivne promene dovode do stenoze lumena kanala uha. Koža dobija oblik nabora koji ometaju čišćenje i aplikaciju topikalnih preparata. Povećana sekrecija i epitelijalni debris favorizuju proliferaciju bakterija i gljivica. Fibroza i kalcifikacija dalje komplikuju proces i otežavaju terapiju. Histološki presek ovako promenjenog tkiva najčešće ukazuje na dermalne nodularne piogranulome sa

područjima fibroze i kalcifikacije. Topikalna terapija u takvim slučajevima nije dovoljno efikasna. Takođe je manje efikasna i sistemska terapija zato što se adekvatna koncentracija leka teže postiže u fibroznom tkivu. Zbog toga je u takvim slučajevima indikovana sistemska antibiotska terapija u velikim dozama i dugom trajanja.

Tabela 4. *Podpomažući razlozi u nastanku Otitis externa i Otitis media / Table 4. Supportive causes of occurrence of Otitis externa and Otitis media*

Progresivne patološke promene / Progressive pathological changes
Hiperkeratoza / <i>Hyperkeratosis</i>
Epitelijalni nabori / <i>Epithelial folds</i>
Ulceracije / <i>Ulcerations</i>
Edem / <i>Edema</i>
Fibroza / <i>Fibrosis</i>
Kalcifikacija / <i>Calcification</i>
Promene na timpaničnoj membrani / Changes in the tympanic membrane
Divertikuli / <i>Diverticulums</i>
Holesteatomi / <i>Cholesteatoma</i>
Ulceracije / <i>Ulcerations</i>
Otitis media / Otitis media
Purulencija / <i>Purulence</i>
Osteomyelitis / <i>Osteomyelitis</i>

Timpanična membrana često zadeblja, što je reakcija na inflamaciju. Takođe, mogu da se razviju polipoidne ekstenzije granulomatoznog tkiva prema šupljini srednjeg uha. Tako se u nekim slučajevima formiraju adhezije sa mukozom srednjeg uha. Promene na timpaničnoj membrani koje ostaju posle njene ruptur i zarastanja, vode u nastanak auralnih holesteatoma. Auralni holesteatom jeste epidermoidna cista ispunjena keratinom locirana u šupljini srednjeg uha.

Otitis media je inflamacija srednjeg uha koja je rezultat širenja bolesnog procesa kroz timpaničnu membranu (češće kod pasa), zatim širenja infekcije kroz auditornu tubu (češće kod mačaka) ili hematogene diseminacije uzročnika zapaljenja (retko). Eksudat prisutan u timpaničnoj šupljini je često izvor infekcije. Kalcifikacija srednjeg uha može da se dijagnostikuje rendgenski, kao i eventualno nastali osteomijelitis. Treba imati u vidu da se bakterijski izolati iz srednjeg uha i spoljašnjeg ušnog kanala retko poklapaju.

Literatura / References

1. Matousek I. Jenifer: Veterinary clinics of North America, Small Animal Practice, Ear Disease, March 2004. - 2. Kwochka W. K.: Managing Underlying Causes of Ear Disease, Bayer Selected Proceedings, TNAVC, 1999. - 3. Popović N., Lazarević M.: Bolesti kože malih životinja, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2003. - 4. Scot D., Miller W., Griffin C.: Small Animal Dermatology, 5th edition, W.B. Saunders Company

ENGLISH

PATHOGENESIS OF OTITIS EXTERNA AND OTITIS MEDIA IN DOGS AND CATS

N. Popović

Diseases of the outer and middle ear (Otitis externa and Otitis media) are a frequent clinical problem which is mostly approached in the wrong way. We believe that the approach to a diseased ear in dogs or cats by practicing veterinarians in our country is most often incorrect. Namely, the conventional approach to inflammation of the outer ear is narrowed down to cleaning the ear, usually with cotton wool and hydrogen peroxide, and then by applying ear drops for veterinary or human use over the next few days. A somewhat more conscientious approach implies treatment using antibiotics, topical and/or systemic, but based on an antibiogram. If the presence of a foreign body is suspected, the veterinarian will use an otoscope, and this is where the entire diagnostic approach in our conditions usually ends. Such procedures most often fail to resolve the problem, so that the disease recurs after a certain time or becomes chronic recurrent Otitis externa, which is one of the biggest problems in dog dermatology. Experience shows that veterinarians here are generally not familiar with the pathogenesis of outer and middle ear infection, and that this is the reason why they approach diagnostics and therapy in the wrong way. The most important thing is to have in mind that bacteria and fungi linked with a pathological process in the ear canal are merely opportunistic microorganisms, and never primary pathogens, themselves responsible for Otitis externa. Antibiotic or antimycotic treatment does not cure the basic disease which led to the inflammation, but only its consequences.

A large number of factors involved in the inflammation of the outer or middle ear are traditionally divided into primary, predisposing, secondary, and underlying. The basis for the successful treatment of Otitis externa and Otitis media is the recognition, elimination or control of the primary factors (atopy, nutritive allergy, keratinization disorders, parasitic infestations). The predisposing factors should be observed in order to reduce the incidence of recurrence. The most frequent predisposing factor are hairs in the ear canal or on the concave side of pendulous ear conches. There are also frequent damages or excessive humidity in the canal as a consequence of irregular treatment of the outer ear. Among the predisposing factors are also abnormalities in the structure of the ear canal, such as stenosis which is often present in shar-pei-dogs. Secondary factors – bacteria and fungi, are in our conditions wrongly considered causes of ear inflammations. Their control leads to a clinical improvement, but not to the lasting cure of the process of this disease.

Supportive factors are the main reason for the poor response to therapy. They are expressed as progressive pathological changes in the outer ear canal itself, changes in the tympanic membrane, and changes in the middle ear. The effect of therapy can be positive only provided the listed factors, which participate in the ear inflammation to a greater or

smaller degree, are kept in mind and treated as such, but, unfortunately, this is often not the case.

Key words: dog, cat, outer and middle ear (*Otitis externa* and *Otitis media*), pathogenesis

РУССКИЙ

ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ НАРУЖНОГО И СРЕДНЕГО УХА СОБАК И КОШЕК

Н. Попович

Заболевание наружного и среднего уха (*Otitis externa* и *Otitis media*) – частая клиническая проблема, которой главным образом приступается на ошибочный способ. Мы считаем, что приступ заболевшему уху собак и кошек в нашей так называемой маленькой практике чаще всего ошибочный. а именно, классический приступ воспалению наружного уха сводится на очищение уха обычной ватой и гидрогеном, а затем на накапывание в течение несколько очередных дней капель для ушей для употребления в ветеринарии или гумманной медицине. Кое-что более совестливый приступ также подразумевает антибиотическое лечение, топикальное или системное, на основе антибиотикограммы. Если существует сомнение на присутствие инородного тела, ветеринар обслужится отокопом и тут целый диагностический приступ в анших условиях обычно заканчивается. Такие (по качеству) процедуры чаще всего не могу решить проблему, так, что болезнь после известного времени возвращается или превращается в хронический рекуррентный *Otitis externa*, что одна из самых больших проблем в дерматологии собак. Опыт говорит, что наши коллеги не знают патогенез инфекции наружного и среднего уха и что это причина из-за которой диагностике и терапии приступают на ошибочный способ. Наиболее существенно иметь в виду, что бактерии и грибы, связанные для патологического процесса в ушном канале только оппортунистические микроорганизмы, а никогда первичные патогенные сами собой ответственны для *Otitis externa*. Антибиотическим или анимикотическим лечением не лечится основная болезнь, которая привела до воспаления уже только их последствия.

Большое число факторов включено в воспаление наружного и среднего уха традиционно разделяется на первичные, предрасполагающие, вторичные и помогающие. Основа для успешного лечения *Otitis externa* и *Otitis media* - узнавание, элиминирование или контролирование первичных факторов (атопия, питательная аллергия, расстройства кертинизации, паразитарная инфестация). Предрасполагающие факторы надо заметить, чтобы уменьшилась частота рекуррентности. Наиболее частые предрасполагающие факторы шерсти в канале уха или на вогнутой стороне пендулёзных ушных раковин. Также часто присутствующие повреждения или преувеличенная влага в канале как следствие не правильного лечения нрожного уха. К предрасполагающим факторам относятся и абнормальности в строении ушного канала как стеноза часто присутствующего у шар пея. Вторичные факторы- бактерии и грибы в наших условиях ошибочно считаются причиной воспаления уха. Их продавлением приходит до клинического улучшения но не и до длительного излечения болезненного процесса.

Помогающие факторы главная причина слабого ответа на терапию. Вывляются как прогрессивные патологические изменения самого канала наружно-

го уха, изменения барабанной перепонки и изменения в среднем ухе. Только несколько, приведённые факторы, которые меньше или больше учзствуют в воспалении уха имеют в виду и как такне лечатся, эффект терапии может быть положительный, что к сожалению часто не случай.

Ключевые слова: собака, кошка, наружное и среднее ухо, патогенез, инфекции

**SAVREMENA FARMAKOTERAPIJA I JATROGENA
PATOLOGIJA***
*CONTEMPORARY PHARMACOTHERAPY AND IATROGENIC
PATHOLOGY*

D. R. Trailović, V. Čupić**

Farmaceutska industrija je poslednjih godina izrasla u jednu od najmoćnijih industrijskih grana bez koje se savremena medicina danas ne može da zamisli. Hiljade lekova, uglavnom sintetičkog karaktera, omogućile su manje ili više uspešno lečenje najvećeg broja oboljenja, čak i onih koja su doskora smatrana neizlečivim. Uporedo sa razvojem farmaceutske industrije i sintezom novih lekova, rasla je potrošnja lekova, koju su, pored potvrde o njihovoj efikasnosti pratile i sve češće informacije o neželjenim dejstvima, na čijoj je osnovi izrasla nova oblast kliničke patologije – takozvana jatrogena patologija.

Saznanje o štetnim efektima nije omogućilo efikasno povlačenje takvih lekova iz upotrebe. U početku su, naime, informacije o neželjenim dejstvima prikrivane, zbog čega su neki lekovi godinama korišćeni bez ozbiljnih analiza o štetama koje su izazvali. Mnogi od njih se pri tome još uvek koriste. Tako se danas na tržištu još uvek nalazi na desetine lekova koji mogu da izazovu oštećenje jetre, bubrega, kostne srži, ulceracija na sluzokožama želuca i creva i tako dalje. U slučaju jasnih terapijskih indikacija kod oboljenja za čije lečenje ne postoje manje opasne alternative njihova primena je razumljiva. U takvim situacijama se svesno ulazi u rizik od neželjenih efekata, ukoliko se proceni da je on manji od rizika koji nosi osnovna bolest. U svim drugim slučajevima njihovo dalje korišćenje bi bilo besmisleno, posebno ukoliko indikacija za njihovu primenu nije bolest. Mnogi potencijalno štetni „lekovi” se, naime, preporučuju za podsticanje rasta, povećanje produkcije mleka, mesa ili jaja, veću brzinu ili uzdržljivost kod sportskih konja, za indukciju ili supresiju estrusa – dakle za primenu kod zdravih životinja. Ovo se u prvom redu odnosi na sportske konje kod kojih se svakodnevno koriste ogromne količine lekova: vitamina i minerala, analgetika, kor-

* Rad primljen za štampu 18. 11. 2004. godine

** Dr Dragiša R. Trailović, red. profesor, dr Vitomir Čupić, red. profesor, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

tikosteroida i anabolika. Neželjeni efekti takvog tretmana su očigledni – nekada neposredno nakon aplikacije, a nekada i mnogo kasnije, u priplodu. Isto se odnosi na male životinje.

Ključne reči: savremena farmakoterapija, sporedna i neželjena dejstva, jatrogena patologija

Uvod / Introduction

Svaki lek pored korisnih terapijskih efekata ispoljava i veći broj sporednih, takozvanih neželjenih dejstava, od kojih su mnogi izrazito štetni po organizam. Pod neželjenim dejstvom leka pri tome se podrazumevaju samo efekti koji se javljaju posle primene propisanih doza leka, na propisani način, dok se štetni efekti dugotrajnih tretmana ili predoziranja razmatraju sa aspekta toksikologije.

U veterinarskoj praksi do skora nije pridavan veći značaj neželjenim dejstvima lekova, za razliku od humane medicine gde se ovaj problem pažljivo prati više godina. Iz ekonomskih razloga potrošnja lekova kod velikih životinja je manja: terapija traje u proseku kraće nego kod ljudi, pa je, shodno tome, i mogućnost ispoljavanja štetnih dejstava lekova manja. To, međutim, nije slučaj i u kliničkoj praksi malih životinja i konja, gde se u poslednje vreme, sa sve prisutnijom polipregmazijom, sve češće ističe problem neželjenih dejstava leka.

Faktori odgovorni za ispoljavanje neželjenog dejstva leka / Factors responsible for occurrence of unwanted effects of drugs

Na ispoljavanje neželjenih dejstava lekova utiče bezbroj faktora, od sastava leka, doze i načina aplikacije, do individualnih osobina životinje, pre svega genetski uslovljene osetljivosti, vrste, rase i pola, zdravstvenog i imunskog statusa, i tako dalje. Neželjeno dejstvo može da se pripíše samo jednoj komponenti leka, često ne osnovnom principu. Tako, na primer, propilen glikol, koji se koristi kao nosač u mnogim lekovima, intravenski ubrizgan izaziva hemolizu, srčani blok i hipotenziju, a potkožno ubrizgan edeme. Ili, alergijska reakcija na vitamin B₁₂ po svemu sudeći je posledica alergije na benzil alkohol – konzervans u preparatima ovog vitamina. Na sličan način može da utiče i način aplikacije. Barbiturati, hloral hidrat, levarterenol i još neki lekovi ubrizgani supkutano uzrokuju sluzne degeneracije kutisa. Oralne doze nekih lekova, čija je apsorpcija iz digestivnog trakta manja, ubrizgane intravenski mogu da uzrokuju trenutnu smrt zbog predoziranja. Emulzije ubrizgane intravenski, opet, mogu da izazovu emboliju sa takođe smrtnim ishodom [2, 3, 7, 19].

Veća učestalost ispoljavanja neželjenih efekata zapažena je kod jako mladih (manje od 30 dana) i veoma starih životinja [2,19]. To bi moglo da se objasni različitim sadržajem i sastavom telesnih tečnosti, specifičnostima u biotransformaciji leka, raspoloživim proteinskim nosačima i tako dalje. Na sličan način

može da se tretira i stanje uhranjenosti životinje. Lekovi koji se slabo rastvaraju u mastima ne mogu da se distribuiraju u masnom tkivu gojaznih životinja, pa je doza preračunata na telesnu masu prevelika. Najbolji primer je trovanje digoksinom kod gojaznih pasa. Kriterijum za doziranje digoksina je, naime, „mesnata” masa (telesna masa umanjena za višak masnog tkiva). Kod digitoksina situacija je obrnuta: ovaj kardiotonik se rastvara u mastima, pa je kriterijum za njegovo doziranje ukupna telesna masa koja uključuje i masno tkivo. Sličan fenomen može da se zapazi i kod drugih lekova. Kod veoma vitkih životinja poput hrtova, na primer, uočeno je produženo delovanje barbiturata [2]. Interesantno je, takođe, da se neželjena dejstva lekova češće uočavaju kod žena nego kod muškaraca. Tačan razlog se ne zna. Slična zapažanja su, međutim, uočena i kod životinja [19].

Na pojavljivanje neželjenih dejstava leka svakako utiče i bolest. Generalno posmatrano, farmakodinamske i farmakokinetičke osobine leka utvrđene su na zdravoj životinji. Ekskrecija leka kod bubrežne insuficijencije je manja, pri čemu uremija sama po sebi remeti osetljivost receptora. Slično se odnosi i na insuficijenciju jetre i hepatičku komu. Životinje sklone alergijama, nadalje, češće su podložne alergijskim reakcijama na lek, isto kao što je kod imunodeficientnih životinja odgovor na antibiotike slabiji [2].

Značajne razlike postoje između pojedinih vrsta životinja. Tako, na primer, linkomicin i klindamicin mogu da budu fatalni za konje, dok se kod malih životinja koriste u velikoj meri. Isto tako, vitamin K₃ je izrazito toksičan za konje a ne i za druge vrste životinja [16,19]. Ibuprofen kod pasa može da izazove teška, neretko fatalna gastrointestinalna krvarenja. Fenilbutazon, opet, može da bude fatalan za mačke [5,13]. Neželjena dejstva nekih lekova češće su se uočavala kod pojedinih rasa, kao što je, na primer, slučaj sa ivermektinom i loperamidom [2]. Sa istog aspekta razmatraju se i moguće interakcije leka sa prikrivenim kongenitalnim anomalijama, karakterističnim za pojedine rase. Kortikosteroidi, na primer, mogu da indukuju konvulzije kod pudli i nemačkih ovčara, usled demaskiranja epilepsije, isto kao što nesteroidna antiinflamatorna sredstva mogu da podstaknu krvarenja kod dobermana, nemačkih ovčara, poentera i zlatnih retrivera, zbog demaskiranja Von-Vilebrandove bolesti [13,14,19].

Na pojavljivanje neželjenih efekata utiče i interakcija između pojedinih lekova, što obavezno treba da se ima u vidu kod registrovanja bilo kakve pojave koja bi mogla da se pripíše leku. Pri tome se ne misli samo na lekove koji se primenjuju u isto vreme, već i na one koji su primenjivani ranije. Neki medikamenti se u organizmu zadržavaju nedeljama i mesecima, što znači da mogu da stupe u interakciju sa drugim lekom i mnogo kasnije posle prestanka njegovog davanja. Na sličan način može da se razmotri i uticaj mnogih drugih hemikalija, aditiva i zagađivača kojima je organizam hronično izložen u dužem vremenskom periodu. To istovremeno znači da neželjeni efekti mogu da se očekuju bilo kada za vreme terapije, pa i posle prestanka terapije [2].

Tip neželjene reakcije se razlikuje od slučaja do slučaja – pojedini lekovi mogu da izazovu više različitih neželjenih efekata, različitim mehanizmima,

a drugi, opet, samo jedan ili nijedan. Na osnovu mehanizma nastanka, pri tome, neželjeni efekti najčešće se dele u dve grupe: alergijske reakcije, koje se javljaju samo kod pojedinih životinja, nezavisno od doze, pri čemu ne mogu eksperimentalno da se izazovu, i toksične reakcije, zavisne od doze, koje najčešće mogu i eksperimentalno da se dokažu. Od tipa reakcije zavisi i vreme kada će da se javi. Anafilaktička reakcija će, naravno, da se ispolji odmah – nekoliko minuta posle davanja leka, dok se neke druge alergijske manifestacije javljaju znatno kasnije. Kardiovaskularni poremećaji indukovani lekom takođe se javljaju ubrzo posle davanja leka, gastrointestinalna krvarenja mogu da se registruju nekoliko dana nakon davanja ulcerogena, oštećenja jetre posle višenedeljne terapije fenobarbitonom, a ekfoliativni dermatitis posle višemesečne primene soli zlata [2,19].

Alergijske reakcije na lek / *Allergic reactions to drugs*

Hipersenzitivna ili alergijska reakcija bez sumnje predstavlja jedan od važnijih mehanizama razvoja neželjenog efekta leka (na hipersenzitivnu reakciju oko 6 do 10 posto neželjenih reakcija na lek u humanoj medicini). Iako je preosetljivost najčešće individualna, pri čemu se alergijska manifestacija sa većom verovatnoćom može da očekuje kod životinja inače sklonih alergijama, na pojavu preosetljivosti utiče i sam lek. Preparati na bazi makromolekula, pre svega (tuđih) proteina, u 100 odsto slučajeva mogu da uzrokuju senzibilizaciju organizma i pojavu preosetljivosti. To nije slučaj sa preparatima sastavljenim od sitnih molekula. Neki od njih, naime, ne mogu da uzrokuju senzibilizaciju organizma (nije zabeležen nijedan slučaj alergije), dok drugi mogu da uzrokuju produkciju specifičnih antitela. Mali molekuli mogu da postanu imunogeni ukoliko se kovalentno vežu za neki makromolekul, na primer, endogeni protein. Pojedini lekovi su hemijski dosta reaktivni i lako stupaju u vezu sa makromolekulima. Najveći broj lekova, međutim, nije u stanju da stvori kovalentne veze sa funkcionalnim grupama amino-kiselina, što ne mora da bude slučaj i sa njihovim metabolitima, koji su, neretko, odgovorni za provociranje imunog odgovora.

Konačno, za senzibilizaciju organizma ne mora da bude odgovoran osnovni lekoviti princip, već nosač ili metabolit. Uzmimo za primer penicilin G, lek koji se u humanoj medicini najčešće navodi kao uzrok hipersenzitivne reakcije – za indukciju imunog odgovora odgovorni su neki njegovi metaboliti nastali cepanjem beta-laktamskog prstena, koji pokazuju izuzetnu sposobnost konjugacije sa proteinima. Senzibilizacija, međutim, ne nastaje kod svih, već samo kod pojedinih osoba, odnosno životinja koje su tretirane penicilinom. Kod istih osoba se, pri tome, najčešće zapaža i unakrsna imunska reaktivnost sa sintetskim penicilinima, poput ampicilina i karbencilina, koje sa penicilinom G očigledno povezuju isti metaboliti [2].

Hipersenzitivna reakcija na lek može da se javi u formi akutne anafilaktičke reakcije, kožnih manifestacija, kao serumska bolest, zatim kao autoimuna

reakcija indukovana lekom, ili imunoposredovana hemolitička anemija i trombocitopenija [2].

Anafilaktička reakcija je najdramatičniji oblik alergijske reakcije koji karakteriše akutna pojava teških sistemskih poremećaja opasnih po život: hipotenzija, bronhospazam, angioedem, edem larinksa, disritmija i tako dalje. Nekada su prisutni svi, nekada samo pojedini simptomi, što, između ostalog, zavisi od leka i načina aplikacije, zatim od vrste životinje. Anafilaktička reakcija na lek se najčešće javlja nakon parenteralne aplikacije leka, mada može da se ispolji i posle inhalacije ili peroralne administracije, doduše ređe. Simptomi anafilaktičke reakcije mogu da se uoče nekoliko sekundi ili minuta od aplikacije, mada se vrhunac reakcije u proseku može da očekuje nakon 10 do 20 minuta. Ukoliko je reč o relativno nerastvorljivim preparatima, anafilaktička reakcija može da se javi i kasnije, nakon čas-dva, kao što je, na primer, slučaj sa benzatin penicilinom. Penicilin je, inače, u humanoj medicini najpoznatiji lek koji može da izazove anafilaktičku reakciju. Prema nekim zapažanjima, naime, alergija na penicilin se javlja u proseku na svakih 10 000 injekcija ovog antibiotika. U najvećem broju anafilaktičke reakcije su ustanovljene kod pacijenata koji su dobijali po drugi put penicilin, u periodu od 2 do 8 nedelja posle prve terapije [2]. U veterinarskoj praksi nema pouzdanih podataka o učestalosti anafilaktičkih reakcija na lek. Pored penicilina, u većem broju su, na primer, zabeležene alergije anafilaktičkog tipa na dekstransko gvožđe, i to ne samo kod prasadi kod koje se koristi najviše, nego i kod konja, ali su podaci o broju osetljivih životinja na ovaj preparat nepouzdati. Prema evidenciji Klinike za bolesti kopitara i mesojeda Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu, na primer, tokom poslednjih nekoliko godina ustanovljena su četiri slučaja anafilaktične reakcije na dekstransko gvožđe i tri na preparate trimetoprima i sulfonamida [5, 19].

Alergijska reakcija može da se manifestuje na više načina, zavisno od vrste, doze i načina aplikacije leka, vrste životinje i tako dalje. Kod inhalacionih alergena najlogičnije je da se očekuju respiratorni poremećaji: bronhospazam, rinitis, eventualno konjunktivitis; topikalni alergeni će prvenstveno da izazovu urtikariju, eventualno i sa sistemskim poremećajima, peroralnu administraciju do povraćanja, dijareju, urtikariju, angioedem ili anafilaksiju, a parenteralna najčešće perakutnu anafilaktičku reakciju, zatim bronhospazam, angioedem i urtikarije.

Tip anafilaktičke reakcije zavisi od vrste životinje, odnosno distribucije mastocita kod pojedinih vrsta životinja. Tako, na primer, kod pasa se mast ćelije u najvećem broju mogu da nađu u jetri, pa se anafilaktička reakcija, po pravilu, ispoljava povraćanjem, dijarejom, zatim šokom izazvanim prvenstveno zatajivanjem hepatičke cirkulacije, pri čemu nisu retke ni kožne manifestacije. Zamorac na alergene najčešće reaguje bronhokonstrikcijom i asfiksijom, kunići cirkulatornim kolapsom zbog plućne hipertenzije i zatajivanja desnog srca; „šokni organ” kod svinje i pacova je tanko crevo; mačke, preživari i primati prvenstveno reaguju respiratornim distresom i bronhospazmom, a konji hipotenzijom, kolapsom, angioedemom i urtikarijom [2, 19].

Hipersenzitivna reakcija na lek može da se manifestuje i kao serumska bolest. Kao što je poznato, to je sistemska alergijska reakcija (III tip) koja se ispoljava kao limfadenopatija, neuropatija, nefritis, artritis, vaskulitis, urtikarija i groznica. Nastaje kao posledica taloženja imunih kompleksa (antitelo-antigen) u zahvaćenim organima. Do razvoja bolesti najčešće dolazi posle 10 do 20 dana od početka terapije (vreme potrebno za senzibilizaciju), odnosno dva do tri dana od početka terapije kod senzibilisanih životinja. Najčešće se dovodi u vezu sa antimikrobnim lekovima kao što su: suflonamidi, penicilin, para-aminosalicilna kiselina i streptomycin. Kod pasa je ovo relativno često opisan vid preosetljivosti na dugotrajnu terapiju preparatima na bazi trimetoprima i sulfonamida i to usled preosetljivosti na sulfonamide [2, 8, 19].

U alergijske manifestacije izazvane lekom kod senzibilisanih životinja ubrajaju se i mnoge hematološke alteracije, kao što su hemolitička anemija i trombocitopenija, agranulocitoza i tako dalje. Nastanak ovakvog vida preosetljivosti može da se objasni na nekoliko načina: lek-hapten može da reaguje sa krvnim proteinima i tako pokrene senzibilizaciju organizma – antigen-antitelo kompleksi bivaju adsorbovani na membranu krvnih ćelija, sa posledičnom aglutinacijom, reakcijom vezivanja komplementa i lizom ćelije. Ovo bi mogao da bude uzrok nekih hemolitičkih anemija i trombocitopenija. Lek ili njegovi metaboliti u pojedinim slučajevima mogu i neposredno da se vežu za proteine ćelijskih membrana eritrocita, uzrokujući alergijske reakcije slične prethodnoj. Antigen na kraju ne mora da bude sam lek, već i membrana krvnih ćelija oštećena lekom. Posledica senzibilizacije pri tome je autoimuna hemolitička anemija ili trombocitopenija. Lekovi koji se često dovode u vezu sa ovakvim imunoposredovanim trombocitopenijama su stibofen, sulfonamidi, izonijazid i rifampin. Sa imunoposredovanim hemolitičkim anemijama se na sličan način dovode u vezu penicilin, alfametildopa, dipiron, kvinin, kvinidin, stibofen, para-aminosalicilna kiselina, fenacetin i rifampin. U vezu sa agranulocitozom se, opet, dovode fenilbutazon, oksifenbutazon, amidopirin, sulfonamidi, para-aminosalicilna kiselina, hloramfenikol, cefalotin, polusintetski penicilini, fenotiazin, antikonvulzivi, indometacin, dipiron, tolbutamid, barbiturati, antihistaminici i preparati arsena [2].

Neki lekovi mogu da indukuju produkciju antitela protiv sopstvenih ćelija – autoimunu reakciju u pravom smislu reči. Tako su, pored već pomenute hemolitičke anemije ili trombocitopenije, neki lekovi dovedeni u vezu sa razvojem sistemskog lupus eritematozusa (SLE), polimiozitisa, hroničnog aktivnog hepatitisa i tubulske nefropatije. U više slučajeva je, na primer, opisana pojava SLE nakon terapije izonijazidom, grizeofulvinom, tetraciklinima i antimalaricima.

Konačno, kod pasa se alergija na lek često manifestuje kožnom reakcijom. Lek - hapten u ovom slučaju konjuguje sa proteinima kože izazivajući senzibilizaciju. Rezultat imunske reakcije je, pored već pomenute urtikarije i angioedema, najčešće kontaktni dermatitis. Alergijska reakcija se, dakle, često ispoljava posle kontakta alergena sa kožom, pri čemu prodor antigena u krv može da in-

dukuje i sistemsku reakciju. Za ovaj vid imunskog odgovora prvenstveno su odgovorni senzibilisani limfociti i monociti [2].

Akutna reakcija na lek nalik na alergiju / *Acute allergy-like reaction to drugs*

Pored preosetljivosti na lek koja može da se manifestuje samo kod pojedinih – senzibilisanih životinja, u veterinarskoj praksi mnogo veći značaj imaju neželjena dejstva leka nealergijske prirode, koja mogu da se ispolje kod svih životinja izloženih delovanju leka i koja su, po pravilu, direktno proporcionalna dozi i dužini tretmana. Neki od ovih efekata se javljaju u akutnom obliku koji po mnogo čemu liči na anafilaktičku reakciju. Mehanizam takvih pojava, međutim, nije imunske prirode. To se u prvom redu odnosi na neke kardiovaskularne reakcije indukovane lekovima. Hipertonični rastvori, na primer, mogu da stimulišu oslobađanje histamina, što bi u pojedinim slučajevima moglo da objasni reakcije izazvane brzim infuzijama ovakvih rastvora kod velikih životinja. Nesmotrena ili brža infuzija rastvora elektrolita sa kalijumom, nadalje, može da dovede do ozbiljnih aritmija i uginuća, a razlog je samo hiperkalijemija [2,19].

Akutni kolaps može da nastane i kao posledica neposrednog delovanja nekog leka na kardiovaskularni sistem. Tako, na primer, hloramfenkol, aminoglikozidi, tetraciklini, polimiksini i propilen glikol, ubrizgani intravenski izazivaju iznenadnu pojavu ataksija, posrtanje, dispnoju i kolaps [3, 5, 19]. Rastvori tetraciklina (u fiziološkom rastvoru NaCl) ispoljavaju negativno inotropno dejstvo na srce, sa posledičnim padom krvnog pritiska. Ovaj efekat je proporcionalan dozi i može se umanjiti prethodnom infuzijom kalcijum borogluconata [2]. Inače, propilen glikol je verovatno najčešći uzrok akutnih kardiovaskularnih poremećaja nakon intravenskog ubrizgavanja [3]. On se, na primer, kao nosač nalazi u mnogim preparatima tetraciklina, hloramfenikola i deksametazona. Jedna od često opisanih reakcija ovog tipa je iznenadna ataksija kod nešto bržeg intravenskog ubrizgavanja gotovog preparata Deksa-Tomanola (Schering-Plough) kod konja [5].

Sledeći oblik akutne reakcije na lek sličan hipersenzitivnoj reakciji predstavlja akutna hemoliza. Infuzija hipotoničnih rastvora, na primer, može da izazove ozbiljnu, mada prolaznu hemolizu, koja liči na prethodno opisanu imunoposredovanu hemolitičku anemiju. Oksidansi, nadalje, ubrajaju se u supstancije koje dovode do značajne lize eritrocita, prvenstveno u slučaju deficita antioksidativnih materija. Na ovakvu hemolizu najosetljivije su mačke i novorođenčad. Hemolitička anemija ovog tipa se često dovodi u vezu sa specifičnim delovanjem sulfonamida, kvinakrina, nitrofurana, neoarsenamina i nalidinske kiseline [2].

U efekte slične alergijskim, konačno, ubraja se u takozvanu groznicu indukovanu lekom. Kao što je poznato, u alergijskoj reakciji limfociti iz limfocita stimulišu oslobađanje endogenih pirogena iz neutrofila koji dovode do produkcije

febre. Lekovi koji oštećuju ćelijske membrane isti efekat mogu da postignu direktno, kao što je to slučaj sa amfotericinom B [2]. Isti efekat pokazuju lekovi rastvoreni u vodi koja nije adekvatno destilovana (sadrži pirogene materije). Perzistentna febra u nekim slučajevima, dakle, ne mora da bude posledica zapaljenja ili rezistencije na antibiotik, već direktna neželjena reakcija antibiotika. Iako je to teško da se diferencira, svaki slučaj febre bez drugih simptoma zapaljenja (apatija, inapetencija) mogao bi da se dovede u vezu sa pirogenim delovanjem leka. Prema nekim autorima, penicilin i cefalosporini predstavljaju najčešći uzrok groznice izazvane lekom kod goveda i pasa, a tetraciklini kod mačaka [2, 19].

Toksične reakcije na lek / *Toxic reactions to drugs*

Mnogi lekovi mogu neposredno – direktno da izazovu bezbroj štetnih - toksičnih efekata na jedan ili više organa. Mehanizam takvih oštećenja je u pojedinim slučajevima poznat, u mnogim opet nije. Neretko je za utvrđivanje štetnih efekata ili za povezivanje leka sa pojavom nekog oboljenja potrebno više godina. Paradoksalno je pri tome da su se mnogi takvi lekovi prvobitno koristili u terapiji oboljenja istih organa na koje, kako je kasnije utvrđeno, mogu sami da deluju štetno [15, 18, 19]. Takav primer predstavljaju glukokortikosteroidi koji kod pasa izazivaju takozvanu steroidnu hepatopatiju (difuzna vakuolizacija jetre sa fokalno raspoređenim grupama baloniranih hepatocita) i koji uprkos tome još uvek nalaze svoje mesto u terapiji hepatopatija [19]. Kako su ovi neželjeni efekti u direktnoj proporciji sa dozom, najveći broj reakcija treba očekivati u organima koji su potencijalno najviše izloženi većoj koncentraciji leka, na primer, u bubrežima, jetri i kostnoj srži, zbog obilnog natapanja krvlju i kontakta sa visokom koncentracijom leka [2].

Nefrotoksična reakcija na lek / *Nephrotoxic reactions to drugs*

Među potencijalno toksičnim lekovima jednu od najvećih grupa čine oni koji oštećuju bubrege. S obzirom na izuzetnu perfuziju i veliku endotelijalnu površinu glomerula, bubrežne ćelije su permanentno izložene štetnom delovanju leka, bez obzira da li se on izlučuje preko bubrega ili ne. Različiti lekovi pri tom dovode do različitih oštećenja: glomerulonefritisa, nefritisa, tubulske nefroze, nefrotskog sindroma itd [19]. Među najpoznatije nefrotoksične lekove kod domaćih životinja, pri tome, ubrajaju se neki antimikrobni preparati, u prvom redu aminoglikozidni antibiotici poput gentamicina.

Tabela 1. *Lekovi koji najčešće dovode do oštećenja bubrega*
Table 1. Drugs that most often cause kidney damage

Antimikrobni lekovi / Antimicrobial drugs		Analgetici / Analgetics	Teški metali / Heavy metals
Ampicilin / <i>Ampicilin</i>	Oksacilin / <i>Oxacilin</i>	Ibuprofen / <i>Ibuprofen</i>	Arsen / <i>Arsenic</i>
Amfotericin B / <i>Amphoterycin B</i>	Penicilin / <i>Penicillin</i>	Naproxen / <i>Naproxen</i>	Bakar / <i>Copper</i>
Bacitracin / <i>Bacitracin</i>	Sulfonamidi / <i>Sulphonamides</i>	Fenacetin / <i>Fenacetin</i>	Bismut / <i>Bismuth</i>
Cefaloridin / <i>Cephaloridin</i>	Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	Fenilbutazon / <i>Fenylbutazon</i>	Živa / <i>Mercury</i>
Kolistin / <i>Colistin</i>	Tobramicin / <i>Tobramycin</i>	Salicilati / <i>Salicylates</i>	Soli zlata / <i>Gold salts</i>
Gentamicin / <i>Gentamycin</i>	Diuretici / Diuretics	Citostatici / Cytostatics	Ostali lekovi / Other drugs
Kanamicin / <i>Canamycin</i>	Furosemid / <i>Furosemid</i>	Adriamicin / <i>Adriamicin</i>	Kaptopril / <i>Captopryl</i>
Meticilin / <i>Meticilin</i>	Manitol / <i>Manitol</i>	Ciklofosfamid / <i>Cyclophosphamid</i>	EDTA / <i>EDTA</i>
Neomicin / <i>Neomycin</i>	Tiazidi / <i>Thiazides</i>	Metotreksat / <i>Metotrexat</i>	Penicilamin / <i>Penicillamin</i>

Hepatotoksična reakcija na lek / *Hepatotoxic reaction to drugs*

S obzirom na anatomski i funkcionalni položaj koji zauzima u organizmu, jetra je verovatno najviše izložena delovanju mnogobrojnih toksičnih materija, uključujući i lekove, koji permanentno ugrožavaju njen integritet. Zahvaljujući ogromnim funkcionalnim rezervama i veoma izraženim regenerativnim sposobnostima, međutim, najveći broj takvih oštećenja nikada se ne otkriju. Ipak, poslednjih godina u literaturi nalazimo mnogo podataka o jatrogenim hepatopatijama, pre svega kod pasa, o čemu svedoči i dugačak spisak od skoro stotinjak registrovanih hepatotoksičnih lekova [4, 6, 15, 19], koji su na osnovu mehanizma štetnog delovanja podeljeni u dve grupe: lekove koji izazivaju holestazu i lekove koji izazivaju nekrozu hepatocita. Pri tome, oštećenja jetre, kao što je prethodno već pomenuto, mogu da nastanu i kao posledica hipersenzitivne reakcije na lek. Inače, najpoznatiji primeri oštećenja jetre lekovima su hepatopatije izazvane inhalacionim anestetima kod pasa izloženih ponovljenim anestezijama, hepatopatije izazvane antikonvulzivima kod životinja sa epilepsijom, takozvane steroidne hepatopatije i tako dalje [19].

Tabela 2. Lekovi koji mogu da dovedu do oštećenja jetre /
Table 2. Drugs that can cause liver damage

Anestetiци / Anesthetics	Antimikrobni lekovi / Antimicrobial drugs	Endokrini agensi / Endocrine agents	Lekovi koji deluju na KVS / Drugs that affect KVC
Hloroform / <i>Chloroform</i>	Ampicilin / <i>Ampicilin</i>	Anabolički steroidi / Anabolic steroids	Prokainamid / <i>Procainamide</i>
Halotan / <i>Chalotan</i>	Karbencilin / <i>Carbencilin</i>	Kortikosteroidi / <i>Corticosteroids</i>	Kvinidin / <i>Quinidine</i>
Metoksifluoran / <i>Methoxyfluoran</i>	Eritromicin estolat / <i>Erythromycin estolate</i>	Metimazol / <i>Methimasol</i>	Varfarin / <i>Varfarine</i>
Antikonvulzivi / Anticonvulsives	Grizeofulvin / <i>Gruzeofulvin</i>	Propiltiouracil / <i>Propylthiouracyl</i>	Ostali lekovi / Other drugs
Fenobarbiton / <i>Phenobarbiton</i>	Izoniazid / <i>Isoniazid</i>	Citostatici / Cytostatics	Cimetidin / <i>Cimetidine</i>
Karbamazepin / <i>Carbamazepin</i>	Nitrofurantoin / <i>Nitrofurantoin</i>	Ciklofosamid / <i>Cyclophosphamid</i>	Dantron / <i>Dantron</i>
Primidon / <i>Prymidon</i>	Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	L-asparaginaza / <i>L-asparaginasis</i>	Dapson / <i>Dapson</i>
Analgetici / Analgetics	Antiparazitici / Antiparasitics	6-merkaptopurin / <i>6-mercaptapurin</i>	Etanol / <i>Ethanol</i>
Acetaminofen / <i>Acetaminophen</i>	Mebendazol / <i>Mebendasol</i>	Metotreksat / <i>Methotrexat</i>	Hloroform / <i>Chloroform</i>
Ibuprofen / <i>Ibuprophen</i>	Tiabendazol / <i>Thiabendasol</i>	Mitramicin / <i>Mithramycin</i>	Nikotinamid / <i>Nicotinamide</i>
Fenilbutazon / <i>Phenylbutazon</i>	Trankvilajzeri / Tranquilizers	Uretan / <i>Uretan</i>	Stibofen / <i>Stibophen</i>
Naproksen / <i>Naproxen</i>	Diazepam / <i>Diazepam</i>		Tiacetarsamid / <i>Thiacetarsamide</i>
Salicilati / <i>Salycilates</i>	Fenotiazini / <i>Phenothiasines</i>		Vitamin A / <i>Vitamin A</i>

**Aplastična anemija kao posledica neželjenog dejstva leka /
Aplastic anemia as a consequence of unwanted effects of drugs**

Pored već pomenutih imunoposredovanih mehanizama oštećenja krvnih ćelija, u literaturi su opisani i mnogobrojni slučajevi aplastične pancitopenije izazvane lekovima, koja nema imunološku osnovu. Najverovatnije je da je reč o direktnom oštećenju ili supresiji pluripotentnih stemp ćelija, mada se tačan mehanizam teško može da objasni. U humanoј medicini, na primer, opisano je više od 80 lekova koji su dovedeni u vezu sa različitim vidovima aplastičnih anemija, pri čemu se među prvim navode hloramfenikol, fenilbutazon, mefenitoin,

trimetadion, kvinakrin, preparati arsena i tako dalje. Kod konja su, na primer, u više navrata ustanovljeni slučajevi pancitopenije izazvani fenilbutazonom, a kod pasa estrogenima. U veterinarskoj praksi su, nadalje, više puta opisani slučajevi reverzibilne, dozno zavisne leukopenije, izazvani hloramfenikolom [2, 10, 14, 19].

Tabela 3. Lekovi koji mogu da dovedu do aplastične anemije /
Table 3. Drugs that can cause aplastic anemia

Antimikrobni lekovi / Antimicrobial drugs	Citostatici / Cytostatics	Trankvilajzeri / Tranquilizers
Amfotericin B / <i>Amphoterycin B</i>	Busulfan / Busulphan	Fenotiazini / <i>Phenothiasines</i>
Hloramfenikol / <i>Chloramphenicols</i>	Ciklofosfamid / <i>Cyclophosphamide</i>	Meproamat / <i>Meprobamat</i>
Meticilin / <i>Methicilin</i>	Metotreksat / <i>Methotrexat</i>	Endokrini agensi / Endocrine agents
Kvinakrin / <i>Quinacrin</i>	Vinblastin / <i>Winblastin</i>	Estrogeni / <i>Estrogens</i>
Sulfonamidi / <i>Sulphonamides</i>	Vinkristin / <i>Wincrestin</i>	Tolbutamid / <i>Tolbutamide</i>
Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	Antihistaminici / <i>Antihistamins</i>	Tiocijanat / <i>Thiocyanate</i>
Analgetici / <i>Analgetics</i>	Hlorfeniramin / <i>Chlorpheniramin</i>	Tiouracil / <i>Thiouracyl</i>
Fenilbutazon / <i>Phenylbutazon</i>	Tripelenamin / <i>Tripelenamin</i>	Metimazol / <i>Methymazol</i>
Indometacin / <i>Indomethacin</i>	Teški metali / <i>Heavy metals</i>	Ostali lekovi / <i>Other drugs</i>
Fenacetin / <i>Phenacetin</i>	Soli arsena / <i>Arsenic salts</i>	Benzen / <i>Benzen</i>
	Soli zlata / <i>Gold salts</i>	Karbamazepin / <i>Carbamazepin</i>

Mada u manjem broju, neki lekovi se izdvajaju kao potencijalno toksični i za druge organe i sisteme organa, na primer, ototoksični, retinotoksični, ulcerogeni i tako dalje. Fenilbutazon kod konja izaziva ozbiljna oštećenja sluznica gastrointestinalnog trakta, uključujući i perforaciju creva [14]. Nesteroidna antiinflamatorna sredstva primenjena peroralno kod pasa i mačaka dovode do teških gastritisa i peptičkih ulkusa želuca [2, 7, 19]. Ustanovili smo, na primer, više slučajeva gastritisa i nekoliko perforacija ulkusa na želucu kod pasa koji su dobijali flubiprofen – u dva slučaja nakon samo dva dana od početka terapije, zatim jedan slučaj teškog erozivnog gastritisa sa letalnim ishodom posle samo jedne dražeje ibuprofena. Veliki broj antibiotika kod konja izaziva teške dijareje, zbog čega se uopšte ne koriste kod ove vrste životinja (linkomicin, klindamicin). Ceftriakson nije zvanično zabranjen za konje, iako praktično kod svakog konja izaziva proliv nakon parenteralne aplikacije [16]. Tetraciklini se takođe masovno koriste, uprkos čestim dijarejama koje mogu da izazovu. Klindamicin, linkomicin, cefalosporini i ampicilin su kod pasa dovedeni u vezu sa takozvanim pseudomembranoznim kolitisom, koji se najverovatnije javlja usled štetnog delovanja toksina *Cl. difficile*, čije je preterano razmnožavanje omogućeno antibiotskom supresijom normalne mikroflore creva [4, 6, 16].

Spisak neželjenih dejstava pojedinih komercijalnih preparata je, naravno, mnogo duži, s tim što njihovo dalje nabranje prevazilazi okvir ovog razmatranja. Neželjeni efekat konačno može da bude posledica tehnološke greške, nezavisno od lekovitog principa ili nosača. Kako, na primer, objasniti činjenicu da ista kombinacija penicilina i streptomcina jednog proizvođača provocira veoma neugodne reakcije na mestu ubrizgavanja, pre svega kod konja, dok je identična kombinacija drugog proizvođača apsolutno bezbedna.

Na kraju, više od 80 posto neželjenih dejstava leka su posledica osnovnog ili sporednog farmakološkog učinka, zavisni od doze, eventualno vrste životinje, dakle predvidivi, dok je svega oko 15 posto alergijske prirode [2]. To znači da se njihovim dobrim poznavanjem štetni učinci u velikoj meri mogu da izbegnu. Cilj svakog terapeuta je da u svakoj prilici izabere lek koji će da ispolji maksimalnu efikasnost u lečenju određene bolesti i minimum neželjenih dejstava – „maksimum koristi i minimum štete”. Lek poznat po neželjenim efektima treba izbegavati i ukoliko ima alternativu izabrati manje rizičan. Ukoliko nema alternative opredeljujemo se između koristi i rizika. Mnogi potencijalno toksični lekovi, na žalost, nemaju alternative, ali se mogući štetni efekti opreznim korišćenjem mogu da svedu na najmanju moguću meru. Uslov za to je, dakle, dobro poznavanje svakog leka: ako se zna da određeni lek ispoljava određena neželjena dejstva, pažljivom primenom takvi efekti mogu da se izbegnu ili svedu na najmanju meru, odnosno, da budu spremni da ih na vreme otkrijemo i reagujemo ukoliko se ipak pojave.

Mnoga neželjena dejstva lekova otkrivaju se nakon dugogodišnje primene, zbog čega je veoma važno da se svi uočeni štetni efekti tokom terapije registruju, čak i kada nismo potpuno sigurni da su posledica primenjenog leka.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Čupić V., Trailović D.: Savremena farmakoterapija: pro et contra. Zbornik predavanja 6. savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja, Clinica veterinaria 2004, Budva, 2004. - 2. Davis L.E.: Adverse drug reactions. In Ettinger S. J. and Feldman E. C. (eds): Textbook of veterinary internal medicine, Diseases of the dog and cat, W.B. Saunders, Philadelphia, 1995. - 3. Dorman D. C., Haschek W. M.: Fatal propylene glycol toxicosis in a horses. JAVMA, 198, 1643-1644, 1991. - 4. Ensink J. M., Klein W. R., Barneveld A., Miert A. S. J., Van Valto A. G.: Side effects of oral antimicrobial agents in the horse: a comparison of pivampicillin and Trimethoprim/sulphadiazine. Vet.Rec., 138, 11, 252-256. - 5. Jezdimirović Milanka, Trailović S., Čupić V.: Značaj praćenja neželjenih efekata lekova u veterinarskoj praksi. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovaciju znanja veterinara, Beograd, 2002. - 6. Jovanović M., Nikolovski Stefanović Zorica: Prikaz neželjenih dejstava lekova registrovanih na klinici za bolesti kopitara i mesojeda, Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovaciju znanja veterinara, Beograd, 2002. - 7. Jovanović M., Trailović D., Đurđević D, Andrić N.: Osvrt na neželjena dejstva gvožđa kod trkačkih konja, Zbornik radova III savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1997. - 8. Maddison J. E.: Adverse drug reactions: Report of the Australian veteri-

nary association adverse drug reactions subcommittee. Austral. Vet.J., 71, 2, 53-57. - 9. Noli C., Koeman J. P., Willemse T.: A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. Vet. Quarterly, 17, 4, 123-128, 1995. - 10. Papich M. G.: Recognition and management of adverse drug reaction. Proceedings of World veterinary congress, Yokohama, 1995. - 11. Papich M. G.: Safe and effective use of corticosteroid drugs. Proceedings of World veterinary congress, Yokohama, 1995. - 12. Popović N., Ilić V.: Reakcije kože pasa i mačaka kao posledica neželjenih dejstava- lekova. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovaciju znanja veterinara, Beograd, 2002. - 13. Thursby-Pelham C.: Peculiar poisonings in pets. In Pract., 18, 10, 478-487, 1996. - 14. Trailović D., Litričin V., Trailović Ružica, Petrujković T., Krstić V.: Osvrt na štetne efekte fenilbutazona u sportskih konja, Vet. glasnik, 43, 7, 635-639, 1989. - 15. Trailović D., Milutinović Marija, Stepanović P., Krstić V.: Neželjeni efekti glukokortikosteroida u kliničkoj praksi malih životinja, Zbornik radova III savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1997. - 16. Trailović D., Nikolić Vesna, Antić M., Popović N.: Neka iskustva u primeni ceftriaksona kod respiratornih oboljenja sportskih konja, Zbornik radova prvog simpozijuma o sportskoj medicini konja, Subotica, 1992. - 17. Trailović D., Popović N., Trailović Ružica, Krstić V., Ilić V.: The doping of racehorses in Serbia from 1983 to 1989, Acta veterinaria, 42, 1, 3-6, 1992. - 18. Trailović D.: Anabolički steroidi u veterinarskoj medikaciji - da ili ne: Zbornik radova II savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1996. - 19. Trailović D.: Neželjena dejstva lekova u veterinarskoj praksi, Zbornik radova 3. savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1997.

ENGLISH

CONTEMPORARY PHARMACOTHERAPY AND IATROGENIC PATHOLOGY

D. R. Trailović, V. Čupić

During the past few decades, the pharmaceutical industry has developed into a powerful human activity highly influencing modern medicine. Thousands of synthetic therapeutics have been developed, and these formulations enabled the successful treatment of many diseases, some of which were considered incurable. An increase in drug consumption followed the development of the pharmaceutical industry and the introduction of synthetic drugs. The widespread use of new medicals enabled the collection of data confirming their effectiveness, but also more and more data concerning side and unwanted effects were reported. Frequent side/unwanted effect reports gave rise to development of iatrogenic pathology, a new branch of clinical pathology.

The knowledge of the possible unwanted effects of drugs on macro organisms did not enable the effective withdrawal of such formulations from the market. At the beginning, the reports concerning unwanted effects were not revealed. Consequently some potentially harmful formulations were used for years without methodical analyses of their side/unwanted effects. Some potentially dangerous formulations are still on the market such as drugs containing ulcerogenic, hepatotoxic, nephrotoxic substances as well as those inducing bone marrow aplasia. The administration of these potentially dangerous formulations is understandable in the case of clear therapeutic indications allowing no alternatives. In these cases the risk of harmful side effects is greatly overwhelmed by the risk from the primary disease. Otherwise the administration of the potentially harmful drug is unjustified, especially if the indication is not a disease. Many potentially harmful drugs are formulated for use in healthy animals, recommended as growth, laying and milk stimulators, those allowing higher speed and strength in sport and racing horses, estrus inducers and suppressors. The misuse or maluse medication is highly present in sport horses daily

treated with vitamin and mineral supplements, analgesics, corticosteroid and anabolic steroids. Unwanted effects of such treatments are evident sometimes shortly after application and sometimes later, influencing reproduction. The same problem is present in small animals.

Key words: Contemporary pharmacotherapy, side and unwanted effects, iatrogenic pathology

РУССКИЙ

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ИАТРОГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Д. Р. Траилович, В. Чупич

Фармацевтическая промышленность последних лет выросла в одну из наиболее мощных промышленных отраслей без которой современная медицина в настоящее время не может задуматься. Тысячи лекарств, главным образом синтетического характера, дали возможность менее или более успешное лечение большего числа заболеваний, даже и тех, которые до недавнего времени считанные неизлечимыми. Наряду с развитием фармацевтической промышленностью и синтезом новых лекарств, росло потребление лекарств, которое, возле подтверждения о их эффективности следили и все более частые информации о нежеланных действиях, на чьей основе выросла новая область клинической патологии - так называемая иатрогенная патология.

Познание о вредных эффектах не дало возможность эффективное отступление таких лекарств из употребления. В начале, а именно, информации о нежеланных действиях прпрятываны, вследствие чего некоторые лекарства годами пользованы без серьёзных анализов о вредах, которые вызвали. Многие из них при этом всё ещё пользуются. Так в настоящее время на рынке всё ещё находится на десятые доли лекарств, которые моут привести до повреждения печени, почек, костного мозга, язвление на слизистых оболочках желудка и кишок и т.д. В случае ясных терапевтических индикаций у заболеваний для чьё лечение не существуют меньше опасные альтернативы их применение понятно. В таких ситуациях сознательно входит в риск от нежеланных эффектов, поскольку оценится, что он меньше риска, несущий основная болезнь. Многие потенциально вредные „лекарства“, а именно, рекомендуют для побуждения роста, увеличение продукции молока, мяса или яиц, бoльшую быстроту или выносливость у спортивных лошадей, для индукции или супрессии эструса - итак для применения у здоровых животных. Это в первую очередь относится на спортивные лошади у которых ежедневно пользуются огромные количества лекарств: витаминов и минералов, анальгетиков, кортикостероидов и антибиотиков. Нежеланные эффекты такого лечения наглядны - некогда непосредственно после аппликации, а некогда и много позже, в приплоде. То же самое относится на мелких животных.

Ключевые слова: современная фармакотерапия, побочные и нежеланные действия, иатрогенная патология

ENDOSKOPSKA I ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA KAO SAVREMENE METODE U DIJAGNOSTICI OBOLJENJA ŽELUCA PASA*

ENDOSCOPIC AND ULTRASOUND DIAGNOSTICS AS CONTEMPORARY METHOD IN DIAGNOSTICS OF DOG STOMACH DISEASES

V. Krstić**

Vizualizacija patoloških procesa na želucu pasa i postavljanje pravilne dijagnoze ili diferencijalne dijagnoze predstavlja osnovni predušlov za racionalnu terapiju. Pored klasičnog načina kliničkog pregleda koji obuhvata uzimanje anamnestičkih podataka, opservaciju pacijenta i labaratorijske analize, postoje i određene kompjuterizovane dijagnostičke metode (magnetna rezonanca i skener) koje su najpreciznije i najpouzdanije u verifikovanju oboljenja želuca. Međutim, navedeni pristupi su previše skupi i zahtevni za svakodnevnu kliničku praksu. Iz tih razloga danas se u savremenoj veterinarskoj medicini sve više koriste drugi vidovi „imidžing” dijagnostike, a kao njeni reprezentivi video-endoskopski, ultrazvučni i rendgenski pregled digestivnog trakta.

Ključne reči: pas, želudac, endoskopija, ultrazvuk

Endoskopski pregled želuca pasa / *Endoscopic examination of dog stomach*

Endoskopija je dijagnostička i terapeutska metoda pomoću koje se dobija veoma značajna i realna informacija o organima koji se pregledaju. Endoskopija potiče od grčke reči „endos” i „scopia” i znači „pogled unutra”.

U svakodnevnoj veterinarskoj praksi se koriste dva tipa endoskopa, rigidni i/ili fleksibilni. Naša iskustva se za sada baziraju na primeni fleksibilnog endoskopa. Svaki od njih obavezno sadrži i prateće instrumente kao što su izvor svetlosti, instrumenti za sukciju i insulaciju vazduha i vode, a mogu da im se dodaju i biopseri, kao i hvataljke za uklanjanje stranih tela. U Ambulanti za male životinje Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu koristi se video-endoskopski

* Rad primljen za štampu 20. 9. 2004. godine

** Dr Vanja Krstić, docent, Fakultet veterinarske medicine Beograd

aparat marke „Xion” koji pored fleksibilnog endoskopa, dužine 110 cm i promera 0,9 cm, radnog kanala 2,2 mm, sadrži kameru, izvor svetlosti, monitor od 14" i aparat za sukciju i insuflaciju.

Gastroskopija je dijagnostička metoda kojom se posmatraju lumen i sadržaj želuca, kao i izgled želudačne sluzokože. Indikacije za gastroskopiju su: upale želuca, ulkus želuca, hronične gastropatije, neoplazme želuca, strana tela u želucu. Putem biopsa iz različitih partija želuca može da se uzme tkivo za histopatološka ispitivanja.

Gastroskopija / Gastroscopy

Priprema životinje i izvođenje gastroskopije /

Preparation of animal and procedure for gastroscopy

Najmanje 12 do 24 časa pre ovog zahvata, pacijentu se uskraćuje hrana, a 4 časa pre endoskopije i voda. Životinja se prvo uvodi u opštu anesteziju. Posle uvođenja u anesteziju pacijent se postavlja u levi bočni položaj, postavlja mu se drveni zagriz u usta i pristupa se pregledu. Prilikom pregleda mora da se vodi računa o tome da glava i vrat pacijenta budu maksimalno ispruženi.

Svaki pacijent koji dolazi na gastroskopiju mora da se podvrgne pregledu svih delova želuca. Potrebno je da veterinar tačno zna i prepozna bitne tačke želuca i njegovu anatomiju.

Gastroezofagealni spoj / Gastroesophageal link

Vrh endoskopa se postavlja tačno na centar gastroezofagijalnog spoja. Kako prolazi kroz gastroezofagijalni spoj vrh endoskopa ima otklanjanje na levo otprilike 30°, a istovremeno ima blago otklanjanje nagore. Ovo se postiže rotiranjem spoljašnjeg i unutrašnjeg kontrolnog dugmeta u smeru suprotnom smeru kazaljke na satu.

Proksimalni deo želuca i telo / Proximal part of stomach and body

Vrh endoskopa se postavlja na sam gastroezofagijalni spoj, koji je zrakastog izgleda i jarkoružičaste boje, pri čemu se pruža pogled na unutrašnjost želuca. Kako vrh endoskopa ulazi u želudac primećuju se nabori sluzokože na velikoj krivini tela želuca (slika 1). Ako se mala količina vazduha insuflira u toku ezofagoskopije zid želuca je delimično ili potpuno olabavljen, a ujedno kod većih rasa pasa ova rastegljivost želuca je fiziološki normalna. Generalno, za vreme insuflacije vazduha širenje želuca ide najmanje do momenta kada nabori počinju da se razdvajaju. Vazduh mora da se ubacuje pažljivo da ne bi došlo do kardiopulmonalnih poremećaja. Kada je želudac preterano raširen, nabori se skoro potpuno ispravljaju, krvni sudovi su jako inicirani i može da nastane anemija sluzokože, a disanje je značajno ubrzano. Da bi se želudac doveo na odgovarajuću meru višak vazduha treba izvući što pre, putem sukcije.

Pažnja treba da se obrati na nekoliko stvari prilikom inicijalnog pregleda želuca. Ovo uključuje prisustvo bilo kakve tečnosti ili ostataka hrane, lakoću sa kojom se zid želuca širi kada se insufflira vazduh i opšti izgled nabora sluzokože.



Slika 1. Fundusni deo želuca /
Figure 1. Fundal part of stomach

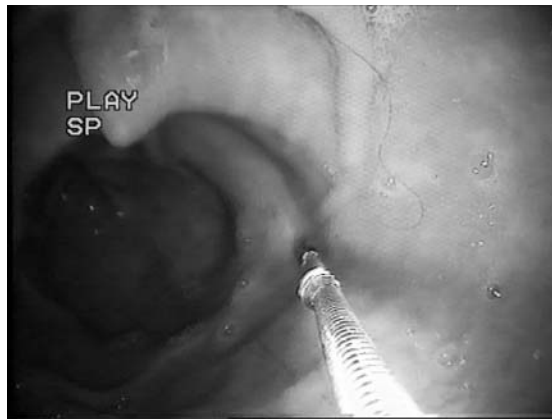
Korpus želuca se pregleda upotrebom kontrolnih točkića i rotacijom cevi desnom rukom, čime se postiže otklanjanje vrha endoskopa. Glatka (manja) krivina želuca je sa desne strane veterinara, a nabori velike krivine se vide nadole i levo. Promene smera kretanja endoskopa podstiču se palcem leve ruke na unutrašnjem kontrolnom točkiću, a desna ruka kontroliše rotaciju. Najčešće su potrebne samo male promene smera da bi se obezbedio potpuni pogled na želudac. Endoskop napreduje duž velike krivine dok se ne naiđe na angulus. Angulus izgleda kao veliki nabor koji je u nastavku male krivine. Angulus je važna tačka koja odvaja telo želuca od antruma. Kod pacijenta u levom ležećem položaju antrum je okrenut nagore i udaljen od stola. Onaj ko obavlja endoskopski pregled mora da zna da manevriše oko angulusa da bi endoskop stigao do antruma, pilorusa i duodenuma.

Antrum / Antrum

Antrum se razlikuje od tela želuca po tome što nema nabora (slika 2). Da bi vrh endoskopa stigao iz tela u antrum unutrašnji točkić treba da se okrene u smeru suprotnom smeru kazaljke na satu tako da instrument klizi duž distalnog dela velike krivine. Iz ove pozicije onaj koji obavlja endoskopski pregled može da vidi dva odvojena „tunela”, po jedan sa svake strane angulusa. Gornji „tunel” predstavlja korpus želuca, a donji je antrum. Iz ovog položaja endoskop ide u antrum.

Peristaltički antralni talasi mogu da se posmatraju kada je endoskop u distalnom delu tela želuca. Peristaltički talasi se vide kao okrugli simetrični prste-

novi koji se obrazuju u proksimalnom antrumu i tada nastaju teškoće pri održavanju vrha endoskopa u distalnom delu antruma. Ovi talasi napreduju ka pilorusu koji je tada zatvoren.



Slika 2. Antrum i biopsija /
Figure 2. Antrum and biopsy

Za vreme endoskopskog pregleda antralnog i pilorusnog dela želuca ponekada se zapaža prisustvo duodenalnog sadržaja žućkasto-zelenkaste boje. Antrum mora da se pažljivo opservira da bi se utvrdilo da li postoji prisustvo hipertrofije sluzokože ili nabora koji mogu da budu rezultat hroničnih zapaljenjskih bolesti ili hronične hipertrofije sluzokože želuca, polipa, ulceracija ili tumora. Tumorozne promene najčešće zahvataju antrum i malu krivinu tela želuca. Adenokarcinom je najčešći maligni tumor želuca kod pasa, dok je kod mačaka najčešći limfosarkom.

Rezultati gastrokopije / *Gastroscopy results*

Poslednjih deset meseci u Ambulanti za male životinje Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu opservirano je oko 40 pasa sa indikacijama za gastrokopiju. Kod trideset pet pasa različitih rasa, različitog pola i starosti između 8 i 10 godina dijagnostikovani su gastritisi i ulkusi, kod tri psa pronađena su strana tela u želucu i kod dva psa dijagnostikovani su adenokarcinomi antralnog dela želuca.

Ultrazvučni pregled želuca pasa / *Ultrasound examination of dog stomach*

Ultrazvučnom dijagnostičkom metodom može da se ispita morfološko i funkcionalno stanje želuca upotrebom umerenih do visokofrekventnih

linearnih, zakrivljenih i sektorskih sondi. Trenutno, u Ambulanti za male životinje Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu u upotrebi je ultrazvučni aparat ALOKA 500, sa dve sonde: jedna konveksna od 3,5 MHz, a druga linearna od 7,5 MHz. Bolja rezolucija se dobija sondom više frekvencije ali je dubina penetracije ultrazvučnih talasa slabija. Najčešće se kod velikih pasa za pregled želuca koristi sonda od 3,5 MHz, a za manje pse i mačke sonda od 7,5 MHz.

Indikacije za ultrazvučni pregled želuca su: akutna i hronična povraćanja, akutne i hronične dijareje i akutni abdomen. I pored svojih mogućnosti koje ultrazvučna dijagnostika nudi, važno je da se napomene da se ona u svakodnevnoj kliničkoj praksi sprovodi kao dopunska metoda, odnosno nadovezuje se na opšta klinička ispitivanja, laboratorijsku dijagnostiku, radiološku i endoskopsku dijagnostiku.

Tehnika pregleda ultrazvukom / *Examination technique using ultrasound*

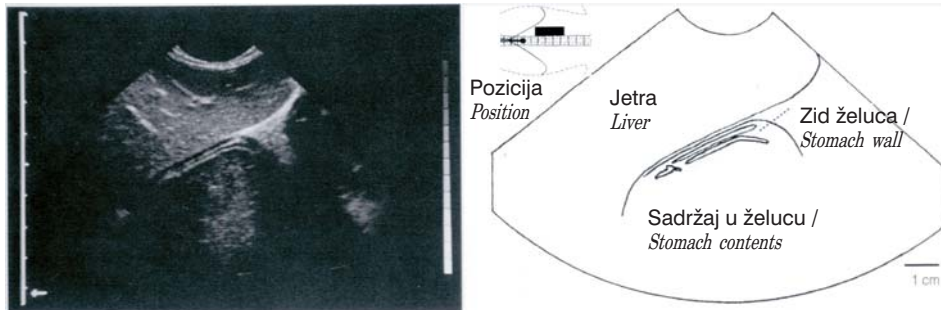
Priprema pacijenta i pregled životinja / *Preparation of patient and ultrasound procedure*

Pacijent pre pregleda mora da gladije 12 do 24 časa. Preporučuje se pregled u jutarnjim časovima. Nakon toga psu se obrije ventralni i lateralni deo abdomena i na kožu nanosi gel za ultrazvuk. Gastričnom sondom izbacuje se višak gasova iz želuca, a kroz nju se ubacuje voda u količini do 15 ml po kilogramu telesne mase, zagrejana na temperaturi od 20°C, da bi se zid želuca što više raširio i time dobila što realnija slika stanja želudačne sluzokože. Posle ovakve pripreme pacijenta, bira se ultrazvučna sonda u zavisnosti od veličine psa i pristupa pregledu.

Životinja se postavlja u ležeći položaj na leđa, sa što više raširenim i povučenim zadnjim ekstremitetima ka kaudalno. Za pregled želuca kranijalni deo sonde se postavlja kaudalno od sternuma i poslednje rebro.

Ultrazvučni nalaz zdravog želuca *Ultrasound finding of healthy stomach*

Delovi želudačnog zida koji se vide nalaze se kaudalno od jetre, ulevo i na sredini abdomena. Fiziološka debljina zida želuca je oko 3 do 5 mm, sa kontrakcijama 4 do 5 u minuti. Zid očuvanog želuca se sastoji od 3 do 5 jasno vidljivih slojeva. Kod manjih rasa pasa vide se samo tri sloja a kod većih svih pet (slika 3). Nabori želuca na ultrazvučnoj slici imaju izgled karfiola (slika 4, 4a i 4b). Ovakav izgled sluzokože želuca je uočljiviji kod mačaka nego kod pasa.



Slika 3. Fiziološki želudac /
Figure 3. Physiological stomach



Slika 4. Želudac mačke /
Figure 4. Cat stomach



Slika 4a. Želudac psa bez vode /
Figure 4a. Dog stomach without water



Slika 4b. Želudac psa ispunjen vodom /
Figure 4b. Dog stomach filled with water

Ultrazvučni nalaz kod različitih oboljenja želuca /

Ultrasound finding in different stomach diseases

Fokalne lezije zida želuca se prepoznaju kao oštroograničena zadebljala polja na ili u njegovom zidu. Ovakve promene su karakteristične kod inflamatornih ili neoplastičnih promena želuca. Difuzne promena zahvataju ceo zid ovog organa u kome njegova debljina tada iznosi više od 6 mm i zapažene su kod neoplastičnih i zapaljenskih procesa na želucu. Istanjeni zid želuca a samim tim i njegova debljina je karakteristika ulceroznih i tumoroznih tvorevina na ovom organu.

Strana tela se teško mogu da dijagnostikuju ultrazvukom u želucu. Kamen i igla daju totalnu refleksiju i distalnu akustičnu senku. Lopte imaju različitu ehogenost i mogu da se prepoznaju po kružnoj hipoehogenoj liniji u obliku kapsule. Strana tela se najbolje otkrivaju davanjem vode i pomeranjem pacijenta.

Dilatacija želuca i hronični gastritis se prepoznaju potpunim odsustvom peristaltike želuca, dok je hiperperistaltika veoma izražena kod akutnih gastritisa i ruptur ovoga organa.

Rezultati ultrazvučnog pregleda želuca /

Results of Ultrasound examination of stomach

Pojedini psi koji su pregledani endoskopski u poslednjih deset meseci opservirani su i ultrazvučnom dijagnostičkom metodom. Kod deset pasa zapažen je gastritis, a kod jednog psa adenokarcinom želuca.

Zaključak / Conclusion

Gastroskopija i ultrazvučna dijagnostika su specijalne dijagnostičke metode koje imaju široku primenu u veterinarskoj medicini, jer se putem njih dobija definitivna dijagnoza ako se drugim metodama kliničkog pregleda ona ne može da ustanovi.

Zahvaljujući ovim specijalnim dijagnostičkim metodama kod pasa uspeh smo da na našoj Klinici u poslednjih desetak meseci dijagnostikujemo, slučajeve akutnih, hroničnih, hemoragičnih i ulceroznih upala želuca, tumora i stranih tela i takodaje.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Tams R. T.: Small Animal Endoscopy, CV Mosby, St. Louis, 1990. - 2. Brearley M. J. *et al.*: Color Atlas of Small Animal Endoscopy, CV Mosby, St. Louis, 1991. - 3. Simpson K. W.: Gastrointestinal endoscopy in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 34, 180-188, 1993. - 4. Rallis T.: Gastrointestinal Endoscopy in Dogs and Cats, University Studio Press, Thessaloniki, 1995. - 5. Cordula P. N. *et al.*: An Atlas and Textbook of Diagnostics

tic Ultrasonography of the Dog and Cat, Manson, London, 1998. - 6. Patrick L.: An atlas of gastrointestinal endoscopy in dogs and cats. Waltham Focus, 9, 2-10, 1999. - 7. Tams R. T.: Handbook of Small Animal Gastroenterology, Saunders, Philadelphia, 2003.

ENGLISH

**ENDOSCOPIC AND ULTRASOUND DIAGNOSTICS AS CONTEMPORARY METHOD
IN DIAGNOSTICS OF DOG STOMACH DISEASES**

V. Krstić

The visualization of pathological processes in the dog stomach determines a correct diagnosis or differential diagnosis, which presents the basic prerequisite for rational therapy. In addition to the conventional type of clinical examination which covers the taking of anamnestic data, observation of the patient and laboratory tests, there are also certain computerized diagnostic methods (magnetic resonance and scanner) which are the most precise and most reliable in the verification of stomach diseases. However, the listed approaches are either insufficiently relevant in making the diagnosis or are too expensive and demanding for the everyday clinical practice. These are the reasons why veterinary medicine today increasingly resorts to the use of other forms of imaging diagnostics, and, as its representatives, the video endoscopic, ultrasound and X-ray examination of the digestive tract.

Key words: endoscopy, stomach, ultrasound, dog

РУССКИЙ

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА КАК
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА СОБАК**

В. Крстич

Визуализация патологических процессов на желудке собак и определение правильного диагноза или дифференциального диагноза представляет собой основное предварительное условие для рациональной терапии. Возле классического способа клинического обследования, охватывающего принятие анамнестических данных, наблюдение пациента и лабораторного обследования, существуют и определённые компьютеризованные диагностические методы (магнитный резонанс и скенер), которые наиболее точные и наиболее надёжные в верификации заболевания желудка. Между тем приведённые приступы, слишком дороги и требовательны для ежедневной клинической практики. По этим причинам в настоящее время в современной ветеринарной медицине всё больше пользуются другие виды имиджинг диагностики, а как её репрезентанты видео эндоскопический, ультразвуковой и рентгеновский осмотр пищеварительного тракта.

Ключевые слова: эндоскопия, желудок, ультразвук, собака

HIPERTENZIJA KOD PASA I MAČAKA: UZROCI I POSLEDICE*

HYPERTENSION IN DOGS AND CATS: CAUSES AND EFFECTS

P. Stepanović, Zorica Nikolovski Stefanović**

Devedesetih godina prošlog veka više autora je istaklo neophodnost procene krvnog pritiska prilikom uobičajenog kliničkog pregleda veterinarskih pacijenata, jer se hipertenzija javlja kao prateći simptom za vreme različitih bolesnih stanja. Osim merenja krvnog pritiska većina autora smatra da je neophodno da se obavi pregled očnog dna, kao i u humanoj medicini.

Hipertenzija može da se definiše kao hronično povećanje sistoličnog i dijastoličnog krvnog pritiska. Sistemski krvni pritisak je proporcionalan srčanom učinku i totalnom perifernom otporu, dok fiziološka kontrola zavisi od renin-angiotenzin sistema, aldosterona, prostaglandina, adrenergičkih i neurogenih faktora. I neki drugi činioci mogu da imaju uticaja na izmerene vrednosti krvnog pritiska (kao što su starost, pol, rasa, temperament, okruženje i delimično način i mesto merenja pritiska). U veterinarskoj medicini generalno je prihvaćeno da se neka životinja može da smatra hipertenzivnom ukoliko izmereni sistolni/dijastolni pritisci prelaze 180/100 mm Hg. Hipertenzija može da bude primarna (nekad definisana i kao esencijalna ili idiopatska) kada je posledica većeg broja faktora, koji uključuju srčane, neurološke, bubrežne, endokrine i metaboličke aspekte. Hipertenzija se definiše kao sekundarna kada se javlja kao posledica nekih hroničnih poremećaja kao što su hipertireoidizam, hipotireoidizam, hiperadrenokorticism, feohromocitom i dijabetes melitus). Krvni pritisak kod životinja može da se izmeri direktnim i indirektnim metodama. U svetu se danas podjednako koriste i oscilometrijske i ultrasonografske metode. Nakon opsežnih studija većeg broja autora precizno su utvrđeni fiziološki okviri krvnog pritiska kod životinja. U terapiji hipertenzije životinja koriste se različiti tretmani kao što su: restriktivne dijete, diuretici, α_1 i β blokatori, bloka-

* Rad primljen za štampu 20. 9. 2004. godine

** Dr Predrag Stepanović, asistent, dr Zorica Nikolovski Stefanović, red. profesor, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

tori kalcijumovih kanala, vazodilatatori, ACE inhibitori. Hipertenzija može biti i urgentno stanje kada se rešava agresivnom terapijom.

Ključne reči: pas, mačka, hipertenzija, uzroci, posledice

Uvod / Introduction

Visok sistemski arterijski pritisak je najčešće ustanovljen kod pasa i mačaka koji pate od hroničnih oboljenja bubrega i za vreme različitih metaboličkih i endokrinoloških poremećaja. Kod pasa, sistemska hipertenzija je često udružena sa patologijom oka, hroničnom slabošću bubrega, neurološkim komplikacijama i kardiovaskularnim promenama.

Uzroci i posledice / Causes and effects

Sistemska hipertenzija može da ošteti veliki broj tkiva. Postoji jasna povezanost između promena na oku i izražene sistemske hipertenzije kod pasa i mačaka. Nalazi udruženi sa hipertenzivnim promenama oka uključuju hemoragije u retini, vitreusnom delu ili prednjoj očnoj komori, neosetljivost retine i atrofiju; retinalni edem; perivaskulitis; izuvijanost krvnih sudova retine i glaukom.

I bubrezi su osetljivi na hipertenzivne povrede. Periglomerularne arteriole zdravih bubrega reaguju vazokonstrikcijom kada se krvni pritisak poveća, čime štite glomerule od hipertenzivne povrede. Međutim, kod pasa sa hroničnim oboljenjem bubrega, ove preglomerularne arteriole su dilatirane i slabo osetljive na promene krvnog pritiska. Povišen krvni pritisak se prenosi direktno na kapilarno korito glomerula. To izaziva povećanje kapilarnog pritiska u glomerulu i označava se kao glomerularna hipertenzija, što može da uzrokuje oštećenje glomerula i progresivno opadanje funkcije bubrega i u slučajevima kada je hipertenzija efektivno tretirana.

Pošto u tim uslovima srce radi protiv povećanog arterijskog pritiska, leva komora hipertrofira i može da nastane sekundarna valvularna insuficijencija. Tahikardija nije uobičajen nalaz uz hipertenziju, iako neka primarna oboljenja, koja vode u sekundarnu hipertenziju, kao hipertireoidizam, istovremeno mogu da dovedu do ubrzanja rada srca. Leva ventrikularna hipertrofija može da regresira sa antihipertenzivnim tretmanom.

Znaci cerebrovaskularnog edema ili hemoragije (klaćenje glavom, depresija, promenjena psiha i napadi) viđeni su u okviru kliničke slike kod pasa sa nekontrolisanom hipertenzijom i najčešće su udruženi sa lošom prognozom.

Postoji jasna asocijacija između povrede oka i izražene sistemske hipertenzije kod pasa. Međutim, mnogi drugi sporedni efekti sistemske hipertenzije su teorijski izvedeni na osnovu ekstrapolacije kliničkih studija iz humane medicine ili eksperimenata na laboratorijskim glodarima.

U svetlu netačnog ili otežanog merenja krvnog pritiska kod pasa, samo one životinje koje imaju značajno izraženo povećanje indirektno merenog krvnog pritiska ili oni koji imaju kliničke promene koje mogu direktno da se pripišu

hipertenzivnoj povredi mogu da se uzmu u obzir kao kandidati za tretman. Zbog povezanosti značajne sistemske hipertenzije sa povredom oka, više autora ističe da je antihipertenzivni tretman indikovano kod svih pasa koji imaju sistolični krvni pritisak 180 mmHg ili dijastolni krvni pritisak 110 mmHg (stadijum II hipertenzije), bez obzira na ostale kliničke nalaze. Smatra se da svaka životinja koja ima sistolni/dijastolni krvni pritisak konstantno viši od 160/100 mmHG može da se podvrgne tretmanu, a naročito ako se klinička slika razvija tako da počinju da se identifikuju abnormalnosti (lezije retine ili hronično oboljenje bubrega) koje mogu biti izazvani ili ubrzani sistemskom hipertenzijom. Kod životinja kod kojih je krvni pritisak umereno povišen (sistolni/dijastolni krvni pritisak konstantno prelazi 140/90 mmHg) i nema kliničkih promena koje proističu kao posledica sistemske hipertenzije, uobičajena je preporuka da se takve životinje pažljivo opserviraju u pravilnim vremenskim intervalima, a najmanje dva puta godišnje.

*Sistem za klasifikaciju krvnog pritiska kod pasa /
System for qualification of blood pressure in dogs*

Klasa / Class	Sistolni krvni pritisak / Systolic blood pressure		Dijastolni krvni pritisak / Diastolic blood pressure
Normalan / Normal	< 140	i / and	< 90
Prehipertenzija / Prehypertension	140-159	ili / or	90-99
Stadijum I hipertenzije / Stage of primary hypertension	160-179	ili / or	100-109
Stadijum II hipertenzije / Stage of secondary hypertension	≥ 180	ili / or	≥ 110

Prehipertenzija / Prehypertension: Životinje sa umereno povišenim krvnim pritiskom (sistolni krvni pritisak 140-159 mmHg i/ili dijastolni krvni pritisak 90-99 mmHg) generalno nisu kandidati za tretman. Oni bi trebalo da se kontrolišu svaka dva do šest meseci.

Stanje I hipertenzije / Stage of primary hypertension: Životinje sa umereno povišenim krvnim pritiskom (sistolni krvni pritisak 160 do 179 mmHg) i/ili (dijastolni krvni pritisak, 100-109 mmHg) kandidati su za antihipertenzivnu terapiju. Tipična terapija bi bila 0,5 mg benzaprila ili enalaprila/kg telesne mase p.o, jednom dnevno.

Stanje II hipertenzije / Stage of secondary hypertension: Životinje sa izraženo povišenim krvnim pritiskom (sistolni krvni pritisak >180 mmHg i/ili dijastolni krvni pritisak 110 mmHg) kandidati su za agresivnu antihipertenzivnu terapiju. Tipična terapija je 0,25 mg amlodipin besylata/kg telesne mase p.o, jednom dnevno. Ovoj terapiji može da se doda i ACE inhibitor, ukoliko je potrebno.

Kod ovakvih pacijenata tretman se sprovodi metodom povremenih proba, da bi se postigao zadovoljavajući efekat sa što manjom dozom. Generalno, prilagođavanje ili promene doze svakom pacijentu pojedinačno ne bi trebalo da se izvodi u intervalima koji su kraći od dve nedelje, osim u slučajevima ekstremne hipertenzije koja zahteva urgentan tretman.

Prilikom odabira farmakološkog preparata preporučuju se jedinjenja sa što većom terapijskom širinom, a terapija se započinje najmanjom dozom koja ostvaruje terapijski efekat. Često, a pogotovo kod pasa, uobičajeno je da se istovremeno kombinuje više preparata. Ukoliko je početna doza leka ili kombinacije lekova neefikasna, u tom slučaju ima prostora za povećavanje doze ili dodavanje drugog leka.

Hipertenzija udružena sa hroničnim oštećenjem bubrega zahteva doživotnu terapiju antihipertenzivima, sa periodičnim usklađivanjem doze eventualnim promenama izmerenih vrednosti krvnog pritiska. Uobičajeno se koriste ACE inhibitori, osim u slučajevima kada se javlja azotemija usled porasta kreatinina više od 4 mg/dl ili za više od 20 posto u odnosu na fiziološke vrednosti.

Kod ostalih pacijenata, dužina tretmana ne može da se predvidi, a može da se smatra da će trajati doživotno. Indikovano je da se periodično usklađuje doza u zavisnosti od izmerenih vrednosti.

Najčešće nije moguće da se vrati povišeni krvni pritisak u fiziološke okvire kod tretiranih životinja. Cilj veterinara bi trebalo da bude da snizi krvni pritisak do barem približno 25 mmHg višeg od normalnih vrednosti, odnosno da ne bude viši od 160/100 mmHg.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Esparza A. E., Kahn I. S., Abuelo J. G.: Acute renal failure in the nephrotic syndrome with minimal change disease *J of Nephrology* 9, 3, 103-110, 1996. - 2. Brown S. A., Wilton C. L., Crawford P., Bakris G. L.: Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int*, 43, 1210-1218, 1993. - 3. Grauer G. F., Greco D. S., Getzy D. M., *et al.*: Effects of enalapril vs placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J Vet Int Med*, 14, 526-533, 2000.

ENGLISH

HYPERTENSION IN DOGS AND CATS: CAUSES AND EFFECTS

P. Stepanović, Zorica Nikolovski Stefanović

During the nineties of the past century, several authors underscored the necessity of measuring blood pressure during a regular clinical examination of veterinary patients, because hypertension occurs as an accessory symptom in the course of diseased

conditions. In addition to blood pressure measurements, most authors believe that it is necessary also to examine intraocular pressure, like in human medicine.

Hypertension can be defined as a chronic increase of the systolic and diastolic blood pressure. Systemic blood pressure is proportionate to the heart rate and total peripheral resistance, while physiological control depends on the renin-angiotensin system, aldosterone, prostaglandin, adrenergic and neurogenic factors. Some other factors can also have an influence on the measured values of blood pressure (such as age, sex, race, temperament, environment, and, in part, also how and where the pressure measurement was taken). It has been generally accepted in veterinary medicine that an animal can be considered hypertensive if the measured systolic/diastolic pressures are higher than 180/100 mm Hg. Hypertension can be primary (sometimes also defined as essential or idiopathic) when it is a consequence of several factors which include heart, neurological, kidney, endocrine, and metabolic aspects. Hypertension is defined as secondary when it occurs as a consequence of certain chronic disorders (such as hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperadrenocorticism, pheochromocytoma, and diabetes mellitus). Blood pressure can be measured in animals using direct or indirect methods. The oscilometric and the ultrasonographic methods are equally used in the world today. Following detailed studies by large numbers of authors, the physiological frameworks of blood pressure in animals have been precisely determined. Different treatments are applied in the therapy of hypertension in animals, such as: restrictive diets, diuretics, α_1 and β blockers, blockers of calcium channels, vasodilators, ACE inhibitors. Hypertension can also be a state that requires emergency treatment, when it is resolved with aggressive therapy.

Key words: dog, cat, hypertension, cause, effect

РУССКИЙ

ГИПЕРТЕНЗИЯ У СОБАК И КОШЕК: ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

П. Степанович, Зорица Николовски-Стефанович

Девяностых лет прошлого века больше авторов выдвинули необходимость оценки кровяного давления при привычном клиническом осмотре ветеринарных пациентов, ибо гипертензия является как следящий симптом во время различных болезненных состояний. Кроме измерения кровяного давления большинство авторов считает, что необходимо совершить и осмотр глазного дна словно и в гуманной медицине.

Гипертензия может определиться как хроническое увеличение систолического и диастолического кровяного давления. Системное кровяное давление пропорциональное сердечному действию и тотальном периферическом сопротивлении, пока физиологический контроль зависит от ренин-ангиотензин системы, альдостерона, простагландина, адренергических и нейрогенных факторов. И некоторые другие факторы могут иметь влияния на измеренные стоимости кровяного давления (как старость, пол, порода, темперамент, окружение и частично способ и место измерения давления). В ветеринарной медицине генерально принято, что некоторое животное может считаться гипертензивным поскольку систолические (диастолические измеренные давления превосходят 180/100 мм Hg. Гипертензия может быть первичная (некогда определена и как эссенциальная или идиопатическая), когда последствие больше факторов, включающие сердечные, невралгичес-

кие, почечные, эндокринные и метаболические аспекты. Гипертензия определяется как вторичная, когда является как последствие некоторых хронических расстройств (как гипертиреозидизм, гипотиреозидизм, гипердренокортицизм, феохромоцитом и диабет сахарный (*diabetes mellitus*)). Кровяное давление у животных может быть измеренное прямыми и косвенными методами. В мире в настоящее время одинаково пользуются и осцилометрический и ультрасонографический метод. После объёмистых обучений бóльшого числа авторов точно утверждены физиологические рамки кровяного давления у животных. В терапии гипертензии животных пользуются различные лечения как: рестриктивные диеты, диуретики, α и β блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, вазодилататоры, ACE ингибиторы. Гипертензия может быть и срочное состояние, когда решается агрессивной терапией.

Ключевые слова: собак, кошек, гипертензия, причины, последствия

**ULOGA MINERALNIH MATERIJA U POREMEĆAJU
ZDRAVLJA ŽIVOTINJA***
ROLE OF MINERALS IN ANIMAL HEALTH DISORDERS

Z. Sinovec, D. Šefer, Ž. Jokić**

Sve mineralne materije, esencijalne ili neesencijalne, mogu značajno da utiču na proizvodne rezultate i zdravstveno stanje životinja ukoliko su u obroku prisutne u velikim količinama. Maksimalno tolerantan sadržaj zavisi se od vrste i kategorije životinja, a mnogi faktori, kao što su fiziološki status (rast, laktacija, itd), nutritivni status, sadržaj i odnos hranljivih materija u obroku, trajanje ekspozicije i bioiskoristivost elementa, utiču na maksimalno tolerantan sadržaj mineralnih materija u hrani.

Sadržaj pojedinih mineralnih materija u biljnim hranivima značajno zavisi od faktora tla, kao i sadržaja i iskoristivosti mineralnih materija iz tla. Mn, Se i Mo mogu da budu prisutni u hranivima biljnog porekla u takvim količinama da izazovu trovanja. Industrijski kontaminanti, Cd, Pb ili F, mogu da kontaminiraju biljke, posebno lišće, u količinama koje dovede do ispoljavanja kliničkih znaka klasičnog trovanja. Osim toga, prirodno voda može da sadrži velike količine S, F, Na, Mg ili Fe, a pojedine mineralne materije mogu da dospeju u vodu preko industrijskog otpada.

Pored navedenog, čestom, a pre svega nestručnom, upotrebom mineralnih dodataka postoji mogućnost izazivanja neželjenih efekata s obzirom na to da je, pored zadovoljenja minimalnih potreba svakog pojedinačnog elementa, neobično važan i odnos mineralnih materija međusobno, kao i sa drugim hranljivim materijama. Mineralne materije prisutne u hrani interferiraju međusobno, a odnosi mogu da budu sinergistički ili antagonistički.

Suficit većeg broja mineralnih materija negativno utiče na iskorišćavanje drugih (uslovni i/ili granični deficiti), dok određeni elementi izazivaju kliničko ispoljavanje toksičnih efekata. Akcidentalno unošenje velikih količina pojedinih mineralnih materija ispoljavaju se kliničkim

* Rad primljen za štampu 18. 1. 2005. godine

** Dr Zlatan Sinovec, red. profesor, dr Dragan Šefer, docent, Fakultet veterinarske medicine, Beograd; dr Živan Jokić, vanredni profesor, Poljoprivredni fakultet, Zemun

znacima akutne toksikoze, što se veoma razlikuje od hroničnih efekata izazvanih unošenjem povećanih količina mineralnih materija tokom dužeg perioda.

Ključne reči: životinje, poremećaj zdravlja, mineralne materije

Uvod / Introduction

Sve žive ćelije i organizmi, pored organskih hranljivih sastojaka, imaju potrebe za neorganskim elementima ili mineralnim materijama. Mineralne materije su čvrsti, kristalni hemijski elementi koji ne mogu da razlože ili sintetišu živi organizmi uobičajenim hemijskim reakcijama. Mineralne materije se obezbeđuju životinjama pretežno hranom (99%), a samo manjim delom vodom ($\leq 1\%$).

Utvrđeno je da su za životinje samo pojedine mineralne materije esencijalne, a njihova zastupljenost u hrani i/ili telu životinja je različita. Sadržaj pojedinih mineralnih materija u hranivima biljnog porekla značajno zavisi od faktora tla, kao i sadržaja i iskoristivosti mineralnih materija iz tla. Mn, Se i Mo mogu da budu prisutni u biljnim hranivima u takvim količinama da izazovu trovanja. Industrijski kontaminanti, Cd, Pb ili F, mogu da kontaminiraju biljke, posebno lišće, u količinama koje dovode do ispoljavanja kliničkih znaka klasičnog trovanja. Osim toga, prirodno voda može da sadrži velike količine S, F, Na, Mg ili Fe, a pojedine mineralne materije mogu da dospeju u vodu preko industrijskog otpada.

Pored navedenog, čestom, a pre svega nestručnom, upotrebom mineralnih dodataka postoji mogućnost izazivanja neželjenih efekata, s obzirom na to da je, pored zadovoljenja minimalnih potreba svakog pojedinačnog elementa, neobično važan i odnos mineralnih materija međusobno, kao i sa drugim hranljivim materijama. Mineralne materije prisutne u hrani interferiraju međusobno, a odnosi mogu da budu sinergistički ili antagonistički.

Suficit makroelemenata / Macroelement sufficiency

Kalcijum / Calcium. Pod normalnim uslovima kalcijum se resorbuje u količinama koje su vezane za zadovoljenje potreba, a višak se izlučuje fecesom. Dugotrajno korišćenje obroka sa povećanim količinama kalcijuma izaziva gubitak apetita, retardiran rast, smanjenu potrošnju i povećanu konverziju hrane, odlaganje polnog sazrevanja i pad nosivosti [21, 26]. Pored opštih poremećaja, javljaju se i znaci slični deficitu kalcijuma (nepravilno okoštavanje, strukturni deformiteti kostiju, pojava mekih i krutih kostiju). Suficit kalcijuma u obroku interferira sa iskorišćavanjem mineralnih (P, Mg, Fe, Cu, J, Zn, Mn) i drugih hranljivih materija (proteini, masti). Smatra se da su poremećaji vezani pre za uslovni deficit navedenih mineralnih materija (*rahitis, tetanija, anemija, struma, parakeratoza i peroza*) nego za suficit kalcijuma *per se*. Pored navedenog, suficit kalcijuma ispoljava an-

tagonističku aktivnost prema vitaminu K sa posledičnim pojavljivanjem hemoragičnog sindroma kod svinja. Glavni efekat ingestije viška kalcijuma je taloženje kalcijuma u mekim tkivima (*kalciinoza*), pretežno u bubrežuma, aorti i miokardu, kao i formiranje i taloženje kamenaca (kalcijum urata) u bubrežima, ureterima i mokraćnoj bešici [20].

Smatra se da ingestija pojedinačnih visokih doza kalcijuma nije toksična, a maksimalno dozvoljeni sadržaj kalcijuma je 2.0 posto u hrani za preživare, konje i kuniće, 1.0 posto u hrani za svinje i 1.2, odnosno 4.0 posto u hrani za živinu, odnosno nosilje [18].

Fosfor / Phosphorus. Pod normalnim uslovima fosfor se resorbuje u količinama koje su vezane za zadovoljenje potreba, a višak se izlučuje fecesom. Korišćenje obroka u kome su povećane količine fosfora, pored opštih simptoma (gubitak apetita, retardiran rast, smanjena potrošnja, povećana konverzija hrane), izaziva odlaganje polnog sazrevanja i pad nosivosti [12]. Suficit fosfora u obroku interferira sa iskorišćavanjem mineralnih materija [6], posebno sa kalcijumom i magnezijumom, pa se javljaju poremećaji slični deficitu navedenih mineralnih materija (nepravilno okoštavanje, tetanije i pareze). S obzirom na prisutnu hipokalcemiju izazvanu hiperfosfatemijom, može da se javi nutritivni sekundarni hiperparatireoidizam. Pored navedenog, suficit fosfora intenzivira stvaranje i taloženje kamenaca duž urinarnog trakta (*urolitijaza*) kod preživara, a posebno jagnjadi [23].

Smatra se da ingestija pojedinačnih visokih doza fosfora nije toksična, a maksimalno dozvoljeni sadržaj fosfora je 0.6 posto u hrani za ovce, 1.0 posto u hrani za goveda, konje i kuniće, 1.5 posto u hrani za svinje i 1.0, odnosno 0.8 posto u hrani za živinu, odnosno nosilje. U odnosu na potrebe, smatra se da fosfor poseduje najnižu podnošljivost od svih mineralnih materija [18].

Magnezijum / Magnesium. Pod normalnim uslovima poremećaji vezani direktno za višak magnezijuma u hrani su vrlo malo verovatni, ali su česti korišćenjem većih količina dodatog magnezijuma. Osim opštih simptoma (smanjena potrošnje hrane, pad prozvodnih rezultata, dijareja i poremećaj lokomocije), visok sadržaj magnezijuma u obroku smanjuje iskoristivost kalcijuma i fosfora, kao i amino-kiselina [7, 13]. Ingestiju obroka sa visokim sadržajem magnezijuma [3, 4] često prati stvaranje bubrežnih i mokraćnih urolita (kalcijum-magnezijum apatita).

Maksimalno dozvoljeni sadržaj magnezijuma je 0.32 posto u hrani za živinu, konje i kuniće, 0.25-0.30 posto u hrani za svinje i 0.5 posto u hrani za preživare [18].

Kalijum / Potassium. Iako je resorpcija kalijuma veoma efikasna, životinje mogu da tolerišu i do 10 puta veće količine u obroku od potrebnih, jer se kalijum [27], iznad potreba, brzo eliminiše, posebno ako je obezbeđena dovoljna količina vode. Pod normalnim uslovima poremećaji vezani direktno za višak kalijuma u hrani su vrlo malo verovatni, a eksperimentalno izazvani klinički znaci uključuju aritmiju srca, slabost mišića i pojavu edema. Od posebnog značaja je uloga viška kalijuma u pojavi pašne tetanije, jer kalijum antagonistički deluje na re-

sorpciju i/ili iskoristivost magnezijuma [17]. Takođe, treba biti oprezan pri suplementaciji krava velikim količinama KCl neposredno pre partusa, jer kao i NaCl, može da izazove pojavu edema vimena [16].

Maksimalno dozvoljeni sadržaj kalijuma je 3 posto u hrani za preživare, a ekstrapolacijom se ista količina smatra neškodljivom u hrani za svinje, živinu, konje i kuniće [18].

Natrijum / Sodium. S obzirom da su unošenje i ekskrecija natrijuma pod stalnom i efikasnom homeostatskom kontrolom, trovanja se javljaju u slučajevima kada životinje, nakon perioda uskraćivanja, imaju slobodan pristup soli (*ad libitum*) ili pri greškama u ishrani praćenih ograničenom pristupu vodi [2]. Poremećaji vezani direktno za višak natrijuma u hrani javljaju se samo u uslovima apsolutnog ili relativnog nedostatka vode („trovanje solju” – pogrešan termin). Naime, višak Na u hrani izaziva hipernatrijemiju koju organizam, u slučaju obezbeđenja dovoljne količine sveže vode za piće lako prevladava povećanom diurezom. Pri apsolutnom i/ili relativnom nedostatku vode, višak jona Na^+ iz krvi pasivnom difuzijom prelazi u cerebrospinalnu tečnost. Unošenjem vode i ekskrecijom Na^+ jona iz krvi nastaje osmotski gradijent između krvi i cerebrospinalne tečnosti, pa bi logično bilo da višak Na^+ jona iz cerebrospinalne tečnosti pređe u krv. Međutim, ovaj proces se odvija mehanizmom aktivnog transporta koji zahteva utrošak energije. Kako višak Na^+ jona inhibira procese anaerobne glikolize, javlja se deficit energije čime je prelazak Na^+ jona u krv onemogućen. U cilju izjednačavanja osmotskog gradijenta između krvi i cerebrospinalne tečnosti, voda iz krvi prelazi u cerebrospinalni prostor, što dovodi do edema mozga i ispoljavanja nervnih simptoma.

Potrebno je naglasiti da znatno manje količine soli u vodi izazivaju identične toksične efekte kao veće količine pojedene putem hrane [10]. Trovanje solju usled nedostatka vode karakteriše se anoreksijom, polidipsijom, gubitkom telesne mase, poliurijom, nervozom, pojavom edema i nervnih simptoma.

Osetljivost na višak natrijuma zavisi od vrste životinje, doba života, proizvodnog statusa i nivoa proizvodnje, adaptivnih sposobnosti i dužine trajanja ingestije natrijuma u višku [18]. Maksimalno dozvoljeni sadržaj natrijuma je 3.54 posto u hrani za preživare, osim krava u laktaciji (1.57%), 3.14% u hrani za svinje, 1.18 posto u hrani za konje i kuniće i 0.79 posto u hrani za živinu. Odgovarajući maksimalno dozvoljen sadržaj NaCl u hrani za preživare je 9 posto, osim krava u laktaciji (4%), 8 posto u hrani za svinje, 3 posto u hrani za konje i kuniće i 2 posto u hrani za živinu. Sa druge strane, maksimalno dozvoljen sadržaj NaCl u vodi iznosi 1 posto za preživare i konje, 0.7 posto za svinje i 0.5 posto za živinu.

Hlor / Chlor. Pod normalnim uslovima poremećaji vezani direktno za višak hlora u hrani su vrlo malo verovatni [25]. S obzirom da su unošenje i ekskrecija hlora pod stalnom i efikasnom homeostatskom kontrolom, trovanja se javljaju u slučajevima kada životinje, posle perioda uskraćivanja, imaju slobodan pristup soli (*ad libitum*) ili pri greškama u ishrani koje prati ograničen pristup vodi [14]. Simptomi poremećaja su identični opisanim simptomima suficita natrijuma, a iz

navedenih podataka o maksimalno dozvoljenom sadržaju NaCl u hrani mogu da se izvedu granice tolerancije viška hlora u hrani [18]. Maksimalno dozvoljeni sadržaj hlora je 5.22 posto u hrani za preživare, osim krava u laktaciji (2.32%), 4.64 posto u hrani za svinje, 1.74 posto u hrani za konje i kuniće i 1.16 posto u hrani za živinu.

Sumpor / Sulphur. Pod normalnim uslovima ishrane i držanja, kod monogastričnih životinja trovanje sumporom se dešava samo u akcidentalnim situacijama. Trovanje konja, praćeno dijarejom i sporadičnim uginjavanjem usled prekida disanja, ustanovljeno je pri ingestiji elementarnog sumpora u količini od 0.2-0.4 kg, dok 0.6 g u vodi za piće izaziva pojavljivanje vodnjikavog fecesa i dijareje kod odbijene prasadi.

Kod preživara su trovanja znatno češća [11] i dešavaju se pri korišćenju većih količina supstancija koje sadrže sumpor, kao što su amonijum sulfat radi obezbeđivanja azota neproteinske prirode i/ili kalcijum sulfata u cilju obezbeđivanja kalcijuma. Suficit sumpora se klinički manifestuje depresijom apetita do apsolutne anoreksije, uz smanjenje sadržaja mlečne masti. Pored toga, suficit sumpora može da izazove uslovni deficit bakra, molibdena i/ili selena [1].

Uzrok trovanja monogastričnih životinja i preživara je nastajanje vodonik sulfida iz sulfata pod dejstvom mikroflora digestivnog trakta [1], pri čemu višak sulfida smanjuje motilitet buraga i nižih partija digestivnog trakta i izaziva nervne i respiratorne poremećaje.

Maksimalno dozvoljeni sadržaj sumpora u hrani za monogastrične životinje nije precizno definisan. Pored toga, nisu definisane ni gornje sigurnosne granice, kao ni toksičnost pojedinih izvora sumpora za preživare. Smatra se da je maksimalno dozvoljeni sadržaj sumpora u hrani za preživare 0.4 posto ako potiče iz natrijum sulfata [18].

Suficit mikroelemenata / *Microelement sufficiency*

Gvožđe / Iron. S obzirom da su unošenje i ekskrecija gvožđa pod stalnom i efikasnom homeostatskom kontrolom, trovanja se najčešće javljaju pri greškama u ishrani. Simptomi poremećaja su smanjen apetit praćen slabijim prirastom i konverzijom hrane [8]. Pored opštih simptoma, javljaju se oligurija, dijareja i metabolička acidoza praćene nekoordinisanim pokretima i konvulzijama, kao porast koncentracije gvožđa u krvi (*hipersideremija*) i deponovanje u mekim tkivima (*sideroza*). Svi izvori gvožđa poseduju identičnu toksičnost po jedinici rastvorljivosti, odnosno veća količina gvožđa iz uobičajenih hraniva je toksična kao manja količina gvožđa iz rastvorljivih sulfata [14]. Pored toga, količina gvožđa koja je potrebna da izazove poremećaj zdravstvenog stanja zavisi i od stepena snabdevenosti životinje elementima sa kojima gvožđe interferira (vitamin E, P, Mn i Cu).

Maksimalno dozvoljeni sadržaj gvožđa je 3 g/kg hrane za svinje, 1 g/kg hrane za goveda i živinu i 0.5 g/kg hrane za ovce, konje i kuniće [18].

Bakar / Copper. Pri suficitu bakra ispoljavaju se mučnina, povraćanje i salivacija, uz izražen abdominalni bol, a zatim konvulzije, paralize i kolaps [10]. Takođe, životinje su predisponirane anemiji, muskularnoj distrofiji, retardiranom rastu, poremećajima u reprodukciji i sklonosti ka infekcijama. Akutna trovanja se javljaju kod svih životinja (povećan sadržaj rastvorljivih soli u obroku), dok se hronična trovanja češće javljaju kod preživara [2]. U uslovima hroničnog trovanja mogu da se jave poremećaji vezani za nedostatak elemenata koji su sa bakrom u antagonističkom odnosu (Fe, Mo, S i Zn) ili na koje bakar destruktivno deluje (tokoferoli).

Osetljivost životinja se značajno razlikuje između vrsta, ali i između rasa unutar vrste [24]. Smatra se da su konji znatno manje osetljivi od ostalih vrsta i mogu da podnesu izuzetno visoke količine bakra u hrani (i do 800 mg/kg). Svinjama, pa i živini [5], bakar se kao stimulator rasta i antimikrobno sredstvo dodaje u povećanim količinama u hranu (100-250 mg/kg) bez štetnih posledica. Osetljiviji su preživari, pri čemu je maksimalno dozvoljeni sadržaj bakra 100 mg/kg hrane za goveda, a svega 25 mg/kg hrane za ovce. Kod ovaca su jasno izražene rasne razlike (merino ovce najmanje osetljive), pa ista količina bakra u zelenoj masi može da izazove znake suficita kod jedne, odnosno deficita kod druge rase [9]. Zanimljivo je da su najosetljivije rase na deficit ujedno i najmanje osetljive na suficit bakra.

Mangan / Manganese. Smatra se da se mangan ubraja u najmanje toksične elemente za životinje, pri čemu su konji, kunići i svinje znatno osetljiviji na suficit mangana od živine i preživara [25]. Višak mangana izaziva smanjenu potrošnju hrane sa posledično slabijim rastom, dok su ostale manifestacije vezane više za antagonističku manifestaciju sa gvoždem (anemija) i jodom (niža koncepcija, duži servis period).

Maksimalno dozvoljeni sadržaj mangana je 400 mg/kg hrane za konje, kuniće i svinje, 1000 mg/kg hrane za preživare i 2000 mg/kg hrane za živinu [18].

Cink / Zinc. Sve životinje poseduju izrazitu podnošljivost na suficit cinka [24], a poremećaji se javljaju kada je sadržaj u hrani 1000 ppm. Stepem podnošljivosti delom zavisi od vrste životinja, a većim delom od odnosa cinka sa interferirajućim mineralnim materijama (Ca, P, Cu, Fe, Mn, Se, Cd) koje utiču na svarljivost i iskoristivost.

Maksimalno dozvoljeni sadržaj cinka je 500 mg/kg hrane za goveda, konje i kuniće, 300 mg/kg hrane za ovce i 1000 mg/kg hrane za svinje i živinu [18].

Jod / Iodine. Osetljivost životinja na višak joda se značajno razlikuje između vrsta, a sve životinje mogu da tolerišu daleko veće količine od potrebnih [14]. Smatra se da je za nastajanje strume i/ili miksedema potrebno proizvedeno kontinualno unošenje 10 do 100 puta većih količina joda od preporučenih. Klinički znaci se ispoljavaju depresijom, anoreksijom, slabim prirastom, hipotermijom, smanjenom nosivošću i valjivošću.

Maksimalno dozvoljeni sadržaj joda je 5 mg/kg hrane za konje, 50 mg/kg hrane za ovce i goveda, 300 mg/kg hrane za živinu i 400 mg/kg hrane za svinje [18].

Selen / Selenium. Selen se ubraja u elemente koji mogu da se resorbuju iz hrane u količinama koje izazivaju toksične efekte koji se javljaju u svim oblicima, od akutnog do hroničnog, što zavisi od količine selena u hrani i dužine ekspozicije životinje, odnosno ingestije hrane sa povećanom količinom selena [15]. Stepenn podnošljivosti delom zavisi od vrste životinja, a većim delom od odnosa selena sa interferirajućim mineralnim materijama kao što su sumpor i teški metali (Cu, Hg, As, Cd, Ag), količine proteina u obroku (oslobađanje sumpora iz amino-kiselina) i prisustva antagonista (linustatin i neolinustatin iz lana). Najčešći oblici su subakutni i hronični [19] koje izaziva jedenje biljaka koje akumuliraju selen iz zemljišta i sadrže 5-40 ppm, ali i više od 100 ppm selena. U akutnom i subakutnom toku dominiraju pretežno simptomi trovanja (slepilo, abdominalni bol, izražena salivacija i paralize), a životinja ugine zbog poremećaja disanja. U hroničnom toku se, pored opštih simptoma (gubitak apetita i retardiran rast), ispoljavaju atrofija i ciroza jetre, hronični nefritis i nekrotični miokarditis. Karakteristično za obolele životinje je slabo odlakavanje i operjavanje, uz izraženo prerastanje rožine papaka i kopita. Poremećaji u reprodukciji prate opisane simptome, a kod nosilja se javljaju pad nosivosti i visok embrionalni mortalitet uz piljenje mrtve i/ili avitalne piladi sa izraženim malformacijama koštanog sistema.

Sve životinje su osetljive na suficit selena, a terapijska širina selena je vrlo mala [18]. Sadržaj selena u hrani veći od 1 ppm smatra se sumnjivim, veći od 4 ppm škodljivim, a veći od 10 ppm toksičnim. Maksimalno dozvoljeni sadržaj selena je 2 mg/kg hrane za sve životinje, mada se smatra da je za preživare tolerantni nivo od 4-5 mg/kg hrane.

Kobalt / Cobalt. Kobalt poseduje izrazito malu toksičnost, a maksimalno dozvoljeni sadržaj u hrani je 10 mg/kg za sve vrste životinja [18], mada životinje mogu da podnesu nekoliko stotina puta veće količine od potrebnih bez vidljive kliničke manifestacije (ovce 150 ppm i svinje 200 ppm). U uslovima hroničnog suficita mogu da se jave poremećaji vezani za nedostatak gvožđa koji je sa kobaltom u antagonističkom odnosu uz posledičnu anemiju [24].

Hrom / Chromium. Trovalentni hrom poseduje izrazito nisku toksičnost i veoma širok raspon između nutritivne i toksične količine (1:10000), pa se smatra jednim od najbezbednijih elemenata u ishrani. Šestovalentni hrom (Cr⁺⁶- polutant), koji je nestabilan (jako oksidaciono sredstvo) i veoma toksičan [22], lako prodire kroz biološke membrane izazivajući pojavljivanje ulceracija kože, raka pluća i hepatitisa. Međutim, kada se nađe u hrani i vodi relativno lako i brzo prelazi u trovalentnu formu, posebno u kiseloj sredini, tako da se u želucu praktično u potpunosti obavi njegova detoksikacija.

Maksimalno dozvoljeni sadržaj hroma kao oksida je 3000 mg/kg hrane, a kao hlorida svega 1000 mg/kg hrane [18].

Fluor / Fluoride. Preživari su osetljiviji na suficit nego monogastrične životinje, a najmanje je osetljiva živina [25]. U odnosu na doba života, znatno su osetljivije mlade životinje. Akutna fluoroza je vrlo retka [10], osim u slučaju trovanja (rodenticidi i askaricidi), a hronična fluoroza je posledica dugotrajnog unošenja (više meseci i/ili godina) manjih količina fluora (50 ppm). Prirodnu zaštitu predstavlja efikasna ekskrecija urinom i deponovanje fluora u kostima i zubima, a promene na njima su i najuočljivije. Na kostima se uočavaju kontinualna (hiperostoza) ili diskontinualna (egzostoza) zadebljanja uz slabu mineralizaciju, a na zubima promena boje, oblika i čvrstine. S obzirom na kumulativno deponovanje fluora, nakon saturacije kostiju fluor se deponuje u mekim tkivima izazivajući metaboličke poremećaje, često sa letalnim ishodom.

Maksimalno dozvoljeni sadržaj fluora je 30-50 mg/kg hrane za goveda, 40 mg/kg hrane za konje i kuniće, 60 mg/kg hrane za ovce, 100-150 mg/kg hrane za svinje i 300-400 mg/kg hrane za živinu. Maksimalno dozvoljeni sadržaj fluora u vodi je 2 mg/l [18].

Molibden / Molybdenum. U praktičnim uslovima ishrane, suficit molibdena javlja se češće kod preživara (paša), dok su nepreživari manje osetljivi [14]. Osetljivost životinja se značajno razlikuje između vrsta, pre svega zbog razlika u sadržaju interferirajućih sastojaka hrane (Cu, Zn, S, Ag, Cd, S-amino-kisleine). Pored toga, hemijska forma u kojoj se nalazi molibden znatno utiče na toksične efekte (molibden u zelenoj masi i paši je toksičniji nego eksperimentalno dodat kao neorgansko jedinjenje). Efekti suficita molibdena zavise u velikoj meri od zadovoljenja potreba u bakru i s obzirom na interferirajući odnos, kod suficita molibdena javljaju se karakteristični znaci deficita bakra [24].

Maksimalno dozvoljeni sadržaj molibdena je 10 mg/kg hrane za preživare, 5 mg/kg hrane za konje, 20 mg/kg hrane za svinje i 100 mg/kg hrane za živinu [18].

Zaključna razmatranja / Concluding remarks

Suficit većeg broja mineralnih materija negativno utiče na iskorišćavanje drugih (uslovni i/ili granični deficiti), dok određeni elementi izazivaju kliničko ispoljavanje toksičnih efekata. Akcidentalno unošenje velikih količina pojedinih mineralnih materija ispoljava se kliničkim znacima akutne toksikoze, što se veoma razlikuje od hroničnih efekata izazvanih unošenjem povećanih količina mineralnih materija tokom dužeg perioda

Sve mineralne materije, esencijalne ili neesencijalne, mogu značajno da utiču na proizvodne rezultate i zdravstveno stanje životinja ukoliko su u obroku prisutne u velikim količinama. Maksimalno tolerantan sadržaj zavisi od vrste i kategorije životinja, a mnogi činioci, kao što su fiziološki status (rast, laktacija, itd), nutritivni status, sadržaj i odnos hranljivih materija u obroku, trajanje ekspozicije i bioiskoristivost elementa, utiču na maksimalno tolerantan sadržaj mineralnih materija u hrani.

Pojedine mineralne materije mogu da se nađu u suvišku u hrani ili pojedinih hranivima i tada ispoljavaju negativne efekte. Mineralne materije su međusobno povezane i stoje u specifičnom odnosu jedna prema drugoj. Po pravilu, ne mogu da se posmatraju kao pojedinačni elementi sa nezavisnom i sebi dovoljnom ulogom u organizovanim telesnim procesima. Zato je, pored neophodno potrebnih količina, neobično važan i međusoban odnos sa drugim hranljivim materijama, a posebno drugim mineralnim materijama. Mineralne materije prisutne u hrani interferiraju međusobno, a odnosi mogu da budu antagonistički ili sinergistički.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Bird P. R.: Sulphur metabolism, excretion studies in ruminants. X. Sulphide toxicity in sheep. *Australian Journal of Biological Sciences* 25, 1087-1098, 1972. - 2. Buck W. B., Osweiler G. D.: Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology. 2nd ed., Baillere & Tindall Comp., London, Great Britain, 1976. - 3. Chester-Jones H., Fontenot J. P., Veit H. P., Webb K. E.: Physiological effects of feeding high levels of magnesium to sheep. *Journal of Animal Science* 67, 1070-1081, 1989. - 4. Chester-Jones H., Fontenot J. P., Veit H. P., Webb K. E.: Physiological effects of feeding high levels of magnesium to steers. *Journal of Animal Science* 68, 4400-4413, 1990. - 5. Cromwell G. L., Monegue H. J., Stahly T. S.: Long-term effects of feeding a high copper diet to sows during gestation and lactation. *Journal of Animal Science* 71, 2996-3002, 1993. - 6. Edwards H. M., Veltmann J. R.: The role of calcium and phosphorus in the etiology of tibial dyschondroplasia in young chicks. *Journal of Nutrition* 113, 1568-1575, 1983. - 7. Gentry R. P., Miller W. J., Pugh D. G.: Effects of feeding high magnesium to young dairy calves. *Journal of Dairy Science* 61, 1750, 1978. - 8. Gordeuk V. R., Bacon B. R., Brittenham G. M.: Iron overload: cause and consequences. *Annual Reviews of Nutrition* 7, 485-508, 1987. - 9. Howell J. M., Gooneratne S. R.: *Copper in Animals and Man*, Vol. II. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1987. - 10. Humphreys J.: Veterinary Toxicology, 3rd ed., Baillere & Tindall Comp., London, Great Britain, 1988. - 11. Kandyliis K.: Toxicity of sulphur in ruminants: review. *Journal of Dairy*, 1984b. - 12. Keshavarz K.: Laying hens respond differently to high dietary levels of phosphorus in monobasic and dibasic calcium phosphate. *Poultry Science* 73, 687-703, 1994. - 13. Lee S. R., Britton W. M.: Magnesium-induced catharsis in chicks. *Journal of Nutrition* 117, 1907-1912, 1987. - 14. McDowell L. R.: Manganese. In: *Minerals in Animal and Human Nutrition*. Academic Press, New York, 246-264, 1992. - 15. Mihailović M.: Selen u ishrani životinja. VKS, Beograd, 1996. - 16. Neathery M. W., Pugh D. G., Miller W. J., Gentry R. F., Whitlock R. H.: Effects of sources and amounts of potassium on feed palatability and on potassium toxicity in dairy calves. *Journal of Dairy Science* 63, 82-85, 1980. - 17. Neathery M. W., Pugh D. G., Miller W. J., Whitlock R. H., Gentry R. F., Allen J. C. (1979) Potassium toxicity and acid:base balance from large oral doses of potassium to young calves. *Journal of Dairy Science* 62, 1758-1765. - 18. NRC (1980) *Mineral Tolerances of Domestic Animals*. National Academy of Sciences, Washington, DC. - 19. O'Toole, D., Raisbeck, M.F. (1995) Pathology of experimentally induced chronic selenosis (alkali disease) in yearling cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 7, 364-373. - 20. Payne J. M., Manston R.: The safety of massive doses of vitamin D3 in the prevention of milk-fever. *Veterinary Record* 81, 214-216, 1967. - 21. Sklan D., Kaim M., Moallem V., Fulman V.: Effect of dietary calcium soaps on milk yield, body weight, reproductive hormones and fertility in first parity and older cows. *Journal of Dairy Science* 77, 1652-1660,

1994. - 22. Starich G. H., Blincoe C.: Dietary chromium – forms and availabilities. *The Science of the Total Environment* 28, 443-454, 1983. - 23. Suttle N. F., Hay L.: Urolithiasis. u: *Diseases of Sheep*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1986. - 24. Underwood E. J., Suttle N. F.: *The Mineral Nutrition of Livestock*. 3rd ed. Moredun Research Institute, UK, 2004. - 25. Underwood E. J.: *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 4th edn. Academic Press, New York, 1977. - 26. Whitehead C. C.: Nutrition and skeletal disorders in broilers and layers. *Poultry International* 34, 40-48, 1995. - 27. Wythes J. R., Wainwright D. H., Blight G. W.: Nutrient composition of Queensland molasses. *Australian Journal of Experimental Agriculture and Animal Husbandry* 18, 629-634, 1978.

ENGLISH

ROLE OF MINERAL MATTER IN ANIMAL HEALTH DISORDERS

Z. Sinovec, D. Sefer, Z. Jokic

All mineral matter, essential or non-essential, can have a significant influence on production results and the health of animals, if large quantities of them are present in a feed ration. A maximally tolerant content depends on the animal specie and category. Many factors, such as physiological status (growth, lactation, etc.), nutritive status, content and ratio of nutritive matter in the ration, duration of exposure, and the biological level of utilization of elements, also affect the maximally tolerant content of mineral matter in feed.

The content of certain mineral matter in plant feed significantly depends on the soil factor, as well as the content and level of utilization of mineral matter from the soil. Mn, Se and Mo can be present in plant feed in such quantities as to induce toxicosis. Industrial contaminants, Cd, Pb or F, can contaminate plants, in particular their leaves, in quantities which lead to the appearance of clinical signs of conventional toxicosis. Moreover, natural water can contain large quantities of S, F, Na, Mg, or Fe, and certain mineral matter can get into water through industrial waste.

In addition to the above, it is possible to cause unwanted effects through the frequent, but primarily unprofessional use of mineral additives, since it is extremely important, besides meeting the mineral requirements of each individual element, to secure a ratio among the mineral matter themselves as well as with other nutritive matter. Mineral matter present in food are in mutual interference, and these relations can be synergistic or antagonistic.

The sufficiency of a large number of mineral matter has a negative effect on the utilization of other matter (conditional and/or border deficiency), while certain elements cause the clinical appearance of toxic effects. The accidental intake of large quantities of certain mineral matter is revealed as clinical signs of acute toxicosis, which is very different from chronic effects caused by the intake of increased quantities of mineral matter over a longer time period.

Key words: animal, health disorders, mineral matter

РОЛЬ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАССТРОЙСТВЕ ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ

З. Синовец, Д. Шефер, Ж. Йокич

Все минеральные вещества, эссенциальные и неэссенциальные, могут значительно влиять на производственные результаты и состояние здоровья животных поскольку в рационе присутствующие в больших количествах. Максимально толерантное содержание зависит от вида и категории животных, а многие факторы, как физиологический статус (рост, лактация, и т.д.), питательный статус, содержание и отношение питательных веществ в рационе, длительность экспозиции и биоиспользуемость элементов, влияю на максимально толерантное содержание минеральных веществ в корме.

Содержание некоторых минеральных веществ в растительных кормах значительно зависит от факторов почвы, словно и содержания и используемости минеральных веществ из почвы. *Mn*, *Se* и *Mo* могут быть присутствующие в растительных кормах в таких количествах вызвать отравления. Промышленные контаминенты, *Cd*, *Pb* или *G*, могут контаминировать растения, отдельно листья, в количествах, приводящие до проявления клинических знаков классического отравления. Кроме того, природно вода может содержать большие количества *S*, *F*, *Na*, *Mg* или *Fe*, а некоторые минеральные вещества могут попасть в воду через промышленные отходы.

При приведённом, частым, а прежде всего неспециальным, употреблением минеральных добавок существует возможность вызывания нежеланных эффектов с учётом на это, что у удовлетворения минимальных нужд каждого отдельного элемента, необычно важное и отношение минеральных веществ взаимно, словно и с другими питательными веществами. Минеральные вещества, присутствующие в корме интерферируют взаимно, а отношения могут быть синегризмические и антагонистические.

Излишек бóльшего числа минеральных веществ отрицательно влияет на использование других (условные и/или пограничные дефициты), пока определённые элементы вызывают клиническое проявление токсических эффектов. Акцидентное внесение больших количеств некоторых минеральных веществ проявляются клиническими знаками острого токсикоза, что очень различается от хронических эффектов, вызванных внесением увеличенных количеств минеральных веществ в течение более длинного периода.

Ключевые слова: здоровья животных, расстройстве, минеральные вещества

**KONCEPT ZAŠTITE IMENA NAMIRNICA ŽIVOTINJSKOG
POREKLA ******CONCEPT OF PROTECTION OF FOOD OF ANIMAL ORIGIN*****Zora Mijačević, Snežana Bulajić****

Prema važećem propisu [1] definisani su zahtevi kvaliteta za mleko i proizvode od mleka. U istom pravilniku definisan je i pojam kompozitnih proizvoda, tj. proizvoda kod kojih je deo masti ili belančevina zamenjen mastima i belančevinama drugog porekla. Kompozitni proizvod u naslovu mora da ima oznaku kompozitni i u delu deklaracije koja govori o sastojcima, označene ukupne proteine i masti i udeo biljnih proteina i masti u ukupnim proteinima i mastima proizvoda od mleka. Porastom populacije i brigom za zdravlje postavljeni su novi zahtevi, a potrošači očekuju da namirnica ne zadovoljava samo nutritivne potrebe, nego da poseduje i određene funkcionalne karakteristike ili da nije opterećena komponentama koje negativno utiču na zdravlje (prisustvo holesterola, natrijum-hlorida i visok procenat zasićenih masnih kiselina). Potpunom zamenom jedne komponente mleka dobija se nov proizvod. Promena tradicionalnog sastava namirnice mora da bude i jasno deklarirana kako proizvođača ne bi dovela u zabludu, a ostavila mu mogućnost izbora i samoopredeljenja. Na našem tržištu se u poslednje vreme pojavljuju proizvodi koji nose oznaku imitacija, alternativa, posni sir i biljni sir. Modifikovani proizvodi koji ne zadovoljavaju tradicionalne standarde identiteta moraju da se označe kao imitacije, u slučaju da su nutritivno inferiorni u odnosu na tradicionalnu standardizovanu namirnicu, odnosno kao supstitucije ili alternative, u slučaju da su nutritivno ekvivalentni tradicionalnoj namirnici. Nepostojeća pravna regulativa za ovu kategoriju proizvoda dovodi do nepravilnog deklarisanja takvih proizvoda i time neminovno daje pogrešnu informaciju potrošaču o karakteristikama takve namirnice.

Radi zaštite potrošača neophodno je da se zakonski reguliše ova oblast.

Ključne reči: imitacije, supstitucije, koncept zaštite namirnica

* Rad primljen za štampu 6. 11. 2004. godine

** Dr Zora Mijačević, profesor, Snežana Bulajić, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

Uvod / Introduction

Države postavljaju sopstvene definicije i zahteve za obeležavanje proizvoda, prilagođavajući ih svojim potrebama i situaciji. U pojedinim zemljama kao što je Nemačka, ne postoji mogućnost proizvodnje ili prodaje imitacija sira. Druge zemlje, uključujući Francusku i Ameriku, po tom pitanju su daleko liberalnije. U Americi, *Food and Drug Administration (FDA)* definiše imitacije namirnica kao namirnice koje ne ispunjavaju zahteve nutritivne ekvivalentnosti koju nose prirodne namirnice. Ukoliko je zahtev nutritivne ekvivalentnosti u odnosu na prirodnu namirnicu ispunjen ili prevaziđen, takva namirnica može da bude označena kao alternativa, supstitucija, ili simulirana namirnica. Ipak, pojedini proizvođači iz različitih razloga, često daleko više koriste oznaku imitacija, iako bi po definiciji takav proizvod trebao da predstavlja supstituciju ili alternativu. Industrija mleka, upravo uzimajući u obzir mogućnost konfuzije u takvim slučajevima, označava sireve i druge proizvode od mleka u njihovoj izvornoj formi sa oznakom „REAL” (pečat odobren posle adekvatne sertifikacije od *American Dairy Association*). Prema izveštaju Internacionalne mlekarske federacije iz 1989. godine, maslac ili namazi na bazi maslaca predstavljaju proizvode od mleka koji se najčešće imitiraju u većini zemalja sveta, dok se sirevi imitiraju u manjem opsegu, sa izuzetkom Amerike. Čak i na američkom tržištu, imitacije sireva su, u odnosu na izvorne sireve, manje zastupljene. Zapaženi nutritivni nedostaci takvih proizvoda, najvećim delom utiču da ih potrošači ne prihvataju. Istraživači su dokazali da takve imitacije mleka poseduju nedostatke u odnosu na nutritivni sastav i veliku varijabilnost u sadržaju proteina, natrijuma i kalcijuma [2].

Jedan od osnovnih razloga tehnoloških nedostataka sistema imitacija mleka jeste nestabilnost soli, sa tendencijom ostavljanja naslaga takvih soli na dnu duplikatora. Vakaleris i Sabharwal [3] potvrdili su da simulirani sistemi mleka koji sadrži proteine, kalcijum i fosfat u koncentracijama približnim onima kod prirodnog mleka definitivno predstavljaju nestabilne sisteme, u kojima se proteini i kalcijum većim delom precipitiraju. Dodatak Na-citrata omogućava značajnu stabilizaciju sistema.

Imitacije sira se proizvode od imitacija mleka ili drugih nemlečnih komponenti. Pored toga, u Americi, sirevi koji se proizvode od kravljeg mleka, ali ne zadovoljavaju US federalne standarde identiteta u pogledu njihovog sastava sasvim legalno se označavaju kao imitacije.

Homogenizovane mešavine nemlečnih komponenti ili smese obranog mleka i nemlečnih masti ili ulja na američkom kontinentu su istorijski poznati kao „filled milks” – supstitucije mleka, u širem smislu, a proizvodi koji se dobijaju na takav način, u slučaju da su u nutritivnom sastavu ekvivalentni sirevima označavaju se kao imitacije ili alternative, supstituenti ili simulirani sirevi. Američka vlada je uspostavila stroge zakonske odrednice u pogledu kontrole takvih proizvoda još daleke 1923. i 1928. godine. „*Filled Milk Act*” je 1972. godine proglašen, ali bez potpore u zakonu, tako da je 1974. godine „*Filled Milk Cheese Act*” opoz-

vao Kongres. „Filled milk” i sirevi se ponovo vraćaju na tržište, ali u ovom slučaju kao imitacije i supstitucije, i kao takvi su od primarnog interesa za potrošače zbog njihovog niskog sadržaja holesterola.

Ostale zemlje na navedene proizvode gledaju sa daleko manje emocija, budući da nemaju istorijsko nasleđe takvih proizvoda. Ipak, daleko od toga da su nezainteresovani za takvu vrstu proizvodnje, s obzirom na postojeće zahteve potrošača za proizvodima sa što manjom količinom masti.

S druge strane, FAO/WHO „*International Code of Principles*”, koji se tiču mleka i proizvoda od mleka, a prihvaćeni u potpunosti ili delom od mnogih zemalja ne prepoznaju termin „filled milk”.

Kosikowski [4] je vidovito predvideo da će u poslednjoj dekadi dvadesetog veka da budu neophodni svi proteini koji mogu da se dobiju kroz konvencionalne ili nove izvore. Prva imitacija konzumnog mleka proizvedena je kasnih šezdesetih godina kao zamena kravljem mleku, ali negativno opterećenje takvog mleka usled nutritivnih nedostataka, pre svega niskog sadržaja kalcijuma i proteina, te visokog sadržaja Na i laktoze, dovelo je do opstrukcije takve proizvodnje. Mnogi od komercijalnih imitacija mleka formiraju dobar kiseli gruš aktivnošću bakterija mlečne kiseline, ali acidifikacija je izražena u manjem opsegu u odnosu na razvijanje mlečne kiseline kod kontrolnog kravljeg mleka [5]. Pored toga, mnoge imitacije mleka pokazuju pH vrednost 6,8 do 7,4, odnosno pH vrednost previše visoku za optimalnu aktivnost sirila i stvaranje gruša. Konačno, bakterije koje učestvuju u zrenju sira ne odgovaraju dobro na masti kokosa i sojinih proteina, koji čine uobičajene komponente imitacije mleka, što opet onemogućava dobijanje željene arome sira. Osnovni materijal u proizvodnji prihvatljivih imitacija sireva sa zrenjem predstavljaju kazein ili alternativni izvori proteina, biljno ulje i siri-
lo, boje, mlečna kiselina, starter i emulgatori. Biljno ulje može da bude palmino, semena pamuka, kokosa ili kukuruza. Postrojenja i oprema su slični onima u pogonu za proizvodnju kravljeg sira uz homogenizaciju kako bi se izmešale komponente [5].

Komercijalni razvoj imitacija sira / *Commercial development of chese imitation*

Imitacije sireva se proizvode tokom dugog niza godina sa različitim uspehom. Sredinom osamdesetih godina prošloga veka, domaći proizvođači sireva pojedinih zemalja proizvodili su imitaciju *Cheddar* sira za englesko tržište, s tim da o tome nisu obavestili dobavljače. Imitacije sira toga vremena su bile nezadovoljavajućeg kvaliteta, usled inferiornih nemlečnih komponenti masti, što je izazvalo neprihvatanje takvih proizvoda, a kao krajnji rezultat englesko tržište je bilo izglubljeno.

Prvu komercijalnu proizvodnju imitacije ili alternative topljenog sira izvela je 1973. godine Anderson, Clayton and Co. Druge kompanije mlekarske industrije, bilo velike ili male, ali isto tako i industrije drugog tipa uspostavljaju isti vid

proizvodnje. Veličina takve proizvodnje nije pravilno predstavljena usled nedostatka tačne statistike. Ipak, procenjuje se da u Americi ukupna proizvodnja imitacija sira predstavlja približno 2 odsto vrednosti proizvodnje prirodnih i topljenih sireva. Ovako niska vrednost delom se objašnjava niskom cenom imitacija sira u poređenju sa cenom prirodnih sireva. Među imitacijama sireva, proizvodnja sira mocarela (*Mozzarella*) predstavlja posebnu pogodnost, a razumno objašnjenje jeste postojeća praksa pojedinih institucija i pica-restorana da koriste imitaciju *Mozzarella*, koja sadrži 10 odsto mlečnih komponenti. Činjenica jeste da potrošnja sira mocarela po stanovniku u Americi svake godine beleži rekord, sa godišnjim porastom od oko 8 odsto. U isto vreme potrošnja imitacija ili alternativa *Mozzarella* i *Cheddar* sira raste, sa predviđanjem trenda rasta i u budućnosti. Prednost predstavlja niža cena u odnosu na sireve proizvedene od mleka sisara. Finim podešavanjem tehnoloških principa u proizvodnji imitacija sira, funkcionalnost sireva, kao što je imitacija *Mozzarella*, poboljšana je, što pokazuju radovi Kileya i sar [6].

Standardi za namirnice / *Standard for articles*

Impresivan razvoj nauke i tehnologije daje neograničene mogućnosti savremenog asortimana proizvoda. Takvi proizvodi dizajnirani prema želji i potrebama tržišta, nutritivnim i ekonomskim, često su promenjenog sastava uz uključivanje, ukoliko se govori o proizvodima od mleka, nemlečnih komponenti. Korišćenje tradicionalnih imena u obeležavanju ovih novih proizvoda dovodi potrošača u zabludu. Kako bi se sa sigurnošću razlikovali tradicionalni proizvodi od mleka od prisutnih modifikovanih verzija neophodno je da se za tradicionalne proizvode izrade standardi. Standardi bi trebali da daju odgovore na pitanja:

Šta je, u svojoj osnovi, dotična namirnica?

Da li će, kao takva, da bude ista svaki put pri potrošnji?

Da li se naslanja na određeni recept ili formulaciju u proizvodnom procesu?

Koliko je dobra?

Da li je pakovanje adekvatno, tako da ne može da bude bilo kakvih prevara?

U Americi regulative u domenu hrane i lekova, javno proglašava, prepravlja ili opoziva *Food and Drug Administration (FDA)*. Standardi namirnica su opisani u poglavlju 21 CFR (*Code of Federal Regulation*), u delovima 130-169. Deo 130 podrazumeva generalne odrednice, dok se delovi 131-169 odnose na standarde specifičnih namirnica.

Tipovi federalnih standarda namirnica su:

1. **Standard identiteta** (*Standard of Identity – SOI*)

definiše šta predstavlja dotični proizvod, njegovo ime (opšte ili uobičajeno ime), ingredijencije, sastojke koji moraju ili mogu da se koriste u proizvodnji istog proizvoda.

2. Standard rangiranja (*Standard of Grade*)

postavlja pravila na osnovu kojih se proizvod procenjuje radi klasifikacije po određenim kategorijama, takozvano rangiranje ili poredak kvaliteta („ranking of quality”), dobrovoljnog je karaktera.

3. Standard kvaliteta (*Standard of Quality – SOQ*)

postavlja odrednicu minimum kvaliteta. Ukoliko su karakteristike određenog proizvoda ispod minimuma zahtevanog kvaliteta, takav proizvod mora da nosi oznaku „Ispod standarda kvaliteta” („*Below Standard of Quality*”). Trenutno ne postoje standardi kvaliteta, iako pojedini standardi identiteta ujedno podrazumevaju i standarde kvaliteta – veličina, tekstura i drugo. Pre 1995. godine, postojao je samo jedan standard kvaliteta – standard kvaliteta za flaširanu vodu, revidiran je kao standard identiteta (deo 165.110).

4. Standardi punjenja ambalaže (*Standard of Fill of Container*)

uspostavlja minimum zahtevane mase ili volumena, trenutno ne postoje takvi standardi.

Internacionalni (međunarodni) standardi namirnica, (*Codex Alimentarius Commission*), postavljeni su 1962. godine, pridruženi *FAO/WHO* programu, a definisani usled potrebe za standardima u međunarodnom prometu.

Standard identiteta / *Identity standard*

Proizvodi kod kojih su definisani standardi identiteta u potpunosti moraju da zadovolje postavljene standardne zahteve. Ukoliko to nije slučaj, namirnica se ne označava standardnim imenom, nego mora da se koristi alternativno ime (primer: umesto kikiriki-maslaca, ukoliko dotični proizvod ne zadovoljava standard identiteta kikiriki-maslaca, takav proizvod se označava kao kikiriki-namaz). Posle 1970. godine, SOI su modifikovani u smislu da se dozvoljavaju ingredijenti po izboru. Pored toga, dodata je takozvana „*safe and suitable clause*” – odnosno klauzula koja dozvoljava upotrebu sigurnih i odgovarajućih aditiva koji ne menjaju osnovnu prirodu proizvoda ili utiču na nutritivni kvalitet. Ovako postavljena regulativa obuhvata 21 kategoriju namirnica sa skoro 300 standarda identiteta. *Nutrition Labeling and Education Act (NLEA)* je 1990. godine uticao na određenu izmenu standarda identiteta. Naime, dozvoljavaju se „SOI” imena kojima prethodi nutritivna izjava, a kojom se jasno ističe u čemu se modifikovana namirnica razlikuje od tradicionalne, standardizovane namirnice, čiju modifikaciju predstavlja (primer: sladoled, dozvoljava se ime proizvoda – sladoled sa niskim sadržajem masti „*ice cream – low-fat ice cream*”).

Deo 130.10. u poglavlju 21 *Code of Federal Regulation* – daje „generalne standarde identiteta” za modifikovane verzije. Modifikacija u ovom slučaju isključivo predstavlja redukciju sadržaja masti ili smanjenje kalorijske vrednosti

tradicionalnih standardizovanih namirnica. Modifikovane verzije standardizovanih tradicionalnih namirnica moraju da zadovolje odredbe navedene u 21 CFR 130.10. delu i kao takve:

- moraju da zadovolje odredbe standarda postavljene za tradicionalnu standardizovanu hranu čiju modifikaciju predstavljaju, osim odstupanja koje karakteriše nutritivna izjava („*nutrient content claim*”);

- ne smeju da budu nutricionistički inferiorne u odnosu na tradicionalnu standardizovanu namirnicu;

- moraju da imaju izvedbene karakteristike („*performance characteristics*”), na primer, fizičke karakteristike, karakteristike ukusa, funkcionalna svojstva, period održivosti slične karakteristikama tradicionalne standardizovane namirnice, ukoliko oznaka deklaracije ne nosi izjavu koja potrošača informiše o značajnoj razlici u „*performans*” karakteristikama, a koja pritom značajno limitira upotrebu takve modifikovane namirnice (na primer, „nije preporučljivo za kuvanje”).

- moraju da sadrže, u značajnim količinama, one ingredijencije za koje se obavezno zahteva da budu prisutne u tradicionalnoj standardizovanoj hrani;

- moraju da sadrže iste ingredijencije koje dozvoljava standard za tradicionalnu standardizovanu namirnicu, s time da mogu da se koriste i sastojci kako bi se poboljšala tekstura, sprečio sinerezis ili dodatak komponenti ukusa, komponenti koje omogućavaju produženi period održivosti, poboljšanje opšteg izgleda, zaslađivača, tako da modifikovana namirnica nije inferiorna u odnosu na karakteristike tradicionalne standardizovane hrane.

Deo 101.3. u poglavlju 21 *Code of Federal Regulation* – odnosi se na imitacije, odnosno supstitucije namirnica.

Modifikovani proizvodi (namirnice) koji ne zadovoljavaju tradicionalne standarde identiteta ili novi standard 130.10. moraju da budu označeni kao imitacije, u slučaju da su nutritivno inferiorni u odnosu na tradicionalnu standardizovanu namirnicu, odnosno kao supstitucije ili alternative, u slučaju da su nutritivno ekvivalentni tradicionalnoj namirnici. Na primer, *Mozzarella* sir proizvod koji je dobijen od obranog mleka i biljnog ulja ne zadovoljava standard za *Mozzarella* sir (133.155) ili pak novi standard 130.10. i stoga mora da se označi kao imitacija *Mozzarella* sira u slučaju nutritivne inferiornosti, odnosno alternativa *Mozzarella* sira, ukoliko je ekvivalent tradicionalnom *Mozzarella* siru u odnosu na nutritivan sastav. Sama nutritivna inferiornost namirnice podrazumeva redukciju sadržaja esencijalnog sastojka (ali ne i smanjenje kalorija ili sadržaja masti), u količini 2 odsto ili više od preporučene dnevne vrednosti (*Daily Reference Value – DRV*) proteina navedenih pod Sec. 101.9 (c) (7) (iii) i 2 odsto i više od preporučenog dnevnog unosa (*Reference Daily Intake – RDI*) bilo kojeg vitamina ili minerala navedenih pod Sec. 101.9 (c) (8) (iv), s tim da se selen, molibden, hrom i hloridi ne razmatraju.

Imitacija mleka ili proizvoda od mleka, prema istim odrednicama, odnosi se na proizvod ili sastojak mleka koji podseća na mleko ili proizvod od mleka, pod uslovom da su ispunjeni navedeni zahtevi:

a) proizvod fizički slični na mleko ili proizvod od mleka. „Fizička sličnost” podrazumeva one karakteristike koje se odnose na sastav proizvoda, uključujući sadržaj masti i vode, sadržaj suve materije bez masti, funkcionalne sastojke ili sadržaj aditiva kao što su emulgatori, stabilizatori, boje i arome;

b) samo pakovanje takvih proizvoda mora da podseća na pakovanje koje se koristi prilikom stavljanja u promet mleka ili proizvoda od mleka;

c) marketinška pozicija dotičnog proizvoda treba da podseća na status mleka i proizvoda od mleka;

d) proizvod ili sastojak proizvoda koji nosi oznaku imitacija je proizveden, pakovan i označen tako da podseća na predstavljeni identitet, preporučenu upotrebu, te fizička i senzorna svojstva mleka i proizvoda od mleka, čiju imitaciju predstavljaju. Fizička i senzorna svojstva se odnose na ukus, miris, teksturu i izgled.

Postoji zabrana prodaje imitacije mleka i proizvoda od mleka ukoliko nisu ispunjeni zahtevi:

a) proizvod deklarisan kao imitacija na glavnom panelu pakovanja mora da nosi oznaku, koja upućuje da je dotični proizvod imitacija ili da sadrži imitaciju mleka ili proizvoda od mleka, s tim da zahtevana veličina slova ne iznosi manje od polovine veličine imena proizvoda. I pri tako postavljenom zahtevu, veličina slova, ni u kom slučaju, ne sme da bude manja od 18.

b) oznaka na takvom proizvodu jasno mora da upućuje na glavne razlike u sastavu i nutritivnoj vrednosti između imitacija i proizvoda čiju imitaciju predstavljaju.

Zaključak / Conclusion

Na našem tržištu se pojavljuju proizvodi od mleka koji imaju jednu komponentu zamenjenu nemlečnom komponentom.

Nepostojeća pravna regulativa za ovu kategoriju proizvoda dovodi do nepravilnog deklarisanja takvih proizvoda i time neminovno daje pogrešnu informaciju potrošaču o karakteristikama takve namirnice.

Radi zaštite potrošača neophodno je da se zakonski reguliše ova oblast.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Pravilnik o kvalitetu i drugim zahtevima za mleko, mlečne proizvode, kompozitne mlečne proizvode i starter kulture, Sl. list SRJ 26/2002. - 2. Kosikowski F. V.: Nutritive and organoleptic characteristics of nondairy imitation milks. J. Food Sci. 36, 1021-

1075, 1971. - 3. Vakaleris D. G., Sabharwal K.: Stability of fluid food emulsions. II. Interacting effects of electrolytes, sodium caseinate and emulsifiers. J. Dairy Sci. 55, 283-289, 1972. - 4. Kosikowski F. V.: Cheese and Fermented Milk Foods, 2nd edn, F.V. Kosikowski and Associates, New York, 470, 1982. - 5. Kosikowski F. V., Mistry V. V.: Cheese and Fermented Milk Foods, Volume I, Origins and Principles, 3rd edn, F.V. Kosikowski, L.L.C. 1 Peters Lane Westport, Connecticut 06880, 1997. - 6. Kiley L. J., McConnel S. L., Kindstedt P. S.: Observations on the melting behaviour of imitation Mozzarella cheese. J. dairy Sci. 74, 3568-3572, 1991.

ENGLISH

CONCEPT OF PROTECTION OF FOOD ARTICLES OF ANIMAL ORIGIN

Zora Mijačević, Snežana Bulajić

The currently valid regulations (Official Gazette 26/2002) define the requirements for the quality of milk and milk products. The same legislature defines also the concept of composite products, that is, products in which part of the fat or proteins have been substituted with fat or proteins of different origin. A composite product must include the term composite in its name, and the part of the declaration which lists the contents of total proteins and fat must specify the part of plant proteins and fat in total proteins and fat of milk products. With the growth of the population and the concern for health, new requirements have been set, and consumers expect a food article to meet not only the nutritive requirements, but also to have certain functional characteristics, or that it is not burdened with components which have a negative effect on health (the presence of cholesterol, sodium chloride, a high percentage of saturated fatty acids). The complete substitution of one milk component results in a completely new product. A change in the traditional composition of a certain food article must be clearly declared, so as not to confuse consumers and to provide them with the possibility of choice. In our market, there have lately appeared products that are marked as imitations, alternatives, diet cheese, vegetable cheese. Modified products which do not meet the traditional identity standards must be marked as imitations, in case they are nutritionally inferior with respect to the traditionally standardized food articles, or as substitutes or alternatives, in the event that they are a nutritive equivalent to the traditional food articles. The lack of legal regulations for this category of product leads to the irregular declaration of such products, and consequently provides false information about the characteristics of such articles to the consumer.

It is necessary to regulate this area with the respective laws in order to protect the consumer.

Key words: Imitations, substitutes, concept of protection of food articles.

ЧЕРНОВИК ОХРАНЫ ИМЕНИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ АНИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Зора Миячевич, Снежана Булаич

Согласно действующему правилу (Сл. лист СРЮ 26/2002) дефинированы требования качества для молока и продуктов из молока. В тот же самой инструкции дефинировано понятие композитных продуктов, т.е. продуктов у которых часть жира или белков заменена жирами и белками другого происхождения. Композитный продукт в заглавии должен иметь обозначение композитный и в части декларации, говорящая о составных частях, обозначенные совокупные протеины и жиры и часть растительных протеинов и жиров в совокупных протеинах и жирах продуктов из молока. Ростом популяции и заботой для здоровья поставлены новые требования, а потребители ожидают, что пищевой продукт не удовлетворяет только питательные нужды, нежели обладать и определёнными функциональными характеристиками или же не обременен компонентами, которые отрицательно влияют на здоровье (присутствие холестерина, натрия хлорида, высокий процент насыщенных жирных кислот). Полной заменой одного компонента молока получается новый продукт. Изменение состава пищевого продукта должно быть и ясно декларировано как производителя не привела бы в заблуждение, а оставила ему возможность выбора и самоопределения. На нашем рынке в последнее время появляются продукты, несущие обозначение имитаций, альтернатив, постный сыр, растительный сыр. Модифицированные продукты, которые не удовлетворяют традиционные стандарты идентитета должны быть обозначены как имитации, в случае, что питательно низшие в отношении традиционного стандартизованного пищевого продукта, или как субституции или альтернативы, в случае, эквивалентные традиционному пищевому продукту. Несущая юридическая регулятива для этой категории продуктов приводит до неправильного декларирования таких продуктов и тем неминуемо даёт ошибочную информацию потребителю о характеристиках такого пищевого продукта.

С целью охраны потребителя необходимо законно регулировать эту область.

Ключевые слова: имитации, субституции, черновик охраны пищевых продуктов

**Dr sc. vet. med. Ćedomir Rusov, nauĉni savetnik i
Jasmina Rusov, prof. nemaĉkog jezika:
LEKSIKON VETERINARSKJE MEDICINE**
Beograd, 2004. godina

Ovih dana, u izdanju Instituta za stoĉarstvo, Beograd-Zemun, publikovana je monografija Leksikon veterinarske medicine. Tekst u knjizi odštampan je dvostubaĉno na 426 strana.

Autori su na osnovu domaće i strane literature i rezultata svojih višegodišnjih istraŹivanja definisali od 16 000 odrednica koje se koriste u nauĉnom i struĉnom radu u oblasti veterinarske, delom i humane medicine, zatim stoĉarstva i drugim srodnim oblastima.

U prvom, od ukupno pet poglavlja – Skraćenice, autori su naveli ne samo pravopisne i numeričke, već i mnogobrojne skraćenice pojmova, dijagnostičkih metoda i drugih iz veterinarske medicine. U drugom poglavlju – Pisanje, izgovor i značenje nekih termina, autori su naveli kako se pravilno transkribuju i pišu neki termini latinskog, grĉkog i drugog porekla na srpskom jeziku. U vezi pisanja skraćenice titule doktora nauka veterinarske medicine, autori su ukazali na neophodnost pisanja „dr sc.“, od latinske reĉi scientiae – nauka, a ne „dr sci.“ i sl. U trećem poglavlju – Leksikon, sistematizovano je oko 14 000 odrednica, oznaĉenih masnim slovima, koje su transkribovane na srpski jezik. Ovi termini su objašnjeni kraćim ili duŹim tekstom. U četvrtom poglavlju – Literatura autori su naveli literaturne podatke inostranih i domaćih autora, kao i veći broj sopstvenih publikacija, u kojima su prikazani rezultati istraŹivanja i po pitanju standardizacije i internacionalizacije terminologije iz veterinarske medicine, stoĉarstva i srodnih delatnosti. U petom poglavlju – Dodatak, autori su prikazali naĉin preraĉunavanja vrednosti ćelijskih i biohemijskih sastojaka krvi iz starih u nove jedinice meĉunarodnog sistema jedinica, zatim referentne vrednosti citomorfoloških i biohemijskih parametara krvi najvaŹnijih vrsta domaćih Źivotinja, kao i ljudi, i druge podatke koji mogu da budu od znaĉaja u eksperimentalnom i kliniĉkom radu.

Leksikon veterinarske medicine je reĉnik reĉi, pojmova, naziva i definicija fizioloških i patoloških procesa, zaraznih bolesti i drugih termina, uputstava, referentnih vrednosti hematoloških i biohemijskih sastojaka krvi i drugih korisnih podataka. Istiĉemo da su autori upornim višegodišnjim radom obavili znaĉajnu terminološku i leksikografsku aktivnost, i time obogatili nauĉnu i struĉnu literaturu veterinarske medicine, stoĉarstva i drugih srodnih delatnosti.

Leksikon veterinarske medicine je prvo delo ove vrste u našoj zemlji, koje ima nesumnjiv doprinos nauci i društvu, i predstavlja značajan prilog standardizaciji i internacionalizaciji terminologije veterinarske medicine.

Recenzenti,

Akademik Zlatibor Petrović
Prof. dr sc. Bogosav Soldatović

**FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE
U BEOGRADU 2004. GODINE**

Siniša R. Simonović

Rođen 17. 7. 1976. u Koćuru
Diplomirao 27. 10. 2004. godine
Stalno mesto boravka Koćura
Vranje

Branislav M. Veselinović

Rođen 20. 3. 1977. u Kos. Mitrovici
Diplomirao 27. 10. 2004. godine
Stalno mesto boravka Kragujevac
Brokovska ulica 8

Nataša V. Đorđević

Rođena 17. 11. 1975. u Beogradu
Diplomirala 27. 10. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Cerska 119

Sonja J. Damjanović

Rođena 8. 8. 1974. u Čačku
Diplomirala 27. 10. 2004. godine
Stalno mesto boravka Čačak
Bulevar Vuka Karadžića 5/18

Tijana S. Ivanović

Rođena 21. 8. 1976. u Beogradu
Diplomirala 28. 10. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Dunavski kej 19

Miloš S. Nikolić

Rođen 5. 10. 1978. u Beogradu
Diplomirao 28. 10. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Kosmajska 60

Nataša P. Sekulić

Rođena 8. 11. 1977. u Srem. Mitrovici
Diplomirala 25. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Srem. Mitrovica
Ul. Palanka 15

Mihajlo T. Molerović

Rođen 4. 12. 1976. u Lazarevcu
Diplomirao 26. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Lazarevac
Dimitrija Tucovića 4

Vladan D. Glišić

Rođen 18. 9. 1971. u Beogradu
Diplomirao 9. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Mladenovac
Đure Salaja 56

Miloš D. Panjković

Rođen 25. 12. 1973. u Beogradu
Diplomirao 29. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Gandijeva 62/9

Darinka M. Jevtić

Rođena 9.7. 1976. u Valjevu
Diplomirala 30. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Lukavac
Valjevo

Uroš M. Kovačević

Rođen 19. 6. 1975. u Beogradu
Diplomirao 30. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Obalskih radnika 5a

Nenead V. Milenković

Rođen 19. 3. 1975. u Leskovcu
Diplomirao 30. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Leskovac
Svetozara Miletića 57

Goran S. Nikolić

Rođen 6. 4. 1974. u Vranju
Diplomirao 29. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Vranje
Sobinska 8

Mladen M. Đorđević

Rođen 14. 3. 1978. u Pančevu
Diplomirao 25. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Pančevo
Stevana Šupljikca 149/6

Marina D. Đenić

Rođena 3. 7. 1978. u Beogradu
Diplomirala 26. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Stanislava Sremčevića 20

Srđan S. Božić

Rođen 23. 8. 1979. u Sr. Mitrovici
Diplomirao 29. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Jamena
Miloša Obilića 37

Jelena R. Stojanović

Rođena 6. 7. 1977. u Beogradu
Diplomirala 14. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Kopaonička 14

Dejana S. Dejanović

Rođena 13. 4. 1974. u Osijeku
Diplomirala 16. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Kopaonička 14

Snežana D. Josipović

Rođena 6. 11. 1973. u Šapcu
Diplomirala 25. 10. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Jovanke Radaković 98

Vesna S. Petrović

Rođena 27. 9. 1975. u Kragujevcu
Diplomirala 30. 11. 2004. godine
Stalno mesto boravka Kragujevac
Đorđa Andrejevića Kuna 27

Ivica A. Ivanov

Rođen 27. 7. 1976. u Vranju
Diplomirao 21. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Vranje
Miodraga Stojkovića 30

Anđelka M. Pakljanac

Rođena 25. 1. 1977. u Šapcu
Diplomirala 23. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Šabac
Kneza Miloša 3/22

Dušica D. Marković

Rođena 20. 9. 1968. u Čupriji
Diplomirala 30. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Čuprija
Bulevar VU 133

Danijela S. Jaćimović

Rođena 6. 8. 1976. u Kragujevcu
Diplomirala 30. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Kragujevac
Atinska 22/17

Slavoljub D. Cvetković

Rođen 10. 5. 1978. u Vranju
Diplomirao 30. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Vranje
Blagoja Parovića 20

Slobodan R. Simić

Rođen 26. 11. 1978. u Smed. Palanci

Diplomirao 26. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Beograd
Patrisa Lumumbe 50

Irena B. Milosavljević

Rođena 26. 10. 1977. u Zaječaru
Diplomirala 28. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Zaječar
Pana Đukića 20

Zlatko M. Milovanović

Rođen 9. 8. 1963. u Topoli
Diplomirao 27. 12. 2004. godine
Stalno mesto boravka Belosavci