

## TERAPIJSKA PRIMENA FLUOROHINOLONA U ŽIVINARSTVU I UTICAJ NA BEZBEDNOST MESA – REZIDUE U JESTIVIM TKIVIMA ŽIVINE

Jelena Petrović<sup>1</sup>, Marcela Šeperanda<sup>2</sup>, S. Stefanović<sup>3</sup>,  
M.Ž. Baltić<sup>4</sup>, R. Ratajac<sup>1</sup>, Jelena Apić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Naučni institut za veterinarstvo "Novi Sad", Novi Sad

<sup>2</sup>Poljoprivredni fakultet, Osijek, Hrvatska

<sup>3</sup>Institut za higijenu i tehnologiju mesa, Beograd

<sup>4</sup>Fakultet veterinarske medicine, Beograd

### Kratki sadržaj

Danas su u nauci o bezbednosti hrane definisane dve glavne opasnosti koje nastaju kao direktna posledica primene anitmikrobnih lekova: rezidue u jestivim tkivima i razvijanje rezistencije zoonotskih patogena. Enrofloksacin i flumekvin su antimikrobni lekovi iz grupe fluorohinolona, u Srbiji su registrovani za upotrebu kod živine. Eliminisanje rizika za zdravlje potrošača se vrši na osnovu praćenja sadržaja rezidua fluorohinolona i njihovih glavnih metabolita u jestivim tkivima lečenih brojlera. Nakon propisanog aplikovanja oba leka sadržaj rezidua u jestivim tkivima opada do dozvoljenih količina (ispod MDK) (MDK - maksimalno dozvoljene količine) tokom propisanog perioda karence. Međutim, i nakon isteka karence rezidue nekih fluorohinolona, kao što je enrofloksacin, zadržavaju se u jestivim tkivima duži vremenski period. Rezidue enrofloksacina manje od MDK se mogu dokazati u mesu sve do devetog dana nakon prekida terapije, dok se u jetri zadržavaju mnogo duže. Tek 22. dana nakon prekida terapije nije potvrđeno prisustvo rezidua u jetri.

**Ključne reči:** bezbednost hrane, rezidue

<sup>1</sup>E mail: jelenap@niv.ns.ac.rs

## **THERAPEUTICAL USAGE OF FLUOROQUINOLONES IN POULTRY PRODUCTION INFLUENCE ON MEAT SAFETY – RESIDUES IN EDIBLE TISSUES**

**Jelena Petrović<sup>1</sup>, Marcela Šeperanda<sup>2</sup>, S. Stefanović<sup>3</sup>,  
M.Ž. Baltić<sup>4</sup>, R. Ratajac<sup>1</sup>, Jelena Apić<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Scientific Veterinary Institute "Novi Sad", Novi Sad

<sup>2</sup>Faculty of Agriculture, Osijek, Croatia

<sup>3</sup>Institute of Meat Hygiene and Technology, Belgrade

<sup>4</sup>Faculty of Veterinary Medicine, Belgrade

### **Abstracts**

Current most important side effects of antimicrobial drugs usage are veterinary drug residues in edible animal tissues and development of resistance in food borne pathogens. Enrofloxacin and flumequin are fluoroquinolone antimicrobials licensed in Serbia for use in poultry treatment. Elimination of health risk for consumers is usually made by examination of the target tissue residues of flumequin and enrofloxacin (with its main metabolite ciprofloxacin). After correct application of enrofloxacin and flumequin tissue residue levels decrease to permitted quantities (below MRL) (Maximum Residue Limit) in prescribed withdrawal period. But even after expiration of withdrawal period residues of enrofloxacin are still present in edible animal tissues. Residues of enrofloxacin below MRL can be detected in meat nine days after the end of treatment, however, residues in liver are present much longer. The residues were detected in liver until 22nd post treatment day.

**Key words:** food safety, residues

### **UVOD**

Upotreba antimikrobnih lekova u humanoј medicini je počela tridesetih godina prošlog veka, nedugo zatim počelo se sa primenom ovih lekova u veterini u terapiji mastitisa. Od tada je upotreba antimikrobnih lekova tako učestala, da se smatra da današnja intenzivna stočarska proizvodnja bez njih ne bi bila moguća. Fluorohinoloni su jedini potpuno sintetički antimikrobni lekovi koji se, po učestalosti upotrebe, mogu takmičiti sa beta-laktamima. Za 25 godina, od kako su uvedeni u kliničku upotrebu, razvili su se, od relativno malo važne grupe lekova za terapiju urinarnih infekcija, u grupu koja se široko koristi u celom svetu (Appelbaum i Hunter, 2000). Oni se smatraju goto-

vo idealnim antimikrobnim lekovima, poseduju širok spektar antimikrobne aktivnosti, nisku toksičnost i odlične kliničke farmakokinetičke osobine, što predstavlja značajnu prednost u odnosu na ostale grupe antimikrobnih lekova. Fluorohinoloni (enrofloksacin, flumekvin, norfloksacin) su zakonom odobreni lekovi za lečenje živine u našoj zemlji (Jezdimirović, 2002). U živinarstvu se najčešće koriste u lečenju salmoneloze, kolibaciloze i pastereloze.

## BEZBEDNOST HRANE

Bezbednost je osnovni prioritet u proizvodnji hrane u celom svetu. Bezbedna hrana je slobodna od rezidua, kontaminenata i patogenih mikroorganizama. Sagledavanje problema vezanih za namirnice otvara pitanje uticaja primarne proizvodnje na bezbednost hrane. Preterana upotreba antimikrobnih lekova u intenzivnom stočarstvu je realnost i samo je pitanje na koji način i u kojoj meri se odražava na ispravnost namirnica animalnog porekla. Danas su u nauci o bezbednosti hrane definisane dve glavne opasnosti koje nastaju kao direktna posledica primene antimikrobnih lekova: rezidue u jestivim tkivima i razvijanje rezistencije zoonotskih patogena (Petrović i sar., 2008).

Kao posledica upotrebe veterinarskih lekova kod životinja u mesu se, kao i u ostalim namirnicama životinjskog porekla, mogu naći ostaci (rezidue) lekova i njihovih metabolita, koji namirnice čine higijenski neispravnim, jer mogu štetno delovati na zdravlje ljudi. Brojna istraživanja ukazuju na ovu mogućnost i pri tom ističu značaj antimikrobnih lekova. Konzumiranje mesa, kao i drugih namirnica sa reziduama ovih lekova, ne retko kod ljudi, može prouzrokovati nastajanje određenih neželjenih efekata. Promene u CNS-u i gastrointestinalnom traktu, fototoksičnost, hondrotoksičnost, zapaljenje i pucanje tetiva, disbalans u humanoj digestivnoj mikroflori su neželjeni efekti vezani za fluorohinolone (Kidd i sar., 2000; Ouédraogo i sar., 2000; Stahlman i sar., 2000; Nagai i sar., 2002; Stahlmann, 2002; Hsiao i sar., 2005; Owens i Ambrose, 2005; Iannini P.B., 2007). Posle terapijske primene ciprofloksacina u SAD je ustanovljeno više od 30 slučajeva alergijskih reakcija kod ljudi, dok je u Evropi ustanovljeno 15 slučajeva alergijskih reakcija na ofloksacin i moksifloksacin. Neki od ovih slučajeva su se javili i prilikom prve aplikacije leka (Ho i Song, 2003). Upravo zato se meso sa ostacima antimikrobnih lekova proglašava higijenski neispravnim, odnosno neupotrebljivim za ishranu ljudi. Zbog rizika od pojave rezidua lekova u tkivima, u svetu su danas propisane vrednosti za maksimalno dozvoljene koncentracije (MDK) (eng. maximum residue limit - MRL) fluorohinolona u tkivima životinja koja se koriste za ishranu ljudi.

## FLUOROHINOLONI

Obzirom da su fluorohinoloni antimikrobni lekovi od velikog značaja za živinarstvo, ne mogu se eliminisati kao izvor opasnosti za pojavu rezidua. Procenom rizika tj. kvalitativnom i kvantitativnom analizom verovatnoće da će do rizika doći, dobija se polazna osnova za upravljanje rizikom i mogu se eliminisati ili smanjiti nepoželjni efekti upotrebe fluorohinolona.

Našim ispitivanjima (Petrović i sar., 2006; Petrović i sar., 2009) je ustanovljeno da su nakon pravilne terapijske upotrebe enrofloksacina rezidue prisutne u mesu i jetri živine u nedozvoljenim količinama do četvrtog dana karence a flumekvina do prvog dana karence (Tabela 1). Nedozvoljenje količine su koncentracije rezidua iznad MDK. MDK vrednosti su propisane za zbir enrofloksacina i ciprofloksacina i iznose 100 ng/g za meso i 200 ng/g za jetru a za flumekvin iznose 400 ng/g za meso i 800 ng/g za jetru (Council Regulation, 1990).

Tokom pet dana aplikovanja, koncentracija enrofloksacina u mesu i jetri je bila visoko iznad MRL vrednosti. Koncentracija je rasla u tkivima sve do prvog dana karence, a zatim je naglo počela da opada. Zbog intenzivnog metabolizma sadržaj rezidua je uvek viši u jetri nego u mesu (2-4 puta). Nakon isteka karence, enrofloksacin je bio prisutan u vrlo niskim koncentracijama. U mesu se mogao dokazati sve do devetog dana nakon prekida terapije dok se u jetri zadržao mnogo duže. Tek 22. dana nakon prekida terapije nije potvrđeno prisustvo u jetri (Petrović i sar., 2006).

Tokom aplikovanja flumekvina koncentracija rezidua u mesu i jetri je počev od trećeg dana primene leka bila visoko iznad MRL vrednosti i zadržala se do prvog dana karence. Već drugog dana karence koncentracija rezidua pada ispod MRL nivoa. Flumekvini nije izmeren u jestivim tkivima nakon isteka karence kako je to bio slučaj sa flumekvinom (Petrović i sar., 2009).

Tabela1: Sadržaj rezidua u mesu i jetri tokom terapije fluorohinolonima

Dan terapije		HPLC (ng/g)		
		Enrofloksacin	Ciprofloksacin	Flumekvuine
-1	M	0	0	0
	J	0	0	0
2 T	M	130	<10	220
	J	510	190	420
3 T	M	/	/	710
	J	/	/	840
1 PT	M	580	50	980
	J	1200	820	1760
2 PT	M	/	/	60
	J	/	/	100
6 PT	M	20	70	<10
	J	50	<10	<10
9 PT	M	20	<10	<10
	J	40	<10	<10

**M- meso; J-jetra;** -1- pre terapije; T- dan aplikovanja leka; PT- dan nakon završetka terapije, / nije ispitano

## ZAKLJUČAK

Izloženost opasnosti, u ovom slučaju, reziduama je rezultat uključivanja mnogih faktora na putu hrane od farme do trpeze. Poštovanje profilaktičkih mera u objektima za držanje živine smanjuju pojavu oboljenja kod živine i potrebu za lečenjem fluorohinolonima. Ukoliko je terapija neophodna poštovanjem propisanog načina tretiranja živine se može kontrolisati rizik od pojave rezidua. U našoj zemlji upotreba antimikrobnih lekova je liberalna i zato se javljaju različiti vidovi nepravilne upotrebe: upotreba od strane nestručnih lica, kod oboljenja za koje nisu namenjeni, ili kod životinjskih vrsta za koje nisu namenjeni, predoziranje a naročito subdoziranje, neadekvatna dužina aplikovanja leka i najrašireniji vid zloupotrebe - upotreba antimikrobnih lekova kao prečice za rešavanje uzgojnih problema. Kod nepravilne upotrebe antimikrobnih lekova nemoguće je ispratiti period karence a samim tim povećava se rizik od pojave zdravstveno neispravnog mesa na tržištu.

Mere za redukciju opasnosti imaju primenu na svakom koraku, od proizvodnje životinja do konzumiranja hrane. Pravilna primena ovih mera može značajno umanjiti rizik. Na ovaj način se ističe pravi značaj primarne proizvodnje. Upravljanje rizikom počinje još na farmi, gde se primenjuje pravilno držanje životinja i rukovanje antimikrobnim lekovima i time se obezbeđuje, ne samo dobro zdravlje životinja, već se smanjuje rizik od pojave rezidua. Da bi se očuvala efikasnost fluorohinolona u humanoj i veterinarskoj medicini, a da bi se minimalizovao rizik po zdravlje ljudi, upotreba fluorohinolona mora biti pod nadzorom. Prema Van den Bogaard i Stobberingh (2000), fluorohinoloni u veterinarskoj medicini ne bi trebalo da budu antimikrobni lekovi prvog već trećeg izbora. Posledično, oni bi trebalo da budu prepisani životinjama za proizvodnju hrane samo od strane veterinara i to posle laboratorijske potvrde dijagnoze i antibiograma. Ako je indikovana grupna terapija, fluorohinoloni bi se smeli koristiti samo ako je uzročnik prema njima vrlo osetljiv. Na osnovu izvršenih ispitivanja može se predložiti da primena fluorohinolona bude ograničena samo uz recept veterinara, čime bi se sprečili svi nepravilni oblici upotrebe leka i bilo bi moguće ispoštovati period karence.

## LITERATURA

1. Appelbaum P., Hunter P.: The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J of Antimicrob agents*, 16, 5-15, 2000.
2. Council Regulation (EEC) No 2377/90: Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin, *Official J of the EU*, 224, 1-110, 1990.
3. Ho D., Song J., Wang C.: Anaphylactoid reaction to ciprofloxacin. *Ann Pharmacother*, 37, 7, 1018-1023, 2003.
4. Hsiao S.H., Chang C.M., Tsao C.J., Lee Y.Y., Hsu M.Y., Wu T.J.: **Acute Rhabdomyolysis Associated with Ofloxacin/ Levofloxacin Therapy.** *Ann. Pharmacother.* 39, 1, 146 – 149, 2005.
5. Iannini P.B.: The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient populations. *Curr Med Res Opin* 23, 6, 1403–1413, 2007.
6. Jezdimirović M.: Hinoloni (Kvinoloni), U: Jezdimirović MB, urednik, Osnovi farmakoterapije i gotovo lekovi ad us. vet., Beograd: Fakultet veterinarske medicine, 197-199, 2002.
7. Kidd S., Meunier J.R., Traynor N., Marrot L., Agapakis-Causse C., Gibbs N.: The phototumorigenic fluoroquinolone, lomefloxacin, photosensitises p53 accumulation and transcriptional activity in human skin cells. *J Photochem and Photobiol B: Biology* 58, 1, 26-31, 2000.

8. Ouédraogo G., Morlière P., Santus R., Miranda M. A., Castell J. V.: Damage to mitochondria of cultured human skin fibroblasts photosensitized by fluoroquinolones. *J of Photochem and Photobiol B: Biology* 58, 1, 20-25, 2000.
9. Owens R.C., Ambrose P.G.: Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.* 41, Suppl 2, 144–157, 2005.
10. Petrović J., Baltić M., Čupić V., Stefanović S., Stojanović D.: Residues of enrofloxacin and its main metabolite ciprofloxacin in broiler chickens. *Acta veterinaria*, 56, 5-6, 497-506, 2006.
11. Petrović J., Milanov D., Ratajac R.: Savremeni trendovi u bezbednosti hrane: Rezistencija zoonotskih patogena prema antimikrobnim lekovima (Contemporary food safety trends: antimicrobial resistance in zoonotic pathogens). *Veterinarski glasnik* 62 (5-6): 257-406, 2008.
12. Petrović J., Baltić M., Stefanović S., Milanov D., Ratajac R.: Determination of flumequine residues in broiler chickens with HPLC and screening method (Ispitivanje rezidua flumekvina kod brojlera HPLC i skrining metodom). *Acta Veterinaria*, 56 (5-6):547-555, 2009.
13. Stahlman R., Kuhner S., Shakibaei M.: Chondrotoxicity of ciprofloxacin in immature beagle dogs: Immunohistochemistry, electron microscopy and drug plasma concentrations. *Arch Toxicol*, 73, 10-11, 564-572, 2000.
14. Van den Bogaard A., Stobberingh E.: Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. *Int J of Antim Agents* 14, 4, 327-335, 2000.

Primljeno: 25.11.2011.

Odobreno: 20.12.2011.