

UTICAJ UPOTREBE ANTIMIKROBNIH LEKOVA U ŽIVINARSTVU NA BEZBEDNOST MESA

Jelena Petrović *, Dubravka Milanov, Miloš Kapetanov¹

¹Naučni institut za veterinarstvo "Novi Sad", Rumenački put 20, Novi Sad

Kratki sadržaj

Sagledavanje problema vezanih za namirnice otvora 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 bakterija. Nakon propisanog aplikovanja antimikrobnih lekova sadržaj rezidua u jestivim tkivima opada do dozvoljenih kolicina (ispod MDK) tokom propisanog perioda karence. Međutim i nakon isteka karence rezidue se zadržavaju u jestivim tkivima duži vremenski period. Rezidue enrofloksacina 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. Rezidue florfenikola trećeg dana karence padaju ispod MDK ali iz jetre u potpunosti nestaju sedam dana od prekida tretmana dok se u bubrezima još uvek može dokazati. Nakon isteka karence rezidue su još uvek prisutne ali u bezbednim koncentracijama. Kod nepravilne upotrebe antimikrobnih lekova nemoguće je ispoštovati period karence a samim tim povećava se rizik od pojave zdravstveno neispravnog mesa na tržištu.

Ključne reči: bezbednost, meso, veterinarski lekovi

* E mail: jelenap@niv.ns.ac.rs

INFLUENCE OF ANTIMICROBIAL DRUG USE IN POULTRY BREEDING ON MEAT SAFETY

Jelena Petrović, Dubravka Milanov, Miloš Kapetanov¹

¹Scientific Veterinary Institute "Novi Sad", Rumenački put 20 Novi Sad

Abstracts

Recognition of food safety problems brings into focus the importance of primary production. Overuse of antimicrobial drugs in animal breeding is reality it is only a question in what manner and extent it influences on food safety. Use of antimicrobials can cause residues and hereby influence safety of meat originating from treated animals. Besides residues, one of the most important and actual side effects is developing of resistance in food borne pathogens. After correct application of antimicrobial drugs tissue residue levels decrease to permitted quantities (below MRL) in prescribed withdrawal period. But even after expiration of withdrawal period residues are still present in edible animal tissues. Residues of enrofloxacin can be detected in meat nine days after the end of treatment, residues in liver are present much longer. Residues were detected in liver until 22. post treatment day. Residues of florfenicol decrease in meat below MRL on third withdrawal day but in liver residues completely expire on seventh post treatment day, while in kidneys they can be still detected. After expiration of withdrawal period residues of florfenicol are still present in edible animal tissues but in permitted quantities. In antimicrobial drug abuse or overuse it is impossible to apply correct withdrawal period this leads to high risk of appearance of dangerous meat on market.

Key words: safety, meat, veterinary drugs

UVOD

Zbog svog sastava, pre svega količine visoko vrednih proteina, meso živine ima važnu ulogu u ishrani stanovništva. Meso brojlera je lako svarljivo, ne utiče na povećanje telesne mase zbog male količine masti i često se preporučuje u dijetetskim načinima ishrane. Konzumiraju ga sve kategorije stanovništva počev od beba pa do starih osoba.

Upotreba veterinarskih lekova je neophodna u uzgoju živine. Lekovi se koriste za prevenciju i kontrolu infektivnih i ne-infektivnih oboljenja, olakšavaju stres pri promenama sredine, vakcinaciji, debikiranju itd. Upotreba antimikrobnih lekova povećava produktivnost u živinarstvu i time omogućuje

dostupnost kvalitetnog mesa po povoljnim cenama, širokom krugu potrošača. Ne manje značajno je poboljšanje zdravstvenog stanja i dobrobit same živine time što antimikrobni lekovi redukuju incidencu oboljenja (Weiss i sar., 2007).

Bezbednost je osnovni prioritet u proizvodnji hrane. Bezbedna hrana je slobodna od rezidua, kontaminenata i patogenih mikroorganizama. Savremeni potrošač je vrlo zainteresovan za bezbednost namirnica koje kupuje. Prema istraživanjima Resurreccion i Galvez (1999) 77% potrošača smatra da su rezidui veterinarskih lekova u mesu veoma opasne po zdravlje naspram 23% potrošača koji smatraju da rezidui ne predstavljaju problem.

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: rezidui u jestivim tkivima i razvijanje rezistencije kod zoonotskih patogena.

Rezidui

Stalna i masivna upotreba veterinarskih lekova u intenzivnom uzgoju živine predstavlja rizik za direktnu kontaminaciju mesa (Endtz i sar., 1991, Kabir i sar., 2004 and Mitema i sar., 2001), upravo zbog mogućnosti nepotpunog praćenja propisanog perioda karence. U mesu lečenih životinja se mogu naći ostaci lekova koji namirnicu čine higijenski neispravnom, jer mogu štetno delovati na zdravlje potrošača. Rezidui penicilina u pilećem mesu su dovele do anafilaktičkih reakcija kod potrošača (Teh and Rigg, 1992). Kod ljudi osetljivih prema sulfonamidima nastale su alergijske promene na koži posle konzumiranja jaja sa reziduama sulfonamida (WHO, 1989). Upravo zato se meso sa ostacima antibiotika u većini zemalja u svetu 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) rezidua u jestivim tkivima životinja. Procena bezbednosti mesa se vrši na osnovu količine rezidua u tkivima i MDK vrednosti. MDK vrednost za fluorohinolone i florfenikol nisu propisane u našoj zemlji, zato se za procenu koriste MDK vrednosti propisane u Evropskoj Uniji.

Za lečenje živine u našoj zemlji se najviše koriste antimikrobni lekovi iz grupe fluorohinolona (Enrocin, Flumekvin), florfenikol (Floron), oksitettraciklini i beta laktami (penicilini).

Fluorohinoloni

Fluorohinoloni su potpuno sintetički antimikrobni lekovi, poseduju širok spektar antimikrobne aktivnosti, nisku toksičnost i odlične kliničke farmakokinetičke osobine, što predstavlja značajnu prednost u odnosu na ostale grupe antimikrobnih lekova. (Appelbaum i Hunter, 2000).

Fluorohinoloni se posle oralne primene brzo apsorbuju iz digestivnog trakta živine. Maksimalnu koncentraciju u plazmi dostižu posle tri sata, u zavisnosti od vrste i doze hinolona. Jedna oralna doza hinolona daje koncentraciju u plazmi od 1µg/ml, što je dovoljan MIK za većinu osetljivih mikroorganizama (Anadon i sar., 1990; Prescott i sar., 2000). Posle apsorpcije, fluorohinoloni se brzo i intenzivno distribuiraju u tkiva. Generalno, koncentracija hinolona u crevnom sadržaju, koži i kostima iznosi 35-100% koncentracije u serumu, dok je koncentracija u bronhijalnom sekretu čak dva do tri puta veća od koncentracije u plazmi. U cerebrospinalnoj tečnosti se obično nalazi oko 25% koncentracije u serumu. Određene varijacije postoje zavisno od vrste fluorohinolona. Dobra penetracija leka i visoka koncentracija leka u plazmi, u visini MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) za većinu bakterijskih patogena, preporučuju upotrebu hinolona u lečenju bakterijskih infekcija u živinarstvu (Anadon i sar., 1990; Soliman, 2000 ;Prescott i sar., 2000).

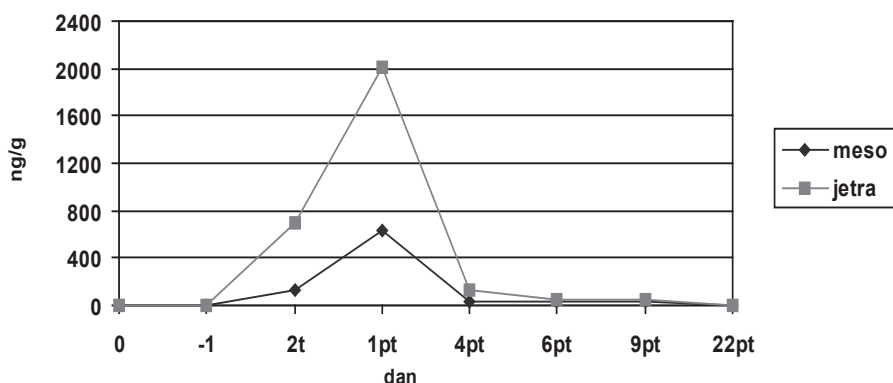
Fluorohinoloni se eliminišu hepatičnim metabolizmom i/ili renalnom ekskrecijom (enrofloksacin) ili putem oba ova mehanizma (Less i Aliabadi, 2002; Martinez i sar., 2005). Enrofloksacin se metaboliše u jetri i transformiše u glavni metabolit ciprofloksacin uz nekoliko manje važnih metabolita oksociprofloksacin, enrofloksacin amid, desetilen ciprofloksacin, dioksociprofloksacin, desetilen enrofloksacin, N-formil ciprofloksacin, oksoenrofloksacin i hidroksienrofloksacin. Radiometrijskim studijama je ustanovljeno da se više od polovine rezidua u tkivima živine nalazi u vidu enrofloksacina: 61-66% (bubreg), 51% (jetra), 53-62% (masno tkivo) i 85% (mišići) (EMEA, 1998).

Promene u CNS-u i gastrointestinalnom traktu, fototoksičnost, hondrotoksičnost, zapaljenje i pucanje tetiva, disbalans u humano digestivnoj mikroflori, alergije su neželjeni efekti vezani za fluorohinolone (Domagala, 1994; Klecak i sar.,1997; Tokura i sar., 1995; Kashida i Kato, 1997; Stahlman i sar., 2000; Stahlmann, 2002; Nagai i sar., 2002., Ho i Song, 2003).

Našim ispitivanjima (Petrović i sar. 2006) je ustanovljeno da su nakon pravilne terapijske upotrebe enrofloksacina rezidue prisutne u mesu i jetri živine u nedozvoljenim količinama do četvrtog dana karence (grafikon 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 (Consleg, 2002).

Tokom pet dana aplikovanja leka, 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).

Grafikon 1. Količina rezidua (ng/g) u mesu i jetri pilića tretiranih propisanim dozama enrofloksacina (rezidue su izražene kao suma enrofloksacina i ciprofloksacina) (Petrović i sar. 2006)



FLORFENIKOL

Florfenikol je sintetički antibakterijski lek širokog spektra koji je strukturno sličan sa D(-)treo hloramfenikolom ali se od njega razlikuje zbog prisustva p-metil sulfonil grupe umesto p-nitro grupe i prema prisustvu atoma fluora umesto hidroksi grupe. Florfenikol inhibira aktivnost peptidil transferaze posebno na 70 S ribozoma. Sojevi bakterija koji su visoko rezistentni prema hloramfenikolu i tiamfenikolu zbog produkcije acetiltransferaze su visoko senzitivni prema florfenikolu. (EMEA, 1999).

Toksični efekti florfenikola su vezani za hematološke parametre, atrofiju testisa, hepatomegaliju, poremećaje osifikacije takođe on može dovesti do naglog pada unosa vode i hrane, gubitka težine i razmekšavanja fecesa. Florfenikol nije geno-, embrio- i fetotoksičan. Obzirom da je florfenikol po svojoj strukturi sličan hloramfenikolu razmatrana je mogućnost pojave aplastične

anemije uzrokovane ovim lekom. Na osnovu epidemioloških podataka nije se moglo sa sigurnošću da se utvrdi da li je ovaj lek u potpunosti bezbedan i zato nije odobren za upotrebu u humanoj medicini. Ipak smatra se da je vrlo mala verovatnoća da će rezidue ovog leka nastale posle primene u veterini dovesti do ozbiljnih promena u koštanoj srži kod potrošača. (EMEA,1999).

Florfenikol se brzo absorbuje posle oralne aplikacije kod živine, dobro se distribuira u tkivima i najviše ga ima u jetri zatim bubrežima, koži i masnom tkivu, dok ga u mesu ima oko deset puta manje nego u jetri. Metaboliti florfenikola, florfenikol-amin i florfenikol-alkohol su sukcesivno 90 odnosno 30 puta manje mikrobiološki aktivni od florfenikola dok florfenikol-oksamidna kiselina nije u opšte aktivana. Glavni način eliminacije je urin. Florfenikol se iz organizma živine brzo izlučuje i 24 h od prekida terapije nestaje iz mesa, kože i masnog tkiva. Posle uobičajenog načina doziranja, trećeg dana karence pada ispod MDK. Iz jetre u potpunosti nestaje sedam dana od prekida tretmana dok se u bubrežima još uvek može dokazati (EMEA,1999).

MDK vrednosti se izražavaju za sumu florfenikola i njegovih metabolita izmerenih kao florfenikol-amin. MDK za živinsko mesu je 100 ng/g a za jetru 2500 ng/g dok je njegova upotreba zabranjena kod koka nosilja (EMEA, 1999).

U našoj zemlji upotreba antimikrobnih lekova je vrlo liberalna i zato se javljaju različiti vidovi nepravilne upotrebe: upotreba od strane nestručnih lica, kod oboljenja ili životinjskih vrsta za koje nisu namenjeni, a naročito subdoziranje, neadekvatna dužina aplikovanja leka, upotreba antimikrobnih lekova kao prečice za rešavanje uzgojnih problema. Tokom karence rezidue antimikrobnih lekova su prisutne u jestivim tkivima u nedozvoljenim količinama. Nakon isteka ovog perioda rezidue su još uvek prisutne ali u bezbednim koncentracijama. Kod nepravilne upotrebe antimikrobnih lekova nemoguće je ispoštovati period karence a samim tim javlja se rizik od plasmana higijenski neispravnog mesa na tržištu.

ZAKLJUČAK

Poštovanje profilaktičkih mera u objektima za držanje živine smanjuje pojavu oboljenja kod živine i potrebu za lečenjem. Ukoliko je terapija neophodna poštovanjem propisanog načina tretiranja živine može se kontrolisati rizik – rezidue antimikrobnih lekova u jestivim tkivima. Dobra proizvodna praksa ima primenu u svakom koraku, od proizvodnje životinja do konzumiranja hrane. Pravilna primena ovih mera može značajno umanjiti rizik. Na ovaj način ističe se veliki značaj primarne proizvodnje u lancu hrane. 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 i smanjuje rizik od pojave rezidua.

LITERATURA

1. Weiss C., A. Conte, C. Milandri, G. Scortichini, P. Semprini, R. Usberti, G. Migliorati: Veterinary drugs residue monitoring in Italian poultry: Current strategies and possible developments. *Food Control*, 18, 9, 1068-1076, 2007.
2. Endtz H.Ph., G.J. Ruijs, B. Van Klingeren, W.H. Jensen, T. Van der Reyden and R.P. Mouton: Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 27, pp. 199-208, 1991
3. Kabir J., V.J. Umoh, E. Audu-okoh, J.U. Umoh and J.K.P. Kwaga: Veterinary drug use in poultry farms and determination of antimicrobial drug residues in commercial eggs and slaughtered chicken in Kaduna State, *Nigeria Food Control* 15, pp. 99-105, 2004.
4. Mitema E.S., G.M. Kikuvu, H.C. Wegener and K. Stohr: An assessment of antimicrobial consumption in food producing animals in Kenya, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy* 24, pp. 385-390, 2001
5. Appelbaum P., Hunter P.: The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J of Antimicrob agents* 16, 5-15, 2000.
6. Anadon A., Martinez-Larranaga M., Diaz M., Velez C., Bringas P.: Pharmacokinetics and residue studies of quinolone compounds and olaquinoxid in poultry. *Ann Rech Vet, suppl 1*, 137-144, 1990.
7. Prescott J., Baggot J., Walker R.: Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Third Edition. Iowa State University Press/ Ames, 2000.
8. Soliman G.: Tissue distribution and disposition kinetics of enrofloxacin in healthy and E. coli infected broilers *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 107, 1, 23-27, 2000.
9. Less P., Aliabadi F.: Rational dosing of antimicrobial drugs: animal versus humans. *Int J of Antimicrobial Agents* 19, 269-284, 2002.
10. Martinez M., McDermott P., Walker R.: Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *The Vet Journal*, 25, 2, 53-62. 2005.
11. EMEA. Committee for veterinary medicinal products. Enrofloxacin. Summary report (2). *EMEA/MRL/388/98-FINAL, July*, 1998
12. EMEA. Committee for veterinary medicinal products. Florfenicol. Summary report (1). 1999. *EMEA/MRL/388/98-FINAL, July*, 1998
13. EMEA. Committee for veterinary medicinal products. Florfenicol. Summary report (3). *EMEA/MRL/388/98-FINAL, July*, 1999
14. Domagala J.: Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 33, 4, 685-706, 1994.

15. Klecak G., Urbach F., Urwyler H. Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumors. *J Photochem Photobiol B: Biology* 37, 174-181
16. Tokura K.: Quinolone photoallergy: Photosensitivity dermatitis induced by systematic administration of photohaptenic drugs. *J Dermatol Sci* 18,1-10, 1998.
17. Kashida Y., Kato M.: Toxic effects of quinolone antibacterial agents on the musculoskeletal system in juvenile rats. *Toxicol Pathol*, 25, 6, 635-643, 1997.
18. 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.
19. Stahlmann R.: Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett*, 127, 1-3, 269-77, 2002.
20. Nagai A., Miyazaki M., Morita T., Furubo S., Kizawa K., Fukumoto H., Sanzen T., Hayakawa H., Kawamura Y.: Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone antimicrobial agent, in juvenile beagle dogs. *J Toxicol Sci*, 27,3, 219-28, 2002.
21. Ho D., Song J., Wang C.: Anaphylactoid reaction to ciprofloxacin. *Ann Pharmacother*. 37,7, 1018-1023, 2003.
22. Consleg system of the Office for Official Publications of the European Communities. *Consolidated text. Consleg* R1181-05/07, 2002.
23. Teh W.L. i Rigg A.S.: Possible penicillin allergy after eating chicken. *Lancet ii*, 1632, 1992.
24. WHO. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *WHO Technical Report Series*, No. 788, Geneva, 1989.
25. Petrović J., Baltić M., Stefanović S., Stojanović D. Residues of enrofloxacin and its main metabolite ciprofloxacin in broiler Chickens. *Acta Veterinaria*, str. 497-506, 2006
26. Resurreccion A.V.A., Galvez F.C.V.: Will consumers buy irradiated beef? *Food Technol*. 53:52-55, 1999.

Primljeno: 25.12.2010.
Odobreno: 20.02.2011.