

Promene osetljivosti *Escherichia coli* izolovane kod živine na antimikrobne lekove

Igor Stojanov^{*}, Dragica Stojanović, Radomir Ratajac,
Nada Plavša, Miloš Kapetanov

Naučni institut za veterinarstvo „Novi Sad”, Novi Sad, Rumenački put 20

Kratak sadržaj

U savremenoj živinarskoj proizvodnji postoji velika potreba za primenom antimikrobnih lekova. Njihova upotreba vezana je za terapiju, kada je pri pojavi bakterijske infekcije neophodno tretirati obolele životinje, ali se isto tako koriste i kao dodaci hrani koji imaju funkciju stimulisanja rasta i preveniranju bolesti. Predmet našeg istraživanja je praćenje osetljivosti *E. coli* na antibiotike. Cilj rada je da se utvrdi kakve su terapijske mogućnosti pojedinih grupa antibiotika na naše izolata *E. coli*, kako se kreće osetljivost sojeva na ispitivane preparate i kakva su perspektive u budućnosti. Kao materijal u radu su korišćeni izolati *E. coli* sa živinarskih farmi i privatnih proizvođača u periodu od tri godine. Obradeni uzorci su poreklom od različitih vrsta živinskih materijala. *E. coli* izolovana je korišćenjem hranljivih i selektivnih podloga, a determinisana određivanjem fizioloških karakteristika. Metodom disk difuzije određena je osetljivost na pojedine grupe antibiotika (aminoglikozidi, florhinoloni, tetraciklini, sintetski penicilini, sulfo preparati, linkozamini). Dobijeni rezultati ukazuju da se kod svih grupa antibiotika osetljivost smanjivala tokom tri posmatrane godine. Uočena otpornost doprinela je pojavi problema lečenja obolelih životinja i ukazala na postojanje realne opasnosti izbora lekova za neophodnu terapiju obolelih životinja. Ovakav nalaz mogao bi ukazati na činjenice da je došlo do promena u bakterijskoj flori (pojava sojeva otpornih na hemoterapeutike) ili pojavi mutacije, na ispitivanom području, kao i načina administriranja lekova i tehnološkim mogućnostima gajenja živine.

Ključne reči: *Escherichia coli*, antimikrobni lekovi, osetljivost, živina

* e-mail: igor@niv.ns.ac.yu

Sensitivity of *Escherichia coli* strains isolated from poultry samples to antimicrobial drugs

Igor Stojanov*, Dragica Stojanović, Radomir Ratajac,
Nada Plavša, Miloš Kapetanov
Scientific Veterinary Institute „Novi Sad”, Novi Sad, Rumenački put 20

Abstract

Antimicrobial drugs are necessary in modern poultry production. They are used in therapy as growth promoters and in prophylactic and therapeutical purposes.

The subject of our research is monitoring *E. coli* sensitivity to antibiotics. The aim of the work is to determine antimicrobial activity of some antibiotic groups on our *E. coli* isolates, to view therapeutical perspective of used antibiotics in future.

The material used in this work were the isolates of *E. coli* from extensive and intensive poultry breeding farms. Different poultry samples were examined (feces, eggs, 1 day old chickens etc.) using standard bacteriological procedures (cultivating, biochemical tests etc.). Sensitivity to antibiotics were determined using disc diffusion method. The following drug groups were examined: aminoglycosides, fluoroquinolones, tetracycline, synthetic penicilline, sulphonamide, lincosamides.

The obtained results point that in all antibiotic groups sensitivity decreased in the period of three years. Noticed resistance caused the problem in treatment of animals and indicated the problem in defining the drugs of choice in therapy. This could point on the fact that there is a change in bacterial flora (strains resistant on chemotherapeutical) or cases of mutation on the examined area as well as the administration route and technological possibilities of animal breeding.

Key words: *Escherichia coli*, antimicrobial drugs, sensitivity, poultry

UVOD

Infekcija živine sa *Escherichia coli* može biti lokalnog ili sistemskog karaktera. Pošto se radi o široko rasprostranjenom mikroorganizmu, čije je prisustvo neophodno za normalno funkcionisanje gastrointestinalnog trakta, važno je znati da li se pri pojavi infekcije sa *E. coli* radi o primarnom ili sekundarnom uticaju ove bakterije. Kod primarne infekcije, obligatno patogenim sojem *E. coli*, upotreba antimikrobnih lekova je neophodna, dok je kod sekundarnih infekcija često važnije ukloniti primarni faktor, a lekovi imaju funkciju podrške imunološkom sistemu.

U oba slučaja neophodna je primena antimikrobnih lekova i moguće je, neadekvatnom terapijom, uticati na pojavu razvoja rezistencije sojeva na upotrebljene preparate. U veterinarskoj praksi, u stočarskoj proizvodnji, primena antimikrobnih lekova nije vezana samo za lečenje životinja, već i za preventivu, odnosno za sprečavanje pojave infekcije životinja ili kao stimulansa rasta koji doprinosi poboljšanju intenziteta proizvodnje.

Prema podacima iz literature u Evropi se godišnje troši oko 10.000 tona antibiotika. Od toga polovina ili oko 5.000 tona se koristi u veterinarskoj medicini (oko 3.500 tona u terapiji i oko 1.500 tona kao promotera rasta), a drugih 5.000 tona u humanoj medicini (Kümmerer, 2001).

Antimikrobni lekovi su supstance koje su veoma raznolike po strukturi i načinu delovanja. Njihov uticaj na bakterijske uzročnike bolesti vezan je za inhibitorno ili letalno dejstvo. Oni su proizvodi metabolizma različitih mikroorganizama ili viših biljaka. Podaci iz literature ukazuju da se pored spomenutih načina dobijanja, antibiotici mogu dobiti i biosintezom ili sintetičkim putem. Danas se u stručnoj javnosti koristi naziv antibiotici koji kao pojam obuhvata sve vrste mikrobiostatskih i mikrobiocidnih supstanci bez obzira na poreklo njihovog dobijanja. Tehnološki razvoj omogućuje da se nekadašnji način dobijanja antimikrobnih lekova kao proizvoda metabolizma mikroorganizama zameni različitim vrstama sinteze čime se dobijaju supstance koje imaju iste karakteristike (Prostran i Kažić, 1997).

Upotreba antimikrobnih lekova podrazumeva njihovo stručno i svrsishodno korišćenje. Činjenica je da danas neophodnu upotrebu antibiotika ograničava pojava rezistencije koja predstavlja otpornost mikroorganizama na jedan ili više antibiotika, čime se u značajnoj meri smanjuje ili u potpunosti onemogućava korišćenje ovih preparata.

Jedna od podela antimikrobnih preparata, s obzirom na mehanizme delovanja na mikroorganizme, sistematizuje antibiotike na sledeći način: a) inhibicija sinteze ćelijskog zida (penicilini, cefalosporini, cefamicin, vankomicin, bacitracin), b) oštećenje i slabljenje funkcije ćelijske membrane (polimiksin B, kolistin, amfotericin, nistatin), c) inhibicija sinteze proteina (tetraciklini, aminoglikozidi, spektinomycin, hloramfenikol, makrolidi, linkozamidi), d) inhibicija replikacije i sinteze DNK (kvinoloni, novobiocin, griseofulvin), e) inhibicija funkcije RNK polimeraze od koje zavisi DNK (rifamicin), f) inhibicija folne kiseline sinteze DNK (sulfonamidi, trimetoprim) (Prostran i Kažić, 1997).

Terapija koja je neophodna u svim slučajevima kada se laboratorijski nalaz *E. coli* nadoveže na klinička ispitivanja i patomorfološki nalaz, može u slučaju neadekvatnog lečenja ili prevencije dovesti do pojave rezistencije koja otežava lečenje samih životinja, ali isto tako i ljudi inficiranih ovim mikroorganizmom.

Iz tih razloga predmet našeg istraživanja je praćenje osetljivosti *E. coli* na antibiotike u trogodišnjem periodu. Cilj rada je da se utvrdi kakvo je dejstvo pojedinih grupa antibiotika na izolovane sojeve *E. coli*, kako se kreće osetljivost sojeva na ispitivane preparate i kakva su tendencije u perspektivi.

MATERIJAL I METODE RADA

Kao materijal za ispitivanje u radu su korišćeni izolati *E. coli* sa živinarskih farmi koje imaju savremen način proizvodnje kao i od malih proizvođača sa ekstenzivnim načinom gajenja živine. Uzorci koji su analizirani bili su poreklom od različitih vrsta materijala (jetra, creva, žumančana kesa, pluća, srce, slezina, feces, prostirka, pelene). Prema patomorfološkom nalazu uginulih životinja uzorci koji su obrađeni imali su u jednom delu anamnestičke podatke koji su ukazivali na sumnju da se radi o kolibacilozi, ali isto tako *E. coli* je izolovan i iz materijala čiji klinički i patomorfološki nalaz nije ukazivao da je reč o toj vrsti infekcije.

Escherichia coli je izolovana uz pomoć hranljivih i selektivnih podloga. Doneti materijali su direktno, ezom, zasejavani na krvni i MacConkey agar. Posle inkubacije od 24-48 časova na 37°C, Gram i oksidaza negativni, laktoza pozitivni mikroorganizmi sa fermentativnim osobinama, determinisani su određivanjem fizioloških karakteristika (Quinn i sar., 2002).

Utvrđivanje osetljivosti prema antibioticima urađeno je disk difuzionim metodom u odnosu na pojedine grupe hemoterapeutika (aminoglikozidi, florhinoloni, tetraciklini, sintetski penicilini, sulfo preparati, linkozamini). Antibiogrami su pravljani na Mueller-Hinton agaru na koje je nanošena suspenzija gustine 0,5 McFarlanda. Suspenzija je sterilnim brisom razmazana po celoj podlozi na koju su stavljeni antibiotski diskovi i inkubirana je 18-24 časa na 37°C (prema CLSI).

Posle inkubacije zasejanih podloge, koje su korišćene za određivanje osetljivosti izolata *Escherichia coli*, merene su zone inhibicije (u milimetrima) oko postavljenih antibiotskih diskova. U zavisnosti kolika je bila zona inhibicije rasta ispitujućeg mikroorganizma davana je, prema uputstvu proizvođača diskova, opisna ocena delovanja antibiotika osetljiv (O), intermedijaran (I) i rezistentan (R).

REZULTATI RADA I DISKUSIJA

U tabeli 1 se nalaze podaci ispitivanja osetljivosti izolovanih sojeva *E. coli* prema antimikrobnim preparatima. Dobijeni rezultati ukazuju da je ukupna osetljivost izolata prema svim ispitanim lekovima u 2003. bila smanjena u odnosu na 2002. godinu, ali da se povećala u 2004. Isto tako može se videti da je osetljivost sojeva bila manja u 2004. u odnosu na 2002. godinu kada se uzme u obzir smanjenje osetljivosti izolata jer je povećan procenat intermedijarnog (I) dejstva lekova.

Svi ispitani sojevi *E. coli* karakterišu se značajnom otpornošću, odnosno manjom osetljivošću na gotovo sve ispitivane antibiotike (aminoglikozidi, sintetski penicilini, linkomicini, tetraciklini, florhinoloni). Ovakvi rezultati ukazuju na moguću pojavu problema prilikom izbora leka za lečenje obolelih životinja. Sa jedne strane smanjuje se broj antimikrobnih lekova koji imaju baktericidno ili bakteriostatsko dejstvo, a sa druge strane smanjuje se osetljivost izolata na antibiotike što u perspektivi može dovesti do potpune rezistencije.

Tabela 1. Rezultati ispitivanja osetljivosti izolovanih sojeva *E. coli* na antibiotike

God.	Vrsta antibiotika	Osetljivost izolata						Uk. br. izolata
		R – rezistentno		I – intermedijarno		S – senzitivno		
		Br. izoalta	%*	Br. izoalta	%*	Br. izoalta	%*	
AMINOGLIKOZIDI								
2002.	Streptomic. 10 mg ¹	49	87,5	7	12,5	-	-	56
2003.	Streptomic. 10 mg	50	94,34	3	5,66	-	-	53
2004.	Streptomic. 10 mg	45	80,36	10	17,86	1	1,79	56
Gentamicin								
2002.	Gentamicin 10 mg	16	28,57	32	57,14	8	14,29	56
2003.	Gentamicin 10 mg	30	56,60	18	33,96	5	9,43	53
2004.	Gentamicin 10 mg	18	32,14	29	51,79	9	16,07	56
Neomicin								
2002.	Neomicin 30 mg	12	21,43	30	53,57	14	25	56
2003.	Neomicin 30 mg	25	47,17	25	47,17	3	5,66	53
2004.	Neomicin 30 mg	29	51,79	20	35,71	7	12,5	56
SIN. PENICILINI								
2002.	Ampicilin 10 mg	37	66,07	17	30,36	2	3,57	56
2003.	Ampicilin 10 mg	46	86,79	7	13,20	-	-	53
2004.	Ampicilin 10 mg	47	83,93	9	16,07	-	-	56
Amoksicilin								
2002.	Amoksicilin 25 mg	46	82,14	9	16,07	1	1,79	56
2003.	Amoksicilin 25 mg	50	94,34	3	5,66	-	-	53
2004.	Amoksicilin 25 mg	49	87,5	5	8,93	2	3,57	56
LINKOMICINI								
2002.	Linkomicin 15 mg	46	82,14	10	17,86	-	-	56
2003.	Linkomicin 15 mg	50	94,34	3	5,66	-	-	53
2004.	Linkomicin 15 mg	51	91,07	3	5,35	2	3,57	56
Linko-spektin								
2002.	Linko-spektin 15 + 200 mg	27	48,21	26	46,43	3	5,35	56
2003.	Linko-spektin 15 + 200 mg	36	67,92	16	30,19	1	1,89	53
2004.	Linko-spektin 15 + 200 mg	39	69,64	15	26,79	2	3,57	56
FLORHINOLONI								
2002.	Enrofloxacin 5 mg	9	16,07	17	30,36	30	53,57	56
2003.	Enrofloxacin 5 mg	23	43,40	26	49,06	4	7,55	53
2004.	Enrofloxacin 5 mg	21	37,5	13	23,21	22	39,26	56
Norfloksacin								
2002.	Norfloksacin 10 mg	26	46,43	14	25	16	28,57	56
2003.	Norfloksacin 10 mg	28	52,83	18	33,96	7	13,20	53
2004.	Norfloksacin 10 mg	23	41,07	18	32,14	15	26,79	56
TERACIKLINI								
2002.	Tetraciklin 30 mg	51	91,07	4	7,14	1	1,79	56
2003.	Tetraciklin 30 mg	46	86,79	7	13,20	-	-	53
2004.	Tetraciklin 30mg	46	82,14	9	16,07	1	1,79	56

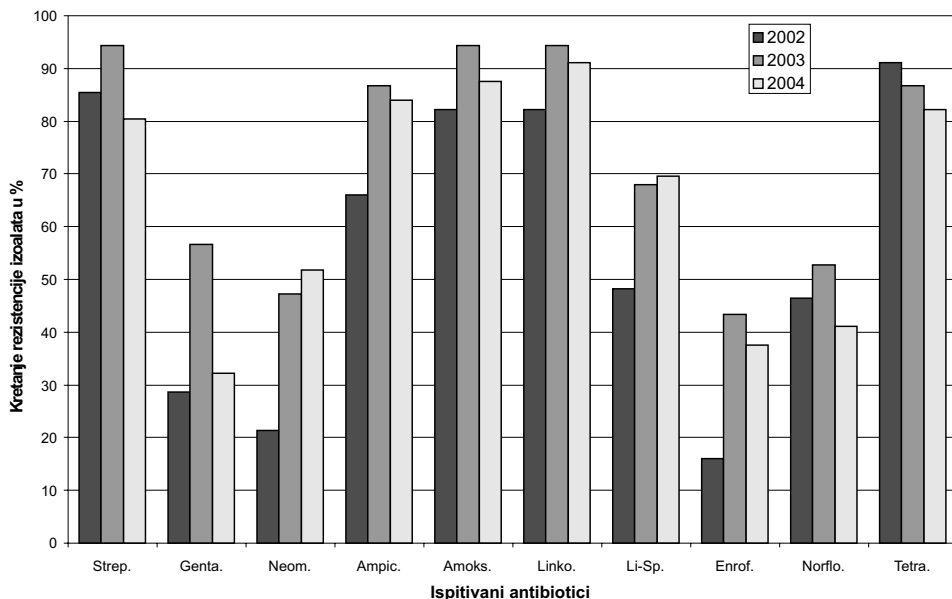
¹ količina aktivne supstance po disku

*% od ukupnog broja izolata

Problem pojave rezistencije više patogenih bakterija ispitivan je u radu (Sigrid i sar., 2004) gde je utvrđeno da 54% izolata *E. coli* pokazuje rezistenciju na više od jednog antibiotika. Osetljivost je ispitana na tetracikline, ampicilin, gentamicin, kanamicin, sulfonamide, nalidiksičnu kiselinu i streptomycin. Molekularnim metodama je utvrđeno prisustvo gena odgovornih za multirezistenciju izolata. Naše ispitivanje je, slično spomenutim nalazima, pokazalo prisutnu multirezistenciju u visokom stepenu.

Slične rezultate dobili su autori (Zhao i sar., 2005) u svojim ispitivanjima gde je uočeno da je 86% izolata *E. coli* bilo rezistentno na streptomycin (u našem ispitivanju za 2002. 87,5% rezistentnih sojeva, 2003. godine 94,34% rezistentnih sojeva i 2004. god. 80,36%). Na tetracikline 87% izolata je pokazalo rezistenciju (kod nas oko 90%). Slično našem istraživanju u radu je utvrđeno da je prisutna multirezistencija sojeva i da je 91,58% sojeva bilo rezistentno na 3 i više antibiotika, da je 70,53% sojeva bilo otporno na 5 i više antibiotika, a da je 31,58% multirezistentno na 8 i više antibiotika. U radu je molekularnim metodama utvrđeno prisustvo gena koji su nosioci multirezistencije i utvrđena je njihova distribucija u odnosu na sojeve.

Grafikon 1. Procentualni prikaz rezistenih sojeva *E. coli* tokom tri godine



U grafikonu 1. se može videti kako se kretala rezistencija izolata prema ispitivanim antibioticima tokom tri godine. Može se videti da je samo kod neomicina došlo do povećanje rezistencije tokom sve tri godine, dok je kod tetraciklina došlo do smanjenja ove pojave. Svi ostali ispitivani lekovi nisu imali trend smanjenja ili povećanja rezistencije, već su pokazali varijabilnost. Primena molekularnih metoda mogla bi dati odgovor da li su razlozi ovoj pojavi prisustvo novih sojeva, koji su

naselili epizootiološko područje sa kog su uzimani uzorci ili je u pitanju promena genoma izazvana mutacijama.

Značaj prisustva pojedinih gena za pojavu rezistencije i njeno praćenje saopšteno je u radu (Cernat i sar., 2005) gde je opisano da kod sojeva *E. coli* koji su rezistentni na amoksisicilin samo u 40% slučajeva može da se utvrdi prisustvo gena koji su nosioci ove karakteristike. Zaključili su da prisustvo i prenošenje rezistencije *E. coli* na amoksisicilin zavisi i od drugih delova genoma. Sličan problem izneli su autori u svom radu (Srinivasan i sar., 2007) gde je utvrđeno da višestruka rezistencija nije obavezno vezana za gene koji su odgovorni za rezistenciju *E. coli* za određeni antimikrobni lek. U njihovim ispitivanjima oko 20% izolovanih *E. coli* bilo je otporno na sulfo preparate, ali nisu u svom genomu imali gene koji nose ovu vrstu rezistencije. Suprotno ovoj pojavi sojevi *E. coli* koji su pokazivali osetljivost na tetracikline nosili su gene koji su odgovorni za pojavu rezistencije na ovaj antibiotik.

Ispitivanje osetljivosti izolata *E. coli* izolovanog iz stočne hrane i namirnica animalnog porekla kako je saopšteno (Martins Da Costa i sar., 2007) pokazalo je da je 27,7% izolata rezistentno na tetraciklin, 22,9% na ampicilin, 19,0% na streptomycin a na ostale ispitivane antibiotike rezistencija je bila manja od 15%. Od ukupnog broja ispitivanih sojeva 67,7% bilo je osetljivo na ispitivane preparate. Nalaz rezistentnih sojeva *E. coli* u analiziranim materijalima ukazuje na mogućnost prenošenja rezistencije putem hrane na ljude i životinje sojevima koji nose ovakve karakteristike.

Poseban problem predstavlja pojava rezistencije sojeva na enrofloksacin. Ovakav zaključak se može izvesti iz podataka da su antimikrobni lekovi na bazi flor hinolona lekovi koji predstavljaju lek izbora kako u veterini tako i u humanoj medicini (Mitchell, 2006; Sumano i sar., 2003). Naše istraživanje je pokazalo da se rezistencija enrofloksacina i norfloksacina kretala od 16,07-52,83%. Istraživanja drugih autora (Antunes i sar., 2003) pokazuju prisustvo rezistencije salmonela u odnosu na enrofloksacin i nalidiksičnu kiseline koja je iznosila 50% od ukupno ispitanih izolata. U istom istraživanju se ukazuje da nekontrolisana upotreba antimikrobnih lekova u stočnoj hrani, kao promotera rasta, doprinosi razvoju rezistencije.

Rezistencija koliformne flore digestivnog trakta svinja veoma brzo se razvija posle tretmana florquinolonima (Wiuff i sar., 2003). Posle 1-2 dana od tretmana sa enrofloksacinom u preporučenim dozama, koliformnom florom u potpunosti dominiraju rezistentni fenotipovi ovih bakterija koji su perzistirali u visokom procentu u naredne dve nedelje.

E. coli predstavlja bakteriju koja pripada zoonozama uključujući i mogućnost transfera rezistentnih antimikrobnih sojeva na ljude preko namirnica animalnog porekla. U radu Petersen i sar. (2006) ispitivana je mogućnost vertikalnog prenošenja rezistentnih sojeva sa roditeljskih jata na brojlere. U Danskoj je utvrđeno da je enrofloksacin rezistentne sojeve *E. coli* moguće preneti vertikalnim putem na brojlere, jer su se oni izlučivali na različite načine u proizvodnim objektima. Na ovaj način rezistentni sojevi mogu doći i u kontakt sa ljudima čime se može ugroziti mogućnost korišćenja flokvinolona u terapijske svrhe.

ZAKLJUČAK

Ispitivanja osetljivosti sojeva *Escherichia coli* izolovanih iz materijala poreklom od živine pokazala su značajnu rezistenciju prema antimikrobnim lekovima. Poseban problem predstavlja pojava višestruke rezistencije, jer ona smanjuje mogućnost primene i izbora antibiotika. Pored toga ona otvara potrebu za upotrebom novih antibiotskih supstanci koji bi zamenili postojeću paletu antibiotika.

Praćenje i kontrolisanje antibiotske rezistencije nije moguća bez molekularnih metoda. Zbog toga je neophodno obezbediti uslove za laboratorijska ispitivanja ove vrste, koji bi omogućila da se na našem epizootiološkom području obezbediti sveobuhvatno praćenje pojave smanjene osetljivosti mikroorganizma na antibiotike. Nalazi iz 2004. godine koji su pokazali da se osetljivost izolata na antibiotike povećala, može da se objasni pojavom novih sojeva *E. coli* koji su bili manje izloženi antibioticima tako da su ispitivani antibiotici pokazali bolju efikasnost. Ovakva razmišljanja bi mogla da se provere primenom molekularnih metoda koje bi empirijski potvrdila da li se radi o novim sojevima ili ne.

LITERATURA

1. Antunes P., Cristina R., Joao Carlos S., Peixe L., Nazare P.: Incidence of *Salmonella* from poultry products and their susceptibility to antimicrobial agents, *International Journal of Food Microbiology*, 82, 97– 103, 2003.
2. Cernat R., Balotescu C., Ivanescu D., Nedelcu D., Lazar V., Bucur M., Valeanu D., Tudorache R., Mitache M., Dragoescu M.: Mechanisms of resistance in multiple-antibiotic-resistant *Escherichia coli* strains isolated from drinking and recreational, salmaster waters, *17 th ECCMID/25th ICC*, S274. 2005.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performans Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard – Ninth Edition. CLSI document M2-A9. Pennsylvania, USA, 2006.
4. Kümmerer K.: Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review, *Chemosphere*, 45 957-969, 2001.
5. Mitchell A. M.: Enrofloxacin, Therapeutic Review, *Journal of Exotic Pet Medicine*, 15, 1, 66-69, (January), 2006.
6. Martins Da Costa P., Manuela O., Bica A., Vaz-Pires P., Bernardo F.: Antimicrobial resistance in *Enterococcus* spp. and *Escherichia coli* isolated from poultry feed and feed ingredients, *Veterinary Microbiology*, 120, 122-131, 2007.
7. Mayrhofer S., Paulsen P., Smulders F.J.M., Hilbert F.: Antimicrobial resistance profile of five major food-borne pathogens isolated from beef, pork and poultry, *International Journal of Food Microbiology*, 97, 23-29, 2004.
8. Quinn J. P., Carter E. M., Markey B., Carter R.G.: *Clinical Veterinary Microbiology and Disease*; London, Philadelphia, St. Luis, Sydney, Tokyo: Mosby, 2002.

9. Petersen A., Christensen J. P., Kuhnert P., Bisgaard M., Olsen J.E.: Vertical transmission of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* within an integrated broiler operation, *Veterinary Microbiology*, 116, 120–128, 2006.
10. Prostran M., Kažić T.: Antibiotici – racionalna primena, Beograd: Farmakoterapijska sekcija SLD, Sekcija za kliničku farmakologiju DFJ, 1997.
11. Srinivasan V., Gillespie B. E., Lewis M. J., Nguyen L.T., Headrick S. I., Schukken Y. H., Oliver S.P.: Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from dairy cows with mastitis, *Veterinary Microbiology*, 124, 319-328, 2007.
12. Sumano H. L., Gutierrez O. L., Zamora Q. M.: Strategic Administration of Enrofloxacin in Poultry to Achieve Higher Maximal Serum Concentrations, *The Veterinary Journal*, 165, (2), 143–148, 2003.
13. Wiuff C., Lykkesfeldt J., Svendsen O., Aarestrup F.M.: The effects of oral and intramuscular administration and dose escalation of enrofloxacin on the selection of quinolone resistance among *Salmonella* and *coli* forms in pigs, *Research in Veterinary Science*, 75,185–193, 2003.
14. Shaohua Z., Maurer J. J., Hubert S., De Villena J. F., McDermott P.F., Meng J., Ayres S., English L., White D. G.: Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of avian pathogenic *Escherichia coli* isolates, *Veterinary Microbiology*, 107, 215-224, 2005.

Primljeno: 13. 08. 2008.
Odobreno: 21. 10. 2008.