

PREGLEDNI RAD – REVIEW PAPER

DOI: 10.2298/VETGL1302087V

UDK 619:615.015.8:636.5

**REZISTENCIJA SALMONELA NA ANTIBAKTERIJSKE
LEKOVE I MERE KONTROLE U ŽIVINARSKOJ
PROIZVODNJI*****RESISTANCE TO ANTIMICROBIALS DRUGS AND CONTROL
MEASURES OF SALMONELLA SPP IN THE POULTRY INDUSTRY****Maja Velhner, Dubravka Potkonjak, Dragica Stojanović, D. Mitevski,
I. Stojanov, Jelena Petrović****

U radu je opisana prevalencija multiplo-rezistentnih salmonela od kojih su najpatogenije za ljude Salmonella enteritidis PT4 i Salmonella typhimurium DT104. U nekim zemljama saopštava se pojava novog soja S. typhimurium, koji je označen kao monofazni 4(5),12:i. Istaknuto je da namirnice animalnog porekla treba da budu bezbedne i bez rizika od pojave rezistentnih bakterija na antimikrobne lekove. Za smanjenje infekcija salmonelama neophodna je primena dobrog menadžmenta na farmama i primena HACCP-a u fabrikama hrane za životinje. U radu su opisane mere kontrole koje se primenjuju da bi se smanjila pojava salmoneloze, primenom vakcinacije i terapije antimikrobnim lekovima. Proizvođači pilića u razvijenim zemljama su motivisani da participiraju u programima mera za suzbijanje ili iskorenjivanje salmoneloze, zato što je javnost informisana o rizicima koji su prisutni u lancu proizvodnje hrane i njenoj bezbednosti. Pored toga, izvoz živine i proizvoda od živine je bolji u regionima gde Salmonella enteritidis i Salmonella typhimurium više nisu dominantne na farmama za uzgoj živine.

Ključne reči: salmonela, živinarstvo, rezistencija, vakcinacija, terapija

Uvod / Introduction

Mikroorganizmi su stekli mehanizme za rezistenciju pre primene antimikrobnih preparata, međutim njihova upotreba uslovlila je da se genetička kon-

* Rad primljen za štampu 09. 03. 2012. godine

** Maja Velhner, naučni savetnik, Dubravka Potkonjak, istraživač saradnik, Dragica Stojanović, viši naučni saradnik, Naučni institut za veterinarstvo „Novi Sad”, Novi Sad, Srbija; Darko Mitevski, DVM MSci MAM Dipl ACPV, Poultry Health Services Airdrie, Alberta; Igor Stojanov, naučni saradnik, Jelena Petrović, naučni saradnik, Naučni institut za veterinarstvo „Novi Sad”, Novi Sad, Srbija

strukcija bakterija menja, odnosno prilagođava novim uslovima. Svakodnevna upotreba lekova samim tim doprinosi da se u prirodi održe bakterije koje su sposobne da prežive u prisustvu antibiotika u raznim ekološkim nišama i da prenesu mobilne genetičke elemente na srodne vrste. U cilju kontrole i praćenja načina upotrebe antimikrobnih agenasa u poljoprivredi, potreban je redovan monitoring na rezistenciju u laboratorijama humane i veterinarske medicine (Stojanov i sar., 2005; 2006; Jelesić i sar., 2007). Institut za kliničke i laboratorijske standarde (Clinical and Laboratory Standard Institute – CLSI) izdao je preporuku o standardnim laboratorijskim testovima koji se koriste za izvođenje antibiograma i utvrđivanje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) za ispitivane antibiotike i hemioterapeutike. Takođe, u mnogim zemljama su formirane referentne laboratorije koje prate pojavu rezistencije bakterija na antibiotike i utvrđuju rizike kojima je populacija ljudi svakodnevno izložena. Prema Programu mera publikovanom u Službenom glasniku broj 24/2011, i veterinarske laboratorije u našoj zemlji treba da prate i na godišnjem nivou prijavljuju rezistenciju i vrednosti MIK antibiotika za salmonele prema preporukama CLSI.

O vrstama, uzrocima, načinima i kontroli širenja rezistentnih populacija mikroorganizama u prirodi, publikuje se godišnje veoma velik broj naučnih radova. Gotovo svakodnevno se otkrivaju nove mutacije na genima odgovornim za rezistenciju u zavisnosti od vrste bakterije i vrste antibiotika kojima su bakterije izložene. Rezistencija bakterija na stare lekove nastala u životnoj sredini kao posledica dugogodišnje primene antibiotika i dalje je aktuelna. Izučavanje nastanka rezistencije i načina postanka novih genetičkih varijacija kod bakterija, omogućava da se utvrdi na koji način rezistentne bakterije uspevaju da opstanu u sredini koju je čovek promenio upotrebom lekova.

U poljoprivrednoj proizvodnji veoma značajno mesto zauzimaju bakterije iz familije *Enterobacteriaceae*, odnosno najčešće rodovi *Salmonella* i *Escherichia*. Osim *S. Gallinarum* i *S. Pullorum*, salmonele retko uzrokuju kliničke probleme kod domaćih životinja. Infekcije ovim bakterijama su uglavnom latentne, dok bakterije poput *E. coli* u zavisnosti od toga kojoj grupi pripadaju mogu da izazovu oboljenja koja su praćena velikim brojem obolelih i uginulih životinja, a posledično mogu nastati veliki gubici u stočarstvu. Zahvaljujući tome što su infekcije salmonelama uglavnom skrivene, ljudi širom sveta su izloženi permanentnoj opasnosti od alimentarnih infekcija. Rod salmonela obuhvata oko 2500 vrsta koje se serološki razlikuju i gotovo sve su patogene za čoveka. Zbog široke rasprostranjenosti ovih bakterija u prirodi tretman životinja antimikrobnim lekovima je uobičajen. Posledično tome razvija se rezistencija na različite lekove, a rezistentni fenotip bakterije prenose na potomstvo, što može da dovede do njihovog perzistentnog širenja. Prevalenca rezistentnih bakterija zavisi od oblasti stočarske proizvodnje, od podneblja i kontinenta, a monitoring na rezistenciju je obavezan za sve bakterije koje uzrokuju zoonoze, kao i za indikatorske komensalne bakterije (EC 2003/99).

Klonalna i interkontinentalna rasprostranjenost salmonela / *Clonal and intercontinental spread of salmonella*

Salmonele pokazuju tendenciju stvaranja klonova koja je potvrđena genotipizacijom i rezistotipom. Poslednje decenije su obeležile pojave alimentarnih toksikoinfekcija uzrokovanih *Salmonellom enteritidis* fagotip PT4 i multiplo rezistentnom *Salmonellom typhimurium* DT104. *Salmonella enteritidis* PT4 poreklom je iz jata konzumnih nosilja i prenosi se na ljude uglavnom preko jaja. *Salmonella* Typhimurium DT104 (STDT104) je dokazana na farmi goveda i vrlo brzo je izolovana i iz živine i svinja. I jedan i drugi serotip su vrlo patogeni za ljude, zahvaljujući tvrdokornoj prevalenci u raznim ekološkim nišama. Za STDT104 se smatra da perzistira ne samo zahvaljujući upotrebi antibiotika u stočarskoj proizvodnji nego i zahvaljujući često nekontrolisanoj upotrebi lekova u humanoj medicini. U razvijene zemlje se multiplo rezistentne salmonele (MTR) „uvoze” uglavnom posle putovanja u Aziju i zemlje Mediterana, tako da su turisti najčešći vektor za multiplo rezistentne sojeve. Epidemiološke veze kojima bi objasnili klonalni diverzitet je teško naći i stoga nema u literaturi nedvosmislenih dokaza da su klonalno rasprostranjene bakterije potekle isključivo iz domaćih životinja ili da su se prenele sa ljudi na farmske životinje (Davis i sar., 1999). U Irskoj je ustanovljena klonalna ekspanzija *Salmonella enteritidis* PT1 koja je ispoljila povećanu rezistenciju na nalidiksinsku kiselinu (MIK >128 µg/mL) sa jedinstvenom tačkastom mutacijom na *gyrA* i to Asp 87 → Tyr (aspartatne kiseline na kodonu 87 u tirozin), Kilmartin i sar 2005. Međutim i drugi serotipovi salmonela pokazali su tendenciju klonalne ekspanzije manje više vezane za pojedine regione, a ređe su prisutni kao interkontinentalno rašireni. *Salmonella virchow* rezistentna na nalidiksinsku kiselinu i sa jednom jedinom tačkastom mutacijom na *gyrA* genu (Asp 87 → Tyr), godinama se izoluje kod živine i ljudi u Izraelu (Solnik-Isaac i sar., 2007). U Mađarskoj je ustanovljena klonalna ekspanzija vrste *Salmonella* Infantis, multiplo rezistentne na nalidiksinsku kiselinu, streptomycin, sulfonamide i tetraciklin. Klonalna raširenost sojeva je potvrđena genotipizacijom, odnosno metodom elektroforeze u pulsnom polju (PFGE, pulsed field gel electrophoresis), na osnovu plazmidskog profila i detekcije integrona (855 bp), (Nógrády i sar 2007). Molekularna tipizacija *S. enteritidis* izolovane iz hrane i stolice ljudi (iz kolekcije izolata Instituta za javno zdravlje Vojvodine) kao i pilića (iz kolekcije izolata Naučnog instituta za veterinarstvo Novi Sad), metodom RAPD, pokazala je da se genotipski visoko srodne salmonele mogu naći kod ljudi i namirnica kao i kod živine. Utvrđivanje rezistencije na antibiotike i hemioterapeutike u navedenom istraživanju, pokazalo je da od 60 nasumice odabranih izolata samo 3 imaju multiplo rezistentni fenotip. Jedan izolat iz pilića pokazao je rezistenciju na ampicilin (AMP), cefalotin (CFT), tetraciklin (TET) i nalidiksinsku kiselinu (NAL). Druga dva izolata iz stolice obolelih ljudi bila su rezistentna na tetraciklin, ampicilin i kombinaciju trimetoprim-sulfametoksazola (Kozoderović i sar., 2011). U našoj zemlji, među izolatima *S. infantis* koji su rezistentni na nalidiksinsku kiselinu (MIK 1024 i >1024 µg/mL (2010. i 2011. godina),

vrednosti MIK na ciprofloksacin pokazuju porast, ali rezistenciju na fluorohinolone (MIK \geq 4 μ g/ml) još uvek nismo utvrdili. Trenutno u zemljama Evropske unije dominira salmonela pod serološkom oznakom 4 (5),12:i:- koja je monofazna i slična serotipu *S. typhimurium* od koje je najverovatnije potekla, ali kod koje ne može da se identifikuje fazni antigen 2. Ima više fagotipova monofaznog varijeteta serotipa *S. typhimurium* i nije ga lako dijagnostikovati. I pored toga u većim referentnim laboratorijama u razvijenim evropskim državama utvrđeni su razni fagotipovi (DT 120, DT 193) monofaznih salmonela koje su našle put do ljudi i najverovatnije potiču od svinja (Echeita i sar., 1999; Hauser i sar., 2010; Hopkins i sar., 2010 <http://www.eurosurveillance.org/>). Serološkom tipizacijom i PCR tehnikom je ustanovljeno da se kod monofaznih sojeva identifikovanih kao 4(5),12:i:- ne može PCR-om detektovati H1 antigeni kompleks (Echeita i sar., 1999; Hopkins i sar., <http://www.eurosurveillance.org/>). Pretpostavka je da je na *fljB* ili susednim genima došlo do tačkastih mutacija ili delecija. Ukoliko se fazni antigen 2 ne detektuje serološki, ali se detektuje PCR-om, smatra se da je do mutacija na *fljB* došlo mimo mesta vezivanja prajmera za H:1,2. Pošto je identifikacija serotipa 4 (5),12:i:- često otežana, suspekti izolati se šalju u referentne laboratorije koje su bolje opremljene. U pojedinim zemljama se monofazni sojevi salmonela pojavljuju sa različitim tipom rezistencije. U EU je najčešći antimikrobni profil za serotip 4(5),12:i:-, rezistencija na ampicilin, streptomycin, sulfonamide i tetracikline, dok se na Tajlandu i u Španiji, dodatno javlja rezistencija na gentamicin, kombinaciju trimetoprim-sulfametoksazola i/ili hloramfenikol. Izolati multiplo rezistentih monofaznih „*S. typhimurium* like“ salmonela nemaju integron klase 1, a geni za rezistenciju su locirani na hromozomu. Izuzetak su izolati iz Španije koji na plazmidu imaju integron sa genskim kasetama za streptomycin, sulfonamide i tetracikline. Metodom PFGE izolata sa fenotipom 4(5),12:i:-, dokazano je da potiču od *S. typhimurium* i to u više klonskih varijeteta nastalih nezavisno jedni od drugih. U prilog tome govori njihova geografska zastupljenost i genotipsko-fenotipska osobenost kao i diverzitet (Hopkins i sar <http://www.eurosurveillance.org/>).

Kontrola salmonela u živinarstvu i praćenje rezistencije na antibiotike / *Salmonella control in the poultry industry and antimicrobial resistance*

U živinarskoj proizvodnji salmonele predstavljaju veliki problem, prvenstveno zbog mogućnosti infekcije ljudi. Jednom kontaminirana farma teško može da se sanira, što je takođe povezano sa troškovima za dezinfekciju i dodatno, veće angažovanje radne snage. Salmonele se lako i brzo prenose unutar populacije životinja na farmi. U industrijskom živinarstvu u našem regionu često u praksi, prilikom nalaza salmonela, primenjuju se antimikrobni lekovi i posle toga vrši kontrola nakon izvršene terapije. Ukoliko je uzorkovanje izvršio farmer i nađena je salmonela vrši se ponovna kontrola od strane veterinarske inspekcije. Međutim ukoliko je nalaz na salmonele pozitivan posle uzorkovanja od strane ovlašćenog veterinarskog inspektora rezultat se smatra zvaničnim. Stav autora

ovog rada je da pozitivan nalaz ne treba osporavati. Primenom antibiotika u stočarstvu potencira se šansa za razvoj multiple rezistencije bakterija na antimikrobne lekove. Rezistencija kod salmonela može da dovede do komplikacija u lečenju obolelih ljudi, posebno starih osoba, imunokompromitovanih bolesnika ili dece. Saniranje infekcija uzrokovanih salmonelama i minimiziranje njenog opstanaka u lancu proizvodnje hrane je važan zadatak cele zajednice, a u stočarskoj proizvodnji jedan je od glavnih ciljeva (Velhner i sar., 2005b; Stojanov i sar., 2007). Infekcije pilića uzrokovane salmonelama se mogu smanjiti primenom stamping out metode, i primenom adekvatnog menadžmenta, čak i bez upotrebe antibiotika, vakcina i probiotika. Ipak, navedeni pristup je bio uspešan samo u malom broju zemalja, odnosno uglavnom u skandinavskim zemljama i Danskoj (Bisgaard, 1992), i to isključivo zbog primene stamping out metode. U kontroli salmonela u stočarskoj proizvodnji putem dobrog menadžmenta primenjuje se piramidalni program. Prvo se saniraju farme koje služe za odgoj reproduktivnog materijala na kojima su izolovane salmonele i sva inficirana jata moraju se poslati na klanje iz nužde. Potrebno je više godina učestalih kontrola, da bi se postigao cilj, kojim su sva jata za reprodukciju slobodna od salmonela. Prema regulativi EU (EC 1003/2003) za svih 5 najučestalijih serotipova, trenutno *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. hadar*, *S. virchow* i *S. infantis*, prevalencija ne sme biti veća od 1%. Međutim, potrebno je da se i drugi serotipovi registruju, prijave i da se prati njihova zastupljenost u celokupnoj živinarskoj proizvodnji (EC 2160/2003). Paralelno sa programom sanacije jata koje služi za reprodukciju, sanira se problem i u inkubatorskim stanicama i zaoštrava kontrola stočne hrane. Tek na kraju programskog rada na više nivoa, dolaze na red farme za uzgoj tovnog materijala i za odgoj konzumnih nosilja. U razvijenim zemljama su Programi kontrole salmonela bili subvencionisani od strane države samo nekoliko godina. Posle toga, ceo finansijski teret kontrole i sanacije, snosili su proizvođači. Motivacija za uspešniju i bezbedniju proizvodnju je potekla od više cene gotovih proizvoda, veće šanse za izvoz, bolje reklame i bila je svakako vezana i za smanjenje troškova sanacije. Veća svest potrošača o kvalitetu namirnica uticala je na to da se permanentno primenjuje program eradikacije salmonela u živinarstvu razvijenih zemalja. Etiketa „Salmonela free“ (proizvod slobodan od salmonela) postala je stvar prestiža i jedan od bitnih ciljeva u razvijenim stočarskim zemljama (Bisgaard 1992).

Vakcinacija i dijagnostika / *Vaccination and diagnostic*

Vakcinacija protiv salmonela se sprovodi primenom atenuiranih i inaktivisanih vakcina ili kombinacijom jednih i drugih. Nezavisno od izbora modela vakcinacije, uspeh je delimičan, jer iako je nalaz salmonela u parenhimatoznim organima manji, salmonele se ne eliminišu u potpunosti. Serološki testovi (poput ELISA testa) mogu se koristiti kao dopuna dijagnostici salmonela. Naime, infekcija se teže otkriva ukoliko su jata vakcinisana. Ipak, naša iskustva u dijagnostici salmonela govore u prilog bakteriološkoj kontroli, a serološka testiranja treba da

budu po slobodnom izboru. Nismo imali uspeha u ranoj detekciji antitela na salmonele kod mladih jata koja su bila pred pronošanjem, ali smo, sa druge strane, u jatima kokoši nosilja koja su prošla špic proizvodnje, serološkim kontrolama mogli da utvrdimo nivo infekcije u jatima (Velhner i sar., 2004; Potkonjak i sar., 2007; Potkonjak i sar., 2009). Naše mišljenje je da bakteriološke analize imaju nedvosmislenu prednost zato što izolati salmonela mogu da se ispituju na prisustva rezistencije na antibiotike, a takođe je moguća i tipizacija radi epidemioloških ispitivanja (Velhner i sar., 2005a; Potkonjak i sar., 2010). Salmonele iz živinarskih farmi i pilića se u suštini lako izoluju na kvalitetnim bakteriološkim podlogama ako je uzorak pravilno inokulisan. Bakteriološke analize nisu skupe, ako se ima u vidu da se u laboratoriju može dostaviti zbirni uzorak i da bris sa površina i opreme ili nazuvaka, ukoliko je pozitivan, predstavlja siguran pokazatelj o prisustvu salmonela u jatima pilića. S obzirom na invazivnost salmonela (Velhner i sar., 2005) i na činjenicu da ih je zapravo teško eliminisati sa kontaminiranih farmi, bakteriološka kontrola je neizostavna i treba da se sprovodi barem prema zahtevima važećeg zakona (Službeni glasnik RS, br. 91/05 i 30/10) i prema programu mera (Službeni glasnik RS 21/12).

Antimikrobna terapija / *Antimicrobial therapy*

Primena antimikrobnih lekova u živinarskoj proizvodnji se može smatrati samo privremenom merom, naročito kada su u pitanju roditeljska jata pilića i eksploatacija roditeljskih pilića. Antibiotici će samo privremeno eliminisati salmonele iz intestinalnog trakta. Kao posledica njenog naknadnog izlučivanja salmonele će se i dalje uspešno diseminirati u lancu primarne proizvodnje i naći put do trpeze. Za sada se ipak mora primenjivati tretman antibioticima kako bi se smanjilo izlučivanje salmonela i izbegli veliki gubici koje bi živinarstvu nanela primena *stamping out* metode. Prelazni period koji nam je dat od strane zakonodavca treba da se upotrebi tako da se živinarska industrija osavremeni, uz primenu metode dobre prakse menadžmenta i HACCP sistema u fabrikama stočne hrane. Dobar menadžment podrazumeva da su farme i svi prilazni putevi pod intenzivnom kontrolom od strane farmera, da je pranje ruku i presvlačenje radnika obavezno, a farma pripremljena za useljenje pilića tek posle intenzivnog čišćenja, pranja i sušenja, a dezinfikovana najsavremenijim tehnikama i dezinficijensima. Ukoliko se u živinarskoj industriji u Srbiji ne bude sprovodila striktna kontrola ulaska i izlaska radnika, vozila i opreme i ne bude sprovodio program kontrole glodara, teško je predvideti teškoće i finansijski krah koji čeka ovu granu stočarske proizvodnje. Primena antibiotika u poslednjoj trećini tova pilića je veoma rizična i treba da se izbegava. Savezna administracija za lekove i lekovita sredstva u SAD (FDA) je u septembru 2005. godine zabranila upotrebu preparata Baytril (enrofloksacin) u živinarskoj industriji u SAD. Lek se i dalje preporučuje za lečenje pasa, mačaka i goveda. Enrofloksacin je u SAD zabranjen za tretman živine zbog rizika od nastanka rezistencije *Campylobacter* vrsta na hinolone. Kompanija Bayer koja proiz-

vodi Baytril je vodila višegodišnji spor sa ciljem da lek ostane na tržištu i za tretman pilića, ali je on ipak zabranjen. U SAD za lečenje respiratornih infekcija i problema uzrokovanih vrstom *E. coli* od 2005. godine moraju da se koriste drugi lekovi. Rezistentne salmonele predstavljaju dodatni rizik za ljude. Pošto je terapija antimikrobnim lekovima samo privremeno rešenje, dobar menadžment će uvek predstavljati najbolji metod za prevenciju svih infektivnih agenasa, koji mogu štetno uticati na proizvodne rezultate u stočarstvu. Prema iznetom, antibiotici takođe predstavljaju hazard, a u najboljem slučaju samo privremenu meru, kojom se ne mogu rešiti problemi u primarnoj proizvodnji. Za sada u Republici Srbiji podatke o jatima živine inficirane salmonelama treba koristiti za planiranje preventivnih mera, a kontrolu na farmi vršiti po važećem zakonu (Službeni glasnik RS, br. 7/10 i 76/10). Višestruka korist za farmere i celokupnu zajednicu ostvarila bi se angažovanjem epizootiologa i veterinarskih inspektora u otkrivanju izvora infekcije i puteva njenog širenja na druge lokacije.

Da li je eradikacija salmonela moguća? / *Is eradication of salmonella possible?*

Potpuna eradikacija salmonela prema našem mišljenju nije moguća. Ekspanzija *S. Enteritidis* i *S. typhimuirum* uzrokovala je u Evropi najveći broj slučajeva salmoneloze kod ljudi početkom devedesetih godina prošlog veka (77,1%). I dalje su u vrhu broja epidemija u EU, što je dovelo do zaoštavanja zakonskih propisa u pogledu SE i ST u razvijenim zemljama Evropske unije i šire (Forshell i Wierup, 2006; Council Directive 92/117/EEC). U zemljama u kojima *S. Enteritidis* i *S. typhimuirum* nisu više u vrhu liste najčešćih serotipova, javljaju se drugi serotipovi koji takođe uzrokuju tvrdokorne infekcije kod pilića koje je teško sanirati. Najupečatljiviji primeri su ekspanzija *Salmonella java* u Holandiji početkom 2000. godine i takođe u Nemačkoj i Luksemburgu. Od ukupnog broja izolata u oblasti živinarstva u Holandiji *S. java* je izolovana u odnosu na druge serotipove čak 61% u 2002. godini. *Salmonella java* je multirezistentna i to na trimetoprim, kanamicin, neomicin i nalidiksinsku kiselinu. Takođe, *S. java* pokazuje povećanu rezistenciju na flumekvin, a MIK za ciprofloksacin je povećana i iznosi 1 µg/mL (van Pelt i sar., 2003).

NAPOMENA / ACKNOWLEDGMENTS:

Rad je finasiran od strane Ministarstva za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, Projekat broj TR31071 i od strane Pokrajinskog sekretarijata za nauku i tehnološki razvoj, AP Vojvodine, Projekat broj APV 3802/2011-12. /

This work has been financially supported by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia, Project number TR31071 and by a grant from the Provincial Secretariat for Science and Technological Development, Project number APV 3802/2011-12.

Literatura / References

1. Bisgaard M. A voluntary Salmonella control programme for the broiler industry, implemented by the Danish Poultry Council. *Int J Food Microbiol* 1992; 15: 219-24.
2. Commission Regulation (EC) No 1003/2003.
3. Council Directive 92/117/EEC of December 1992 concerning measures for protection against specified zoonoses and specified zoonotic agents in animals and products of animal origin in order to prevent outbreaks of food-borne infections and intoxications.
4. Davis MA, Hancock DD, Besser TE, Rice DH, Gay JM, Gay C, Gearhart L., DiGiacome R. Changes in antimicrobial resistance among *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates from humans and cattle in Northwestern United States, 1982-1997. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 802-6.
5. Echeita MA, Aladuena A, Cruchaga S, Usera MA. Emergence and spread of an atypical *Salmonella enterica* subsp *enterica* serotype 4,5,12:i:-strain in Spain. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3425.
6. Forshell LP, Wierup M. Salmonella contamination as significant challenge to the global marketing of animal food products. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 2006; 25:541-54.
7. Jelesić Z, Kozoderović G, Velhner M, Mihajlović-Ukropina M. Quinolone-resistance in human and poultry isolates of salmonella enteritidis. *Microbiologia Balcanica*, 5th Balcan Congress of Microbiology, 24-27 October 2007, Budva, 2007: 103.
8. Kilmartin D, Morris D, O'Hare C, Corbett-Feeney G, Cormican M. Clonal expansion may account for high levels of quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Appl Environ Microb* 2005; 71: 2587-91.
9. Kozoderović G, Velhner M, Jelesić Z, Stojanovi I, Petrović T, Stojanović D, Golić N. Molecular typing and antimicrobial resistance of *Salmonella Enteritidis* isolated from poultry, food and humans in Serbia. *Folia Microbiol* 2011; 56 : 66-71.
10. Hauser E, Tietze E, Helmut R, Junker E, Blank K, Prager R, Rabsch W, Appel B, Fruth A, Malorny B. Pork contaminated with *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:-, an emerging health risk for humans. *Appl Environ Microb* 2010; 76: 4601-10.
11. Hopkins KL, Kirchner M, Guerra B, Granier SA, Lucarelli C, Porrero MC, Jakubczak A, Threlfall EJ, Mevius DJ. Multiresistant *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- in Europe: a new pandemic strain. *Euro Surveill*. 2010;15(22):pii=19580. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19580>
12. Nógrády N, Tóth Á, Kostyák Á, Pászti J, Nagy B. Emergence of multidrug-resistant clones of *Salmonella infantis* in broiler chickens and humans in Hungary. *J Antimicrob Chemoth* 2007; 60: 645-8.
13. van Pelt W., van der Zee H., Wannet WJB, van de Giessen AW, Mevius DJ, Bolder NM, Komijn RE, van Duynhoven YTHP. Explosive increase of *Salmonella* Java in poultry in the Netherlands: consequences for public health. *Eurosurveillance* 2003; 8(2):pii=398. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=398>
14. Potkonjak D, Velhner M, Orlić D, Kapetanov M, Živkov-Baloš M, Stojanović D. Serological control on salmonella in some poultry flocks in Vojvodina region. *Lucrari Stiintifice* 2007; 40: 740-4.

15. Potkonjak D. Monitoring roditeljskih jata Gallus gallus na prisustvo paratifusnih salmonela. Magistarska teza, Novi Sad, Poljoprivredni fakultet, Departman za veterinarsku medicinu, 2009.
16. Potkonjak D, Velhner M, Kapetanov M, Stojanović D, Orlić D. Značaj biosigurnosti i vakcinacije za prevenciju i kontrolu infekcija salmonelama paratifikus grupe u jatima živine. Zbornik kratkih sadržaja simpozijuma Stočarstvo, veterinarska medicina i ekonomika u ruralnom razvoju i proizvodnji zdravstveno bezbedne hrane sa međunarodnim učešćem. Divčibare, 20-27. jun, 2010. Novi Sad, Poljoprivredni fakultet, 2010: 33.
17. Pravilnik o utvrđivanju mera za rano otkrivanje, dijagnostiku, sprečavanje širenja, suzbijanje i iskorenjivanje infekcija živine određenim serotipovima salmonela. Sl. glasnik RS br. 7/2010.
18. Pravilnik o izmenama i dopunama Pravilnika o utvrđivanju mera za rano otkrivanje, dijagnostiku, sprečavanje širenja, suzbijanje i iskorenjivanje infekcija živine određenim serotipovima salmonela. Sl. glasnik RS br. 76/2010.
19. Pravilnik o utvrđivanju Programa mera zdravstvene zaštite životinja za 2011. godinu. Sl. glasnik RS 24/2011.
20. Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council on the control of Salmonella and other specified food-borne zoonotic agents.
21. Solnik-Isaac H, Weinberger M, Tabak M, Ben-David A, Shachar D, Yaron S. Quinolone resistance of Salmonella enterica serovar Virchow isolates from human and poultry in Israel: Evidence for clonal expansion. J Clin Microbiol 2007; 45: 2575-9.
22. Stojanov I, Velhner M, Orlić D. Uticaj izbora vrste uzorka na izolaciju *Salmonella* spp. iz materijala koji potiče od živine. Veterinarski glasnik 2005; 59(Dodatak 1-2): 289-96.
23. Stojanov I, Kapetanov M, Grgić Ž, Potkonjak D. Osetljivost na antibiotike izolata salmonella enterica iz živinskih materijala. Savremena poljoprivreda 2006; 55(3-4): 152-6.
24. Stojanov I, Orlić D, Kapetanov M, Velhner M. Značaj vrste materijala za izolaciju salmonella spp. Veterinarski žurnal Republike Srpske 2007; 7(2): 173-7.
25. Velhner M, Orlić D, Potkonjak D, Kapetanov M, Lazić S. Utvrđivanje titra specifičnih antitela na Salmonella Enteritidis ELISA tehnikom u nekoliko odabranih jata kokoši nosilja. Veterinarski glasnik 2004; 58: 319-26.
26. Velhner M, Plavša N, Rackov O, Orlić D. Analiza opasnosti i faktora rizika od infekcije izazvane salmonelama i determinacija kritičnih kontrolnih tačaka u lancu proizvodnje u industrijskom živinarstvu. Veterinarski glasnik 2005a; 59: 453-61.
27. Velhner M, Potkonjak D, Kapetanov M, Orlić D. Bakteriološko ispitivanje pilića iz Južnobačkog i Sremskog okruga na prisustvo salmonela. Veterinarski glasnik 2005b; 59: 297-303.
28. Velhner M, Stojanov I, Potkonjak D, Kapetanov M, Orlić D, Rašić Z. Salmonella enteritidis isolation from broiler chickens infected with low doses. Acta Veterinaria 2005, 55: 183-91.
29. Zakon o veterinarstvu. Sl. glasnik RS, br. 91/2005.
30. Zakon o izmenama i dopunama Zakona o veterinarstvu. Sl. glasnik RS, br. 30/2010.

ENGLISH

**RESISTANCE TO ANTIMICROBIALS DRUGS AND CONTROL MEASURES OF
SALMONELLA SPP IN THE POULTRY INDUSTRY**

**Maja Velhner, Dubravka Potkonjak, Dragica Stojanović, D. Mitevski, I. Stojanov,
Jelena Petrović**

The worldwide prevalence of multiple resistant *Salmonella* spp is described. Clonally distributed *Salmonella* Enteritidis PT4 and *Salmonella* Typhimurium DT104 are among the most pathogenic strains for humans. Recently there have been reports on the prevalence of ST "like" monophasic 4(5),12:i strains in some countries. Vaccination strategy and antimicrobial agent therapy is also briefly discussed. Products of animal origin must be safe and without the risk of antimicrobial resistance. Subsequently, the good management practice at farm level and HACCP in feed factories are required to cope with salmonella infections. Poultry producers in developed countries have been motivated to participate in salmonella control programs, because of public awareness on safe food and risks in the food chain. Export of poultry and poultry products is more successful in the regions where *Salmonella* Enteritidis and *Salmonella* Typhimurium have been eradicated.

Key words: salmonella, poultry, resistance, vaccination, therapy

РУССКИЙ

**СОПРОТИВЛЕНИЕ САЛЬМОНЕЛЛ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА И
МЕРЫ КОНТРОЛЯ В ПТИЦЕВОДЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ**

**Мая Велхнер, Дубравка Потконяк, Драгица Стоянович, Д. Митевски,
Игор Стоянов, Елена Петрович**

В работе описана превалентность мультипло-сопротивляемых сальмонелл из которых самые патогенные для людей *Salmonella Enteritidis PT4* и *Salmonella Typhimurium DT104* обозначенный как монофазовый 4(5), 12:i. Выдвинуто, что пищевые продукты животного происхождения должны быть безопасные и без риска от явления сопротивляемых бактерий на антимикробные лекарства. Для уменьшения инфекций сальмонеллами необходимо применение хорошего менеджмента на фермах и применение HACCP-а в звюдах корма. В работе описаны меры контроля, применяемые, чтобы уменьшилось явление сальмонеллёза, применением вакцинации и терапии антимикробными лекарствами. Производители цыплят в развитых странах мотивированы (частично) денежно участвовать в программах мер для преодоления или искоренения сальмонеллёза, потому, что общественность информирована о рисках, присутствующие в цепи производства пищи и её безопасности. При этом, вывоз домашней птицы и продуктов из домашней птицы лучший в регионах, где *Salmonella Enteritidis* и *Salmonella Typhimurium* больше не доминантные на фермах для разведения домашней птицы.

Ключевые слова: сальмонелла, птицеводство, сопротивление, вакцинация, терапия