

VISOKA RAZINA BAKRA U HRANI SVINJA KAO STIMULATOR RASTA I KAO SELEKTOR REZISTENTNIH E. COLI BAKTERIJA

Libuška Ivandija

Pregledni znanstveni rad
UDK 636.084/636.087 (497.1) (05)
Priljeno: 20. 7. 1990.



SAŽETAK

Rezultati upotrebe bakra u hranidbi svinja na razini znatno većoj od potreba (125 – 250 ppm) potvrđuju njegovu djelotvornost kao stimulatora rasta. Stupanj poticanja rasta zavisi od razine bakra u hrani, dobi životinja, međusobnog odnosa s drugim mineralima u hrani, te dodatka antibiotika.

Hrana koja sadrži visoke količine bakra očituje se značajnim povećanjem koncentracije tog minerala u jetri, čije biološke posljedice nisu poznate. Dokazano je da razni oblici sumpora, napose sulfid, djelotvorno smanjuju odlaganje bakra u jetri.

Novija istraživanja pokazuju da razina bakra od 200 ppm pogoduje selekciji E. coli bakterija s višestrukom rezistencijom na antibiotike (tetraciklin, streptomycin, kloramfenikol, ampicilin, kanamicin), posebice prema kloramfenikolu. Iz tih razloga preporučuje se ograničiti razinu bakra u hrani svinja na najviše 125 ppm, a upotrebu bakra u kombinaciji sa stimulatorima rasta dozvoliti samo onda ako ne očituje aktivnost na gram negativan spektar. U suprotnom količine bakra dodanog u hranu ne smiju prelaziti 50 ppm.

Uvod

Za život sisavaca bakar je neophodan element u tragovima, čija je prisutnost u tijelu životinja (0,00015%) utvrđena 1833. godine, a djelomična funkcija upoznata 1928. godine (Cromwell i drugi, 1981).

Danas je poznato da je bakar (Cu) sastavni dio brojnih enzima, od kojih većina igra važnu ulogu u organizmu su-

djelujući u procesima oksidacije-redukcije. Dokazano je da je povezan s procesima pigmentacije, keratinizacije vune, s formiranjem kostiju, reprodukcijom i mijelinizacijom kičmene moždine.

Dr. Libuška Ivandija, viši znanstveni suradnik, Istraživački institut PLIVA, Zagreb.

Apsorpcija, raspodjela u organizmu i izlučivanje:

Metabolizam i potrebe u bakru pod utjecajem svrste, pasmine i dobi životinja. Apsorpciju smanjuju fitati u hrani, visoka razina kalcijeve karbonata, željeznog sulfata, cinka, kadmija, molibdena i sulfata.

Učinak molibdena na metabolizam Cu počiva na stvaranju kompleksa slabe topljivosti, što smanjuje apsorpciju i razinu Cu u krvi, a odlaganje Cu u jetri zavisi od sadržaja anorganskih sulfata u hrani. Naime, pod utjecajem visoke razine molibdena i sulfata nastaje u jetri netopljiv bakarni sulfid, što dovodi do nedostatka Cu. U prilikama kada u obroku nema molibdena, sulfati hrane ne očituju nepovoljan učinak na odlaganje Cu (Marcičević i drugi, 1972).

Pomoću radioaktivnog Cu dokazano je da se u svinja apsorbira samo 2 – 10% od unesenog Cu, a gotovo sav preostali dio izlučuje se fecesom. Mokraćom se izlučuje mali dio unesenog Cu (Bowland i drugi, 1961).

Zanimljivo je napomenuti da se putem žuči može izlučiti do 40% apsorbiranog Cu. Apsorpcija se odvija pretežno u tankom i debelom crijevu. Količine Cu koje se odlažu u tijelu povezane su sa razinom u hrani. Uz obrok koji sadrži Cu samo u tragovima odlaže se u tijelu 12,3% Cu, dok se uz obrok kojemu je dodano 0,05 ili 1% bakarnog sulfata odlaže 4,8 i 10,6% Cu (Kirchgesner i drugi, 1963). Nakon apsorpcije, Cu se prenosi uglavnom proteinima plazme (ceruplazmin), manje krvnim stanicama (eritrokuprein) i odlaže u jetri (44 – 51%) kao hepatokuprein. Značajne količine bakra odlažu se i u bubregu.

U vezi sa sadržinom Cu u drugim tkivima treba reći da je razina u mišićju viša nego u masti, skeletu ili koži, a tkivo probavnog sustava sadrži 20 – 40% od količina Cu prisutnih u tkivu i u mokraći (Bowland i drugi, 1961). Količina Cu koja cirkulira u krvi svinja relativno je mala (0,12 – 0,15 mg/100 ml) i može se utvrditi zavisno od količina u hrani (130 – 190 ppm) već nakon 30 minuta, odnosno (21 – 24 ppm) između 30 minuta i jednog sata.

Biolška raspoloživost anorganskih soli bakra:

Na apsorpciju Cu utječe topljivost, tj. kemijski spoj u kojem se mineral daje. Prema mišljenju nekih stručnjaka sulfati, kloridi i karbonati dobro su iskoristivi, za razliku od oksida i sulfida čija je iskoristivost slaba.

Druga skupina autora zastupa stajalište da je Cu u obliku oksida, karbonata i klorida jednako djelotvoran kao i sulfat. Istraživanja raspoloživosti pomoću Cu⁶⁴ anorganske komponente karbonata, oksida ili sulfata nisu pokazala značajnije razlike u koncentraciji u krvi ili plazmi, te ukupnom fekalnom izlučivanju Cu⁶⁴, uz napomenu da se nakon korištenja karbonata mokraćom izlučuju veće količine Cu nego uz oksid ili sulfat (Buescher i drugi, 1961).

Goihl (1990) navodi rezultate istraživanja u kojima je utvrđeno da je za topljivost bakarnog oksida, a time i raspoloživost Cu, od značaja postupak kojim se taj spoj

dobiva, pa preporučuje da se prije korištenja bakarnog oksida provjeri njegovo porijeklo.

Potrebe svinja u bakru: Nisu dovoljno istražene. Uzimajući u obzir podatke iz literature, dolazi se do vrijednosti od 5 do 10 mg/kg hrane kao količine primjerene potrebama svih kategorija svinja. Kako u praksi obrok sastavljen od uobičajenih krmiva sadrži oko 5 mg Cu/kg, prihvaćeno je mišljenje da u obrok za svinje ne treba dodavati Cu. U tom pogledu iznimku čini sisajuća prasadi, kojoj je mlijeko jedina hrana, a ono sadrži nedostatne količine Cu. Kako potrebe prasadi iznose 2 – 4 mg Cu po životinji dnevno, preporučuje se dodati male količine Cu u cilju suzbijanja anemije prasadi. Preporuke NRC (1989) za dodatak Cu u hranu odbite prasadi iznose 6 ppm, a za starter 5 ppm.

Nedostatak bakra: Javlja se samo uz sintetski obrok, a očituje se u mikrocitnoj hipokromnoj anemiji, iskrivljenim nogama i spontanom lomom kostiju. Izvještava se i o kardiovaskularnim poremetnjama (Carnes i drugi, 1961).

Poticanje rasta: Najveće značenje Cu u hranidbi svinja ima njegova upotreba na razini znatno većoj od potreba, kao stimulatora rasta.

Prvi izvještaji o poticanju rasta u svinja pod utjecajem dodatka bakarnog sulfata datiraju iz 1928. godine. (Evard), a prve preporuke za dodatak bakarnog sulfata u hranu svinja kao stimulatora rasta donose Barber i drugi (1955). Ubrzo nakon toga izvještaji iz brojnih zemalja potvrđuju nalaze navedenih autora.

Braude (1975) je sabrao rezultate svih izvještaja objavljenih u literaturi u kojima je izravno uspoređivan učinak bakarnog sulfata na razini od 250 ppm sa sličnim kontrolnim životinjama koje nisu primale dodatak Cu. Rezultati 83 pokusa provedena u svijetu (do sredine 1965. godine) na ukupno 2.430 svinja pokazuju da se pod utjecajem Cu (250 ppm) u hrani prosječni dnevni prirast poboljšava za 8,1%, a iskorištenje hrane za 5,4%. Objedinjavanjem rezultata 205 pokusa, u koje je bilo uključeno 15.000 svinja koje su primale u hrani 250 ppm Cu tijekom 1955–1975. godine, autor zaključuje da se uz povišene razine bakra u hrani prosječni dnevni prirast povećava u rasponu od 5 do 10,5%, uz istovremeno bolje iskorištenje hrane za 3,9 – 8,1%.

Kako je u početku korištenja Cu, zbog relativno visokih doza, bila prisutna bojazan od trovanja svinja, istražena je djelotvornost nižih količina Cu.

U 17 pokusa, u koje je bilo uključeno po svakom postupku 195 svinja, uspoređivana je djelotvornost bakra u količini 125 i 250 ppm. Uz nižu razinu bakra poboljšanje prirasta i iskorištenja hrane iznosilo je 3,8% i 3,2%, odnosno 8,2% i 4,4% uz višu razinu (Braude, 1967).

Neki istraživači testirali su učinak veoma visokih koncentracija Cu i utvrdili da se razina od 375 ppm očituje nešto lošijim proizvodnim rezultatima, a uz 500 ppm ili više javlja se trovanje. Razine Cu niže od 125 ppm očituju se malim poboljšanjima ili ona izostaju (Braude, 1967).

Nadalje je utvrđeno da se određena poboljšanja proizvodnih rezultata u svinja mogu postići kada se Cu koristi samo u dijelu razdoblja rasta, a neki istraživači ukazuju na bolji učinak ako se Cu daje do težine 50 kg nego u kasnijem dijelu tova. U tom pogledu veoma su ilustrativni podaci koje je prikupio Wallace (1967), a koje iznosi Cromwell i drugi (1981). Na osnovi rezultata 154 pokusa provedena u SAD utvrđeno je da dodatak Cu (50 – 300 ppm) poboljšava prirast u prasadi za 22,1%, kod svinja u porastu za 6,5%, a u završnom dijelu tova za 3,6%. Poboljšanje iskorištenja hrane ima sličan slijed (8,1% : 2,3% : 1,1%).

Mehanizam kojim bakar potiče rast svinja: Nije u cjelosti poznat, no drži se da je povezan s njegovim antibakterijskim osobinama, te sličan učinku antibiotika. Naime, za Cu je poznato da in vitro u koncentraciji od 18,8 mcg/ml očituje bakteriostatički učinak, a 220 mcg/ml djeluje baktericidno, pa ne začuđuje da spojevi bakra u dozama većim od potreba djeluju stimulativno na rast, posebice u svinja, koje za razliku od drugih vrsta podnose više razine Cu u hrani.

Novija istraživanja Shursona i drugih (1990), provedena na prasadi uzgajanoj na uobičajeni način i na »germ free« prasadi koja je primala u hrani 16 ili 283 ppm Cu pokazuju da visoka razina Cu izaziva promjene u hematopoezi, osobinama crijeva, te težini timusa i nadbubrežne žlijezde, što je neizravno povezano s učinkom Cu na mikrofloru crijeva. Braude (1967) iznosi da se pod utjecajem 250 ppm Cu u hrani svinja u porastu povećava odlaganje dušika i poboljšava njegova probavljivost. Jedno od objašnjenja svodi se na činjenicu da Cu sprečava razgradnju esencijalnih aminokiselina u crijevu i tako poboljšava ravnotežu apsorbiranih aminokiselina, što u nastavku omogućava djelotvorniji tok anaboličkih procesa. Viša razina Cu utječe na odlaganje i izlučivanje minerala (P, Mg, K, Cl, Si), pa je ono smanjeno fecesom, a povećano mokraćom, što se povezuje s pomakom acidobazne ravnoteže. Kirchgessner i drugi (1976) navode da se pod utjecajem Cu na aktivnost pepsina poboljšava probavljivost proteina u tovnih svinja.

Odnos bakar-antibiotik: Kako su u vrijeme uvođenja visokih razina Cu u obrok za svinje antibiotici bili u širokoj upotrebi kao dodaci stočnoj hrani, to je potaklo istraživače da usporede djelotvornost Cu s antibiotikom i djelotvornost kombinacije Cu i antibiotika. Istraživanja s prasadi pokazuju da je učinak tih dviju tvari aditivan. Primjerice, u pokusu što su ga proveli Stahly i drugi (1980) na prasadi odbitoj u dobi od 4 tjedna dodatak Cu na razini od 250 ppm i klorotetraciklina u količini 50 g/tona pojedinačno ili u kombinaciji, odnosno uz zamjenu klorotetraciklina s virginijamicinom (25 g/tona) očituje se poboljšanjem prirasta tijekom 4 tjedna za 21%, neovisno od toga da li je korišten Cu ili antibiotik, ali se kombinacija Cu i antibiotika očitovala poboljšanjem prirasta za 36%. Slična kretanja utvrđena su i za is-

korištenje hrane. Stupanj preživljavanja životinja bio je također povećan uz dodatak Cu.

Meyer i Kröger (1973) iznose da se u prasadi čija je dob 2 – 10 tjedana dodatkom Cu (116 – 239 ppm) u obrok postižu isti ili bolji proizvodni rezultati nego uz dodatak antibiotika (klortetraciklin 12 ppm). Slični rezultati u rano odbite prasadi dobiveni su uz kombinaciju bakra s Carbadoxom ili sa penicilinom, klorotetraciklinom i sulfametazinom, te potvrđuju aditivan učinak. Sličan aditivan učinak u odbite prasadi zabilježili su kanadski istraživači uz dodatak tilozina (Beames i Loyd, 1965). U starijih svinja rezultati istraživanja komplementarnog učinka kombinacije Cu i antibiotika nisu u suglasnosti.

Toksičnost bakra: U vezi s količinom bakra potrebnom da izazove toksičnost u svinja, kao i okolnostima pod kojima je ona smrtonosna, valja istaći da postoji nesuglasnost mišljenja. Na toksičnost u svinja utječe kako vrsta proteina, tako i razina drugih metala, te količina kalcija u hrani. Toksičnost se javlja uz razine od 500 i 1000 ppm Cu (Allcroft i drugi, 1961), ali i količina od 250 ppm Cu može se očitovati blažim oblikom toksičnosti ako hrana sadrži nisku razinu cinka (30 ppm) i visoku razinu kalcija, a nije obogaćena cinkom i željezom. Istovremeni dodatak cinka (500 ppm) i željeza (750 ppm) daje potpunu zaštitu od toksičnog učinka 425, odnosno 750 ppm Cu (Suttle i Mills, 1966 i 1966a).

Uzajamni odnosi između cinka, bakra i željeza svode se na »takmičenje« između elemenata sa sličnim afinitetom za mjesto vezanja na proteinima, crijevnom sadržaju ili u tkivima. Zbog takvog mehanizma dodatak jednog od elemenata može utjecati na količine ostalih elemenata raspoloživih za apsorpciju, odlaganje i izlučivanje.

Takmičenje također dovodi do izbacivanja iz funkcije esencijalnih metala s funkcionalne strane na metalo-enzimu. Pokazatelj toksičnosti je povišena razina aspartat transaminaze u krvi, koja se javlja kada koncentracija Cu u serumu pređe kritičnu točku (250 – 300 mcg/100 ml). Kako se obilne količine aspartat transaminaze nalaze u jetri, bubregu i mišićju, to povišena razina enzima daje uvid u stupanj oštećenja, a ponekad i lokaciju oštećenog tkiva (Suttle i Mills, 1966).

Kliničku sliku trovanja obilježava žutica, anemija, drhtanje i otežano disanje. Razudbom otrovanih životinja makroskopski vidljiva je žutica, slabo grušanje krvi, žuta do narančasta jetra, edem pluća, te ulceracija ezofagealne zone želuca. Histološka pretraga jetre pokazuje centrolobularne nekroze i prsnuća žučnih kanalića.

Koncentracija bakra u tkivima otrovanih životinja iznosi: jetra 4.000 – 5.000 mg/kg suhe tvari, slezena do 850 mg/kg, odlaganje do 377 mg/kg.

Odlaganje bakra u jetri: Visoke razine bakra u hrani očituju slab učinak na razinu tog mikrominerala u mišićju ili u serumu, ali izazivaju značajno povećanje sadržaja Cu u jetri. Jetra svinja normalno sadrži 15 – 30 ppm Cu u suhoj

tvari. Dodatak 250 ppm Cu u hranu povećava za 2 do 22 puta sadržaj Cu u jetri (tabela 1), uz napomenu da postoji velika raznolikost u stupnju odlaganja Cu.

Razina bakra pohranjena u jetri svinja koje primaju dodatak bakra u hrani i u jetri kontrolnih svinja
The level of copper stored in the liver of pigs receiving added copper in their feed, and in the livers of control pigs (Braude, 1967)

Tabela 1 – Table 1

	kontrolni obrok Control ration	obrok uz dodatak 250 ppm bakra Ration supplemented by 250 ppm of copper
prosječna količina bakra u jetri (mg/kg suhe tvari) u pojedinim pokusima Average amount of copper in liver (mg/kg of dry matter) in individual experiments	8,6 – 101	39 – 1.725
raspon za pojedinu svinju iz svakog testa (178 svinja u 24 testa) Range for individual pigs participating in each test (178 pigs in 24 tests)	5,7 – 170	24 – 2.672
prosječno po jetri Average per liver	48,9	578,4

Koncentracija Cu pohranjenog u jetri značajno je niža (20 – 540 mg/kg) kada svinje primaju hranom samo 125 ppm Cu, no može doseći razinu od 4.668 mg/kg ako hrana sadrži 500 ppm Cu. Kako su u jetri svinja nađene količine do 5000 mg/kg, a životinje nisu očitovale kliničke znakove trovanja, to razina od 2.500 do 3.000 ppm ne ukazuje na pretjerane količine Cu u hrani.

Visoka razina Cu u jetri svinja koje primaju hranom 250 ppm Cu potakla je problem sigurnosti potrošača. Istraživanja toksičnosti provedena u štakora hranjenih nekoliko tjedana svinjskom jetrom s visokom sadržinom Cu dala su

Bakar u jetri (mg/kg suhe tvari) životinja čiji obrok ili obrok njihovih majki nije sadržao dodatak bakra
Copper in liver (mg/kg of dry matter) of animals whose diets or their mother's diets did not contain copper supplement (Underwood, 1962)

Tabela 2 – Table 2

	broj životinja No. of animals	prosjeck Average	raspon Range
novorođeno tele / Newborn cattle	41	381	143 – 655
odraslo govedo / Mature cattle	23	200	23 – 409
novorođeno janje / Newborn sheep	27	168	74 – 430
odrasla ovca / Mature sheep	44	599	186 – 1.370

negativan rezultat. U vezi s time valja istaći da jetra goveda i ovaca uz normalan obrok, bez dodatka Cu, sadrže relativno visoku koncentraciju bakra, često jednaku onoj u svinja čiji je obrok obogaćen s 250 ppm Cu, a takva su jetra česti sastojak obroka u ljudi (tabela 2).

Suzbijanje pretjeranog odlaganja bakra u jetri: S biološkog stajališta svakako je poželjno suzbijanje pretjeranog odlaganja bakra u jetri. U tom pravcu djelotvornim se pokazao dodatak sulfata (3.000 – 10.000 ppm natrij sulfat), sulfida (natrijev sulfid ili željezni sulfid, 500 ppm) ili sumpora (2.000 ppm). Kombinirani rezultati na osnovi osam provedenih pokusa pokazuju da odnos sulfida prema bakru 2 : 1 smanjuje razinu bakra u jetri na koncentraciju u kontrolnih svinja, a ne ometa poticanje rasta pod utjecajem Cu (Lima, 1981).

Elementarni sumpor očituje upola manju djelotvornost od sulfida, a razina sumpora do 2.000 ppm korištena je u svinja bez nepovoljnih učinaka na rast i bez ometanja djelotvornosti Cu u poticanju rasta (Prince, 1979).

Druga je mogućnost za održavanje normalne razine Cu u jetri ograničenje primjene dodatka Cu do težine od 50 kg.

Dokazano je da izuzimanje dodatka Cu iz hrane samo 14 dana prije klanja svinja smanjuje koncentraciju Cu u jetri i u bubregu na razini značajnosti.

Bakar kao selektor E. coli bakterija rezistentnih prema antibioticima: Kako s jedne strane bakar koristi ne samo kao mineral u tragovima, već i kao stimulator rasta, a s druge strane poznato je da se u E. coli bakterija može pojaviti rezistencija na teške metale (kadmij, živa, kobalt) u zajednici s rezistencijom na antibiotike koja počiva na istom plazmidu, to je Brigitte Gedek (1981) istražila da li Cu u koncentraciji od 200 ppm u usporedbi s nižim koncentracijama očituje učinak na selekciju E. coli bakterija višestruko rezistentnih na antibiotike.

Tijekom 1977–1980. godine u svinja različite dobi ponovljena su ispitivanja osjetljivosti E. coli bakterija prema raznim djelatnim tvarima. Početak i kraj uzimanja uzoraka fecesa uvijek je iznosio 10 tjedana, što je vrijeme tijekom kojeg se prema iskustvu može utvrditi da li je dodatak koji se koristi selektor R-plazmida u E. coli bakterija.

Time se istovremeno moglo utvrditi u kojoj se mjeri iz fecesa pretraženih životinja mogu izolirati E. coli bakterije rezistentne na Cu pod utjecajem dodatka bakarnog sulfata u podlogu, a zatim ispitati rezistenciju tih izolata prema kemoterapeuticima. Istražen je reprezentativan broj (680) E. coli izolata, dobiven u praksi od 17 farmi i od životinja koje su primale različite količine Cu zajedno sa stimulatorom rasta, a u nekim uzgojima i u kombinaciji s lijekovima. Rezistencija na 5 antibiotika uspoređivana je s rezultatima dobivenim uz upotrebu visokih i niskih doza Cu, sa ili bez olaquindoxa ili tilozina kao stimulatora rasta.

Utvrđeno je da na razvoj rezistentnih E. coli bakterija ne utječe samo razina Cu u hrani, već i istovremena upotreba stimulatora rasta (tabela 3).

Najmanji razvoj rezistencije prema istraženim antibioticima javlja se uz nižu razinu Cu, neovisno od korištenog stimulatora rasta, uz napomenu da se u okolnostima kada se tijekom punjenja objekata ne koristi ljekovita hrana do-datak olaquindoxa očituje najmanjim brojem rezistentnih E. coli bakterija.

Razina Cu od 200 ppm već na početku pokusa očituje se većim postotkom rezistentnih E. coli bakterija prema kloramfenikolu, ali i prema drugim antibioticima. Relativno visok postotak rezistencije zadržao se i nakon 10 tjedana. Korištenje 200 ppm Cu u zajednici s tilozinom kao stimulatorom rasta nakon prethodne primjene ljekovite hrane očituje se povećanjem broja rezistentnih E. coli bakterija. Objedinjavanjem podataka za skupine držane pod istim uvjetima, a koji očituju rezistenciju prema kloramfenikolu i nose određeni broj determinanta rezistencije, uočljiv je učinak visokih razina Cu (tabela 4).

Postotak E. coli sojeva rezistentnih prema pet antibiotika pod utjecajem razine bakra u hrani
Percent of E. coli strains resistant to five antibiotics influenced by level of copper in the feed
(Gedek, 1981)

Tabela 3 – Table 3

broj životinja	30	52	32	80				
početna težina životinja, kg Initial weight of animals, kg	7	7	20	20 – 25				
bakar u hrani, ppm Copper in feed, ppm	20	200	40	200				
lijekovi u hrani na početku pokusa Medicated feed at the beginning of experiment	—	—	—	—				
rezistencija u % Resistance, %	na početku pokusa Beginning of exp.	na kraju pokusa End of exp.	na početku pokusa Beginning of exp.	na kraju pokusa End of exp.	na početku pokusa Beginning of exp.	na kraju pokusa End of exp.	na početku pokusa Beginning of exp.	na kraju pokusa End of exp.
Tetracyclin HCl	74,1	37,5	81,4	97,8	100,0	84,4	99,4	99,5
Streptomycin	77,5	37,5	96,9	82,6	92,9	79,2	83,8	82,0
Chloramphenicol	24,2	7,5	60,8	38,5	57,0	9,8	77,2	48,2
Ampicillin	14,2	2,5	50,0	23,5	24,2	8,8	26,0	9,4
Kanamycin	19,2	0	41,2	7,4	7,8	0	4,1	0,3
ukupno testiranih izolata Total tested isolates	120	80	194	120	128	193	320	361

Razvoj rezistencije prema kloramfenikolu E. coli u svinja
Development of chloramphenicol resistant E. coli in pigs
(Gedek, 1981)

Tabela 4 – Table 4

razina Cu u hrani Cu in feed, ppm	stimulator rasta Growth promoter, ppm	tjel. težina kg Body weight kg	rezistencija prema kloram- fenikolu, % Chloramphe- nicol resi- stance, %	* broj determinanta rezistencije po izolatu (n = 500) na 5 antibiotika * Number of resistance determinants per isolate (n = 500) to 5 antibiotics
200	—	50 – 60	43,3	3,4
200	kvasac 5% / Yeast dist.		33,8	2,9
200	kvasac 5% / Yeast dist.		38,1	3,2
200	Olaquinox 50		62,5	3,6
150	—	50 – 60	26,9	2,2
200	—		63,6	3,0
20	Tylosin 20		41,6	2,4
20	—	95 – 100	36,6	2,7
200	—		55,2	3,2
20	Olaquinox 50		40,6	2,5
40	—	95 – 100	14,0	1,7
40	Tylosin 20		8,8	2,3

Tamo gdje se Cu koristi kao oligomineral u hrani, vrijednosti su niske. Uz visoke razine Cu (200 ppm), bilo da se koristi sam ili u kombinaciji s tilozinom, odnosno olaquinoxom, povećava se stupanj razvoja rezistencije.

Rezistencija na kloramfenikol uz 200 ppm Cu bila je veća od one uz 20 ppm Cu ili uz stimulator rasta.

Kombinacija olaquinoxida s 200 ppm Cu očituje se postotkom rezistencije koja nadmašuje vrijednost dobivenu u skupine bez dodatka olaquinoxida. Dodatak kvasca, kao i količine Cu do 150 ppm ne potiče razvoj rezistencije u tako visokom stupnju kao dodatak od 200 ppm Cu.

Rezultati pokazuju da razina Cu od 200 ppm potiče selekciju E. coli bakterija s višestrukom rezistencijom na antibiotike, posebice prema kloramfenikolu, pa količine Cu u hrani svinja treba ograničiti na najviše 125 ppm. Upotrebu bakra u kombinaciji sa stimulatorima rasta može se dozvoliti samo ako biostimulator ne očituje aktivnost na gram negativan spektar. U suprotnom, količina Cu dodanog u hranu ne smije prelaziti 50 ppm.

Literatura

1. **Allcroft, Ruth, Burns, K. N., Lewis Gwyneth** (1961): Effect of high levels of copper in rations for pigs. *Vet. Rec.* 73, 714-718.
2. **Anon** (1989) N. R. C.: Dietary nutrient allowance for swine. *Feedstuffs* 612, (31), 38-43.
3. **Barber, R. S., Braude, R., Mitchell, K. G., Cassidy, J.** (1955): High copper mineral mixtures for fattening pigs. *Chem. Ind.* 601.
4. **Beames, R. M., Loyd, L. E.** (1965): Responses of pigs and rats to rations supplemented with tylosin and high levels of copper. *J. Anim. Sci.* 24, 1020-1026.
5. **Bowland, J. P., Braude, R., Chamberlain, A. G., Glascock, R. F., Mitchell, K. G.** (1961): The absorption, distribution and excretion of labelled copper in young pigs given different quantities as sulphite or sulphide orally or intravenously. *Br. J. Nutr.* 15, 59-72.
6. **Braude, R.** (1967): Copper as stimulant in pig feeding. *World Rev. Anim. Prod.* 3, 69-82.
7. **Braude, R.:** Copper as a performance promoter in pig. *Proc. Copper in farming Symp. Copper Development Assoc.*, London, 1975.
8. **Buescher, R. G., Griffin, S. A. Bell, M. C.** (1961): Copper availability to swine from Cu^{64} labelled inorganic compounds. *J. Anim. Sci.* 20, 529-535.
9. **Carnes, W. H., Shields, G. S., Cartwright, G. E., Wintrobe, M. M.** (1961): Vascular lesions in copper deficient swine. *Fed. Prod. (Am. Societas exp. Biol.)*, 20, (1, pt. 1), 118 (abstr.)
10. **Cromwell, G. L., Stahly, T. S., Williams, W. D.** (1981): Efficacy of copper as a growth promotant and its interrelation with sulfur and antibiotics for swine. *Feedstuffs* 53, (45), 30-36.
11. **Evvard, J. M., Nelson, V. E., Sewell, W. E.** (1928): Copper salts in nutrition. *Proc. Iowa Acad. Sci.* 35, 211.
12. **Gedek, Brigitte** (1981): Zur Wirkung von Kupfer im Tierfutter als Selektor antibiotika-resistenter *E. coli* beim Schwein. *Tierärztl. Umschau* 36, 6-21.
13. **Goihl, J.** (1990): Copper from oxide, sulphate forms differs in availability. *Feedstuffs* 62, (3), 13-14.
14. **Kirchgessner, M., Weswr, U., Friesecke, H.** (1963): Cu and Mo metabolism of growing pigs. *Z. Tierphysiol. Tierernähr.* 18, 239-242.
15. **Kirchgessner, M., Bayer, M. G., Steinhart, H.** (1976): Activation of pepsin (E. C. 3.4.4.1.) by heavy-metal ions including a contribution to the mode of activation of copper sulphate in pig nutrition. *Br. J. Nutr.* 36, 15-22.
16. **Lima Ribeiro de, F., Stahly, T. S., Cromwell, G. L.** (1981): Effects of copper with and without ferrous sulfide and antibiotics on the performance of pigs. *J. Anim. Sci.* 52, 241-247.
17. **Marcilese, N. A., Ammerman, C. B., Valsecchi, R. H., Dunavant, B. G., Davis, G. K.** (1972): Effect of dietary molybdenum and sulfate upon copper metabolism in sheep. *J. Nutr.* 99, 177-183.
18. **Meyer, H., Kröger, H.** (1973): Vergleichende Untersuchungen über Wachstumswirkungen von Kupfer- und Antibiotikazulagen bei Ferkeln. *Züchtungskunde* 45, 439-446.
19. **Prince, T. J., Hays, V. W., Cromwell, G. L.** (1979): Effects of copper sulfate and ferrous sulfide on performance and liver copper and iron stores of pigs. *J. Anim. Sci.* 49, 507-513.
20. **Shurson, G. C., Ku, P. K., Waxler, G. L., Yokoyama, M. T., Miller, E. R.** (1990): Physiological relationships between microbiological status and dietary copper levels in the pig. *J. Anim. Sci.* 68, 1061-1071.
21. **Stahly, T. S., Cromwell, G. L., Monegue, H. J.** (1980): Effects of the dietary inclusion of copper and (or) antibiotics on the performance of weanling pigs. *J. Anim. Sci.* 51, 1347-1351.
22. **Suttle, N. F., Mills, C. F.** (1966): Studies on the toxicity of copper to pigs. 1. Effect of oral supplements of zinc and iron salts on the development of copper toxicosis. *Br. J. Nutr.* 20, 135-148.
23. **Suttle, N. F., Mills, C. F.** (1966a): Studies on the toxicity of copper to pigs. 2. Effect of protein source and other dietary components on the response to high and moderate intakes of copper. *Br. J. Nutr.* 20, 149-161.
24. **Underwood, E. J.:** Trace elements in human and animal nutrition. 2nd ed. pp. 429, Acad. Press Inc. New York, London, 1962.
25. **Wallace, H. D.:** High level copper in swine feeding. *Int. Copper Res. Assoc. Inc.* pp. 24, New York, 1967.

HIGH LEVEL OF COPPER IN THE DIET OF PIGS AS GROWTH PROMOTOR AND SELECTOR OF RESISTANT *E. COLI* BACTERIA

SUMMARY

The results of the use of Cu in the feeding of pigs as a substantially higher level than required (125 – 250 ppm) confirm its efficiency as growth promotor. The effect of growth promotion depends on the level of Cu in feed, age of the animal, the relation towards other minerals in feed, and the addition of antibiotics.

The feed containing high levels of Cu causes a considerable concentration increase of this mineral in the liver, the biological effects of which are not known. It has been proved that various formations of sulphur, especially sulfide, effectively decrease the deposition of Cu in the liver.

Recent research shows that the levels of 200 ppm of Cu are favourable to the selection of *E. coli* bacteria resistant to antibiotics (tetracyclin, streptomycin, ampicillin, kanamycin) and especially to chloramphenicol. Therefore, the level of Cu in the feed of pigs is recommended to be restricted to max. 125 ppm. The use of Cu combined with growth promotors should be allowed only if no activity to gram-negative spectrum is stated. Otherwise, the level of Cu added to feed must not exceed 50 ppm.