

Selektivno zasušivanje mliječnih krava



N. Maćešić, I. Bačić, G. Bačić, M. Lojkić*, M. Samardžija, M. Benić,
N. Prvanović Babić, I. Butković, J. Šavorić, M. Efendić i T. Karadjole

Sažetak

Mastitis je među najčešćim bolestima na farmama mliječnih krava za čije se liječenje i prevenciju koristi najveća količina antibiotika. Učestala, neispravna ili nepotrebna uporaba antimikrobnih sredstava predstavlja veliku prijetnju ubrzanom razvoju antimikrobne rezistencije. Prijenos antimikrobno rezistentnih patogena na ljude moguć je putem mlijeka i mliječnih proizvoda te su propisane smjernice za racionalnu primjenu antimikrobnih sredstava u veterinarskoj medicini. U mliječnoj se industriji najviše antibiotika koristi prilikom zasušivanja krava u svrhu prevencije nastanka mastitisa. U isto vrijeme antibiotici se nepotrebno primjenjuju i u životinja koje nisu inficirane. Iz tog razloga sve više zemalja prelazi na model selektivnog zasušivanja krava. Antibioticima se zasušuju samo inficirane četvrti ili vimena krava, odnosno krave s povećanim rizikom za nastanak infekcije. Jedan od većih problema prilikom uvođenja selektivnog zasušivanja krava je odabir kriterija prema kojem će se odabrati krave koje će biti zasušene antibiotikom. Protokoli za odabir krava trebaju biti dovoljno precizni, jednostavni za interpretaciju, jeftini, sigurni, certificirani i dostupni za uporabu

u svim dijelovima zemlje. Kriterij za odabir krava može se temeljiti na mikrobiološkoj pretrazi mlijeka, određivanju BSS prilikom zasušivanja, incidenciji kliničkih mastitisa u laktaciji, paritetu i njihovim međusobnim kombinacijama. Bakteriološka je pretraga mlijeka najpouzdaniji pokazatelj, ali se broj somatskih stanica na posljednjoj mužnji ističe kao pouzdan pokazatelj na temelju kojeg se može provesti selektivno zasušenje bez negativnih učinaka na proizvodnju. Granična vrijednost broja somatskih stanica kao učinkovit i održiv model za donošenje odluka iznosi < 100.000 st/mL mlijeka za primiparne i < 200.000 st/mL mlijeka za multiparne krave. Uporaba antibiotika za zasušenje samo kod inficiranih četvrti krava omogućava dodatno smanjenje primjene antibiotika. Iako je tijekom godina postignut značajan napredak u razumjevanju epidemiologije, imunologije, dijagnostike i patogeneze intramamarnih infekcija (IMI) u suhostaju u programima suzbijanja mastitisa naglašava se značenje smještaja krava u suhostaju i prijelaznom razdoblju. Važnost kontrole IMI u suhostaju u svakodnevnoj praksi se često podcjenjuje.

Ključne riječi: *krava, mastitis, suhostaj, selektivno zasušivanje, antimikrobna rezistencija*

Dr. sc. Nino MAĆEŠIĆ, dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Goran BAČIĆ, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Martina LOJKIĆ*, dr. med. vet., izvanredna profesorica (dopisni autor, e-mail: mlojkic@vef.unizg.hr), dr. sc. Marko SAMARDŽIJA, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Nikica PRVANOVIĆ BABIĆ, dr. med. vet., redovita profesorica, dr. sc. Ivan BUTKOVIĆ, dr. med. vet., viši asistent, Juraj ŠAVORIĆ, dr. med. vet., asistent, Maša EFENDIĆ, dr. med. vet., asistentica, dr. sc. Tugomir KARADJOLE, dr. med. vet., redoviti profesor, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; Iva BAČIĆ, Veterinarska stanica „Vrbovec“, Hrvatska; dr. sc. Miroslav BENIĆ, dr. med. vet., docent, Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

Uvod

Alexander Fleming je pri preuzimanju Nobelove nagrade 1945. godine je upozorio da će nestručna primjena penicilina dovesti do otpornosti bakterija na penicilin. Stvaranje otpornosti na antibiotike je prirodna pojava do kojeg dolazi zbog adaptacije na uvjete okoliša (Tambić Andrijašević i sur., 2018.). Čovjek stalno izmjenjuje svoju mikrobiotu s okolinom te se protiv rezistencije antibiotika iz perspektive humane i veterinarske medicine mora pristupiti zajednički. Mastitis je među najčešćim bolestima na farmama mliječnih krava za čije se liječenje i prevenciju koristi najveća količina antibiotika (Maćešić i sur., 2012.). Učestala, neispravna ili nepotrebna upotreba antimikrobnih sredstava predstavlja veliku prijetnju ubrzanom razvoju antimikrobne rezistencije. Prijenos antimikrobno rezistentnih patogena na ljude moguć je putem mlijeka i mliječnih proizvoda te su propisane smjernice za racionalnu primjenu antimikrobnih sredstava u veterinarskoj medicini. U mliječnoj se industriji najviše antibiotika koristi prilikom zasušivanja krava u svrhu prevencije nastanka mastitisa. U isto vrijeme antibiotici se nepotrebno primjenjuju i u životinja koje nisu inficirane. Iz tog razloga sve više zemalja prelazi na model selektivnog zasušivanja krava. Antibioticima se zasušuju samo inficirane četvrti ili vimena krava, odnosno krave s povećanim rizikom za nastanak infekcije. Jedan od većih problema prilikom uvođenja selektivnog zasušivanja krava je odabir kriterija prema kojem će se odabrati krave koje se zasušiti antibiotikom.

Cilj nam je u ovom radu bio prikazati važnost suhostaja mliječnih krava, razvoj antimikrobne rezistencije te prednosti i nedostatke selektivnog zasušivanja.

Laktacija

Sekretorni dio vimena je funkcionalni dio i on se sastoji od velikog broja

alveola koje proizvode mlijeko (Bačić, 2009.). Broj alveola u mliječnoj žlijezdi korelira s proizvodnjom mlijeka (Džidić, 1999.). U laktaciji epitelne stanice koje oblažu unutrašnjost mliječnih alveola, pretvaraju tvari pristigle krvlju u sastojke mlijeka (Bačić, 2009.). Sekrecija mlijeka djelomično ovisi o količini prekursora koji krvlju dolaze u mliječnu žlijezdu, odnosno o protoku krvi kroz žlijezdu, mogućnosti iskorištavanja i apsorpciji istih iz krvotoka (Džidić, 1999.). Visokoproduktivne krave izložene su velikim zahtjevima proizvodnje što dokazuje činjenica da je za 1 litru mlijeka potreban protok 500 litara krvi kroz žlijezdu kako bi se sekretorne stanice oko alveola opskrbile dovoljnom količinom nutrijenata za proizvodnju mlijeka. Prilikom mužnje ili kad tele siše oksitocin potiče otpuštanje mlijeka iz alveola. Hormon rasta dominantni je hormon koji utječe na stvaranje mlijeka u preživača, a graviditet tijekom laktacije utječe na postojanost proizvodnje mlijeka. Smanjenje proizvodnje mlijeka uglavnom se podudara s porastom koncentracije placentalnog estrogena. Estrogen ima utjecaj na prijelaznu fazu mliječne žlijezde iz stadija laktacije u stadij involucije (Bačić, 2009.).

Suhostaj

Suhostaj je važan za optimizaciju proizvodnje mlijeka i zdravlja krave u sljedećoj laktaciji. U razdoblju suhostaja dolazi do anatomskih i fizioloških promjena u organizmu krave, a ponajviše u mliječnoj žlijezdi (Maćešić i sur., 2012.). S obzirom na fiziološke promjene suhostaj dijelimo na aktivnu i pasivnu involuciju te regeneraciju ili kolostrogenezu. Aktivna involucija započinje prekidom proizvodnje mlijeka i traje oko 30 dana. U početku mlijeko se akumulira u alveolama da bi se kasnije ponovno apsorbiralo

u sekretorne stanice; sekretorno tkivo prolazi fazu regresije sve dok se vime potpuno ne isprazni. Pasivna involucija je period tijekom kojeg je mliječna žlijezda u stanju potpune involucije, odnosno u fazi odmora. Pasivna involucija nije vremenski ograničena. Regeneracija započinje nakon odmora, te se tijekom ovog perioda stvaraju nove mliječne sekretorne stanice i započinje proizvodnja kolostruma. Proces započinje oko 2 tjedna prije termina porođaja (Bačić, 2009.).

Za optimalnu sljedeću laktaciju preporuka je da suhostaj traje 45 do 60 dana. Kratak suhostaj neće osigurati optimalnu regeneraciju sekretornih mliječnih stanica, a dugačak nižu proizvodnju mlijeka u laktaciji (Bačić, 2009.).

Prevenција mastitisa

Mastitis je bolest koja se unatoč mnogobrojnim programima prevencija ne može iskorijeniti (Scherpenzeel i sur., 2014.). Prevencija mastitisa provodi se na više razina. Glavne mjere kontrole za sprječavanje nastanka uvjetovanih mastitisa su: dobra higijena okoliša, dezinfekcija nakon mužnje, suhe i čiste sise, održavanje i higijena muzne opreme kao i liječenje u suhostaju. Za kontrolu kontagioznih mastitisa najvažnija je dezinfekcija prije mužnje, redoslijed krava u mužnji, izlučenje kronično inficiranih krava, održavanje i higijena muzne opreme te liječenje, kako u suhostaju, tako i u laktaciji (Bačić, 2009.).

Provođenje biosigurnosnih mjera za prevenciju kontagioznih mastitisa i poboljšanje zoohigijenskih uvjeta smještaja krava u svrhu prevencije uvjetovanih mastitisa te održanje higijene mužnje i muzne opreme smanjuje se pojava mastitisa tijekom laktacije (Turk i sur., 2017.) Stopa intramamarne infekcije (IMI) kontagioznim i uvjetovanim mikroorganizima je u prva dva tjedna suhostaja vrlo visoka.

Uzroci su prestanak mužnje vimena i dezinfekcije sisa, a povećani tlaka u vimenu posljedično stvaranju mlijeka dovodi do otvaranja sisnog kanala i ulaska patogena u mliječnu žlijezdu. Nekoliko se tjedana od zasušivanja rizik infekcije mliječne žlijezde smanjuje. Približavanjem termina porođaja ponovo se povećava rizik od infekcije uvjetovanim, a osobito koliformnim mikroorganizmima. Porođaj i početak laktacije prouzroči dodatni stres koji, uz negativan energetska status, prouzroči i dodatno slabljenje organizma (Bačić, 2009.). Smatra se da je 50 % kliničkih mastitisa, koji se javljaju u prvih 100 dana laktacije, posljedica IMI koje su nastale za vrijeme suhostaja (Scherpenzeel i sur., 2014., Burović, 2020.). Smith i sur. (1985.) navode da je stopa novih IMI u suhostaju prouzročenih okolišnim čimbenicima 10 puta veća nego tijekom laktacije. Prevencija novih IMI u suhostaju važna je i za sljedeću laktaciju i provodi se aplikacijom intramamarnih antibiotika prilikom zasušivanja krava (Benić i sur., 2018.). Naglo zasušenje provodi se primjenom antibiotika za zasušivanje i dio je programa kontrole mastitisa u 5 točaka. Cilj je izliječiti već postojeće IMI i tijekom suhostaja spriječiti nastanak novih infekcija (Maćešić i sur., 2012., Saidi i sur., 2021.). Međutim, ovim pristupom antibiotici se koriste i onda kada to nije neophodno potrebno te dolazi do razvoja rezistencije bakterija na antibiotike kod nepotrebno liječenih neinficiranih krava (Bačić, 2009.).

Antimikrobna rezistencija

Antimikrobna rezistencija (AMR) je širi pojam koji uz antibiotsku rezistenciju obuhvaća i otpornost koju mogu razvijati i drugi mikroorganizmi. Posljednjih je godina AMR učestala pojava na globalnoj razini (Christiaki i sur., 2020.). Pojava antibiotske rezistencije pojedinih sojeva bakterija zabrinjava podjednako

stručnjake u području humane i veterinarske medicine. Bakterijska rezistencija smanjuje stopu izlječenja mastitisa u laktaciji i suhostaju. Da bi se spriječio nastanak rezistencije važno je smanjiti i odgovorno koristiti antibiotike (Bačić, 2009.). Antibiotička rezistencija nastaje kada se bakterije prilagode i počinju rasti u prisustvu antibiotika (Bennani i sur., 2020.). Bolesti prouzročene rezistentnim uzročnicima teže se liječe, a prouzroče i veći morbiditet i smrtnost. Nastanak rezistencije povezuje se s nepotrebnim i nepravilnim korištenjem antibiotika u humanoj medicini, poljoprivredi i stočarstvu (Christiaki i sur., 2020.). Razlikujemo primarnu ili urođenu i sekundarnu ili stečenu antimikrobnu rezistenciju. Primarna rezistencija na antimikrobni pripravak je sposobnost mikroorganizma da se na temelju svojih strukturalnih ili funkcionalnih osobina odupru djelovanju antimikrobne tvari (Baylay i sur., 2015.). Sekundarna AMR javlja se kada mikroorganizam koji je bio osjetljiv na antimikrobni pripravak postane otporan. Danas, sekundarna AMR predstavlja značajan problem u humanoj i veterinarskoj medicini. Sekundarna AMR rezistencija može se razviti kao posljedica mutacije genoma mikroorganizma ili horizontalnog prijenosa gena (Christiaki i sur., 2020.).

Horizontalni prijenos gena je jedan od glavnih pokretača evolucije bakterija, kao i glavni način nastanka AMR (Frieri i sur., 2017.). Geni odgovorni za AMR mogu se nalaziti na plazmidima, transpozonomima ili integronima. Horizontalni prijenos gena je prijenos gena između mikroorganizama koji se odvija transformacijom, transdukcijom i konjugacijom. Transformacija je prijenos stranog genetskog materijala iz okoline u stanicu mikroorganizma koji je može ugraditi u plazmid ili kromosom mikroorganizma (Davies i Davies, 2010., Frieri i sur., 2017.). Transformacija je glavni put nastanka AMR na penicilin kod bakterije *Streptococcus pne-*

umoniae. Transdukcija je proces u kojem bakteriofagi prenose gene iz jedne bakterije u drugu. Navedeno je glavni mehanizam kojim bakterija *Staphylococcus aureus* primaju gene za nastanak rezistencije (Haaber i sur., 2017.). Konjugacija je proces prijenosa plazmida ili transpozona iz jednog mikroorganizma u drugi koji zahtjeva direktan kontakt između stanica (Davies i Davies, 2010.). Iako je konjugacija glavni mehanizam prijenosa gena novija istraživanja ukazuju da je važnost transdukcije i transformacije za razvoj AMR veći nego što se do sada smatralo (Frieri i sur., 2017.).

Adaptivna rezistencija na jedan ili više antibiotika, nastaje djelovanjem okolišnih čimbenika poput: stresa, pH ili premale doze antibiotika. Smatra se da je ovakav oblik rezistencije prolazan i da nestaje kada se uklone pogodovni čimbenici. Posljedica je genske modulacije zbog odgovora na promjene u okolišu (Christaki i sur., 2020.).

Antibiotici se u mliječnoj industriji primjenjuju u liječenju i prevenciji mastitisa, stoga je nadzor AMR važan za javno zdravstvo (Saini i sur., 2012.). Smatra se da je primjena kloksacilina za zasušivanje krava povezana s razvojem multirezistentne bakterije *S. aureus* izolirane iz uzoraka mlijeka (Vanderhaeghen i sur., 2010.). Cefitofur se često koristi za liječenje koliformnih mastitisa pa su u uzorcima mlijeka nađeni rezistentni oblici bakterija *E. coli* i *Klebsiella* spp. (Hammad i sur., 2008.), a izolirani su iz filtera na mliječnim farmama (Dolejska i sur., 2011.). Minst i sur. (2012.) navode AMR na tetracikline, eritromicin, pirlimicin i gentamicin sojeva *Streptococcus* spp. izoliranih iz uzoraka mlijeka; nadalje, navode kako je rezistencija bakterije *S. uberis* znatno veća u odnosu na *S. dysgalactiae* i *S. agalactiae*. Isto su tako ovi autori istraživali i rezistenciju najčešćih uzročnika mastitisa na mliječnim farmama. Najčešće se uočava rezistencija

bakterije *S. aureus* na penicilin, dok je kod *E. coli* i *Klebsiella* spp. prisutna rezistencija na tetracikline. Kod sve tri vrste dokazani su multirezistentni sojevi. Iako je dokazan porast minimalne inhibicijske koncentracije β - laktamskih antibiotika za streptokokne vrste (Minst i sur., 2012.) te uočena pojava blage rezistencije bakterije *S. aureus* na cefalosporine 3. generacije, koji se koriste za liječenje kliničkih oblika bolesti (Saini i sur., 2012.), zbog svoje učinkovitosti β - laktamski antibiotici i dalje ostaju prvi izbor u liječenju mastitisa. Naime, dosadašnja istraživanja pokazuju nisku stopu rezistencije uzročnika mastitisa na antimikrobne tvari (cefalosporini 3. generacije, inhibitori β - laktamaze i fluorokinoloni) koje su od značenja za humanu medicinu. Isto je tako nizak i rizik za prijenos AMR bakterija iz mlijeka i mliječnih proizvoda na ljudsku populaciju (Saini i sur., 2012.).

Selektivno zasušivanje

Mliječne se krave na kraju laktacije zasušuju na više načina. Prema istraživanjima najbolja metoda je rutinska aplikacija antibiotika produljenog djelovanja u sve četvrti vimena nakon završne mužnje. Ovim postupkom broj patogena u mliječnoj žlijezdi se smanjuje, ali se istodobno preventivno koristi antibiotik i kada to nije neophodnom potrebno (Bačić, 2009., Mačesić i sur., 2012.). Zasušivanje krava aplikacijom antibiotika ima velik utjecaj na zdravlje vimena, ali je dokazano da postoje i mehanizmi koji bi mogli preuzeti zaštitnu ulogu u slučaju da se antibiotici prestanu preventivno koristiti. Selektivna primjena intramamarnih antibiotika kojom bi se tretirale samo inficirane četvrti, prihvatljiv je i učinkovit način smanjenja uporabe antibiotika. Takav se pristup u skandinavskim zemljama provodi već godinama te je u Norveškoj smanjena stopa kliničkog mastitisa za

60 %, smanjen je broj somatskih stanica (BSS) u laktofrizu s 250.000 st/mL mlijeka na 114.000 st/mL mlijeka te su smanjeni i ukupni troškovi mastitisa s 9.2 % na 1,7 % cijene mlijeka (Scherpenzeel i sur., 2014.).

Učinkovitost selektivnog zasušivanja ovisi o kriteriju odabira krava za zasušenje primjenom intramamarnih antibiotika. Protokoli za odabir krava trebaju biti dovoljno precizni, jednostavni za interpretaciju, jeftini, sigurni, certificirani i dostupni za uporabu. Kriterij za odabir krava može se temeljiti na mikrobiološkoj pretrazi i određivanju BSS prilikom zasušivanja (Zecconi i sur., 2019.).

Mikrobiološka pretraga je najobjektivniji način za odabir krava (Scherpenzeel i sur., 2014.). Istraživanje provedeno u SAD koristilo je brze mikrobiološke testove te su antibioticima zasušene samo bakteriološki pozitivne četvrti. Bakteriološki negativne četvrti nisu liječene i zasušene su primjenom unutarnjih sisnih zatvarača. Autori navode da su primjenu antibiotika smanjili za 48 % uz neznatne razlike od rizika za nastanak IMI nakon teljenja (Patel i sur., 2017.). Nadalje, primjena brzih mikrobioloških testova na farmi put je prema smanjenju antibiotika bez negativnog učinka na proizvodnju i kvalitetu mlijeka. Krave s bakteriološki negativnim uzorcima mlijeka nakon 24 sata od testiranja zasušene su bez intramamarnih antibiotika uz primjenu unutarnjih sisnih zatvarača (Cameron i sur., 2015.).

BSS se primjenjuje kao najčešći kriterij za odabir krava koje je primjenom intramamarnih antibiotika potrebno zasušiti (Scherpenzeel i sur., 2014.). BSS nije idealan pokazatelj IMI vimena, ali je jeftin i praktičan način prognoze zdravlja mliječne žlijezde (Schukken i sur., 2003.). BSS u mlijeku desetljećima se koristi kao praktičan i jednostavan način utvrđivanja mastitisa. Mliječna se žlijezda smatra zdravom ukoliko je BSS manji od 200.000/mL. BSS se koristi i kao važan

parametar kakvoće mlijeka, a povećava se zbog propusnosti krvnih žila vimena te prelaska iona, proteina i upalnih stanica u mlijeko (Mačešić i sur., 2016., Knežević i sur., 2021.). Industrijska granica BSS u Hrvatskoj i ostalim Europskim zemljama postavljena je na <400.000/mL mlijeka.

Scherpenzeel i sur. (2014) proveli su istraživanje da bi utvrdili učinkovitost antibiotika kod krava s niskim BSS. U studiju su uključili primiparne i multiparne krave koje su na posljednjoj mužnji prije zasušivanja imale BSS < 150.000 st/mL, odnosno BSS <250.000 st/mL mlijeka. Četvrti koje su zasušene bez primjene antibiotika imale su veću incidenciju kliničkog mastitisa nakon teljenja te povećan BSS 1. i 14. dan laktacije. Autori navode da veći BSS prije zasušivanja povećava rizik od pojave kliničkog mastitisa i povisuje BSS u sljedećoj laktaciji. Dokazali su pozitivan učinak antibiotika pri zasušivanju krava kao i njegovu preventivnu ulogu. S druge strane, usprkos povećanoj potrebi korištenja antibiotika za liječenje novonastalih mastitisa, dokazali su mogućnost smanjenja ukupne primjene antibiotika u stadu za 85 %. Lipkens i sur. (2019.) su određivali BSS tri dana prije zasušivanja i usporedili podatke s bakteriološkom kulturom uzoraka mlijeka prikupljenih 5 dana prije zadnje mužnje. Autori zaključuju kako je primjenom BSS moguće precizno utvrditi inficirane krave, ali da rezultat ovisi o prevalenciji subkliničkog mastitisa u stadu, proizvodnji mlijeka i paritetu krava, a da navedene parametre treba uzeti u obzir prilikom odabira granične vrijednosti BSS. Scherpenzeel i sur. (2016.) su procjenjivali zdravlje vimena, primjenu antimikrobnih sredstava i ekonomsku isplativost s obzirom na različite kriterije prilikom zasušivanja krava. Najveće smanjenje antibiotika (60 %) postiglo se u skupini krava koje su se otelile do dva puta i BSS < 150.000 st/mL na posljednjoj mužnji i onih koje su se telile više od dva puta s BSS < 250.000 st/ml na posljednjoj mužnji.

Istraživanje provedeno u Italiji pokazuje da je najbolja granična vrijednost, kao kriterij za odabir krava, BSS <100.000 st/mL za prvotelke i BSS <200.000 st/mL za ostale krave. Studija provedena na švicarskim farmama mliječnih krava odredila je kao graničnu vrijednost BSS < 150.000 st/mL i negativan mastitis test kao kriterij za zasušenje bez antibiotika uz aplikaciju unutarnjeg sisnog zatvarača. Primjena navedenog kriterija smanjila je uporabu antibiotika za 63 % uz povoljan učinak na zdravlje mliječne žlijezde (Bucher i Bleul, 2019.)000 cells/ml or a negative California mastitis test (CMT. Rowe i sur. (2020.) ističu da krave koje su tijekom laktacije imale do dva slučaja mastitisa i/ili BSS > 200.000 st/mL treba zasušiti intramamarnom aplikacijom antibiotika.

Brojne studije koriste različite kriterije za selektivno zasušenje krava, ali to zahtjeva kvalitetno praćenje i analizu podataka na farmi kao što su slučajevi kliničkih mastitisa, redovito određivanje BSS, podatci o mliječnosti i dr. (Scherpenzeel i sur., 2016.). Prelazak na model selektivnog zasušivanja može dovesti do prolaznog povećanja incidencije kliničkog mastitisa i BSS uz istodobno ukupno smanjenje korištenja antibiotika (Scherpenzeel i sur., 2014.). Provedene studije dokazale su uspješno smanjenje korištenja antibiotika uz prihvatljive posljedice na zdravlje vimena i proizvodnju mlijeka te time dokazale uspješnu implementaciju protokola selektivnog zasušivanja (Vaquez i sur., 2018., Rowe i sur., 2020., Niemi i sur., 2021., Santman-Berends i sur., 2021.).

Zaključci

Pravilno proveden suhostaj tijekom sljedeće laktacije omogućava iskorištavanje punog potencijala mliječne žlijezde, liječenje postojećih i prevenciju novih intramamarnih infekcija. Preventivna primjena antibiotika za zasušivanje ima pozitivan učinak na

proizvodnju i kvalitetu mlijeka, ali povećava rizik od razvoja rezistentnih bakterija i predstavlja prijetnju za javno zdravlje. Selektivno zasušivanje, uz pravilan odabir kriterija, ekonomski je isplativo i pozitivno utječe na smanjenje uporabe antibiotika. Kriteriji za odabir krava za selektivno zasušivanje razlikuju se među zemljama. Svaka država treba provesti vlastito istraživanje za odabir optimalnog kriterija za selekciju krava koji je učinkovit i isplativ i stočarima i veterinarima. Veterinare i stočare potrebno je educirati o pozitivnim i negativnim učincima selektivnog zasušenja u skladu sa smjernicama Komisije Europske unije o smanjenju uporabe antibiotika u veterinarskoj medicini.

Literatura

- BAČIĆ, G. (2009): Dijagnostika i liječenje mastitisa u goveda. Zagreb: Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- BAYLAY, J., M. A. BLAIR JESSICA, M. A. WEBBER, D. O. OGBOLU and L. J. V. PIDDOCK (2015): Molecular mechanisms of antibiotic resistance, *Nat. Rev. Microbiol.* 13, 42-51. 10.1038/nrmicro3380
- BENIĆ, M., N. MAČEŠIĆ, L. CVETNIĆ, B. HABRUN, Ž. CVETNIĆ, R. TURK, D. ĐURIČIĆ, M. LOJKIĆ, V. DOBRANIĆ, VESNA, H. VALPOTIĆ, J. GRIZELJ, D. GRAČNER, J. GRBAVAC and M. SAMARDŽIJA (2018): Bovine mastitis: a persistent and evolving problem requiring novel approaches for its control - a review. *Vet. arhiv* 88, 535-557. 10.24099/vet.arhiv.0116
- BENNANI, H., A. MATEUS, N. MAYS, E. EASTMURE, K. D. C. STÄRK and B. HÄSLER (2020): Overview of evidence of antimicrobial use and antimicrobial resistance in the food chain. *Antibiotics* 9, 1-18. 10.3390/antibiotics9020049
- BUCHER, B. and U. BLEUL (2019): The effect of selective dry cow treatment on the udder health in swiss dairy farms. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 161, 533-544. 10.17236/sat00219
- BUROVIĆ, J. (2020): Isolation of bovine clinical mastitis bacterial pathogens and their antimicrobial susceptibility in the Zenica region in 2017. *Vet. stn.* 51, 47-52. (In Croatian). 10.46419/vs.51.1.5
- CAMERON, M., G. P. KEEFE, J. P. ROY, H. STRYHN, I. R. DOHOO and S. L. MCKENNA (2015): Evaluation of selective dry cow treatment following on-farm culture: Milk yield and somatic cell count in the subsequent lactation. *J. Dairy Sci.* 98, 2427-2436. 10.3168/jds.2014-8876
- CHRISTAKI, E. and M. MARCOU and A. TOFARIDES (2020): Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J. Mol. Evol.* 88, 26-40. 10.1007/s00239-019-09914-3
- DAVIES, J. and D. DAVIES (2010): Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 74, 417-433. 10.1128/MMBR.00016-10
- DOLEJSKA, M., Z. JURČICKOVA, I. LITERAK, L. POKLUDOVA, J. BURES, A. HERA, L. KOHOUTOVA, J. SMOLA and A. CIZEK (2011): IncN plasmids carrying blaCTX-M-1 in *Escherichia coli* isolates on a dairy farm. *Vet. Microbiol.* 149, 513-516. 10.1016/j.vetmic.2010.11.032
- DŽIDIĆ, A. (1999): Physiology of Lactation and Machine Milking. *Physiol. Lact. ... Mljekarstvo* 49, 163-174.
- FRIERI, M., K. KUMAR and A. BOUTIN (2017): Antibiotic resistance. *J. Infect. Public Health.* 10, 369-378. 10.1016/j.jiph.2016.08.007
- HAABER, J., J. R. PENADÉS and H. INGMER (2017): Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 25, 893-905. 10.1016/j.tim.2017.05.011
- HAMMAD, A. M., A. M. AHMED, Y. ISHIDA and T. SHIMAMOTO (2008): First characterization and emergence of SHV-60 in raw milk of a healthy cow in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 70, 1269-1272. 10.1292/jvms.70.1269
- KNEŽEVIĆ, K., V. DOBRANIĆ, D. ĐURIČIĆ, M. SAMARDŽIJA, M. BENIĆ, I. GETZ, M. EFENDIĆ, L. CVETNIĆ, J. ŠAVORIĆ, I. BUTKOVIĆ, M. CVETNIĆ, M. MAZIĆ and N. MAČEŠIĆ (2021): Use of somatic cell count in the diagnosis of mastitis and its impacts on milk quality. *Vet. stn.* 52, 751-764. (In Croatian). 10.46419/vs.52.6.11
- LIPKENS, Z., S. PIEPERS, A. DE VISSCHER and S. DE VliegHER (2019): Evaluation of test-day milk somatic cell count information to predict intramammary infection with major pathogens in dairy cattle at drying off. *J. Dairy Sci.* 102, 4309-4321. 10.3168/jds.2018-15642
- MAČEŠIĆ, N., G. BAČIĆ, K. BOŽIČEVIĆ, M. BENIĆ, T. KARADJOLE, N. PRVANOVIĆ BABIĆ, M. LOJKIĆ, M. EFENDIĆ, I. BAČIĆ and M. PAVLAK (2016): Assessment of the Zagreb mastitis test in diagnosis of subclinical mastitis in dairy cattle. *Vet. arhiv* 86, 475-485.
- MAČEŠIĆ, N., T. KARADJOLE, G. BAČIĆ, M. BENIĆ, M. KARADJOLE, S. VINCE, M. LIPAR and M. CERGOJ (2012): Aetiology and prevalence of bovine intramammary infection at drying off. *Vet. arhiv.* 82, 125-131.
- MINST, K., E. MÄRTLBAUER, T. MILLER and C. MEYER (2012): Short communication: *Streptococcus* species isolated from mastitis milk samples in Germany and their resistance to antimicrobial agents. *J. Dairy Sci.* 95, 6957-6962. 10.3168/jds.2012-5852
- NIEMI, R. E., M. HOVINEN, M. J. VILAR, H. SIMOJOKI and P. J. RAJALA-SCHULTZ (2021):

- Dry cow therapy and early lactation udder health problems-Associations and risk factors. *Prev. Vet. Med.* 188. 10.1016/j.prevetmed.2021.105268
21. PATEL, K., S. M. GODDEN, E. E. ROYSTER, J. A. TIMMERMAN and B. A. CROOKER (2017): Pilot study : Impact of using a culture-guided selective dry cow therapy program targeting quarter-level treatment on udder health and antibiotic use. *Bov. Pract.* 51, 48-57.
 22. ROWE, S. M., S. M. GODDEN, D. V. NYDAM, P. J. GORDEN, A. LAGO, A. K. VASQUEZ, E. ROYSTER, J. TIMMERMAN and M. J. THOMAS (2020): Randomized controlled trial investigating the effect of 2 selective dry-cow therapy protocols on udder health and performance in the subsequent lactation. *J. Dairy Sci.* 103, 6493-6503. 10.3168/jds.2019-17961
 23. SAIDI, R., Z. CANTEKIN, N. MIMOUNE, Y. ERGUN, H. SOLMAZ, D. KHELEF and R. KAIDI (2021): Investigation of the presence of slime production, VanA gene and antiseptic resistance genes in *Staphylococci* isolated from bovine mastitis in Algeria. *Vet. stn.* 52, 57-63. 10.46419/vs.52.1.9
 24. SAINI, V., J. T. MCCLURE, D. LÉGER, G. P. KEEFE, D. T. SCHOLL, D. W. MORCK and H. W. BARKEMA (2012): Antimicrobial resistance profiles of common mastitis pathogens on Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci.* 95, 4319-4332. 10.3168/jds.2012-5373
 25. SANTMAN-BERENDS, I. M. G. A., K. W. H. VAN DEN HEUVEL, T. J. G. M. LAM, C. G. M. SCHERPENZEEL and G. VAN SCHAİK (2021): Monitoring udder health on routinely collected census data: Evaluating the short- to mid-term consequences of implementing selective dry cow treatment. *J. Dairy Sci.* 104, 2280-2289. 10.3168/jds.2020-18973
 26. SCHERPENZEEL, C. G. M., I. E. M. DEN UIJL, G. VAN SCHAİK, R. G. M. O. RIEKERINK, H. HOGVEEN and T. J. G. M. LAM (2016): Effect of different scenarios for selective dry-cow therapy on udder health, antimicrobial usage, and economics. *J. Dairy Sci.* 99, 3753-3764. 10.3168/jds.2015-9963
 27. SCHERPENZEEL, C. G. M., I. E. M. DEN UIJL, G. VAN SCHAİK, R. G. M. OLDE RIEKERINK, J. M. KEURENTJES and T. J. G. M. LAM (2014): Evaluation of the use of dry cow antibiotics in low somatic cell count cows. *J. Dairy Sci.* 97, 3606-3614. 10.3168/jds.2013-7655
 28. SCHUKKEN, Y. H., D. J. WILSON, F. WELCOME, L. GARRISON-TKOFOSKY and R. N. GONZALEZ (2003): Monitoring udder health and milk quality using somatic cell counts. *Vet. Res.* 34, 579-596. 10.1051/vetres:2003028
 29. SMITH, K. L., D. A. TODHUNTER and P. S. SCHOENBERGER (1985): Environmental pathogens and intramammary infection during the dry period. *J. Dairy Sci.* 68, 402-417. 10.3168/jds.S0022-0302(85)80838-9
 30. TAMIĆ ANDRIJAŠEVIĆ. A., S. LUCIĆ and T. TAMIĆ (2018): Rezistencija na antibiotike u Hrvatskoj. *Medicina flumienensis* 54, 312-321. 10.21860/medflum2018_203562
 31. TURK, R., M. KOLEDIĆ, N. MAČEŠIĆ, M. BENIĆ, V. DOBRANIĆ, D. ĐURIČIĆ, L. CVETNIĆ and M. SAMARDŽIJA (2017): The role of oxidative stress and inflammatory response in the pathogenesis of mastitis in dairy cows. *Mljekarstvo* 67, 91-101. 10.15567/mljekarstvo.2017.0201
 32. VANDERHAEGHEN, W., T. CERPENTIER, C. ADRIAENSEN, J. VICCA, K. HERMANS and P. BUTAYE (2010): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 associated with clinical and subclinical mastitis in Belgian cows. *Vet. Microbiol.* 144, 166-171. 10.1016/j.vetmic.2009.12.044
 33. VASQUEZ, A. K., D. V. NYDAM, C. FODITSCH, M. WIELAND, R. LYNCH, S. EICKER and P. D. VIRKLER (2018): Use of a culture-independent on-farm algorithm to guide the use of selective dry-cow antibiotic therapy. *J. Dairy Sci.* 101, 5345-5361. 10.3168/jds.2017-13807
 34. ZECCONI, A., G. SESANA, D. VAIRANI, M. CIPOLLA, N. RIZZI and L. ZANINI (2019): Somatic cell count as a decision tool for selective dry cow therapy in Italy. *Ital. J. Anim. Sci.* 18, 435-440. 10.1080/1828051X.2018.1532328

Selective dry cow treatment

Nino MAČEŠIĆ, DVM, PhD, Associate Professor, Goran BAČIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Martina LOJKIĆ, DVM, PhD, Associate Professor, Marko SAMARDŽIJA, DVM, PhD, Full Professor, Nikica PRVANOVIĆ BABIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Ivan BUTKOVIĆ, DVM, PhD, Senior Assistant, Juraj ŠAVORIĆ, DVM, PhD, Assistant, Maša EFENDIĆ, DVM, PhD, Assistant, Tugomir KARADJOLE, DVM, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia; Iva BAČIĆ, DVM, Veterinary station „Vrbovec“, Croatia; Miroslav BENIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Croatia

Mastitis is the most common disease in dairy cows and most antibiotics are used for treatment and prevention. Frequent, inappropriate, or unnecessary use of antimicrobials poses a major risk for

accelerated development of antimicrobial resistance. Transmission of antimicrobial-resistant pathogens to humans is possible via milk and dairy products, and guidelines for the rational use of antimicrobials in veterinary

medicine are prescribed. In dairy farming, most antibiotics are used to prevent mastitis at drying off. At the same time, antibiotics are used unnecessarily even in uninfected animals. An alternative strategy that promotes lower antimicrobial usage is selective dry cow therapy, where only cows with mastitis receive antibiotic treatment. However, an issue in the implementation of selective dry cow treatment is the criteria applied for selecting the cow for drying off with antibiotics. Cow selection protocols should be sufficiently accurate, easy to perform and interpret, cost-effective, safe, certifiable, and applicable in different areas of a country. The criteria for cow selection can be based on bacteriological culture of milk, somatic cell count at drying off, incidence of clinical mastitis in previous lactation, parity, or any of their combinations. Bacteriological culture of milk is the gold standard, though somatic cell count at the

last milking has proven to be a reliable indicator for cow selection to drying off with antibiotics without negative effects on milk production. The thresholds of <100,000 cells for primiparous cows and <200,000 cells for pluriparous cows are suggested as an efficient and sustainable decision tool. One way to further optimise antibiotic usage at drying-off is potentially drying-off at the quarter-level. In mastitis control strategies, optimal management of dry cows and their transition to a subsequent lactation is crucial, although considerable progress in the understanding of the epidemiology, immunology, diagnostics and pathogenesis of intramammary infection (IMI) in the dry period has been made over the years. The management of risk on IMI in the dry period is often underestimated in daily practice.

Key words: *cow; mastitis; dry period; selective dry cow treatment; antimicrobial resistance*