

TADEUSZ MARCINIAK
Ustka

Próba ustalenia czynników wpływających na przenikanie do mleka antybiotyków wprowadzanych domacicznie u krów

W okresie ostatniego ćwierćwiecza podstawową metodą leczenia stanów zapalnych macicy u krów stało się miejscowe stosowanie preparatów antybiotykowych. Na początku lat 60-tych zrodziło to zainteresowania badawcze, dotyczące możliwości wydalania z mlekiem antybiotyków inlokowanych domacicznie. Liczba badań była jednak stosunkowo mała, a wyniki ich rażąco sprzeczne (8). Walser (7) dokonując w 1979 r. oceny badań dotyczących omawianego tematu wyraził pogląd, iż za bezsporną trzeba uznać możliwość przenikania do mleka antybiotyków wprowadzanych domacicznie w okresie *puerperium*. W odniesieniu do innych faz cyklu produkcyjno-rozrodczego u krów mlecznych zagrożenie uważał za nadal otwar-

te. Zdecydowana większość badaczy podejmujących przedstawiany temat interesowała się nim jako zagadnieniem sanitarnym, dążąc do określenia stopnia i zakresu zagrożenia zdrowia ludzi po spożyciu mleka pochodzącego od krów, u których przeprowadzono miejscowe leczenie macicy antybiotykami. W Polsce Żebracki i Lubieniecki (9, 10) rozważali kwestię oddziaływania antybiotyków wprowadzanych domacicznie na florę bakteryjną gruczołu mlekowego donosząc nawet o wyleczeniu tą drogą 11 płatów wymienia dotkniętych zapaleniem podklinicznym.

Prezentowane w niniejszym omówieniu badania własne miały na celu: a) ustalenie zakresu, stopnia i czasu przenikania do mleka antybiotyków najczęściej stosowanych domacicznie w praktyce terenowej oraz stanowiły próbę określenia czynników i okoliczności, od których zjawisko to zależy. Uzyskanie tych danych wa-

runkuje zasadne i szczegółowe sformułowanie wniosków dotyczących przydatności do spożycia mleka po miejscowym leczeniu macicy antybiotykami oraz określenie niezbędnego czasu karencji; b) określenie wpływu antybiotyków inlokowanych domacicznie na zachowanie się flory bakteryjnej wymienia. Brano pod uwagę zarówno groźbę powstawania w gruczole mlekowym szczepów antybiotykoopornych, jak i możliwość likwidacji patogennej flory wymienia w wyniku leczenia zapalenia macicy antybiotykami (6, 9, 10).

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w latach 1977—79 na 131 krowach w pięciu dużych stadach należących do państwowych przedsiębiorstw gospodarki rolnej woj. śląskiego. Realizowano je w trakcie planowych czynności wynikających z nadzoru weterynaryjnego nad rozrodem krów. Każdy cykl badań w wybranej grupie krów składał się z następujących czynności:

- oceny klinicznej narządu rodnego z możliwie dokładnym określeniem fazy cyklu jajnikowego,
- badania gruczołu mlekowego łącznie z próbą Schalma,
- pobrania do badania bakteriologicznego prób mleka i wypłuczyn z macicy przed podaniem antybiotyków,
- pozyskiwania prób mleka do badań laboratoryjnych co 6 godzin, aż do 48 godziny po inlokacji domacicznej określonego antybiotyku w ustalonej dla grupy zwierząt dawce,

Okres ten w niektórych doświadczeniach przedłużono do 96 i 104 godzin.

Do wlewów domacicznych używano roztworów lub zawiesin wodnych preparatów Detreomycinum in subst. Polfa, Lautecin-Polfa i Polzomycyna-Biowet. W jednej grupie krów jako nośnika użyto jałowego odwaru z siemienia lnianego, w innej wprowadzono domacicznie we wczesnym okresie poporodowym brykietki Furometrit.

Tab. 1. Przenikanie do mleka antybiotyków podanych domacicznie u krów bez zmian chorobowych narządu rodnego

Nazwa użytego preparatu	Liczba badanych prób mleka ogółem	Odsetek wyników dodatnich w próbach mleka pobranych w określonych przedziałach czasowych (godz.) po podaniu							
		6	12	18	24	30	36	42	48
Detreomycinum in subst. Polfa 1,0—1,5 g.	160	45,0	75,0	60,0	40,0	15,0	15,0	0	0
Lautecin — Polfa 1,0—1,5 g.	72	33,3	33,3	22,2	0	33,3	11,1	0	0
Razem	232	41,4	62,1	48,3	27,6	20,7	13,7	0	0

Badania laboratoryjne obejmowały:

- analizę bakteriologiczną wypłuczyn z macicy i prób mleka pobranych przed podaniem antybiotyków,
- badanie tychże prób mleka na obecność naturalnych czynników hamujących,
- badanie bakteriologiczne oraz wykrywanie obecności antybiotyków w próbach mleka pobieranych po inlokacji antybiotyków,
- wyrwykową kontrolę 20 losowo wybranych prób surowicy krwi, pobranych w 2 godziny, a następnie co 6 godzin od zastosowania antybiotyków.

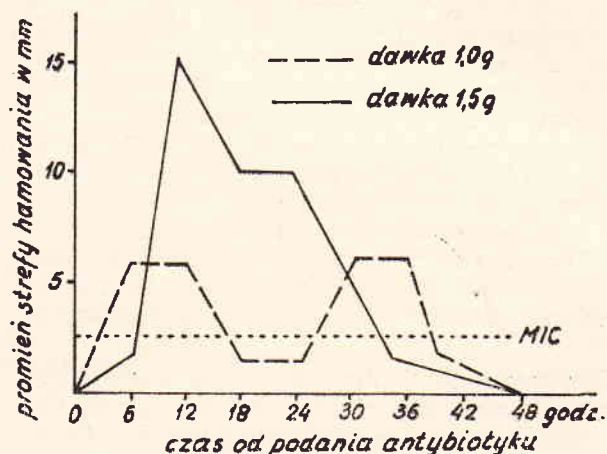
Wykrywanie antybiotyków przeprowadzono metodą płytkowo-dyfuzyjną przy użyciu jako drobnoustroju testowego muzealnego szczepu *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* 209 nr 25, udostępnionego przez Instytut Weterynarii w Puławach. Najmniejsze stężenie hamujące dla deteomycyny wyniosło w podanych warunkach doświadczenia 2,5 mcg/1 ml, zaś dla preparatów zawierających chlorowodorek tetracykliny 0,125 mcg/1 ml tego antybiotyku, działającego łącznie z laurylosiarczanem propionianu erytromycyny, wzgl. fosforanem oleandomycyny. W badaniach bakteriologicznych stosowano posiewy na podłożach zwykłych, namnażających i wybiórczych przestrzegając metodyki zalecanej przez Instytut Weterynarii w Puławach dla pracowni ZHW.

Wyniki i omówienie

W grupie 29 krów, u których badaniem klinicznym nie stwierdzono zmian chorobowych dróg rodnych ujawniono przenikanie antybiotyków z macicy do mleka już przy dawce 1,0 do 1,5 g deteomycyny, lub preparatu Lautecin zawierającej 1,0 g chlorowodorku tetracykliny. Ogółem na 232 badane próby mleka stwierdzono obecność antybiotyków w 66 przypadkach, tj. w 28,5%. Szczegółowe zestawienie wyników podano w tab. 1.

Badania wykonane w grupie kontrolnej wykazały wyraźną zależność wyników od fazy cyklu jajnikowego. U żadnej z 6 krów tej grupy, będących w fazie estralnej i proestralnej nie stwierdzono obecności antybiotyków w mleku. W grupie 90 krów wykazujących różnego rodzaju i stopnia zmiany chorobowe narządu rodowego ta podstawowa zależność znalazła pełne potwierdzenie. Przedstawiono ją w tab. 2. Stwierdzenie, że w estrogenowej fazie cyklu jajnikowego przenikanie antybiotyków z macicy do mleka zachodzi tylko wyjątkowo, w śladowych ilościach i przez krótki okres czasu

znajduje tylko pośrednie potwierdzenie w wynikach innych badań. Wielu autorów wybierało do badań właśnie krowy w okresie rui, zakładając *a priori*, że jest to okres optymalny dla wchłaniania antybiotyków ze światła macicy. Autorzy ci uzyskali całkowicie lub głównie negatywne wyniki (2, 3, 5). Niestety większość dostępnych prac nie zawiera szczegółowego rozważania faz cyklu jajnikowego, a używane określenia są często mało precyzyjne. W badaniach Gedeka i wsp. (4) w odniesieniu do całej grupy samic mówi się, że były w okresie *puerperium* — mając na uwadze krowy będące od 12 godzin do 3 miesięcy po wycieleniu. Jest oczywiste, że przy tak szeroko ujmowanym pojęciu *puerperium* zwierzęta wykazywały niewątpliwie różne fazy cyklu jajnikowego, co mogło być istotną przyczyną negatywnych wyników części badań. W badaniach własnych dopiero porównanie wyników uzyskanych u samic wykazujących tę samą fazę cyklu jajnikowego pozwoliło na prześledzenie wpływu innych czynników. Jednym z nich jest ilość zastosowanego antybiotyku. Graniczna dawka, przy której można było wykazać działanie ha-



Ryc. 1. Przenikanie do mleka deteomycyny mikro-nizowanej podanej domacicznie w dawce 1,0 i 1,5 g na zwierzę u krów ze zdrowym narządem rodnym i będących w tej samej fazie cyklu jajnikowego

Tab. 2. Przenikanie do mleka antybiotyków podanych domacicznie u krów w różnych fazach cyklu jajnikowego

Faza cyklu jajnikowego	Liczba krów badanych	Stwierdzono antybiotyk		Odsetek prób mleka, w których stwierdzono obecność antybiotyków w określonych przedziałach czasowych (godz.) po podaniu domacicznym							
		sztuk	%	6	12	18	24	30	36	42	48
Proestrus	16	9	56,2	18,7	25,0	18,7	18,8	12,5	6,2	0	0
Estrus	12	1	8,3	8,3	8,3	8,3	0	0	0	0	0
Metestrus	22	22	100,0	54,5	72,7	77,3	68,2	59,1	9,1	9,1	0
Diestrus, anestrus (acyklia)	21	21	100,0	52,4	76,2	71,4	66,7	61,9	33,3	14,3	0
Wczesne <i>puerperium</i>	19	19	100,0	10,5	57,9	73,7	47,4	10,5	5,2	10,5	0

mujące w mleku wyniosła dla detreomycyny 2,5 do 3,0 mg/1 kg ciężaru ciała, zaś dla preparatów mieszanych ilość odpowiadająca 2,0 do 2,5 mg chlorowodoru tetracykliny na 1 kg ciężaru ciała. Po zastosowaniu niskich dawek antybiotyków zaobserwowano zadziwiające zjawisko naprzemiennego pojawiania się ich w mleku i zanikania w różnych interwałach, trwających od 6 do 18 godzin. Po podaniu wyższej dawki wydalanie miało charakter ciągły (ryc. 1). Ustalenie takiego charakteru wydalania antybiotyków inlokowanych domacicznie w niskich dawkach wydaje się mieć również pewne znaczenie dla wyjaśnienia rażących rozbieżności w wynikach badań uzyskanych przez różnych autorów.

Istotnym czynnikiem wpływającym na proces przenikania antybiotyków ze światła macicy do mleka okazało się nasilenie zmian zapalnych w obrębie narządu rodno. Wykazano to szczególnie wyraźnie w przypadku krów wykazujących wyższego stopnia zmiany zapalne (E_2-E_3), którym podano detreomycynę w trzykrotnie wyższej dawce, a mimo to promień strefy hamowania był wyraźnie mniejszy niż u zwierząt dotkniętych zapaleniami macicy o słabszym nasileniu (E_1), po podaniu zaledwie 1/3 dawki tego samego antybiotyku. Obecność antybiotyków w mleku stwierdzono jednak również w bardzo ciężkich stanach zapalnych macicy, jeżeli działało się to w lutealnej fazie cyklu i przy infuzji antybiotyków o stosunkowo znacznym, stopniu rozcieńczenia (objętość wlewów 150—200 ml.). Po podaniu 2 krowom takiej samej dawki antybiotyku w postaci brykietek domacicznych nie wykazano jego obecności w mleku w żadnym przedziale czasowym.

Po infuzji domacicznej preparatu Lautecin w roztworze siemienia lnianego zjawisko hamowania wzrostu szczepu testowego stwierdzono między 32 a 56 godziną, a więc znacznie później niż po podaniu w roztworach wodnych.

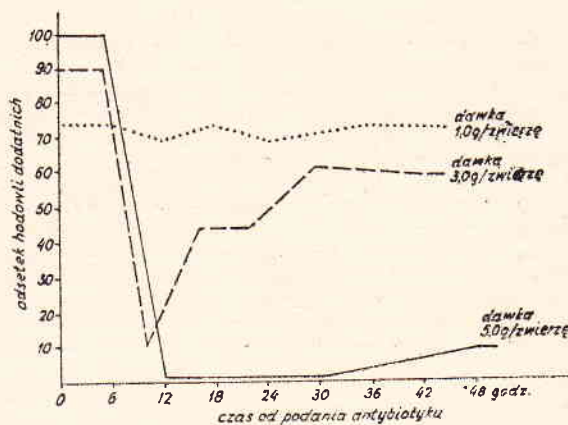
W wyniku wprowadzenia domacznego pałeczki Furometrit u krów o niepowikłanym przebiegu porodu obecność antybiotyku w mleku wykazano dopiero po upływie 24 godzin, jednak łączny czas przenikania oraz stężenie na szczycie wydalania nie były mniejsze, niż po podaniu tej samej dawki detreomycyny w zawieszynie wodnej.

Ogółem w grupie krów dotkniętych schorzeniami dróg rodnych zbadano 720 prób mleka po leczniczym zastosowaniu antybiotyków w dawkach od 1,0 do 5,0 g ciał czynnych. Przenikanie antybiotyków do mleka stwierdzono w 216 przypadkach tj. w 30% badanych prób. Średni wskaźnik wyników dodatnich wyniósł dla detreomycyny 28,6%, zaś dla pozostałych preparatów 31%. Najwyższy odsetek prób dodatnich uzyskano po zastosowaniu detreomycyny w 24 godzinie (60,5%), zaś dla preparatów Lautecin i Polzomycyna w 12 godzinie (61,5%) po podaniu. Najdłuższy czasokres

wydalania z mlekiem dla antybiotyków podanych w roztworach lub zawieszinach wodnych wyniósł 42 godziny. Po infuzji w roztworze siemienia lnianego uległ on przedłużeniu do 56 godzin, zaś po wprowadzeniu w postaci brykietek do 60 godzin.

W surowicy krwi zjawisko hamowania występowało między 2 a 12 godziną po aplikacji leków. W dalszych przedziałach czasowych nie można było wykazać obecności antybiotyków we krwi. Jest znamienne, że w 7 przypadkach szczytowe stężenie antybiotyku w mleku było wyższe niż we krwi tych samych zwierząt.

Wyniki badań bakteriologicznych prób mleka pobranych przed i po wprowadzeniu domacicznym antybiotyków wykazały, że po zastosowaniu wysokich dawek wynoszących 3—5 g na zwierzę uzyskano wyraźne zmniejszenie zakażenia mleka, a nawet całkowite uwolnienie gruczołu mlekowego od patogennej i niepatogennej flory bakteryjnej. Wyniki badań w tym zakresie dotyczące działania detreomycyny ilustruje ryc. 2.



Ryc. 2. Wpływ domacicznego podania detreomycyny w różnych dawkach na stan flory bakteryjnej mleka

Wnioski

1. We wszystkich przypadkach stosowania domacicznego antybiotyków u krów we wczesnym okresie *puerperium* oraz w fazie lutealnej i postlutealnej cyklu jajnikowego winien obowiązywać zakaz przeznaczania mleka do konsumpcji; w tych przypadkach okres karencji dla detreomycyny i tetracyklin podawanych w roztworach lub zawieszinach wodnych należy ustalić na co najmniej 48 godzin, a dla postaci stężonych na 72 godziny.

2. Najbardziej bezpieczne pod względem sanitarnym jest miejscowe leczenie macicy antybiotykami w estrogenowej fazie cyklu jajnikowego.

3. Z uwagi na groźbę powstawania w gruczole mlekowym szczepów bakteryjnych opornych na działanie antybiotyków stosowanie ich w miejscowym leczeniu macicy winno się opierać na odpowiednio wysokich dawkach; nie

powinny one być niższe niż 8—10 mg/1 kg ciężaru ciała.

4. Przy stosowaniu dawek tego rzędu możliwe jest jednocześnie korzystne oddziaływanie na gruczoł mlekowy przy współistnieniu stanów podklinicznych lub zakażeń utajonych.

Piśmiennictwo

1. Blvetti A., Berchtold M.: Schweizer Arch. Tierheilk 116, 594, 1974.
2. Cannon R. Y., Hawkins G. E., Wiggins A. M.: J. Dairy Sci. 45, 769, 1962.
3. Gedek W., Fastner S., Günzler O.: Tierärztl. Umsch. 30, 223, 1975.
4. Gedek W., Matzke P., Fastner S., Hollwich W.: Tierärztl. Umsch. 30, 504, 1975.
5. Henningson R. W., Hurst V., Moore S. L., Kelly J. W.: J. Dairy Sci. 46, 195, 1963.
6. Kowalczyk S., Zabolicki K.: Życie wet. 6, 203, 1971.
7. Walsler K.: Tierärztl. Umsch. 34, 232, 1979.
8. Zabolicki K., Kowalczyk S., Krzywoszyński W., Szykiewicz Z., Rumińska A.: Medycyna Wet. 35, 55, 1979.
9. Zembracki A., Lubieniecki B.: Zesz. probl. Post. Nauk roln. 124, 349, 1971.
10. Zembracki A., Lubieniecki B.: Prz. hod. 12, 14, 1977.

Adres autora: dr Tadeusz Marciniak, ul. Polna 10 a, 76-210 Ustka

Марциняк Т. — Попытка установления факторов, влияющих на проникновение в молоко антибиотиков, вводимых внутриматочно, у коров.

После внутриматочного ввода у 131 коровы микронизированного дитреомидина и преп. Lautecin — Polfa и Polzomycyna — Biowet, содержащих хлористоводородный тетрациклин и эритромицин или олеандомицин, обнаружилось наличие антибиотиков в молоке через 42 часа после аппликации. Наивысший показатель положительных результатов был зарегистрирован на 12 (тетрациклин) и 24 часу (дитреомидин) после ввода. Установлено, что основным фактором, решающим о степени проникновения антибиотиков из матки в молоко, является функциональное состояние детородного органа. В эстрогенной фазе яичникового цикла поглощение антибиотиков из матки происходит лишь исключительно

но в микроконцентрации и в краткий период. Лютеальная и постлютеальная фазы цикла и период пуэрперия содействуют проникновению. После введения в концентрированном виде (брикеттики, густые суспензии) антибиотики появляются в молоке позже чем после инфузий водных растворов. В тяжелых воспалительных состояниях матки проникновение ограничено во времени, а концентрация в молоке ниже. После местного лечения матки антибиотиками в зависимости от вида средства должен обвязывать запрет потребления молока 48—72 ч.

Marciniak T. — A trial of the determination of factors influencing penetration into milk antibiotic applied intrauterinally in cows.

After intrauterine application of micronized ditreomycin or Lautecin-Polfa and polzomycin-Biowet containing tetracycline hydrochloride and erythromycin or oleandomycin in 131 cows, the presence of antibiotics was found in milk after 42 hr after their application. The highest index of positive results was noted after 12 hr (tetracycline) and 24 hr (ditreomycin) after the application of the antibiotic. It was found, that a functional state of the reproductive tract is a basic factor influencing the level of penetration of antibiotics from the uterus into milk. In oestrogenic phase of ovarian cycle absorption of antibiotics from the uterus is observed exceptionally, at a trace level and for a short period of time. Luteal and post-luteal phase and postpuerperal period favour penetration of antibiotics from the uterus into milk. Antibiotic applied in concentrated forms (briquettes, dense mixtures) appeared in milk later than infusions of water solutions of antibiotics. In gave inflammations of the uterus penetration of antibiotics into milk is time limited and their concentration in milk is lower. After a local treatment of the uterus with antibiotics, depending on the form of drugs, prohibition of milk consumption is required for 48—72 hr.

JOANNA SZTEYN

Wpływ składników mieszanek peklujących na antagonizm baktiofermentów w stosunku do wybranych bakterii

Katedra Higieny Produktów Zwierzęcych Wydziału Weterynaryjnego AR-T,
10-957 Olsztyn-Kortowo

Pod koniec lat pięćdziesiątych zarówno w USA jak i w Europie zaczęto wprowadzać do produkcji kiełbas fermentowanych czyste kultury bakteryjne, tzw. kultury starterowe. Użycie ich może się przyczynić do wytworzenia pożądanych cech organoleptycznych gotowego produktu, skraca okres jego przygotowania, zapewnia określoną trwałość, a także zapobiega niekorzystnym zmianom smakowo-zapachowym. Znane są również własności antagonistyczne kultur starterowych. Antagonizm bakteryjny spowodowany wprowadzeniem do surowca mięsnego kultur starterowych (baktiofermentów) odgrywa poważną rolę w technologii i higienie produktów mięsnych peklowanych. Mało poznany jest natomiast wpływ składników

mieszanek peklujących na to zjawisko. Celem niniejszej pracy było zbadanie własności antagonistycznych baktiofermentów w stosunku do wybranych drobnoustrojów ważnych w żywności z punktu widzenia sanitarnego oraz sprawdzenie, jaki wpływ na ten antagonizm wywierają składniki mieszanek peklujących.

Materiał i metody

Materiał do do badań stanowiły kultury starterowe otrzymane z Instytutu Badań nad Mięsem w Kulmbach (RFN) pod nazwami firmowymi Bactofermente 61 i Duplofermente 66 oraz następujące szczepy bakteryjne: *Bacillus cereus* nr 637, *Bacillus subtilis* nr 1309, *Salmonella typhimurium* nr 74, *Salmonella choleraesuis* nr 701, *Staphylococcus aureus* nr 1386, *Streptococcus faecium* nr 1144, *Streptococcus faecalis*