

## Asociația Națională A Fabricanților De Produse de Uz Veterinar - Date sintetice privind statusul farmaciilor veterinare din România în 2025

### National Association of Veterinary Product Manufacturers - Synthetic data on the status of veterinary pharmacies in Romania in 2025

**Dr. Nistor MAIEREAN**

Președinte ANFPUV, CMVI Dr. Maierean Nistor & Expert Tehnic Judiciar

maierean@gmail.com

**Cuvinte cheie:** ANFPUV, chestionar, farmacii veterinare

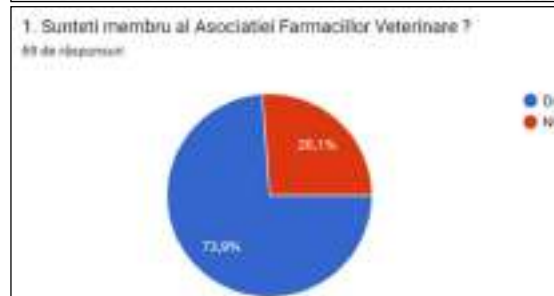
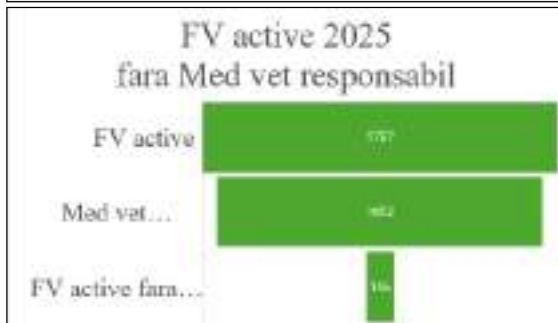
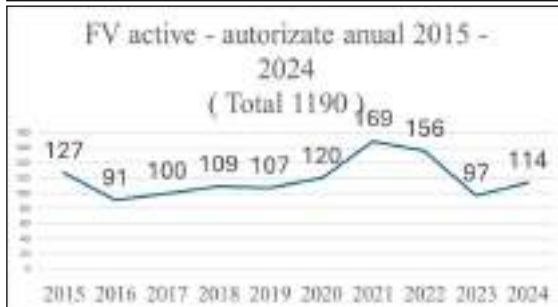
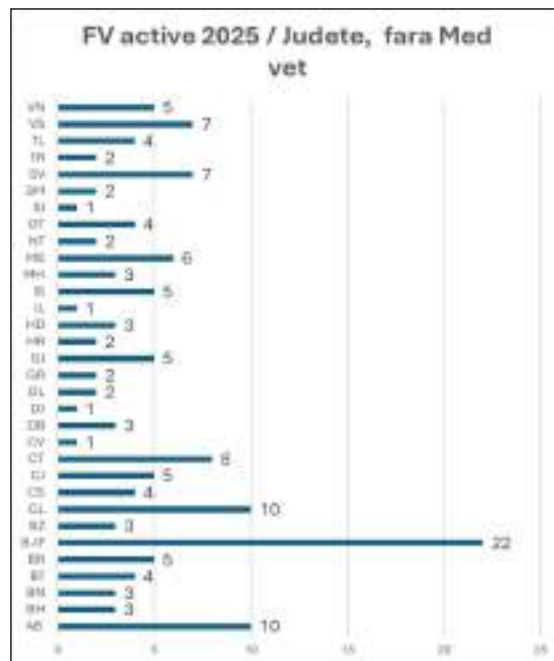
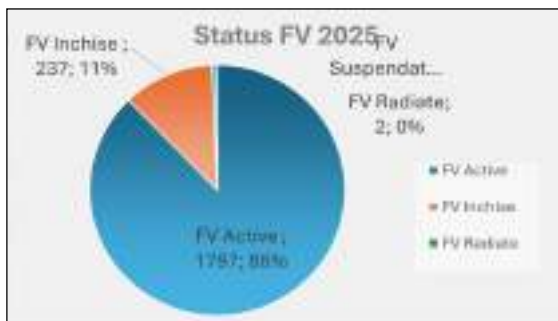
**Keywords:** ANFPUV, questionnaire, veterinary pharmacies

#### Rezumat

Sunt prezentate sintetic rezultatele chestionarului privind aplicarea cerintelor Ord. ANSVSA nr. 83/2014 cu modificarile si completarile ulterioare 05.2024

#### Abstract

The results of the questionnaire regarding the application of the requirements of ANSVSA Ordinance no. 83/2014 with subsequent amendments and additions 05.2024, are presented synthetically





## Tendențe în cercetarea RAM: O perspectivă bibliometrică asupra păsărilor domestice vs. sălbatice (2015–2025)

### Trends in AMR Research: A Bibliometric Perspective on Domestic vs. Wild Birds (2015–2025)

Cocoş I. Daiana, Folescu M., Ardelean Larisa-Maria, Stoichescu C., Dumitrescu Eugenia, Cristina R.T.

Facultatea de Medicina Veterinara Timișoara

[daiana.cocos.fmv@usvt.ro](mailto:daiana.cocos.fmv@usvt.ro)

**Cuvinte cheie:** rezistență antimicrobiană, păsări de curte, păsări sălbatice, *Enterobacteriaceae*, analiză bibliometrică

**Keywords:** antimicrobial resistance, poultry, wild birds, *Enterobacteriaceae*, bibliometric analysis

#### Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) in *Enterobacteriaceae* remains a critical challenge for both public and veterinary health, driven by intensive antibiotic use in poultry production and the natural dissemination of resistant bacteria via wildlife. This study aimed to perform a comparative bibliometric analysis of scientific literature on AMR in domestic (poultry) and wild birds, using PubMed data from 2015 to 2025. The results revealed a markedly higher number of publications focusing on poultry, predominantly from Asia and Western Europe. In contrast, studies on wild birds were fewer but exhibited greater methodological diversity, incorporating advanced techniques such as metagenomics and 16S rRNA sequencing. MeSH term analysis highlighted thematic differences: poultry-related articles emphasized zoonotic risks and food production, whereas studies on wild birds focused on ecological surveillance. These findings underscore the need to integrate wild birds into AMR monitoring frameworks as part of a holistic One Health approach.

#### Rezumat

Rezistența antimicrobiană (RAM) în cadrul familiei *Enterobacteriaceae* reprezintă o preocupare majoră pentru sănătatea publică și veterinară, fiind influențată de utilizarea intensivă a antibioticelor în producția avicolă și de circulația naturală a bacteriilor rezistente prin intermediul faunei sălbatice. Scopul acestui studiu a fost de a realiza o analiză comparativă bibliometrică a literaturii științifice privind RAM la păsările domestice și sălbatice, folosind date din PubMed pentru perioada 2015–2025. Rezultatele arată un volum semnificativ mai mare de publicații axate pe păsările domestice, cu o concentrare geografică în Asia și Europa de Vest. În schimb, cercetările privind păsările sălbatice sunt mai puține, dar caracterizate printr-o diversitate metodologică mai mare, incluzând tehnici moderne precum metagenomica și secvențierea 16S rRNA. Analiza termenilor MeSH evidențiază diferențe tematice relevante: studiile pe păsările domestice se concentrează pe aspecte zoonotice și producția alimentară, în timp ce cele pe păsările sălbatice pun accent pe monitorizarea ecologică. Concluziile susțin importanța integrării păsărilor sălbatice în supravegherea RAM, în contextul unei abordări One Health.

#### 1. Introducere

Rezistența antimicrobiană (RAM) reprezintă una dintre cele mai importante amenințări la adresa sănătății publice globale, cu implicații directe asupra medicinei

umane, veterinară și asupra mediului înconjurător [12].

Organizații internaționale precum Organizația Mondială a Sănătății, FAO și WOAHA (fosta OIE) subliniază necesitatea unei abordări integrate de tip One Health

pentru gestionarea eficientă a acestui fenomen, atrăgând atenția asupra rolului esențial al faunei sălbatice în ecologia RAM [10,14,15].

Păsările sălbatice, în special cele migratoare, sunt recunoscute ca vectori naturali importanți în diseminarea globală a bacteriilor rezistente și a genelor de rezistență, facilitând transferul acestora între ecosisteme, regiuni geografice și specii diferite [1,3].

În special, speciile din familia *Enterobacteriaceae* prezintă un interes major, atât prin potențialul zoonotic ridicat, cât și prin capacitatea de a acumula și transmite gene de rezistență prin intermediul unor mecanisme genetice variate, inclusiv integroni [6,7,16].

În contextul faunei aviare, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. și *Gallibacterium anatis* sunt frecvent izolate, evidențiind modele de virulență și rezistență care diferă între speciile sălbatice și cele domestice [9,13].

Studiile efectuate în centre de reabilitare pentru păsări sau în habitate naturale confirmă diversitatea profilurilor de RAM, dar și prezența unor tulpini cu relevanță clinică pentru om și animale [5,8].

Literatura științifică pe tema RAM la păsări s-a diversificat în ultimul deceniu, însă **abordările metodologice și terminologia utilizată** diferă considerabil între studii. În mod particular, expresiile utilizate pentru desemnarea grupului gazdă (ex: „poultry”, „wild birds”, „avian species”) pot influența semnificativ volumul și specificitatea rezultatelor obținute în bazele de date științifice [4,11].

Astfel, **obiectivul** acestui studiu este de a realiza o **analiză comparativă bibliometrică** a rezultatelor returnate de PubMed în funcție de formularea interogărilor, cu accent pe identificarea diferențelor privind volumul de publicații, distribuția geografică, terminologia MeSH asociată.

## 2. Materiale și Metode

Acest studiu a avut ca scop compararea volumului de literatură științifică publicată în ultimii cinci ani privind rezistența antimicrobiană în cadrul familiei *Enterobacteriaceae* la diferite categorii de păsări, în funcție de formularea interogărilor utilizate în PubMed.

### 2.1 Sursa de date și perioada analizată

Căutările bibliografice au fost efectuate în baza de date **PubMed** (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) în luna [mai, 2025], iar perioada acoperită de căutări a fost **01.01.2015 – 01.05.2025** (figura 1).



Figura 1. PubMed search bar

### 2.2 Termeni de căutare utilizați

Au fost formulate două interogări distincte, care combină termeni referitori la familia bacteriană țintă, mecanismele de rezistență și grupul gazdă (păsările):

1. "Enterobacteriaceae antimicrobial resistance in poultry"
2. "Enterobacteriaceae antimicrobial resistance in wild birds"

Toate căutările au fost realizate fără restricții de tip de articol sau de limbă, fiind selectate automat doar articolele indexate de PubMed în perioada menționată.

### 2.3 Extracția datelor

Pentru fiecare căutare s-au înregistrat următoarele informații:

- Numărul total de articole identificate

- Distribuția temporală (număr articole per an)
- Termenii Medical Subject Headings (MeSH) cei mai frecvenți (disponibili în interfața PubMed)
- Afilierile geografice

Datele au fost introduse și prelucrate în **Microsoft Excel** pentru analiza comparativă. Nu s-au examinat conținuturile integrale ale articolelor, ci doar metadatele disponibile public în **PubMed**.

### 3. Rezultate și comparații

Pentru a evalua impactul formulării interogărilor asupra percepției volumului de cercetare disponibil privind rezistența antimicrobiană la păsări, au fost efectuate trei căutări distincte în baza de date PubMed, acoperind perioada 2019–2024.

Căutările s-au realizat folosind termeni alternativi pentru a desemna grupul-țintă de animale (păsările), în combinație cu expresii referitoare la rezistența antimicrobiană în cadrul familiei *Enterobacteriaceae*.

#### 3.1. Numărul total de articole identificate

Rezultatele obținute variază semnificativ în funcție de expresia utilizată:

- Căutarea "*Enterobacteriaceae antimicrobial resistance in poultry*" a returnat **2060 de articole** (figura 2).
- Căutarea "*Enterobacteriaceae antimicrobial resistance in wild birds*" a identificat doar **219 de articole**.

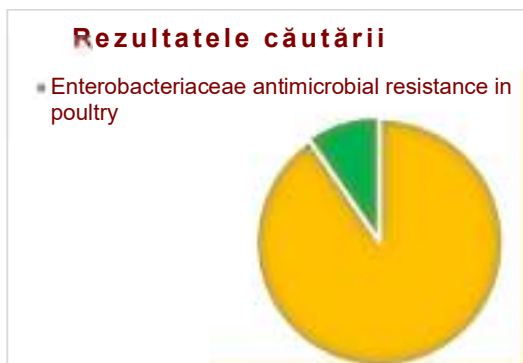


Figura 2. Rezultatele căutării pe platforma PubMed

#### 3.2. Distribuția temporală a publicațiilor

În toate cele trei seturi de rezultate, se observă o tendință ascendentă a numărului de publicații, cu un vârf în perioada 2018–2022 (figura 3).

Totuși, ritmul de creștere este mai accentuat în cazul interogărilor generale („poultry”) comparativ cu cele mai specifice („wild birds”).

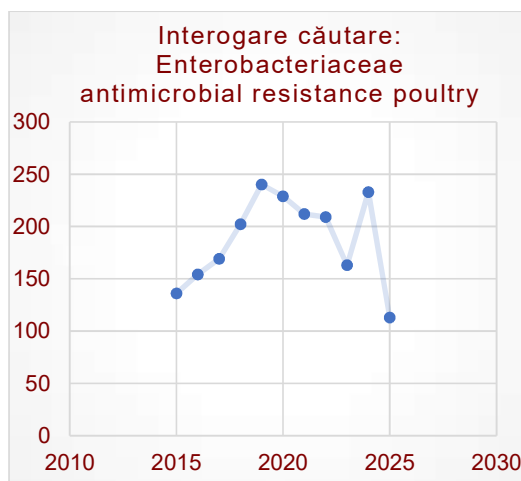


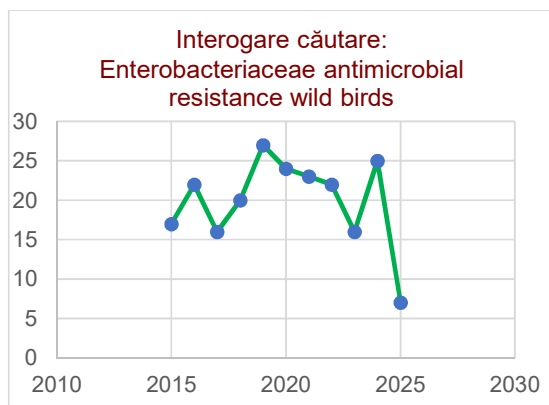
Figura 3. Distribuția anuală a articolelor identificate în PubMed între 2015–2025 pentru interogarea „Enterobacteriaceae antimicrobial resistance poultry”

Numărul articolelor privind rezistența antimicrobiană la *Enterobacteriaceae* în păsările domestice a înregistrat o creștere constantă între 2015 și 2019, atingând un maxim de 240 publicații în 2019.

Ulterior, interesul s-a menținut ridicat, cu variații minore anuale, reflectând o preocupare continuă în acest domeniu.

În rândul păsărilor sălbatice, s-a evidențiat o tendință generală de creștere a interesului științific pentru rezistența antimicrobiană la *Enterobacteriaceae*, cu un vârf al numărului de publicații în anul 2019 (27 articole) (Figura 4.).

În perioada 2020–2024, nivelul s-a menținut relativ constant, cu mici variații anuale, ceea ce sugerează o preocupare susținută în domeniu.



**Figura 4** Evoluția numărului de articole publicate anual în perioada 2015–2025, conform interogării „Enterobacteriaceae antimicrobial resistance wild birds” în PubMed

Scăderea din 2025 este explicabilă prin faptul că anul este în desfășurare și baza de date nu este complet actualizată.

### 3.3. Distribuția geografică

Analiza distribuției geografice a articolelor științifice oferă o perspectivă importantă asupra interesului regional față de problematica RAM la *Enterobacteriaceae* în avifaună. Identificarea țărilor cu cel mai mare număr de publicații permite nu doar conturarea zonelor cu activitate de cercetare intensă, ci și evidențierea unor eventuale lacune în supravegherea și raportarea fenomenului (figura 5).

În contextul actual, în care dimensiunea transfrontalieră a rezistenței antimicrobiene impune o abordare integrată One Health, este esențială o înțelegere clară a implicării țărilor europene în documentarea acestui fenomen.

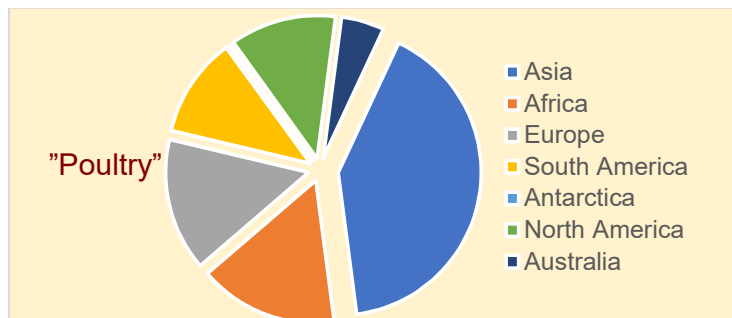


**Figura 5.** Distribuția geografică a publicațiilor privind rezultatele căutărilor pentru rezistența antimicrobiană la *Enterobacteriaceae* în păsări domestice (2015–2025), în funcție de țară (Europa)

Datele evidențiază o concentrație majoră a cercetărilor în câteva țări europene, cu **Germania (90)**, **Regatul Unit (84)** și **Franța (72)** ca principali contributori. De asemenea, **Spania**, **Olanda** și **Italia** au înregistrat un volum considerabil de lucrări, semnalând un interes academic constant.

La polul opus, numeroase state din Europa Centrală și de Sud-Est (ex. România, Serbia, Bosnia, Kosovo) prezintă o activitate științifică redusă în acest domeniu, ceea ce poate reflecta fie o subraportare, fie o lipsă a resurselor de cercetare sau prioritizare națională a acestui subiect (figura 6).

Aceste diferențe geografice sugerează colaborărilor internaționale pentru nevoia unei acoperiri mai echilibrate și a monitorizarea RAM în context One Health.



**Figura 6.** Distribuția geografică privind continentele – păsări domestice

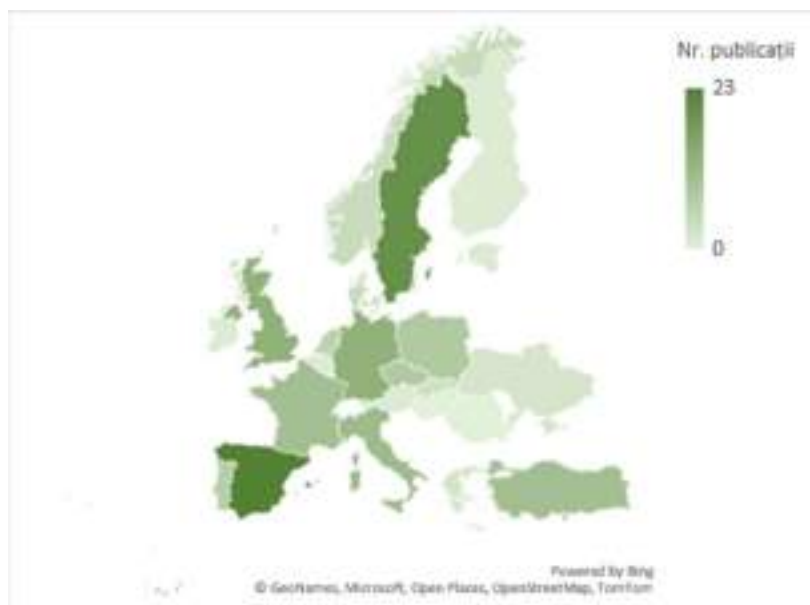
Cele mai multe studii în ultimii 10 ani au fost realizate în Asia (505), urmată de Africa (194) și Europa (185), sugerând un interes ridicat în regiunile cu mari industrii avicole sau preocupări crescute privind siguranța alimentară.

America de Nord (148) și America de Sud (139) au înregistrat, de asemenea, un număr considerabil de publicații, reflectând implicarea activă în monitorizarea rezistenței antimicrobiene în producția animală. Australia a contribuit cu un număr moderat de articole (60), în timp ce Antarctica a avut o singură publicație, probabil legată de studii de tip exploratoriu sau comparativ.

Această distribuție evidențiază o concentrare majoră a cercetării în regiunile cu presiune antimicrobiană intensă și o densitate mare a fermelor comerciale.

În ceea ce privește interesul științific pentru studiul rezistenței antimicrobiene la *Enterobacteriaceae* în păsările sălbatice cele mai multe articole au fost identificate în **Spania** (23) și **Suedia** (20), urmate de **Germania** și **Regatul Unit** (13), respectiv **Italia** (11) și **Franța** (10).

Rezultatele sugerează o concentrare a cercetării în țările vestice și nordice ale Europei (figura 7).



**Figura 7.** Distribuția geografică a publicațiilor privind rezultatele căutărilor pentru rezistența antimicrobiană la *Enterobacteriaceae* în păsări sălbatice (2015–2025), în funcție de țară (Europa)

În contrast, mai multe state din Europa Centrală și de Est (inclusiv România, Ungaria, Croația, Bulgaria) înregistrează fie un număr foarte mic, fie absența completă a publicațiilor, ceea ce indică o posibilă subraportare sau o lipsă de investiție în cercetarea acestui domeniu.

Aceste discrepanțe pot fi explicate atât prin diferențele în infrastructura de cercetare, cât și prin prioritățile naționale în sănătatea publică și veterinară. Interpretarea datelor privind distribuția studiilor organizate pe continente, evidențiază o concentrare notabilă a cercetărilor în Europa (50 de publicații), urmată de Asia (34) și America de Nord (21).

Această distribuție sugerează că interesul științific este preponderent în regiunile cu infrastructură de cercetare bine dezvoltată și unde preocupările privind sănătatea publică și ecologia bacteriană sunt intens dezbătute.

În schimb, continentele precum Africa (14) și America de Sud (16) sunt semnificativ mai puțin reprezentate, în ciuda biodiversității ridicate și a potențialului ecologic relevant al acestor regiuni.

Prezența a două studii din Antarctica este remarcabilă și indică interesul pentru înțelegerea răspândirii globale a RAM chiar și în ecosisteme izolate (figura 8).

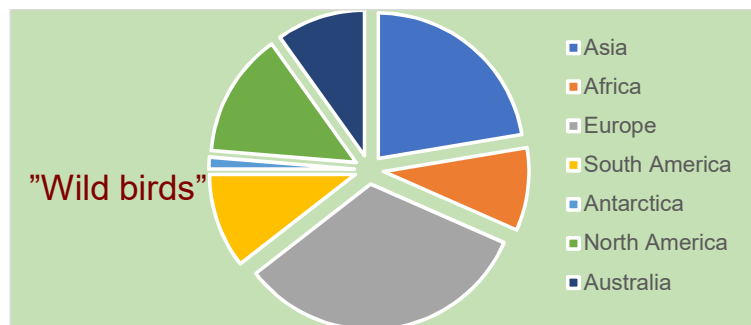


Figura 8. Distribuția geografică privind continentele – păsări sălbatice

Aceste rezultate subliniază necesitatea extinderii cercetărilor în regiunile insuficient investigate pentru a obține o imagine completă a rolului păsărilor sălbatice în circulația globală a rezistenței antimicrobiene

### 3.4. Termeni MeSH asociați frecvent

Analiza termenilor Medical Subject Headings (MeSH) asociați articolelor din fiecare căutare a evidențiat următoarele:

- Pentru „**poultry**”, cei mai frecvenți termeni au fost: *Drug Resistance*, *Bacterial*, *Poultry Diseases*, *Multidrug Resistance*.
- Pentru „**wild birds**”, termeni ca *Wild Animals*, *Migratory Birds* și *Zoonoses* au fost mai bine reprezentați. Aceste variații reflectă focalizări conceptuale diferite ale literaturii în

funcție de expresia utilizată în căutare. (Tabelul 1.).

Rezistența antimicrobiană la *Enterobacteriaceae* în păsări sălbatice vs. domestice (2015–2025).

Analiza comparativă a studiilor privind rezistența antimicrobiană la *Enterobacteriaceae* în păsările sălbatice și cele domestice evidențiază diferențe semnificative în ceea ce privește prevalența, tipurile de gene de rezistență și sursele de izolare (Tabelul 1.).

Numărul mai mare de articole referitoare la păsările domestice reflectă preocuparea sporită pentru implicațiile zoonotice directe și pentru impactul asupra sănătății publice.

În cazul păsărilor sălbatice, diversitatea bacteriană este mai variată, însă profilele de rezistență sunt, în general, mai puțin complexe.

**Tabelul 1.**  
**Prevalența, tipurile de gene de rezistență și sursele de izolare**

Categorie	Păsări sălbatice	Păsări domestice
<b>Număr estimativ de articole</b>	219	2060
<b>Specii bacteriene frecvente</b>	E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.	E. coli, Salmonella spp., Klebsiella pneumoniae
<b>Clase de antibiotice</b>	Tetraciclina, fluorochinolone, beta-lactamine	Colistin, ampicilină, cefalosporine, aminoglicozide, fluoroquinolone
<b>Gene de rezistență raportate</b>	blaTEM, tetA, aadA1	mcr-1, mcr-5, blaCTX-M, aac(6')-Ib, floR
<b>Tip de rezistență</b>	MDR, uneori ESBL	MDR, ESBL, colistin-resistance (mcr)
<b>Surse de izolare</b>	Fecale cloacale, sol contaminat, apă de băut	Carne de pasăre, ouă, fecale, ape uzate din ferme
<b>Zone geografice dominante</b>	Europa, Asia Centrală, Africa de Est	Asia de Sud, Africa, America Latină, Europa de Est
<b>Metode folosite</b>	Teste de difuzie, PCR, secvențiere 16S	Teste Kirby-Bauer, PCR multiplex, identificare automatizată
<b>One Health</b>	Frecvent menționat	Mai puțin frecvent

Genele de rezistență de tip mcr, asociate cu rezistența la colistin, sunt raportate aproape exclusiv în izolatele provenite de la păsările domestice, sugerând o presiune antimicrobiană specifică mediilor agricole intensive.

În schimb, studiile pe fauna sălbatică subliniază frecvent rolul acestor specii ca sentinele ecologice în contextul abordării „One Health”.

Diferențele în metodele utilizate și în zonele geografice de studiu reflectă variabilitatea infrastructurii de cercetare și a priorităților regionale în domeniul sănătății animale.

#### 4. Discuții

Termenii MeSH asociați cu studiile din ultimele 10 ani privind rezistența antimicrobiană la *Enterobacteriaceae* relevă diferențe semnificative între cercetările focalizate pe păsările domestice (poultry) și cele pe păsările sălbatice (wild birds).

În cazul păsărilor domestice, articolele sunt în mod clar concentrate pe aspecte de interes zootehnic și veterinar, indicând o

utilizare frecventă a termenilor precum „Chickens”, „Meat”, „Colistin”, și „Zoonoses”.

Aceasta reflectă nu doar preocuparea pentru transmiterea zoonotică, ci și presiunea antimicrobiană crescută în sistemele intensive de creștere a păsărilor.

În mod notabil, genele de rezistență mcr-1 și blaCTX-M, asociate cu rezistența la colistin și beta-lactamine, apar frecvent în literatura despre păsări domestice, ceea ce sugerează o selecție accentuată în aceste medii (Tabelul 2).

În contrast, în literatura despre păsările sălbatice, apare mai frecvent contextul ecologic, cu termeni precum „Wild Birds”, „Environmental Monitoring” și „Sentinel Species”, sugerând rolul acestora ca bioindicatori ai poluării antimicrobiene. Clasele de antibiotice menționate sunt mai puțin variate, iar genele de rezistență identificate sunt tipice pentru contaminarea de fond, nu pentru expuneri directe.

De asemenea, metodele de laborator variază: în studiile pe păsări sălbatice se remarcă prezența metagenomicii și a secvențierii 16S rRNA, metode potrivite

pentru medii cu diversitate microbiană ridicată și densitate bacteriană scăzută.

Aceste diferențe tematice reflectă nu doar ecologia distinctă a celor două categorii de păsări, ci și prioritățile cercetării, sursele de finanțare și infrastructura tehnologică disponibilă în diverse regiuni geografice.

Ele susțin, totodată, importanța integrării păsărilor sălbatice în supravegherea AMR în contextul „One Health”, completând datele obținute din sectorul zootehnic.

Acest studiu bibliometric se bazează exclusiv pe analiza metadatelor disponibile în PubMed.

Deși această abordare oferă o imagine globală asupra tendințelor de cercetare, ea nu permite aprecierea calității științifice a fiecărui studiu sau a detaliilor metodologice.

Termenii de căutare selectați influențează direct volumul și specificitatea rezultatelor obținute, ceea ce accentuează necesitatea unei standardizări a vocabularului științific utilizat în acest domeniu.

În ciuda acestor limitări, analiza oferă un punct de plecare valoros pentru înțelegerea distribuției tematice și geografice a cercetărilor privind RAM în avifaună.

**Tabel 1.2**

Termeni MeSH în articolele PubMed (ultimii 10 ani)

Categorie	Poultry (Păsări domestice)	Wild Birds (Păsări sălbatice)
<b>Specii bacteriene</b>	Escherichia coli, Salmonella, Klebsiella pneumoniae	Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.
<b>Rezistență antimicrobiană</b>	"Drug Resistance, Bacterial", "Multidrug Resistance", "ESBL"	"Drug Resistance, Bacterial", "Beta-Lactam Resistance"
<b>Gene de rezistență</b>	mcr-1, mcr-5, blaTEM, blaCTX-M, aac(6)-Ib	blaTEM, tetA, aadA1, qnrS
<b>Clase de antibiotice</b>	"Colistin", "Tetracycline", "Ampicillin", "Fluoroquinolones", "Cephalosporins"	"Tetracycline", "Sulfonamides", "Fluoroquinolones"
<b>Specii de gazdă</b>	"Poultry", "Chickens", "Broilers", "Layer Hens"	"Birds", "Wild Birds", "Migratory Birds", "Raptors"
<b>Surse de izolare</b>	"Feces", "Meat", "Eggs", "Water Pollution", "Farm Waste"	"Feces", "Soil", "Water", "Environment", "Urban Areas"
<b>Metode de laborator</b>	"Polymerase Chain Reaction", "Kirby-Bauer Disk Diffusion Test", "Plasmids"	"PCR", "16S rRNA Sequencing", "Metagenomics", "Culture Techniques"
<b>Context ecologic/sanitar</b>	"One Health", "Zoonoses", "Veterinary Medicine"	"One Health", "Environmental Monitoring", "Sentinel Species"

## 5. Concluzii

Comparația dintre articolele științifice axate pe rezistența antimicrobiană la Enterobacteriaceae în păsările domestice și cele sălbatice evidențiază o polarizare tematică și metodologică clară.

În timp ce studiile asupra păsărilor domestice sunt orientate preponderent către riscurile directe pentru sănătatea publică și mediile intens expuse la antimicrobiene,

cercetările privind păsările sălbatice subliniază rolul acestora ca indicatori ecologici în lanțul de transmitere al rezistenței.

Diferențele în tipurile de gene identificate, metodele de detecție utilizate și contexte geografice susțin nevoia unei abordări integrate, multidisciplinare, în spiritul conceptului „One Health”.

Extinderea supravegherii AMR și în fauna sălbatică poate contribui semnificativ la

identificarea timpurie a tendințelor emergente și la formularea unor politici eficiente de combatere a rezistenței antimicrobiene la nivel global.

Pe scurt, studiile asupra păsărilor domestice sunt concentrate pe riscurile directe pentru sănătatea publică și expunerile antimicrobiene intense, în timp ce cercetările privind păsările sălbatice subliniază rolul acestora ca indicatori ecologici ai transmiterii rezistenței.

Aceste diferențe nu reflectă doar ecologia distinctă a celor două tipuri de păsări, ci și modul în care formularea căutărilor poate influența percepția asupra stadiului cercetării.

Astfel, utilizarea unor cuvinte-cheie standardizate și clare este esențială pentru o mai bună comparabilitate între studii și pentru îmbunătățirea vizibilității cercetărilor relevante.

În acest sens, este evidentă necesitatea de a standardiza terminologia utilizată, pentru a asigura o coerență în raportările privind rezistența antimicrobiană, ce ar permite o mai bună corelare între cercetările de pe plan global.

Aceste diferențe în genele identificate, metodele de detecție și contextul geografic susțin nevoia unei abordări integrate și multidisciplinare în contextul „One Health”.

Extinderea supravegherii AMR în populațiile de păsări sălbatice, pe lângă cele domestice, poate contribui la o înțelegere mai completă a fenomenului și la formularea unor politici mai eficiente de combatere a rezistenței antimicrobiene.

## Referințe

1. Ahmed, N.A., & Gulhan, T. (2024). Determination of antibiotic resistance patterns and genotypes of *Escherichia coli* isolated from wild birds. *Microbiome*, 12(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01729-1>
2. Begum, R., Asha, N.A., Dipu, D.C.C., Roy, M., Rahman, A., Chowdhury, M.S.R., Hossain, H., Islam, M.R., Uddin, M.B., Rahman, M.M., & Hossain, M.M. (2024). Virulence and Antimicrobial Resistance Patterns of Salmonella spp. Recovered From Migratory and Captive Wild Birds. *Veterinary Medicine and Science*, 10(6), e70102. <https://doi.org/10.1002/vms3.70102>
3. Bonnedahl, J., & Järhult, J.D. (2014). Antibiotic resistance in wild birds. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 119(2), Article 2. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.905663>
4. Doma, O. A., Dumitrescu, E., Muselin, F., & Cristina, R.T. (2015). Elemente de structură bacteriană și mecanismele transmiterii rezistenței la antibiotice. *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug*, 9(2), 4–27.
5. Giacobello, C., Foti, M., Mascetti, A., Grosso, F., Ricciardi, D., Fischella, V., & Lo Piccolo, F. (2016). Antimicrobial resistance patterns of Enterobacteriaceae in European wild bird species admitted in a wildlife rescue centre. *Veterinaria Italiana*, 52(2), 139–144. <https://doi.org/10.12834/VetIt.327.1374.2>
6. Köck, R., Daniels-Haardt, I., Becker, K., Mellmann, A., Friedrich, A.W., Mevius, D., Schwarz, S., & Jurke, A. (2018). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: A systematic review. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(12), 1241–1250. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.004>
7. Miller, E.A., Ponder, J.B., Willette, M., Johnson, T.J., & VanderWaal, K.L. (2020). Merging Metagenomics and Spatial Epidemiology To Understand the Distribution of Antimicrobial Resistance Genes from Enterobacteriaceae in Wild Owls. *Applied and Environmental Microbiology*, 86(20), e00571-20. <https://doi.org/10.1128/AEM.00571-20>
8. Moruzi, R.F., Tîrziu, E., Muselin, F., Dumitrescu, E., Huțu, I., Mircu, C., Tulcan, C., Doma, A.O., Degi, J., Degi, D.M., Boboc, M.G., Chirilă, A.B., Iancu, I., Băraîtăreanu, S., & Cristina, R.T. (2019). The importance of databases to manage the phenomenon of

- resistance to antimicrobials for veterinary use. *Rev Rom Med vet.* 29(4), 40–57.
9. Nhung, N.T., Chansiripornchai, N., & Carrique-Mas, J.J. (2017). Antimicrobial Resistance in Bacterial Poultry Pathogens: A Review. *Front Vet Sci*, 4, 126. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00126>
  10. Ramey, A.M., & Ahlstrom, C.A. (2019). Antibiotic resistant bacteria in wildlife: Perspectives on trends, acquisition and dissemination, data gaps, and future directions. *Journal of Wildlife Diseases*, 56(1), 1–15. <https://doi.org/10.7589/2019-04-099>
  11. Roth, N., Käsbohrer, A., Mayrhofer, S., Zitz, U., Hofacre, C., & Domig, K.J. (2019). The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry Science*, 98(4), 1791–1804. <https://doi.org/10.3382/ps/pey539>
  12. Smit, C.C.H., Lambert, M., Rogers, K., Djordjevic, S.P., Van Oijen, A.M., Keighley, C., Taxis, K., Robertson, H., & Pont, L.G. (2023). One Health Determinants of *Escherichia coli* Antimicrobial Resistance in Humans in the Community: An Umbrella Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17204. <https://doi.org/10.3390/ijms242417204>
  13. Şahan Yapicier, O., Hesna Kandir, E., & Öztürk, D. (2022). Antimicrobial Resistance of *E. coli* and *Salmonella* Isolated from Wild Birds in a Rehabilitation Center in Turkey. *Archives of Razi Institute*, 77(1), 257–267. <https://doi.org/10.22092/ARI.2021.356322.1823>
  14. Wang, J., Ma, Z.-B., Zeng, Z.-L., Yang, X.-W., Huang, Y., & Liu, J.-H. (2017). The role of wildlife (wild birds) in the global transmission of antimicrobial resistance genes. *Zoological Research*, 38(2), 55–80. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2017.003>
  15. World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), & World Organisation for Animal Health (OIE). (2019). Monitoring and evaluation of the global action plan on antimicrobial resistance: Framework and recommended indicators (ISBN: 978-92-4-151566-5). <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325006/9789241515665-eng.pdf?sequence=1#page=40.00>
  16. Zhang, S., Abbas, M., Rehman, M.U., Huang, Y., Zhou, R., Gong, S., Yang, H., Chen, S., Wang, M., & Cheng, A. (2020). Dissemination of antibiotic resistance genes (ARGs) via integrons in *Escherichia coli*: A risk to human health. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 266(Pt 2), 115260. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115260>



## SOLUȚII ORALE



### Vitamine

Magne B complex  
Selevit Sol  
Hepato Protect  
Vitamina AD3E  
Polivit S



### Antinfecțioase

Bisulfim  
Enrofloxacină  
Tiasol

### Antiparazitare

Amprolium  
Coccistop S  
Levasol



[www.pasteur.ro](http://www.pasteur.ro)

▼ *Educație continuă / Continuous education*

## Medicina verde în practica veterinară: O alternativă sustenabilă la antimicrobiene

### Green medicine in veterinary practice: A sustainable alternative to antimicrobials

Larisa M. Ardelean<sup>1</sup>, Florin Muselin<sup>1</sup>, Alexandru O. Doma<sup>1</sup>, Mihai Folescu<sup>1</sup>,  
Daiana I Cocoș<sup>1</sup>, Romeo T. Cristina<sup>1</sup>, Eugenia Dumitrescu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Universitatea de Științele Vieții "Regele Mihai I" din Timișoara, Facultatea de Medicină Veterinară, Timișoara, România

\*Corresponding author: [Eugeniadumitrescu@usvt.ro](mailto:Eugeniadumitrescu@usvt.ro)

**Cuvinte cheie:** antibioretistență, sănătate publică, medicină verde, One Health

**Keywords:** antimicrobial resistance, public health, green medicine, One Health

#### Rezumat

În contextul global actual, marcat de intensificarea schimbărilor climatice, degradarea mediului și creșterea alarmantă a rezistenței antimicrobiene (RAM), medicina veterinară se află în fața unei provocări esențiale: identificarea unor alternative sustenabile la tratamentele convenționale. În acest sens, conceptul de „medicină verde” (green medicine) capătă o relevanță din ce în ce mai mare, promovând utilizarea produselor naturale, a fitocomplexelor și a terapiilor alternative ca soluții complementare sau de substituție pentru antimicrobienele clasice. Medicina verde urmărește nu doar tratarea eficientă a bolilor, ci și reducerea impactului negativ asupra mediului, diminuarea riscului de apariție a rezistenței antimicrobiene și asigurarea unui nivel mai ridicat de bunăstare animală. În cadrul abordării „One Health”, care recunoaște legătura strânsă dintre sănătatea animalelor, a oamenilor și a mediului, medicina verde reprezintă o direcție promițătoare și necesară pentru o practică veterinară modernă, responsabilă și durabilă.

#### Abstract

In the current global context, marked by the intensification of climate change, environmental degradation, and the alarming rise of antimicrobial resistance (AMR), veterinary medicine is facing a critical challenge: identifying sustainable alternatives to conventional treatments. In this regard, the concept of “green medicine” is gaining increasing relevance, promoting the use of natural products, phytocomplexes, and alternative therapies as complementary or substitute solutions for conventional antimicrobials. Green medicine aims not only to treat diseases effectively, but also to reduce the negative impact on the environment, lower the risk of developing antimicrobial resistance, and ensure a higher level of animal welfare. Within the One Health framework, which recognizes the close interconnection between animal, human, and environmental health, green medicine represents a promising and necessary direction for a modern, responsible, and sustainable veterinary practice.

#### Introducere

Până în prezent, schimbările climatice, procesul de antropizare și prezența omniprezentă a poluanților de mediu au produs efecte semnificative asupra

ecosistemelor la scară globală.

Acești factori influențează în mod direct bunăstarea animalelor și, prin intermediul lanțului trofic, pot afecta sănătatea umană.

Totodată, încă de la debutul erei antimicrobiene, utilizarea excesivă și

necontrolată a antibioticelor în cadrul sistemelor de creștere intensivă a animalelor a condus la apariția și extinderea rezistenței antimicrobiene (RAM), un fenomen complex, dinamic și greu de anticipat, care necesită o abordare riguroasă și bine fundamentată.

Impactul pe termen lung al acestor modificări profunde devine tot mai îngrijorător, motiv pentru care este esențială adoptarea unor noi direcții științifice care să integreze sănătatea mediului, bunăstarea animalelor, siguranța alimentară și sănătatea publică, toate fiind domenii interdependente, conform conceptului „One Health” [5].

Sănătatea animalelor reprezintă un pilon fundamental în controlul bolilor infecțioase și are un rol major în menținerea calității și longevității vieții. În mod implicit, aceasta influențează în mod critic siguranța și calitatea produselor alimentare de origine animală.

Prin urmare, este nu doar oportun, ci și necesar ca o astfel de abordare integrativă să fie adoptată și promovată în medicina veterinară contemporană.

Având în vedere estimările care indică o creștere semnificativă a consumului de medicamente antimicrobiene (AMD) în rândul animalelor destinate consumului uman în deceniile următoare, devine evident că simpla utilizare prudentă a acestor substanțe nu va fi suficientă pentru a opri escaladarea fenomenului RAM cu impact asupra sănătății umane [16,19].

### Care sunt principalele tipuri de rezistență la antimicrobiene întâlnite în medicina veterinară și în ce măsură acestea afectează sănătatea publică?

Antibioticele administrate animalelor nu sunt complet absorbite în organism.

În funcție de tipul de antibiotic, între 30% și 90% din substanța activă poate fi excretată prin urină sau fecale, fie sub formă intactă, fie sub formă de metaboliți care își păstrează activitatea antimicrobiană [9].

Aceste reziduuri pot ajunge în sol și în apele

de suprafață, în principal prin evacuarea necorespunzătoare a deșeurilor medicale, eliminarea incorectă a medicamentelor sau dispersia particulelor din praful generat în unitățile de creștere intensivă a animalelor.

Medicina veterinară se confruntă cu trei tipuri de rezistență antimicrobiană (RAM):

- rezistența la agenți patogeni specifici animalelor
- rezistența la agenți patogeni zoonotici
- rezistența bacteriilor comensale găzduite de animale (Figura 1).



**Figura 1.** Clasele de bacterii care dezvoltă rezistență ca urmare a utilizării antimicrobiene în medicina veterinară, dar și impactul acestora asupra sănătății animalelor, a oamenilor și a sănătății publice.

Expunerea bacteriilor la agenți antimicrobieni favorizează eliminarea celor sensibile, permițând însă supraviețuirea și proliferarea tulpinilor rezistente, fie prin rezistență naturală, fie dobândită sub presiunea selectivă exercitată de tratamente [1,14].

În medicina veterinară, utilizarea antimicrobiene este inevitabil asociată cu riscul apariției rezistenței antimicrobiene (RAM) în trei categorii majore: agenții patogeni specifici animalelor, agenții patogeni zoonotici transmiși prin alimente și bacteriile comensale din microbiota animalelor.

Dacă RAM în patogenii specifici afectează în mod direct doar sănătatea animală, rezistența dezvoltată în cazul agenților zoonotici și al microbiotei comensale, în special la nivel intestinal, implică riscuri considerabile pentru sănătatea publică. Totuși, în cazul agenților zoonotici, problema este predominant una

de ordin clinic individual. În schimb, rezistența emergentă în cadrul microbiotei comensale ridică o problemă de natură ecologică, colectivă și globală.

Această din urmă situație subliniază necesitatea stringentă de a dezvolta noi antimicrobiene „verzi” în medicina veterinară, ca parte a unei strategii durabile pentru combaterea rezistenței antimicrobiene [10,18].



**Figura 2.** Priorități și administrare responsabilă în medicina umană și veterinară

### Descoperirea și implementarea alternativelor la medicamentele antimicrobiene (AMD)

Alternativele la medicamentele antimicrobiene, care par a fi atrăgătoare, includ vaccinuri, anticorpi specifici pentru agenți patogeni, agenți imunomodulatori, bacteriofagi, peptide antimicrobiene și produse pro-, pre- sau simbiotice.

Un exemplu semnificativ este reducerea considerabilă a consumului de antimicrobiene în Norvegia, ca urmare a introducerii pe piață a unui vaccin eficient împotriva furunculozei.

De asemenea, utilizarea unui vaccin pentru prevenirea diareei cauzate de *Lawsonia intracellularis* la porci a contribuit la scăderea consumului de antimicrobiene în Danemarca. Totuși, din cauza provocărilor biologice, tehnice, economice, medicale și de reglementare, dezvoltarea vaccinurilor (și a altor alternative potențiale la antibiotice) poate fi un proces dificil în medicina

veterinară.

Mai mult, anumite alternative la antimicrobiene pot avea efecte negative asupra sănătății publice, incluzând promovarea neașteptată a rezistenței antimicrobiene.

Un exemplu relevant este suplimentarea cu oligoelemente precum zincul (Zn) și cuprul (Cu), propusă ca soluție pentru controlul colibacilozei la porci. Această practică a dus la o creștere a proporției de *E. coli* multirezistente în microbiomul intestinal al porcilor și la o rezistență mai mare la meticilină în cazul stafilococilor [2,11,17].

### Conceptul One Health

Adoptarea principiului „One Health”, care subliniază legătura strânsă dintre sănătatea animalelor, a oamenilor și a mediului, presupune ca prioritățile în utilizarea medicamentelor antimicrobiene (AMD) în medicina veterinară să fie orientate mai ales către protejarea sănătății publice, și nu exclusiv spre sănătatea animalelor.

În prezent, volumul de antimicrobiene utilizat în sectorul veterinar depășește pe cel din medicina umană, iar rolul medicinei veterinare în apariția și diseminarea rezistenței antimicrobiene (RAM) la om este recunoscut. Totuși, instrumentele epidemiologice actuale nu reușesc întotdeauna să evidențieze cu precizie legătura dintre utilizarea antimicrobienulelor în agricultură și apariția rezistenței [3,6].

Astfel, contribuția exactă a medicinei veterinare la RAM-ul uman rămâne controversată variind de la opinii care o consideră neglijabilă sau irelevantă (precum în cazul rezistenței la fluorochinolone în *E. coli* sau în zoonozele cauzate de *Salmonella* non-tifoidală), până la percepția că aceasta reprezintă un risc major pentru sănătatea publică.

Chiar și în fața acestor divergențe de opinie, este evident că utilizarea antimicrobienulelor în zootehnie contribuie la apariția, multiplicarea, menținerea și

transferul genelor de rezistență între ecosisteme. Din acest motiv, promovarea conceptului de „antibiotice verzi” devine esențială pentru reducerea impactului medicinei veterinare asupra resistomului uman și asupra mediului [7,8].

### Fitocomplexele

Identificarea și înțelegerea mecanismului de acțiune al fitocomplexelor pot oferi beneficii semnificative în aplicațiile nutriționale, farmacologice și terapeutice destinate atât animalelor de companie, cât și celor de fermă.

Remediile pe bază de plante, peptidele antimicrobiene (AMP) și vaccinurile sunt adesea citate ca opțiuni eficiente în prevenție, întrucât contribuie la reglarea răspunsului imun [4].

Compușii naturali și metaboliții lor bioactivi reprezintă alternative promițătoare la utilizarea antibioticelor în prevenirea și tratamentul mastitei bovine. Aceștia acționează prin mecanisme similare celor ale antibioticelor convenționale, dar cu riscuri reduse privind efectele secundare și reziduurile în lapte.

Studii recente evidențiază eficiența unor extracte din plante precum ghimbirul roșu, curcumina, mătasea de porumb și *Terminalia chebula*, care prezintă acțiune bactericidă împotriva agenților patogeni responsabili de mastită, fără a favoriza dezvoltarea rezistenței antimicrobiene, chiar și în cazul administrării prelungite [12].

În plus față de efectele antimicrobiene, uleiurile esențiale din negrilică, mușețel sau oregano s-au dovedit utile în îmbunătățirea performanței nutriționale prin creșterea biodisponibilității nutrienților, stimularea imunității și, implicit, susținerea stării generale de sănătate a animalelor.

Deși beneficiile potențiale ale fitoterapiei sunt evidente, numărul redus de medicamente pe bază de plante aprobate pentru uz veterinar de către FDA reflectă provocările generate de compoziția lor complexă. Această situație

evidențiază necesitatea unui cadru riguros de cercetare pentru evaluarea siguranței și eficienței acestor produse [15].

În practică, fitocomplexele sunt cel mai frecvent utilizate în tratamentul tulburărilor digestive, al afecțiunilor musculo-scheletice și dermatologice. Cu toate acestea, conform studiilor, o parte dintre medicii veterinari evită utilizarea acestor produse din cauza lipsei de informații și a formării academice adecvate în domeniu. Acest aspect subliniază nevoia unui efort susținut pentru îmbunătățirea educației de specialitate și integrarea fitoterapiei în curricula universitară veterinară [13,20].

### Concluzii

Adoptarea conceptului de medicină verde în medicina veterinară nu mai reprezintă doar o opțiune inovatoare, ci o necesitate reală în fața provocărilor globale actuale.

Prin integrarea remediilor naturale, a fitocomplexelor și a terapiilor alternative, această abordare oferă soluții sustenabile care contribuie la reducerea utilizării excesive a antimicrobienelelor, la combaterea rezistenței antimicrobiene și la protejarea ecosistemelor. Medicina verde sprijină nu doar sănătatea animalelor, ci și pe cea a oamenilor și a mediului, în deplin acord cu principiile „One Health”. Cu toate acestea, pentru a valorifica pe deplin potențialul acestei abordări, sunt necesare cercetări riguroase, reglementări clare și o mai bună integrare a fitoterapiei în formarea profesională a medicilor veterinari.

### Bibliografie

1. Adams, D.R., Stensland, W.R., Wang, C.H., O'Connor, A.M., Trampel, D.W., Harmon, K.M., et al. (2013). Detection of *Salmonella enteritidis* in pooled poultry environmental samples using a serotype-specific real-time-polymerase chain reaction assay. *Avian Dis.*, 57, 22–28. doi: 10.1637/10279-061312-Reg.1

2. Aidara-Kane, A., Andremont, A., & Collignon, P. (2013). Antimicrobial resistance in the food chain and the AGISAR initiative. *J. Infect. Public Health*, 6, 162–165. doi: 10.1016/j.jiph.2013.04.001
3. Alvarez, A.I., Perez, M., Prieto, J.G., Molina, A.J., Real, R., & Merino, G. (2008). Fluoroquinolone efflux mediated by ABC transporters. *J. Pharm. Sci.*, 97, 3483–3493. doi: 10.1002/jps.21233
4. Brauner, A., Fridman, O., Gefen, O., & Balaban, N.Q. (2016). Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol.*, 14, 320–330. doi: 10.1038/nrmicro.2016.34
5. Carresi, C., Marabelli, R., Roncada, P., & Britti, D. (2024). Is the use of monensin another Trojan horse for the spread of antimicrobial resistance? *Antibiotics*, 13, 129. doi: 10.3390/antibiotics13020129
6. Chantziaras, I., Boyen, F., Callens, B., & Dewulf, J. (2014). Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *J. Antimicrob. Chemother.*, 69, 827–834. doi: 10.1093/jac/dkt443
7. Cheng, G., Hao, H., Xie, S., Wang, X., Dai, M., Huang, L., et al. (2014). Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? *Front. Microbiol.*, 5, 217. doi: 10.3389/fmicb.2014.00217
8. Collignon, P., Aarestrup, F.M., Irwin, R., & McEwen, S. (2013). Human deaths and third-generation cephalosporin use in poultry, Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 19, 1339–1340. doi: 10.3201/eid1908.120681
9. Cristina, R.T. (2023). Despre: antibioretistența în medicina veterinară. *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug*, 17(2), 3-8.
10. de Jong, A., Stephan, B., & Silley, P. (2012). Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* and *Salmonella* from healthy livestock and poultry in the EU. *J. Appl. Microbiol.*, 112, 239–245. doi: 10.1111/j.1365-2672.2011.05193.x
11. Dutil, L., Irwin, R., Finley, R., Ng, L.K., Avery, B., Boerlin, P., et al. (2010). Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg. Infect. Dis.*, 16, 48–54. doi: 10.3201/eid1601.090729
12. Kher, M.N., Sheth, N.R., & Bhatt, V.D. (2019). *In vitro* antibacterial evaluation of *Terminalia chebula* as an alternative of antibiotics against bovine subclinical mastitis. *Anim Biotechnol.*, 30, 151–158. doi: 10.1080/10495398.2018.1451752
13. Lopes, T.S., Fontoura, P.S., Oliveira, A., Rizzo, F.A., Silveira, S., & Streck, A.F. (2020). Use of plant extracts and essential oils in the control of bovine mastitis. *Res Vet Sci.*, 131, 186–193. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.04.025
14. Marshall, B.M., & Levy, S.B. (2011). Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin. Microbiol. Rev.*, 24, 718–733. doi: 10.1128/CMR.00002-11
15. Poeloengan, M. (2011). The effect of red ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extract on the growth of mastitis causing bacterial isolates. *Afri J Microbiol Res.*, 5, 382–389. doi: 10.5897/AJMR10.776
16. Shang, F., Li, L., Yu, L., Ni, J., Chen, X., & Xue, T. (2019). Effects of *stigmata maydis* on the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *PeerJ.*, 7, e6461. doi: 10.7717/peerj.6461
17. Singer, R.S., & Williams-Nguyen, J. (2014). Human health impacts of antibiotic use in agriculture: a push for improved causal inference. *Curr. Opin. Microbiol.*, 19, 1–8. doi: 10.1016/j.mib.2014.05.014
18. Yazdankhah, S., Rudi, K., & Bernhoft, A. (2014). Zinc and copper in animal feed – development of resistance and co-resistance to antimicrobial agents in bacteria of animal origin. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 25, 25862. doi: 10.3402/mehd.v25.25862
19. You, L., Liang, K., An, R., & Wang, X. (2022). The path towards FDA approval: a challenging journey for Traditional Chinese Medicine. *Pharmacol Res.*, 182, 106314. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106314
20. Yin, B., Li, W., Qin, H., Yun, J., & Sun, X. (2021). The use of Chinese skullcap (*Scutellaria baicalensis*) and its extracts for sustainable animal production. *Animals*, 11, 1039. doi: 10.3390/ani11041

# PRO-PUPPY

COMPRIMATE PENTRU  
CĂȚEI ÎN CREȘTERE ȘI CĂȚELE ÎN LACTAȚIE

Prezentare  
100  
comprimate



Aminoacizi

Oligo-elemente

Vitamine, minerale

COMPRIMATE PENTRU  
CĂȚEI ÎN CREȘTERE ȘI CĂȚELE ÎN LACTAȚIE

Produsul conține un complex de vitamine, minerale și aminoacizi, într-un excipient cu gust plăcut de ficat, care asigură palatabilitatea produsului și poate fi administrat ca atare ori în amestec cu hrana.



[www.pasteur.ro](http://www.pasteur.ro)

## Suplimentul, la granița dintre aliment și medicament The supplement, at the border between food and medicine

Andreea Loredana Savancea<sup>1,2</sup>, Maria Crivineanu<sup>1</sup>, Diana Mihaela Alexandru<sup>1,\*</sup>

1. Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, București, România

2. CRIDA PHARM SRL, Oltenița, România

\*Corresponding author: [albu.dm@gmail.com](mailto:albu.dm@gmail.com)

**Cuvinte cheie:** *supliment, hrană complementară, medicament, animale de companie*

**Keywords:** *supplements, complementary feed, medicine, companion animals*

### Rezumat

Acest articol își propune să exploreze statutul juridic incert al suplimentelor pentru animale, situate la granița dintre aliment și medicament, din perspectiva legislației europene și naționale. Conform legislației europene, în cazul suplimentelor de uz veterinar nu este utilizat termenul de „supliment alimentar pentru animale”, acestea fiind încadrate în categoria furajelor complementare sau a aditivilor furajeri. În timp ce hrana pentru animalele de fermă este reglementată prin Regulamentele (CE) nr. 183/2005, hrana pentru animalele de companie este exclusă din această normă, creând o lacună legislativă semnificativă. Această excludere face ca suplimentele pentru animalele de companie să nu fie supuse aceluiași cerințe stricte privind siguranța, trasabilitatea și controlul calității. Mai mult, suplimentele nu sunt încadrate clar nici în categoria hranei, nici în cea a medicamentelor, ceea ce complică procesul de autorizare și comercializare. Lucrarea analizează aceste neconcordanțe și evidențiază necesitatea elaborării unei legislații clare care să reglementeze suplimentele pentru animale, asigurând standarde unitare de siguranță și eficiență.

### Abstract

This article aims to explore the uncertain legal status of animal supplements, positioned at the intersection between feed and medicine, from the perspective of both European and national legislation. According to European law, the term "animal dietary supplement" is not used in the context of veterinary products; instead, such products are classified as either complementary feed or feed additives. While feed intended for farm animals is regulated under Regulations (EC) No. 183/2005, pet food is excluded from this provision, resulting in a significant legislative gap. This exclusion means that supplements for companion animals are not subject to the same stringent requirements regarding safety, traceability, and quality control. Furthermore, these supplements are not clearly categorized as either feed or medicine, which complicates the processes of authorization and commercialization. This paper analyzes these inconsistencies and highlights the need for clear legislation to govern animal supplements, ensuring uniform standards of safety and efficacy.

### Introducere

Suplimentele alimentare sunt produse care conțin nutrienți sau alte substanțe cu efect nutrițional sau fiziologic, menite să completeze dieta. La nivel european, suplimentele alimentare pentru uz uman sunt reglementate prin Directiva 2002/46/CE, care le definește ca fiind "produse alimentare al căror scop este de a suplimenta dieta normală

și care reprezintă surse concentrate de nutrienți sau alte substanțe cu efect nutrițional sau fiziologic, administrate în doze măsurate" [3].

În România, suplimentele alimentare pentru uz uman sunt reglementate prin Legea nr. 56/2021, care transpune cerințele directivei europene și stabilește condițiile privind compoziția, etichetarea și promovarea

acestora. Potrivit acestei legi, suplimentele alimentare trebuie să conțină ingrediente sigure, iar producătorii sunt obligați să asigure trasabilitatea acestora.

Totodată, suplimentele pentru uz uman nu trebuie să fie prezentate ca având proprietăți de prevenire, tratare sau vindecare a bolilor [7].

În cazul suplimentelor pentru uz veterinar, legislația europeană nu utilizează termenul de "supliment alimentar pentru animale", ci le încadrează în categoria furajelor complementare sau a aditivilor furajeri.

Conform Regulamentului (CE) nr. 1831/2003 privind aditivii furajeri pentru animale, suplimentele pentru animale sunt considerate aditivi furajeri dacă sunt destinate să îmbunătățească valorile nutriționale ale hranei sau să susțină anumite funcții fiziologice [4].

Deși Regulamentul (CE) nr. 767/2009 reglementează modul în care furajele pot fi introduse pe piață și utilizate în Uniunea Europeană, acesta nu oferă un cadru clar pentru suplimentele alimentare destinate animalelor de companie.

De fapt, chiar dacă regulamentul se aplică și furajelor pentru animalele care nu sunt crescute pentru a produce alimente (cum sunt câinii și pisicile), prevederile sale se axează în principal pe nutriția de bază și nu acoperă în mod specific produsele care au un efect fiziologic sau comportamental, așa cum sunt multe dintre suplimentele moderne [6].

Pentru a evidenția diferențele esențiale dintre reglementările aplicabile suplimentelor alimentare pentru uz uman și cele pentru animalele de companie, prezentăm mai jos un tabel comparativ (Tabel 1).

**Tabelul 1.**

Diferențele între reglementările aplicabile suplimentelor alimentare pentru uz uman și cele pentru animalele de companie

Aspect reglementat	Suplimente pentru uz uman	Suplimente pentru animale de companie
<b>Cadru legal european</b>	Directiva 2002/46/CE	Reg. (CE) 1831/2003, Reg. (CE) 767/2009 (fără claritate)
<b>Cadru legal național (România)</b>	Legea nr. 56/2021	Nu există reglementare specifică
<b>Termen recunoscut în legislație</b>	Da – „supliment alimentar”	Nu – se folosesc termeni precum „furaj complementar”
<b>Trasabilitate și siguranță</b>	Obligatorii prin lege	Lipsește cerințe explicite pentru animale de companie
<b>Claritate privind clasificarea produselor</b>	Clară (aliment vs. medicament)	Neclară (între furaj, aditiv, medicament)
<b>Etichetare și promovare</b>	Reglementate strict	Neuniform reglementate, interpretări diferite
<b>Autorizația unităților de producție</b>	Clar stabilită	Neclară, neuniform aplicată de autorități locale

În plus, definițiile oferite de legislația actuală — precum cele de furaj complementar, furaj destinat unor scopuri nutriționale speciale sau aditiv furajer — nu sunt suficiente pentru a acoperi produsele care conțin ingrediente cu rol activ fiziologic.

De exemplu, un produs ce conține triptofan, extract de valeriană și vitamine din complexul B are efecte asupra stării

emoționale și cognitive ale animalului, dar nu poate fi încadrat strict ca furaj sau medicament, ceea ce creează probleme de autorizare și etichetare pentru producători [4,6].

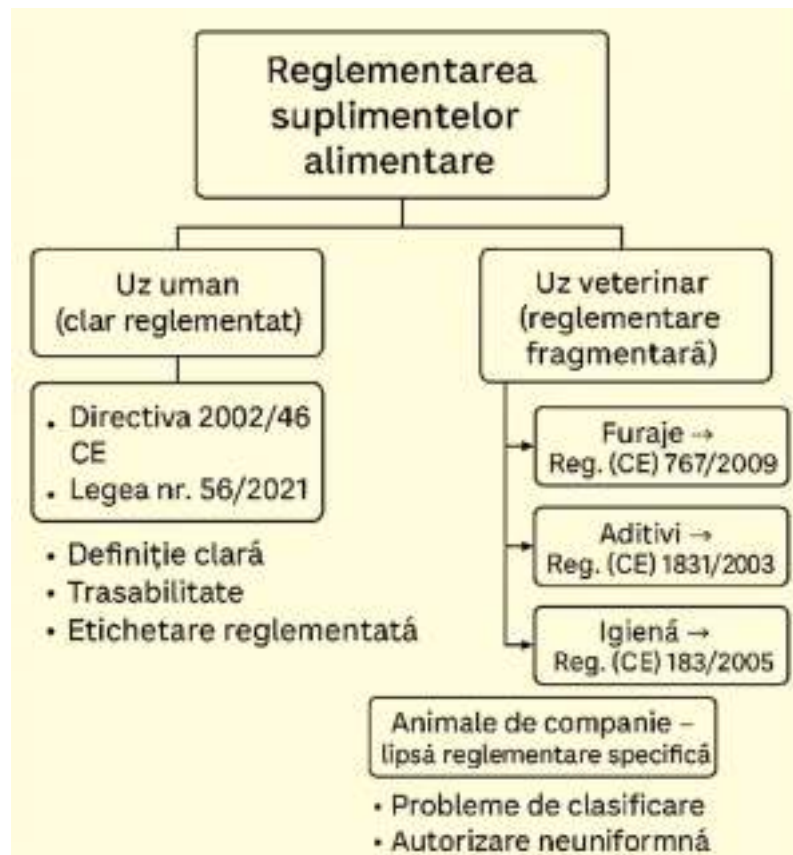
Această dificultate este menționată și în Recomandarea Comisiei 2011/25/UE, care subliniază faptul că autoritățile naționale se confruntă frecvent cu provocări în clasificarea

corectă a produselor, ceea ce poate împiedica libera circulație a acestora pe piața internă.

Deși Comisia oferă un set de orientări pentru a distinge între materii prime furajere, aditivi și medicamente, nu există un set clar de criterii prioritare, ci mai degrabă o abordare individuală, care generează incertitudine juridică [2].

Pentru o reprezentare sintetică a cadrului normativ aplicabil suplimentelor alimentare în funcție de destinația lor.

Figura 1 ilustrează principalele diferențe și lacune dintre reglementările aplicabile uzului uman și celor aplicabile uzului veterinar, cu accent pe situația particulară a animalelor de companie.



**Figura 1.** Structura reglementării suplimentelor alimentare pentru uz uman și veterinar

Un alt element important este cel legat de siguranța și trasabilitatea produselor.

Regulamentul (CE) nr. 183/2005 privind igiena hranei pentru animale stabilește norme stricte pentru toate stadiile producției și distribuției hranei pentru animalele, dar exclude prin Articolul 2, hrana destinată animalelor care nu produc alimente, respectiv animalele de companie.

Astfel, un segment întreg de produse scapă de sub incidența cerințelor legate de trasabilitate, igienă și autorizare, ceea ce

poate conduce la produse mai puțin controlate din punct de vedere al calității [5].

Această excludere este îngrijorătoare în contextul în care animalele de companie pot fi la fel de vulnerabile la contaminanți chimici sau microbiologici ca și animalele de fermă. În același timp, beneficiarii (în acest caz, proprietarii de animale) sunt din ce în ce mai atenți la calitatea și siguranța produselor administrate animalelor lor.

Absența unui cadru legal specific duce însă la o piață fragmentată, în care producătorii formulează produse ineficiente,

doar pentru a nu risca reclasificarea lor ca medicamente veterinare [6].

O problemă majoră cu care se confruntă operatorii economici din România care intenționează să producă hrană sau suplimente pentru animalele de companie este lipsa unui cadru legislativ clar pentru autorizarea unităților de fabricație.

Ordinul nr. 44/2017 emis de ANSVSA, care aprobă norma sanitar-veterinară privind procedura de autorizare a unităților din domeniul hranei pentru animale, se referă strict la hrana pentru animalele de fermă, fără a menționa în mod explicit aplicabilitatea în cazul animalelor de companie.

În lipsa unei precizări clare în textul ordinului, autoritățile județene interpretează neuniform cerințele, unele refuzând categoric acordarea autorizației pentru unități care nu produc hrană destinată lanțului alimentar uman, ci exclusiv hrană pentru câini, pisici sau alte animale de companie [1].

În lipsa unei reglementări specifice, nu există niciun mecanism clar pentru autorizarea fabricilor care doresc să producă hrană complementară — categoria în care intră majoritatea suplimentelor pentru animale de companie.

Aceste produse, care includ combinații de vitamine, minerale, aminoacizi, extracte vegetale sau acizi grași esențiali, nu pot fi autorizate nici ca aditivi (care presupun o procedură europeană anevoioasă), dar nici ca furaje în sens clasic, pentru că nu sunt destinate animalelor de fermă și nu îndeplinesc criteriile de bază ale furajului complet [8,9].

Prin urmare, se conturează tot mai clar nevoia unei legislații dedicate pentru suplimentele alimentare destinate animalelor de companie — o categorie aflată la intersecția dintre hrană și medicament.

Absența unui cadru specific de autorizare pentru hrana și suplimentele destinate animalelor de companie în România contrastează puternic cu legislația altor state membre ale Uniunii Europene, care au adoptat reglementări complementare sau au

extins explicit aplicabilitatea normelor deja existente.

Crearea unei astfel de categorii, similară cu suplimentele alimentare pentru uz uman, ar permite utilizarea eficientă și sigură a ingredientelor active, ar asigura condiții uniforme de etichetare și promovare, și ar încuraja inovația în acest domeniu emergent.

## Concluzii

Reglementarea suplimentelor alimentare evidențiază o diferență semnificativă între produsele destinate consumului uman și cele pentru animalele de companie.

În timp ce suplimentele pentru oameni beneficiază de un cadru legal clar și unitar la nivel european și național, cele pentru animale de companie suferă din cauza unei lipse de reglementare specifică, ceea ce generează incertitudini juridice, dificultăți de autorizare și riscuri privind siguranța produselor.

Această lacună legislativă subminează atât protecția animalelor, cât și încrederea consumatorilor.

Prin urmare, se impune elaborarea unui cadru normativ dedicat, care să reglementeze distinct suplimentele alimentare pentru animalele de companie, în scopul de a asigura trasabilitate, calitate și utilizare responsabilă a acestor produse pe piața românească și europeană.

## Bibliografie

1. **Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor.** (2017). Ordinul nr. 44/2017 pentru aprobarea normei sanitar-veterinare privind procedura de autorizare a unităților din domeniul hranei pentru animale. *Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 336 din 9 mai 2017.*
2. **Comisia Europeană.** (2011). Recomandarea 2011/25/UE a Comisiei din 14 ianuarie 2011 de stabilire a unor orientări pentru delimitarea între materiile prime pentru hrana animalelor, aditivii pentru

- hrana animalelor, produsele biocide și medicamentele de uz veterinar. *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*, L 16, 7–11.
3. **Parlamentul European și Consiliul Uniunii Europene.** (2002). Directiva 2002/46/CE privind apropierea legislațiilor statelor membre referitoare la suplimentele. *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*, L 183, 51–57.
  4. **Parlamentul European și Consiliul Uniunii Europene.** (2003). Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 privind aditivii utilizați în hrana animalelor și de abrogare a Directivei 70/524/CEE a Consiliului. *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*, L 268, 29–43.
  5. **Parlamentul European și Consiliul Uniunii Europene.** (2005). Regulamentul (CE) nr. 1831/2005 de stabilire a cerințelor privind igiena hranei pentru animale [Text cu relevanță pentru SEE]. *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*, L 35, 1–22.
  6. **Parlamentul European și Consiliul Uniunii Europene.** (2009). Regulamentul (CE) nr. 767/2009 privind introducerea pe piață și utilizarea furajelor, de modificare a Regulamentului (CE) nr. 1831/2003 și de abrogare a Directivei 79/373/CEE a Consiliului, a Directivei 80/511/CEE a Comisiei, a Directivei 82/471/CEE a Consiliului, a Directivei 83/228/CEE a Comisiei, a Directivei 93/74/CEE a Consiliului, a Directivei 93/113/CE a Consiliului și a Directivei 96/25/CE a Consiliului. *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*, L 229, 1–28.
  7. **Parlamentul României** (2021). Legea nr. 56 din 31 martie 2021 privind suplimentele alimentare. *Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 332 din 1 aprilie 2021*.
  8. **Sturzu, S. și Paraschiv, L.** (2010). Noi reglementări legislative privind introducerea pe piață și utilizarea furajelor: Statutul suplimentelor nutritive. *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug, Year 4(1)*, 10
  9. **Smith, J. și Jones, M.** (2019). Veterinary Supplements and European Legislation: Challenges and Perspectives. *Journal of Veterinary Science*, 25(2), 98–105.



# PRODUSE INJECTABILE



### ANTIINFECTIOASE

Amoxicilină FP 20%  
C.T.P. 12  
Enrofloxacină FP 10%  
Enrofloxacină FP 5%  
Gentamicină FP 10%  
Kanamicină FP 25%  
Lincomicină spectinomycină 5/10  
Oxitettracină FP 10%  
Oxitettracină FP 20% Retard  
Penstrep  
Tilozină FP  
Tiamulin FP 10%

### VITAMINE REHIDRATANTE

Borogluconat de calciu 38%  
Sel-E-Vit  
Vitamina AD3E  
Vitamina B1+B6  
Vitamina C FP 10%  
Vitamina K3

### ANTIPARAZITARE

Evomec  
Evomec Plus  
Prazicest

### ANTIINFLAMATOARE

Dexametazonă

### PRODUSE HORMONALE

Oxitocină FP  
Progesteron FP  
Proliz

### ANESTEZICE

Vetased



[www.pasteur.ro](http://www.pasteur.ro)

## Terapia utilizată în melanomul canin - abordări actuale și perspective viitoare Therapy used in canine melanoma - current approaches and future perspectives

Diana Mihaela Alexandru<sup>1,\*</sup>, Diana Larisa Ancuța<sup>2</sup>

3. Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, București, România
4. Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino”, București, România

\*Corresponding author: [albu.dm@gmail.com](mailto:albu.dm@gmail.com)

**Cuvinte cheie:** melanom canin, imunoterapie, terapie multimodală, chimioterapie, oncologie veterinară

**Keywords:** canine melanoma, immunotherapy, multimodal therapy, chemotherapy, veterinary oncology

### Rezumat

Melanomul canin este o tumoră agresivă, frecvent localizată la nivel bucal, digital, ocular sau cutanat, caracterizată printr-un potențial ridicat de invazie locală și metastazare. Opțiunile terapeutice includ excizia chirurgicală ca tratament principal, completată adesea de radioterapie, chimioterapie și imunoterapie. În ultimii ani, imunoterapia, în special vaccinurile ADN, a demonstrat un potențial promițător în prelungirea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților canini. Scopul acestui scurt review este de a oferi o sinteză a celor mai recente date privind tratamentul melanomului canin, evidențiind importanța unei abordări multimodale și personalizate pentru optimizarea prognosticului.

### Abstract

Canine melanoma is an aggressive tumor, commonly located in the oral cavity, digits, eyes, or skin, characterized by a high potential for local invasion and metastasis. Therapeutic options include surgical excision as the primary treatment, often complemented by radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. In recent years, immunotherapy, particularly DNA vaccines, has shown promising potential in prolonging survival and improving the quality of life in canine patients. The aim of this brief review is to provide a synthesis of the most recent data regarding the treatment of canine melanoma, highlighting the importance of a multimodal and personalized approach to optimize prognosis.

### Introducere

Melanomul canin este o neoplazie extrem de agresivă, frecvent întâlnită la câini, caracterizată de proliferarea anormală a melanocitelor. Acesta poate apărea la orice rasă, fiind localizat în cavitatea bucală (44-62%), pe piele (27-44%), la nivelul degetelor (8-10%) și ocular (1-3%).

Melanomul canin reprezintă aproximativ 4-7% din toate tumorile maligne canine, iar melanomul oral reprezintă 30-40% din toate tumorile orale canine [18].

Majoritatea formațiunilor sunt pigmentate și apar negre datorită conținutului ridicat de melanină, dar există și melanoame nepigmentate (melanoame amelanotice).

Prognosticul melanomului canin depinde de localizarea tumorii, cel mai agresiv fiind cel bucal care prezintă o rată ridicată de metastazare și potențial ridicat de invazie locală [32,35].

Având în vedere incidența și agresivitatea melanomului atât la oameni, cât și la câini, este crucial să se conceapă noi tratamente, în special pentru cazurile avansate în care opțiunile disponibile sunt de eficacitate limitată.

De asemenea, ținând cont de faptul că diagnosticarea precoce influențează semnificativ prognosticul, la fel de necesar este și să se dezvolte tehnici și protocoale noi de diagnostic, care să ofere posibilitatea depistării timpurii a acestei neoplazii.

În ultimele decenii, progresele din domeniul oncologiei veterinare au condus la dezvoltarea unor noi metode de investigație, capabile să diferențieze melanomul de alte tumori, să evalueze gradul de agresivitate al tumorii și să ofere informații esențiale pentru stabilirea unei conduite terapeutice personalizate.

Astfel, biomarkerii imunohistochimici precum Melan-A, PNL2 sau Ki-67, precum și testele genetice care vizează mutații specifice (de exemplu, în gena BRAF), joacă un rol tot mai important în evaluarea neoplasmelor melanocitare [33].

### **Carcinogeneza melanomului canin**

Carcinogeneza melanomului canin este un proces complex, implicând multiple căi de semnalizare și mecanisme de evadare imună.

Progresele în înțelegerea acestor procese oferă oportunități pentru dezvoltarea unor terapii mai eficiente și personalizate pentru câinii afectați de această neoplazie agresivă [30].

Microambientul tumoral joacă un rol crucial în progresia melanomului canin.

Celulele tumorale pot exprima molecule de checkpoint imunitar, cum ar fi PD-L1, care inhibă activarea limfocitelor T și permit evadarea imună a tumorii.

De asemenea, infiltrarea tumorală cu limfocite T reglatoare (Tregs) contribuie la imunosupresia locală și favorizează progresia tumorală [24,33].

Mecanisme moleculare implicate în carcinogeneză :

a) **Dereglarea căilor de semnalizare celulară:** Căile de semnalizare MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK) și PI3K/AKT/mTOR sunt frecvent activate în melanomul canin, contribuind la proliferarea necontrolată și supraviețuirea celulelor tumorale.

Deși mutațiile în genele BRAF și NRAS sunt rare în melanomul canin, activarea acestor căi poate apărea prin alte mecanisme, cum ar fi pierderea funcției genelor supresoare de tumori [16].

b) **Inactivarea genelor supresoare de tumori:** Genele TP53 și PTEN sunt implicate în controlul ciclului celular și apoptoză.

Mutațiile sau pierderea expresiei acestor gene au fost raportate în melanomul canin, contribuind la evadarea celulelor tumorale de la mecanismele de control celular [33].

c) **Alterări ale genelor implicate în reglarea ciclului celular:** Inactivarea genei CDKN2A, care codifică pentru proteina p16, a fost observată în melanomul canin, ducând la dereglarea punctului de control G1/S al ciclului celular și favorizând proliferarea celulară necontrolată [29].

Înțelegerea mecanismelor moleculare implicate în carcinogeneza melanomului canin a condus la dezvoltarea unor terapii țintite. Inhibitorii căilor PI3K/AKT/mTOR și MAPK sunt în curs de evaluare pentru eficacitatea lor în tratamentul melanomului canin. De asemenea, imunoterapiile, cum ar fi anticorpii monoclonali anti-PD-1/PD-L1, au arătat rezultate promițătoare în studii preclinice [30].

### **Tratamentul în melanomul canin**

#### **Terapiile multimodale**

Tratamentul melanomului canin implică adesea terapii multimodale care integrează diverse modalități de tratament pentru a îmbunătăți rezultatele pacientului. Aceste terapii pot include chirurgie, radioterapie, chimioterapie, imunoterapie, electrochimioterapie și terapie genică [4,9].

Pentru o mai bună sintetizare a opțiunilor terapeutice disponibile în cazul melanomului malign canin. În Tabelul 1 sunt prezentate succint avantajele și limitările principalelor metode de tratament utilizate în practica veterinară.

#### **Intervențiile chirurgicale**

Chirurgia rămâne standardul de aur în tratamentul oncologic, fiind frecvent folosită pentru gestionarea locală a tuturor melanoamelor, inclusiv melanoamele orale, cutanate și digitale [6,38].

**Tabel 1.**  
Principalele opțiuni terapeutice pentru melanomul canin

Tratament	Mecanism de acțiune	Avantaje	Limitări
<b>Chirurgia</b>	Excizia completă a tumorii	Tratament de primă linie	Risc de recidivă, limitată în zone inaccesibile
<b>Radioterapia</b>	Distrugere locală a celulelor tumorale	Utilă post-operator sau paliativ	Costisitoare, disponibilitate redusă
<b>Chimioterapia</b>	Inhibă diviziunea celulelor tumorale	Complementară altor terapii	Eficiență variabilă, efecte secundare
<b>Imunoterapia</b>	Stimulează sistemul imunitar împotriva celulelor tumorale	Neinvazivă, inovatoare	Cost ridicat
<b>Terapii combinate</b>	Abordare multimodală	Crește șansele de control tumoral	Complexitate terapeutică

Rezechția chirurgicală cu margini largi a fost întotdeauna una dintre abordările recomandate pentru melanomul canin, asociată cu limfadenectomie regională.

Rezechțiile chirurgicale cu margini largi (2–3 cm osoase și 1 cm de țesut moale) au fost aplicate în 70 de cazuri de melanom malign oral canin, obținându-se excizie completă în 72,9% dintre cazuri.

Recurența locală a fost observată la 10% dintre pacienți. Câinii tratați exclusiv chirurgical au avut un interval fără progresie >567 zile și un timp mediu de supraviețuire (MST) de 874 zile [14,34].

Într-un alt studiu, Boston et al. au raportat o rată de excizie completă de 79,3% și o recurență de 8,3%, cu un MST de 354 zile [6].

Într-un studiu realizat de Williams și Packer pe 100 de câini cu melanom malign oral, 53% au prezentat dovezi citologice sau histopatologice de metastaze în ganglionii limfatici mandibulari, chiar și în ganglionii limfatici de dimensiuni normale. Prin urmare, se recomandă îndepărtarea ganglionilor limfatici regionali, în special la câinii cu melanoame orale. În melanoamele digitale, trebuie evaluat și drenajul limfatic la nivelul membrelor, iar îndepărtarea ganglionului limfatic regional este recomandată în planificarea chirurgicală [37].

Deși tratamentul chirurgical este principala alegere, Liptak și Withrow și Boston și colab. recomandă ca, datorită potențialului său metastatic ridicat, terapia sistemică să fie, de asemenea, considerată ca o opțiune terapeutică pentru melanoame [6,23].

### Radioterapia

Radioterapia este o formă de tratament localizat, eficientă împotriva celulelor tumorale proliferative din câmpul iradiat. În melanomul canin, radioterapia se utilizează ca terapie adjuvantă postoperatorie sau paliativă, incluzând, ideal, și ganglionii limfatici regionali, indiferent de prezența semnelor clinice de metastază. Efectele adverse sunt, în general, ușoare și localizate, incluzând alopecie, modificări de pigmentare, radiodermatită uscată și mucozită orală [14].

Rata globală de răspuns tumoral este raportată între 75–85%, iar supraviețuirea medie variază între 230 și 363 de zile [8,15].

Într-un studiu realizat de Cunha et al., radioterapia ortovoltaj a fost aplicată la 24 de câini, cu o rată de răspuns de 93% (64% parțial, 29% complet), iar supraviețuirea medie a variat între 390 zile (stadiul I) și 90 zile (stadiul IV) [10].

### Chimioterapia

Chimioterapia reprezintă o componentă frecvent utilizată în tratamentul melanomului canin, adesea în asociere cu alte modalități terapeutice precum chirurgia și radioterapia [20].

Ideal, un agent chimioterapeutic trebuie să prezinte toxicitate selectivă față de celulele tumorale, distribuție eficientă în masa tumorală, lipsa dezvoltării rezistenței și un profil de siguranță favorabil pentru pacient [27]. Printre agenții evaluați în literatura de specialitate se numără: carboplatina [11],

implanturile intralezionale de cisplatină [21], mesilatul de masitinib [17], mitoxantrona [26], combinația cisplatină–piroxicam [5], artesunatul și olomoucina [27].

Carboplatina a oferit cei mai lungi timpi mediani de supraviețuire (MST), cu valori de 440 și 389 de zile raportate în studii în care supraviețuirea a fost calculată de la momentul diagnosticului [7,11].

În schimb, pentru alte tratamente, precum masitinibul, combinația cisplatină–piroxicam și implanturile intralezionale cu cisplatină, MST-ul raportat a fost mai scurt, fiind măsurat de la inițierea chimioterapiei, în contextul unor tumori nerezecabile sau recidivante. Lipsa standardizării în raportarea datelor și includerea neclară a cazurilor cu sau fără intervenție chirurgicală anterioară limitează evaluarea impactului specific al chimioterapiei ca adjuvant [27].

Totuși, studiile realizate de Brockley și colab. și Boston și colab. nu au evidențiat diferențe semnificative de supraviețuire între câinii tratați doar chirurgical (495 și 335 de zile, respectiv) și cei care au beneficiat de intervenție chirurgicală urmată de chimioterapie cu carboplatină (389 și 352 de zile) [6,7].

În plus, conform datelor publicate de Tuohy și colab., chimioterapia adjuvantă post-rezeccție a fost asociată cu un risc mai mare de progresie a bolii, fără a influența semnificativ riscul de deces, după ajustarea pentru dimensiunea tumorală și prezența metastazelor [34]. Masitinibul, evaluat în stadii avansate (III și IV) refractare la tratamente convenționale, a oferit timpi de supraviețuire comparabili cu alte regimuri, deși majoritatea cazurilor din aceste grupuri erau în stadii mai puțin avansate [17,27].

### **Imunoterapia**

În ultimele decenii, imunoterapia a căpătat un rol central în oncologie, datorită creșterii semnificative a eficacității terapeutice

și a ratelor de supraviețuire în rândul pacienților oncologici.

Deși conceptul conform căruia sistemul imunitar poate recunoaște și elimina celulele tumorale nu este nou, observațiile clinice privind regresia spontană a tumorilor și asocierea pozitivă dintre infiltratul limfocitar tumoral și prognostic au revitalizat interesul pentru teoria imunosupravegherii tumorale [14].

În cazul melanomului malign, terapiile convenționale continuă să ofere rezultate limitate, ceea ce justifică explorarea strategiilor imunoterapeutice.

Printre acestea se numără vaccinul ADN canin împotriva melanomului, imunoterapia cu celule dendritice și livrarea de gene terapeutice prin vectori virali și non-virali.

Deși răspunsurile clinice pot varia de la regresii parțiale la complete, eficacitatea imunoterapiei este adesea compromisă de reprogramarea imună indusă de celulele tumorale. Acest fenomen determină un microambient tumoral imunosupresor, care limitează capacitatea efectivă a sistemului imun de a genera un răspuns antitumoral robust [1, 13, 36].

Limitările terapiilor convenționale utilizate în melanomul canin sunt determinate, în parte, de dificultatea realizării unei rezeccții chirurgicale complete și de eficiența redusă a chimioterapiei în prezența maselor tumorale mari. În acest context, imunoterapia a apărut ca o opțiune terapeutică promițătoare, capabilă să îmbunătățească prognosticul și să inducă remisiuni de lungă durată în diverse tipuri de cancer [14].

Un exemplu este nano-imunoterapia OncoTherad, un complex nanostructurat pe bază de fosfat anorganic și proteină glicozidică, dezvoltat la Universitatea din Campinas (Brazilia), cu proprietăți imunostimulatoare și antitumorale.

OncoTherad acționează prin activarea receptorilor Toll-like (TLR2 și TLR4), stimulând

calea de semnalizare a interferonului (IFN) și amplificând răspunsul imun înăscut [3,12].

Un alt exemplu care evidențiază eficiența imunoterapiei în managementul terapeutic al melanomului canin este vaccinul Oncept.

Acesta reprezintă o opțiune imunoterapeutică inovatoare în tratamentul melanomului oral canin, în special în stadiile II și III, după obținerea controlului loco-regional al tumorii prin intervenții chirurgicale și/sau radioterapie. Este un vaccin ADN xenogenic care vizează tirozinaza, o enzimă implicată în sinteza melaninei, puternic conservată între speciile de mamifere.

Vaccinul Oncept® utilizează ADN uman care codifică această enzimă, inserat într-o plasmidă bacteriană și administrat la câini, stimulând un răspuns imun specific [2,28].

Tehnologia a fost adaptată dintr-un vaccin experimental testat anterior la pacienți umani cu melanom avansat, unde s-a dovedit sigur și imunogen. Datorită omologiei de peste 85% între tirozinaza umană și cea canină, antigenul este suficient de diferit pentru a declanșa imunitatea, dar și suficient de similar pentru a viza celulele tumorale canine în mod eficient [28,39].

### Terapia genică

Imunoterapia s-a dovedit a fi cea mai promițătoare utilizare a vectorilor virali în terapia genică a melanomului, exemple notabile fiind IMLYGIC și celulele CAR-T. Aceste abordări urmăresc oncoliza mediată imun, prin activarea răspunsului imun antitumoral [22,31].

La Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Facultatea de Medicină, Universitatea din São Paulo), a fost dezvoltat un vector adenoviral nereplicant, AdRGD-PG, cu eficiență de transducție crescută datorită inserției peptidei RGD și activare transcripțională controlată de promotorul PG, sensibil la p53.

Deoarece multe celule de melanom păstrează p53 de tip sălbatic, acest sistem

poate stimula expresia genică și induce moarte celulară.

Platforma AdRGD-PG a fost utilizată pentru transferul genelor p14ARF și IFN $\beta$ , demonstrând în modelul murin B16F10 inducerea unei morți celulare imunogenice (ICD) și activarea unui răspuns imun Th1 [14,19].

În vederea translației către medicina veterinară, au fost creați vectori AdRGD-PG ce exprimă ADNc-urile canine ale p14ARF și IFN $\beta$ .

De asemenea, au fost izolate trei linii celulare de melanom oral canin, care exprimă p53 sălbatic și sunt permissive la transducție. Aceste linii sunt în curs de testare in vitro și in vivo (la șoareci BALB/c nuzi), urmând să servească drept dovadă de concept pentru aplicarea în cazuri spontane de melanom oral canin [14,25].

### Perspective și direcții viitoare

Viitorul cercetării în melanomul canin ar putea depinde în mare măsură de integrarea tehnologiilor avansate și a medicinei personalizate în practicile standard.

Progresele sunt esențiale nu doar pentru îmbunătățirea diagnosticării și prognosticului, ci și pentru facilitarea dezvoltării unor strategii terapeutice mai eficiente și personalizate pentru melanomul canin, cu potențial de a crește ratele de supraviețuire.

Având în vedere agresivitatea melanomului canin și limitările terapiilor convenționale, cercetarea viitoare ar trebui să se concentreze pe dezvoltarea unor abordări terapeutice personalizate, integrate și bazate pe profilul molecular al tumorii.

În acest sens, extinderea studiilor privind biomarkerii moleculari și imunologici specifici speciei canine poate contribui la identificarea timpurie a subtipurilor tumorale cu prognostic nefavorabil și la optimizarea tratamentelor. Imunoterapia, în special prin vaccinuri ADN, terapii celulare și inhibitori ai punctelor de

control imun, rămâne una dintre cele mai promițătoare direcții, fiind necesare studii clinice de amploare pentru validarea eficienței și siguranței acestor metode.

De asemenea, terapia genică și nano-imunoterapia, prin utilizarea unor vectori specifici și a sistemelor de livrare țintită, oferă un potențial considerabil pentru controlul bolii sistemice și prevenirea metastazelor.

O altă direcție esențială este standardizarea protocoalelor de diagnostic, tratament și urmărire post-terapeutică, pentru a asigura comparabilitatea rezultatelor între studii și pentru a fundamenta ghiduri terapeutice clare în medicina veterinară oncologică. În final, o colaborare mai strânsă între cercetarea oncologică veterinară și cea umană ar putea accelera descoperirea unor soluții terapeutice inovatoare, într-o abordare translatională One Health.

### Concluzii

Melanomul canin reprezintă o provocare majoră în oncologia veterinară, datorită agresivității, potențialului crescut de metastazare și răspunsului limitat la terapiile convenționale.

În ciuda progreselor semnificative în înțelegerea patogenezei, tratamentul rămâne dificil, mai ales în stadiile avansate ale bolii.

Terapia chirurgicală rămâne de referință pentru controlul local al tumorii, iar strategiile adjuvante precum radioterapia, chimioterapia și imunoterapia pot contribui la prelungirea supraviețuirii.

Noile abordări, inclusiv terapiile genice și vaccinurile ADN, deschid perspective promițătoare pentru obținerea unui răspuns terapeutic mai eficient și durabil.

Integrarea tehnologiilor moderne de diagnostic și tratament, bazate pe biomarkeri moleculari și imunologici, va juca un rol esențial în personalizarea tratamentului și îmbunătățirea prognosticului câinilor afectați de melanom malign.

### Bibliografie

1. **Almela R.M., Ansón A.** (2019). A review of immunotherapeutic strategies in canine malignant melanoma. *Vet. Sci.*, 6:15. doi: 10.3390/vetsci6010015
2. **Bergman P.J., McKnight J., Novosad A., Charney S., Farrelly J., Craft D., Wulderk M., Jeffers Y., Sadelain M., Hohenhaus A.E., et al.** (2003). Long-term survival of dogs with advanced malignant melanoma after DNA vaccination with xenogeneic human tyrosinase: A phase I trial. *Clin. Cancer Res.*, 9:1284–1290.
3. **Böckelmann P.K., Tizziani S.H.S., Durán N., Fávoro W.J.** (2019). New therapeutic perspective for bladder cancer in dogs: toxicological and clinical effects of OncoTherad nanostructured immunotherapy. *J. Phys. Conf. Ser.*, 1323:012022. doi: 10.1088/1742-6596/1323/1/012022.
4. **Bongiovanni L., Brachelente C., Dow S., Bergman P.J.** (2023). Editorial: Canine melanoma in comparative oncology: Translate research advances to develop new diagnostic and therapeutic options. *Front. Vet. Sci.*, 9:1127527. doi: 10.3389/fvets.2022.1127527.
5. **Boria P.A., Murry D.J., Bennett P.F., Glickman N.W., Snyder P.W., Merkel B.L., Schlittler D.L., Mutsaers A.J., Thomas R.M., Knapp D.W.** (2004). Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 224:388–394. doi: 10.2460/javma.2004.224.388.
6. **Boston S.E., Lu X., Culp W.T., Montinaro V., Romanelli G., Dudley R.M., Liptak J.M., Mestrinho L.A., Buracco P.** (2014). Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas: 151 cases (2001–2012). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 245:401–407. doi: 10.2460/javma.245.4.401.
7. **Brockley L.K., Cooper M.A., Bennett P.F.** (2013). Malignant melanoma in 63 dogs (2001–2011): The effect of carboplatin chemotherapy on survival. *N. Z. Vet. J.*, 61:25–31. doi: 10.1080/00480169.2012.699433.
8. **Cancedda S., Rohrer Bley C., Aresu L., Dacasto M., Leone V.F., Pizzoni S., et al.**

- (2016). Efficacy and side effects of radiation therapy in comparison with radiation therapy and temozolomide in the treatment of measurable canine malignant melanoma. *Vet. Comp. Oncol.*, 14:e146–e157. doi: 10.1111/vco.12122.
9. **Cristina R.T., Dumitrescu E., Chirilă A.B.** (2019). Elemente de chimioterapie și radioterapie la animale. *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug*, 13(1):8-42
  10. **Cunha S.C.S., Corgozinho K.B., Silva F.B.F., Silva K.V.G.C., Ferreira A.M.R.** (2018). Radiation therapy for oral melanoma in dogs: a retrospective study. *Ciência Rural Santa Maria*, 48:e20160396. doi: 10.1590/0103-8478cr20160396.
  11. **Dank G., Rassnick K.M., Sokolovsky Y., Garrett L.D., Post G.S., Kitchell B.E., Sellon R.K., Kleiter M., Northrup N., Segev G.** (2014). Use of adjuvant carboplatin for treatment of dogs with oral malignant melanoma following surgical excision. *Vet. Comp. Oncol.*, 12:78–84. doi: 10.1111/j.1476-5829.2012.00338.x.
  12. **Durán N., Dias Q.C., Fávoro W.J.** (2019). OncoTherad: a new nanobiological response modifier, its toxicological and anticancer activities. *J. Phys. Conf. Ser.*, 1323:012018. doi: 10.1088/1742-6596/1323/1/012018.
  13. **Escors D.** (2014). Tumour immunogenicity, antigen presentation and immunological barriers in cancer immunotherapy. *New J. Sci.*, 2014:734515. doi: 10.1155/2014/734515.
  14. **Fonseca-Alves C.E., Ferreira Ê., de Oliveira Massoco C., Strauss B.E., Fávoro W.J., Durán N., Oyafuso da Cruz N., Dos Santos Cunha S.C., Castro J.L.C., Rangel M.M.M., Brunner C.H.M., Tellado M., Dos Anjos D.S., Fernandes S.C., Barbosa de Nardi A., Biondi L.R., Dagli M.L.Z.** (2021). Current status of canine melanoma diagnosis and therapy: Report from a colloquium on canine melanoma organized by ABROVET (Brazilian Association of Veterinary Oncology). *Front. Vet. Sci.*, 8:707025. doi: 10.3389/fvets.2021.707025.
  15. **Freeman K.P., Hahn K.A., Harris F.D., King G.K.** (2003). Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987–1997). *J. Vet. Intern. Med.*, 17:96–101. doi: 10.1892/0891-6640(2003)017<0096:TODWOM>2.3.CO;2.
  16. **Gillard M., Cadieu E., De Brito C., et al.** (2014). Naturally occurring melanomas in dogs as models for non-UV pathways of human melanomas. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 27(1):90–102.
  17. **Giuliano A., Dobson J.** (2020). Prospective clinical trial of masitinib mesylate treatment for advanced stage III and IV canine malignant melanoma. *J. Small Anim. Pract.*, 61:190–194. doi: 10.1111/jsap.13111.
  18. **He X., Gao Y., Deng Y., He J., Nolte I., Murua Escobar H., Yu F.** (2024). The comparative oncology of canine malignant melanoma in targeted therapy: A systematic review of in vitro experiments and animal model reports. *Int. J. Mol. Sci.*, 25(19):10387. doi: 10.3390/ijms251910387.
  19. **Hunger A., Medrano R.F., Zanatta D.B., Del Valle P.R., Merkel C.A., Salles T.A., et al.** (2017). Reestablishment of p53/Arf and interferon-beta pathways mediated by a novel adenoviral vector potentiates antiviral response and immunogenic cell death. *Cell Death Discov.*, 3:17017. doi: 10.1038/cddiscovery.2017.17.
  20. **Ioniță F., Ancuța D., Baci D.D., Suhăianu V., Gal C., Coman C.** (2020). Evaluation of doxorubicin efficiency in murine melanoma treatment. *Romanian Archives of Microbiology and Immunology*, 79(4):243-251
  21. **Kitchell B.E., Brown D.M., Luck E.E., Woods L.L., Orenberg E.K., Bloch D.A.** (1994). Intralesional implant for treatment of primary oral malignant melanoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 204:229–236.
  22. **Larocca C.A., LeBoeuf N.R., Silk A.W., Kaufman H.L.** (2020). An update on the role of talimogene laherparepvec (T-VEC) in the treatment of melanoma: Best practices and future directions. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 21:821–832. doi: 10.1007/s40257-020-00554-8.
  23. **Liptak J.M., Withrow S.J.** (2013). Cancer of gastrointestinal tract. In: Withrow S.J., Vail D.M., Page R.L. (Eds.), *Oncologia Clínica de Pequenos Animais*, 5th ed., Elsevier Saunders, St. Louis, MO, pp. 381–395.
  24. **Maekawa N., Konnai S., Ikebuchi R., et al.** (2017). A canine chimeric anti-PD-L1 monoclonal antibody for immunotherapy of canine oral malignant melanoma and

- undifferentiated sarcoma. *Sci. Rep.*, 7(1):1–11.
25. **Medrano R.F., Catani J.P., Ribeiro A.H., Tomaz S.L., Merkel C.A., Costanzi-Strauss E., et al.** (2016). Vaccination using melanoma cells treated with p19Arf and interferon beta gene transfer in a mouse model: a novel combination for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, 65:371–382. doi: 10.1007/s00262-016-1807-8.
  26. **Ogilvie G.K., Obradovich J.E., Elmslie R.E., Vail D.M., Moore A.S., Straw R.C., Dickinson K., Cooper M.F., Withrow S.J.** (1991). Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 198:1618–1621.
  27. **Pazzi P., Steenkamp G., Rixon A.J.** (2022). Treatment of canine oral melanomas: A critical review of the literature. *Vet. Sci.*, 9(5):196. doi: 10.3390/vetsci9050196.
  28. **Pellin M.A.** (2022). The use of Oncept melanoma vaccine in veterinary patients: A review of the literature. *Vet. Sci.*, 9(11):597. doi: 10.3390/vetsci9110597.
  29. **Prouteau A., André C.** (2019). Canine melanomas as models for human melanomas: Clinical, histological, and genetic comparison. *Genes*, 10(7):501.
  30. **Silveira P.A., Pang L.Y., Di Domenico M., et al.** (2021). COX-2 silencing in canine malignant melanoma inhibits malignant behaviour. *Vet. Comp. Oncol.*, 19(4):571–580.
  31. **Simon B., Uslu U.** (2018). CAR-T cell therapy in melanoma: A future success story? *Exp. Dermatol.*, 27:1315–1321. doi: 10.1111/exd.13792.
  32. **Simpson R.M., Bastian B.C., Michael H.T., Webster J.D., Prasad M.L., Conway C.M., Prieto V.M., Gary J.M., Goldschmidt M.H., Esplin D.G., et al.** (2014). Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 27:37–47.
  33. **Stevenson V.B., Klahn S., LeRoith T., Huckle W.R.** (2023). Canine melanoma: A review of diagnostics and comparative mechanisms of disease and immunotolerance in the era of the immunotherapies. *Front. Vet. Sci.*, 9:1046636.
  34. **Tuohy J.L., Selmic L.E., Worley D.R., Ehrhart N.P., Withrow S.J.** (2014). Outcome following curative-intent surgery for oral melanoma in dogs: 70 cases (1998–2011). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 245:1266–1273. doi: 10.2460/javma.245.11.1266.
  35. **van der Weyden L., Brenn T., Patton E.E., Wood G.A., Adams D.J.** (2020). Spontaneously occurring melanoma in animals and their relevance to human melanoma. *J. Pathol.*, 252:e5505.
  36. **Ventola C.L.** (2017). Cancer immunotherapy, Part 3: challenges and future trends. *P. T.*, 42:514–521.
  37. **Williams L.E., Packer R.A.** (2003). Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987–2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 222:1234–1236. doi: 10.2460/javma.2003.222.1234.
  38. **Wobeser B.K., Kidney B.A., Powers B.E., Withrow S.J., Mayer M.N., Spinato M.T., et al.** (2007). Diagnoses and clinical outcomes associated with surgically amputated canine digits submitted to multiple veterinary diagnostic laboratories. *Vet. Pathol.*, 44:355–361. doi: 10.1354/vp.44-3-355.
  39. **Wolchok J.D., Yuan J., Houghton A.N., Gallardo H.F., Rasalan T.S., Wang J., Zhang Y., Ranganathan R., Chapman P.B., Krown S.E., et al.** (2007). Safety and immunogenicity of tyrosinase DNA vaccines in patients with melanoma. *Mol. Ther.*, 15:2044–2050. doi: 10.1038/sj.mt.6300290.



## SOLUȚII ORALE



### Vitamine

Magne B complex  
Selevit Sol  
Hepato Protect  
Vitamina AD3E  
Polivit S

### Antinfecțioase

Bisulfim  
Enrofloxacină  
Tiasol

### Antiparazitare

Amprolium  
Coccistop S  
Levasol



www.pasteur.ro

▼ *Educație continuă / Continuous education*

## Tipuri de bacterii implicate în mamite la bovine Types of bacteria involved in mastitis in cattle

Caius Stoichescu, Romeo T. Cristina  
Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

[rtcristina@yahoo.com](mailto:rtcristina@yahoo.com)

**Cuvinte cheie:** bacterii specifice, bovine, mastite  
**Keywords:** specific bacterias, bovines, mastitis

### Rezumat

Etiologia microbiană a mamitelor include o diversitate de specii bacterine, levuri, chiar și unele virusuri. În acest sens au fost identificate peste 38 tipuri de microorganisme, capabile să producă inflamația glandei mamare. În prezentul referat bibliografic sunt prezentate principalele mamite la vaci, (stafilococică, streptococică, piobacilară (Mamita de vară), colibacilară, micoplasmică, yersinică, pseudomonică, brucelică, pasteurelică, micoplasmică, actinobacilară, leptospirică, necrobacilară, tuberculoasă, nocardică, produsă de *Dermatophilus*, chlamidiană, clostridiană, produsă de genurile *Haemophilus*, *Serratia*, *Listeria*, *Prototheca*). Răspândirea lor geografică, importanța economică, etiologia, caracterele epidemiologice, tabloul clinic este de asemenea prezentată.

### Abstract

The microbial etiology of mastitis includes a variety of bacterial species, yeasts, and even some viruses. In this regard, over 38 types of microorganisms have been identified, capable of producing inflammation of the mammary gland. In this bibliographic report, the main mastitis in cows are presented, (staphylococcal, streptococcal, pyobacillary (Summer Mastitis), colibacillary, mycoplasmal, yersinic, pseudomoniac, brucella, pasteurellic, mycoplasmal, actinobacillary, leptospirosis, necrobacillary, tuberculous, nocardial, produced by *Dermatophilus*, chlamydial, clostridial, produced by the genera *Haemophilus*, *Serratia*, *Listeria*, *Prototheca*). Their geographical distribution, economic importance, etiology, epidemiological characteristics, clinical picture is presented.

Etiologia microbiană a mamitelor include o diversitate de specii bacterine, levuri, chiar și unele virusuri. În acest sens au fost identificate peste **38 tipuri de microorganisme**, capabile să producă inflamația glandei mamare, între care sunt: *Str. agalactiae*, *Str. dysgalactiae*, *Str. uberis*, *Str. zooepidermicus*, *Str. bovis*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Brucella abortus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *M. tuberculosis*, *Cl. perfringens*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Corynebacterium bovis*, *Nocardia asteroides*, *P. multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cereus*, *B. anthracis*, *B. subtilis*, *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. tropicalis*, *Cryptococcus neophormans*, *Pichia farinosa*, *Trichosporum cutaneum*,

*Mycoplasma bovis*, *M. bovis genitalium*, *M. alkalescens*, *M. canadensis*.

Fiecare dintre aceste specii bacteriene poate fi responsabilă, într-o oarecare măsură, de evoluția clinică și morfopatologică a procesului infecțios mamar (figura 1.1.).

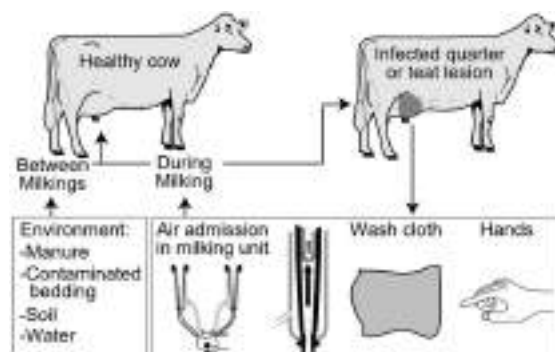


Figura 1.1. Principalele căi de transmitere bacteriană<sup>(90)</sup>.

## 1. Mamitele bacteriene la vaci

### 1.1. Mamita stafilococică

#### Definiție

Mamita stafilococică este o boală infecțioasă cu evoluție endemică, întâlnită la vacile în lactație sau în repaus mamar, produsă de stafilococi și caracterizată morfopatologic prin inflamația glandei mamare, cu modificări cantitative și calitative ale laptelui și, uneori, cu gangrena parenchimului mamar (1, 3, 26, 45, 51, 69, 79).



**Figura 1.2.** Imaginea microscopică a *Staphylococcus aureus*, agentul cauzal al mastitei; mărită de 10.000x.

**Sursa:** <https://www.britannica.com/science/mastitis> / Matthew J. Arduino, DRPH; Janice Carr / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Image Number: 6486)

#### Răspândirea geografică și importanța economică

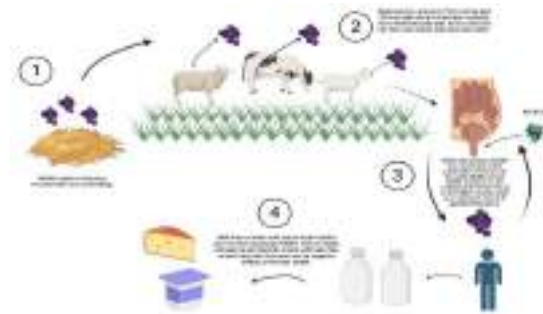
Mamita produsă de bacterii din genul *Staphylococcus* este, probabil, forma cea mai frecvent întâlnită, datorită răspândirii largi a germenilor și rezistenței lor la unele antibiotice și chimioterapice. Rolul lor etiologic se cunoaște de mult și probabil că au fost primii descriși în literatură de către *Lucet* și *Bang*, încă din anul 1889.

Ulterior, au fost tot mai frecvent izolați și de aceea au fost considerați una din cauzele principale, dacă nu prima cauză a infecțiilor mamare (fig. 1.2.) (26, 45, 51, 69).

În fermele de vaci de lapte, prevalența mamitei stafilococice este cuprinsă între 10-50%. În țara noastră, după *Moga* și col. frecvența acestei mamite este de 37%, după *Cernea*, de 25,5%, după *Nicorici* este de 43,85%, iar procentul de izolare a lui *S. aureus*, în cazul mamitelor clinice este de 47% (14, 54, 67).

În Statele Unite, în cazul vacilor lactante, prevalența stafilococului auriu în mamitele vacilor variază foarte mult, de la mai puțin de 1% până la 65%. Procentul ridicat de apariție a reinfecțiilor intramamare produse de *Staphylococcus aureus* la juninci (13,1%), comparativ cu vacile lactante (2,9%) nu este explicabil în totalitate. Prevalența lui *Staphylococcus aureus* în perioada periparturientă la primipare este de trei ori mai mare în comparație cu vacile multipare (1, 3, 45, 70, 72, 79).

Pierderile economice cauzate de mamitele stafilococice sunt: scăderea producției de lapte, sacrificarea vacilor cu ugerul compromis, costul ridicat al terapiei și profilaxiei, precum și distrugerea unei cantități importante de lapte. Mamitele vacilor produse de *S. aureus* determină distrugerii ale țesutului secretor mamar mai importante decât *Str. agalactiae*, într-o proporție de 45 %/sfert și de 15% /vacă infectată. Importanța sanitară rezidă din prezența stafilococilor din lapte și produsele lactate, și în infecții cu localizări diverse, la oameni. În același timp, ei pot fi și agenții etiologici ai unor toxinfecții alimentare, la om (figura 1.3.). (3, 26, 45, 51, 69, 72).



**Figura 1.3.** Mediul NASM, transmiterea, formarea biofilmului și efectele asupra sănătății umane (72).

[<https://doi.org/10.1007/s11259-023-10090-5>]

1. NASM au fost izolate din mediul laptelui, cum ar fi așternuturile, precum și pe mâinile mulgătorului.
2. Stafilococii fac parte din flora normală a pielii animalelor și au fost izolați din diferite locuri ale corpului de la rumegătoare, cum ar fi hainele de păr, naratele, pielea mameloanelor și canalele mameloanelor.
3. NASM produce biofilme care permit NASM să persiste atât pe echipamentul de muls, cât și pe mâinile mulgătorului.
4. NASM au devenit agenți patogeni emergenti și principala cauză a mastitei, în principal de tip subclinic, atunci când laptele de la animale cu mastită subclinică, cum ar fi cel cauzat de NASM fără modificări vizibile, este amestecat accidental cu laptele în vrac, intră în lanțul trofic și poate să aibă efecte negative asupra sănătății umane

## Etiologie

Agentii etiologici se încadrează în genul *Staphylococcus*, care, pe baza conținutului diferit al bazelor azotate din structura moleculei de ADN, a compoziției peretelui celular și a diferențelor imunologice ale catalazelor a fost separat din fosta familie

*Micrococcaceae*. Genul *Staphylococcus* include 29 de specii clasificate pe baza unor teste biochimice foarte variate (14, 54, 67).

Speciile cele mai importante pentru patologia mamitei bovinelor sunt reprezentate schematic în Tabelul 1.1.

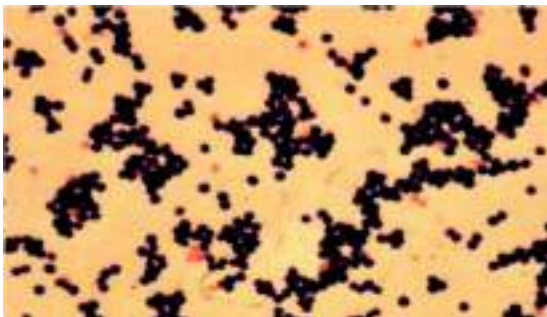
**Tabelul 1.1.**

Speciile cele mai importante pentru patologia mamitei bovinelor

Specia	Gazda	Aspecte clinice
<i>S. aureus</i> Subspecia <i>aureus</i>	multe specii animale	abcese și leziuni supurative
	bovine	mamite: subclinice, cronice, acute sau gangrenoase
	ovine	mamite acute sau gangrenoase (răsfugul negru), septicemii, dermatite stafilococice, eczema periorbitală
	caprine	mamite subacute sau acute, dermatite stafilococice
	suine	mastite acute, subacute, cronice, endometrite necrotice stafilococice
	cabaline	mamite acute
	ieșuri	dermatite exsudative, abcese, conjunctivite
	păsări	procese piogranulomatoase în țesuturile subcutanate
	curci	artrite stafilococice, septicemii, omfalite, sinovite
	câini, pisici	leziuni nesupurative, dermatite purulente (piodermita), infecții ale tractului urinar
om	toxiinfecții alimentare, furunculoză, aspticemii, abcese, inflamații diverse în țesuturi și organe, flegmoane, pleurezii, peritonite, artrite, osteomielite	
<i>S. aureus</i> Subsp. <i>anaerobius</i>	ovine	leziuni similare celor din limfadenita cazeoasă produsă de <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>
<i>S. intermedius</i>	câini, pisici	piodermita juvenilă și adultă piodermita cronică și recurentă piometrita, otita externă, infecții ale tractului respirator, articulații, piele, ochi
<i>S. hyicus</i>	suine	epidermita exsudativă
	cabaline	dermatita supurativă
	bovine	rare cazuri de mamite sau alte infecții
<i>S. epidermidis</i>	multe specii de animale	comensal al pielii, în anumite cazuri poate cauza infecții

Stafilococii sunt bacterii de formă sferică, mici, cu un diametru de 0,8-1 micrometri, care se divid în planuri perpendiculare succesive, grupându-se într-un aspect caracteristic de ciorchine, foarte evident pe mediile solide.

Bacteriile sunt Gram pozitive, nesporulate, neciliate și necapsulate, unele tulpini putând forma un glicocalix la suprafața membranei celulare (figura 1.4.).



**Figura 1.4.** *Staphylococcus aureus* în froțiu și cultivare pe medii solide (69).

Se cultivă pe medii uzuale. Pentru izolare din materialele patologice se pot utiliza și medii selective (*Chapman*), fiind specii halofile cu toleranță la concentrații de clorură de sodiu mai mari de 10% (14, 48, 54, 67, 69).

Majoritatea speciilor sunt facultativ anaerobe, deși unele se dezvoltă mai bine în condiții de aerobioză, iar altele, precum *S. aureus subsp. anaerobius* preferă medii anaerobe.

Stafilococii au acțiune fermentativă, restul speciilor micrococaceae fiind nefermentative. În mediile lichide, *Staphylococcus aureus* produce o turbiditate intensă cu depozit moderat, necaracteristic, iar pe mediile solide formează colonii rotunde, cremoase, netede, lucioase, pigmentate, cu diametrul de 2-3 mm. Pigmentul carotenoid portocaliu sau galben – citrin este o caracteristică relativ constantă a tulpinilor de *Staphylococcus aureus*, cultivate în aerobioză.

Stafilococii patogeni acționează prin virulența conferită de factorii de agresivitate, reprezentați de enzimele extracelulare (coagulaze, hialuronidaze, stafilokinaza, lipaze, nucleaze etc.) și prin toxicitate, reprezentată de toxine de natură proteică (proteina A, hemolizinele alfa, beta, gamma și delta, leucocidinele etc.) (14,48,54,67,69):

- **Coagulazele stafilococice** libere sau legate au acțiune toxică (coagulaza liberă – are acțiune asemănătoare protrombinei, iar cea legată interacționează direct cu fibrinogenul).
- **Hialuronidaza** crește permeabilitatea tisulară și permite invazia structurilor.
- **Stafilokinaza** dizolvă abcese în care se găsesc coloniile de stafilococi și contribuie la propagarea infecției.
- **Lipaza stafilococică** desface lipidele din piele și lipoproteinele sangvine.
- Stafilococii utilizează metaboliții care rezultă în urma desfacerii lipidelor, fapt care explică numărul ridicat de astfel de bacterii la suprafața pielii.
- **Proteina A** (prezentă atât la *Staphylococcus aureus* cât și la *Staphylococcus hycus*) se fixează fragmentul Fc al anticorpilor, într-o manieră nespecifică, conferind stafilococilor o activitate antifagocitară. Stafilococii pot fi,

facultativ, agenți patogeni intracelulari (pot supraviețui în celulele fagocitare).

- **Peretele celular** prezintă un conținut crescut de peptidoglicani, care determină apariția reacției de hipersensibilitate întârziată.
- **Capsula** produsă de anumite tulpini de stafilococi le conferă acestora o virulență crescută și acționează ca factor antifagocitar.
- **Hemolizina** este o exotoxină care acționează asupra membranelor celulare, producând liza elementelor figurate sangvine și a celulelor din țesuturi.
- **Hemolizina alfa** are acțiune citocidă, producând dermonecroză și mamite gangrenoase, întâlnite în mod obișnuit la vacile primipare. Această toxină alfa determină apariția unor pori în membrana celulară, urmată de deshidratarea și distrugerea celulelor.
- **Hemolizina beta sau sfingomielinaza** produce hemoliză doar parțial, este unică pentru speciile de stafilococi specifice animalelor și poate determina apariția mamitelor.
- **Hemolizina gamma** este o protează slab hemolitică, iar **hemolizina delta** produce dermonecroză și distrugerea leucocitelor.
- **Leucocidinele** sunt exotoxine nehemolitice, dar care determină liza limfocitelor, neutrofilelor și macrofagelor.
- **Enterotoxinele** (tipurile A, B, C1, C2, D și E) sunt produse de aproximativ 50% dintre tulpinile de stafilococi coagulază-pozitivi. Prezența acestor enterotoxine în alimente reprezintă una din cauzele obișnuite ale toxiinfecțiilor alimentare.
- **Exfoliatina** distruge cheratinocitele, având ca rezultat exfolierea mai multor straturi de cellule epiteliale din epidermă.
- **Enzima care modifică acizii grași** este deosebit de importantă în formarea absceselor.
- **Catalaza** produsă de stafilococii desface peroxidul de hidrogen (apa oxigenată) în apă și oxigen (14, 48, 54, 67, 69).

Unele tulpini de *Staphylococcus aureus* pot prezenta antibio rezistență, ca rezultat al mutațiilor genetice.

Stafilococii coagulază–pozitivi includ în principal bacteriile din specia *Staphylococcus aureus*, *intermedius* și *hyicus*. Stafilococii coagulază–negativi cuprind o gamă largă de specii bacteriene (14, 48, 54, 67, 69).

*Staphylococcus epidermidis* fiind, dintre acestea, specia cea mai frecvent izolată din lapte. Aceste specii prezintă o patogenitate redusă și pot fi privite ca și componente ale florei bacteriene din glanda mamară, fiind izolate, în mod obișnuit, din probele de lapte nemamitic sau din probele de lapte cu mamite subclinice, în care determină creșterea numărului de celule somatice.

Administrarea intramamară a alf toxinelor (toxinele beta nu sunt iritante pentru glanda mamară) poate induce apariția mamitelor (14, 48, 54, 67, 69).

Tulpinile de stafilococi, deși diferă în funcție de criteriul toxigen, nu sunt toate la fel de patogene. Astfel, în anumite condiții, o tulpină de stafilococi poate produce mamite gangrenoase, iar în altele, doar manifestări clinice moderate (14, 48, 54, 67, 69).

Stafilococii sunt foarte rezistenți la condițiile extreme; au rezistență considerabilă la dezinfectante (mai ales la fenol), la deshidratare sau în medii saline, dar și la acțiunea multor antibiotice și sulfamide, în special la acțiunea penicilinei (datorită capacității lor de a produce penicilinază). Supraviețuiesc timp de o oră la temperatura de 60 °C. Sunt extrem de sensibili la acțiunea coloranților bazici (14, 48, 54, 67, 69).

Subspeciile de *Staphylococcus aureus* sunt divizate în funcție de biotipurile de gazdă:

- biotipul A – la om,
- biotipul B – la suine și păsări,
- biotipul C – la bovine și ovine,
- biotipul D – la iepure,
- biotipul E – la canide, ecvine și porumbei/

Stafilococii sunt specii bacteriene care alcătuiesc flora normală a epiteliilor, existând

ca și comensali. *St. aureus subsp. aureus* este considerat agentul etiologic principal al mamitelor stafilococice, determinând apariția atât a formelor clinice cât și a celor subclinice de infecție (14, 48, 54, 67, 69).

### Caracterele epidemiologice

Sunt receptive la mamite mai ales vacile specializate pentru producția de lapte, sensibilitatea maximă înregistrându-se în prima jumătate a perioadei de lactație și în perioada puerperală.

Sursele primare sunt reprezentate de vaci cu mamite stafilococice clinice sau subclinice, vaci sănătoase purtătoare sau cu diferite infecții purulente localizate.

În exteriorul glandei mamare, stafilococii trăiesc pe pielea ugerului și a mameloanelor, pe părul și pielea din regiunea abdominală, regiunea perineală și a botului, unde rezistă un timp îndelungat, fapt demonstrat experimental. În condiții favorabile sunt capabili să se multiplice.

Bacteriile din genul *Staphylococcus* nu supraviețuiesc mult la suprafața pielii glandei mamare sănătoase, dar pot coloniza rapid canalul papilar în prezența unei leziuni situate în apropierea porțiunii terminale a papilei mamare.

Leziunile pielii papilei mamare, produse de traumatisme, substanțe iritante din purin, mediul umed în care sunt obligate să stea animalele la grajd sau în timpul pășunatului, schimbări de climă și în primul rând a mașinilor de muls nereglate, oferă condițiile cele mai prielnice pentru grefarea și multiplicarea germenilor.

Pielea mameloanelor infectată cu stafilococi are caracterul unei dermatite cu crevase adânci, acoperite cu cruste, care prin îndepărtare lasă o cicatrice stelată acoperită de secreție purulentă (14, 48, 54, 67, 69).

Sursele secundare sunt reprezentate de aparatele de muls, mâinile mulgătorilor, așternutul, obiectele din grajd etc.

Transmiterea infecției se realizează de la un animal la altul, mai ales în timpul mulsului, prin intermediul aparatelor de muls, a mulgătorilor etc. sau spontan, datorită stării de

portaj. Mamita stafilococică prezintă evoluție endemică.

### Patogeneză

Stafilococii pătrund în glanda mamară fie prin orificiul papilar, fie prin microleziunile sau plăgile tegumentului mamar. Aceste bacterii, ajunse în glanda mamară, indiferent din ce sursă și pe ce cale, produc o reacție inflamatorie, uneori mai puternică, alteori mai slabă, în funcție de patogenitatea tulpinii (14, 48, 54, 67, 69).

*Staphylococcus aureus* sintetizează toxine cu rol distructiv asupra membranelor celulare, afectând direct țesutul secretor mamar și având efect chemotactic pentru fagocite. Inițial, alterările produse de bacterii afectează țesutul canalului papilar și al cisternei glandulare, pentru ca ulterior să avanseze în sistemul de canale și să formează zone de inflamație în alveolele secretorii. Aceste alterări conduc la apariția țesutului de neoformație, cicatricial, și la formarea abceselor care sunt responsabile de ineficiența tratamentului cu antibiotice. Celulele epiteliale alveolare și cele din structura canalelor galactofore sunt distruse, afectând producția și calitatea laptelui.

Aceste celule degenerate sau distruse sunt însoțite de leucocite, împreună formând flocoanele de fibrină, cu efect blocant al canalelor galactofore. Leucocitele vor contribui, ulterior, la formarea țesutului cicatricial (14, 48, 54, 67).

Canalele galactofore se pot redeschide, eliberând stafilococii, care invadează alte zone ale parenchimului mamar. Acest fenomen va conduce la extinderea abceselor, care pot deveni foarte mari, observabile clinic.

Hemolizina alfa se asociază cu alte enzime și/sau toxine și determină vasoconstricție locală prelungită, tromboză venoasă până la gangrena glandei mamare. În parte, virulența stafilococilor mai rezultă și din capacitatea de adezivitate, la suprafața multor celule epiteliale secretorii mamare. Astfel, această aderență a microorganismelor la suprafața celulelor ajută la menținerea lor în

glanda mamară în timpul suptului sau mulsului și indirect la multiplicarea lor (14, 48, 54, 67, 69).

### Tablou clinic

Mamita stafilococică prezintă o mare diversitate de forme, putând evolua supraacut, acut, subacut și cronic. Mamitele cu evoluție cronică sau subclinică sunt predominante, fiind formele cele mai des întâlnite.

#### Mamita supraacută

Este mai rară ca frecvență și prezintă un grad ridicat de mortalitate. Apare tipic imediat după parturiție și este însoțită deseori de toxemie, manifestându-se prin cortegiul de semne generale, cu tendința de a produce gangrena unuia sau mai multor sferturi. Simptomele generale sunt reprezentate de febră (41-42°C), puls accelerat (100-200 bătăi/min.), tahipnee, depresie profundă, anorexie, lipsa motilității ruminale și stare toxică. Simptomele locale se instalează rapid, cu tendință de gangrenă, sferturile mamare afectate fiind sensibile, foarte dureroase, calde, mărite în volum, dure, de culoare roșu violaceu, cu edemul țesuturilor limitrofe (figura 1.5.).

Secreția lactată este aproape întotdeauna suprimată sau se pot exprima doar câțiva mililitri de lichid brun-roșietic, fetid, cu flocoane de fibrină. Sferturile neinfectate ale aceuiași uger sunt, de asemenea, mărite în volum și congestionate, ca efect al difuziunii toxinelor în sistemul vascular. Secreția lactată din sferturile neafectate este redusă dar normală din punct de vedere al compoziției. Gangrena care se instalează afectează inițial papila mamară și regiunile adiacente, proces care se poate opri aici sau se poate extinde cuprinzând întreg sfertul. Țesutul gangrenat capătă o culoare albastră, uneori neagră, prezintă o consistență scăzută, moale este insensibil și rece (14, 48, 54, 67, 69).

Apare edemul, care se extinde în zona ingvinală și ventral, iar în 24 ore sau mai mult, țesutul necrotic începe să exprime lichid exsudativ și să formeze cruste care se desprind. Se formează, de asemenea, bule de gaz sub țesutul necrotic. Modificările care apar sunt tipice pentru gangrena umedă,

remarcabilă prin cantitatea crescută de lichid exsudat și sunt atribuite acțiunii directe a toxinelor asupra țesutului secretor alveolar și a trombozei vasculare. Uneori boala se termină cu moartea animalului sau, mai rar, după 6-7 zile, zonele de gangrenă se delimitează, apoi se desprind conducând la mutilarea glandei mamare (14, 48, 54, 67, 69).

#### *Mamita acută, piemică sau negangrenoasă*

Se încadrează clinic și morfopatologic în tabloul descris anterior, fiind semnalată în prima parte a lactației. Semnele generale și locale sunt identice cu cele din mamita supraacută dar de intensitate mai redusă și se instalează progresiv. Sferturile afectate sunt mărite în volum, dureroase, cu pielea congestionată. Secreția lactată este înlocuită cu un lichid seros, roșietic, floconos sau purulent, care se acumulează în sinusul galactofor (14, 48, 54, 67, 69). Stafilococii se găsesc în cantități masive în secrețiile din sinusurile galactofore, din lumenul canalelor, pe care le pot obstrua, precum și în țesutul interstițial.

Animalele se pot vindeca dar țesutul glandular al sferturilor afectate rămâne sclerozat și neproductiv (14, 48, 54, 67, 69).



**Figura 1.5.** Mamita stafilococică: forma supraacută (92).

#### *Mamita subacută și cronică*

Evoluează de regulă cu semne locale. În țesutul glandular se constată prezența unor noduli mici, bine delimitați de o membrană granulară. Alteori, nodulii devin voluminoși, cuprinzând, în cazurile avansate, porțiuni mari din țesutul glandular, de mărimea unui pumn, sau sfertul întreg.

La început, nodulii prezintă o consistență dură, datorită țesutului conjunctiv care îi înconjoară, dar pe măsură ce boala evoluează, aceștia devin elastici, prezintă fluctuații și au tendință de abcedare. Secreția lactată prezintă un aspect floconos sau purulent și sferturile mamare afectate se atrofiază (14, 48, 54).

#### *Mamita subclinică*

Este produsă atât de *Staphylococcus aureus* cât și de alte specii de stafilococi; producția de lapte scade iar incidența acestei forme poate ajunge până la 50% în unele ferme, diagnosticul realizându-se numai cu ajutorul testelor paraclinice (14, 48, 54).

Mamita stafilococică a putut fi reproducută pe diferite căi în condiții experimentale. Realizarea infecției depinde de calea folosită și numărul de germeni introduși în glanda mamară.

Calea cea mai severă pare a fi cea intrasinusală mamară, când mamita a putut fi reproducută cu o cantitate mică de germeni.

Intensitatea și evoluția infecției experimentale este diferită.

În general, are o evoluție lentă, la început fără manifestări clinice, infecția fiind decelată numai prin conținutul ridicat de celule somatice și examen bacteriologic pozitiv, pentru ca mai târziu să apară indurația țesutului conjunctiv interstițial, urmat de atrofia sfertului sau cronicizarea procesului infecțios.

Alteori infecția experimentală trece neobservată clinic și germenii dispar din lapte după câteva zile de la infecție. Uneori infecția experimentală a prezentat o evoluție dramatică (14, 48, 54).

*St. epidermidis* este cunoscut ca germen nepatogen. Și, totuși, prezența acestuia în glanda mamară induce o reacție inflamatorie,

fără exprimare clinică, dar cu creșterea celulelor somatice din lapte, infecția încadrându-se în categoria mamitelor subclinice.

Este întâlnit frecvent în perioada de repaus al glandei mamare dar și în glanda mamară aparent sănătoasă sau cu infecții clinice, asociate cu alte bacterii patogene sau condiționat patogene. În mediul extern trăiește și se multiplică în leziunile cutanate ale papilelor mamare și pe pielea ugerului.

După unii cercetători, prezența lui *St. epidermidis* în glanda mamară, pe epiteliul canalelor și cisternei glandulare și papilare ar împiedica colonizarea lui *S. aureus* (14, 48, 54).

Acest fapt, care presupune o creștere a rezistenței ugerului infectat cu *S. epidermidis*, față de *S. aureus*, s-ar explica mai degrabă prin acțiunea leucocitelor polimorfonucleare din lapte. Infecția experimentală cu

*Staphylococcus epidermidis* la vacă și capră au produs modificări morfopatologice mai mult sau mai puțin severe în funcție de doza inoculată, exprimate histologic prin apariția unor focare mici, purulente, creșterea numărului de celule somatice și scăderea producției de lapte, după trei zile de la infecție. Infecția glandei mamare cu *S. epidermidis* se elimină spontan (14, 48).

## 1.2. Mamita streptococică

### Definiție

Mamita streptococică este o boală infecțioasă a vacilor în lactație, produsă de streptococi din mai multe grupe serologice, exprimată morfopatologic prin modificări ale țesutului mamar secretor, cu tendință de cronicizare și prin modificări ale secreției lactate (17, 26, 35, 52).

### Răspândire geografică și importanță economică

Primele semnalări ale bolii au fost constatate în Elveția (1846-1848). În prezent este întâlnită în toate țările și afectează mai ales vacile din rasele bune producătoare de lapte. Mamita streptococică prezintă, alături

de mamita stafilococică, cea mai mare incidență dintre mamitele infecțioase, producând pierderi economice foarte importante datorită scăderii producției de lapte, eliminării din efectiv a vacilor cu afecțiuni mamare cronice, distrugerii unor cantități mari de lapte, costului ridicat al tratamentelor preventive și curative. (26, 35, 52).

Numeroase date din literatura de specialitate arată că, în unele țări, incidența mamitelor produse de streptococi se ridică uneori la peste 70% din cazuri. Odată cu introducerea pe scară largă a utilizării tratamentelor cu antibiotice, procentul acestor infecții a scăzut semnificativ, reușindu-se chiar eradicarea germenului din multe efective (17, 26, 35, 52).

Importanța sanitară este dată de laptele provenit de la vacile cu infecții mamare, care afectează în special copiii nou-născuții, cu manifestări clinice reprezentate de meningite, otite, artrite, tulburări respiratorii și septicemii. La adulți apar infecțiile localizate, reumatismul articular, uneori meningite (17, 26, 31, 35, 52).

### Etiologie

Familia *Streptococcaceae* cuprinde următoarele genuri: *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Aerococcus*, *Gemella*, *Enterococcus* și *Lactococcus* cele mai patogene bacterii fiind cele din genul *Streptococcus* (Tabelul 1.2.).

Bacteriile din genul *Streptococcus* sunt microorganisme saprofite sau parazite de o largă diversitate, care se întâlnesc în mod obișnuit la suprafața epiteliului de acoperire sau căptușire. Ca și stafilococii, streptococii sunt principalii agenți patogeni oportuniști și determină, în mod deosebit, apariția bolilor de natură supurativă.

De asemenea, datorită capacității lor de a fermenta lactoza, multiplicarea lor având ca rezultat reducerea semnificativă a pH-ului, streptococii sunt considerați a fi agenții principali ai Streptococii sunt bacterii Gram pozitive, de formă rotundă sau ovală, cu un diametru mai mic de 2 microni, grupați în lanțuri de lungime variabilă. Sunt bacterii neciliate, nesporulate, unele specii putând

prezenta capsulă. Streptococii sunt aerobi, microaerofili, sau anaerobi toleranți. Majoritatea speciilor sunt serofile, pentru creștere necesitând medii cu ser sau sânge.

Concentrația de NaCl mai mare de 6,5% nu este tolerată de acești germeni, spre deosebire de stafilococi.

Creșterea streptococilor pe medii cu azidă de sodiu nu este inhibată deoarece sunt lipsiți de citocromi. Pe medii solide, streptococii formează colonii mici, semitransparente, cu margini regulate, cu aspect mucoid (de picătură care se prelinge) și nepigmentate (figurile 1.6. și 1.7.).

Tabelul 1.2

Specii patogene și subspeciile genului *Streptococcus*.

Grupa Lancefield	Specia	Hemoliza	Gazda	Boala
A	<i>S. pyogenes</i>	$\beta$	om	streptococie
			bovine	mamite
B	<i>S. agalactiae</i>	$\beta$ ( $\alpha, \gamma$ )	bovine	mamite cronice
			oi și capre	--
			om	septicemie neonatală
C	<i>S. dysgalactiae</i>	$\alpha$ ( $\beta, \gamma$ )	câini și pisici	infecții uterine și urinare
			bovine	mamite acute
	<i>S. equi subsp. equisimilis</i>	$\beta$	miei	poliartrite
			cabaline	abcese, endometrite, mamite
	<i>S. equi subsp. equi</i>	$\beta$	porci, bovine, câini, pisici	leziuni supurative
			cabaline	gurma, infecții genitale și supurative, mamite și purpura hemoragică
	<i>S. equi subsp. zooepidemicus</i>	$\beta$	cabaline	mamite, avorturi, penumonii secundare, limfadenite, endometrite, artrite, artrite, conjunctivite
			bovine	metrite, mamite, cervicite
			porci	septicemie și avort; artrite la purceii de 1 – 3 săptămâni
			păsări	septicemii și peritonite, salpingite, endocardita vegetantă
miei			pericardită, pneumonii, astrite	
E (P, U, V)	<i>S. porcinus</i>	$\beta$	capre	mamite
			multe specii	infecții oportuniste ale tractului intestinal la multe specii de animale
G	<i>S. canis</i>	$\beta$	porcine	abcese articulare, mandibulare, faringeale, limfadenite
R (D)	<i>S. suis type 2</i>	$\beta$	carnivore	septicemia neonatală, infecții genitale și cutanate
S (D)	<i>S. suis type 1</i>	$\alpha$ ( $\beta$ )	porci (> 6 luni)	meningite și artrite
E	<i>S. uberis</i>	$\alpha$ ( $\gamma$ )	porci (2-4 luni)	pneumonie și septicemie
Negrupabil	<i>S. pneumoniae</i>	$\alpha$	bovine	mamite
			om și primate	pneumonie, septicemie, meningită
			porci, șobolani	penumonie
	<i>S. mutans</i>	$\alpha$	viței, cobai	infecții respiratorii
			multe specii	amigdalite, endocardite cronice, reumatism infecțios
<i>S. salivarius</i>	--	--	--	--
<i>S. mitis</i>	--	--	--	--

În mediile lichide (bulion cu ser) produc turbiditate, flocoane sau granule (17, 26, 35, 52).

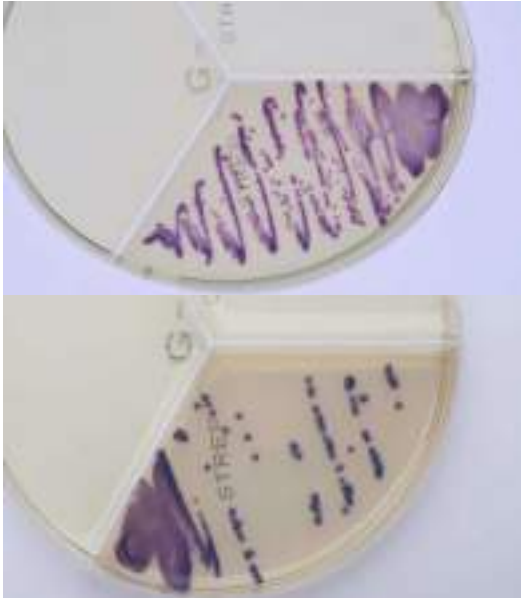
După ce apariția *Streptococcus agalactiae* și *Staphylococcus aureus* au fost reduse în ferme, *Streptococcus uberis* a devenit una din cele mai frecvente cauze ale mastitei la vacile de lapte. Inflamația glandei

mamare progresează de obicei lent; tratamentul este adesea complicat și infecțiile recurente sunt frecvente.

*Str. uberis* este capabil să infecteze sferturile glandei mamare treptat unul câte unul, astfel încât adesea putem vedea infecția

În diferite faze de dezvoltare în mai multe sferturi la un moment dat.

În trecut, *Str. uberis* a fost considerat un așa-numit agent cauzal de mediu care a provocat în principal mastită subclinică cu caracter cronic.



**Figura 1.6.** *Streptococcus uberis* (stg) și *Streptococcus parauberis* (dpt) – colonii mici de culoare albastru închis

<https://www.clearmilk.cz/en/streptococcus-uberis>



**Figura 1.7.** *Streptococcus* spp. în frotiu și cultivate cultivate pe medii solide <sup>(92)</sup>.

De asemenea, o nouă specie numită *Str. parauberis* a fost de asemenea distinsă în

1990; este mai agresiv, capabil să distrugă țesutul ugerului și este tipic unei rezistențe mai mari la antibiotic <sup>(17, 26, 35, 52)</sup>.

Pe baza activității hemolitice, streptococii se clasifică în:

- $\beta$ -hemolitici, care produc hemoliză completă în jurul coloniilor;
- $\alpha$ -hemolitici sau viridans, care produc hemoliză incompletă în jurul coloniilor;
- $\alpha$ -prim hemolitici, ce produc o zonă de hemoliză asemănătoare streptococilor  $\beta$ -
- hemolitici și înconjurată de o zonă îngustă de  $\alpha$  - hemoliză;
- streptococii nehemolitici.

*Streptococii piogeni* ca de exemplu cei din specia *Streptococcus pyogenes* sunt  $\beta$ -hemolitici. Acest tip de streptococi pot deveni virulenți în anumite condiții, digerând țesuturile profunde și distrugând fagocitele.

Anumite tulpini pot sintetiza acid hialuronic cu o compoziție chimică asemănătoare celui din structura țesutului conjunctiv uman și, prin urmare, bacteriile evită acțiunea fagocitelor, nefiind opsonizate cu anticorpi.

Cei mai importanți streptococi  $\beta$ -hemolitici de importanță clinică sunt încadrați în grupele serologice A și B.

Tulpinile din aceste grupe sunt uniform sensibile la concentrații scăzute de bacitracină (0,02 unități), nereușind să se multiplice în jurul unui disc impregnat cu bacitracină <sup>(17, 26, 35, 52)</sup>.

*Streptococii hemolitici* sunt tipizați în funcție de prezența a două componente active cu rol imunologic din structura peretelui celular: proteina M (o proteină de natură dimerică, la care regiunea N-terminală variază foarte mult și pe baza căreia se diferențiază astfel serotipurile de streptococi) și N-acetilglucozamina (carbohidratul Lancefield).

*Streptococii viridans* sau  $\alpha$ -hemolitici sunt hemolitici dar hemoliza eritrocitelor produsă de aceștia este parțială, ceea ce are ca rezultat formarea unei zone de înverzire în

jurul coloniilor. Unele tulpini de streptococi din această categorie sintetizează capsule de grosimi mai mari, de natură polizaharidică, cu un rol important în patogeneză, ex: *Str. pneumoniae*-diplococii (17,26,35,52).

Streptococii prezintă o structură antigenică complexă, conținând mai mulți antigeni, cel mai important fiind antigenul de grup, respectiv *poliglucidul C* din peretele celular, omologat chimic cu acidul teichoic.

Acest antigen este prezent la toate grupele, cu excepția grupului D la care antigenul de grup este reprezentat de acidul glicerol-teichoic (17, 26, 35, 52).

Pe baza structurii antigenice, respectiv în funcție de tipul poliglucidului C, streptococii sunt clasificați în mai multe grupe serologice (grupe *Lancefield*), notate cu litere mari ale alfabetului.

Există:

- streptococi grupabili, **grupele A-W** (cu excepția literelor I și J);
- streptococi negrupabili, care nu prezintă antigen de grup.
- Streptococii din **grupa A** sunt, în principal, patogeni pentru om, iar cei din **grupele B, C, D** pentru animale. Streptococii patogeni acționează prin virulență și toxicitate.

Principalii factori care le asigură capacitatea agresivă sunt:

- **capsula**, reprezentată de acidul hialuronic, care este un polimer polizaharidic;
- **peretele celular**, care prezintă o structură complexă, heterogenă, și dinamică;
- **fibrilele de suprafață**, asemănătoare fimbriilor sau pililor, au rol în adeziunea streptococilor la celulele gazdă și antifagocitar (prezintă în structură proteina M și acidul lipoteichoic);
- **streptolizinele O și S** prezintă acțiune hemolitică și efect letal;
- **toxina eritrogenă**;

Streptococii prezintă o capacitate invazivă mai puternică decât stafilococii și

difuzează mult mai ușor în țesuturi, cu ajutorul unei proteaze, numită *streptochinaza*.

Această enzimă extracelulară activează plasminogenul, se transformă apoi în plasmină, care, la rândul ei, dizolvă fibrina.

Această enzimă întârzie formarea barierelor de fibrină pe care o inițiază organismul, ca metodă de apărare;

- **hialuronidaza** este enzima care distruge țesutul conjunctiv, cu rol în difuzarea în profunzime a germenilor;
- **ADN-aza** determină permeabilitatea moleculelor de ADN în afara celulelor inflamatorii lizate;
- streptococii mai sintetizează **lipoproteaze**, o varietate de **proteaze**, **amilaze**, **esteraze** etc. (17, 26, 35, 52).

Toți acești factori determină eliberarea chemotactinelor și recrutarea celulelor inflamatorii, în special neutrofilele, activează complementul pe calea alternativă, iar unii se comportă ca și citotoxine (streptolizinele O și S și hemolizinele), care formează pori în structura membranelor celulare ale elementelor figurate, producând liza și respectiv hemoliza lor.

Mamita streptococică este produsă de

- *Streptococcus agalactiae* (grup B),
- *Streptococcus dysgalactiae* subspecia *dysgalactiae* (grup C),
- *Streptococcus uberis* (neîncadrat serologic),
- *Streptococcus parauberis*.

Din probele de lapte recoltate de la vaci cu mamite cel mai frecvent se izolează *Streptococcus agalactiae*, în proporție de 15-70% (17, 26, 35, 52).

Agenții patogeni specifici ai mamitelor streptococice mai sus menționați se pot asocia sporadic și cu:

- *Streptococcus equi*,
- *S. bovis*, *S. pyogenes*,
- *S. pneumoniae*,
- *Enterococcus faecalis*,
- *E. faecium* și
- *E. durans*

### Caractere epidemiologice

Receptivitatea la mamitele streptococice este influențată de trei grupe de factori și anume: agentul etiologic, rezistența ugerului și factorii zooigienici.

Incidența mamitelor streptococice este influențată de sezon, stadiul de lactație și numărul de lactații.

Atât pentru vacile aflate în perioada de repaus mamar cât și pentru cele în lactație, incidența mamitelor streptococice este mai mare în sezonul de vară și cel de toamnă, în comparație cu perioada de primăvară și respectiv de iarnă.

Experimental, perioada de repaus mamar este considerată ca fiind perioada în care glanda mamară este cea mai receptivă la infecțiile streptococice, de aproximativ 5,5 ori mai receptivă, decât în lactație.

De asemenea, tot în perioada de repaus mamar, apariția mamitelor streptococice este mult mai frecventă la vacile multipare, decât la cele primipare. În perioada de lactație, încă din prima lună, se înregistrează o rată de infecție streptococică ridicată la vacile primipare și la cele cu mai mult de patru lactații, în comparație cu vacile care sunt în a doua sau în a treia lactație (17, 26, 35, 52).

Agentul cauzal specific, *Streptococcus agalactiae*, care determină apariția mamitelor streptococice contagioase are ca habitat natural și exclusiv glanda mamară a rumegătoarelor, rezistența lui în mediu fiind scăzută (deși uneori poate rezista o lună sau mai mult). Factorii zooigienici sunt responsabili de transmiterea mamitei streptococice.

Streptococii patogeni din mediu, alții decât cei din specia *Streptococcus agalactiae*, produc mamite cu caracter necontagios.

Astfel, *Streptococcus dysgalactiae* trăiește și se multiplică pe pielea intactă a mameloanelor și ugerului, precum și în amigdale și vagin. *Streptococcus uberis* a fost găsit împreună cu *Streptococcus dysgalactiae* în vagin și amigdale.

Procentul sferturilor mamare infectate cu streptococi din mediu, în oricare stadiu al

ciclului biologic al vacilor, este în general scăzut, rareori atingând un procent de 10% (17, 26, 35, 52).

În general, streptococii se găsesc în număr mic în așternutul format din materiale anorganice, cum ar fi de exemplu nisipul. Așternutul alcătuit din materiale organice, de ex: așternutul alcătuit din paie, reprezintă o sursă excelentă de *Str. uberis*.

Sursele primare de infecție sunt reprezentate de vacile cu mamite clinice sau subclinice, vacile sănătoase, dar purtătoare și vacile cu infecții uterine.

Sursele secundare sunt multiple, din care se izolează alte specii de streptococi decât cei patogeni specifici glandei mamare și sunt reprezentate de așternut, aparatele de muls, personalul îngrijitor, apa și gălețile, prosoapele de șters, obiectele contaminate din grajd, etc.

Expunerea glandei mamare la infecții cu stafilococi din mediu se realizează în timpul mulsului, între mulsori, în repausul mamar și, în principal, în momentul parturii și în prima lactație a junicilor. În contrast, mamitele streptococice contagioase se transmit, în principal, timpul mulsului (17, 26, 35, 52).

Singura poartă importantă de pătrundere a streptococilor în glanda mamară este reprezentată de orificiul și canalul papilar (infecție ascendentă).

Mamita apare întotdeauna ca o posibilă complicație a plăgilor tegumentului mamar și a traumatismelor ugerului, dar în aceste cazuri infecția se realizează cu alte grupe de streptococi, provenite din habitatul obișnuit al vacilor, decât *Str. agalactiae*. Evoluția mamitei streptococice este **enzootică**, morbiditatea fiind corelată cu intensitatea cu care acționează factorii favorizanți.

### Patogeneză

Pe lângă factorii zooigienici, riscul apariției mamitelor streptococice este influențat de stadiul lactației, paritatea, nutriția și statusul imun.

Streptococii sunt capabili să se mențină într-un număr constant în cisternele mamare, chiar dacă se administrează produsele inflamatorii sau dacă asupra glandei mamare

acționează presiunea de vacuum a aparatelor de muls. După o perioadă variabilă de timp de la instalarea infecției, populația bacteriană poate crește brusc iar țesutul glandular mamar va fi invadat de streptococi, producând manifestări clinice (17, 26, 35, 52).

Multiplicarea bacteriană în cisternele mamare are loc după penetrarea tisulară și este asociată cu eliberarea factorilor de virulență și toxicitate. Invaziile bacteriene repetate determină reacții inflamatorii și reparatorii în serie care, dacă nu sunt depistate clinic sau paraclinic, culminează cu fibroza și involuția sfertului mamar afectat.

Baza anatomică a acestei mamite o constituie nu atât intensitatea inflamației, cât zonele de țesut mamar implicat.

Un teritoriu mai mare sau mai mic de țesut secretor mamar neinflamat este întotdeauna prezent, reacția inflamatorie fiind restrânsă numai în acele zone în care streptococii reușesc să penetreze epiteliul canalelor galactofore.

Se pare că majoritatea streptococilor nu sunt capabili să pătrundă în țesutul interstițial, deși uneori pot fi întâlniți în leucocitele din limfonodurile supramamare și din circulația limfatică, apariția inflamației, în acest caz, datorându-se difuzării toxinelor bacteriene (17, 26, 35, 52).

Perioada de penetrare a țesutului epitelial este scurtă, durând doar câteva ore, după care microorganismele sunt distruse rapid de leucocite.

Distrugerea rapidă a streptococilor de către leucocite poate avea ca efect sterilizarea ugerului sau poate reduce numărul bacteriilor, astfel încât probele de lapte recoltate în perioada de manifestări clinice sunt negative, fapt înregistrat și în alte infecții mamare acute.

Primul răspuns al glandei mamare la pătrunderea streptococilor este reprezentat de un edem interstițial remarcabil și o migrare intensivă a neutrofilelor în țesutul interlobular și în alveolele glandulare.

Vasele limfatice din parenchimul mamar sunt dilatate și conțin numeroase leucocite, care provin din limfonodurile mamare.

Epiteliul alveolar secretor prezintă degenerescențe vacuolare și se descuamează. În anumite zone, epiteliul alveolar este încărcat, cu margini neregulate. Se constată o acumulare în exces de macrofage și fibroblaste, care își fac apariția în țesut, în primele stadii ale infecției.

De asemenea, în primele stadii ale infecției, streptococii se găsesc în număr mare în canalele galactofore, în alveolele secretorii, precum și în structura epiteliului sau în țesutul conjunctiv subiacent.

Ulterior, consecutiv infecției, în canalele galactofore cu diametru mare, mai persistă un număr redus de streptococi, reacția neutrofilică este redusă, iar macrofagele și fibroblastele continuă să crească numeric și, eventual, să oblitereze lumenul alveolelor secretorii mamare.

Reacția acută exsudativă determină apariția a două procese patologice care acționează împreună – *fibroza și involuția*. Începe dezvoltarea focarelor limfocitare în țesutul interstițial.

Alveolele secretorii mamare afectate sunt dilatate și conțin coaguli filamentoși, cu celule intacte sau detritusuri celulare, care constituie primul indiciu al involuției mamare, fiind rezultatul întreruperii secreției lactate și stagnării funcționale a țesutului glandular mamar (92).

Involuția mamară patologică afectează atât lobulii direct implicați în inflamația exsudativă, cât și lobulii înconjurați de țesut conjunctiv interalveolar, în care fenomenul de fibroză se extinde. De asemenea, are loc stagnarea secreției lactate în numeroase canale galactofore cu diametru mic. Procesele patologice de fibroză și involuție a glandei mamare continuă până la instalarea permanentă și ireversibilă a acestora, când unii lobuli prezintă, la examenul microscopic, un țesut epitelial normal involuat; unii sunt obstruați datorită fibrozei iar alții se găsesc într-un echilibru variabil între cele două procese (17, 26, 35, 52).

O astfel de glandă mamară este atrofică și mai puțin elastică, datorită fibrozei. În

imediată apropiere a zonelor de invazie a streptococilor în epiteliul canalelor galactofore, țesutul conjunctiv de granulație prezintă o dezvoltare rapidă și intensă și pătrunde în lumenul canalelor, care sunt dilatate, conțin coaguli de lapte, lichid exsudativ și numeroase microorganisme.

Această proliferare a țesutului conjunctiv de granulație poate obstrua complet canalele galactofore sau, prin fuzionarea cu epiteliul canalicular de pe fața opusă, determină apariția unor zone asemănătoare cavitațiilor specifice abceselor, care devin vizibile la examenul necropsic (17, 26, 35, 52).

De asemenea, proliferarea țesutului fibros pericanalicular este continuă și se extinde centrifug, implicând și obstruând porțiuni întinse de țesut lobular mamar. Astfel de țesut conjunctiv de granulație se va cicatriza în timp iar epiteliul canalelor galactofore va fi refăcut.

Modificări histologice similare apar și în canalele galactofore cu diametru mare sau în cisternele glandei mamare, la locul de pătrundere al streptococilor, dar sunt de intensitate redusă.

În această situație, epiteliul este transformat în scurt timp, într-un tip scvamos, uneori cheratinizat, care va fi ulterior descuamat și reconstituit pe măsură ce mamita acută trece în forma cronică, în care intervine involuția și fibroza.

Inițial, s-a crezut că involuția glandei mamare reprezintă un mecanism de apărare, dar de fapt este vorba despre o evoluție pasivă, ca urmare a stăgnării mecanismelor fiziologice. Astfel de lobuli involuați sunt capabili să funcționeze în lactația următoare (17, 26, 35, 52).

#### **Tablou clinic și morfopatologic**

În mamita streptococică, manifestările clinice prezintă diferite grade de severitate, de la cazuri acute asociate cu tulburări sistemice, la cazuri subacute și cronice. Exprimarea clinică a mamitei streptococice este dependentă de specia bacteriană care intervine, astfel: *Streptococcus dysgalactiae* produce forme acute, iar *Streptococcus*

*agalactiae* și *Streptococcus uberis* produc forme clinice subacute sau cronice (17, 26, 35, 52).

Pe perioada lactației, incidența mamitei streptococice clinice este mai ridicată în prima săptămână după înțarcarea vițeilor. Interesant de semnalat faptul că rata cazurilor clinice de mamită streptococică este mai ridicată la vacile cu o lactație prelungită (mai mult de 305 zile) în comparație cu cele care se găsesc în vârful lactației.

Aproximativ 60% din infecțiile intramamare streptococice se manifestă clinic în mai puțin de 30 zile, dar 18% dintre acestea devin cronice și persistă mai mult de 100 zile.

De asemenea, 40% dintre infecțiile streptococice ale glandei mamare manifestate în timpul lactației se elimină (vindecă) spontan (17, 26, 35, 52).

*Mamita acută* apare mai ales la vacile tinere (primipare), sferturile afectate fiind dure, calde și dureroase. De obicei, sunt afectate mai multe sferturi, modificările clinice mai evidente cuprinzând porțiunea distală a glandei mamare, respectiv cisternele glandulară și papilară și canalele galactofore mari.

Clinic, se remarcă apariția unor indurații granuloase, care sunt specifice infecției cu *Streptococcus agalactiae*. Apar și simptome generale: febră, apatie, adinamie, pulsul și respirația sunt accelerate. Uneori se constată prezența artritelor. Laptele are aspect galben cenușiu zeros, conține coaguli, iar pH-ul este alcalin. Durata acestei forme este de aproximativ două săptămâni, după care se cronicizează. Pe măsură ce mamita trece în forma cronică, leziunile cuprind și partea țesutului glandular, urmate de procese atrofice mai mult sau mai puțin evidente. Când apar noduli multipli de diferite dimensiuni, cu aspect tipic granulomatos, leziunea are caracterul mamitei granulomatoase, descrisă prima dată de *Magnusson* (17, 26, 35, 52).

*Mamita subacută și cronică* debutează lent, cu modificări calitative și cantitative ale secreției lactate. Clinic, sferturile mamare posterioare sunt cele mai afectate, care devin deformată și indurate. La palpație, se sesizează prezența unor noduli de dimensiuni

variabile, care se pot mări în volum. În timp, sferturile mamare afectate suferă fenomene de atrofie și fibroză, prin proliferarea țesutului conjunctiv interstițial.

Laptele este ușor coagulabil, cu pH alcalin și gust sărat, datorită creșterii cantității de cloruri. Lăsat 24 de ore, laptele se separă în două straturi: unul inferior, format din coaguli de lapte și elemente figurate albe și unul superior, cu aspect zeros. Laptele devine tot mai zeros, cu coaguli de fibrină de culoare albă sau gălbuie, uneori cu strii de sânge, aspectul final fiind cel purulent (36, 54, 67).

Laptele anormal secretat de glanda mamară cu infecție streptococică este însoțit, în mod normal, de un număr foarte crescut de celule somatice (aproximativ 1.000.000 celule/ml lapte sau mai mult). De asemenea, laptele provenit din sferturile infectate conține în general un număr mai mare de 100 unități formatoare de colonii/ml (36, 54, 67).

### 1.3. Mamita piobacilară (Mamita de vară)

#### Definiție

Mamita piobacilară a vacilor reprezintă o inflamație purulentă a glandei mamare, care afectează vacile lactante sau nelactante.

Agentul etiologic, *Arcanobacterium pyogenes*, determină apariția cazurilor sporadice de mamite acute, ca urmare a leziunilor sau alterărilor tisulare consecutive pătrunderii și invaziei germenilor și care sunt asociate frecvent cu o formă de mamite cunoscută sub numele de „*Summer mastitis*” în Marea Britanie, iar în restul Europei, sub numele de „*mamita de Holstein*”, datorită faptului că la această rasă de vaci de lapte este cea mai răspândită (52, 54, 67).

#### Răspândire geografică și importanță

Mamita piobacilară nu este la fel de frecvent întâlnită ca mamitele stafilococice sau streptococice, dar probabil că urmează imediat după acestea. Importanța economică a acestei infecții de natură supurativă reiese din faptul că este foarte păgubitoare, atât prin reducerea drastică a producției de lapte, cu

repercusiuni negative asupra glandei mamare, până la compromiterea acesteia, cât și prin faptul că afectează vacile lactante, în repaus mamar, precum și junincile gestante și negestante, întâlnindu-se uneori, chiar și la tineretul mascul (52, 54, 67).

*Arcanobacterium pyogenes* nu este o bacterie comensală pentru om dar prezintă importanță sanitară, determinată de faptul că poate produce apariția unor infecții abdominale septice, abcese subcutanate, otite, cistite, bacteriemie și septicemie, precum și mastoidite (cazuri constatate numai la pacienții care erau în contact cu animalele bolnave).

Totuși, aceste date referitoare la importanța sanitară au fost interpretate cu prudență, deoarece semnele clinice se pot confunda foarte ușor cu cele din bolile produse de *Arcanobacterium haemolyticum*, care este germe comensal al mucoasei nasofaringiene la om și care produce faringite, osteomielite, abcese, artrite, pleurezie, endocardite, meningite, septicemii etc. (54).

În țara noastră, mamita piobacilară a fost identificată pentru prima dată de Cernea (1961), la junincile de rasă Holstein din efectivele de elită aduse din import (54).

#### Etiologie

Din genul *Arcanobacterium* fac parte cinci specii, dintre care de la animale se izolează *Arcanobacterium phocae* (focă), *Arcanobacterium pluranimalium* (delfini și cervide), *Arcanobacterium pyogenes* (bovine, porcine, carnivore), ultima fiind asociată genului, sub această denumire, în anul 1997, la propunerea lui Ramos și col. (14, 54, 67, 88).

*Arcanobacterium pyogenes* (sin. *Corinebacterium pyogenes*, sin. *Actinomyces pyogenes*) este o bacterie Gram pozitivă. În culturile bacteriene mai vechi manifestă Gram-labilitate.

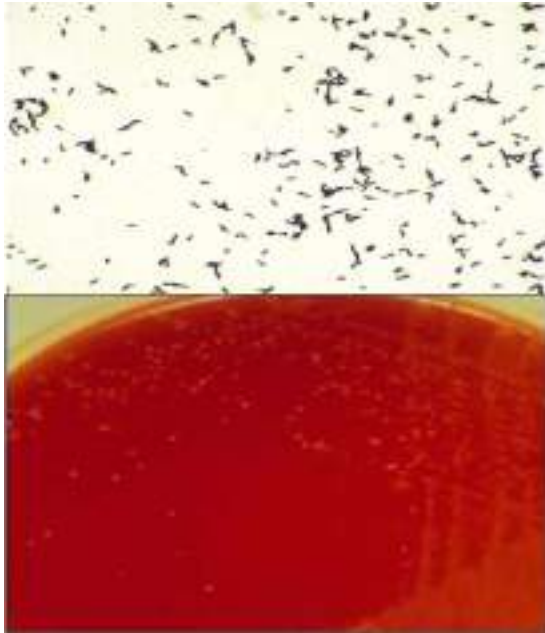
Morfologic, se prezintă sub formă de bastonaș fin, ușor încurbat, adesea măciucat la un capăt, uneori în formă cocoidă, nesporulată, necapsulată, neciliată și care se dispune în frotiuri izolat sau sub formă de

palisadă, litere chinezești sau lanțuri scurte, în funcție de condițiile culturale.

Aranjamentul distinctiv al bacteriilor din genul *Arcanobacterium* poate fi atribuit faptului că pereții celulari nu se separă complet, în urma diviziunii, iar celulele rămân atașate unele de altele sub un anumit unghi <sup>(14, 28, 54, 67, 88)</sup>.

Arcanobacteriile prezintă dimensiuni cuprinse între 0,2-0,9 μm diametru și 0,3-2 μm lungime. Este o bacterie aerobă și facultativ anaerobă. Necesită pentru cultivare ser sau alte substanțe organice.

Pe agarul cu ser sau sânge crește sub formă de colonii transparente și bombate, înconjurate de un halou îngust betahemolitic (figura 1.8.)



**Figura 1.8.** *Arcanobacterium* spp. în frotiu și cultivare pe medii solide cu sânge <sup>(93)</sup>.

Dimensiunea coloniilor variază în funcție de durata de incubare și de mediul utilizat, fiind: mici (0,1mm), după 24 ore de la incubare pe geloză simplă sau pe geloză cu sânge de oaie; mijlocii (0,5-1,5 mm), după 48-72 ore de la incubare și mari (1,5-3 mm), pe geloză SFM – Serum-Free Medium.

O altă caracteristică a arcanobacteriilor este reprezentată de granulele roșii-albăstrui metacromatice, care sunt vizibile după

colorarea frotiurilor cu albastru de metilen. De asemenea, formează colonii de culoare neagră pe agarul cu sânge îmbogățit cu telurit de potasiu <sup>(14, 28, 54, 67, 88)</sup>.

Arcanobacteriile prezintă un metabolism fermentativ și produc acidifierea amidonului, celobiozei, dextrinei, galactozei, glucozei, glicogenului etc., fără a produce gaz. Nu produc indol, urează și catalază, oxidază, lipază și nu reduc nitrații

*Arcanobacterium pyogenes* este o bacterie comensală amigdalelor și mucoaselor (mucoasa respiratorie, căile genitale, tubul digestiv). Factorii de patogenitate sunt puțin cunoscuți și sunt reprezentați de:

- *două hemolizine*, de natură glicoproteică (una cu greutate moleculară de 58 kDa și a doua cu greutatea moleculară de 62 kDa), care sunt secretate de arcanobacteriile piogene, atât în timpul fazei de creștere exponențială, cât și în timpul fazei de staționare (platou). Activitatea lor hemolitică se răsfrânge asupra eritrocitelor și, în plus, una din aceste hemolizine exercită o activitate citotoxică asupra granulocitelor neutrofile.
- *cinci proteaze*, de tipul serin-proteazelor, cu greutăți moleculare de 108, 102, 69, 59 și respectiv de 55 kDa, care participă la formarea abceselor.
- *exotoxina hemolitică* pe care o produc este socotită principalul factor de virulență care, inactivată cu formol, induce protecție împotriva infecției experimentale cu *Arcanobacterium pyogenes*
- Alți factori de patogenitate, respective: *neuraminidaza* (două tipuri), *ADN-ază*,
- *proteine hidrofobe* situate la suprafața bacteriei, cu rol de a favoriza aderența de alte celule și *proteine* capabile să fixeze proteinele plasmatică (α2-macroglobulina, haptoglobinele și fibrinogenul).
- *pyolizine*, a *porfirinelor*, a unei *toxine care poate lega colesterolul* și a unei *proteine care leagă fibronectina* <sup>(14, 54, 67, 88)</sup>.

Această bacterie este puțin rezistentă față de agenții fizici și chimici, este distrusă de uscăciune și de substanțele dezinfectante, în doze uzuale. Este sensibilă față de o gamă largă de antibiotice, dintre care cele mai active sunt penicilina și streptomina. Structura antigenică este puțin cunoscută, fiind alcătuită din cel puțin trei fracțiuni antigenice, dintre care una dă reacții încrucișate cu *Mycobacterium paratuberculosis*.

În timp ce *Arcanobacterium pyogenes* produce cazuri sporadice de mamite supurative și poate fi produsă pe cale ascendentă, acest germeni nu este întotdeauna izolat din exsudatele care apar în mamita de vară (mult mai frecvent se izolează o asociație de microorganisme care poate include *Arcanobacterium pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Peptococcus indolicus*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium necrophorum* și alți germeni microaerofili sau obligatoriu anaerobi). Prezența lui *Peptococcus indolicus* în flora bacteriană a secreției mamare imprimă acesteia un miros fetid caracteristic (14, 54, 67, 88).

### Caractere epidemiologice

Infecțiile arcanobacteriene sunt în general de origine endogenă, apar sporadic (cu excepția mamitei de vară, la bovine) și necesită prezența factorilor predispozanți (de ex.: traumatismele și stresul). De asemenea, frecvența ridicată a acestui tip de mamite se înregistrează în condiții de umiditate crescută (14, 54, 67, 88). Au fost descrise două forme epidemiologice: o **formă enzootică**, întâlnită cu predilecție la femelele negestante, la pășune, în transmiterea cărora un rol important îl prezintă insectele și o **formă sporadică**, întâlnită mai ales la vacile lactante, în stabulație. Sunt receptive vacile lactante și cele în repaus mamar, junincile gestante și, uneori chiar cele încă nemontate, iar bovinele din rasa Holstein par a fi mult mai receptive decât alte rase (14, 54, 67, 88).

Sursele de infecție sunt reprezentate de arcanobacteriile comensale pe mucoasa aparatelor respirator, urogenital și digestiv, în

limfonodurile capului sau în amigdalele animalelor sănătoase.

De asemenea, o altă sursă de germeni este reprezentată de pneumoniile cronice, artrite, abcese, reticulate traumatiche, panarițiu etc., sau alte leziuni accidentale sau alterative, din care germeni diseminează, prin metastazare, pe cale limfohematogenă și ajung în glanda mamară (14, 54, 67, 88).

Infecția se poate realiza și pe cale ascendentă (prin canalul papilar), în urma contactului cu așternutul, mâinile mulgătorilor sau a utilajelor contaminate, precum și ca urmare a intervenției vectorilor animați (*Hidroteca irritans*, *Simulium sp.* și *Culicoides sp.*), care sunt atrași de leziunile preexistente ale canalului galactofor cum ar fi impetigo, dermatite papuloase, traumatisme, fotosensibilizări etc. (14, 54, 67, 88).

### Patogeneza

*Arcanobacterium pyogenes* dă hemoliză, produsă de o exotoxina hemolitică.

Arcanobacteriile exprimă, de asemenea, și o activitate neuraminidazică (cele două tipuri de neuraminidaze secretate și proteina care leagă fibronectina ajută la aderența bacteriilor la suprafața celulelor epiteliale secretorii mamare, scade vâscozitatea mucusului protector de la suprafața epitelilor și permite creșterea numărului de microorganisme și colonizarea țesutului conjunctiv subiacent). Natura supurativă a infecțiilor arcanobacteriene se explică prin prezența proteazelor și pyolizinelor (14, 54, 67, 86, 88).

### Tabloul clinic

Sucesiunea evenimentelor care apar în mamita arcanobacteriană nu a fost încă pe deplin studiată, dar leziunea este caracteristică și anume de **galactoforită necrozantă supurativă**, în care țesutul alveolar secretor este mai puțin implicat (86).

Evoluția clinică a mamitei piobacilare poate fi **acută** sau **cronică**.

**Forma acută** debutează brusc cu febră, anorexie, tulburări generale grave. Glanda mamară infectată prezintă o culoare roșie, este sensibilă, caldă și cu o consistență fermă.

Secreția lactată devine zeroasă, cu flocoane și grunji de cazeum, care se transformă în secreție purulentă. De la nivelul mamelei, arcanobacteriile pot difuza, prin metastazare, în alte organe (pulmoni, ficat, rinichi, articulații, placentă), când sfârșitul poate fi letal. În alte cazuri, mamita piobacilară acută poate trece în forma cronică <sup>(86)</sup>.

**Forma cronică** poate să urmeze formei acute sau poate să debuteze ca atare. Starea generală a animalelor nu este afectată, procesul infecțios cuprinzând numai țesutul glandei mamare. La palpația mamelei se sesizează prezența unor formațiuni nodulare, inițial dure apoi fluctuante, cu tendință de fistulizare. Aceste formațiuni pot atinge dimensiuni impresionante, din care se eliberează un puroi gros, cremos, de culoare galben-verzuie. Mirosul fetid care se poate asocia uneori secreției purulente este determinat, probabil, de acțiunea bacteriilor anaerobe care sunt, de asemenea, prezente dar nedetectabile, prin metodele culturale uzuale (figura 1.8.).

Abcesele vizibile macroscopic se formează în momentul stagnării exsudatului în canalele galactofore. Abcesele de dimensiuni mici apar pe traiectul canalelor intralobulare și sunt asociate cu fenomene degenerative și de descumare a celulelor epiteliale secretorii, precum și cu diapedeza unui număr mic de leucocite în alveolele mamare. De asemenea, au loc fenomene de fibroză cu infiltrarea leucocitelor, în special a limfoplasmocitelor, în septurile conjunctive. Aceste abcese mici intralobulare se pot vindeca. Canalele intralobulare se obliterează având loc degenerarea și descumarea epitelului lobular, urmat de regenerarea acestuia. Abcesele de dimensiuni mari sunt centrate în canalele lobulare largi, ai căror pereți sunt remodelați prin fenomene intense de granulație, deși, în parte, mai prezintă epiteliu scvamos <sup>(14, 54, 67, 86, 88)</sup>.

Bacteriile se găsesc în număr foarte mare în aceste abcese. Pereții canalului papilar și ai cisternei papilare sunt îngroșați datorită instalării țesutului de granulație și mucoasa

este franjurată. Pe linia mediană a glandei mamare, în zona posterioară, apar frecvent fistule caracteristice din care se scurg secreții purulente sau ce se pot cicatriza (fig. 1.9).



Figura 1.9. Mamita de vară, forma cronică (4).

Secreția mamară prezintă, inițial, un aspect zeros iar mai apoi purulent <sup>(14, 54, 67)</sup>.

Țesutul glandular mamar prezintă fenomene de fibroză și scleroză până la generalizare iar canalul papilar este stenotic sau atretic.

Afecțiunea poate cuprinde unul, două sau trei compartimente, care se găsesc în diferite faze de evoluție a bolii.

Un studiu epidemiologic efectuat de mai mulți cercetători, la vacile daneze diagnosticate clinic cu mamită piobacilară, a evidențiat flora bacteriană foarte diversificată a acestei entități morbide, în care componenții predominanți au fost *Actinomyces pyogenes* (72%, dar în cultură pură a fost izolat numai în proporție de 7%), *Peptococcus indoliticus*, coci microarofili (84%), *Fusobacterium necrophorum* (52%), *Bacteroides melaninogenicus* (33%), *Streptococcus dysgalactiae* (37%) <sup>(14, 54, 67, 86, 88)</sup>.

Pe lângă această etiologie bacteriană complexă, s-a pus în evidență și o varietate de tulpini neidentificate, Gram-negative, obligatoriu anaerobe, în proporție de 31% <sup>(54)</sup>.

În urma unui amplu studiu efectuat recent pe un număr foarte mare de efective de vaci de lapte cu mamite, în SUA, de către *Morin și Constable* (cit. de Moga și col.) <sup>(54)</sup>, s-au desprins concluzii care nu concordă cu

majoritatea datelor din literatură, de de până acum. Astfel, autorii au constatat că 22% din totalul mamitelor clinice sunt cauzate de arcanobacterii, în timp ce flora bacteriană Gram pozitivă coccidă (stafilococii și streptococii) totalizează doar 25% din cazuri, flora bacteriană Gram negativă 20%, iar 33% din compartimentele afectate au fost negative bacteriologic deși aveau origine corinebacteriană (dar negativate bacteriologic în timp).

Evoluția clinică a mamitelor arcanobacteriene este mai puțin drastică decât a celor produse de streptococi și stafilococi și că, de cele mai multe ori, din mamitele din care se izolează arcanobacterii, nu se izolează și alți germeni <sup>(54)</sup>.

#### 1.4. Mamita colibacilară

##### Definiție

În țara noastră, mamita colibacilară este relativ rar întâlnită, atât la vaci cât și la scroafe, dar în alte țări este mai frecventă (ocupă ca frecvență locul trei, la mică diferență față de mamitele streptococice și stafilococice) și definește o afecțiune a glandei mamare cu evoluție supraacută sau acută, însoțită de simptome generale violente, forme gangrenoase, paraplegie, tulburări digestive, uneori cu sfârșit letal <sup>(9, 13, 48, 54, 65)</sup>.

În unele lucrări de specialitate, mamita colibacilară nu este tratată separat, ca o entitate distinctă, fiind inclusă în cadrul sindromului „mamitele cauzate de coliformi”, respectiv de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter*, *Serratia* și *Proteus* <sup>(9, 13, 48, 54, 65)</sup>.

##### Etiologie

Din mamita colibacilară au fost izolate tulpini de *E. coli* care aparțin unei diversități destul de mari de tipuri antigenice, posesoare a diverși factori de patogenitate, inclusiv tulpini producătoare de verotoxine. *E. coli* este o bacterie Gram negativă, de formă bacilară sau cocobacilară, cu dimensiuni de 1-1,5/2-6 μm. Este nesporulată, în general mobilă, cu *cili peritrichi* (figura 1.10.).



Figura 1.10. *E. coli* în frotiu cultivare pe medii solide (93).

Identificarea numai a antigenelor somatice permite precizarea apartenenței de grup. Pentru identificarea tipului antigenic trebuie să se determine în plus antigenele „K” și „H”.

Toate tulpinile de *E. coli* secretă endotoxine, dar unele tulpini elaborează, atât *in vivo*, cât și *in vitro*, enterotoxine, a căror natură chimică nu diferă în funcție de tipurile antigenelor somatice, de înveliș sau flagelare ale tulpinii.

Colibacilii își datorează patogenitatea fie unor factori de virulență, fie unor factori de toxicitate, fie acțiunii sinergice a ambelor categorii de factori, combinați în diverse moduri <sup>(54)</sup>.

Există tulpini capsulate și necapsulate. Unele tulpini prezintă și *fimbri (pili)*.

*E. coli* produce indol, reacționează negativ la testul Voges-Proscauer și pozitiv la testul cu roșu de metil, nu produce hidrogen sulfurat, nu descompune ureea, nu lichefiază gelatina, fermentează glucoza și lactoza cu formare de gaze. Crește foarte bine pe bulion și agar, la 37°C, în condiții de aerobioză, dar

se dezvoltă și la alte temperaturi (14-44°C) sau în anaerobioză.

Pe mediile solide crește sub formă de colonii rotunde și netede, opace, de mărime mijlocie. Există tulpini care dau colonii mucoide. Prin întreținere îndelungată, formele „S” trec în forme „R” (9, 13, 48, 54, 65).

În cadrul speciei *E. coli* există o mare heterogenitate antigenică. S-au identificat cinci categorii de antigene :

- antigene somatice, notate cu „O” – complexe lipopolizaharidice;
- antigene capsulare, notate cu „K” – polizaharide acide divizate în tipurile A, B și L, în funcție de termolabilitatea sau termostabilitatea lor ;
- antigene flagelare, notate cu „H” ;
- antigene fimbriale, notate cu „F” ;
- antigene comune cu alte *Enterobacteriacee*, notate cu „M” (54).

În cadrul fiecărei categorii există mai multe fracțiuni antigenice, pe baza cărora au fost identificate peste 173 antigene „O”, 101 antigene „K” și 56 antigene „H”.

Principalii factori de patogenitate la *E. coli* sunt considerați a fi următorii:

#### *Antigenele de suprafață K*

Sunt de natură polizaharidică, au proprietatea de a proteja colibaciliile față de complement și fagocite și de a favoriza aderența lor la enterocite. Pe baza stabilității la temperaturi ridicate, antigenele „K” se subdivid în antigene de tip A (termostabile), considerate „capsulare adevărate”, antigene de tip L (termolabile) și B (relativ termostabile), ultimele două fiind considerate de „înveliș”.

De regulă, la o tulpină există un singur antigen „K”. Excepție fac antigenele (L) K<sub>88</sub> și K<sub>99</sub>, care pot coexista cu alte antigene „K” și care sunt factori de adeziune la mucoasa intestinală, cu importante implicații în patogenizarea enteritelor colibacilare la porci, viței și probabil la alte specii (54).

#### *Factorii de adezivitate*

Sunt factorii cei mai bine studiați. Sistemul de recunoaștere și denumire a factorilor de adezivitate este încă neclar.

#### *Adezinele fimbriale*

Sunt de natură proteică și facilitează aderența strânsă a colibaciliilor la celulele epiteliale, constituind prima etapă a unor succesiuni de evenimente patologice. Adezinele fimbriale sunt notate cu F1, F2, F3, F4, F18, F41, F165 și altele, în curs de definitivare.

Primele trei tipuri de adezine fimbriale par să fie specifice colibaciliilor patogeni umani (54).

*Antigenul F4* este sinonim cu K<sub>88</sub> – pentru suine, F5 sinonim cu K<sub>99</sub> – pentru bovine, F6 sinonim cu 987P.

*Intimina* este o proteină membranară externă specifică bacteriei *E. coli*, care permite o aderență puternică la celulele gazdă.

După atașarea bacteriilor, în paralel cu slăbirea joncțiunilor celulare, determinată de acțiunea adezinelor fimbriale ale acestora, se produc o serie de semnale a căror finalitate este fosforilarea proteinelor celulei gazdă, cu creșterea concentrației de calciu intracelular și a inozitol trifosfatului.

Aceste efecte determină gonflarea microvililor. De asemenea, ca urmare a fosforilării tirozinei din structura proteinelor din celulele gazdă, *intimina* are capacitatea de a reorganiza elementele componente ale citoscheletului, în special filamentele de actină care formează structuri de susținere ca niște „cupe”, care vor fi ocupate de colibacili. Prezența adezinelor fimbriale se corelează cu proprietatea tulpinilor de a produce enterotoxine (9,13,48,54 65).

#### *Enterotoxinele*

Sunt exotoxine, elaborate de colibacili *in vivo* și *in vitro*. A fost identificată o enterotoxină termolabilă și imunogenă (LT) și două enterotoxine termostabile și imunogene (ST I și ST II). Aceste exotoxine sunt elaborate de tulpinile de *E. coli* care posedă K<sub>88</sub> și K<sub>99</sub> și alte antigene cu rol în colonizarea colibaciliilor.

Există două variante serologice diferite ale enterotoxinei ST I, care sunt rezistente la 100°C pentru 15 minute, sunt solubile în apă, nu sunt distruse în mediu acid sau de către enzimele proteolitice și se inactivează în

mediu alcalin. Aceste două variante sunt legate antigenic și prezintă o structură asemănătoare, având în comun un lanț de 11 aminoacizi care diferă numai prin secvența N-amino-terminală. Se cunosc, de asemenea, două variante ale enterotoxinei LT, cea mai studiată fiind LT I, cu o structură moleculară foarte complex (9, 13, 48, 54, 65).

#### *Endotoxina*

Este de natură lipopolizaharidică este prezentă și la alte bacterii Gram negative și favorizează diseminarea septicemică, participând la producerea șocului endotoxic. Se identifică cu antigenele somatice "O" și decelată pentru încadrarea în serogrupe. Semnificația patogenică a endotoxinei este bine stabilită numai pentru infecțiile extraintestinale (septicemii, mamite, infecții urinare) (54).

#### *Verotoxinele sau toxinele Shiga-like.*

S-a constatat că anumite tulpini de *E. coli* produc o citotoxină, cu o structură chimică strâns legată cu toxina *Shiga* (produsă de *Shigella dysenteriae* tip 1 - agentul etiologic al dizenteriei umane) și cu proprietăți citolitice pentru linia de celule *Vero*, din care cauză a fost denumită *verotoxină*. Au fost identificate trei tipuri de verotoxine: VT (SLT)1, VT (SLT)2, și VT (SLT)3. Sunt prezente în special la tulpinile din serogrupurile O<sub>157</sub>, 1-H7, O<sub>126</sub> și O<sub>111</sub>. Verotoxinele au capacitatea de a inhiba sinteza proteică în celulele animalelor infectate (54).

#### *Hemolizinele alfa și beta*

Acestea sunt implicate în patogenitatea tulpinilor, datorită acțiunii lor asupra integrității membranelor celulare. Sunt prezente obligatoriu la tulpinile incriminate ca agenți etiologici ai bolii edemelor, dar nu numai.

*Hemolizina alfa* este o componentă extracelulară termolabilă, sinteza ei fiind determinată fie de transcripția plasmidelor, fie a cromozomilor și care determină liza eritrocitelor, la bovine, suine, ecvine, iepuri, cobai, pui și om.

Hemolizina alfa acționează ca o citolizina formatoare de pori, care induce disiparea gradientelor ionice transmembranare,

reținând proteinele citoplasmice. Astfel, apa se acumulează în celulă, ca rezultat al creșterii presiunii osmotice intracelulare, determinând gonflarea și, în final, distrugerea celulei. Pentru a acționa eficient, hemolizina alfa necesită prezența ionilor de calciu (9,13,48,54,65).

Hemolizina alfa afectează numai eritrocitele, dar posedă și efecte citocide asupra unor tipuri variate de celule, inclusiv asupra fagocitelor. Este cea mai potentă leucocidină cunoscută până în prezent și se secretă în faza timpurie de multiplicare. În concentrații scăzute, sublitice, hemolizina alfa denaturează capacitatea macrofagelor de procesare a antigenelor și de prezentare a acestora limfocitelor. Hemolizina beta are o activitate hemolitică similară cu a hemolizinei alfa. Pe lângă hemolizinele alfa și beta mai acționează și *enterohemolizina*, ce este diferită de cele două, mai puțin cunoscută (54).

Există o corelație puternică între producerea acesteia și producerea de verotoxine de către *E. coli* – tulpină enterohemoragică.

*Sideroforii* sunt substanțe cu greutate moleculară mică, produse de microorganisme, cum este *E. coli*, pentru care supraviețuirea în țesuturile animale este aproape un lux, necesitând anumite condiții de pH și temperatură, glucide, proteine și ioni. În organismul animal există o cantitate suficientă de fier, dar cea disponibilă pentru microorganisme poate fi extrem de mică, deoarece acești ioni sunt reținuți în celule, ca hem sau feritină, sau la exterior, atașați de glicoproteinele care leagă fierul – transferina și lactoferina.

*In vitro*, *E. coli* produce o enterobactină fenolată, cu rol de chelatare a fierului – cunoscută și sub numele *enterochelină* (un tri ester ciclic al 2, 3-dihidroxi-N-benzoil-L serinei), care îndepărtează fierul din structura proteică ce îl leagă și îl transportă în celula bacteriană. Acest proces se realizează cu un consum mare de energie, deoarece pentru sinteza enterobactinei este necesară transcripția a șapte gene cromozomiale,

producții rezultate pentru asamblare putând fi utilizați numai o singură dată, iar ulterior, molecula este clivată în celula bacteriană, ionul de fier devenind disponibil.

*Aerobactina* este un alt tip de substanță din categoria sideroforilor, fiind asociată ca factor de virulență a tulpinilor de *E. coli* care produc infecții extraintestinale. Se formează prin conjugarea acidului citric cu acidul 6-(N-acetil-N-hidroamilamină)-2-aminohexanoic și are o structură octoedrică ce înconjoară ionul de fier. Aerobactina poate fi reciclată și nu se leagă de albuminele serice, comparative cu enterobactina. *E. coli* este o bacterie capabilă să folosească siderofori produși de fungi, cum este *fericromul*, *acidul rhodotorulic*, în condițiile în care aceștia sunt disponibili (9, 13, 48, 54, 65).

De asemenea, *E. coli* poate utiliza citratul pentru a obține fierul, deși acest siderofor este ineficient. Totuși, *E. coli* preferă ionii de fier din structura hemului și hemoglobinei în locul sideroforilor, dar acestea sunt rareori prezente libere în țesutul sangvin, fapt care explică prezența și sinteza hemolizinelor pentru a asigura biodisponibilitatea fierului. Factorii de *patogenitate toxici*, cu efect necrozant CNF1 și CNF2 au fost descriși la unele tulpini de *E. coli* izolate de la om, dar și de la unele animale (purcei, viței) și determină apariția, în culturile celulare *Vero*, a celulelor multinucleate de tip plasmodiu. Există, de asemenea, o corelație pozitivă între sinteza CNF și sinteza fimbriilor și a hemolizinei alfa.

*Toxina citoletală* cu efect distensiv (Cytolethal Distending Toxin - CLDT) este o toxină labilă din punct de vedere termic, care produce distensia progresivă a celulelor (54).

*Citotoxina vir* a fost identificată la anumite tulpini de *E. coli* care produc septicemii la bovine și ovine (9, 13, 48, 54, 65).

Luându-se în considerație factorul de patogenitate dominant, tulpinile de *E. coli*, care produc infecții intestinale la om, au fost clasificate în patru grupe: *E. coli* enterotoxigen (ETEC), *E. coli* enteropatogen (EPEC), *E. coli* enterohemoragic (EHEC), *E. coli* enteroinvaziv (EIEC). Constatându-se

similitudinile cu observațiile făcute asupra tulpinilor de origine animală, această clasificare a fost adoptată în ultimii ani și în medicina veterinară. Ceea ce diferă mai mult este ponderea pe care o are fiecare din aceste grupe în etiologia enteritelor infecțioase la om și animale. O altă mare grupă de colibacili cuprinde tulpinile care nu produc infecții intestinale, dar produc septicemii sau diverse infecții extraintestinale: urocistite, pielonefrite, meningite, peritonite, artrite, salpingite, pneumonii, aerosaculite, mamite. Acestea pot să posedă sau nu unii din factorii de virulență menționați anterior (54).

Colibacili rezistă timp de 20 m la 60°C dar sunt distruși după 30 minute. Au o rezistență remarcabilă în mediul ambiant, în fecale și în gunoiul de grajd (bacteriile menținute într-un mediu umed, pot să supraviețuiască 5 zile). Colibacili sunt în general sensibili față de antibiotice sau chimioterapice dar pot să dobândească cu ușurință rezistența față de acestea, datorită existenței unor plasmide (*factor R*), care se pot răspândi repede în populația de bacterii, conducând la selectarea unor tulpini rezistente față de antibioticul sau chimioterapicul cu care se lucrează, inclusiv față de cele folosite ca aditivi furajeri, cum sunt tetraciclina. *E. coli* este repede distrus de antisepticele și dezinfectantele obișnuite, ca soda caustică 1-2%, aldehida formică 1%, clorura de var cu 1-2% clor activ etc. (9, 3,48,54,65).

### Caractere epidemiologice

Mamita coliformă reprezintă cauza principală a mamitelor cu sfârșit letal, care afectează vacile în lactație. Aproximativ 8–10% din cazurile clinice de mamită coliformă se manifestă în primele zile după fătare. Apare sub formă de cazuri sporadice sau, mai rar, sub formă de mici enzootii, în special în sezonul cald. De asemenea, acest tip de mamită poate apare la schimbarea bruscă și frecventă a alimentației sau la vacile cu producții mari de lapte, întreținute în condiții de igienă necorespunzătoare (9, 13, 48, 54, 65).

Bacteriile coliforme sunt microorganisme care au ca habitat solul și intestinul vacilor. Aceste microorganisme se acumulează și se

multiplică în bălegar, apa poluată și în așternutul contaminat. Un studiu a arătat faptul că un număr de 1.000.000 de bacterii coliforme sau mai mare per gram așternut crește probabilitatea apariției infecției glandei mamare la vaci. Prin urmare, infecția se realizează prin canalul papilar, cu germeni proveniți din mediul ambiant, contaminat cu fecale de la animale sănătoase sau cu fecale și secreții mamare de la vaci cu mamită colibacilară (9, 13, 48, 54, 65).

Este posibilă și infecția endogenă și anume pe cale limfo-hematogenă, deoarece acest tip de mamită coexistă frecvent cu infecțiile puerperale uterine (54).

Infecția cu coliformi a glandei mamare este dependentă de interacțiunea factorilor de risc legați de patogenitate, de mediu sau de gazdă: Factorii de risc legați de patogenitate includ virulența și cantitatea de germeni, implicate în infecție. Aceste bacterii Gram negative posedă lipopolizaharide sau endotoxine, care sunt părți componente ale stratului exterior la peretelui celular bacterian și sunt eliberate în timpul fazei de creștere exponențială. Această eliberare de endotoxine declanșează un răspuns inflamator. Tulpina de *E. coli* care determină apariția mamitelor prezintă proprietatea de a lega fibronectina, care îi permite să adere la epiteliul canalelor galactofore și care îi poate crește virulența (9, 13, 48, 54, 65).

**Factorii de risc legați de mediu** includ tipul de așternut și gradul de contaminare al habitatului vacilor. Contaminarea ugerului și mameloanelor are loc, în principal, în timpul dintre două mulsori, când vacile sunt în contact cu așternutul necorespunzător, și ulterior în timpul mulsului. Dejecțiile care reprezintă, în mod normal, sursa de *E. coli*, pot, de asemenea, contamina vasele de spălare a ugerului, cupele aparatelor de muls sau mâinile personalului îngrijitor. Premergător mulsului, uscarea inadecvată a ugerului, după spălarea acestuia, poate conduce la scurgerea apei contaminate cu coliformi în cupele de muls, fapt care va fi urmat de apariția mamitei colibacilare.

**Factorii de risc legați de gazdă** cum ar fi stadiul lactației, numărul total de celule somatice, potențialul imunologic al vacilor de a neutraliza acțiunea endotoxinelor și mecanismele defensive ale ugerului determină susceptibilitatea animalelor la mamita cu coliformi. Sunt receptive mai ales vacile care au număr redus de leucocite/ml de lapte, în timp ce vacile cu peste 500.000 celule somatice/ml sunt considerate nereceptivă (9, 13, 48, 54, 65).

Alți posibili determinanți ai susceptibilității sau rezistenței la noi infecții intramamare cu coliformi includ modificările în concentrația lactoferinei, albuminei serice bovine și a citratului. Un factor principal care determină severitatea manifestărilor clinice este reprezentat de **rapiditatea mobilizării neutrofilelor** în glanda mamară.

Această observație este sugerată de faptul că există un aflus redus al neutrofilelor în lapte, când infecția are loc în faza incipientă a lactației, în comparație cu perioada de platou sau târzie a acesteia. Prin urmare, rezistența la infecțiile colibacilare este mult redusă în faza de tranziție a glandei mamare: primele două săptămâni de repaus mamar și primele două săptămâni înainte de fătare.

Astfel, mamita colibacilară supraacută apare în primele două săptămâni înainte de fătare iar infecțiile latente apar în perioada de repaus mamar. În ceea ce privește rata de infecție cu coliformi în perioada de lactație, aceasta este mai crescută în stadiul incipient și scade pe măsură ce lactația avansează.

De asemenea, riscul de infectare a glandei mamare crește odată cu succesiunea lactațiilor și perioadelor de repaus (9, 13, 48, 54, 65).

### **Patogeneza**

Microorganismele din categoria coliformilor fac parte din flora normală a mediului înconjurător, neprezentând o predilecție particulară pentru glanda mamară.

Prin urmare, infecția mamară cu coliformi poate fi corelată cu nivelul de expunere a vacilor într-un mediu necorespunzător din punct de vedere igienic. Fiecare specie bacteriană din categoria coliformilor produce

forme clinice de mamite, cu reacții sistemice, în special *E. coli*, care determină apariția septicemiei (9, 13, 48, 54, 65).

Indiferent de proveniența germenilor, după ajungerea în papila mamară, se multiplică și elaborează endotoxine, care declanșează o cascadă de răspunsuri inflamatorii, reprezentate de inflamația exsudativă a țesutului mamar și necroze tisulare, rezorbția acestora conducând la fenomene generale grave.

Astfel, țesutul mamar se edemațiază, devine rigid, dur și nu permite evacuarea secreției lactate din alveole prin canalicule și canale spre sinusurile glandular și papilar. În această situație se produce un blocaj total al secreției de lapte.

Dacă toxinele produse de bacteriile coliforme nu devin prea periculoase apar necroze, care vor conflua pe zone întinse și se vor separa de țesutul sănătos, printr-un perete de țesut cicatricial (9, 13, 48, 54, 65).

Susceptibilitatea celulară la acțiunea endotoxinelor este, desigur, foarte importantă, dar modificările tisulare care domină acest răspuns apar ca rezultat al alterărilor endotoxice asupra rețelei microvasculare din pereții alveolari și din interstițiul glandei mamare (54).

Mamita coliformă sau colibacilară reprezintă o problemă serioasă în efectivele de vaci în care infecțiile glandei mamare cu germeni obișnuiți au fost suprimate sau eliminate. Astfel, s-a observat că în efectivele de vaci în care incidența mamitelor stafilococice sau streptococice este scăzută, ca urmare a tratamentelor specifice, numărul de celule/ml de lapte la animalele sănătoase este mai mic, puterea de apărare a glandei mamare este micșorată și tocmai din această cauză asemenea animale sunt mai sensibile la infecția cu coliformi (9, 13, 48, 54, 65).

Neutrofilele din lapte par să fie cel mai important factor de apărare față de invazia cu coliformi a țesutului glandular mamar.

Astfel, mamita colibacilară poate fi considerată o boală a glandei mamare sănătoase, deoarece colibacilii sunt ineficienți

în inițierea infecției care, ca urmare a iritației primare, induc un aflux crescut de neutrofile, în secreția lactată.

Infecția acută cu coliformi determină eliberarea masivă de neutrofile, fiind probabil un mecanism de "autocurățare". Infecțiile cronice cu coliformi sunt caracterizate prin exacerbări neregulate, dar persistența acestora este neclară și poate fi legată de răspunsurile adecvate sau neadecvate ale gazdei, precum și de sensibilitatea bacteriilor la efectele litice produse de anticorpi sau complement (9, 13, 48, 54, 65).

S-a afirmat că în patogeniza mamitei colibacilare ar interveni și un mecanism de tip anafilactic (*fenomenul Arthus*), manifestările supraacute sau acute locale nefiind altceva decât reacția anafilactică a animalelor sensibilizate anterior cu endotoxină.

După unele aprecieri, principalele manifestări ale bolii sunt de fapt manifestări de alergii față de endotoxina colibacilară (54).

#### Tabloul clinic

Mamita coliformă se poate manifesta în funcție de severitatea acțiunii coliformilor prin forme supraacute până la forme subclinice.

*Forma supraacută* este caracterizată prin instalarea bruscă, însoțită de agalaxie și toxemie, predominant în primele două săptămâni după fătare. Semnele clinice tipice includ hipertermia (41–42°C) și tulburările generale grave: prostrăție, anorexie, irumigație, tahicardie, frisoane, scăderea în greutate și foarte curând, decubit. Majoritatea semnelor clinice severe ale infecției colibacilare apar începând din a 70-a zi până în a 90-a zi de lactație (9, 13, 48, 54, 65).

Aproape concomitent, unul din compartimentele mamare (rar două sau mai multe), de obicei posterior, se inflamează, devenind edematos, cald, roșu și dureros, foarte sensibil la palpare (9, 13, 48, 54, 65).

Secreția prezentă în cisternele mamare este redusă, prezintă un aspect apos, tulbure sau sangvinolent și conține flocoane sau fibrină și cazeină coagulată. Astfel de flocoane pot fi prezente și în lumenul canalelor galactofore, pe care le obstruează, în acest

caz instalându-se, frecvent, un edem subcutanat extins (9,13,48,54,65).

Deoarece infecția poate determina scăderea nivelului sangvin de calciu, vacile pot prezenta simptome de hipocalcemie – *febra de lapte* (48).

În cazurile supraacute, moartea poate să survină în primele 8-12 ore de boală. În formele acute și subacute, semnele clinice sunt mai atenuate și se manifestă pe o perioadă de timp mai scurtă. În continuare, apare o diaree gravă și animalele pot muri după numai 1-2 zile de la debut sau, în alte cazuri, fenomenele generale se ameliorează, persistând inflamația glandei mamare (54).

*Forma cronică* se caracterizează prin episoade repetitive similare formei subacute. În formele subclinice, semnele clinice sunt absente și pot fi detectate prin creșterea numărului de leucocite în lapte (54).

Au fost descrise și cazuri cu *simptome nervoase* de pareză sau paralizie, sau cazuri cu evoluție foarte ușoară, chiar asimptomatică. În aproximativ 70% din cazurile de mamită coliformă, vacile pot supraviețui dar în lactația următoare producția de lapte este mult scăzută.

Anumite vaci necesită o perioadă mai lungă de recuperare, în care prezintă un apetit redus și scădere în greutate, caz în care se recomandă abatajul (9, 13, 48, 54, 65).

#### **Tabloul morfopatologic**

Mamita colibacilară este frecvent limitată la un singur sfert la care, și pe termen scut, inflamația poate fi predominant seroasă, cu fenomene edematoase evidente sau poate prezenta un aspect hemoragic sever.

Tegumentul mamar este congestionat sau cianotic. Țesutul conjunctiv subcutanat și intesțial glandular este infiltrat și îngroșat. Pe suprafața de secțiune a glandei mamare se găsesc zone de inflamație hemoragică sau focare de necroză, de diverse întinderi.

Microscopic, reacția inflamatorie pare să fie centrată asupra canalelor galactofore.

Astfel, epitelul care captează canalele galactofore cu diametrul mai mare este distrus și înlocuit cu un exsudat fibrinocelular.

Epiteliul canalelor galactofore mici și a celor intralobulare este, de asemenea, distrus, fiind acoperit cu detritusuri necrotice.

Alveolele mamare secretorii sunt pline cu un lichid seros în care sunt prezente celule epiteliale descumate, cu aspect vacuolar.

Atât în alveolele secretorii mamare cât și în septuri, leucocitele sunt puține sau absente.

Țesutul conjunctiv septal, în special cel interlobular, este mărit în grosime datorită edemului format, iar vasele limfatice, care sunt mult dilatate, prezintă în lumen „dopuri” de fibrină. În zonele de inflamație hemoragică, vasele sangvine din septuri sunt încărcate de eritrocite și prezintă un aspect sinuos (9, 13, 48, 54, 65).

De asemenea, sunt prezente hemoragii extinse în stroma conjunctivă și în alveolele secretorii mamare. În cazul în care mamita colibacilară persistă mai mult de 1-2 zile, se remarcă necroze tisulare extinse.

Necroza este evidențiată de alterarea capacității de colorare a țesutului mamar, iar histoarhitectonica este menținută pentru un timp scurt. Dacă animalul supraviețuiește, țesutul necrotic, de obicei, al unui singur sfert, este sechestrat. Uneori se evidențiază leziuni de enterite catarală sau hemoragică și distrofii în viscere (9, 13, 48, 54, 65).

## **1.5. Mamita micoplasmică**

### **Definiție**

Este o boală infectocontagioasă a vacilor, produsă de bacterii din genul *Mycoplasma*, caracterizată prin inflamația glandei mamare, însoțită de modificări cantitative și calitative ale secreției lactate (27, 47, 54).

Mamita micoplasmică a vacilor a fost semnalată prima dată în anul 1960, în Anglia, și în 1961, în Connecticut (S.U.A.) iar în anii următori a fost semnalată în mai multe țări, fiind cunoscută pe tot globul. În România, boala a fost semnalată de Volintir și col. (54).

În fermele de vaci în care se instituie măsuri de prevenire și control al mamitelor, prezența micoplasmelor poate fi sugerată de câteva elemente și anume: îmbolnăvirea

simultană a unui număr mare de vaci, transmiterea rapidă a infecției de la un sfert mamar la altul și de la o gazdă la alta, eforturile neîncununate de succes privind cultivarea bacteriei și, nu în ultimul rând, un răspuns scăzut la terapia antiinfecțioasă <sup>(54)</sup>.

Importanța economică a acestei mamite infecțioase rezidă în reducerea producției de lapte, în deprecierea calitativă a laptelui și în leziuni ireversibile ale glandei mamare.

De asemenea, vacile adulte bolnave sau purtătoare reprezintă surse de infecție pentru tineretul bovin, deoarece micoplasmele responsabile de producerea acestei mamite intervin și în etiopatogeneza infecțiilor respiratorii ale tineretului bovin <sup>(54)</sup>.

Mamita micoplasmică este semnalată relativ frecvent la vacile cu lapte, incidența acestora ca și cauză determinantă a bolii fiind foarte crescută în ultimii ani <sup>(27, 47, 54)</sup>.

### Etiologie

Mamita micoplasmică poate fi produsă de șapte specii de micoplasme: *M. bovis*, *M. bovigenitalium*, *M. dispar*, *M. alkalescens*, *M. canadense*, *M. capricolium*, *M. californicum*.

Primele două specii sunt mai importante, atât ca frecvență, cât și ca patogenitate pentru glanda mamară. Din laptele de vacă au mai fost izolate și alte specii, nepatogene și chiar *Ureaplasma spp.* O altă specie de bacterii incriminată în producerea mamitei micoplasmice ar fi *Acholeplasma spp.*, neseparată încă, din punct de vedere patologic și clinic, de *Mycoplasma spp.* <sup>(27, 47, 54)</sup>.

*Mycoplasma* are o creștere foarte lentă, ceea ce îi conferă un alt avantaj față de antibiotice, în afară de lipsa unui perete celular, deoarece unele antibiotice se concentrează pe aspectele de metabolism și reproducere ale celulelor. Bacteriile cu creștere lentă nu se reproduc sau se metabolizează la fel de repede, ceea ce le face mai rezistente la antibiotice. Micoplasmele sunt reprezentate de un grup de microorganisme foarte mici, care pot fi izolate și cultivate atât de la vacile sănătoase cât și

de la cele bolnave, din diferite zone anatomice ale organismului, astfel:

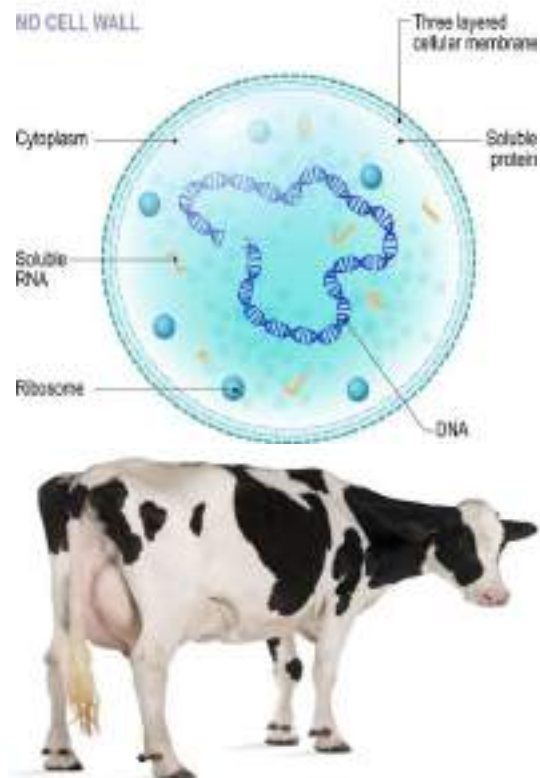
- *M. bovis* este izolată din uger,
- *M. alkalescens* – tractul respirator,
- *M. bovigenitalium* - aparat reproducător
- *M. canadense* – din articulații etc. <sup>(54)</sup>.

Micoplasmele sunt cele mai mici și mai simple bacterii capabile de self-replicare.

Astfel de celule bacteriene dispun de un set minim de organite esențiale pentru creștere și replicare: o membrană celulară foarte subțire, ribozomi și un genom format din ADN dublu catenar dispus circular, exprimând un număr foarte mic de gene – doar la anumite micoplasme numărul a fost estimat la mai puțin de 500 de gene.

Spre deosebire de restul bacteriilor, micoplasmele nu prezintă perete celular.

Această caracteristică prezintă avantaje și dezavantaje (figura 1.12).



**Figura 1.12.** Mycoplasma structura celulara (94, 95).  
<https://www.thecattlesite.com/focus/thermo-fisher-scientific/2337/bovine-diagnostics-mycoplasma-mastitis>  
<https://www.thermofisher.com/blog/food/improving-herd-health-and-productivity-with-rapid-mycoplasma-testing/>

Aceste bacterii sunt pleomorfe, variind de la forme sferice, ovoide sau cocoide (0,3-0,8  $\mu\text{m}$ ), la forme fine, filamentoase, ramificate, cu lungimea de 15  $\mu\text{m}$ .

Majoritatea antibioticelor utilizate „atacă” peretele celular, iar lipsa acestuia face ca tratamentul antiinfecțios să fie ineficient.

Pe de altă parte, lipsa peretelui celular scade rezistența micoplasmelor în mediul înconjurător, supraviețuirea acestora fiind foarte dificilă în afara gazdei. Prin urmare, pot fi distruse ușor printr-un tratament termic sau utilizând substanțe dezinfectante.

De asemenea, lipsa peretelui celular la micoplasme constituie o problemă pentru sistemul de apărare al organismului, în sensul recunoașterii acestora sau inițierii unui răspuns imun imediat sau pe termen îndelungat (27, 47, 54).

Micoplasmele necesită pentru cultivare medii acelulare, ouă embrionare de găină și culturi celulare. Pe agar PPLO sau pe alte medii speciale, micoplasmele formează colonii mici, cu diametru sub 1 mm, care sunt vizibile doar la lupă.

În general, se disting trei tipuri de colonii, după cum urmează: colonii relativ mici, mamelonate, cu aspect de „ou ochi” („fried egg”), alcătuite dintr-o zonă centrală, granulară, mai opacă, și o zonă marginală, mai transparentă; colonii mici bombate, cu zona marginală îngustă, abia vizibilă și colonii foarte mici, punctiforme, vizibile doar la microscop (figura 1.13.).

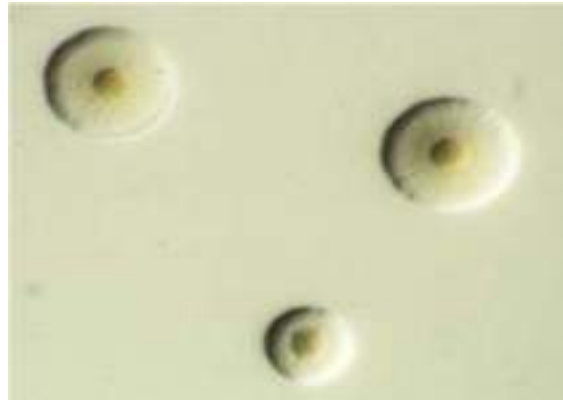
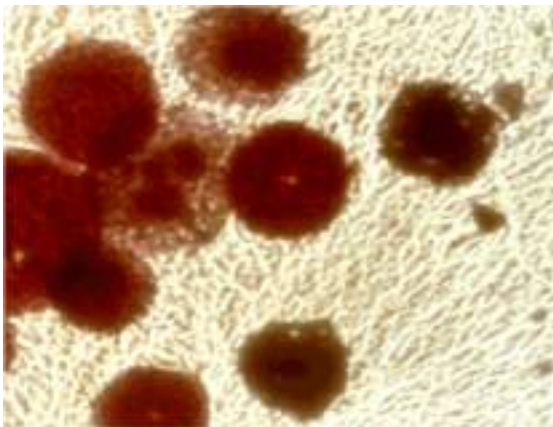


Figura 1.13. *Mycoplasma bovis*. în frotiu și cultivare pe medii solide (27).

Deși sunt dificil de colorat (rezultate mai bune se obțin în cazul colorării froturilor prin metodele Giemsa, Romanowsky, Castaneda și Dienes), micoplasmele sunt incluse în grupa bacteriilor Gram-negative).

Sunt necapsulate, nesporulate, neciliate și majoritatea imobile, doar câteva specii prezentând mobilitate prin mișcări de alunecare. Aceste microorganisme sunt facultativ aerob-anaerobe, timpul de dezvoltare în culturi fiind de 3-7 zile, la temperatura de 37°C (27, 47, 54).

Infecția produsă de micoplasme este persistentă, dificil de detectat (*Mycoplasma spp.* crește foarte greu în culturi), diagnosticat și tratat (27). *M. bovis* este considerată ca principal agent etiologic al mamitei micoplasmice, rata de izolare fiind în jur de 50%. Este urmată ca frecvență de *M. bovis genitalium* (27).

*M. bovis* rezistă în lapte 63 de zile la 4°C și 14 zile la 20°C; dar în mediul exterior are o rezistență foarte scăzută. Se găsește frecvent la bovinele sănătoase, pe mucoasa căilor respiratorii și genitale (27).

#### Caractere epidemiologice

Mamita micoplasmică este considerată o mamită contagioasă pentru că rezervorul natural este reprezentat de alte vaci infectate, inclusiv vițeei cu infecții respiratorii sau otite micoplasmice. Sunt sensibile vacile în lactație, mai ales exemplarele cu producții mari de lapte. Sensibilitatea este influențată de factori intrinseci (rasă, vârstă, predispoziție genetică)

și extrinseci: igiena mulsului, parametri de funcționare a instalației de muls, tehnologia de creștere și exploatare și condițiile de furajare a animalelor. De asemenea, procentul cel mai ridicat de mamite micoplasmice a fost semnalat în perioada de iarnă, când se manifestă frecvent și infecțiile respiratorii (27,47,54).

Sursele de infecție sunt reprezentate de animalele cu mamită clinică sau subclinică, animalele purtătoare, aparatele și obiectele de muls, utilizarea unor tehnici deficitare (ustensile nesterile) în administrarea intramamară a diferitelor substanțe, mâinile mulgătorilor etc. Boala se transmite în afara fermelor numai prin intermediul animalelor infectate – tineret cu infecții respiratorii sau vaci cu mamite subclinice (27, 47, 54).

Calea de infecție nu este pe deplin stabilită. Mamita micoplasmică poate fi reprodusă experimental, în forma supraacută, prin aplicarea micoplasmelor pe pielea mamelonului sau în canalul papilar, precum și prin administrare intravenoasă.

Acest experiment sugerează calea de infecție galactopoetică dar apariția artritelor sugerează o diseminare sistemică, respectiv transmitere limfohematogenă a micoplasmelor, în special a *M. bovis* (27, 47, 54).

Mamita micoplasmică evoluează sporadic sau endemic, în funcție de factorii amintiți, frecvența bolii fiind variabilă de la o fermă la alta, nedepășind 50% din animalele aflate în lactație. Prevalența speciilor implicate în etiologia acestei mamite este de asemenea variabilă, în Danemarca, spre exemplu, *M bovis* fiind izolată în proporție de 24% (27, 47, 54).

### Patogeneză

*M bovis* și *M bovigenitalium* sunt germeni epifiti ai mucoasei respiratorii și genitale la bovine. În anumite condiții și sub influența unor factori favorizanți, ajung accidental în glanda mamară, producând mamita micoplasmică.

Micoplasmele sunt agenți infecțioși oportuniști și de aceea atacă sferturile mamare care deja sunt infectate cu alte microorganism (54). Acest lucru explică faptul

de ce infecțiile mamare produse de micoplasme sunt ascunse, din moment ce din cazurile de mamită clinică se izolează spre exemplu *Staphylococcus aureus*.

Micoplasmele acționează prin virulență și prin componente și secreții toxice, ca hemolizinele, proteazele, nucleazele etc. La vacile în lactație pot fi afectate toate sferturile mamare, iar la vacile în repaus mamar pot fi afectate doar unul sau două sferturi.

Infecția se produce ascendent și poate difuza apoi pe cale limfohematogenă, afectând toate sferturile mamare, precum și alte țesuturi (articulații, teci tendinoase) sau poate ajunge în uger, pornind de la alte localizări (artrite, infecții genitale).

Micoplasmele se multiplică în glanda mamară și produc o mamită interstițială purulentă. Infecția mamară este urmată de apariția anticorpilor specifici anti *M. bovis*, care pot fi evidențiați: RFC, inhibarea creșterii și prin hemaglutinarea indirectă (27, 47, 54).

### Tabloul clinic

Mamita micoplasmică debutează brusc, cu instalarea rapidă a agalaxiei, urmată de semne locale, după o perioadă de incubație scurtă, de aproximativ 4 zile. Glanda mamară este inițial tumefiată, de consistență dură și nedureroasă la palpație iar pielea este congestionată. În mod obișnuit nu se înregistrează semne clinice sistemice. În cazul în care se constată apariția și/sau intensificarea semnelor clinice trebuie suspectată coexistența altor tipuri de mamite infecțioase. Infecția mamară se transmite rapid în efectivul de vaci, fiind localizată la unul sau două sferturi, iar după 2-3 săptămâni va cuprinde glanda mamară în întregime. La vacile aflate în plină lactație, infecția cuprinde simultan toate sferturile mamare (27, 47, 54).

Secreția lactată scade între două mulsuri, cu aproximativ 90% și suferă modificări calitative și cantitative. La începutul bolii, laptele este seros, bogat în celule și flocoane de fibrină. Creșterea numărului de celule este evidentă, ajungând până la 100 milioane/ml, procentul cel mai ridicat fiind înregistrat de neutrofile.

Aspectul laptelui proaspăt muls prezintă un aspect relativ normal (uneori poate prezenta o culoare maronie) dar va separa rapid în două straturi, formând un depozit floconos cu un supernatant clar (27, 47, 54).

Prezența în lapte a sângelui sau puroiului indică, probabil, coexistența altor infecții bacteriene, cu toate că micoplasmele provoacă o invazie neutrofilică masivă. Testele pentru evidențierea conținutului celular (R-Mastitest și Californian Mastitis Test) sunt intens pozitive din primele zile de boală.

Alături de creșterea conținutului celular, laptele prezintă și modificări fizice, chimice (cresc proteinele din lactoser, respectiv imunoglobulinele și albuminele), fiziologice și bacteriologice. Procentul de celule din lapte rămâne ridicat o perioadă lungă de timp, chiar în condițiile în care micoplasmele nu se mai izolează din lapte (27, 47, 54).

În stadiu activ de evoluție a bolii, sferturile mamare sunt tumefiate și de consistență dură dar ulterior devin moi la palpație, pe măsură ce mamita intră în faza de regresie. Secreția lactată alterată și aspectul tumefiat al glandei mamare pot persista pentru mai multe săptămâni.

Recuperarea din punct de vedere clinic se poate institui și fără revenirea totală a funcțiilor. Vacile cu mamită vor continua să elimine intermitent micoplasmele pe o perioadă de timp mai mare de un an.

Acest lucru poate fi datorat fie recidivelor, fie leziunilor cumulative ale glandei mamare. Ulterior, în fazele avansate ale mamitei, secreția lactată devine purulentă, iar sferturile mamare se atrofiază, la palpație fiind sesizați noduli (uneori vizibili) de diferite dimensiuni, care de fapt sunt abcese cu conținut purulent.

Modificările glandei mamare sunt de durată, uneori ireversibile. Secreția lactată poate reveni la normal, din punct de vedere calitativ, după 4-5 săptămâni, dar producția de lapte rămâne scăzută, inclusiv în lactația următoare. Semnele clinice sunt mult mai accentuate la vacile aflate în perioada de lactație comparativ cu cele în repaus mamar.

Mamita produsă de *M. bovis genitalium* evoluează cu simptome asemănătoare, produce pagube mai mici, evoluând de regulă sporadic. *M. bovis* produce la vaci și artrite, articulațiile fiind inflamate și dureroase, iar animalele șchioapătă și se deplasează cu greutate (27,47,54).

În mamita subclinică, secreția lactată prezintă un aspect normal, dar cu număr crescut de celule somatice. De asemenea, vacile pot produce lapte anormal pe perioade scurte și intermitente, cu revenire la normal.

Vacile cu mamită micoplasmică cronică prezintă o secreție lactată anormală, de culoare maronie (figura 1.14.) și cu sedimente nisipoase sau floconoase, care are un aspect de „cereale prăjite în zer” (27, 47, 54).



Figura 1.14. Aspectul laptelui în mamita micoplasmică, forma cronică (47).

### Tabloul morfopatologic

Modificările morfopatologice ale glandei mamare sunt suficient de distincte comparativ cu alte tipuri de mamite dar descrierea aspectelor histopatologice prezintă multe elemente în comun cu acestea.

Aspectele distincte sunt reprezentate de invazia masivă a granulocitelor, în stadiul timpuriu de evoluție a bolii și hiperplazia epiteliului alveolar și canicular, în faza târzie de evoluție (54).

Sferturile mamare la începutul bolii sunt mărite în volum, ca urmare a edemului

țesutului conjunctiv, a congestiei și a indurației parenchimului mamar. Macroscopic, în parenchimul mamar, sunt evidențiate focare (noduli) cu aspect cărnos, iar în canalele galactofore sunt prezente dopuri purulente.

În condițiile unei infecții experimentale, s-a constatat că invazia granulocitelor, în special a neutrofilelor, începe încă din primele ore și se prezintă ca acumulări perivasculare în pereții cisternei mamar și în țesutul interstițial lobular, care este edemațiat, precum și ca elemente componente ale secreției alveolare.

Inițial, o astfel de reacție se extinde rapid și implică tot țesutul parenchimos, după câteva zile înregistrându-se un ușor declin, când apar în exsudat celulele mononucleare, inclusiv limfoplasmocitele și macrofagele, iar focarul dens format din acumularea limfocitelor înaintea spre țesutul conjunctiv intralobular și pericanalicular.

Infiltrarea limfocitară persistă pentru mai multe luni (27, 47, 54).

Atât celulele epiteliale alveolare cât și cele care căptușesc pereții canalelor galactofore prezintă în citoplasmă vacuole lipidice de dimensiuni foarte mari, pe care le vor deversa în lumenul alveolar și canalicular. În scurt timp epiteliul alveolar devine hiperplazic, constatându-se prezența unui număr variabil de celule nediferențiate, constituite pe mai multe straturi.

În decursul a mai multor săptămâni se produce fibroza septului intralobular, acompaniată de atrofia alveolară (27, 47, 54).

Tulburările de natură hiperplazică sau metaplazică vor cuprinde epiteliul canalelor galactofore, mai ales în jurul zonelor unde se dezvoltă un proces progresiv de fibroză sau unde există infiltrație limfocitară masivă.

Astfel de tulburări vor conduce la eroziuni extinse dar discontinue, care cuprind atât epiteliul alveolar și canalicular cât și pe cel din sinusul galactofor.

Treptat, în canalele galactofore și în cisterna mamară se va forma un țesut conjunctiv de granulație, în special în zonele unde există eroziuni epiteliale, cu aspect de polipi proeminenți.

În canaliculele galactofore are loc retenția exsudatului care tinde să se calcifice și care va servi ca centru de formare pentru granuloame (27, 47, 54).

## 1.6. Alți agenți mai puțin importanți ai mamitelor

### 1.6.1. Mamita yersinică

Acest tip de mamite este produs de bacterii din genul *Yersinia* (*Enterobacteriaceae*). Dintre cele 12 specii incluse în acest gen, cel puțin trei sunt implicate în patologia animal: *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Y. ruckeri* (54). *Yersinia pseudotuberculosis*. Este o bacterie Gram negativă, polimorfă, cocobacilară, nesporulată, necapsulată, ciliată și mobilă la 28–30°C (fig. 1.15.) (14, 15, 54).



Figura 1.15. *Yersinia pseudotuberculosis*, colonii cenușii mici până la mijlocii

[https://atlas.sund.ku.dk/microatlas/veterinary/bacteria/Yersinia\\_pseudotuberculosis/](https://atlas.sund.ku.dk/microatlas/veterinary/bacteria/Yersinia_pseudotuberculosis/)  
[https://www.wikilectures.eu/w/Yersinia\\_pseudotuberculosis/](https://www.wikilectures.eu/w/Yersinia_pseudotuberculosis/)

### 1.6.2. Mamita produsă de *Pseudomonas*

Genul *Pseudomonas* cuprinde un număr considerabil de specii bacteriene, ubicvitare și nepatogene, Gram negative, strict anaerobe, nesporulate, necapsulate și mobile. *Pseudomonas aeruginosa* produce mai mulți pigmenți, care difuzează în mediile uzuale de cultură <sup>(14, 54)</sup> (figura 1.16.).

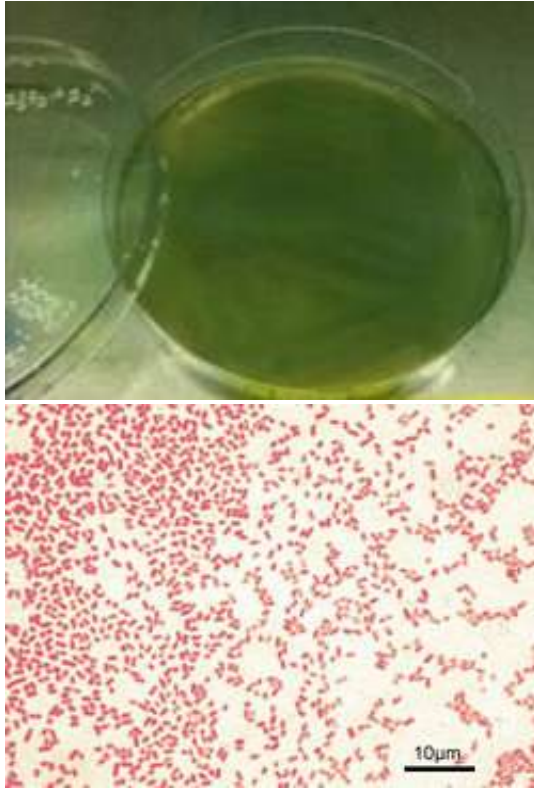


Figura 1.16. *Pseudomonas aeruginosa* cultura, frotiu și mastita specifică

<https://figures.semanticscholar.org/5d734f151df2d58ba116f362cb07d1e417779e5b/3-Figure1-1.png>  
<https://www.vetlexicon.com/bovis/herd-health/articles/mastitis-pseudomonas-aeruginosa/>

### 1.6.3. Mamita brucelică

Este produsă de bacterii din genul *Brucella*, în cadrul căruia sunt recunoscute șase specii, dintre care *Brucella abortus* produce bruceleza bovină. Bacteriile sunt Gram negative, necapsulate, nesporulate, imobile, de dimensiuni mici și pretențioase la cultivare <sup>(54)</sup> (figura 1.17.).



Brucelele sunt considerate microorganisme patogene intracelulare, cu tropism pentru peretele uterin, glanda mamară și limfonodurile aferente. Deși mamita brucelică nu se manifestă întotdeauna clinic, se constată modificări specifice ale secreției lactate, din punct de vedere organoleptic, chimic și citologic <sup>(14, 54)</sup>.

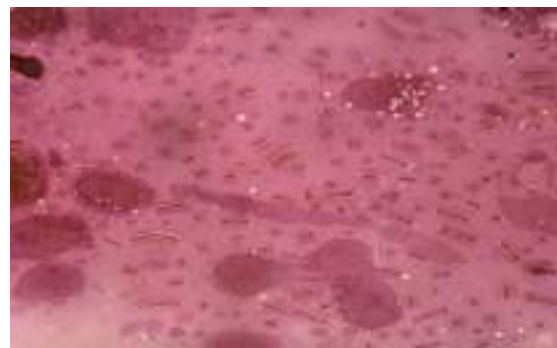


Figura 1.17. Frotiu și cultura de *Brucella abortus*

<https://cdn.britannica.com/04/58704-050-BAF2CEA8/bacilli-Klebsiella-pneumoniae-patient-pneumonia-lung-abscess.jpg>  
<https://www.researchgate.net/publication/374118427/figure/fig1/AS:11431281190733480@1695467449763/a-Culture-of-Brucella-abortus-strain-S-19-organisms.jpg>

#### 1.6.4. Mamita pasteurelică

Bacteriile din genurile *Pasteurella* și *Mannheimia* (fam. *Pasteurellaceae*), forme cocobacilare sau bacilare, de dimensiuni mici, sunt Gram negative, imobile, nesporulate, capsulate (cele două genuri se diferențiază pe baza criteriilor biochimice) (fig. 1.18.).

*Pasteurella spp.* este rareori raportată ca și cauză a mamitelor, sursa primară fiind reprezentată de pasteurelele din tractul respirator, care pot ajunge în uger pe cale sangvină sau limfatică, producând, în anumite condiții, infecții intramamare.

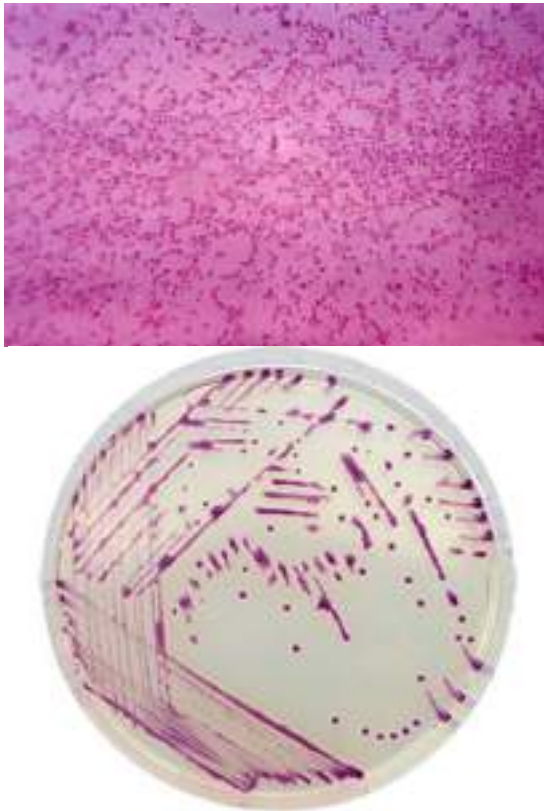


Figura 1.18. *Pasteurella multocida* frotiu și cultura  
[https://www.cabidigitallibrary.org/cms/10.1079/cabicompendium.70915/asset/5cf592bb-a577-4f0b-998e-c0585e176e03/assets/graphic/70915\\_02.jpg](https://www.cabidigitallibrary.org/cms/10.1079/cabicompendium.70915/asset/5cf592bb-a577-4f0b-998e-c0585e176e03/assets/graphic/70915_02.jpg)  
[https://www.mast-group.com/media/13835/mibi-bild\\_chromaagar\\_pasteurella.jpg?crop=0.0084758942555833057,0.017276585518716549,0.017687840081885883,0.0088871488187526413&cropmode=percentage&width=560&height=560&rnd=133352741160000000&quality=70](https://www.mast-group.com/media/13835/mibi-bild_chromaagar_pasteurella.jpg?crop=0.0084758942555833057,0.017276585518716549,0.017687840081885883,0.0088871488187526413&cropmode=percentage&width=560&height=560&rnd=133352741160000000&quality=70)

Clinic, mamita pasteurelică se manifestă sever și acut, cu instalarea agalaxiei. Din

sferturile afectate se recoltează o secreție vâscoasă, cremoasă, de culoare gălbuie, uneori cu miros putrid. Boala se poate termina cu moartea, datorită șocului endotoxic <sup>(54)</sup>.

#### 1.6.5. Mamita actinobacilară

Genul *Actinobacillus* este încadrat în familia *Pasteurellaceae*, alături de genurile *Pasteurella* și *Haemophilus*.

Bacteriile din genul *Actinobacillus* sunt polimorfe, Gram negativ, caracterele lor morfologice și culturale fiind asemănătoare pasteurelelor (cu mici deosebiri) (figura 1.19.).



Figura 1.19. *Actinobacillus lignieresii* frotiu și cultura  
[https://www.vetbact.org/include/getvetbactimage.php?imgid=298&imgtable=vetbact\\_images&image=0](https://www.vetbact.org/include/getvetbactimage.php?imgid=298&imgtable=vetbact_images&image=0)  
[https://atlas.sund.ku.dk/microatlas/veterinary/bacteria/Actinobacillus\\_lignieresii/actinobacilluslignieresii.jpg](https://atlas.sund.ku.dk/microatlas/veterinary/bacteria/Actinobacillus_lignieresii/actinobacilluslignieresii.jpg)

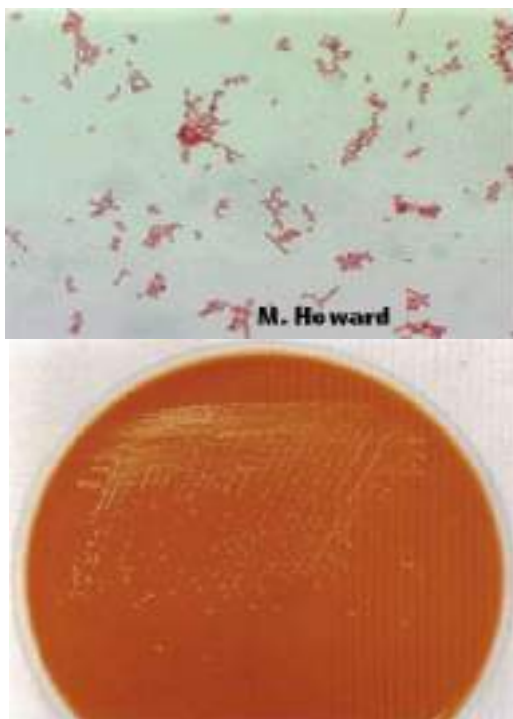
Specia *Actinobacillus lignieresii* produce actinobaciloza taurinelor și ovinelor <sup>(54)</sup>.

La bovine, germenii determină apariția inflamației purulente în organe și în țesuturile moi limitrofe, localizate, mai ales, în zona capului și a trenului posterior. În cazul acestei

mamite, glanda mamară prezintă leziuni supurative, respectiv abcese și leziuni de fibroză.

### 1.6.6. Mamita produsă de *Haemophilus*

Bacteriile genului *Haemophilus* sunt de dimensiuni mici, cocobacilare, Gram negative, necapsulate și imobile<sup>(54)</sup> (figura 1.20.). Este un tip de mamită extrem de rar întâlnită, produsă de *Haemophilus somnus* și care face parte din tabloul clinic al meningoencefalitei tromboembolice infecțioase a bovinelor<sup>(54)</sup>.



**Figura 1.20.** *Haemophilus somnus* frotiu și cultură  
<https://www.researchgate.net/publication/237295781/figure/fig1/AS:299416247390209@1448397804508/Gram-stain-of-H-somnus-1-000x.png>  
[https://lh5.googleusercontent.com/proxy/4vPGJoga7hGQIVqDJOuWIsFAE1cdGEzaYQ1ZHgJxYvzGp-wEpKUEnyD1t1m4JC2VUeUVsjY4B2xIK\\_fkGgLGLMA-h-BcBKhOnw](https://lh5.googleusercontent.com/proxy/4vPGJoga7hGQIVqDJOuWIsFAE1cdGEzaYQ1ZHgJxYvzGp-wEpKUEnyD1t1m4JC2VUeUVsjY4B2xIK_fkGgLGLMA-h-BcBKhOnw)

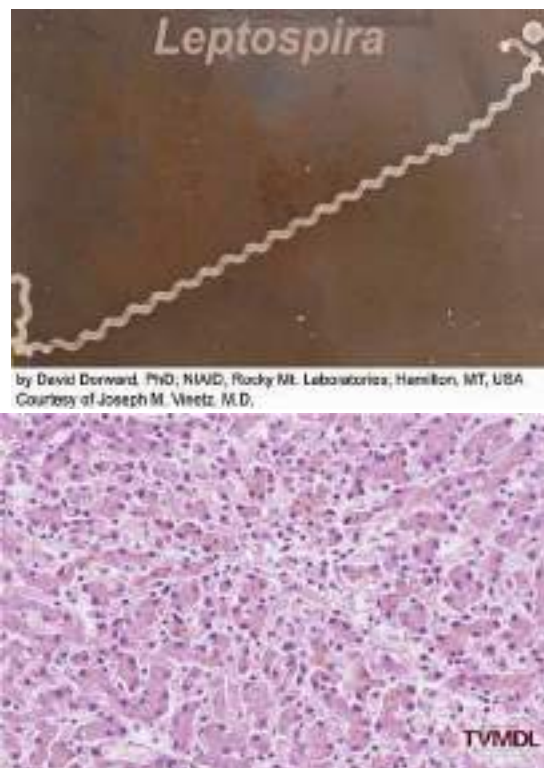
### 3.6.7. Mamita leptospirică

Bacteriile din genul *Leptospira* (familia *Leptospiraceae*, ordinal *Spirochetales*) sunt spirochetomorfe, cu spire strânse și fine și capetele îndoite sub formă de cârlig. Se colorează numai prin metode speciale și se

cultivă, de asemenea, pe medii speciale, la 28-30°C<sup>(54)</sup> (figura 1.21.).

Este o formă rar întâlnită de mamite, care afectează mai multe vaci în același timp și care se instalează brusc cu scăderea producției de lapte. Secreția lactată este anormală, de culoare:

- oranj (*Leptospira hardjo*) sau
- roșietică-brună (*Leptospira pomona*), iar glanda mamară prezintă o consistență flască, fără alte modificări clinice evidente<sup>(54)</sup>.



**Figura 1.21.** *Leptospira pomona* imagine și frotiu  
[https://pub.mdpi-res.com/pathogens/pathogens-03-00280/article\\_deploy/html/images/pathogens-03-00280-ag.png?1431583778](https://pub.mdpi-res.com/pathogens/pathogens-03-00280/article_deploy/html/images/pathogens-03-00280-ag.png?1431583778)  
<https://tvmdl.tamu.edu/wp-content/uploads/2024/08/Figure-1-1024x675-1.jpg>

### 1.6.8. Mamita necrobacilară

Este produsă de *Fusobacterium necrophorum* (genul *Fusobacterium*), care este un bacil polimorf, Gram negativ, nesporogen, neciliat și obligatoriu anaerob (figura 1.22.).

Mamita necrobacilară se întâlnește extrem de rar și se instalează, secundar, prin

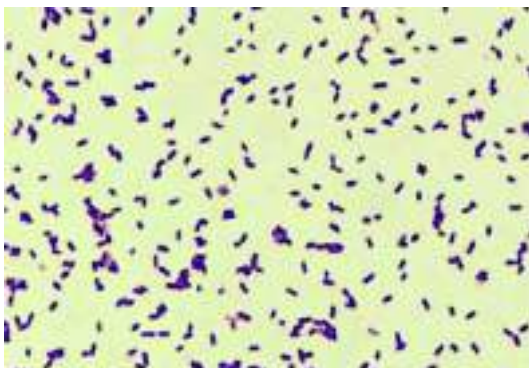
grefarea unor leziuni preexistente la nivelul glandei mamare <sup>(54)</sup>.



**Figura 1.22.** *Fusobacterium-necrophorum* frotiu si cultura  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b9/Fusobacterium\\_novum\\_01.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b9/Fusobacterium_novum_01.jpg)  
<https://microchemlab.com/wp-content/uploads/2022/06/Fusobacterium-necrophorum-image.jpg>

#### 1.6.9. Mamita produsă de genul *Listeria*

Bacteriile acestui gen sunt de formă bacilară, de dimensiuni mici, Gram pozitive, necapsulate, nesporulate, ciliate și mobile la 20-25°C (figura 1.23.).



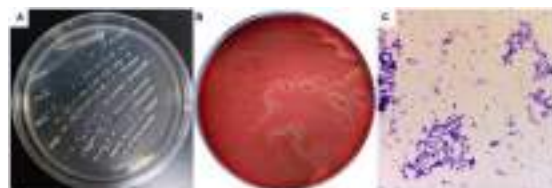
**Figura 1.23.** *Listeria-monocytogenes* frotiu si cultura  
<https://www.researchgate.net/publication/321860886/figure/fig1/AS:614283176063018@1523467930960/Microscopic-examination-of-Listeria-monocytogenes-with-Gram-stain-of-blood-culture.png>  
[https://cals.cornell.edu/sites/default/files/styles/article\\_hero\\_wide/public/2021-08/0806\\_listeria.jpeg?h=0808bdec&itok=OXq-sVpp](https://cals.cornell.edu/sites/default/files/styles/article_hero_wide/public/2021-08/0806_listeria.jpeg?h=0808bdec&itok=OXq-sVpp)

În cazul formei septicemice a bolii are loc multiplicarea masivă a germenilor în sânge și invadarea diferitelor organe, urmate de localizarea lor în țesuturile pentru care prezintă predilecție, respectiv sistemul nervos, uterul gestant, glanda mamară, etc. <sup>(54)</sup>.

#### 1.6.10. Mamita produsă de genul *Corynebacterium*

Este rareori semnalată.

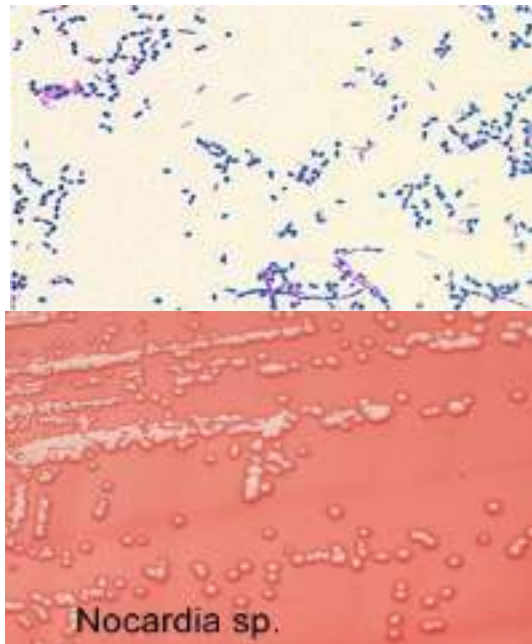
La bovine, limfangita ulceroasă este produsă de *Corynebacterium pseudotuberculosis* (bacterie polimorfă, imobilă, necapsulată, nesporulată, Gram pozitivă), în care una din formele de manifestare este cea mamară, tradusă clinic printr-o mamită severă <sup>(54)</sup> (figura 1.24.).



**Figura 1.24.** Morfologia coloniilor și bacteriene la *C. pseudotuberculosis*. (A) Morfologia coloniei (mediu solid LB). (B) Morfologia coloniei (5% sânge de oaie). (C) Morfologie bacteriană (1000 ×).  
[https://www.frontiersin.org/files/Articles/1206187/fmicb-14-1206187-HTML/image\\_m/fmicb-14-1206187-g001.jpg](https://www.frontiersin.org/files/Articles/1206187/fmicb-14-1206187-HTML/image_m/fmicb-14-1206187-g001.jpg)

### 1.6.11. Mamita nocardică

Produsă de *N. asteroides* (*farcinica*, la bovine), bacterie de formă filamentoasă, ramificată, Gram pozitivă, cu un grad moderat de acido-rezistentă (fig. 1.25.).



**Figura 1.25.** *Nocardia arcinica* frotiu si cultura.  
<https://www.researchgate.net/publication/305774803/figure/fig2/AS:391000863330331@1470233278989/Gram-stain-of-Nocardia-farcinica-showing-Gram-positive-rod-shaped-bacteria-b-Modified.png>  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b8/Nocardia\\_species\\_close-up\\_detail.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b8/Nocardia_species_close-up_detail.jpg)

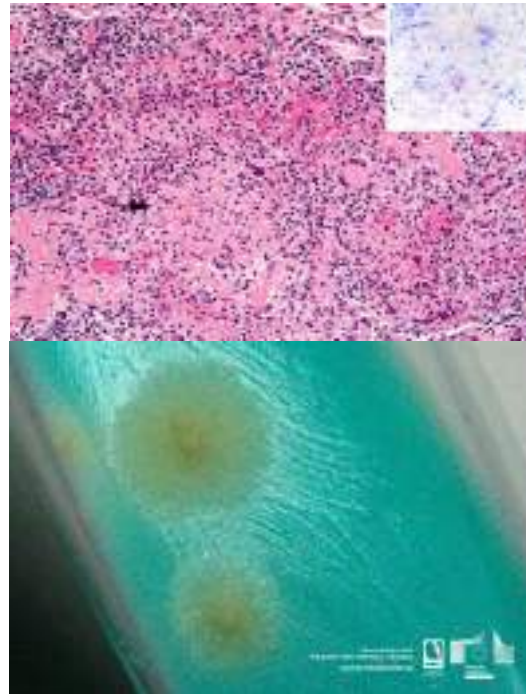
Acest tip de mamite apare în perioada de repaus mamar, când evoluează inaparent și se exprimă clinic sub forma unei mamite acute, numai la intrarea în lactație.

Starea generală a vacilor este afectată, când se înregistrează episoade febrile. Secreția mamară este vâscoasă, cu un conținut granular <sup>(54)</sup>.

### 1.6.12. Mamita tuberculoasă

Este produsă de *Mycobacterium bovis*, din genul *Mycobacterium*, care cuprinde bacterii de formă bacilară, drepte sau ușor încurbate, nesporulate, neciliate și necapsulate. Micobacteriile prezintă acido-alcoolo-alcalo-rezistență (figura 1.26.).

La bovine și mai rar la alte mamifere <sup>(54)</sup>.



**Figura 1.26.** *Mycobacterium bovis* frotiu si cultura (Löwenstein Jensen)  
<https://www.researchgate.net/publication/331935634/figure/fig4/AS:738879988588549@1553174125914/Mycobacterium-bovis-infection-lung-bovine-30-days-postchallenge-Ziehl-Neelsen-There.png>  
[https://www.visavet.es/bovinetuberculosis/img/db/mycobacterium\\_bovis\\_lowenstein\\_jensen\\_01-t.jpg](https://www.visavet.es/bovinetuberculosis/img/db/mycobacterium_bovis_lowenstein_jensen_01-t.jpg)

*Mycobacterium bovis* produce o boală infectocontagioasă, cu evoluție cronică și cu simptomatologie nespecifică, caracterizată prin leziuni specifice de tip granulomatos sau de tip exudativ-cazeos.

La vaci, localizarea mamară nu este frecventă, dar prezintă importanță atât pentru sănătatea publică, cât și pentru propagarea tuberculozei în efectivul de animale, prin transmiterea infecției la vițeii. <sup>(54)</sup>.

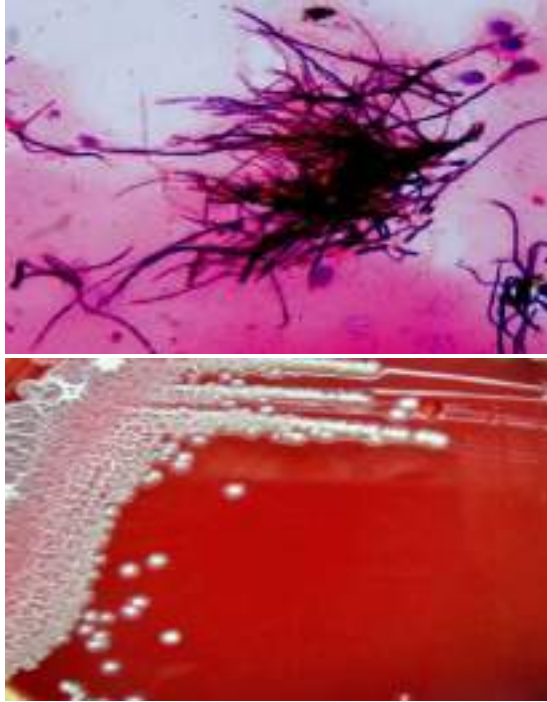
### 1.6.13. Mamita produsă de *Dermatophilus congolensis*

Bacteriile acestui gen fac parte din familia *Dermatophilaceae* (ordinul *Actinomycetales*) și sunt Gram pozitive, cu aspect filamentos <sup>(54)</sup> (figura 1.27.).

Dermatofiloza este o boală infectocongioasă, cu importanță economică și

sanitară și care se manifestă acut sau cronic, ca o epidermită exsudativ-necrotică.

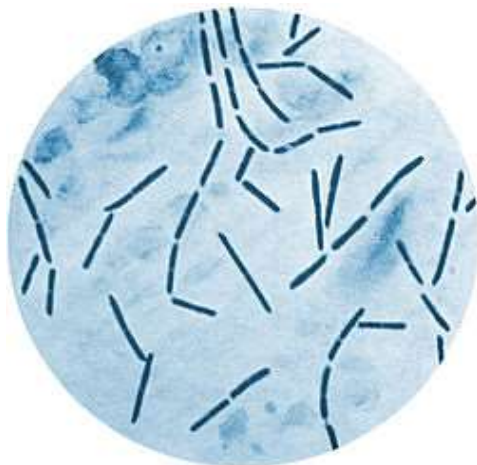
Este o formă de mamită extrem de rar întâlnită <sup>(54)</sup>.



**Figura 1.27.** *Dermatophilus congolensis* frotiu și mediu  
<https://www.researchgate.net/publication/317011644/figure/fig3/AS:614165806858304@1523439947909/Growth-of-Dermatophilus-congolensis-in-blood-agar-The-arrows-point-at-the-colonies.png>

#### 1.6.14. Mamita clostridiană

Este produsă de *Clostridium septicum*, singur sau în asociere cu alte clostridii, caracterizată prin edem gazos și gangrenă în țesutul mamar (figura 1.28).



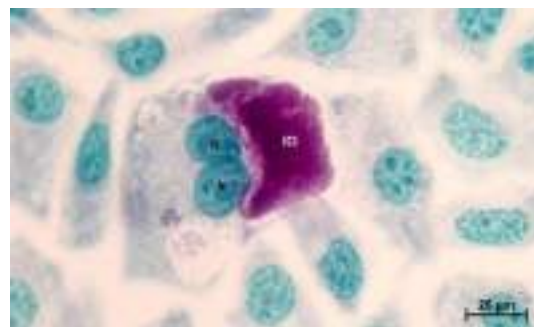
**Figura 1.28.** *Clostridium septicum* frotiu și mediu  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b4/Clostridium\\_septicum\\_01.jpg/250px-Clostridium\\_septicum\\_01.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b4/Clostridium_septicum_01.jpg/250px-Clostridium_septicum_01.jpg)  
<https://microchemlab.com/wp-content/uploads/2022/06/C.-septicum.jpg>

Aceste mamite clostridiene constituie, de fapt, un simptom în cadrul edemului malign la rumegătoare. *Clostridium perfringens*, tipul A, produce enterotoxiemia taurinelor, manifestată clinic și prin apariția mamei gangrenoase.

Acest tip de mamită se caracterizează prin evoluție acută sau supraacută, cu tulburări generale grave, necroza pielii și a țesutului mamar din sfertul afectat. Secreția lactată devine roșietică și iheroasă <sup>(54)</sup>.

#### 3.6.15. Mamita chlamidiană

Acest tip de mamită a fost semnalată încă din anul 1969, în care chlamidiile se pot evidenția atât în secreția lactată cât și în limfonodurile retromamare <sup>(54)</sup> (figura 1.29.).

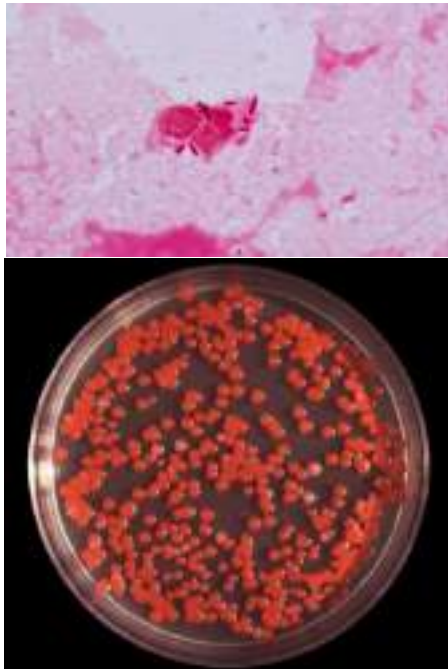




**Figura 1.29.** Celule cu incluziuni intracitoplasmice de Chlamydia: nucleul (N) înconjurat de incluziunea intracitoplasmică de chlamydia (ICI). Coloratie cu Zn modificat și corpii de incluzie  
[https://pub.mdpi-res.com/animals/animals-14-03130/article\\_deploy/html/images/animals-14-03130-g001.png?1730366547](https://pub.mdpi-res.com/animals/animals-14-03130/article_deploy/html/images/animals-14-03130-g001.png?1730366547)  
[https://media.springernature.com/lw1200/springer-static/image/art%3A10.1186%2Fs12917-022-03142-6/MediaObjects/12917\\_2022\\_3142\\_Fig2\\_HTML.png](https://media.springernature.com/lw1200/springer-static/image/art%3A10.1186%2Fs12917-022-03142-6/MediaObjects/12917_2022_3142_Fig2_HTML.png)

### 1.6.16. Mamita produsă de genul *Serratia*

Speciile și subspeciile genului *Serratia* fac parte din familia *Enterobacteriaceae* și sunt ubicvitare, Gram negative, mobile și pigmentogene (produc pigmenți care variază, în funcție de specie, de la culoarea roz la violet) (figura 1.30).

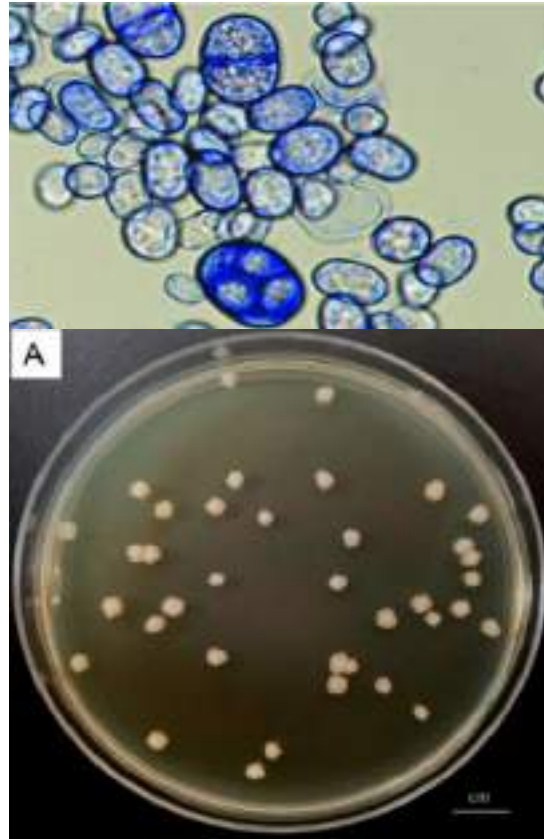


**Figura 1.30.** *Serratia marcescens* frotiu și mediu  
[https://microbe-canvas.com/uploads/image/bacterien/serratia-marcescens/serratia-marcescens\\_lampers\\_lq-dr\\_20\\_f-350x220.jpg](https://microbe-canvas.com/uploads/image/bacterien/serratia-marcescens/serratia-marcescens_lampers_lq-dr_20_f-350x220.jpg)  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a/d/Serratia\\_marcescens.jpg/1200px-Serratia\\_marcescens.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a/d/Serratia_marcescens.jpg/1200px-Serratia_marcescens.jpg)

La vacile de lapte, *Serratia marcescens* subsp. *marcescens* poate fi un agent etiologic al mamitelor clinice, subclinice și cronice. Mamita se instalează în perioada de repaus și se menține pe toată perioada de lactație <sup>(54)</sup>.

### 3.6.17. Mamita produsă de *Prototheca*

Majoritatea infecțiilor mamare cu *Prototheca* (algă unicelulară acolorofilică) (fig 1.31).



**Figura 36.** *Prototheca* spp. izolate din probele de lapte și cultura  
[https://www.mdpi.com/vetsci/vetsci-11-00037/article\\_deploy/html/images/vetsci-11-00037-g001.png](https://www.mdpi.com/vetsci/vetsci-11-00037/article_deploy/html/images/vetsci-11-00037-g001.png)

Se exprimă în formă acută, cu semne clinice sistemice severe: depresie, apatie, inapetență, hipertermie. Glanda mamară este tumefiată și secreția lactată este apoasă, cu flocoane fine de fibrină <sup>(44)</sup>.

Se pot întâlni și forme subclinice sau cronice, în care se constată doar creșterea numerică a celulelor somatice, în lapte (mai mare de 1.000.000 celule somatice/ml).

În plus, infecțiile mamare provocate de *Prototheca* reduc producția de lapte și nu răspund tratamentului cu antibiotic <sup>(44, 54)</sup>.

## Bibliografie

1. **ABEBE, R., HATIYA, H., ABERA, M., MEGERSA, B., ASMARE, K.** Bovine Mastitis: Prevalence, Risk Factors and Isolation of *Staphylococcus aureus* in Dairy Herds at Hawassa Milk Shed, South Ethiopia. *BMC Vet. Res.* **2016**, 12, 270.
2. **ACCORSI, P.A.** Role of Prolactin, Growth Hormon and Insulin-like Growth Factor 1 in Mammary gland involution in the Dairy Cow, *J. Dairy Sci.* **2002**, 85, 507-513.
3. **ANDERSSON, U.G.** The immune response during acute and chronic phase of bovine mastitis with emphasis on *Staphylococcus aureus* infection, Dept. of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Swedish University of Agricultural Science and Dept. of Ruminant and Porcine Diseases, National Veterinary Institute, Doctoral thesis Uppsala **2004**.
4. **ARGHERIE D.** Cercetări citologice în mamitele vacilor, Teza de Doctorat, USAMVB Timisoara.
5. **ASHRAF, A., IMRAN, M.** Causes, Types, Etiological Agents, Prevalence, Diagnosis, Treatment, Prevention, Effects on Human Health and Future Aspects of Bovine Mastitis. *Anim. Health Res. Rev.* **2020**, 21, 36–49.
6. **ANIMAL NUTRITION & HEALTH dsm-firmenich / Mastitis in cows.** available at: <https://www.dsm-firmenich.com/anh/challenges/supporting-animal-health/mastitis.html#:~:text=Insufficient%20milk%20removal%20can%20also,and%20decrease%20overall%20milk%20production.&text=There%20are%20anatomical%2C%20cellular%2C%20and,in%20order%20to%20cause%20IMI> [Consulted 20.01.2025].
7. **AWALE, M., DUDHATRA, G.B., AVINASH, K., CHAUHAN, B.N., KAMANI, D.R., MODI, C.M., PATEL, H.B., MODY, S.K.** Bovine Mastitis: A Threat to Economy. *Open Access Sci. Rep.* **2012**, 1, 1–10. Available online: <https://www.omicsonline.org/scientific-reports/srep295.php> [accessed on 28 Nov. 2024]. National Mastitis Council Inc. *Laboratory Handbook on Bovine Mastitis*, 3<sup>rd</sup> ed.
8. **BARNES-PALLESEN, F.B., BLACKMER, P., BRITTEN, A., BUSHNELL, R.B., VAN DAMME, D.M., WELCOME, F.** *Laboratory and Field Handbook on Bovine Mastitis*. National Mastitis Council, **1987**, Inc., Arlington, VA, USA.
9. **BETTELHEIM, K., THOMAS, G.** *E. coli* as Pathogens, **2002**, (<http://www.ecoliuk.com>).
10. **BEZMAN, D.F., LEMBERSKIY-KUZIN, L., KATZ, G., MERIN, U., LEITNER, G.** Influence of Intramammary Infection of a Single Gland in Dairy Cows on the Cow's Milk Quality. *J. Dairy Res.* **2015**, 82, 304–311.
11. **BLUDAU, M.J., MAESCHLI, A., LEIBER, F., STEINER, A., KLOCKE, P.** Mastitis in Dairy Heifers: Prevalence and Risk Factors. *Vet. J.* **2014**, 202, 566–572.
12. **BRONZO, V., LOPREIATO, V., RIVA, F., AMADORI, M., CURONE, G., ADDIS, M.F., CREMONESI, P., MORONI, P., TREVISI, E., CASTIGLIONI, B.** The Role of Innate Immune Response and Microbiome in Resilience of Dairy Cattle to Disease: The Mastitis Model. *Animals*, **2020**, 10, 1397
13. **BROOKS, K. A., JENS, M., SODEMAN, T. M.** A Clinical Evaluation of the API Microtube System for Identification of *Enterobacteriaceae*. **1974**, *Am. J. Med. Tech.*, 40, 55-61.
14. **BUIUC, D., NEGUȚ, M.** *Tratat de microbiologie clinică*, **1998**. Ed. Medicală, București.
15. **CARTER, G.R., CHENGA P.A.M.** Microbial diseases. **1998**. A Veterinarian's Guide to Laboratory Diagnosis, Iowa State University, USA.
16. **COBIRKA, M., TANCIN, V., SLAMA, P.** Epidemiology and Classification of Mastitis. *Animals*, **2020**, 10, 2212.
17. **COLMAN, G., BALL, L.C.** Identification of *Streptococci* in a Medical Laboratory. *J. Appl. Bact.*, **1984**, 57, 1-14.
18. **COMAN, M.** Morfopatologie veterinară, Vol. I, Ed. Brumar, **1996**, Timișoara.
19. **CONSTANTIN, N., COTRUȘ, M., ȘONEA, A.** Fiziologia animalelor domestice – *Fiziologia glandei mamare*, Ed. Coral Sanivet, București, **1998**, pp. 395-418.
20. **CZISTER, L.T.** Dirijarea funcției glandei mamare, Ed. Eurostampa, **2003**, Timișoara.
21. **DA COSTA, G.M., DE PEREIRA, U.P., GOMES SOUZA-DIAS, M.A., DA SILVA, N.** Yeast Mastitis Outbreak in a Brazilian Dairy Herd. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* **2012**, 49, 239–243.
22. **DE MOL, R. M., OUWELTJES, W.** Detection model for mastitis in cows milked in an automatic milking system, *Prev. Vet. Med.* **2001**, 49, 71–82.
23. **DELLMAN, D.H.** Textbook of Veterinary Histology, 4<sup>th</sup> Edition, **1993**, Lea & Febiger, Philadelphia.
24. **EIKKILÄ, A.M., LISKI, E., PYÖRÄLÄ, S., TAPONEN, S.** Pathogen-Specific Production Losses in Bovine Mastitis. *J. Dairy Sci.* **2018**, 101, 9493–9504.
25. **FAO/TCP/KEN/6611 PROJECT - Milk Processing Guide Series**, **1992**, Vol. 2, Training Programme for Small Scale Dairy Sector and Dairy Training Institute - Naivasha.

26. **FORSMAN, P., TILSALATIMISJARVI, A., ALATOSSAVA, T.** Identification of Staphylococcal and Streptococcal causes of bovine mastitis using 16S–23S rRNA spacer regions. *Microbiology*. **1997**, 143, 3491–3500.
27. **FOX, L.** *Mycoplasma Mastitis*, **2001**, College of Veterinary Medicine, Washington State University, available on internet.
28. **FRENEY, J., DUPERRON, M.T., COURTIER, C., HANSEN, W., ALLARD, F., BOEUFGRAS, J.M., MONGET, D., FLEURETTE, J.** Evaluation of API CORYNE in Comparison with Conventional Methods for Identifying *Coryneform Bacteria*. **1991**, *J. Clin. Microbiol.* 23, 109.
29. **GONÇALVES, J.L., TOMAZI, T., BARREIRO, J.R., BEURON, D.C., ARCARI, M.A., LEE, S.H.I., DE MARTINS, C.M.M.R., ARAÚJO JUNIOR, J.P., SANTOS, M.V.** Effects of Bovine Subclinical Mastitis Caused by *Corynebacterium Spp.* on Somatic Cell Count, Milk Yield and Composition by Comparing Contralateral Quarters. *Vet. J.* **2016**, 209, 87–92.
30. **GUERIN, I., DE CHASTELLIER, C.** Pathogenic mycobacteria disrupt the macrophage actin filament network, *Infect Immun.*, **2000**, 68(5), 2655-62
31. **HARMON, R.J., CRIST, W.L., HEMKEN, R.W., LANGLOIS, B.E.** Prevalence of minor udder pathogens after intramammary dry treatment. *J. Dairy Sci.* **1986**, 69, 843-9.
32. **HARMON, R.J.** Controlling contagious mastitis – The problem, its impact and future perspectives, In: T.P. Lyons (Ed.) *Biotechnology in the Feed Industry*. Alltech Technical, Publication, Nicholasville, K.Y., **1991**, pp. 265-276.
33. **HILLERTON, J.E., BRAMLEY, A.J., STAKER, R.T., MCKINNON, C.H.** Patterns of intramammary infection and clinical mastitis over a 5 year period in a closely monitored herd applying mastitis control measures, *J. Dairy Res.* **1995**, 62:39–50.
34. **HIRK, J.H.** Mastitis – The basics, *Veterinary Medicine Extension*, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, Veterinary Medicine Teaching and Research Center, **2002**, Tulare, CA 93274, USA.
35. **HOGAN, J.S., SMITH, K.L.** Environmental Streptococcal Mastitis, Research and Reviews: Dairy, The Ohio State University Department of Animal Sciences, USA, **2000**, Special Circular.
36. **HOGAN, J.S., SMITH, K.L.** A Practical Look at Contagious Mastitis, Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. **1987**, 9(10), F342 (National Mastitis Council Factsheet, Revised 10/97)
37. **HOGAN, J.S., GONZALEZ, R.N., HARMON, R.J., NICKERSON, S.C., OLIVER, S.P., PANKEY, J.W., SMITH, K.L.** Laboratory Handbook on Bovine Mastitis, **1999**, National Mastitis Council, Inc., Madison, WI, USA.
38. **HOGAN, J.S., SMITH, K.L.** A Practical Look at Environmental Mastitis, Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. **1987**, 99(10), F342 (National Mastitis Council Factsheet, Revised 10/97).
39. **HOVINEN, M., PYÖRÄLÄ, S.** Invited Review: Udder Health of Dairy Cows in Automatic Milking. *J. Dairy Sci.* **2011**, 94, 547–562.
40. **HURLEY, W.L.** Mammogenesis of cow mammary gland, Lactation Biology, ANSCI 308, Dept. of Animal Sciences, **2002**, Univ. of Illinois, Urbana-Champaign, USA.
41. **HURLEY, W.L.** Mammary gland Anatomy of cattle, Lactation Biology, ANSCI, 308, Dept. of Animal Sciences, **2002**, Univ. of Illinois, Urbana-Champaign, USA.
42. **HURLEY, W.L.** Mammary gland involution and the dry period, Lactation Biology, ANSCI 308, Dept. of Animal Sciences, **2002**, Univ. of Illinois, Urbana-Champaign, USA.
43. **INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION** Laboratory methods for use in mastitis work. Document 132. **1981**, International Dairy Federation, Brussels, Belgium.
44. **JAGIELSKI, T., KRUKOWSKI, H., BOCHNIARZ, M., PIECH, T., ROESKE, K., BAKUŁA, Z., WLAZŁO, Ł., WOCH, P.** Prevalence of *Prototheca Spp.* on Dairy Farms in Poland - A Cross-Country Study. *Microb. Biotechnol.* **2019**, 12, 556–566.
45. **JONES, G.M., BAILEY, J.R., ROBERSON, D.** *Staphylococcus aureus* mastitis: cause, detection and control, Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia Tech, USA, publication number **1998**, 404-229.
46. **JUBB, K. V. F., KENNEDY, P.C., PALMER, N.** Pathology of Domestic Animals (4<sup>th</sup> Ed.), **1993**, vol. III, Academic Press, Inc., Harcourt Brace Jovanovich Publishers, California, USA.
47. **JUDGE, L.** Mycoplasma Mastitis: In Emerging Disease in Michigan Dairy Cattle 1997, 2(2).
48. **KIRK, J.H.** Coliform-infected dairy cows, Mastitis Control Program series / North Central Regional Publication **2002**, 267.
49. **KLAAS, I.C., ZADOKS, R.N.** An Update on Environmental Mastitis: Challenging Perceptions. *Transbound. Emerg. Dis.* **2018**, 65, 166–185.
50. **KRISHNAMOORTHY, P., GOUDAR, A.L., SURESH, K.P., ROY, P.** Global and Countrywide Prevalence of Subclinical and Clinical Mastitis in Dairy Cattle and Buffaloes

- by Systematic Review and Meta-Analysis. *Res. Vet. Sci.* **2021**, 136, 561–586.
51. **LANGLOIS, B. E., HARMON, R. J., AKERS, K.** Identification of *Staphylococcus* Species of Bovine Origin with the DMS STAPH-TRAC System. *J. Clin. Microbiol.* 1984, 20, 227-230.
  52. **MADSEN, M., HOI SORENSEN, G., AALBAEK, B., HANSEN J. W., BJORN H.** Summer mastitis in heifers: studies on the seasonal occurrence of *Actinomyces pyogenes*, *Peptostreptococcus indolicus* and *Bacteroidaceae* in clinically healthy cattle in Denmark, *Vet Microbiol.* **1992**, 30(2-3), 243-55.
  53. **MILANOV, D., PRUNIĆ, B., VELHNER, M., BOJKOVSKI, J.** Diagnosis of Yeast Mastitis in Dairy Cows. *Lucr. Stiint. Univ. Stiint. Agric. a Banatului Timis. Med. Vet.* **2014**, 47, 56–64.
  54. **MOGA MÂNZAT, R.** *Boli infecțioase ale animalelor*, **2001**, Ed. Brumar, Timișoara.
  55. **MORIN, D.E.** Introduction to Mastitis – Mastitis is an inflammatory of the mammary gland, Dept. of Clinical Veterinary Medicine, **2002**, Univ. of Illinois, Urbana-Champaign, USA.
  56. **MUREȘAN, E., GABOREANU, M., BOGDAN, A.T., BABA, A.I.** Tehnici de histologie normală și patologică, **1974**, Ed. Ceres, București.
  57. **NATIONAL MASTITIS COUNCIL:** Diagnosis of Bovine Mastitis, **2017**, 2<sup>nd</sup> Ed., Inc., Washington, DC. USA.
  58. **NICKERSON S.C., AKERS R.M.** Mammary Gland | Anatomy. In: Fuquay J.W., Fox P.F., McSweeney P.L.H. (Eds.), *Encyclopedia of Dairy Sciences*, Second Edition, Academic Press, **2011**, 3, 328–337. San Diego, USA.
  59. **NICKERSON, S.C.** Immunological Aspects of Mammary Involution. *J. Dairy Sci.* **1989**, 72, 1665–1678.
  60. **OGNEAN, L.** Cercetări asupra configurației citologice din secrețiile normale și patologice ale glandei mamare la vacă, *Bul. USAMV-ZMV*, **1995**, 49, 373-57
  61. **PANKEY, J.W., NICKERSON, S.C., BODDIE, R.L., HOGAN, J.S.** Effects of *Corynebacterium bovis* infection on susceptibility to major mastitis pathogens. *J. Dairy Sci.* **1985**, 68, 2684-93.
  62. **PAȘTEA, E., COȚOFAN, V., CHIȚESCU, ȘT., MICLEA, M., CORNILĂ, N., NICOLESCU, V., RADU, C., POPOVICI, I., PALICICA, R.** Anatomia comparată a animalelor domestice, **1985**, Vol. I, Ed. Didactică și Pedagogică, București.
  63. **PEGOLO, S., TESSARI, R., BISUTTI, V., VANZIN, A., GIANNUZZI, D., GIANSELLA, M., LISUZZO, A., FIORE, E., BARBERIO, A., SCHIAVON, E., et al.** Quarter-Level Analyses of the Associations among Subclinical Intramammary Infection and Milk Quality, Udder Health, and Cheesemaking Traits in Holstein Cows. *J. Dairy Sci.* **2022**, 105, 3490–3507.
  64. **PETERS, M.D.P., SILVEIRA, I.D.B., FISCHER, V.** Impact of Subclinical and Clinical Mastitis on Sensitivity to Pain of Dairy Cows. *Animals*, **2015**, 9, 2024–2028.
  65. **PEZESHKI, A., STORDEUR, P., WALLEMACQ, H., SCHYNTS, F., STEVENS, M., BOUTET, P., PEELMAN, L.J., DE SPIEGELEER, B., DUCHATEAU, L., BUREAU, F., et al.** Variation of Inflammatory Dynamics and Mediators in Primiparous Cows after Intramammary Challenge with *Escherichia coli*. *Vet. Res.* **2011**, 42, 1–10.
  66. **RADOSTITS, O.M.** *Vet Med: A Textbook of the Disease of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*, **2000**, p. 603-686, 9<sup>th</sup> Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, London, UK.
  67. **RĂDUCĂNESCU, H., BICA – POPII VALERIA** *Microbiologie Veterinară*, **1986**, Ed. Ceres, București.
  68. **REECE, O.W.** *Physiology of Domestic Animals: Lactation*, **1991**, pp. 317-329, Lea & Febiger, Philadelphia, London, UK.
  69. **REGIONAL COLLEGE OF VETERINARY MEDICINE – Virginia Maryland**, **2002**. *Top 8: Genus: Staphylococcus* (<http://education.vetmed.vt.edu/Curriculum/V M8334>).
  70. **RIOLLET, CELINE, RAINARD, P., POULTREL, B.** Cell subpopulation and cytokine expression in cow milk in response to *chronic Staphylococcus aureus* infection, *J. Dairy Sci.*, **2001**, 84: 1077-1084.
  71. **RUEGG, P.L.** A 100-Year Review: Mastitis Detection, Management, and Prevention. *J. Dairy Sci.* **2017**, 100, 10381–10397.
  72. **RUIZ-ROMERO, R.A., VARGAS-BELLO-PÉREZ, E.** *Non-aureus staphylococci* and mammalicocci as a cause of mastitis in domestic ruminants: current knowledge, advances, biomedical applications, and future perspectives – a systematic review. *Vet Res Commun*, 47, 1067-1084 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11259-023-10090-5>.
  73. **SANDHOLM.M.** Detection of inflammatory changes in the milk, in: Sandholm M., Honkanen-Buzalski T., Kaartinen L., Pyörälä S. (Eds.), *The bovine udder and mastitis*, Gummerus, Jyväskylä, Finland, **1995**, pp. 89–104.
  74. **SANTMAN-BERENDS, I.M.G.A., OLDE RIEKERINK, R.G.M., SAMPIMON, O.C., VAN SCHAIK, G., LAM, T.J.G.M.** Incidence of Subclinical Mastitis in Dutch Dairy Heifers in the First 100 Days in Lactation and Associated Risk Factors. *J. Dairy Sci.* **2012**, 95, 2476–2484.

75. **SEPÚLVEDA-VARAS, P., PROUDFOOT, K.L., WEARY, D.M., VON KEYSERLINGK, M.A.G.** Changes in Behavior of Dairy Cows with Clinical Mastitis. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2016**, 175, 8–13.
76. **SHAHEEN, M., TANTARY, H.A** Treatise on Bovine Mastitis: Disease and Disease Economics, Etiological Basis, Risk Factors, Impact on Human Health, Therapeutic Management, Prevention and Control Strategy. *Adv. Dairy Res.* **2015**, 4, 150.
77. **PYÖRÄLÄ, S.** Indicators of Inflammation in the Diagnosis of Mastitis. *Vet. Res.* **2003**, 34, 565–578.
78. **SHARUN, K., DHAMA, K., TIWARI, R., GUGJOO, M.B., IQBAL YATOO, MOHD, PATEL, S.K., CHAICUMPA, W.** Advances in therapeutic and managerial approaches of bovine mastitis: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, **2021**, 41(1), 107–136.
79. **SHIBAHARA, T., NAKAMURA, K.** Pathology of acute necrotizing mastitis caused by *Staphylococcus aureus* in a dairy cow, Dept. of Pathology and Physiology, **2002**, National Institute of Animal Health (www.ss.jircas.affrc.go.jp).
80. **ŞINCAI, M.** Histologie Veterinară vol. II, **2000**, Ed. Mirton, Timișoara
81. **SMITH, K.L., TODHUNTER, D.A., SCHOENBERGER, P.S.** Environmental mastitis: cause, prevalence, prevention. *J. Dairy Sci.* **1985**, 68:1531.
82. **SMITH, K.L., TODHUNTER, D.A., SCHOENBERGER, P.S.** Contagious mastitis: cause, prevalence, prevention. *J. Dairy Sci.* **1985**, 68:1553.
83. **STANEK, P., ŻÓŁKIEWSKI, P., JANUŚ, E. A** Review on Mastitis in Dairy Cows Research: Current Status and Future Perspectives. *Agriculture*, **2024**, 14(8), 1292.
84. **TARAZONA-MANRIQUE, L.E., VILLATE-HERNÁNDEZ, J.R., ANDRADE-BECERRA, R.J.** Bacterial and Fungal Infectious Etiology Causing Mastitis in Dairy Cows in the Highlands of Boyacá (Colombia). *Rev. Fac. Med. Vet. Zootec.* **2019**, 66, 208–218.
85. **TODHUNTER, D.A., SMITH, K.L., HOGAN, J.S., SCHOENBERGER, P.S.** Gram-negative bacterial infections of the mammary gland in cows. *Am. J. Vet. Res.* **1991**, 52, 184-188.
86. **UNGUREANU, C., MINCIUNA, V.** Afecțiunile glandei mamare la vaci. **1983**, Ed. Ceres, București.
87. **WANG, Y, ZHAO, Y., TANG, X., NAN, X., JIANG, L., WANG, H., LIU, J., YANG, L., YAO, J., XIONG, B.** Nutrition, gastrointestinal microorganisms and metabolites in mastitis occurrence and control. *Anim Nutr*, **2024**, 16(17), 220-231, doi: 10.1016/j.aninu.2024.01.010, eCollection 2024.
88. **WATTS, J.L.** Etiological agents of bovine mastitis. *Vet. Microbiol.* **1988**, 16, 41–66. [https://www.delaval.com/Dairy\\_Knowledge/Efficient\\_Milking/The\\_Mammary\\_Gland.htm](https://www.delaval.com/Dairy_Knowledge/Efficient_Milking/The_Mammary_Gland.htm).
89. **WATTIAUX, M.A.** Mastitis: the disease and its transmission In: Dairy Essentials - Lactation and Milking Babcock Institute [babcock@calshp.cals.wisc.edu](mailto:babcock@calshp.cals.wisc.edu) Available, at: [https://nydairyadmin.cce.cornell.edu/uploads/doc\\_94.pdf](https://nydairyadmin.cce.cornell.edu/uploads/doc_94.pdf) [consulted 22.01.2025].
90. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01652176.2021.1882713#d1e99> [consulted 22.01.2025]
91. <https://aboutsmallruminants.com/clinical-mastitis-sheep-goats/> [consulted 22.01.2025].
92. <https://www.geocities.com/Hearthland/8815/mastitis.html>.
93. [http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/aa/arcano\\_bacterium.html](http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/aa/arcano_bacterium.html)
94. <https://www.thecattlesite.com/focus/thermo-fisher-scientific/2337/bovine-diagnostics-mycoplasma-mastitis>
95. <https://www.thermofisher.com/blog/food/improving-herd-health-and-productivity-with-rapid-mycoplasma-testing/>



# PRODUSE ANTIPARAZITARE



Amprolium FP 10%  
Cocostop S  
Cyper-Vet 10%  
Diazinol  
Evomec  
Evomec Plus  
Fasciozone  
Helmizol A 10  
Helmizol A 2,5  
Levasol  
Prazicest  
Pyratel CD  
Vermizol A 100  
Singal F



[www.pasteur.ro](http://www.pasteur.ro)

## Eficacitatea condiționărilor pe bază de norfloxacină – Mic ghid Efficacy of norfloxacin-based conditioning – A short guide

Alin S Deteșan, Romeo T. Cristina  
Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

[rtcristina@yahoo.com](mailto:rtcristina@yahoo.com)

**Cuvinte cheie:** derivați de quinolonă, activitate, norfloxacină, pui carne

**Keywords:** quinolone derivatives, activity, norfloxacin, broiler chickens

### Rezumat

Quinolonele au fost dezvoltate din anii 70, primul reprezentant sintetizat fiind *acidul oxolinic*. Inițial componenții grupului au manifestat o activitate semnificativă bactericidă doar împotriva organismelor Gram-negativ uzul lor fiind circumscris doar în infecțiile enterice și urinare. Din noianul de formulări la îndemâna practicianului din avicultură grupele de condiționări chimioterapeutice quinolonice își fac loc tot mai mult în paleta opțională, datorită avantajelor de necontestat ale acestora. Ulterior cercetările au deschis calea pentru cea de-a doua generație de quinolone și anume *fluoroquinolonele*. În prima parte a prezentului studiu sunt relevate date bibliografice utile pentru cei interesați despre: modul și mecanismul de acțiune al quinolonelor, grupele de quinolone de pe piață, administrare, reacții adverse și precauții, etc. În partea a doua este prezentată testarea clinică a unui produs a.u.v., o pulbere antiinfecțioasă, pe bază de norfloxacină nicotinat la pui broiler în unități avicole din județul Caraș Severin. Cercetarea propune două obiective principale: evaluarea efectului terapeutic la pui broiler în afecțiuni provocate de germeni Gram pozitivi și Gram negativi, sensibili la norfloxacină și un studiu de siguranță cu estimarea toleranței și efectelor consecutive administrării de doze mărite de două, trei și cinci ori în comparație cu doza terapeutică.

### Abstract

Quinolones have been developed since the 1970s, the first synthesized representative being oxolinic acid. Initially, the components of the group showed significant bactericidal activity only against Gram-negative organisms, their use being limited to enteric and urinary infections. From the variety of formulations available to the poultry practitioner, the quinolone chemotherapeutic conditioning groups are increasingly making their way into the optional palette, due to their undeniable advantages. Later, research paved the way for the second generation of quinolones, namely the fluoroquinolones. The first part of this study reveals bibliographic data useful for those interested in: the mode and mechanism of action of quinolones, the quinolone groups on the market, administration, adverse reactions and precautions, etc. The second part presents the clinical testing of an a.u.v. product, an anti-infective powder, based on norfloxacin nicotinate in broiler chickens in poultry units in Caraș Severin County. The research proposes two main objectives: the evaluation of the therapeutic effect in broiler chickens in diseases caused by Gram-positive and Gram-negative germs, sensitive to norfloxacin, and a safety study with the estimation of tolerance and effects following the administration of doses increased by two, three and five times compared to the therapeutic dose.

## 1. Chimoterapicele moderne

### 1.1. Derivații de quinolonă

Chimoterapicele moderne sunt un grup de antibacteriene sintetice cu eficiență comparabilă cu cea a antibioticelor. Ulterior

cercetările au deschis calea pentru cea de-a doua generație de quinolone și anume *fluoroquinolonele*, denumite și *4-quinolonele*<sup>1</sup>, cu o activitate antibacteriană mult mai extinsă și care la rândul ei a fost

<sup>1</sup> Abreviere pentru 4-oxo-1,4-hidroquinoline. În acest grup sunt incluse enrofloxacină, danofloxacină, ciprofloxacina, norfloxacină și ofloxacină

divizată în două grupe, prima reprezentată de flumequină, iar cea de-a doua cu spectrul cel mai larg (spectrul incluzând în plus micoplasmele), cu o distribuție tisulară excelentă și o activitate eficientă chiar și la doze mici *Enrofloxacină, Marbofloxacină, Danofloxacină, Difloxacină, Orbifloxacină* și mai recent *Sarafloxacină* (Tabelul 1.1).

În grupa quinolonelor mai sunt incluși și compușii antiparazitari oxiquinolici *Decoquinatul și Nequinatul* (sau methylbenzoquatul)(cu activitate asupra criptosporidiilor).

**Tabelul 1.1**  
Spectrul de activitate al quinolonelor antiinfecțioase<sup>(4)</sup>

Quinolonele	Gram-pozitivi	<i>E.coli, Proteus</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Mycoplasma</i>
<b>Prima generație</b>				
<i>Ac. Nalidixic</i>		▲		
<i>Ac. Oxolinic</i>	▲	▲		
<b>Generația a doua</b>				
<i>Flumequina</i>		▲	▲	
<b>Generația a treia</b>				
<i>Ciprofloxacină</i>	▲	▲	▲	▲
<i>Norfloxacină</i>	▲	▲	▲	▲
<i>Enrofloxacină</i>	▲	▲	▲	▲
<i>Danofloxacină</i>	▲	▲	▲	▲
<i>Difloxacină</i>	▲	▲	▲	▲
<i>Marbofloxacină</i>				
<i>Difloxacină</i>				
<i>Orbifloxacină</i>				
<i>Sarafloxacină</i>				
		<i>În testare avansată</i>		

### 1.1.1. Modul și mecanismul de acțiune al quinolonelor

Un cromozom dublicat de ADN trebuie să sufere un grad mare de împachetare pentru o cât mai bună potivire în celula bacteriană. În realizarea acestei faze enzimele denumite topoizomeraze vor iniția acest proces.

*Mecanismul de acțiune* încă nu se cunoaște în totalitate, efectul antimicrobian se pare că se datorează întregii molecule cu care acționează, (halogenii eliberându-se doar în cantități infime).

*Spectrul de activitate* se referă la majoritatea agenților bacterieni Gram pozitivi,

dar cele foarte active (florochinolonele) sunt eficiente și în infecțiile cu Gram negativi.

Activitatea grupei poate fi considerată *bactericida*<sup>2</sup>, chiar *bacteriolitică* (pot avea efecte post antibiotice, adică efectul continuă și după întreruperea contactului cu substanța). Prezintă *efecte sinergice* cu aminoglicozidele, cu β-lactaminele, cu clindamicina și cu metronizadolul, cu care se poate asocia. *Administrare orală* sunt bine absorbite, cam 30-50% biodisponibile, curbele de vârf ale concentrațiilor sanguine fiind atinse la 1-3 ore.

*Administrarea la rumegătoare* pe cale orală duce la pierderi mari.

<sup>2</sup> Mecanismul de activitate bactericid se bazează pe acțiunea sa la nivelul nucleului bacterian, unde desface integritatea ADN-ului și denaturează funcțiile acestuia. În concentrații mari pot determina liza celulelor bacteriene. Rezistența bacteriană

la substanțe este foarte redusă deocamdată. Rezistența de tip *plasmidic* nu a fost demonstrată încă sau rezistența încrucișată cu alte substanțe (antibiotice), dar poate apare între compușii fluorochinolonici. Afectează foarte puternic flora patogenă.

Administrare injectabil (subcutanat, intramuscular) se absorb foarte rapid în totalitate, nivelele de vârf fiind atinse la circa o oră (1, 4, 6, 8, 18, 28, 30, 32).

Se *distribuie* foarte bine în țesuturi și organe (pulmoni) (de aceea se recomandă în infecțiile respiratorii). Unele substanțe se elimină nemetabolizate, altele suferă biotransformări și conjugări (glucurono) în ficat. Principala cale de eliminare se face în rinichi prin filtrare glomerulară, dar s-a observat și excreția prin bilă și lapte.

*Toleranța* pentru aceste substanțe la animale este bună, dar la om datorită efectelor secundare au fost scoase din uz (cea mai importantă neurooptopatia mieloidă).

*Toxicitatea* la animale este considerată redusă dar la câței talii mari în cazul dozelor foarte mari pot determina degenerescențe ale cartilajelor articulare.

### 1.1.2. Derivații quinoxalinei

Cei mai importanți reprezentanți ai acestei grupe sunt:

#### **Carbadoxul** (Mecadox)

Este un derivat al quinoxalin-di-N-oxidului. Este o pulbere cristalină, galben aurie, insolubilă în apă, ușor solubilă în cloroform, alcool metilic. Eficiența sa se manifestă mai ales față de germenii Gram pozitivi (inclusiv față de *Pseudomonas* și *Proteus*).

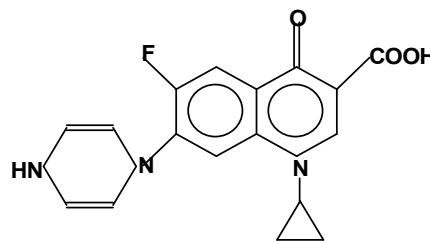
Dozele mici favorizează creșterea și valorificarea furajelor la porci (10-50 mg/kg furaj). Dozele maximale pot fi folosite curativ sau profilactic în dizenteria hemoragică, colibaciloză, salmoneloză porcină. Acțiunea biostimulatoare ar fi datorată și favorizării sintezei proteinelor. În unele țări se administrează la porci până la 4 săptămâni, sacrificarea fiind permisă după alte 4 săptămâni. În alte țări durata administrării nu este limitată, iar sacrificarea se poate face după 1-7 zile de la întreruperea administrării

#### **Olaquinoxul**

Este un produs înrudit folosit mai ales la porci în terapia preventivă și curativă, în concentrație de 10-50 ppm, până la maximum 100 ppm (1, 4, 6, 8, 18, 28, 32, 41).

### 1.1.3. Derivații de quinolonă fluorinată

Acești derivați moderni au apărut relativ recent și au în compoziția lor fluor. Structural fluoroquinolonele sunt compuși hidroxiquinoloni la carbonul 8 având radicali halogenați la carbonii 5 și 7 (vezi figura) și sunt compuși pulverulenți de culoare galben-maronii, fără gust sunt preparate amfoterice, slab solubile în apă. (1, 4, 6, 18, 25, 30, 39).



**Ciprofloxacină**

#### **Clonixinolul și Broxichinolul**

Sunt 5-clor-7-iod-8-hidroxichinolina și respectiv, 5,7-dibrom-8-hidroxichinolina, eficiente în tratamentul enteritelor ușoare, pentru restabilirea euobiozei, în dizenterii amoebogene. Pe cale externă se pot folosi sub formă de pulberi, unguente și eventual pe cale uterină (1, 6, 18, 28, 29, 37).

#### **Clorochinaldolul**

Este 5,7-diclor-2-metil-8-hidroxichinoleina. Administrat singur este foarte eficient asupra germenilor Gram pozitivi, dar în asociere cu carbadoxul, oxitetracilinele, sulfamidele produsul sinergizează rata absorbției este se pare mult mai bună decât restul derivaților chinoleinici (1,4,6,8,18,29).

Indicațiile terapeutice sunt legate de bolile diareice, rinita atrofică a porcului (profilactic și terapeutic) precum și în tratamentul dermatitei septice. Posologie: 30-50mg /kg corp pe cale orală.

## Alte produse pe bază de clorchinaldol

(1,4,6,8,18,25,28,29,41)

**Doxulan** este o pulbere asociată de clorochinaldol, carbadox și sulfaclopiridazină,

**Vetricin** este o combinație între clorochinaldol, carbadox și oxitetraclină.

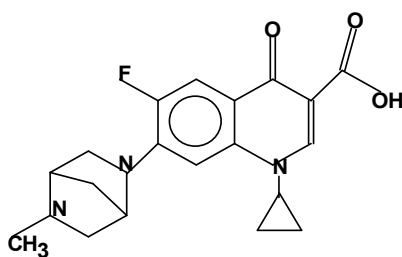
**Batercin** asociere de clorochinaldol, trimetoprim și clorpromazină, Septolon proxichinolin și broxalin,

**Hagemulin** este o combinație de clorochinaldol, carbadox, sulfaclopiridazină și tiamlin. În sfera genitală se cunoaște:

**Exuter M și P** pesarii efervescente cu oxichinoleină, oxitetraclină, neomicină, precum și suspensia **Rigemet** este o asociere pentru metrite, de cliochinol și tilozină.

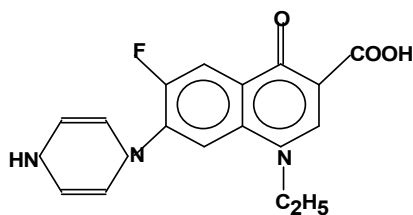
### Danofloxacinul

Introdus în 1991-1992, produs Pfizer. Are acțiune bună (mai bună decât antibioticele) în tratamentul pneumoniilor cu *Haemophyllus spp.* la bovine. Concentrația minimă inhibitorie este de 0,25 μg/ml față de peste 64 μg/ml la amoxicilină, teramicină și oxitetracilină.



Danofloxacin

Mai există compusul **Norfloxacin**.



Norfloxacină

Compușii *Ibafloxacin*, *Sarafloxacin*, *Difloxacin* se află încă în curs de cercetare.

### 1.1.4. Derivații acidului quinolon-carbonic

Sunt compuși amfoteri sintetici de culoare albă sau gălbuie, insolubile în apă derivați de: 4-oxo-1,4-dihidrochinolină (4-chinolonă). De carbonul 3 se leagă o grupare carboxil, iar la atomii de C și N din pozițiile 1,7,8 se leagă diverși atomi sau grupări, obținându-se astfel un mare număr de formule chimioterapice. Prin substituția la C<sub>6</sub> cu fluor s-au obținut florochinolonele<sup>3</sup> (4,6,8,18,25,41).

**Mecanism de acțiune.** Acest grup, cât și cel al chinolonelor vechi, acționează în același mod: blocarea AND-girazei bacteriene. În prezența lor are loc blocarea fazei de spiralare negativă în cadrul cromozomului bacterian. Se va stopa formarea helicoidei și a fragmentelor spirale bacteriene, care în final va determina moartea bacteriană (4,6,14,16,18,19,21,24,27,33).

Din acest considerent se poate considera că această subgrupă, deși chimioterapică, are modul de acțiune *bactericid*. Față de reprezentanții mai vechi ai grupei (ex. ac. nalidixic, ac. oxolinic etc.), cele mai noi produse sintetizate au un spectru din ce în ce mai larg, activitate tot mai crescută și proprietăți farmacocinetice mai favorabile.

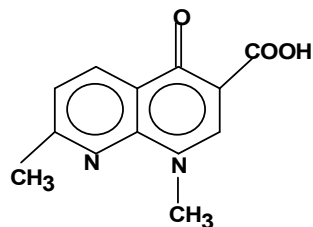
**Rezistența secundară** poate să apară într-o frecvență variabilă ea fiind, se pare, de natură cromozomială ca urmare mutației spontane, deci fără tendință de răspândire.

Indicațiile terapeutice diferă în funcție de spectrul antibacterian și farmacocinetica specifică fiecărui reprezentant în parte:

#### Acidul nalidixic (Negram)

Primul reprezentant al acestei subgrupe, fiind la origine o naftiridină (1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxil) la care nucleul e o 8-azo-4-chinolonă (1,4,6,8,14,18,28,37,41).

<sup>3</sup> Acest grup precum și cel al cefalosporinelor, descoperite în anii 80 a dezvoltat se pare cel mai mult optica asupra terapiei antibacteriene.



Acidul nalidixic

Este o pulbere albă, acidă, rezistentă la acizi și alcali.

**Spectrul** este considerat restrâns dar "adânc" acționează bactericid și bacteriostatic față de majoritatea germenilor Gram negativi, față de *E.coli*, *Proteus*, *Salmonella*. Asupra germenilor din genurile *Enterobacter* și *Klebsiella*, este mai puțin activ, iar asupra lui *P. aeruginosa* și a bacteriilor Gram pozitive nu este activ de loc.

**Rezistența** se instalează rapid, uneori, chiar în cursul tratamentelor. De asemenea s-a constatat că rezistența la acidul nalidixic poate determina scăderea eficienței la alte produse chinolonice.

**Cinetica** acidul nalidixic se absoarbe bine din tubul digestiv, dar o parte însemnată se inactivează în ficat prin reacții de oxidare și conjugare. Cuplează puternic la proteinele plasmatiche.

Procesul este rapid, iar în sânge nu se realizează concentrații terapeutice.

**Eliminarea** se realizează (în proporție de 5-10% nemodificat) pe cale renală în urină apărând concentrații terapeutice (100 mg/l) Timpul de înjumătățire biologică la câine este de 2-4 ore.

Se utilizează în infecțiile urinare rezistente la antibiotice, având efecte foarte bune. Se poate asocia cu unele antibiotice sau sulfamide.

Se livrează sub formă de comprimate (*Nevigramon* capsule de uz uman), fiind indicat în terapia căilor urinare la carnivore sau în colibaciloze la viței, în care scop se poate potența cu neomicina.

Dozele recomandate sunt de 10-15 mg/kg corp. per os de 2-4 ori pe zi în funcție de gravitatea bolii.

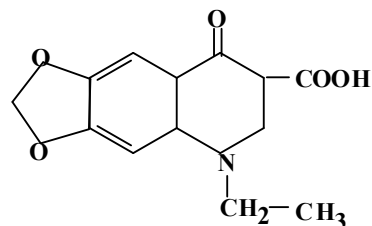
**Efecte secundare** iritații în sfera digestivă, eventual afecțiuni hepatice.

Se recomandă precauție la administrările de la tineret și femelele gestante pentru că poate determina interacțiuni cu potențial toxic, prin înlăturarea medicamentelor care cuplează la proteinele plasmatiche (ex. anticoagulantele cumarinice).

Nu se asociază cu nitrofurantoina.

#### Acidul oxolinic

este relativ asemănător ca structură chimică cu acidul nalidixic și aproape identic cu cinoxacina, alt compus chinoloncarbonic (1,4,6,8,18,24,28,30,41).



Acidul oxolinic

**Spectrul, cinetica și eficacitatea** este asemănătoare acidului nalidixic dar este mai toxic.

Concentrația terapeutică (10-40 mg/litru), apare doar în urină. Uneori pot apare recidive ca urmare a rezistenței care se poate institui în timpul tratamentului. În combinații cu oxitetracilinele acest efect se poate reduce.

**Efectele secundare** cele mai cunoscute sunt asemănătoare cu acidul nalidixic, dar în plus, produce fotosensibilizare, afectează organele hematopietice și sistemul nervos, în special la tineretul taurin.

Datorită efectelor asupra enzimelor inhibitorii, poate crește toxicitatea altor medicamente.

**Indicații:** infecții urinare, diaree colibacilară la purcei și viței în doze de 10-20 mg/kg corp per os. Ca produs: *Gramurin* (de uz uman).

#### Flumequina

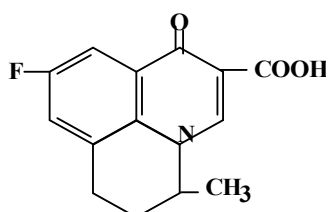
Este tot un derivat quinoloncarbonic fluorinat (vezi figura) de uz strict veterinar cu

caracteristici lipofile și cu insolubilitate în apă, o pulbere albă (1,4,8,21,25,30,32,37,39,41).

**Spectru.** Este mult mai larg decât al acidului nalidixic, fiind foarte eficient asupra multor Gram negativi: *E. coli*, *P. multocida*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, unele tulpini de *Haemophilus*.

Nu este eficient însă asupra micoplasmelor, *B. bronhiseptica*, *P. aeruginosa*, stafilococii fiind rezistenți.

Formele de rezistență la flumequină sunt mult mai rare.



**Flumequina**

**Cinetica.** Indiferent de calea de administrare, rata absorbției la locul administrării este bună. Traversarea membranelor este moderată, influențând distribuția inegală în țesuturi.

**Dozele terapeutice unice** (10-12 mg/kg corp), determină concentrații sanguine eficiente 6-10 ore, în pulmoni, saci aerieni, ficat, ovare. Produsul nu penetrează L.C.R. și măduva osoasă. Eliminarea este rapidă, (la păsări timpul de înjumătățire este de doar o oră). După 48 de ore nu mai sunt decelate nici un fel de reziduu (carne, ouă).

**Efectele secundare** cunoscute până în prezent sunt: afectarea cartilajelor articulare și hepatotoxicitatea.

**Indicații.** Se folosește în profilaxia și tratamentul colibacilozei, salmonelozei, pasteurelozei la păsări. Deși nu acționează asupra micoplasmelor se pare că flumequina are un rol adjuvant în terapia lor.

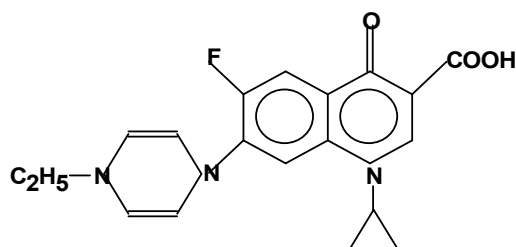
Se mai indică în enteritele colibacilare ale vițelilor, mieilor și purceilor. În afară de cabaline (caii sunt sensibili la flumequine) este eficient la toate speciile în tratarea bronhopatiilor produse de *Pasteurella haemophilus*. Datorită gustului dezagreabil

(foarte amar) porumbeii nu consumă apa medicamentată. Flumequina poate fi sinergizantă în combinații cu trimetoprim, rifampicină și aminoglicozide.

**Posologie:** 10-12 mg/kg corp per os de două ori pe zi sau 50-100 mg/litru în apa de băut la păsări. Cel mai utilizat produs este *Imequilul* 10% pulbere solubilă.

### Enrofloxacină

Este tot o substanță din categoria nouă a fluorochinolonei (vezi figura) foarte asemănătoare cu ciprofloxacină, utilizată strict în domeniul veterinar. Enrofloxacinul (Baytril) se folosește pentru câini și pisici și chiar pentru suine, bovine, cabaline și păsări (1,4,6,8,9,14,21,28,30,32,39,41).



**Enrofloxacină**

Este o substanță cu spectrul foarte larg, atât Gram pozitivi și negativi, excluzând anaerobii (ex. *T. hyodysenteriae*).

Micoplasmele sunt foarte sensibile la enrofloxacină (C.M.I. medie = 0,01-0,75 mg/litru). Se pare că rezistența se instalează foarte lent. Distruge germenii care manifestă rezistență față de acid nalidixic.

**Cinetică.** Prezintă rată înaltă a absorbției, aceasta fiind aproape completă intestinal.

Nivelul maxim sanguin se instalează repede (0,5 – 2 ore) și rămâne în limite eficiente 24 de ore. Concentrațiile tisulare sunt mai mari decât în sânge. Organul de metabolizare este ficatul, metaboliții rezultați fiind parțial activi, partea inactivată fiind eliminată prin urină.

**Efecte secundare.** De reținut că nu este toxic nici în doze mărite de 10 – 40 ori, față de cele terapeutice, dar poate provoca leziuni ale cartilajelor articulare la câine (de aceea nu se indică la cățele care vor avea talie mare).

De asemenea ca și în cazul flumequinei, caili sunt sensibili la enrofloxacin (sensibilitate de specie).

Enrofloxacinul este indicat la *vîfei* în: diaree colibacilară, salmoneloză, infecții respiratorii, stări septice.

La *suine* este indicat în: pneumonie enzootică, rinită atrofică, sindromul M.M.A.

La *carnivore* în infecții respiratorii, digestive, ale tractului gastro-intestinal și în aproape toate forme de infecții bacteriene ale pielii. În cazul păsărilor, enrofloxacinul și-a arătat eficiența în aproape toate infecțiile bacteriene curente în crescătorii.

**Posologie:** 2,5–5 mg/kgc., oral sau i.m. La păsări, 50 mg/litru apă de băut, sau 10 mg/kgc.

### Descrierea formulării medicamentoase utilizate

Pudră de nicotinat de norfloxacină 100%

Norfloxacină e o floroquinolonă sintetică

#### 2.1. Descriere

**Denumirea generică:** Norfloxacină

**Denumire chimică**

Este acidul 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinecarboxilic.

**Denumirile comerciale înregistrate**

**U.E.**

AM-715; MK-366; Baccidal; Barazan; Chibroxin(e); Chibroxol; Floxacin; Flugram; Gonorcin; Lexinor; Norflo; Nolicin; Noracin; Noraxin; Norocin; Noroxin(e); Norxacin; Sebercim; Uroxacin; Utinor; Zoroxin.

**Descrierea fizică**

Pulbere albă sau galben pal, higroscopică, fotosensibilă, cristalină, foarte ușor solubilă în apă, ușor solubilă în acetonă și alcool.

**Structura**

Norfloxacină este o floroquinolonă.

Floroquinolonele sunt legate structural de acidul nalidixic. A4-nucleul chinolonic și un substituent carboxilic la poziția 3 sunt comune

fiecărui dintre aceste medicamente, care adesea sunt menționate ca și chinolone.

Oricum, componenții individuali diferă în cadrul structurii lor inelare și substituienții catenelor.

Acidul nalidixic are atomi de nitrogen la pozițiile 1 și 8 ale nucleului biciclic inelar.

Progresele recente și înțelegerea relațiilor dintre structură și funcție în această clasă a componentelor au condus la sinteza unui număr de noi analogii cu activitate antimicrobiană intrinsecă dovedită, incluzând activitatea împotriva *P. aeruginosa* și a organismelor G+.

Componenții noi diferă de celelalte medicamente prin aceea că au un atom de fluor la poziția 6 și un constituent piperazinic la poziția 7 (1,4,8,18,30,41).

**Formula moleculară:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

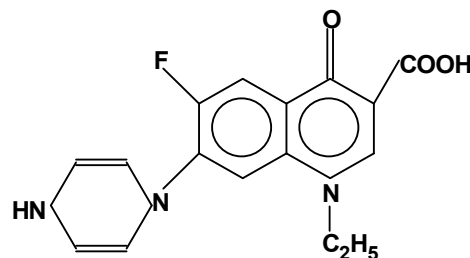


Fig. 2.1. Norfloxacină

**Greutatea moleculară – 319,3 kd.**

#### 2.2. Caracteristici fizico-chimice

Pulbere albă sau galben pal, higroscopică, fotosensibilă, cristalină, (1,4,6,13,29,41).

**Punct de topire** - Norfloxacină se topește la 220-221°C într-un aparat de topire.

**Solubilitate** – foarte solubilă în apă, solubil în acetonă și alcool.

**Coeficientul de repartiție** (octanol/apă): 0,46

**Solubilitate la 25°C** (mg/ml): apă 0,28; metanol 0,98; etanol 1,9; acetonă 5,1; cloroform 5,5; dietil-eter 0,01; benzen 0,15; etilacetat 0,94; alcool 5,1; acid acetic glacial 340.

**Solubilitatea în apă** este dependentă de pH, crescând direct la pH > 5 sau la pH < 10.

**PKa<sub>1</sub>**- 6,34 / **PKa<sub>2</sub>**- 8,75

Higroscopică formează un hemihidrat.

**Spectru de absorție UV** în apă maxim: **274, 325 sau 336 nm.**

a) Identificare, în condițiile analizei HPLC, proba ar trebui comparată din punct de vedere calitativ cu cea a probei de referință.

b) Pierderile de uscare, determinate printr-o metodă descrisă în *Farmacopeea Europeană* a III- Ed. Nu mai mult de 1% determinat la 1000g prin uscarea într-un cupcior la 100°C la vacuum înalt pt. 2 ore.

#### Reziduri

Cenușa sulfată este determinate printr-o metodă descrisă în EUPh. Ed. III-a 1997. Nu mai mult de 0,1% determinată la 1g într-un recipient de platină.

**Metalele grele** sunt determinate prin metoda descrisă în EUPh. Ed. 1997. 2g completează în cadrul limitei testului D pentru metale grele (15ppm)<sup>(1,4,36,40)</sup>.

Standardul se prepară folosind 3 ml de substanță pură.

#### Toxicitatea acută

Tabelul 2.1.

DL<sub>50</sub> pentru Norfloxacină

Specie	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Șoarece	>4000 220 470 1500
Șobolan	>4000 220 >500 1500

#### Toxicitatea subacută și cronică

Nu există nici o data referitoare la toxicitatea subacută și cronică a norfloxacinii asupra animalelor, deoarece nu este nici un articol privitor la studiile de toxicitate acută, subacută și cronică la păsările domestice.

Oricum există numeroase descrieri ale efectelor secundare care sau manifestat în timpul medicației cu norfloxacină.

Acestea pot fi grupate în principal în efecte secundare gastrointestinale, alergice și SNC (Tab. 2.1.).

#### Efectele secundare

La prima și a doua generație de inhibitori de girază sunt reduse și asemănătoare.

Cele mai importante sunt **simptomele gastrointestinale**: nosee, vomă, durere gastrică, diaree și anorexie, **reacțiile alergice** (destul de rar)<sup>(1,4,36,41)</sup>.

Deși foarte rare, **tulburările SNC** sunt grave și debutează: amețeală, depresie, agitație, tulburări de somn, toropeală. Se presupune că, efectul neurotoxic este o competiție între inhibitorii de girază și GABA pentru locul de cuplare GABA asociat canalului de clor.

Efectele secundare ale SNC se presupun a fi mai frecvente pentru enoxacină decât pentru alți inhibitori mai noi de girază.<sup>(1,4,8,20,28,39)</sup>

#### Teratologic

La șobolani, iepuri, șoareci și maimuțe la care a fost administrată norfloxacină pe cale orală de la 6 la 50 de ori doza umană (400 mg/12h), nu s-a demonstrat teratogenitatea.

Norfloxacină induce distrugerea embrionară la primate când este administrată în doze de 10 ori mai mari de cât doza maximă umană. La câini tineri la două zile după începerea tratamentului s-a remarcat apariția șchiopăturii, deși în mod tipic aceasta s-a diminuat până la 8 zile.

La câini tineri aceste semne clinice s-au dezvoltat ca rezultat al eroziunii cartilagiului articular. Prin urmare utilizarea acestor agenți antimicrobieni la animalele imature nu poate fi recomandată<sup>(1,4,15,21,32)</sup>.

#### Artropatia indusă de chinolone la eqvinele imature

Un număr de chinolone (cinoxacina, ciprofloxacină, enrofloxacină, acidul nalidixic, norfloxacină) sunt folosite în medicina umană și veterinară.

Datorită faptului că studiile toxicologice au identificat artropatia indusă de chinolone în legăturile diartroidale la anumite mamifere imature, aceste antimicrobiene nu pot fi recomandate pentru uzul pacienților eqvini selectați.<sup>(1,4,22)</sup>

O reacție adversă unică la toate chinolonele care au fost studiate este inducerea leziunilor la cartilajul articulațiilor diartroidale majore la șobolani imaturi, iepuri

și câini. Severitatea leziunilor variază în funcție de vârsta animalului, specie și nivelul de presiune asupra articulației.

De exemplu reducerea chinolonelor semnele procesului de recuperare pot fi evidențiate într-un interval de până la 28 de zile. <sup>(22)</sup>În prezent enrofloxacină este singura chinolonă antibacteriană care a fost aprobată în uzul veterinar.

Chinolonele mai vechi induc numeroase efecte secundare gastrointestinale și dermatologice incluzând nuseea, diaree, vomă, erupții cutanate și dermatite fotosensibile.

### **Efecte adverse și interacțiuni medicamentoase**

La oameni efectele secundare nu sunt grave, dar poate afecta capacitatea de a conduce vehiculele. Problemele prioritare se referă la tractul gastrointestinal și SNC. În general efectele adverse la norfloxacină au fost între 1% și 3% cu nusee (2,8%), amețea (1,8%) fiind comune <sup>(1, 5, 30, 41)</sup>.

#### **Interacțiuni medicamentoase**

Se dezvoltă față de fluoroquinolone și antacizi conținând ioni de Mg și Al \*1 cauzează o scădere marcată a absorbției ciprofloxacinei <sup>(3, 6, 18, 24, 28, 30, 41)</sup>.

#### **Mod de acțiune**

Norfloxacină este un antibiotic din familia fluoroquinolonelor <sup>(1, 4, 8, 28, 41)</sup>.

Norfloxacină inhibă enzima ADN bacterian, enzimă a cărei activitate este implicată în replicare, transcripție și recombinare, ducând la moartea rapidă a celulelor.

Fluoroquinolonele în general și norfloxacină și ciprofloxacina în particular inhibă enzima ADN care este responsabilă de corectă configurație a ADN bacterian din celulă. Cauza majoră este disturbarea metabolismului și a multiplicării bacteriene. Enzima ADN aparține topoizomerazelor.

### **2.3. Farmacocinetică**

Forma farmaceutică cea mai frecventă este pulberea solubilă în apă. În cadrul

administrării orale medicamentul este solubilizat în apă astfel faza de eliberare a formei farmaceutice nu se aplică în acest caz.

**Absorbția** – interacțiuni relevante din punct de vedere clinic include absorbția împărțită a inhibitorilor *gyrase* cu administrarea concomitentă a antacizilor conținând Al sau Mg. Norfloxacină este absorbită rapid în cazul administrării orale. Atât la oameni cât și la câini fluoroquinolonele se absorb rapid prin administrarea orală.

Absorbția norfloxacină este de 40%.

**Distribuție** - proteinele din plasma care cupleză cu norfloxacină la oameni sunt de 14%. Proteinele care cupleză lent și lipidele cu solubilitate ridicată se grupează într-un volum mare de distribuție. Norfloxacină ajunge la concentrația maximă în ser în interval de 2 ore. După 400 mg norfloxacină doză orală la oameni, concentrația maximă în ser se atinge în 1-2 ore.

La om norfloxacină este distribuită în rinichi, prostată, uter, cervix, vagin, uter, ficat, lichidul seminal, bilă, ser, urină.

În țesutul tonsilar palatin, mucoasa sinusului maxilar, țesutul vaginal, cervical, trompele uterine, ovare, cortexul renal, filtrul glomerular sunt doar puțin scăzute față de concentrația din ser. Concentrații mai mari decât în ser au fost detectate în canalul comun al bilei și în țesut hepatic și medula renală.

Norfloxacină are o penetrare excelentă în majoritatea țesuturilor, incluzând fluidul cerebrospinal și țesuturile granulomatoase <sup>(1,4,8,19,20,21,28,30,35)</sup>.

**Concentrațiile din țesuturi** depășesc nivelurile din plasma. Concentrațiile terapeutice sunt atinse rapid în țesutul renal și prostatic și în urină în urma administrării orale.

**Metabolizarea** - Ficatul este primul loc al metabolizării norfloxacină.

Fluoroquinolonele sunt parțial metabolizate în ficat și sunt excretate prin urină și bilă cu concentrații ridicate ale substanței active.

Metabolismul hepatic este parțial cu concentrații înalte ale substanțelor active fiind excretate în bilă și urină.

**Excreția** – rinichiul este calea principală de excreție. Norfloxacină este excretată aproximativ 26-40% neschimbată în urină și aproximativ 20-30% în bilă și fecale.

Pacienții cu probleme renale sau hepatice pot elimina medicamentul într-un interval de 2 până la 3 ori mai mare decât normal.

Concentrațiile biliare de norfloxacină le depășesc pe cele din ser.

Administrarea a jumătate din doza zilnică uzuală poate fi potrivită pentru oameni cu boli renale severe.

Norfloxacină este un medicament antimicrobian.

Proprietățile farmacocinetice includ:

- *absorbția intestinală rapidă;*
- *distribuția efectivă la toate organele și țesuturile corpului;*
- *metabolismul hepatic parțial la concentrații înalte ale substanței active.*

Norfloxacină a fost administrată la 6 câini sănătoși în doză de 5 mg/kgc i.v și oral într-un studiu încrucișat complet, în doze de 5, 10, 20 mg/kgc la 6 câini sănătoși.

Pentru 24 h concentrația de ser a fost monitorizată serial după fiecare administrare.

La alți 6 câini au fost administrate 5 mg norfloxacină /kgc pe cale orală la fiecare 12h timp de 14 zile și concentrația de ser a fost determinate serial pentru 12 h după prima și ultima administrare (19,20).

Analiza biochimică completă a sângelui și serului a fost realizată înainte cu și după 14 zile de administrare orală a norfloxacinăi, semnele clinice de toxicitate medicamentoasă au fost monitorizate de 2 ori pe zi în timpul administrării norfloxacinăi.

Concentrațiile de norfloxacină au fost determinate utilizând lichidul cromatografic de înaltă performanță cu o limită de detecție de 25ng de norfloxacină/ ml de ser sau urină.

Concentrațiile din urină au fost de 33,8±15,3 μg/ml la 4ore după o singură doză

de 5 mg/kg administrată oral, în timp ce concentrația după 20mg/kg adm. oral a fost de 56,8±18,0 μg/ml la 6 ore după dozare.

La 12 h după administrarea medicamentului concentrația din urină era de 47,4±20,6 μg/ml după o doză de 5 mg/kg și 80,6± 37,7 μg/ml după o doză de 20 mg/kg.

Norfloxacină este un membru al agenților antibacterieni din grupul fluorochinolonei.

Norfloxacină a fost administrate oral la 4 câini sănătoși în doze de 11 și 22mg/kgc, la fiecare 12 h timp de 4 zile, cu un interval de 4 săptămâni între perioada de administrare.

**Concentrația de norfloxacină din ser și LCR** au fost masurate la 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 și 12 ore după prima și a șaptea doză din fiecare interval de administrare.

Când a fost administrată o doză de 11 mg/kgc, concentrația în ser ( $C_{max}$ ) a fost de 1,0 μg/ml la o oră, timpul concentrației de vârf ( $T_{max}$ ) după prima doză.

După a șaptea doză ( $C_{max}$ ) a fost de 1,4 μg/ml la ( $T_{max}$ ) de 1.5 ore.

**Timpul maxim** pentru concentrația de LCR a fost de 5h cu ( $C_{max}$ ) de 0,3 μg/ml și 0,7 μg/ml după prima și respectiv a șaptea doză.

Când a fost administrate o doză de 22 mg/kgc ( $T_{max}$ ) a fost de două ore după prima doză cu ( $C_{max}$ ) 2,8 μg/ml.

Timpul maxim pentru concentrația din LCR a fost de 5 ore după prima și a șaptea doză cu ( $C_{max}$ ) de 1,2 μg/ml și respectiv 1,6 μg/ml.

După a șaptea doză eliminarea din ser a fost de 6,3 ore pentru dozajul de 11 mg/kgc și 6,7 ore pentru dozajul de 22 mg/kgc.

Pentru concentrația din ser aria de sub curba de la 0 la 12 ore a fost de 8,77 μgh/ml și 18,27 μgh/ml pentru dozajul de 11 mg/kgc și pe respectiv 22 mg/kgc.

Curba corespondentă pentru concentrația ( $AUC_{0-12}$ ) a fost de 6,20 μgh/ml și 16,42 μgh/ml.

Procentul de penetrare din LCR ( $AUC_{LCR}/AUC_{ser}$ ) a fost de 71% la o doză de 11 mg/kgc și 90% la o doză de 22 mg/kgc (Tabelul 2.2.).

**Tabelul 2.2.**  
**Valorile serice ale norfloxacinăi** <sup>(19, 20)</sup>

Valoare Ser	Norfloxacină	
	11mg/kg	22mg/kg
T <sub>max</sub> (h)	1,5	1,5
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ±0,5	2,8±1,0
T <sub>1/2</sub> (h)	6,3	6,7
AUC <sub>0-12</sub> (µgh/ml)	8,77±1,75	18,27±3,80
T <sub>max</sub> (h)	5,0	5,0
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,7±0,3	1,6±0 2
T <sub>1/2</sub> (h)	7,7	8,7
AUC <sub>0-12</sub> (µgh/ml)	6,20±1,77	16,42±1,30
AUC <sub>LCR</sub> /AUC <sub>ser</sub>	71%	90%

T<sub>max</sub> = timp de atingere a concentrației maxime

C<sub>max</sub> = concentrația maximă

T<sub>1/2</sub> = eliminarea pe jumătate

AUC<sub>0-12</sub> = aria curbei de la 0 la 12 ore

Proprietățile farmacocinetice ale fluorochinolonelelor include absorbția orală rapidă, concentrațiile substanțiale de substanță în exces din urină ale MIC pentru toate bacterii patogene susceptibile, concentrațiile din ser și țesut peste MIC pentru majoritatea organismelor G – și multe G+, persistând mult timp în ser permițând intervale între doze de 8-12ore.

Fluorochinolonele sunt parțial metabolizate în ficat și sunt excretate prin urină și bilă cu concentrații mari ale substanței active. <sup>(19)</sup>.

La câine cu meninge inflamate sau sănătoși difuziunea enoxacină de la sânge la CSF a fost bună.

De asemenea difuziunea enrofloxacină în CSF a rezultat în concentrații cu o valoare de 55% față de cele din ser.

Într-un studiu a fost administrată norfloxacină oral în doze de 11 mg/kgc și 22 mg/kgc la un interval de 12 ore timp de 4 zile.

Concentrațiile din țesut au fost măsurate la intervale de 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 și 12, în ziua I și ziua IV a fiecărui interval de administrare.

Când doza a fost de 11 mg norfloxacină //kgc, p.o., concentrația maximă din ser T<sub>max</sub> a fost de 1 µg/ml la PDH 1 (timp maxim T<sub>max</sub>) din ziua I. Timpul maxim pentru LCR a fost la

PDH 10 în ziua I cu o (T<sub>max</sub>) de 0,3 µg/ml și a fost la PDH 5 în ziua IV cu o C<sub>max</sub> de 0,7 µg/ml.

Când doza a fost de 22 mg/kgc (T<sub>max</sub>) a fost la PDH 2 5 în ziua I cu o C<sub>max</sub> de 2,7 µg/ml și a fost la PDH 1,5 în ziua IV cu o concentrație în ser de 2,8 µg/ml.

Timpul maxim pentru LCR a fost la PDH 6 în ziua I cu o C<sub>max</sub> de 1,2 µg/ml, și la PDH 5 în ziua IV cu o C<sub>max</sub> corespunzătoare de 1,6 µg/ml.

Când doza a fost de 22 mg/kgc eliminarea din ser a avut loc în 6 ore.

Perioada de eliminare din LCR s-a desfășurat între 11-20 ore pentru ziua I și respectiv IV.

În mod asemănător doza de 22 mg de norfloxacină/kgc p.o., administrată la 12 ore este adecvată pentru tratamentul infecțiilor ușoare ale țesuturilor cauzate de bacterii cu un MIC (concentrație inhibitoare minimă) de 1. Pentru câine se recomandă doza de 22 mg norfloxacină/kgc la 12 ore.

Doza recomandată de ciprofloxacină este de 5-8 mg/kgc p.o la 12 ore pentru infecțiile tractului urinar și de 10-15 mg/kgc p.o la 12 ore pentru infecții ale țesuturilor moi și oaselor.

Ciprofloxacină și norfloxacină au o activitate bactericidă potentă împotriva unui spectru larg de bacterii patogene.

## 2.4. Microbiologic

### 2.4.1. Spectrul antimicrobian al norfloxacinăi

Este activă împotriva unui spectru larg de bacterii G-, G+ și micoplasme.

Norfloxacină este eficientă în tratamentul infecțiilor cauzate de bacteriile din fam. *Enterobacteriaceae*, dar nu este eficientă împotriva ciupercilor și virusurilor, și nici nu are o activitate semnificativă împotriva bacteriilor anaerobe, *Clostridia* și *Bacteroides*

Această activitate include un număr mare de bacterii patogene ale tractului gastrointestinal (Tabelul 2.3.).

**Tabelul 2.3.**  
**Activitatea antimicrobiană a norfloxacinii**

(Sinteză după: 2, 4, 8, 12, 16, 17, 31)

Organism	Susceptibil la norfloxacină
<b>Gram pozitive</b>	
<i>Listeria spp.</i>	rezistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	susceptibil
<i>Streptococcus spp.</i>	variabil susceptibil
<b>Gram negative</b>	
<i>Aeromonas spp.</i>	susceptibil
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	susceptibil
<i>Branhamella catarrhalis</i>	susceptibil
<i>Brucella spp.</i>	susceptibil
<i>Campylobacter spp.</i>	susceptibil
<i>Citrobacter spp.</i>	susceptibil
<i>Enterobacter spp.</i>	susceptibil
<i>Escherichia coli</i>	susceptibil
<i>Haemophilus spp.</i>	susceptibil
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	susceptibil
<i>Legionella spp.</i>	susceptibil
<i>Neisseria spp.</i>	susceptibil
<i>Pasteurella multocida</i>	susceptibil
<i>Providencia spp.</i>	susceptibil
<i>Proteus spp.</i>	susceptibil
<i>Pseudomonas spp.</i>	susceptibil sau moderat
<i>Salmonella spp.</i>	susceptibil
<i>Serratia spp.</i>	susceptibil
<i>Shigella spp.</i>	susceptibil
<i>Vibrio spp.</i>	susceptibil
<i>Yersinia spp.</i>	susceptibil
<b>Alte bacterii</b>	
<i>Chlamidia trachomatis</i>	susceptibil
<i>Mycoplasma spp.</i>	susceptibil
Bacterii anaerobe	rezistent
Coci anaerobi	rezistent
<i>Clostridia spp.</i>	rezistent
<b>Fungi</b>	<b>fără eficacitate</b>
<b>Virusuri</b>	<b>fără eficacitate</b>

Norfloxacină este concentrată în celulele fagocitare conducând la distrugerea intracelulară efectivă a bacteriilor.

În concentrații scăzute este un bactericid rapid, adesea cu o **Concentrație Inhibitorie Minimă (MIC) < 0,1 μg/ml.**

**Mod de acțiune**

Norfloxacină este un antibiotic de fluorochinolonă.

**2.4.2. Norfloxacină și rezistența bacteriană**

Multe bacterii izolate care sunt rezistente la aminoglicozide, a treia generație de cefalosporine, și la penicilinele cu spectru larg au un grad mare de susceptibilitate la norfloxacină. Rezistența la fluorochinolone nu se dezvoltă rapid deoarece genele de rezistență privind fluorochinolonele se găsesc rareori în plasmidele bacteriene<sup>(2,4,14,16,17,21).</sup>

**Norfloxacină și rezistența încrucișată**

Între norfloxacină și alte clase de antibiotice nu este mare. Printre noi inhibitori gyrase, există rezistența încrucișată completă, în timp ce bacteriile rezistente la acidul nalidixic sunt adesea susceptibile la cele mai apropiate substanțe<sup>(1,7,9,17,30,32,38).</sup>

Combinările dintre fluorochinolone și alți agenți antimicrobieni rareori au arătat sinergie sau antagonism. Norfloxacină este activă împotriva unui spectru larg de bacterii G-, G+ și micoplasme. Această activitate include un număr mare de bacterii patogene ale tractului gastrointestinal; *Pseudomonas* (norfloxacină), stafilococi (norfloxacină, ciprofloxacina) și infecții cu streptococi (ciprofloxacina).

Au activitate redusă împotriva bacteriilor anaerobe. Fluorochinolonele au activitate antimicrobiană cu spectru limitat.

În mod special ele sunt eficiente în tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii din fam. *Enterobacteriaceae*, precum *Escherichia coli* și *Salmonella spp.*

Majoritatea fluorochinolonele au eficiență moderată împotriva lui *Pseudomonas* și a stafilococilor și sunt ineficiente împotriva streptococilor, *Listeria spp.*, și anaerobilor.

Ciprofloxacina este mai eficientă decât alte fluorochinolone pentru tratamentul infecțiilor cauzate de coci G+, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* și *Mycobacterium fortuitum*.

Concentrațiile minime inhibitoare ale ciprofloxacinei, enrofloxacinii și norfloxacinii au fost testate pe aproximativ 10 cazuri

clinice izolate pentru fiecare din: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Actinomyces pyogenes*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Erisipelothrix rhusiopathiae*, *Haemophilus parasuis*, *somnus*, *Pasteurella haemolyticae*, *multocida*, *Rhodococcus equi*, *Streptococcus eqi*, *suis* și *zoepidermicus* ciprofloxacina și enrofloxacină au activitate similară și au fost mai active decât norfloxacină. Toate cazurile izolate au concentrație minimă inhibitoare de 1,0 μg/ml sau mai puțin pentru ciprofloxacina și enrofloxacină, și aceste substanțe au activitate marcată împotriva bacterilor G - testate.

Activitatea in vitro a 12 chinolone și 4 antibiotice a fost determinate împotriva a 15 specii de *Mycoplasme* și a 4 specii de bacterii comune implicate în infecțiile respiratorii la porci. Chinolonele mai noi au fost în mod marcant mai active in vitro împotriva unui număr larg de micoplasme decât acidul nalidixic și chinolonele mai vechi.

Împotriva lui *Mycoplasma hyopneumoniae* ciprofloxacina a fost cea mai activă chinolonă cu o medie geometrică a concentrației minime inhibitoare de 0,01 μg/ml comparat cu 0,004 μg/ml pentru tiamulin; 0,06 μg/ml pentru tilosin; 0,17 μg/ml pentru oxitetraciclină și 0,23 μg/ml pentru gentamicină.

*M. hyosynoviae* a fost mai puțin sensibilă la chinolonele cu o medie a concentrației inhibitoare minime de 0,6 μg/ml pentru ofloxacină și 0,7 μg/ml pentru ciprofloxacina comparat cu 0,034 μg/ml sau mai puțin pentru tiamulin.

Chinolonele sunt de asemenea active împotriva lui *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella multocida* și împotriva lui *Haemophilus spp.*

Ciprofloxacina este cea mai activă chinolonă cu o medie a concentrației minime inhibitorie de 0,58 μg/ml împotriva *Bordetella bronchiseptica*, 0,026 μg/ml împotriva *Pasteurella multocida* și 0,01 μg/ml sau mai puțin împotriva lui *Haemophilus pleuropneumoniae* și *H. parasuis*, comparat cu

o medie a concentrației minime inhibitorii cuprinsă între 0,5 μg/ml și 64 μg/ml sau mai mult pentru antibiotice. Această combinație între activitatea micoplasmică excelentă împotriva lui *H. hyopneumoniae* și activitatea antibacteriană bună sugerează că chinolonele au un mare potențial pentru tratarea infecțiilor respiratorii la porci incluzând pneumonia enzootică.

Fluorochinolonele au activitate împotriva unor patogeni intracelulari importanți precum: *Brucella spp*, *Legionella spp*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* și *Mycobacterium tuberculosis*.

Chinolonele penetrează celulele fagocitare și ciprofloxacina atinge în neutrofile concentrații de 7 ori mai mari decât concentrațiile extracelulare, așadar permițând ciprofloxacinei să fie eficientă în distrugerea intracelulară a bacteriilor.

Au activitate variabilă împotriva streptococilor, ciprofloxacina fiind substanța activă preferată. Aceste componente au activitate scăzută împotriva cocilor anaerobi, clostridiei și bacteroidelor. Cu excepția concentrației minime inhibitoare împotriva anaerobelor, MIC a fluorochinolonei împotriva bacteriilor tinde să fie puțin afectată de tipul de mediu sau prezența serului.

Activitatea antimicrobiană a chinolonei administrate i.v asupra microflorei intestinale a fost studiată la câini cu ansă jejunală izolată chirurgical.

Ciprofloxacina, enrofloxacină și norfloxacină au fost excretate de mucoasa intestinală și au atins niveluri terapeutice în lumenul ansei izolate. De asemenea cantitatea de enterococi și *E. coli* a scăzut în această ansă jejunală precum și în ansamblu.

Toate cele trei chinolone, când sunt administrate i.v scad cantitatea totală de bacterii anaerobe incluzând *Bacteroides fragilis*.

Acidul nalidixic și alte chinolone mai vechi precum acidul oxolinic sunt active in vitro împotriva unui spectru larg de bacilli G- dar sunt inactivă împotriva organismelor G+.

Rezistența la acidul carboxilic chinolon și la componentii analogi este pentru unele bacterii un rezultat al mutațiilor cromozomiale ale giraze ale ADN.

Substanțele derivate din norfloxacină, în mod special ciprofloxacina, ofloxacina sunt caracterizate printr-un efect mai puternic și spectru mai larg de acțiune incluzând bacterii G- precum și G+.

Spectrul de acțiune include de asemenea *Mycoplasma*, *Chlamidia* și *Legionella*.

#### **Indicațiile norfloxacinii**

Infecții ale: tractului urinar, respirator, genital, peritoneu și ale pielii, gastroenterită bacteriană severă, endocardită stafilococică, boli cu transmitere sexuală, pneumonie cauzată de bacili gram negative.

#### **Contraindicații**

Starea epileptică și sarcina.

Din noianul de formulări la indemâna practicianului din avicultură grupele de condiționări chimioterapeutice quinolonice își fac loc tot mai mult în paleta opțională, datorită avantajelor de necontestat ale acestora. În acest context, testarea clinică a unui produs A.U.V., o pulbere antiinfecțioasă, pe bază de norfloxacină nicotinat la puii broiler este de actualitate.

Studiul propune două obiective:

- 1) Evaluarea efectului terapeutic la **puii broiler** în afecțiuni provocate de germeni Gram pozitivi și Gram negativi, sensibili la norfloxacină;
- 2) Studii de siguranță: **estimarea toleranței și efectelor consecutive** administrării de doze mărite de două, trei și cinci ori în comparație cu doza terapeutică.

Studiul a fost efectuat în cadrul a două unități avicole din județul Caraș Severin unde se practică creșterea puiilor cu pui de carne rasa Cobb 500, respectiv: ferma 1. și

S.C. Colini, ferma 2 ambele din localitatea Bezovia, județul Caraș Severin.

**Ferma nr. 1** – practică creșterea puiilor broiler în șapte hale / 2000 mp/hală, cu un efectiv de 34.000 de pui / hală (**total: 238.000 pui**), în sistem de populare la trei săptămâni: Lotul I – trei hale și 102.000 pui; Lotul II – două hale și 68.000 de pui și respectiv, Lotul III – două hale și 68.000 pui.

**Ferma nr. 2** – are o capacitate de patru hale de 1800 mp/hală, cu un efectiv de 31.500 pui broiler / hală, (**total: 126.000 pui**). Popularea se face în două săptămâni, câte un lot / săptămână, Lotul I – trei hale cu 94.500 de pui și respectiv, Lotul II – hală / 31.500 pui.

*Analiza de laborator, confirmarea bacteriologică și morfo-histologia* au fost efectuate în Laboratorul de microbiologie din cadrul DSVSA Caraș Severin<sup>4</sup>.

## **4. Materiale și Metode**

*Norfloxacină* este o quinolonă<sup>5</sup> utilizată frecvent în boli infecțioase la păsări, pentru tratarea bolilor gastrointestinale și respiratorii (inclusiv cele cronice), coriză, sinuzită, artrite, sinovite infecțioase, bursite, colibaciloze, salmoneloze, clamidioze și micoplasmoze.

Activitatea este crescută împotriva: bolilor produse de unii germeni Gram pozitivi: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, și respectiv Gram negativi: *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*, micoplasme și chlamidii.

Norfloxacină *nu este activă* asupra: fungilor, virusurilor sau asupra bacteriilor anaerobe și există pericolul unor tulpini bacteriene (ex. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*) care ar putea achiziționa rezistență.

<sup>4</sup> Pe această cale aducem mulțumiri doamnei Dr. Mirela Boariu de la DSVSA Caraș Severin pentru ajutorul acordat în analiza microbiologică.

<sup>5</sup> Norfloxacină alături de ciprofloxacina, oxofloxacină și rosoxacină face parte din a doua generație de quinolone și anume,

floquinolonele, cu o foarte bună activitate antiinfecțioasă, înrudită cu a enrofloxacinii.

#### 4.1. Materiale

S-a utilizat o pulbere de pulbere solubila AUV ce conține norfloxacină sare nicotinat. Concentrațiile terapeutice atinse rapid.

##### Indicații principale:

- infecții bacteriene ale tractului gastrointestinal
- infecții ale tractului respirator
- CRD
- coriză
- colibaciloză
- micoplasmoză
- salmoneloză
- pasteureloză
- sinuzită
- peritonită
- bursită
- artrită

- infecții ale pielii și organelor genitale

**Mod de administrare:** solubilizare în apă și administrare orală. Absorbția și distribuția tisulară este bună

**Prezentare:** 50g, 200g, 500g și 1000g în pungi de plastic și bidoane de plastic

**Valabilitate:** 2 ani

**Contraindicații:** nu are

**Perioada de retragere:** pui carne 10 zile

##### Posologie

Produsul comercial se folosește pe cale orală, diluat în apa de băut în doză de 20 mg preparat/kg greutate corporală. Cantitatea totală calculată se va dizolva în 1/5 din apa de băut necesară pentru o zi (dieta hidrică fiind recomandată cu câteva ore înainte administrarea medicației, în așa fel încât păsările să consume apa medicamentată într-o oră). Durata tratamentelor este de 3-5 zile, în administrări unice pe zi.

Tabelul 4.1.

Schema de de administrare și necesarul de medicament și apă raportat la 1000 de pui

Vârsta pui (săpt.)	Greutate (kg)	Consumul apei/zi la 1000 de pui	Consumul de apă/oră la 1000 de pui	Doza de norfloxacină / zi (g)
1	140	30	1,25	2,8
2	300	60	2,50	6,0
3	570	90	3,75	11,40
4	880	120	5,00	17,60
5	1200	150	6,25	24,0
6	1600	180	7,50	32,0
7	1940	220	9,20	38,8
8 <	3000	300	12,50	60,0

##### Interacțiuni posibile

Ionii de magneziu și de aluminiu scad semnificativ absorbția norfloxacină, din acest considerent trebuie evitate administrările concomitente. De asemenea nu se recomandă asocierea la administrare cu alte antibiotice

#### 4.2. Animalele din studiu

Produsul a fost testat clinic pe pui de carne în două ferme în care se practică creșterea puilor la sol. La data începerii experimentului în cele două ferme de pui nu au evoluat boli epidemice majore însă din

cauza unor deficiențe de zooigenă (umezeală, aglomerație), au fost semnalate episoade de colisepticemie, iar în una din ferme a fost semnalat și un focar de paratifoza. Prezența acestor boli, precum și frecvența lor, au fost stabilite prin examene anatomopatologice și bacteriologice. Prin examenele bacteriologice efectuate au fost izolate 16 tulpini de E. coli și 21 de tulpini de *Salmonella* de gr. „D”, mobile.

Toate tulpinile bacteriene izolate au fost testate privind comportamentul față de antibiotice, fiind folosite microcomprimate cu: *Oxitetracilină*, *Colistin sulfat*, *Neomicină*,

*Amoxiclav, Enrofloxacină, Florfenicol, Eritromicină, Spectinomycină și Norfloxacină.*

Proporția tulpinilor cu rezistență multiplă la antibiotice a fost variabilă. Cel mai eficace s-au dovedit a fi Amoxiclavul, însă toate tulpinile izolate, atât *E. coli* cât și *Salmonella* gr. „D”, au fost foarte sensibile la norfloxacină.

Dozajul a fost cel recomandat de producător, La loturile experimentale produsul comercial a fost administrat în apă timp de 5 zile.

### 4.3. Evaluarea eficienței terapeutice

#### 4.3.1. Evaluarea I

În cadrul acestui experiment eficacitatea terapeutică a produsului pe bază de norfloxacină a fost testată față de colibaciloza septicemică a puiilor de carne.

Experimentul a fost organizat într-o fermă de pui de carne în care a evoluat această boală într-una din hale. Boala a debutat la vârsta de **25 de zile a puiilor**, procentul de mortalitate ajungând la valoarea de **20%**.

Ancheta epidemiologică a scos în evidență prezența unor factori favorizanți: umezeală, temperatură sub confortul termic și supraaglomerare. Colisepticemia a fost confirmată prin examene anatomopatologice și bacteriologice la DSVSA Caraș Severin.

Pentru a respecta toate condițiile de microclimat, chiar în hala respectivă a fost amenajat un țarc în care s-au introdus 112 pui cu semne clinice de colisepticemie în vederea efectuării tratamentului cu norfloxacină. Medicamentul a fost administrat timp de **5 zile** la lotul de pui, urmărindu-se:

- *dinamica mortalității / evoluția clinică după 3 și respectiv 5 zile de tratament,*
- *consumul de furaje și sporul realizat post terapeutic.*

#### 4.3.2. Evaluarea II

Experimentul s-a desfășurat în fermă de pui de carne F2, pui crescuți la sol. Măsurile

generale de profilaxie a bolilor la păsări din unitate sunt aplicate și respectate parțial, existând riscul permanent de apariție a bolilor infecțioase.

Într-o hală cu pui de carne în **vârstă de 14 zile**, a apărut paratifoza. Boala a fost confirmată prin examene anatomopatologice și bacteriologice, fiind izolate 21 de tulpini de *Salmonella* gr. „D” mobile a căror comportament față de antibiotice a fost prezentat anterior. Apariția focarului de paratifoză la pui a determinat folosirea efectului produsului, mai ales că tulpinile izolate în totalitatea lor, au fost foarte sensibile față de norfloxacină. În hala în care a apărut paratifoza mortalitatea înregistrată a fost de **25%**. Eficacitatea terapeutică a produsului a fost testată pe **122 de pui bolnavi** izolați într-o boxă amenajată în hala respectivă. Doza terapeutică a fost de 20 mg preparat/kgc diluat în apă, medicamentul fiind administrat 5 zile consecutiv. Parametrii urmăriți au fost:

- *evoluție clinică / mortalitate zilnică,*
- *toleranța medicamentului,*
- *sporul în greutate.*

### 4.4. Studii de siguranță

S-a efectuat estimarea toleranței și efectelor consecutive administrării de doze mărite de: **două, trei** și respectiv de **cinci ori** în comparație cu doza terapeutică. Studiul de siguranță s-a efectuat timp de **cinci zile la cinci loturi** a câte **zece pui** broiler în vârstă de o săptămână, după cum urmează:

- lotul experimental 1 (**E<sub>1</sub>**): *doza terapeutică 20mg / kgc / zi*
- lotul experimental 2 (**E<sub>2</sub>**): *de două ori doza terapeutică*
- lotul experimental 3 (**E<sub>3</sub>**): *de trei ori doza terapeutică*
- lotul experimental 4 (**E<sub>4</sub>**): *de cinci ori doza terapeutică*
- lotul de control (**M**): *fără tratamente*

Administrarea s-a făcut individual, *per os*, cu soluții medicamentate, conform indicațiilor producătorului. Sistemul de întreținere al puilor a fost la sol, hrănirea și adăparea a fost *ad libitum*, cu nutrețuri combinate, conform categoriei de vârstă, echilibrate calitativ. Parametrii urmăriți au fost cei de sănătate și bioproductivi

#### 4.5. Metodologia testărilor

În testări au fost urmăriți:

##### Parametrii de sănătate

examenul clinic în legătură cu:

- toleranța locală și generală / apetit
- examene paraclinice efectuate:
- hemoleucograma: eritrocite, leucocite, hemoglobină, hematocrit, leucogramă;
- examen biochimic sanguin: nivel proteine totale, albumine, globuline, creatinină, acid uric și valorile enzimelor: GOT, GPT și ALP;
- examen anatomo și histopatologic

##### Examinarea parametrilor bioproductivi

- Spor mediu zilnic / cântărire zilnică a puilor broiler din loturi
- Consum mediu zilnic de furaje și apă prin determinarea zilnică a consumului.

##### Examinarea hematologică (hemoleucograma)

S-au efectuat cu analizorul automat MS-9VET, iar examenul biochimic cu un analizor semi-automat *Vet Screen*. La sfârșitul experimentului, după eutanasiere, s-a procedat la necropsiere și s-au prelevat probe pentru examenul histologic.

##### Examinarea histologică

Probele de țesut (ficat, splină, rinichi, măduvă osoasă) pentru examen histologic au fost fixate în alcool 80°C, incluse în parafină, secționare la 5μ și colorate HE și prin colorația tricromică Mallory <sup>(23)</sup>.

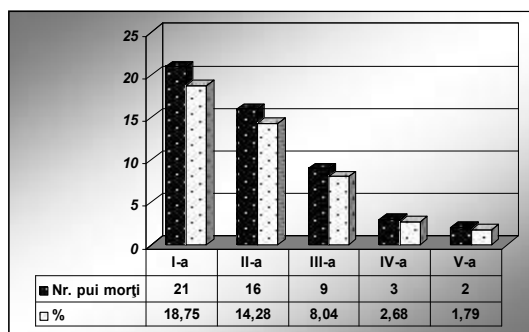
## 5. Rezultate și Discuții

### 5.1. Evaluarea efectului terapeutic la pui broiler

#### 5.1.1. Testarea 1

Evoluția mortalității la puii cu colisepticemie este redată în Tabelul 5.1.

Tabelul 5.1. Evoluția mortalității la puii cu colisepticemie



Analizând evoluția mortalității se observă că în *prima zi*, respectiv înainte de prima administrare, acest indicator a avut o valoare apropiată cu mortalitatea existentă în hală.

În zilele următoare valorile mortalității scad permanent, în ultima zi de tratament fiind de *10,5 ori mai mică* decât înainte de instituirea tratamentului.

Evoluția clinică a fost de asemenea favorabilă, *după 3 zile* de tratament 66 de pui, respectiv 59% având starea generală ameliorată, iar după 5 zile de tratament semnele clinice au dispărut în totalitate.

Rezultatele obținute demonstrează eficacitatea terapeutică foarte bună a acestui antibiotic, testarea clinică confirmând rezultatele antibiogramelor.

Cadavrele, pe toată durata experimentului, au fost necropsiate, fiind puse în evidență leziunile caracteristice colisepticemiei, leziuni care sunt grave și ireversibile.

Chiar dacă norfloxacină a fost eficace, leziunile de colisepticemie duc la moartea puilor, fiind ireversibile. Așa se explică de ce

mortalitatea s-a menținut relativ ridicată în primele trei zile de tratament.

Trebuie precizat, de asemenea, că lotul de pui supuși terapiei a fost format numai din pui bolnavi cu simptome de colibaciloză septicemică în diferite stadii evolutive.

Desigur că, puii cu forme avansate de boală nu au mai putut fi recuperați, chiar dacă medicamentul administrat a fost eficace bacteriologic.

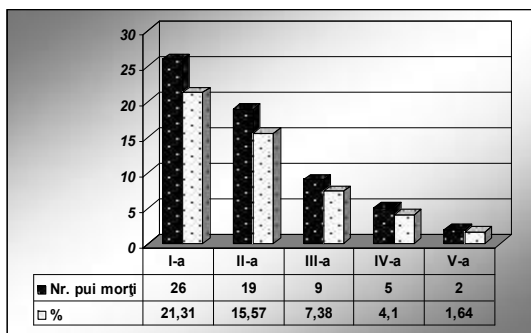
Acest lucru a fost confirmat de rezultatele examenului bacteriologic, de la cadavrele puilor supuși tratamentului ne mai fiind izolate tulpini de *E. coli*.

### 5.1.2. Testarea 2

Examenul clinic a evidențiat că după primele 3 zile de tratament starea generală a puilor s-a ameliorat, principalele simptome (diareea, abaterea și inapetența) au diminuat în intensitate, iar după a V-a zi de tratament puii nu au mai prezentat semne clinice.

Evoluția mortalității este redată pe zile în Tabelul 5.2, observându-se că în ultima zi de tratament acest indicator a fost de 13 ori mai mic decât în momentul începerii tratamentului.

**Tabelul 5.2.**  
**Evoluția mortalității la puii cu paratifoza**



Și în cazul acestui lot de pui trebuie precizat că au fost doar pui bolnavi, în momentul constituirii lotului, paratifoza fiind în diferite faze de evoluție.

Desigur că, în primele două zile după începerea tratamentului, mortalitatea s-a

menținut relativ ridicată, deoarece leziunile produse de *Salmonella* sunt grave și ireversibile.

În zilele următoare mortalitatea s-a redus, iar rezultatul examenelor bacteriologice a fost negativ, ceea ce confirmă efectul terapeutic antibacterian al acestui produs.

Rezultatele obținute în tratamentul celor două boli ale puilor de carne confirmă eficacitatea terapeutică bună a produsului testat, acțiunea antibacteriană fiind dovedită și prin rezultatul antibiogramelor tulpinilor de *E. coli* și *Salmonella* testate.

După tratament redresarea clinică și biologică a puilor a fost bună, fiind dovedită de evoluția sporului în greutate la puii rămași în viață, care au fost cântăriți săptămânal până la data sacrificării.

Valorile sporului în greutate la cele două loturi de pui s-au încadrat în parametri productivi ai hibridului respectiv.

## 5.2. Studiile de siguranță

### 5.2.1. Estimarea toleranței și efectelor consecutive administrării de doze mărite de: două, trei și cinci ori în comparație cu doza terapeutică.

#### Parametrii de sănătate

##### Examenul clinic

A evidențiat foarte bună toleranță locală și generală la indivizii din loturile E<sub>1</sub> și E<sub>2</sub>. La lotul E<sub>3</sub>, dar mai ales la lotul E<sub>4</sub> s-a semnalat diaree fără, însă, a fi modificată starea generală.

Apetitul pentru hrană și apă a fost ușor modificat, în sensul scăderii, doar la loturile E<sub>4</sub> (pentru hrană) și E<sub>3</sub> și E<sub>4</sub> (pentru apă) (vezi tabelul 5, parametrii bioproductivi).

##### Examenul paraclinic

##### Hemoleucograma

Rezultatele examenului hematologic sunt redată în Tabelul 5.3.

Tabelul 5.3.

Valorile hemoleucogramei la pui broiler consecutiv administrării de norfloxacina

Specificare	Media aritmetică ± Eroarea mijlocie a mediei				
	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>	M
Eritrocite (x 10 <sup>12</sup> /l)	2,33 ± 0,09	2,28 ± 0,063	2,24 ± 0,06	2,06 ± 0,076	2,52 ± 0,082
Hematocrit (%)	31,75 ± 0,77	30,8 ± 1,23	29,7 ± 1,10	28,75 ± 0,92	32,3 ± 1,42
Hemoglobina (g/100 ml)	10,75 ± 0,33	10,4 ± 0,24	10,7 ± 0,27	10,9 ± 0,36	10,15 ± 0,17
Leucocite (x 10 <sup>9</sup> /l)	19,03 ± 1,6	18,4 ± 1,71	18,58 ± 1,43	19,68 ± 1,22	18,69 ± 0,92
Limfocite (%)	92,10 ± 2,42	93,05 ± 3,13	92,85 ± 2,32	92,2 ± 2,84	91,5 ± 1,92
Granulocite (%)	4,35 ± 0,51	3,45 ± 0,36	3,7 ± 0,45	4,35 ± 0,43	4,6 ± 0,66
Monocite (%)	3,55 ± 0,62	3,5 ± 0,73	3,5 ± 0,48	3,55 ± 0,53	3,55 ± 0,7

Valorile de referință (x ± DS)<sup>(41)</sup> pentru pui de carne sunt:

- eritrocite 2,35 ± 0,25;
- hematocrit 26 ± 4;
- hemoglobină 7,3 ± 1,3;
- leucocite 26 ± 4;
- limfocite 63 ± 10;
- granulocite 35,5 ± 7,8;
- monocite 6,1.

Administrarea de norfloxacina a determinat (%  $\bar{x}$  loturi E<sub>1-4</sub>/  $\bar{x}$  lotul M):

- scăderea ușoară a numărului de eritrocite (-6,74%-E<sub>1</sub>, -9,52%-E<sub>2</sub>, -11,11%-E<sub>3</sub>, -18,25%-E<sub>4</sub>) și a hematocritului (-1,7%-E<sub>1</sub>, -4,6%-E<sub>2</sub>, -8,04%-E<sub>3</sub>, -10,99%-E<sub>4</sub>) în paralel cu creșterea dozei;
- creșterea limitată a concentrației hemoglobinei (+5,91%-E<sub>1</sub>, +2,46%-E<sub>2</sub>, +5,41%-E<sub>3</sub>, + 7,38%-E<sub>4</sub>), necorelat cu doza;

- fluctuații de mică amplitudine, în plus și în minus, ale numărului de leucocite (+1,8%-E<sub>1</sub>, -1,55%-E<sub>2</sub>, -0,58%-E<sub>3</sub>, +5,29%-E<sub>4</sub>), necorelat cu doza;

- modificarea formulei leucocitare, necorelat cu doza, în sensul:

- creșterii lipsite de semnificație a procentului de limfocite (+0,65%-E<sub>1</sub>, +1,69%-E<sub>2</sub>, +1,47%-E<sub>3</sub>, +0,76%-E<sub>4</sub>);

- scăderii limitate a procentului de granulocite (-5,43%-E<sub>1</sub>, -25%-E<sub>2</sub>, -19,56%-E<sub>3</sub>, -5,43%-E<sub>4</sub>);

- nemodificării procentului de granulocite.

- S-a constatat că, în general, (excepție formula leucocitară) atât la lotul M, cât și la loturile E<sub>1-4</sub>, valorile s-au încadrat în limitele valorilor de referință.

**Examenul biochimic**

Rezultatele examenului biochimic sunt redate în Tabelul 5.4.

Tabelul 5.4.

Valorile medii ale proteinelor plasmatic și ale unor parametri sangvini ai profilului enzimatic la pui broiler consecutiv administrării de 100%

Specificare	Media aritmetică ± Eroarea mijlocie a mediei				
	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>	M
Proteine totale (g/dl)	3,5 ± 0,4	3,25 ± 0,63	2,85 ± 0,48	3,35 ± 0,37	3,36 ± 0,35
Albumine (g/dl)	1,1 ± 0,12	1,0 ± 0,08	1,25 ± 0,18	1,3 ± 0,27	1,15 ± 0,1
Globuline (g/dl)	2,4 ± 0,32	2,25 ± 0,3	1,6 ± 0,4	2,05 ± 0,6	2,21 ± 0,15
Creatinină (mg/dl)	0,35 ± 0,05	0,35 ± 0,09	0,45 ± 0,12	0,5 ± 0,15	0,35 ± 0,08
Acid uric (mg/dl)	2,95 ± 0,21	5,25 ± 0,66	4,0 ± 0,3	5,95 ± 0,32	8,0 ± 0,9
GOT (U/l)	194,5 ± 10,9	195,0 ± 7,31	200,0 ± 11,3	209,0 ± 3,2	183,0 ± 9,1
GPT (U/l)	18,5 ± 1,22	21,0 ± 1,88	22,5 ± 2,0	36,0 ± 2,35	16,5 ± 1,1
ALP (U/l)	2338 ± 118,2	2180 ± 124,6	2812 ± 163,2	3267 ± 280,2	3204 ± 240,3

Valorile de referință (Media aritmetică ± Deviația standard) pentru puii de carne după Pîrvu (1992) cit. 10 sunt:

- *proteine totale* 2,85 ±0,25;
- *albumine* 1,77 ±0,15;
- *globuline* 1,38 ±0,2;
- *creatinina* 0,57 ±0,2;
- *acid uric* 5,77 ±2,37,
- *GOT* 70 ±40;
- *GPT* 12 ±8;
- *ALP* 620 ±440.

Administrarea de Unifenicol 10% (% x loturile E<sub>1+4</sub>/ x lotul M) a determinat:

**Fluctuații de mică amplitudine ale nivelului:**

- proteinelor totale (+4,16%-E<sub>1</sub>, -3,27%-E<sub>2</sub>, -15,17%-E<sub>3</sub>, -0,29%-E<sub>4</sub>),
- albuminelor (-4,34%-E<sub>1</sub>, -13%-E<sub>2</sub>, +8,69%-E<sub>3</sub>, +13,04%-E<sub>4</sub>),
- globulinelor (+15,9%-E<sub>1</sub>, +2,27%-E<sub>2</sub>, -13,18%-E<sub>3</sub>, -6,81%-E<sub>4</sub>),
- necorelate cu doza și în limitele variația valorilor de referință;

**Creșterea concentrației creatininei**

doar consecutiv administrării dozelor de trei și, mai ales, cinci ori mai mari decât doza terapeutică (+28,57% -E<sub>3</sub>, +42,85%-E<sub>4</sub>);

- scăderea nivelului acidului uric (-63,12%-E<sub>1</sub>, -34,37% -E<sub>2</sub>, -50%-E<sub>3</sub>, -25,62% -E<sub>4</sub>) necorelat cu doza și în limitele variația valorilor de referință;

**Creșterea progresivă, limitată, în paralel cu creșterea dozei, a nivelului GOT** (+6,28%- E<sub>1</sub>, +6,55%-E<sub>2</sub>, +9,28%-E<sub>3</sub>, +14,2%-E<sub>4</sub>) și pronunțată la doza de cinci ori mai mare decât doza terapeutică,

- a nivelului GPT (+12,12%-E<sub>1</sub>, +27,27%-E<sub>2</sub>, +36,36%-E<sub>3</sub>, +118,18%-E<sub>4</sub>);

- scăderea concentrației ALP la loturile E<sub>1</sub>: -27,02%, E<sub>2</sub>: -31,96%, E<sub>3</sub>: -12,23% și

**Ușoară creștere la lotul E<sub>4</sub>:** +1,19% (diferențele față de valorile de referință, probabil se datorează metodei diferite de dozare. Creșterea marcată a nivelului GPT și limitată a GOT la lotul E<sub>4</sub>, indică posibila injurie hepatică la indivizii care au primit

norfloxacina în doze de cinci ori mai mari decât doza terapeutică.

### 5.3. Examenul morfo-histopatologic

Modificările morfologice s-au constatat doar la loturile E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub> și E<sub>4</sub> și au constat din:

**E<sub>2</sub>:** ușoară hepatomegalie, mărirea în volum a sacilor cecali

**E<sub>3</sub>:** ușoară hepatomegalie, zone difuze de degenerescență hepatică de mică intensitate, ușoară splenomegalie, ectazie vasculară a intestinului subțire, distensia sacilor cecali, prezența de conținut gazos

**E<sub>4</sub>:** hepatomegalie, zone difuze, dar extinse de degenerescență hepatică, ușoară splenomegalie, distensia sacilor cecali; prezența de conținut spumos de culoare galben-maronie

Pentru examenul citohistologic au fost prelevate probe din: ficat, rinichi, splină, și măduvă hematogenă. Fragmentele de țesut recoltate au fost prelucrate pentru examenul microscopic prin metodele hematoxilina-eozină și tricromică Mallory <sup>(23)</sup>.

În urma examenului microscopic al secțiunilor efectuate prin ficatul puilor din loturile **E<sub>1</sub>**, **E<sub>2</sub>** nu s-au observat modificări ce privesc structura histologică a organului.

La loturile **E<sub>3</sub>** și **E<sub>4</sub>** s-au observat fenomene de heterocromatinizare nucleară a hepatocitelor. Heterocromatinizarea scade activitatea metabolică de sinteză a hepatocitelor, putând fi considerată o stare de apărare a celulelor față de agresiunea temporară a unor factori de stres.

S-a semnalat prezenta fenomenului de degenerescența vacuolară la loturile **E<sub>3</sub>** și **E<sub>4</sub>**, justificând tendința de creștere a enzimelor indicatoare de injurie hepatică (figura 5.1.).

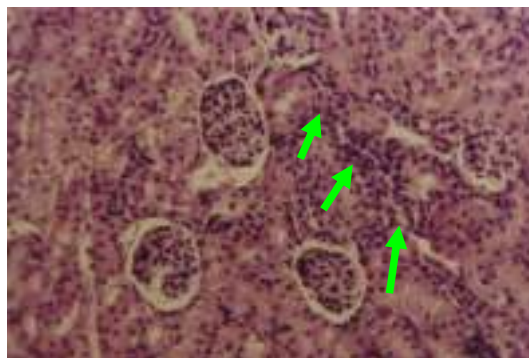
Examenul histologic al secțiunilor efectuate prin rinichi, la puii din loturile E<sub>1</sub> și E<sub>2</sub> nu a evidențiat modificări citohistologice semnificative, nefrocitele prezentând un aspect normal, fără vacuolizări citoplasmice. Glomerulul vascular și capsula Bowman și-au menținut integritatea structurală. La **loturile E<sub>3</sub> și E<sub>4</sub>** modificările

Înregistrate au fost semnalate în nefroni și mai ales în corpusculii renali (figura 5.2.).

Aceste aspecte relevă afectarea proceselor de filtrare, reabsorbție și excreție renală, cu consecințe grave asupra metabolismului general al organismului (23).

Prin examenul microscopic al splinei la loturile de pui E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub> nu s-au observat modificări morfologice evidente, foliculii limfoizi și tecile limfoide perivascularare, pulpa roșie, cu rețeaua vasculară și cordoanele celulare nu au prezentat fenomene alterative.

La **lotul E<sub>4</sub>** s-a observat extinderea pulpei roșii, cu evidente ectazii vasculare (figura 5.3.). Examenul microscopic al măduvei hematogene nu a evidențiat modificări morfopatologice la nici unul din cele patru loturi experimentale.



**Figura 5.3. Secțiune histologică efectuată prin rinichi la puii din lotul E<sub>4</sub>**

Degenerescența incipientă a corpusculilor renali cu afectarea capsulei Bowman. Mărirea pulpei roșii cu abundența eritrocitelor

**Parametrii bioproductivi**

Sporul mediu zilnic, consumul mediu zilnic de furaj, conumul de furaj/kg spor și consumul mediu zilnic de apă sunt prezentate în Tabelul 5.5.

**Tabelul 5.5**

**Sporul mediu zilnic, consumul mediu zilnic de furaj, conumul de furaj/kg spor și consumul mediu zilnic de apă**

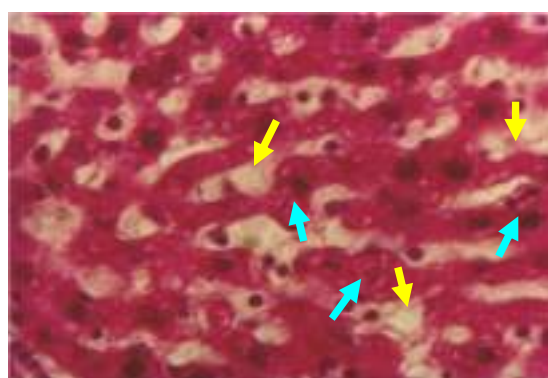
Lotul	Sporul mediu zilnic (g)	Consumul mediu zilnic de furaj (g)	Consumul mediu zilnic de apă (ml)
E <sub>1</sub>	17,06	34,5	1,6
E <sub>2</sub>	13,98	33,78	67,6
E <sub>3</sub>	13,66	33,78	52,51
E <sub>4</sub>	13,42	29,58	51,9
M	17,7	34,5	72,96

**Valori de referință:**

- Sporul mediu zilnic la broiler Cobb, hibrid Hubbard: 23 g, 16,7 g (după Huțu și col., 2003), 12 g hibridul Robro (11).
- Consumul mediu zilnic de furaj 21 g, 24-40 g (11), 32,2 g (NRC, cit. de Cristina (3,5).
- Consumul de apă: 76-100 l/1000 pui (NRC citat de Cristina (3,5).

**Administrarea de Unifenicol 10% (%x loturile E<sub>1+4</sub>/x lotul M) a determinat:**

- scăderea sporului mediu zilnic la loturile E<sub>2,3,4</sub> (-21,01%-E<sub>2</sub>, -22,82%-E<sub>3</sub>, -24,18%-E<sub>4</sub>);



**Figura 5.1. Secțiune histologică efectuată prin țesut hepatic la puii din lotul E<sub>4</sub>**

Heterocromatinizare nucleară (nuclei picnotici-necrobioză). Degenerescența vacuolară a hepatocitelor



**Figura 5.2. Secțiune histologică efectuată prin splina la puii din lotul E<sub>4</sub>**

Ectazie vasculară splenică

- scăderea limitată a consumului mediu zilnic de furaje (0%-E<sub>1</sub>, -2,08%-E<sub>2</sub>, -2,08%-E<sub>3</sub>, -14,26%-E<sub>4</sub>);
- scăderea consumului mediu zilnic de apă (-1,86% -E<sub>1</sub>, -7,34%-E<sub>2</sub>, -28,02%-E<sub>3</sub>, -28,86%-E<sub>4</sub>).

## 6. Concluzii

Produsul de norfloxacină testat, în doză de 20 mg/kgc., administrat timp de cinci zile a determinat vindecarea completă clinică și bacteriologică a puilor broiler cu colisepticemie și paratifoza precum și redresarea bună post terapeutică, sporul în greutate încadrându-se în parametrii productivi ai hibridului.

### Studiile au evidențiat:

- *Toleranța locală și generală* a produsului la doza terapeutică (20 mg/kgc.) și la dublul dozei terapeutice și declanșarea diareei la loturile care au primit doze x 3 și x 5 ori mai mari;
- *Scăderea limitată a apetitului* pentru hrană și apă, apreciată prin consumul mediu zilnic de furaj și apă doar la loturile care au primit doza x 3 și x 5 ori doza terapeutică;
- *Hemoleucograma* nu suferă modificări evidente față de lotul martor, valorile încadrându-se în limitele variației valorilor de referință (excepție formula leucocitară atât la loturile E, cât și la M).
- *Fluctuații față de martor, necorelate cu doza*, ale nivelului proteinelor totale, albuminelor, globulinelor, acidului uric, cu menținerea în limitele variației valorilor de referință;
- *Creșterea evidentă față de martor a concentrației creatininei*, consecutiv administrării dozelor de trei și, mai ales, de cinci ori mai mari decât doza terapeutică, fără a se depăși limitele valorilor de referință.
- *Creșterea marcantă a nivelului GPT și limitată a nivelului GOT față de martor la lotul care a primit doza de cinci ori*

mai mare decât doza terapeutică, dar ușoară față de valorile de referință;

- *Modificări macro și microscopice hepatice* (ușoară hepatomegalie, degenerescență hepatică difuză, heterocromatinizare nucleară a hepatocitelor, degenerescență vacuolară), modificări microscopice renale (în nefroni și corpusculii renali), macroscopice splenice (ușoară splenomegalie) și distensia sacilor cecali, prezența de conținut gazos, respectiv spumos, de culoare galben-maronie la indivizii din loturile care au primit doze de trei și, în special, de cinci ori mai mari decât doza terapeutică.

## Bibliografie

1. **Brander G.C., Pugh D.M., Bywater R.J., Jenkins W.L. (1991).** Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics, 5th Edition, Part III: The Control of Infectious Diseases: Chemotherapy. Ed. Bailliere Tindall, London.
2. **Budsberg S.C. (1998).** Norfloxacin Therapy in Infectious of the Canine Urogenital Tracts Caused by Multiresistant Bacteria, Journal of the American Animal Hospital Association, Vol. 25.
3. **Cristina R.T. (2001).** Receptură, calcul și interacțiuni medicamentoase în medicina veterinară, Ed. Sedona, Timișoara, 2001.
4. **Cristina R.T. (2006).** Introducere în farmacologia și terapia veterinară, Ed. Sedona Timișoara.
5. **Cristina R.T. (2008).** Ghid de farmacie și terapeutică veterinară Ed. a 3-a. Ed. Brumar Timișoara
6. **Darling, L., Talbot, R.B. (1994).** Veterinary Pharmaceuticals and Biologicals, Veterinary Medicine Publishing Company 8<sup>th</sup> Edition.
7. **Euzeby J.P. (2002).** Dictionaire de Bacteriologie Veterinaire. [www.bacterio.cict.fr/bactico](http://www.bacterio.cict.fr/bactico)
8. **Kovacs I. (1990).** Allatorvosi gyogyszertar. Allatorvosi Egyetem Kiado Budapest.
9. **Hannan P.C.T. (1989).** In vitro evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary mycoplasmas and porcine respiratory bacterial pathogens, *Research in Veterinary Science* 1989, 46, 202-211.
10. **HUȚU I., SAS, E., CHEȘA I. (2003).** Creșterea puilor pentru carne, Ed. Mirton, Timișoara,
11. **Popa O., Miloș M., Halga P., Bunicelu E. (1984).** Alimentația animalelor domestice. Ed. 2. Ed. didactică și pedagogică, București.

12. **Moga Mânzat R. (2001).** Boli infecțioase ale animalelor. Bacterioze. Brumar Timișoara.
13. **Mundelle A.C., (1990).** New Therapeutic Agents in *Veterinary Dermatology, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol. 20, 6.
14. **Mutschler E., Derenford H. (1995).** Drug Action Basic Principles and Therapeutic Aspect, Medpharm, Scientific Publisher Stuttgart; 540-543.
15. **Paul I. (1996).** Etiomorfopatologie veterinară. Ed. ALL București.
16. **Prescot J.F., Yielding K.M. (1990).** *In vitro* Susceptibility of Select Veterinary Bacterial Pathogenes to Ciprofloxacin, Enrofloxacin and Norfloxacin, *Can. J. Vet. Res*; 54:195-197
17. **Piddock L.J.V. (2001).** Quinolone resistance in *Salmonella spp*: veterinary pointers, *The Lancet*, Vol. 336, 125.
18. **Szekeress L. (1980).** Orvosi gyogyaszertar. Ed. Medicina. Budapest.
19. **Walker R.D. (1989).** Serum and tissue fluid norfloxacin concentrations after oral administration of the drug to healthy dogs, *Am. J. Vet. Res.*, Vol. 50, No.1.
20. **Brown S.A. (1990).** Pharmacokinetics of norfloxacin in dogs after single intravenous and single and multiple oral administrations of the drug, *Am. J. Vet. Res.*, Res., Vol. 51, 7.
21. **Neer T.M. (1988).** Clinical pharmacologic features of quinolone antibacterial drugs, *JAVMA*, Vol 193, 5.
22. **Specht T.E., Raleigh, N.C. (1991).** Quinolone- induce artropaty in immature Equidae, *JAVMA*, Vol 198, No. 4.
23. **Șincai M. (2000).** Histologie veterinară II. Ed. Mirton. Timișoara.
24. **\*\*\* The Merk Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Tweelfth Edition, Merck & Co., (1996).** Inc., Whitehouse Station, NJ, 1150.
25. **\*\*\* Therapeutic Update, Fluoroquinolone, Aust. Vet. Practit. (1990).** 20 (3),
26. **\*\*\* Acti della Societa Italiana delle Scienze Veterinarie (1986).** 39:2, 346.
27. **\*\*\* European Farmacopoeia (1999).** Third Edition, Supplement.
28. **\*\*\* Compendium of data sheets for veterinary products (1993).** Ed. NOAH. London.
29. **\*\*\* Dictionaire des Medicaments Veterinaires (1997).** Ed. DuPont Veterinaire. Alfort. CEDEX. France.
30. **\*\*\* Merk Veterinary Manual (2005).** Ninth Edition, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J. USA.
31. **Antimicrobial Sensitivity Data For The Major Poultry Bacterial Pathogens.** [www.octagon-services.co.uk/articles/poultry](http://www.octagon-services.co.uk/articles/poultry).
32. **Antiinfective agents** [www.vetgate.ac.uk/browse/cabi](http://www.vetgate.ac.uk/browse/cabi)
33. **Antimicrobial Sensitivity (2000).** Data for the Major Poultry Bacterial Pathogens [www.octagon-services.co.uk/articles/poultry](http://www.octagon-services.co.uk/articles/poultry)
34. **British Poultry Science (1997).** [www.tandf.co.uk/JOURNALS/archive](http://www.tandf.co.uk/JOURNALS/archive)
35. **Center for Drug Evaluation and Research. List of Guidance Documents.** [www.cadreing.com](http://www.cadreing.com)
36. **Drug testing: Federal Programs.** [www.drugfreework.place.gov](http://www.drugfreework.place.gov).
37. **Internet Vets- Online Reference of Veterinary Drugs.** [www.internetvets.com/vetdrugs](http://www.internetvets.com/vetdrugs)
38. **J. Antimicrob. Chemother.** [www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1](http://www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1)
39. **Pharmacokinetics (Drug disposition).** [www.cpharm.vetmed](http://www.cpharm.vetmed).
40. **Report on Surveillance for Veterinary Residues.** [www.vet-residues-commitee.gov.uk](http://www.vet-residues-commitee.gov.uk)
41. **VETB Database Summary Sheet.** [www.theorie.physik.uniwuertzburg.de/webrech/h/vetbss](http://www.theorie.physik.uniwuertzburg.de/webrech/h/vetbss)

# PETSPOT FORTE

Fipronil ++ Piriproxifen +



Previne infestația și elimină  
căpușele, puricii, păduchii.

Formulă unică pe bază de  
fipronil și piriproxifen



[www.pasteur.ro](http://www.pasteur.ro)

▼ *Instructiuni pentru autori*

## Instrucțiuni pentru autori

**Revista Medicamentul veterinar / Veterinary Drug (Med. Vet. / Vet. Drug)** este publicația oficială a **Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar din România (ANFPUVR)** cu apariție semestrială în lunile Mai – Iunie și Decembrie.

Sunt așteptate spre publicare lucrări din domenii conexe topicului acestei reviste, care să fie asimilabile următoarelor:

- a. **Articole științifice originale** care să prezinte rezultate originale ale cercetării fundamentale ale medicamentului sau conexe; extindere 4-10 pagini; rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 3-6 cuvinte cheie; minim 10 referințe bibliografice.
- b. **Sinteze**, extindere maximum 20 pagini, rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 3-6 cuvinte cheie; referințe bibliografice conexe.
- c. **Rapoarte de caz**, care să prezinte rezultate originale ale practicii terapeutice; extindere 2-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; 6-10 referințe bibliografice,
- d. **Comunicări scurte**, în care se poate face prezentarea unor rezultate parțiale sau scurte observații punctuale din cadrul fazelor cercetării științifice sau a practicii curente veterinare, opinii științifice etc, extindere 1-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; fără referințe bibliografice sau, excepțional, doar una - două titluri strict legate de tematică.
- e. **Traduceri din literatura de specialitate**, extindere 1-2 pagini; 3-5 cuvinte cheie; referințe bibliografice.
- f. **Anunțuri și reclame**, din domeniile conexe (apariții editoriale, evenimente, prezentări produse noi, agenda manifestărilor asociației etc).

### Structura editorială și acoperirea tematică a publicației

1. Legislația medicamentului veterinar,
2. Marketingul medicamentului veterinar,
3. Biotehnologia medicamentului,
4. Cercetarea medicamentului

5. Terapeutică veterinară

6. Varia

În vederea publicării și evaluării prezentarea lucrărilor către secretariatul științific se poate face personal, prin poștă pe adresa: **Dr. Romeo Teodor Cristina** (F.M.V. Timișoara, Calea Aradului 119, 300645, tel. 0256277140, fax. 0256277140, **sau cel mai simplu ca fișier atașat**, la adresa: [rtcristina@yahoo.com](mailto:rtcristina@yahoo.com)

Lucrările vor fi supuse analizei **peer-review** de către **Comitetul Științific** al revistei care are secretariat zonale, cu notificarea autorilor (în cazul lucrărilor acceptate în forma finală pentru publicare sau pentru scurte corecturi care se impun). **Refuzarea unei lucrări de la publicare nu este obligatoriu notificată autorului.**

#### Disclaimer:

**Întreaga responsabilitate privind autenticitatea, exactitatea și onestitatea datelor în materialele prezentate spre publicare revine exclusiv autorilor !**

#### Copyright®

Legea **Copyright**-ului impune ca autorii să semneze un formular tipizat **Copyright**, prin care aceștia transferă către revistă, reprezentată de Editorul șef, dreptul de publicare al materialului trimis. Autorii lucrărilor acceptate la publicare vor primi din partea editorului șef un formular foarte simplu în format Word, care va trebui completat, semnat și retrimis acestuia. La fel vor primi formulare și peer-review-erii.

După publicare, autorii vor putea folosi întotdeauna și oriunde, fără nici un fel de notificare sau permisiune prealabilă articolul propriu (mai puțin publicarea în aceeași formă), în conformitate cu deontologia redactării lucrărilor științifice, dar cu citarea ca sursă primară de publicare a revistei:

**Medicamentul veterinar / Veterinary drug**

### Instrucțiuni de redactare a lucrărilor științifice originale:

Număr pagini: în conformitate cu tipul de articol,  
 Lucrările: redactate în limba română și/sau engleză, obligatoriu în cazul lucrărilor originale!  
 Rezumatul: obligatoriu în română și engleză,  
**font 9 arial**  
 Format pagină: tip pagina: **A4** (29,7 x 21cm),  
 Oglinda paginii: în cm  
 top -2,5;  
 left -2,5;

right -2,5;  
 bottom -2,5;  
 gutter-0,  
 Header/Footer: 1,3 cm.,  
 Paginare: centru – jos,  
 Fonturi: **Arial**, cu diacriticele limbii române:  
 ă,â, î, ș, Ș, Ă, Â, Î, ț,Ț,  
 Tabs-uri: 0,7 cm.

**1. Titlul lucrării:** majuscule, **bold, centrat, 12 pt.**, bilingv, mai întâi în limba română, apoi în engleză.

**2. Autorii:** **centrat 10 pt., bold**, întâi prenumele, apoi numele de familie. Prenumele bărbaților - numai inițiala, prenumele femeilor – în întregime.

**Instituția** (sub autori imediat) de care aparține fiecare autor (fără prescurtari), centrat, 9 p.

- când autorii aparțin mai multor instituții se marchează fiecare autor la sfârșitul numelui, cu un număr corespunzător (ca exponent), fiecare număr va fi asociat unei instituții.

Exemplu:

## STUDIUL EFICIENȚEI UNOR PRODUSE QUINOLONICE

### STUDIES ON SOME QUINOLONES EFFICACY

R.T. Cristina<sup>1</sup>, Eugenia Dumitrescu<sup>1</sup>,  
V. Teușdea<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara,

<sup>2</sup>Facultatea de Medicină Veterinară București

**3. Cuvinte cheie:** aliniat stânga sus la un tab, 9 pt., **nebolduit, italic**, bilingv, în limba română, apoi în limba engleză, cât mai concis și într-o ordine logică.

Exemplu:

**Cuvinte cheie:** *quinolone, eficacitate, farmacodinamie*  
**Keywords:** *quinolones, efficacy, pharmacodynamics*

**4. Rezumatul** obligatoriu atât în limba engleză, (cu titlul: **Abstract**), cât și în limba română – **bold, 9 p., centrat**. - conținutul rezumatului, conform tip de articol, **9 pt.**, aliniat stânga – dreapta (justify)

**5. Introducere** – dacă se impune, fără titlu, aliniat stânga – dreapta (justify), **10,5 p.**

**6. Subtitlurile lucrării:**

**Material și metodă, Rezultate și discuții, Concluzii**

Toate aceste subtitluri: cu **majuscule, bold, centrat, 11 p., numerotate**. Corpul textului lucrării: **10,5 p.**, aliniat stânga–dreapta (justify).<sup>3</sup>

**7. Mulțumirile** (Acknowledgements), dacă este cazul, **normal, centrat, italic, 10 p.**

- pot fi înscrise mulțumiri la adresa unei anumite persoane, sponsor, sau se poate folosi formularea de tipul: „Lucrarea a fost realizată pe baza grantului nr.... obținut de către.... din partea ... etc.”

**8. Bibliografia:** cu majuscule, bold, centrat, **12 p.:**

Conținutul: aliniat stânga – dreapta justify bold, **10 p.**,

Redactarea bibliografiei se face în ordinea strict alfabetică a primului autor. Se vor scrie:

- numărul curent;
- autorii (bold):
- primul autor -numele, apoi prenumele, apoi ceilalți autori.
- la bărbați, doar inițiala prenumelui,
- la femei, prenumele întreg;
- anul în paranteze drepte,
- denumirea publicației citate, preferabil în întregime sau folosind prescurtările consacrate în literatură,
- pentru reviste: autor(i), anul apariției denumirea articolului (normal), urmat de denumirea revistei (italic), volumul (cu bold), numărul (in paranteza [.]), paginile (normal);
- pentru cărți: autor(i), anul apariției, denumirea cărții, capitolului, ediție, editură, oraș, (toate normal);
- pentru teze: autor, anul apariției, denumirea tezei, universitatea unde a fost susținută, localitatea, (toate normal).
- citarea autorilor, în ordinea din lucrare.
- în cazul lucrărilor scrise cu litere slave, arabe, asiatice etc. va fi efectuată transcrierea în alfabetul arab.

Exemple:

**a. pentru cărți:**

**Cristina R.T.** (2006). Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Ed. Solness, Timișoara.

**b. Lucrări științifice:**

**Cernea, M., Cozma, V., Cristina Cernea, Sas, C., Anca Mărculescu,** (2004). Testarea *in vitro* a rezistenței cyathostomelor la albendazol. *Lucr. Șt., Med. Vet. Timișoara*, **37**, 357-360.

**c. Lucrările unor congrese sau organizații:**

\*\*\* **FEDESA** (2000) – Antibiotics for animals. A FEDESA perspective on antibiotics, Animal Health and the Resistance Debate, vol. February: 6;

\*\*\* **EMA Committee for Veterinary Medicinal Products** – Doxycycline Hyclate, Summary report (1), EMA/MRL/270 /97- Final June 1997.

**d. site-uri web**

[www.noahcompendium.co.uk](http://www.noahcompendium.co.uk)

**J. Antimicrob. Chemother.**(2003)

[www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1](http://www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1)

**Citarea autorilor sau a lucrărilor în text:**

- autorii vor fi citați în text între paranteze simple, numele autorului fiind urmat de anul apariției lucrării.
- ex.: (Paștea, 1990)[.].
- dacă sunt doi autori, vor fi citați ambii: ex. (Teușdea și Mitrănescu, 1999)[.].
- dacă sunt mai mulți de doi: ex. (Taylor și col., 2004).
- dacă se face referire la un autor, care la rândul lui este citat de către alt autor: (Trif și col. cit. de Oros, 2006)[.].
- verificați ca toți autorii din bibliografie să fie citați în text și viceversa, toți autorii din text să apară la bibliografie.
- citarea lucrărilor se face înscrind numărul de ordine al lucrării (lucrărilor) în paranteze drepte, de regula, la sfârșitul frazei, ex.: „Aceste aspecte au fost relevate de

numeroși autori din literatura de specialitate [1, 3, 15, 33]”.

**Italicele:** se scriu obligatoriu cu italice:

- cuvintele în limba latină: *ad libitum, in vitro, in vivo, et al., per se, ad hoc, inter alia, inter se* etc.
  - denumirile științifice ale speciilor: *Haemonchus contortus, Brachyspira spp., Datura stramonium, Candida albicans* etc.
  - constante și necunoscute matematice,
  - prima folosire în text a unui termen special,
  - denumirile anatomice în limba latină: mușchiul *latissimus dorsi*, osul *humerus*, vena *cava caudalis*.
- nu se scriu obligatoriu cu italice: corpus luteum, via, N.B., i.m., i.v., s.c., post mortem, post partum etc.;

**Liniuța de unire:**

- nu se recomandă despărțirea în silabe la capătul rândului, ci scrierea cuvântului întreg.
- poate fi utilizată după prefixe: anti-estrogenic, pre-tratament, non-activ, post-partum,

**Nerecomandabil**

- nu se admite limbajul echivoc, neștiințific și imprecis.
- nu sunt recomandate expresii ca: „Un bine cunoscut cercetător ...”, „de la 10 la 12 ore” etc.

**Parantezele:**

- se pot utiliza toate cele trei tipuri, fără să existe o regulă generală.

**Se scriu cu majusculă:**

- toate denumirile științifice ale speciilor, numele claselor, ordinelor și familiilor (bacteriene, virale, parazitare etc).
- numele proprii ale persoanelor, instituțiilor,
- abrevierile.
- numele bolilor nu vor fi capitalizate.

**Numeralele:**

- se folosesc litere pentru numerele de la unu la nouă (ex.: doi, cinci, șapte) și cifre peste nouă (ex.: 10, 11, 231 etc.);
- separarea zecimalelor: prin virgula în cazul redactării în limba romană și prin punct, în cazul limbii engleze;
- pentru numerele mari din text se vor adopta formulări cât mai scurte, ex.: 10.000.000 / 10<sup>7</sup>;
- pentru înmulțire se folosește semnul **x**; ex. 129 x 236,
- pentru împărțire, semnul **/**. Exemplu: 129/236.

**Unitățile de măsură:**

- se vor exprima conform standardelor internaționale agreeate și utilizate în literatura de specialitate.
- exprimarea concentrației și a compoziției: se preferă exprimarea în moli (M sau mM) sau echivalenți (Eq sau mEq) (cu excepțiile legate de procentul de mortalitate, exprimarea procentuală (%)) a soluțiilor sau alte valori

simple care se pretează la această formă de prezentare fiind folosită recomandabil în aceste situații).

**Simbolurile:**

- conform standardelor matematice: ex. >, <, =, ±, ≡, ≥, ≤, ≠, ≈, ∞, ♂, ♀ etc.
- semnele statistice: ex. \*p<0,05, \*\*p>0,01, \*\*\*p<0,001 etc.

**Abrevierile:**

- vor fi cele standard ex: FSH, LH, ACTH, DNA, RNA, approx., I.U.- internațional units; vs – versus etc.

**Redactarea tabelelor:**

- tabelele vor fi concepute astfel încât să ocupe toată lățimea oglinzii paginii, fără să o depășească.
- dacă un tabel trece pe pagina următoare, el va fi precedat de o linie care să cuprindă repetarea capătului de tabel sau dacă este de mari dimensiuni, acesta va fi inserat fără cap de tabel pe fiecare pagină.
- corpul de literă la tabele poate fi de 8 sau 9.
- numerotarea tabelelor se face aliniat dreapta, italic, astfel: **Tabelul 1**
- titlul tabelului va fi redactat în limba romană și în limba engleză, bold, centrat.
- numerotarea și titlul tabelelor vor fi redactate cu corpul de literă **10**.
- textul tabelului, în interiorul acestuia, va fi redactat de asemenea bilingv.
- titlurile tabelelor să fie suficient de detaliate, fără prescurtări.
- tabelele (ca și figurile) vor fi obligatoriu citate în text și comentate.
- dacă există tabele care conțin note, acestea, ca și legenda, se vor scrie imediat sub tabel.

**Materialul ilustrativ:**

- este reprezentat de figuri (noțiunea incluzând fotografiile, desene, scheme, grafice etc.).
- toate figurile vor fi prezentate în alb-negru sau color, cu un contrast cât mai bun.
- dimensiunea acestora să nu depășească ¼ din lățimea oglinzii paginii.
- numerotarea figurilor se face centrat, sub figură, cu bold: **Fig. 1**.
- titlul, urmează după numerotare, simplu, centrat, **10 pt.**, adnotările din cadrul figurilor se vor face cu corpul literă **8**.
- numerotarea și textul figurilor vor fi redactate în limba română.
- toate figurile vor fi citate în text (și comentate).
- Notele de subsol (footnotes)**
- acestea se vor marca cu cifre, mărimea fontului **8**.
- notele de pe o pagina trebuie să se regăsească în subsolul paginii respective.

**Head Editor**

Prof. Dr. Romeo T. Cristina



# PRODUSE ANTIPARAZITARE



Amprolium FP 10%  
Cocostop S  
Cyber-Vet 10%  
Diazinol  
Evomec  
Evomec Plus  
Fasciozone  
Helmizol A 10  
Helmizol A 2,5  
Levasol  
Prazicest  
Pyratel CD  
Vermizol A 100  
Singal F



[www.pasteur.ro](http://www.pasteur.ro)