

Buzağı Enzootik Pnevmonisi'nin Tedavisinde Enrofloxacin ile Enrofloxacin+Flunixin Meglumine Kombinasyonunun Etkilerinin Karşılaştırılması

Zeki YILMAZ* Sezgin ŐENTÜRK** Hasan BATMAZ***

Geliş Tarihi: 07.09.1999

Özet: Bu araştırmada enzootik pnevmoni belirtileri (ateş, taşıpne, öksürük ...) gösteren 40 buzağıda (3-6 aylık) enrofloksasin ile enrofloksasin+flunixin meglumin kombinasyonunun etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Tedavi aşamasında iki farklı grup oluşturuldu; I.grupta (n=20) enrofloksasin (5mg/kg, i.m., 1x1, 5gün), II.grupta (n=20) bu tedavi ile birlikte flunixin meglumin (2.2mg/kg, i.v., tek doz) kullanıldı. Klinik ve hematolojik muayeneler araştırmanın 1., 2., 3., 5. ve 7.günlerinde tekrar edildi. Temparatürün I.grupta 3.günden, II.grupta ise 2.günden itibaren azaldığı (p<0.001); kalp frekansı ve solunum sayısının II.grupta I.gruba göre 2.günden itibaren daha az olduğu belirlendi. Total lökosit sayılarının her iki grupta da tedavi ile birlikte arttığı, II.gruptaki nötrofil oranının 2.günden itibaren azaldığı, ancak normal sınırlar içinde kaldıkları tespit edildi. Beş günlük tedavi sonrasında tam olarak iyileşmediği belirlenen I.gruptaki 13, II.gruptaki 4 buzağıya 2 gün süreyle enrofloksasin uygulamasına devam edildi.

Sonuç olarak bu araştırma ile buzağı enzootik pnevmonilerinin tedavisinde enrofloksasin ile tek doz flunixin meglumin kombinasyonunun etkili bir şekilde kullanılabileceği ve beraberinde tedavi süresinin kısaltılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Enzootik Pnevmoni, buzağı, enrofloksasin, flunixin meglumin

The comparison of the effects of enrofloxacin and enrofloxacin+flunixin meglumine combination in the treatment of enzootic calf pneumonia

Summary: It was aimed to compare the effects of enrofloxacin and enrofloxacin+flunixin meglumine combination in 40 calves (3-6 months) exhibiting signs (fever, tachypnea, coughing...) of enzootic pneumonia in this study. At the treatment stage, two different groups were designed: enrofloxacin (5mg/kg, i.m., 1x1, 5 days) in 1th group (n=20) and flunixin meglumine (2.2mg/kg, i. v., once) in IInd group (n=20) in addition to Ist group's therapy were used. Clinical and hematological examinations were repeated in the 1st, 2nd, 3th, 5th and 7th days of this study. It was observed that temperature reduced from 3rd day in group I and 2nd day in group II (p<0.001); heart and respiratory rates of group II were less than those of group I. It was determined that WBC count increased in each group; neutrophil rate decreased from 2nd day in group II during treatment, but within normal limits. After 5 days treatment, administration of enrofloxacin was maintained for 2 days to 13 calves in group I and 4 calves in group II which were observed to be uncompletely recovered.

As a result, in this study, it was concluded that the combination of enrofloxacin and single dose flunixin meglumine might be effectively used, and also duration of therapy could be shortened in the treatment of enzootic calf pneumonia.

Key Words: Enzootik Pnevmonia, calves, enrofloxacin, flunixin meglumine

* Arař.Gör., Dr., U.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye

** Arař.Gör., U.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye

*** Prof. Dr., U.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye

Giriş

Enzootik pneumoni, uygulanan aşılama programlarına rağmen sığırcılık işletmelerinin önemli ekonomik kayıplarından biridir¹⁻³. Hastalığın yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmesi, özellikle besi sığırlarında iştahsızlıktan kaynaklanan canlı ağırlık kayıpları ve medikal harcamalar ekonomik kaybın boyutunu ortaya koymaktadır¹. Bu hastalık kompleksinin gelişiminde, sığırların diğer türlere göre solunum sistemi hastalıklarına daha duyarlı olmasının yanı sıra; uzun süren nakiller, ani hava değişimleri, nem, aşırı kalabalık gibi stres faktörlerinin de rol oynadığı bildirilmektedir^{5,6}. Solunum sistemi hastalıklarına predispozisyon yaratan bu stres faktörleri altında viral etkenler lokal olarak hücrel ve humoral immunitiyi baskılayarak sekonder bakteriel invazyona zemin hazırlamaktadırlar³.

Pasteurella spp. ve *Haemophilus* spp. gibi bakterilerden açığa çıkan toksinlerin (cytotoxin, leukotoxin) makrofajlardan yangısal mediatör salınımına yol açarak klinik bulguların şekillenmesine neden olduğu saptanmıştır^{1,7,8}. İnkubasyon (5-14 gün) periyodunu takiben gözlenebilecek ilk klinik bulguların; anoreksi, depresyon, taşipne, öksürük, göz yaşı, burun akıntısı ve yüksek ateş olduğu bildirilmektedir^{2,4,6,9}. İlerlemiş olgularda bu bulguların yanı sıra akciğer auskültasyonunda ventral ve anterior loblardan gürültülü bronchial seslerin algılanabileceği, hırıltılı ekspirasyonla birlikte dispnenin gözlenebileceği belirtilmiştir^{4,10-12}.

Enzootik pneumonide ölüm oranını azaltmak, hastalığın kronikleşmesini engellemek ve besi performansını düzenlemek amacıyla acil ve etkili bir tedavi planı uygulanmalıdır^{1,2}. Öncelikli kullanılan ilaç gruplarının antibakteriyeller, anti-inflamatuarlar, bronkodilatörler ve immunomodülatörler olduğu bildirilmektedir^{1,2,4,12}. Sığır solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde en çok tercih edilen antibakteriyeller enrofloxacin, danofloxacin, amoxicillin, ampicillin, oxytetracycline, tilmicocine, erythromycin, tylosin, spiramycin, cefquinoma, trimethoprim + sulfadoxin, penicillin + streptomycin, gentamycin ve florfenicol'dür^{4,12-17}. Son yıllarda yaygın olarak kullanılan bazı antibakteriyellere karşı rezistanslık geliştiği; bu bakteriel rezistanslığın da enrofloxacin gibi floroquinolonların ve sefalosporinlerin bulunmasıyla giderildiği öne sürül-

müştür¹⁸. Doku penetrasyonu çok iyi olan enrofloxacinin Gram pozitif, Gram negatif, mycoplasma ve chlamydia spp.'lere etkideği, ancak anaeroblara etkisiz kaldığı bildirilmiştir^{1,3,16,19,20}. Antibakteriyel uygulamasına ilave olarak kullanılan antiinflatuar ilaçlarla akciğerlerde meydana gelen yangısal eksudatın^{3,8}, vazodilatasyonun ve permeabilite artışının giderilebileceği bildirilmektedir^{4,14,15}. Flunixin meglumine, asetil salisilik asit, ketoprofen ve fenilbutazon gibi non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAID)'lar prostaglandin (PG) inhibisyonu ile antiinflatuar etki yanında antipiretik ve analjezik etki de sağlamaktadırlar^{4,6,14,18}. Anti-endotoksin etkisinin de olduğu bildirilen flunixin megluminin^{1,4} sığırlarda 1.1 - 2.2 mg/kg dozunda, intravenöz (i.v.) yolla 24 saatte bir kez, maksimum 5 gün kullanılması önerilmiştir^{1,21}.

Bu çalışma ile buzağı enzootik pneumosinin tedavisinde yalnız enrofloksasin uygulamasının, enrofloksasin+flunixin meglumin uygulaması ile klinik düzeyde karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Materyalimizi bir çiftlikte enzootik pneumoni belirtileri gösteren Holstein ve Montofon ırklarından 3-6 aylık toplam 40 buzağı oluşturdu.

Hasta hayvanların 1., 2., 3., 5. ve 7.günlerde gerçekleştirilen klinik muayenelerinde beden sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı, mukozaların rengi, göz yaşı, burun akıntısı, öksürük (spontan veya tracheal palpasyon ile), akciğer auskültasyon ve perküsyon bulguları ile iştahları değerlendirildi. Hastalar klinik bulgulara göre skorlandırıldı (Tablo-I)²¹. Tespit edilen değer 79 (skorların toplamına)'a bölünerek hastanın skoru elde edildi.

Belirtilen günlerde klinik muayenelerin yanı sıra antikoagulan (EDTA)'lı kandan total lokosit sayıları ve nötrofil oranları belirlendi. Tedavi aşamasında iki farklı grup oluşturuldu:

I.Grup (n=20): Enrofloxacin

II.Grup (n=20): Enrofloxacin + Flunixin meglumine.

Tablo I: Klinik parametrelere göre skorlandırma

Parametre	Bulgular	Skor
Duruş	Normal	2
	Depresyon	4
	Şok	8
İştah	Normal	2
	Azalmış	4
	İştahsız	8
Temperatür (C°)	<39.5	4
	39.5-40.5	8
	>40.5	12
Solunum Sayısı (dak.)	<35	3
	35-50	6
	>50	9
Solunum Tipi	Normal	1
	Dispne	2
Öksürük	(-)	1
	(+)	2
Burun Akıntısı	(-)	1
	(+)	2
Toplam Skor		79

Her iki gruba antibakteriel olarak enrofloxacin (Baytril 20cc flk., Bayer) 5mg/kg dozunda, i.m. yolla, beş gün süreyle, günde birkez²²; bu tedaviyle birlikte II.gruptaki hayvanlara flunixin meglumine (Finadyne 20cc flk., Eczacıbaşı) 2.2mg/kg dozunda, i.v. yolla, tek doz olarak^{17,23} uygulandı. Beşinci günlük muayenelerde tam olarak iyileşmediği tespit edilen buzağılara 2 gün süreyle enrofloksasin uygulamasına devam edildi.

Birinci, 2., 3., 5. ve 7. günlük muayenelerde saptanan beden sıcaklığı, kalp frekansı, solunum sayısı, total lökosit sayısı ve nötrofil oranlarındaki değişiklikler Minitab istatistik programında varyans analizi (ANOVA) ile, hastalık skorlarındaki değişiklikler ise gruplar arasında Mann -

Whitney testi, grup içi değerlendirmelerde de Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Anamnezde yarı entansif besi uygulanan çiftlikte hayvanların aniden başlayan yağmura uzun süre maruz kaldığı ve bunu takip eden 3-4. günlerde öncelikle kendini öksürükle belli eden solunum sistemi şikayetlerinin tespit edildiği bildirildi. Çiftlik Veteriner Hekimi tarafından herhangi bir tedavi uygulanmamıştı.

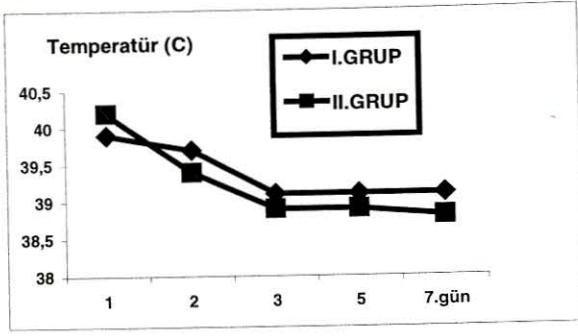
İlk günkü klinik muayenelerde değişen derecelerde iştahsızlık ve depresyon ile birlikte beden sıcaklığında yükselme (39.9-40.2C°), kalp frekansı (125/dak.) ve solunum sayılarında (126/dak.) artma, konjunktivalarda hiperemi, tracheal palpasyonda hassasiyet, öksürük, burun akıntısı (seröz-mukopurulent) ve abdominal solunum hareketlerinde artma belirlendi. Akciğer oskültasyonunda özellikle oraventral bölgelerde belirgin patolojik sesler tespit edilirken, perküsyon bulguları tipik değildi.

Tedavi ile birlikte her iki grubun klinik bulgularında olumlu değişiklikler tespit edildi (Tablo-II). Beden sıcaklığı I.grupta 3. günden (p<0.001); II.grupta ise 2. günden itibaren istatistiki düzeyde azaldı (p<0.001) (Grafik). Solunum sayısının I.grupta 3.gün istatistiki düzeyde olmamakla birlikte yükselip, daha sonra azaldığı (p<0.01), II.grupta ise 2.günden itibaren azaldığı belirlendi. Gruplar arası değerlendirildiğinde solunum sayısı I.grupta 2., 3. (p<0.05), 5. ve 7.günlerde (p<0.01), II.gruba göre daha yüksekti. Kalp frekansındaki değişikliklerin solunum sayıdaki değişikliklere paralel olduğu gözlemlendi. Kalp frekansı 2., 3., 5. ve 7.günlük (p<0.05) muayenelerde I.grupta, II.gruba göre daha yüksekti.

Tablo-II: Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının sonuçları

Parametre	Grup	1.gün	2.gün	3.gün	5.gün	7.gün
Temperatür (C°)	I	39.9±0.6 ^a	39.7±0.7 ^{ab}	39.1±0.4 ^b	39.1±0.3 ^b	39.1±0.2 ^{b***}
	II	40.2±0.6 ^a	39.4±0.5 ^b	38.9±0.6 ^{bc}	38.9±0.4 ^{bc}	38.8±0.2 ^{c***}
Solunum Sayısı(dak)	I	126.8±13.6 ^b	125.2±11.6 ^b	129.0±8.2 ^{bA}	112.0±8.0 ^b	92.3±9.5 ^{Aa**}
	II	126.9±1.5 ^b	119.2±14.6 ^b	101.4±7.3 ^{bB*}	100.2±4.2 ^b	81.4±6.7 ^{AB**}
Kalp Frekansı (dak)	I	125.0±13.7	124.4±12.0	129.2±8.5	129.1±8.2	130.7±10.6 ^A
	II	125.4±20.0	118.5±15.5	118.4±7.2	120.0±6.4	120.1±7.1 ^{B**}
Hastalık Skorları	I	0.36±0.03 ^a	0.31±0.04 ^b	0.27±0.02 ^{cA}	0.26±0.01 ^{dA}	0.21±0.03 ^{e***A}
	II	0.37±0.04 ^a	0.29±0.04 ^b	0.23±0.03 ^{cB**}	0.21±0.02 ^{dB**}	0.19±0.03 ^{e***B*}
Total Lökosit/mm ³	I	4017±202 ^a	6783±50 ^{ab}	9317±248 ^{bc}	9200±100 ^{bc}	9050±110 ^{c***}
	II	5283±241 ^a	7083±124 ^{ab}	7550±115 ^{ab}	7800±120 ^{ab}	8200±64 ^{b*}
Nötrofil Oranı (%)	I	38.8±2.1	41.8±17.2	42.0±15.0	42.3±12.1	42.4±19.3
	II	55.8±15 ^a	43.6±17.8 ^{ab}	30.8±5.4 ^b	30.8±5.1 ^b	30.8±6 ^{b*}

*p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



Akciğer oskultasyon bulguları değerlendirildiğinde; her iki grupta tedavi öncesi saptanan belirgin sertleşmiş veziküler ve bronşial seslerin, tedaviden sonra genel olarak I.grupta 3.günden, II.grupta ise 2.günden itibaren hafiflemeye başladığı; 5.günkü muayenelerde I.grupta 7, II.grupta 16 buzağıda, 7.günkü muayenelerde ise hastaların tümünde tamamen normale döndükleri belirlendi.

Hematolojik muayenelerde total lökosit sayısı ve nötrofil oranının I.grupta tedavi ile birlikte artmaya başladığı ($p<0.05$); II.grupta ise total lökosit sayısı artarken, nötrofil oranının azaldığı ($p<0.05$), ancak normal sınırlar içinde kaldıkları belirlendi. Hastalık skorlarında da 2. günden başlayarak düzenli bir azalma saptandı ($p<0.001$). İkinci, 3., 5. ($p<0.01$) ve 7.günlerde ($p<0.05$) II.grup değerleri I.grup değerlerine göre daha azdı. Çalışmanın 7.gününde yapılan klinik ve hematolojik muayenelerde her 2 gruptaki hastaların iyileştiği tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç

Enzootik pneumoni 2-6 aylık buzağılarda predispozisyon yaratan stres faktörlerinin etkisi ile virus ve bakterilerin meydana getirdiği kompleks bir hastalıktır^{10,13}. Materyalimizi oluşturan buzağuların 3-6 aylık olması, ani hava değişimini takip eden günlerde ateş, kalp frekansı ve solunum sayısında artma, öksürük, burun akıntısı, tracheal palpasyonda hassasiyet, akciğer oskultasyonunda veziküler ve bronşial seslerde sertleşme saptanması enzootik pneumoniyi karakterize etmektedir.

Enzootik pneumoninin tedavisinde sekonder bakteriel enfeksiyonları kontrol etmek ve yangıyı sınırlandırmak amacıyla farklı ilaç grupları kullanılmaktadır^{10,12}. Enrofloksasin geniş spektrumlu aktivitesi ve intrasellüler bakterisidal etkisi ile pneumoni tedavisinde öncelikli tercih

edilen antibakteriyellerdir^{1,3,16,20,21,24}. NSAID'ların solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde antibakteriyellerle kombine edildiğinde etkili olduğu bildirilmiştir^{10,14,15,17,25-27}. Longo ve ark.¹⁴ enzootik bronkopnömoni tedavisinde spiramycin ile ketoprofen kombinasyonunun yalnız spiramycin uygulamasına göre daha etkili olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada ise antibakteriyel olarak enrofloksasin, NSAID olarak ta fluniksin meglumin kullanılmış ve her iki grupta da tedavi sonucu klinik bulgularda düzelmeler tespit edilmiştir. Winter ve Hofman²², 17 kronik bronchopneumonili buzağıdan enrofloksasin uyguladıktan 8 gün sonra 11'nin iyileştiğini, 4'ünün diğer antibakteriyel kullanımına ihtiyaç gösterdiğini, 2'sinin ise öldüğünü tespit etmişlerdir. Kürşat ve ark.²⁸ ise 4 gün süreyle enrofloksasin uyguladıkları pneumonili buzağuların %90'nın iyileştiğini, komplike olmamış olgularda tedavinin ilk 24.-48. saatlerinde pneumoni belirtilerinin ortadan kalktığını saptamışlardır. Yalnız enrofloksasin uyguladığımız I.grupta ölüm şekillenmemesi; hastalığın akut dönemde tespit edilmesi ve erken tedavi edilmesinden kaynaklanabilir.

Birinci ve II.grupta ateşin yükselmesinde etyolojide rol oynayan etkenlerin PGE₂ üretimini artırarak termoregulator merkezi uyarması^{12,25,26} etkili olabilir. Beden sıcaklığının I.grupta 3.günden ($p<0.001$), II.grupta ise 2.günden itibaren ($p<0.001$) azalması; fluniksin megluminin PG inhibisyonu ile antipiretik etki oluşturmaktan^{1,10} ileri gelebilir. Bu bulgu Lockwood ve ark²⁷,nın ateşin antibiyotik ile fluniksin megluminin kombine edildiği grupta 24 saat sonra, yalnız antibiyotik kullanılan gruba göre daha fazla azaldığını saptamaları ile benzerlik göstermiştir.

Enzootik pneumonide vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmek, respiratorik asidozu kompanze etmek ve doku oksijenizasyonunu devam ettirebilmek amacı ile kalp ve solunum frekansında artma şekillenmektedir¹⁸. Bu çalışmada solunum sayısının ilk günlük klinik muayenelerde yüksek olarak saptanması; yüksek ateş, bronkokonstriksiyon, bronş ve alveollerin yandaş eksudat ile dolmasından⁸ kaynaklanabilir. II.grupta solunum sayısının 2., 3., 5. ve 7. günlerde ($p<0.01$); kalp frekansının da 2. günden itibaren I.gruba göre daha az olması fluniksin megluminin periferik dolaşımı düzenlemesi ve kalp debisini artırması ile respiratorik ve

metabolik asidozu kompanze etmesindeki başarısından ileri gelebilir. Fluniksın megluminin kardiovasküler ve solunum sistemindeki yangısal değışiklikleri baskılamasından^{1,25,29} dolayı akciğer oskultasyon bulgularının II.grupta 2.günden itibaren düzelmeğe başladığı tespit edilmiştir.

Total lökosit sayısı ve nötrofil oranının viremik fazda azaldığı, sekonder bakteriel enfeksiyon şekillendiğinde arttığı bildirilmiştir³⁰. Her iki grupta ilk muayenelerde total lökosit sayılarının normal sınırlarda tespit edilmesi materyalimizi oluşturan buzağuların viremik fazdan çıktığını düşündürmüştür. Tedavi ile birlikte total lökosit sayısının I. ve II.grupta artması ($p<0.05$), ancak gözlem periyodunda normal sınırlar içinde kalması; uygulanan tedavinin etkinliğini ortaya koymaktadır. Nötrofil oranı I.grupta 2.günden itibaren artarken, II.grupta azalması; fluniksın megluminin cyclooxygenase enzim inhibisyonu ile yangıyı sınırlandırmasından^{26,29,31} kaynaklanabilir. Fluniksın megluminin antibakteriel savunma için gerekli olan leukotrienleri baskılamadan PG'leri inhibe ettiği^{1,14}, lökosit fonksiyonları üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğu ve lökosit migrasyonuna yol açmadığı ileri sürülmüştür^{25,26}.

Her iki grupta temparatür, solunum sayısı, öksürük ve iştah gibi klinik bulgulardaki iyileşmeğe paralel olarak hastalık skorlarında da azalma saptandı ($p<0.001$). II.gruptaki hastaların temparatürü daha yüksek olmasına rağmen, hastalık skorlarındaki azalma I.gruba göre daha belirgin ($p<0.05$) olmuştur. Bu bulgunun flunixin megluminin antipiretik, analjezik, antitrombotik, antiendotoksin ve anti - inflamatuvar etkilerinin^{1,6,27,31} bir sonucu olabileceği düşünölmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışma ile enrofloksasinin tek doz olarak uygulanan fluniksın meglumin ile kombine edildiğinde özellikle yüksek ateş ile seyreden buzağı enzootik pneumonilerinin tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabileceği ve beraberinde tedavi süresinin kısaltılabileceği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. BARRAGRY, T.B.: Veterinary Drug Therapy, Lea & Febiger, Philadelphia, 1994.
2. SMITH, R.A.: Therapeutic management of the bovine respiratory disease complex. In" Bovine Respiratory Disease - sourcebook for the veterinary professional", Schering-Plough Animal Health, USA, 49-56, 1996.
3. BRYSON, D.: Infectious bovine respiratory disease - emerging issues and progress towards control, XIX World Buiatrics Cong., Vol I, Edinburg, 8-12 July, 1-8, 1996.
4. BLOOD, D.C.: Enzootic pneumonia of calves. In" Pocket Companion to Veterinary Medicine", Bailliere Tindall, 407-410, 1997.
5. LEKEUX, P.: Bovine respiratory disease complex. International symposium on bovine respiratory disease new therapeutic advances, Schering-Plough Animal Health, USA, 7-12, 1994.
6. FRASER, C.M.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). In" The Merck Veterinary Manual", 7th edition, Merck & Comp., Inc., 1504-1506, 1991.
7. GRIFFIN, D.: Etiology, pathogenesis and clinical signs of bovine respiratory disease. In" bovine respiratory disease - sourcebook for the veterinary professional", Schering-Plough Animal Health, USA, 6-11, 1996.
8. OLAERT, J., VAN DE WEERDT, M.L., LEKEUX, P.: Ketoprofen versus dexamethosone anti-inflammatory treatment in a calf pasteurilosis model, XIX World buiatrics Cong., Edinburg, 8-12 July, 28-29,1996.
9. CALDOW, G.L.: Diagnostic field result in bovine respiratory disease in Scotland, XIX World Buiatrics Cong., Edinburg, 8-12 July, 48-49, 1996.
10. KIROPAS, A.L.: Enzootic pneumonia in calves: Clinical and morphologic features. In" The Compendium Collection Infectious disease in Food Animal Practice", New Jercey, 69-78, 1993.
11. WEEKLY, L.B., VEIT, H.P., EYRE, P.: Bovine pneumonic pasteurilosis. Part II. clinical presentation on treatment, Comp. Cont. Edu., 20, 2, 56-62, 1998.
12. SMITH, J.A.: Enzootic Pneumonia. In" Large Animal Internal Medicine", Edit. B.P. Smith, The C.V.Mosby Comp., Philadelphia, 579-581, 1990.
13. ANDREWS, A.H.: Calf respiratory disease. In" Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle", Edit. A.H. Andrews, 1st edition, Blackwell Scientific Pub., London, 202-212, 1992.
14. LONGO, F., CONSALVİ, P.J., VAN GOOL, F.: Antipyretic effect of ketoprofen in the treatment of respiratory diseases in cattle, XVIII world Buiatrics Cong., 1 september, Bologna, 1343-1345, 1994.
15. SCOTT, P.R.: Field study of undifferentiated respiratory disease in housed beef calves, Vet. Rec., 134, 13, 325-327, 1994.
16. KATOH, T., KOYA, M., WATANABE, E., SAKAI, J.I., OGATA, Y., HIKINUMA, T.: Antibiotic susceptibilty of microbial isolates from nasal swabs of bovine pneumonic cases, Journal of

- the Japan Veterinary Medical Association, 49, 2, 81-84, 1996.
17. MADELANAT, A., DABATLE, J.P., LOCKWOOD, P., VARMA, K.J., CHOPPE, L.: The efficacy of florfenicol compared with that of long acting spiramycin, both combined with flunixin meglumine, for treating bovine respiratory disease in veal calves, *Recueil de Médecine Veterinaire*, 173, 4-5-6, 113-119, 1997.
 18. GIBS, H.A., BOTTLNER, A.: The use of cefquinome in the treatment of respiratory disease in cattle, XVIII World Buiatrics Cong., 1 september, Bologna, 535-538, 1994.
 19. WETZSTEIN, H.G., SCHMEER, N.: In vitro bactericidal activity and post antibiotic effect of enrofloxacin against *Mycoplasma bovirhinis*, XIX World Buiatrics Cong., Edinburg, 8-12 july, 47, 1996.
 20. BALL, H.J., REILLY, G.A.C., BRYSON, D.G.: Antibiotic susceptibilty of *Mycoplasma bovis* strains isolated in Northern Ireland, *Irish Veterinary journal*, 48, 9, 316-318, 1995.
 21. BALMER, T.V., WILLIAMS, P., SELMAN, I.E.: Clinical efficacy of carprofen as a adjunctive therapy in calf pneumonie, XIX World Buiatrics Cong., Vol I, Edinburg, 8-12 july, 61-64, 1996.
 22. WINTER, T., HOFMANN, W.: Treatment of chronic bronchopneumonia in calves with the macrolide antibiotic tilmicosin, *Practische Tierarzt*, 75, 4, 302-308, 1994.
 23. VERHOEFF, J., WIERDA, A., VULPEN, C., DORRESTEIN, J., VON-VULPEN, C.: Flunixin meglumine in calves with natural bovine respiratory syncytial virus infection, *Vet. Rec.*, 118, 1, 14-16, 1986.
 24. HAMM, M., WOLLEN, T., DAVIDSON, J., TER HUNE, T., LECHTENBERG, K., ALPLEY, M., WRAY, M., BECHTOL, D., WAITE, A., COPELAND, D.: Clinical evaluation of the efficacy of enrofloxacin given a single dose for the treatment of bovine respiratory disease, XIX World Buiatrics Cong., Vol I, Edinburg, 8-12 july, 58-60, 1996.
 25. LEES, P., MAY, S.A.: Inflammation and anti-inflammatory drugs. In "Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle", Edit. A.H. Andrews, 1st edition, Blackwell Scientific Pub., London, 843-853, 1992.
 26. LEKEUX, P., VAN DE WEERTT, M.L.: Use of anti-inflammatory drugs in the treatment of bovine respiratory disease complex, XIX World Buiatrics Cong., Edinburg, 8-12 july, 45-49, 1996.
 27. LOCKWOOD, P.W., JOHNSON, J.C., JOHNSON, E.D.: Flunixin meglumine as an adjunct to antibacterial therapy, XIX World Buiatrics Cong., Edinburg, 8-12 july, 50-53, 1996.
 28. TURGUT, K., ERGANİŞ, O., BAŞOĞLU, A.: Therapeutic effects of enrofloxacin on pneumonic and diarrhoeic calves, *S.Ü.Vet.Fak.Derg.*, 8, 1, 55-57, 1992.
 29. SELMAN, I.E., ALLAN, E.M., GIBS, H.A., WISEMAN, A., YOUNG, W.B.: Effect of anti-prostaglandin therapy in experimental parainfluenza type 3 pneumonia in weaned, conventional calves, *Vet. Rec.*, 115, 101-105, 1984.
 30. BENJAMIN, M.M.: Outline of veterinary Clinical Pathology, 3th Ed., The Iowa State University Press, Iowa, 1978.
 31. KOPCHA, M., KANEENE, J.B., SHEA, M.E., MILLER, R.A., AHL, A.S.: Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in food animal practice, *J.A.V.M.A.*, 201, 12, 1868-1872, 1992.