

SÜTÇÜ İNEKLERİN SUBKLİNİK MASTİTİSLERİNDE
CEFOPERAZONE'UN ETKİSİ ÜZERİNDE ÇALIŞMA

*Studies on the effectiveness of Cefoperazone on subclinical
mastitis of dairy cows*

Erol ALAÇAM¹
Tevfik TEKELİ²
Yavuz SEZEN³
Osman ERGANİŞ⁴

Summary : In this study the effectiveness of Cefoperazone injected intracisternally against to different bacterias was investigated in subclinically infected cows.

The udder quarters of 52 Swedish Red cows Within 3-13 years old were used as materials. They were all in the first month of lactation.

Quarter samples were screened for the California Mastitis Test (CMT), and milk samples were collected aseptically from the infected udders. After a direct microscopic somatic cell count was carried out on all positive samples, they were cultured and antibiograms were tested.

Pathazone (Cefoperazone sodium, 258.8 mg, Pfizer) was injected intracisternally in a single dose to the subclinically infected quarters after evening milking and rested in the quarters at least for 12 hours. Seven days later, the milk samples were collected and cultured again. The samples which are free from the pathogen isolated from the first sample were decided as a cured.

The microorganisms isolated from the infected quarters were found to be 50.44% for staphylococcus, 30.75% for streptococcus. The positive

-
- (1) Prof. Dr., S. Ü. Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya.
 - (2) Yrd. Doç. Dr., S. Ü. Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya.
 - (3) Yrd. Doç. Dr., S. Ü. Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya.
 - (4) Arş. Gör., S. Ü. Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya.

results of the treatment were 83.33 - 100% in streptococcus and only 44.44% in staphylococcus infections.

As a conclusion, Cefoperazone sodium was found effective against to most of the subclinical mastitis agents as they are in the clinical cases.

Özet : Bu çalışmada Cefoperazone sodium subklinik mastitisli ineklere meme içi yolla uygulanarak, değişik mikroorganizmalara karşı sağıtım şansı araştırıldı.

Araştırmada materyal olarak, 52 adet İsviçre Esmeri ırkı ineğe ait subklinik mastitisli meme bölümü kullanıldı. Bu hayvanların tamamı laktasyonun ilk 5 ayı içinde bulunuyorlardı.

Subklinik mastitisli hayvanlar önce California Mastitis Testi (CMT) ile saptandıktan sonra, aseptik şartlarda süt örnekleri alınarak laboratuvarında idantifikasyon, antibiyogram ve somatik hücre sayımları yapıldı.

Hasta memelere, akşam sağımından sonra tek doz Pathozone (Cefoperazone sodium, 258.8 mg, Pfizer) intrasisternal olarak uygulandı ve ilacın meme içinde 12 saat kalması sağlandı. Yedi gün sonra yeniden alınan süt örneklerinde, ilk etkenin izole edilemediği olgular sağıtılmış olarak kabul edildi.

Subklinik mastitisli memelerden idantifiye edilen etkenler, stafilkoklar %50.44, streptokoklar %30.75 olarak saptandı. Tedavi sonuçları ise, streptokoklara karşı %83.33 - 100 oranlarında değişirken, Staph. aureus enfeksiyonlarına karşı ancak %44.44 oranında kaldı.

Sonuç olarak Cefoperazone sodium akut mastitislerde olduğu gibi, subklinik mastitislerde de tek bir enjeksiyonla, özellikle streptokok ve corynebacterium türlerinde önemli oranda başarı sağlayabilmektedir.

Giriş

Subklinik mastitis, meme bezinde ve sütte makroskopik bir semptom göstermeden seyreden, ancak sütte hücre sayısının (polimorfonükleer) artması ve patojen etkenlerin izolasyonu ile teşhis edilebilen bir meme yangısıdır. İnekler arasında kolayca yayılabildiğinden, sütçü sürülerde önemli boyutlara ulaşan parasal kayıplara neden olabilir.

Philpot (18), yetiştirmelerde bu tip mastitislere, klinik olanlara kıyasla 40 - 50 defa daha fazla rastlanabileceğini ileri sürmektedir.

Mastitislerin oluşmasında birçok mikroorganizma rol oynayabilir. Wilson (27), subklinik mastitislerin %95 inde stafilkokok ve streptokokla-

rın etken olduğunu bildirmektedir. Chander ve Baxı (5), ile Hunter ve Jeffrey (10), yaptıkları çalışmalarda, subklinik mastitislerden, sırasıyla %68,6, 67 oranında stafilokok ve %18, 20 streptokok türlerini izole ettiklerini ileri sürmektedirler.

Arda ve İstanbulluoğlu (3), Ankara çevresinde yaptıkları bir çalışmada, subklinik mastitisli sütlerden; Staph. aureus (%31.1), Strep. agalactiae (%15.1), E. coli (%10.4), Candida albicans (%8.8), C. pyogenes (%8.3), Staph. epidermidis (%7.2), Strep. dysgalactiae (%2.6), Strep. uberis (%2.6) türlerini izole etmiştir.

Subklinik mastitislerin sağıtımında en uygun yol, etkili ilacın, meme içine lokal olarak uygulanmasıdır (13, 15, 31). Parenteral sağıtımın bu tip mastitislerde etkisiz kaldığı bildirilmektedir (18, 29).

Laktasyonda bulunan ve kuruya çıkan inekler üzerinde yapılan karşılaştırmalı sağıtım denemelerinde, kullanılan ilaca bağlı olmaksızın, kuru dönemdeki tedavinin daha etkili olduğu saptanmıştır (11, 12, 23, 26). Ancak laktasyonun başındaki ve ortasındaki ineklerde süt kaybını ve bulaşmaları önlemek, etkeni sürüden çabuk eradike edebilmek amacıyla sağıtımın hemen uygulanmasının yerinde olacağı düşünülmektedir (6, 19).

Çeşitli araştırmacılar (21, 24, 25, 30), değişik antibiyotikleri meme içine enjekte ederek başarılı sonuçlar elde ettiklerini ileri sürmektedirler. Bunlar arasında 1. ve 2. generasyon semisentetik cephalosporinler, bakterisid özellikleri ile, bu alanda kullanılan önemli bir gurup antibiyotiklerdir (7, 9). Cefoperazone ilk defa 1984 yılında Anderson ve Craven (2) tarafından meme dokusunda yavaş emilen ve etkili bir antibiyotik olduğu saptanarak kullanma sahası bulan, 3. generasyon bir cephalosporindir. Gram (+) ve (-) mikroorganizmalara etkili, betalaktamaz aktivitesine karşı güçlü bir bakterisid olduğu ileri sürülmektedir. Cefoperazon ile yapılan saha çalışmalarında, klinik mastitislere karşı, klinik olarak %90, bakteriyolojik olarak %70'e varan oranlarda etkili olduğu bildirilmektedir (28).

Bu çalışmada ise Cefoperazone sodium, subklinik mastitisli ineklerde, meme içine tek dozda uygulanarak, değişik mikroorganizmalara karşı etkileri araştırılmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada materyal olarak, yaşları 3 - 13 arasında değişen, İsviçre Esmeri ırkından 52 adet sütçü inek kullanıldı. Seçilen hayvanların tamamı laktasyonun ilk 5 ayı içinde bulunuyorlardı. TİGEM, Konya ve Konuklar Tarım İşletmelerine ait olan materyalin hepsi makina ile sağılıyordu.

Materyal seçimi için 147 adet ineğe ait 588 meme lobu Kaliforniya Mastitis Testi (CMT) ile taranarak 83 adet subklinik mastitis olgusu (%14.11) saptandı. CMT sonuçları Schalm ve ark. (22)'na göre (-), (+1), (+2), (+3) şeklinde değerlendirildi, Teste göre (+1) ve (+2) gösterenler subklinik mastitis olarak kabul edildi.

Elliiki adet hasta memeden, aseptik şartlarda, 20 şer ml süt örneği alındı. Bu amaçla akşam sağımından önce, meme başları alkollü pamuk ile iyice dezenfekte edildi, birkaç çekim süt dışarı atılıp, örnekler steril tüplere toplandı. Alınan örnekler termos içinde +4C derecede laboratuvara iletildi.

Laboratuvarda bilinen yöntemlerle, bakteriyolojik idantifikasyon ve antibiyogramlar (8) ile polimorfonukleer lökosit sayımları (22) yapıldı.

Tedavi olarak, akşam sağımını takiben, yine aseptik şartlarda, 52 meme lobuna birer doz Pathozone* intrasisternal olarak uygulandı. Daha sonra memelere masaj yapılarak ilacın meme içinde yayılması sağlandı. İlacın meme içinde 12 saat tutulmasından sonra, normal sağımlarına devam edildi. İlaç uygulanan memelerin sütlerinin 3 gün süre ile kullanılmaması önerildi.

İlaç uygulamasından 7 gün sonra yeniden süt örnekleri alınarak mikrobiyolojik yoklamalar tekrarlandı. İlk örnekte rastlanan mikroorganizmanın yeniden idantifiye edilemediği ve başkaca üremenin görülmediği olgular sağıtılmış olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma bulguları tablo 1-5 te özetlenmiştir.

Tablo 1 de CMT ve lökosit sayımı sonuçları sunulmuştur.

Tablo 1. CMT ve lökosit sayımı bulguları

n	CMT				Lökosit sayısı			
	+1		+2		500.000 - 1 milyon		> 1 milyon	
	n	%	n	%	n	%	n	%
52	35	67.30	17	32.69	24	46.15	28	53.84

(*) Pathozone^R : Cefoperazone sodium, 258.8 mg, Pfizer.

Tablo 2 de 52 adet subklinik mastitisli meme lobundan alınan süt örneklerinden idantifiye edilen mikroorganizmalar görülmektedir.

Tablo 2. Subklinik mastitisli memelerden idantifiye edilen mikroorganizmalar.

Mikroorganizma	Adet	%
Staph. aureus	18*	34.61
Staph. epidermitis	8	15.38
Strep. dysgalactiae	6	11.53
Strep. uberis	4	7.69
Strep. agalactiae	1	1.92
α hemolitik streptokok	1	1.92
γ hemolitik streptokok	4	7.69
Corynebacterium spp.	4	7.69
Mikrokok	1	1.92
İzolasyon yapılamayan	11	21.15

(*) Bazı olgularda mikts enfeksiyon olarak bulunmaktadı.

Tablodan da izleneceği üzere 11 memede CMT ve hücre sayımı sonuçlarına göre lökosit sayıları yüksek çıkmakla birlikte saprofit veya patojen bir mikroorganizma izole edilememiştir. Bu durum non-enfeksiyöz bir mastitise bağlı olabileceği gibi uygulanan yöntemlerle saptanamayacak bir mikroorganizmaya da bağlı olabilir.

Tablo 3 te Cefoperazone'un, idantifiye edilen mikroorganizmalara karşı invitro etkileri, oluşturduğu zonlara göre değerlendirilerek gösterilmiştir.

Tablo 3. Cefoperazone'un invitro etkileri (antibiyogram sonuçlarına göre)

Mikroorganizma	n	+++	++	+	-
Staph. aureus	18	6	2	5	5
Staph. epidermitis	8	5	3	—	—
Strep. dysgalactiae	6	—	4	2	—
Strep. uberis	4	—	2	2	—
Strep. agalactiae	1	—	1	—	—
α hemolitik streptokok	1	—	—	—	1
γ hemolitikstreptokok	4	—	3	1	—
Corynebacterium spp.	4	—	4	—	—
Mikrokok	1	—	—	1	—

(—) tamamen dirençli, (+) Orta duyarlı, (++) Duyarlı
(+++) Çok duyarlı.

Tablo 4 te Cefoperazone'un meme içine uygulanmasını izleyen 7 gün sonra alınan süt örneklerinin kontrol sonuçları görülmektedir. Aynı etkenin 2. defa izole edilmediği olgular sağıtılmış olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4. Sağıtım yapılan memelerde mikrobiyolojik iyileşme oranları.

Mikroorganizma	Sağıtılan olgu sayısı	Bakteriyolojik iyileşme sayısı	%
Staph. aureus	18	8	44.44
Staph. epidermitis	8	7	87.50
Strep. dysgalactiae	6	5	83.33
Strep. uberis	4	4	100
Strep. agalactiae	1	1	100
∞ hemolitik streptokok	1	—	0
γ hemolitik streptokok	4	4	100
Corynebacterium spp.	4	4	100
Mikrokok	1	1	100

Tablo 5 in hazırlanış amacı ise, ineğin yaşının sağıtım üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Tablo 5. Yaşlara göre sağıtım sonuçlarının değerlendirilmesi.

Yaş (Yıl olarak)	n	Sağıtım sonuçları			
		+		-	
		Adet	%	Adet	%
≤6	25	18	72	7	28
>6	19	13	68.42	6	31.57
Toplam	44*				

(*) Bakteriyolojik izolasyon yapılamayan memelere uygulanan sağıtımlar değerlendirilmemiştir.

Altı yaşın üzerindeki ineklerde tedavi sonucu başarı oranı ortalama %3.57 lik bir düşüş göstermektedir.

Tartışma ve Sonuç

Subklinik mastitis olgularından çeşitli mikroorganizmalar izole edilmektedir. Bunlar arasında stafilokok ve streptokok türleri en sık görülenlerdendir. Yurdumuzda yapılan 4 ayrı çalışmada Alibaşoğlu ve ark. (1), Arda ve İstanbulluoğlu (3), İzgür (11) ve Özer (17), sırasıyla stafi-

lokoklara %65.4, 38.3, 27.70, 42, streptokoklara ise 12.5, 20.3, 38.47, 11.4 oranlarında rastladıklarını bildirmektedirler. Chander ve Baxı (5) bu oranı stafilokok türleri için %68.6, streptokoklar için %16 olarak tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada ise stafilokoklar %50.44, streptokoklar ise %30.75 olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda özellikle Staph. aureus'un en sık rastlanan etken olduğu göze çarpmaktadır. Bu mikroorganizma bütün dünyada sütçü yetiştirmelerin en yaygın ve kontrolü en güç olan enfeksiyon etkeni olarak bilinmektedir (4).

Subklinik mastitislerin sağıtımında en etkili yöntem, laboratuvar bulgularına dayanılarak etkili antibiyotiğin meme içine lokal olarak uygulanmasıdır. Parenteral antibiyotik enjeksiyonları, küratif dozda antibiyotiğin kan - meme engelini aşamaması nedeniyle, bu tip mastitislerde etkisiz kaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (13, 18, 29).

Üçüncü generasyon, semisentetik cephalosporinlerden olan Cefoperazone gram (+) ve (-) mikroorganizmalara etkili ve beta - laktamaz aktivitesine karşı güçlü bir antibiyotik olarak bildirilmekte ve meme içi hazırlanan preparatların özellikle akut mastitislerde klinik olarak %77 - 90, bakteriyolojik olarak da %60 - 76 oranında başarılı olduğu ileri sürülmektedir (2, 28).

Wilson ve ark. (28), akut mastitisli inekler üzerinde Cefoperazone ile yaptıkları çalışmada streptokok enfeksiyonlarına karşı %84 klinik ve %65 bakteriyolojik cevap alabildiğini bildirmektedirler.

Harris ve ark. (9), birinci generasyon cephalosporinlerden Cephaxole'u penisilin ile kombine olarak kullanmışlar ve akut mastitislerde değişik streptokok türlerine karşı ortalama %87 Staph. aureus'a karşı ise %62 oranında başarı sağlayabilmişlerdir. Bu çalışmada da Cefoperazone uygulaması ile streptokok enfeksiyonlarında %83.33 - 100 oranında bakteriyolojik iyileşme elde edilirken, Staph. aureus enfeksiyonlarında ancak %44.44 oranında bir başarı sağlanabilmiştir. Buddle (4), stafilokoklara karşı olan bu yetersizliği, etkenin memenin kanallar sistemini delerek ara dokuya yerleşmesine ve burada apseler oluşturarak çevresindeki kapsulası ile meme içine verilen antibiyotiklerden korunabilmesine bağlamaktadır.

Subklinik mastitislerde sağıtımın hayvan kuruda iken veya kuruya çıkartılması ile yapılması ile daha başarılı sonuçlar alınabileceği birçok araştırmacının ortak fikridir (16, 23, 26). İzgür (11), kuru dönemde yaptığı tedavilere %84.37, laktasyondakilere ise %78.78 oranında sonuç aldığını ileri sürmektedir. Plommet ve Loudec (20), laktasyonda bulunan ineklerde yaptıkları tedavilere streptokokkal enfeksiyonlarda %75 - 95, stafilokokal olanlarda ise ancak %30 - 60 cevap alabildiklerini söylemek-

tedirler. Bu çalışmada ise, materyalin tamamının laktasyonun ilk 5 ayı içinde bulunmaları nedeniyle, süt kayıpları düşünülerek, laktasyonda iken sağıtılmaları öngörüldü. Bu durumun sağıtımın etkisini bir ölçüde etkilediği kanısındayız.

Miller ve ark. (14), ineklerde yaş ilerledikçe mastitislere karşı pre-dispozisyonun arttığını ve keza memenin hırpalanmasına bağlı olarak yaşlı hayvanlarda sağıtım şansının da azalabileceğini bildirmektedirler. Sunulan çalışmada da 6 yaşına kadar olan ve 6 yaştan ileri hayvanlar arasında yapılan kıyaslamada, sağıtımda başarı oranı genç olanlarda %3.58 oranında daha iyi gözükmektedir.

Sonuç olarak, değişik mikroorganizmalara bağlı olan subklinik mastitis olgularında, cefoperazon sodium'un tek bir meme içi uygulaması ile yapılan bu çalışmada özellikle streptokok ve corynebacterium türlerine karşı gayet iyi sonuçlar elde edilmiştir. Staph. aureus'a karşı, diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, invivo uygulamalar yeterli etkiyi sağlayamamıştır. Bu nedenle bu türün oluşturduğu mastitislere karşı, sağım hijyenine özen gösterilmesi, sağım sonrasında memenin bir antiseptik solusyona batırılması (teat dipping) ve kuruya çıkarken antibiyotik uygulamaları ile korunma sağlanmasının daha etkili olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

- 1 — Alibaşoğlu, M., Doğaneli, M. Z. ve Keskin-tepe, H. (1969). Süt ineklerinde mastitislerin insan ve hayvan sağlığı yönünden araştırılması. A. Ü. Vet. Fak. Derg., XVI, 2, 122 - 145.
- 2 — Anderson, J. and Craven, N. (1984). Assessment in the mouse of cefoperazone as a treatment for mastitis. Vet. Rec., 114, 607 - 612.
- 3 — Arda, M. ve İstanbulluoğlu, E. (1978). Mastitislere sebep olan anaerop, mycoplasma ve mantarların izolasyonu, idantifikasyonu ve bunlara karşı etkili antibiyotik ve fungusitlerin saptanması. TÜBİTAK, VHAG - 254 nolu proje.
- 4 — Buddle, B. M. (1978). Epidemiology of bovine staphylococcal mastitis. Presented to the Seminar «A new look at mastitis» held in Hamilton on 30 th January.
- 5 — Chander, S. and Baxi, M. (1975). Diagnosis and treatment of sub-clinical mastitis in cows. Indian Ve.. J., 52, 4, 275 - 281.
- 6 — Davis, W. T., Maplesden, D. C., Natche, R. P. and Philpot, W. N. (1974). Sodium Cloxacillin for treatment of mastitis in lactating cows. J. Dairy Sci., 58, 12, 1822 - 1827.

- 7 — *Evans, J. M.* (1978). The development of new cephalosporins to treat and prevent mastitis. Presented to the seminar «A new look at mastitis» held in Hamilton on 30 th January.
- 8 — *FIL - IDF Bulletin* (1981). Laboratory methods for use in mastitis work. Document: 132.
- 9 — *Harris, A. M., Davies, A. M., Marshall, M. J., Evans, J. M., Hendy, P. G. and Watson, D. J.* (1977). The treatment of clinical mastitis with cephoxazole and penicillin. *Vet. Rec.*, 101, 4 - 7.
- 10 — *Hunter, A. C. and Jeffrey* (1975). Subclinical mastitis in suckler cows. *Vet. Rec.*, 96, 442 - 447.
- 11 — *İzgür, H.* (1980). İneklerde Subklinik Mastitislerin Sağaltımları Üzerine Çalışmalar. (Doktora Tezi) A. Ü. Vet. Fak., Ankara.
- 12 — *Keintzel, H.* (1974). Untersuchungen Über Die Behandlung der Subklinischen Mastitis mit Langzeit Penicillin bei Milcküher Während de Laktotionsruhe. (Inaug. Dissert.) Tierärztliche Hochschule, Hannover.
- 13 — *MacDiarmid, S. C.* (1978). Pharmacokinetics of antibiotics used against mastitis by the systemic or intramammary route. Presented to the seminar «A new look at Mastitis» held in Hamilton on 30 th January.
- 14 — *Miller, R. H., Smith, J. W., Hooven, N. W. and Pearson, R. G.* (1973). Factors affecting variation in several measures of clinical mastitis in a herd of Holstein Cattle. *J. Dairy Sci.*, 56: 666.
- 15 — *Mol, H.* (1975). Antibiotics and milk (Thesis). Rijksuniversiteit te Utrecht.
- 16 — *Mwakipesile, S. M., Holmes, C. W. and Moore, Y. F.* (1983). Antibiotic therapy for subclinical mastitis in early lactation: effects on infection. somatic cell count - milk production. *N. Z. Vet. J.*, 31: 192 - 195.
- 17 — *Özer, İ.* (1960). Ankara süt ineklerinde «stafilokok» mastitisler üzerinde araştırmalar. A. Ü. Vet. Fak. Yayınları. No: 120.
- 18 — *Philpot, W. N.* (1970). Modern mastitis management. *Vet. Scope*, XV, 1, 3 - 10.
- 19 — *Philpot, W. N.* (1979). Control of mastitis by hygiene and therapy. *J. Dairy Sci.*, 62, 168 - 176.
- 20 — *Plommet, M. and LeLovedec, C.* (1975). The role of antibiotic ther-

- apy during lactation in the control of subclinical and clinical mastitis. Proc. Seminar on Mastitis Control, Int. Dairy Fed., Brussels, Belgium.
- 21 — *Fedaelli, G., Nani, S., Ruffo, G., Socci, A. and Guallini, L.* (1971). The use of Rifamycin SV in the Treatment of Bovine Mastitis. *Vet. Rec.*, 88, 297 - 304.
- 22 — *Schalm, O. W., Carrol, F. J. and Jain, N. C.* (1971). «Bovine Mastitis», Lea - Febiger, Philedelphia.
- 23 — *Schultze, W. D. and Mercer, H. D.* (1976). Nonlactating - cow therapy with a formulation of penicillin and novobiocin: Therapeutic and prophlactic effects. *Am. J. Vet. Res.*, 37, 11, 1275 - 1279.
- 24 — *Steffan, J., Chaffaux, S. T. Balloy, D. et Prikasky, M.* (1984). Prevention et guerison des infections mammaires durant la periode de tarissement. *Rec. Med. Vet.*, 160 (1), 35 - 42.
- 25 — *Swarbrick, O.* (1968). Intramammary treatment of Bovine Mastitis. *Vet. Rec.*, 82, 2 - 7.
- 26 — *Tekeli, T., Baysal, T. ve Gökçay, Y.* (1985). İneklerde subklinik mastitislerin kuru dönemde penisilin - streptomisin kombinasyonuyla sağıtımı üzerinde araştırmalar. *S. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 1, 71-79.
- 27 — *Wilson, C. D.* (1971). Mastitis Control. *Agriculture*, 78, 5, 208-214.
- 28 — *Wilson, C. D., Agger, N., Gilbert, G. A., Thomasson, C. A. and Tolling, S. T.* (1986). Field trials with cefoperazone in the treatment of bovine clinical mastitis. *Vet. Rec.*, 118, 1, 17 - 19.
- 29 — *Ziv, G.* (1980). Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy I: Parenteral treatment. *Vet. Med./SAC*, 2, 277 - 290.
- 30 — *Ziv, G.* (1980). Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 2: Practical - tharapeutic applications. *Vet. Mec./SAC*, 3, 469 - 474.
- 31 — *Ziv, G., Paape, M. J. and Dulin, A. M.* (1983). Influence of intramammary antibiotic products on phagocytosis of staphylococcus aureus by bovine leukocytes. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 3, 385 - 388.