

DOI: 10.30495/JVCP.2021.1884896.1251

"مقاله پژوهشی"

تأثیر درمانی ماربوفلوکساسین بر ورم‌پستان ناشی از *اشریشیاکولای* در گاوهای شیریجواد رحیمیان<sup>۱</sup>، جلال شایق<sup>۲\*</sup>، امیرعلی گلزاری<sup>۳</sup>

۱- دانش‌آموخته دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، واحد شبستر، دانشگاه آزاد اسلامی، شبستر، ایران.

۲- استادیار گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد شبستر، دانشگاه آزاد اسلامی، شبستر، ایران.

۳- دامپزشک بخش خصوصی، شرکت دامپروری آذربایجان خاوری، شبستر، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات: jalalshayegh@gmail.com

(دریافت مقاله: ۹۹/۵/۲۵ پذیرش نهایی: ۹۹/۱۱/۲۵)

## چکیده

تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها بر ورم‌پستان‌های ناشی از باکتری *اشریشیاکولای* یکی از مخاطرات صنعت دامپروری است. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی اثر داروی ماربوفلوکساسین به عنوان یک داروی جدید و مقایسه آن با اثرات داروی انروفلوکساسین در ورم‌پستان‌های درجه I و II مربوط به *اشریشیاکولای* بود. بدین منظور تعداد ۹۰ راس گاو مبتلاء به ورم‌پستان درجه I و II شناسائی و در سه گروه، "آ" درمان با انروفلوکساسین، "ب" درمان با ماربوفلوکساسین، و "پ" به عنوان گروه شاهد با اعمال دارونما، طبقه‌بندی گردید. گاوهای مذکور تحت تیمار قرار گرفتند. بر اساس یافته‌ها، در گروه ماربوفلوکساسین ۲۸، در گروه انروفلوکساسین ۲۴ و در گروه شاهد ۲ مورد از گاوها درمان شدند. گاوهایی هم که در مدت حداکثر ۵ روز، درمان نشدند به عنوان گاوهای درمان‌ناپذیر در نظر گرفته شدند. نتایج تحلیل آماری داده‌ها، نشان از تأثیر معنی‌دار داروی ماربوفلوکساسین در مقایسه با دو گروه درمان با انروفلوکساسین و شاهد داشت ( $p < 0/001$ ). به نظر می‌رسد که برای درمان گاوهای مبتلا به ورم‌پستان درجه I و II ناشی از *اشریشیاکولای*، داروی ماربوفلوکساسین می‌تواند به عنوان یک داروی موثر در مقایسه با انروفلوکساسین مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: ورم‌پستان، *اشریشیاکولای*، انروفلوکساسین، ماربوفلوکساسین.

## مقدمه

گرفته‌اند. به ویژه این‌که در فرم شدید ورم‌پستان‌های ناشی از/شریشیاکولای، استفاده عمومی از این آنتی‌بیوتیک‌ها نتایج مطلوبی را در برداشته است. با این وجود گزارشات گوناگونی وجود دارند که نتایج ارزیابی ماربوفلوکساسین را به عنوان داروی ضد ورم‌پستانی ارزیابی نموده و نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. اخیراً داروهای نسل جدید فلورکینونی به صورت موثر در درمان طیف وسیعی از عفونت‌های حیوانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، از آن جمله از ماربوفلوکساسین در درمان بیماری‌های خوک، گاو، گربه و سگ به صورت وسیع استفاده می‌شود. همچنین تأثیر داروی مذکور به صورت آزمایشگاهی بر/شریشیاکولای جدا شده از ورم‌پستان به اثبات رسیده است (Grandemange, 2002; Poutrel *et al.*, 2008). در عین حال، داروی دانوفلوکساسین، از داروهای هم خانواده ماربوفلوکساسین، اثر آنتی‌بیوتیکی بسیار مطلوبی بر/شریشیاکولای‌های جدا شده از ورم‌پستان را نشان داده‌است (Kroemer *et al.*, 2011). در ایران هم انروفلوکساسین جزو داروهای انتخابی برای درمان ورم‌پستان‌های ناشی از/شریشیاکولای می‌باشد (Badiei *et al.*, 2008). با این وجود برخی مطالعات نشان از آن دارند که انروفلوکساسین به عنوان یک دارو علیه ورم‌پستان‌های حاصله از/شریشیاکولای به ویژه فرم حاد آن داروی موثری نیست (Fang and Pyörälä, 1996; Rantala *et al.*, 2002).

با توجه به مصرف فلورکینون‌ها در انسان و ضرورت محدود بودن آن در دام‌ها، می‌بایست زمانی از داروهای مذکور در دامپزشکی بهره برد که از اثر بخش بودن این داروها، در درمان بیماری مورد نظر اطمینان داشت (Meunier *et al.*, 2004). لذا استفاده از

ورم‌پستان یکی از بیماری‌های اقتصادی صنعت دامپروری به ویژه پرورش گاوهای شیری در سرتاسر دنیا (Halasa, *et al.*, 2007) و ایران می‌باشد که همین موضوع باعث شده‌است تا در ایران هم علاوه بر سایر نقاط جهان بررسی‌های زیادی در باب شیوه‌های تشخیص و درمان این بیماری صورت گیرد (Anzabi and Shaghghi, 2015; Hossieni Nejad and Mashak, 2016; Shokohi *et al.*, 2018). مهم‌ترین آثار اقتصادی ناشی از ضررهای حاصله از ورم‌پستان بر راندامان تولید شامل غیرقابل مصرف شدن شیر، کاهش کیفیت و مقدار تولید شیر و نیز افزایش هزینه درمان می‌باشد (Watts, 1988).

عوامل مختلفی در ایجاد ورم‌پستان دخیل هستند که عمده آن‌ها را عوامل باکتریایی تشکیل می‌دهند. مهم‌ترین باکتری مسبب ورم‌پستان محیطی، باکتری/شریشیاکولای است که می‌تواند به صورت خفیف تا شدید موجب ایجاد ورم‌پستان شود. با توجه به فراوان بودن این عامل در مقایسه با سایر عوامل ورم‌پستان محیطی، درمان آن بیشتر مورد توجه درمانگران ورم‌پستان قرار گرفته است. از این رو درمان‌های آنتی‌بیوتیکی متعددی در مورد درمان چنین ورم‌پستان‌هایی پیشنهاد شده‌است که معمولاً به صورت موضعی و عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرند. مقاومت آنتی‌بیوتیکی تولیدشده توسط باکتری علیه این آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل فراوانی مواجهه باکتری و قدرت بالای تطابق آن با شرایط جدید در مقایسه با عوامل مشابه شایع‌تر است. اخیراً داروهای گروه فلورکینون‌ها در درمان چنین ورم‌پستان‌هایی مورد توجه قرار

جدول ۱ انتخاب شدند. البته در هر ۳ گروه، فقط گاوهای که دارای یک کارتیبه دچار ورم‌پستان بودند انتخاب شدند. این کار به دو دلیل انجام شد: ۱- به خاطر این که گاوهایی که دارونما دریافت می‌کردند دچار ورم‌پستان‌های شدید نشوند و ۲- به خاطر یکسان‌سازی کارآزمایی انجام شده. ضمناً گاوهای انتخابی عاری از سایر بیماری‌ها بودند. بدین صورت که به محض مشاهده علائم، نمونه شیر اخذ شده و نمونه‌ها در لوله آزمایش استریل به آزمایشگاه ارسال گردیده (Fang and Pyörälä, 1996; Rantala et al., 2002) و تا زمان پاسخ‌دهی، دام‌ها صرفاً در وعده‌های ۳ ساعته دوشش مکرر می‌شدند و در صورتی که عامل *اشریشیاکولای* تشخیص داده می‌شد، وارد مطالعه گردیده و کاملاً به صورت دوسو کور تحت درمان قرار می‌گرفتند. گفتنی است که آزمایش آنتی‌بیوگرام هم بر روی *اشریشیاکولای*‌های جداشده انجام شد و مشخص گردید همه آن‌ها نسبت به هر دوی این داروها حساس می‌باشند. همچنین در گروه شاهد، دام‌ها به صورت مرتب دوشش می‌شدند تا عفونت تا حد امکان دفع شود و نیز به جای داروی ماربوفلوکساسین و انروفلوکساسین، از سرم نمکی استفاده می‌شد.

داروهای هم‌خانواده انروفلوکساسین چون ماربوفلوکساسین به عنوان یک داروی جانشین اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند. تاکنون مطالعات محدودی در خصوص اثر داروهای جدید خانواده فلورکینونی انجام شده است. لذا هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی تاثیر داروی ماربوفلوکساسین به عنوان یک داروی جدید و مقایسه آن با اثرات داروی انروفلوکساسین در ورم‌پستان‌های درجه I و II ناشی از باکتری *اشریشیاکولای* بود.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر در دامپروری آذربایجان خاوری (شیرین عسل) در بازه زمانی پاییز و زمستان سال ۱۳۹۸ به صورت پژوهشی میدانی انجام شد. بدین منظور، تعداد ۹۰ رأس گاو مبتلا به ورم‌پستان در ۳ گروه آزمایشی (هر گروه شامل ۳۰ رأس) مورد ارزیابی قرار گرفتند. در گروه "آ" گاوهای مبتلا با انروفلوکساسین و در گروه "ب" با ماربوفلوکساسین تیمار شدند. گروه "پ" هم به عنوان شاهد، فقط دارونما (سرم نمکی) دریافت کرد (House, 2020).

- انتخاب حیوانات مورد نظر: گاوهای شیری مورد استفاده در مطالعه حاضر، از گروه‌های مختلف، شامل گاوهای چند شکم‌زا که درگیر ورم‌پستان بوده‌اند، مطابق

جدول ۱- مشخصات و تعداد دام‌های استفاده شده در گروه‌های مورد آزمایش (رأس)

جمع	انروفلوکساسین "آ"	ماربوفلوکساسین "ب"	شاهد "پ"	گروه مورد آزمایش
۵۱	۱۴	۲۰	۱۷	گاوهای دارای سابقه ورم‌پستان
۳۷	۱۵	۱۱	۱۱	گاوهای دارای ورم‌پستان درجه I
۵۳	۱۵	۱۹	۱۹	گاوهای دارای ورم‌پستان درجه II
۳۶	۶	۲	۲۸	گاوهای درمان نشده

۵۴	۲۴	۲۸	۲	گاوهای درمان‌شده
۲۴	۸	۸	۸	گاوهای با زایش شکم دوم
۳۰	۱۲	۸	۱۰	گاوهای با زایش شکم سوم
۱۸	۴	۸	۶	گاوهای با زایش شکم چهارم
۷	۴	۲	۱	گاوهای با زایش شکم پنجم
۷	۲	۲	۳	گاوهای با زایش شکم ششم
۴	۰	۲	۲	گاوهای با زایش شکم هفتم

گرفت. ضمناً برای بررسی تفاوت بین دام‌های درمان‌نشده بین دو داروی مختلف از آزمون t گروه‌های مستقل استفاده شد (میزان تکرار هم به تعداد گاوهای هر گروه یعنی ۳۰ در نظر گرفته شد).

#### یافته‌ها

در گروه آزمایشی "آ" (درمان با انروفلوکسازین)، ۶ مورد از دام‌ها در طول دوره ۵ روزه درمان نشدند، این رقم در گروه "ب" (درمان با ماربوفلوکسازین) ۲ مورد و در گروه "پ" (شاهد) ۲۸ مورد از دام‌ها را شامل می‌شد که به عنوان گاوهای درمان‌ناپذیر معرفی شدند. لازم به ذکر است که در گروه شاهد، ۲ رأس از دام‌هایی که درجه ورم‌شان از نوع درجه I بود و به صورت خودبه‌خودی درمان شده بودند، مرتباً دوشش می‌شدند. ضمناً در گروه شاهد ۵۰ درصد از دام‌ها به یک درجه بالاتر از ورم پستان مبتلا شدند. همچنین مقایسه میانگین تیمارها از نظر طول دوره درمان نشان داد که تیمار شاهد دارای بیشترین طول دوره درمان بیش از ۵ روزه بود که اختلاف آماری معنی‌داری از این نظر با دو داروی دیگر (انروفلوکسازین و ماربوفلوکسازین) داشت (جدول ۱).

از طرف دیگر نتایج حاصله از تجزیه واریانس داده‌ها نشان داد که بین تیمارهای مورد مطالعه اختلاف

- شرایط آزمایش: در گروه‌های مورد آزمایش، تعداد گاوهای دارای ورم‌پستان طبق جدول ۱ انتخاب شده و گاوهایی که در طی ۵ روز درمانی، درمان می‌شدند، به عنوان نمونه‌های موفق درمان در نظر گرفته شده و گاوهای که در طول ۵ روز درمان نمی‌شدند، به عنوان گاوهای درمان‌ناپذیر در نظر گرفته شدند. همچنین گفتنی است که سوابق دام‌ها از نظر تعداد زایش و نیز سابقه ورم‌پستان قبلی مورد ارزیابی قرار گرفته و ثبت می‌گردید. تمام تزریقات لازم توسط تکنسین و تحت نظارت مجری طرح انجام می‌گرفت و پس از اتمام پروتکل درمانی و حین روزهای درمانی، در بازه زمانی ۳ تا ۵ روزه، بهبودی کنترل می‌شد. لازم به ذکر است که با توجه به ماهیت مطالعه، تغییرات ظاهری شیر و بافت پستانی برای ارزیابی روند بهبودی دام‌ها استفاده می‌شد چرا که در ورم‌پستان‌های درجه I تمام تغییرات در شیر بوده و خود پستان درگیر نیست ولی در ورم‌پستان‌های درجه II خود پستان هم درگیر می‌شود و از جمله قرمزی، التهاب و نیز گرم و دردناک بودن در کارتیبه یا کارتیبه‌های درگیر حاصل می‌شود (Roberson, 2012).

- تحلیل آماری داده‌ها: بررسی اختلاف بین تیمارها بوسیله تجزیه واریانس یکطرفه (طرح کاملاً تصادفی) انجام شد و مقایسه میانگین تیمارها بوسیله آزمون چند دامنه‌ای دانکن در سطح احتمال ۵ درصد صورت

انروفلوکسازین به طور معنی‌دار بیشتر از تعداد دام‌های درمان نشده با داروی ماربوفلوکسازین می‌باشد ( $p < 0.001$ ). بنابراین به نظر می‌رسد که داروی ماربوفلوکسازین از نظر درمانی بهتر از انروفلوکسازین عمل کرده‌است (جدول ۲).

آماري معنی‌دار از نظر تعداد زایش، درجه ورم‌پستان و سابقه ورم‌پستان وجود نداشت. برای بررسی تفاوت بین دام‌های درمان‌نشده از نظر دو داروی مختلف، از آزمون  $t$  گروه‌های مستقل استفاده شد که نتایج نشان داد، اختلاف دو گروه از این نظر در سطح احتمال ۱ درصد معنی‌دار بوده و تعداد دام‌های درمان نشده با داروی

جدول ۲- بررسی تفاوت دو داروی ماربوفلوکسازین و انروفلوکسازین از نظر تعداد دام درمان نشده به روش آزمون t-student

نوع دارو	تعداد دام درمان نشده	انحراف معیار	درجه آزادی	مقدار $t$	سطح احتمال معنی‌داری ( $p$ -value)
انروفلوکسازین	۶	۲/۸۲	۲۹	۳/۳۸۱	۰/۰۰۷
ماربوفلوکسازین	۲	۰/۶۳	۲۹		

## بحث و نتیجه‌گیری

اخیرا با توجه به بروز مقاومت‌های دارویی، داروهای جانشین جهت استفاده در فرایندهای درمانی ورم‌پستان توصیه شده است. از میان این داروها داروی ماربوفلوکسازین بیشتر مورد توجه بوده و توصیه می‌شود. اگر چه ماربوفلوکسازین داروی هم خانواده انروفلوکسازین و از دسته داروهای فلورکینون‌ها می‌باشد ولی نسبت به داروی فوق دارای محاسن ویژه‌ای می‌باشد (Kaartinen et al., 1993). در مطالعه حاضر نیز، با تزریق داروی ماربوفلوکسازین بهبود دام‌ها از نظر تغییرات شیر و بافت پستانی (ورم پستان درجه I و II)، در مقایسه با داروی انروفلوکسازین به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ( $p < 0.001$ ). گزارش شده که این تغییرات با توجه به نفوذ بالاتر داروی ماربوفلوکسازین می‌باشد و اثر این دارو را بر ورم‌پستان ناشی از اشریشیاکولای مناسب دانسته‌اند. همچنین علاوه بر نفوذ

بالای دارو، نیمه عمر ۱۰ دقیقه‌ای و جذب کامل آن در عرض ۴۵ دقیقه، از محاسن دیگری است که برای ماربوفلوکسازین ذکر شده است (Schneider et al., 2004). همچنین بهبود سریع‌تر ورم پستان‌های درجه I و کاهش دوره درمانی از ۵ روز به ۳ روز می‌تواند در کاهش نرخ شیوع و بروز ورم‌پستان در گله‌های گاو شیری موثر باشد. این کاهش طول مدت درمان در ورم‌پستان‌های درجه I درمان‌شده با ماربوفلوکسازین کمتر از گروه‌های شاهد بوده‌است (جدول ۱) که می‌توان آن را به جذب کامل دارو در کمتر از ۴۵ دقیقه و بالاتر بودن MIC دارو نسبت به داروهای مشابه و هم خانواده نسبت داد، هر چند MIC دارو در مطالعه حاضر سنجیده نشده‌است، اما با توجه به بهبود نفوذ و تاثیرگذاری داروهای جدیدتر و مخصوصاً ماربوفلوکسازین می‌توان این یافته‌ها را با یافته‌های مطالعات دیگر هم‌راستا دانست (Kaartinen et al., 1993). یافته‌های فارماکوکینتیک دارو در تاثیر بر روی

خود گرفته و تبدیل به فرم سپتی‌سمیک در حیوانات شوند، در نتیجه از میزان تلفات ناشی از ورم‌پستان در گله‌های گاو‌شیری به میزان زیادی کاسته می‌شود (Wenz *et al.*, 2001; Rantala *et al.*, 2002). اهمیت این کاهش موجب شده‌است که در سال‌های اخیر، ماربوفلوکساسین و انوفلوکساسین در صدر داروهایی قرار گیرند که جهت درمان ورم‌پستان از آن‌ها استفاده می‌شود (Dosogne *et al.*, 2002; Kietzmann *et al.*, 2008; Poutrel *et al.*, 2008). برای این اساس، گزارش شده که انوفلوکساسین داروی انتخابی درمان ورم‌پستان در بسیاری از کشورها و از جمله ایران است، به‌طوری‌که در مطالعه‌ای نسبتاً جدید، میزان تأثیر داروی ماربوفلوکساسین در مقایسه با داروی متداول انوفلوکساسین در ایران نتایج درمانی بهتری را در پی داشته‌است (Badiei *et al.*, 2008).

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که انتخاب داروی موثر از جهات مختلف از جمله اثرگذاری دارو، تأثیر محل تزریق دارو، مدت زمان بهبودی و نفوذ دارو در بافت پستانی، در درمان ورم‌پستان‌ها مخصوصاً ورم‌پستان‌های ناشی از/شیریشیا کولای بسیار اقدام موثری می‌باشد. ضمناً با توجه به این‌که تعداد دام مورد استفاده در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات مشابه بالاتر بوده، نتایج آن نیز می‌تواند قابل‌اتکاتر باشد. از این رو استفاده از داروی ماربوفلوکساسین در ورم‌پستان‌های حاصله از/شیریشیا کولای به ویژه ورم‌پستان‌های درجه I و II موکداً توصیه می‌گردد. البته بهتر است که در مطالعات دیگر میزان نفوذ پذیری دارو و MIC آن نیز اندازه‌گیری شود. همچنین در این راستا باید دوزهای پائین دارو و

/شیریشیا کولای بیان می‌دارند که این دارو با وجود نزدیک بودن میزان MIC (minimum inhibitory concentration) آن با انوفلوکساسین در مقایسه آن دارای کم‌ترین میزان MIC (0/016 mg/ml) می‌باشد (Kaartinen *et al.*, 1993; Kietzmann *et al.*, 2008) ولی از نظر آماری میزان MIC این دارو در مقایسه با انوفلوکساسین و نورفلوکساسین بالاتر توصیف شده است (Schlegelova *et al.*, 2002). از طرف دیگر، با توجه به بهبود معنی‌دار ورم‌پستان‌های ناشی از باکتری /شیریشیا کولای توسط داروی ماربوفلوکساسین در مطالعه حاضر و با توجه به دوسو کوربودن این مطالعه، تأثیر بهتر دارو را می‌توان به اثرات کم‌تضعیف‌کنندگی مواد معدنی داخل شیر (کلسیم) نسبت داد، چرا که وجود کاتیون‌های کلسیمی در شیر موجب کاهش اثر داروهای فلوکینونی می‌شود که این کاهش در خصوص انوفلوکساسین دو برابر ماربوفلوکساسین توصیف شده است (Fang and Pyörälä, 1996). از سوی دیگر میزان نفوذ داروی ماربوفلوکساسین به داخل بافت سریع بوده و غلظت دارو در آن پس از دو ساعت بیشتر از غلظت آن در جریان خون است (Shem-Tov *et al.*, 1997). البته چنین غلظتی تا اندازه زیادی به نحوه تزریق دارو وابسته است، به‌طوری‌که تزریق وریدی در مقایسه با تزریق زیرجلدی اثرات بهتری را جهت تأمین دوز درمان در شیر در پی دارد (Rantala *et al.*, 2002). همچنین میزان بالای دارو در بافت پستان موجب تأثیر سریع دارو بر روی باکتری /شیریشیا کولای شده و خود این امر از میزان آسیب باکتری به بافت پستان جلوگیری می‌نماید (Boonyayatra *et al.*, 2010) و همین امر باعث می‌گردد که ورم‌پستان‌های کمتری، شکل حاد به

همچنین کارمندان شرکت دامپرووری آذربایجان خاوری برای همراهی در انجام این تحقیق تشکر می‌نمایند. همچنین از آقای وهاب جمالی بابت کمک‌های ایشان در نگارش این مقاله سپاسگزاری می‌شود.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد

منافعی ندارند.

تک دوزها در درمان ورم پستان‌های درجه I بررسی گردد. همچنین می‌توان تاثیر داروی ماربوفلوکساسین در ورم پستان‌های با درجه بالاتر و دارای علائم بالینی عمومی و شدید را نیز ارزیابی کرد. البته باید چنین مطالعاتی را با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی پیشرفته‌تر بهبود بخشید.

### سپاسگزاری

نویسندگان از همکاران شاغل در امور

آزمایشگاه‌های دانشگاه آزاد اسلامی واحد شبستر و

### منابع

- Anzabi, Y. and Shaghghi, S. (2015). In vitro evaluation of antibacterial properties of propolis alcoholic extract on bovine mastitis isolates. *Veterinary Clinical Pathology*, 9(34): 117-129. [In Persian]
- Badiei, A., Aurang A., Ali Reza, B. and Mohsen Z. (2008). The effect of general injection of three drugs, Tylosin, Enrofloxacin and penicillin-streptomycin combination on the incidence of breast swellings in newborn dairy cows, 15th Iranian Veterinary Congress, Tehran, Iranian Veterinary Society. [In Persian]
- Boonyayatra, S., Fox, L.K., Besser, T.E., Sawant, A. and Gay, J.M. (2010). Effects of storage methods on the recovery of Mycoplasma species from milk samples. *Veterinary Microbiology*, 144(1-2): 210-213.
- Dosogne, H., Meyer, E., Sturk, A., Van Loon, J., Massart-Leën, A.M. and Burvenich, C. (2002). Effect of enrofloxacin treatment on plasma endotoxin during bovine *Escherichia coli* mastitis. *Inflammation Research*, 51(4): 201-205.
- Erskine, R.J., Wagner, S. and DeGraves, F.J. (2003). Mastitis therapy and pharmacology. *The Veterinary clinics of North America. Food Animal Practice*, 19(1): 109-138.
- Fang, W. and Pyörälä, S. (1996). Mastitis-causing *Escherichia coli*: serum sensitivity and susceptibility to selected antibacterials in milk. *Journal of Dairy Science*, 79(1): 76-82.
- Grandemange, E. (2002). Field evaluation of the efficacy of marbofloxacin in the treatment of acute mastitis due to Gram-negative bacteria in the dairy cow. *Cattle Practice*, 10(1): 57-62.
- Grandemange, E., Perrin, P.A., Schwab-Richards, R. and Woehrl, F. (2017). Efficacy of a single injection of marbofloxacin in the treatment of acute *E. coli* mastitis in lactating dairy cows. *Revue de Medecine Veterinaire*, 168(10-12): 219-228.
- Halasa, T., Huijps, K., Østerås, O. and Hogeveen, H. (2007). Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: a review. *Veterinary Quarterly*, 29(1): 18-31.
- Hossieni Nejad, M. and Mashak, Z. (2016). Effects of somatic cell count in subclinical mastitis on raw milk quality in dairy farms of khuzestan province. *Veterinary Clinical Pathology*. 9(36): 335-345. [In Persian]

- House, S.A., Gadomski, A.M. and Ralston, S.L. (2020). Evaluating the placebo status of nebulized normal saline in patients with acute viral bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 174(3): 250-259.
- Kaartinen, L., Salonen, M., Älli, L. and Pyörälä, S. (1995). Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous, intramuscular and subcutaneous injections in lactating cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 18(5): 336-357.
- Kietzmann, M., Braun, M., Schneider, M. and Pankow, R. (2008). Tissue distribution of marbofloxacin after 'systemic' administration into the isolated perfused bovine udder. *The Veterinary Journal*, 178(1): 115-118.
- Kroemer, S., Galland, D., Guérin-Faubleé, V., Giboin, H. and Woehrlé-Fontaine, F. (2011). Survey of marbofloxacin susceptibility of bacteria isolated from cattle with respiratory disease and mastitis in Europe. *Veterinary Record*, 70(2): 53-53.
- Meunier, D.D., Acar, J.F., Martel, J.L., Kroemer, S. and Valle, M. (2004). Seven years survey of susceptibility to marbofloxacin of bovine pathogenic strains from eight European countries. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 24(3): 268-278.
- Poutrel, B., Stegemann, M.R., Roy, O., Pothier, F., Tilt, N. and Payne-Johnson, M. (2008). Evaluation of the efficacy of systemic danofloxacin in the treatment of induced acute *Escherichia coli* bovine mastitis. *Journal of Dairy Research*, 75(3): 310-318.
- Rantala, M., Kaartinen, L., Valimäki, E., Stryman, M., Hiekkaranta, M., Niemi, A., *et al.* (2002). Efficacy and pharmacokinetics of enrofloxacin and flunixinmeoglumine for treatment of cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(4): 251-258.
- Roberson, J.R. (2012). Treatment of clinical mastitis. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 28(2): 271-288.
- Schlegelova, J., Babak, V., Klimova, E., Lukasova, J., Navratilova, P., Sustackova, A., *et al.* (2002). Prevalence of and resistance to antimicrobial drugs in selected microbial species isolated from bulk milk samples. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 49(5): 216-225.
- Schneider, M., Valle, M., Woehrlé, F. and Boisrame, B. (2004). Pharmacokinetics of marbofloxacin in lactating cows after repeated intramuscular administrations and pharmacodynamics against mastitis isolated strains. *Journal of Dairy Science*, 87(1): 202-211
- Shem-Tov, M., Rav-Hon, O., Ziv, G., Lavi, E., Glickman, A. and Saran, A. (1998). Pharmacokinetics and penetration of danofloxacin from the blood into the milk of cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 21(3): 209-213.
- Shokohi M., Ahmadizadeh Ch. and Kaveh A. (2018). Evaluation of bacterial causes of subclinical mastitis in dairy cattle of negine sabze makoo agro-industrial and animal husbandry complex. *Veterinary Clinical Pathology*, 11(44): 379-388. [In Persian]
- Suojala, L., Simojoki, H., Mustonen, K., Kaartinen, L. and Pyörälä, S. (2010). Efficacy of enrofloxacin in the treatment of naturally occurring acute clinical *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Dairy Science*, 93(5): 1960-1969.
- Watts, J.L. (1988). Etiological agents of bovine mastitis. *Veterinary microbiology*, 16(1): 41-66.
- Wenz, J.R., Barrington, G.M., Garry, F.B., McSweeney, K.D., Dinsmore, R.P., Goodell, G. *et al.* (2001). Bacteremia associated with naturally occurring acute coliform mastitis in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(7): 976-981.