

UPOREDNO ISPITIVANJE EFIKASNOSTI TULATROMICINA I FLORFENIKOLA U LEČENJU BRONHOPNEUMONIJE JUNADI*

COMPARATIVE INVESTIGATION ON THE EFFICACY OF TULATHROMYCIN AND FLORFENICOL IN THE TREATMENT OF BRONCHOPNEUMONIA IN FEEDLOT CALVES

Milanka Jezdimirović, Nevenka Aleksić, Ana Barać-Bašević, M. Žutić,
V. Ivetić, O. Radanović, N. Jezdimirović**

Ispitivana je klinička efikasnost tulatromicina (TU) i florfenikola (FL) u lečenju bronhopneumonije (BP) prouzrokovane vrstom *Pasteurella multocida*, izolovanom iz briseva nosa junadi. Simptomi BP su kvantifikovani da bi se dobio klinički skor (KS) koji definiše težinu kliničke slike kod životinja. Prema korišćenoj skali maksimalna vrednost KS parametara BP iznosi 47 bodova. U našem ogledu, vrednost prosečnog KS kod obolele junadi iznosila je $23,5 \pm 0,15$. Klinička efikasnost TU i FL procenjivana je svakodnevno, tokom sedam dana, na osnovu povlačenja kliničkih simptoma (smanjivanje vrednosti KS) i prisustva prouzrokovala BP u brisevima nosa 7, 28. i 35. dana od ukiđanja terapije. Tulatromicin je aplikovan s.c., jednokratno u terapijskoj dozi od 2,5 mg/kg, a florfenikol s.c., dvokratno u razmaku od 48 h u terapijskoj dozi od 40 mg/kg tm. U ovom ispitivanju TU je u prva četiri dana od aplikacije značajno brže od FL ($P < 0,05$) dovodio do povlačenja bitnih kliničkih simptoma, iako je aplikacija FL u tom periodu ponovljena. Klinička efikasnost TU u lečenju BP junadi četvrtog dana od primene iznosila je $43,4 \pm 1,5$ %, a florfenikola $27,2 \pm 1,6$ %. Međutim, petog dana od aplikacije TU i FL i drugog dana od druge aplikacije FL ustanovljena je približno ista klinička efikasnost ovih antimikrobnih lekova u lečenju BP. Prosečna efikasnost TU bila je $57,1 \pm 0,0$ %, a FL $58,5 \pm 0,0$ %. Vrednost individualnog i prosečnog KS kod junadi lečene TU i FL

* Rad primljen za štampu 06. 06. 2011. godine

** Dr sci med. vet. Milanka Jezdimirović, redovni profesor, dr sci med. vet. Nevenka Aleksić, redovni profesor, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu; Ana Barać-Bašević, dr vet.-spec., Veterinarski zavod Zemun; dr sci med. vet. Milenko Žutić, naučni saradnik, dr sci. med. vet. Vojin Ivetić, naučni saradnik, Oliver Radanović, dr vet. - spec., stručni saradnik, Nemanja Jezdimirović, dr vet. med., istraživač-pripravnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd

iznosila je 10 bodova. Od kliničkih simptoma jedino se hipertermija nije povukla. Šestog dana od aplikacije TU i FL i trećeg dana od druge aplikacije FL oba antibiotika imala su podjednaku, maksimalnu (100%) kliničku efikasnost u lečenju BP. Ista klinička efikasnost zabeležena je i sedmog dana oglada. Izlečenje je potvrđeno odsustvom *P. multocida* u brisevima uzetim sedmog dana od početka lečenja. Međutim, kod 4 juneta (21,05 %) od ukupno 19 izolovan je *Streptococcus alpha haemolyticus*. Četiri nedelje od obustavljanja primene TU i FL uočen je recidiv BP prouzrokovane *P. multocida* kod 30% junadi lečene TU i 22,22% lečene FL. Posle jednokratne primene TU i FL, sedmog dana su se povukli svi klinički simptomi recidivirajuće BP, a mikrobiološki nalaz bio je negativan. Sumirajući rezultate dobijene uporednim ispitivanjem efikasnosti TU i FL u lečenju BP junadi prouzrokovane *P. multocida* predlažemo da se TU koristi kao lek prvog izbora u lečenju ove respiratorne infekcije. Njegova efikasnost, nedovoljna u prva tri dana od aplikacije, može da se poveća istovremenom primenom lekova iz grupe NSAIL i bronhodilatatora.

Ključne reči: tulatromicin, florfenikol, efikasnost, BRD, Pasteurella multocida, junad

Uvod / Introduction

Bronhopneumonija (BP) junadi predstavlja ozbiljan zdravstveni i ekonomski problem kod nas i u svetu. Postoji podatak da je kod 60 % junadi sa naših terena koja su obolela ili uginula od teškog oblika BP izolovana *Pasteurella spp.*, kod 36 % *Staphylococcus spp.*, kod 47 % *Streptococcus haemolyticus* i kod 58 % *Arcanobacterium pyogenes* (Šamanc i sar., 1990). Kao najčešći prouzrokovani BP navode se *P. multocida* i *Mannheimia haemolytica* (Kehrenberg i sar., 2001; Kehrenberg i Schwarz, 2001; Catry, 2005; Mohammadi i sar., 2006; Onat i sar., 2010). Međutim, ovi gram-negativni fakultativni anaerobi su prisutni i u gornjim disajnim putevima kod velikog broja zdrave junadi (Andrews, 2004; Boyce i sar., 2004). U etiologiji BP ređe učestvuju *Histophilus somni* i *Mycoplasma spp.* (Vidić i Boboš, 2001). Bakterijske infekcije respiratornog sistema obično su udružene sa virusima (Jermolenko i sar., 2000; Hodgins i sar., 2002; Lazić i sar., 2004).

Visok stepen morbiditeta junadi obično prati mortalitet koji se u Srbiji kreće od 14,3 do 50% (Šamanc i sar., 1990), a može da varira od 2 do 20%, zavisno od uslova držanja i uzgoja (Brunig-Fann i sar., 1992).

Učestalost pojavljivanja i intenzitet bakterijskih respiratornih infekcija zavise od više faktora: vrste i stepena patogenosti prouzrokovaca, kategorije goveda i spoljnih činilaca (variranja temperature, stepen vlažnosti vazduha, uslovi držanja, ishrana, transport, način rukovanja životinjama, stres, dehidracija i dr.)

(Nutsch i sar., 2005; Dowell, 2010). Procenat oboljevanja junadi od BRD može značajno da se smanji ako se faktori rizika svedu na minimum, sprovede adekvatna imunoprofilaksa i minimizira preventivna primena antibakterijskih lekova (Perino i Apley, 1999; Panousis, 2009). Međutim, dokazano je da zbog velikog broja uzročnika respiratornih infekcija ni polivalentne vakcine nisu apsolutno efikasne (Mosier i sar., 1998).

Kod junadi se morbiditet i mortalitet zbog bakterijske BRD mogu značajno smanjiti ako se blagovremeno postavi dijagnoza i započne terapija. U mnogim zemljama, u kojima je zvanično odobrena primena antibakterijskih lekova za profilaktički tretman kod goveda, veterinari bakterijsku infekciju respiratornog sistema „kontrolišu“ primenom ovih lekova kod zdrave junadi u cilju prevencije i sprečavanja širenja infekcije, kao i za lečenje već obolele junadi (EMEA; ECDC; FDA; WHO/FAO/OIE; Schwarz i Chaslus-Dancla, 2001; Rosi i sar, 2010).

Brojni autori imaju oprečne stavove u vezi sa preventivnom primenom antibakterijskih lekova kod zdrave junadi. Ne postoji jedinstven odgovor na pitanja – koji su antimikrobni lekovi i doze efikasni u prevenciji, nemaju negativan uticaj na proizvodne sposobnosti, zdravstveno stanje i razvoj, ne stvaraju rezistenciju i, najzad, koliko se taj tretman isplati (Van Donkersgoed, 1992; Metzner i sar., 1999).

Širenje bakterijske BRD sa obolele junadi sprečava se metafilaktičkom primenom antimikrobnih lekova kada broj obolelih dostigne „prag tolerancije“. Lekovima odabranim na osnovu antibiograma, uglavnom sa produženim delovanjem, tretiraju se sve jedinice sumnjive na BP koje su bile u kontaktu sa obolelima. Ovakav prilaz daje dobre rezultate i smanjuje morbiditet (Gibbs, 2001; Wellman i O'Connor, 2007; Catry i sar., 2008; Rosi, 2010). U zemljama EU, većina standardnih preparata (amoksicilin HCl, ampicilin HCl, tilozin, sulfametoksazol+trimetoprim, enrofloksacin, gentamicin i dr) i antibakterijskih lekova sa produženim delovanjem (florfenikol, tulatromicin, tilmikozin, marbofloksacin, ceftiofur, oksitetraciklin i dr.) odobrena je za metafilaksu BRD junadi (Bishop, 2005). Kod nas su ovi lekovi registrovani isključivo za lečenje.

Visoku efikasnost (70-90 %) u preveniranju i lečenju BP junadi izazvane pasterelama pokazali su novi makrolidni antibiotici, cefalosporini III generacije, fenikoli i fluorohinoloni (Rowan i sar., 2004; Kilgore i sar., 2005; Rooney i sar., 2005; Wellman i O'Connor, 2007; Catry i sar., 2008; Rosi, 2010). Oni postižu kliničku efikasnost u lečenju jedan do dva dana posle primene, a retko je potrebno da se daju duže nego što je određeno uputstvom (Icen i sar., 2009; Panousis, 2009; Kehrenberg i sar., 2001).

Novi antibakterijski lekovi (tulatromicin, florfenikol, ceftiofur) znatno su efikasniji protiv većine sojeva pasterela koji su ili slabo osetljivi ili rezistentni na druge antimikrobne lekove. Zbog svoje liposolubilnosti, oni se brzo i kompletno apsorbuju i u plućnom parenhimu dostižu nekoliko puta veće koncentracije nego u plazmi. U plućnom tkivu se tokom sedam dana održavaju u koncentracijama višim od MIC-a za većinu gram-negativnih i pozitivnih bakterija i mikoplazmi.

Cilj ovog rada bio je da se ispita osetljivost mikroorganizama gornjih respiratornih puteva junadi obolele od BRD na tulatromicin i florfenikol i ustanovi njihova efikasnost u lečenju. Rezultati treba da definišu lek prvog izbora u lečenju bakterijske respiratorne infekcije junadi koja potiču sa našeg terena.

Materijal i metode rada / *Material and methods*

Efikasnost tulatromicina i florfenikola u lečenju BRD ispitivana je na 19 junadi holštajn rase starih oko 6 meseci, na farmi Poljoprivrednog kombinata Beograd „Lepušnica“. Bronhopneumonija je dijagnostikovana kliničkim i mikrobiološkim metodama. Junad nisu bila tretirana antimikrobnim lekovima tri nedelje pre početka oglada.

Životinje su podeljene u dve grupe: grupa I (10 jedinki) tretirana je tulatromicinom (Draxxin inj, Pfizer), a grupa II (9 jedinki) florfenikolom (Floron inj, Krka). Tulatromicin je primenjen jednokratno u terapijskoj dozi od 2,4 mg/kg, florfenikol dvokratno, u razmaku od 48 h, u terapijskoj dozi od 40 mg/kg. Oba leka su aplikovana s.c. u predelu vrata.

Uzročnici BP izolovani su i identifikovani iz briseva nosa, standardnim mikrobiološkim metodama, i to: pre početka primene lekova i 7 i 28 dana posle primene lekova. Iz sekreta suznih žlezda prouzrokovajući BP nisu mogli da budu izolovani. Ispitivanje osetljivosti izolovane *Pasteurella multocida* na tulatromicin i florfenikol obavljeno je disk-difuzionom metodom, prema originalnom uputstvu proizvođača antibiogram tableta (Pfizer i Krka). Ispitivanja su izvedena u mikrobiološkoj laboratoriji Naučnog instituta za veterinarstvo Srbije u Beogradu.

Zdravstveno stanje junadi obolele od BP ocenjeno je na osnovu kriterijuma koje su dali Braidwood i Henry (1990). Parametri procene su kvantifikovani da bi se dobio klinički skor. Po jedan bod dat je za izmenjen izgled sekreta nosa i očiju, obostrani konjunktivitis, kašalj, prisustvo patoloških disajnih šumova, uvećane submandibularne limfne čvorove i izmenjeno opšte stanje životinja (apetit, telesna masa, konzistencija fecesa i ponašanje). Depresija disanja nosila je 20 poena, a hiperpireksija i dispneja 10. Odsustvo simptoma ocenjeno je nulom. Na ovaj način određen maksimalan broj bodova za obolelu životinju iznosi 47 i označava izuzetno težak oblik BP.

Klinički pregled i ocena parametara BP obavljani su neposredno pred aplikaciju tulatromicina i florfenikola, svakodnevno u prvih sedam dana od davanja lekova i 28. i 35. dana posle njihove primene.

Da bi se postigla ujednačenost eksperimentalnih grupa, one su formirane na osnovu kliničkih parametara BP pre početka ispitivanja. Klinička efikasnost tulatromicina i florfenikola u lečenju BRD procenjavana je na osnovu povlačenja kliničkih simptoma (mean recovery response, MRR izražen u %). Brisevi nosa uzimani su za pregled 7. dana od početka i 28. i 35. dana od prekida lečenja.

Rezultati su statistički obrađeni primenom mera varijacije. Testiranje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ispitivanih parametara kod lečene

junadi urađeno je analizom varijanse i t-testom primenom aplikacije MS Excell 2007.

Rezultati i diskusija / Results and Discussion

Ispitivanje prisustva mikroorganizama u brisevima nosa obavljeno je kod 27 junadi sa sličnom kliničkom slikom BP. Mikrobiološkim ispitivanjima kod osam životinja nije izolovana *Pasteurella spp.* pa one nisu bile uključene u ogled. Kod preostalih 19 junadi izolovana je *Pasteurella multocida*, a kod pet istovremeno i *Streptococcus alfa haemolyticus* u malom broju.

Deset junadi sa potvrđenom dijagnozom tretirano je TU (I grupa), a devet FL (II grupa). U tabeli 1 prikazan je individualni klinički skor (IKS) pre primene lekova, a u tabeli 2, IKS posle prvog dana od primene TU i FL.

IKS parametara za procenu težine kliničke slike BP kod junadi pre primene i jedan dan posle aplikacije tulatromicina (TU) kretao se od 23 do 24 boda ($23,2 \pm 0,1$), a odgovarajuće vrednosti kod junadi tretirane florfenikolom (FL) od 23 do 25 ($24,1 \pm 0,2$) (tabela 1, 2). Kod svih netretiranih životinja, kao i jedan dan posle prve primene FL ustanovljena je povišena telesna temperatura (40 do $40,5^{\circ}\text{C}$), dispneja, pojačana sekrecija iz nosa i depresivno ponašanje. Kod 9 od 10 junadi tretiranih TU i kod 6 od 9 tretiranih FL ustanovljen je kašalj. Poremećaj frekvencije disanja ustanovljen je kod 2 životinje lečene TU, i kod svih lečenih FL. Kod jednog juneta lečenog TU i kod 4 od 9 lečenih FL, prvog dana posle aplikacije lekova ustanovljeni su patološki respiratorni šumovi. Ni kod jedne obolele životinje nisu ustanovljeni obostrani konjunktivitis, uvećani submandibularni limfni čvorovi, niti depresija disanja.

Drugog dana od aplikacije TU i FL, kod svih jedinki obe grupe uočena je hipertermija ($40,0$ do $40,5^{\circ}\text{C}$) i dispneja. Pojačana sekrecija iz nosa zapažena je kod 6 junadi lečenih TU i kod 3 lečena FL, dok je depresivno ponašanje ustanovljeno kod svih životinja lečenih FL, ali ni kod jedne lečene TU. Kod 9 junadi lečenih TU i 6 lečenih FL registrovan je kašalj. Poremećena frekvencija disanja ustanovljena je samo kod jednog juneta lečenog TU i kod 6 lečenih FL. Patološki respiratorni šumovi registrovani su kod jedne jedinke lečene TU i kod 4 lečene FL (tabela 3).

Drugog dana od aplikacije lekova, IKS kod junadi lečene TU kretao se od 21 do 23 ($21,7 \pm 0,2$) i bio je manji nego pre tretmana i prethodnog dana (tabela 3,1,2). Istovremeno, IKS kod lečenih FL varirao je od 22 do 24 ($23,1 \pm 0,3$). Prosečni KS bio je značajno manji ($p < 0,01$) kod junadi lečene TU nego kod lečenih FL (tabela 9). Klinička efikasnost TU dva dana posle aplikacije bila je značajno veća od efikasnosti FL u lečenju BP junadi.

Tabela 1. Individualni klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi pre aplikacije tulatromicina (T) i florfenikola (F)
 Table 1. Individual clinical scores for assessing bronchopneumonia in feedlot calves prior to administration of tulathromycin (T) and florfenicol (F)

Oznaka junadi / Mark of calf	T.T.(°C) / Body temperature (°C)	Frekvencija disanja / Breathing frequency	Dispneja / Dyspnoea	Izgled nosnog sekreta / Nasal secretion	Izgled sekreta iz oka / Ocular secretion	Obostrani konjunktivitis / Bilateral conjunctivitis	Kašali / Cough	Prisustvo patoloških respiratornih šumova / Presence of pathological respiratory murmurs	Povećanje submandibularnih limfnih čvorova / Increase of submandibular lymph nodes	Opšte stanje (apetit, telesna masa, konzistencija fecesa, ponašanje) / General condition (appetite, body mass, consistency of faeces, behaviour)	Ukupan broj bodova / Total points scored
1T	40,0 (10)	0	10	1	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	23
2T	40,0 (10)	0	10	1	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	23
3T	40,0 (10)	0	10	1	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	23
4T	40,0 (10)	0	10	1	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	23
5T	40,5 (10)	1	10	1	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	24
6T	40,0 (10)	0	10	1	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	23
7T	40,2 (10)	0	10	1	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	23
8T	40,2 (10)	0	10	1	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	23
9T	40,2 (10)	0	10	1	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	23

nastavakabele 1 / cont. Table 1

10T	40,4 (10)	1	10	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	24
1F	40,0 (10)	1	10	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1 (Depresija / Depression)	24
2F	40,3 (10)	1	10	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1 (Depresija / Depression)	24
3F	40,4 (10)	1	10	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1 (Depresija / Depression)	24
4F	40,5 (10)	1	10	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1 (Depresija)	24
5F	40,5 (10)	1	10	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1 (Depresija / Depression)	24
6F	40,5 (10)	1	10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (Depresija / Depression)	23
7F	40,6 (10)	1	10	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1 (Depresija / Depression)	24
8F	40,6 (10)	1	10	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1 (Depresija)	25
9F	40,6 (10)	1	10	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1 (Depresija / Depression)	25

Tabela 2. Individualni klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi 1. dana od početka primene TU i FL
Table 2. Individual clinical scores for assessing bronchopneumonia in feedlot calves 1 day after administration of TU and FL

Oznaka junadi / Mark of calf	T.T. / Body temperature (°C)	Frekvencija disanja / Breathing frequency	Dispneja / Dyspnoea	Izgled sekreta nosa / Nasal secretion	Kašalj / Cough	Prisustvo patoloških respiratornih šumova / Presence of pathological respiratory murmurs	Opšte stanje (apetit, telesna masa, konzistencija fecesa, ponašanje) / General condition (appetite, body mass, consistency of faeces, behaviour)	Ukupan broj bodova / Total points scored
1T	40,0 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
2T	40,0 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
3T	40,0 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
4T	40,0 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
5T	40,5 (10)	1	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	24
6T	40,0 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
7T	40,2 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
8T	40,2 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
9T	40,2 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
10T	40,4 (10)	1	10	1	0	1	1 (Depresija / Depression)	24
1F	40,0 (10)	1	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	24

nastavak tab. 2 / cont. Tab. 2

Oznaka junadi / Mark of calf	T.T. / Body temperature (°C)	Frekvencija disanja / Breathing frequency	Dispneja / Dyspnoea	Izgled sekreta nosa / Nasal secretion	Kašalj / Cough	Prisustvo patoloških respiratornih šumova / Presence of pathological respiratory murmurs	Opšte stanje (apetit, telesna masa, konzistencija fecesa, ponašanje) / General condition (appetite, body mass, consistency of faeces, behaviour)	Ukupan broj bodova / Total points scored
2F	40,0 (10)	1	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	24
3F	40,0 (10)	1	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	24
4F	40,1 (10)	1	10	1	0	1	1 (Depresija / Depression)	24
5F	40,0 (10)	1	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	24
6F	40,2 (10)	1	10	1	0	0	1 (Depresija / Depression)	23
7F	40,3 (10)	1	10	1	0	1	1 (Depresija / Depression)	24
8F	40,2 (10)	1	10	1	1	1	1 (Depresija / Depression)	25
9F	40,3 (10)	1	10	1	1	1	1 (Depresija / Depression)	25

Tabela 3. Individualni klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi 2. dana od početka primene TU i FL
Table 3. Individual clinical score for assessing bronchopneumonia in feedlot calves 2 days after initial administration of TU and FL

Oznaka junadi / Mark of calf	T.T. / Body temperature (°C)	Frekvencija disanja / Breathing frequency	Dispneja / Dyspnoea	Sekret iz nosa / Nasal secretion	Kašalj / Cough	Patološki respiratorni šumovi / Pathological respiratory murmurs	Opšte stanje / General condition	Ukupan broj bodova / Total points scored
1T	40,0 (10)	0	10	0	1	0	0	21
2T	40,0 (10)	0	10	1	1	0	0	22
3T	40,0 (10)	0	10	0	1	0	0	21
4T	40,0 (10)	0	10	0	1	0	0	21
5T	40,4 (10)	1	10	0	1	1	0	23
6T	40,0 (10)	0	10	0	1	0	0	22
7T	40,1 (10)	0	10	1	1	0	0	22
8T	40,0 (10)	0	10	1	1	0	0	22
9T	40,1 (10)	0	10	0	1	0	0	21
10T	40,0 (10)	0	10	0	1	1	0	22
1F	40,0 (10)	0	10	0	1	0	1 (Depresija / Depression)	22
2F	40,0 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
3F	40,0 (10)	0	10	1	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
4F	40,1 (10)	1	10	1	0	1	1 (Depresija / Depression)	24
5F	40,0 (10)	1	10	0	1	0	1 (Depresija / Depression)	23
6F	40,2 (10)	1	10	0	0	0	1 (Depresija / Depression)	22
7F	40,1 (10)	1	10	0	0	1	1 (Depresija / Depression)	23
8F	40,2 (10)	1	10	0	1	1	1 (Depresija / Depression)	24
9F	40,1 (10)	1	10	0	1	1	1 (Depresija / Depression)	24

Trećeg dana od aplikacije TU, odnosno prvog dana od ponovljene aplikacije FL, kod svih jedinki iz obeju grupa telesna temperatura je bila povišena ($40,0$ do $40,4^{\circ}\text{C}$). Dispneja je ustanovljena kod 4 od 10 životinja lečenih TU i kod 5 od 9 lečenih FL. Pojačana sekrecija iz nosa zapažena je kod 4 životinje lečene TU i kod 3 lečene FL, a depresivno ponašanje jedino kod 4 lečene FL, ali ne i kod onih lečenih TU. Kod 9 junadi lečenih TU i 6 lečenih FL kašalj nije nestao. Poremećena frekvencija disanja ustanovljena je samo kod jednog juneta tretiranog TU i kod 6 lečenih FL. Kod jedne jedinke lečene TU i kod 4 lečene FL ustanovljeni su patološki respiratorni šumovi (tabela 4).

IKS parametara BP junadi lečene TU trećeg dana posle njegove aplikacije kretao se od 11 do 23 ($15,5 \pm 1,65$), a IKS parametara BP junadi lečene FL od 11 do 24 ($18,1 \pm 1,9$) (tabela 4). Prosečan KS parametara BP kod junadi lečene TU bio je značajno manji nego kod junadi lečene FL (tabela 10, grafikon 1).

Povlačenje kliničkih simptoma BP kod junadi lečene TU bilo je značajno izraženije nego kod one lečene FL. Klinička efikasnost TU iznosila je prosečno $33,5 \pm 1,6$ %, a FL $24,9 \pm 1,88$ % (tabela 11). Smanjenje prosečnih vrednosti KS trećeg dana od aplikacije lekova u poređenju sa vrednostima pre lečenja statistički je značajno ($p < 0,01$) (tabele 11 i 12; grafikon 2).

Četvrtog dana od aplikacije TU i FL, odnosno drugog dana od ponovljene aplikacije FL, kod svih jedinki obe grupe telesna temperatura se kretala od $39,1$ do $39,8^{\circ}\text{C}$. Dispneja je ustanovljena kod tri životinje lečene TU i kod pet lečenih FL. Pojačana sekrecija iz nosa zadržala se samo kod jedne životinje tretirane FL, a prestala je kod lečenih TU. Depresivno ponašanje uočeno je kod jedne jedine jedinke lečene FL. Ni kod jedne životinje lečene TU nije zapažen kašalj, dok je kod 5 lečenih FL on bio izražen. Poremećaj frekvencije disanja ustanovljen je samo kod jedne životinje tretirane TU i kod 6 lečenih FL. Kod jednog juneta lečenog TU i kod 4 lečenih FL patološki respiratorni šumovi nisu otklonjeni (tabela 5).

IKS kod junadi lečene TU četvrtog dana od njegove aplikacije varirao je između 10 i 20 ($13,2 \pm 1,5$), a u isto vreme kod one lečene FL između 11 i 23 boda ($17,6 \pm 1,6$) (tabele 5 i 9). Prosečan KS kod junadi lečene TU bio je značajno manji nego u grupi tretiranoj FL (tabele 10 i 11). Povlačenje kliničkih simptoma BP kod junadi lečene TU bilo je signifikantno izraženije ($p < 0,05$), u poređenju sa grupom lečenom FL. Klinička efikasnost tulatromicina u lečenju BP junadi četvrtog dana od njegove primene iznosila je $43,4 \pm 1,5$ %, a florfenikola $27,2 \pm 1,6$ % (tabela 11).

Petog dana posle aplikacije TU i FL, odnosno trećeg dana od druge aplikacije FL, kod svih jedinki obeju tretiranih grupa ustanovljena je samo povišena telesna temperatura ($39,1$ do $39,5^{\circ}\text{C}$). Ostali klinički simptomi BP nisu ustanovljeni (tabela 6).

Individualni i prosečni KS parametara BP junadi lečene TU i FL petog dana od početka aplikacije iznosili su 10 (tabele 6, 9 i 10). Klinička efikasnost TU bila je $57,1 \pm 0,0$ %, a florfenikola $58,5 \pm 0,0$ % (tabela 11).

Tabela 4. Individualni klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi 3. dana od početka primene TU i FL
 Table 4. Individual clinical score for assessing bronchopneumonia in feedlot calves 3 days after initial administration of TU and FL

Oznaka junadi / Mark of calf	T.T. / Body temperature (°C)	Frekvencija disanja / Breathing frequency	Dispneja / Dyspnoea	Sekret iz nosa / Nasal secretion	Kašalj / Cough	Patološki respiratorni šumovi / Pathological respiratory murmurs	Opšte stanje / General condition	Ukupan broj bodova / Total points scored
1T	39,8 (10)	0	0	0	1	0	0	11
2T	39,7 (10)	0	0	1	1	0	0	12
3T	39,8 (10)	0	0	0	1	0	0	11
4T	39,9 (10)	0	10	0	1	0	0	21
5T	39,9 (10)	1	10	0	1	1	0	23
6T	39,6 (10)	0	0	0	1	0	0	11
7T	39,8 (10)	0	0	1	1	0	0	12
8T	39,9 (10)	0	10	0	1	0	0	21
9T	39,9 (10)	0	10	0	1	0	0	21
10T	39,8 (10)	0	0	0	1	1	0	12
1F	39,8 (10)	0	0	0	1	0	0	11
2F	39,8 (10)	0	0	1	1	0	0	12
3F	39,9 (10)	0	10	1	1	0	0	22
4F	39,8 (10)	1	10	1	0	1	0	23
5F	39,8 (10)	1	0	0	1	0	0	12
6F	39,9 (10)	1	10	0	0	0	1 (Depresija / Depression)	22
7F	39,9 (10)	1	10	0	0	1	1 (Depresija / Depression)	23
8F	39,8 (10)	1	0	0	1	1	1 (Depresija / Depression)	14
9F	39,8 (10)	1	10	0	1	1	1 (Depresija / Depression)	24

Tabela 5. Individualni klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi 4. dana od početka primene TU i FL /
Table 5. Individual clinical score for assessing bronchopneumonia in feedlot calves 4 days after initial administration of TU and FL

Oznaka junadi / Mark of calf	T.T. / Body temperature (°C)	Frekvencija disanja / Breathing frequency	Dispneja / Dyspnoea	Sekret iz nosa / Nasal secretion	Kašalj / Cough	Patološki respiratorni šumovi / Pathological respiratory murmurs	Opšte stanje / General condition	Ukupan broj bodova / Total points scored
1T	39,5 (10)	0	0	0	0	0	0	10
2T	39,4 (10)	0	0	0	0	0	0	10
3T	39,7 (10)	0	0	0	0	0	0	20
4T	39,7 (10)	0	10	0	0	0	0	20
5T	39,1 (10)	1	10	0	0	1	0	11
6T	39,5 (10)	0	0	0	0	0	0	10
7T	39,6 (10)	0	0	0	0	0	0	10
8T	39,6 (10)	0	0	0	0	0	0	10
9T	39,7 (10)	0	10	0	0	0	0	20
10T	39,7 (10)	0	0	0	1	1	0	11
1F	39,7 (10)	0	10	0	0	0	0	21
2F	39,7 (10)	0	10	0	0	0	0	21
3F	39,6 (10)	0	10	1	0	0	0	22
4F	39,6 (10)	1	10	0	1	1	0	22
5F	39,8 (10)	1	10	0	0	0	0	22
6F	39,7 (10)	1	0	0	0	0	0	11
7F	39,8 (10)	1	0	0	1	1	0	12
8F	39,7 (10)	1	0	0	1	1	1 (Depresija / Depression)	14
9F	39,6 (10)	1	0	0	1	1	0	13

Tabela 6. Individualni klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi 5. dana od početka primene TU i FL

Table 6. Individual clinical score for assessing bronchopneumonia in feedlot calves 5 days after initial administration of TU and FL

Oznaka junadi / Mark of calf	T.T. / Body temperature (°C)	Ukupan broj bodova / Total points scored
1T	39,8 (10)	11
2T	39,7 (10)	12
3T	39,8 (10)	11
4T	39,9 (10)	21
5T	39,9 (10)	23
6T	39,6 (10)	11
7T	39,8 (10)	12
8T	39,9 (10)	21
9T	39,9 (10)	21
10T	39,8 (10)	12
1F	39,8 (10)	11
2F	39,8 (10)	12
3F	39,9 (10)	22
4F	39,8 (10)	23
5F	39,8 (10)	12
6F	39,9 (10)	22
7F	39,9 (10)	23
8F	39,8 (10)	14
9F	39,8 (10)	24

Šestog dana od aplikacije TU, odnosno četvrtog dana od druge aplikacije FL, kod svih jedinki obe grupe telesna temperatura je bila u fiziološkim granicama (38,6 do 39,0 °C), a svi ostali simptomi su se povukli (tabela 7). Prosečni KS kod junadi lečene TU i FL iznosio je 0 bodova (tabele 7, 9 i 10), a klinička efikasnost oba leka u lečenju BP dostigla je 100 % (tabela 11, grafikoni 1 i 2).

Sedmog dana od aplikacije TU i FL, i petog dana od ponovljene aplikacije FL, klinički skorovi parametara BP ostali su neizmenjeni (Tabela 8, 10), kao i njihova klinička efikasnost (tabela 11, grafikoni 1 i 2).

Međutim, 28 dana posle primene TU i 26 dana od obustavljanja FL ponovo su uočeni klinički simptomi BP. Klinička dijagnoza potvrđena je izolacijom *P. multocida*. Recidiv BP zabeležen je kod 3 od 10 junadi lečene TU i kod 2 od 9 lečenih FL (tabela 9). Prosečan klinički skor parametara BP u prvoj grupi iznosio je $12,6 \pm 0,6$, a u drugoj $24 \pm 0,0$ (tabela 12). Iz ovih razloga, životinje su ponovo jednokratno tretirane TU i FL. Sedam dana posle primene lekova, odnosno 35. dana posle prvog tretmana klinički simptomi BP junadi potpuno su se povukli.

Tabela 7. Individualni klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi 6. dana od početka primene TU i FL /

Table 7. Individual clinical score for assessing bronchopneumonia in feedlot calves 6 days after initial administration of TU and FL

Oznaka junadi / Mark of calf	T.T. / Body temperature (°C)	Ukupan broj bodova / Total points scored
1T	38.8 (0)	0
2T	38.7 (0)	0
3T	38.6 (0)	0
4T	38.8 (0)	0
5T	38.9 (0)	0
6T	38.7 (0)	0
7T	39.0 (0)	0
8T	39.0 (0)	0
9T	39.0 (0)	0
10T	38.9 (0)	0
1F	38.6 (0)	0
2F	38.6 (0)	0
3F	38.7 (0)	0
4F	39.0 (0)	0
5F	39.0 (0)	0
6F	39.0 (0)	0
7F	39.0 (0)	0
8F	39.0 (0)	0
9F	39.0 (0)	0

Tabela 8. Individualni klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi 7. dana od početka primene TU i FL /

Table 8. Individual clinical score for assessing bronchopneumonia in feedlot calves 7 days after initial administration of TU and FL

Oznaka junadi / Mark of calf	T.T. / Body temperature (°C)	Ukupan broj bodova / Total points scored
1T	38.9 (0)	0
2T	38.8 (0)	0
3T	38.9 (0)	0
4T	39.0 (0)	0
5T	38.5 (0)	0
6T	38.5 (0)	0
7T	38.7 (0)	0
8T	38.6 (0)	0
9T	39.0 (0)	0
10T	38.6 (0)	0
1F	38.7 (0)	0
2F	38.5 (0)	0
3F	38.8 (0)	0
4F	38.8 (0)	0
5F	38.7 (0)	0
6F	38.7 (0)	0
7F	38.8 (0)	0
8F	38.6 (0)	0
9F	38.5 (0)	0

Tabela 9. Zbirni IKS kod junadi lečene TU i FL od 1. do 7. dana od početka primene lekova i 28. i 35. dana od obustavljanja prvog tretmana
 Table 9. Summary of ICSs in feedlot calves treated with TU and FL from day 1 to 7 following initial treatment and on days 28 and 35 after its completion

Oznaka juneta / Mark of calf	Dani posmatranja / Days of observation								
	1	2	3	4	5	6	7	28	35
Tulatromicin / Tulathromycin									
1T	23	21	11	10	10	0	0	13	0
2T	23	22	12	10	10	0	0	12	0
3T	23	21	11	20	10	0	0	13	0
4T	23	21	21	20	10	0	0	0	0
5T	24	23	23	11	10	0	0	0	0
6T	23	22	11	10	10	0	0	0	0
7T	23	22	12	10	10	0	0	0	0
8T	23	22	21	10	10	0	0	0	0
9T	23	21	21	20	10	0	0	0	0
10T	24	22	12	11	10	0	0	0	0
Srednja vrednost /	23,2	21,7	15,5	13,2	10,0	0,0	0,0	3,8	0,0
SE	0,1	0,2	1,6	1,5	0,0	0,0	0,0	1,9	0,0
Florfenikol / Florfenicol									
1F	24	22	11	21	10	0	0	0	0
2F	24	23	12	21	10	0	0	0	0
3F	24	23	22	22	10	0	0	0	0
4F	24	24	23	22	10	0	0	0	0
5F	24	23	12	22	10	0	0	24	0
6F	23	22	22	11	10	0	0	0	0
7F	24	23	23	12	10	0	0	24	0
8F	25	24	14	14	10	0	0	0	0
9F	25	24	24	13	10	0	0	0	0
Srednja vrednost / Mean value	24,1	23,1	18,1	17,6	10,0	0,0	0,0	5,3	0,0
SE	0,2	0,3	1,9	1,6	0,0	0,0	0,0	3,5	0,0

Tabela 10. Prosečan KS po danima od početka aplikacije TU i FL /
Table 10. Average CS following initial administration of TU and FL

Dan od aplikacije leka / Day from appl. of medicine	Lekovi / Medicine	Broj junadi / No of calves	Srednja vrednost KS / Mean value CS	Minimalni KS / Minimal CS	Maksimalni KS / Maximal CS	Standardna greška / Stand. error
1	Tulatromicin / <i>Tulathromycin</i>	10	23,20	23	24	0,13
	Florfenikol / <i>Florfenicol</i>	9	24,11	23	25	0,20
2	Tulatromicin / <i>Tulathromycin</i>	10	21,70	21	23	0,21
	Florfenikol / <i>Florfenicol</i>	9	23,11	22	24	0,26
3	Tulatromicin / <i>Tulathromycin</i>	10	15,50	11	23	1,65
	Florfenikol / <i>Florfenicol</i>	9	18,11	11	24	1,88
4	Tulatromicin / <i>Tulathromycin</i>	10	13,20	10	20	1,49
	Florfenikol / <i>Florfenicol</i>	9	17,56	11	22	1,62
5	Tulatromicin / <i>Tulathromycin</i>	10	10,00	10	10	0,00
	Florfenikol / <i>Florfenicol</i>	9	10,00	10	10	0,00
6	Tulatromicin / <i>Tulathromycin</i>	10	0,00	0	0	0,00
	Florfenikol / <i>Florfenicol</i>	9	0,00	0	0	0,00
7	Tulatromicin / <i>Tulathromycin</i>	10	0,00	0	0	0,00
	Florfenikol / <i>Florfenicol</i>	9	0,00	0	0	0,00

Tabela 11. Povlačenje kliničkih simptoma bronhopneumonije (MRR) kod junadi lečene TU i FL /

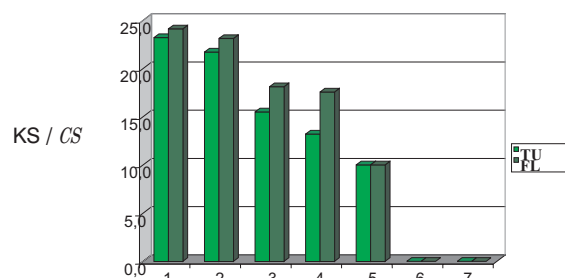
Table 11. Withdrawal of clinical symptoms of bronchopneumonia (MRR) in feedlot calves treated with TU and FL

Dan od početka aplikacije / Day from start of application	Tulatromicin / <i>Tulathromycin</i>			Florfenikol / <i>Florfenicol</i>		
	Prosečna vrednost KS / Average value CS	Min-max	MRR %	Prosečna vrednost KS / Average value CS	Min-max	MRR %
1	23.30±0.13	23-24	0.0	24.11±0.20	23-25	0.0
2	21.70±0.21	21-23	6.9	23.11±0.26	22-24	4.2
3	15.50±1.65	11-23	33.5*	18.11±1.88	11-24	24.9*
4	13.20±1.49	10-20	43.4*	17.56±1.62	11-22	27.2*
5	10.00±0.00	10-10	57.1*	10.00±0.00	10-10	58.5*
6	0.00±0.00	0-0	100.0	0.00±0.00	0-0	100.0
7	0.00±0.00	0-0	100.0	0.00±0.00	0-0	100.0

*p<0,01

Tabela 12. Prosečan KS 28. i 35. dana po obustavljanju primene TU i FL /
Table 12. Mean CS on days 28 and 35 following completion of administration of TU and FL

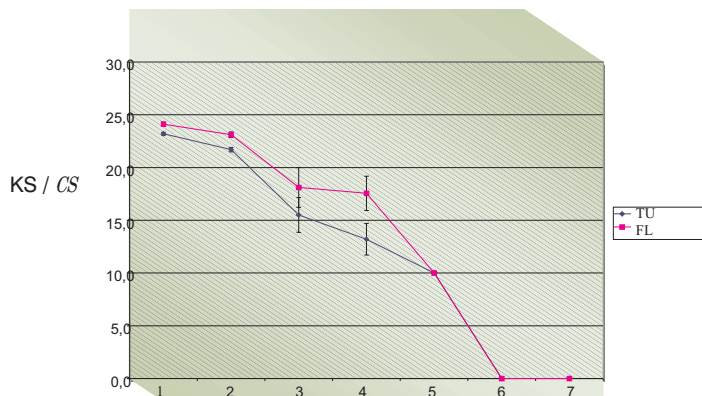
Dan od obustavljanja terapije / Days from end of therapy	Terapija / Therapy	Broj junadi / Number of calves	Recidiv/ Lečena junad / Relapse/ Treated calves	Srednja vrednost KS / Mean value CS	Min skor / Min score	Max skor / Max score
28	Tulatromicin / Tulathromycin	10	3/10	12,67±0,30	12	13
	Florfenikol / Florfenicol	9	2/9	24,00±0,00	24	24
35	Tulatromicin / Tulathromycin	10	Nema	0,00±0,00	0	0
	Florfenikol / Florfenicol	9	Nema	0,00±0,00	0	0



Dani od pocetka aplikacije leka / Days from beginning of administration of drugs

Grafikon 1. Prosečan klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi od 1. do 7. dana /

Figure 1. Average clinical score (CS) for assessing bronchopneumonia in calves from day 1 to 7



Dani od pocetka aplikacije leka / Days from beginning of administration of drugs

Grafikon 2. Prosečan klinički skor parametara za procenu težine bronhopneumonije junadi od 1. do 7. dana od početka primene TU i FL

Figure 2. Average clinical score for assessing bronchopneumonia in calves from day 1 to 7 after initial administration of TU and FL

Diskusija i zaključak / Discussion and conclusion

Iz priloženih rezultata može se videti da je kod 19 (70,37 %) od ukupno 27 junadi obobile od kliničke forme BP iz briseva nosa izolovana *Pasteurella multocida*. Kod 5 junadi (26,31 %) osim *Pasteurella multocida* izolovan je i *Streptococcus alpha haemolyticus*, a kod 8 (29,62 %) od ukupno 27 mikrobiološki nalaz bio je negativan. Iz briseva oka svih ispitivanih junadi nisu mogli da se izoluju prozrokovajući.

Pasteurella multocida je veoma čest prouzrokovatelj BP junadi, kako kod nas tako i u svetu (Šamanc i sar., 1990; Kehrenberg i sar., 2001; Mohammadi i sar., 2006; Catry i sar., 2006; Icen, 2009; Šamanc, 2010).

Prosečan KS kod junadi obobile od kliničke forme bronhopneumonije (19 životinja) u našem ogledu iznosio je $23,5 \pm 0,15$ od maksimalnih 47 bodova, što ukazuje na srednje težak oblik BP. Kod svih junadi zabeležena je povišena telesna temperatura koja se kretala od 40,0 do 40,5°C, dispneja, serozno-mukozni iscedak iz nosa i depresivno ponašanje. Kod većine junadi (15 od ukupno 19) ustanovljen je kašalj, kod 11 od 19 poremećena frekvencija disanja, a kod 5 i patološki respiratorni šumovi. Ni kod jednog obolelog juneta, počev od prvog do sedmog dana od aplikacije lekova nisu uočeni iscedak iz oka, konjunktivitis i povećanje submandibularnih limfnih čvorova, niti depresija disanja (tabele 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 i 9).

Na osnovu rezultata ispitivanja uticaja TU i FL na vrednost KS bronhopneumonije junadi može se zapaziti da oba leka prva dva dana od aplikacije ne utiču značajno na povišenu telesnu temperaturu, dispneju, sekreciju iz nosa i kašalj (tabele 1 i 2). Drugog dana od aplikacije TU je otklonio depresivno ponašanje i gubitak apetita kod svih tretiranih životinja (100 % efikasnost), dok su ovi efekti izostali kod životinja lečenih FL (tabela 3). Efikasnost TU u povlačenju kliničkih simptoma BP drugog dana od primene u odnosu na prvi dan iznosila je 6,9 %, a florfenikola 4,2 % (tabela 11). Prosečna vrednost KS kod junadi lečene TU iznosila je $21,70 \pm 0,21$ bodova, a florfenikolom $23,10 \pm 0,30$ (tabela 11).

Da TU brzo dovodi do poboljšanja kliničke slike BP junadi izazvane pasterelama navode i drugi istraživači. Već posle 24 h od aplikacije, TU kod 95 % junadi prouzrokuje značajno poboljšanje opšteg zdravstvenog stanja, dok kod 59% normalizuje telesnu temperaturu. Međutim, kod 89 % junadi lečene TU izlečenje nastupa tek desetog dana od njegove aplikacije (Grothues i sar., 2005).

Trećeg dana od aplikacije TU i prve aplikacije FL, kao i prvog dana od druge aplikacije FL, zapaženo je povlačenje pojedinih kliničkih simptoma BP kod većine junadi (dispneja, nosni iscedak, poremećena frekvencija disanja, depresija). Ustanovljena je statistički značajna razlika u smanjenju vrednosti kliničkog skora BP kod junadi lečene TU ($15,50 \pm 1,65$ bodova) u odnosu na vrednosti KS kod junadi lečene FL ($18,11 \pm 1,88$ bodova) (tabela 11). Takođe, značajnost je vidljiva i kada se porede prosečne vrednosti kliničkih skorova BP dobijene prvog i drugog dana posle primene oba leka u odnosu na treći dan od prve aplikacije TU i

FL i druge FL (tabela 11). Važno je istaći da je ovo smanjenje vrednosti kliničkog skora BP, odnosno vraćanje kliničkih simptoma na fiziološke vrednosti trećeg dana od primene TU u odnosu na prvi dan vidljivo kod $33,5 \pm 1,65$ % lečene junadi, a posle primene FL kod $24,9 \pm 1,88$ %. Smanjenje kliničkog skora BP trećeg dana od početka primene lekova značajno je veće u odnosu na prethodni dan. Po svemu sudeći, TU je efikasniji antibiotik od FL u lečenju BP junadi prouzrokovane bakterijom *P. multocida*. Kod više od trećine junadi lečene TU već trećeg dana od njegove primene dolazi do vidljivog oporavka, a posle primene FL kod četvrtine lečene junadi, i to posle njegove druge aplikacije.

Ako se u ovom periodu analizira povlačenje pojedinačnih simptoma BP kod junadi lečene TU može se zaključiti da on otklanja dispneju i sekreciju iz nosa kod 60 % junadi, poremećenu frekvenciju disanja i patološke respiratorne šumove kod čak 90 %, dok je gubitak kašlja ustanovljen samo kod 10 % junadi. Tulatromicin ne utiče na povišenu telesnu temperaturu. Pre lečenja, prosečna vrednost ovog parametra iznosila je $40,15 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, a trećeg dana od primene TU ona je bila neznatno niža, $39,81 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$.

Florfenikol, posle trećeg dana od prve aplikacije i prvog dana od druge, otklanja dispneju kod 55,55 % junadi, sekreciju iz nosa kod 66,67 %, depresivno ponašanje kod 55,56 %, kašalj i poremećenu frekvenciju disanja kod 33,33 % junadi. Florfenikol ne utiče značajno na povišenu telesnu temperaturu ni posle dvokratne aplikacije. Prosečna vrednost telesne temperature pre aplikacije FL iznosila je $40,12 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$, a trećeg dana $39,83 \pm 0,12^{\circ}\text{C}$ (tabele 1 i 4).

Međutim, rezultati drugih autora dobijeni ispitivanjem efikasnosti TU u lečenju BP junadi prouzrokovane gram-negativnim i pozitivnim mikroorganizmima i virusima dobijeni trećeg dana od njegove primene, bili su nešto bolji od naših. Tulatromicin je već trećeg dana od aplikacije efikasnije snižavao povišenu telesnu temperaturu kod sve lečene junadi (od $40,28$ na 39°C), otklanjao kašalj kod 80 % junadi, hipersekreciju iz nosa kod 75 %, a poremećenu frekvenciju disanja i patološke respiratorne šumove kod svih životinja (100 %) (Booker i sar., 2007; Icen, 2009). Takođe, florfenikol je, prema rezultatima drugih autora, već trećeg dana od aplikacije imao prosečnu efikasnost od 90,1 % u smanjivanju kliničkog skora BP prouzrokovane *P. multocida*, pri čemu je značajno snižavao povišenu telesnu temperaturu kod svih tretiranih životinja (Aslan i sar., 2002; Ashraf i sar., 2009), što nije moglo da se ustanovi u našem ispitivanju.

U ovom ogledu ni TU ni FL četvrtog dana od aplikacije nisu značajno snižavali povišenu telesnu temperaturu, u poređenju sa prosečnim vrednostima zabeleženim pre lečenja, drugog i trećeg dana od početka lečenja.

Ustanovljena je statistički značajna razlika u smanjenju vrednosti kliničkog skora BP kod junadi lečene TU ($13,20 \pm 1,49$ bodova) u odnosu na lečenu FL ($17,56 \pm 1,62$ bodova) (tabela 11). Ovo smanjenje ustanovljeno četvrtog dana od primene TU u odnosu na prvi dan vidljivo je kod $43,4 \pm 1,49$ % junadi, a posle primene FL kod $27,2 \pm 1,62$ %. Smanjenje kliničkog skora BP četvrtog dana

od početka primene TU i FL značajno je veće u odnosu na prethodni dan ($P < 0,01$) (tabela 11).

Kada se analizira uticaj TU na povlačenje pojedinačnih kliničkih simptoma BP četvrtog dana od njegove aplikacije može se uočiti da je kod 70% lečene junadi izostala dispneja, a kašalj i hipersekrecija iz nosa kod svih životinja (100 %).

Florfenikol je značajno manje od TU otklanjao kliničke simptome BP iako je njegova aplikacija ponovljena. U ovom periodu posmatranja FL je kod 44,44 % junadi otklonio dispneju, a kod 90 % depresivno ponašanje i hipersekreciju iz nosa. Kod nešto više od polovine lečene junadi (55,55 %) FL je otklanjao respiratorne patološke šumove, a kod manje od polovine kašalj (44,44 %) i poremećenu frekvenciju disanja (33,33 %) (tabela 5).

Petog dana od aplikacije TU i FL i trećeg dana od ponovljene aplikacije FL, individualni kao i prosečan KS kod obe grupe junadi iznosio je 10 bodova, a odnosio se na povišenu telesnu temperaturu koja se kretala od 39,5 do 39,1°C. U ovom periodu ni kod jedne životinje nisu uočeni bilo koji drugi klinički simptomi BP (tabele 6, 9 i 10). Prosečna efikasnost TU u lečenju BP dobijena petog dana od njegove primene iznosila je $57,1 \pm 0,00$ %, a FL $58,5 \pm 0,00$ %. Iz priloženog rezultata vidi se da je FL dostigao efikasnost tulatromicina u lečenju BP tek petog dana od njegove prve aplikacije, odnosno trećeg dana od druge. I jedan i drugi lek značajno su povećali stepen povlačenja kliničkih simptoma u odnosu na početak lečenja ($P < 0,01$) (tabela 11). Šestog dana od aplikacije TU i FL i četvrtog dana od druge aplikacije FL kod svih jedinki obe grupe telesna temperatura se spustila na fiziološku vrednost (od 38,6 do 39,0°C).

Vrednosti individualnog i prosečnog KS parametara BP junadi lečene TU i FL bile su jednake nuli, što znači da su se šestog dana od početka lečenja svi klinički simptomi povukli. Klinička efikasnost TU i FL u lečenju BP junadi šestog dana od početka primene TU i četvrtog dana od druge aplikacije FL iznosila je 100 %.

Sedmog dana od aplikacije TU i FL i petog dana od druge aplikacije FL klinički skorovi parametara BP lečene junadi, kao i klinička efikasnost oba leka bili su isti kao i prethodnog dana. Da su oba leka efikasna u lečenju BP junadi prouzrokovane *P. multocida* dokazuje i negativan mikrobiološki nalaz briseva nosa. Međutim, oba leka su nedovoljno efikasna u lečenju BP prouzrokovane *Str. alpha haemolyticus*, čije je prisustvo dokazano kod 21,05 % lečene junadi.

Sličnu efikasnost TU i FL u lečenju BP junadi prouzrokovane *P. multocida* i *Mannheimia haemolytica* zabeležili su i drugi autori (Aslan i sar. 2002; Grothues i sar., 2005; Kilgore i sar., 2005; Ashraf i sar., 2009).

Naša ispitivanja efikasnosti TU i FL u lečenju BP junadi prouzrokovane *P. multocida* i u manjem stepenu *Staph. aureus* i *Str. alpha haemolyticus* pokazuju da je TU u prva četiri dana od aplikacije imao značajno veću efikasnost od FL ($P < 0,01$). Slične rezultate u poređenju efikasnosti ova dva antibiotika dobili su i drugi autori (Nutsch i sar., 2005; Rooney i sar., 2005; Schunicht i sar., 2007).

Značajno je napomenuti da je TU već drugog dana od aplikacije otklonio depresivno ponašanje i gubitak apetita kod svih životinja, što je izostalo posle primene FL. Trećeg dana TU otklanja dispneju i hipersekreciju iz nosa kod 60 % junadi, dok poremećenu frekvenciju disanja i patološke respiratorne šumove otklanja kod čak 90 % junadi. Značajno slabiju efikasnost u otklanjanju ovih simptoma imao je FL. Očigledno je da je TU brže uspostavljao funkciju organa za disanje i varenje od FL. Slični rezultati u lečenju BP junadi dobijeni su posle trodnevne primene gentamicina i kombinacije streptomocina i penicilina G (Pešić, 2001) ili ceftiofura (Šamanc i sar., 1990). Nedovoljna efikasnost TU i FL u lečenju BP prouzrokovane pasterelama dobijena u prva dva dana od njihove aplikacije može značajno da se popravi ako se primenjuju zajedno sa NSAIL (fluniksimeglumin, meloksikam, diklofenak) (Ashraf i sar., 2009; Guzel i sar., 2010).

Iz prikazanih rezultata jasno se vidi da recidiv BP nastaje posle četiri nedelje od obustavljanja primene lekova, i to kod 3 od 9 (30 %) junadi lečene TU i 2 od 10 junadi (22 %) lečene FL. Klinička dijagnoza recidiva BP potvrđena je izolacijom *P. multocida* iz briseva nosa kod svih 5 junadi. Klinička slika ponovljene BP kod junadi lečene TU bila je slabo izražena, a prosečan KS iznosio je $12,6 \pm 0,6$, dok je kod junadi lečene FL klinička slika bila umereno teška (prosečan KS $24 \pm 0,0$), odnosno ista kao i na početku lečenja. Sedam dana posle ponovnog lečenja recidiva respiratorne infekcije, odnosno 35. dana od obustavljanja prvog tretmana, TU i FL su kod sve lečene junadi doveli do povlačenja kliničkih simptoma BP, a mikrobiološki nalaz je bio negativan.

Recidiv BP ustanovljen 28 dana posle obustavljanja primene TU i prve primene FL zapazili su i drugi autori (Schunicht i sar., 2007; Hannon i sar., 2009).

Literatura / References

1. Andrews AH. Calf respiratory disease In: Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG. (Ed.) Bovine medicine diseases and husbandry of cattle. (2nd ed.), 2004, pp: 239-48. Iowa State Press, Blackwell Publishing Company.
2. Ashraf S, Awais O, Muhammad I, Umer Naveed Ch, Muhammad MA. Efficacy of florfenicol against heamorrhagic septiceamia in Buffalo Calves. Pak J Zool Suppl 2009; (9):119-22.
3. Aslan V, Maden M, Erganis O, Birdane FM, Corlu M. Clinical efficacy of florfenicol in the treatment of calf respiratory tract infections. Vet Quart 2002; (24): 35-9.
4. Bishop Y. The veterinary formulary, 6th ed. Pharmaceutical Press, 2005.
5. Booker CW, Abutarbush SM, Schunicht OC, Jim GK, Perrett T, Wildman B K, Guichon PT, Pittman TJ, Jones C, Pollock CM. Evaluation of the efficacy of tulathromycin as a metaphylactic antimicrobial in feedlot Calves. Vet Ther 2007; 8(3): 183-200.
6. Boyce JD, Lo RYC, Wilkie I. and Adler B. Pasteurella and Mannheimia. In: Gyles CL, Prescott JF, Songer JG and Thoen CO (Ed.) Pathogenesis of Bacterial infections in animals (3 th ed.), 2004; 273-95. Blackwell Publishing, Iowa, USA.
7. Braidwood C, Henry V. Clinical efficacy of chlortetracycline hydrochloride administered in milk replacer to calves. Vet Rec 1990; 127: 297-301.

8. Caluwaerts T, Van de Vein J, Theeuwes P, Veekens W, Opsomer G. Different metaphylactic treatment schemes with Nufloor® compared to Draxxin and control in a naturally occurring outbreak of BRD in veal calves. *European buiatrics forum*, 2009; p 126.
9. Catry B, Decostere A, Schwarz S, Kehrenberg C, de Kruif A, Haesebrouck F. Detection of tetracycline-resistant and susceptible pasteurellaceae in the nasopharynx of loose groupoused calves. *Vet Res Commun* 2006; 30: 707-15.
10. Catry B, Duchateau L, Van de Ven J, Laevens H, Opsomer G, Haesebrouck F, De Kruif A: Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31(5): 479-87.
11. Catry B. *Pasteurella* and *Mannheimia* species from calves: differentiation and antimicrobial resistance, PhD thesis, Ghent University, Merelbeke, Belgium. 2005.
12. Dewell G. Priručník, Univerzitet savezne države Ajova, Koledž veterinarske medicine, 2010.
13. Donkersgoed J. Meta-analysis of field trials of antimicrobial mass medication for prophylaxis of bovine respiratory disease in feedlot cattle. *Can Vet J* 1992: 786-95.
14. ECDC (<http://www.ecdc.europa.eu>)
15. EMEA (<http://www.emea.europa.eu>)
16. FDA (<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidance/ucm122050.htm>) WHO/FAO/OIE Expert Workshop on Non-human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific Assessment, Geneva, Switzerland, 1-5, December 2003.
17. Gibbs A. Practical approach to the control of pneumonia in housed calves. *In Practice* 2001; 23: 323-9.
18. Hodgins C, Conlon A, Shewen E. Respiratory Viruses and Bacteria in Cattle, In K. A. Brodgen and J. M. Guthmiller (ed.), *Polymicrobial Diseases*, Chapter 12, ASM Press, 2002.
19. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidance/ucm122050.htm>
20. Icen S, Sekin S, Yesilmen s, Isik N, Simsek A. Viral and bacterial patogen isolated and identified from pneumonic calves in region of Diyarbakir and its treatment with tulathromycin. *J Anim Vet Adv* 2009, 8 (8):1540-50.
21. Jermolenko G, Mirković M, Cvetković V, Božović V. Imunoprofilaksa i sanacija respiratornih oboljenja junadi. *Zbornik naučnih radova Instituta PKB Agroekonomik*, 2000; 6: 561-6.
22. Kehrenberg C, Schwarz S. Molecular analysis of tetracycline resistance in *Pasteurella aerogenes*. *Antimicrob Agents* 2001, 45: 2885-90.
23. Kehrenberg C, Schulze-Tanzil G, Martel J.L, Chaslus-Dancla E, Schwarz S. Antimicrobial resistance in *Pasteurella* and *Mannheimia*: epidemiology and genetic basis. *Vet Res* 2001; 32: 323-39.
24. Kilgore WR, Spensley MS, Sun F, Nutsch RG, Kathleen A, Rooney KA, SkogerboeTL. Clinical Effectiveness of Tulathromycin, a Novel Triamilide Antimicrobial, for the Control of Respiratory Disease in Cattle at High Risk for Developing Bovine Respiratory Disease *Vet Ther* 2005; 6, (2): 136-42.
25. Lazić S, Petrović T, Pušić I, Velhner M. Najčešća virusna oboljenja teladi u industrijskom odgoju. *Veterinarski glasnik* 2004; 58 (1-2): 67-76.
26. Metzner M, Behrmann DD, Klee W. Efficacy of an immune modulator in enzootic pneumonia of dairy calves. *J Vet Med A* 1999;46(5): 293-9.

27. Mohammadi GR, Ghazvini K, Abbas Panah H. Antimicrobial susceptibility testing of Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida isolated from calves with dairy calf pneumonia. Arch Razi Instit 2006; 61 (2):91-6.
28. Mosier DA, Panciera RJ, Rogers DP, Uhlich GA, Butine MD, Confer AW, Basaraba RJ. Comparison of serologic and protective responses induced by two Pasteurella vaccines. Can J Vet Res 1998; 62(3): 178-82.
29. Nutsch RG, Skogerboe TL, Rooney KA, Weigel DJ, Gajewski K, Lechtenberg KF. Comparative Efficacy of Tulathromycin, Tilmicosin, and Florfenicol in the Treatment of Bovine Respiratory Disease in Stocker Cattle. Vet Ther 2005; 6: 167-79.
30. Onat K, Kahya S, Carli T. Frequency and antibiotic susceptibility of Pasteurella multocida and Mannheimia haemolytica isolates from nasal cavities of cattle. Turk J Vet Anim Sci. 2010; 34(1): 91-4.
31. Panousis N. Dairy calf pneumonia: effective treatment depends on early and accurate diagnosis. Veterinarski glasnik 2009; 63(3-4): 177-87.
32. Perino LJ, Apley M: Bovine respiratory disease, In:Howard JL, Smith RA (eds): Current Veterinary Therapy:Food Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders, 1999, 446-55.
33. Pešić S. Ispitivanje efikasnosti antibiotske terapije na tok i stepen izlečenja bronhopneumonije teladi. Specijalistički rad, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2001.
34. Rooney KA, Nutsh RG, Skogerboe TL, Weigel DJ, Gajewski K, Kilgore WR. Efficacy of tulathromycin compared with tilmicosin and florfenicol for the control of respiratory disease in cattle at high risk of developing bovine respiratory disease. Vet Ther 2005; 6: 154-66.
35. Rossi SCA, Vandoni SL, Bonfanti M, Forbes AB. Effects of Arrival Medication with Gamithromycin on Bovine Respiratory Disease in Feedlot Cattle in Italy. Intern J Appl Res Vet Med 2010; 8(2): 87-95.
36. Rowan TG, Sarasola P, Sunderland SJ, Giles CJ, Smith DG. Efficacy of danofloxacin in the treatment of respiratory disease in European cattle. Vet Rec 2004; 154: 585-9.
37. Šamanc H, Damnjanović Z, Marković S, Jonić B, Pilipović S. Primena leka Excenel (Ceftiofur-Na) u lečenju teladi sa respiratornim sindromom. Veterinarski glasnik 1990; 7: 501-620.
38. Šamanc H. Oboljenja respiratornog i kardiovaskularnog sistema goveda. Naučna KMD, 2010.
39. Schwarz S, Chaslus-Dancla E. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. Vet Res 2001; 32: 201-25.
40. Van Donkersgoed J. Meta-analysis of field trials of antimicrobial mass medication for prophylaxis of bovine respiratory disease in feedlot cattle. Can Vet J 1992: 786-95.
41. Vidić B, Boboš S. Haemophilus somni u goveda-epizootiologija, dijagnostika i kontrola. Savremena poljoprivreda 2001; 50(3-4): 261-5.
42. Wellman NG, O'Connor AM. Meta-analysis of treatment of cattle with bovine respiratory disease with tulathromycin. J Vet Pharmacol Ther 2007; 30(3): 234-41.

COMPARATIVE INVESTIGATION ON THE EFFICACY OF TULATHROMYCIN AND FLORFENICOL IN THE TREATMENT OF BRONCHOPNEUMONIA IN FEEDLOT CALVES

Milanka Jezdimirović, Nevenka Aleksić, Ana Barać-Bašević, M. Žutić, V. Ivetić, O. Radanović, N. Jezdimirović

The clinical efficacy of tulathromycin (TU) and florfenicol (FL) in the treatment of bronchopneumonia (BP) caused by *Pasteurella multocida* which was isolated from nose swabs of diseased calves has been examined. The symptoms of bronchopneumonia (BP) were quantified by means of the clinical score (CS) with a maximum of 47 points. In the current investigation the average CS in diseased calves was 23.5 ± 0.15 . The clinical efficacy of TU and FL was assessed every day in the first week after the administration of the drugs and was based on the decrease in CS and on microbiological findings on days 7, 28 and 35 after the completion of therapy. Tulathromycin was administered s.c., in the prescribed therapeutic dose (2.5 mg/kg BW), and florfenicol s.c., twice at a 48 h interval, in its respective therapeutic dose (40 mg/kg BW). In spite of the repeated administration of FL, TU was significantly more rapid to decrease the major clinical symptoms in the first four days following the application, in comparison with FL ($P < 0.05$). On the fourth day after the administration, the clinical efficacy of TU in the therapy of BP in calves was $43.4 \pm 1.5\%$, and of florfenicol $27.2 \pm 1.6\%$. However, five days after the application of TU and two days after the repeated application of FL the assessed clinical efficacy of the two antibiotics was roughly the same. The average efficacy of TU was $57.1 \pm 0.0\%$, and of florfenicol $58.5 \pm 0.0\%$, both the individual and mean CS in the treated calves was 10 points, due to hyperthermia, which remained the only symptom. Six days after the administration of TU and three days after the repeated application of FL both antibiotics had equal maximum efficacy (100%) in the treatment of BP. The clinical efficacy remained unchanged on day seven. The recovery was confirmed by the absence of *P. multocida* in nose swabs sampled on the seventh day after the initial treatment. However, in 4 calves (21.05 %) of the 19 treated *Streptococcus alpha haemolyticus* was isolated. Four weeks after the completion of the treatment with TU and FL the recurrence of BP caused by *P. multocida* was noted in 30% of calves treated with TU and 22.22% with FL. Seven days after a single administration of TU and FL, all clinical symptoms of recurrent BP and the microbiological findings were negative. Given the obtained results of the investigation on the efficacy of TU and FL in calves, TU can be recommended as the drug of first choice in the treatment of BP caused by *P. multocida*. Its insufficient clinical efficacy in the first three days following the application may be enhanced by simultaneous administration of NSAID and bronchodilators.

Key words: tulathromycin, florfenicol, efficacy, BRD, *Pasteurella multocida*, calves

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТУЛАТРОМИЦИНА И ФЛОРФЕНИКОЛА В ЛЕЧЕНИИ БЫЧКОВ

Миланка Ездимирович, Невенка Алексич, Анна Барач-Башевич, М. Жутич, В. Иветич, О. Раданович, Н. Ездимирович

Испытана клиническая эффективность тулатромицина (ТУ) и флорфеникола (ФЛ) в лечении бронхопневмонии (БП) вызванной видом *Pasteurella multocida*, изолированной из мазков носа бычков. Симптомы БП количественны, чтобы получилось клиническое число очков (КО) определяющее тяжёлость клинической картины у животных. Согласно пользованной шкале максимальная стоимость числа КО параметров БП составляет (в сумме) 47 очков. В нашем опыте стоимость среднего числа КО у заболевших бычков составляла (в сумме) $23,5 \pm 0,15$. Клиническая эффективность ТУ и ФЛ оценивана повседневно, в течение семи дней на основе ухода клинических симптомов (уменьшение стоимости числа КО) и присутствия возбудителя БП в мазках носа 7, 28 и 35 дней от отмены терапии. Тулатромицин апплицирован с.к., однократно в терапевтической дозе от 2,5 мг/кг, а флорфеникол с.к. двукратно в промежутке от 48 ч в терапевтической дозе от 40 мг/кг тм. В этом испытании ТУ в первых четырёх дней от аппликации значительно быстрее ФЛ ($P < 0,05$) приводил до ухода значительных клинических симптомов, хотя аппликация ФЛ в этом периоде повторена. Клиническая эффективность ТУ в лечении БП бычков четвёртого дня от применения составляла (в сумме) $43,4 \pm 1,5\%$, а флорфеникола $27,2 \pm 1,6\%$. Между тем, пятого дня от аппликации ТУ и ФЛ и второго дня от второй аппликации ФЛ установлена приблизительно тот же самая клиническая эффективность этих антибиотиков в лечении БП. Средняя эффективность ТУ была $57,1 \pm 0,0\%$, а флорфеникола $58,5 \pm 0\%$. Стоимость индивидуального и среднего числа КО у бычков, леченных ТУ и ФЛ составляла (в сумме) 10 очков. От клинических симптомов только гипертермия не ушла. Шестого дня от аппликации ТУ и ФЛ и тетьего дня от второй аппликации ФЛ оба антибиотика имели одинаковую, максимальную (100%) клиническую эффективность в лечении БП. Такая же клиническая эффективность записана и седьмого дня опыта. Излечение подтверждено отсутствием *P. multocida* в мазках взятым седьмого дня от начала лечения. Между тем, у 4 бычков (21, 0,5%) от совокупно 19 изолирован *Streptococcus alpha haemolyticus*. Четыре недели от приостановки применения ТУ и ФЛ замечен рецидив БП возбуждённой *P. multocida* у 30% бычков, леченных ТУ и 22,22%, леченных ФЛ. После однократного применения ТУ и ФЛ, седьмого дня ушли все клинические симптомы возвращающей БП, а микробиологические результаты были отрицательными. Суммируя результаты, полученные сравнительным испытанием эффективности ТУ и ФЛ в лечении БП бычков возбуждённой *P. multocida* мы предлагаем, что ТУ пользуется как лекарство первого выбора в лечении этой респираторной инфекции. Его недостаточная эффективность в первых трёх днях от аппликации может увеличиться одновременным применением лекарств из группы НСАИЛ и бронходилататоров.

Ключевые слова: тулатромицин, флорфеникол, эффективность, БРД, *Pasterella multocida*, бычки