



## RESEARCH ARTICLE

### Farklı dozlardaki marbofloksasinin koyunlarda biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine etkileri

Feray Altan<sup>1\*</sup>, Orhan Çorum<sup>2</sup>, Duygu Durna Çorum<sup>2</sup>, Kamil Üney<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup>Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kastamonu, Türkiye

<sup>3</sup>Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, 42031, Türkiye  
Geliş:15.12.2017, Kabul: 14.02.2018

\* feray.altan@dicle.edu.tr

### Effects of different doses marbofloxacin on biochemical and hematological parameters in sheep

Eurasian J Vet Sci, 2018, 34, 2, 71-76

DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2018.185

#### Öz

**Amaç:** Mevcut araştırmada sağlıklı koyunlarda kas içi farklı dozlarda marbofloksasin uygulamasının biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, paralel dizayna göre dört doz grubunda ayrılan 24 adet sağlıklı erkek, 2-5 yaşta Akkaraman koç üzerinde gerçekleştirildi. Herbir doz grubunda 6 adet hayvan bulunmaktadır. Her gruptaki altı hayvana, semitendinoz kas bölgesinden sırasıyla 2, 4, 6 ve 10 mg/kg tek doz seviyelerinde marbofloksasin enjekte edildi. Kan örnekleri sol vena jugularise yerleştirilen kataterler kullanılarak ilaç uygulanmadan önce (0.saat, kontrol) ve sonraki 10. ve 22. saatlerde alındı. Biyokimyasal parametrelerden albumin, alkalın fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kolesterol, trigliserid, total protein, kan üre nitrojen, kreatinin ve gamma-glutamyl transferaz değerleri otoanalizör cihazında belirlendi. Hematolojik parametrelerden beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri, hemoglobin, hematokrit, platelet değerleri kan hücresi sayım cihazında ölçüldü.

**Bulgular:** Gruplar arasında hematolojik ve serum biyokimyasal parametrelerinde anlamlı bir fark bulunamadı.

**Öneri:** Bu sonuçlar koyunlarda tek doz kas içi uygulanmasından sonra 10 mg/kg'a kadar tek bir intramüsküler enjeksiyondan sonra marbofloksasinin hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Biyokimyasal, hematolojik, koyun, marbofloksasin, yan etki

#### Abstract

**Aim:** In this study, it was aimed to determine the effect of IM marbofloxacin at different doses on biochemical and hematological parameters in healthy sheep.

**Materials and Methods:** The study was carried out on twenty four healthy Akkaraman rams (2-5 years old) randomly selected in four dose groups according to parallel design. There are six animals in each dose group. There are six animals in each dose group. Six animals in each group were injected with marbofloxacin at the dose levels of 2, 4, 6 and 10 mg/kg, respectively, in the semitendinosus muscle. Blood samples were collected using a catheter placed in the left jugular vein at 0 (pre-treatment), and 10. and 22 hours post-dosing. Biochemical parameters, such as, albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, cholesterol, triglyceride, total protein, blood urea nitrogen, creatinine, and gamma-glutamyl transferase were determined in autoanalyzer. Hematological parameters, such as white blood cells, red blood cells, hemoglobin, hematocrit, and platelet were measured in blood cell counter.

**Results:** No significant differences in hematological and serum biochemical parameters were found between the groups.

**Conclusion:** These results indicate that the marbofloxacin after a single intramuscular injection up to 10 mg/kg following IM administration in sheep had no significant side effects on the biochemical and hematological parameters measured.

**Keywords:** Biochemical, haematological, marbofloxacin, sheep, side effect





## Giriş

Küçük ruminantlar fiziki ve fizyolojik stres ile çeşitli enfeksiyöz ajanlar yolu ile oluşan solunum sistemi enfeksiyonlarına duyarlıdır (Brogden et al., 1998). Koyunlarda solunum sistemi hastalıkları her yaşta yaygın olarak görülmekte ve pek çok ülkede canlı ağırlık kaybı ve infertiliteye bağlı ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Bell, 2008; Martin, 1996). Koyun ve kuzularda solunum sistemi ile ilgili klinik bulguların açığa çıkmasına neden olan en önemli bakteriyel etkenler; Mannheimia haemolytica (M. Haemolytica) ile Mycoplasma türleridir (Brogden ve ark 1998, Bell 2008).

Yalnızca veteriner saha için geliştirilmiş olan marbofloksasin (MBX) üçüncü nesil florokinolondur (Bryskier and Chantot, 1995). MBX'in sığır ve domuzlarda solunum sistemi ile mastit ve metrit hastalıklarının tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (Medicines, 1999), ancak yapılan literatür taramalarında koyunlarda solunum sistemi hastalıklarına (M. haemolytica/Mycoplasma spp) karşı onaylanmamış olmasına karşın kullanımının önerilmekte olduğu belirlenmiştir (Sidhu et al., 2010).

Profilaksi, tanı veya tedavi için kullanılan bir ilacın zararlı ve istenmeyen etkileri olarak tanımlanan istenmeyen ilaç reaksiyonları, ilaç dozu, ilaç uygulama yolu ve tedavi süresi gibi bir dizi farmakolojik ve klinik faktörden etkilenir. Bu reaksiyonlar, doz veya uygulama yolu ile ilişkili olabilir (Edwards and Aronson, 2000). Dozaj ve uygulama yolundaki değişikliklerden kaynaklanan istenmeyen reaksiyonlar klinik semptomlar veya laboratuvar testleri ile saptanabilir (Sárközy, 2001). Koyunlarda biyokimyasal ve hematolojik parametreler gibi laboratuvar testleri yapısal toksik etkilerin göstergesi olarak kabul edilir (Bamorovat ve ark 2014). MBX'nin farklı dozlarının koyunlardaki kan hematolojik ve biyokimyasal parametrelerine olan etkisi bugüne kadar bildirilmemiştir. Bu araştırmanın amacı, farklı dozlarda kas içi uygulanan MBX'nin koyunlarda hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olup olmadığını değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Dicle Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylanan (2016/13, Diyarbakır, Türkiye, Etik Komisyonu Görüşü) araştırma 24 adet sağlıklı ve 2-5 yaş aralığında Akkaraman koç (43.54±5.21 kg) üzerinde gerçekleştirildi. Deney periyodu boyunca koyunlar, gün boyunca dışarıda birlikte muhafaza edildi ve gece konaklamaları sağlandı. Yem ve su ad libitum olarak verildi. Hayvanlar her gün çavdar otu ve yonca otu karışımı içeren bir rasyonla beslendi. Suya istenildiği zaman ulaşmaları sağlandı.

Koyunlar rastgele her grupta altı hayvan olmak üzere dört gruba ayrıldı. Birinci gruba 2 mg/kg, ikinci gruba 4 mg/kg, üçüncü gruba 6 mg/kg ve dördüncü gruba 10 mg/kg dozda MRX kas içi yolla uygulandı. Kas içi uygulamalar semitendinosus kas bölgesinden yapıldı. Kan örnekleri (5 mL) önceden sol Vena

jugularis'e yerleştirilmiş intraketler yardımıyla 0 (ilaç uygulamadan önce) ve uygulama sonrası, 10 ve 22. saatlerde toplandı.

Kan örnekleri, birisi antikoagülan olarak EDTA'li tüp, diğeri jelli tüplere olmak üzere iki tüpe alındı. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden hematolojik parametrelerden beyaz kan hücreleri (WBC), kırmızı kan hücreleri (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HTC) ve platelet (PLT) değerleri kan hücresi sayım cihazında (BC-2800 Auto Hematology Analyzer, Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzen, China) ölçüldü. Antikoagülan içermeyen jelli tüpler ise serum elde etmek için 3000 g'de 10 dakika santrifüje tabi tutuldu ve analize kadar -70 °C'de saklandı. Biyokimyasal parametrelerden albumin (ALB), alkalik fosfat (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kolesterol (CH), trigliserid (TRIG), total protein (TP), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin (CR) ve gamma-glutamil transferaz (GGT) ticari kitler (bioMérieux Diagnostics, Marcy l'Etoile, Fransa) yardımı ile otoanalizör (ILab-300 artı, Insegmentation Laboratory, Milan, İtalya) cihazında belirlendi.

İstatistiksel analiz, "SPSS 16.0" yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler varyansların homojenliği ile analiz edildi. P-değerleri > 0.05 olan normal dağılım gösteren değerler olarak kabul edildi ve parametrik istatistiksel analiz yapılmasına karar verildi. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki ve gruplar arasındaki farklar Tukey testi kullanılarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edildi. Değerler, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. P değerlerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma süresince tüm koyunlar klinik olarak sağlıklı olarak kaydedildi. Koyunlara farklı dozlarda MRX uygulamaları yapıldıktan sonra genel veya yerel hiçbir istenmeyen reaksiyon gözlemlendi. Koyunlarda farklı dozlarda uygulanan MBX'in hematolojik ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1 ve 2'de sunuldu.

Bu çalışmada koyunlara 2, 4, 6 ve 10 mg/kg dozlarda MRX'in uygulamasının hematolojik ve biyokimyasal parametreler (AST hariç) üzerinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Sadece 10 mg/kg doz grubunda ortalama AST düzeyinin 10. saatte 2 ve 4 mg/kg doza göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi (P<0.05, Tablo 1).

## Tartışma

Geniş spektrumlu, hızlı bakterisidal aktiviteye ve düşük direnç gelişmesine sahip olan florokinolonlar veteriner ve insan hekimliğinde yaygın olarak kullanılan antimikrobiyel ajanlardır (Foroumadi ve ark 2005). Florokinolonlar konsantrasyona-bağılı farmakolojik etkiler gösterirler (Wispelew, 2005). Bu özellikleri hedef patojen üzerinde hem etkinliği iyi sağlamak hem de direnç gelişimini en aza indirmek için tek ve yüksek doz kullanımına olanak sağlar (Ahmad ve ark 2016). Bu grupta yer



Tablo 1. Farklı dozlarda (2, 4, 6 ve 10 mg/kg; İM) verilen marbofloksasinin koyunlarda hematolojik parametreler üzerine etkileri (ortalama değerler ± standart sapma)

	MBX uygulaması (mg/kg)	0. Saat Ortalama±SS	10.saat Ortalama±SS	22.saat Ortalama±SS
WBCs (103 / $\mu$ L)	2	9,27±1,41	9,03±1,16	9,57±2,11
	4	10,33±2,00	8,78±0,87	10,40±1,43
	6	10,03±1,91	9,17±1,08	9,58±1,66
	10	9,18±2,58	9,63±1,33	9,37±2,03
RBCs (106/ $\mu$ L)	2	9,27±2,04	8,54±2,04	8,81±2,48
	4	8,65±2,63	8,68±1,45	8,66±2,36
	6	7,55±1,69	8,64±1,68	7,05±2,06
	10	8,54±2,30	8,74±1,55	8,37±2,04
HGB (g/dL)	2	9,62±2,50	9,16±1,80	9,63±3,27
	4	9,20±3,35	9,36±1,94	8,63±2,22
	6	8,00±1,61	9,47±2,18	7,75±2,06
	10	8,93±2,69	9,64±2,40	9,23±2,25
HTC (%)	2	34,92±9,77	35,11±5,67	36,43±11,50
	4	35,23±12,22	35,72±4,58	30,67±6,14
	6	30,03±7,01	35,30±5,89	27,08±6,97
	10	35,03±10,46	35,42±6,28	35,68±8,50
PLT (103/ $\mu$ L)	2	300,83±119,58	285,00±75,78	268,33±40,61
	4	406,33±131,44	307,33±87,49	264,00±34,93
	6	379,83±81,05	315,33±87,04	265,33±21,34
	10	351,00±87,99	334,00±85,51	292,92±22,08

WBCs: Beyaz kan hücresi, RBCs: kırmızı kan hücresi, HGB; hemoglobin, HTC; hematokrit, PLT: platelet.

alan antimikrobiyal ajanlar insan sağlığı için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle diğer antimikrobiyal ajanlara zayıf yanıt veren veya kötü yanıt vermesi beklenen klinik koşulların tedavisi için ayrılması gereken antimikrobiyal ajanlardır. Aynı zamanda bakteriyel ajanların bu ilaçlara karşı direnç gelişimini en aza indirmek için ilgili epidemiyolojik veriler ve duyarlılık testlerinin (tercihen etkilenen sürüye özgü) kullanılması önerilmektedir (Medicines, 1999).

Antimikrobiyal ilaçların etkinliğini tahmin etmek ve uygun dozaj rejimini belirlemek için farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin birlikte değerlendirilmesi gerekir (Theuretzbacher, 2012). Koyunlarda solunum yolu hastalıklarına neden olan patojenlerin minimum inhibitör konsantrasyonlarını (MIK) kullanarak yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda MBX'in 2-4 mg/kg tek doz kas içi en az 12 saat ara ile uygulanmasının tedavide etkili olabileceği önerilmektedir (Shem-Tov ve ark 1997). Etkili ilaç dozaj rejimi genellikle MIK90 değerine göre seçilir (Aliabadi ve Lees 2002, Lees ve ark 2004).

Ancak yapılan literatür taramalarında koyunlarda MBX'nin M. Haemolítica ve Mycoplasma karşı MIK90 değerine rastlanılmamıştır. Klasik bolus doz rejimlerinde vücuttaki MBX konsantrasyonunun patojen için belirtilen MIK90 seviyelerinden daha düşük olabilir. Bu durum, dirençli patojenlerin ortaya çıkması ve gecikmiş klinik iyileşme gibi olumsuz etkilere yol açmaktadır. Bunlar, hem doz hem de doz aralığının artırılması gibi dozaj rejiminde yapılan değişikliklerle çözülebilir (Pea ve ark 2005). M. Haemolítica ile Mycoplasma enfeksiyonlarının neden olduğu olumsuz ekonomik etkilerin en aza indirgenmesi ve hayvan refahının sağlanması için veteriner hekim tarafından seçilen tedavide direnç geliştirme potansiyelini en aza indirebilecek önlemleri içeren antimikrobiyal bir tedavinin tercih edilmesi gerekir. Antimikrobiyal ilaçların kullanımını en aza indirgeyerek öncelikle bu ilaçlara karşı gelişen direnç kısıtlanabilir. Ayrıca şiddetli vakalarda antimikrobiyal ilaçların tek bir parenteral enjeksiyon ile uygulanması tavsiye edilen doz rejimine hasta sahibinin uyumu kolaylaştırmak gibi bazı pratik avantajlar sağlanabilir. Bu sebeplerden dolayı, bu çalışmada dirençli patojen-





Tablo 2. Farklı dozlarda (2, 4, 6 ve 10 mg/kg; İM) verilen marbofloksasinin koyunlarda biyokimyasal parametreler üzerine etkileri (ortalama değerler ± standart sapma)

	MBX uygulaması (mg/kg)	0. Saat Ortalama±SS	10.saat Ortalama±SS	22.saat Ortalama±SS
ALB (g/dL)	2	1,92±0,49	1,82±0,40	1,70±0,55
	4	1,78±0,57	1,85±0,45	1,88±0,50
	6	2,00±0,49	1,98±0,48	1,82±0,44
	10	2,05±0,43	1,75±0,48	1,92±0,42
ALP (U/L)	2	64,83±24,24	64,50±12,28	62,17±18,13
	4	57,17±15,80	57,67±16,69	64,00±20,84
	6	53,50±19,75	56,33±17,85	53,67±11,94
	10	56,67±19,51	45,67±14,88	57,00±20,63
ALT (U/L)	2	13,00±4,60	12,50±3,78	14,17±5,04
	4	10,50±3,89	14,00±4,24	15,67±7,37
	6	12,67±3,67	17,67±6,68	16,17±5,88
	10	15,83±5,64	19,17±8,33	21,83±9,20
AST (U/L)	2	64,33±14,17	67,00±6,81 <sup>b</sup>	77,50±15,55
	4	54,83±5,95	70,00±19,56 <sup>b</sup>	86,83±39,42
	6	61,50±12,03	110,67±36,32 <sup>ab</sup>	104,17±34,43
	10	63,00±15,38	133,83±49,83 <sup>a</sup>	136,67±54,54
KOL (mg/dL)	2	45,83±13,20	43,83±11,77	37,17±8,21
	4	41,50±13,68	41,00±9,03	43,67±10,98
	6	47,00±11,93	43,67±11,13	38,50±8,02
	10	46,83±9,95	38,50±6,22	42,33±8,43
TRİG (mg/dL)	2	14,17±3,06	15,83±2,64	17,33±2,42
	4	15,83±4,96	13,33±1,21	16,33±2,94
	6	14,83±5,95	12,67±3,01	15,33±3,27
	10	14,67±3,61	12,00±2,83	14,33±2,66
TP (g/dL)	2	6,42±1,19	5,60±0,67	6,10±0,89
	4	6,57±1,31	6,63±0,85	6,23±0,79
	6	6,98±1,05	6,82±0,93	17,78±29,02
	10	7,17±0,81	6,67±0,69	6,67±0,73
BUN (mg/dL)	2	7,78±1,86	6,59±0,63	7,00±0,66
	4	9,89±2,29	8,11±2,44	7,69±2,31
	6	9,11±2,19	8,72±2,30	8,47±2,42
	10	9,18±2,22	8,67±2,34	8,48±2,83
Kreatinin (mg/dL)	2	0,95±0,21	0,93±0,11	1,01±0,14
	4	0,86±0,18	0,89±0,17	0,99±0,19
	6	0,99±0,22	1,04±0,27	0,91±0,18
	10	1,01±0,22	0,88±0,20	0,98±0,20
GGT (U/L)	2	55,67±12,71	65,50±12,29	60,17±12,48
	4	60,83±15,18	56,00±14,35	60,33±12,93
	6	56,00±11,83	54,33±11,71	53,17±12,94
	10	56,17±12,64	53,33±10,58	52,00±10,33

ALB; Albumin, ALP; alkalin fosfataz, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, CH; kolesterol, TRİG; trigliserid, TP; total protein, BUN; kan üre nitrojen, CR; kreatinin, GGT; gamma-glutamil transferaz.

a, b; Aynı sütündeki farklı harfler istatistiksel olarak önemlidir.



lerin ortaya çıkışını ve gecikmiş klinik iyileşmeyi bloke etmek için verilen MBX artan dozlarda uygulanmıştır.

Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar uygun doz ve doz aralıklarında kullanılmazlarsa istenmeyen etkilerin açığa çıkmasına neden olur (Lees ve ark 2004). Yüksek doz florokinolon kullanımına bağlı gelişen istenmeyen reaksiyonlar vücutta patolojik bozuklukların açığa çıkmasına neden olur (Ihrke ve ark 1999). Hematolojik ve biyokimyasal parametreler ilaçlara, toksinlere ve diğer olumsuz koşullara maruz kalan koyunlarda patolojik durumun iyi bir göstergesi olarak görülmektedir (Sevinc ve ark 2013, Yaghfoori ve ark 2017). Florokinolonların sergilediği yararlı özellikler ile kıyaslandığı zaman yan etkileri şiddetli değildir. Genellikle merkezi sinir sistemi, üriner sistem, sindirim sistemi ve kıkırdaklar üzerinde istenmeyen reaksiyonlara neden olabilir (Vancutsem ve ark 1990). Bu çalışmada 10 mg/kg doz oranına kadar uygulanan MBX'e bağlı herhangi bir patolojik değişikliğin oluşup oluşmadığını belirlemek için bazı hematolojik ve biyokimyasal parametreler kullanıldı.

Mevcut çalışmada MBX'in farklı doz gruplarında biyokimyasal parametreler (AST hariç) üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Sadece 10 mg/kg doz grubunda ortalama AST düzeyinin 10.saatte diğer doz gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Yükselmiş olan AST düzeyinin deney sonundaki örnekleme zamanında (22. saatte) normal seviyelerine geri döndüğü tespit edildi. Koyunlarda biyokimyasal görüntü genellikle hastalıkların teşhisini sağlamak, metabolik durumu ve tedavi süreci hakkında bilgi sağlamak gibi geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir (Braun et al., 2010). Stres, hayvanların çevreye verdiği cevabı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Stres, koyunlarda vücudun iç dengesinde geri dönüşümlü biyokimyasal değişikliklere neden olabilir (Gottam et al., 2010; Srikandakumar et al., 2003). Mevcut çalışmada ilaç uygulamasının oluşturmuş olduğu strese bağlı olarak AST düzeyinde yükselme meydana gelmiş olabilir.

Bu çalışmada koyunlarda farklı dozlarda uygulanan MRX'in hematolojik parametreler üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Koyunlarda hematolojik parametrelerde meydana gelen değişiklikler patolojik durum değişikliklerinin belirlenmesinde kullanım alanı bulmaktadır (Blackwell et al., 1991; Matanović et al., 2007). Bu sonuçlar koyunlarda 10 mg/kg'a kadar farklı dozlarda uygulanan MBX'in hematolojik parametrelerde herhangi bir patolojik durum değişikliğine neden olmadığını gösterebilir.

### Öneriler

Koyunlarda çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan MRX'in 10 mg/kg'a kadar olan dozlarının sağlıklı hayvanlarda biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Bununla birlikte, 10 mg/kg'a kadar olan doz uygulamalarının, kritik hastalıklı koyunlarda biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerinde meydana

gelebilecek değişiklikleri belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

### Teşekkür

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DUBAPK, VETERİNER.17.020) tarafından desteklenmiştir.

### Kaynaklar

- Ahmad I, Huang L, Hao H, Sanders P, Yuan Z, 2016. Application of PK/PD Modeling in Veterinary Field: Dose Optimization and Drug Resistance Prediction. BioMed Research International, 2016.
- Aliabadi FS, Lees P, 2002. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic integration of marbofloxacin in calf serum, exudate and transudate. J Vet Pharmacol Ther, 25, 161-174.
- Bamorovat M, Radfar MH, Derakhshanfar A, Molazadeh M, Zarandi MB, 2014. A comparative evaluation of hematological, biochemical and pathological changes among infected sheep with cysticercus tenuicollis and non-infected control group. Journal of Parasitic Diseases, 38, 399-403.
- Bell S, 2008. Respiratory disease in sheep: 1. Differential diagnosis and epidemiology. In Practice, 30, 200-207.
- Blackwell TE, Butler DG, Prescott JF, Wilcock BP, 1991. Differences in signs and lesions in sheep and goats with enterotoxemia induced by intraduodenal infusion of Clostridium perfringens type D. Am J Vet Res, 52, 1147-1152.
- Braun, JP, Trumel C, Bézille P, 2010. Clinical biochemistry in sheep: A selected review. Small Ruminant Res, 92, 10-18.
- Brogden KA, Lehmkuhl HD, Cutlip RC, 1998. Pasteurella haemolytica complicated respiratory infections in sheep and goats. Vet Res, 29, 233-254.
- Bryskier A, Chantot JF, 1995. Classification and Structure-Activity Relationships of Fluoroquinolones. Drugs, 49, 16-28.
- Edwards, I.R., Aronson, J.K., 2000. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet, 356, 1255-1259.
- Foroumadi, Alireza et al. 2005. "Synthesis and Antibacterial Activity of N-(5-Benzylthio-1,3,4-Thiadiazol-2-Yl) and N-(5-Benzylsulfonyl-1,3,4-Thiadiazol-2-Yl)piperazinyl Quinolone Derivatives." Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 15(20): 4488-92.
- Gottam GS, Kataria N, Kataria AK, 2010. Liver function tests in sheep during stress. Vet Pract, 11, 106-175.
- Ihrke PJ, Papich MG, Demanuelle TC, 1999. The use of fluoroquinolones in veterinary dermatology. Vet Dermatol, 10, 193-204.
- Lees P, Cunningham FM, Elliott J, 2004. Principles of pharmacodynamics and their applications in veterinary pharmacology, in: J Vet Pharmacol Ther, 27, 397-414.
- Martin WB, 1996. Respiratory infections of sheep. Comp immunol microb, 19, 171-179.





- Matanović K, Severin K, Martinković F, Šimpraga M, Janicki Z, Barišić J, 2007. Hematological and biochemical changes in organically farmed sheep naturally infected with *Fasciola hepatica*. *Parasitol Res*, 101, 1657–1661.
- Medicines V, 1999. Committee for Veterinary Medicinal Products, in: *In Vitro*. pp. 1–5.
- Pea F, Viale P, Furlanut M, 2005. Antimicrobial therapy in critically ill patients: A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet*, 44, 1009-1034.
- Sárközy G, 2001. Quinolones: A class of antimicrobial agents. *Vet Med-czech*, 46, 257-274.
- Sevinc F, Sevinc M, Ekici OD, Yildiz R, Isik N, Aydogdu U, 2013. *Babesia ovis* infections: Detailed clinical and laboratory observations in the pre- and post-treatment periods of 97 field cases. *Vet Parasitol*, 191, 35–43.
- Shem-Tov M, Ziv G, Glickman A, Saran A, 1997. Pharmacokinetics and penetration of marbofloxacin from blood into the milk of cows and ewes. *Zbl Vet Med A*, 44, 511–519.
- Sidhu PK, Landoni MF, Aliabadi FS, Lees P, 2010. PK-PD integration and modeling of marbofloxacin in sheep. *Res Vet Sci*, 88, 134–141.
- Srikandakumar A, Johnson EH, Mahgoub O, 2003. Effect of heat stress on respiratory rate, rectal temperature and blood chemistry in Omani and Australian Merino sheep. *Small Ruminant Res*, 49, 193–198.
- Theuretzbacher U, 2012. Accelerating resistance, inadequate antibacterial drug pipelines and international responses. *Int J Antimicrob Agents*, 39, 295-299.
- Vancutsem PM, Babish JG, Schwark WS, 1990. The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet*. 80, 173-186.
- Wispelwey B, 2005. Clinical Implications of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 41, 127–135.
- Yaghfoori S, Mohri M, Razmi G, 2017. Experimental *Theileria lestoquardi* infection in sheep: Biochemical and hematological changes. *Acta Trop*, 173, 55–61.