

## 乳房炎의 治療

韓 弘 栗\*

### 1. 머릿말

유방염 치료는 감염세균에 감수성이 있는 동일한 약제를 동일한 방법으로 투여하였더라도 그 個體와 乳汁組成, 유방조직의 염증정도와 병소 부위 및 사용된 항균제의 유방 실질 조직내 확산력에 의해서 크게 영향을 받는다. 유방의 염증이나 감염증은 병리학적인 부종과 국소 순환 장애를 초래한다. *E. coli*와 같은 특정 감염세균이 산생한 毒素은 유선조직을 파괴하고 유즙을 응괴시키며 유선관 분지점의 염증성 부종에 의한 유선 폐쇄를 초래하여 유즙분비를 방해한다. 감염증의 일반적인 치료원칙은 1) 유효한 항균제의 선택 2) 감염소에 치료농도의 유지 3) 충분한 치료기간 유지 및 4) 지시되는 경우의 보조적치료 등을 들수있다. 그러나 유방의 조직학적구조나 유즙의 성상은 특별한 필요 충분조건하에서만 치료가 성취될 수 있다. 치료에 영향을 미칠수 있는 因子로는 다음과 같다.

- ① 비유기는 생성된 유방내 유즙저류량의 차이로 인한 약품희석 배율에 영향을 미치며
- ② 치료횟수는 유방내 주입된 대부분의 약물이 주기적인 착유행위로 체외배설됨에 따라 매 착유시마다 분방단위로 투여하여야 하며
- ③ 반흔조직으로 둘러싸인 섬유소성 병소는 약물과 세균간의 접촉을 저해하는 방벽이 되며
- ④ 감염분방의 浮腫性 또는 腫脹性 變化는 주

입된 약물의 조직내 확산과 비정상적으로 유즙 배설을 저해하며

⑤ 특정 抗菌劑와 賦形劑의 物理化學的 성질에 따라 영향을 받는다.

5~6種의 抗菌混合劑를 주입하는 "red mastitis medicine"보다는 원인세균을 사멸시킬수 있는 충분한 기간동안 감염소에 유효농도를 지속시킬수 있는 單一種의 抗菌劑를 사용하는 것이 바람직하다.

### 2. 세균의 감수성과 병소

유방염을 일으킬 수 있는 병원체는 세균, 마이코플라스마, 곰팡이, algae 및 바이러스 등이 포함되나 세균감염이 가장 흔한 원인이 되며 그 종류도 다양하다. 대표적인 *Staphylococcus aureus* 菌은 세포내나 반흔조직내에 운둔하고 있어 抗菌劑와 접촉이 기피되며 또한 *E. coli* 와 *St. aureus* 菌도 抗生劑를 소화시키는 酵素를 산생할뿐 아니라 全身性變化를 일으킬수 있는 각종 毒素을 생산한다. 특정 抗菌劑에 대한 원인균의 감수성은 실험실 배양검사나 치료반응을 통해서 측정할 수 있으나 시간과 비용이 요구되며 실제 생체치료반응에 일치되지 않는 수가 있다. 실험적 치료검사는 흔히 약품비의 낭비, 유즙폐기, 지속적인 유방조직 손상 등의 결과로 비효과적이다. 배양검사를 실시할 것인가는 한 個體인 경우는 임상적 판단에 기준되며 牛群 전체의 유방염을 관리코저할때 보다 효과적

\* 서울대학교 獸醫科大學

이다. 세균배양과 감수성 검사는 이전에 실시한 치료에 따라 영향을 받을수 있기때문에 치료를 시작하기 전에 실시되어야 바람직하다. 비록 그 결과를 첫번째 치료 약품선택에 적용할 수 없을지라도 24시간후의 치료에는 효과적으로 적용될 수 있다. 임상형 유방염 발생율이 증가하고 있는 문제목장에서는 흔히 단일종의 세균에 기인되기 때문에 배양검사를 실시하는 것이 바람직하다. 약제 감수성검사는 이 약이 生体内 效果를 결정하지 못하므로 전체유균이나 개체에서 특히 문제가 되는 세균에 감수성이 없는 약품을 알아내거나 저항성 세균을 검출하는 것에 불과하다.

### 3. 숙주 및 환축인자

유방염은 환경과 그 환축자체의 평가없이 적절히 치료될 수 없다. 일반적으로 축사, 착유시스템, 영양관리, 사육관리 및 유방과 유두의 구조 등이 포함된다. 유방염 치료효과에 영향을 미치는 특수한 숙주인자는 개체의 전신건강과 그 유방의 상태이다. 腸內毒血症, 低칼슘혈증 및 대장균성 유방염 등에서 볼수있는 전신이상, 대사성이상 및 급성유방부종 증상은 급성유방염牛에서도 흔히 합병된다. 이러한 조건들은 맥관압을 저하시키거나 조직저항을 증가시켜 유방내 관류를 현저히 감소시키며, 조직 투과압을 변화시킨다. 조직관류와 투과성변화는 주입한 약품의 유방내 확산과 배설에 영향을 미치는 주된 요인이며, 유방내에 반흔조직이나 농양소를 수반하는 유방염증은 감염균의 장기간 생존을 옹호하는 조건이 된다.

### 4. 투여 약품의 약리역학

動物体内에 투여된 약품의 분포와 배설은 complex process로써 약품의 성질, 조제, 투여경로 및 方法 그리고 증상의 정도에 따라 다르다. 약품의 체내조직분포는 그 농도에 영향되며 약물분자가 이동하는 추진력으로 작용한다. 농도

경사는 총 투여량, 투여회수 및 주입부위로 부터의 흡수율에 관계되며 이들이 클수록 조직분포도 높다. 전신순환으로 부터 유즙으로 들어가는 抗菌劑量은 약물분자의 ①脂溶性 ②이온화되는 정도 ③단백질과 결합하는 정도에 따라 또한 영향을 받는다.

항생제의 blood-milk barrier 통과는 리포이드膜을 통한 수동성 확산에 의한다. 혈액에서 유즙으로 약품의 이동정도는 세포막을 통과한 농도변화도에 직접 비례하며 약품의 이온화에 반비례 한다. 이온화된 분자는 세포막 통과가 어렵게 되는데 이는 약품의 해리상수(pKa)와 주위용매의 pH에 의해서 결정된다. 보통 흔히 사용되는 항균제는 弱酸性이거나 弱鹼基이며 pKa 値는 보통 3~10사이이다. pKa는 약품의 50%가 이온화형태로 존재할 수 있는 pH값이다. 대부분의 항생제는 생리적 pH值 하에서 이온화되거나 비이온화 상태로 존재한다. 약품이 부분적으로 이온화되면 생물세포막의 양측에 불균등하게 분포되며 특히 세포막을 사이에 두고 양측의 pH값이 상이할때 심하다. pH의 미세한 변화는 많은 약품의 이온화정도와 분포에 현저한 영향이 미치는데 이는 세포의 리포이드膜이 非이온화 상태의 지용성분자만 쉽게 투과시키기 때문이다. 혈청의 pH는 7.4로 상대적으로 일정한데 반하여 유즙의 pH는 6.5~6.8까지 변동적이고 특히 유방염 상태에서는 더욱 증가한다. 일반적으로 약품의 리포이드막 통과는 그 분자크기와 極性이 적고 단백질 결합이나 이온화율이 높지 않을때 용이하다. 분자량이 크고 極性이 높으면 세포막 확산율이 더디다. 분자크기를 이용한 예로써 benzathine penicillin G나 ampicillin trihydrate는 분자크기가 증가된 molecular complex 상태가 되면 세포막 투과가 지연되어 장기간 잔류하게 된다. 乾乳期用 乳房炎治療劑는 흔히 확산지연성인 aluminum monosterate에 合劑한 것으로써 세포막 투과를 저해한다. 광물성 기름이나 식물성 기름에 혼합되어 있는 泌乳期用 유방염 치료제는 일반적으로 유방내 조직확산 정

도가 증류수나 생리적식염수를 용매로 하였을 때 보다는 더디나 乾乳期用 보다는 훨씬 빠르다. pKa 값이 2.8인 penicillin G는 약산성으로써 혈청 pH가 7.4일 때 H<sup>+</sup>이온의 상대적 결핍으로 인해서 크게 이온화된다. 또한 페니실린 분자의 대부분은 neutral electrical charge가 거의 없어서 혈장으로 부터 유방조직확산이 매우 느린 경향이 있다. erythromycin은 pKa가 8.8인 약염기이며 혈청 pH가 7.4일 때 H<sup>+</sup>이온의 상대적 과잉으로 크게 이온화 되나 세포膜 투과력을 변화시키는 약물분자의 이온화상태, 膜의 內側과 外側間의 수소이온농도차이 때문에 한쪽구획내에 분자가 몰려서 농도가 높아질(trapping) 가능성을 증가시킨다. 유즙의 pH는 6.5로서 혈청보다 산성측이지만 유즙내에는 H<sup>+</sup>이온이 높기 때문에 페니실린이 非이온화되는 경향이 있다. 非이온화 페니실린 분자는 혈장내의 H<sup>+</sup>이온을 모두 이용한 후에 유즙내로 확산하는 농도경사를 이루며 非이온화 상태로 남는다. 임상형 유방염 경우에는 유즙 pH가 높아지며, 조직투과성이 상승하기 때문에 혈청 pH에 가깝게 되지만 페니실린 분자가 유즙으로 몰리게 되는 경향은 거의 불변이다. 그러나 감염 분방 유즙내의 H<sup>+</sup>이온농도 저하로 인해서 쉽게 다시 이온화하게되며 결과적으로 유즙내에 올라가미 상태로 농축된다.

erythromycin이 혈장내에서 非이온화 상태일 때는 유방내로 확산하며 혈장보다 정상유즙에는 H<sup>+</sup>이온수준이 상대적으로 높아서 잘 확산되나 분자가 더 쉽게 이온화되어 유즙에 농축된다. 만약 유방염증으로 유즙 pH가 상승할 경우는 penicillin처럼 유즙내에 쉽게 농축되지 않는다. 혈장, 정상유즙 및 유방염 유즙내의 항생제의 상대적 농축은 이들 용매의 pH와 깊은 관계가 있음을 알수가 있으며 penicillin G 분자는 확산과 저류때문에 유방염 유즙에 농축되어지면 유방염 유즙의 높은 pH때문에 이온화 상태로 남게된다.

tetracycline은 산성용액에 대해서는 알칼리성 작용을 하고 알칼리성 용액에 대해서는 산성 작용을 하는 兩性化合物이며 이온화상태를 갖지

않는다. 즉 乳腺胞나 milk-blood barrier의 pH 차이에 의해서 분포가 달라지는 것이 아니다. 이 TM분자의 분포는 분자크기, 상대적인 농도경사 그리고 極性(polarity) 및 단백질 결합 정도에 따라 결정된다. 표 1에서 보는 바와같이 弱酸性인 抗菌劑는 혈청에서 보다 정상 유즙내에서는 저농도로 분포되지만 유방염 분방 유즙내에서는 분포경사가 커지는 것을 볼 수 있으며 반대로 弱알칼리성 抗生劑는 유방염 유즙내에서 보다 정상 유즙농도가 훨씬 높다. 만약에 감수성 검사에서 ampicillin이 선택되었다면 유방내 농도를 이루기 위해서는 혈장내농도보다 6~7배의 고농도를 투여하여야 한다. ampicillin은 상대적으로 毒性이 적기때문에 大量투여가 가능하며 유두를 통한 유방내 직접주입을 시도할 경우에는 이 약이 脂溶性이 높고, 혈장내에 농축경향이 있기 때문에 매우 빨리 전신 흡수된다는 사실을 고려하여야 한다.

## 5. 임상적 응용

유방염 치료는 매 케이스마다 그리고 약품을 선택할때 마다 원인균과 분방의 임상증상, 전신성합병증, 약품사용경력 및 이전의 치료반응 등이 사전에 고려되어야 하며 임상형 및 준임상형 유방염의 발병율이 높은 문제우군은 치료에 앞서 원인을 규명하고 소인이 될수 있는 조건을 교정하여야 한다. 유방염 관리는 주기적인 검사와 문제가 발생했을 경우에는 전체적인 검토가 병행되는 것이 바람직하다. 또한 個個의 患牛를 치료할 경우에는 동시에 합병될 수 있는 질병을 반드시 고려하여야 한다. 한 예로서 단순한 抗生劑 투여는 전신성인 低칼슘血症을 교정치 못하며 이로인한 순환장애와 쇼크, 탈수증은 유방염 치료를 크게 저해한다. 抗菌劑의 투여보다도 corticosteroids나 flunixin meglumin 등과 같은 消炎劑와 더불어 輸液療法을 요하는 경우도 있다. 또한 감염세균에 따라 치료시기를 전유기 또는 비유기로 결정할 수 있으나 일반적으로 Staphylococcal mastitis는 비유기에 치료율이

매우 낮으며 유방내 약물주입에 의한 치료율이 10%일때 전신치료와 병행하면 30%까지 도달하며 전유초기에 실시할 경우는 70~85%의 치료율을 얻는다.

1) 急性 및 臨床型 乳房炎

급성 임상형 유방염은 体温의 상승, 의기소침, 식욕결핍 등 全身性反應과 유방조직의 炎症五大症狀이 현저하며 동시에 乳汁異狀이 심하다. 외부증상은 돌발적으로 나타내며 보통 1개이상의 분방에서 이상을 수반하기 때문에 ① 조기발견 ② 정확한 진단 ③ 적절한 관리 ④ 유효한 치료 약제의 투여없이 치료가 불가능하다. *Streptococcus agalactiae*는 유선조직내 침투가 없고, 보통 유즙내에서 증식하며 유선관과 유선 등에 자극성 물질을 산생하여 섬유소성 병변이나 유선위축을 초래한다. *Staphylococcus aureus*는 유선조직내 침투가 왕성하여 심부에 병소를 형성하며 방출한 強毒素 때문에 급속히 병증이 진행되어 가벼운 유방실질염에서 부터 괴사, 누공형성 및 급성괴저성 유방염을 일으킬 수 있다. *coliform mastitis*는 초급성 및 급성발증이나 드물게 만성실질유방염 또는 자연회복된다. 돌발성의 현저한 유방부종과 체열상승 및 전율 등의 전신증상 그리고 乳汁組成이 크게 변화된다. 이는 산생된 毒素에 기인된 체방어기전의 파괴에서 유래된다. *Pseudomonas aeruginosa*도 敗

血症, 腹膜炎 및 肺炎을 수반하는 급성증상을 일으켜 폐사의 원인이 될수 있으나 보통 만성형이다. 감염세균의 종류에 관계없이 돌발성의 유선조직변화를 초래하는 급성형은 全身的治療와 더불어 乳房局所的治療가 병행하는 것이 필수적이다. 다음과 같은 치료절차가 통상적으로 권장된다.

(A) Oxytoxin投與

1. 10~20IU의 Oxytoxin을 Coccygeal vein에 주사하고 가능한 한 완전착유를 시도하여 응괴유즙과 細菌性毒素를 배설시키도록 노력한다.
2. 소독수로 유방표면을 철저히 세척한 후 강력하게 마사지하여 폐쇄된 乳腺管의 관류를 돕는다. 또한 全血로 부터 乳房內로 食細胞의 동원을 유인할수 있으며 약 3시간경에 최고치에 이른다.
3. Oxytoxin투여후 5분경에 milk let-down 현상이 있을때 착유를 실시한다.

(B) 輸液療法과 Corticosteroids投與

1. 충분량을 투여하여 毒素에 의한 전신성 염증변화를 완회시킨다.
2. Dexamethasone을 体重 每 100kg당 40~50mg을 정맥 또는 근육주사한다. 투여후 2시간에 약 5%만 유즙에 잔류하므로 유방내 직접 주입법에 국한할 필요는 없다. 그러나 유방내 주입은 유선관의 관류를 쉽게하여 抗菌劑의 확산

표 1. 혈청, 정상유즙 및 유방염 유즙내에서의 각종 항균제의 상대적 농도

Drug	Nature	pKa	Serum to milk Concentration	
			Normal	Mastitis
Penicillin G	Acid	2.8	37	15
Ampicillin	Acid	2.8	8	6
Cloxacillin	Acid	2.8	20	5
Erythromycin	Base	8.8	0.2	0.3
Tetracycline	Amphotericin	—	2	2

\* Adapted from Monkhouse, D. C. (ed.) : The pharmacokinetics of antimastitis products. in Animal Health Products. Washington, D. C., American Pharmaceutical Association, 1978 : with permission.

을 돕는것 같다. 8~12시간 간격으로 단 1회에 한하여 반복 투여한다.

3. 수액은 가능한 大量투여한다.

### (C) 抗菌劑의 선택과 調劑

1. 약제에 대한 원인균의 감수성 검사성적을 기준함이 가장 이상적이다. 경우에 따라서 경험에 의거하여 그 지역에서 유한것을 선택하거나 그 목장에서 최근에 치료효과가 있었다고 주장하는 축주의 의견을 감안할 수 있다. 흔히 선택되는 예는

#### ① Penicillin

16, 500I.U. per kg, twice daily, IM.

100, 000I.U. per Quarter, twice daily, IMM.

Continue treatment for 3. to 5 days.

#### ② Ampicillin

10mg per Kg, twice daily, IM.

100mg, twice daily, IMM.

Continue for 3~5 days.

#### ③ Erythromycin

6mg per Kg, twice daily, IM.

300mg twice daily, IMM.

Continue treatment for 3~5 days.

#### ④ Sulfamethazine

100mg per Kg, initial dose, IV.

50mg per Kg, daily IV.

Continue for 3~5 days.

#### ⑤ Oxytetracycline

20mg per Kg daily, IV 또는 IM.

#### ⑥ Gentamycin

100mg twice daily, IMM.

4. 4mg per Kg, twice daily IM.

Continue for 3~5 days.

2. 정맥 및 근육주사는 일반적인 치료법에 준한다. 단 sulfa劑와 calcium劑의 동시투여는 치명적인 脈管内 thrombosis을 형성하여 폐사의 원인이 되므로 24시간 간격을 유지함이 바람직하다.

3. 乳頭를 통한 乳房內注入은 선택된 抗菌劑

의 실질조직내 확산을 돕기위해서 30~90%의 Dimethyl Sulfoxide(DMSO)을 함유하는 주사용 증류수나 생리식염수에 용해하여 투여한다. 이는 광물성 또는 식물성 기름에 비하여 단위시간 내에 유방내 확산력이 훨씬 높다. 泌乳期치료용 乳房內注入劑는 ① 유방조직에 자극이 거의 없고 ② 최소발육 억제농도(MIC)가 낮아야 하며 ③ 유방조직단백이나 유즙과의 결합정도가 낮은 것이며 ④ 화학적으로 弱塩基이거나 유즙내에서 非이온化率이 절대적으로 높고 ⑤ 脂溶性이며 ⑥ 乳房內殘留時間이 짧은 것이 이상적이다.

### (D) 投 與

1. 乳頭를 통한 유방내 주입은 가능하다면 분방 최대용량 투여가 이상적이거나 실제에 있어 약품값의 상승으로 어려워져 최소한 200ml는 유지하는 것이 바람직하다. 주입에 앞서 2% 옥도징크액으로 유두침단을 완전멸균하는 것은 매우 중요하다.

2. 만약 乳頭를 통한 유방내 주입이 불가능할 경우에는 20G, 12cm내외의 Lumbar needle를 사용하여 방사형으로 유방실질에 직접 주입할 수 있으며 이때는 완전 피부소독후 8~10점의 주사침이 전 분방에 고루 분포 배열하고, 1점마다 적어도 30ml이상의 DW+DMSO+Antibiotics mixture solution을 고농도로 주입하는 것이 유효하다.

3. 유두를 통한 주입은 1~2시간 간격으로 8회에 걸쳐 반복 투여한후 매 착유시마다 반복 투여한다.

4. 효모균성 유방염은 抗菌劑 사용이 금기되며 sodium iodide(9gm/100kg B. W)의 정맥주사가 권장된다.

### (E) 慢性型 乳房炎

乾乳期치료가 효과적이다. 가능한 한 건유 개시 2~3일전 부터 DMSO合劑를 투여하다가 마지막 착유시에 건유기 전용 유방염 약제를 주입한다. DMSO는 ① 강력한 조직침투력과 ② 消炎作用 ③ 抗菌性 및 ④ 독특한 溶媒(solvents)

로서 비유기때 형성된 반흔조직 (scar tissue)에 둘러싸인 병소내로 합劑된 抗菌劑의 침투를 매우 용이하게 협조한다. 특히 *Staphylococcus aureus*에 의한 만성 유방염에 만족할만한 치료 효과가 있으며 전유시 치료는 유방염 예방에 매우 좋은 방법이다.

## 6. 결 론

乳房炎治療을 위한 抗菌劑는 정상량 투여에 의하여 전신적인 피해는 예방할 수 있으나 혈류로부터 유선내로의 항균제 확산이 미약하므로 치료기간동안 충분한 乳汁內濃度를 유지하기 위하여서는 정상량보다 훨씬 高濃度로 사용되어야 한다. 치료실패는 일반적으로 항균제에 대한 저항성균, 질병의 진행과정과 병리학적 변화, 그리고 병소까지 항균제의 확산 불가능에 기인되므로 조직침투력이 강력한 DMSO와 같은 溶媒를 선택적으로 사용할 것이 권장된다. 여러종류의 抗菌劑를 혼합사용하는 방법보다 한두종류의 선택된 감수성 약제의 투여가 특히 강조된다.

## 參 考 文 獻

1. Baggot, J.D. : Principles of Drug Disposition in Domestic Animals. Philadelphia, W.B. Saunders Co.(1977)
2. Craven, N. and Anderson, J.C. : Experimental acute staphylococcal mastitis in the mouse : The influence of pathological changes on the kinetics and therapeutic action of cloxacillin. J. Comp. Pathol. (1982) 92 : 579-588.
3. Eberhart, A. J. : Control of coliform mastitis. In Proceedings of the IDF Seminar on Mastitis Control. International Dairy Federation. (1975) pp. 371-376.
4. Groothuis, D.G., Van Gogh, H., and Van Miert, A. S. : The effect of *E. coli* endotoxin induced fever on the blood level of antibacterial drugs after intravenous and intramuscular administration in veal calves. In Van Miert, A. S., Frens, J., and Van der Kreek, F.W. (eds) : Trends in Veterinary Pharmacology and Toxicology. Amsterdam, Holland, Elsevier Scientific Publishing Co. (1980) p.77.
5. Harris, A.M. and Muggleton, P.W. : The development of  $\beta$ -lactam antibiotics for the treatment of bovine mastitis. In Woodbine, M. (ed.) : Antibiotics and Antibiosis in Agriculture. London, England. Butterworth. (1977) pp. 232-238.
6. Huber, W.G. : Antibacterial drug effectiveness against pathogens. J. Am. Vet. Med. Assoc. (1977) 170(10-2) : 1182.
7. Jasper, D.E. : Mastitis. In Amstutz, H.E. (ed.) : Bovine Medicine and Surgery. Santa Barbara, California, American Veterinary Publishers, Inc. (1980) p.1049
8. Kowalski, J.J. : Microbial agents and bovine mastitis. J. Am. Vet. Med. Assoc. (1970) 170(10-12) : 1175.
9. Marshall, A.B. and Palmer, G.H. : Injection sites and drug bioavailability. In Van Miert, A. S., Frens, J., and Van der Kreek, F.W. (eds.) : Trends in Veterinary Pharmacology and Toxicology. Amsterdam, Holland, Elsevier Scientific Publishing Co. (1980) p. 54.
10. Mercer, H.D. and Teske, R.H. : Special considerations for the development of drugs for acute clinical mastitis. J. Am. Vet. Med. Assoc. (1977) 170(10-2) : 1190.
11. Miller, C.C. : Evaluation of antibacterial combinations used in mastitis therapy. J. Am. Vet. Med. Assoc. (1977) 170(10-2) : 1185.
12. Nouws, J.F.M., and Ziv, G. : Pharmacological aspects of chloramphenicol administration by the intramammary route to lactating dairy cows. Vet. Q. (1982) 4 (1) : 23.
13. Palmer, G.H. : Effect of injection site on the bioavailability of aminopenicillins in calves. In Van Miert, A. S., Frens, J., and Van der Kreek, F.W. (eds.) : Trends in Veterinary Pharmacology and Toxicology. Amsterdam, Holland, Elsevier Scientific Publishing Co. (1980) p. 337.
14. Pearson, J.K.L. : Intramammary therapy : Its achievements and limitations. In Woodbine, M. (ed.) : Antibiotics and Antibiosis in Agriculture. London, England, Butterworth. (1979) pp. 217-228.
15. Sanford, J. : The selection of antibiotics. Vet. Rec. (1976) 99 : 61.
16. Ziv, G. : Pharmacokinetic concepts for systemic and intramammary treatment in lactating and dry cows. In Proceedings of the IDF Seminar on Mastitis Control, International Dairy Federation. (1975) p. 314.
17. Ziv, G. : Pharmacokinetics of antimastitis products. In Monkhouse, D.C. (ed.) : Animal Health Products. American Pharmaceutical Association. (1978) p. 32.
18. Ziv, G. : Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy. VM/SAC, 75. (1980) (2, 3, and 4) : 270-290, 469-474, 657-671.
19. Ziv, G. : Drug selection and use in mastitis : Systemic vs. local therapy. J. Am. Vet. Med. Assoc. (1980) 176 : 1109.
20. Ziv, G. : Clinical pharmacology of antibacterial drugs and their application in treating bovine mastitis. In Morrow, D. : Current Therapy in Theriogenology, Philadelphia, W.B. Saunders Co. (1980) p. 25.