

BUZAĞILARDA AKUT ARTRİTİSLERİN İNTRAARTİKÜLER DIMETHYLSULFOXİDE (DMSO) İLE SAĞALTIMI

Mete CİHAN*

İsa ÖZAYDIN*

Vedat BARAN*

Engin KILIÇ*

Geliş Tarihi : 08.05.2002

Özet: Bu çalışmada Dimethylsulfoxide (DMSO)' in buzağılarda akut aseptik ve septik artritlerin sağaltımında intraartiküler kullanımı klinik olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma materyalini değişik ırk ve cinsiyette, yaşları 2 hafta - 2 ay arasında değişen 33 buzağıya ait 72 eklem oluşturdu. Klinik ve sinovyal sıvının fiziksel muayeneleriyle (volüm, renk, viskozite, görünüş, folliküent materyal varlığı gibi) saptanan akut seyirli aseptik ve septik nitelikteki artrit olguları çalışma kapsamına alındı. Sağaltım amacıyla DMSO' in Laktatlı Ringer içinde hazırlanan %20' lik solüsyonu kullanıldı. Patolojik sinovyal sıvının aspirasyonundan sonra bu sıvıdan 10-20 ml volümde intraartiküler enjeksiyon ve aspirasyon ile eklem lavajı yapıldı. Verilen sıvı berrak olarak geri alınıncaya kadar işlem yineleni.

Hayvanların gūnaşırı kontrolleri yapılarak aynı uygulama sinovyal sıvı normal niteliklerini kazanıncaya kadar sürdürüldü.

Aseptik yangı saptanan 22 eklem 10' unda tek, 12' sinde 2 uygulama ile iyileşme sağlanırken, septik tipte artrit bulunan 50 eklem 30' unda 3, 17' sinde 4 ve 1' inde 5 uygulama yapıldı; 2 eklemde yangı bulunan ve tedavi sırasında ölen bir buzağı dışında tümünde iyileşme sağlandı.

Anahtar Sözcükler: Arthritis, buzağı, dimethylsulfoxide

Treatment of Acute Arthritis with Intraarticular Administration of Dimethylsulfoxide (DMSO) in Calves

Summary: In this study, intraarticular administration of Dimethylsulfoxide (DMSO) for the treatment of acute aseptic and septic arthritis in calves was clinically evaluated.

Study material was consisted of 72 joints of 33 calves aged between 2 weeks and 2 months in different breed and sex. After clinical examination and synovial fluid analysis (volume, color, viscosity, appearance, presence of folliculant mass etc.) animals suffering from aseptic and septic arthritis were included in the study.

For the treatment purposes 20% of DMSO in Lactate Ringer solution was used. Following the aspiration of pathologic synovial fluid, approximately 10-20 ml of the DMSO solution was injected into the inflamed joint according to the size of the joint and flushed continuously in this fashion. It was repeated until the clear and transparent fluid obtained.

Animals were controlled every two days and flushing was reapplied when the synovial fluid regained its normal properties

In aseptic joints one application in 10 out of 22 cases and two applications in 12 cases provided satisfactory healing, in septic joints 3 applications in 30, 4 applications in 17 and 5 applications in 1 case (except for one died during the study and another one had inflammation in two joints) were practiced and showed total healing in all cases.

Key Words: Arthritis, calf, dimethylsulfoxide

GİRİŞ

Buzağılarda eklem hastalıkları, özellikle artritler yaygınlık, sağaltım ve ekonomik açıdan büyük önem taşımaktadır. Eklem yangıları akut-kronik seyirli ve aseptik-septik karakterlerde olabilmektedirler. Özellikle akut seyirli artrit olgularının sağaltılmaması veya yapılan sağaltıma cevap alınmaması durumunda kronik seyir gelişir ve bunun sonucunda da yapılacak olan sağaltımı güçleştir¹⁻⁴.

Buzağılarda aseptik eklem yangıları travmalar, lüksasyonlar, distorsiyonlar ve aşırı zorlanmalar sonucu gelişmektedir³⁻⁵. Bu olayların oluşumunda doğum sırasında yapılan çekme işlemlerindeki zorlamalar, ahır zeminin kaygan olması ve buzağuların ahırda büyük hayvanlarla birlikte bulunması rol oynamaktadır^{4,5}.

Septik eklem yangıları ise enfeksiyon etkenlerinin ya travmatik etki ile direkt eklem veya komşu dokulara bulaşması ya da septisemi, omfalitis, pnemoni gibi enfeksiyon hastalık sonucu hematogen yolla eklemelere yerleşmesi ile şekillenmektedir. Özellikle hematogen bulaşma ile çoğunlukla poliarthritis tablosu şekillenmektedir. Yeni doğanlarda enfeksiyöz artritleri oluşturan bu hastalıkların oluşumunda doğum sonrası göbek hijyeninin yeterli derecede yapılmaması veya hiç yapılmaması, doğum hijyenine önem verilmemesi, kolostrumun ya hiç ya da çok az verilmesi gibi durumlar önemli yer tutmaktadır^{1-3,5}.

Akut aseptik ve septik artritlerde eklemi oluşturan komponentlerde dejenerasyon meydana gelmektedir ve sonuçta fonksiyonel bozulmalar şekillenmektedir. Bu bozukluklar topallık, şiddetli olgularda ayağa kalkmada güçlük, eklem sıvısındaki artışa bağlı olarak

kapsülada şişkinlik, ağrı, lokal ısı artışı şeklinde gelişmektedir^{2,4,5}.

Yangı etkenleri eklemi oluşturan komponentlerin normal yapısını bozarlar. Yangılı eklemde lizozomal enzimler, prostoglandinler, nötral metalloproteinler, monokinaz ve serbest oksijen radikallerini içeren toksik materyaller birikir. Bu toksik materyallerin birikmesi sonucu eklem kıkırdağında bulunan glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar yıkımlanırlar. Bunun sonucunda da eklem önemli bir komponenti olan sinovya reolojik özelliklerini kaybeder. Yangının niteliğine göre bu değişiklikler çeşitli karakterler gösterir. Septik olgularda ise sıvı tamamen irin karakterinde olabilir¹⁻³.

Eklem yangılarının sağaltımı, yangı etkenleri ve bu etkenlerin eklemde oluşturduğu ürünlere karşı ve bunların eklemde oluşturduğu dejenerasyonları düzeltmeye yönelik olmalıdır⁴.

Akut aseptik ve septik artritlerin sağaltımında bir çok yöntem geliştirilmiştir. Antiinflamatuvar ajanların sistemik veya lokal uygulamaları, kortikosteroid, sodyum hyaluronat, polisülfat glikozaminoglikanlar lokal uygulamalar için en çok tercih edilen ajanlardır^{4,6-8}. Bunlardan başka sağlam eklem sıvısının oto- veya homotransferi artritlerin sağaltımında yüksek oranda iyileşme sağlamaktadır⁹. Septik eklem yangılarında lokal antibiyotik uygulamaları başarılı sonuçlar vermektedir^{1,2}.

Bu uygulamalardan başka özellikle atların artritlerinin sağaltımında başarılı bir şekilde kullanılan dimetilsulfosit (DMSO) analjezik, antiinflamatuvar, bakterisidal ve doku geçirgenliğini artırıcı özelliklere sahip polar bir solventtir¹⁰⁻¹⁴. DMSO serbest oksijen radikallerine bağlanarak nötralize ve prostoglandin üretimini supprese eder. Böylece hyaluronik asit yıkımlanması durdurularak eklem dejenerasyonu önlenir^{11,12,15}.

Bu çalışmada DMSO'in yukarıda bahsedilen özelliklerinden yararlanarak, buzağular için önemli bir problem olan akut aseptik ve septik artritlerin sağaltımı amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Hayvan Materyali: Çalışma materyalini 1999-2001 yıllarında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Kliniği' ne getirilen ve akut aseptik ve septik nitelikli artrit tablosu saptanan 33 buzağıya ait 72 eklem oluşturdu.

Klinik Değerlendirme: Gerekli klinik muayeneler yapılarak etkilenmiş eklem veya eklemler tespit edildi. Eklemlere palpasyon yapılarak şişkinlik, lokal ısı artışı, eklem kapsülasında gerginlik ve ağrının olup olmadığına bakıldı. Eklemlere pasif hareketler yaptırılarak olayın şiddeti saptanmaya çalışıldı. Bölgenin temizlik-dezenfeksiyonundan sonra ilgili eklem punksiyon yapılarak yangılı eklem sinovyası aspire edildi ve fiziksel muayene gerçekleştirildi. Sinovyal sıvının fiziksel muayenesi ve klinik muayeneler sonucunda saptanan akut artrit olguları çalışma kapsamına alındı. Sinovyal sıvı nitelikleri ile hayvanda diğer bulguların varlığına göre olgular ayrıca septik ve aseptik olarak değerlendirildi.

Sinovyal Sıvı Muayenesi: Sinovyal sıvının volüm, renk, viskozite, görünüm ve partikül varlığı gibi fiziksel özellikleri dikkate alınarak hastalık tipi ve iyileşme olup olmadığı saptandı. Sinovyal sıvının volümündeki artış, inspeksiyon ve palpasyon bulguları ile birlikte patolojik sıvının aspirasyonu sonucu ölçülerek saptandı. Renkteki değişiklikler normal sinovyal sıvı bulguları ile karşılaştırılarak belirlendi. Viskozitedeki değişim sinovyal sıvının bir enjektör iğnesinden damlatılmasıyla veya iki parmak arasına alınıp uzatılmasıyla tespit edildi. Sinovyal sıvının görünümü normal sıvı özellikleri ile karşılaştırılarak saptandı. Partikül varlığı ise alınan sıvının bir ışık kaynağına tutulup hafif çalkalandıktan sonra içerisindeki partikül ve fibrin kitlesinin görülmesi ile belirlendi⁹.

Sağaltım: Sağaltım amacıyla DMSO' in Laktatlı Ringer ile hazırlanan %20'lik solüsyonu kullanıldı. Patolojik sinovyal sıvının aspirasyonundan sonra bu sıvının eklem büyüklüğüne göre 10-20 ml kadar intraartiküler enjeksiyonu ve aspirasyonu ile eklem lavajı yapıldı. Verilen sıvı berrak olarak geri alınmaya kadar bu işleme yinelenildi. Septik olgularda, hayvanların bazılarında görülen sistemik bozuklukları sağaltım amacı ile 5 gün süreyle sistemik antibiyotik ve gerekli ek preparatlar verildi. Olguların 9' unda omfalitis tablosu da saptandığından bunlarda operatif sağaltım gerçekleştirildi.

Hayvanların iki günde bir kontrolleri yapılarak aynı uygulamalara fonksiyonlar ve eklem sıvısı normal hale geçinceye kadar devam edildi.

İyileşmenin Değerlendirilmesi: Hastalığındaki iyileşme belirtileri eklem fonksiyonları ve sinovyal sıvının fiziksel özelliklerine bakılarak yapıldı. Eklem bölgesindeki şişkinlik, ısı ve ağrıdaki değişiklikler ile eklem fonksiyonundaki düzeltilmeler gözlenerek iyileşme değerlendirildi. Ayrıca, sağaltım sonrası 3-4

hafta kadar hastaların durumu yerinde kontrol veya haberleşme ile izlendi.

BULGULAR

Sağaltıma alınan buzağuların 18'ini Simental, 6'sını Montafon ve 9'unu Zavot ırkı oluşturdu. Simental ırkların 4'ü dişi, 14'ü erkek; Montafonları 2'si dişi, 4'ü erkek; Zavotların 2'si dişi, 7'si erkek (toplam 8 dişi, 25 erkek) cinsiyettendi.

Buzağular 2 hafta ile 2 ay arasında yaşlardaydı. İrk, cinsiyet ve yaşa göre septik, aseptik ve eklem lokalizasyon farkı gözlenmedi.

Hayvanların 16'sinde monoarthritis, 17'sinde poliartiritis (9'unda 2, 6'sında 4, 1'inde 6 ve 1'inde ise 8 eklem) şekillenmişti. Septik artritisi buzağularda sepsisemi ve omfalitis tablosu ile karşılaşıldı.

Eklemelerin 22'sinde septik, 50'sinde ise aseptik artritisi tablosu saptandı. Yangılı eklemelerin çoğunu karpal ve tarsal eklemeler (22 karpal, 34 tarsal) oluştururken 7'sini genu, 5'ini topuk ve 4'ünü de falanks eklemeleri oluşturdu.

Anamnez bilgilerinde hayvanların bulunduğu ortamın uygun şartlarda olmadığı, enfekte olgularda kolostrumun yeterince verilmediği ya da hiç verilmediği ve göbek hijyenine dikkat edilmediği öğrenildi.

Yapılan klinik muayenelerde topallık ve özellikle poliartiritisi olgularda ayakta durmada güçlük, septik olaylarda aseptiklere oranla eklemdeki şişkinlik, ısı artışı, kızarıklık ve duyarlılığın daha belirgin olduğu tespit edildi. Septik artritilerde punksiyonla alınan eklem sıvısının açık sarı ile koyu sarı arasında değişen renklerde olduğu, oldukça bulanık ve içinde fibrin pıhtılarının bulunduğu ve bazı olgularda tamamen irin görünümünde olduğu gözlemlendi. Bu olgularda eklem sıvısının reolojik özelliklerinin kaybolduğu tespit edildi.

Aseptik olgulardan alınan eklem sıvısının fiziksel muayenesinde açık sarı veya kırmızımsı (travmatik olaylardan veya eklem giren iğneden dolayı) bir renk, bulanık görünüm ve içerisinde kırıkdak parçacıkları ve fibrin yumaklıkları tespit edildi. Yapılan testlerde viskozitenin azaldığı gözlemlendi.

Aseptik yangı saptanan 22 eklem 10'unda tek, 12'sinde 2 uygulama ile iyileşme sağlanırken, septik tipte artritisi bulunan 50 eklem 30'unda 3, 17'sinde 4 ve 1'inde 5 uygulama yapıldı; 2 eklemde yangı

bulunan ve tedavi sırasında ölen bir buzağı dışında tümünde iyileşme sağlandı.

İyileşme bulguları klinik ve sinovyal sıvının fiziksel özelliklerine bakılarak saptandı. Bütün olgularda ilk uygulama sonrası yürümede hafif bir rahatlama olduğu görüldü.

Septik olgularda son uygulama öncesi fonksiyonların normale çok yakın olduğu gözlenirken yangı belirtilerinin tamamen yakınının ortadan kalktığı tespit edildi. Sinovyal sıvının renk, görünüm, viskozite ve volümünün normale yakın olduğu gözlemlendi.

Aseptik olgularda ise yangı belirtileri kısa sürede kayboldu ve fonksiyonel düzelme daha çabuk sağlandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Buzağularda artritisi olguları yaygın olarak meydana gelmektedir. Bunun başlıca nedenleri buzağının doğum esnasında bulunduğu ortamın uygun olmayışı ve doğum sonrası gerekli hijyenik şartların sağlanmamasıdır²⁻⁴. Çalışma kapsamına aldığımız buzağuların alınan anamnez bilgilerinde buldukları ortamın uygun olmadığı, göbek hijyenine yeterli önemin verilmediği ve kolostrumun ya çok az ya da hiç verilmediği öğrenildi.

Artritilerin tanısında bir çok yöntem kullanılmaktadır. Anamnez bilgileri, klinik muayeneler, sinovyal sıvının fiziksel ve biyokimyasal muayeneleri, radyolojik ve artroskopik incelemeler artritilerin başlıca tanı yöntemleridir^{2-5,6}. Çalışmamızda daha çok anamnez bilgileri, klinik bulgular ve sinovyal sıvının fiziksel muayenesi ile tanı konulmuştur.

Artritilerin sağaltımında klasik yöntemler yanında son yıllarda çok çeşitli sağaltım seçenekleri geliştirilmiştir⁷. DMSO bazı olgularda yangılı eklem bölgesine dıştan sürülmek suretiyle kullanılmıştır. Bu şekilde lokal ısı artışı ve diğer antiinflamatuvar özellikler sayesinde iyileşme olduğu bildirilmiştir^{5,11,16}. Bununla birlikte atlardaki artritisi olgularda DMSO intraartiküler kullanımı tercih edilmektedir^{8,10,12-14}.

DMSO'nin antiinflamatuvar, analjezik, bakterisidal, doku geçirgenliğini artırıcı ve antioksidan etkileri mevcuttur. Eklem yangılarında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini bağlayarak eklem için önemli olan hyaluronik asitin yıkılmasını durdurur^{9,13-18}. Çalışmamızda DMSO'nin özelliklerinden yararlanıla-

rak, akut aseptik ve septik artritlerin sağaltımında intraartiküler olarak etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Kas-iskelet sisteminin yangısel olaylarında lokal ya da sistemik olarak kortikosteroid ve antibiyotikler, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, lokal hyaluronik asit, glikozaminoglikanlar ve superoksitdismutas gibi çeşitli enzimlerin kullanılabileceğini bildiren bir çok araştırma bulunmaktadır^{2,4,5,7,9}. Aseptik olgularda kullanılan kortikosteroidler, özellikle aşırı kullanıldıklarında, eklemde kalıcı yıkımlanmalar doğurabilirler. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların intraartiküler kullanımı yaygın değildir ve değişik reaksiyonlar oluşturabilirler. Antibiyotikler ise sadece septik artritlerde ve çoğunlukla eklemde yapılan diğer işlemlerden sonra lokal olarak kullanılabilir. Öteki ilaçlar henüz rutin uygulamaya girmemiştir, ancak çok değerli hayvanlarda denenebilirler^{1,4,7,9}. DMSO'in eklem lavajında kullanılması hızlı bir analjezik ve antiinflamatuvar etki oluşturur. DMSO ayrıca, eklem sinovyal sıvı ve dolayısıyla hyaluronik asit üretme yeteneğini artırarak eklem dokularına mekanik koruma ve kendini onarma yeteneği kazandırır.

Septik eklem yangıları enfeksiyon etkenlerinin ya direkt ya da hematogen yolla eklem ulaşmasıyla şekillenmektedir. Bu tür artritlerin sağaltımında lokal tedaviyle birlikte enfeksiyon kaynağının da ortadan kaldırılması önerilmektedir¹⁻⁴. Nitekim çalışma kapsamına aldığımız buzağılarda görülen omfalitis olgularına operasyon yapıldı. Septik artritli buzağılarda lokal DMSO tedavisi ile birlikte sistemik olarak antibiyotik de uygulandı. Burada DMSO'in doku geçirgenliğini artırma ve bakterisidal özelliklerinden yararlandı.

DMSO' in %09 NaCl ve laktatlı ringer ile %10, 20, 30, 40 oranlarda solüsyonları hazırlanmaktadır¹⁰⁻¹⁵. Çalışmamızda laktatlı ringer ile hazırlanmış %20' lik solüsyon kullanıldı. DMSO'in yüksek konsantrasyonları proteinlerin denaturasyonuna, hemolize ve az miktarda histamin salınmasına neden olmaktadır^{13,17,18}. Bu çalışmada iyi bir antiinflamatuvar etki yaratmak kadar belirtilen yan etkilerin oluşumuna meydan vermemek için %20'lik konsantrasyon tercih edilmiştir.

DMSO ile eklem lavajında 2-5 uygulama sonucunda iyileşme sağlandığı bildirilmiştir¹¹⁻¹⁵. Çalışmamızda iki eklemi artrit bulunan fakat sağaltım tamamlanmadan ölen bir buzağının dışında bütün eklemlerde iyileşme sağlandı. Aseptik olguların 7'sinde tek, 10'unda iki uygulama ile sağaltım başarılı

oldu. Bu da DMSO' in aseptik olaylarda etkisinin daha hızlı olduğunu göstermektedir. Septik olaylarda uygulama süresinin aseptik olaylardan fazla oluşunu enfeksiyöz etkenlerinin eklemde meydana getirdiği hasarın fazlalığına bağlamaktayız. Buna rağmen 37 septik artritli eklemde tamamında fonksiyonel ve klinik iyileşme sağlanmıştır.

Eklem hastalıklarının tanı, tiplendirme ve sağaltım sırasındaki değişiklikleri saptamada laboratuvar analizleri önemli bilgiler verir^{7,9,13}. Çalışmada, olguların klinik sağaltımı hedeflendiği için pahalı uygulamalardan olabildiğince kaçınıldı ve iyileşme klinik bulguların (topallık ve yangı belirtileri) ve sinovyal sıvının fiziksel özelliklerine (viskozite, renk, partikül ve fibrin varlığı, görünüm, volüm) göre değerlendirildi.

Sonuç olarak, sadece akut olgularda denenen intraartiküler DMSO uygulamasıyla sağaltıma alınan eklemelerin tamamına yakınında klinik olarak herhangi bir komplikasyon şekillenmeksizin iyileşme elde edildi.

KAYNAKLAR

- 1 **Öktem B, Anteplioglu H:** Evcil hayvanların artrit prulentalarının lokal olarak penicillin enjeksiyonlarıyla tedavisi üzerine araştırmalar. *AÜ Vet Fak Derg.* 14(3): 321-343, 1967.
- 2 **VanPelt RW, Langham RF, Sleight SD:** Lesions of infectious arthritis in calves. *JAVMA*, 149(3): 303-311, 1966.
- 3 **Arıcan M, Elma E, Özkan K:** Buzağılarda ekstremitelerde görülen enfeksiyöz artrit olgularının klinik değerlendirilmesi. *Vet Cer Derg*, 4(1-2): 5-7, 1998.
- 4 **Bailey JV:** Bovine arthritides classification, diagnosis, prognosis, and treatment. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 1(1): 39-51, 1985.
- 5 **Samsar E, Akın F:** Genel Cerrahi. Özkan Matbaacılık. Ankara, 2000.
- 6 **Johston SA:** Joints. In: Harrarı J (Ed): *Small Animal Surgery*. 237-258, Williams and Wilkins, Baltimore, 1996.
- 7 **Özaydın İ, Okumuş Z, Maraşlı Ş, Cihan M, Acarer N, Çelebi F:** Sığırlarda artrit, bursitis ve tenosinovitislerin sağaltımında lokal Flunixin Meglumine (Finadyne)' klinik ve biyokimyasal etkileri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 1(1-2): 68-74, 1995.
- 8 **Stashak TS:** Methods of therapy. In: Stashak TS (Ed): *Adams' Lameness in Horses*. 4th ed. 840-877, Lea and Febiger, Philadelphia, 1987.
- 9 **Özaydın İ, Koç B:** Sığırların ekstremitelerinde karşılaştığımız artritlerin sağaltımında sinovyal sıvı transplantasyonu üzerine klinik çalışmalar (Doktora Tez Özeti). *Vet Hek Der Derg*, 63(3): 52-60, 1993.
- 10 **Simith CL, MacDonald MH, Tesch AM, Willits NH:** In vitro evaluation of the effect of dimethylsulfoxid on equine articular cartilage matrix metabolism. *Vet Surg*, 29(4): 347-357, 2000.
- 11 **Smith G, Bertone AL, Kaeding C, Simmons EJ, Apostoles S:** Anti-inflammatory effects of topically applied dimethylsulfoxide gel on endotoxin-induced synovitis in

horses. *Am J Vet Res*, 59(9): 1149-1152, 1998.

12. **Welch RD, Warkins JP, DeBowes RM, Leipold HW:** Effects of intra-articular administration of dimethylsulfoxide on chemically induced synovitis in immature horses. *Am J Vet Res*, 52(6), 934-939, 1991.
13. **Adair HS, Goble DO, Vanhooser S, Blackford JT, Rohrbach BW:** Evaluation of use of dimethylsulfoxide for intra-articular lavage in clinically normal horses. *Am J Vet Res*, 52(2), 333-336, 1991.
14. **Teigland MB, Saurino VR:** Clinic evaluation of dimethylsulfoxide in equine applications. *Ann N Y Acad Sci*, 141(1) 471-477, 1967.
15. **Auer DE, Ng JC, Reilly JS, Seawright AA:** Anti-inflammatory drugs inhibit degradation of equine synovial fluid induced by free radicals. *Aust Vet J*, 68(12): 403-405, 1991.
16. **Yavru N, Samsar E, Akın F:** Büyük ve küçükbaş hayvanların bazı travmatik lezyonlarında DMSO (Dimetilsülforside) uygulamaları üzerine klinik çalışmalar. *SÜ Vet Fak Derg*, 3(1): 221-232, 1987.
17. **Langston VC:** Therapeutic management of inflammation. In: Howard JL (Ed): *Current Veterinary Therapy 3 Food Animal Practice*, 8-12, WB Saunders Company, Philadelphia, 1993.
18. **Redic-Kill KA:** Clinical pharmacology. In: Greenough PR (Ed): *Lameness in Cattle*, 3th ed. 56-70, WB Saunders Company, Philadelphia, 1997.