

مقایسه اثرات درمانی فلورفنیکل و تیل مایکوزین در برونکوپنومونی آنزوتیک گوساله

دکتر غلامرضا محمدی^{۱*} دکتر کامران شریفی^۱ دکتر صادق سپاهی^۲

دریافت مقاله: ۲۴ شهریور ماه ۱۳۸۲
پذیرش نهایی: ۱۶ اسفند ماه ۱۳۸۲

Comparison of the therapeutic effects of Florfenicol and Tilmicosin in enzootic calf bronchopneumonia

Mohammadi, Gh.R.,¹ Sharifi, K.,¹ Sepahi, S.²

¹Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad - Iran. ²Graduated from Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad - Iran.

Objective: To compare the field efficacy of Florfenicol with Tilmicosin in the treatment of naturally occurring enzootic calf bronchopneumonia.

Design: Randomized controlled trial.

Animals: A total of 70 Holstein calves between 1-6 months old in three dairy farms of Mashhad suburb were used.

Procedure: Calves with visual signs of pneumonia were entered into the trial. After physical examination, clinical findings were recorded. They were weighed and blood samples collected by venipuncture. They were randomly assigned to received either Florfenicol (20mg/kg bw, IM, 2 injections 48h apart, 35 calves) or Tilmicosin (10mg/kg bw, SC, 1 injection, 35 calves). Clinical measures of efficacy included mortality, rectal temperature, illness index scores, assessment of treatment success or failure, and the number of relapses or reinfections. Also, hematological indices, total plasma protein and fibrinogen were studied on day 0 and day 4 after the treatment.

Statistical analysis: Independent t-test, Mann-Whitney and Chi-Square.

Results: There were not any significant differences between two treatment groups ($P>0.05$). Resolving clinical signs in Florfenicol and Tilmicosin treatments were, 88.5% (31 cases) and 85.7% (30 cases) respectively, which were not statistically significant ($P>0.05$). No significant adverse reaction was noticed with either drugs.

Conclusion: Results indicate that Florfenicol and Tilmicosin are comparable in the treatment of enzootic calf bronchopneumonia.

J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran. 59, 3: 277-282, 2004.

Key words: Calf, Enzootic, Bronchopneumonia, Florfenicol, Tilmicosin.

Corresponding author's email: gmohamad@ferdowsi.um.ac.ir

ریوی پیشرفته و مزمن شدن بیماری تا حد امکان بایستی هر چه سریعتر درمان دامهای مبتلا آغاز شود. انتخاب آنتی بیوتیک مناسب براساس ویژگیهای اثربخشی دارو، قیمت دارو، سهولت راه تجویز، در دسترس بودن دارو، سمیت و طول مدت باقی ماندن دارو در بدن دام صورت می گیرد. علاوه بر این حساسیت عوامل بیماریزای مهم به آنتی بیوتیک های مختلف هنگام درمان بایستی در نظر گرفته شود زیرا امکان ایجاد مقاومت های دارویی پیرو درمان های قبلی وجود دارد. از طرفی یافته های آزمایشگاهی، بالینی، میکروبیولوژی و فارماکوکینتیک دارو الزاماً با نتایج درمان همخوانی ندارد. از اینرو همانا محکمترین مدرک بر اثربخشی یک داروی آنتی بیوتیکی نتایج

هدف: مقایسه اثربخشی بالینی فلورفنیکل با تیل مایکوزین در درمان موارد رخداد طبیعی برونکوپنومونی آنزوتیک گوساله.

طرح: کار آزمائی شاهد دار تصادفی.

حیوانات: هفتاد راس گوساله هلستاین بین سنین یک ۱-۶ ماه در سه گاوداری شیری اطراف مشهد.

روش: گوساله های مبتلا به بیماری پس از شناسایی مورد معاینه بالینی قرار گرفته و اطلاعات اخذ شده در پرسش نامه های جداگانه ای ثبت می شد. پس از وزن کشی اقدام به اخذ نمونه های خون می گردید. گوساله ها از هر واحد به صورت جفت انتخاب می شدند و به طور تصادفی با داروی فلورفنیکل (با دز ۲۰ میلی گرم به ازای وزن زنده دام با دو تزریق عضلانی به فاصله ۴۸ ساعت) یا تیل مایکوزین (با دز ۱۰ میلی گرم به ازای وزن زنده دام با یک تزریق زیر جلدی، ۳۵ راس گوساله) درمان می شدند. معیارهای اثر بخشی بالینی شامل تعداد تلفات، دمای بدن، شاخص بیماری، تخمین موفقیت درمان یا شکست و تعداد موارد عود بیماری یا عفونت مجدد بود. همچنین سیمای هماتولوژی و پروتئین تام و فیبریونژن دامها قبل و بعد از درمان در روز چهارم مورد مطالعه قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری: آزمونهای t مستقل، من-ویتنی و مربع کای.

نتایج: اختلاف معنی دار آماری بین دو گروه گوساله مشاهده نشد ($P>0.05$). بهبودی در گروه درمان شده با فلورفنیکل ۳۱ راس (۸۸/۵ درصد) و با داروی تیل مایکوزین ۳۰ راس (۸۵/۷ درصد) بود ولی در آزمون مربع کای اختلاف دو گروه معنی دار نبود ($P>0.05$). در ضمن هیچ واکنش نامطلوب مشخصی در هر دو گروه پس از تجویز داروهای فلورفنیکل و تیل مایکوزین مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج حاصله نشان داد که اثرات درمانی فلورفنیکل و تیل مایکوزین در گله های تحت مطالعه مشابه بودند. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (۱۳۸۲)، دوره ۵۹، شماره ۲، ۲۸۲-۲۷۷.

واژه های کلیدی: گوساله، برونکوپنومونی آنزوتیک، فلورفنیکل، تیل مایکوزین.

برونکوپنومونی آنزوتیک گوساله بیماری چند عاملی است که در رخداد آن عوامل بیماریزای باکتریایی، ویروسی و شرایط محیطی، مدیریتی و حساسیت گوساله نقش دارند. خسارات اقتصادی حاصل از وقوع بیماری به دلیل مرگ و میر و تحمیل هزینه های درمانی، کاهش اضافه وزن و کاهش طول عمر اقتصادی دامهای مبتلا به بیماری بسیار قابل توجه می باشد.

امروزه اهم محورهای راهبردی کنترل بیماری بر حول اصلاح شاخصهای مدیریتی، کاهش حساسیت گوساله (واکسیناسیون) و درمان متمرکز شده است. در این بین درمان نقش کامل کننده برنامه های کنترلی را ایفا می کند. هدف از درمان از بین بردن عامل بیماریزا و کنترل تب و افسردگی حاصل از واکنشهای التهابی می باشد. لذا برای ممانعت از خطر ایجاد آسیبهای

۱) گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد - ایران.
۲) دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد - ایران.

* نویسنده مسؤول gmohamad@ferdowsi.um.ac.ir



میانگین درجه بدن گوساله‌ها در شروع درمان (روز صفر) $40.1 \pm 0.2 / 56$ و $40.4 \pm 0.4 / 55$ به ترتیب در گروه ۱ (تیل مایکوزین) و ۲ (فلورفنیکل) بوده است که در روز ۴ به 39.9 ± 0.1 و 39.1 ± 0.3 کاهش یافت. هر دو دارو به طور معنی دار ($P < 0.001$) باعث کاهش میانگین درجه حرارت درمان شدند ولی تفاوت معنی داری بین دو دارو در کاهش درجه حرارت مشاهده نشد.

میانگین ضربان قلب در شروع درمان 88 ± 15 و 95 ± 18 به ترتیب در گروه ۱ و ۲ بوده و در روز چهارم به 81 ± 13 و 78 ± 16 در این گروه‌ها تقلیل یافت. هر دو دارو به طور معنی داری ($P < 0.001$) باعث کاهش تعداد ضربان قلب از روز صفر به روز چهار بعد از درمان شدند اما تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود. متوسط تعداد تنفس در شروع درمان از 55 ± 12 و 58 ± 15 به 44 ± 15 و 41 ± 12 در روز چهارم به ترتیب در گروه درمانی ۱ و ۲ کاهش یافت و هر دو دارو به طور معنی داری ($P < 0.001$) باعث کاهش تعداد تنفس شدند اما تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود.

متوسط شاخص بیماری در گروه فلورفنیکل از $2/1 \pm 0/32$ در روز صفر به $1/2 \pm 0/59$ در روز چهارم بهبود یافت. همچنین در گروه تیل مایکوزین نیز از $2/2 \pm 0/47$ در روز صفر به $1/3 \pm 0/87$ در روز چهارم کاهش یافت و هر دو دارو به طور معنی داری ($P < 0.001$) باعث کاهش شدت بیماری شدند اما تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود.

متوسط افزایش وزن روزانه در گروه ۱ و ۲ به ترتیب $7.03 \pm 0/12$ و $6.68 \pm 0/16$ گرم در روز بود. به عنوان یکی از معیارهای اثربخشی داروها بین دو گروه درمانی تفاوت معنی دار نداشت.

در میزان هماتوکریت، تعداد گلبولهای سفید، نوتروفیل، لنفوسیت، مونوسیت و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در روز صفر به روز چهارم بین دو گروه درمانی تفاوت معنی داری وجود نداشت. همچنین هر دو دارو در هیچ کدام از پارامترها باعث تغییر معنی دار نشدند در ضمن تعداد مطلق نوتروفیل‌ها از روز صفر تا روز چهارم از 3306 ± 1641 و 3348 ± 2378 در روز اول به ترتیب به 6077 ± 5670 و 6178 ± 5693 در گروه ۱ و ۲ در روز چهارم افزایش یافته بود اما اختلاف معنی داری بین دو گروه درمانی مشاهده نشد. بین میزان پروتئین تام و فیبرینوزن در روز صفر با روز ۴ تغییرات معنی دار بین گروهی و درون گروهی حاصل از داروها مشاهده نشد.

به طور کلی نتایج آزمون t مستقل و Mann-Whitney اختلاف معنی داری را بین دو گروه گوساله ($P > 0.05$) نشان نداد. بهبودی در گروه درمان شده با فلورفنیکل ۳۱ راس ($88/5$ درصد) و با داروی تیل مایکوزین ۳۰ راس ($85/7$ درصد) بود ولی در آزمون مربع کای اختلاف دو گروه معنی دار نبود. همچنین در طول مطالعه یک رأس گوساله درمان شده با تیل مایکوزین تلف شد. هیچ واکنش نامطلوب مشخصی در هیچ یک از دو گروه پس از تجویز داروهای فلورفنیکل و تیل مایکوزین مشاهده نشد.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه تفاوتی بین دو گروه درمانی با توجه به مقایسه نتایج به

تجربه کاربرد دارو در غالب یک کارآزمایی بالینی به هنگام رخداد طبیعی بیماری خاص می باشد.

از داروهای آنتی میکروبیال پیشنهاد شده در درمان مبتلایان به برونکوپنومونی آنزوتیک فلورفنیکل و تیل مایکوزین می باشند. فلورفنیکل (دی ترئو-۳-فلورو-۲-دی کلورواستامیدول) (۴ متیل سولفونیل) -۱- پروپانول) یکی از آنالوگ های ساختاری کلرامفنیکل و تیمافنیکل می باشد. دارو مشابه کلرامفنیکل وسیع الطیف است اما با شدت اثر بیشتری در شرایط آزمایشگاهی علیه بیشتر ارگانسیم های پاتوژن مؤثر می باشد و علیه بعضی گونه های مقاوم به کلرامفنیکل مثل *E. coli*، *Salmonella typhi* موربوم، *استافیلوکوک ارئوس* و... فعالیت آنتی باکتریایی دارد (۱، ۷، ۱۳، ۱۸).

ویژگی فارماکوکینتیک فلورفنیکل موجب نفوذ فوق العاده دارو به داخل ترشحات برونش می شود که خود دلیل محکمی برای انتخاب این دارو به عنوان گزینه ای مناسب در درمان بیماریهای عفونی دستگاه تنفس می باشد (۲). داروی تیل مایکوزین یک آنتی میکروب ۱۶ حلقه ای با منشأ دسمایکوزین و نیمه سنتتیک از آنتی بیوتیک های ماکرولیدی می باشد که علیه بیشتر پاتوژن ها به عنوان یک آنتی بیوتیک باکتریواستات عمل می کند بدین صورت که با تداخل در مراحل جایگزینی و اتصال به تحت واحد ریبوزومی ۵۰S از سنتز پروتئین و انتقال RNA ممانعت می کنند. مزیت تک دز بودن دز درمانی دارو و حجم کم دز درمانی و اثربخشی درمانی قابل قبول موجب استفاده گسترده آن در درمان موارد بیماریهای تنفسی شده است. در این پژوهش تأثیر بالینی فلورفنیکل با تیل مایکوزین در درمان موارد رخداد طبیعی برونکوپنومونی آنزوتیک گوساله مقایسه شده است.

مواد و روش کار

گوساله های هلاستاین ۶-۱ ماهه مبتلا به بیماری در سه گاوداری شیری اطراف مشهد پس از شناسایی مورد معاینه بالینی قرار گرفته و اطلاعات اخذ شده در پرسش نامه های جداگانه ای ثبت می شد. پس از وزن کشی اقدام به اخذ نمونه های خون می گردید. گوساله ها از هر واحد به صورت جفت انتخاب می شدند و به طور تصادفی با داروی فلورفنیکل (با دز ۲۰ میلی گرم به ازای وزن زنده دام با دو تزریق عضلانی به فاصله ۴۸ ساعت) یا تیل مایکوزین (با دز ۱۰ میلی گرم به ازای وزن زنده دام با یک تزریق زیر جلدی) درمان می شدند. معیارهای اثر بخشی بالینی شامل تعداد تلفات، دمای بدن، شاخص بیماری، تخمین موفقیت درمان یا شکست و تعداد موارد عود بیماری یا عفونت مجدد بود. همچنین سیمای هماتولوژی و پروتئین تام و فیبرینوزن دامها قبل و بعد از درمان در روز چهارم مورد مطالعه قرار گرفت. آنالیز آماری نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS با آزمونهای t مستقل، Mann-Whitney و مربع کای بر روی اطلاعات اخذ شده از ۷۰ راس گوساله در دو گروه ۳۵ راسی انجام گرفت.

نتایج

نتایج به دست آمده از این پژوهش در جداول ۳، ۲ و ۴ ارائه شده است.



جدول ۱- درجه بندی شاخص بیماری

درجه	ملاکهای درجه بندی
۱: طبیعی	هوشیار، با برگرداندن سر به مشاهده گر پاسخ می دهد. چشم ها و پوشش بدن براق و هیچ نشانه ای از بیماری مشهود نمی باشد.
۲: ابتلای ملایم	هوشیاری و براقیت کمتری در قیاس با گوساله های سالم دارد، ممکن است سرفه های متناوب یا سایر نشانه های بیماری مثل ترشحات بینی و چشمی وجود داشته باشد به علاوه اشتهاى دام ممکن است کاهش یافته باشد. معمولاً علائم ضعف واضح نیست.
۳: ابتلای نسبتاً شدید	به کندی به مشاهده گر پاسخ می دهد، گوش ها خوابیده، براقیت پوشش بدن را از دست داده است. نشانه های بیماری مثل سرفه، ترشحات بینی و چشمی مشهود است. علائم ضعف به طور مختصر ممکن است آشکار باشد.
۴: ابتلای شدید	از دادن پاسخ به مشاهده گر ناتوان است. بی اشتها، همراه با علائم ضعف مثل پایین بودن سر و تغییر در راه رفتن.

جدول ۲- نتایج معاینات بالینی گوساله ها در روزهای صفر و چهار (± خطای استاندارد از میانگین).

گروه	روز معاینه	دمای بدن	ضربان قلب	تعداد تنفس	شاخص بیماری
۱ تیل مایکوزین	روز صفر	۴۰/۰۲ ± ۰/۵۶	۸۸ ± ۱۵	۵۵ ± ۱۲	۲/۲ ± ۰/۴۷
	روز چهارم	۳۹/۱ ± ۰/۳۹	۸۱ ± ۱۳	۴۴ ± ۱۵	۱/۳ ± ۰/۸۷
۲ فلورفنیکل	روز صفر	۴۰/۰۴ ± ۰/۵۵	۹۵ ± ۱۸	۵۸ ± ۱۵	۲/۱ ± ۰/۳۲
	روز چهارم	۳۹/۱ ± ۰/۳۳	۷۸ ± ۱۶	۴۱ ± ۱۲	۱/۲ ± ۰/۵۹

درصد در مطالعه اول و ۷۴ و ۴۸/۶ درصد در مطالعه دوم مشاهده نمودند و تأثیر فلورفنیکل در درمان بیماران بهتر از اکسی تتراسایکلین بود (۹/۱۹). در مطالعه Booker و همکاران در سال ۱۹۹۷ (برروی Undifferentiated "UF" Fever با استفاده از فلورفنیکل پارامترهای سلامتی مثل یک بار برگشت و دو بار برگشت بیماری به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل بهبود یافت (۴). به همین ترتیب Vogel و همکاران در مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۹ بر روی گوساله هایی که در تاریخچه آنها درصد ابتلا ("BRD" Bovine Respiratory Disease) بالا بود درصد بهبودی بعد از درمان با تیل مایکوزین ۶۳/۵ و ۶۷/۱ و ۶۸ درصد به ترتیب در گروههای کنترل، درمان براساس تب و متافیلاکسی مشاهده نمودند. همچنین در تعداد موارد برگشت و درمان مجدد بین گروهها تفاوت معنی داری پیدا نشد (۲۱).

در مطالعه های زیادی فلورفنیکل و تیل مایکوزین با هم مقایسه شده اند بدین سان که در بررسی Hoar و همکاران در سال ۱۹۹۸ فقط تنها تفاوت معنی دار کمتر بودن موارد دو بار برگشت به بیماری در گروه فلورفنیکل در مقایسه با تیل مایکوزین بود و در سایر پارامترهای مورد مطالعه مثل شکستهای درمانی، یکبار برگشت به بیماری و تلفات بیماری تنفسی به مقدار مساوی اثر داشتند (۷). Copeland و همکاران در سال ۲۰۰۰ در بیمارستان دانشگاه کانزاس تفاوت معنی داری بین درمان با این دو دارو در موارد یک و دوبار برگشت در گوساله های مبتلا به BRD مشاهده نمودند و ۵۶ و ۴۰/۳ درصد از گوساله ها به ترتیب در گروه تیل مایکوزین و فلورفنیکل یک برگشت به بیماری داشتند (۵). در نهایت Varma و همکاران در سال ۱۹۹۹ در مطالعات گسترده و با تعداد گوساله بیشتر و مبتلا به بیماری تنفسی درصد

دست آمده از ارزیابی پارامترهای اثربخشی داروهای مورد بررسی مشاهده نشد و گوساله های هر دو گروه درمانی درصد بهبودی مشابهی داشتند. سایر محققین در مطالعات خود نتایج متفاوتی از ارزیابی این داروها در درمان BRDC (بیماری تنفسی مرکب گاوان) گزارش نموده اند.

Morck و همکاران در سال ۱۹۹۳ از مطالعه تجویز پروفیلاکسی تیل مایکوزین در زمانی که گوساله ها مستعد ابتلا به عفونت های ریوی بودند نتیجه گیری نمودند که تیل مایکوزین موجب به حداقل رسیدن درصد ابتلا و تلفات ناشی از پنومونی می شود و نتایج حاصله در مقایسه با داروی اکسی تتراسایکلین به طور معنی داری بهتر بود (۱۰). این نتایج در مطالعه های Yong در سال ۱۹۹۵، McCoy و همکاران در سال ۱۹۹۴، Schumann و همکاران در سال ۱۹۹۰، Galyan و همکاران در سالهای ۱۹۹۲ و ۱۹۹۴ نیز گزارش شده است (۲۲). در مطالعه Smith و همکاران در سال ۱۹۹۴ اثر درمانی تیل مایکوزین با سفتیوفور در درمان بیماری تنفسی بر روی گوساله های خریداری شده از بازار دام مقایسه شد و بهبودی در اولین درمان دو گروه به ترتیب ۷۲/۶ و ۵۶ درصد مشاهده شد و اثر بخشی درمانی تیل مایکوزین بهتر از سفتیوفور بود (۱۶). همچنین در مطالعه Scott در سال ۱۹۹۴ که بر روی گوساله های گوشتی مبتلا به ("URD" Undifferentiated Respiratory Disease) در ۲۸ درصد موارد درمان دوم انجام شد (۱۵). به منظور بررسی اثرات درمانی فلورفنیکل در بیماری تب حمل و نقل، Lockwood و همکاران در سال ۱۹۹۴ و Varma و همکاران در سال ۱۹۹۴ در مطالعه ای که در آمریکا شمالی انجام دادند موارد بهبودی حاصل از درمان موفقیت آمیز در یک هفته بعد از درمان در دو گروه فلورفنیکل و اکسی تتراسایکلین به ترتیب ۸۰ و ۳۴



جدول ۳- سیمای خون شناسی و بیوشیمیایی گوساله‌ها در روزهای صفر و چهار (± خطای استاندارد از میانگین).

گروه	زمان نمونه گیری	PCV (%)	WBC/μ	Neu./μl	Lymph./μl	Mon./μl	Eos./μl	N/L	T.P. g/dl	Fib. mg/dl
۱	روز صفر	۳۳ ± ۵	۱۱۶۳۲ ± ۴۶۶۳	۳۳۰۶ ± ۱۶۴۱	۶۳۷۸ ± ۳۷۹۸	۱۷۴۵ ± ۱۲۲۹	۵۲۸ ± ۱۲۸۲	۰/۱۷۲ ± ۰/۵۳	۶/۱۶۹ ± ۰/۱۷۲	۵۲۶ ± ۲۲۰
	روز چهار	۳۴ ± ۵	۱۲۴۳۵ ± ۶۶۱۱	۵۶۷۰ ± ۶۰۷۷	۵۲۴۴ ± ۳۷۱۴	۱۹۹۳ ± ۱۴۷۸	۳۷۰ ± ۲۰۱	۱/۸۱ ± ۴	۶/۱۷۸ ± ۰/۱۸۱	۵۲۵ ± ۲۴۵
۲	روز صفر	۳۴ ± ۴	۱۳۵۸۵ ± ۶۷۷۰	۳۷۰۸ ± ۳۳۴۸	۶۶۳۳ ± ۳۹۹۰	۳۳۳۷ ± ۲۵۴۲	۵۲۵ ± ۱۰۶۲	۰/۱۶۶ ± ۰/۱۶۶	۶/۱۶۵ ± ۰/۱۶۵	۵۹۱ ± ۲۲۱
	روز چهار	۳۵ ± ۴	۱۳۹۶۴ ± ۵۳۱۷	۶۱۷۸ ± ۵۶۹۳	۶۳۳۵ ± ۲۵۰۹	۲۰۳۳ ± ۱۲۶۷	۵۱۹ ± ۵۰۶	۱/۷۵ ± ۴	۶/۱۷۹ ± ۰/۱۶۹	۵۵۹ ± ۲۸۳

بازگشت دامها به تولید سریعتر همراه با کاهش ضایعاتی است که می تواند اثر جدی بر حیات اقتصادی دام داشته باشند تلاش می شود این جمعیت در ارزیابی اثرات درمانی داروهای موثر بر بیماریهای تنفسی در مطالعه انتخاب شوند. ۳- دامهایی که نیاز به درمان بیماری تنفسی ندارند در واقع اصلاً بیماری تنفسی ندارند شامل موارد تشخیص اشتباه با بیماری تنفسی مثل مبتلا به اسیدوز، خستگی دام و دامهای متأثر از استرس گرما این دامها باید از گروه دامهای مبتلا به بیماری تنفسی تفکیک شوند.

وجود دامهای مبتلا به فرم پیشرفته بیماری ممکن است باعث عدم بهبود این دامها پس از درمان شود و به عنوان پاسخ ضعیف دامهای بیمار نسبت به دارو محسوب شود. دامهایی که مبتلا به فرم شدید و پیشرفته بیماری هستند و یا درصد بالایی از دامهایی که در شروع تجویز درمان در مراحل اولیه بیماری باکتریایی قرار دارند باید ۴۸-۲۴ ساعت بعد از درمان جهت قضاوت در رابطه با اثر بخشی دارو تحت نظر گرفته شوند. وجود مواردی با درگیری شدید ریوی در کالبدگشایی که زمان اندکی بعد از درمان اول تلف شده اند بیان کننده تشخیص دیر هنگام بیماری می باشد. انتخاب نادرست دارو شرایطی را فراهم می آورد که دامهای مبتلا با گذر از فرم حاد بیماری به مراحل مزمن شدن و تلف شدن از بیماری برسند. دامهایی که فقط تظاهر بیماری تنفسی را دارند همواره در طول معاینه همانند دامهای سالم هوشیارند بدین ترتیب می توان براساس تقسیم بندی فوق دامها را تفکیک نمود.

دامهایی که در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری هستند اغلب در تاریخچه آنها قرار گرفتن در شرایط استرسزا از قبیل حمل و نقل، تغییرات آب و هوایی و ... دیده می شود، در این بین دامهای خریداری و حمل و نقل شده به محل جدید عمدتاً دامهایی هستند که به طور شدیدی به بیماری مبتلا هستند این گروه پاسخ به درمان ضعیفی دارند. دامهایی که بیماری در آنها زودهنگام تشخیص داده شود، پاسخ به درمان خوبی دارند (۱). دامهای بیمار وارد شده در این مطالعه در گروه اخیر قرار داشتند. لذا با انجام بازدیدهای منظم و روزانه شانس مشاهده دامهای با شاخص بیماری سه در جمعیت دامهای حساس به بیماری بسیار کاهش می یابد که در این مطالعه روش بازدید دامها به صورت روزانه و منظم بود و دامهای مبتلا در مراحل اولیه بیماری تشخیص داده می شدند و بیماران با شاخص سه بسیار کم بودند که یکی از دلایل مهم پاسخ به درمان در این مطالعه می باشد (۱۱). در ضمن پاسخ به درمان مبتلایان شناسایی شده در مراحل اولیه بیماری را بین ۸۵-۷۵ درصد به عنوان یک هدف معقول از درمان با داروی آنتی میکروبیال می دانند (۱،۲،۱۷).

جدول ۴- نتایج آنالیز آماری ارزیابی بالینی مقایسه دو داروی فلورفنیکل و تیل مایکوزین.

P value	گروه فلورفنیکل	گروه تیل مایکوزین	تعداد دام
	۳۵	۳۵	
NS	۸۵/۷	۸۸/۵	درمان مجدد
NS	۱۴/۳	۱۱/۵	درصد تلفات
	۲/۸۵	۰	میانگین شدت بیماری در روز صفر
NS	۲/۲	۲/۱	میانگین شدت بیماری در روز چهار
NS	۱/۳	۱/۲	میانگین وزن روز صفر (کیلوگرم)
NS	۱۰۸ ± ۳۴	۱۱۲ ± ۳۵	میانگین وزن در روز ۲۸ (کیلوگرم)
NS	۱۲۸ ± ۳۵	۱۳۱ ± ۳۵	میانگین افزایش وزن روزانه (کیلوگرم در روز)
NS	۰/۷	۰/۶۷	

پاسخ به درمان گروه فلورفنیکل ۷۴/۷ درصد در مقایسه با گروه تیل مایکوزین ۶۸ درصد اختلاف معنی دار داشت (۲۰) و در مطالعه Jim و همکاران در سال ۱۹۹۹ بر روی UF در دو گروه گوساله که درمان متافلاکسی با فلورفنیکل و یا تیل مایکوزین شده بودند فلورفنیکل با کمتر نمودن خسارات، تلفات کل و تلفات BRD و مزمن شدن بیماری، بهتر از تیل مایکوزین مؤثر بوده است اما دو دارو در موارد برگشت بیماری به نسبت مساوی اثر داشتند (۸). عدم وجود یک معیار دقیق از پیشرفت جراحات وارده بر اثر ابتلا به BRD در بیشتر موارد، ارزیابی کشندگی موارد ابتلا به بیماری تنفسی و پاسخ به درمان را دشوار می سازد (۱). به طور مثال در یک مطالعه از یک گروه گوساله که به عنوان مبتلایان به پنومونی شناسایی شده بودند با کشتار در ۲۲ درصد موارد هیچ گونه شواهدی از پنومونی مشاهده نگردید (۳). امروزه اهم تلاش محققین تدوین این ملاکها و معیارها در درک واقعی شدت جراحات نسجی مبتلایان می باشد تا انتخاب داروهایی که هر روز بر تعداد آنها افزوده می شود. براساس این معیارهای پیشنهادی دامهای که وارد برنامه ارزیابی دارو می شوند در یکی از سه گروه ذیل قرار دارند:

۱- دامهایی که در مراحل بسیار پیشرفته بیماری قرار دارند (که در واقع درمان آنها دیر انجام شده است). این گروه شامل دامهای تازه خریداری شده یا دامهایی با صاحب دام بی تجربه می باشند. پس از درمان این جمعیت انتظار می رود که پاسخ به درمان ضعیف، نسبت بالای کشندگی در مبتلایان همراه با درصد بالایی از موارد مزمن مشاهده گردد. ۲- دامهایی که در مراحل اولیه بیماری قرار دارند این دامها باید درمان شوند هر چند که دامهای این گروه ممکن است بدون درمان بهبود یابند اما با توجه به اینکه هدف از درمان



باکتریایی عفونت اولیه را پوشش داد تعداد گویچه های سفید غالباً در بالاترین مقدار طبیعی حتی به مقداری نیز از حد طبیعی افزایش یافته و ممکن است همراه با انحراف به چپ باشد (۱۷) و یا در پنومونی پاستورلا بی لکونی با منشأ نوتروپنی به علت اثر غیر قابل برگشت پاستورلاها بر نوتروفیل ها گزارش شده است. همچنین Fajt و همکاران مطالعه ای بر روی نمونه های خون تلیسه ها انجام دادند که در این بررسی تفاوت معنی داری در تعداد MCHC, MCH, MCV, RBC تعداد کلی لنفوسیت ها، مونوسیت ها و... پس از تجویز تیل مایکوزین دیده نشد. به علاوه اثر معنی داری بر فاکتورهای نوتروفیل مانند مهاجرت تصادفی نوتروفیل ها، بیگانه خواری و سیتوتوکسوسیتی آنها مشاهده نشد ولی در ۱۲ و ۳۶ ساعت پس از تجویز، تعداد گلبولهای سفید در گروه تیل مایکوزین بیشتر از سایر گروهها منتها در محدوده آزمایشگاهی بود. تعداد نوتروفیل ها نیز در ۱۲ ساعت بعد از تجویز افزایش معنی داری در محدوده آزمایشگاهی خود داشته است (۶). در مطالعه حاضر پارامترهای مورد ارزیابی خون شناختی و بیوشیمیایی گروههای درمانی با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشتند.

نتایج حاصل از پارامترهای ارزیابی شده در این پژوهش نشان داد که اثرات درمانی فلورفنیکل و تیل مایکوزین در گله های تحت مطالعه مشابه بودند.

تشکر و قدردانی

نگارندگان بر خود لازم می دانند از شورای محترم پژوهشی دانشکده و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد به پاس تأمین هزینه های لازم انجام این پژوهش و از همکاری مدیریتهای محترم گاوآردریهای سوران، املاک ملک آستان قدس رضوی و روبراهان تشکر و قدردانی نمایند.

References

1. Apley, M.D. (1997): Antimicrobial therapy of bovine respiratory disease, *Veterinary Clinics of North America, Food Anim. Practice.* 13: 549-574.
2. Apley, M.D. and Fajt, V.R. (1998): Feedlot therapeutics, *Veterinary Clinics of North America, Food Anim. Practice.* 14: 291-313.
3. Apley, M.D. (1999): Respiratory disease therapeutics, In Howard JL, Smith RA, eds, *Current Veterinary Therapy 4, Food Animal Practice, Philadelphia, WB Saunders.* PP: 464-471.
4. Booker, C.W., Jim, G.K., Guichon, P.T., Schunicht, O.C., Thorlakson, B.E. and Lockwood, P.W. (1997): Evaluation of Florfenicol for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada, *Canadian Vet. J.* 38: 555-560.
5. Copeland, S., Hellwig, D.H., Kegley, E.B., Johnson, Z.B., Krumpleman, S., Johnson, Z.B. and Kellogg, D.W. (2000): Evaluation of hospital treatment regimens

در شروع عفونت تنفسی دمای بدن دام به طور قابل توجهی افزایش می یابد (۱۵) و تب خود موجب لرز در مراحل اولیه، افزایش ضربان قلب و تنفس و درجات مختلف بی اشتهاپی و افسردگی و ... می شود (۱۲) در این مطالعه کاهش دمای بدن در روز چهارم با بهبودی علائم بالینی از جمله کاهش ضربان قلب و تنفس همراه بود (۹)، در درمان بیماری تنفسی گوساله ها در مطالعات Scott (۱۵) Smith (۱۶)، Vogel (۲۱) و همکارانشان نیز تیل مایکوزین باعث کاهش معنی دار دمای بدن شده است، به همین ترتیب در مطالعات Varma (۱۹)، Lockwood (۹)، Booker (۸) و همکارانشان پیرو تجویز فلورفنیکل به مبتلایان کاهش معنی دار دمای بدن گزارش گردیده است. همچنین در مطالعه Hoar و همکاران در سال ۱۹۹۸ و در سه مطالعه از پنج مطالعه Varma و همکاران فلورفنیکل و تیل مایکوزین در کاهش دمای بدن بیماران مبتلا به بیماری تنفسی گوساله ها در مقایسه با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشتند (۱۹). در اهمیت دمای بدن به عنوان یک ملاک در ارزیابی نتایج درمان پنومونی بیان شده است که بایستی دمای بدن بیماران حداقل روزی یکبار اخذ شود تا بتوان بر مراحل بیماری و پاسخ دامها به درمان نظارت نمود (۱۲).

اصولاً تظاهرات عینی چون دمای بدن، تعداد تنفس و وزن بدن و تغییرات وزن در طول بیماری شاخص ارزشمندتری در نشان دادن ضایعات نسجی ریوی می باشند تا برخی تظاهرات ذهنی مثل افسردگی و درجه بالینی بیمار، چرا که علی رغم داشتن مهارت و تجربه در شناسایی بیماران، صد درصد روشنگر میزان ضایعات نسجی ریوی و کبدی شدن ریه نمی باشند (۱۱،۱۴) هر چند در مطالعه Reeve - Johnson آمده است که دمای بدن، تعداد تنفس، شاخص بیماری با کبدی شدن ریه در کالبدگشایی به طور معنی داری با هم مرتبط بودند و قویترین شاخص پیشگوی کبدی شدن ریه در کالبدگشایی گوساله ها بعد از عفونت تجربی توسط پاستورلا همولیتیکا تعداد تنفس بوده است (۱۴).

در این بررسی فلورفنیکل و تیل مایکوزین به یک نسبت باعث بهبود شاخص بیماری شده اند. کاهش شاخص بیماری در مطالعه Hoar و همکاران و Varma و همکاران پس از تجویز داروهای فلورفنیکل و تیل مایکوزین تفاوت معنی دار نداشت و هر دو دارو به نسبت مساوی باعث کاهش شاخص بیماری در گوساله های مبتلا به بیماری تنفسی شدند (۷،۲۰) اما در مطالعه Jim و همکاران، مژمن شدن و خسارات بیماری در دام زنده (سه بار برگشت به بیماری اما بدون تلف شدن دام) و در دامهای مبتلا به تب با منشأ ناشناخته (UF) در گروه فلورفنیکل کمتر از تیل مایکوزین بوده است (۸).

افزایش وزن روزانه در این مطالعه همانند مطالعه Hoar و همکاران (۷)، Copeland و همکاران (۵)، در طول ۲۸ روز اختلاف معنی داری بین دو گروه درمانی پس از استفاده از فلورفنیکل و تیل مایکوزین نداشت.

شمارش کامل خون (CBC) یا تجزیه بیوشیمیایی سرم بندرت در تشخیص بیماری تنفسی ارزشمند است. در پنومونی ناشی از ویروسها ممکن است کاهش گویچه های سفید خون مشاهده شود ولی وقتی که پنومونی



- for the University of Arkansas Beef Research facility at Savoy, Arkansas Animal Science Department report 1999. Research Series Arkansas Agricultural Experiment Station. No. 470, 132-134.
6. Fajt, V.R., Apley, M.D., Roth, J.A., Frank, D.A., Skogerboe, T.L., Krael, V.K. and Dayton, A.D. (2000): Effect of Danofloxacin and Tilmicosin on circulating neutrophils in beef heifers. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* Blackweel Sci.Ltd. 23: 181-187.
 7. Hoar, B.R., Jelinski, M.D., Ribble, C.S., Janzen, E.D. and Johnson, J.C. (1998): A comparison of the clinical field efficacy and safety of Florfenicol and Tilmicosin for the treatment of undifferentiated bovine respiratory disease of cattle in western Canada, *Canadian Vet. J.* 39: 161-166.
 8. Jim, G.K., Booker, C.W., Guichon, P.T., Schunicht, O.C., Wildman, B.K., Johnson, J.C. and Lockwood, P.W. (1999): A comparison of Florfenicol and Tilmicosin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada, *Canadian Vet. J.* 40: 179-184.
 9. Lockwood, P.W., Haas, V.D., Katz, T., Varma, K.J., De Haas, V. and Varma, K.J. (1994): Clinical efficacy of Florfenicol in the treatment of bovine respiratory disease in North America. *Proceedings 18th World Buiatrics Congress: 26th Congress of the Italian Association of Buiatrics, Bologna, Italy, August 29 September 2, 1994. Volume 1.* 31-36.
 10. Morck, D.W., Merrill, J.K., Thorlakson, B.E., Olson, M.E., Tonkinson, L.V. and Costerton, J.W. (1993): Prophylactic efficacy of Tilmicosin for bovine respiratory tract disease. *JAVMA. Assoc.* 202: 273-277.
 11. Perino, L.J. and Apley, M.D. (1998): Clinical trial design in feedlots, *Veterinary Clinics of North America, Food Anim. Practice.* 14: 343-365.
 12. Radostits, O.M., Mayhew, I.G. and Houston, D.M. (2000): *Veterinary Clinical Examination*, WB Saunders. PP: 151-170, 299-320.
 13. Radostits, O.M. and Heinrichs, J. (2001): In Radostits OM, ed. *Herd Health: Food Animal Production Medicine*, 3rd ed. WB, Saunders, Philadelphia. PP: 343-397.
 14. Reeve-Johnson, L. (2001): Relationships between clinical and pathological signs of disease in calves infected with *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* type A1, *Vet. Record.* 149: 549-552
 15. Scott, P.R. (1994): Field study of undifferentiated respiratory disease in housed beef calves, *Vet. Rec.* 134: 325-327.
 16. Smith, R.A., Gill, D.R., Ball, R.C. and Van Koeving, M.T. (1994): A comparison of Tilmicosin and Ceftiofur in the treatment of bovine respiratory, *The Bovine Practitioner.* 28: 35-37.
 17. Smith, B.P. (2000): In Smith BP editor, *Large Animal Medicine*, 3rd ed. Mosby year book, St Louis. PP: 27-117, 369-370, 550-678.
 18. Spoo, J.W. and Riviere, J.E. (1995): Chloramphenicol, Macrolides, Lincosamides, Fluroquinolones, Miscellaneous Antibiotic, In Adams HR (Ed), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 7th ed. PP: 82- 854.
 19. Varma, K.J., Sams R.A., Lobell, R.D. and Lockwood, P.W. (1994): Pharmacokinetics and efficacy of a new broad spectrum antibiotic, Florfenicol in cattle, *Schering Plough Animal Health.* PP:102-104
 20. Varma, K.J., Lockwood, P.W., Cosgrove, S.B., and Rogers, E.R. (1999): Pharmacology, safety, and clinical efficacy of Nuflor (Florfenicol) following subcutaneous administration to cattle, *Schering Plough Animal Health Nuflor.* PP: 13-19.
 21. Vogel, G.J., Laudert, S.B., Zimmermann, A., Guthrie, C.A., Mechor, G.D. and Moore, G.M. (1998): Effects of Tilmicosin on acute undifferentiated respiratory tract disease in newly arrived feedlot cattle, *JAVMA. Assoc.* 212: 1919-1924.
 22. Young, C. (1995): Antimicrobial metaphylaxis for undifferentiated bovine respiratory disease, *Compendiumon Continuing Education for the Practicing Veterinarian.* 17: 133-142.

