

به نام خدا

عنوان : میزان تاثیر داروی  
فلورفنیکل ۳۰ درصد ساخت شرکت  
ابوریحان بر پنومونی در نوع گاو

## ۱-۱ تعریف پنومونی

### ۲-۱ طبقه بندی بالینی پنومونی در گاو

۱-۲-۱. پنومونی برونشی

۱-۲-۲. پنومونی متاستاتیک

۱-۲-۳. پنومونی بینابینی

### ۳-۱ ابرونکو پنومونی ها یا بیماری مرکب تنفسی گاو

۱-۳-۱ اپیدمیولوژی

۱-۳-۲ عوامل خطر ساز

۴-۱ عوامل عفونی بیماری تنفسی مرکب گاو

۱-۴-۱ عوامل ویروسی

۱-۱-۴-۱ او ویروس سن سیشیال تنفسی یا RSV

۲-۱-۴-۱ او ویروس پارائفلوانزای تیپ ۳ یا PI3

۳-۱-۴-۱ آدنوویروسها

۴-۱-۴-۱ او ویروس اسهال ویروسی گاو (B.V.D.V)

۲-۴-۱ عوامل باکتریائی

پاستورلاها:

۱-۲-۴-۱ پاستورلامولتوسیدا

۱-۲-۴-۲ مانھیما همولیتیکا

۱-۲-۴-۳ اهموفیلوس سومنوس

۱-۲-۴-۴ امایکو پلاسما و یورو پلاسما

۱-۵ پاتوژنز (بیماریزایی)

۱-۶ تشخیص

۱-۶-۱ یافته های بالینی

۱-۶-۲ یافته های آزمایشگاهی

۷-۱ شناسایی عوامل عفونی

۱-۷-۱ اویروس ها

۲-۷-۱ باکتریها

۳-۷-۱ مایکوپلاسماها

۴-۷-۱ کلامیدیاها

۸-۱ تشخیص تفریقی

۹-۱ درمان

۱-۹-۱ سرکوب جرم یا اجرام عامل بیماری

۲-۹-۱ محدود ساختن واکنشهای التهابی

۳-۹-۱ تصحیح اختلالات مکانیکی

۴-۹-۱ درمان پشیمان و مراقبت از دام

۱۰-۱ کنترل و پیشگیری

۱-۱۰-۱ پیشگیری بهداشتی

۱۱-۱ ساختمان شیمیایی فلورفینکل

۱۲-۱ خواص فارماکودینامیک فلورفینکل

۱۳-۱ فعالیت ضدباکتریایی فلورفینکل

۱۴-۱ خواص فارماکوکینتیک

مواد و روش کار

نتایج

بحث و نتیجه گیری

## ۱-۱ تعریف پنومونی:

پنومونی که به فارسی آنرا ذات الریه و یاسینه پهلو نیز می گویند عبارت است ، از استقرار و تکثیر اجرام بیماریزا در پارانشیم ریه و به دنبال آن ورود سلولهای آماسی (به خصوص نوتروفیلها)، تخریب بافتی و کاهش عملکرد طبیعی ریه .

## ۲-۱ طبقه بندی بالینی پنومونی در گاو

### ۱-۲-۱. پنومونی برونشی :

که از نظر پاتوفیزیولوژی با هجوم اجرام بیماری زا به ریه از طریق دستگاه تنفس مشخص می گردد. این شکل از پنومونی از نظر بالینی با افسردگی، تب، پرخونی سرخرگی غشاهای مخاطی یا پرخونی صلیبه و حضور ضایعات و صداهای غیر طبیعی ریوی که توزیع پشتی شکمی دارد مشخص می شود. پنومونی برونشی حاصل نهایی بیماری تنفسی مرکب نشخوار کنندگان است.



۲-۲-۱. **پنومونی متاستاتیک:** این نوع درگیری ریوی از نظر پاتوفیزیولوژی با حضور آمبولیهای عفونی در ریه که از سایر کانونهای عفونی بدن مثل آبسه های کبدی و ترومبوز ورید میانخالی خلفی منشأ گرفته اند، مشخص می شود. از نظر بالینی، در موارد پنومونی متاستاتیک، نشانه های عفونت مشابه موارد برونکوپنومونی است ولی ضایعات ریوی گسترده و صداهای غیر طبیعی ریه و بروز خونریزی ریوی از علائم بارز این دسته از پنومونی ها می باشد .

۳-۲-۱. **پنومونی بینابینی :** گروه بسیار متنوعی از بیماریهای غیر عفونی می باشند. اگرچه نمی توان عمومیت داد ولی این بیماریها از نظر پاتوفیزیولوژی با واکنش بینابینی که ناشی از خوردن یا استنشاق کردن توکسین یا آلرژن می باشد، مشخص می گردد.

## ۳-۱ برونکوپنومونی ها یا بیماری مرکب تنفسی گاو:

بیماری تنفسی مرکب گاو ماهیت بالینی واحدی است و همان برونکوپنومونی می باشد که مجموعه ای از عوامل عفونی متعدد، اختلالات میزبان و شرایط محیطی آن را به وجود می آورند. در گوساله های نژاد شیری، برونکوپنومونی را غالباً پنومونی آنزئوتیک می نامند و در گوساله های پرواری از اصطلاح تب حمل و نقل استفاده می شود، چرا که بیشترین وقوع برونکوپنومونی پس از انتقال به پرواربندی و بازارهای فروش دام اتفاق می افتد.

۱-۳-۱ اپیدمیولوژی: برونکوپنومونی نشخوار کنندگان بیماری با سبب شناسی چند عاملی است و فقط زمانی رخ می دهد که شرایط خاص میزبان، محیط و عامل عفونی مشخص بیماری حضور داشته باشد

عوامل عفونی زمانی توان ایجاد بیماری پیدا می کنند که دفاع میزبان بخصوص پاکسازی باکتریائی توسط ماکروفاژهای آلوئولی در استرس، کمبودهای تغذیه ای و یا عفونت ویروسهای تنفسی کاهش یابد.

بیماری در گاوهای غیر بالغ بروز می کند و با استرسهای محیطی مثل شلوغی محل زندگی، حمل و نقل و شرایط آب و هوایی ارتباط دارند، در بروز بیماری عوامل میزبان و عوامل حدت باکتری دخالت دارند. درک مشخصات اپیدمیولوژیکی برونکوپنومونی نشخوار کنندگان اساس برنامه ریزی و انجام موفقیت آمیز برنامه های پیشگیری است .

## ■ ۲-۳-۱ عوامل خطر ساز:

■ عوامل خطر ساز میزبان و محیطی برونکوپنومونی گوساله های شیری که مستند شده است عبارتند از:

■ ۱- عدم انتقال کافی ایمنو گلوبولین ها : گوساله ها معمولاً در سنین کمتر از دو ماهگی مبتلا می شوند. انتقال موفقیت آمیز ایمنو گلوبولینها به گوساله نوزاد اساس پیشگیری از پنومونی در این سن و حتی سنین بالاتر می باشد .

■ ۲- کمبودی های تغذیه ای : مشکلات تغذیه ای که گوساله را مستعد ابتلا به پنومونی می کند شامل کمبود انرژی، پروتئین، ویتامین و مواد معدنی مورد نیاز پاسخ ایمنی می باشد. کمبود مس، سلنیوم، روی، منگنز، آهن، ویتامین A و E از اهمیت خاصی برخوردار است.

■ ۳- شرایط نامناسب محیطی

عوامل خطر ساز میزبان و محیطی برونکوپنومونی گوساله های پرواری در سه مرحله فعال می باشند:

۱- در دامداری اولیه:

برخی از اقدامات مدیریتی که در دامداری اولیه (محل تولد گوساله) انجام می گیرد تأثیر زیادی در کاهش وقوع پنومونی گوساله های پرواری دارد. از شیرگیری، تغذیه خاص دوره گوسالگی و

اعمال جراحی معمول در زمان حداقل سه هفته پیش از انتقال دادن به محل پرواربندی، میزان وقوع بیماری را ۲۰ تا ۲۵٪ کاهش می دهد.

۲- در طی حمل و نقل

۳- در مرحله پرواربندی:

عوامل مستعد کننده مربوط به پرواربندی که بر میزان وقوع مرگ و میر گوساله ها تأثیر می گذارد شامل تعداد گوساله ها در هر جایگاه و تفاوت دامداریهای مبدا، تغذیه و شرایط محیطی است.

## ۴- عوامل عفونی بیماری تنفسی مرکب گاو :

### ۱-۴-۱ عوامل ویروسی:

۱-۴-۱-۱ اویروس سن سیشیال تنفسی یا RSV:

۱-۴-۱-۲ اویروس پارائفلوانزای تیپ ۳ یا PI3:

۱-۴-۱-۳ اویروس تورم عفونی بینی و نای گاو (IBR):

۱-۴-۱-۴ آدنوویروسها:

۱-۴-۱-۵ اویروس اسهال ویروسی گاوان (B.V.D.V):

### ۲-۴-۱ عوامل باکتریائی:

پاستورلاها:

## ۱-۲-۴-۱ پاستور لامولتوسیدا:

این جرم سبب سپتی سمی اولیه در دامها می گردد. بعلاوه مهاجم فرصت طلب دستگاه تنفس در انواع دامهاست. پاستور لامولتوسیدا، هم عامل بیماریزای تنفسی اولیه و هم جرم فرصت طلب سیستم تنفسی گاو و گوسفند می باشد. مانهیما (پاستورلا) همولیتیکا و در مرحله بعد پاستور لامولتوسیدا در بیماری تب حمل و نقل اهمیت دارند. هفت بیوتیپ برای پاستور لامولتوسیدا مشخص شده است.

شرایط استرس مانند حمل و نقل، عفونت ویروسی، آب و هوای نامساعد، فقر غذایی و ازدحام می توانند دفاعهای ایمنی و ساختاری را به هم زده و شرایط مناسب تکثیر باکتری را فراهم آورد.

## ۱-۲-۴-۲ مانهیما همولیتیکا :

این باکتری به عنوان یک علت مهم پنومونی در نشخوار کنندگان اهلی شناخته شده است و در سال ۱۹۲۱ در مطالعه سپتی سمی خونریزی دهنده،

شناسائی شد. دارای دو بیوتیپ A و T است و ۱۵ سرو تیپ دارد سوشها با بیوتیپ مشخص می گردند مثلاً A۱.

مانهیمما (پاستورلا) همولیتیکا اغلب مواقع با موارد کشنده برونکوپنومونی مرتبط بوده است تا موارد تحت بالینی این باکتری بصورت همزیست در حلق گاو زندگی می کند. وقوع طبیعی بیماری در گاو در ارتباط با حضور فاکتورهای مستعد کننده مثل حمل و نقل است.

### ۳-۲-۴-۱ هموفیلوس سومنوس:

این باکتری در گاو که باعث بیماری عصبی مننگو آنسفالیت ترومبو آمبولیک می شود، باکتری است بسیار کوچک، گرم منفی، غیر متحرک و فاقد کپسول و پیلی. بسیاری از سندرمها در ارتباط با این باکتری از جمله پنومونی مطرح شده و میزان شیوع آن در حال افزایش است هموفیلوس سومنوس ممکن است عارضه همراه با پنومونی های ویروسی باشد اما مکرراً به صورت انفرادی و اغلب پنومونی بسیار حاد چرکی فیبرینی در دامهای جایگاهی و یا مرتعی اتفاق می افتد، برونشلولیت نکروتیک دهنده، نشانه ثابت آن است



## ۴-۲-۴-۱ مایکو پلازما و یورو پلازما:

از ۵۰ تا ۹۰٪ پنومونی های گاوها، مایکوپلازما همراه با سایر عوامل بیماریزا جدا شده است. مایکو پلازماها جزء پروکاریوتها و کوچکترین موجودات زنده آلی هستند که به صورت مستقل قادر به رشد و تکثیر می باشند. فلور بینی گوساله ها و گاوهای سالم از نظر مایکوپلازما مورد بررسی قرار گرفته است و گونه های مختلفی از مایکوپلازما جدا گردیده است .

بیماریزایی ممکن است از هنگام تولد آغاز شود و ابتدا در بینی، واژن و قسمت های فوقانی دستگاه تنفس و سپس به طور متناوب در قسمت های تحتانی دستگاه تنفس بیماریزا می شود.

گونه های کلامیدیا نیز در ارتباط با بیماری تنفسی گوساله ها مطرح و معمولاً بخشی از عفونت مخلوط با ویروسها و باکتریها می باشد

## ۵- اپاتوژنز (بیماریزایی):

پاستورلا مولتوسیدا، مانه‌یما (پاستورلا) همولیتیکا، هموفیلوس سومنوس ساکنین طبیعی مخاط بینی و حلق می‌باشند ولی در ریه گاو سالم یافت نشده و به عنوان اجرام فرصت طلب شناخته می‌شوند. گوساله‌ها در سنین اولیه مبتلا می‌شوند و این اجرام را به عنوان جزئی از فلور دستگاه تنفسی بالایی حمل می‌کنند. استرس حمل و نقل سبب شکست مکانیسمهای دفاعی می‌گردد و منجر به تکثیر سریع این اجرام می‌شود. طی و پس از حمل و نقل نتیجه کشت سو آب مخاط بینی تعداد زیادی از گوساله‌ها مثبت است. در چنین مواردی، تعداد بسیار زیادی مانه‌یما (پاستورلا) همولیتیکا جدا می‌شود.

## ۶-۱ تشخیص:

### ۱-۶-۱ یافته های بالینی:

در مراحل اولیه پنومونی ویروسی، چهره بالینی متداول شامل افسردگی ملایم و بی اشتها، افزایش درجه حرارت بدن، ترشح سרוزی تا موکوسی چرکی از چشم و بینی، سرفه و افزایش تعداد تنفس می باشد و در حضور پنومونی باکتریایی ثانویه، نشانه های بالینی بسیار شدیدتر می شود. نشخوار کنندگان مبتلا به برونکوپنومونی علائم آماس دستگاه تنفسی و توکسمی را نشان می دهند. دام مبتلا از بقیه دام ها جدا می ایستد و به آخور نزدیک نمی شود و سر و گوش خود را پایین نگه می دارد و کسل بوده و به کندی حرکت می کند. تنفس سریع و سطحی است و سرفه مرطوب وجود دارد. در مراحل بعدی افزایش درجه حرارت تا ۴۰ و ۴۱ درجه سانتی گراد، لاغری دام، تنفس عمیق و دشوار، کشیدگی سر و گردن دیده می شود نوع دیسپنه دمی و بازدمی است، ترشحات بینی و چشمی از سروزی به موکوسی چرکی تبدیل می شود.

## ۲-۶-۱ یافته های آزمایشگاهی:

برخی از ویروسها ممکن است سبب کاهش گویچه های سفید خون شوند، ولی وقتی که پنومونی باکتریائی عفونت اولیه را پوشش میدهد، تعداد گویچه های سفید غالباً در بالاترین مقدار طیف طبیعی تا مقداری افزایش یافته همراه با انحراف به چپ می باشد.

عفونت اولیه ویروسی ممکن است سبب لکوپنی شود و تهاجم باکتریائی منجر به لکوسیتوز، انحراف به چپ و افزایش فیبرینوژن خون می گردد. فشار اکسیژن سرخرگی یک مقیاس مفید است که توانایی ریه ها را برای تبادل اکسیژن نشان می دهد و تغییر آن حاکی از صدمه ریوی است. آنالیز گاز خون به نظر می رسد که با ارزشترین معیار در ارزیابی بیماری تنفسی مزمن در گوساله ها باشد. از تستهای سرولوژیک در مقیاس وسیعی استفاده می شود تست الیزا حساس و اختصاصی تلقی می شود و در ضمن سادگی زود به جواب می رسد.

## ۷-۱ شناسایی عوامل عفونی:

### ۷-۱-۱ اویروس ها:

برای شناسایی ویروس ها از روشهای: الف- جدا سازی ویروس  
ب- ردیابی پادگن های ویروسی ج- ردیابی اسید نوکلئیک ویروسی  
د- تشخیص سرم شناسی، استفاده می شود .

### ۷-۲-۱ باکتریها:

برای شناسایی و جداسازی باکتری می توان از محیطهای کشت استفاده نمود، البته برای نمونه برداری باید از گاوهای درمان نشده نمونه اخذ کرد. نمونه های مناسب برای کشت باکتریائی، سواب بینی حلقی و نایی، نمونه حاصل از پونکسیون نای و شستشوی برونشی آلئوئولی یا مایعات حاصل از پونکسیون ریه، می باشند.

کشت نمونه در محیطهای ژلوز خوندار و مک کانکی صورت می گیرد .

همچنین تست الیزای اختصاصی، برای تیپ باکتری ابداع شده و اگر از روش IgG2 الیزا استفاده شود نتایج بهتر خواهد بود .

### ۳-۷-۱ مایکوپلازماها:

برای جدا سازی این اجرام نیاز به محیط کشت خاص مثل فریزر و های فلیکس و تی-مایکوپلازما می باشد.

اجرام جدا شده را می توان با استفاده از آنتی سرم خاص و انجام آزمایش ممانعت از رشد و معاینه ایمونوفلورسانس به طور اختصاصی شناسائی کرد.

### ۴-۷-۱ کلامیدیایها:

اجرام کلامیدیایی را می توان با رنگ آمیزی گیمنز یا روش ایمونوفلورسانس در گسترش و مقاطع تهیه شده از بافت نشان داد.

## ۸-۱ تشخیص تفریقی:

در تشخیص تفریقی باید به بیماریهای زیر توجه کنیم: ۱- پنومونی گرمی  
۲- پنومونی حاد باکتریائی ۳- پنومونی استنشاقی ۴- پنومونی بینا بینی حاد ۵-  
عفونتهای ویروسی خالص ۶- دیستروپی عضلانی ۷- نقص های مادرزادی  
قلب ۸- سالمونلوز ۹- دیفتری گوساله.

## ۹-۱ درمان:

در درمان دامهای مبتلا به برونکوپنومونی چهار هدف باید منظور شود:  
۱- سرکوب جرم یا اجرام عامل ۲- محدود ساختن واکنشهای التهابی  
۳- تصحیح اختلالات مکانیکی ۴- درمان پشتیبان و مراقبت و پرستاری  
مناسب از دام بیمار.

## ۹-۱-۱ سرکوب جرم یا اجرام عامل بیماری:

بدنبال تغییرات اساسی و در مدیریت دامداری در جهت اصلاح نقصها،  
آنتی بیوتیکها امید اصلی درمان هستند.

آنتی بیوتیکهای متداول در درمان پنومونی گوساله ها در جدول شماره ۲ آمده است. برای درمان ضد ویروسی و تقویت ایمنی می توان از انترفرون استفاده کرد، همچنین لوامیزول و ایزوپری نوزین برای تحریک دستگاه ایمنی بکار رفته است.



## جدول شماره ۲: آنتی بیوتیکهای متداول در درمان پنومونی گوساله ها

فواصل درمانی (ساعت)	راه تجویز	دوز mg/kg	نوع دارو
۱۲	SC,IM	۱۱	آموکسی سیلین
۲۴	IM	۱/۱	سفتی فور
۲۴	SC,IM	۵-۱۰	اکسی تترا سایکلین
۲۴	IM	۱۰-۱۸	تایلوزین
۲۴	SC,IM	۱۵۰-۲۰۰	سولفانامید
۷۲	SC	۱۰	تیل میکوزین
۲۴	SC	۳-۵	انروفلوکساسین

## ۲-۹-۱ محدود ساختن واکنشهای التهابی:

از داروهای استروئیدی یا ضد التهابهای غیر استروئیدی استفاده می شود، دسته اول به خاطر اثر سوء روی سیستم دفاعی و ایمنی توصیه نمی گردند. از دسته دوم فلونیکسین مگلو مین اثرات سودمندی داشته است، و نیز اسید استیل سالیسیلیک (آسپرین)، فنیل بوتازون و ایبوپروفن نیز در درمان بیماریهای تنفسی مفید گزارش شده است.

## ۳-۹-۱ تصحیح اختلالات مکانیکی:

تصحیح این اختلالات، کار و انرژی صرف شده برای تنفس را کاهش می دهد و تبادل گاز را بهبود می بخشد از منبسط کننده های برونش مثل کلن بوترول و آمینوفیلین استفاده شده است برای افزایش تصفیه موکوسی مژه ای از داروهائی چون برم هگزین و دیفن هیدرامین هیدرو کلراید می توان بهره برد.

## ۴-۹-۱ درمان پشْتیبان و مراقبت از دام:

در حین بیماری بسیاری از دامها کم اشتها یا بی اشتها هستند و تجویز مولتی ویتامین بویژه گروه B برای درمان رفع کمبودهای موقتی مؤثر است، همچنین ویتامین A در ترمیم بافت اپیتلیال نقش دارد. مایع درمانی و تأمین انرژی، بستر تمیز و خشک، کنترل رطوبت و دما، تهویه و رعایت بهداشت در بهبود دامها مهم هستند.

## ۱۰-۱ کنترل و پیشگیری:

پیشگیری در دو جهت بهداشتی و طبی مورد توجه قرار می گیرد.

### ۱-۱۰-۱ پیشگیری بهداشتی:

اثرات سوء عوامل مستعد کننده و مولد استرس را با استقرار شرایط مناسب به حداقل ممکن محدود می نماییم. رسیدگی به تغذیه دام، بهداشت جایگاه، یافتن دام بیمار و جدا سازی آن و درمان زود هنگام، بیماری را کنترل می کند. رعایت تهویه، دما، رطوبت مطلوب و جلوگیری از ازدحام همگی در کاهش بیماری مؤثرند.

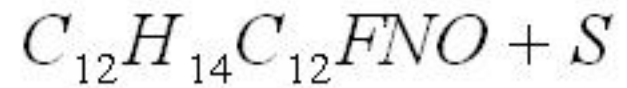
به دو دسته پیشگیری شیمیایی و ایجاد ایمنی تقسیم می شود تجویز آنتی بیوتیک به مدت طولانی و در غذا از استقرار باکتریهای بیماریزا پیشگیری می نماید. در موارد ایجاد ایمنی، ایمنی فعال با تجویز واکسنهای مجاز فراهم می شود، ایمنی غیر فعال نیز با صرف آغوز و یا تجویز سرمهای هیپرایمون می تواند به پیشگیری و کاهش وقوع بیماری کمک نماید.

## ۱۱- ساختمان شیمیایی فلورفنیکل :

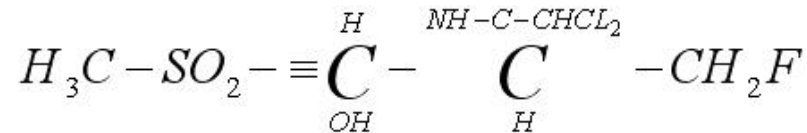
فلورفنیکل یک ترکیب تیامفنیکل فلور دار شده است که به عنوان داروی دامپزشکی مورد استفاده قرار گرفته است که فرمول شیمیایی آن به صورت:

ACETAMID,2,2-DIHIDRO-N-[L-(FLOUROMETHYL)  
-2-HYDROXY-2-[4-(METHYL SULFONYL)  
PHENYL] ETHYL]-[R-(R-S)

فرمول کلی آن به صورت:



وزن مولکولی آن ۳۵۸.۲۱. فعالیت آن محلول در آب می باشد.



## ۱۲-۱ خواص فارماکودینامیک فلورفنیکل

فلورفنیکل از سنتز پروتئین در باکتری ها و به میزان کمتری در سلول های یوکاریوت جلوگیری به عمل می آورد. دارو به طور ابتدایی و قابل برگشت به تحت واحد ریبوزوی ۵۰S متصل شده و از رشد باکتری جلوگیری می کند. این عمل از الحاق اسید آمینه انتهایی آمینو اسیل به یکی از محل های اتصال روی ریبوزوم جلوگیری می کند .

همچنین دارو می تواند از سنتز پروتئین های میتوکندری در سلول های پستانداران جلوگیری کند که احتمالاً به علت مشابهت ریبوزوم های میتوکندری می باشد که هر دو مورد ۷۰S می باشد. فلورفنیکل با ممانعت از فعالیت آنزیم پپتیدیل ترانسفراز از تشکیل پل های پپتیدیل جلوگیری می کند.

## ۱۳-۱ فعالیت ضدباکتریایی فلورفینکل:

فلورفینکل در خارج از بدن معمولاً باکتریواستاتیک است ولی در داخل بدن با غلظت های خیلی زیاد ممکن است بر رو برخی باکتری ها اثر باکتری سیدی داشته باشد.

فلورفینکل آنتی بیوتیک وسیع الطیف می باشد که برای درمان و پیشگیری از عفونت های ناشی از اثر باکتری های گرم مثبت و منفی جدا شده از حیوانات اهلی مورد استفاده قرار می گیرد این ترکیب از لحاظ فعالیت بسیار شبیه کلرامفنیکل است ولی با این تفاوت که کم خونی آپلاستیکی که توسط کلرامفنیکل در انسان به وجود می آید به وسیله فلورفینکل ایجاد نمی شود.

فلورفینکل یک آنتی بیوتیک بسیار مناسب برای درمان عفونتهای دستگاه تنفس می باشد. باکتری های گرم منفی که فلورفینکل در آن ها مؤثر است عبارت است از اشرشیاکلی، پاستورلا مولتی سیدا، مانهیما همولیتیکا، هموفیلوس سومنوس و اکتینوباسیلوس پلوروپنومونیا، باکتری های گرم

مثبت آرکانو باکتریوم پیوژنز، گونه‌های اسپریتوکوک، گونه‌های استافیلوکوک و گونه‌های کلستریدیدیم و فوزو باکتریوم نکروفروم. همچنین فلورفینکل بر روی مورکسلا بویس که باعث ایجاد التهاب توأم قرنيه و ملتحمه می‌شود بسیار مؤثر است.

## ۱۴-۱ خواص فارماکوکینتیک :

در نشخوارکنندگان به علت تفاوت‌های فیزیولوژیک تشریحی در دستگاه گوارش جذب فلورفینکل از روده به طور مشخص با دیگر حیوانات متفاوت است. متابولیزه شدن دارو توسط میکروفلور شکمبه بالغین بسیار سریعتر از جذب آن صورت می‌گیرد و این مکانیسم در گوساله‌ها در ۹ هفتگی صورت می‌پذیرد. حتی قبل از این سن دارو به میزان کافی از پیش معده‌ها جذب نمی‌شود تجویز خوراکی ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن در گوساله‌های یک هفته‌مقادیر پلاسمایی ۵ میکروگرم در هر میلی لیتر ایجاد نموده است. با



افزایش سن افزایش در توانایی جذب سریعی وجود دارد بنابراین به منظور ایجاد اثرات عمومی فلورفنیکل بایستی که دارو به صورت تزریقی در نشخوار کنندگان تجویز شود.

۳۰-۴۶ درصد فلورفنیکل در جریان گردش خون به پروتئین های پلاسما متصل می گردد که بسته شدن آن به پروتئین خون به غلظت دارو بستگی ندارد. لذا بخش زیادی از دارو به شکل آزاد فعال بوده و می تواند از بین دیواره های مشبک مویرگها به مایع بافتی خارج سلولی منتشر شود.

در نشخوار کنندگان فلورفنیکل در کبد و همچنین توسط میکروفلور شکمبه متابولیزه شده و بخش عظیمی از دارو به صورت متابولیت های غیر فعال از ادرار دفع می شود و در نتیجه برای درمان عفونتهای ادراری پیشنهاد شده است.

## مواد و روش کار :

به منظور تعیین میزان اثر بخشی داروی فلورفنیکل تزریقی (شرکت داروسازی ابوریحان ، تهران ، ایران) در درمان پنومونی و پرونکوپنومونی گاو و گوساله ، کار آزمایشی بالینی انجام گرفت . مطالعه فوق در طی فصول پاییز و اوایل زمستان ( مهرماه تا دی ماه ) سال ۱۳۸۴ در دامداری های پرواری واقع در شهرستان گرمسار انجام گرفته جمعاً ۷۵ راس دام بیمار واقع در ۳ دامداری شهرستان گرمسار تحت درمان قرار گرفتند .

قبل از انجام امور درمانی و تجویز داروهای مورد مطالعه ، دامها مورد معاینه قرار گرفتند و علائم حیاتی آنها ( در صورت ابتلا به پنومونی و یا برونکوپنومونی ) در پرسشنامه هایی که قبلاً تهیه گردیده بود ، ثبت گردید . نمونه فرم مورد استفاده در صفحه ۴۴ مشاهده می شود .

علائم حیاتی غیر طبیعی که ملاک ارزیابی دام از جهت ابتلا به درگیری ریوی (BRD) یا به عبارتی پنومونی و یا برونکوپنومونی بود شامل :

1. درجه حرارت بالای ۲/۳۹

2. افزایش تعداد حرکات تنفس در دقیقه ( هایپرپنه و پلی پنه )

3. حضور سرفه

4. وجود ترشحات بینی غیر طبیعی

دامها در دو گروه درمانی تحت مطالعه قرار گرفتند . برای مقایسه و ارزیابی اثر داروی مورد مطالعه ( فلورفینیکل ) از داروی اکسی تتراسیکلین ( ۱۰٪ تزریقی ساخت شرکت داروسازی رازک، تهران ، ایران ) استفاده گردید . علت تجویز اکسی تتراسیکلین به عنوان مقایسه ، طیف اثر ادعا شده توسط شرکت سازنده برای داروی فلوفنیکل بود . به جهت اینکه داروی فلورفینیکل بر اساس اطلاعات شرکت سازنده تاثیری روی مایکوپلازماها ندارد بنابراین جهت مقایسه بایستی از ترکیبی استفاده می گردید که چنین تاثیری نداشته باشد و از آنجائیکه اکثریت داروهای رایج مورد استفاده در درمان BRD ( لینکواسپکتین ، سولفامتو کسازول ، تری متوپریم ، تیل مایکوزین )

طیف ضد مایکوپلاسمایی نیز دارند، از اکسی تتراسیکلین گردید. در گروه درمان (فلورفنیکل) تجویز دارو به روش تزریق داخل عضلانی به میزان  $20 \text{ mg/kg}$  دوبار به فاصله ۴۸ ساعت ترجیحاً داخل عضله گردن انجام پذیرفت. در گروه مقایسه و یا شاهد (اکسی تتراسیکلین) تجویز دارو به میزان  $10 \text{ mg/kg}$  به روش داخل عضلانی و به مدت ۳ روز با فاصله ۲۴ ساعت انجام پذیرفت. هیچکدام از دامهای دو گروه تحت مطالعه تحت درمان با داروی دیگری (ضد التهابی اعم از استروئیدی و یا غیر استروئیدی، ویتامین ها و ...) قرار نداشتند و در هر گروه مورد مطالعه طی یک هفته پس از آخرین تزریق مراجعه مجدد به دامداری جهت ارزیابی نتیجه درمان صورت پذیرفت و علائم حیاتی مجدداً در پرسشنامه های فوق ثبت می گردید. در صورت عدم بهبودی دامها در هر یک از گروهها از داروی دیگری بنام سفتیوفورسدیم (اکسنل، ساخت شرکت دارو سازی Pfizer) جهت درمان کامل و بهبودی دام استفاده می گردید.

■ بسمه تعالی

■ پرسشنامه بررسی بالینی داروی فلورفنیکل

■ نام دامداری : ظرفیت : آدرس دامداری :

■ الف : مشخصات دام : ۱- کد : ۲- نوع دام : گاو :

■ گوسفند : بز :

■ ۳- جنس نر : ماده : ۴- سن ( برحسب ماه ) :

■ ۵- وزن تقریبی (kg) :

■ ب : مشخصات بیماری تشخیص داده شده :

■ ۱- نام بیماری : ۲- تاریخ شروع بیماری : ۳- تاریخ تشخیص بیماری :

■ ۴- درجه حرارت : ۵- تعداد ضربان قلب : ۶-

■ تعداد تنفس :

■ ۷- سایر یافته های بالینی ( بطور مشروح ذکر شود ) :

.....

.....

.....

.....

■ ج : وضعیت درمان :

■ ۱- طول دوره درمان (روز) شده (در هر تزریق) :  
■ ۲- میزان داروی تجویز

■ ۳- آیا با استفاده از دارو بیماری دام درمان شده است ؟ کامل  
تأخیری خیر

■ ۴- در صورت بهبودی ، زمان صرف شده از شروع درمان تا بهبودی دام  
چند روز بوده است ؟

■ ۵- آیا در طول مدت استفاده ( یا پس از آن ) از این دارو عوارض جانبی  
مشاهده شده است ؟ بله  
خیر

■ ۶- اگر «بله» نوع عوارض ذکر شود :

■ د: وضعیت بالینی پس از دوره درمان :

■ ۱- درجه حرارت :  
■ ۲- تعداد ضربان قلب :  
■ ۳- تعداد

تنفس :  
۴- سایر علائم :

## نتایج :

تمامی ۷۵ رأس گاو بیمار مورد مطالعه در کار آزمایشی بالینی حاضر نر بوده و مبتلا به پنومونی (که عمدتاً ناشی از تب حمل و نقل) بودند. کیفیت اثر دو دارو و در درمان این بیماری ها از توزیع مشابهی برخوردار بوده است.

فاصله زمانی بروز علائم بالینی تا تشخیص بیماری ۴-۱ روز با میانگین ۵/۲ روز ( $SD=۰۶/۱$ ) می باشد و در گروه های بهبود یافته و بهبود نیافته از هر دو دارو، میانگین مذکور تفاوتی را نشان نمی دهد. درصد بهبودی دامهای تحت مطالعه، در جدول شماره یک آمده است. همانطور که مشاهده می شود، درصد بهبودی کامل در استفاده از فلور فنیکل، بیشتر از گروه مقایسه می باشد ولی در مجموع اختلاف معنی داری در نتیجه استفاده از این دو دارو مشاهده نمی شود.

تمامی ۵۰ رأس دام مبتلا به پنومونی در گروه درمان با فلور فنیکل، به روش داخل عضلانی و با تکرار فاصله ۴۸ ساعت مورد درمان قرار گرفتند علائم حیاتی در مورد هر دو دارو تحت مطالعه قبل و بعد از تجویز دارو در دامهای بهبود یافته (کامل و نسبی) بطور معنی داری کاهش یافته است

■ و حال آنکه در دامهای بهبود نیافته این کاهش مشاهده نمی شود (جدول ۲ و ۳).

■ در کل دامهای تحت مطالعه بر اساس نتایج بدست آمده از درمان بر حسب کیفیت تأثیر داروها (کامل، نسبی، عدم بهبودی) و وضعیت علائم حیاتی مورد بررسی آماری قرار گرفتند و مشخص گردید که قبل از درمان فقط درجه حرارت بین ۳ گروه دارای تفاوت می باشد ولی پس از درمان اختلاف بین نتایج مختلف درمانی معنی دار می باشد (جدول شماره ۴) که ناشی از کیفیت متفاوت تأثیر داروها می باشد. در هیچکدام از دام های تحت مطالعه عوارض جانبی مشاهده نگردید.



■ **جدول شماره ۱۵:** توزیع فراوانی مطلق و نسبی اثر بخشی داروها

فلورفنیکل تزریقی و اکسی

■ **تتراسیکلین ۱۰٪ در درمان پنومونی و برونکو پنومونی گاو**

جمع		عدم بهبودی		بهبودی نسبی		بهبودی کامل		اثر بخشی دارو
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱۰۰	۵۰	۲۰	۱۰	۱۰	۵	۷۰	۳۵	فلورفنیکل
۱۰۰	۲۵	۳۰	۸	۱۰	۲	۶۰	۱۵	اکسی تتراسیکلین
				$\chi^2 = ۰/۹۳$		$df = ۲$		$NS$

■ **جدول شماره ۲:** توزیع میانگین (انحراف معیار) و آنالیز آماری علائم حیاتی ۴۰ راس دام بیمار تحت مطالعه، قبل و بعد از درمان با فلورفینیکل تزریقی

بهبودی نیافته: ۱۰ راس			بهبودی یافته: ۴۰ راس (کامل و نسبی)			نتیجه درمان
H	R	T	H	R	T	علائم حیاتی
						زمان / آنالیز
۹۷/۳	۶۷/۵	۴۰/۲	۹۳/۴	۷۳/۳	۴۰/۲	قبل از درمان
(۱۸/۳)	(۲۵/۲)	(۰/۵۷)	(۲۲/۲)	(۱۷/۴)	(۰/۲۵)	
۸۷/۱	۶۳/۴	۳۹/۸	۸۰/۴	۳۳/۲	۳۸/۱	بعد از درمان
(۱۰/۲)	(۱۰/۲۵)	(۰/۵۲)	(۷/۹)	(۱۲/۳)	(۰/۸۷)	
-۰/۷۵	-۰/۳۲	۳/۲۲	۱۰/۸۷	۹/۹۵	۱۵/۳۵	t
NS	NS	NS	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	p-value

■ **T:** دمای بدن بر حسب درجه سانتی گراد **R:** تعداد تنفس در دقیقه **H:** تعداد ضربان قلب در دقیقه

■ **جدول شماره ۳:** توزیع میانگین (انحراف معیار) و آنالیز آماری علائم حیاتی ۲۵ راس دام بیمار تحت مطالعه، قبل و بعد از درمان با اکسی تتراسیکلین ۱۰٪ تزریقی

بهبودی نیافته: ۸ راس			بهبودی یافته: ۷ راس (کامل و نسبی)			نتیجه درمان علائم حیاتی زمان / آنالیز
H	R	T	H	R	T	
۹۴/۵ (۱۲/۲)	۶۹/۲ (۷/۳)	۳۹/۸ (۰/۴۴)	۹۰/۲ (۸/۲)	۷۳/۳ (۱۰/۲)	۴۰/۲ (۰/۵۲)	قبل از درمان
۸۸/۲ (۱۳/۳)	۶۰/۳ (۹/۱)	۳۹/۴ (۰/۵۲)	۹۱/۳ (۷/۴)	۳۷/۹ (۸/۴)	۳۹/۲ (۰/۲۵)	بعد از درمان
۰/۴۸	۰/۷۸	-۰/۲۲	۲/۰۴	۹/۷۴	۹/۱۸	t
NS	NS	NS	۰/۰۶۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	p-value

■ **T:** دمای بدن بر حسب درجه سانتی گراد **R:** تعداد تنفس در دقیقه **H:** تعداد ضربان قلب در دقیقه

■ **جدول شماره ۴:** آنالیز واریانس علائم حیاتی ۷۵ رأس گاو و گوساله مبتلا به پنومونی و برونکوپنومونی درمان شده با فلورفنیکل و اکسی تترا سایکلین در زمان های قبل و بعد از درمان بر اساس کیفیت درمان

بعد از درمان			قبل از درمان			نتیجه درمان علائم حیاتی برآورد
H	R	T	H	R	T	
۴/۹۷	۱۷/۳۶	۳۳/۱۳	۱/۵۴	۱/۶۶	۹/۴	F
۰/۰۰۰۰۱	۰/۰۰۰۰۱	۰/۰۰۰۰۱	۰/۲۱	۰/۹۱	۰/۰۰۰۰۱	p-value

■ **T:** دمای بدن بر حسب درجه سانتی گراد **R:** تعداد تنفس در دقیقه **H:** تعداد ضربان قلب در دقیقه

## بحث و نتیجه گیری

تاکنون مطالعات و بررسی های کمی روی اثر داروی فلورفنیکل بر بیماریهای دستگاه تنفسی گاو صورت گرفته که در ذیل به صورت اجمالی به بررسی آن می پردازیم.

ساکی و همکارانش (۲۰۰۳) فعالیت داخل آزمایشگاهی فلورفنیکل را علیه عوامل بیماری زای دستگاه تنفسی گاو و خوک مورد بررسی قرار دادند. اثرات آنتی بیوتیک فلورفنیکل روی ۷۵۶ نمونه باکتریایی جدا شده از دستگاه تنفسی گاو و خوک در شرایط آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی نشان داده شد که فلورفنیکل در شرایط آزمایشگاه دارای فعالیت علیه باکتری های پاستورلامولتوسیدا، مانهیما همولیتیکا، اکتینوباسیلوس، پلوروپنومونیا و استرپتوکوکوس است.

جیم و همکارانش (۱۹۹۹) به بررسی مقایسه تأثیر فلورفنیکل با تیل مایکوزین در درمان تب با منشأ نامشخص در گوساله های پرواری در کانادا پرداختند. در این بررسی از ۱۰۸۰ راس گوساله تازه از شیر گرفته که مبتلا به تب با منشأ نامشخص بودند در دو گروه استفاده شد.

■ در گروه درمانی (۵۴۴رأس) از داروی فلورفینیکل تزریقی به صورت داخل عضلانی به میزان  $20\text{ mg/kg}$  به فاصله زمانی ۴۸ ساعت و در گروه مقایسه (۵۳۶رأس) از داروی تیل مایکوزین یکبار به روش زیر جلدی به میزان  $10\text{ mg/kg}$  استفاده شد. نتیجه مطالعه نشان داد که فلورفینیکل تأثیر درمانی بالاتری نسبت به تیل مایکوزین در درمان تب با منشأ نامشخص و کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری های تنفسی دارد.

■ اصلاح و همکارانش (۲۰۰۲) تأثیر بالینی فلورفینیکل در درمان عفونتهای دستگاه تنفسی گوساله ها را در کشور ترکیه مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه از ۲۷ رأس گوساله ۱ تا ۶ ماهه که مبتلا به عفونتهای دستگاه تنفسی بودند استفاده شد. به گوساله های بیمار داروی فلورفینیکل به صورت داخل عضلانی به میزان  $20\text{ mg/kg}$  به فاصله زمانی ۴۸ ساعت تزریق شد. از ۲۷ رأس گوساله، ۲۳ رأس به طور کامل بهبود پیدا کردند، یک رأس تلف شد و سه رأس نیز هیچ گونه بهبودی نشان ندادند. نتیجه این مطالعه نشان داد که فلورفینیکول تأثیر بسیار مثبتی (باعث بهبودی ۲۳ رأس از گوساله های مبتلا) در درمان عفونتهای دستگاه تنفسی در گوساله ها دارد.

■ مطالعه‌ی حاضر به بررسی تأثیر آنتی بیوتیک فلورفینیکل در درمان پنومونی در گاو می‌پردازد که روی ۵۰ راس گاو مبتلا به BRD انجام گردید. در یک گروه فلورفینیکل با دوز و توصیه شرکت سازنده به عنوان آنتی بیوتیک موثر بر علیه BRD مورد استفاده قرار گرفت (گروه درمان). در گروه دیگر از اکسی تتراسیکلین ۱۰٪ تزریقی (شرکت داروسازی رازک)، به عنوان مقایسه مورد استفاده قرار گرفت (گروه کنترل). همانگونه که از جدول شماره ۱ مشخص می‌گردد از ۵۰ راس گاو مبتلا به BRD که تحت درمان با فلورفینیکل بودند، ۳۵ راس بهبودی کامل یافتند که شامل ۷۰ درصد موارد می‌باشد تعداد ۱۰ راس بهبودی نیافتند که ۲۰٪ موارد را شامل می‌گردد و تعداد ۷ راس نیز بهبودی نسبی نشان دادند که ۱۰٪ موارد مبتلا بودند. از ۲۵ راس دام مبتلا به BRD نیز که تحت تجویز اکسی تتراسیکلین قرار داشتند ۱۵ راس بهبودی کامل را نشان دادند (۶۰ درصد) ۷ راس عدم بهبودی (۳۰ درصد) و ۲ راس بهبودی نسبی داشتند (۱۰ درصد) با اینکه موارد

■ بهبودی کامل در گروه درمان نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده (۷۰ درصد در مقایسه با ۶۰ درصد) (آنالیز آماری هیچگونه اختلاف معنی داری را بین دو گروه از نظر بهبودی گاوهای مبتلا به BRD نشان نداد ( $P > 0.05$ ). در مطالعه حاضر تجویز فلورفنیکل در دامهای مبتلا به BRD منجر به بهبودی کلیه علائم حیاتی غیر طبیعی گردید. بطوریکه از جدول دو مشخص می باشد میانگین درجه حرارت رکتومی گاوهای مبتلا قبل از تجویز دارو ۲/۴۰ درجه سانتیگراد بود که پس از تجویز داروی فوق به ۱/۳۸ سانتیگراد تقلیل یافت و کاهش حدود ۱/۲ درجه سانتیگراد در درجه حرارت رکتوم مشاهده گردید. آزمون آماری t اختلاف معنی داری را بین میانگین درجه حرارت رکتوم گروه درمان قبل و بعد از درمان با فلورفنیکل مشخص نمود ( $P < 0.05$ ). همچنین تعداد حرکات تنفسی گاوهای مبتلا به BRD در گروه درمان قبل از تجویز ۳/۷۳ حرکت در دقیقه بود که پس از تجویز داروی فوق ۲/۳۳ حرکت در دقیقه تقلیل یافت.



- آزمون t نیز اختلاف معنی داری را بین میانگین تعداد حرکات تنفسی قبل و بعد از درمان با فلور فنیکل مشخص نمود ( $P < 0.05$ ). همچنین تعداد ضربان قلب در دقیقه در گاوهای مبتلا به BRD در گروه درمان قبل از تجویز ۴/۹۳ حرکت در دقیقه بود که پس از تجویز داروی فوق به ۴/۸۰ حرکت در دقیقه کاهش یافت و تاکی کاردی مشاهده شده در دامهای مبتلا برطرف گردید. در گروه کنترل نیز کاهش مشخص درجه حرارت (از ۲/۴۰ به ۲/۳۹) و تعداد حرکات تنفس (از ۳/۷۳ به ۹/۳۷) در دامهای بهبود یافته، قبل و بعد از درمان با اکسی تتراسیکلین مشاهده گردید.
- انجام آنالیز آماری t نیز اختلاف معنی داری در درجه حرارت و حرکات تنفس قبل و بعد از تجویز اکسی تتراسیکلین در دام های بهبود یافته از BRD نشان داد. ( $P < 0.05$ ).
- اما اختلاف آماری قابل توجهی در تعداد ضربان قلب قبل و بعد از درمان مشاهده نگردید ( $P < 0.05$ ).

با مراجعه به جدول ۲ و ۳ مشخص می شود که کاهش درجه حرارت در گروه درمان شده توسط فلور فنیکل (۱/۲) سانتی گراد بیشتر از گروه درمان شده توسط اکسی تتراسیکلین (۱ سانتی گراد) بوده است و بطور معنی داری کاهش درجه حرارت در گروه فلور فنیکل بیشتر از گروه اکسی - تتراسیکلین بوده است ( $P < 0.05$ ).