فهرست مطالب

عنوان صفحه

خلاصه فارسی..... الف

مقدمه..... ج

فصل اول، کلیات.....۱

۱-۱ آناتومی غدد پستانی ۱

۱-۱-۱ سیستم معلقه پستانی ۳

۱-۱-۲ ساختار غدد پستان ۴

۱-۱-۳ خونرسانی و گردش لنف ۶

۱-۱-۳-۱ شریان ۷

۱-۱-۳-۲ وریدها ۷

۱-۱-۳-۳ گردش لنف ۷

۱-۱-۴ عصب رسانی ۷

۱-۲ بافت شناسی ۹

۱-۳ تکامل و رشد پستان ۱۳

۱-۴ ایمنی پستان ۱۵

۱-۴-۱ مکانیسم های دفاعی غیر اختصاصی ۱۶

۱-۴-۲ مکانیسم های دفاعی اختصاصی پستان ۱۹

۱-۲-۴-۱ لنفوسیت ها ۱۹

۲-۲-۴-۱ فاگوسیت کننده ها ۲۰

۳-۲-۴-۱ ایمنوگلوبولین ها ۲۳

۵-۱ تولید شیر..... ۲۵

۶-۱ ترکیبات شیر..... ۲۹

۷-۱ آغوز..... ۳۲

۸-۱ اورام پستان و عوامل آن ۳۴

۱-۸-۱ عوامل ورم پستان ۳۴

۱-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای اصلی ۳۴

۱-۱-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای واگیردار ۳۵

۱-۱-۱-۱-۸-۱ ورم پستان استافیلوکوکوس آرئوس ۳۵

۱-۱-۱-۱-۱-۸-۱تشخیص آزمایشگاهی..... ۳۶

۲- ۱-۱-۱-۸-۱ ورم پستان استرپتوکوکوس آگالاکتیه ۳۸

۲-۱- ۱-۱-۱-۸-۱ تشخیص آزمایشگاهی ۳۸

۳-۱-۱-۱-۸-۱ ورم پستان مایکوپلاسمایی ۳۸

۲-۱-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای محیطی ۳۹

۱-۲-۱-۱-۸-۱ ورم پستان کلی فرمی ۳۹

۲-۲-۱-۱-۸-۱ ورم پستان استرپتوکوکوسی ۴۰

۲-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای فرعی ۴۱

۳-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای غیر معمول ۴۱

فهرست مطالب

۱- ۳-۱-۸-۱ورم پستان آرکانوباکتر پیوژنز ۴۲

۲- ۳-۱-۸-۱ ورم پستان لپتوسپیروزی ۴۳

فصل دوم، پیشینه تحقیق..... ۴۴

۱-۲ دوره خشکی ۴۵

۲- ۲درمان دوره خشکی ۴۷

۳-۲درمان انتخابی دوره خشکی ۵۲

۴-۲درمان عمومی دوره خشکی ۵۳

۱-۴-۲تایلوزین ۵۶

۲-۴-۲ انروفلوکساسین ۵۸

فصل سوم،مواد و روش کار..... ۶۱

۱-۳ زمان و مکان ۶۲

۲-۳ دام های مورد آزمایش ۶۲

۳-۳ مواد مورد نیاز ۶۴

۴-۳ روش نمونه گیری ۶۴

۵-۳ روش های تشخیص آزمایشگاهی ۶۵

۶-۳ روش های آماری ۶۸

فصل چهارم، نتیجه و بحث ۷۳

۱-۴ نتیجه ۷۰

۲-٤ بحث ۷۳

خلاصه انگلیسی ۷۹

منابع ۸۰

فهرست تصاویر

تصاویر صفحه

۱-۱ پستان در گاو در ناحیه مغابنی قرار گرفته است ۳

۱-۲ وضعیت قرار گرفتن سیستم معلقه پستانی ۴

۱-۳ بدنه و سرپستانک، مجاری پستانی، سینوس سرپستانک..... ۶

۱-۴ وضعیت عصب رسانی، قرارگیری شریان ها و وریدها و گردش لنف

در پستان..... ۹

۱-۵ نمایش مجاری و آلوئول های یک لوبول از یک پستان فعال غیر شیری. A آلوئول،

D مجاریP پلاسما سل، L لنفوسیت، F فیبروبلاست، V عروق..... ۱۰

۱-۶ مقطعی از یک پستان غیر فعال ۱۱

۱-۷ مقطعی از یک پستان فعال غیر شیری ۱۲

۱-۸ مقطعی از یک پستان شیری A آلوئول، D مجاری ۱۵

۱-۹ مراحل روند دفاعی فاگوسیتوز ۲۳

۱-۱۰ زخم روی سرپستانک ۳۶

۱-۱۱ کارتیه کور در سمت چپ و جلو ۳۷

۱-۱۲ ورم پستان گانگرنی ۴۰

۱-۱۳ ورم پستان تابستانه ۴۲

۱-۱۴ وجود خون در شیر ۴۳

فهرست جداول

جدول صفحه

۱-۱ مقایسه مقادیر ایمنوگلوبولین ها در خون، آغوز و شیر ۲۴

۱-۳ محدوده تشخیص تست کوپن و حدود مجاز باقیمانده های آنتی بیوتیکی برای دو داروی تایلوزین و انروفلوکساسین ۶۷

۱-۴ مقایسه میزان عفونت در کارتیه های عفونی گروه های تحت مطالعه، در ابتدای دوره خشکی و بعد از زایمان بر اساس تعداد سلول های پیکری موجود در شیر.....۷۲

۴-۲ مقایسه میزان عفونت های جدید در کارتیه های سالم گروه های تحت مطالعه، در ابتدای دوره خشکی و بعد از زایمان بر اساس تعداد سلول های پیکری موجود در شیر.....۷۳

۳-٤ مقایسه تعداد سلول های پیکری در گروه های تحت مطالعه، ابتدای دوره خشکی، روز اول و روز سوم بعد از زایمان ۷۳

خلاصه فارسی

دوران قبل از زایمان و خشکی بر روی کیفیت و کمیت تولید شیر بعد از زایمان تاثیر می گذارد.

هدف از انجام این مطالعه مشخص کردن قابلیت داروهای تایلوزین و انروفلوکساسین (که به صورت تزریقی استفاده شده اند) در درمان عفونت های داخل پستانی و همچنین کاهش تعداد سلول های پیکری موجود در شیر در ابتدای دوره شیردهی می باشد. بدین منظور در سه نوبت از ۸۷ گاو شیری تحت مطالعه در یک گله تجاری نمونه گیری در شرایط استریل انجام شد. از ۸۷ گاو ذکر شده ۷۳ گاو دارای کارتیه های عفونی و ۱۴ گاو دارای کارتیه های سالم بودند که به صورت اتفاقی در گروهای تحت مطالعه قرار گرفتند. گروهای تحت مطالعه شامل گروه های ۱) تایلوزین(۵۴ کارتیه عفونی)، ۲)انروفلوکساسین(۵۵ کارتیه عفونی)، ۳)کنترل مثبت(۶۴ کارتیه عفونی) و کنترل منفی (۵۶ کارتیه غیر عفونی) می باشند.

داروی تایلوزین به صورت تزریق داخل عضلانی (10 mg/kg)به مدت سه روز متوالی دو هفته قبل از زمان احتمالی زایش و انروفلوکساسین به صورت زیر جلدی سه روز متوالی با (5mg/kg)در ابتدای دوره خشکی مورد استفاده قرار گرفتند.

گروه درمانی که داروی تایلوزین را دریافت کرده بود به طور قابل توجهی مانع از بروز عفونت های جدید در کارتیه های سالم این گروه شد و همچنین باعث کاهش قابل توجه تعداد سلول های پیکری موجود در شیر بعد از زایمان گردید.

با توجه به نتایج به دست آمده مشخص گردید که تزریق تایلوزین و انروفلوکساسین در خصوص درمان عفونت های دوره خشکی و همچنین کاهش سلول های پیکری موجود در شیر در مقایسه با گروه کنترل مثبت تفاوت معنا داری نداشته است.

مقدمه

ورم پستان امروزه جز سه بیماری هایی محسوب می گردد که در گله های گاو شیری باعث بروز ضررهای اقتصادی عمده می شود. ضررهای اقتصادی ناشی از اورام پستان شامل هزینه های دامپزشکی، دارویی و همچنین از دست رفتن شیر در زمان درمان می باشد. علاوه بر موارد فوق سهل انگاری و تاخیر در شروع درمان می تواند منجر به از دست دادن کارتیه بیمار و حتی گاو شود.

اورام پستان می توانند در هر زمانی ایجاد شوند؛ اما در بعضی از مراحل از جمله دوره خشکی و بعد از زایمان میزان بروز آنها افزایش محسوسی پیدا می کند و به همین دلیل روش های درمانی مختلفی برای درمان اورام پستان قبل از این دوره و همچنین چلوگیری از ایجاد عفونت های جدید در این دوره و بعد از زایمان مورد استفاده قرار می گیرد.

درمان دوره خشکی از روش های درمانی مرسوم (به خصوص در پیشگیری و درمان اورام پستان مسری) در ابتدای دوره مذکور می باشد که در این روش پمادهای مخصوص دوره خشکی که حاوی آنتی بیوتیک طولانی اثر می باشند به داخل پستان تزریق می شود. در حال حاضر روش مذکور به عنوان یک روش پذیرفته شده در تمام گله های صنعتی مورد استفاده قرار می گیرد. اما به دلیل بروز مشکلاتی چون آسیب رساندن به سد دفاعی پستان و وارد کردن عوامل عفونی جدید و همچنین وقت گیر

بودن روش های جدیدی مورد مطالعه قرار گرفته است که از جمله آنها می تـوان تزریـق سیستمیک آنتی بیوتیک را نام برد.

با توجه به موارد فوق مطالعه حاضر بـه منظـور بررسـی تـاثیر تزریـق عمـومی دو داروی تایلوزین و انروفلوکساسین در راستای پیشگیری و درمـان اورام پـستان مـسری در یکی از گله های اطراف شهرستان تهران انجام گرفت.

فصل اول

کلیات

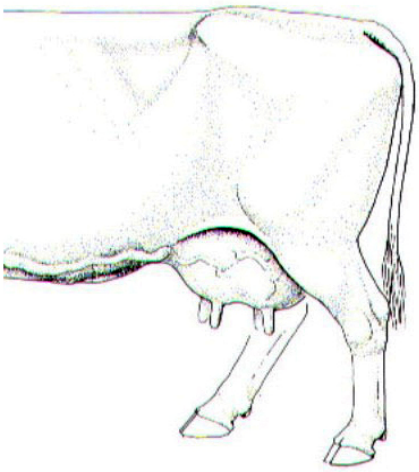
۱-۱ آناتومی غدد پستانی

پستان در گاو یک عضو نیمه کروی است که از دو نیمه راست و چپ تشکیل شده است که به صورت قرینه در خط میانی حفره بطنی در سطح شکمی[۱] به وسیله سیستم معلقه پستانی[۲] آویزان نگه داشته شده است. پستان در گاو از چهار قسمت تشکیل شده که هر قسمت را یک کارتیه می نامند، بافت این کارتیه ها به صورت مجزا بوده و این ویژگی باعث می شود که درگیری یک کارتیه منجر به آلودگی کارتیه های دیگر نشود. هر پستان شامل دوقسمت بدنه[۳] و سر پستانک[۴] می باشد. (هر کارتیه به یک سرپستانک منتهی می گردد و در انتهای هر سرپستانک یک اسفنگتر وجود دارد). اندازه پستان به ویژگی های فردی دام و مرحله تولید شیر بستگی دارد. روی بدنه پستان می تواند از مو پوشیده شده باشد ولی پوست سر پستانک فاقد مو می باشد. شکل انتهای سرپستانک می تواند در شیردوشی با دست و ماشین شیردوشی موثر باشد(۱۹و۱۶).

وجود سرپستانک های اضافی در پستان گاو از موارد شایع می باشد که گاهی دارای بافت ترشحی فعال نیز می باشند. سر پستانک های اضافی که به سر پستانک های اصلی خیلی نزدیک هستند باعث بروز مشکلاتی در هنگام شیردوشی می شوند و التهاب بافت ترشحی این سر پستانک ها می تواند منجر به بروز درگیری در کارتیه های اصلی شود(۲۳و۱۹،۱۶).

1-Ventral 2-Suspensory apparatus 3- Body
4- Teat

اندازه، شکل، نحوه قرار گیری، قطر مجرای سر پستانک و وضعیت لیگامان های پستانی فاکتورهای بسیار مهمی در تعیین وضعیت پستان گاو می باشد(۱۹).



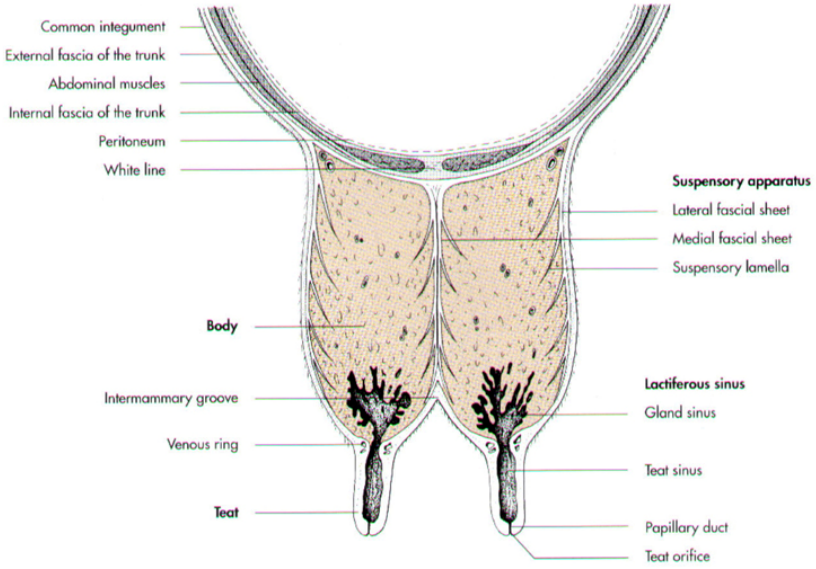
۱-۱ پستان در گاو در ناحیه مغابنی قرار گرفته است

۱-۱-۱ سیستم معلقه پستانی[1]

پستان از سطح شکمی حفره بطنی به صورت معلق توسط لایه های سطحی و عمقی فیشیا خارجی حفره بطنی آویزان می باشد؛ که به این حالت، سیستم معلقه پستانی می گویند. سیستم معلقه پستانی شامل دو لایه میانی[2] و کناری[3] است که از ضخامت کمی برخوردار بوده و بین دو نیمه پستان امتداد پیدا کرده است. بخش عمده ای از لایه میانی از جنس بافت الاستیکی[4] می باشد ؛ این درحالی است که لایه کناری بیشتر از بافت همبند سخت[5] تشکیل شده است. به طور کلی پستان توسط شیار بین پستانی به دو نیمه راست

1 -Suspensory apparatus 2-Medial 3- Lateral
4- Elastic Tissue 5-Dense Connective Tissue

و چپ تقسیم می شود(۲۳و۱۹،۱۶).



۲-۱ وضعیت قرار گرفتن سیستم معلقه پستانی

۲-۱-۱ ساختار غدد پستان

بدنه پستان از بافت اپیتلیال ترشحی ، بافت همبند بینابینی، اعصاب و عروق خونی و لنفی تشکیل شده است. هر کارتیه دارای یک سری مجاری می باشد که در انتها به سر پستانک منتهی می شود.

مجاری پستانی را به سه دسته می توان تقسیم بندی نمود:

۱. بخش ترشحی: آلوئول ها یا بخش انتهایی غدد پستانی که در آنها شیر تولید می شود.

۲.مجاری انتقال دهنده[1]: مجاری شیری که انتقال شیر را به عهده دارند.

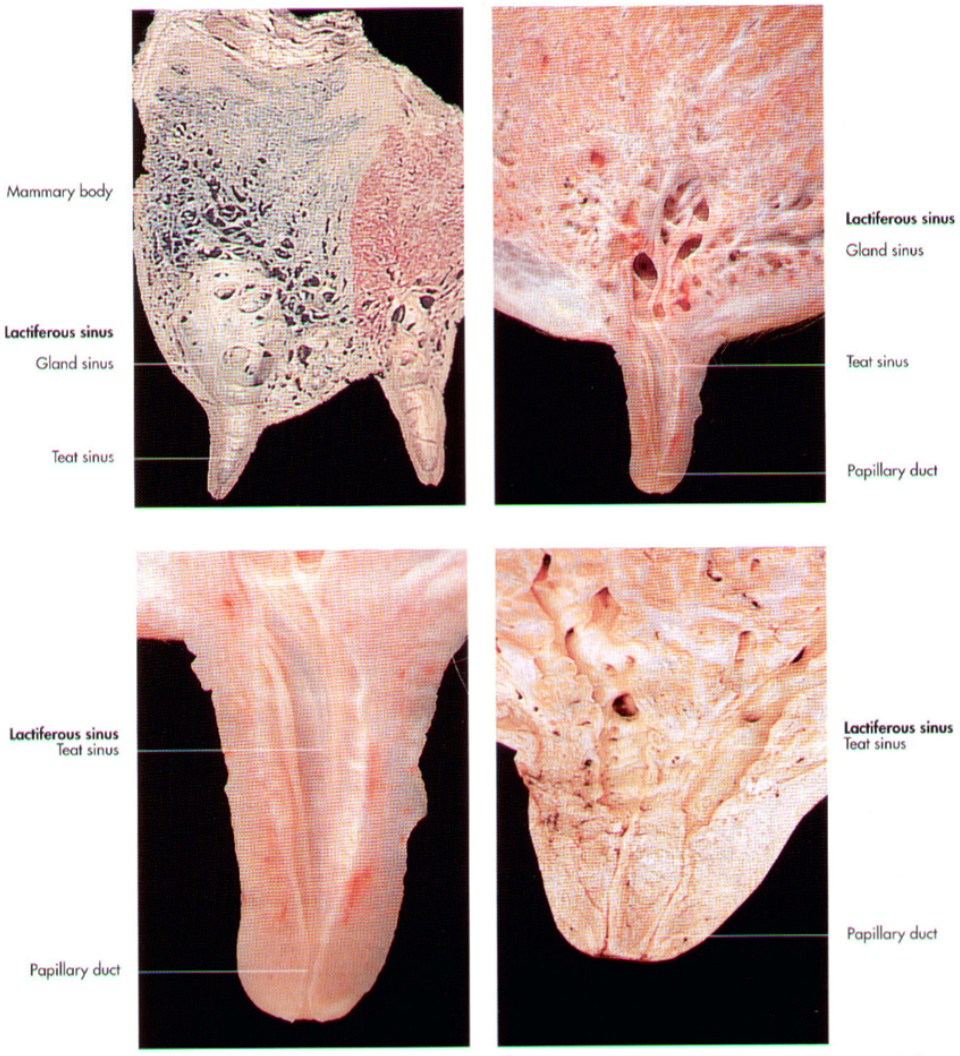
1-Lactiferous Duct

۳. مخازن جمع کننده شیر[1]: سینوس یا سیسترن که شیر تولیدی که از ظرفیت آلوئول ها بیشتر بوده و از آنها خارج می شود به وسیله مجاری شیری به این قسمت ها منتقل می شود(۱۹و۱۶).

بخش ترشحی در داخل لوبول ها قرار گرفته است که شامل تعداد زیادی از آلوئول ها می باشد. این لوبول ها به وسیله یک لایه از بافت اپیتلیوم مکعبی[2] در یک راستا قرار داده شده اند. لوبول های مذکور به وسیله بافت همبندی که اعصاب و عروق از آن عبور می کنند از یکدیگر مجزا می باشند. چند لوبول نزدیک به هم توسط یک لایه نازک از بافت بینابینی پوشیده می شوند و تشکیل لوب را می دهند. آلوئول ها به مجاری داخل لوبولی[3] می پیوندند. مجاری داخل لوبولی به مجاری بین لوبولی[4] متصل شده و بعد از آن به مجاری شیری و در نهایت این مجاری به سینوس های شیری یا سیسترن ها متصل می شوند. مجاری شیری تا سر پستانک امتداد داده شده است و به سینوس سرپستانک منتهی می شود. مجاری شیری در جمع آوری شیر از لوب ها دخیل هستند. حدفاصل بین بخش غده ای و سر پستانک یک چین مخاطی وجود دارد که حاوی یک شبکه سیاهرگی می باشد(در زمان قطع سر پستانک باید به آن توجه کرد تا از خونریزی زیاد جلوگیری شود). از سینوس سر پستانک یک مجرا تا نوک سر پستانک ادامه پیدا می کند که کانال سرپستانک[5] نامیده می شود. در انتهای این کانال یک اسفنگتر از جنس

1-Lactiferous Sinus 2- Cuboidal Epithelium 3- Intra lobular duct
4- Larger Intra lobular duct 5- Teat Canal

ماهیچه صاف وجود دارد که مانع از ورود اجرام به داخل پستان می شود(۲۴و۱۷،۱۵).



۳-۱ بدنه و سرپستانک، مجاری پستانی، سینوس سرپستانک

۳-۱-۱ خونرسانی و گردش لنف

خون مورد نیاز پستان از طریق عروق سطحی دیواره شکمی حفره بطنی تامین می شود. گفته می شود برای تولید هر لیتر شیر باید ۸۰۰-۴۰۰ لیتر خون از پستان عبور کند(۱۹).

۱-۳-۱-۱ شریان: چون پستان گاو در ناحیه شکمی یا مغابنی[1] قرار گرفته است، خون سرخرگی مورد نیاز خود را از طریق شاخه ی پستانی کودال سوپرفیشیال اپی گاستریک آرتری[2] که از اکسترنال پودنتال آرتری[3] منشا می گیرد دریافت می کند.

۱-۳-۱-۲ وریدها: غدد پستانی در گاو خون سیاهرگی خود را از طریق ورید کودال سوپرفیشیال اپی گاستریک[4] به داخل ورید اکسترنال پودنتال[5] می ریزد. بین وریدهای کرانیال و کودال سوپرفیشیال اپی گاستریک یک هم دهانی[6] بین عروقی وجود دارد؛ همچنین هم دهانی مشابه بین عروق سرخرگی پستان نیز وجود دارد که به همین نام خوانده می شود.

۱-۳-۱-۳ گردش لنف: لنف در گردش پستان از طریق مجاری لنفاوی گسترده شده در پستان وارد عقده لنفاوی فوق پستانی[7] می گردد. این دو عقده لنفی در قاعده پستان قرار گرفته و از سطح پوست قابل لمس می باشند. در صورت بروز عفونت های پستانی عقده لنفی مذکور متورم می شود.

۱-۴-۱ عصب رسانی

پستان به وسیله اعصاب حسی،سمپاتیک[8] و پاراسمپاتیک[9] تعصیب می شود.پستان

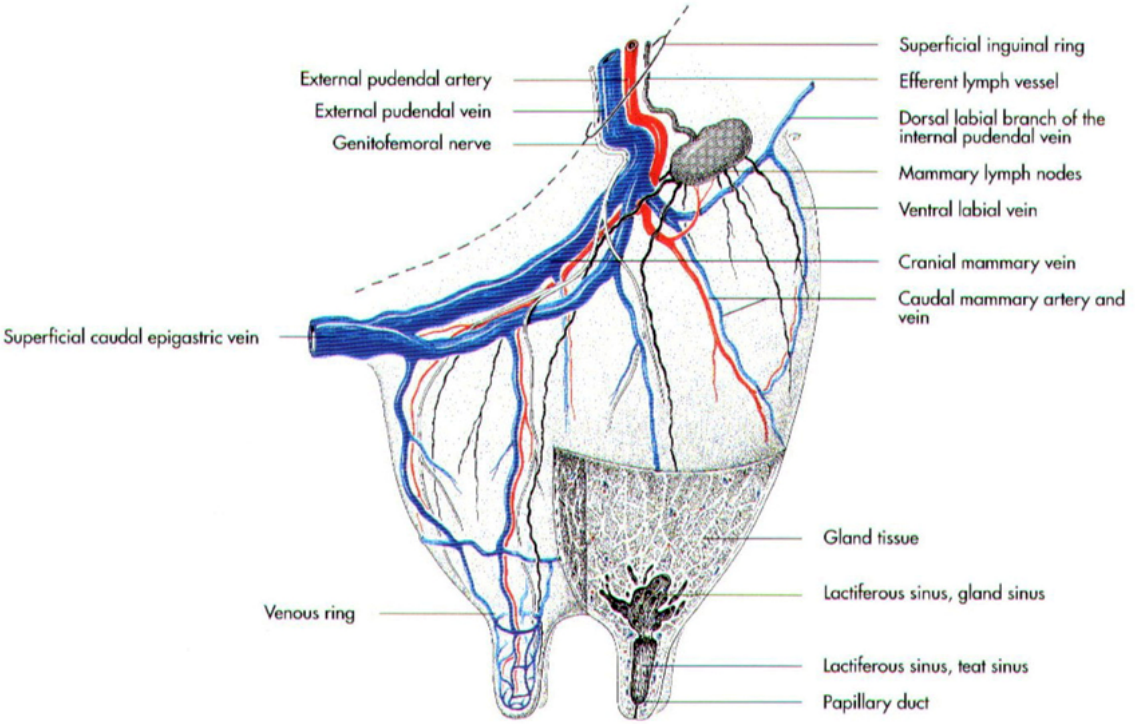
1-Inguinal 2-Caudal superficial epigastric. a 3-external pudendal. a
4- Caudal superficial e. V 5- external pudenda.l v 6-Anastomoses
7-superficial inguinal. L. n, 8- sympathetic 9- parasympathetic

گاو از شاخه های پوستی اعصاب ایلئوهیپوگاستریک[۱]، ایلئواینگوییـنـال[۲] و جنیتوفمـورال[۳] اعصاب را دریافت می کند. پستان هایی که در ناحیه مغابنی قرار گرفته اند(مـثلا در گـاو) یک عـصب اضـافی از شـاخه پـستانی از شـاخه انتهـایی پوسـتی از عـصب پودنـدال[۴] و جنیتوفمورال دریافت می کنند(۱۹).

باید اضافه کنیم که در روند ترشح شیر علاوه بر اعـصاب، سیـستم هورمـونی نیـز موثر می باشد، مهمترین غده موثر در این زمینه هیپوفیز[۵] است.

اعصاب حسی بخش آوران سیستم عصبی هورمونی پستان را ایجاد می کنند و سر پستانک و پوست پستان را تعصیب می نمایند. شروع ترشح شیر و شیروار نگـه داشـتن پستان از وظایف این بخش می باشد. زمانی که سر پستانک از طریق مک زدن گوساله یا آماده شدن برای دوشیدن تحریک می شود از طریق این اعصاب پیامی به سیستم عصبی مرکزی ارسال می شود که باعث آزاد شدن اکسی توسـین[۶] از هیپـوفیز بـه داخـل خـون می شود. اکسی توسین باعث انقباض آلوئول ها شده و باعث آزاد شدن شـیر[۷] و تـسهیل در شیردوشی می گردد. اگر حیوان در هنگام شیردوشی دچار اسـترس شـود هورمـون آدرنالین[۸] ترشح می شود که اثر متـضاد اکـسی توسـین دارد و باعـث از بـین رفـتن اثـر هورمون مذکور شده و روند شیردوشی را دچار اختلال می کند(۱۹و۱۶).

1-iliohypogastric 2-ilioinguinal 3- genitofemoral
4-pudendal 5-hypophysis 6-oxitocin
7-milk let down 8-adrenaline



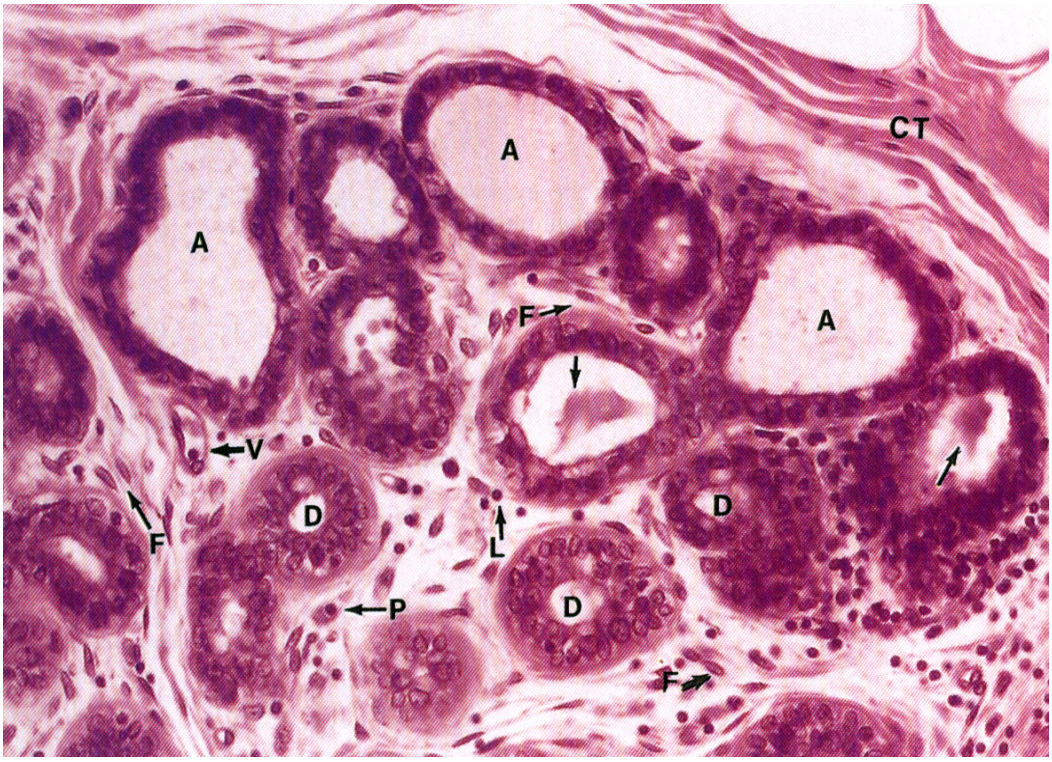
۱-۴ وضعیت عصب رسانی، قرارگیری شریان ها و وریدها و گردش لنف در پستان

۱-۲ بافت شناسی

پستان از خارج توسط پوست و مو پوشیده شده است. درم[۱] و هیپودرم[۲] پوست این عضو را به قطعاتی به نام لوب[۳] تقسیم می نماید که هر لوب نیز از بخش های کوچکتری به نام لوبول[۴] تشکیل می شود. تقسیماتی پستانی از جمله لوب و لوبول به وسیله بافت همبندی و بافت چربی ایجاد می گردد. بخشی از پستان که تولید شیر را انجام می دهد غددی از نوع لوله ای – آلوئولی با ترشح آپوکرین[۵] است. شیر توسط این بخش تولید

1-dermis 2- hypodermis 3-lobe
4-lobule 5-apocrine

و از طریق مجاری شیری یا لاکتیفروس به سر پستانک آمده و از آنجا خارج می شود. مجاری سر پستانک دارای بافت پوششی سنگفرشی مطبق شاخی نشده می باشد و در بافت پارین آن عضلات صاف وجود دارند. در بین پستانداران اختلافات بافت شناسی در پستان کم بوده و تنها تفاوت آنها در تعداد مجاری سر پستانک می باشد که در گاو یک عدد ،در اسب دو تا سه و در انسان تا بیست و چهار عدد می رسد(۸و۷،۱).

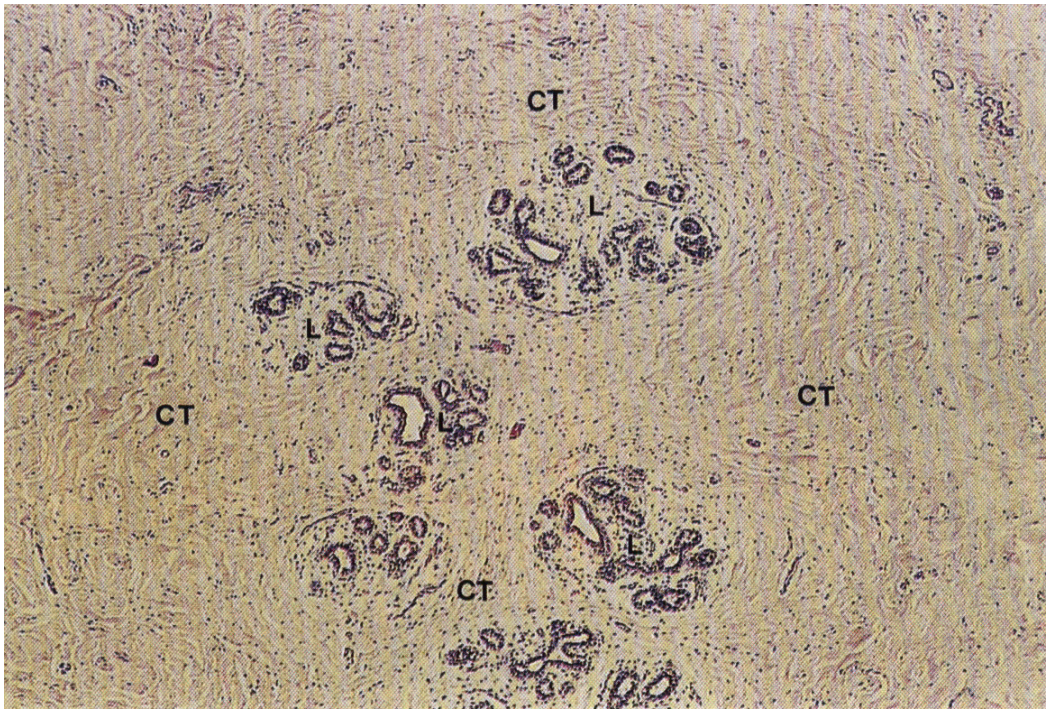


۵-۱ نمایش مجاری و آلوئول های یک لوبول از یک پستان فعال غیر شیری. A آلوئول، D مجاری P پلاسما سل، L لنفوسیت، F فیبروبلاست، V عروق

کنترل تکامل پستان در مرحله جنینی تحت تاثیر ژنتیک و غدد درون ریز قرار دارد. اولین مرحله تکامل پستانی بر اثر بوجود آمدن جوانه های پستانی که از جنس مزانشیم[1] یا بافت همبند زیر جلد است و به صورت برجسته روی سطح بدن تمایز می یابد، آغاز

1- Mesenchyme

می شود. اگر این مزانشیم پستانی در سطح بدن تغییر مکان دهد جوانه پستان در همان محل ایجاد خواهد شد. در مورد تکامل پستان در مرحله جنینی اطلاعات کمی در اختیار بوده و به نظر می رسد تکامل پستان در این مرحله کمتر تحت تاثیر سیستم هورمونی قرار دارد. گفته می شود که می توان از طریق تزریق هورمون های دوره شیرواری به مادر آبستن باعث ترشح شیر در غدد پستانی جنین شد(۱۵).

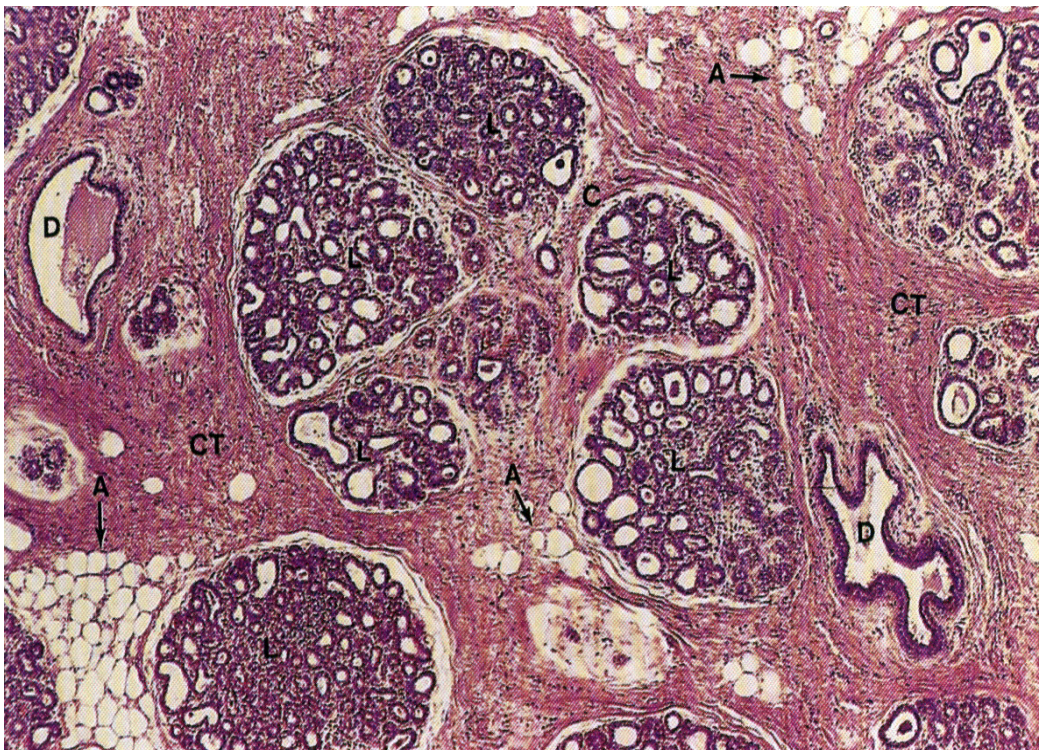


۶-۱ مقطعی از یک پستان غیر فعال

تکامل غدد پستانی در مرحله بعد از تولد با بلوغ شروع می شود که این تکامل از دو طریق صورت می گیرد. بعد از این که تخمدان ها شروع به فعالیت دوره ای خود کردند، هورمون های پروژسترون و استروژن ترشح می شوند. استروژن به همراه هورمون رشد و استروئیدهای غده فوق کلیوی باعث تکثیر و تزاید مجاری غدد پستانی می شوند. این در حالی است که تکامل آلوئول ها که در انتهای مجاری واقع شده اند به

هورمونهای پروژسترون و پرولاکتین به صورت هم زمان نیاز دارد(۱۵و۱).

در زمان بلوغ مجاری داخل لوبولی از بافت پوششی مکعبی ساده[1] تشکیل شده و به وسیله سلول های میواپیتلیال[2] پوشیده شده است. مجاری بزرگتری که در ادامه مجاری داخل لوبولی قرار دارند مجاری بین لوبولی بوده که شامل سلول های مکعبی یا استوانه ای[3] بوده و شبه مطبق[4] می باشند. مجاری که در سر پستانک وجود دارند از بافت پوششی سنگفرشی[5] مطبق شاخی نشده پوشیده شده اند(۱).



۷-۱ مقطعی از یک پستان فعال غیر شیری

1-cuboidal 2- myoepithelial 3-columnar
4-pseudostratified 5- squamous

۳-۱ تکامل و رشد پستان

تکامل پستان در زمان جنینی در هر دو جنس رخ می دهد ولی تکامل نهایی در جنس ماده در هنگام بلوغ و آبستنی رخ می دهد. غدد پستانی جز غدد فرعی سیستم تناسلی دسته بندی می شود. تکامل پستان در جنس ماده تحت تاثیر هورمون هایی قرار دارد که مهمترین آنها پروژسترون[۱] و پرولاکتین[۲] می باشد. باید خاطر نشان کرد که این تکامل در انتهای دوره آبستنی کامل شده و پستان به اوج کارایی خود می رسد(۳۱و۱۵).

غدد پستانی از رشد و تکامل جوانه های اپیتلیوم با منشا اکتودرم[۳] ایجاد می شود. در نشخوارکنندگان و اسب از طریق تزاید مزانشیم که اطراف جوانه های اپیتلیوم را پوشانده ابتدا بدنه را تشکیل می دهد و بعد بخش هایی در سطح بدنه پستان برجسته می شود که منشا تشکیل سر پستانک هستند(۱۵).

هر دو جنس نر و ماده دارای پستانی با یک بدنه و سر پستانک کوچک هستند که این مسئله تا زمان اولین سیکل جنسی ماده یکسان باقی می ماند. سیستم مجاری پستانی شامل کانال سر پستانک و سینوس های لاکتیفروس و یکسری برآمدگی هایی از سلول های اپیتلیومی است که در انتها مجاری لاکتیفروس ایجاد می شوند. در جریان بلوغ ترشح استروژن به وسیله تخمدان ها در جنس ماده باعث افزایش و تکثیر بافت همبندی بنیادی[۴] و همچنین تکامل مجاری لاکتیفروس می شود. این روند تکاملی پستان تا زمان

1-progesterone 2-prolactin 3-Ectoderm
4-Connective tissue

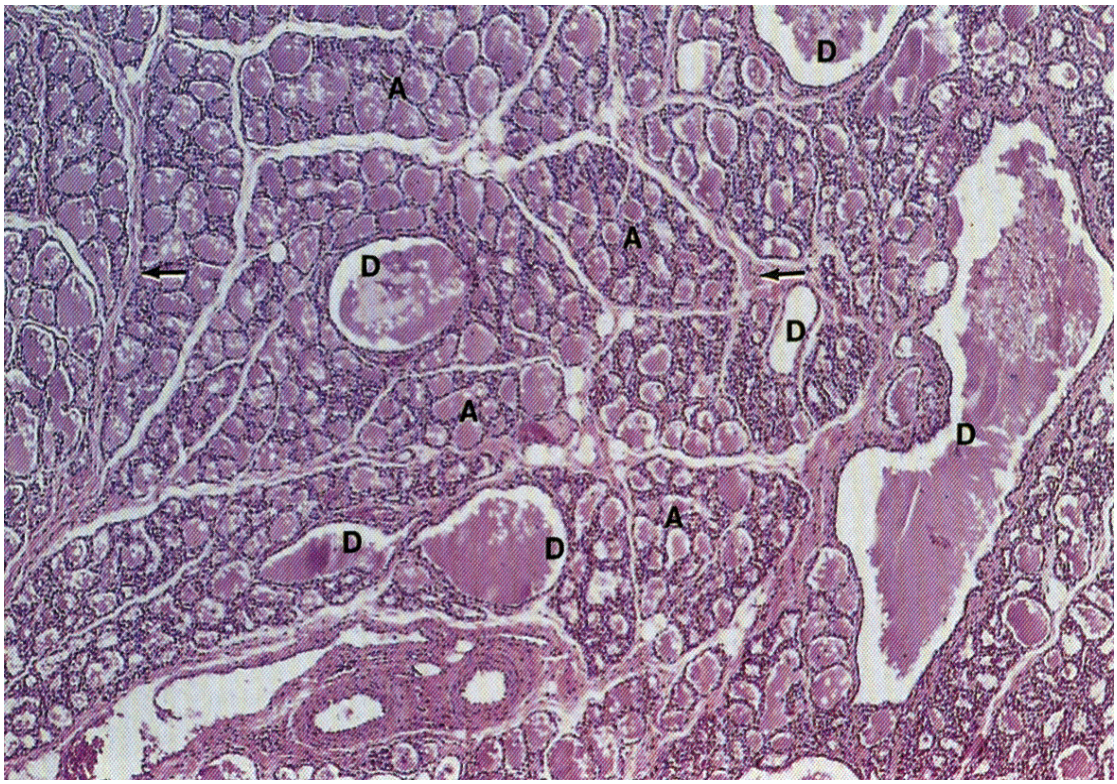
اولین آبستنی و زایمان متوقف باقی خواهد ماند(۳۱و۱۵).

بعد از ایجاد آبستنی مجاری پستانی مجددا شروع به تکامل کرده و نسل جدیدی از مجاری لاکتیفروس از طریق تزاید اپیتلیوم برجسته ایجاد می شوند. در نیمه دوم آبستنی بخش غده ای شروع به تکامل می کند و بافت همبندی بنیادی شروع به جایگزینی می کند. در این مرحله آلوئول ها هنوز غیر فعال بوده و مجرا دار شدن آنها در انتهای آبستنی تحت تاثیر پروژسترون، استروژن۱ و پرولاکتین صورت می گیرد. اولین شیری که بعد از زایمان تولید می شود آغوز[۲] است که غنی از پروتئین و ایمنوگلوبولین[۳] بوده که علاوه بر لزوم آن برای تقویت سیستم ایمنی گوساله برای دفع هر چه سریعتر مکونیوم[۴] هم ضروری است(۳۱و۱۵).

در اکثر حیوانات اهلی از جمله گاو به صورت مشخص در نیمه آبستنی غدد پستانی شروع به تکامل پایانی خود می کنند و در سه ماهه آخر آبستنی ترشح شیر آغاز می شود که تشکیل ماک یا آغوز را می دهد(۱۵).

در انتهای آبستنی غدد پستانی از یک ساختاری که بیشتر آن از بافت همبندی بنیادی و چربی تشکیل یافته است به یک ساختار آلوئولار و فعال برای تولید و ترشح شیر تبدیل می شود(۳۱و۱۵).

1-estrogen 2-colostrum 3- immunoglobulin
4-meconium



۸-۱ مقطعی از یک پستان شیری A آلوئول، D مجاری

۴-۱ ایمنی پستان

عفونت های پستانی در تمام پستانداران مطرح هستند اما به دلیل فشارهای ناشی از شیردوشی در گاو، اورام پستان در گاو رخداد بیشتری دارند. علاوه بر تمهیداتی که برای جلوگیری از ایجاد اورام پستان انجام می گیرد، پستان نیز مکانیسم های دفاعی را دارا بوده که می تواند مانع از ایجاد اورام پستان گردد(۲۹و ۱۰، ۶).

مکانیسم های دفاعی پستان به دو گروه تقسیم می شوند:

۱- اختصاصی

۲- غیر اختصاصی(۲۹و ۱۰، ۶).

۱-۴-۱ مکانیسم های دفاعی غیر اختصاصی

۱- مجرای سرپستانک[1]: از سرپستانک به عنوان اواین سد دفاعی غدد پستانی نام برده می شود. سرپستانک می تواند همانند دریچه ای مانع از ورود عوامل بیماری زا به داخل غدد پستانی شود به طوریکه افزایش قطر مجرای سرپستانک می تواند منجر به افزایش وقوع اورام پستان و نفوذ عوامل بیماری زا به داخل غدد پستانی شود. اما طول مجرای سرپستانک به اندازه قطر این مجرا در بروز اورام پستان چندان موثر نمی باشد.

۲- لایه کراتین[2] مجرای سرپستانک: لایه کراتین موم سفید رنگی است که بعد از شیردوشی بر روی سطح سلول های اپیتلیال شاخی نشده مجرای سرپستانک ترشح شده و سطح داخلی مجرای سرپستانک را می پوشاند. لایه مذکور دارای خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متعددی می باشد که به واسطه آنهامکانیسم های دفاعی برای پستان متصور هستند. این مکانیسم ها عبارتند از:

الف- جذب میکروارگانیسم ها به وسیله لایه کراتینی

ب- پوسته پوسته شدن و ریختن لایه کراتین حاوی میکروارگانیسم ها

ج- خشک شدن داخل مجرای سرپستانک و تشکیل مجدد لایه کراتینی

د- وجود ترکیباتی با خاصیت باکتری کشی[3] مثل C۱۸:۲ که روی استافیلوکوکوس آرئوس[4]،استافیلوکوکوس هایکوس[5]،استرپتوکوکوس آگالاکتیه[6]و کورینه باکتریوم بویس

1-teat canal 2-keratine 3- bactericide
4-s.aureus 5-s.hyicus 6-s. agalactiae

تاثیر دارد. علاوه بر ماده مذکور، اسید های چربی در لایه کراتین سرپستانک وجود دارند که حالت باکتریواستات[۱] داشته و مانع از رشد باکتری ها می شود. از این اسیدهای چرب می توان به اسید لینولئیک[۲] و پالمیتولئیک[۳] اشاره کرد(۲۹و۱۰، ۶).

۳- خروج مرتب شیر: عفونت های پستانی با ورود عوامل بیماری زا شروع شده و با تکثیر عامل و یا سم زایی عامل در پستان رو به وخامت می گذارد. دوشش باعث خروج میکروارگانیسم ها شده و از تشدید عفونت های پستانی جلوگیری می کند. دوشش مکرر یکی از روش های درمانی و مهم در اورام پستان محسوب می شود.

۴- ترکیبات شیمیایی محافظ پستان در داخل شیر: این ترکیبات در شیر وجود داشته و از جمله آنها می توان به پروتئین های کاتیونیک[۴]، لاکتوفرین[۵]، آنزیم های پراکسیداز[۶]، لیزوزیم[۷] و کمپلمان[۸] اشاره کرد.

لاکتوفرین یک پروتئین باند شونده با آهن به حساب می آید. این پروتئین در گاو های خشک و غیر شیری با جذب آهن، مانع از دسترسی باکتری ها به آهن شده و مانع از رشد و تکثیر باکتری ها می گردد. همچنین میزان بروز ورم پستان ای کولایی به علت نیاز به آهن با توجه به وجود پروتئین مذکور در دوره خشکی نسبت به دوره شیرواری بسیار کمتر می باشد. علت این است که لاکتوفرین در دوره شیرواری به دلیل ترشح زیاد سیترات[۹] غیر فعال می باشد(۲۹و۱۰، ۶).

1-bacteriostat 2-linoleic acid 3-palmitic acid
4-cationic 5-lactoferrin 6-peroxidase
7-lysozyme 8- complement 9-citrate

آنزیم های لاکتوپراکسیداز[1]: این آنزیم در تمام مراحل شیرواری در شیر وجود دارد و در حضور تیوسیانات[2] و پراکسید هیدروژن[3] مانع از رشد باکتری های گرم مثبت شده و باکتری های گرم منفی را ازبین می برد. میزان تیوسیانات در شیر متغیر بوده و بیشتر وابسته به نوع جیره غذایی می باشد و گفته می شود زمانی که جیره به سمت لگومینه[4] متمایل باشد مقدار آن در شیر افزایش می یابد. باکتری های گرم منفی خود تولید کننده پراکسید هیدروژن هستند اما به دلیل مقدار کم اهمیت چندانی برای آن قائل نمی باشند ولی بعضی از باکتری های گرم مثبت به مقدار زیاد پراکسید هیدروژن را تولید می کنند که در سیستم پراکسیدازی مورد استفاده قرار گرفته و باعث کنترل جمعیت باکتری ها می شود(۲۹و ۱۰، ۶).

آنزیم دیگری که در داخل شیر دارای خاصیت ضد میکروبی می باشد گزانتین اکسیداز[5] است که در مجرای سرپستانک و بافت های ترشحی کمک به آزاد شدن پراکسید هیدروژن کرده و آن را در اختیار سیستم پراکسیدازی قرار می دهد.

پروتئین های کاتیونیک: در مجرای سرپستانک و در شیر پروتئین هایی وجود دارند که دارای بار مثبت بوده و قادرند با پاتوژن هایی با بار منفی ترکیب شوند و مانع از فعالیت آنها گردند. اثر ضد باکتریایی این پروتئین ها در شرایط آزمایشگاهی در مورد استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس ها آشکار شده است. مشخص شده است زمانی که

1-lactoperoxidase 2-thiocyanate 3-hydrogen peroxide
4-legumen 5-gezantine oxidase

کراتین خاصیت ضد میکروبی خود را از دست می دهد پروتئین هـای مـذکور قادرنـد بـا میکروارگانیسم های با بار منفی موجود در کراتین اتصال برقرار نمایند.

در مورد نقش لیزوزیم در مکانیسم های دفاعی پستان تردیدهایی وجود دارد و علت آن غلظت بسیار پایین آن حتی در زمان اورام پستان است.

از دیگر مکانیسم های دفاعی شیمیایی موجود در شیر می توان به کمپلمان ها اشاره نمود که مشخص شده به مقدار کم در تمـام طـول دوران شـیرواری وجـود دارد. مقـدار کمپلمان ها در آغـوز، در اورام پـستان و اواخـر دوره شـیردهی بیـشتر از سـایر مواقـع می باشد. با این حال نقش کمپلمان ها هنوز هم در هاله ای از ابهام قرار دارد(۲۹و۱۰، ۶).

۲-۴-۱ مکانیسم های دفاعی اختصاصی پستان

۱-۲-۴-۱ لنفوسیت ها[1]: لنفوسیت ها در تمـام دوران شـیردهی در شـیر وجـود دارنـد و در حالـت طبیعـی حـدود ۲-۱ درصـد سـلول هـای موجـود در شـیر را تـشکیل می دهند. نسبت لنفوسیت های B به لنفوسیت های T شبیه نسبت آنها در خون می باشـد با این تفاوت که در زمان خشکی درصد لنفوسیت های B کمی افزایش مـی یابـد. فعالیـت لنفوسیت ها در شیر بسیار مهم بوده و به میتوژن ها[2] و آنتی ژن های[3] موجـود در شـیر پاسخ لازم را می دهند. با این حال واکنش لنفوسیت هـای T موجـود در شـیر نـسبت بـه میتوژن ها ضعیف تر از لنفوسیت های موجود در جریان خون است؛ که علت به خوبی

1-lymphocyte 2-mitogen 3-antigen

مشخص نشده است ولی وجود سرکوب کننده های ایمنی محلول در شیر را از دلایل آن می دانند. تفاوت عملکرد لنفوسیت T موجود در خون و شیر نشان دهنده پاسخ های مختلف در برابر آنتی ژن های اختصاصی می باشد. در انسان در مواقع لازم مهاجرت لنفوسیت T از سیستم ایمنی مخاطی به سایر نقاط بدن از جمله ترشحات پستانی انجام می شود که این حالت در نشخوارکنندگان وجود ندارد(۲۹و۲،۶،۱۰).

در مورد لنفوسیت B نیز چنین مهاجرتی اتفاق می افتد؛ اما بیان می شود که در گاو مهاجرت لنفوسیت ها از کانون های ایمنی روده اتفاق می افتد. تحریک مهاجرت لنفوسیت ها با انتقال مجموعه آنتی ژن – ایمنوگلوبولین G لنفوبلاست ها[1] و خود آنتی ژن به طحال و عقده های لنفاوی صورت می گیرد. زمانی که آنتی ژنی به صورت مستقیم به داخل پستان تزریق می شود تمام آنتی بادی ها تولید می شوند اما ایمنوگلوبولین G1 و A به صورت کانونی از سلول هایی که در بافت غده ای پستان و عقده لنفاوی فوق پستانی قرار دارند تولید می گردد. در بخش انتهایی لایه داخلی سرپستانک سلول های ایمنی از جمله پلاسما سل ها[2]، لنفوسیت ها و ماکروفاژها[3] وجود دارند که در ایمنی موضعی دخیل می باشند. پلاسما سل های موجود در این قسمت ۸۸ درصد ایمنگلوبولین G ۱۰ درصد ایمنگلوبولین A و مقدار کمی ایمنگلوبولین M تولید می کنند(۲۹و۲،۶،۱۰).

۲-۲-۴-۱ فاگوسیت[4] کننده ها: یکی از موثرترین مکانیسم های دفاعی پستان

1-lymphoblast 2-plasma cell 3-macrophage
4-phagocyte

در مقابل تهاجم میکروارگانیسم های بیماری زا، نوتروفیل ها[1] و عمل فاگوسیت کنندگی آنهاست. در حالت طبیعی و سلامتی پستان ماکروفاژها و لنفوسیت ها بیشترین بخش سلول های موجود در شیر(حدود ۸۰ درصد) را تشکیل می دهند ولی تعداد نوتروفیل ها بسیار کم می باشد. اما در صورت ایجاد عارضه، در همان مراحل ابتدایی عفونت تعداد نوتروفیل ها به سرعت افزایش می یابد. حضور و فعالیت مجدد نوتروفیل ها در غدد پستانی از طریق احساس وجود خود باکتری ها، تولیدات آنها و واسطه های التهابی در پستان صورت می گیرد. در اثر این واسطه های التهابی نوتروفیل ها از طریق پدیده دیاپدز[2] از سیاهرگ ها به داخل بافت همبندی راه پیدا می کنند. زمانی که نوتروفیل های ابتدایی در حال ورود به موضع هستند ممکن است یکسری واسطه های التهابی دیگر را نیز تولید کنند که باعث تسریع روند فراخوانی نوتروفیل ها شود. از واسطه های التهابی مذکور می توان به پروستاگلاندین[3] که از طریق سکیل اکسیژناز[4] تولید می شود اشاره کرد. لوکوترین ها[5] و اینترلوکین ها[6] از دیگر واسطه های التهابی می باشند. پروستاگلاندین در شیر گاو قابل اندازه گیری می باشد و چهار ساعت بعد از حضور آن در پستان باعث انقباضاتی در بافت های پستانی می شود. پروستاگلاندین می تواند به وسیله بافت غدد پستانی و نوتروفیل ها تولید شود. زمانی که یک عامل بیماری زا به داخل پستان نفوذ می کند و باعث بروز عفونت های پستانی می شود نوتروفیل ها برای

1-neutrophil 2-diapedesis 3- prostaglandin
4- oxygenase cycle 5-leukotrienes 6-interleukins

ایجاد یک محیط ضد میکروبی باید در داخل سرپستانک، سینوس ها، مجاری شیری و لومن غدد شیری حضور داشته باشند؛ به این منظور نوتروفیل ها از طریق واسطه های التهابی که در داخل لومن غدد وجود دارند تحریک شده و از سطوحی از لومن غدد که ضخامت آن دو سلول است وارد غدد می شود. در این شرایط نوتروفیل ها از غشای پایه و فواصل بین سلول ها عبور می کنند؛ اما در زمان وقوع اورام پستان فوق حاد با منشا استافیلوکوکوس آرئوس و اشریشیاکولی، به دلیل سموم تولیدی باکتری های مذکور سطوح سلولی به شدت آسیب دیده و به همین دلیل نوتروفیل ها از این قسمت های آسیب دیده به داخل غدد وارد می شوند(۲۹و ۲،۶،۱۰).

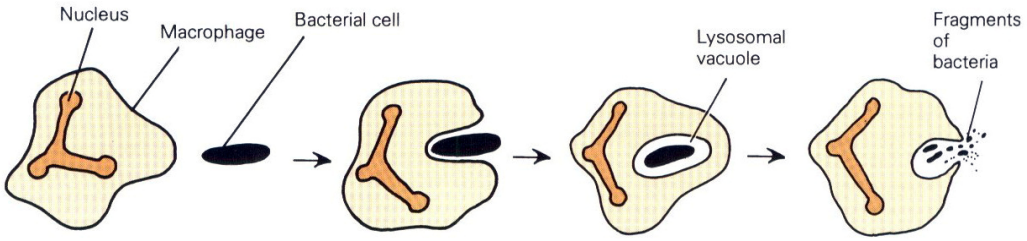
مکانیسم های دفاعی پستان برای مقابله با عفونت های پستانی که توسط باکتری اشریشیاکولی ایجاد می شود، باعث فراخوانی نوتروفیل ها می شوند اما این حالت زمانی رخ می دهد که حداقل بیش از ۱۰۰۰۰ باکتری از این نوع در داخل پستان تکثیر شده باشد. گاوهایی که در فاصله زمانی کوتاهی بعد از زایمان مبتلا به اورام پستان می شوند قادر نیستند نوتروفیل های زیادی را به داخل پستان وارد نمایند، در چنین مواردی رشد بسیار زیاد باکتری ها در پستان باعث وخامت اوضاع شده و حتی احتمال مرگ حیوان نیز وجود خواهد داشت(۲۹و ۶،۱۰).

نکته قابل توجه در سیستم دفاعی فاگوسیتوز وجود عامل مکانیسم های اپسونیزاسیون[1] می باشد. اپسونیزاسیون باعث شناسایی میکروارگانیسم توسط

1-opsonisation

فاگوسیت کننده ها می گردد.

ماکروفاژهای پستان به عنوان ردیاب اولیه در شروع روند التهاب عمل می کنند. ماکروفاژها در اثر تحریک، اینترلوکین یک، لوکوترین B4 و میانجی های التهابی از جنس چربی را در نقاط حساس مانند مجاری شیری آزاد می کنند.



۹-۱ مراحل روند دفاعی فاگوسیتوز

۳-۲-۴-۱ ایمنوگلوبولین ها: انواع ایمنوگلوبولین ها با مقادیر مختلف در تمام دوراه شیرواری در شیر وجود دارند که در مراحل مختلف مقدار آن تغییر می کند. ایمنوگلوبولینی که در شیر با بیشترین غلظت موجود است ایمنوگلوبولین G1 (IGG1) می باشد که از خون به شیر منتقل می شود. زمانی که عفونت های پستانی ایجاد می شود ایمنوگلوبولین G2(IGG2) و سایر ایمنوگلوبولین ها از خون به پستان وارد می شوند. شایان ذکر است که ایمنوگلوبولین M و ایمنوگلوبولین A در داخل پستان توسط پلاسما سل ها و لنفوبلاست هایی که در بافت اپیتلیوم غدد قرار دارند تولید می شوند.

همان طور که در جدول دیده می شود میزان ایمنوگلوبولین G1 در آغوز چندین برابر آن در خون می باشد که این غلظت زیاد با حضور گیرنده های خاصی برای این نوع ایمنوگلوبولین در سلول های اپیتلیوم پستان گاو همراه است. گفته می شود که باید از

غلظت ایمنوگلوبولین M و A (با منشا خارج از پستانی) در شیر و آغوز صرف نظر کرد، چرا که ایمنوگلوبولین های مذکور در غشای گلوبول های چربی شرکت دارند و منشا اصلی آنها هنوز هم مشخص نشده است(۲۹و۶،۱۰).

۱-۱ مقایسه مقادیر ایمنوگلوبولین ها در خون، آغوز و شیر

	IGG1	IGG2	IGA	IGM
Blood Serum	۱۴۰۰	۱۳۰۰	۳۹	۳۸۰
Colostral Whey	۱۰۰۰-۹۰۰۰	۲۵۰	۴۷۰	۵۴۰
Milk Whey	۴۰	۶	۱۱	۹

عفونت های پستانی ظرف چند ساعت ابتدایی شروع عفونت باعث افزایش انواع ایمنوگلوبولین ها و پروتئین های سرمی از جمله کمپلمان ها در شیر می شوند. در این وضعیت ایمنوگلوبولین G1 و M به همراه کمپلمان رشد و تکثیر عوامل کلی فرمی را در کنترل خود در میآورند. از طرف دیگر ایمنوگلوبولین G2 با تحریک و پر کردن گیرنده های نوتروفیل ها(اپسونیزه کردن)روند فاگوسیتوز را تحریک می نماید. نقش دفاعی ایمنوگلوبولین A هنوز در هاله ای از ابهام قرار دارد(۲۹و۶،۱۰).

۵-۱ تولید شیر

هورمون پرولاکتین نقش مهمی را در ترشح شیر و شروع روند تولید شیردهی برعهده دارد. پرولاکتین در اثر دستکاری شدن سرپستانک از هر دو طریق شیر دوشی و نوشیدن شیر توسط گوساله آزاد می شود. زمانی که این احساس به سیستم عصبی مرکزی منتقل می شود باعث توقف سنتز دوپامین[۱] که مهمترین ممانعت کننده پرولاکتین است می شود و نورون های پاراونتریکولار نوکلئوس[۲] برای تولید پپتیدهای وازواکتیو[۳] روده تحریک می شوند. پپتید وازواکتیو روده ای هورمونی است که آزاد شدن پرولاکتین را تحریک می کند(۳۱و ۱۵، ۶، ۱).

بلافاصله بعد از شروع دوشش پرولاکتین یک قلیان[۴] کوتاه مدت دارد ولی حداکثر مقدار آن ۳۰ دقیقه بعد از اولین تحریک به صورت یک قلیان طولانی مدت بروز می کند. در یک گاو شیروار فاصله بین ترشح پرولاکتین که بتواند روند تولید شیر را فعال نگهدارد ۱۲ ساعت می باشد. تحریک های پشت سرهم باعث می شود که مقدار هورمون مترشحه کمتر شود و در یک سطح پایه ثابت بماند(۱۵).

هورمون دیگری که در روند تولید و ترشح شیر در نشخوارکنندگان نقش مهمی را بر عهده دارد هورمون رشد[۵] می باشد. نکته قابل توجه در مورد این هورمون این است که با تزریق آن به تعدادی گاو شیروار تولید شیر در آنها نسبت به بقیه در شرایط ثابت

1-dopamine 2- Para ventricular nucleus 3-vasoactive intestinal peptide
4-surge 5-grouth hormone

بیشتر بوده است(۱۵و۶).

سلول های آلوئول ها چربی، پروتئین و کربوهیدرات موجود در شیر را تولید و به داخل لومن آلوئول تخلیه می کنند. چربی ها در قاعده سلول های آلوئول جمع می شوند و با انقباض غشای سلولی به راس سلول آمده و به صورت قطرات کوچک پوشیده شده با غشای پلاسمایی به داخل لومن آلوئول تخلیه می شوند(۱).

پروتئین های شیر در داخل شبکه آندوپلاسمیک[1] تولید می شوند. مولکول های کازئین[2] به داخل دستگاه گلژی رفته و در آنجا فسفریله گردیده و در وزیکول های گلژی بسته بندی می گردد. لاکتوز هم در داخل وزیکول های گلژی تولید شده و به صورت هم زمان با پروتئین آزاد می شود. طرز تخلیه شدن پروتئین و کربوهیدرات به داخل لومن آلوئول با طرز تخلیه چربی متفاوت می باشد. وزیکول های گلژی حاوی پروتئین و کربوهیدرات از طریق اگزوسیتوز[3](ممزوج شدن غشای وزیکول با غشای سلولی) محتویات خود را به داخل لومن آلوئول تخلیه می کنند. به نظر می رسد این روند در گاوهای شیردهی که دو مرتبه در روز دوشش می شوند، صورت می گیرد(۱).

برای اینکه روند تولید شیر فعال باقی بماند شیر باید از پستان خارج شود. اگر شیر به مدت شانزده ساعت از پستان یک گاو شیری خارج نشود مکانیسم هایی که در تولید شیر دخیل هستند سرکوب می شوند. در چنین حالتی اکثر شیر تولید شده در پستان یک گاو شیری در داخل آلوئولها و مجاری آنها جمع شده و انتقال شیر به داخل سیسترنها

1- endoplasmic 2- Casein 3-exocytosi

به کندی صورت گرفته و باعث کاهش تولید می شود(۱۵و ۶،۱۰).

برای اینکه خروج شیر در زمان شیر دوشی به بیشترین حد خود برسد، سلول های میواپیتلیال اطراف آلوئول ها و مجاری مرتبط با آنها را می پوشاند که نسبت به اکسی توسین حساس بوده و زمانی که با این هورمون مواجه می شوند دچار انقباض شده و به جریان شیر در داخل پستان در زمان شیردوشی کمک می کنند(۱۵ و۶).

زمانی که پستان از طریق مکیدن گوساله ویا دست مالی کردن و شستن سرپستانک ها قبل از دوشیدن شیر تحریک می شود، تولید و آزاد شدن هورمون اکسی توسین از غده پشتی پیتویتری[1] صورت می گیرد. اعصاب حسی که تحریکات پستان را از طریق تیره پشتی(نخاع) به هیپوتالاموس[2] منتقل می کنند باعث تحریک تولید و ترشح اکسی توسین از نورون هایی که در هسته های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک[3] قرار دارند می شود و اکسی توسین تولید شده از انتهای اعصابی که در مدین امینس[4] قرار دارند آزاد شده و در هیپوفیز خلفی ذخیره شده و به دنبال تحریکات به وجود آمده آزاد می گردد. سایر مواردی که باعث تحریک روند آزاد شدن اکسی توسین می شود شامل تحریکات بینایی، شنوایی و بویایی است؛ به طور مثال نزدیک شدن و وارد شدن به سالن شیردوشی باعث ترشح اکسی توسین می شود. در بعضی مناطق به دلایل اقتصادی برای اینکه تولید شیر بیشتر شود اقدامات فرعی را انجام می دهند. اجازه دادن به گوساله برای

1-posterior pituitary gland 2-hypothalamus 3-supraoptic nuclei
4-median eminence

نوشیدن شیر در هنگام دوشش شیر و تحریک واژن در هنگام شیردوشی(رفلکس فرگوسن[1]) از جمله اقدامات مذکور می باشد(۱۵).

یک ثانیه بعد از دریافت عوامل تحریک کننده توسط هیپوتالاموس، اکسی توسین آزاد می شود و حدود یک دقیقه بعد از تحریک ابتدایی فشار داخل پستان بالا رفته و سلول های میواپیتلیال منقبض شده و شیر به داخل مجاری شیری وارد می شود. آزاد شدن اکسی توسین تنها چند دقیقه به طول می انجامد و این مسئله خیلی مهم است که زمان دوشش شیر با زمان تاثیر هورمون اکسی توسین بر غدد پستانی برای فوران شیر از پستان هماهنگ باشد. هورمون اکسی توسین در تمام مراحل شیردوشی قابلیت آزاد شدن را دارد چرا که رفلکس های عصبی - هورمونی در زمان انتظار برای دوشش و در سالن شیردوشی فعال می شوند ولی هورمون پرولاکتین تنها از طریق ملامسه پستان آزاد می شود(۱۵).

هم زمان با پیشرفت آبستنی مقدار ترشح استروژن و پروژسترون افزایش می یابد. دو هورمون مذکور دارای اثر ضد پرولاکتین بوده که باعث کاهش تولید شیر در هنگام آبستنی می شوند. زمانی که زایمان رخ می دهد و جسم زرد از بین رفته و جفت خارج می گردد میزان استروژن و پروژسترون کاهش می یابد و باعث تاثیر بیشتر هورمون پرولاکتین می شود که منجر به افزایش یکباره تولید شیر می شود. در واقع میزان ترشح هورمون پرولاکتین قبل ، هنگام و یا بعد از زایمان خیلی متفاوت نیست و تنها عوامل تاثیر

1-Ferguson reflex

گذار در این مسئله دخالت می نمایند(۱۵).

۶-۱ ترکیبات شیر

از مواد تشکیل دهنده شیر می توان چربی را نام برد که منبع اصلی انرژی موجود در شیر می باشد. چربی شیر شامل مونوگلیسیرید، دی گلیسیرید، تری گلیسیرید، اسیدهای چرب آزاد، فسفوگلیسیرید و استروئیدها می باشد که بخش اصلی چربی شیر از تری گلیسیرید تشکیل شده است. میانگین چربی شیر گاو ۳،۵ تا ۵،۵ درصد می باشد. یکی از مواردی که در خرید و فروش شیر مورد توجه قرار می گیرد مقدار چربی شیر است(۱۵ و۴).

لاکتوز کربوهیدرات اصلی شیر در اغلب پستانداران می باشد. لاکتوز از گلوکز و گالاکتوز تشکیل شده است و ماده اصلی سازنده لاکتوز شیر، گلوکز موجود در خون می باشد. در فرایند تولید لاکتوز آنزیم هایی مثل آلفا لاکتالبومین[1] و گالاکتوزیل ترانسفراز[2] دخالت دارند. فرایندهای تولید لاکتوز تا اتمام کامل دوره آبستنی و زایمان فعال نمی شوند و دلیل آن ممانعت پروژسترون از کامل شدن ساختار آنزیم آلفا لاکتالبومین می باشد. بعد از زایمان و غالب شدن هورمون پرولاکتین، به دلیل خاصیت تحریکی این هورمون برای تولید لاکتوز فرایندهای تولید لاکتوز فعال می شوند. گوساله ها دارای آنزیم لاکتاز در ژوژنوم[3] خود هستند که لاکتوز را به دو قند تشکیل دهنده آن

1-alpha lactalbomin 2-galactosyl transferase 3- Jejunum

یعنی گلوکز و گالاکتوز می شکند(۱۵ و۴).

پروتئین اصلی شیر کازئین[1] نام دارد که از سلول های آلوئولار تولید می شود. انواع کازئین شامل آلفا، بتا و کاپا کازئین می باشد. کازئین های نام برده شده به دو گروه آب دوست[2] و آبگریز[3] تقسیم می شوند. کازئین در شیر به شکل مسیل می باشد و آلفا و بتا کازئین که خاصیت آب گریزی دارند به سمت داخل مسیل و کاپا کازئین که آب دوست است به سمت بیرون مسیل قرار می گیرد.

علاوه بر کازئین سه پروتئین دیگر در شیر وجود دارند که جز پروتئین های سرمی بوده و شامل آلفا لاکتالبومین، بتالاکتوگلوبولین و ایمنوگلوبولین ها می باشند. آلفا لاکتالبومین نقش مهمی در تولید لاکتوز شیر دارد. بتالاکتوگلوبولین پروتئین اصلی سرمی شیر می باشد در زمانی که شیر را در حد جوش حرارت می دهیم ترکیبی بین این پروتئین و کاپاکازئین ایجاد می شود که مسئول لخته شدن شیر است. ایمنوگلوبولین ها نقش اساسی در انتقال ایمنی را دارند و میزان آنها در آغوز بسیار زیاد است(۱۵ و۴).

علاوه بر پروتئین های مذکور، پروتئین هایی در شیر وجود دارند که نقش محافظتی دارند؛ بدین شکل که لاکتوفرین تا مدت زمان کوتاهی قادر به حفظ شیر در برابر عوامل نامطلوب است. پروتئین هایی هم که در غشای گویچه چربی ها قرار دارد مانع از لیپولیز[4] چربی ها می شوند.

1-casein 2- hydrophile 3-hydrophobe
4-lipolyse

از آنزیم هایی که در شیر وجود دارند می توان آنزیم های پراکسیداز[۱]، کاتالاز[۲]، فسفاتاز قلیایی[۳] و لیپاز[۴] را نام برد. تمام آنزیم های مذکور به حرارت حساس بوده و در یک درجه حرارت غیر فعال می شوند و از همین خاصیت برای تعیین صحت فرایند پاستوریزه کردن استفاده می شود(۱۵ و۴).

از ویتامنی های موجود در شیر می توان B1 ،B2 و C را از محلول در آب ها و A و D را از محلول در چربی ها نام برد. B1 نسبت به نور، B2 نسبت به حرارت و ویتامین C حساس به هر دو بوده و سریع از بین می روند.

مواد معدنی زیادی در شیر وجود دارد ولی مقدار آنها کمتر از یک درصد شیر می باشد. از مهمترین و بیشترین مواد مواد معدنی موجود در شیر می توان به کلسیم و پتاسیم اشاره کرد . در شیر کلرید سدیم هم به مقدار کم وجود دارد؛ اما در زمانی که ورم پستان حادث می گردد مقدار آن افزایش می یابد.شیری که طبیعی بوده و دارای مواد مذکور بالا در حد تعادل باشد وزن مخصوصی بین ۱۰۳۴-۱۰۲۸ را خواهد داشت.

علاوه بر موادی که در بالا به آنها اشاره شد سلول هایی در شیر وجود دارند که سلول های بدنی[۵] نامیده می شوند. بیشتر سلول های مذکور جز گلوبول های سفید بوده و تعدادی نیز شامل سلول های اپیتلیالی هستندکه از بخش ترشحی ریزش می کنند. تعداد این سلول ها در ابتدای دوره شیردهی زیادتر از حد معمول می باشد ولی بعد از چند

1-peroxidase 2- catalase 3-alkaline phosphates
4-lipase 5-somatic cell

روز تعداد آنها کم شده و در صورت عدم بروز التهاب در بافت پستان پایین می مانند. با گذشت زمان تعداد سلول های بدنی افزایش می یابد و هر چه به دوره خشکی نزدیک می شود تعداد سلول های بدنی نیز افزایش می یابد که علت آن عمدتا کاهش حجم و تولید شیر می باشد. هر گونه استرسی می تواند باعث افزایش تعداد سلول های بدنی شود(۱۵ و۴).

۷-۱ آغوز

شیری که قبل از زایمان در پستان تشکیل می شود آغوز نامیده می شود. آغوز در اثر شروع مکانیسم های ترشحی غدد پستانی در زمانی که خروج شیر صورت نمی گیرد تشکیل می گردد. روند تولید شیر به هر حال تا زمان زایمان کامل نمی شود و آن هم به دلیل وجود عوامل ممانعت کننده می باشد که شامل هورمون های پروژسترون و استروژن است. در زمانی که زایمان رخ می دهد عوامل ممانعت کننده کمتر می شوند و پرولاکتین می تواند به فعالیت خود ادامه دهد و باعث آزاد شدن شیر از پستان می شود.

نوشیدن آغوز برای گوساله از اهمیت بالایی برخوردار است چرا که نه تنها این ماده به عنوان غذا محسوب شده و کمک به دفع مکونیوم می کند بلکه دارای مقادیر زیادی ایمنوگلوبولین می باشد که گوساله تازه زا را در برابر عوامل بیماری زای محیطی محافظت می کند. میزان مصرف آغوز در بدو تولد در زندگی بعدی گوساله به لحاظ رشد و سلامتی و مقابله با بیماری ها بسیار مهم است. ایمنوگلوبولین ها در غدد پستانی به

وسیله پلاسما سل ها بر اثر مواجه شدن مادر با عوامل بیماری زا تولید می شوند و از طریق مهاجرت پلاسما سل ها از بافت های اطراف به پستان به شیر راه پیدا می کنند.

آغوز باید در ابتدای تولد نوزاد به آن خورانده شود تا حداکثرجذب ایمنوگلوبولین از دستگاه گوارش صورت بگیرد. گسترده ترین محدوده زمانی که برای جذب ایمنوگلوبولین های موجود در آغوز متصور هستند ۲۴ تا ۳۶ ساعت بعد از تولد گوساله می باشد. اما باید این نکته مهم را متذکر شد که جذب آغوز از روده های گوساله تازه زا در بین چهار تا شش ساعت اول زندگی بیشترین مقدار خواهد بود و توصیه بر این است که در این بازه زمانی بیشترین مقدار آغوز به گوساله خورانده شود. مواد ضد میکروبی دیگری نیز در آغوز وجود دارد که مانع از رشد بیش از حد باکتری های فلور دستگاه گوارش گوساله می شود که شامل لیزوزیم، لاکتوفرین و آنزیم های پراکسیداز می باشد.

آغوز علاوه بر مقادیر بالای ایمنوگلوبولین دارای مقادیر زیادی چربی، پروتئین و ویتامین A می باشد. گوساله ها به صورت مادرزادی با کمبود ویتامین A متولد می شوند و مصرف آغوز در ابتدای زایمان به واسطه دارا بودن مقدار زیادی ویتامینA این نقصیه را بر طرف می کند. آغوز همچنین دارای لیپید و پروتئین زیادی بوده که از نوع کازئین و آلبومین می باشند. آغوز فاقد لاکتوز است بدین دلیل که مکانیسم های دخیل در تولید لاکتوز تا زمانی که خروج شیر از پستان به صورت مداوم صورت نگیرد فعال نمی شوند.

آغوز از تعداد زیادی سلول بدنی برخوردار می باشد که از دلایل آن می توان به

افزایش ریزش سلول های اپی تلیال آلوئول های غدد پستانی اشاره کرد که بعد از یک دوره خشکی مجددا به حالت عادی باز می گردند(۱۵ و۴).

۱-۸ اورام پستان و عوامل آن

ورم پستان[1] به التهاب بافت پارانشیم غدد پستانی گفته می شود که باعث تغییرات مرضی در غدد پستانی و تغییرات فیزیکی و شیمیایی در شیر می شود. تغییر رنگ شیر، لخته در شیر،افزایش سلول های بدنی و گلوبول های سفید در شیر، تغییرات بافت پارانشیم غدد پستانی که با ملامسه قابل تشخیص است از تغییرات پاتولوژیک ورم پستان هستند(۲۹و ۲۶، ۱۲، ۱۰، ۶).

۱-۸-۱ عوامل ورم پستان

عوامل ایجاد کننده ورم پستان را می توان در سه دسته کلی تقسیم بندی نمود:

۱- عوامل بیماری زای اصلی[2]

۲- عوامل بیماری زای فرعی[3]

۳- عوامل بیماری زای غیر معمول[4](۲۶)

۱-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای اصلی

عوامل بیماری زای اصلی خود به دو گروه تقسیم می شوند.

1- Mastitis 2-Major.p. 3- Minor.p.
4-Uncommon.p

الف- عوامل بیماری زای واگیردار[1]

ب- عوامل بیماری زای محیطی[2](۲۶)

۱-۱-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای واگیردار

۱-۱-۱-۱-۸-۱ ورم پستان استافیلوکوکوس آرئوس:

استافیلوکوکوس آرئوس عامل بیماری زای موذی بوده و کنترل آن بسیار مشکل است. این باکتری روی لوزه، واژن و پوست سرپستانک به عنوان فلور طبیعی وجود دارد. زخم هایی که روی سرپستانک ایجاد می شوند محلی است که این باکتری از آنجا نفوذ می کند و پستان را مورد تهاجم قرار می دهد. در دیواره سلولی این باکتری موادی همچون پپتیدوگلیکان و پلیمرهای پلی ساکاریدی به همراه اسید تکوئیک برای صلابت بخشیدن به این دیواره موجود می باشند. پپتیدوگیلیکانی که در دیواره سلولی این باکتری وجود دارد باعث می شود زمانی که این باکتری وارد بدن می شود با تحریک فاگوسیت کننده ها، اینترلوکین ۱ آزاد شود. این ماده از راه جریان خون به هیپوتالاموس رسیده و باعث افزایش دمای بدن و بروز تب می شود. همچنین اینترلوکین ۱ باعث تحریک پاسخ های التهابی موضعی نیز می گردد. اسید تکتوئیک به پپتیدوگلیکان اتصال برقرار می کند و آنتی ژن اختصاصی این گونه ایجادمی کند. پروتئین A در سطح اکثر ویرولانت های باکتری مذکور یافت می شود. این ماده دارای خاصیت ضدفاگوسیتی بوده و همچنین می تواند با ناحیه FC ایمنوگلوبولین G ارتباط برقرار کند. علاوه بر پروتئین A ،

1-Contagious 2-Environmental

پلی ساکاریدهای موجود در دیواره سلولی نیز خاصیت ضد فاگوسیتی دارند (۲۹و ۲۶، ۱۲، ۱۰، ۶).

۱۰-۱ زخم روی سرپستانک

این باکتری هر سه فرم مزمن،تحت بالینی و بالینی ورم پستان را ایجاد می کندکه فرم فوق حاد آن ورم پستان گانگرنوس[1] ایجاد می کند. در این ورم پستان امکان دارد در شیر خون و یا لخته دیده شود.

۱-۱-۱-۱-۱-۸-۱تشخیص آزمایشگاهی

استافیلوکوکوس آرئوس و سایر استافیلوکوک ها به خوبی در محیط های معمول آزمایشگاهی رشد می کنند. معمولا محیط بلاد اگار برای جدا سازی استافیلوکوکوس آرئوس استفاده می شود. کلونی های دایره ای شکل این باکتری ۲۴ ساعت بعد از کشت دادن قطری حدود ۴ میلی متر دارند و سطح آنها کاملا صاف و براق می باشد. این کلونی ها از سفید تا زرد پررنگ و یا نارنجی دیده می شوند. گلوبول های قرمز گاو بهترین ماده برای نشان دادن خاصیت هولیز استافیلوکوکوس آرئوس می باشد.

1- Gangrenous

استافیلوکوک ها به تمام مواد ضدعفونی معمول حساس می باشند. چرکی در عفونت های حاصل از این باکتری ایجاد می شود برای آن خاصیت محافظت کنندگی دارد و استافیلوکوکوس آرئوس در چرک خشک شده می تواند چندین هفته زنده بماند.

استافیلوکوکوس آرئوس می تواند ۶۰ درجه سانتی گراد را به مدت ۳۰ دقیقه تحمل نماید و همچنین در محلول ۱۵ درصد نمک را نیز می تواند زنده بماند و از همین خاصیت در جداسازی انتخابی آن به وسیله محیط مانیتول سالت آگار استفاده می شود.

به دلیل این که استافیلوکوکوس آرئوس دارای کپسول و انتی ژن های سطحی می باشد باعث تحریک سیستم ایمنی می شود.

اگر شیر ورم پستانی ایجاد شده به وسیله باکتری مذکور را به گوساله های ماده دهیم باکتری در دهان این گوساله ها کلونیزه می شود. از عادات گوساله های ماده لیسیدن سرپستانک های یکدیگر است که می تواند منجر به ورم پستان در تلیسه ها شود و کوری کارتیه ها را پیش آورد(۲۹و ،۱۴،۲۶ ،۱۱،۱۰،۶).

۱۱-۱ کارتیه کور در سمت چپ و جلو

۲- ۱-۱-۱-۸-۱ ورم پستان استرپتوکوکوس آگالاکتیه:

مخزن اصلی باکتری انسان و خوک می باشد، به همین دلیل شیوع این نوع از ورم پستان نشان دهنده عدم رعایت موازین بهداشتی در سالن شیردوشی می باشد و راه موثر جلوگیری از ایجاد و گسترش آن استفاده از دستکش برای تمام کارگران شیردوشی می باشد.

۲-۱- ۱-۱-۱-۸-۱ تشخیص آزمایشگاهی

این باکتری گرم مثبت به صورت تکی و یا زنجیره ای قرار در محیط کشت دیده می شود. این دسته از باکتری ها سخت رشد بوده و در محیط های معمول آزمایشگاهی عادی رشد نمی کندو برای کشت دادن آن باید محیط را به وسیله سرم و خون غنی کرد. کلونی های این دسته از باکتری ها اندازه های متنوعی از کوچک تا بزرگ دارند. شکل این کلونی ها دایره شکل بوده و سطح صاف و درخشنده ای دارند. همولیز ممکن است وجود داشته باشد و یا نداشته باشد.

دوره این ورم پستان نسبت به ورم پستانی که اتافیلوکوکوس آرئوس ایجاد می کند کوتاهتر بوده و بهتر به آنتی بیوتیک درمانی پاسخ می دهد(۲۹و ،۱۴،۲۶ ،۱۱، ۱۰،۶).

۳-۱-۱-۱-۸-۱ ورم پستان مایکوپلاسمایی:

این ورم پستان نسبت به سایر عوامل واگیردار ورم پستان کمتر شایع بوده و درمان آنتی بیوتیکی آن نیز مشکل می باشد. بیشتر در فصول سرد و مرطوب بروز می کند و علائم به صورت ناگهانی آغاز می شود. معمولا هر چهار کارتیه را درگیر کرده و

یک افت ناگهانی در تولید شیر ایجاد می نماید که حتی می تواند منجر به قطع شیر شـود. در ابتدای بیماری پستان سفت و متورم می شود ولی با گذشت چند روز پستان آتروفـی و کوچک می شود.

مهمترین راه کنترل این نوع از ورم پـستان جلـوگیری از ورود دام آلـوده بـه گلـه و رعایت بهداشت شیردوشی است(۲۹و ،۱۴،۲۶ ،۶،۱۰،۱۱).

۲-۱-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای محیطی

کلی فرم ها شامل کلبسیلا[۱]، سیتروباکتر[۲]، انتروباکتر[۳]، پروتئوس[۴]، سـودوموناس[۵] و سرشیا[۶] هستند.

استرپتوکوکوس ها شـامل اسـترپتوکوکوس بـویس[۷]، اسـترپتوکوکوس یـوبریس[۸] و استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه[۹] هستند(۲۶).

۱-۲-۱-۱-۸-۱ ورم پستان کلی فرمی:

منبع اصلی باکتری های این گروه مدفوع خود گاو است. این نوع از ورم پستان نیز در فصول مرطوب و پر بارندگی گسترش پیدا می کند. از عوامل مـستعد کننـده ایـن نـوع ورم پستان می توان به ادم پستان، محیط کثیف، کامـل ندوشـیدن شـیر و نـشط شـیر از پستان، هیپوکلسمی، کبد چرب و جراحات سرپستانک اشاره کرد.

1-klebsiella	2-citrobacter	3-entribacter
4-proteus	5-pseudomonas	6-serratia
7-s.bovis	8-s.uberis	9-s.dysagalactiae

درمـان خـود بـه خـودی در مـورد ورم پـستان کلـی فرمـی بـا درصـد بـالا اتفـاق می افتد.در این ورم پستان نیز موارد تحت بالینی درمان نمی شوند و بهترین راه مدیریت و درمان آن دوشش مکرر شیر است؛ در موارد بروز ورم پستان کلی فرمی فوق حاد باید هر دو ساعت یکبار اقدام به تخلیه پستان نمود. ورم پستان های فوق حاد کلی فرمـی مـی تواند منجر به بروز ورم پستان گانگرنی شود.

۱-۱۲ ورم پستان گانگرنی

طول دوره ورم پستان کلی فرمی در بیش از ۵۰ درصد موارد حدود ۱۰ روز است ولی امکان طولانی شدن دوره بیماری به بیش از ۳۰ روز نیز وجود دارد. ورم پستان کلی فرمی در هر مرحله ای از زندگی گاو می توانند پستان را مبتلا نمایند(۲۹و ۲۶، ۱۱، ۶،۱۰).

۱-۸-۱-۱-۲-۲ ورم پستان استرپتوکوکوسی:

در مورد ورم پستان هایی که استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه ایجـاد مـی کنـد زخـم هـای سرپستانک، بهداشت گله و شیردوشی عوامل تعیین کننده محسوب می شوند. در فـصول سرد ورم پستان استرپتوکوکوسی بیشتر بروز می نماید.

عفونـت پـستانی ایجـاد شـده بـا ایـن بـاکتری معمـولا همـراه بـا آرکانوبـاکتر پیـوژنز و فوزوباکتریوم است.عفونت های حاصل از استرپتوکوکوس یوبریس متداول ترین ورم

پستان دوره خشکی محسوب می شود، که ابتدا و انتهای دوره خشکی بـروز مـی نمایـد. طول دوره ورم پستان های استرپتوکوکوسی کمتر از ۸ روز میباشد(۲۹و ۲۶، ۱۱، ۶،۱۰).

۲-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای فرعی:

این دسته از عوامل بیماری زا جز واگیردارها می باشند ولی به اندازه عوامل بیماری زای اصلی شایع نیستند.

از جملـه ایـن عوامـل بیمـاری زا مـی تـوان اسـتافیلوکوکوس هـای کوآگـولاز منفـی، استافیلوکوکوس هایکوس و کورینه باکتریوم بویس را نام برد. این عوامل بیـشتر تلیـسه ها را درگیر نموده و غالبا از شیر جدا می شوند و به همین دلیل گفته می شود کـه شـاید به عنوان فلور در مجاری پستان و سرپستانک ها وجود داردند.

کورینه باکتریوم بویس در گله هایی که ضد عفونی بعد از شیر دوشی[1] بـه خـوبی انجـام نمی شود به سرعت گسترش می یابد(۲۶).

۳-۱-۸-۱ عوامل بیماری زای غیر معمول

یکسری از عوامل عفونی وجود دارند که به صورت تک گیر یـا بـا تعـداد خیلـی کـم پستان را درگیر می کنند که معمولا ورم پستان های شدیدی را ایجاد می نمایند.

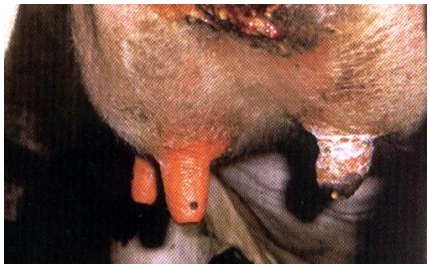
از جمله این عوامل می توان آرکانوباکتر پیوژنز[2]، نوکاردیا[3]، هموفیلوس[4]، پاستورلا،

1-post teat dip 2-arcanobacteriun pyogenes 3-nocardia
4-haemophilus

مایکوباکتریوم بویس[1]، کلستریدیوم[2]،باسیلوس[3] و لپتوسپیروز[4] و از غیر باکتری ها می توان آسپرژیلوس[5] و کاندیدا[6] را ذکر کرد(۲۶).

۱- ۳-۱-۸-۱ورم پستان آرکانوباکتر پیوژنز:

آرکانوباکترپیوژنز از عوامل ورم پستان تابستانی بوده که در این ورم پستان سرپستانک ملتهب می شود و وقتی سرپستانک را لمس می کنیم یک حالتی شبیه مغز خودکار احساس می شود و ترشحات بدبو و زرد رنگ از پستان خارج می شود. برای کنترل این ورم پستان باید مبارزه با مگس ها را انجام دهیم چرا که مگس عامل انتقال محسوب می شود. آرکانوباکتر پیوژنز جز عوامل ورم پستان تابستانی محسوب می شود. ورم پستان تابستانی، ورم پستانی است که به صورت حاد یا فوق حاد در گاوهایی که در دوره خشکی هستند بروز می کند ولی علائم آن تا زمان زایمان مخفی باقی می ماند. در ورم پستان تابستانی باکتری غالب معمولا آرکانوباکترپیوژنز است ولی شدت بروز ورم پستان به توکسین هایی که توسط باکتری های بی هوازی و سایر باکتری ها تولید می شود بستگی دارد(۲۹و ۲۶، ۱۱، ۶،۱۰).

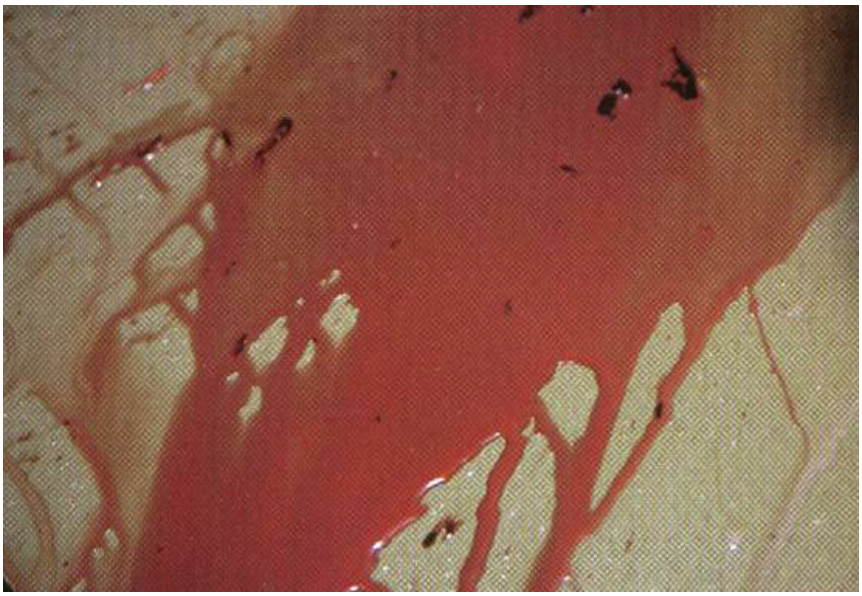


۱-۱۳ ورم پستان تابستانه

1-m.bovis 2- clostridium 3- bacillus
4- leptospiros 5-aspergillus 10-candida

۲- ۳-۱-۸-۱ ورم پستان لپتوسپیروزی:

این ورم پستان قابل انتقال به انسان می باشد.(زئونوز[1]) زمانی که این عفونت پستان را درگیر می کند، ظرف ۲۴ ساعت شیر هر چهار کارتیه قطع می شود. امکان دارد در شیر خون دیده شود و یا رنگ شیر متمایل به زرد شود. در این عفونت پستان شبیه یک کیسه شل می شود. نکته مهم در این ورم پستان این است که پستان از طریق سیستمیک دچار عفونت می شود.



۱-۱۴ وجود خون در شیر

اگر ورم پستان به آنتی بیوتیک درمانی به مدت طولانی پاسخ نداد احتمال وجود ورم پستان قارچی بالا می رود و تنها راه درمان دوشش مکرر است(۲۹و ۲۶، ۱۱، ۶،۱۰).

1-zoonose

فصل دوم

پیشینه تحقیق

۱-۲ دوره خشکی[1]

دوره خشکی مرحله ای است که بین دو دوره فعالیت پستانی واقع شده است و از اهمیت ویژه ای برخوردار است. در این دوره تغییراتی در ساختار و عملکرد پستان ایجاد می شود. چندین مطالعه مشخص کرده اند که دوره خشکی برای تکثیر و تزاید و تغییرات سلولی اپیتلیوم ترشح کننده شیردر دوره خشکی، برای تولید بهینه و بیشتر شیر در دوره شیردهی بعدی لازم می باشد. در انتهای دوره شیردهی(اواخر ماه هفتم آبستنی) تعداد آلوئول های ترشح کننده شیر کاهش می یابد؛ البته این کاهش به معنی مرگ تمام آلوئول ها نبوده و اکثر آنها روی هم می خوابند[2] و فضای بین آلوئول ها به وسیله بافت همبندی پوشیده می شود. بافت ترشح کننده شیر این حالت را تا نزدیک زمان زایمان و ایجاد شرایط هورمونی مناسب برای تولید شیر حفظ خواهد کرد. طول ایده آل دوره خشکی دو ماه بوده و باید گاو آبستن را در هفت ماهگی خشک نمود؛ مشخص شده است که گاو هایی که دوره خشکی را نمی گذرانند حدود ۳۰-۲۵ درصد تولید پایین تری نسبت به گاوهایی که این دوره را گذرانیده اند دارند. در تحقیقی که Coppock و همکاران (۱۹۷۴) انجام دادند، گاوهایی که یک دوره خشکی ۴۰-۱۰ روزه را پشت سر گذاشته بودند را با گروهی دیگر از گاوها که دوره خشکی آنها ۶۰-۴۰ روز بود مقایسه کردند و مشخص شد که حجم تولیدات گروه اول به مراتب کمتر از تولید گروه دوم بوده است.

1-Dry cow period 2-collapse

Smith و Todhunter (۱۹۸۲) پیشنهاد کرده اند که می توان دوره خشکی را به سه مرحله تقسیم نمود؛ ۱- مرحله کوچک شدن پستان بر اثر قطع تولید شیر، ۲- مرحله برگشت پستان به حالت اولیه، ۳- مرحله تشکیل آغوز و آماده شدن برای شیردهی مجدد. گفته می شود که ۲۱ روز بعد از آغاز دوره خشکی مرحله برگشت پستانی به صورت کامل صورت می گیرد(۱۷).

بالانس جیره گاوهای خشک از فاکتورهای موثر در سلامتی پستان به حساب می آید. به عنوان مثال ویتامین E و سنلیوم از موادی محسوب می شوند که در حفظ سلامتی پستان در دوره خشکی، زایمان و در ابتدای دوره شیردهی تاثیر گذار می باشند. مدیریت تغذیه ای گاوهای خشک در کاهش خطر بیماری های نزدیک زایمان بسیار موثر می باشد. ارتباط خیلی نزدیکی بین وضعیت بدنی حیوان[1]، تعادل انرژی و سلامت پستان وجود دارد، چرا که بروز بیماری کتوز[2] می تواند منجر به سرکوب سیستم ایمنی و بروز عفونت های پستانی بعد از زایمان شود. به همین دلیل باید جیره گاوهای خشک را از نظر انرژی متعادل شود؛ و برای انجام این مهم باید مقدار مواد غذایی پر انرژی جیره مثل کنسانتره را تقلیل داده و همچنین جیره به سمت مواد غذایی خشبی هدایت شود. دلیل دیگری نیز برای این عمل وجود دارد و آن هم اینکه کم کردن انرژی جیره باعث کم شدن تولید شیر می گردد(۱۷).

یکی دیگر از مواردی که روی میزان عفونت های پستان در دوره خشکی تاثیر

1-Body condition 2- ketosis

گذاراست. روش استفاده شده برای خشک کردن گاو مـی باشـد. دو روش بـرای خـشک کردن گاوها استفاده می شود؛ ۱- در روش اول با کاهش تدریجی انرژی جیره و همچنین تعداد دفعات دوشش(با فواصل زمانی معین) تولید شیر گاو را کم می کنند و نهایتا اقـدام به قطع دوشش شیر کرده و گاو را خشک می نمایند. ۲- در روش دوم مقدار انرژی جیره را به تدریج کاهش می دهند اما تغییری در تعداد دفعات دوشش ایجاد نمی کننـد و دفعتـا اقدام به قطع دوشش شیر می نمایند. Bushe و Oliver (۱۹۸۷) و Natzket و همکاران (۱۹۷۵) طی مطالعاتی مشخص کردنـد کـه روش اول باعـث بـروز عفونـت هـای پـستانی کمتری نسبت به روش دوم می شود (۲۸و۲۰).

۲- ۲درمان دوره خشکی

Bushe و Oliver (۱۹۸۷) طی مطالعه ای ثابت کردند که میزان بـروز عفونـت هـای داخل پستانی جدید در دوره خشکی به مراتب بیشتر از دوره شیردهی[1] بـوده اسـت. ایـن افزایش میزان عفونت ها در دو زمان از دوره خشکی بیـشتر اتفـاق مـی افتـد. سـه هفتـه ابتدایی[2] و انتهایی دوره خشکی[3](و چند روز بعد از زایش) مواقعی هستند که افزایش وقوع اورام پستان دیده می شود. ۱۲-۸ درصد از کارتیـه هـای گاوهـایی کـه در ابتـدای دوره خشکی تحت درمان قرار نمی گیرند دچار عفونت های داخل پستانی جدید می شـود(۱۷). تاریخچه درمان دوره خشکی به حدود پنجاه سال قبل بر می گردد. در آن زمان مشخص شد که حدود نیمی از گاوها در دوره خشکی دچار عفونت های پستانی جدید

1-Lactation period 2- Early Dry Period 3-Late Dry Period

می شوند و حدود ۵۰ درصد از این عفونت ها تا دوره شیردهی ادامه می یابند. حدود ده سال بعد درمان دوره خشکی در گله های صنعتی رواج پیدا کرد. البته زمان درمان به گونه ای انتخاب می شد که کمترین میزان آلوده شدن شیر با آنتی بیوتیک رخ دهد؛ این مسئله باعث کاهش هزینه های معاینه، تشخیص و درمان گردید. در این زمان استفاده از داروهای پنی سیلین- استرپتومایسین و یا کلوکساسیلین سدیم روی میزان بروز عفونت های داخل پستانی تاثیرات شگرفی گذاشته و تا حدود ۹۰ درصد عفونت های استرپتوکوکی و ۵۰ درصد عفونت های استافیلوکوکی را کاهش داده بود. با گذشت زمان و پیشرفت در علوم زیستی درمان دوره خشکی با استفاده از پمادهای حاوی آنتی بیوتیک های موثرتر صورت گرفت(۲۱).

در درمان دوره خشکی، پس از آخرین دوشش گاو، از پمادهای مخصوص دوره خشکی حاوی آنتی بیوتیک استفاده می گردد و محتویات آنها را از طریق سرپستانک به داخل پستان تزریق می نمایند و با دست به سمت بالا مالش می دهند که باعث رسیدن آنتی بیوتیک ها به قسمت های بالایی پستان می شود. درمان دوره خشکی با دو هدف صورت می گیرد؛ اول درمان عفونت های پستانی و جلوگیری از عفونت های جدید و دوم کاهش دادن میکروارگانیسم های بیماری زا موجود در داخل پستان که خود می توانند باعث بروز عفونت های داخل پستانی شود (۳۲و۲۱و۹).

درمان دوره خشکی مشابه درمان داخل پستانی دوره شیردهی بوده با این تفاوت که به دلیل تخلیه نشدن شیر، مدت زمان حضور آنتی بیوتیک ها در داخل پستان در دوره خشکی بیشتر می باشد و در نتیجه اثرات دارویی بیشتر بروز می کند. نکته دیگر کم

بودن ضررهای اقتصادی درمان دوره خشکی می باشد چرا که به علت عدم تولید شیر در این دوره، به دلیل باقیمانده های آنتی بیوتیکی، شیری دور ریخته نخواهد شد. تعدادی از محققین در مطالعالتی مشخص ساختند که درمان دوره خشکی در کنترل عفونت های پستانی با عوامل استرپتوکوکوس آگالاکتیه و استافیلوکوکوس آرئوس موثر می باشد(۱۶). Oliver و Sordillo (۱۹۸۸) بعد از انجام تحقیقاتی این گونه بیان می کنند که به دلیل توقف شیردوشی در دوره خشکی میزان در معرض قرار گرفتن غدد پستانی با عوامل اورام پستان واگیردار که در بالا ذکر شد، کمتر بوده و درمان دوره خشکی به طور موثر پستان را در مقابل عوامل مذکور محافظت می نماید. Neave و همکاران (۱۹۵۰) و Pankey و همکاران (۱۹۸۲) نتایج مطالعات خود را این گونه بیان می کنند که در گله هایی که سابقه عفونت های پستانی با عوامل واگیردار را دارند، به رغم درمان دوره خشکی بروز عفونت های داخل پستانی جدید با عوامل واگیردار به خصوص استافیلوکوکوس آرئوس در این دوره دیده می شود. Neave و Oliver (۱۹۶۲) گزارش داده اند که بعد از آخرین شیردوشی می توان از پوست سرپستانک استافیلو کوکوس آرئوس را جدا کرد اما جدا شدن این باکتری از پوست سرپستانک های غیر عفونی ۲۸ روز بعد از شروع دوره خشکی تایید نشده است و این مسئله نشان دهنده این است که آلودگی اولیه می تواند از عوامل موثر در بروز عفونت های پستانی جدید در دوره خشکی باشد. تعدادی از محققین با انجام مطالعاتی به این نتیجه رسیده اند که درمان دوره خشکی در کنترل عفونت های داخل پستانی با منشا استرپتوکوکوس آگالاکتیه

نسبت به استافیلوکوکوس آرئوس به مراتب بهتر عمل می کند(۲۰و۱۷).

سایر عوامل باکتریایی ورم پستان از جمله کلی فرم ها و استرپتوکوکوس های دیگر مثل استرپتوکوکوس دیس آگالاکتیه و یوبریس که جز عوامل محیطی عفونت های داخل پستانی محسوب می شوند در محیط زندگی گاو وجود دارند و در دوره خشکی غدد پستانی مکررا با این عوامل برخورد دارند(۱۴). Schukken و همکاران (۱۹۹۳) دریافتند که در گله هایی که از میزان متوسط سلول های پیکری کمتری در شیر برخوردار هستند درمان دوره خشکی باعث کاهش میزان عفونت های پستانی درمانگاهی در این دوره می شود. همچنین کاهش چشمگیری در میزان عوامل فرعی عفونت های داخل پستانی در کارتیه هایی که درمان دوره خشکی در آنها انجام شده است، دیده می شود. به طورکلی درمان دوره خشکی باعث کاهش میزان بروز عفونت های داخل پستانی در دوره خشکی و بعد از زایمان می شود(۱۷).

فرمول داروهایی که برای درمان دوره خشکی استفاده می شود طوری درنظر گرفته شده است که کمترین تحریک بافتی را ایجاد نموده و کمترین آسیب را به بافت ترشح کننده شیر وارد کرده و مانع از ایجاد بافت فیبروزه در داخل پستان شود. درمان دوره خشکی زمانی موثر خواهد بود که آنتی بویتیک های استفاده شده در این درمان به بافت های پستانی اتصال برقرار کنند و بلافاصله بعد از تجویز از طریق جریان خون و عروق، از پستان خارج نشوند. مدت زمان اثر آنتی بیوتیک های داخل پستانی از طریق دستکاری های فارماکولوژی قابل تغییر می باشد؛ و استفاده از انواع کوتاه اثر و

طولانی اثر می تواند نتـایج متفـاوتی را در بـر داشـته باشـد. Osteras و همکـاران (۱۹۹۱،۱۹۹۹) در یک مطالعه، نتایج درمانی آنتی بیوتیک های کوتاه اثر و طولانی اثر را با هم مقایسه کردند. در ایـن پـژوهش از آنتـی بیوتیـک هـای پنـی سـیلین[۱]، نئومایـسین[۲] و استرپتومایسین[۳] استفاده شد و مشخص گردید که تزریق آنتی بیوتیک های کوتاه اثـر دو روز قبل از شروع دوره خشکی به طـور چـشمگیری مـانع از بـروز عفونـت هـای داخـل پستانی با منشا استافیلوکوکوس آرئوس و استرپتوکوکوس آگالاکتیه در کارتیه هایی کـه سالم بوده اند شده است(۱۷).

اکثر پمادهای پستانی که در درمان دوره خشکی از آنها استفاده می شود، با هـدف پاک کردن پستان از استافیلوکوکوس آرئوس و استرپتوکوکوس آگالاکتیه در هفته هـای ابتدایی دوره خشکی می باشد. البته در گله هایی که مـشکل اصـلی آنهـا عوامـل محیطـی داخل پستانی است، تشخیص پمادهای مورد استفاده با دامپزشک گله است(۳۳).

Rugge (۲۰۰۳) تاثیر درمان دوره خشکی را در از بین بردن عوامل عفونـت هـای داخل پستانی و همچنین میزان جلوگیری از عفونـت هـای داخـل پـستانی جدیـد در دوره خشکی را بیش از ۸۰ درصد می داند. در چند سال اخیر به دلیل درمان تمام کارتیه هـای تمام گاوها در ابتدای دوره خشکی مسئله مقاومت باکتریایی نسبت به آنتی بیوتیک مطرح شده است؛ Erskine و همکاران(۲۰۰۱) و Makovec و Rugge (۲۰۰۳) طی

1-Peniciline 2- Neomycine 3-Streptomycine

پژوهش هایی مشخص ساختند که افزایش مقاومت باکتریایی نسبت به آنتی بیوتیک ها بر اثر درمان دوره خشکی منتفی می باشد و گاوهایی که تحت درمان دوره خشکی قرار نمی گیرد دچار عفونت های داخل پستانی جدید می شوند و این مسئله در مورد کارتیه هایی که قبل از دوره خشکی سالم بوده اند نیز دیده شده است(۲۷).

۳-۲درمان انتخابی دوره خشکی[۱]

برای به حداقل رساندن عوارض جانبی آنتی بیوتیک درمانی پیشنهاد شده است که تنها کارتیه هایی که عفونی هستند در ابتدای دوره خشکی تحت درمان قرار گیرند که به این حالت درمان انتخابی دوره خشکی گفته می شود(۲۰). Poutrel و Rainard (۱۹۸۱) پیشنهاد کردند که برای تعیین کارتیه های عفونی به منظور درمان دوره خشکی از تست ورم پستان کالیفرنیایی (CMT)[۲]، هشت هفته مانده به شروع دوره خشکی استفاده شود. Osterasو Sandvic (۱۹۹۶) گزارش دادند که انجام درمان انتخابی دروه خشکی اثرات مطلوبی در کنترل عفونت های داخل پستانی جدید نسبت به زمانی که هیچ درمانی صورت نمی گیرد، دارد. این محققین این گونه بیان کرده اند که تعیین کارتیه های عفونی براساس نمونه هایی که یک تا شش هفته قبل از دوره خشکی گرفته می شود می تواند به شکست درمان دوره خشکی در ۵۰ درصد از گاوهای تحت درمان منجر شود؛ این معضل می تواند به علت دفع باکتری های عامل عفونت داخل پستانی در دوره های زمانی مختلف باشد. Mattila (۱۹۸۵) برای بهبود وضعیت درمان انتخابی دوره خشکی پیشنهاد کرده

1-Selective Dry Cow Therapy 2-California Mastitis Test

است که دوبار نمونه گیری(یک ماه قبل و نزدیک به شروع دوره خشکی) انجام گیرد. در تحقیق دیگری Osteras و همکاران(۱۹۹۹) روش متفاوتی را برای تعیین سلامتی کارتیه ها ارزیابی کردند؛ در این روش تعداد سلول های پیکری موجود در شیر هر کارتیه در پنج تا شش ماه آخر دوره شیردهی را مورد بررسی قرار می دادند. حد سلامت هر کارتیه دویست هزار سلول پیکری در هر میلی لیتر از شیر بود و کارتیه های با سلول های پیکری بالاتر از آن عفونی محسوب می شدند. Natzket و همکاران (۱۹۷۵) محاسبه کردند که اگر تنها ۲/۲ درصد کارتیه های عفونی موجود در یک گله صد راسی گاو تحت درمان قرار نگیرند و بعد از شروع شیردهی به تولید خود ادامه دهند، مخارج درمان دوره خشکی گله به دست خواهد آمد. مشخص شده است در گله هایی که از بروز عفونت های داخل پستانی پایینی برخورداند، میزان بروز عفونت های داخل پستانی در زمان زایمان بیشتر از شروع دوره خشکی می باشد. روش دیگری نیز برای درمان دوره خشکی وجود دارد و آن هم اینکه گاوهایی که دارای حتی یک کارتیه عفونی هستند تحت درمان کامل دوره خشکی(کل کارتیه ها) قرار می گیرند و برای گاوهای کاملا سالم درمان مذکور انجام نمی گیرد(۱۷).

۴- ۲ درمان عمومی دوره خشکی[1]

درمان عمومی دوره خشکی روش درمانی بوده که در زمان معینی قبل و یا در

1-Systemic Dry Cow Therapy

دوره خشکی آنتی بیوتیک های موثر را از طریق عمومی به گاو های خشک تزریق می نمایند. Ziv (۱۹۸۰) طی مطالعاتی دریافت که از مزایای درمان عمومی نسبت به درمان موضعی (داخل پستانی) می توان به بهتر پخش شدن دارو در بافت های پستانی اشاره کرد که خود این مسئله می تواند منجر به افزایش میزان درمان عفونت های داخل پستانی شود. از طرف دیگر روش استفاده از آنتی بیوتیک های داخل پستانی می تواند باعث افزایش احتمال عفونت های داخل پستانی شود و استفاده از درمان عمومی در امر جلوگیری از عفونت های داخل پستانی جدید بهتر عمل کند(۳۶). دلیل تفاوتی که در نتیجه دو روش درمانی مذکور دیده می شود تضعیف اولین سد دفاعی پستان از طریق داخل کردن سرنگ تزریق بوده و به همین دلیل توصیه شده است که تنها قسمت ابتدایی سرنگ داخل مجرای سرپستانک شود چرا که کمترین آسیب به سد دفاعی پستان وارد شود. در ده سال گذشته مطالعاتی درباره تاثیر درمان عمومی دوره خشکی صورت گرفته است.

بلورچی و همکاران(۱۹۹۶) بعد از انجام تحقیقاتی دریافتند که درمان عمومی با انروفلوکساسین و یا تایلوزین در مقایسه با درمان موضعی(داخل پستانی) با نفیسیلین[1]، پنی سیلین و دهیدرواستریتومایسین فاقد تفاوت محسوسی بوده و به همین دلیل می توان از هر دو روش در درمان دوره خشکی استفاده کرد(۱۲). Soback و همکاران (۱۹۹۰) طی پژوهشی گروه های درمانی مختلف شامل نورفلوکساسین نیکوتینات[2]، اکسی تتراسایکلین[3] (عمومی) و سفاپیرین بنزاتین[4] (داخل پستانی) را با هم

1-Naficiline 2-Norfloxacin nicotinate 3-oxytetracycline
4- Cephairin benzatine

مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که درمـان عمـومی بـا نورفلوکـساسین نیکوتینـات نتیجه بهتری در درمان عفونت های داخل پستانی، حـذف عوامـل عفونـت هـای مـذکور و جلوگیری از ایجاد عفونت های جدید داخل پستانی دارد و دلیل آن هم توزیع مناسب دارو در بافت پستانی، نیمه عمر زیستی[1] و فعالیـت گـسترده در مقابـل عوامـل عفـونی داروی مذکور می باشد(۳۰).

Janosi و همکاران (۲۰۰۱) طی مطالعاتی دریافتند که درمان عمومی (عـضلانی) بـا اسپیرامایسین[2] به مدت چهار روز در دوره خشکی موجب درمان ۵۰ درصد عفونت های پستانی با منشا استافیلوکوکوس آرئوس می شود. به همین دلیل پیشنهاد شد کـه درمـان عمومی دوره خشکی با درمان های معمول داخل پستانی دوره خشکی مقایسه شود، امـا تحقیقات انجام شده با نتایج گوناگونی همراه بود(۱۷).

O' boyle و همکاران (۲۰۰۶) به این نتیجه رسیده اند که تزریـق عمـومی تـایلوزین در دوره خشکی به طور چشمگیری میزان عفونت های داخل پستانی با منشا باکتری های گرم مثبت را کاهش داده است (۲۴).

عطایی و همکـاران(۲۰۰۶) درمـان عمـومی دوره خـشکی در تلیـسه هـا را بـا دو داروی تایلوزین و سفکوییـنوم دو هفته قبل از زایش انجام دادند و دریافتند کـه تـایلوزین در درمان و کنترل عفونـت هـای جدیـد داخـل پـستانی بهتـر از سـفکوییـنوم عمـل کـرده است(۳).

1- bio availability 2-Spiramycine

داروهایی که در تمام تحقیق های گذشته مورد استفاده قرار گرفته است با توجه به مشکل اصلی باکتریایی گله تحت مطالعه و همچنین تعیین حساسیت باکتریایی نسبت به آنتی بیوتیک ها از طریق آزمایش آنتی بیوگرام[1] صورت گرفته است. در مطالعه حاضر از داروهای انروفلوکساسین[2] و تایلوزین[3] به عنوان درمان عمومی دوره خشکی استفاده شده است. تزریق داروهای مذکور در دو هفته پایانی دوره خشکی که افت سیستم ایمنی پستان و افزایش میزان بروز عفونت های داخل پستانی در این مرحله رخ می دهد انجام شده است. از خصوصیات داروهای مذکور می توان به موارد ذیل اشاره کرد(۳۴و۲۵، ۵).

۱-۴-۲تایلوزین

این دارو آنتی بیوتیکی از خانواده ماکرولیدها می باشد که اصولا برای استفاده در گاو به کار می رود اما گاهی به صورت خوراکی در سگ و گربه به کار می رود. این آنتی بیوتیک دارای فعالیت ضد باکتری های گرم مثبت و با محدودیت بیشتر برای گرم منفی ها بوده و همچنین داروی مذکور روی بسیاری از گونه های مایکوپلاسما واسپیروکت ها نیز موثر است. فرم جامد این دارو به صورت کریستال های سفید رنگ می باشد که در دمای ۱۳۲-۱۲۸ ذوب می گردند.

تایلوزین دارای ساختاری مشابه با اریترومایسین می باشد و از استرپتومایسس فرادی[4] تولید می شود. این دارو به میزان کم در آب و به طور کامل در الکل محلول

1-Antibiogram 2-Enrofloxacine 3- Tylosine
4-Streptomyces fradiae

می باشد. شکل تزریقی داروی مذکور در الکل پروپیلن گلیکول ۵۰ درصد فراهم می باشد.

نمک هایی مانند هیدروکلراید،بی سولفات، گلوکونات،تارترات، فسفات ولاکتات می توانند باعث بهتر حل شدن این دارو در آب شوند. تایلوزین باید در دمای اتاق (۲۲ درجه سانتی گراد- ۷۲ درجه فارنهایت) نگهداری شود. ساختار دارویی تایلوزین همانند اریترومایسین در PH اسیدی۴ ناپایدار است. مخلوط کردن تایلوزین و داروهای دیگر به هنگام تزریق توصیه نشده است(۳۴و۲۵، ۵).

از عوارض جانبی این دارو درد و واکنش های موضعی بعد از تزریق داخل عضلانی این دارو می باشد. کاهش فعالیت های دستگاه گوارش که می تواند منجر به بروز بی اشتهایی و اسهال شود از دیگر عوارض این دارو به حساب می آید. اگر تایلوزین به صورت خوراکی در نشخوارکنندگان تجویز شود می تواند منجر به بروز اسهال های شدید گردد. در بعضی موارد استفاده از این دارو باعث بروز شوک و مرگ می شود که این مسئله ناشی از حساسیت فردی می باشد.

مکانیسم عمل تایلوزین شبیه اریترومایسین می باشد و از طریق برقرار کردن اتصال با ریبوزوم **50s** و ممانعت از تولید پروتئین اثرات خود را اعمال می کند. تایلوزین یک آنتی بیوتیک باکتریواستات است به این معنی که باعث توقف رشد و تکثیر باکتری ها می شود.

تارترات تایلوزین به خوبی از دستگاه گوارش قابل جذب می باشد ولی تایلوزین فسفات جذب کمتری دارد. تزریق زیر جلدی و داخل عضلانی تایلوزین سریعتر از روش خوراکی جذب می شود. به طور کلی تایلوزین همانند اریترومایسین بعد از مصرف به

خوبی در داخل بدن توزیع می شود.(به استثنای CSF مایع مغزی – نخاعی). تایلوزین از راه ادرار و صفرا(ظاهرا به صورت دست نخورده) دفع می شود. نیمه عمر این دارو در گوساله های تازه متولد شده حدود ۱۳۹ دقیقه و در گوساله های بالای دوماه و مسن تر ۶۴ دقیقه بیان شده است.

تایلوزین در مواردی که بیمار دچار افزایش تحریک پذیری است منع مصرف دارد. همچنین استفاده از این دارو در اسب می تواند منجر به بروز اسهال های کشنده شده و حیوان را به کام مرگ بکشاند(۳۴و۲۵، ۵).

مقدار این دارو در مواردی که روی عفونت ها موثر است 17.6 mg/kg یکبار در روز می باشد. درمان با این دارو باید تا ۲۴ ساعت بعد از ازبین رفتن علائم بیماری ادامه پیدا کند. در هر نقطه از بدن نباید بیش از ۱۰ میلی لیتر از این دارو تزریق شود. و در مورد گوساله هایی که کمتر از ۹۰ کیلوگرم وزن دارند از محلول 50mg/kg استفاده می شود. حداقل زمان لازم برای پاک شدن حیوان از این دارو و استفاده از گوشت حیوان ۲۱ روز می باشد(۳۴و۲۵، ۵).

۲-۴-۲ انروفلوکساسین

این دارو جز آنتی بیوتیک های فلورکینولونی می باشد و در ساختار خود دارای گروه کربوکسیل، فلوئور و حلقه پیپرازین متصل به حلقه کینولونی است.

انروفلوکساسین اسید ضعیف و چربی دوست است و برای حل شدن بهتر آنها در فرم تزریقی از برخی نمک ها استفاده می شود. این دارو محلول در آب بوده و ساختار

آن در آب تغییر نمی کند. انروفلوکساسین را باید در دمای زیر ۳۰ درجه نگهداری کـرد و از معرض اشعه UV دور نگه داشت(۳۴و۲۵، ۵).

انروفلوکساسین یک آنتی بیوتیک طیف گسترده می باشد که از طریـق جلـوگیری از فعالیت آنزیم باکتریایی DNA جیراز[1] باعث تجزیه کروموزوم های باکتریایی از محل دو شاخه شدن آنها می شود. با توجه به توضیح قبل باید ذکر کرد که انروفلوکـساسین جـز آنتی بیوتیک های باکتری کش قرار می گیرد؛ ولی میکروارگانیسم های بی هوازی نـسبت به آن مقاوم هستند. در حال حاضر سودوموناس آئروژنز از طریق موتاسیون نسبت بـه این دارو مقاومت حاصل کرده است.

این دارو به صورت خوراکی برای استفاده در گربه و سگ و به صورت تزریقـی در گاوهای غیر شیروار فراهم می باشد.

جذب فلورکینولون ها از طریق خوراکی بالا می باشد. انروفلوکساسین در سیستم عصبی مرکزی، استخوان، پوست، عضلات و پروسـتات بـه خـوبی پخـش مـی شـود.متابولیـسم انروفلوکساسین به وسیله کبد و دفع آن از طریق ادرار و صفرا صورت می گیرد. ۵۰-۱۵ درصد از انروفلوکساسین بدون هـیچ گونـه تغییـری از طریـق فیلتراسـیون گلـومرولی و ترشح توبولی از ادرار دفع می شود(۳۴و۲۵، ۵).

علاوه بر این نباید از این دارو در حیواناتی که دچار افزایش تحریک پـذیری هـستند استفاده نمود. همچنین نباید این دارو را در حیوانات کم آب شده استفاده نمود و در زمان

1-DNA gyrase

تجویز آن باید از کم آب شدن بدن جلوگیری کرد. این دارو باعث تحریک سیستم عصبی مرکزی می شود بنابراین می توان این دارو را با احتیاط در بیمارانی که مبتلا به حملات عصبی هستند استفاده کرد.

این دارو طیف اثر وسیعی دارد و از آن در موارد بیماری های پوستی، تنفسی (پاستورلا همولیتیکا، پاستورلا مولتیسیدا وهموفیلوس سامنوس)، ادراری و ورم پستان استفاده می شود. انروفلوکساسین یک داروی حیوانی بوده و در انسان نباید مصرف شود. راه تجویز این دارو تزریق زیر جلدی می باشد. دزی که برای تجویز داروی مذکور توصیه شده 2.5-5 mg/kg یکبار در روز به مدت ۵-۳ روز و یا 7.5-12.5 mg/kg یکبار می باشد. در زمان مصرف این دارو باید از تولیدات گاوهای شیری صرف نظر کرد. حداقل زمان لازم برای پاک شدن حیوان از این دارو ۲۸ روز بوده و بعد از آن می توان حیوان را به کشتارگاه اعزام نمود(۳۴و۲۵، ۵).

فصل سوم

مواد و روش کار

۳-۱ زمان و مکان

مطالعه حاضر در ابتدای فروردین ۱۳۸۵ در یکی از گاوداری های اطراف تهران آغاز و آبان ماه همان سال به اتمام رسید. سیستم نگهداری دام در این گاوداری به صورت فری استال با بستر خاک اره و ماسه بادی بود.

۳-۲ دام های مورد آزمایش

تحقیق حاضر به منظور بررسی تاثیر تزریق سیستمیک دو داروی تایلوزین و انروفلوکساسین قبل از زایمان بر میزان اورام پستان پس از زایش انجام شد. واحد مطالعه کارتیه ها بودندو بدین منظور چهار گروه از کارتیه ها درنظر گرفته شد که شامل دو گروه درمانی و دو گروه شاهد مثبت و منفی بودند. انتخاب اعضای گروه های ذکر شده به صورت اتفاقی و بر اساس نتایج شمارش ماهانه سلول های پیکری[1] موجود در شیر صورت پذیرفت؛ بدین ترتیب که کارتیه های گاوهایی که تعداد سلول بدنی موجود درشیر آنها در سه ماه پی در پی قبل از شروع مطالعات، بیش از دویست و پنجاه هزار عدد در هر میلی لیتر شیر بود در گروه های درمانی و کنترل مثبت قرار گرفتند. برای انتخاب اعضای گروه کنترل منفی، کارتیه های گاوهایی که تعداد سلول های بدنی موجود در شیر آنها در سه ماه پی در پی قبل از شروع مطالعه کمتر از دویست و پنجاه هزار در هر میلی لیتر شیر بود به صورت اتفاقی در این گروه جای گرفتند. لازم به ذکر است که تمام کارتیه های گروه های چهارگانه، درمان دوره خشکی را در ابتدای این دوره دریافت

1- Somatic cell count

کرده اند.(پماد خشکی بعد از آخرین دوشش از نوع نف پنـزال[1] بـه داخـل پـستان تزریـق گردید. این پماد حاوی پنی سیلین، نفی سیلین و دهیدرواستربتومایسین می باشد.)

گروه شاهد کنترل مثبت، شامل ۷۲ کارتیه(۲۶ راس گاو) بود که تعداد سـلول هـای پیکری موجود در شیر آنها بر اساس معیار مذکور بالاتر از حد سلامتی پستان بوده و به عنوان ورم پستان تلقی گردیده است و تنها درمان داخل پستانی دوره خشکی را دریافـت می نمودند.

گروه شاهد کنترل منفی شامل ۵۶ کارتیه(۱۴ راس گاو) بود که از نظر تعداد سلول های پیکری موجود در شیر، سالم بـه حـساب آمـده و تنهـا درمـان داخـل پـستانی دوره خشکی را دریافت کردند.

گروه درمانی تایلوزین شامل ۷۰ کارتیه (۲۵ راس گاو) بود؛ با توجه به این که تعـداد سلول های پیکری شیر آنها بـالاتر از حـد متوسـط در نظـر گرفتـه شـده، یعنـی ۲۵۰۰۰۰ سلول در هر میلی لیتر شیر بود، علاوه بر پماد داخل پـستانی نـف پنـزال کـه در آسـتانه دوره خشکی دریافت می کردند، در دوهفتـه مانـده بـه زمـان احتمـالی زایمـان ۱۰mg/kg داروی تایلوزین (Tyloject^{R}, Razak, IRAN) را از طریق عـضلانی سـه روز متـوالی دریافت کردند.

گروه درمانی انروفلوکساسین شامل ۶۴ کارتیه (۲۲ راس گاو) بود؛ با توجه به این کـه تعداد سلول های پیکری شیر آنها بالاتر از حد متوسط در نظر گرفته شده، یعنی ۲۵۰۰۰۰ سلول در هر میلی لیتر شیر بود، علاوه بر پماد داخل پستانی نف پنزال که در آستانه

1-Naf penzal

دوره خشکی دریافت می کردند، در دوهفته مانده به زمان احتمالی زایمان ۵ mg/kg داروی انروفلوکساسین (Enrofan^{R}, Erfan Daro, IRAN) را به صورت زیر جلدی سه روز متوالی دریافت نمودند.

اعضای تمام گروه های ذکر شده به روش تدریجی خشک شده بودند، به این ترتیب که انرژی جیره غذایی این گاوها به تدریج کم شده و هم زمان با این عمل دفعات شیردوشی را نیز در فواصل زمانی مختلف کاهش داده اند.

در این مطالعه شکم زایش و فصل زایمان به عنوان کوواریانت در نظر گرفته شد.

۳-۳ مواد مورد نیاز

مواد و ابزارهایی که در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفته شد شامل سرنگ وسوزن، پنبه، الکل اتیلیک ۷۰ درصد، لوله های آزمایش استریل، لام و لامل، نمونه بردار ،میکروسکوپ، محیطهای کشت بلاد آگار[1] و مکانکی[2]، مواد رنگ آمیزی گرم، ترکیبات یده مخصوص ضد عفونی سرپستانک، دستمال یکبار مصرف، پماد پستانی نف پنزال(مخصوص دوره خشکی) و داروهای تایلوزین و انروفلوکساسین می باشد.

۳-۴ روش نمونه گیری

برای تمام اعضای گروه های تحت مطالعه سه نوبت نمونه گیری انجام گرفت. اولین نمونه گیری همزمان با آخرین دوشش گاو و قبل از درمان دوره خشکی انجام گرفت. دومین نمونه گیری در اولین روز زایمان و سومین نمونه گیری سه روز بعد از زایمان انجام شد.

1- Blood Agar 2- MacConkey Agar

نمونه گیری در شرایط کاملا استریل انجام شده است به این ترتیب که سرپستانک ها ابتدا شسته و با کاغذ یک بار مصرف خشک می شدند و پس از ضد عفونی با ترکیبات یده مخصوص سرپستانک به وسیله الکل اتیلیک ۷۰ درصد ضدعفونی و پس از گذشت ۳۰ ثانیه نمونه گیری ها صورت می گرفت. بدین ترتیب که پس از دور ریختن چند دوشش اول، از هر کارتیه نمونه های جداگانه اخذ می گردید. نمونه های شیر که در لوله های آزمایش استریل و در شرایط استاندارد گرفته شده بودند، در کنار یخ به آزمایشگاه انتقال داده می شدند(۱۰).

۵-۳ روش های تشخیص آزمایشگاهی

براساس نتایج آزمایشات قبلی، باکتری غالب اورام پستان در گله تحت مطالعه استافیلوکوکوس آرئوس می باشد. از مشخصات اورام پستانی که با منشا این باکتری ایجاد می شود این است که دفع باکتری از شیر گاو مبتلا به این ورم پستان همیشگی نیست و نمی توان در هر نمونه گیری از کارتیه آلوده باکتری را نیز جدا کرد. به همین دلیل برای افزایش دقت نتایج به دست آمده طی مطالعه مذکور در آزمایشگاه بر روی نمونه های اخذ شده دو بررسی اصلی صورت گرفت. در ابتدا نمونه های اخذ شده در محیط های بلاد آگار و مکانکی کشت داده شدند(۲۴ ساعت در گرمخانه ۳۷ درجه سانتی گراد نگهداری شد.) و بعد از آن رنگ آمیزی گرم برای آنها صورت گرفت و برای تعیین گونه باکتری ها آزمایشات تفکیکی براساس ویژگی های آنها صورت گرفت؛ از سوی دیگر برای تمامی نمونه ها شمارش سلول های پیکری شیر به روش مستقیم یا

(DMSCC)[1] صورت گرفت. عملیات تثبیت نمونه ها جهت شمارش سلول های پیکری شیر حداکثر پس از گذشت ۸ ساعت از زمان نمونه گیری انجام می گرفت. بدین ترتیب که نمونه توسط سمپلر ۱۰ لاندا اخذ و بر روی کادر یک سانتی متر مربعی لام پخش می شد. در مرحله بعد از خشک شدن نمونه روی لام، نخست توسط گزیلول به مدت ۲/۵ دقیقه و پس از خشک شدن در محیط آزاد، توسط الکل اتیلیک به مدت ۲/۵ ثابت می شد و پس از رنگ آمیزی لام های تهیه شده با متیلن بلو، مورد شمارش سلولی قرار می گرفتند. لازم به یادآوری است که جهت سهولت انجام محاسبات آماری، Linear Score تعداد سلول های پیکری با استفاده از فرمول ذیل محاسبه و مورد استفاده قرار گرفت.(LN=NATURAL LOGARITM)

$$SCS=LN(SCC/100000)/\ 0/693147 + 3$$

عملیات دیگری که بر روی نمونه های اخذ شده صورت می گرفت تعیین حضور باقیمانده های آنتی بیوتیکی در شیر گاوهایی بود که به طور سیستمیک با داروی تایلوزین و انروفلوکساسین درمان شده بودند. با توجه به این که این دو دارو به ترتیب متعلق به گروه ماکرولیدها و فلورکینولون ها می باشند، تست مورد استفاده می بایست توانایی شناسایی و پوشش دادن هر دو دسته از آنتی بیوتیک ها را می داشت. در حال حاضر یکی از روش های قابل قبول و اقتصادی در راستای تشخیص باقیمانده های آنتی بیوتیکی شیر در کشور، استفاده از کیت های تست کوپن (Copan test,CHR Hansen A/S-) می باشد. البته این روش بر اساس رشد

1-Direct Microscopic Somatic Cell Count

باکتری باسیلوس استئاروترموفیلوس استوار بوده و روشی است کیفی و تنها حضور یا عدم حضور آنتی بیوتیک ها را در محدوده مورد نظر مشخص می سازد.(جدول شماره ۱-۳) بدین معنا که در حالت معمول رنگ این کیت ها بنفش بوده و پس از افزودن ۱۰۰ میکرولیتر از نمونه شیر با استفاده از میکروپیپت های مخصوص موجود در کیت، به مدت سه ساعت در انکوباتور مخصوص که بر روی درجه حرارت ۶۴/۵ درجه سانتی گراد تنظیم شده است قرار خواهد گرفت(۲۲) (جدول شماره ۱-۳).

جدول شماره ۱-۳ محدوده تشخیص تست کوپن و حدود مجاز باقیمانده های آنتی بیوتیکی برای دو داروی تایلوزین و انروفلوکساسین

نوع آنتی بیوتیک	حداکثر میزان پذیرفته شده(MRL) بر اساس استانداردهای اروپا (PPB)	محدوده تشخیص آزمایش کوپن (PPB)
تایلوزین	۵۰	۵۰-۱۰۰
انروفلوکساسین	۳۰	۳۰-۱۰۰

باکتری یاد شده در صورت رشد، با مصرف قند موجود در محیط و متعاقبا تولید اسید و متابولیت های مربوطه باعث کاهش PH محیط و تغییر رنگ معرف از بنفش به سمت زرد تا سبز کدر می گردد. باید به خاطر داشت که عدم تغییر رنگ معرف، نشان دهنده حضور آنتی بیوتیک در نمونه شیر مورد آزمایش خواهد بود.

۶-۳ روش های آماری

اطلاعات به دست آمده در طی این مطالعه از طریق نرم افزارهای Excel و SPSS و همچنین به وسیله آزمون های آماری مربع پیرسون کای، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی مورد تفسیر قرار گرفت و نتایج به صورت درصد بیان گردیده است.

فصل چهارم

نتیجه و بحث

۴-۱ نتیجه

با تفسیر اطلاعات حاصل از مطالعه حاضر نتایج زیر به دست آمد. همان طور که در بخش مواد و روش کار توضیح داده شد سلامتی پستان با دو معیار کشت باکتریایی در محیط آزمایشگاه و تعداد سلول های پیکری موجود در شیر سنجیده شده است. به طورکلی میزان عفونت های موجود(بر اساس تعداد سلول های پیکری) در ابتدای دوره خشکی در گروه درمانی تایلوزین ۷۷/۱٪، در گروه درمانی انروفلوکساسین ۸۵/۹٪، در گروه کنترل مثبت ۸۸/۸٪ و در گروه کنترل منفی ۰٪ بوده است این در حالی است که میزان عفونت در روز سوم بعد از زایمان در گروه درمانی تایلوزین۶۴/۲٪، در گروه درمانی انروفلوکساسین ۷۵٪ ، در گروه کنترل مثبت ۹۰/۲٪ و در گروه درمانی کنترل منفی ۲۳/۲٪ می باشد(جدول شماره ۴-۱).

با توجه به مطلب بالا در روز سوم بعد زایمان در گروه یک که داروی تایلوزین را به صورت عضلانی دریافت کرده است عفونت جدیدی مشاهده نشد(۰٪) اما در گروه دو که داروی انروفلوکساسین را به صورت زیر جلدی دریافت کرده بودند دو مورد عفونت جدید(۲۲/۲٪) ثبت گردید. در گروه کنترل مثبت چهار مورد(۵۰٪) ودر مورد گروه کنترل منفی سیزده مورد عفونت جدید(۲۳/۲٪) گزارش داده شد. بر اساس روش های آماری در بین نتایج گروه های تحت مطالعه از نظر بروز عفونت های جدید اختلاف معنی دار نبوده است اما گروه درمانی تایلوزین به طور مشخصی نسبت به سایر گروه ها در کنترل عفونت های جدید موفق بوده است(جدول شماره ۴-۲ ، $P>0/05$).

از دیگر نتایج به دست آمده تعداد کارتیه های درمان شده در روز سوم بعد از زایمان نسبت به زمان قبل از خشکی است. در روز سوم بعد از زایمان در گروه درمانی تایلوزین نه کارتیه(۱۶،۶٪)، در گروه درمانی انروفلوکساسین نه کارتیه(۱۶،۳٪)، در گروه کنترل مثبت سه کارتیه(۴،۶٪) درمان شده بودند. در گروه درمانی کنترل منفی به دلیل این که تمام کارتیه های در ابتدای مطالعه سالم بودند، درمانی در آنها صورت نگرفت. بر اساس روش های آماری در بین نتایج گروه های تحت مطالعه از نظر درمان عفونت های داخل پستانی ابتدای دوره خشکی، اختلاف معنی دار نبوده است (جدول شماره ۱-۴ ، P>۰/۰۵).

میزان سلول های پیکری موجود در شیر گروه های مختلف در قبل از دوره خشکی و روز سوم بعد از زایمان مقایسه شد و مشخص گردید که در روز سوم بعد از زایمان میزان سلول های پیکری موجود در شیر در گروه درمانی تایلوزین ۶۶،۲٪، در گروه درمانی انروفلوکساسین ۶۲،۱٪، در گروه کنترل مثبت ۴۹،۵٪ کاهش یافته است اما در گروه کنترل منفی میزان سلول های پیکری موجود در شیر نزدیک به ۶،۲۵ برابر(۶۲۵٪) افزایش پیدا کرده است. بر اساس روش های آماری در بین نتایج گروه های تحت مطالعه از نظر کاهش سلول های پیکری موجود در شیر در روز سوم بعد از زایمان، اختلاف معنی داری مشاهده نگردید(جدول شماره ۳-۴ ، P>۰/۰۵).

با مقایسه اعداد بالا نمایان می شود که گروه درمانی تایلوزین در جلوگیری و همچنین درمان عفونت های داخل پستانی قبل از دوره خشکی و همچنین کاهش تعداد سلول های پیکری شیر، نسبت به گروه درمانی انروفلوکساسین موثرتر عمل نموده است.

در این مورد هم اختلاف معنی داری بین گروه های تحت مطالعه مشاهده نگردید. (P>۰/۰۵)

در مورد هر دو گروه کنترل مثبت و منفی به ویژه گروه کنترل منفی مشخص گردید که عدم درمان عمومی بر روی اعضای آنها باعث بروز عفونت های داخل پستانی جدید، تشدید عفونت های داخل پستانی دوره خشکی گذشته و عدم درمان آنها شده است؛ که در نهایت باعث افزایش میزان عفونت های داخل پستانی بعد زایمان و همچنین افزایش سلول های پیکری شیر نسبت به قبل از دوره خشکی می شود.

جدول شماره ۱-۴ مقایسه میزان عفونت در کارتیه های عفونی گروه های تحت مطالعه، در ابتدای دوره خشکی و بعد از زایمان بر اساس تعداد سلول های پیکری موجود در شیر

گروه درمانی	تعداد گاو	تعداد کارتیه	کارتیه های عفونی در زمان خشکی	درصد کارتیه های عفونی	کارتیه های بهبود یافته	میزان بهبود	**عفونت در روز سوم بعد از زایمان**	**میزان عفونت در روز سوم بعد از زایمان**
تایلوزین	۲۵	۷۰	٥٤	٪۷۷،۱	۹	٪۱٦،٦	٤٥	٪۶۴،۲
انروفلوکساسین	۲۲	٦٤	٥٥	٪۸٥،۹	۹	٪۱٦،۳	٤۸	**٪۷۵**
کنترل مثبت	۲٦	۷۲	٦٤	٪۸۸،۸	۳	٪٤،٦	٦٥	٪۹۰،۲
کنترل منفی	۱٤	٥٦	۰	٪۰	۰	٪۰	۱۳	٪۲۳،۲

جدول شماره ۲-۴ مقایسه میزان عفونت های جدید در کارتیه های سالم گروه های تحت مطالعه، بعد از زایمان بر اساس تعداد سلول های پیکری موجود در شیر

گروه درمانی	تعداد گاو	تعداد کارتیه	کارتیه های سالم در زمان خشکی	عفونت های جدید بعد از زایمان	درصد عفونت های جدید بعد از زایمان
تایلوزین	۲۵	۷۰	۱۶	۰	٪۰
انروفلوکساسین	۲۲	٦٤	۹	۲	٪۲۲،۲
کنترل مثبت	۲٦	۷۲	۸	٤	٪۵۰
کنترل منفی	۱٤	۵٦	۵٦	۱۳	٪۲۳،۲

جدول شماره ۳-٤ مقایسه متوسط سلول های پیکری در گروه های تحت مطالعه، ابتدای دوره خشکی، روز اول و روز سوم بعد از زایمان

گروه درمانی	تعداد گاو	تعداد کارتیه	متوسط سلول پیکری در ابتدای دوره خشکی	متوسط لینیر اسکور در ابتدای دوره خشکی	متوسط سلول پیکری در روز اول بعد زایمان	متوسط لینیر اسکور در روز اول بعد از زایمان	متوسط سلول پیکری در روز سوم بعد زایمان	متوسط لینیر اسکور در روز سوم بعد زایمان
تایلوزین	۲۵	۷۰	٦۹۵۳٦۸۰	۷،۷۵	۵۱٤۰۱۵۰	۷،٦۵	۲۳٤٤۲۰۰	۵،۹۳
انروفلوکساسین	۲۲	٦٤	٦۵۹۵۷۳۰	۷،۹	۵٤۱۳۰٤۰	۷،۸	۲٤۹۵۰۰۰	٦،٤۹
کنترل مثبت	۲٦	۷۲	٦۱۵۱۹۷۰	۷،٤۸	٦۲٦٦۷۹۰	۸،۱۱	۳۱۰٦۰۰۰	۷،۰۵
کنترل منفی	۱٤	۵٦	۱۰۳۵۱۰	۲،۹۸	٦۸۵۱۰۰	۵،٤٦	۷٤۹٤٦۰	۳،۸۵

۴-۲ بحث

افزایش میزان بروز عفونت های داخل پستانی در دوره خشکی و بعد از زایمان و ضررهای اقتصادی ناشی از آن، سبب شده است که روش های درمانی متعددی برای مقابله با آن به کار گرفته شود. درمان موضعی دوره خشکی یک روش درمانی مرسوم می باشد. امروزه برای کنترل بهتر و درمان عفونت های داخل پستانی در دوره خشکی اقدام به تزریق آنتی بیوتیک عمومی می نمایند. از مزایای تزریق عمومی آنتی بیوتیک ها می توان به بهتر پخش شدن دارو و عدم تضعیف سدهای دفاعی پستان اشاره کرد. Ziv (۱۹۸۰) اعلام می دارد که انتشار بهتر دارویی که به صورت سیستمیک استفاده شده است در بافت پستانی نسبت به دارو هایی که به صورت داخل پستانی به کار گرفته می شود شرایط مناست تری را در جهت رفع عفونت های داخل پستان فراهم می سازد. در طول ده سال گذشته گزارش های متعددی در زمینه درمان گاوهای خشک به روش سیستمیک منتشر شده است(۳۶). بلورچی و هورشتی در سال ۱۹۹۶ گزارش نمودند که در میزان درمان گاوهای خشک آلوده به عوامل استافیلوکوکی داخل پستانی بین گروهی که با نوعی پماد حاوی نفسیلین، پنی سیلین و دهیدرواستریتومایسین درمان شده بودند با گاوهایی که داروهای تایلوزین و یا انروفلوکساسین سیسیتمیک را دریافت کرده بودند تفاوت معنی داری دیده نشد(۱۱). O'boyle و همکاران در سال ۲۰۰۶ نیز تحقیقاتی را به منظور تخمین میزان تاثیر تزریق سیستمیک دو داروی تایلوزین و اکسی تترا سایکلین بر روی درمان گاوهای خشک درمقایسه با نوعی پماد پستانی انجام دادند. آنها اعلام

نمودند که میزان درمان در گروه تایلوزین (۸۷ درصد) به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل (۵۲ درصد) بوده است. نتایج به دست آمده نشان داد که در بین دو گروه اکسی تتراسایکلین و کنترل تفاوت معنی داری وجود نداشته است(۲۴).

تایلوزین جز آنتی بیوتیک های ماکرولیدی بوده که توسط استرپتومایسس فرادی تولید می گردد. این دسته از آنتی بیوتیک ها از یک حلقه بزرگ لاکتام تشکیل شده و اساسا باکتریواستاتیک بوده و جهت درمان سیستمیک گاوها مناسب می باشند چرا که به واسطه داشتن خصوصیات بارزی همچون کوچکی مولکول، قابلیت حل زیاد در بافت چربی، غیر یونیزه بودن(حداقل ۶۷ درصد از ماده موثر در هر بار استفاده غیر یونیزه می باشد) و عدم تمایل به باند شدن با پروتئین های پلاسما(معمولا در حدود ۶۰ درصد از ماده موثر این دارو در هر بار باند نشده باقی می ماند و توانایی نفوذ به بافت های بدن را حفظ می نماید) که به راحتی از سیستم گردش خون گذشته و طی مدت کوتاهی در بافت پستانی به چند برابر غلظت سرمی خود می رسد(۳۶). از سوی دیگر غلظت این دارو می تواند در ماکروفاژها که سهم بسیار مهمی را در ریزه خواری و هضم باکتری های مهاجم دارند تا بیست برابر محیط اطراف خود افزایش یابد و این سلول های دفاعی را در این امر یاری رساند(۳۵). هر دو عامل فوق به همراه این مطلب که این دارو اثرات تحریکی ناچیزی بر روی بافت پستانی باقی می گذارد نشان دهنده پتانسیل بالای آن در رفع عفونت های گرم مثبت به خصوص استافیلوکوکی می باشد و توانای نفوذ به میکروآبسه های تشکیل شده توسط عفونت های مزمن استفیلوکوکوس آرئوس را در این آنتی بیوتیک افزایش می دهد.

در تحقیق حاضر در بین گروه های تحت مطالعه هیچ گونه تفاوت معنی داری مشاهده نگردید. با توجه به این مسئله که باکتری غالب جدا شده از نمونه های شیر، استافیلوکوکوس آرئوس بود؛ انتظار می رفت همانند نتایج سایر مطالعات مشابه، تایلوزین اثر بهتری از خود نمایان سازد. اما احتمالا به دلیل کثرت مصرف آن، نسبت به این دارو مقاومت حاصل شده است. Jonsson و همکاران (۲۰۰۵) بر روی این موضوع تاکید می کنند که علت این مقاومت دارویی در بین این استافیلوکوک ها نسبت به داروهای ماکرولیدی را می توان در بیان نوعی ژن به نام ©erm در انواع استافیلوکوک ها از جمله کوآگولاز منفی ها یافت می شود جستجو کرد. این ژن مسئول مقاومت این باکتری ها به ماکرولیدها بوده که توسط ساختار سر سنجاقی که در ناحیه ای از این ژن قرار دارد تنظیم و کنترل می گردد. بدین معنی که تا زمانی که این ساختار بر روی DNA وجود داشته باشد مانع از بیان ژن مقاومت خواهد شد. تنها ماکرولیدهای ۱۴ و ۱۵ کربنه مثل اریترومایسن هستند که می توانند باعث القای بیان این ژن در استافیلوکوک ها شوند؛ اما ماکرولیدهای ۱۶ کربنه همانند تایلوزین، اسپیرامایسین و استرپتوگرامین B نمی توانند این تغییر را در بیان ژن مذکور ایجاد و مقاومت دارویی در بین استافیلوکوک ها را باعث شوند؛ مگر این که این داروهای (ماکرولیدهای ۱۶ کربنه) به وفور مورد استفاده قرار گیرند(۱۸).

در تحقیق حاضر درمان عمومی دوره خشکی توسط داروهای تایلوزین و انروفلوکساسین مورد مطالعه قرار گرفت و مشخص گردید که تایلوزین در درمان و جلوگیری از عفونت های داخل پستانی بعد از زایمان موثر عمل نموده است؛ که این یافته

با نتایج Soback و همکاران(۱۹۹۰) که برای اولین بار درمـان عمـومی دوره خـشکی را مورد مطالعه قرار دادند همسو می باشد(۳۰).

بلورچی و همکاران (۱۹۹۶) طی مطالعاتی دریافتند که تفاوت محـسوسی بـین نتـایج روش درمان موضعی دوره خشکی با درمـان عمـومی دوره خـشکی وجـود نـدارد. ایـن درحالی است که در مطالعه حاضر، گروه های کنتـرل کـه هـیچ گونـه درمـان عمـومی را دریافت نکرده بودند، میزان بالایی از عفونت های جدیـد را در روز سـوم بعـد از زایمـان نمایان ساختند(۱۱).

O boyle و همکاران(۲۰۰۶) طی مطالعه ای تاثیر درمان عمـومی دوره خـشکی بـا داروی تـایلوزین را بررسـی کردنـد کـه بـا نتیجـه حاصـل از تحقیـق حاضـر یکـسان می باشد(۲۴).

عطایی و همکاران(۲۰۰۶) درمان عمـومی دوره خـشکی را بـا اسـتفاده از داروهـای تایلوزین وسفکوییوم بر روی تلیسه ها انجام دادند و به ایـن نتیجـه رسـیدند کـه داروی تایلوزین نسبت به سفکوییوم موثر تر عمل نموده است(۳).

در تحقیق حاضر بـر روی نمونـه هـای گرفتـه شـده در روز سـوم بعـد از زایمـان آزمایش تعیین باقیمانده دارویی(آزمایش کوپن) انجام شد کـه تنهـا در چهـار مـورد ایـن آزمایش مثبت بود که نشان از وجود داروهای استفاده شده در درمان عمومی دوره خشکی در نمونه های شیر بعد از زایمان بود؛ و علت آن هـم زایمـان پـیش از موعـد ایـن چهار گاو تحت مطالعه بود؛ و با انجام آزمایش مذکور مشخص گردید که در شیر

گاوهایی که دوره آبستنی طبیعی دارند اثری از داروهای بـه کـار بـرده شـده در درمـان عمومی دوره خشکی دیده نشده است.

با توجه به نتایج مطالعات بیان شده می توان قبل از شـروع تحقیـق در زمینـه تـاثیر درمان عمومی دوره خشکی، اقدام به انجام آزمایش آنتی بیـوگرام نمـود و بـا ایـن عمـل حساسیت باکتری های معمول جدا شده از نمونه ها را نسبت به انـواع آنتـی بیوتیـک هـا، مورد سنجش قرار داد و آنتی بیوتیک موثرتر را انتخاب نمود؛ کـه انجـام چنـین فراینـدی می تواند به مثبت تر شدن نتایج مطالعات منجر شود.

Abstract

Pre and prepartum intramammary infection may affect milk production after calving in dairy cow.

The purpose of this study was to evaluate the efficacy of prepartum intramuscular injection of tylosine and enrofluxacin in curing IMI and reducing somatic cell counts of early lactation period. Mammary secretion samples of 87 Holstein dairy cows from a commercial farm were monitored in this study. A total of 73 infected and 14 uninfected cows were randomly allotted to 2 control and treatment groups. 1) negative control group (n = 56 uninfected quarters), 2) positive control groups (n= 64 infected quarters), 3) tylosine group (n = 54 infected quarters) and Enrofluxacin group (n =55 infected quarters). Treatment group's cows received tylosine %20 10 to 14 days before expected calving date and Enrofluxacin %5 at the beginning of dry period.

Although administration of tylosine noticeably prevented of new intramammary infection in healthy quarters and reduction of somatic cells count. But cure rate in treatment groups) tylosine and enrofluxacin) had no significantly lower somatic cell counts in compared with positive control group.

منابع

۱- پوستی، ا، ادیب مرادی، م. (۱۳۷۹)، بافت شناسی مقایسه ای و هیستوتکنیک، انتشارات دانشگاه تهران،ص ۳۶۶-۳۶۹
۲- شیمی، ا، (۱۳۸۰)، ایمنی شناسی دامپزشکی، انتشارات نوربخش، ص ۱۴۳-۱۷۷
۳- عطایی، ا ، (۱۳۸۵)، مطالعه تاثیر تزریق سیستمیک سفکوییوم و تایلوزین در قبل از زایمان بر عفونت های استافیلوکوکوی داخل پستانی تلیسه های هلشتاین(پایان نامه دوره تخصصی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران)
۴- کریم، گ، (۱۳۸۰)، شیر و فرآورده های آن، انتشارات دانشگاه تهران،

5-Ahrens, F.A, (1996) Pharmacology, William and Wilkins, p 211-219

6-Andrews, A.H, Blowey, R.W, Boyd, H and Eddy, R.G, (2004), Bovine Medicine Disease and Husbandry of Cattle, Blackwell Publishing, p 309-352

7-Bacha, W.J and Wood, I.M, (1999), Color Atlas of Veterinary Histology, Wolf, p 207-230

8- Berman, I, (2003), Color Atlas of Basic Histology, Lange, p 290-312

9-Berry, E.A, (2000), To Dry Cow Treat or Not?, Proceeding of the British Mastitis Conference , p 37-43

10- Blowey, R and Edmondson, P, (1995), Mastitis Control in Dairy Herds and Illustrated and Practical Guide, Farming Press, p 17-132

11- Blowey, R and Weaver, A.D, (2003), Color Atlas of Diseases and Disorders of Cattle, Mosby, p 173-187

12-Bolorchi, M, Hovareshti, P and Tabatabayi, A.H, (1999), Comparsion of the Effects of Local and Systemic Dry Cow Therapy for Staphylococcal Mastitis Control, Preventive Veterinary Medicine, 25(1), p 63-67

13- Bradley, A.J, and Green, M.J, (2001), the Role of Dry Cow Therapy in the Control of Coliform Mastitis, Proceeding of the British Mastitis Conference, p 97-98

14- Carter, G.R and wise, D.J, (2004), Essential of Veterinary Bacteriology and Mycology, Lowa State Press, p 130-190

15- Cunningham, j.g, (2000), Veterinary Physiology, Saunders Company, p 406-419

16- Dyce, K.M, Sack, W.O and Wensing, C.J.G, (1995), Text Book of Veterinary Anatomy, Saunders Company, p 688-696

17- Janosi, S.Z and Huszenicza, G, (2001), the Use of the Dry Cow Therapy in the Control of Bovine Mastitis, Veterinary Medicine, 46(2), p 55-60

18- Jonsson, L. B and Aarestrup, F.F, (2005), Regulation of the erm(c) Gene in Staphylococci from Reservoir with Different Usage of Macrolides, Acta Vet Scand.,46(3), p 163-166

19- Konig, H.E and Liebich, H.G, (2004), Veterinary Anatomy of Domestic Mammals, Schattauer, p 595-603

20- Leslie, K, (1999), Mastitis Prevention Strategies for the Dry Period, National Mastitis Council Regional Meeting Proceeding, p 35-49

21 –Lesli, K, and Dingwell, R.T, (2003), Background to Dry Cow Therapy: What, Where, Why – Is it still Relevant? , National Mastitis Council Annual Meeting Proceedings, p 5-17

22- Marshal, R. T, (1992), Standard Methods for Examination of Dairy Product. 16th ed. American Public Health Association Washington, p 41-63

23- Mccracken, T.O and kianer, A.R, Spurgeon, T.L, (1999), Color Atlas of Large Animal Anatomy, Lippincott Williams and Wilkins, p 32-51

24- O Boyle, N. G, Guterbock, W.M, and Sears, P. M, (2006), comparing the Use of Systemic Antibiotic whit Intramammary Antibiotic in Dry Cow Therapy, NMC Annul Meeting

Proceeding, p 238-239
25- Plumb, D. C, (2005), Veterinary Drug Handbook, Blackwell Publishing, p 295-298, 728-730
26- Radostis, O.M, Gay, C.C, Blood, D.C and Hinchcliff, K.W, (2000), Veterinary Medicine, Saunders company, p 603-700
27- Ruegg, P.L, (2003), Practical Strategies for Treating Mastitis, University of Winsconsin
28- Sampimon, O.C and Vernooij, J.C, (2004) Practical Aspects at Drying Off, Tijdschr Diergeneeskd, 129(24), p 828-833
29- Smith, B.P, (2002), Large Animal Internal Medicine, Mosby, p 1019-1037
30- Soback, S, Ziv, G, Winkler, M and Saran, A, (1990), Systemic Dry Cow Therapy, Journal of Dairy Science,73, p 661-666
31- Swenson, M.J and Reege, W.O, (1996), Ducks Physiology of Domestic Animal, Comstock, p 711-728
32- Tarabla, H and Canavesio, V, (2002), Prevalence of Intramammary Infections by Major Pathogens at Parturition in Dairy Cows After Intramuscular Antibiotic Therapy at Drying-Off, Journal of Diary Research, 70(2), p233-235
33- Waldner, D.N, (2001), Dry Cow Therapy of Mastitis Control, Division of Agricaltural Science and Natural Resources, p 4351- 4354
34- Wanamaker, B. P and Massey, K. L, (2004), Applied Pharmacology for the Veterinary Technician, Elsevier, p 219-242

35- Zhang, S and Maddox, C.W, (2000), Cytotoxic Activity of Coagulase-negative Staphylococci in Bovine Mastitis, Infection and Immunity, 68(3), p 1102-1108

36-Ziv, G, (1980), Drug Selection and Use in Mastitis: Systemic vs Local Therapy, Journal of American Veterinary Medicine Association, 176(10), p 1109-1115