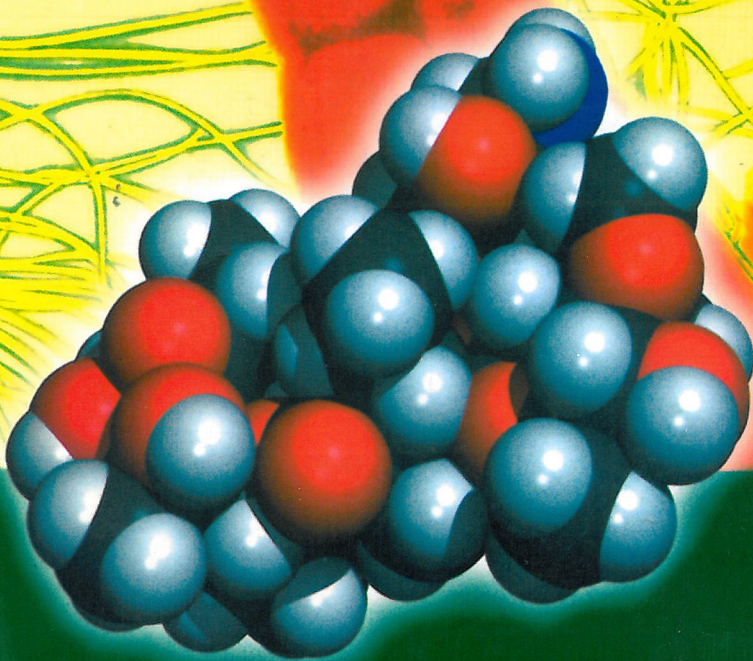


# کاربرد آنتی بیوتیک‌ها در پرورش طیور

چاپ دوم

تالیف: لارنت موژنی

ترجمه: دکتر اسماعیل ذوقی



# کاربرد آنتی بیوتیکها

در

## پرورش طیور

تألیف:

دکتر لارنت موژنی

با همکاری

دکتر دی دیرفدیدا، کاپ کولاریس - دکتر پیرماری بورن

دکتر سیلویان کومت - دکتر کلرژاکوئین

ترجمه:

دکتر اسماعیل ذوقی

Mogenet, Laurent

مؤنه، لورن

کاربرد آنتی بیوتیک‌ها در پرورش طیور / تألیف لارنت موژنی؛ با همکاری دی یرفدیدا...  
[و دیگران]؛ ترجمه اسماعیل ذوقی. — تهران: شرکت سواپارس: قله، ۱۳۸۲.

۲۲۰ص. مصور، جدول.

ISBN: 964-7546-03-3

فهرست نویسی بر اساس اطلاعات فیبا.

عنوان اصلی: Rational Antibiotherapy in Poultry Farming

کتابنامه: ص. ۲۱۴-۲۱۳

۶۳۶/۰۸۹۵۳۲۹

FF۹۱۸/آ۸م۹

۱۳۸۲

۸۲-۳۲۶۴۴م

کتابخانه ملی ایران



عنوان: کاربرد آنتی بیوتیک‌ها در پرورش طیور

تألیف: لارنت موژنی با همکاری دی یرفدیدا و ...

مترجم: دکتر اسماعیل ذوقی

ناشر: قله

نوبت چاپ: اول، زمستان ۱۳۸۲

نوبت چاپ: دوم، ۱۳۸۳

تیراژ: ۱۰۰۰ نسخه

شابک: ۹۶۴-۷۵۴۶-۰۳-۳

قیمت: ۲۰۰۰ تومان

نشر قله: تهران، خیابان استاد نجات‌اللہی، کوچه خسرو، پلاک ۲۶، طبقه دوم، تلفن: ۸۹۰۴۷۶۳

شرکت سواپارس: تهران، خیابان ایران‌شهر شمالی، خیابان آذرشهر، پلاک ۵، تلفن: ۸۸۲۹۸۹۲-۸۸۴۶۶۷۶

## دیباچه

سوپاراس به عنوان نماینده علمی، فنی شرکت CEVA SANTE ANIMALE فرانسه در ایران مفتخر است با گزینش و ترجمه این کتاب از مجموعه اطلاعات تحقیق یا گردآوری شده توسط شرکت مزبور، ضمن انتقال دانش روز در امر خطیر واکسن و واکسیناسیون طیور به شما همکار گرامی، بخشی از فعالیتها و اهداف شرکت فوق الذکر را به شرح ذیل به آگاهی برساند.

CEVA که سابقاً SANOFI SANTE NUTRITION خوانده می شد، یکی از بزرگترین مراکز تولید داروهای دامی و مواد بیولوژیک در کشور فرانسه بوده و با حضور بیش از هزار نفر پرسنل، یکی از شرکتهای پیشرو در زمینه تحقیقات، فروش و بازاریابی محصولات دارویی و مواد بیولوژیک در بیش از ۷۵ کشور در آسیا، آفریقا، شبه قاره هند و آمریکای لاتین است.

در حال حاضر بیش از یکصد کارشناس و تکنیسین در بخشهای تحقیق و توسعه در این مجموعه مشغول بکارند و حاصل تلاش آنها دستاوردهای علمی است که همواره تحت نام و آرم CEVA و در قالب کتاب، نشریه و فصلنامه منتشر شده و علاقمندان به علم روز و فعالان در زمینه دام و طیور در کلیه کشورهای مذکور در بالا به عنوان مصرف کنندگان فرآوردهها و محصولات این کمپانی قادر به استفاده از این اطلاعات می باشند و هدف از انتقال این دانش دست یابی به حداکثر تأثیر دارو و واکسن از طریق استفاده صحیح آنها می باشند.

در چند سال اخیر برنامه های تحقیق و توسعه با تأکید بر چهار محور استراتژیک زیر به اجرا در می آید.

- ۱- واکسن های طیور و نشخوارکنندگان
- ۲- آنتی بیوتیک های خوراکی و تزریقی
- ۳- فرآورده های مربوط به تولید مثل در نشخوارکنندگان
- ۴- فرآورده های مربوط به دستگاه عصبی مرکزی و رفتاری

بعلاوه به اطلاع می رساند CEVA دارای ۳ مرکز مهم صنعتی می باشد:

- ۱- LIBOURNE (فرانسه) جهت تولید فرآورده های مربوط به دستگاه عصبی - رفتاری، کنترل تولید مثل و آنتی بیوترابی.
- ۲- LOUDEAC (فرانسه) فعال در زمینه تولید فرآورده های غیر استریل مانند محلول های خوراکی، پودرها، قرص ها و موارد مربوط به دستگاه تولید مثل شامل اسفنج ها و فنرهای واژینال.
- ۳- CEVA-PHYLAXIA (سوداپست مجارستان) فعال در زمینه تولید فرآورده های بیولوژیک (واکسن های ویروسی طیور و واکسن های باکتریایی نشخوارکنندگان).

امروزه کارکنان CEVA به منظور حفظ آخرین پیشرفت‌های علمی در خصوص ساخت فرآورده‌های جدید بیولوژیک فعالیت می‌نمایند که امیدوار است نتیجه این سیاست افزایش سوددهی در مقابل کاهش هزینه‌های مصرفی باشد.

این شرکت با استقبال از هرگونه انتقاد و پیشنهادی در رابطه با محصولات و مطالب علمی، آماده پاسخگویی به سؤالات شما همکار گرامی از طریق انتقال مطالب به شرکت مادر و سپس انعکاس نتایج به شما بوده و امیدوار است در آینده با تلاش‌های گام به گام در جهت انتقال مطالب علمی در کنار شما باعث اعتلای صنعت طیور کشور باشد.

شرکت سوپارس  
سهامی خاص

## مقدمه مترجم

هیچ انسانی بدون برخورداری از میراث اندیشه پیشینیان به شکوه روشنگری دست نخواهد یافت، هر چند که موهبتی هم به او ارزانی شده باشد.

John Tyndall, 1820-1893

کشف آنتی‌بیوتیک‌ها و سولفونامیدها با اثر درمانی آنها در پزشکی و دامپزشکی، کاربرد آنها در پیشگیری از بیماری‌ها، تهییج کننده رشد و افزایش دهنده کیفیت غذای دام و طیور، تحت کنترل درآوردن بیماری‌های حیوانات وحشی، ماهیان و گیاهان، و مصرف سالیانه بیش از ۱۰۰ میلیون کیلوگرم از این داروها در سطح جهان، اثرات بالقوه آن بر بهداشت انسان و حیوانات، کشاورزی، بوم‌شناختی (Ecology)، محیط و سرانجام بهداشت عمومی بسیار زیاد است. با تجارب بیش از ۵۰ سال استفاده وسیع از داروهای ضد میکروبی و کاربرد مداوم و گسترده تر آنها در آینده، هر دو جنبه منافع و مشکلات بهداشت عمومی باید مورد توجه قرار گیرد. از این رو، ضروری است که دانش گردآوری شده در این زمینه با نگاه ژرف‌تری مورد ارزیابی قرار داده شود. به طور مشابه ضروری است که استفاده از این ترکیبات در آینده نه سیری شتابناک داشته و نه به سکون کشیده شود.

منبع: بیماری‌های قابل انتقال بین انسان و حیوان (ژئونوزها) جلد ۷ و ۸- بخش د. آنتی‌بیوتیک‌ها، سولفونامیدها و بهداشت عمومی، صفحه ۵۹۵.

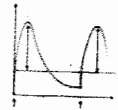
دکتر اسماعیل ذوقی

این کتاب با توجهی ویژه به پرورش طیور و ارائه نمونه‌های مختلف، جنبه‌های تئوری و عملی درمان منطقی با آنتی بیوتیک‌ها را توصیف نموده است. هر فصل از کتاب با عنوان و تصویرنگاری ویژه‌ای مورد تأکید قرار گرفته است:

**فصل اول - حفاظت حیاتی (Biosecurity):** یادآوری نکات ضروری در ممانعت از ورود و انتشار میکروارگانیسم‌ها و ناقلین آن‌ها در مراکز پرورش طیور است.



**فصل دوم - دیدگاه‌های عمومی درمان با آنتی بیوتیک:** دانش بنیادی شیوه اثر، متابولیسم، مقاومت‌ها، باقی مانده‌های دارویی، مسمومیت و تأثیرات متقابل بین آنتی بیوتیک‌ها را مطرح می‌سازد.



**فصل سوم - مفهوم و اجرای برنامه درمان با آنتی بیوتیک:** مراحل مختلف درمان در ارتباط با زمینه پرورش و تشخیصی، انتخاب فرآورده دارویی، و از روش تجویز و مقادیر مصرفی تا فرآیند تجویز و توجه به مشکلات ناشی از شکست درمان را دربرمی‌گیرد.



**فصل چهارم - باکتریولوژی بالینی:** روش‌های متداول آنتی بیوگرام، تعیین MIC و پیشرفته‌ترین تکنیک‌های منحنی‌های کشته شدن باکتری‌ها و بررسی‌های مرتبط مورد استفاده در آزمایشگاه‌ها را شامل می‌شود.



**فصل پنجم - تک‌نگاشتها:** مجموعه‌ای از خصوصیات اصلی ۲۳ آنتی بیوتیک عمده مورد استفاده در پرورش طیور مورد توجه قرار گرفته است.



## پیشگفتار

در ارتباط با حجم زیاد مکتوبات قابل دسترس در زمینه درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها، در نظرگاه اول تصور می‌شود که همه مطالب درباره این موضوع مطرح شده است.

در حقیقت، شمار زیادی از انتشارات، به درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها اختصاص یافته، که دسترسی به این موضوع را از هر دو جنبه عمومی و اختصاصی امکان‌پذیر می‌سازد.

با وجود این، تنها بندرت انتشارات به حیوانات تولیدی مشخصی پرداخته‌اند و برطبق اطلاع مؤلفین هیچیک از آن‌ها بطور اختصاصی پرورش طیور را مورد توجه قرار نداده‌اند. پرورش طیور، بعنوان مهمترین نوع حیوانات تولیدی با پرورش متراکم، باید بطور مداوم از نقطه نظر عملیات بهداشتی، بهبود یافته بطوری که نه تنها میزان تولیدات، بلکه هم چنین کیفیت تولید و بیش مصرف کننده از این نوع فرآورده‌ها را ارتقا بخشد.

هم چنین مقالات بی شماری درباره استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در پرورش طیور و در زمینه‌های: آزمایش‌های بالینی، بررسی‌های فارماکوکینتیک (پویایی داروها)، مطالعات حساسیت باکتریایی، و غیره به تحریر درآمده است. با وجود این، غالباً دسترسی به این انتشارات برای دامپزشکان آسان نبوده؛ و آن‌هایی که وضعیت‌های واقعی را توصیف نموده‌اند، همیشه کاربردی نیستند. نتیجتاً، و در ارتباط با اطلاعات ناقص قابل حصول، پیوسته دامپزشک در موقعیتی نبود که روش‌های درمانی را به غیر از بکارگیری تجربه شخصی خود بهبود بخشد.

این مجموعه علاوه بر اصول مهمی از اطلاعات عمومی در باره درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها، کاربردهای اختصاصی آن در طیور را نیز به تفصیل مورد بررسی قرار داده است.

این کتاب با دیدگاه آشنا ساختن دامپزشک با اصول مورد نیاز برای برنامه‌ریزی و اجرای درمان در مراکز پرورش طیور تدوین شده است. همچنین، این کتاب با ذکر نمونه‌های متعدد عملی، کمک با ارزشی برای استفاده در آموزش تکنیسین‌های مرغداری و مرغداران خواهد بود.

مؤلفین امیدوارند این کتاب، که مورد بررسی و تأیید کارشناسانی در زمینه مختلف مرتبط به درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها قرار گرفته و از تجارب متخصصین متعدد در مراکز پرورش طیور بهره برده، پیوند مهم بین «علم» و «استفاده در عمل» را تقویت نماید.

به ویژه، مؤلفین مراتب سپاسگزاری خود را از دکتر سیلوی بیلارد، دکتر جین لئورات و دکتر دومینیک بالوی برای همکاری صمیمانه آن‌ها در تنظیم طرح اولیه این کتاب ابراز می‌دارند.

دکتر لارنت موژنی

با همکاری

دکتر دی دیر، کاپ کولاریس





## فهرست مطالب

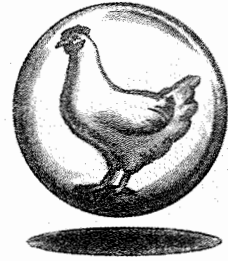
۷	پیشگفتار
۹	مقدمه
۱۳	۱ حفاظت حیاتی
۱۴	الف - نقشه مرغداری و کنترل ورود و خروج
۲۰	ب - آلاینش زدایی (Decontamination)
۲۸	ج - کنترل کیفیت آب و دان
۳۷	د - کنترل بهداشت طيور
۴۶	۲ آنتی بیوتراپی (درمان با آنتی بیوتیک): مشخصات عمومی
۴۸	الف - ساختار باکتری و قابلیت بیماری‌زایی
۵۵	ب - شیوه اثر و طیف آنتی بیوتیک‌ها
۶۸	ج - مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها
۸۴	د - مکانیسم آنتی بیوتیک‌ها در بدن موجود زنده
۹۶	هـ - باقی مانده داروها و دوره‌های منع مصرف
۱۰۰	و - مسمومیت آنتی بیوتیک‌ها - مصرف توأم با یونفورها
۱۰۷	ز - تأثیرات متقابل آنتی بیوتیک‌ها با آب یا با دیگر داروهای درمانی
۱۱۱	۳ انتخاب و اجرای برنامه درمان با آنتی بیوتیک
۱۱۲	الف - زمینه و اقدام مورد نیاز قبل از اجرای برنامه درمان
۱۱۶	ب - جنبه‌های اصلی درمان
۱۳۲	ج - تجویز دارو از طریق آب آشامیدنی
۱۴۲	د - محدودیت‌های خاص درمان با آنتی بیوتیک
۱۵۰	هـ - تجزیه و تحلیل شکست درمان
۱۵۵	۴ باکتریولوژی بالینی
۱۵۶	الف - تکنیک تعیین آنتی بیوتیک (روش ریسک)
۱۶۲	ب - اعتبار آنتی بیوگرام
۱۷۱	ج - تعیین MIC و MBC
۱۷۹	د - کی نتیک / یا پویایی باکتری‌کشی (باکتری سیدال) و

- هـ- مورد اختصاصی: بررسی استفاده از ترکیبات توأم آنتی بیوتیک‌ها ..... ۱۸۵  
 (مخلوط آنتی بیوتیک‌ها)
- ۵ تک نگاشتها (Monographs) ..... ۱۹۲
- الف - آمینوپنی سیلین‌ها ..... ۱۹۳
- ب - تتراسیکلین‌ها ..... ۱۹۵
- ج - آمینوگلیکوزیدها و مولکول‌های وابسته ..... ۱۹۷
- د - ماکرولیدها و مولکول‌های وابسته ..... ۱۹۹
- هـ - کولیستین ..... ۲۰۳
- و - کینولون‌ها ..... ۲۰۵
- ز - سولفونامیدها - تری متوپریم ..... ۲۰۷
- فهرست منابع ..... ۲۱۱
- فهرست اشکال ..... ۲۱۳
- فهرست جداول ..... ۲۱۵
- فهرست نمونه‌ها و موضوعات مورد توجه بیشتر ..... ۲۱۷



فصل

# حفاظت حیاتی



تراکم جمعیت در صنایع پرورش طیور، مخاطره وقوع بیماری‌های همه‌گیر را افزایش داده که نتایج اقتصادی ناشی از آن بسیار زیان‌بار خواهد بود. بیماری‌هایی چون کلی‌باسیلوزیس، سالمونلوزیس یا مایکوپلاسموزیس با شکل بومی در برخی از مراکز پرورش طیور به کاهش تولید و بهره‌وری، کیفیت نامناسب فرآورده یا حتی تلفات منجر خواهد شد. مراعات اصول بهداشت و بهسازی قادر خواهد بود از ورود و انتشار ناقلین عوامل بیماری‌زا یا خود آن‌ها ممانعت بعمل آورد. حفاظت حیاتی (Biosecurity) اصطلاحی است که اقدامات مختلفی را دربرگرفته، مؤثرترین و اقتصادی‌ترین روش‌های کنترل بهداشت طیور را ارائه نموده و در نتیجه دستیابی به بهره‌وری مطلوب از پرورش و بهترین کیفیت فرآورده‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد.

## الف - نقشه مرغداری و کنترل ورود و خروج

۱- نقشه مرغداری

۲- کنترل ورود و خروج:

افراد، اشیاء و وسایل، مواد غذایی،  
حیوانات و حشرات

## ب - آلاینش زدایی

۱- گندزدایی و بهسازی در فواصل بین

چرخه‌های تولید

۲- نابودسازی ضایعات لاشه‌ها و

فاضلاب مرغداری

## ج - کنترل کیفیت آب و دان

۱- آب، لایه‌های میکروبی

۲- مواد غذایی (دان)

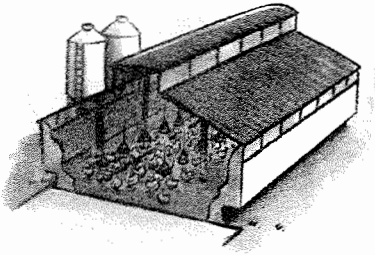
## د - کنترل بهداشت طیور

۱- کیفیت جوجه

۲- کنترل تهویه سالن

نکات مورد توجه

## الف - نقشه مرغداری و کنترل ورود و خروج



### ۱- نقشه مرغداری

محل مرغداری از نظر جغرافیایی، ترتیب ساختمان‌ها و مصالح و مواد مورد استفاده در ساخت آن‌ها باید بدقت مورد بررسی قرار گرفته، چونکه تأثیر زیادی در میزان سلامتی و بهداشت مرغداری خواهند داشت.

### الف - انتخاب محل مرغداری

انتخاب محل مرغداری از نقطه نظر جغرافیایی تصادفی نبوده، بلکه رعایت اصول و مقررات زیر در تعیین بهترین مکان ضروری می‌باشد:

- حتی الامکان محل مرغداری با فاصله زیادی از دیگر مرغداری‌های تجاری در نظر گرفته شود، بطوری که از انتشار عوامل بیماری‌زا اجتناب شود.
- مسیر اصلی وزش باد مورد توجه بوده، بطوری که استقرار سیستم تهویه یکنواخت و قابل کنترل امکان‌پذیر باشد.
- از بنای ساختمان مرغداری در نزدیکی آبراه‌ها، حوضچه‌ها یا دریاچه‌های مورد استفاده پرندگان وحشی اجتناب شود. ترجیحاً مناطقی با قابلیت زهکشی خوب انتخاب شده، بطوری که از هرگونه مشکلات مرتبط با آبهای راكد احتراز گردد.
- حتی الامکان سعی شود ساختمان‌ها دور از جاده‌های اصلی که احتمال عبور و مرور کامیون‌های حامل طیور یا مواد غذایی آن‌ها وجود دارد، بنا شود.

### ب - نقشه ساختمان‌ها با در نظر گرفتن محدودیت در عبور و مرور تا حد ممکن

نظم و ترتیب ساختمان‌ها در مرغداری باید به دقت مورد بررسی قرار گرفته باشد:

- چنانچه چندین گروه سنی بطور هم زمان پرورش می‌یابند، حتی الامکان فواصل بین ساختمان‌ها مراعات شده تا مخاطره انتشار عوامل بیماری‌زا را از سالی به سالن دیگر به حداقل ممکن کاهش دهد. با وجود این، در مناطقی با تراکم زیاد پرورش طیور، تنها از نظر تئوری چنین امکانی وجود خواهد داشت. قدر مسلم آنکه حتی فاصله ۵۰۰ متری بین ساختمان‌ها برای پیشگیری از انتشار مایکوپلاسماها کافی نخواهد بود.
- هر یک از ساختمان‌ها باید محصور شده تا از دسترسی حیوانات و حشرات موزی بعنوان ناقلین عوامل بیماری‌زا (سالمونلاها، مایکوپلاسماها، ویروس بیماری نیوکاسل، ویروس بیماری گامبور) جلوگیری شود. مجموعه مرغداری نیز باید بوسیله حصار مناسبی محصور گردیده و تمامی ورود و خروج از طریق درِ اصلی تحت کنترل باشد.
- محوطه اطراف سالنهای پرورش طیور باید عاری از رُستنی‌ها و مواد زاید بوده، و ترجیحاً با سیمان یا مواد مشابه (به ویژه در جلو و عقب سالنها) پوشانیده شود.
- مؤثرترین روش تأمین بهداشت با گندزدایی کامل ساختمان امکان‌پذیر بوده؛ و از این رو کف سالن باید

سیمان شده، دیوارها صاف بوده و دستگاہهای تهویه به آسانی قابل دسترس باشند.

### ج- ضرورت رعایت اصول حفاظت حیاتی در مدخل ورودی مرغداری

● در هر زمان تمامی ورود و خروج هر چیزی باید در گزارش روزانه ثبت شود. هیچ فردی بدون بازرسی اجازه ورود به داخل مرغداری را نباید داشته باشد. هیچ کامیونی (حامل مواد غذایی، جوجه، پوشال) نباید بدون گندزدایی وارد مرغداری شود.

● در هر ساختمان اطاق مخصوصی برای ورود و خروج افراد و مرگذار در نظر گرفته شود. این اطاق بصورت یک فضای بسته قسمت پاک را از قسمت آلوده مجزا نموده و تا حد امکان باید به دستشویی با آب گرم، صابون باکتری کش، دستمال یکبار مصرف و سطل زباله مجهز باشد. برای تمامی افراد مرغداری و بازدیدکنندگان سالن باید روپوش یا لباس کار، کلاه و چکمه تمیز در نظر گرفته شود. جهت گندزدایی کفشها نیز حوضچه شستشو با سیستم تخلیه ضروری می باشد.

### د- انتخاب روش های صحیح مدیریت تولید در کمک به استقرار حفاظت حیاتی

● بهترین شیوه پرورش طیور، روش پرورش گله های طیور هم سن بوده که بعنوان چرخه تولید شناخته می شود. ورود پرندگان جدید به مرغداری از نظر حفاظت حیاتی مخاطره آمیز خواهد بود. این پرندگان ممکن است بیمار یا ناقل به ظاهر سالم عوامل بیماری زا بوده، یا برعکس گله موجود در مرغداری ممکن است ناقلین ظاهراً سالم برخی از عفونت ها بوده و پرندگان تازه وارد نسبت به آن حساس باشند.

● در صورت پرورش هم زمان گروه های سنی مختلف در یک مرغداری، هر گروه باید بطور مجزا تحت درمان قرار گیرند. برنامه درمانی از جوانترین گروه شروع شده و تا پیرترین آن ها خاتمه می یابد. بطور مشابه، اقدامات اجرایی باید ابتدا از سالنهای پرندگان سالم آغاز و تا سالنهای بیماری ادامه یابد.

● سالنهای پرورش طیور و همچنین انبارهای ذخیره دان و تخم مرغ باید عاری از حشرات و انگلها و بوده و از نظر پرندگان وحشی غیر قابل دسترس باشند. در صورت لزوم باید برنامه اختصاصی مبارزه با حشرات بکار گرفته شود.

● پس از تخلیه سالن یا مرغداری از طیور، تمامی بستر از ساختمانها جمع آوری و خارج شده، برنامه پاکسازی و گندزدایی اجرا شود. به منظور تعیین کارآیی روش های گندزدایی، بررسی از طریق روش های نظارت باکتری شناسی مورد توصیه می باشد.

● مواد غذایی باید در مخازن تمیز و در بسته (سیلو یا کیسه) نگهداری شوند. آبخوریها باید از آب آشامیدنی با کیفیت مناسب پر شوند. کانال کشی ها نیز باید در وضعیت خوبی باشند.

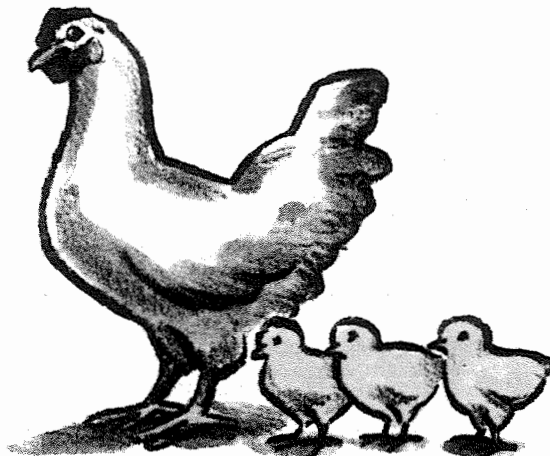
● پرندگان بیمار یا تلف شده باید با حداکثر سرعت ممکن از سالنها جمع آوری و خارج شده، با رعایت احتیاطات لازم معدوم شوند. حتی الامکان محل جمع آوری تلفات در دورترین فاصله بوده باشد.

● روش های صحیح نابودسازی ضایعات و سیستم مناسب تخلیه آبهای زاید یا پسابها باید بکار گرفته شوند.

● ثبت تمامی اطلاعات اعم از تلفات، تشخیص بیماری ها، و هر نوع درمان و واکسیناسیون مربوط به هر چرخه تولید در دفاتر مخصوص و حفظ نگهداری آن ها ضروری است.

### ۵- مراکز پرورش مرغ مادر

- نظر به نقش مراکز پرورش مرغ مادر بعنوان اولین مرحله در زنجیره تولید طیور، اعمال مقررات اختصاصی حفاظت حیاتی در این مراکز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد.
- جوجه‌های پرورشی یک سالن یا مرغداری مادر باید انحصاراً از مراکز پرورش مرغ مادر سالم، با مراقبت و بررسی مرتب مخاطرات بالقوه بهداشتی و بویژه از نظر سالمونلا و مایکوپلاسما، تهیه شوند.
- در مراکز پرورش مرغ مادر باید تنها یک نوع پرندۀ پرورش داده شود. در این مراکز هیچ نوع دیگری نباید پرورش یابند.
- بستر مورد استفاده مرغان تخم‌گذار باید خشک، تمیز و به اندازه کافی باشد.
- تخم مرغها باید بطور مرتب جمع‌آوری شده (حداقل دوبار در روز) و در ظروف تمیز و گندزدایی شده قرار گیرند. تخم مرغهای کثیف، شکسته یا ترک دار، و همچنین تخم مرغهای بدشکل باید در ظروف جداگانه‌ای جمع‌آوری شوند. از این گونه تخم مرغها نباید جهت تولید جوجه استفاده شود. تخم مرغهای تمیز به سرعت گندزدایی شده، سپس در اتاقک مخصوص تمیز و عاری از گرد و غبار با دمای ۱۳ تا ۱۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۷۰ تا ۸۰٪ نگهداری می‌شوند. بعداً تخم مرغها در جعبه‌های تمیز و گندزدایی شده به ساختمان جوجه‌کشی انتقال می‌یابند. وسائط نقلیه تخم مرغها نیز باید تمیز و گندزدایی شده باشند.
- ورود به سالن جوجه‌کشی باید تنها از طریق اتاقک مخصوص مجهز به حمام با دوش و لباسهای اختصاصی صورت پذیرد. تنها کارکنان مجاز در این قسمت اجازه ورود داشته، و این افراد نباید با کارکنان دیگر قسمتها و بازدیدکنندگان تماس پیدا کنند.
- از آنجایی که گردش هوا در دستگاه باید در مسیر واحدی جریان یابد، دستگاههای جوجه‌کشی باید به شکلی طراحی شده که به تدریج با نزدیک شدن زمان خروج جوجه، تخم مرغها بطرف جلو حرکت داده شوند. در رعایت اصول بهداشت، قسمت‌های مختلف کاری از یکدیگر مجزا بوده و حتی الامکان برای هر اطاق دستگاه تهویه جداگانه‌ای در نظر گرفته شود.



## جدول ۱- برنامه مبارزه با سالمونلاها در ساختمان جوجه‌کشی

### ذخیره‌سازی و دسته‌بندی تخم مرغها

- بعد از هر مرحله تخلیه تخم مرغها، اتاقکها و وسایل شستشو شده، خشک گردیده و با استفاده از روش اسپری، گندزدایی شوند.
- بطور هفتگی اتاق ذخیره تخم مرغ، حتی در زمان وجود تخم مرغ در آن، با استفاده از گاز فرمالدئید گندزدایی شود.

### انکوباسیون

- انکوباتورها، چرخهای دستی و تمامی وسایل شستشو شده، خشک گردیده و با استفاده از روش اسپری گندزدایی شوند.
- هر انکوباتور خالی بوسیله گاز فرمالدئید گندزدایی شود.
- بطور هفتگی اتاقکهای خارج از انکوباتورها با استفاده از گاز گندزدایی شوند.

### نقل و انتقال

- اتاقها و وسایل بعد از هر مرحله نقل و انتقال شستشو شده، خشک گردیده و به روش اسپری گندزدایی شوند.
- بطور هفتگی گندزدایی بوسیله گاز انجام شود.

### خروج جوجه‌ها از تخم مرغ

- پس از هر بار خروج جوجه‌ها از تخم مرغ، دستگاهها شستشو شده، ابتدا به روش اسپری و بعد بوسیله گاز گندزدایی شوند.

### دسته‌بندی جوجه‌ها

- بطور روزانه اتاقهای دسته‌بندی، بسته بندی و نگهداری جوجه‌ها باید شستشو و باروش اسپری گندزدایی شده و یکبار در هفته نیز از گاز فرمالدئید استفاده شود. وسایل تمیز باید بطور مجزا و دور از مواد زنده (تخم مرغها، جوجه‌ها) یا ضایعات نگهداری شوند.

### اصل «حرکت به پیش»

- هدف از این مفهوم اجتناب از هرگونه رجعت یا عبور مقاطع تخم مرغهای رو به جلو در دستگاه جوجه کشی می‌باشد.

### آموزش کارکنان

- آموزش کارکنان در احترام به مقررات بهداشتی و تقسیم وظایف کار به مورد اجرا در آمده، بطوری که عبور مقاطع را محدود نموده و رجعت از نواحی آلوده به پاک را جلوگیری نماید.

### کنترل بهداشتی

- هر سری از جوجه‌ها بر طبق وضعیت بهداشتی گله‌های مرغ مادر از تخم مرغها خارج می‌شوند. حتی الامکان تخم مرغهای گله‌های آلوده (سالمونلا، مایکوپلاسما) دور از تخم مرغهای سالم نگهداری شوند.

### وسایل

- وسایل باید رنگ روشن داشته، به آسانی قابل گندزدایی بوده و نسبت به گندزدهای معمول و درجات حرارت خلال گندزدایی مقاوم باشند.

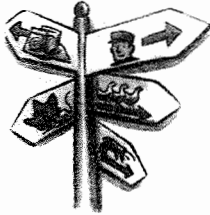
### کنترل

- تولید جوجه فرآیندی پیچیده بوده که عوامل بیولوژیکی، انسانی و تکنیکی را به مقابله می‌طلبد. روش HACCP کاملاً مناسب بوده و کنترل لازم در سطوح مختلف پیشرفت را فراهم می‌سازد.



## ۲- کنترل ورود و خروج: Flow Control

### افراد، اشیاء و وسایل، مواد غذایی، حیوانات و حشرات



کنترل ورود و خروج یک جنبه اساسی از حفاظت حیاتی است. اصطلاح Flow به همه چیز قابل ورود یا خروج از مرغداری، همچون کامیون‌ها، بازدیدکنندگان، کارکنان مرغداری، حیوانات و حشرات، طیور، مواد غذایی و غیره اطلاق می‌شود. از نقطه نظر حفاظت حیاتی، کنترل نامناسب این جریانات به مخاطره‌ای جدی برای مرغداری منجر خواهد شد.

### الف - ورود عوامل بیماری‌زای جدید به مرغداری

این عوامل ممکن است بوسیله حیوانات (غالباً موشهای صحرایی و گربه‌ها که حامل پاستورلا و سالمونلا هستند؛ پرندگان وحشی که ممکن است مایکوپلاسموزیس را موجب شوند)، افراد (کارکنان مرغداری یا گروه‌های تلقیح واکسن)، مواد غذایی یا وسایل (کامیون‌ها و انواع ماشین آلات) (جدول ۲)، یا بوسیله حیوانات اهلی موجود در اطراف مرغداری منتقل شوند.

### کارکنان مرغداری و بازدیدکنندگان

- متداولترین ناقل عوامل بیماری‌زا در طیور، انسان است.
- در دسترسی به مرغداری باید محدودیت وجود داشته، بطوری که از ورود افراد غیرمجاز، حیوانات و همچنین رانندگان وسایل نقلیه حمل‌لاشه‌های طیور تلف شده جلوگیری بعمل آید.
- نمایندگان امور تجاری و فروش طیور، رانندگان کامیون‌ها، تکنیسینها و تمامی دیگر بازدیدکنندگان، مجاز به ورود در ساختمان‌ها نبوده، مگر اینکه دلیل موجهی موجود باشد. وجود یک اتاقک ورود با البسه مخصوص ضروری بوده و تعویض لباس افراد قبل از ورود به ساختمان الزامی می‌باشد.
- کارکنان مرغداری نباید بدون تعویض لباس در اتاقکهای مخصوص از سالنی به سالن دیگر رفت و آمد کنند.

### وسایل نقلیه حامل کالاهای تحویلی

- کامیون‌های حامل مواد غذایی، مخاطره‌ای جدی محسوب شده، چونکه قادر به انتقال گرد و غبار آلوده از یک مرغداری به مرغداری دیگر می‌باشند.
- کامیون‌های مورد استفاده در حمل طیور، تخم مرغ یا مواد غذایی باید قبل از بارگیری بدقت تمیز و گندزدایی شوند. این کامیون‌ها در مدخل ورودی مرغداری گندزدایی می‌شوند.
- در صورت عدم امکان آرایش زدایی کامیون‌ها و رانندگان آن‌ها در مدخل ورودی مرغداری، ساخت محوطه‌ای در جلوی سیلوها ضروری بوده، تا آن‌ها مجبور باشند در خارج از محدوده محافظت شده توقف نمایند.
- در صورتی که چنین امکانی موجود نباشد، تخلیه بار در سیلوهای موقت محدوده مرغداری انجام شده و بعد مجدداً مواد غذایی به قسمتهای مختلف مرغداری توزیع می‌شود.

جدول ۲- مخاطره آلودگی سالمونلاهای طیور در خاتمه دوره پرورش  
بر اساس وضعیت بهداشتی اولیه مرغداری

نکات مهم	% گروه‌های آلوده در آخر دوره پرورش
وضعیت بهداشتی سالن قبل از ورود جوجه‌ها	
داخل سالن، اتاق ورودی و محیط اطراف آن آلوده نباشد.	۵۰٪
داخل سالن پاک بوده، اتاق ورودی و محیط اطراف آن آلوده باشد.	۶۵٪
داخل سالن آلوده بوده، اتاق ورودی و محیط اطراف آن آلوده یا پاک باشد.	۹۰٪
وضعیت بهداشتی جوجه‌ها در هنگام تحویل	
جوجه‌ها آلوده نباشند	۵۳٪
جوجه‌ها آلوده باشند	۸۷٪
آیا جوجه‌ها بوسیله مرغدار مورد بررسی قرار گرفته‌اند؟	
بله	۵۹٪
خیر	۷۹٪
آیا کامیون‌ها نزدیک مدخل ورودی اتاق ورودی پارک می‌کنند؟	
بله	۷۶٪
خیر	۲٪

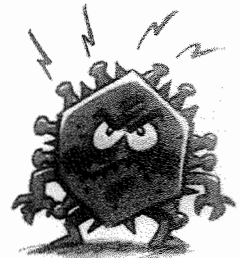
آلودگی از طریق حیوانات و حشرات:

به فصل ۱- ب- ۱- ۱: حذف منابع و مخازن عوامل بیماری‌زا مراجعه شود.

ب- آلودگی ناشی از عوامل بیماری‌زای بازپدید

(یعنی آلودگی ناشی از عوامل بیماری‌زایی که قبلاً در مرغداری وجود داشته‌اند). در صورت عدم بکارگیری روش‌های مؤثر پاکسازی و گندزدایی، بسیاری از عوامل بیماری‌زا قادرند از طریق تکنیک‌های طبیعی حفظ بقا، مانند تولید هاگ یا محافظت در مواد آلی (بقایای مدفوع، کثافات و غیره) یا در لایه‌های میکروبی (Biofilms) به حیات خود ادامه دهند. برخی از این عوامل می‌توانند زهرآگینی یا حدت کامل خود را برای ماه‌ها حفظ نمایند:

- ویروس بیماری نیوکاسل ۶ ماه
- ویروس بیماری گامبورو (IBD) ماه‌های متوالی
- سالمونلاتیفی موریوم ۳۹ ماه
- کوکسیدیا ماه‌های متوالی





## ب- آلاینش زدایی (Decontamination)

آلاینش زدایی فرآیندی کلی با هدف زدودن تمامی منابع عوامل آلاینده و نابودسازی عوامل بیماری زای موجود می باشد. گندزدایی یکی از مجموعه اقدامات آلاینش زدایی است.

### ۱- گندزدایی و بهسازی در فواصل بین چرخه های تولید

گندزدایی مجموعه ای از عملیات مختلف با هدف نابودسازی عوامل بیماری زای موجود در محیط خارجی را دربرمی گیرد. گندزدایی سالن پرورش طیور و مکان های وابسته به آن پس از خروج پرندگان نه تنها از نقطه نظر پیشگیری از بروز مشکلات بهداشتی ضروری بوده، بلکه همچنین بهره وری تولید و کیفیت فرآورده های طیور را نیز تأمین می نماید.

یک گرم از گرد و غبار سالن طیور حاوی ۲۰۰۰۰۰ تا ۸۰۰۰۰۰۰ جرم کلی باکتری باشد.

یک گرم از بستر طیور حاوی ۷/۹ میلیارد کلی باکتری باشد.

هدف از گندزدایی، محافظت از طیور در مقابل دو نوع حمله میکروبی است.

● **بیماری های عفونی اختصاصی** (ویروسی، باکتریایی، قارچی) که مشکلات بهداشتی را موجب می شوند. ایمنی ناکافی در طیور نوبا یا جوان یا عدم واکسیناسیون و تنش یا استرس ناشی از شروع رشد، تماماً عواملی بوده که بروز این بیماری ها را تشویق می نمایند.

● **فلور میکروبی محیط**، که اهمیت آن با پرورش متراکم طیور (تراکم زیاد، چرخش سریع، سالن بسته) آشکار شده است. معمولاً تأثیر این فلور میکروبی به صورت کاهش در تولید (تولید تخم مرغ، میزان رشد، و غیره) و کیفیت فرآورده تولیدی تظاهر می یابد. این فلور میکروبی مستقل از وضعیت ظاهری سلامتی طیور عمل می نماید.

برنامه گندزدایی سالن پس از تخلیه طیور باید شامل دو سری عملیات باشد:

۱- حذف منابع و مخازن عوامل بیماری زا: که از طریق روش های پاک سازی، نابودی حشرات، و اقدام علیه چوندگان امکان پذیر خواهد بود.

۲- آلاینش زدایی، که موارد زیر را دربرمی گیرد:

- گندزدایی اولیه با استفاده از مواد گندزدا بعد از پاک سازی و تمیز کردن
- خالی گذاشتن سالنها بین چرخه های تولید
- گندزدایی ثانویه بوسیله گاز یا اسپری به فاصله کوتاهی پیش از ورود گروه بعدی جوجه ها، که قویاً مورد توصیه است.

### ۱-۱- حذف منابع و مخازن عوامل بیماری زا

#### الف - پاک سازی

اهمیت اساسی این مرحله باید مورد تأکید باشد: تنها سطوح و وسایل کاملاً تمیز شده، قابل گندزدایی خواهند بود.

بلافاصله پس از تخلیه سالن از طیور، بستر و تمامی مواد زدودنی باید به خارج انتقال داده شوند. بستر در مرکز سالن جمع‌آوری شده، علیه حشرات سمپاشی گردیده و بعد به محل مخصوص انبار نگهداری، که حتی‌الامکان باید دور از سالنها قرار داشته باشد، انتقال داده شده و روی آن پوشانیده شود. تمیز کردن قسمتهای خارجی سالنها (پشت بام‌ها، دیوارهای خارجی، فاضلابها و دستشویی‌ها) نباید فراموش شود.

سپس داخل سالن را می‌توان طی عملیات دو مرحله‌ای تمیز کرد:

- **خیساندن؛** که کثافات قدیمی خشک را نرم نموده و برای شستشو با آب پر فشار آماده می‌سازد. مواد باید حداقل به مدت ۲۰ دقیقه بطور متوسط خیس خورده تا پاک‌سازی مؤثر واقع شود.
- **شستشو با آب پر فشار؛** شستشوی تمامی سطوح با آب پر فشار به از بین بردن کثافات و ضایعات آلی (که مخازن اصلی آلودگی‌ها می‌باشند) منجر خواهد شد. روش دیگر شامل استفاده از آب داغ با فشار هوا یا بخار می‌باشد.

برای تمامی این عملیات، کیفیت آب مصرفی از درجه اول اهمیت برخوردار بوده و باید از نظر سازگاری با مواد پاک‌کننده و قابلیت تشکیل کف مورد بررسی قرار گیرد.

اجرای صحیح عملیات پاک‌سازی به ناپودی ۷۰ تا ۹۰٪ میکروبها منجر شده و فاکتور مهمی در تأثیر گذندزایی بعدی محسوب می‌گردد.

### ب- نابودسازی حشرات

هدف از این عملیات نابود کردن انگلهای خارجی، بویژه مایت‌های قرمز و حشراتی چون سوسک‌های بستر، می‌باشد. مایت‌های قرمز از آکاریدهای خونخوار (راسته آکارینا) بوده و کاهش تولید تا ۳۰٪ را در مرغ‌ان تخم‌گذار موجب می‌شوند. این مایتها مخزن مهم سالمونلاها را نیز تشکیل می‌دهند. سوسک‌های بستر مواد عایق بندی را از بین برده و قادرند بعنوان ناقلین بسیاری از بیماری‌های ویروسی (بیماری مارک، بیماری گامبور، بیماری نیوکاسل) و بیماری‌های باکتریایی (سالمونلوزیس، کلی باسیلوزیس) عمل نمایند.

حشره‌کشها و کنه‌کشها را می‌توان بوسیله اسپری، بخار یا مه پاشی گرم یا گازدهی مورد استفاده قرار داد. این مواد را نباید با مواد گندزدا مخلوط نمود، مگر آنکه بوسیله شرکت سازنده توصیه شده باشد. این ترکیبات در فواصل بین چرخه‌های تولید و در سالن خالی مصرف می‌شوند. در صورت آلودگی شدید و عدم وجود ممانعت‌های قانونی، درمان درخلال دوره پرورش نیز امکان‌پذیر بوده مشروط بر اینکه تا حد امکان از اسپری بر روی طیور و تخم مرغها در مورد مرغ‌ان تخم‌گذار را اجتناب شود. در مورد بستر می‌توان از مواد لاروکش استفاده کرد.

حتی‌الامکان از ورود هر جنس چون کارتهای مقوایی یا صفحات مخصوص حمل تخم مرغ، با احتمال آلودگی آنها، از مرغداری دیگر اجتناب شود.

بالاخره، برای پیشگیری از تکثیر سریع سوسک‌های بستر باید لاشه طیور بسرعت جمع‌آوری شده، و مواد غذایی مرطوب یا کپک زده از سالن خارج شود. از انبار کود در مجاورت ساختمان‌ها اجتناب شده و پس از تخلیه سالن از طیور، بستر، کثافات و تمامی ذرات آلی (که ممکن است حاوی تخم یا لارو باشند) با دقت خیلی زیاد به خارج انتقال داده شوند. بلافاصله پس از تخلیه سالن از طیور و در حالی که هنوز سالن گرم

است نسبت به نابودی حشرات اقدام شود.

### ج- کنترل جوندگان

جوندگان قادرند پاستورلوزیس و سالمونلوزیس را منتقل نمایند. اساساً کنترل جوندگان در خلال دوره گندزدایی بین دو چرخه تولید انجام پذیرفته و بعد هر ماهه با قرار دادن طعمه‌های مسموم از نوع ضد انعقادی در محل‌های خاص حفظ می‌شود. به منظور کسب بهترین نتیجه، مبارزه با جوندگان به روشی منظم از اهمیت زیادی برخوردار است (جدول ۳).

این برنامه باید از طریق شرکتی اختصاصی و در هر زمان ممکن اجرا شود.

### جدول ۳- برنامه کنترل جوندگان

#### بازرسی

- به منظور کشف هر محل احتمالی تأمین آب، غذا یا پناهگاه و لانه جوندگان، قسمتهای خارجی ساختمان‌ها باید بازرسی شود.

#### شناسایی

- از طریق یافته‌های بدست آمده درباره خصوصیات رفتاری و بررسی آثار رد پا، فضله و غیره، انواع جوندگان موجود شناسایی شود.

#### اقدامات بهداشتی

- خارج سالن: ناحیه اطراف ساختمان‌ها می‌باید تمیز نگه داشته شود. از هر گونه رُستنی تا فاصله ۳ متری اطراف سالن‌ها باید جلوگیری شود. تمامی مواد غذایی و ضایعات در ظروف دربوش‌دار نگهداری شده و بطور منظم تمیز شوند. بقایای مواد مصرفی خارجی (مواد استفاده شده، کف پوش و غیره) می‌باید جمع‌آوری و دور ریخته شده، چونکه جوندگان ممکن است از آن‌ها برای ساخت لانه استفاده کنند. از آنجایی که آب ماده‌ای ضروری برای جوندگان بوده، تمامی منابع آبی باید فهرست‌برداری شوند.
- داخل سالن: از ورود جوندگان به داخل ساختمان‌ها جلوگیری شود. تمامی سوراخها در دیوارهای خارجی مسدود شده، درها بخوبی تنظیم شده تا در صورت استفاده مکرر بطور خودکار بسته شوند. شکاف زیر سقفها، بالای پشت بام و سیستم تهویه و غیره کاملاً بازرسی شود.

#### تله گذاری

- برای موشهای صحرایی (رات)، تله گذاری در محل سوراخهای زمینی مسدود نشده انجام می‌گیرد. برای موشهای معمولی، در طول دیوارها و هر جای قابل رؤیت علائم وجود آن‌ها تله گذاری می‌شود. اطراف ساختمان‌ها به فاصله هر ۱۰ متر تله گذاری شود. همیشه از تعداد کافی تله‌ها اطمینان حاصل شود.

### د- گندزدایی

- پس از پاک سازی کامل تمامی وسایل و سالن‌ها، قبل از خالی گذاشتن سالن بین دوره‌های تولید، گندزدایی مرحله‌ای ضروری و مهم محسوب می‌شود.
- گندزدایی مؤثر باید براساس موارد زیر انجام شود:
- وسایل و تجهیزات با شرایط مناسب و حداکثر پس از ۲۴ ساعت از پاک سازی کامل آن‌ها گندزدایی

شوند. شرایط مرطوب تکثیر عوامل بیماری زا را مشوق خواهد بود. این عوامل بیماری زای نوپا هنوز به شکل مقاوم مبدل نشده، و نتیجتاً گندزداها با اثر بهتری بر روی اهداف موردنظر عمل خواهند کرد.

- از آبی با کیفیت شناخته شده استفاده شود.

- از مواد گندزدای تأیید شده استفاده گردد.

مواد مختلف به جز در موارد توصیه شده بوسیله شرکت سازنده (بعنوان مثال، مواد پاک کننده + مواد گندزدا؛ مواد گندزدا + مواد حشره کش) نباید مخلوط شوند. این بدان علت است که در مورد برخی از پاک کننده‌ها، ماده مصرفی باید قبل از بکارگیری گندزدا کاملاً شسته و زدوده شود. این موضوع کاملاً به مقاومت و دوام ماده مصرفی، اثرات سمی بقایای آن بر روی طیور و نیز به مقاومت وسایل در برابر تأثیر مخرب آن ماده بستگی دارد.

- اکثر مواد گندزدا با رقیق شدن در آب گرم یا داغ مؤثرتر می‌باشند. عموماً، سرعت تأثیر یک ماده گندزدا با افزایش دما به میزان ۱۰ درجه سانتی گراد به دو برابر افزوده می‌شود.

#### ه - خالی گذاشتن سالن در فواصل بین چرخه‌های تولید

خالی گذاشتن سالن تنها در صورتی روش مؤثری بوده که ابتدا مرحله گندزدایی اولیه انجام پذیرفته باشد. این برنامه میزان اثر ماده گندزدا را طولانی‌تر نموده و به ویژه خشک شدن کف و تمامی ساختمان را ممکن می‌سازد.

سالن مرغداری خشک نشده، سالن تحت مخاطره محسوب می‌شود، زیرا:

- در صورت وجود رطوبت، فلورمیکربی به حداقل کاهش نیافته و عوامل انگلی عفونی باقی می‌مانند.

- خشک شدن سالن به کاهش فلورمیکربی و آلودگی انگلی کمک می‌کند.

- رطوبت کف و دیوارهای سالن، به ویژه در سطح زمین، برای جوجه‌های نوپا مضر بوده و تنش (استرس) ناشی از سرما را موجب خواهد شد.

- حداقل مدت زمان خالی ماندن سالن به زمان موردنیاز برای خشک شدن کامل، و بطور متوسط ۱۵ روز، بستگی دارد. این دوره باید در فصول سرد و مرطوب سال افزایش یابد. با استفاده از وسایل گرم‌مازا می‌توان طول این دوره را کاهش داد.

بسیار قابل اهمیت است که: تمامی گرد و خاک زدوده شده، نه تنها سالن مرغداری بلکه نواحی جلودرهای ورودی تمیز و پاک شده، مسیرهای آب تمیز و گندزدایی شده، مبارزه علیه حشرات انجام پذیرفته، مسیر فاضلاب اطراف سالن مورد بررسی قرار گرفته و از خشک شدن کامل سالن در خلال دوره خالی ماندن آن اطمینان حاصل شود.

#### و- گندزدایی ثانویه

هرچند که این مرحله بطور سیستماتیک انجام نشده، اما اثر محافظت‌کنندگی مهمی در مقابل سالمونلاها و دیگر عوامل بیماری زا دارد. این مرحله قویاً مورد توصیه می‌باشد.

#### ز- کنترل میزان اثر گندزدایی با استفاده از روش باکتریولوژیک

از طریق بررسی و جداسازی عوامل بیماری زا بعد از آلودگی زدایی با روش‌های تأیید شده می‌توان اطلاعات

بسیار مفیدی بدست آورد. بویژه چنین روش‌هایی در مبارزه علیه سالمونلوزیس سودمند می‌باشند. بطور کلی، این روش برای کنترل کیفیت کار مناسب است.

### ۱- اصول دستیابی به گندزدایی موفقیت آمیز

به سرعت:	حتی الامکان در کوتاه‌ترین فرصت پس از تخلیه طیور انجام گیرد.
به طور مؤثر:	از مواد گندزدا با کیفیت مناسب و تأیید شده استفاده شود.
به طور منظم:	برنامه‌ای جامع و منظم اتخاذ گردد.
به طور کامل:	ساختمان‌ها
	وسایل و مواد
	سیلوها
	سرویس‌های بهداشتی
	سیستم تهویه
	نواحی اطراف ساختمان
	مسیرهای آب
	ناقلین (حشرات، چونندگان)
به طور منطقی:	کیفیت آب مورد بررسی قرار گیرد، یک گروه سنی طیور پرورش داده شود، و از موانع بهداشتی استفاده گردد.

### ۱-۲- گندزدهای اصلی باکتری‌کش، ویروس‌کش و قارچ‌کش

یکی از فاکتورهای اصلی در انتخاب ماده گندزدا میزان اثر باکتری‌کشی، ویروس‌کشی و قارچ‌کشی آن است. آن‌ها بطور سیستماتیک برای تمامی این خواص تأیید شده نیستند.

### الف- گندزدهای شیمیایی

#### فنل‌ها و کرزولها

فنل‌ها ترکیبات ویروس‌کش، قارچ‌کش و باکتری‌کش (عمدتاً باکتری‌های گرم مثبت) بوده، و اغلب با هالوزن‌ها توأم می‌باشند. بی‌فنلها ضد قارچ بوده و اثرات بقایای طولانی مدت را، حتی در حضور مواد آلی، موجب می‌شوند. عموماً فنلها بصورت محلول حاوی ۱ تا ۳٪ ماده مؤثره بکار می‌روند.

کرزول‌ها ترکیبات ویروس‌کش و باکتری‌کش بوده و علیه هر دو گروه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر می‌باشند. معمولاً آن‌ها بصورت محصولات حاوی ۳۰٪ ماده مؤثره توأم با ۱۵٪ مواد صابونی عرضه می‌شوند. از این مواد می‌توان برای گندزدایی کف زمینهای خاکی استفاده نمود. عیب اصلی این مواد بوی آن‌هاست که استفاده از آن‌ها را در نزدیک انبار تخم مرغ یا مواد غذایی طیور غیرممکن می‌سازد. بندرت این ترکیبات استفاده می‌شوند.

### ترکیبات آمونوم چهار ظرفیتی

این ترکیبات ویروس‌کش و باکتری‌کش بوده، بر روی هر دو گروه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر

می‌باشند. فرآورده‌های آن‌ها حاوی ۱۵ تا ۱۸٪ ماده مؤثره هستند. این ترکیبات را نباید با مواد پاک‌کننده یونیک مخلوط نمود، چونکه خاصیت باکتری‌کشی و ویروس‌کشی آن‌ها از بین می‌رود. این مواد توأم با دیگر ترکیبات مصرف می‌شوند.

#### آلدئیدها: فرمالدئیدها، گلو تار آلدئیدها، گلیوکسال

فرمالدئیدها بحد وسیعی به شکل گاز برای گازدهی مورد استفاده قرار گرفته و در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی حدود ۶۵٪ از خاصیت گندزدایی بسیار خوبی برخوردارند. با وجود این، آن‌ها دارای معایب خوردگی و نگران‌کننده‌تر از آن سرطان‌زدایی بوده (این مواد ممکن است بزودی، و بویژه در ایالات متحده آمریکا تحریم شود) و از این رومی باید با احتیاط مصرف شود. غالباً گلو تار آلدئیدها توأم با فنلها یا آمونیم‌های چهار ظرفیتی در فرآورده‌های تجاری عرضه می‌شوند.

#### ترکیبات یددار

فرآورده‌های تجاری موجود حاوی ۲۰٪ ترکیبات یددار توأم با ۱۵٪ اسید فسفریک می‌باشند. این ترکیبات ویروس‌کش و باکتری‌کش بوده و دارای اثر ابقایی قابل‌اهمیتی هستند. استفاده از آن‌ها در غلظت مناسب، بر روی سطوح صاف و وسایل مؤثر خواهند بود. مصرف این ترکیبات به خاطر قیمت آن‌ها، پخش رنگ و همچنین خاصیت خوردگی محدود می‌باشد.

یدو فورها در درجه حرارت پایین اثر بخشی خود را حفظ نموده و لذا می‌توان از آن‌ها برای حوضچه‌های پاشویه استفاده نمود؛ بویژه آنکه وجود رنگ در آن‌ها مزیتی بوده و با از بین رفتن رنگ بی‌اثر می‌شوند (از این رو اثر بخشی آن‌ها از نظر ظاهری قابل بررسی است). با وجود این، ترکیبات یددار اثر بخشی متوسطی در حضور مواد آلی داشته و خوردگی و رنگ‌پذیری لاستیک چکمه‌ها را موجب می‌شوند.

#### ترکیبات کلردار

غلظت‌ترین فرآورده‌های کلردار حاوی ۷۰٪ کلر می‌باشند. با وجودی که طیف اثر این ترکیبات بالنسبه وسیع بوده، لیکن بوسیله مواد آلی، نور خورشید و PH بالا غیرفعال می‌شوند. جهت نابودی عوامل بیماریزا، این مواد به آب آشامیدنی اضافه می‌گردند.

#### مواد دیگر

ترکیبات آلی فلزات همانند دی بوتیل را می‌توان با دیگر مواد گندزدا چون قارچ‌کش‌ها مخلوط کرد.

#### ب - عوامل فیزیکی

گندزدهای فیزیکی چون شعله و بخار تحت فشار با گرمای زیاد را تنها می‌توان در مورد وسایل فلزی و سطوح کوچک استفاده نمود.

بخار تحت فشار برای تمیز کردن تکه‌ها و باقیمانده‌های کثافات بسیار مناسب است. آب مصرفی باید حاوی گندزدهای شیمیایی بوده که در اثر درجات حرارت بالا خراب نشوند. با وجود این، چنین روشی

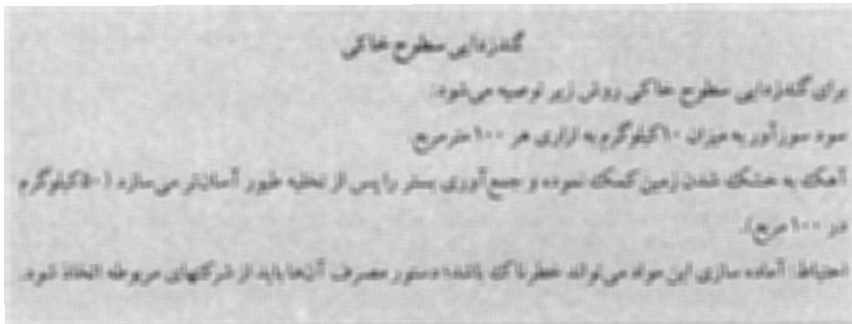


پرهزینه بوده، کار سختی برای عامل محسوب شده و می‌تواند پوسیدگی برخی از فلزات را موجب شود. این روش جهت گندزدایی سطوح محدودی چون کف سیمانی اتاقهای مورد استفاده برای آزمایشها بکار گرفته می‌شود.

گندزدایی بوسیله شعله برای وسایل فلزی مناسب می‌باشد.

توجه: جهت گندزدایی عوامل انگلی (عمدتاً آووسیست‌های کوکسیدیایی)، مواد گندزدای اصلی عبارتند از:

- متیل بروماید
- آمونیاک
- دی سولفید کربن

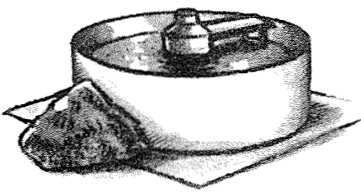


## ۲- نابودسازی ضایعات

اساساً ضایعات مرغداری از بستر و طیور تلف شده تشکیل یافته است.

### الف - بستر

از ریختن بستر در نزدیک ساختمان مرغداری اجتناب شود. در صورت وجود بیماری در مرغداری، بستر سوزانیده شود (چنانچه مجاز باشد). بستر را باید در فاصله حداقل ۳۰۰ متری ساختمان‌ها یا مرغداری‌های دیگر سوزانید.



### ب - طیور مرده

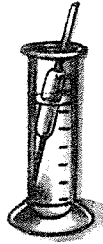
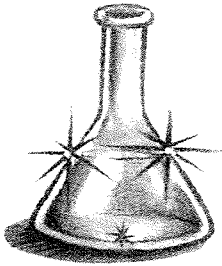
لاشه‌های طیور باید حداقل دو بار در روز، و در صورت تلفات بالای ناشی از یک همه‌گیری در مرغداری، حتی به دفعات بیشتر جمع‌آوری شود. لاشه‌ها باید در تانکی با دمای منفی در دورترین نقطه مرغداری ذخیره شده و بوسیله تشکیلات پودرسازی برده شود. در کشورهایی که چنین خدماتی موجود نبوده، در صورت مجاز می‌توان لاشه‌ها را سوزانید. برنامه نابودسازی لاشه‌ها در فاصله حداقل ۳۰۰ متری ساختمان‌ها یا مرغداری‌های دیگر در گودالی با استفاده از بنزین یا آهک زنده انجام می‌شود. ابتدا یک



لایه آهک زنده ریخته، روی آن یک لایه لاشه با پوست شکافته شده قرار داده و بعد با لایه دوم آهک روی لاشه‌ها پوشانیده شود. سپس آب به داخل گودال ریخته و بعد از ۲۴ ساعت با خاک پرگردد. چنانچه لاشه‌ها بطور موقت در محلی با وجود حیوانات زنده قرار گیرد، باید قبلاً با روغن صنعتی آغشته شده تا دورشدن حیوانات را موجب شود.

مواد و وسایل نقلیه مورد استفاده در انتقال لاشه‌ها باید گندزدایی شوند. در صورت نیاز به کالبدگشایی طیور، این عمل باید دور از سالن و ترجیحاً در ساختمان مخصوص آن انجام شود.

## ج- کنترل کیفیت آب ودان



### ۱- آب - لایه‌های حیاتی

کیفیت آب نه تنها از نقطه نظر تأثیر ترکیبات آن بر بهره‌وری رشد و کیفیت ن‌هایی تولید قابل توجه بوده، بلکه از نظر نقش آن به عنوان ناقل عوامل بیماری‌زا یا حتی عامل آلوده‌کننده با نتایج بسیار ناگوار، از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. همچنین از آب جهت توزیع داروها و واکنشها استفاده شده، و از این رو کیفیت بد آن نتایج نامطلوبی را به دنبال خواهد داشت.

### ۱-۱: کیفیت آب و بهداشت

#### الف - کیفیت شیمیایی آب

PH مطلوب آب آشامیدنی باید بین ۶/۵ و ۸ بوده، و در این محدوده هیچ‌گونه مشکل خاص پرورش بروز نخواهد کرد. آب اسیدی‌تر از این حد به بروز مشکلات استخوانی منجر شده؛ در حالی که آب قلیایی‌تر از این میزان، اختلالات گوارشی را موجب می‌شود. علاوه بر این، قابلیت انحلال مواد نیز تحت تأثیر واقع شده، بویژه آنکه حل شدن سولفامیدها و اسپرین در آب اسیدی و تتراسیکلین‌ها در آب قلیایی دچار اشکال می‌گردد.

سختی آب که بر اساس درجه دستگاه غلظت سنج آب به مقیاس هیدرو تایمتریک (Hydrotimetric-TH) سنجیده شده، عمدتاً میزان کلسیم موجود در لیتر آب را نشان می‌دهد. آب سخت یا حاوی رسوبات احتمالی بالای درجه ۲۵TH (یک درجه TH مساوی ۴ میلی‌گرم کلسیم در لیتر آب می‌باشد) و آب سبک زیر درجه ۱۵TH در نظر گرفته می‌شود. مصرف روزانه آب با سختی زیاد در مرغداری، نتایج زیر را دنبال خواهد داشت:

- افزایش استهلاک انواع مختلف وسایل، بویژه وسایل لاستیکی و فلزی،
- تشکیل رسوبات زیاد در جدار داخلی لوله‌ها و بویژه در لوله پمپهای فشار قوی و احتمال ترکیدگی آن‌ها،
- مشکلاتی در ارتباط با قابلیت انحلال برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها،
- کاهش قدرت گندزدایی انواع موادگندزدایی تجاری موجود، همچنین با استفاده از آب سخت امکان دستیابی به غلظت‌های مؤثر کلر مشکل بوده، چونکه کلر با کلسیم ترکیب شده و کلراید کلسیم تشکیل می‌دهد.

از طرفی دیگر، آب بسیار سبک (بعنوان مثال، آب باران) اسیدی بوده و می‌تواند موجب از بین بردن لوله‌ها شود. غالباً به چنین آبی عنوان «مهاجم» اطلاق می‌گردد. بعلاوه، این نوع آب قابلیت شویندگی مؤثر خود را از دست داده و بالاخره قادر خواهد بود مشکلاتی را در ارتباط با تشکیل استخوان (نکروز برجستگی استخوان ران) موجب شود.

به منظور اجتناب از تمامی این مشکلات در درازمدت، ضروری است آب مصرفی مرغداری دارای

سختی بین ۱۵ و ۳۰ درجه TH باشد.

نیترات‌ها هیچگونه مشکلی برای طیور ایجاد نکرده، مگر اینکه به میزان بسیار بالا در طیوری با طول عمر زیاد مصرف شوند. از همه مهمتر آنکه، وجود این ترکیبات نشانه‌ای از سطح آلودگی منتج از آلاینده‌های آلی یا مصرف بیش از حد کودهای شیمیایی خواهد بود. آن‌ها می‌توانند به نیتریت‌ها تبدیل شده، که بسیار سمی می‌باشند.

آهن در غلظت‌های بالا (بیش از ۰/۲ میلی گرم در لیتر) باعث تولید رسوب در لوله‌ها می‌شود. همچنین، غلظت بالای آهن موجب بی اثر شدن کلر و واکسن‌های زنده در آب می‌گردد. بعلاوه، آهن به عنوان یک عامل ترکیبی با چندین نوع از آنتی‌بیوتیک‌ها (تتراسیکلین‌ها، کینولون‌ها) شناخته شده است. عوامل دیگر: سولفات‌ها در غلظت بیش از ۳۰۰ میلی گرم در لیتر خاصیت مسهلی دارند (سطح طبیعی بین ۵۰ و ۲۵۰ میلی گرم در لیتر متغیر است). کلرایدها نیز می‌توانند در غلظت بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم در لیتر تأثیر سوء داشته باشند.

### ب - کیفیت باکتریولوژیکی آب

معمولاً آب آشامیدنی حاوی هیچ نوع عامل بیماری‌زانیست. بطور معمول تجزیه آب آشامیدنی مرغداری به شمارش عوامل بیماری‌زای شاخص در مدفوع شامل کلی فرم‌ها، استرپتوکوکسی مدفوع و باکتری‌های بی‌هوازی احیاءکننده سولفیت (از جمله کلستریدیاها) محدود می‌گردد (جدول ۴).

جدول ۴ - کیفیت شیمیایی و باکتریولوژیکی آب: معیارهای موردنیاز پرورش

کیفیت شیمیایی:	PH	۶/۵-۸
	سختی (میزان کلسیم)	۱۰-۳۰ درجه TH
	نیترات‌ها	کمتر از ۵۰ میلی گرم در لیتر
	آهن	کمتر از ۰/۲ میلی گرم در لیتر
کیفیت باکتریولوژیکی:	مجموع کلی فرم‌ها: کمتر از ۱۰۰ پرگنه در ۱۰۰ میلی لیتر	
	کلی فرم‌های مدفوع یا مقاوم به حرارت: صفر در ۱۰۰ میلی لیتر	
	استرپتوکوکسی مدفوع: صفر در ۱۰۰ میلی لیتر	
	باکتری‌های بی‌هوازی احیاءکننده سولفیت: کمتر از یک هاگ در ۲۰ میلی لیتر	

۲- روش مناسب نمونه برداری آب

هدف	ظرف نمونه برداری و حجم آب	روش نمونه برداری
تجزیه شیمیایی	لیوان معمولی یا بطری پلاستیکی ۱/۵ لیتری	از چاه یا شبکه آب رسانی به جز رعایت نظافت در نمونه برداری و اجتناب از آلودگی مواد آلی، احتیاط خاصی مورد نیاز نیست.
آزمایش باکتریولوژیکی	بطری ۵۰۰ میلی لیتری استریل و از جنس بی‌اثر بر آب	از چاه یا شبکه آب رسانی و انتهای خط لوله. ابتدا دست‌ها گندزدایی شده، سپس محل نمونه برداری شعله داده شده یا تمیز شود. آب را جاری کرده، در بطری را در آخرین دقیقه باز نموده، آن را از آب پر کرده و بلافاصله در آن بسته شود. از تماس آب با دست یا بطری گیر و یا گردن بطری اجتناب شود.

ج- بهداشت آب جاری در مرغداری

کلرزنی: متداولترین روش مورد استفاده برای حفظ آب آشامیدنی در یک وضعیت مطلوب از نظر باکتریولوژیکی، کلرزنی است. در واقع کلر در غلظت ۰/۱ تا ۰/۲ پی پی ام (ppm - قسمت در میلیون) باکتری کش و به میزان ۰/۳ تا ۰/۵ پی پی ام و ویروس کش می‌باشد. مطلوب‌ترین PH کمی اسیدی بوده، که شکل اصلی کلر بصورت اسید هیپوکلروس (HClO) خواهد بود. به منظور اجتناب از بی اثر شدن کلر، آب مصرفی باید از ویژگیهای زیر نیز برخوردار باشد:

● سختی آب کمتر از ۲۰ درجه TH بوده؛ که در غیر این صورت به علت تشکیل  $CaCl_2$ ، کلر بی اثر می‌شود.

● میزان آهن آب کمتر از ۰/۲ میلی گرم در لیتر بوده؛ که در غیر این صورت به علت تشکیل  $FeCl_2$  یا  $FeCl_3$ ، کلر بی اثر می‌شود.

● مقدار کمی از ترکیبات آلی وجود داشته؛ که در غیر این صورت به علت تشکیل کلرآمین، کلر بی اثر می‌شود.

آب باید بطور مداوم کلر زده شده تا غلظت ۱/۲ تا ۱/۵ پی پی ام (میلی گرم در لیتر) کلر آزاد در ابتدای خط لوله و میزان ۰/۵ تا ۰/۷ پی پی ام در انتهای خط لوله تأمین شود. کلر را می‌توان بوسیله پمپ به داخل سیستم آب وارد نموده یا بطور منظم بصورت هیپوکلریت کلسیم  $Ca(ClO)_2$  (یک گرم از  $Ca(ClO)_2$  در ۱۰۰۰ لیتر آب به تولید ۰/۵ پی پی ام کلر آزاد منجر می‌شود) اضافه نمود. از مزایای این روش، باقی ماندن بالنسبه کلر فعال در طول زمان نیز می‌باشد.

اسیدی کردن آب: افزایش منظم مواد اسیدی غیر سمی ممکن است برای حفظ سالم بودن آب، بویژه در مورد طیوری با طول عمر زیاد مناسب باشد.

استفاده مرتب این مواد به کاهش سطح عوامل بیماری زا، کندی رشد جلبکها و کم شدن رسوب برخی از مواد معدنی منجر می‌شود. همچنین اسیدی کردن آب اختلالات خفیف گوارشی را کاهش داده، و از این رو سرعت آلودگی بستر را کم می‌کند. بالاخره، مواد اسیدی کننده قادرند قابلیت انحلال برخی از ترکیبات

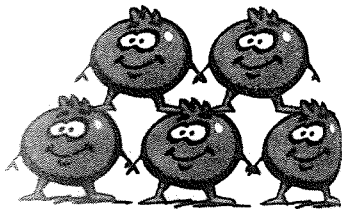
(بعنوان مثال، تتراسیکلین‌ها) را بهبود بخشند.

در تمامی موارد، نمونه‌گیری منظم از قسمتهای مختلف سیستم آب و بررسی آن مورد توصیه بوده، بطوری که تأثیر برنامه مراقبت آب را بتوان بطور مناسب تحت ارزیابی قرارداد.

#### د - حفظ سیستم آب آشامیدنی در خلال خالی ماندن سالن بین چرخه‌های تولید

کیفیت آب آشامیدنی نه تنها به کیفیت آن در منبع اصلی بلکه همچنین به تمیزی سیستم توزیع آن وابسته است. وجود رسوبات، زنگ زدگی، جلبک و آلاینده‌های آلی متفرقه می‌تواند گذر دها را بی‌اثر نموده و محیط مناسبی برای بقا و رشد عوامل بیماری‌زا فراهم سازد. برای تمیز نگهداشتن سیستم باید لوله‌های آب را در فواصل بین چرخه‌های تولید با استفاده از افشانه آب پر فشار شستشو داد. بعداً یک محلول پاک‌کننده به سیستم اضافه نموده و چندین ساعت فرصت داده تا اثر نماید.

مواد آلاینده آلی خاصیت اسیدی دارند و باید با گذر دهای قلیایی پاک شوند. آلاینده‌های معدنی (برای مثال، کلسیم به شکل رسوبات) قلیایی بوده و باید با استفاده از پاک‌کننده اسیدی از بین بروند. عملاً، در فواصل بین چرخه‌های تولید باید ابتدا با یک محلول قلیایی و سپس با یک محلول اسیدی قبل از گذر دایی واقعی، داخل تمامی لوله‌ها را، کاملاً شستشو داد. بعداً لوله‌های آب را می‌توان با آب تازه شستشو نمود. تمامی لوازم توزیع آب باید تمیز شده و گذر دایی شوند.



#### ۱-۱ کنترل لایه‌های میکروبی

##### الف - لایه‌های میکروبی چیست؟

در تمامی سطوح مرطوب، لایه‌های میکروبی یافت می‌شوند. آن‌ها توده‌ای از باکتری‌های نامتجانس در بستری از محمل (ماتریکس - Matrix) برون یاخته‌ای موکوسی بوده که قادرند با استفاده از وسایل اتصالی به نام «مژک» یا «فیمبریه» محکم به

سطوح بچسبند. لایه میکروبی حاوی باکتری‌هایی از خانواده‌ها و سویه‌های مختلف می‌باشد. شکل‌گیری لایه‌های میکروبی پدیده‌ای پیچیده و نامتجانس بوده که می‌تواند به عنوان استراتژی حفظ بقاء بوسیله باکتری‌ها تصور شود. این حالت مزایای بسیاری را برای آن‌ها فراهم می‌سازد. برای مثال، باکتری‌های جایگزین شده در درون لایه میکروبی از شرایط نامساعد خارجی چون اشعه فرابنفش، مواد شیمیایی و غیره محافظت می‌شوند. در طبیعت، لایه‌های میکروبی بعنوان مخزن گونه‌های میکروبی عمل نموده و از این رو نقشی را در حفظ تعادل اکولوژیک ایفا می‌نمایند.

محوطه ساختمان‌های مرغداری و بویژه شبکه لوله‌کشی آب از پدیده لایه میکروبی میرا نیستند. در صورت عدم رعایت برنامه‌های منظم و مؤثر پاک‌سازی - گذر دایی، لایه‌های میکروبی وقوع آسیب‌های مکرری را در مرغداری موجب خواهند شد. بررسی‌های متعدد نشان داده که مقاومت لایه‌های میکروبی به مواد گذر داز بسیار بیشتر از مقاومت باکتری‌های مجزا می‌باشد. نتیجتاً گذر دایی تأثیر کمتری داشته و آزمایش‌های متداول ارزیابی اثر مواد گذر داز را نمی‌توان مورد استفاده قرارداد. بعلاوه، روش‌های ارزیابی قابلیت تأثیر عملیات پاک‌سازی - گذر دایی (بعنوان مثال، نمونه‌گیری از سطوح با استفاده از ظروف تماسی)

نیز نتایج کاذب بدست خواهند داد.

### ۳- نوع لایه میکروبی موجود در شبکه لوله کشی آب مرغداری

در بررسی تجربی انجام شده در ۱۴ مرکز پرورش طیور فرانسه، شکل‌گیری نوع فلور احتمالی در لوله‌های آب بوسیله *CEB* تعیین گردید.

۹۱٪ سویه از باکتری‌های مختلف همراه با قارچها و مخمرها از نمونه‌های سطح لوله‌های آب نزدیک آب‌خوری‌ها و صافی‌ها شناسایی شد. باکتری‌های اصلی *گرانولوموناس مالوفیلیا*، *پرودموناس سینسیا* و *استافیلوکوکوس گن‌توسوس* بودند.

خصوصیات شکل‌گیری توأم این سویه‌ها بر اساس جنس فولادی یا لاستیکی لوله‌ها مورد بررسی قرار گرفت. دوگونه اول بعنوان درگنه سازهای لوله و گونه آخر بعنوان پرگنه‌ساز لوله (یعنی تنها به لایه میکروبی تشکیل شده بوسیله گونه دیگر باکتری‌ها می‌پسند) شناخته شدند.

تفاوت در حلال چند روز، نسبت باکتری‌های مختلف به حد آلیت رسیده و در صورت عدم تغییر ترکیب شیمیایی محیط آنها، تعداد آنها خیلی کم تغییر می‌یابد.

### ب- لایه‌های میکروبی و مشکلات مربوط به قابلیت انحلال داروهای درمانی

مشکل ناشی از لایه‌های میکروبی تنها آلودگی آب نبوده، بلکه همچنین مشکلات بالقوه‌ای را در مصرف صحیح داروهای درمانی (آنتی بیوتیک‌ها یا فرآورده‌های تغذیه‌ای) موجب می‌شوند. گاهی به فاصله چند ساعت یا چند روز پس از شروع برنامه درمان (در ارتباط با ترکیب دارو یا درجه حرارت محیط)، توده خمیر مانند سفیدرنگی به مقادیر کم یا زیاد تشکیل شده که حتی ممکن است انسداد کامل لوله‌ها را موجب شود. برای توصیف این نوع مشکل، فرآورده‌های دارویی به تنهایی کافی نیستند. برای اطمینان باید شکل‌گیری توده‌های وسیع از کثافات را با مقادیر کم داروهای مصرفی مقایسه کرد. بنابراین تأثیرات متقابل مواد موجود از قبل در لوله‌ها، تنها توضیح قابل قبول است.

### ج- شکل‌گیری انسداد

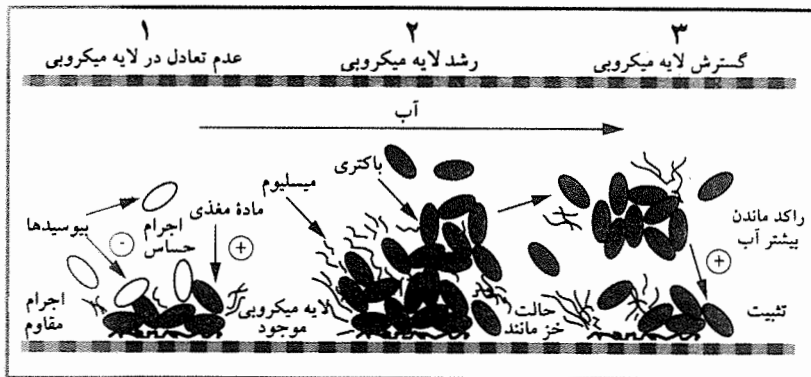
در واقع دو پدیده اتفاق افتاده، که نخستین آن مشوق دومی است.

۱- اشکال در قابلیت انحلال - عموماً اشکال در قابلیت انحلال داروها در ارتباط با حضور مواد مختلف غیر محلول در آب، حتی باکتری‌ها، اتفاق می‌افتد. این اشکال بسرعت از مخزن حاوی دارو تا آب‌خوری‌ها ظاهر شده و بصورت رسوب، بلورها یا واکنش شیمیایی همانند واکنش می‌لارد (*Maillard's reaction*) بین قندها و پروتئین‌ها مشاهده می‌گردد.

### ۲- شکل‌گیری لایه میکروبی

عموماً ۲ تا ۴ روز بعد در نتیجه عدم تعادل باکتریایی، لایه میکروبی به شکل توده ژله مانند یا حالت مرطوب شبه پشم تشکیل شده؛ در دور تا دور خمیدگی‌های سیستم لوله کشی آب رشد می‌کند. نابودسازی برخی از عوامل بیماری زا به تشویق فعالیت عوامل دیگر منجر گردیده، که فعالانه تکثیر یافته، بوسیله هر نوع مواد آلی موجود در آب ترغیب شده و با تولید PH قلیایی رشد کلی فرم‌ها را مشوق می‌گردند. شرایط دیگری چون درجه حرارت آب گرم نیز می‌تواند این پدیده را شدت بخشد.

صرف نظر از واکنش اولیه شیمیایی یا بیولوژیکی، وقوع لایه میکروبی در بخشی از سیستم لوله کشی آب قابل اهمیت بوده زیرا بخشی از آن آلودگی‌ها که به بخش‌های پایینی لوله‌ها جریان یافته، بعنوان بذر لایه‌های میکروبی دیگر عمل می‌نمایند. نقاطی از سیستم با آب راکد یا امکان سهل‌تر چسبندگی‌ها (بعنوان مثال، در محل تشکیل رسوبات)، بطور واضح نقاط تحت مخاطره تکثیر لایه‌های میکروبی می‌باشند. باکتری‌ها، بویژه در صورت دارا بودن مژک و تازک، به آسانی در این نواحی اتصال می‌یابند.



شکل ۱- تصویری از تکثیر میکروارگانیسم‌ها در شبکه آب لوله کشی یک مرغداری

#### د- چگونه می‌توان از این مشکلات اجتناب کرد؟

به منظور اجتناب از مخاطره تکثیر لایه میکروبی و مشکلات قابلیت انحلال مواد ناشی از آن، برخی اقدامات ضروری می‌باشند:

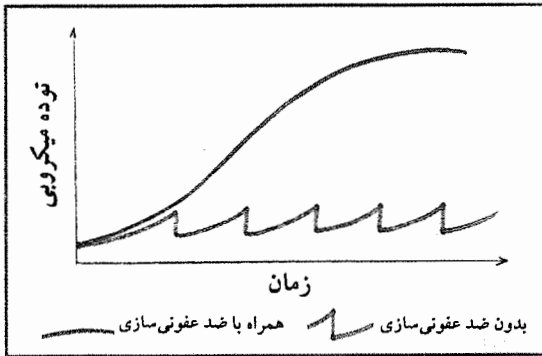
۱- قبل و بعد از هر مرحله تجویز فرآورده - شبکه لوله کشی آب تمیز شود؛ بویژه چنانچه برنامه درمانی پی در پی چندین فرآورده (بعنوان مثال، آنتی‌بیوتیک‌ها، بعد ویتامین‌ها، اسید آمینه‌ها) در پیش باشد. در انواع طیور با دوره‌های زندگی بالنسبه طولانی (بو قلمون، مرغ تخم‌گذار، و غیره)، این عملیات باید بطور مرتب (هر دو یا سه هفته) تکرار شود (شکل ۲). به منظور جلوگیری از شروع تکثیر در نقاط مبدأ باید مراقبتهای خاصی در نظر گرفته شود.

۲- در خلال دوره درمان: وضع صافی‌ها و آبخوری‌ها تحت توجه بوده و در صورت لزوم، برنامه درمانی قطع شود. روش‌های تجویز متناوب، تمیز کردن لوله‌ها را پس از هر برنامه روزانه امکان‌پذیر ساخته؛ و از این رو از بروز مشکلات در نتیجه باقی ماندن مواد به مدت چندین روز در شبکه لوله کشی اجتناب می‌شود.

۳- در خلال خالی ماندن سالن بین چرخه‌های تولید - به منظور از بین بردن آلاینده‌های آلی یک محلول قلبایی در شبکه لوله کشی وارد نموده، سپس جهت پاک کردن مواد رسوبی از یک محلول اسیدی استفاده می‌شود. پس از هر مرحله، لوله‌ها شستشو شده تا تمامی ناپاکی‌ها زدوده شود.



۴- سرانجام سالیانه یک بار جریان صحیح آب در لوله‌ها مورد بررسی قرار گیرد: جهت بررسی قسمتهایی از سیستم لوله کشی آب با کندی جریان آب در آن‌ها، آزمایش با استفاده از یک ماده رنگی می‌تواند مفید باشد. از مخازن آب با قابلیت کار بوسیله نیروی جاذبه می‌باید اجتناب شده، و هرگز نباید مخازن را در داخل سالن قرارداد. مخازن باید با درپوش محافظت شوند.



شکل ۲- شکل‌گیری لایه میکروبی و ضرورت گندزدایی دوره‌ای شبکه لوله کشی آب

## ۲- مواد غذایی (دان)

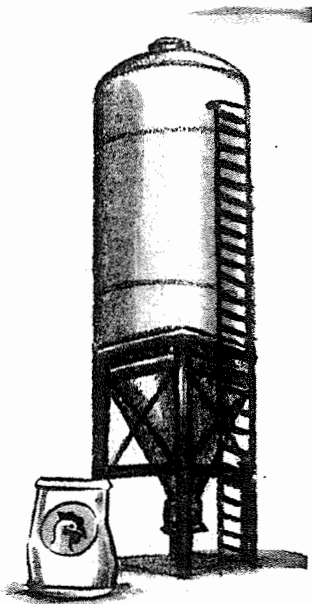
مواد غذایی ممکن است منبع مهم آلودگی در پرورش طیور (بعنوان مثال، سالمونلوزیس، مایکوتوکسیکوزیس، کلی باسیلوزیس) بوده باشد. عوامل بیماری‌زا ممکن است در یکی از اجزاء جیره غذایی وجود داشته، ضمن آنکه ممکن است به هنگام مخلوط کردن اجزاء مختلف، در خلال تحویل یا نگهداری وارد شوند.

### الف- آلودگی از طریق اجزای جیره غذایی

هر نوع از اجزای غذایی حاوی پروتئین‌های با منشأ حیوانی، در ارتباط با مجوز مصرف آن‌ها در طیور (مانند پودر ماهی) و همچنین هر نوع مواد حمل شده در کنار مواد تحت مخاطره بالا، به دقت و توجه ویژه‌ای نیاز دارد. کیفیت اختصاصی اجزاء جیره و عدم وجود عوامل بیماری‌زا در آن‌ها از نکات مهم محسوب می‌گردند. جیره غذایی طیور می‌تواند بعنوان مخزن سالمونلاها، کلستریدیا و همچنین ویروس‌هایی چون ویروس بیماری

نیوکاسل عمل نماید. همچنین بیماری‌هایی چون مایکوپلاسموزیس، پاستورلوزیس، یا کوری‌زای عفونی از طریق دان مصرفی طیور از یک مرغداری به مرغداری دیگر انتقال می‌یابند. در برخی مواد، حتی کیسه حاوی دان نیز ممکن است بعنوان ناقل عمل نماید.

آزمایش منظم نمونه‌های مختلف اجزای جیره باید انجام شده تا عدم وجود سالمونلا مورد تأیید قرار



گیرد. همچنین آزمایش ذرت و گندم از نظر سموم قارچی (مایکوتوکسینها) مورد توصیه می‌باشد. این مایکوتوکسینها سرکوب ایمنی را موجب شده، که بروز عفونت‌های باکتریایی، ویروسی یا انگلی را مشوق خواهد بود.

#### ب - نگهداری اجزاء جیره و آماده سازی دان

دان انباری بصورت بسته‌بندی نشده (اصطلاحاً فله) یا در کیسه‌ها باید به شماره‌های مجزا تقسیم‌بندی شده، بطوری که شناسایی یا اداره انبار را در ارتباط با برنامه چرخشی «ورود یکباره - خروج یکباره» (All in-all out) تسهیل نماید. جداسازی اجزاء مختلف دان به شماره‌های مجزا باید بخشی از برنامه جامع کنترل کیفیت و تجزیه و تحلیل مربوط به کیفیت مطلوب دان را تشکیل دهد. مدیریت صحیح در نگهداری اجزای مختلف دان از آلوده شدن موادی با مخاطره کم آلودگی (مثل سویا) بوسیله موادی با مخاطره بالای آلودگی (چون پودر ماهی) جلوگیری خواهد کرد.

محل سیلوها، انبارها و وسایل حمل و نقل باید به نحوی پیش‌بینی شده تا از آلودگی اجزاء دان بوسیله مایعات ناشی از بخار یا نشت آب جلوگیری شود. محل انبارها و ناحیه اطراف آنها باید تمیز بوده و برای جوندگان و پرندگان وحشی ناقل بیماری، غیرقابل دسترس باشد. برنامه کنترل جوندگان و حشرات، مخاطرات غیرمترقبه آلودگی دان را کاهش خواهد داد.

#### ج - انتقال و تحویل دان

وسایل انتقال دان باید قبل از ورود به محل انبار دان در محل مخصوصی آرایش زدایی شده تا از عفونت‌های متقاطع جلوگیری شود. قبل از ورود کامیون‌ها به محل تخلیه بار، داخل اتاقک راننده و محل بار مواد غذایی باید بازرسی شده تا از تمیزی و خشکی همه چیز اطمینان حاصل شود.

در مراکز پرورش مرغ مادر، محل تحویل دان باید نزدیک ناحیه محصور مرغداری قرار گرفته تا به ورود کامیون‌ها بداخل محوطه نیازی نباشد.

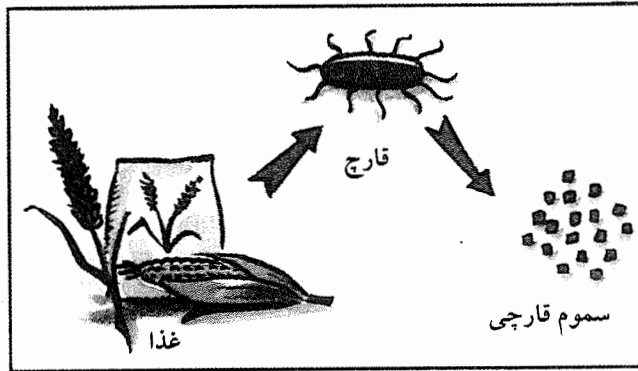
تمامی رانندگان جهت ورود به محل انبار باید ملبوس به روپوشهای بهداشتی مرغداری بوده و نباید داخل سالنها شوند.

#### د - مایکوتوکسینها (سموم قارچی)

مایکوتوکسینها مواد سمی تولید شده بوسیله قارچها بوده و در تمامی انواع غلات (گندم، ذرت، برنج، چاودار، و غیره) یافت می‌شوند. با وجود آنکه چندین نوع از مایکوتوکسینها وجود داشته، خطرناکترین آنها آفلاتوکسین B1 است. این سموم پس از تولید بطور باثبات باقی می‌مانند. افزایش ترکیبات موجود تجاری (پرمیکسها) به جیره غذایی بارشد قارچها و ترشح سموم مقابله نموده و در برخی موارد قادرند سموم تولید شده را بی‌اثر سازند.

مایکوتوکسینها سیستم پاسخ ایمنی حیوانات را سرکوب نموده و در نتیجه حساسیت آنها را به بیماری‌های دیگر افزایش می‌دهند. مصرف گوارشی آنها در اشکال حاد یا مزمن به خسارات اقتصادی قابل ملاحظه‌ای منجر شده، به ویژه آنکه کاهش معنی دار تولید با هیچ‌گونه علائم آشکار بالینی همراه نیست.

بهترین روش جلوگیری از رشد قارچها و آلودگی بوسیله مایکوتوکسینها در حصول اطمینان از خشک شدن سریع مواد خام در بدو ورود به مرغداری، و نگهداری آنها تحت شرایط مناسب قرار گرفته است. سیلوه‌ها با رنگ روشن بکار گرفته شوند تا از گرم شدن ناشی از تابش اشعه خورشید اجتناب شود. سیلوه‌ها باید از نظر درجه هوای مناسب، تخلیه منظم و کامل، خارج ساختن پوسته‌ها و بقایای مواد، رطوبت کم، گازدهی ضد قارچ و باکتری مورد توجه بوده و تمامی سیستم توزیع باید کاملاً تمیز و پاک شود. همچنین بررسی مواد خام مورد خریداری در عاری بودن از مایکوتوکسینها قویاً توصیه شده است.



## د- کنترل بهداشت طیور

### ۱- کیفیت جوجه



عنوان «کیفیت جوجه» تمامی متغیرهایی را که بطور مستقیم با قابلیت جوجه جهت تأمین بهره‌وری مناسب مربوط بوده است را دربر می‌گیرد.

کیفیت بهداشتی جوجه یکی از اجزای کیفیت جوجه است. کنترل این شکل از کیفیت با تضمین عدم آلودگی جوجه به برخی از عفونت‌ها چون سالمونلوزیس، مایکوپلاسموزیس، کلی‌باسیلوزیس، و غیره بدست می‌آید.

### الف - مخاطرات ناشی از ورود پرندگان جدید در داخل گله

جوجه یا هر حیوان تازه وارد به مرغداری ممکن است حامل (Carrier) برخی از عوامل بیماری زا در دوره کمون بیماری (بعنوان مثال لارنگو تراکیتیس و ویروسی)، یا بیماری مزمن بدون نشانی یا تحت کلینیکی (بعنوان مثال کوریزای عفونی و کلایدیوزیس) بوده باشد. در صورت تماس جوجه جدید با دیگر طیور حساس به عامل بیماری زا ممکن است همه گیری (اپیدمی) وقوع یابد.

- مرغداری ممکن است بطور مزمن با برخی از عوامل بیماری زا آلوده بوده و طیور در مقابل آن‌ها مقاوم باشند. در صورت وضعیت ناکافی ایمنی جوجه‌ها در بدو ورود به مرغداری، یا در صورت وجود حساسیت ویژه‌ای در آن‌ها، بیماری شروع خواهد شد.

- جهت مقابله با این مخاطرات مختلف باید تا حد امکان برنامه و روش «ورود یکباره - خروج یکباره» مورد اجرا واقع شود. بعلاوه، هرگز نمی‌باید گروه‌های سنی متفاوت یا انواع مختلف پرندگان بطور همزمان در مرغداری وجود داشته باشد و به جای گروه‌هایی از منابع مختلف تأمین جوجه باید از جوجه‌های یکدست استفاده نمود. ورود و چرخش عوامل بیماری زا در داخل یک جمعیت با وجود گروه‌های غیریکدست تسهیل می‌شود.

### ب - چگونه می‌توان کیفیت جوجه را مورد بررسی قرارداد؟

سلامتی جوجه را ممکن است با انجام بررسی‌های آزمایشگاهی منظم جوجه‌های تخلیه شده از کامیون، همچنین بستر آنها و از حداقل پنج کارتن مورد ارزیابی قرارداد.

هدف از این بررسی، دستیابی به تصویری تا حد ممکن نشان دهنده وضعیت سلامتی جوجه‌های پرورشی در بدو ورود به مرغداری است. از این رو، نکات زیر شامل: انتخاب جوجه‌ها برای نمونه‌برداری، اطمینان از عدم آلودگی آن‌ها در خلال نقل و انتقال، و عدم وجود تأخیر بین نمونه‌برداری و آزمایش قابل اهمیت می‌باشند.

رعایت این نکات، احتیاطی، صحت اطلاعات اولیه را تضمین نموده و تأثیر هرگونه تغییرات را محدود می‌سازد.

نتایج را باید با کمک آزمایشگاه یا مسئول بهداشتی مرغداری مورد تفسیر قرار داده، بطوری که بین سری جوجه های نیازمند به مزاقب ویژه و سری جوجه هایی با نیاز به درمان پیشگیری کننده فرق گذاشته شود. نکته مهم آنکه وجود یک عامل بیماری زا خود به خود به آن معنی نیست که پرندگان بطور غیر قابل اجتناب بیمار خواهند شد.

توجه: این آزمایش ها امکان ارزیابی سطح آنتی بادی های مادری در مقابل بیماری گامبورو (IBD) را به منظور تعیین زمان واکسیناسیون جوجه ها نیز فراهم می سازد.

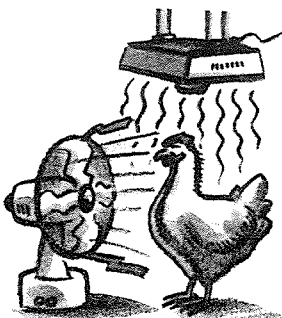


### ج- واکسیناسیون مرغان مادر

واکسیناسیون مرغان مادر، انتقال عمودی عوامل بیماری زا (بعنوان مثال آنسفالومیلیتیس طیور، سالمونلا آنتریتیدیس) را محدود ساخته، و در صورت عدم واکسیناسیون از قابلیت حیاتی جوجه ها کاسته می شود. همچنین، واکسیناسیون به مرغان مادر امکان می دهد تا ایمنی حفاظتی را از طریق آنتی بادی های مادری انتقال داده، که قادر خواهد بود جوجه ها را برای مدتی معین محافظت نماید. از این رو، واکسیناسیون مرغان مادر، ایمنی غیر فعال (پاسیو) جوجه را (بعنوان مثال در مقابل گامبورو و کم خونی غمغونی) تقویت خواهد کرد.

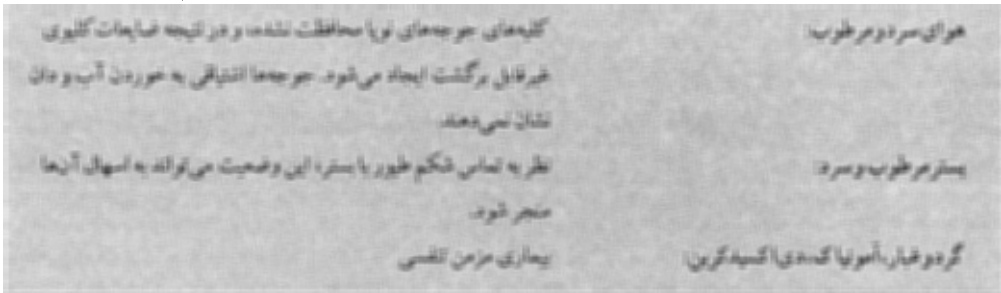
### ۲- کنترل وضعیت جوی سالن

کنترل وضعیت جوی به معنی دستیابی بهترین وضع در فضای داخل سالن بوده و به عوامل زیر بستگی دارد:



- شرایط جوی غالب در خارج سالن
- خصوصیات جمعیت طیور موجود در سالن (از نظر سن، تراکم، نوع و غیره)
- هزینه های انرژی (هوادهی یا گرمزایی)
- وضعیت جوی سالن با عوامل زیر مشخص می شود:
- درجه حرارت
- رطوبت

- سرعت هوا و چرخش آن
  - میزان گاز (آمونیاک، اکسیژن، دی اکسیدکربن)
  - مقدار گرد و غبار
  - بار میکروبی
- در سیستم پرورش متراکم، ندرتاً این شاخص‌های مختلف بطور جداگانه عمل نموده و عملکرد منفی تعدادی از آن‌ها به عدم تعادل می‌انجامد.
- کنترل نامناسب وضعیت جوی سالن به نتایج زیر منجر می‌شود:
- بستر مرطوب
  - نوسانات درجه حرارت
  - شوک‌های گرمایی (گرم‌زدگی)
  - افزایش میزان آمونیاک و رطوبت
  - میزان بازدهی ناکافی هوا
- عملکرد منفی شاخص‌های مختلف جوی به سرعت به عدم تعادل جوی با نتایج خطرناک منجر خواهد شد.



### الف) درجه حرارت

درجه حرارت سالن بیشترین تأثیر را بر شرایط زندگی طیور و بهره‌وری تولید آن‌ها دارد. جوجه‌های نوپا: مکانیسم‌های تنظیم درجه حرارت بدن جوجه‌ها در خلال چند روز اول زندگی خیلی مؤثر نیستند. ناحیه سطحی بدن آن‌ها در تماس با هوا بطور نسبی بالاتر از پرندگان بالغ است. سالنها باید ۴۸ ساعت قبل از ورود جوجه‌های پرورشی جدید گرم باشند.

در مرحله شروع و تا مرحله ظهور پرهای بلوغ: از تغییرات حرارتی بیش از ۵ درجه سانتی‌گراد در طی دوره ۲۴ ساعته اجتناب شود. از درجات حرارت خیلی بالا، بویژه در پایان دوره پرورش پرهیز گردد.

### ب) جریان‌های هوا

در واقع درجه حرارتی که بوسیله پرندگان احساس می‌شود به درجه حرارت محیطی، سرعت هوا و سن آن‌ها بستگی دارد.

تغییرات ناگهانی در چرخش هوا یا جریان‌های شدید می‌تواند به ظهور اختلالاتی در مرغداری منجر شود،

بویژه:

- اسهال از چند هفته اول
  - پره‌های کثیف (زولیده)
  - ضرایب تبدیل غذایی بطور منظم بسیار بالا هستند.
- در موارد بستر سرد و مرطوب، جریان‌های شدید هوا به طور ناخوشایندتر بوسیله طیور احساس می‌شود.

### ج) درجه حرارت دیوارهای سالن

درجه حرارت دیوارها و بستر باید تا حد امکان نزدیک به درجه حرارت محیطی باشد. در زمستان دیوارهای سرد ناشی از عایق بندی نامناسب به پراکندگی وسیع طیور در ناحیه محدود مطلوب، خیس شدن بستر در نتیجه تراکم رطوبت، و در واقع رشد نامتجانس طیور با مخاطره اسهال و بیماری‌های تنفسی منجر می‌گردد.

### د) رطوبت هوا

اثرات رطوبت در ارتباط با درجه حرارت هوا متغیر است. در حرارت محیطی بالای ۳۰ درجه سانتی گراد و رطوبت زیاد، رشد طیور به تعویق افتاده، چونکه قادر نیستند خود را خنک کنند. عموماً، در صورت رطوبت خیلی زیاد، کیفیت بستر نامطلوب خواهد بود.

### ه) بستر

در یک مرغداری، وجود بستری با وضعیت نامناسب مؤید آنست که شاخص‌های دیگر بدرستی تحت کنترل قرار نگرفته‌اند.

### و) آمونیاک

آمونیاک اثر تحریک کننده، سوزاننده و سمی بر سیستم تنفسی دارد. وجود سطوح بالای آمونیاک به نتایج: اختلال سیستم‌های دفاعی ایمنی، کاهش در مصرف دان و عقب ماندگی رشد منجر می‌شود. در تولید آمونیاک چهار عامل: مدفوع، رطوبت، گرما و تخمیر دخالت دارند. رعایت موارد زیر در محدود ساختن تولید آمونیاک مهم می‌باشد:

- از سالم بودن کف اطمینان حاصل شود.
- تهویه مناسب تدارک دیده، درجه حرارت و رطوبت مطلوب باشد.
- از کیفیت مناسب بستر (کاه، خاک اره) اطمینان حاصل شود.
- وضعیت بستر با سوپرفسفات به نسبت ۳۰۰ تا ۵۰۰ کیلوگرم در ۱۰۰۰ مترمربع حفظ شود.

### ز) گرد و غبار

گرد و غبار، محیط مطلوبی را برای عوامل میکروبی فراهم می‌سازد. در شرایط جوی خشک سالن بر اثر تحریک شدید طیور یا در موارد جریان‌های پرتلاطم هوا، مقادیر زیادی از ذرات ریز گرد و غبار از بستر و مدفوع تولید می‌شود. این ذرات عمیقاً به سیستم تنفسی طیور نفوذ نموده و

قادرند بیماری مزمن تنفسی را موجب شوند.

ح) تهویه سالن

تهویه ناکافی

- تراکم رطوبت: فاسد شدن بستر
- تولید آمونیاک: ضریب تبدیل غذایی نامطلوب، خراب شدن لاشه‌ها، اختلال تنفسی
- افزایش درجه حرارت بدن در نتیجه سرعت ناکافی هوا: ضریب تبدیل غذایی نامطلوب، کمبود رشد و کاهش وزن یا حتی تلفات در موارد شدید.

تهویه بیش از حد

- سرعت خیلی زیاد هوا: کاهش درجه حرارت بدن، مخاطره نفريت از طریق سرما (خون کلیوی در پاها جریان داشته است).
- تغییر درجه حرارت (بیش از ۶ درجه سانتی گراد): ضریب تبدیل غذایی نامطلوب

## جدول ۵- خلاصه اقدامات بهداشتی و آلیش زدایی

### ۱- توصیه‌های بهداشتی اولیه

- مربوط به کارکنان مرغداری
- در هر مورد کار با هر آورده‌های شیجایی از ماسک و دستکش استفاده شود، حتی اگر رعایت این احتیاط از طرف شرکت سازنده توصیه نشده باشد. هیچ ماده شیجایی مورد استفاده در گنجه‌های کاملاً بی‌ضرر و بدون مخاطره نیست.
- اطلاعات و توصیه‌های بهداشتی تمامی ترکیبات مورد مطالعه قرار گیرد. در این توصیه‌ها باید مخاطرات مربوط به استفاده هر ماده، روش‌های مقابله در موارد تصادفی (مصرف گوازی، اسپری، و غیره)، و در صورت لزوم نام ضمیمه ذکر شود.
- مربوط به افراد غیر شاغل در مرغداری
- در تمامی موارد، و ویژه در ارتباط با سم ضد موش رات باید از عدم دسترسی کودکان به محلهای آلوده به سم یا ابزار نگهداری سم اطمینان حاصل شود. نشانه محلی سم در مرغداری باید در ورودی مرغداری یا در ساختمان جوجه گنشی قابل رؤیت باشد.

### ۲- پس از خروج طيور از سالن

- اولین نوبت مبارزه علیه حشرات
- بلافاصله پس از تخلیه (حداکثر یک ساعت پس از خروج طيور)
- تا ارتفاع یک متری دیوارها از جمله تیارها
- تخلیه سیستم تغذیه و آب (دان خوری‌ها و آب خوری‌ها)
- خط توزیع غذا (دان خوری‌ها) و سیلوا عالی شود.
- سیستم آب، شبکه لوله کشی و لانه‌های آب روی بستر عالی شود. قبل از جدا کردن آبخوری‌ها، سیستم آب رسالی تعییر شود.



### ادامه جدول ۵- : خلاصه اقدامات بهداشتی و آلاینش زدایی

- در مورد زدایی سیستم آب: بزرگ‌ترین آب: محلول قلیایی، شستشو با آب، محلول اسیدی، شستشو با آب-گندزدایی استفاده شده و کاتالهای آب تخلیه شود.
  - از محافظت یا سر پوشیده بودن مخزن آب اطمینان یافته، بطوری که آب در حلال صلیبات بعدی آلوده نشود.
- #### بازکردن وسایل و خارج کردن آنها از سالن
- تمامی وسایل قابل جدا کردن از سالن خارج شده، محل آبارها فراموش نشود.
- #### محافظت موتورها / وسایل الکتریکی
- هرگونه گرد و غبار باعث تمیز شود.
  - دستگاههای الکتریکی یا روغن کاری شده را پوشانیده تا از آب و گرد و غبار محافظت شوند.
- #### زدودن گرد و غبار سطوح مختلف
- سقف‌ها، دیوارها، سیم‌کشی‌ها و تمامی لوازم را که نمی‌توان باز و جدا کرد.
- #### تخلیه بستر
- بستر در نزدیک ساختمان تخلیه نشود.
  - در صورت آلودگی مرغداری به بیماری، بستر سوزانیده شود (احتیاطاً: ممکن است مجوز نیال باشد). بستر باید حداقل ۳۰۰ متر دورتر از ساختمان‌ها یا مرغداری‌های دیگر سوزانیده شود.
- #### لایه برداری کف سالن
- لایه بالایی کف سالنهای خاکنی برداشته شود.
  - تمامی مواد آلی موجود در کف سالن تخلیه شود.
  - پاکسازی - گندزدایی ناحیه و ساختمان‌های اطراف (ساختمان‌ها، سیلوها، آبارها و غیره)
  - وضعیت لوله‌های فاضلابها، گودالهای دور و بر بررسی شود.
  - زمینهای خاکنی گندزدایی شود: آهک زنده (۲۰ کیلوگرم در هر ۱۰۰ متر مربع).

### ۳- آب پر فشار - گندزدایی

#### وسایل

##### ناحیه شستشو

- ناحیه با کف سیمانی در نظر گرفته شود.

##### خیساندن

- حداقل به مدت ۳۰ دقیقه و در صورت یابی ماندن خاک که تا چندین ساعت انجام شود.

##### شستشو

- با آب تمیز
- گندزدایی بوسیله خیساندن
- برای مدت ۳۰ دقیقه

##### ساختمان

##### خیساندن سطوح با آب تمیز

- ساختمان دیوارها، سقف، قفسها (در صورت لزوم) بودن که امکان خارج کردن آنها وجود ندارد.
- نواحی مجاور، آبارها، سیلوها

ادامه جدول ۵ - خلاصه اقدامات بهداشتی و آلاینده‌های

تعمیرکردن - آماده‌سازی برای گندزدایی

- استفاده از ایرپاش یا اسپری
- از سقف شروع و به کف خاتمه یافته، بدون اینکه درها، پنجره‌ها، دستگیره‌های درها، دریچه‌ها و غیره فراموش شود.
- در صورت استفاده از ایرپاش، ماده گندزدا به مدت ۳۰ دقیقه تأثیر نماید.
- در صورت استفاده از اسپری، ماده گندزدا به مدت یکساعت تأثیر نماید.
- شستشو با آب بسیار پر فشار**
- از بالا (سقف) شروع و به کف خاتمه یابد.
- آب حاصل از شستشو در یک گودال سیمنی یا سروشیده جمع‌آوری شود.
- از این مرحله تعمیرکردن با پارچه**
- از این‌تهایی سطح اولیه آلودگی بیش از گندزدایی
- گندزدایی اولیه**
- گوشه‌ها و فرورفتگیها با شعله افکن شعله داده شود.
- دیوارها و سقف
- اسپری کم فشار (۳۵ بار)
- از بالا تا پایین، شروع از سقف باشد.
- توجه ویژه به گوشه‌ها، فرورفتگیها و شکافها مبذول شود.
- آب حاصله در یک گودال سیمنی یا سروشیده جمع‌آوری شده، بطوری که تأثیر ماده گندزدا بر روی عوامل بیماری‌زا در آب ادامه یابد.
- کف خاکری: آهک زنده (۳۰۰ تا ۵۰۰ گرم مترمربع)
- سیلوما: از سهمهای دودزا با خاصیت قارچ کشی و باکتری‌کش استفاده شود. طبق توصیه سازنده تعداد شمع موردنیاز برای سیلوما در نظر گرفته شود.
- دومین مرحله پاک سازی با پارچه**
- سرانجام گندزدایی کنترل شود. در صورت وجود شواهدی از عوامل بیماری‌زا در آزمایش، عملیات پاک‌سازی و گندزدایی باید تکرار شود.
- تعمیرات ساختمان (در صورت لزوم)**
- برای هر قسمت جویی از مواد مناسب (بعنوان مثال کربنیل) جهت سقف، جابجاء و غیره نیز مواد لازم استفاده شود.
- ترکها، شکافها و غیره پر شده و تعمیر گردد.
- دوره خالی ماندن سالن بین چرخه‌های تولید**
- طول دوره: حداقل ۲ هفته. سالن باید کاملاً خشک شود.
- درهای سالن کاملاً باز شوند.
- اطراف ساختمان و مسیرهای عبور با آهک گندزایی گردد.
- هر نوع ظرفهای هرز دور و بر سالن کنده و جمع‌آوری شود.

## ادامه جدول ۵- ادامه: خلاصه اقدامات بهداشتی و آلیش زدایی

### نابودسازی موشها / راتها (جدول ۳)

- در صورت امکان، محل استقرار راتها شناسایی شود: انبارها، اطراف ساختمان‌ها و غیره.
- طعمه با انگشتان دست لمس نشود.
- طعمه در شکل مخفی قرار داده شود.
- در اغلب موارد طعمه تجدید شده و محل آن تغییر یابد.

### پیش از ورود دوره جدید پرورش

در سطوح مختلف آهک زنده پاشیده شود

- کف زمین: لایه‌ای به ضخامت نیم سانتی متر خمیر آهک مرده بکار گرفته شود.
- دیوارها، درها، پنجره‌ها یا ماده‌ای گندزدا یا با مخلوط آهک و سودسوزآور گندزدایی شود: ۲ کیلوگرم آهک مرده، ۱۰ گرم تی پول (Teepol)، ۱۰۰ گرم سودسوزآور در شکل دانه‌های بلوری برای هر ۱۰ لیتر آب در نظر گرفته شود.
- بستری در کف سالن پهن شود
- از ماده‌ای حشره کش برای از بین بردن لارو حشرات و شکل بالغ آن‌ها استفاده شود.
- بر روی کف، دیوارها و غیره اسپری گردد.

### نصب کردن وسایل

- دو مین مرحله گندزدایی بوسیله گازدهی گرمازا (Thermonebulisation)
- در خلال این عملیات، سالن باید بطور کامل بسته بوده و تمامی منافذ مهر و موم شود.
- پیش از ورود جوچه‌ها هوا بطور کامل جریانی یابد.

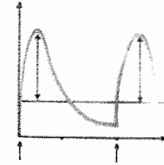
### اقدامات بهداشتی مورد نیاز در خلال دوره پرورش

حصارکشی اطراف مرغداری

- ورود و خروج بازدیدکنندگان و تمامی وسایل نقلیه کنترل شود.
- حوضچه‌های پاشویه، استفاده از برسهای ساینده و شوینده چرخشی (Rotolove)
- تمامی کارکنان باید از حوضچه پاشویه عبور نمایند. اجتناب از این امر در هر دو فاصله مرحله ورود و خروج از سالن باید غیرممکن باشد.
- تجدید یا تعویض مایع حوضچه: در ارتباط با ماده مصرفی و میزان آلودگی آن تعویض شود.
- چکمه، روکشی، روپوش برای بازدیدکنندگان
- قبل از ورود در حوضچه پاشویه برس زده شود.
- از روکشی‌های یکبار مصرف استفاده گردد.
- این موارد باید برای هر سالن اختصاصی باشد.
- نابودسازی لاشه‌های طیور (در صورتی که بوسیله تشکیلات خاصی جمع‌آوری نمی‌شود).
- اقدامات بهداشتی احتیاطی انجام گرفته، و در غیر این صورت:
- عملیات در حداقل ۳۰۰ متری ساختمان‌ها و مرغداری‌ها انجام پذیرد.
- لاشه‌ها در گودالی ریخته شده و از بنزین یا آهک (بک لایه آهک زنده / لایه لاشه‌ها با پوست پاره شده / لایه دوم آهک زنده / آب پاشی روی آن / پرکردن گودال ۲۴ ساعت بند) جهت نابودی آن‌ها استفاده شود.
- ابزار و وسایل نقلیه‌ای که جهت انتقال مواد غذایی استفاده می‌گردند ضدعفونی شوند.

حفاظت حیاتی مجموعه‌ای از اقدامات پیشگیری‌کننده دایمی را پیش از هرگونه قصد و نیت درمانی ارائه نموده و بعد از هر مرحله عفونی بطور جدی‌تر تقویت خواهد شد. روش‌های بهبود حفاظت حیاتی یک گرایش را سخ در مرغداری نوین محسوب می‌گردد.

بطور سنتی، حفاظت حیاتی با تفکر دستیابی به کیفیت بهتر تولید و بهره‌وری بیشتر مربوط بوده، اما امروزه بیش از پیش بخشی از رویکرد جهانی اصطلاحاً «کشاورزی منطقی» بحساب آمده که تأثیرات محیطی پرورش را نیز مورد توجه قرار می‌دهد. تردیدی نیست که این اقدام، امکان اجرای قوانین و مقررات حفاظت حیاتی را فراهم ساخته و همچنین اقدامات درمانی بیماری‌های طیور در آینده را تا حد قابل اهمیتی متحول خواهد کرد.



## آنتی‌بیوتراپی (درمان با آنتی‌بیوتیک): مشخصات عمومی

آنتی‌بیوتراپی "Antibiotherapy" (مشتق از واژه Antibiotic therapy) تجویز ماده‌ای مؤثر برای حیوان مبتلا به عفونت ناشی از باکتری‌های بیماری‌زا را با هدف توقف پیشرفت فعالیت باکتری‌ها و امکان بهبودی حیوان در برمی‌گیرد. در خلال دوره درمان، سه عامل زیر دقیقاً بر یکدیگر تأثیر متقابل دارند:

- باکتری‌ها قابلیت بیماری‌زایی خود را بر حیوان اعمال نموده، و به درجات متفاوتی مکانیسم‌های مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیک را توسعه می‌بخشند.
- حیوان از طریق بسیج سیستم‌های دفاعی ایمنی در مقابل باکتری‌ها دفاع نموده، و متابولیسم آن بر روی آنتی‌بیوتیک عمل می‌نماید.
- آنتی‌بیوتیک باکتری‌ها را کشته یا از گسترش آن‌ها جلوگیری نموده، مادامی که در عین حال تأثیرات جانبی یا خاصیت سمی را برای حیوان موجب شده، و نیز مخاطره باقی مانده دارویی در بدن حیوان ایجاد کرده که باید با اعمال دوره منع مصرف تحت کنترل قرار داده شود.

در این فصل، این رابطه‌های مختلف به ترتیب زمانی ارایه شده است:

- الف: رابطه‌های بین باکتری‌ها و حیوانات و بویژه مکانیسم‌های وابسته به قابلیت بیماری‌زایی.
- ب و ج: رابطه‌های بین آنتی‌بیوتیک و باکتری‌ها، اثر بازدارندگی یا باکتری‌کشی آنتی‌بیوتیک و مقاومت باکتریایی.
- د تا و: رابطه‌های بین آنتی‌بیوتیک و حیوان، متابولیسم و مسمومیت.
- بالاخره از آنجایی که عموماً آنتی‌بیوتیک‌ها به روش خوراکی و غالباً از طریق آب آشامیدنی برای طیور تجویز شده؛ بخش «ز» تأثیرات متقابل فیزیکی-شیمیایی بین آنتی‌بیوتیک و آب، یا با هر ماده درمانی دیگر، را توصیف می‌نماید.

### الف - ساختار باکتری و قابلیت بیماریزایی

۱- ساختار باکتری

۲- قابلیت بیماریزایی

### ب - شیوه اثر و طیف آنتی بیوتیک‌ها

۱- آنتی بیوتیک‌های اصلی مورد استفاده در پرورش طیور

۲- اهداف و شیوه‌های اثر آنتی بیوتیک‌ها

۳- نوع اثر آنتی بیوتیک: باکتریواستاتیک (بازدارنده رشد باکتری)، باکتری سیدال (باکتری کش).

۴- طیف اثر - حساسیت

۵- مصرف توأم آنتی بیوتیک‌ها

نکات مورد توجه

۱- جذب و قابلیت دسترسی حیاتی

۲- توزیع در خون و نسوج

۳- تبدیلات حیاتی و دفع

۴- تعادل فارماکوکینتیک (نیروهای محرکه داروها) و فارماکودینامیک (اثرات داروها)

آنتی بیوتیک‌ها

نکات مورد توجه

### هـ - باقی مانده داروها و دوره‌های منع مصرف

۱- مخاطره ناشی از باقی مانده داروها

۲- محدوده حداکثر باقی مانده‌های دارویی و

دوره‌های منع مصرف

نکات مورد توجه

### و - مسمومیت آنتی بیوتیک‌ها - مصرف توأم با

یونوفورها

۱- مسمومیت مستقیم آنتی بیوتیک‌ها

۲- مسمومیت غیرمستقیم آنتی بیوتیک‌ها

۳- مصرف توأم با داروهای ضدکوکسیدیوز

و عوامل محرک رشد یونوفور

نکات مورد توجه

### ج - مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها

۱- تعاریف مقاومت

۲- مکانیسم‌های مقاومت

۳- تعیین کننده‌های ژنتیکی: مقاومت

کروموزومی یا خارج کروموزومی

۴- عوامل مشوق توسعه مقاومت

۵- کنترل مقاومت: استفاده منطقی از

آنتی بیوتیک‌ها

۶- کینولون‌ها: آنتی بیوتیک‌هایی با نیاز به

مراقبت دقیق

نکات مورد توجه

### ز - تأثیرات متقابل آنتی بیوتیک‌ها با آب یا با

دیگر داروهای درمانی

۱- قابلیت انحلال در آب

۲- تأثیرات متقابل فیزیکی - شیمیایی بین

آنتی بیوتیک‌ها

نکات مورد توجه

### د - متابولیسم آنتی بیوتیک‌ها در بدن

## الف - ساختار باکتری و قابلیت بیماری‌زایی

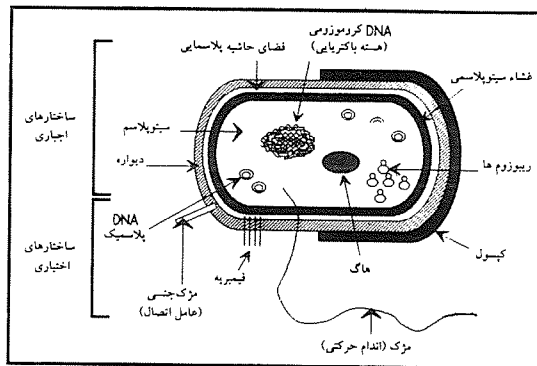
### ۱- ساختار باکتری

باکتری‌ها ارگانیسم‌های تک سلولی هستند. آن‌ها حدود یک میکرومتر طول داشته و تمامی اجزاء ساختاری و عملکردی مورد نیاز جهت زیست و تکثیر را دارا می‌باشند. طبقه بندی باکتری‌ها بر اساس وجود یا فقدان اجزاء ساختاری (دیواره، تاژک، مژه و غیره) و / یا بر منوال برخی از خواص متابولیک (تخمیر قندها، نیاز به آهن، اکسیژن و غیره) قرار دارد. در حالی که تمامی این خصوصیات اهدافی بالقوه برای آنتی‌بیوتیک بوده، در مقابل آن‌ها می‌توانند وسیله محافظت فعالیت باکتری نیز باشند.



### الف) اجزاء سیتوپلاسم

- سیتوپلاسم حاوی کروموزوم ساخته شده از مولکول DNA، ریبوزوم‌های مداخله کننده در سنتز پروتئین‌های باکتری، احتمالاً هاگ (شکلی که بقای باکتری در تحت شرایط نامساعد محیطی چون: خشکی، گرما، و غیره را ممکن می‌سازد) و در اغلب موارد پلاسمیدها (قطعات چرخشی DNA: به فصل II - ج مراجعه شود) می‌باشد.
- DNA باکتری یا کروموزوم حاوی رمز یا کد ژنتیکی باکتری است. همانندسازی DNA در خلال مرحله (فاز) تکثیر باکتری اتفاق افتاده، فرآیندی که می‌تواند بسیار سریع رخ داده و جمعیت باکتری را در طی ده دقیقه دو برابر سازد.
- پروتئین‌های باکتری در ریبوزوم‌ها، که به شکل ذرات کوچک و متشکل از دوگويچه سوار برهم است، ساخته می‌شوند. اسیدها آمینه بوسیله ریبوزوم و از طریق Translation (تبدیل و تولید زنجیره پلی پپتید/ ترجمه) RNA پیام آور (که پیام ژنتیکی موجود در کروموزوم را بطور دقیق بازسازی می‌نماید) در بین این گويچه‌ها تجمع می‌نمایند.



شکل ۳- ساختار یک باکتریوم

### ب) پوشش باکتری، متمایزترین جزء ساختاری

- بین گروه اوباکتريا "Eubacteria" (باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی) با دیواره سخت مولد اشکال کروی یا میله‌ای و باکتری‌های پلئومورفیک (مایکوپلاسماها و کلامیدیها) با پوشش قابل انعطاف و ساختاری ویژه باید تمایز قابل شد.
- ساختار و نفوذ پذیری دیواره باکتری، که از گونه‌ای به گونه دیگر متفاوت بوده، بر طیف اثر تمامی مواد ضد عوامل عفونت‌زا تأثیرگذار است. داروهایی با هدف تأثیر بر دیواره سلولی باکتری، چون کلیستین و بتالاکتام‌ها بر روی باکتری‌های پلئومورفیک مؤثر نیستند.

### ۵- رنگ‌آمیزی گرم

در روش رنگ‌آمیزی گرم، باکتری‌ها در محلول پدیدار لوکل ثابت شده و بعد با لکل شستشو می‌شوند. جذب رنگهای ویژه دوزالین و بعد فوشین بوسیله سیئولاسم باکتری، امکان اولیه طبقه‌بندی را فراهم می‌سازد.

- رنگ باکتری‌های گرم منفی بوسیله لکل، که به سادگی از دیواره باکتری عبور نموده و بویله دوزالین را حل می‌کند، زوده شده بعد آنها با فوشین رنگ صورتی به خود می‌گیرند.
- باکتری‌های گرم مثبت با دیواره غیرقابل خود بوسیله لکل، رنگ بویله (بنفش) خود را حفظ می‌نمایند.
- مایکوپلاسماها و باکتری‌های دیگر با دیواره پلئومورفیک بطور مناسبی در این روش رنگ نمی‌گیرند (غشاء سیئولاسمی آنها مشابه باکتری‌های گرم منفی است).

### ج) طبقه‌بندی باکتری‌ها براساس نیاز آنها به اکسیژن

- اکثر باکتری‌های بیمارزا در طیور از انواع بی‌هوازی اختیاری هستند. ترجیحاً آنها در محیط فاقد اکسیژن رشد یافته، اما قادرند در شرایط جوی حاوی اکسیژن نیز به بقای خود ادامه دهند.
- با وجود این، دو مورد استثنایی جالب وجود دارد: پزودوموناس یک باکتری هوازی اجباری بوده و کلسترییدیوم بی‌هوازی اجباری است. نتیجتاً آمینوگلوکوزیدها با نیاز به اکسیژن جهت نفوذ در باکتری، بر روی کلسترییدیوم چندان مؤثر نبوده، اما بر روی پزودوموناس بسیار مؤثر هستند.
- بالاخره اکثر فلورمیکروبی روده کور (سکوم) از باکتری‌های بی‌هوازی (باکترئیدها و غیره) بوده و به همین جهت عموماً تأثیر بر باکتری‌های بی‌هوازی از طریق تجویز خوراکی داروهای ضدعوامل عفونت‌زا مورد توجه می‌باشد.

### د) سروتایپ یا سرووار (سرووارته): مورد اشیشیا کلی و سالمونلا

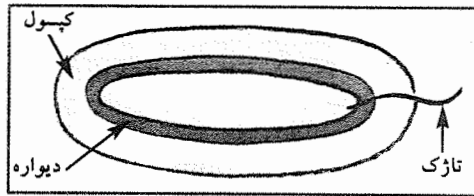
- سروتایپ (یا سرووار) تمایز گونه باکتری به تحت گونه‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد. معمولاً سروتایپینگ (تعیین تیپ از طریق بررسی‌های سرولوژی) در باکتری‌شناسی بالینی برای اشیشیا کلی و سالمونلاها انجام پذیرفته، چونکه اطلاعات تکمیلی مفیدی را در تعیین روش برخورد بدست خواهد داد. در حقیقت سروتایپها یا سرووارهای مختلف از مخاطره بیماری‌زایی همانند و الگوی مقاومت مشابهی درمقابل آنتی‌بیوتیک‌ها برخوردار نمی‌باشند (به اشکال ۳۵ تا ۳۹ مراجعه شود).
- در مورد آنتروباکترها، سروتایپ براساس سه جزء ساختاری با خواص آنتی‌ژنی اختصاصی شامل:



دیواره (آنتی ژن‌های سوماتیک یا دیواره که بصورت حرف O نشان داده می‌شود)، کپسول (آنتی ژن‌های کپسولی یا پوششی که بصورت حرف K نشان داده می‌شود) و تاژک (آنتی ژن‌های تاژکی که بصورت حرف H نشان داده می‌شود) تعریف شده است (شکل ۴).

● اشریشیاکلی: سویه‌های اصطلاحاً قابل تعیین سرو تایپ بیماری‌زا را تیپ‌های O78K80، O2K1 و O1K1 شامل شده؛ دیگر سویه‌های بالقوه بیماری‌زا را ممکن است با شناسایی پروتئین اختصاصی «آنتروباکتین» مشخص ساخت. غالباً سرووار O78K80 با مقاومت چندگانه (Multi-resistance) در مقابل داروها شناخته شده است.

● سالمونلا: اشکال آنتی ژنی متعدد سالمونلاها بر اساس آنتی ژن‌های O و H (طبق جدول کافمن - وایت که هر ساله تجدید می‌شود) تقسیم بندی شده است. متداولترین سرووارهای مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها در بین سالمونلاهای اصطلاحاً «مینور - Minor» یا فرعی (هادار، ویرچو... ) یافت می‌شوند. این سرووارها که از قدرت بیماری‌زایی کمتری نسبت به سرووارهای آنتریتیدیس و تیفی موریوم برای طیور برخوردار بوده، از قابلیت تهاجم کمتر روده‌ای (عمدتاً در موضع‌گیری داخل لوله گوارش) نیز برخوردارند.



شکل ۴-۱۴ جزء ساختاری مورد استفاده برای طبقه بندی آنتی ژنی باکتری‌ها

در جدول ۶ طبقه بندی عوامل بیماری‌زای اصلی طیور در سطح راسته و خانواده، و سه عامل مهم تعیین کننده فنوتیپ شامل: نتیجه رنگ آمیزی گرم، شکل باکتریوم و متابولیسم اکسیژن، ارائه شده است. مهمترین گروه‌ها عبارت از: باکتری‌های گرم منفی (اشریشیاکلی، سالمونلاها، پاستورلاها)، بعد مایکوپلازماها (غالباً توام با کلی باکتریا: بیماری مزمن تنفسی CRD)، و بالاخره باکتری‌های گرم مثبت (استافیلوکوکسی، کلستریدیا) می‌باشند.

جدول ۶- طبقه بندی باکتری‌های بیماری‌زای اصلی در طیور

راسته	خانواده	جنس	رنگ آمیزی گرم	شکل	اکسیژن
باکتریال	آنتروباکتریاسه	اشریشیا سالمونلا پروتئوس	گرم منفی	میله‌ای شکل	بی‌هوازی
	پاستورلاسه	پاستورلا	گرم منفی	میله‌ای شکل	بی‌هوازی اختیاری
	اورنیتوباکتریوم				

جدول ۶- ادامه: طبقه‌بندی باکتری‌های بیماری‌زای اصلی در طیور					
راسته	خانواده	جنس	رنگ آمیزگرم	شکل	اکسیژن
		ریمرلا (یا موراگسلا)			
		هموفیلوس			
		پوردتلا			
	پزدووموناسه	پزدووموناس	گرم منفی	میله‌ای شکل	بی‌هوازی اجباری
میکروکوکال‌ها	میکروکوکاسه	استافیلوکوکوس استرپتوکوکوس	گرم مثبت	کروی	بی‌هوازی اختیاری
کلستریدپال‌ها	کلستریدپاسه	کلستریدپوم	گرم مثبت	میله‌ای شکل	بی‌هوازی اجباری
آکتینوباکتریال‌ها	آکتینومیتاسه	کورینه‌باکتریوم اریزیبیلوتریکس لیستریا	گرم مثبت	میله‌ای شکل	بی‌هوازی اختیاری
مایکوپلاسماتال‌ها	مایکوپلاسماتاسه	مایکوپلاسماسما	کاربر ندارد	پلئومورفیک (چندشکلی)	بی‌هوازی اختیاری
کلامیدپال‌ها	کلامیدپاسه	کلامیدیا	کاربر ندارد	پلئومورفیک	بی‌هوازی اختیاری
اسپیروکتال‌ها	اسپیروکتاسه	اسپیروکتا	کاربر ندارد	مارپیچی	بی‌هوازی اختیاری

#### ۶- فلور میکروبی گوارشی و تنفسی طیور

##### فلور گوارشی

هنگام خروج جوجه از تخم مرغ، لوله گوارش آن سترون (استریل) است. بعداً دستگاه گوارش با سرعت با باکتری‌ها، و حتی قبل از مصرف اولین مرحله آب و دان، ابتدا بوسیله آنتروکوکوسی، بعد آنتروباکتری و سرانجام تعداد کمی کلستریدیا آلوده می‌شود. در آغاز این باکتری‌ها در سکوم (روده کور) جایگزین شده و بعد در خلال ۲۴ ساعت پس از خروج جوجه از تخم مرغ به تمامی لوله گوارش هجوم برده و استقرار می‌یابند.

در تحت شرایط سنتی پرورش طیور (قرار گرفتن تخم مرغ در زیر بدن مادر تا جوجه در آوری)، احتمالاً فلور میکروبی مادر در مرحله بسیار آغازین در لوله گوارش جوجه جایگزین می‌شود. در روش متراکم پرورش طیور، جداسازی کامل نسل‌ها این فرآیند طبیعی را به تأخیر می‌اندازد. از آنجائیکه جوجه از فلور گوارشی نابالغی برخوردار بوده، بطور طبیعی در مقابل عوامل بیماری‌زا حساس‌تر از طیور بالغ می‌باشد.

از چینه دان تا سکوم، فلور روده‌ای طیور از هر دو جنبه تعداد و تنوع افزایش می‌یابد (جدول ۷).

##### چینه دان و سنگدان

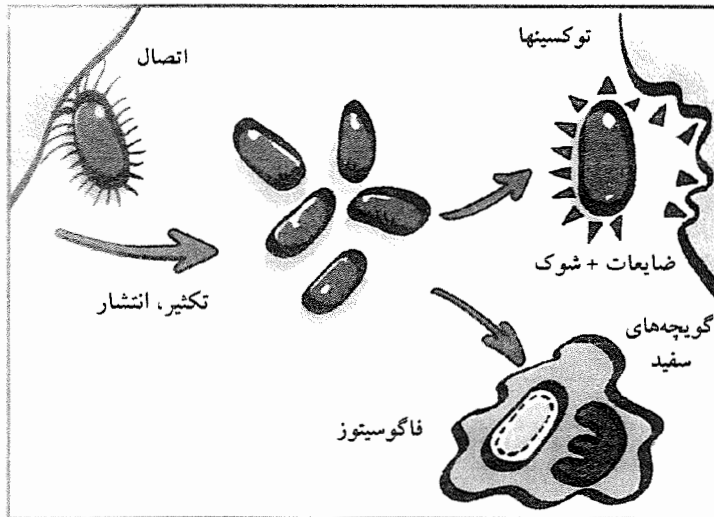
عمدتاً، چینه دان و سنگدان حاوی لاکتوباسیل‌ها می‌باشند. PH اسیدی آن‌ها (چینه دان ۴ تا ۵؛ سنگدان ۱ تا ۲) از رشد باکتری‌های غیر قابل تحمل محیط اسیدی چون سالمونلاها و کلی‌فرم‌ها (کلی باکتری، آنتروکوکوسی)





## ۲- قابلیت بیماری‌زایی

بیماری‌زایی یک باکتری به دو خاصیت: زهرآگینی یا حدت باکتری، یعنی قابلیت تکثیر در داخل بدن یک موجود و سمیت آن وابسته است. نتیجتاً اکثر اختلالات ناشی از باکتری‌ها، عفونت‌های سمی هستند.



شکل ۵- شیوه عملکرد یک باکتریوم بیماری‌زا

(الف) زهرآگینی یا حدت: قابلیت تکثیر در داخل بدن یک موجود

● تکثیر با مرحله اتصال به هر یک از بافت‌ها و پرده‌های مخاطی میزبان (تنفس، گوارش، تناسلی، چشم و غیره) که قبلاً دچار آسیب شده، شروع می‌شود. این اتصال بوسیله کپسول یا موئینه‌های (Pili) باکتری انجام می‌گیرد. بعداً تکثیر موضعی اتفاق افتاده، احتمالاً با انتشار باکتری‌ها از طریق خون به مواضع متعدد بدن دنبال می‌شود؛ این مرحله نهایی به عنوان باکتریمی شناخته شده، که می‌تواند به سببی سمی (بعنوان مثال، کلی‌سپتی سمی جوجه‌ها یا اریزیپلاس) منجر شود. اکثر اجرام زهرآگین (حاد) قادر به تولید بیماری در دوزهای عفونی بسیار اندک می‌باشند.

● اکثر عفونت‌های مواجهه در آسیب‌شناسی طیور از نوع عفونت‌هایی با منشأ گوارشی (غالباً با اسهال همراهی می‌شود) یا منشأ تنفسی هستند. عفونت ریه‌ها و کیسه‌های هوایی قادر به گسترش به قلب و پریکاردیوم یا آبشامه قلب (در نتیجه مجاورت و نزدیکی به این اعضا) می‌باشند. آلودگی لوله تناسلی، بویژه بوسیله سالمونلاها یا کلی‌باکتری‌ها (کلی باکتریوزیس تناسلی، نیز ممکن بوده که در این مورد مخاطره انتقال عمودی وجود خواهد داشت.

● بالاخره، عوامل بیماری‌زا ممکن است در فضای بین سلولی و غالباً غیر سیستماتیک یافت شوند. در این موضع‌گیری، باکتری‌ها را می‌توان بصورت «خفته یا خاموش» در نظر گرفت، چون که تکثیر نمی‌یابند

(سالمونلاها، مایکوپلاسماها، کلامیدیاها).

### ۷. باکتری‌می، سمیتی، سمی

باکتری‌می مرحله‌ای است که باکتری‌ها در جریان عفون وجود دارند. این مرحله ممکن است گذرا (موقتی) یا درازمدت بوده و غیر حلالی (بهدرت) یا ارقام با پدیده عفونی باشد. مهمی عوارض از عفونت شدید عفونی شده در بدن موجود زنده بوده که عوامل بیماری‌زا وسیله خون از موضع اولیه عفونت به مواضع ثانوی انتقال می‌یابد.

### ب- سمیت باکتری‌ها: قابلیت ترشح سموم

- سموم موجب ضایعات بافتی شده و ممکن است به بروز شوک در حیوان منجر شوند.
- آن‌ها بوسیله باکتری‌ها ترشح شده یا ممکن است بعد از مرگ باکتری‌ها آزاد شوند. بدین دلیل، روش‌های درمان آنتی‌بیوتیکی باکتری‌کش با نتیجه نابودی شمار زیادی از باکتری‌ها باید با احتیاط و دقت زیاد در درمان برخی عفونت‌ها (بعنوان مثال پاستورلوزیس) بکار گرفته شوند.

### ج- مبارزه موجود زنده با عفونت از طریق بسیج سیستم‌های دفاع ایمنی خود

لوکوسیت‌ها به مواضع عفونت هجوم برده و بوسیله فاگوسیتوزیس باکتری‌ها را نابود می‌سازند. با وجود این، غالباً سیستم‌های دفاع ایمنی برای مداوا کافی نبوده، باکتری‌ها ممکن است از این مکانیسم‌ها گریخته (بعنوان مثال از طریق جایگزینی در داخل سلول‌ها) یا با تکثیر بسیار زیاد بر دفاع ایمنی غلبه نمایند؛ در نتیجه درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها ضروری خواهد بود.

### ۸- آزمایش قابلیت بازدارندگی سرم

این آزمایش برای اندازه‌گیری توانایی موجود زنده در مواجهه با عفونت در آزمایشگاه (B<sub>2</sub> ۶۱۳۲) بکار گرفته می‌شود. در این آزمایش، باکتریوم مسئول عفونت در رقت‌های متوالی سرم حیوان بیمار در لوله آزمایش تلقیح می‌شود. در صورت زنده ماندن کمتر از ۱/۶ از باکتری‌ها بعد از ۲۴ ساعت در رقتی از سرم که ضعیف‌تر از ۱/۶ بوده، اثر باکتری‌کشی سرم و فعالیت بخشی در نظر گرفته می‌شود.

### نکات مورد توجه

- عمدتاً باکتری‌های بیماری‌زای طیور از انواع هوازی گرم منفی (کلی باکتری، سالمونلاها، پاستورلاها) و مایکوپلاسماها بوده، که ترجیحاً اعضای تنفس و / یا گوارشی، و در مورد مرغان تخمگذار و مادر، دستگاه تناسلی را عفونی می‌سازند. از این رو، متداولترین آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در طیور از انواعی با طیف اثر بر روی باکتری‌های گرم منفی و / یا مایکوپلاسماها، و دارای قابلیت نفوذ مطلوب در بافت‌ها پس از تجویز خوراکی، می‌باشند.
- با وجودیکه دامنه‌گونه‌های غالب باکتری‌ها در طیور محدود بوده، عفونت‌های اختصاصی متعددی ناشی از سروتاپ‌های خاص باکتریایی یا در ارتباط با حساسیت حیوانات اتفاق می‌افتد. این موارد باید شناسایی شده (توجه به اهمیت استفاده از نتایج آزمایشگاه‌ها)، و درمان باید با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و / یا دیگر روش‌های درمانی متفاوت از شیوه‌های متداول بکار گرفته شود.

## ب- شیوه اثر و طیف آنتی بیوتیک‌ها



### ۱- آنتی بیوتیک‌های اصلی مورد استفاده در پرورش طیور

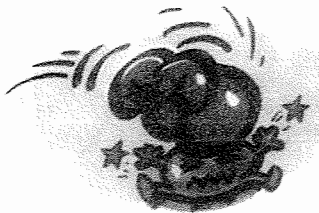
- فرآورده‌های ضد عفونت، مولکول‌هایی هستند که منشأ آن‌ها عبارت است از:
  - یا بوسیله باکتری‌ها سنتز می‌شوند: کلیستین، باستیراسین.
  - یا بوسیله قارچ‌های تک سلولی سنتز می‌شوند: پنی سیلین‌های G، نسل اول سفالوسپورین‌ها، آمینوگلیکوزیدها، و اکثر ماکرولیدها و تتراسیکلین‌ها.
  - نیمه سنتتیک: آمینوپنی سیلین‌ها، آمیکاسین، داکسی سیکلین.
  - تماماً سنتتیک: کینولون‌ها، سولفونامیدها، تری متوپریم.

جدول ۸- آنتی بیوتیک‌های اصلی مورد استفاده در پرورش طیور

خانواده	نمونه‌ها
بتالاکتام‌ها	آمینوپنی سیلین‌ها: آموکسی سیلین و آمپی سیلین سفالوسپورین‌ها: سفتری فور
آمینوگلیکوزیدها	دی‌هیدرواسترپتومايسين (DHS)، جنتامايسين، نئومايسين
و مولکول‌های وابسته	اسپکتینومايسين، فراما پستین
کینولون‌ها	اسید اوکسالینیک، فلومکوئین، انروفلوکساسین، دی فلوکساسین، و غیره
تتراسیکلین‌ها	کلر تتراسیکلین، اوکسی تتراسیکلین، داکسی سیکلین
پلی پتیدها	کلیستین (پلی میکسین E)
ماکرو لیدها و	اریترومايسين، جوسامايسين، لینکومايسين، اسپیرامايسين،
مولکول‌های وابسته	تایلوزین، تیامولین (پلوروموتی لین‌ها)
سولفونامیدها	سولفاد یازین، سولفاد یمیدین، سولفادی متوکسین، سولفا کینوکسالین
دی آمینوپیریمیدین‌ها	تری متوپریم

### ۲- اهداف و شیوه‌های اثر آنتی بیوتیک‌ها

تمامی آنتی بیوتیک‌ها با تأثیر بر دیواره سلولی و / یا غشاء سیتوپلاسمی و یا نفوذ در داخل سیتوپلاسم برخی از باکتری‌ها موجب بازدارندگی رشد یا نابودی آن‌ها می‌شوند. نتیجه نهایی بازدارندگی تکثیر باکتریوم یا مرگ آن خواهد بود.

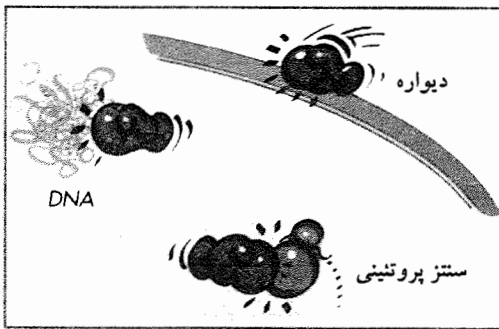


### الف) اهداف استفاده از آنتی بیوتیک‌ها و اثرات مستقیم ضد باکتریایی

نفوذ آنتی بیوتیک در باکتریوم تابع قوانین حاکم بر عبور از غشاهای نوع لیپوپروتئین می‌باشد. مکانیسم‌ها عبارتند از:

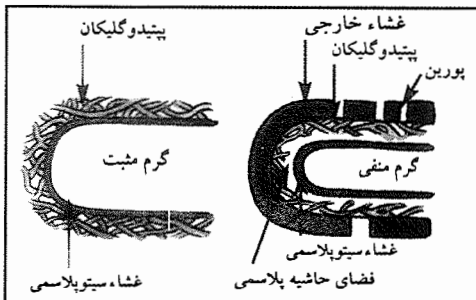
- دیفوزیون (انتشار) غیرفعال: برای آنتی بیوتیک‌های محلول در چربی؛
- فیلتراسیون (پالایش): مولکول‌های کوچک هیدروفیلیک (آب دوست) از طریق تونل‌های پورین (Porine) از دیواره سلولی عبور می‌نمایند؛
- انتقال فعال: این مکانیسم به واسطه آنزیم‌های پرمیاز (Permeases)، با عملکرد از طریق تولید انرژی، انجام می‌شود.

○ اولین هدف: پوشش باکتریایی (دیواره سلولی، غشاء سیتوپلاسمی):  
تلاشی یا حتی نابودی جزئی پوشش باکتریایی، باکتریوم را تضعیف نموده و می‌تواند به ترکیدن آن در نتیجه تأثیر فشار داخلی منجر شود.



شکل ۶- اهداف اصلی آنتی بیوتیک‌ها

- بتالاکتام‌ها (پنی سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها): این آنتی بیوتیک‌ها در دیواره سلولی باکتری نفوذ نموده و از سنتز آن به هنگام تقسیم باکتری ممانعت می‌نمایند. از این رو، بتالاکتام‌ها در خلال مرحله (فاز) تکثیر فعال باکتری‌ها بر روی آن‌ها مؤثر هستند، وضعیتی که بویژه در طی عفونت‌های نوع سپتی سمیک اتفاق می‌افتد.  
- آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین، استرپتومایسین، اسپکتینومایسین) و پلی پپتیدها (کلیستین) مستقیماً به غشاء سیتوپلاسمی اتصال یافته، ساختار لیپوپروتئینی آن را پاره کرده، و نهایتاً مرگ باکتری را موجب می‌شوند. این اثر باکتری‌کشی در هر دو مرحله خفته یا خاموش باکتری‌ها (بعنوان مثال موارد عفونت‌های مزمن) و مرحله تکثیر آن‌ها وجود دارد.



شکل ۷- تأثیر تفاوت‌های ساختاری دیواره سلولی

باکتری در نفوذ آنتی بیوتیک‌ها

**دومین هدف: DNA باکتری**

سولفونامیدها و تری متوپریم، سنتز اجزاء سازنده DNA را مانع می‌شوند. این اثر از تکثیر باکتری جلوگیری نموده، هرچند که آن را نابود نمی‌کند؛ بنابراین اثر این داروها توقف رشد باکتری (باکتریواستاتیک) است. - کینولون‌ها همانند سازی و رونویسی DNA را مانع می‌شوند. این اختلال در متابولیسم باکتری به مرگ سریع آن منجر خواهد شد. بنابراین اثر آن‌ها باکتری‌کشی (باکتری سیدال) است.

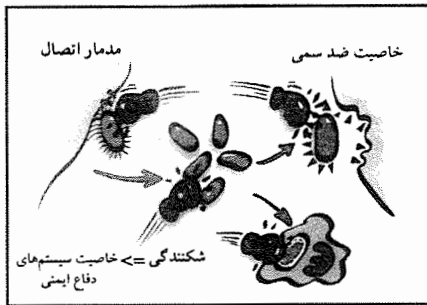
**سومین هدف: اجزاء سنتز پروتئین**

برخی از آنتی بیوتیک‌ها می‌توانند به ریبوزومها اتصال یافته و سنتز ناقص پروتئین را موجب شوند. - آمینوگلیکوزیدها سنتز پروتئین‌های غیر طبیعی را موجب شده؛ نقصی که به مرگ باکتریوم منجر می‌گردد (اثر باکتری‌کشی).

- ماکرولیدها و تتراسیکلین‌ها سنتز پروتئین را مانع شده، از تکثیر باکتری‌ها (بدون کشتن آن‌ها) جلوگیری می‌کنند (اثر باکتریواستاتیک).

**ب) تأثیرات غیر مستقیم آنتی بیوتیک‌ها**

آنتی بیوتیک‌ها در غلظت‌های درمانی یا حتی در غلظت‌های اصطلاحاً بازدارندگی ناقص (Sub-inhibitory) می‌توانند انواع دیگری از اثرات ضدباکتریایی را تولید نمایند (شکل ۸). این تأثیرات به توضیح اثر متناقض برخی آنتی بیوتیک‌ها با تأثیر بالینی بیشتر از الگوهای حساسیت به آنتی بیوتیک‌ها در آزمایشگاه (آنتی بیوگرام) کمک می‌کنند.



شکل ۸- تأثیرات غیر مستقیم آنتی بیوتیک‌ها

**○ تأثیر بعد از مصرف آنتی بیوتیک: Post - Antibiotic Effect (PAE)**

این اثر بازدارندگی مداوم رشد باکتری را علی‌رغم عدم وجود آنتی بیوتیک در محیط کشت توصیف می‌نماید. طولانی‌ترین PAE (۳ ساعت یا بیشتر) در مورد تتراسیکلین‌ها و ماکرولیدها بر روی باکتری‌های گرم مثبت، و آمینوگلیکوزیدها بر روی باکتری‌های گرم منفی بدست آمده است (به فصل IV، ۲۰۵). تأثیر از مصرف آنتی بیوتیک مراجعه شود).

○ بازدارندگی اتصال و تولید سموم باکتری: در قابلیت اعمال بیماری‌زایی باکتری، وجود برخی از پروتئین‌ها - پروتئین‌های موئینه‌ها (عامل اتصال به سلول میزبان) و سموم (مسئول ضایعات بافتی) - ضروری هستند. آنتی بیوتیک‌های بازدارنده سنتز پروتئین (ماکروئیدها، تتراسیکلین‌ها، آمینوگلیکوزیدها) مسئول این نوع اثر می‌باشند.

○ تداخل با سیستم دفاع ایمنی حیوان: متلاشی شدن پوشش باکتری در نتیجه اثر ماده ضد عفونت ممکن



است برای نابود ساختن باکتری بوسیله سلولهای سیستم ایمنی کافی باشد. علاوه بر این، برخی از آنتی بیوتیک‌ها در داخل لوکوسیتها متمرکز شده و می‌توانند از فعالیت داخل سلولی برخوردار باشند (بعنوان مثال، ماکرولیدها و مولکول‌های وابسته، فلونورکینولون‌ها).

معهدا، احتمالاً این تأثیرات (که به تفصیل در طیور مورد بررسی قرار نگرفته‌اند) در آنتی بیوتراپی با دوره درمانی معمولاً کوتاه مدت از ارزش محدودی برخوردارند.



### ۳- نوع اثر آنتی بیوتیک:

#### باکتریواستاتیک (بازدارنده رشد باکتری)، باکتری سیدال (باکتری کش)

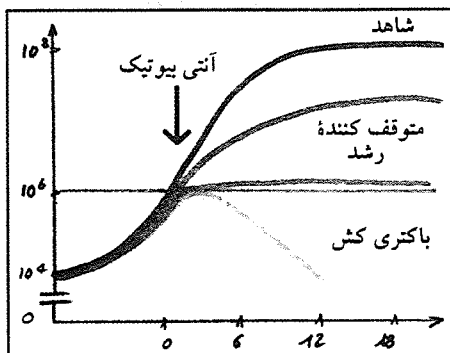


وقتی که یک آنتی بیوتیک از رشد باکتری جلوگیری نموده یا آن را کند سازد، فعالیت بازدارندگی رشد (Bacteriostatic activity) ایجاد می‌گردد. فعالیت باکتری کشی (Bactericidal activity) با نابودسازی باکتری بوسیله آنتی بیوتیک حاصل می‌شود.

الف) اثر بازدارندگی رشد باکتری (باکتریواستاتیک) یا باکتری کشی (باکتری سیدال) (شکل ۹ و جدول ۹)

● یک آنتی بیوتیک در غلظتی مشخص وقتی باکتریواستاتیک بوده که جمعیت باکتری تحت تماس با آن آنتی بیوتیک کمتر از جمعیت کنترل (بدون تماس با آنتی بیوتیک)، اما بیشتر از جمعیت اولیه باشد. بطور سنتی آنتی بیوتیک‌های باکتریواستاتیک را: ماکرولیدها، تتراسیکلین‌ها، و سولفونامیدها شامل می‌شوند. اثر باکتری کشی آنتی بیوتیک تنها در غلظت‌های بسیار بیشتر از غلظت‌های مورد نیاز برای بازدارندگی از رشد بدست می‌آید ( $MBC \geq 8MIC$ ).

● یک آنتی بیوتیک در غلظتی مشخص وقتی باکتری کش بوده که جمعیت باکتری تحت تماس با آن آنتی بیوتیک در محیط کشت کاهش یابد. بطور سنتی آنتی بیوتیک‌های باکتری سیدال را: آمینوگلیکوزیدها، بتالاکتام‌ها، کولیستین، کینولون‌ها و ترکیبات تری متوپریم-سولفونامید شامل می‌شوند. غلظت‌های MIC و MBC این ترکیبات نسبت به آنتی بیوتیک‌های باکتریواستاتیک به یکدیگر نزدیکتر می‌باشند.



شکل ۹- اثرات باکتریواستاتیک و باکتری سیدال آنتی بیوتیک‌ها

تذکره: برخی از دو جزء باکتری / آنتی بیوتیک از این قواعد کلی مستثنی می‌باشند.  
 بعنوان مثال:

- \* اریترومايسين و تایلوزین با طبقه بندی معمول به عنوان آنتی بیوتیک باکتریواستاتیک، اثر باکتری سیدال بر روی برخی از استافیلوکوکها و استرپتوکوکها دارند.
- \* تتراسیکلین‌ها می‌توانند اثر باکتری سیدال بر روی استافیلوکوکوس اورئوس و اشیریشیا کلی داشته باشند.
- \* اسپکتینومايسين (علی رغم تعلق به خانواده آمینوگلیکوزیدها)، عمدتاً اثر باکتریواستاتیک داشته، جز در مورد پاستورلا که خاصیت باکتری کشی دارد.

جدول ۹- طبقه بندی آنتی بیوتیک‌ها براساس نوع اثر آن‌ها: باکتریواستاتیک یا باکتری سیدال	
تتراسیکلین‌ها	اثر باکتریواستاتیک
ماکرولیدها	(بازدارندگی از رشد)
سولفونامیدها	
بتالاکتام‌ها	تنها در مرحله تکثیر فعال باکتری‌ها مؤثر می‌باشند (سپتی سمی، عفونت حاد)
آمینوگلیکوزیدها	بر روی باکتری‌های خفته یا خاموش (باکتری کش)
کولیسین	(عفونت‌های مزمن) و باکتری‌های در حال تکثیر مؤثر می‌باشند.
کینولون‌ها	

### ۱۰- تعاریف MIC - MBC

حداقل غلظت بازدارنده رشد (MIC) "The Minimal Inhibitory Concentration" عبارت از کمترین غلظت آنتی بیوتیک که قادر به بازدارندگی رشد محسوس باکتری (قابل رؤیت بوسیله چشم غیر مسلح) بعد از دوره مشخص گرمخانه (نسبت به گونه باکتری بین ۱۶ تا ۲۰ ساعت) بوده باشد.

حداقل غلظت باکتری کشی (MBC) "The Minimal Bactericidal Concentration" عبارت از کمترین غلظت آنتی بیوتیک که قادر به کاهش جمعیت اولیه باکتری به میزان ۹۹/۹٪ بعد از ۲۴ ساعت، یعنی کاهش حداقل ۱۰۰۰ برابر (لگاریتم ۳ دسی مال) در جمعیت اولیه، بوده باشد. در واقع، تجویز یک آنتی بیوتیک هرگز تمامی جمعیت باکتری را نابود نمی‌سازد. رشد باکتری یا متوقف شده (اثر باکتریواستاتیک) و یا به سطح حداقل کاهش می‌یابد (اثر باکتری سیدال). همواره، سیستم دفاع ایمنی ناپودی نهایی جمعیت باکتری را تکمیل می‌سازد.

- برای مجموعه‌ای از سویه‌ها، MIC 50 و MIC 90 تعریف شده‌اند:

**MIC 50:** کمترین غلظت آنتی بیوتیک که قادر به بازدارندگی رشد ۵۰٪ از تمامی سویه‌های باکتریایی تحت آزمایش بوده باشد.

**MIC 90:** کمترین غلظت آنتی بیوتیک که قادر به بازدارندگی رشد ۹۰٪ از تمامی سویه‌های باکتریایی تحت آزمایش بوده باشد.

MIC 90 و MIC 50 برای مقایسه حساسیت یک باکتری با باکتری دیگر، و همچنین جهت ارزیابی حساسیت یک باکتری در زمان‌های مختلف، و تغییرات در مقاومت اکتسابی باکتری به آنتی بیوتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. از این رو، این اطلاعات در هر دو مورد بررسی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک بسیار با ارزش می‌باشند. توجه: گاهی MIC 90 و MIC 50 تنها برای سویه‌های حساس مورد محاسبه قرار می‌گیرند. آشکار است که نتیجه از ارزش حاصله در ارتباط با تمامی سویه‌های وحشی قابل دسترسی متفاوت خواهد بود.

### ب) اثر باکتری کشی وابسته به دُز یا زمان (جدول ۱۰)

اثر باکتری کشی یک آنتی بیوتیک را می‌توان با تأثیر بر میزان کاهش جمعیت باکتری در ارتباط با دو عامل: زمان تماس بین آنتی بیوتیک و باکتریوم، و غلظت آنتی بیوتیک مشخص نمود. از این رو، دو نوع آنتی بیوتیک را می‌توان تعریف نمود.

● آنتی بیوتیک‌های وابسته به دُز (یا وابسته به غلظت)، که اثر باکتری کشی آن‌ها با افزایش غلظت آنتی بیوتیک بطور قابل اهمیتی اضافه شده، در حالی که زمان تماس تنها تأثیری ثانویه دارد. عموماً این آنتی بیوتیک‌ها از اثر باکتری کشی سریعی (به میزان کاهش بیش از  $2 \log_{10}$  (۲ لگاریتم دهدهی) در طی ۳ تا ۶ ساعت، یعنی کاهش ۱۰۰ برابر در جمعیت اولیه) برخوردارند.

● آنتی بیوتیک‌های وابسته به زمان (بدون تأثیر غلظت آنتی بیوتیک یا تأثیر اندک آن)، که زمان تماس بین آنتی بیوتیک و باکتریوم تأثیر غالب را بر میزان باکتری کشی دارد. عموماً این آنتی بیوتیک‌ها اثر باکتری کشی کندی دارند؛ به محض آنکه غلظت آن‌ها به حد MIC رسید، به میزان حداکثر کارایی داشته؛ و در صورت افزایش بیشتر غلظت، میزان تأثیر آن‌ها به مقدار اندکی اضافه می‌شود.

نمونه‌های این شیوه اثر در فصل IV.د.ا. نیروهای محرکه باکتری کشی توصیف شده است.

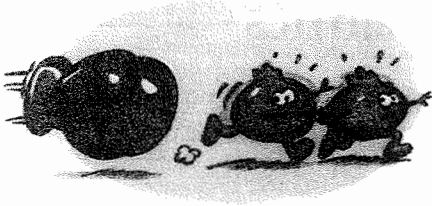
جدول ۱۰ - آنتی‌بیوتیک‌های اصلی وابسته به غلظت و وابسته به زمان

آنتی‌بیوتیک‌های وابسته به دُز	
آمینوگلیکوزیدها	برای اکثر میکروارگانیسم‌ها
آموکسی‌سیلین	برای اش‌ریشیا کلی و برخی استرپتوکوکها
فلوئوروکینولون‌ها	برای میکروارگانیسم‌های گرم منفی
آنتی‌بیوتیک‌های وابسته به زمان	
پنی‌سیلین G	برای اکثر میکروارگانیسم‌ها
سفالوسپورین‌ها	برای اکثر میکروارگانیسم‌ها
فلوئوروکینولون‌ها	برای میکروارگانیسم‌های گرم مثبت
ماکرولیدها و مولکول‌های وابسته	برای اکثر میکروارگانیسم‌ها

توجه: نوع اثر آنتی‌بیوتیک: هنوز وابستگی به دُز یا زمان در مورد تمامی دو جزء توأم آنتی‌بیوتیک - باکتری، با علائق بالقوه در آنتی‌بیوتیک درمانی طیور، تعریف نشده است.

#### ۴- طیف اثر - حساسیت

طیف اثر یک آنتی‌بیوتیک تمامی گونه‌ای باکتری‌های حساس به این آنتی‌بیوتیک را در بر می‌گیرد. حساسیت باکتریوم به یک آنتی‌بیوتیک احتمال موفقیت یا شکست درمان را منعکس می‌سازد.



#### الف) حساسیت باکتری: یک مفهوم بالینی

● ارزیابی حساسیت باکتریایی بر اساس مقایسه دو نوع اطلاعات شامل: یافته‌های باکتری‌شناسی، که عمدتاً بوسیله MIC تعیین شده؛ و یافته‌های فارماکوکینتیک، یعنی غلظت‌های حاصله آنتی‌بیوتیک مصرفی به دوزهای معمول در مواضع عفونت، قرار دارد.

● بطور سنتی، بین سه گروه از سویه‌ها تمایز وجود دارد:

- سویه‌های حساس: غلظت‌های حاصله بطور قابل اهمیتی بیشتر از MIC هستند. احتمال موفقیت درمان بسیار زیاد است.

- سویه‌های بینابینی: غلظت‌های حاصله نزدیک به MIC هستند. پیش بینی نتیجه درمان مشکل است.

- سویه‌های مقاوم: غلظت‌های حاصله، حتی در دوزهای بالای آنتی‌بیوتیک، به MIC نمی‌رسند. مخاطره شکست درمان زیاد است.

● این سه گروه از طریق غلظت‌های بحرانی بالاتر (C) و پایین‌تر (c)، با حالت اختصاصی برای هر آنتی‌بیوتیک، از یکدیگر تفکیک می‌شوند. (به فصل IV. الف. روش‌های تعیین آنتی‌بیوگرام مراجعه شود).

-  $MIC \leq c$ : باکتریوم حساس

-  $c \leq MIC \leq C$ : باکتریوم حساسیت بینابینی دارد.

-  $MIC > C$ : باکتریوم مقاوم

● اعتبار غلظت‌های C و c مورد تردید است: (به فصل IV. ب. ۳. مشکلات تفسیر آنتی‌بیوگرام مراجعه شود).

#### ب) طیف اثر

● طیف طبیعی یک آنتی‌بیوتیک مجموعه از گونه‌ای باکتریایی با حساسیت ذاتی به این آنتی‌بیوتیک در آزمایشگاه (in vitro) بوده؛ و وسعت طیف، تنوع گونه‌ای باکتریایی تحت پوشش طیف را مشخص می‌سازد. از این رو، بین آنتی‌بیوتیک‌های دارای طیف محدود (مؤثر بر میکروارگانیسم‌های گرم مثبت یا گرم منفی) و آنتی‌بیوتیک‌های دارای طیف وسیع (مؤثر بر میکروارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی) تمایز وجود دارد. هرگونه‌ای که در این طیف قرار نگرفته، بطور طبیعی مقاوم شناخته می‌شود (هر نوع مقاومت اکتسابی مجزاست). برای مثال، مایکوپلاسماها بطور طبیعی به پنی‌سیلین‌ها مقاوم هستند؛ در واقع آن‌ها فاقد دیواره سلولی بوده و لذا تحت تأثیر این آنتی‌بیوتیک‌ها قرار نمی‌گیرند.

● در شرایط بالینی، طیف اثر یک آنتی‌بیوتیک مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها بوده، که عفونت‌های مرتبط با آن‌ها بطور مؤثری در دوزهای متعارف درمان می‌شوند. طیف بالینی MIC باکتری را در طیف طبیعی در نظر گرفته؛ معمولاً خواص فارماکوکینتیک آنتی‌بیوتیک و نتایج بالینی قابل حصول می‌باشند. از

این رو، طیف بالینی آنتی‌بیوتیک تمامی جنبه‌های اثر ضدباکتریایی را مورد توجه قرار داده، چونکه هرگونه تغییرات نسبت به این طیف تغییرات در مقاومت اکتسابی را منعکس می‌سازد. لایه (Thickness) طیف اصطلاحی است که گاهی برای توصیف تغییرات در MIC میکروارگانیزم‌های معمولاً حساس به یک آنتی‌بیوتیک مشخص بکار گرفته می‌شود.

#### نمونه‌ها

- \* علی‌رغم طیف اثر وسیع تتراسیکلین‌ها، معمولاً تأثیر آن‌ها با تولید مقاومت دچار اختلال می‌شود. از این رو، در کاربرد درمانی آن‌ها از طریق خوراکی به‌طور، جهت کنترل عفونت‌های غیرمهم، و در برخی موارد توام با دیگر داروهای ضدعفونت، تجویز می‌شوند.
- \* استافیلوکوک‌ها و مایکوپلاسماها در طیف طبیعی کینولون‌ها قرار دارند؛ معهداً، این میکروارگانیزم‌ها در طیف بالینی کینولون‌های نسل دوم (اسیداوکسولی‌نیک، فلو‌مه‌کوئین) قرار نگرفته، چونکه عموماً مقادیر MIC این داروها در مقایسه با غلظت‌های درمانی آن‌ها بالا هستند.

#### ۵- کاربرد توام آنتی‌بیوتیک‌ها



مزیت اصلی کاربرد توام آنتی‌بیوتیک‌ها افزایش اثر ضدباکتریایی در مقایسه با استفاده هر یک از همان مولکول‌ها در درمان تک‌دارویی است (این افزایش اثر ضدباکتریایی از طریق تأثیر برهم‌افزایی «سینرژستیک» ایجاد می‌شود). مزایای دیگر در فصول بعدی توصیف خواهند شد که عبارتند از:

- کاهش مخاطره توسعه مقاومت کروموزومی: به فصل II. ج. مقاومت مراجعه شود.
- خواص مکمل انتشار در بافت‌ها: به فصل II. د. متابولیسم مراجعه شود.
- کاهش سمیت. به فصل II. و. مسمومیت مراجعه شود.

#### الف) تقویت اثر درمانی

تقویت اثر درمانی به دو طریق امکان‌پذیر است:

- از طریق وسعت بخشیدن طیف اثر؛ که با استفاده توام دو آنتی‌بیوتیک دارای طیف‌های مکمل بدست می‌آید. کاربرد توام آنتی‌بیوتیک‌ها بویژه در درمان عفونت‌های ناشی از چندین میکروب (Polymicrobial infections) «پلی میکروبیال» (آنتروباکتريا، باکتری‌های بی‌هوازی، مایکوپلاسماها، و غیره)، یا در صورت عدم امکان جداسازی میکروارگانیزم (ها) مسئول عفونت شدید، و یا بطور ناگزیر در خلال ۲ تا ۳ روز اول برنامه درمانی و قبل از حصول نتایج باکتری‌شناسی، مورد تأیید می‌باشد.

#### نمونه‌ها

- \* تأثیر بر روی میکروارگانیزم‌های گوارشی: کلوستریدیوم پرفرینزنس همراه با آنتروباکتريا. آنتریت

اختصاصی با گرایش به تولید نکروز یکی از مواردی است که استفاده توأم کولیستین (مؤثر بر روی باکتری‌های گرم منفی) و آمپی سیلین یا آموکسی سیلین (مؤثر بر روی کلوستریدیا) بکار گرفته می‌شود.

\* تأثیر بر روی میکروگانیم‌های تنفسی: اش‌ریشیا کلی همراه با اورنیتو باکتریوم رینو تراکئال (ORT). این عفونت مخلوط که بالنسبه در بوقلمون متداول بوده، بسیار خطرناک و با تلفات روزانه متجاوز از ۱٪ اتفاق می‌افتد. عفونت را می‌توان بطور مؤثری با استفاده توأم کولیستین و اسپیکتینو مایسین به روش تزریقی درمان نمود. اش‌ریشیا کلی به کولیستین حساس بوده ولی غالباً به اسپیکتینو مایسین مقاوم است؛ عموماً ORT به اسپیکتینو مایسین حساس ولی به کولیستین مقاوم است (نمونه‌های بالینی در شکل ۲۳ نشان داده شده است).

● از طریق دستیابی به تأثیر برهم افزایی (سینرژیستی): تأثیر برهم افزایی داروها بویژه برای باکتری‌هایی با حساسیت جزئی و دارای مقادیر MIC در محدوده غلظت‌های درمانی قابل ارزش است. همچنین این تأثیر برای درمان عفونت‌های شدید طیور دچار سرکوبی ایمنی، یا موضع‌گیری عفونت در نقطه‌ای با عدم امکان نفوذ آنتی‌بیوتیک‌ها و بالطبع وجود غلظت پایین آن‌ها در موضع، مفید خواهد بود.

توجه: تأثیر برهم افزایی (سینرژیستی) با استفاده هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها با دوز متعارف بدست خواهد آمد.

۱۱ - مکانیسم‌های باکتری‌شناسی مسئول تأثیر برهم افزایی (سینرژی) با تأثیر متضاد (آنتاگونیسم) در کاربرد توأم آنتی‌بیوتیک‌ها

**تأثیر برهم افزایی (سینرژی)**

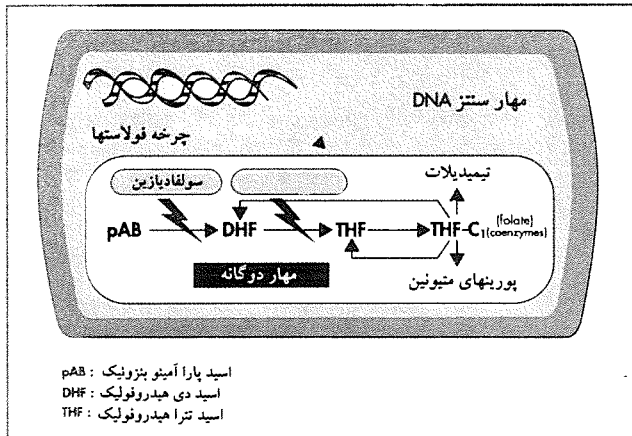
- از طریق تقویت قابلیت نفوذ یکی از آنتی‌بیوتیک‌ها بداخل باکتری با افزایش نفوذپذیری دیواره باکتری بوسیله آنتی‌بیوتیک دیگر ایجاد می‌شود.
- برای مثال: کاربرد توأم بتا لاکتام - آمینوگلیکوزید، قابلیت نفوذ آمینوگلیکوزید با مداخلت از سنتز دیواره باکتری بوسیله بتا لاکتام افزایش می‌یابد.
- از طریق تسهیل (بلوکه کردن) یکی از مسیرهای میابولیک باکتری در دو مرحله متوالی.
- برای مثال: کاربرد توأم تری‌متوپریم - سولفونامیدها هر دو آنتی‌بیوتیک با سنتز بازهای پورین و پیریمیدین باکتریوم مداخله می‌نمایند (شکل ۱۰).
- از طریق بازدارندگی فعالیت آنزیم باکتریایی بوسیله آنتی‌بیوتیک A که در خیراین صورت آنتی‌بیوتیک B غیرفعال (بی‌تأثیر) خواهد شد.
- برای مثال: آموکسی سیلین - امیدکلاوولانیک (یک بازدارنده غیرقابل برگشت فعالیت بتا - لاکتامازها).

**تأثیر متضاد (آنتاگونیسم)**

- ناشی از بازدارندگی سنتز پروتئین بوسیله آنتی‌بیوتیک A، در حالی که از آنتی‌بیوتیک B به سطح بالایی از سنتز پروتئین نیاز دارد.
- برای مثال: ماکرولیدها، تراسیکلین‌ها (A)، و بتا لاکتام‌ها یا کینولون‌های نسل اول یا دوم (B).
- ناشی از بازدارندگی انتقال مؤثر آنتی‌بیوتیک B به داخل باکتریوم بوسیله آنتی‌بیوتیک A.
- برای مثال: تراسیکلین‌ها (A) و آمینوگلیکوزیدها (B).
- ناشی از معرفی آنزیم‌های بازدارنده فعالیت آنتی‌بیوتیک B بوسیله آنتی‌بیوتیک A.
- برای مثال: کاربرد توأم سفالوسپورین‌ها با دیگر سفالوسپورین‌ها (سنتز بتا لاکتامازها).

نمونه‌ها:

- \* مخلوط بتالاکتام‌ها و آمینوگلیکوزیدها (بعنوان مثال: پنی سیلین - دی هیدرواستریتو مایسین)، یاتری متوپریم و سولفونامیدها، از موارد متعارف با تأثیرات برهم افزایی (سینرژتیک) قوی بر روی تمامی باکتری‌ها در طیف وسیع می‌باشند.
- \* مخلوط تیاملین - اوکسی تتراسیکلین بر روی مایکوپلاسماها قویاً سینرژتیک است: برای هر یک از دو دارو MIC به میزان ۴ تا ۸ برابر کاهش می‌یابد.
- \* ترکیب توأم کلیستین - فلومه کوئین بر روی اشریشیا کولی سینرژتیک است: میزان تأثیر باکتری کشی در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) حدود ۳/۵ لگاریتم دسی مال (واحد تشکیل کلنی جمعیت اولیه) در مقایسه با استفاده کولیستین به تنهایی است. بویژه این اثر برای پیشگیری اضطراری از تولید سویه‌های جهش یافته یا موتانت‌های مقاوم به فلومه کوئین قابل ارزش بوده، چونکه مقاومت به کولیستین بسیار نادر است (نیروهای محرکه «کی نتیک» باکتری کشی در شکل ۴۷ نشان داده شده است).



شکل ۱۰ مکانیسم تأثیر برهم افزایی (سینرژتیک) اثر سولفادایزین و تری متوپریم

(ب) مقررات جاوتز (Jawetz) در مورد کاربرد توأم داروها و موارد استثناء

- مقررات اصلی زیر برای اولین بار بوسیله جاوتز در سال ۱۹۶۷ بیان شده و هنوز هم کاربرد دارد (جدول ۱۱).

◀ مخلوط دو آنتی بیوتیک باکتری کش (باکتری سیدال) ممکن است سینرژتیک بوده (یعنی افزایش میزان اثر باکتری کشی از طریق قابلیت نفوذ بیشتر در بافت‌ها)، که اغلب جزئی، ولی هرگز آنتاگونیستیک نیست.

◀ مخلوط دو آنتی بیوتیک بازدارنده رشد باکتری (باکتریواستاتیک)، که معمولاً تأثیر جزئی داشته، ولی هرگز سینرژتیک یا آنتاگونیستیک نیست.

◀ مخلوط یک آنتی بیوتیک بازدارنده رشد (باکتریواستاتیک) و یک آنتی بیوتیک باکتری کش (باکتری



سیدال)، که بر روی باکتری‌های خفته یا خاموش مؤثر بوده (آمینوگلیکوزیدها، کولستین، فلونوروکینولون‌ها) و عموماً به آنتاگونیسیم (جزیی) منجر نمی‌شود.

مخلوط یک آنتی بیوتیک با کتریوآستاتیک و یک آنتی بیوتیک با کتری سیدال، که تنها بر روی میکروارگانیسیم‌ها در مرحله تکثیر فعال آن‌ها مؤثر بوده (بتالاکتام‌ها) و اغلب به اثر آنتاگونستیکی منجر می‌شود؛ آنتی بیوتیک با کتریوآستاتیک از تکثیر باکتریایی جلوگیری نموده، در حالی که تأثیر آنتی بیوتیک باکتری سیدال به باکتری‌های در حال تکثیر اتکا دارد.

● باید تأکید نمود که: این مقررات در شرایط آزمایشگاهی (In vitro) صادق بوده؛ کارآیی هر دو داروی توأم ممکن است در ارتباط با میکروارگانیسیم‌های سببی تفاوت داشته، و بالاخره موارد استثنا نیز وجود دارد. برای مثال، سولفونامیدها (باکتریوآستاتیک) و بتالاکتام‌ها اثر آنتاگونستیکی را موجب نمی‌شوند. با وجود این، سولفونامیدها تأثیر بتالاکتام‌ها را از طریق افزایش تعداد بخش آزاد آن‌ها (یعنی، اجزایی که به پروتئین‌های پلاسما اتصال نیافته است) تقویت می‌نمایند.

جدول ۱۱ - مقررات جاوتز و طبقه بندی آنتی بیوتیک‌ها براساس خواص ضدباکتریایی آن‌ها

نوع اثر	بازدارنده رشد باکتری (باکتریوآستاتیک)	باکتری کش (باکتری سیدال)	باکتری سیدال بر روی میکروارگانیسیم‌های خفته یا در حال تکثیر
آنتی بیوتیک	تری متوپریم	بتالاکتام‌ها	کولستین
متداولترین	سولفونامیدها	سفالوسپورین‌ها	سفالوسپورین‌ها / آمینوگلیکوزیدها
مخلوط	ماکروئیدها و مولکول‌های وابسته تراسیکلین‌ها	مخلوط تری متوپریم - سولفاها	اسپکینومایسین
مخلوط	آنتاگونستیکی	×	کینولون‌ها
مخلوط	تأثیر جزئی	×	×
تأثیر برهم افزا (سینرژیک)	×	×	×

### ج) مقررات نقش غالب

نقش غالب اثری است که از طریق بررسی نیروهای محرکه (کینتیک‌های) باکتری‌کشی مشاهده می‌شود: یکی از آنتی بیوتیک‌ها میزان باکتری‌کشی خود را بر دیگری تحمیل می‌نماید.

● چنانچه آنتی بیوتیک غالب وابسته به دوز باشد، مخلوط نیز وابسته به دوز خواهد بود؛ اثر افزایشنده یا حتی برهم افزا (سینرژیک) در نتیجه تأثیرات آنتی بیوتیک‌ها تولید می‌شود.

● چنانچه آنتی بیوتیک غالب وابسته به زمان باشد، مخلوط نیز وابسته به زمان خواهد بود؛ با وجود این، قابل توجه است که مخلوط‌های غالب وابسته به هر دو عامل زمان / دوز آنتاگونستیکی هستند.

بطور خلاصه، احتمال دستیابی به نتیجه مثبت (افزاینده یا برهم افزا «سینرژیک») با آنتی بیوتیک غالب وابسته به دوز بیشتر از آنتی بیوتیک غالب وابسته به زمان است. معهداً، تاکنون این اثرات برای زوجهای توأم میکروارگانیسیم / آنتی بیوتیک مورد توجه در پرورش طیور به تفصیل مورد بررسی قرار نگرفته است.

### نکات مورد توجه

- اولین معیار مورد توجه دامپزشکان در انتخابی یک آنتی بیوتیک، طیف اثر وسیع یا محدود (گرم مثبت یا گرم منفی) آن است.  
بعد حساسیت باکتریایی قابل توجه بوده، که در مقادیر MIC آن نشان داده شده؛ و بهترین معیار راهنما تعیین مقدار MIC 90 نمونه تازه سویه‌های وحشی خواهد بود. این اطلاعات همراه با عملکرد فارماکوکی نتیک آنتی بیوتیک، طیف بالینی آنتی بیوتیک را بدست خواهد داد.
- دومین معیار نوع اثر: بازدارنده رشد باکتری (باکتریواستاتیک) یا باکتری کش (باکتری سیدال) بوده، که اثر باکتری کشی برای موارد شدیدتر عفونت بهتر خواهد بود. شاخص مفید دیگر نوع اثر باکترکشی، وابسته به دوز یا زمان، بوده که برای انتخاب مؤثرترین رژیم درمانی (و بویژه الگوی اجرایی مصرف) مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- بالاخره، این یافته‌ها - طیف و نوع اثر - اطلاعات پایه‌ای مورد استفاده در تعیین شایستگی یک مخلوط آنتی بیوتیکی را فراهم خواهد ساخت. از مخلوط آنتی بیوتیک‌های بازدارنده رشد باکتری (باکتریواستاتیک) و بتا - لاکتام‌ها، با اثر غالباً آنتاگونیستیک، باید اجتناب شده؛ مگر اینکه طیف اثر آنتی بیوتیک‌ها تکمیل‌کننده باشد.

## ج - مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها

### ۱- تعاریف مقاومت

در صورت مقاوم بودن یک باکتریوم به یک آنتی بیوتیک، دستیابی غلظت مناسب آنتی بیوتیک در بافت‌های بدن موجود زنده به حد مساوی یا بالاتر از حداقل غلظت بازدارنده رشد باکتری (MIC) امکان‌پذیر نبوده؛ نتیجه حاصله شکست درمان خواهد بود. با وجود این، بطور سیستماتیک نباید نتیجه گیری شود که شکست درمان مترادف مقاومت به آنتی بیوتیک است (به فصل III، ه تجزیه و تحلیل علل شکست در درمان، مراجعه شود).

#### الف) مقاومت ذاتی (یا طبیعی):

باکتری‌هایی که ذاتاً در مقابل اثر یک آنتی بیوتیک مشخص محافظت می‌شوند، آن انواع از باکتری‌ها بوده که دیواره سلولی و / یا غشاء سیتوپلاسمی آن‌ها برای اتصال یا نفوذ آنتی بیوتیک مناسب نمی‌باشد. طیف اثر یک آنتی بیوتیک بر اساس مقاومت ذاتی و حساسیت گونه‌های مختلف باکتریایی تعریف می‌شود.

#### ب) مقاومت اکتسابی:

این نوع از مقاومت از طریق اصلاح ساختار ژنتیک باکتریوم تولید شده، آن را قادر ساخته تا در غلظتی از آنتی بیوتیک با حد قابل ملاحظه‌ای بالاتر از غلظت‌های درمانی متعارف زنده مانده یا تکثیر یابند. این تغییر شکل جزئی ساختار ژنتیک یا از طریق جهش (موتاسیون) کروموزوم باکتری (مقاومت کروموزومی)، یا از طریق یک پلاسمید یا یک ترانسپوزون (مقاومت خارج کروموزومی) بدست می‌آید.

#### ج) مقاومت وابسته به فنوتایپ یا آنتی بیوتایپ

مقاومت وابسته به فنوتایپ نوعی از مقاومت بوده که بوسیله سویه مشخصی در مقابل یک سری از آنتی بیوتیک‌ها ایجاد می‌شود. در ارتباط با مخاطرات ناشی از این نوع مقاومت در شرایط بالینی (کاهش مجموعه امکانات درمانی) و در مناسبات اپیدمیولوژیکی (انتقال بالقوه به انسان)، بررسی اختصاصی بروز مقاومت چندگانه برای هر ناحیه و هر نوع میزبان (طیور، خوک، گاو) انجام می‌پذیرد. با وجود این، مقاومت چندگانه و / یا اختصاصی از مزیتی برخوردار بوده، زیرا هر میکروارگانیسم سببی «علامت مشخصه» (Signature) و در برخی موارد یک یا دو شاخص مقاومت بسیار اختصاصی خود را داشته که برای امکان ردیابی سویه کافی می‌باشند.

#### ○ نمونه‌ها

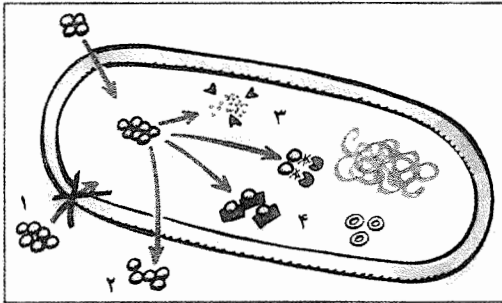
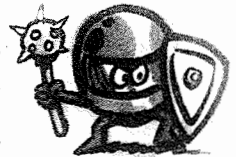
\* مقاومت چندگانه (Multiple resistance): مقاومت فنوتایپی به ASCT (آمپی سیلین - استرپتومایسین - کلرامفنیکل - تتراسیکلین)، با امکان مقاومت توأم به کینولون‌ها و تری متوپریم - سولفامتوکسازول، بطور روزافزونی برای یکی از سویه‌های دامپزشکی سالمونلاها رو به افزایش است. این مقاومت مشابه مقاومت وابسته به فنوتایپ سویه‌های سالمونلا جدا شده از همه گیری‌های مسمومیت غذایی انسان می‌باشد.

\* مقاومت «نشانگر» در یک ناحیه: جداسازی سالمونلا یا کلی باکتریوم مقاوم به جتتامایسین غیر متداول بوده؛ اما در صورت وقوع چنین امکانی، شناسایی این سویه در مورد بعدی شیوع بالنسبه آسان است.

\* مقاومت «نشانگر» در یک مرغذاری: آنتی بیوتایپ سالمونلای جدا شده از مرغان مادر بالغ با سویه های قبلی قابل مقایسه بوده، بطوری که همسانی آن را تعیین نماید؛ نتایج برحسب معیارهای حفاظت حیاتی (Biosecurity) متفاوت خواهد بود. چنانچه نتیجه مؤید آنست که این سویه از باز پدیدگی یک سویه از قبل موجود بوده، باید اقدامات آرایش زدایی مورد بررسی قرار گیرد؛ و در صورتی که سویه جدیدی است، جوجه های تازه وارد باید تحت بررسی قرار گیرند.

## ۲- مکانیسم های مقاومت

باکتری ها می توانند چندین تدبیر دفاعی را علیه آنتی بیوتیک ها توسعه بخشیده، که ممکن است بطور همزمان عمل نمایند (شکل ۱۱ و جدول ۱۲):



- ۱- کاهش در نفوذپذیری غشاء سلولی؛
- ۲- دفع آنتی بیوتیک (دفع فعال)؛
- ۳- غیرفعال سازی (مسمومیت زدایی) یا تجزیه آنتی بیوتیک در داخل باکتریوم؛
- ۴- تغییر جزئی اهداف آنتی بیوتیک

شکل ۱۱ مکانیسم های مقاومت باکتریایی

### الف) کاهش در نفوذپذیری غشاء سلولی

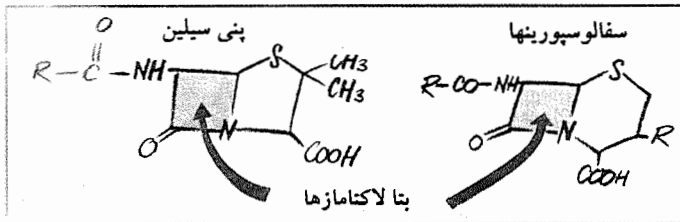
- تمامی آنتی بیوتیک ها، یا تقریباً تمامی آن ها، بوسیله این مکانیسم مقاومت تحت تاثیر قرار می گیرند. یعنی، آنتی بیوتیک هایی:
  - که پس از نفوذ در سیتوپلاسم باکتریوم فعال می شوند: ماکرولیدها، فینیکل ها، کینولون ها، تتراسیکلین ها، تری متوپریم - سولفونامیدها؛
  - که پس از نفوذ در فضای پری پلاسمی بین غشاء خارجی و غشاء سیتوپلاسمی فعال می شوند: بتا-لاکتام ها.
- در صورت تغییر زیاد نفوذپذیری غشاء سلولی، باکتریوم ممکن است مقاومت متقاطع به چندین آنتی بیوتیک نشان دهد، اما لزوماً این چنین نبوده، چونکه شیوه های انتقال مختلفی وجود دارد:
  - برای مثال، اشرفیسا کلی ممکن است دارای دیواره سلولی غیر قابل نفوذی از طریق کاهش در تعداد یا در قطر پورین ها برای پنی سیلین ها بوده؛ در حالی که کینولون ها و دیگر آنتی بیوتیک های محلول در چربی می توانند بدون نیاز به عبور از این تونل های پروتئینی از غشاء خارجی عبور نمایند.

ب) دفع آنتی بیوتیک (دفع فعال)

این پدیده انتقال فعال آنتی بیوتیک از داخل به خارج باکتری را در بر می‌گیرد. عمدتاً این پدیده تتراسیکلین‌ها را، که بوسیله «پروتئین‌های T» متصل به غشاء سیتوپلاسمی انتقال یافته، تحت تأثیر قرار می‌دهد. این شیوه ممکن است با مکانیسم قبلی بطور توأم عمل نمایند.

ج) غیرفعال سازی (مسمومیت زدایی) یا تجزیه آنتی بیوتیک در داخل باکتریوم:

باکتریوم آنزیمهایی را سنتز نموده که آنتی بیوتیک را از طریق تغییر شکل یا شکافتن مولکول غیرفعال می‌سازد (شکل ۱۲). (مواردی که برای برخی از بتا لاکتام‌ها صادق است). اخیراً این مکانیسم (معمولاً با واسطه پلاسمید) برای تأثیر بر آمینوگلیکوزیدها، بتا-لاکتام‌ها و مشتقات فنیکلها شناخته شده است.



شکل ۱۲- غیرفعال سازی آنزیمی بتا-لاکتام‌ها بوسیله بتا-لاکتامازها

د- تغییر جزئی اهداف آنتی بیوتیک

اثر ضدباکتریایی تنها در صورت اتصال بین آنتی بیوتیک و باکتری هدف اتفاق می‌افتد. این فرآیند ممکن است خیلی اختصاصی نبوده (بعنوان مثال، کولیستین، که به غشاء خارجی اتصال می‌یابد)، اما معمولاً براساس یک آراستاری بسیار دقیق بین آنتی بیوتیک و هدف آن ایجاد شده که رغبت اتصال دو طرفه آن‌ها را توصیف می‌نماید.

● تغییر جزئی هدف: گاهی جابجایی اسید آمینه‌ای واحد برای جلوگیری از اتصال مؤثر آنتی بیوتیک باهدف آن کافی است. این کاهش در تمایل اتصال در مورد غشاء سلولی باکتری برای کولیستین، ریبوزومها برای آمینوگلیکوزیدها و ماکرولیدوها، یا آنزیمها (چون ژیراز (Gyrase) که هدف کینولون‌ها بوده؛ دی‌هیدروفولات - ردوکتاز هدف تری متوپریم؛ و آنزیم‌های جمع کننده پپتیدوگلیکان که هنوز به عنوان پروتئین‌های اتصال یابنده به پنی سیلین شناخته می‌شوند) بکارگرفته می‌شود.

● تکثیر / اهداف بدلی یا غیرواقعی: باکتریوم اقدام به تولید هدف نموده، که از نظر تعداد بر آنتی بیوتیک تفوق یابد (سولفونامیدها، تری متوپریم). همچنین باکتری ممکن است اقدام به ساخت اهداف بدلی یا غیرواقعی نموده که بعنوان تله گذاری عمل می‌نماید (پروتئین‌های بدلی اتصال یابنده به پنی سیلین).

● مسیر متابولیکی جدید (تحمل): باکتریوم اقدام به توسعه مسیر متابولیکی دیگری نموده که جایگزین مسیر غیر فعال شده بوسیله آنتی بیوتیک می شود (سولفونامیدها، تری متوپریم، آمینوگلیکوزیدها). در آزمایشگاه، حتی امکان تولید سویه های با رشد تنها در حضور یک آنتی بیوتیک وجود دارد (استرپتومایسین).

جدول ۱۲ - مکانیسم های مقاومت اکتسابی برای هر خانواده آنتی بیوتیک

مکانیسم غالب		(x): مکانیسم ثانویه یا بخوبی شناخته نشده	
کاهش در	غیر فعال سازی	اثر بر روی هدف	آنتی بیوتیک
نفوذ پذیری	دفع فعال	کاهش در تمایل اتصال	تعداد زیادتر از اهداف
(x)	x	x	تحمل
(x)	x	x	(x)
x	(x)	x	
		x	
	(x)	x	
(x)	(x)	x	
x	x	(x)	
x		x	x

### ۳- تعیین کننده های ژنتیکی: مقاومت کروموزومی یا خارج

#### کروموزومی

شناخت تعیین کننده های ژنتیکی (یا واسطه ژنتیکی) یک مقاومت اختصاصی، در ارتباط با تأثیر آن بر سهولت کسب مقاومت، چگونگی توسعه سریع آن، و قابلیت گسترش آن از یک گونه با کتری به گونه دیگر از اهمیتی برخوردار است. عموماً اعتقاد بر این است که مقاومت با واسطه خارج کروموزومی (پلاسمیدها و ترانسپوزون ها) ۹۰٪ از مقاومت مشاهده شده در موارد بالینی را، در مقایسه با مقاومت کروموزومی ۱۰٪، شامل می شود.



#### الف) مقاومت اکتسابی با منشأ کروموزومی

##### ● شیوه ظهور مقاومت اکتسابی

این نوع از مقاومت از طریق تغییر خودبخودی کروموزوم باکتریوم ایجاد می شود: آنتی بیوتیک بسهولت باکتری های مقاوم انتخاب نموده، چونکه تمامی باکتری های حساس نابود می شوند. بعداً باکتری های دختر جهش (موتاسیون) مشابهی را از طریق تقسیم دوتایی کروموزوم ادامه داده، که نمونه ای از انتقال عمودی خواهد بود.

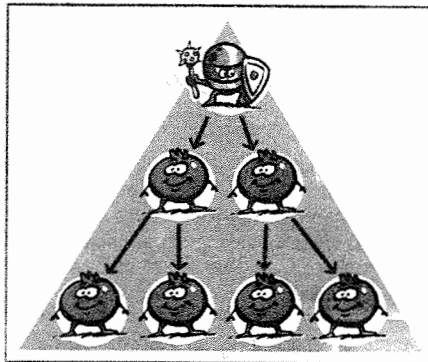
- معمولاً این پدیده در یک سلول باکتری از هر یک میلیارد (معیارهای انتها بی: از حداقل یک در  $10^5$  تا حداکثر یک در  $10^{30}$ ) اتفاق افتاده، نسبتی که بویژه در ارتباط با تعداد زیاد و تنوع وسیع فلورگوارشی (خصوصاً سکوم) بالا است (به نمونه ۶: فلورگوارش طیور مراجعه شود).

- میزان جهش (موتاسیون) ممکن است متغیر بوده، بین «ضایعات ریز / یا کوچک» (Microlesions) کروموزوم (تغییر در زوج واحد DNA) و «ضایعات درشت / یا عمده» (Macrolesions) کروموزوم (تغییر وسیعتر در ردیفهای DNA) باید تمایز قایل شد.

- از بین تمامی مکانیسم‌های فوق الذکر مقاومت، معمولاً تغییر ساختارهای سلولی ناشی از جهش کروموزومی به کاهش نفوذپذیری دیواره سلولی باکتری یا (بطور جایگزین) از بین رفتن تمایل اتصال اهداف داخل سلولی آنتی بیوتیک منجر می‌شود.

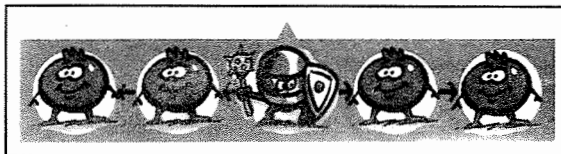
● مقاومت وابسته به فنوتایپ:

معمولاً جهش منحصر به فرد بوده و به آنتی بیوتیکی واحد یا به خانواده واحدی از آنتی بیوتیک‌ها وابسته است. برای برخی آنتی بیوتیک‌ها چون کلیستین، کینولون‌ها یا لینکوماسین، تنها تعیین کننده‌های ژنتیکی شناخته شده، که گاهی از دست دادن قابلیت بقای باکتری را موجب گردیده و از این رو سویه‌های مقاوم بسیار بندرت وقوع می‌یابند. این نوع مقاومت در مورد کلیستین اتفاق می‌افتد. جهشهای دوگانه یا سه گانه بندرت ایجاد شده، اما در ارتباط با فشار بسیار زیاد «انتخاب» ممکن بنظر می‌رسد. برای مثال، در مورد کینولون‌ها، مقاومت در مراحل متوالی مشاهده شده است (به فصل II. ج. ۶. کینولون‌ها مراجعه شود).

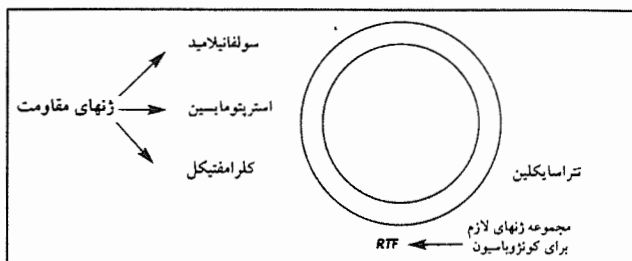


شکل ۱۳- انتقال عمودی مقاومت

ب) مقاومت اکتسابی با منشأ خارج کروموزومی: پلاسمیدها و ترانسپوزون‌ها



شکل ۱۴- انتقال افقی مقاومت



شکل ۱۵- نمونه‌ای از نقشه ژنتیکی یک پلاسمید یا مقاومت چندگانه

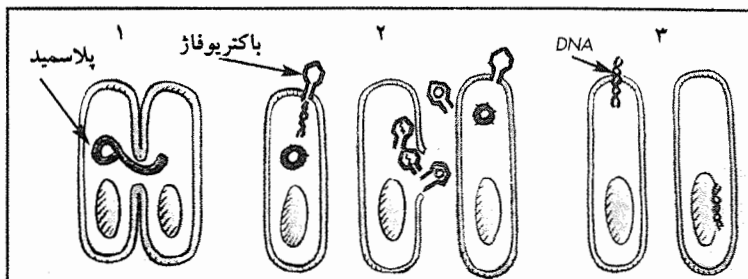
### • دریافت (اکتساب) پلاسمیدها:

در صورت عدم وجود هر نوع آنتی بیوتیک، تنها برخی از باکتری‌ها در یک جمعیت مشخص می‌توانند دارای پلاسمیدهای مقاوم - پلاسمیدهای R- باشند. در صورت وجود آنتی بیوتیک، نسبت این باکتری‌ها افزایش یافته و آن‌ها پلاسمید خود را به تمامی باکتری‌های قادر به دریافت آن انتقال می‌دهند؛ و این نمونه‌ای از انتقال افقی می‌باشد.

گاهی مقاومت با واسطه پلاسمید بصورت یک همه‌گیری (اپیدمیک) توصیف شده، که بیانگر ماهیت قابل انتقال بسیار بالای آن‌ها در داخل جمعیت باکتری است.

پلاسمیدها رمز همانند سازی خود را در اختیار داشته، تا ۱۰ نسخه در هر باکتری تولید می‌شوند. بویژه آن‌ها بطور فعالانه در خلال آمیزش یا الحاق (Conjugation) انتقال می‌یابند؛ پدیده‌ای که در بین باکتری‌های گرم منفی (آنتروباکتر، پزودوموناس) و تعداد کمی از باکتری‌های گرم مثبت (باکترئیدس) متداول بوده، و تماس دیواره سلولی یک باکتری با دیواره سلولی باکتری مجاور را به منظور ایجاد امکان تبادلات پیچیده بین باکتری‌ها در برمی‌گیرد (شکل ۱۶).

همچنین پلاسمیدها قادرند بوسیله انتقال «مواد ژنتیکی» (Transduction)، یعنی از طریق باکتریوفاژهایی که پلاسمیدها را در ماده ژنتیکی خود داخل نموده (که بویژه در مورد استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس متداول بوده)؛ یا بوسیله دگرگونی یا تحول / ترانسفورماسیون (Transformation)، یعنی انتقال مستقیم DNA، گسترش یابند.



شکل ۱۶- مکانیسم‌های انتقال پلاسمید و ترانسپوزون



۱- آمیزش یا الحاق (Conjugation) ۲- انتقال «ماده ژنتیکی» (Transduction)

۳- دگرگونی یا تحول (Transformation)

### • دریافت (اکتساب) ترانسپوزون‌ها (یا جابجاسازی):

جابجاسازی می‌تواند در هر ناحیه از پلاسمید (یا حتی کروموزوم) با همانندی و تجانس ساختاری بخشهای انتهایی توالی DNA قابل دخول اتفاق افتد.

این پدیده چگونگی قابلیت دریافت (اکتساب) ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را بوسیله باکتری‌هایی که از نظر سیر تکاملی (فیلوژنتیکی) بسیار متفاوت از باکتری‌های دهنده بوده، توصیف می‌نماید. هر جا که پلاسمید دهنده قادر به القا (دخول) یا همانندسازی نبوده، ترانسپوزون با دخول در پلاسمیدهای سلول گیرنده (رستور) این نقش را ایفا می‌نماید. برای مثال، این مورد برای انتقالات باکتریایی از آنتروکوکوس به استافیلوکوکوس، یا از آنتروباکتریاسه (اشریشیا کلی، سالمونلا، کلبسیلا) به پرودموناس یا به باکتری‌های بی‌هوازی اتفاق می‌افتد.

### • مقاومت وابسته به فنوتایپ:

در اشکال بالینی، منشأ اکثریت موارد مقاومت خارج کروموزومی است. مقاومت ممکن است از آغاز کامل بوده (استرپتومایسین، اسپیکینتومایسین)، یا ممکن است در طی مراحل تکمیل شود (بتا-لاکتام‌ها، ماکرولیدها، کینولون‌ها). همچنین، مقاومت ممکن است در خلال دوره درمان توسعه یابد. در مورد اخیر، چنانچه MIC اولیه پایین بوده، گاهی می‌توان بر مراحل اولیه مقاومت از طریق افزایش غلظت‌های بافتی بوسیله از دیاد دوزهای مصرفی فایق آمد.

در ارتباط با فشار بالای انتخاب، واضح است که مقاومت با واسطه پلاسمید به واسطه شیوه دریافت (اکتساب) آن بسیار بیشتر متداول است.

## ۱۲- پلاسمیدها و ترانسپوزون چیستند؟

### پلاسمیدها:

- پلاسمیدها مولکول‌های خارج کروموزومی متشکل از DNA حلزوری دوزشته‌ای با اندازه کوچک (یک دهیم تا یکم هزارم کروموزوم) بوده که قادرند بطور مستقل همانندسازی نموده بدون تغییر به نسل‌های متوالی باکتری‌ها منتقل شوند.
- برخلاف کروموزوم‌ها، وجود پلاسمیدها برای حیات باکتریوم ضروری نمی‌باشد. ژن‌های حمل شده بوسیله پلاسمیدها متحرک‌تر از ژن‌های کروموزومی بوده، و غالباً ترانسپوزون‌ها هستند (به زیر مراجعه شود).
- باکتری واحد می‌تواند چندین پلاسمید مختلف و نسخه‌های متعددی از همان پلاسمید را در خود جا داد؛ هر چند که برخی از پلاسمیدها با پلاسمیدهای دیگر موجود در همان باکتری نامازگاری داشته و در باکتری‌های متعلق به گونه‌های بسیار متفاوت قابل جدا هستند. برای مثال، پلاسمیدهای باکتری‌های گرم منفی قادر به انتقال در باکتری‌های گرم مثبت بوده‌اند اگرچه برعکس آن بطور نادر ممکن می‌باشد.
- پلاسمیدها حاوی طیف وسیعی از اطلاعات می‌باشند. آنها به باکتری توانایی داده تا با محیط خود (میزبان) طور دیگری سازگاری یابند. پلاسمیدهای حامل ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک پلاسمیدهای R (یا فاکتور R) بوده و می‌توانند بطور

همزمان حامل ژنهای مقاوم به چندین آنتی بیوتیک مختلف باشند یا حتی مقاومت در برابر مواد گندزداها (آمونوم چهار ظرفی، فلها، گولاراندلها) را توسعه بخشند. بویژه این توانایی در باسیلوس، آنتروکوکوس، پزودوموناس یا آنروباکتر پنونی توسعه یافته است.

**ترانسپوزون‌ها (پازن‌های جهنده):**

- ترانسپوزون‌ها رابط‌ها یا توالی‌های کوتاهی از DNA موجود در پلاسمید و گاهی در کروموزوم بوده که قادر به انتقال از یک DNA دهنده به یک DNA گیرنده، از یک پلاسمید به پلاسمید دیگر، از یک پلاسمید به کروموزوم و از کروموزوم به پلاسمید می‌باشد. یک پلاسمید می‌تواند چندین ترانسپوزون را در خود جا دهد.
- غالباً ترانسپوزون‌ها در نقاط حذف (Hot Points) در پلاسمیدها یا کروموزوم موضع‌گیری نموده، قطعی که آنها می‌توانند به‌سراوت به پلاسمید یا کروموزوم دیگر انتقال یابند. از آنجایی که بخشهای انتهایی ترانسپوزون‌ها تقریباً به تمامی همانند بوده، DNA گیرنده نباید شایعت زیادی به DNA دهنده داشته باشد.

جدول ۱۳ - مقاومت به آنتی بیوتیک برای هر خانواده‌ای از آنتی بیوتیک‌ها

مشاهدات	آنتی بیوتیک
مقاومت ذاتی: بی‌هوازی‌های اجباری	آمینوگلیکوزیدها
مقاومت با واسطه پلاسمید: در برخی موارد با برخی از آمینوگلیکوزیدهای دیگر، و همچنین آنتی بیوتیک‌های دیگر: آمپی سیلین، آموکسی سیلین، تتراسیکلین‌ها، سولفونامیدها، ما کرو لیدها، بطور متقاطع عمل می‌کنند.	
مقاومت ذاتی: میکروارگانسیم‌های فاقد دیواره سلولی: مایکو پلاسماها، کلامیدیا، ریکتزیا	بتا-لاکتام‌ها
مقاومت اکتسابی: معمولاً ناشی از غیرفعال سازی آنزیم (سنتز آنزیم‌های بتا-لاکتاماز)، مقاومت با واسطه پلاسمید یا کروموزوم.	
مقاومت ذاتی: باکتری‌های گرم مثبت	کولیسیتین
مقاومت اکتسابی: تنها برای مقاومت وابسته به کروموزوم. موارد وقوع بسیار اندک آن‌ها در سویه‌های جدا شده ممکن است از طریق قابلیت بقای کمتر آن‌ها در مقایسه با سویه‌های حساس قابل توصیف باشد.	
مقاومت ذاتی: بطور طبیعی تعداد کمی از باکتری‌ها مقاوم بوده، هر چند که باکتری‌های گرم مثبت و مایکو پلاسماها تنها حساسیت جزئی به کینولون‌های نسل اول و دوم نشان می‌دهند.	کینولون‌ها
مقاومت اکتسابی: تنها برای مقاومت وابسته به کروموزوم. عموماً میکروارگانسیم‌های مقاوم به کینولون‌های نسل سوم به کینولون‌های نسل اول و دوم	

جدول ۱۳ - ادامه: مقاومت به آنتی بیوتیک برای هر خانواده‌ای از آنتی بیوتیک‌ها

نیز مقاوم هستند. در مقابل، میکروارگانیسم‌های مقاوم به کینولون‌های نسل اول و دوم می‌توانند به کینولون‌های نسل سوم حساس باقی مانند.

خصوصیات ساختاری مشترک کینولون‌های نسل سوم، مقاومت متقاطع در داخل این تحت خانواده را تسهیل می‌نماید.

مقاومت مرتب با دیگر آنتی بیوتیک‌ها (پنی سیلین‌ها، تتراسیکلین‌ها) ممکن است ناشی از جهش‌هایی با نتیجه کاهش نفوذ کینولون‌ها در باکتریوم و پدید آمدن دفع فعال آنتی بیوتیک از داخل باکتری بوده باشد.

تتراسیکلین‌ها مقاومت ذاتی: بطور طبیعی تعداد کمی از باکتری‌ها مقاوم هستند. (آنتی بیوتیک‌های وسیع الظیف).

پزودوموناس در ارتباط با نفوذنا پذیری غشاء آن مقاوم است.

مقاومت اکتسابی: عمدتاً با واسطه پلاسمید: در نتیجه استفاده وسیع تتراسیکلین‌ها در پرورش طیور بسیار متداول است.

مقاومت متقاطع با پنی سیلین‌ها (کاهش نفوذ پذیری).

عموماً مقاومت در مقابل داکسی سیکلین کمتر از مقاومت در مقابل تتراسیکلین‌های دیگر است (کاربرد جدیدتر، قابلیت انحلال بیشتر در چربی، مقاومت متقاطع کمتر با تتراسیکلین‌های طبیعی).

تری متوپریم - مقاومت ذاتی: مایکوپلازماها، پزودوموناس،

سولفونامیدها کلوستریدیوم، استرپتوکوکوس.

مقاومت اکتسابی: مشابه مقاومت به سولفونامیدها و تری متوپریم

۱۳- کاربرد توأم آنتی بیوتیک‌ها و مقاومت: موافقان و مخالفان

**موافقان**

در موارد مقاومت وابسته به گروه‌بزرگ، مقابل ظهور سویه‌های جهش (مولدات) مقاوم مخالفت می‌نماید.

احتمال مشاهده مقاومت وابسته به گروه‌بزرگ در برابر دو آنتی بیوتیک با نتیجه احتمال ظهور جهش (مولدات) برای هر یک از دو آنتی بیوتیک‌ها صاف است. کاربرد توأم برای آنتی بیوتیک‌هایی با احتمال ظهور جهشهای بدلتبه متداول در مقابل آن‌ها چون تری متوپریم و کینولون‌ها، مورد تأیید می‌باشد. بعنوان مثال تری متوپریم را ممکن است بطور توأم با کوئیستین مورد استفاده قرار داد، چونکه آن‌ها کمتر با ظهور بسیار احتمالی در مقابل کوئیستین مقاومت نشان می‌دهند.

**مخالفان**

در موارد مقاومت با واسطه پلاسمید، مخالفت انتخاب سویه‌هایی با مقاومت چندگانه (Multi-resistant strains) و مورد عنوان داشت.



در ارتباط با احصال لثقل چندین ژن مقاوم، کاربرد نوام آنتی بیوتیکها در محافظت علیه ظهور مقاومت با واسطه پلاسمید بسیار کمتر مؤثر خواهد بود. در صورت استفاده نادرست از آنتی بیوتیکها (دوز کمتر، روش مصرف نامناسب، حتی آنها می توانند ظهور سویههایی با مقاومت چندگانه را مشوق باشند. از آنجا که باکتریهای دارای پلاسمیدهای حامل چندین ژن مختلف بطور آزادانه بوسیله ترکیب نوام آنتی بیوتیکها انتخاب می شوند، آنها نمی توانند تنها به دو آنتی بیوتیک مقاوم بوده بلکه به آنتی بیوتیکهای دیگر نیز مقاوم خواهند شد. مقاومت با واسطه پلاسمید ۱۹۰ مقاومت مشاهده شده در موارد بالینی را شامل شده انتخاب مشترک مقاومت که از کاربرد نامطول مقاوم آنتی بیوتیکها نتیجه شده، مخاطره بزرگی محسوب می شود.

#### ۴- عوامل مشوق توسعه مقاومت



عموماً، آنتی بیوتیکها از طریق مصرف خوراکی در طیور تجویز می شوند. در ارتباط با استفاده مکرر از آنتی بیوتیکها و به علت تماس آنها با جمعیت وسیع و متنوع باکتریها، ظهور مقاومت بسادگی تشویق می شود.

#### الف) روش های درمان با آنتی بیوتیکها

##### ● روش های با «مخاطره بالا» (High-risk)

– کاربرد سیستماتیک آنتی بیوتیکها برای پیشگیری از بیماریها (در مرغداری یا در مراحل جوجه کشی)، تغییرات متوالی در مولکولهای آنها بدون آزمایش حساسیت میکروارگانسیمها، یا مخلوط کردن آنتی بیوتیکها بطور تصادفی (راندوم) و کمتر از دوزاژ مصرفی، تماماً راههای بسیار مناسب و سریع ظهور مقاومت می باشند. دوره های درمان دراز مدت (که اغلب چندین هفته برای مرغان تخم گذار یا مادر بطول می انجامد) نیز در تولید مقاومت مؤثر بوده، ضمن آنکه در مورد مرغان مادر آلوده می تواند به گسترش مقاومت در جوجهها (نتایج بعدی) منجر شود. بالاخره، برخی روش های اختصاصی استفاده از آنتی بیوتیکها چون اسپری کردن (ابر / یا مه پاشی)، فرو بردن تخم مرغها در محلول آنتی بیوتیک و تزریق داخل تخم مرغی، هر چند که در علم مؤثر بوده، لیکن استفاده از آنها به روش نادرست ادامه یافته و می تواند مخاطرات دیگری (سمیت محیط زیست و غیره) را نیز موجب شود.

● استفاده از دوزاژ کمتر آنتی بیوتیکها به تولید غلظت های ناکافی برای جلوگیری از رشد یا نابودی میکروارگانسیمها (غلظت های کمتر از دوزهای درمانی) در بدن پرنده منجر شده، اما برای ظهور مقاومت کافی می باشند. این روش مصرف آنتی بیوتیک یک اشتباه متداول بوده که مقدار دوزاژ روزانه بدون در نظر گرفتن وزن زنده طیور تخمین زده شده، یا از طرفی دیگر مقدار مصرف آب یا دان روزانه کمتر از مقادیر واقعی برآورد می گردد. هم چنین استفاده از دوزاژ کمتر ممکن است تعمداً برای فرآورده های دارویی بویژه گران قیمت بکار گرفته شود.

#### ب) عوامل وابسته به آنتی بیوتیک:

● مقاومت با واسطه پلاسمید سریعتر از مقاومت وابسته به کروموزوم توسعه یافته، و تعداد موارد وقوع مقاومت کروموزومی از یک آنتی بیوتیک تا آنتی بیوتیک دیگر به حدی زیادی متغیر است. برای مثال، مقاومت به کولیستین بسیار بندرت توسعه یافته، که بدون تردید ناشی از قابلیت بقای ناچیز سویه های جهشی

(موانت) بوده؛ در حالی که فلوئورکینولون‌ها مقاومت کروموزومی بسیار سریع را موجب شده و سویه‌های با ثبات تری تولید می‌نمایند.

● **مقاومت متقاطع بین آنتی بیوتیک‌ها به همانندی مکانیسم‌های مقاومت (آنتی بیوتیک‌ها با شیوه‌های اثر مشابه و / یا ساختارهای مشابه بطور ساده تری تحت تاثیر مقاومت چندگانه قرار می‌گیرند)**، یا به تعیین کننده‌های ژنتیکی مقاومت وابسته است: برای مثال، با وجودی که تری متوپریم و استرپتومایسین از طریق مکانیسم‌های بسیار متفاوت مقاومت تحت تاثیر قرار گرفته؛ بعلت موضع‌گیری ژن‌های مقاومت مربوط به آن‌ها در توالی / یا ترادف مشابهی از DNA باکتری، مقاومت متقاطع نشان می‌دهند.

**۱۲- ظهور مقاومت برخی از باکتری‌ها مقاومت از باکتری‌های دیگر هستند**

در آنروباکتریامه و استافیلوکوکوس اورئوس مقاومت به مانگلیک، و بدو جات متغیر ورزسته به نوع میزان توسعه می‌یابد.

● آنروباکتریامه در بین این باکتری‌ها، مقاومترین مقاومت چندگانه در اتریشیا کلی و سالمونلا آنکون سویه‌های انسانی هر دو با کتری) انتقال می‌آید. سویه‌های انسانی اتریشیا کلی حساسیت بسیار بهتری را نسبت به سویه‌های حیوانی، یا توسعه مقاومت وسیع چندگانه، حفظ نموده‌اند. در سالمونلا نیز مقاومت چندگانه در هر دو سویه‌های انسانی و حیوانی (فئوکاتیپ مقاوم به ASCT - آنتی سلیبن - دامپتومایسین - کلر افلیکسل - تراسیکلین) توسعه یافته است.

● استافیلوکوکوس اورئوس (از نظر تاریخی، استافیلوکوکوس اورئوس اولین میکروارگانیسم با توسعه مقاومت در سطح وسیع بوده، و مشکلات مربوط به آن انگیزه تحقیق برای مولکول‌های جدید را فراهم ساخت. امروزه، در کشور فرانسه، ۱۹۰٪ از سویه‌های جدا شده از محیط‌های بیمارستانی (سویه‌های بیمارستانی) دارای مقاومت چندگانه بوده و خطرناکترین آن‌ها سویه‌های MRSA (استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سلیبن) می‌باشد. در حالی که، در خلال اواسط دهه ۱۹۸۰ شمسی سویه‌های MRSA به فلوئورکینولون حساس بوده، امروزه میزان حساسیت آن‌ها در برخی از بیمارستانها کمتر از ۱۲۰٪ است. با وجود این، در پرورش طیور حساسیت سویه‌ها به حد زیادی متغیر بوده، ولی ظهور کلی میزان بروز کم این میکروارگانیسم بدین معنی است که حساسیت آن به متی سلیبن‌های متعارف ادامه دارد.

**۵- کنترل مقاومت: استفاده منطقی از آنتی بیوتیک‌ها**

در بررسی‌های تجربی نشان داده شده که پس از یک مرحله اولیه ظهور مقاومت با سرعتی متغیر، میزان پایداری و ثبات آن در یک سطح به فشار انتخاب وابسته است. در تحت شرایط مطلوب، یعنی در صورت کاهش فشار انتخاب، مقاومت نیز بطور پیشرونده‌ای کاهش نشان خواهد داد. / بطور کلی، کاهش فشار انتخاب به معنی توقف مصرف آنتی بیوتیک نبوده، چونکه همیشه طیور بیمار نیازمند به درمان وجود خواهد داشت. راه‌حل مناسب را استفاده مؤثرتر این فرآورده‌های با ارزش تشکیل می‌دهد.



● **از طریق بکارگیری اقدامات اختیاری:** این اقدام حذف روش‌های با «مخاطره بالا» را، که در اکثر موارد برای جبران روش‌های نامناسب پرورش انجام شده، در برمی‌گیرد. در این رابطه، روش‌های تولید یکنواخت این وظیفه را آسانتر ساخته، چونکه دامپزشک قادر خواهد بود در ساختاری یکسان عمل نموده و نه تنها وضعیت بهداشتی مرغان مادر و گوسشتی (کنترل عمودی) را در یک مرکز پرورش، بلکه در تمامی مراکز

حوزه فعالیت خود در ناحیه جغرافیایی مشخص (کنترل افقی) تحت کنترل قرار دهد. بعداً دامپزشک می تواند از اجرای کامل مقررات مربوط به حفاظت حیاتی بعلاوه روش های مناسب درمان با آنتی بیوتیک ها اطمینان حاصل نموده، وضعیتی که دستیابی به آن در صورت برخورد انفرادی با هر مرکز پرورش به تنهایی بسیار مشکل خواهد بود.

● بطور غیرفعال، با بهبود شرایط بهداشتی: شرایط بهداشتی ممکن است در نتیجه عوامل متعددی، چون عوامل فصلی و اقتصادی، بهبود یابد. برای مثال، واضح است که کاهش تعداد کلی جمعیت و تراکم، و همچنین افزایش طول دوره خالی ماندن سالن (وقتی که سالنها بین دو دوره پرورش خالی باقی می ماند) بطور قابل ملاحظه ای به کاهش مصرف آنتی بیوتیک ها کمک خواهد کرد.

### الف) روش های مناسب: جداسازی باکتری و آنتی بیوگرام

● مخاطره اپیدمیولوژیک (احتمال زیاد وجود مقاومت) و مخاطره بالینی (تلفات شدید، انتشار سریع)، از عوامل مؤثر در تصمیم گیری به انجام آزمایش باکتری شناسی پیش از اجرای اولین مرحله درمان می باشند. در صورت شکست این مرحله درمانی، تعیین الگوی حساسیت به آنتی بیوتیک ها (که بعنوان آنتی بیوگرام شناخته می شود) بعوض تغییر کورکورانه به درمانی جدید ضروری بوده، چونکه در این صورت مخاطره ظهور مقاومت چندگانه بسیار زیاد خواهد بود.

● علاوه بر آن، نتایج آنتی بیوگرام باید ترجیحاً براساس مقادیر MIC، بعوض طبقه بندی «حساس - بینابینی - مقاوم» بیان شود (به فصل IV.ب.۳. مشکلات تفسیر آنتی بیوگرامها مراجعه شود). در صورتی که میکروارگانیزم (حتی در حالت حساس به دارو) دارای MIC بسیار نزدیک به غلظت های درمانی پایین تر بوده، دوزاژ دارو را می توان افزایش داد. در صورت شناخته شدن نزدیکی دوز درمانی به MIC، راه حل حتی مناسبتر را نیز افزایش دوزاژ دارو با دسترسی غلظت واقعی آن در بافت هدف تشکیل می دهد.

**۱۵- مکانیسم های باکتریایی کاهش رهنده مقاومت**

از نقطه نظر باکتری شناسی، مقاومت ممکن است به طرق زیر کاهش یابد:

از طریق جهشهای برگشتی یا معکوس (Reverse mutation). برای مقاومت وابسته به کروموزوم، همانند جهشهای اولیه، که وقوع آنها تصادفی و نادر است.

از طریق کاهش خودبخودی پلاسمیدها یا تراانسپوزون ها، برای مقاومت با واسطه پلاسمید؛ این کاهش بسیار سریع اتفاق افتاده و از نقطه نظر بالینی بعد از چند ماه بسیار قابل اهمیت می باشد.

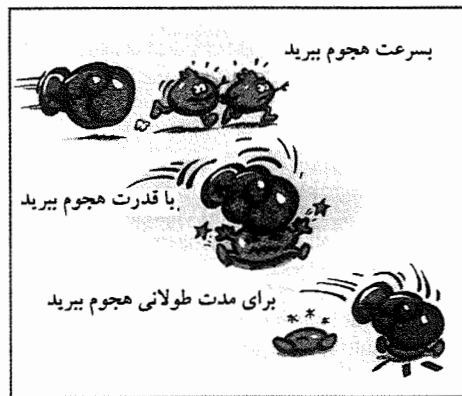
از طریق انتخاب متقابل باکتری های حساس بعوض باکتری های مقاومت:

در عدم حضور آنتی بیوتیک ها، کموندهای متابولیکی و ساختمانی موجب می شوند تا باکتری های مقاوم نسبت به سوبیه های دیگر از قابلیت تکثیر کمتری برخوردار باشند. برای مثال، این حالت در مورد باکتری های مقاوم از طریق کاهش نفوذپذیری آنها اتفاق افتاده، و در نتیجه از کاهش ورود مواد غذایی دستخوش تغییر می شوند. با وجود این، جهشهای جبرانی نیز ممکن است وقوع یافته که قابلیت بقای سوبیه های مقاوم را با حفظ مکانیسم مقاومت، افزایش می دهد.

ب) برنامه مؤثر درمان

در صورت امکان موارد زیر مراعات شود:

- از مصرف مؤثرترین آنتی بیوتیک‌ها (جدیدترین) و یا آن‌هایی که بیشترین مقاومت را بعنوان آخرین راه چاره تولید کرده، خودداری شود. بعضی از مولکول‌ها، حتی با وجود تولید مکانیسم‌های مقاومت با واسطه پلاسمید بسیار سریع، قادرند سطوح عالی حساسیت باکتریایی خود را حفظ نموده، مشروط بر اینکه برای موارد اختصاصی در نظر گرفته شوند (بعنوان مثال، آمینوگلیکوزیدها، که بویژه در درمان تزریقی عفونت‌های ناشی از کلی باکتری یا پاستورلاها مؤثر می‌باشند).
- در صورت لزوم (اما نه بطور سیستماتیک) مخلوط توأم آنتی بیوتیک‌ها با اثر بر هم افزایی (سینرژتیک) مورد استفاده قرار گیرد. از مخلوط آنتی بیوتیک‌ها بطور تصادفی استفاده نشده، بلکه انتخاب براساس شواهد بالینی و فاکتورهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها صورت گیرد.
- درمان بسرعت انجام پذیرفته، بطوری که تشکیل پرگنه باکتریایی را محدود سازد: هرچه اندازه باکتری‌های تلقیحی بیشتر باشد، احتمال ظهور سویه‌های جهشی (موتانت‌ها) بالاتر خواهد بود.
- دوزهای درمانی مورد توصیه مراعات شده و بدرستی و دقت براساس وزن زنده پرندگان محاسبه شود؛ به غیر از مورد اختصاصی جوجه‌ها که دوز بالاتر ۲ تا ۳ برابر نسبت به دوزاژ براساس وزن باید در نظر گرفته شود (به فصل III. د.۱ - آنتی بیوتراپی در جوجه‌ها مراجعه شود).
- دوزاژ داروها با نوع اثر آنتی بیوتیک (وابسته به زمان - یا دوز) تطبیق داده شود (به فصل III. ب. ۵. دوزاژ داروها، مراجعه شود).
- از دوره‌های درمانی بسیار کوتاه مدت (بعنوان مثال، به محض برطرف شدن نشانی‌ها، درمان قطع نشود) یا بسیار طولانی (برای مدت چند هفته) اجتناب شود.
- بالاخره، از روش‌های مخاطره‌آمیز ظهور یا انتشار مقاومت چون: اسپری کردن (ابر / یا مه پاشی)، فرو بردن تخم مرغ در محلول آنتی بیوتیک یا تزریق داخل تخم مرغ، استفاده نشود.



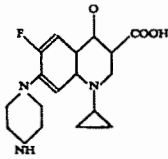
شکل ۱۷ - درمان با آنتی بیوتیک: به سرعت، قاطع و برای مدت زمان طولانی حمله شود

### ج) محدودسازی استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها:

در صورت رعایت موارد زیر امکان‌پذیر خواهد بود:

- اقدامات سترون‌سازی و بهداشتی، بویژه بعنوان روش برخورد با حاملین عامل بیماری بدون علائم بالینی (بعنوان مثال، جوجه در مرحله شروع پرورش) تقویت شود.
- واکسیناسیون به موقع، بویژه واکسیناسیون علیه سالمونلاها (که میزان بروز سالمونلوزیس را کاهش داده، اما برای حاملین تأثیری ندارد)، رینوتراکتیت عفونی (که مخاطرات ناشی از کلی‌باسیلوزیس تنفسی را محدود می‌سازد) یا واکسیناسیون نیوکاسل (به منظور اجتناب از واکنش‌های بعد از واکسن، سویه غیر بیماری‌زا انتخاب شود) انجام گیرد.

### ۶- کینولون‌ها: آنتی‌بیوتیک‌هایی با نیاز به مراقبت دقیق



کینولون‌ها که از اواخر دهه ۱۹۸۰ به حد وسیعی در پرورش طیور مورد استفاده قرار گرفته، در طب انسانی نیز در ارتباط با درمان ژنونوزهای مهمی چون شیگلوزیس یا تب تیفوئید از اهمیت زیادی برخوردارند. کینولون اصلی سپیروفلوکساسین

(Ciprofloxacin) بوده (فرمول آن نشان داده شده) که متابولیت فعال انروفلوکساسین (Enrofloxacin)

می‌باشد. مقاومت به این نوع از داروی ضد عفونت بویژه تحت مراقبت دقیق بوده است:

مولکول مورد نظر بعنوان تولید کننده مخازن میکروارگانیسم‌هایی با «مقاومت سطح پایین» بوده، که متعاقباً می‌تواند مراحل‌هایی مقاومت را در بیماران تحت درمان کسب نماید.

#### الف) مکانیسم‌های مقاومت به کینولون‌ها

کینولون‌ها با اتصال به آنزیم‌های مسئول همانند سازی DNA، و بالتیجه از طریق سنتز پروتئین‌های غیر طبیعی و ممانعت از تقسیم سلولی، نابودی باکتری‌ها را موجب می‌گردند. کینولون‌ها مقاومت با واسطه پلاسمید را باعث نمی‌شوند. تنها مقاومت ممکن کروموزومی بوده، که از طریق جهش (موتاسیون) ایجاد می‌شود. مقاومت از طریق تغییراتی در گیرندگی آنزیم به کینولون تولید شده، تغییر یکه در چند مرحله زیر اتفاق می‌افتد:

#### - تغییر گیرندگی به آنزیم ژیراز DNA از طریق جهش ژن Gyr A:

از نظر ژنتیکی، زیر واحدهای A و B سازنده ژیراز DNA بوسیله دو ژن به اسامی Gyr A و Gyr B رمزدار می‌شوند. جهش ژن Gyr A متداولتر بوده و احتمالاً در چندین سطح اتفاق می‌افتد؛ جهش به تولید مقاومت متقاطع در مقابل تمامی کینولون‌ها، و متعاقباً مقادیر بالاتر MIC، منجر می‌شود. با وجود این، جهش‌های ژن Gyr A از طریق خود آن‌ها قادر نیست MIC بالای به ثبت رسیده برای برخی از سویه‌های سالمونلاها را توصیف نماید. بررسی‌ها نشان داده‌اند که مواضع جهش در کروموزوم QRDR - ناحیه تعیین کننده مقاومت به کینولون - "Quinolone resistance - determining region" به این ژن محدود نمی‌شود.

#### - تغییر گیرندگی به آنزیم توپوایزومر از IV از طریق جهش ژن Par C:

ژن Par C سنتز آنزیم توپوایزومر از IV ساخته شده از زیر واحدهای C و E، و با وظیفه‌ای مشابه ژیراز



DNA، را رمزدار می‌کند. این آنزیم برای اشریشیا کلی، سالمونلاتیفی موریوم، نیسر یا گونوره آ و استافیلوکوکوس اورئوس متداول است. جهش زیر واحدهای C به سطوح بالایی از مقاومت منجر می‌شود: غلظت‌های مورد نیاز برای کاهش اثر تلاشی یا «جداسازی حلقه زنجیر» توپوایزومر از IV (یعنی، از بین بردن ساختار متراکم زنجیره آنزیم) هشت برابر بیشتر از غلظت‌های بازدارنده فعالیت ژیراز DNA اشریشیا کلی می‌باشد.

- مکانیسم‌های دیگری نیز توصیف شده، اما به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته‌اند، از جمله: کاهش در تعداد پورین‌های دیواره سلولی که ورود کینولون‌ها را به داخل باکتری امکان‌پذیر می‌سازند، و پدیده دفع فعال کینولون‌ها از داخل باکتری را، شامل می‌شوند. این پدیده‌ها قابل اهمیت بوده؛ چونکه آن‌ها ممکن است مقاومت مربوط به دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها، با نفوذ در دیواره سلولی باکتری قبل از اعمال اثر، را توصیف نمایند (بعنوان مثال، پنی‌سیلین‌ها، تتراسیکلین‌ها).

ب) عوامل مشوق ظهور مقاومت به کینولون‌ها:

- عوامل غیر اختصاصی برای کینولون‌ها (جدول ۱۴): ترکیبی از دوز کم دار و موارد مصرف زیاد: در بررسی آزمایشگاهی (Ceva, 1996) بیست سویه اشریشیا کلی، هر سویه بیست مرتبه متوالی در محیط کشت حاوی غلظت کمتر از مقدار بازدارنده فلومه کوئین یا ایزوفلوکساسین (۰/۵ برابر MIC اولیه برای هر آنتی‌بیوتیک) کشت داده شد. پس از بیستمین مرتبه کشت پی در پی، افزایش ۲۸ تا ۳۰ برابر در میزان MIC هر آنتی‌بیوتیک مشاهده گردید (جدول ۱۴).

- عوامل اختصاصی برای کینولون‌ها: مقاومت متقاطع (جدول ۱۵):

مقاومت نسبت به کینولون‌های نسل سوم برای کینولون‌های نسل‌های پیشین نیز مشاهده شده، در حالی که برعکس آن تنها بطور جزئی اتفاق می‌افتد. در بررسی مشابه بررسی فوق الذکر، مشاهده گردید که پس از ۲۰ کشت پی در پی بر روی محیط حاوی فلومه کوئین، MIC 90 انروفلوکساسین به میزان ۱۳ برابر افزایش یافته؛ در حالی که بعد از ۲۰ کشت پی در پی بر روی محیط حاوی انروفلوکساسین، MIC 90 فلومه کوئین به میزان ۷۷ برابر افزایش نشان داد. باید اضافه نمود که همانندی ساختاری بالای بین کینولون‌های نسل سوم، مقاومت متقاطع بین مشتقات مختلف را تسهیل می‌نماید. بنابراین، به منظور اطمینان از برنامه صحیح مجموعه داروهای درمانی، استفاده از کینولون‌های نسل سوم باید تا حد امکان برای درمان شدیدترین موارد حفظ شود.

جدول ۱۴ - تأثیرات ناشی از کشتهای پی در پی در محیطهای حاوی کینولون‌ها بر روی MIC مربوط به اشربیشیاکلی: مقاومت متشابه (بررسی Ceva، ۱۹۹۶)

		انروفلوکساسین		فلومه کوئین	
MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50
0.25	0.03	2.5	0.4	مقدار اولیه (میکروگرم/ میلی لیتر)	
		53.8	20.2	مقدار حاصله پس از بیست مرتبه کشت پی در پی	
		(x21.5)	(x50.5)	(چند برابر مقدار اولیه)	
7	0.8			برای انروفلوکساسین	
(x27.8)	(x26.3)				

جدول ۱۵ - تأثیرات ناشی از کشتهای پی در پی در محیطهای حاوی کینولون‌ها بر روی MIC مربوط به اشربیشیاکلی: مقاومت متقاطع (بررسی Ceva، ۱۹۹۶)

		انروفلوکساسین		فلومه کوئین	
MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50
0.25	0.03	2.5	0.4	مقدار اولیه (میکروگرم/ میلی لیتر)	
3.28	1			مقدار حاصله پس از بیست مرتبه کشت پی در پی (چند برابر مقدار اولیه)	
(x13.1)	(x33.3)				
		194	12.7	برای انروفلوکساسین	
		(x77.6)	(x13.8)		

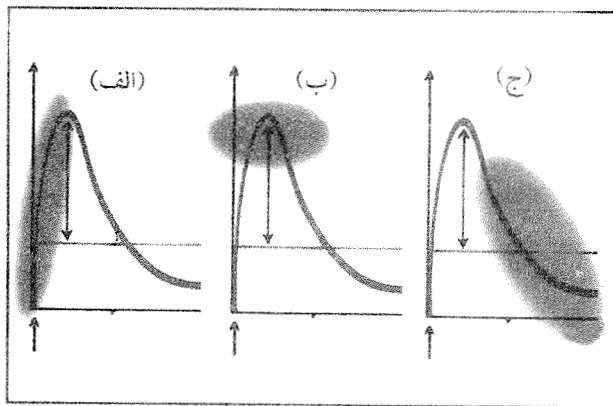
### نکات مورد توجه

- باکتری‌ها از قابلیت توسعه مکانیسم‌های بسیار مؤثر مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها برخوردار بوده؛ و این سازگاری تنها از طریق فشار انتخاب ترغیب می‌شود. علاوه بر این، مجموعه داروهای درمانی قابل دسترسی دامپزشک تنها در حد اندکی بهبود یافته، و در برخی موارد حتی بعلت محدودیت‌های قانونی کاهش داشته است.
- نتیجتاً، تنها راه تداوم درمان حیوانات در آینده با فرآورده‌های دارویی مؤثر امروز، حفظ کارایی آن‌ها از طریق استفاده به «روش‌های صحیح درمانی» خواهد بود. هرچند که این پیام تازه نبوده، به منظور اطمینان از مراعات روش‌های صحیح درمانی باید تلاش‌هایی صورت پذیرد.
- شماری از اقدامات ساده ممکن است در دستیابی به این هدف مؤثر باشند. اولین اقدام را آگاه‌سازی هدف‌دار دامپزشکان و مرغداران از نتایج «عادات بد و نادرست» در مصرف داروها شامل شده، بطوری که تدریجاً این عادات کنار گذاشته شود. در عین حال، استفاده وسیعتر و مکرر از آنتی‌بیوگرام، و توجه بیشتر به جزئیات در تجویز داروهای درمانی (طول دوره درمان، دوزاژ مصرفی) به کاهش تدریجی میزان وقوع مقاومت منجر خواهد شد.

### د- مکانیسم آنتی بیوتیک‌ها در بدن موجود زنده

بعد از تجویز یک آنتی بیوتیک، دستیابی به غلظت‌های اجزاء مؤثر به متابولیسم آن در بدن حیوان، یعنی به فارماکوکینتیک آن، وابسته است. باید بین سه فرآیند: جذب، توزیع، و بالاخره دفع، تمایز قایل شد. (شکل ۱۸).

- در آغاز، تمامی سه فرآیند بطور هم زمان اتفاق می افتد (الف).
- بعداً، پس از خاتمه فرآیند جذب، تنها فرآیندهای توزیع و دفع وقوع می یابند (ب).
- بالاخره، توزیع فرآورده دارویی خاتمه یافته، و گرایش در جهت حالت تعادل پیش می رود: از این مرحله به بعد تنها فرآیند دفع باقی می ماند (ج).



شکل ۱۸ فرآیندهای فارماکوکینتیک یک آنتی بیوتیک

### ۱۶- پارامترهای ضروری فارماکوکینتیک یک فرآورده دارویی

#### نیمه عمر حذف (دفع دارو) $(T_{1/2}^{(D)})$ - Elimination half-life $(T_{1/2}^{(D)})$

در ارتباط با ارزش بالای نیمه عمر حذف دارو از نظر بیانی، متداولترین پارامتر مورد استفاده می باشد. نیمه عمر حذف به مدت زمان مورد نیاز برای به نصف رسیدن غلظت آنتی بیوتیک در خون (وقتی که حالت تعادل ایجاد شده) اطلاق می گردد. با وجود این، ارزش این پارامتر برای توصیف وقوع فرآیندهای بدن موجود زنده محدود بود، چون به پارامترهای فارماکوکینتیک دیگر و ویژه حجم‌های زمایش (یا گساری) خون و توزیع دارو وابسته است. خصوصاً نیمه عمر مشاهده شده در طیور که تاخیر از موارد به ثبت رسیده در پستانداران است.

#### زمایش (یا گساری) از خون $(CI)$ - Blood clearance

زمایش یا گساری به حجم مرفوضی از پلاسما یا تصفیه کامل از آنتی بیوتیک در واحد زمان اطلاق می شود؛ از این رو، میزان جریان خونی است که بر حسب لیتر دقیقه کیلوگرم بیان می گردد. ارزش ضمنی این پارامتر در تعیین دوزهای دارویی مصرفی برای یک گونه به گونه‌های دیگر قرار گرفته است. برای مثال، دوز (یوگلسون) = دوز (امریخ) زمایش از خون (یوگلسون) ازمایش از خون (امریخ) علاوه بر این، با یکبارگیری رابطه‌های اندازه گیری رشد (آنتوژنیک) بین زمایش خون و وزن بدن، امکان تخمین زمایش در یک گونه معین بر اساس معیار گونه دیگر وجود خواهد داشت. بنابراین، در ارتباط با تعیین دوز آنتی بیوتیکه این پارامتر بسیار ارزشمند است.

**۱۶- ابعاد پارامترهای ضروری فارماکوکینتیک یک فرآورده دارویی**

**حجم توزیع شده (DV) - Distribution volume**

حجم توزیع شده بر مبنای لیتر اکیلوگرم بیان شده و برحسب لازم برای تطابق مقدار کلی آنتی بیوتیک تجویزی به غلظت مساوی با غلظت در پلازما دالات دارد. هرچند که این حجم به تمامیت فیزیولوژیک واقعی مربوط نبوده از ارزش عملی و عمده‌ای در ارتباط با امکان مقایسه مولکول‌های بسیار متفاوت بر اساس یک معیار استاندارد برخوردار است. هرچه این حجم بالاتر باشد قابلیت نشست و بخش دارو در سنج بیشتر خواهد بود.

- آنتی بیوتیک‌های اسیدی، با توزیع خارج سلولی غالب، حجم توزیعی کم در حد یک لیتر اکیلوگرم یا کمتر دارند.
- آنتی بیوتیک‌های قلیایی، با توزیع داخل سلولی غالب، حجم توزیعی زیاد و اغلب بیشتر از یک لیتر اکیلوگرم دارند.

در اصل، طول دوره اثر آنتی بیوتیک در یک عضو بر اساس نیروهای محرکه (کنی تیکهای) خون مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. چنانچه آنتی بیوتیک مورد نظر از حجم توزیع کمی برخوردار بوده (اصداً موضع‌گیری در خون)، این دوره باید کاهش یابد و چنانچه داروی مورد نظر از حجم توزیعی بالایی برخوردار بوده (اصداً موضع‌گیری خارج عروقی)، طول این دوره باید افزایش یابد.

**میانگین (یا حد متوسط) زمان باقی ماندن دارو در بدن (MRT) Mean residence time**

به مدت زمان متوسطی اطلاق می‌شود که آنتی بیوتیک در بدن موجود زنده دوام می‌یابد. این مدت زمان یک پارامتر آماری بوده که فرآیندهای مؤثر بر توزیع و دفع آنتی بیوتیک را مورد توجه قرار می‌دهد.

### ۱- جذب و دسترسی حیاتی

آنتی بیوتیک جهت اعمال اثر خود بر اعضای هدف باید ابتدا وارد جریان عمومی خون شده و بعد به مواضع اثر خود انتقال یابد. آنتی بیوتیک‌ها پس از ورود در جریان خون، صرف‌نظر از روش اصلی تجویز، به طریق مشابهی عمل می‌نمایند.

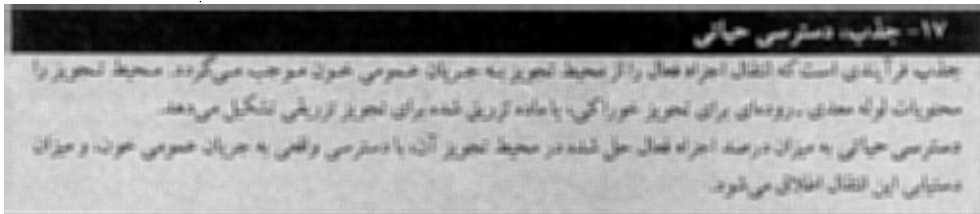
### الف) تجویز از طریق آب آشامیدنی

- در ارتباط با قابلیت جذب یک ماده تنها در شکل محلول آن، جذب فرآورده‌های دارویی در شکل مایع یا نمک‌های محلول تسهیل می‌شود.
- اساساً پیش روی آب بلعیده شده تحت تأثیر نیروی کشش صورت می‌پذیرد. انقباضات دودی سریع لوله گوارش آب را سریعاً به روده منتقل نموده، که در آن اجزاء فعال دارو جذب می‌شوند. در تجویز آنتی بیوتیک از طریق آب آشامیدنی، از جذب گوارشی آن مستقل از وضعیت پر بودن چینه دان اطمینان حاصل شده، و از این رو جذب یکنواخت صورت می‌گیرد. عموماً غلظت‌های حداکثر پلازما در خلال ۱/۵ تا ۲ ساعت پس از مصرف دارو بدست می‌آید.
- با وجود این، وضعیت فیزیو-پاتولوژیک حیوان در این زمان تأثیر داشته؛ در صورت کم آبی و از دست رفتن آب بدن پرنده، جریان خون کاهش یافته و جذب اجزاء فعال دارو کندتر خواهد بود.

### ب) تجویز از طریق دان

- به هنگام خالی بودن سنگدان (حیوان گرسنه)، غذای بلعیده شده مستقیماً وارد پروانتریکول (پیش معده) می‌شود؛ در صورت پر بودن سنگدان، مواد غذایی در داخل چینه دان انباشته می‌گردد.
- معمولاً اجزاء فعال یک آنتی بیوتیک برای مدتی مشخص در چینه دان باقی مانده و تا ورود توده غذایی به

روده آزاد نمی‌شود. در ارتباط با زمان متغیر باقی ماندن مواد غذایی در چینه دان (۳۰ دقیقه تا ۶ ساعت)، جذب فرآورده دارویی بطور یکنواخت صورت نخواهد گرفت. در مقایسه با تجویز از طریق آب آشامیدنی، میزان اوج دارو در پلاسما به تأخیر افتاده و بیشتر انحنا خواهد داشت. علاوه بر آن، گاهی دسترسی حیاتی ممکن است بوسیله عوامل مختلفی کاهش یابد؛ از جمله: موارد غیرفعال سازی (پنی سیلین G، اریترومايسين) یا ترکیب (کلر تتراسیکلین) بوسیله PH اسیدی پرووانتریکول (پیش معده)، و تشکیل ساختمان حلقوی آلی با کاتیون‌های دوز ظرفیتی (تتراسیکلین‌ها) اتفاق می‌افتد. تأثیر این عوامل، اهمیت شکل دارویی مناسب را در رویه مصرف اجزاء فعال دارو مورد تأکید قرار می‌دهد.



جدول ۱۶- مبنای فیزیولوژیکی جذب و نتایج فارماکوکینتیک تجویز خوراکی

عضو	مشخصات	نتایج فارماکوکینتیک
چینه دان	محیط کمی اسیدی	جذب اسیدها و بازهای ضعیف در اشکال اتصالی (فرآیند انتشار غیر یونی) تسهیل می‌سازد. ترسیب کلر تتراسیکلین در PH اسیدی و کاهش در میزان جذب.
	موضعی با فعالیت	تأخیر در آزاد شدن فرآورده دارویی و جذب غیر یکنواخت؛ تغییر در
	حرکتی نامنظم	زمان مورد نیاز برای دستیابی به غلظت حداکثر در ارتباط با الگوی مصرف آب/دان (مصرف دانه غلات با اجزاء فعال دارو)
معده غده ای	محیط بشدت اسیدی	غسیر فعال شدن جزئی برخی از آنتی بیوتیک‌ها (پنی سیلین G، اریترومايسين، کلر تتراسیکلین).
روده	محل جذب اصلی فرآورده‌های دارویی باهداف انتشار از طریق گردش خون.	عموماً اوج دارو در پلاسما به فاصله ۱/۵ تا ۲ ساعت پس از مصرف اتفاق می‌افتد. در برخی موارد (اختلاف در جذب)، اشکال در جذب می‌تواند از دستیابی غلظت‌های مؤثر پلاسما جلوگیری نماید.

### ج) تجویز از راه تزریقی

- راه تزریقی (داخل عضلانی یا زیرجلدی) امکان استفاده از آنتی بیوتیک‌های بسیار مؤثر با عدم جذب ساده آن‌ها از طریق گوارشی چون کولیستین یا آمینوگلیکوزیدها را فراهم می‌سازد.
- به دلایل دقیقاً درمانی، تزریق مطلوب باید در عضله سینه بعوض ران انجام شود. انتخاب عضله سینه به آن دلیل است که رگهای خونی بخش خلفی بدن در خون رسانی کلیه‌ها دخالت داشته، و نتیجتاً اولین محل

ورود آنتی بیوتیک کلیه بوده، که بخشی از آن حذف می شود (تأثیر عبور اولیه). (هم چنین به جدول ۳۴ مراجعه شود). علاوه بر آن، مخاطره کمتری از ایجاد ضایعه در عضله سینه وجود دارد. با وجود این، این انتخاب در جوجه های گوشتی قابل تردید بوده، چونکه بقایای ضایعات ناشی از تزریق در گوشت سینه باقی خواهد ماند.

● اجزاء فعال آنتی بیوتیک تنها در صورت محلول در مایع بافت هم بند زیرجلدی یا داخل عضلانی قابل جذب بوده، که مستلزم آن است اجزاء فعال آنتی بیوتیک حداقل بطور جزئی در آب محلول باشند. آنتی بیوتیک پس از محلول شدن در مایع خارج سلولی، از طریق انتشار غیرفعال یا بوسیله پالایش (فیلتراسیون) جذب می شود. چنانچه اجزاء فعال آنتی بیوتیک تنها بطور جزئی در آب محلول باشند (بعنوان مثال، در مورد مایعات تعلیقی یا محلولهای روغنی)، بصورت اشکال ذخیره در موضع تزریق باقی مانده و تدریجاً آزاد می شوند.

● از آنجایی که عموماً حجم های تزریقی در مقایسه با اندازه پرنده زیاد بوده، ضایعاتی چون نکروزهای ناشی از تتراسیکلین ها و سولفونامیدها ممکن است در موضع تزریق ظاهر شود. همچنین، این ضایعات ممکن است به تجزیه یا محدودسازی اجزاء فعال منجر شده، که دسترسی حیاتی کلی را کاهش خواهد داد.

**۱۸- ضرورت حاکم بر انتقال آنتی بیوتیکها از غشاهای بیولوژیکی**

غشاهای بیولوژیکی مولکول از جنس لیپید (چربی) بوده که نواحی مایع با PPIهای مختلف را از هم جدا نموده و دسترسی به آنها از طریق منافذ آبدار امکان پذیر می باشد. مکانیسم های عمومی انتقال از غشا در مورد آنتی بیوتیکها نیز صادق بوده، و از این رویه خواص فیزیکوشیمیایی افرادی هر آنتی بیوتیک وابسته است (جدول ۱۷).

**قابلیت انحلال در چربی / قابلیت انحلال در آب**

با وجودی که در کسب اطمینان از حل شدن آنتی بیوتیک، میزان قابلیت انحلال آن در آب همیشه ضروری بوده قابلیت انحلال در چربی از اهمیت بیشتری برخوردار بوده، چونکه تنها شکل محلول در چربی آنتی بیوتیک قادر به عبور از غشاهای بیولوژیکی می باشد. اتصال به پروتئین های پلاسما، قابلیت انحلال در مایعات فیزیولوژیکی را افزایش می دهد.

**ماهیت اسیدی/قلیایی**

آنتی بیوتیکها از ماهیت اسیدها یا بازها برخوردار بوده و در اشکال یونیزه (Ionized form-IF) یا غیر یونیزه (Unionized form - UIF) یافت می شوند. تنها اشکال غیر یونیزه به پروتئین های پلاسما اتصال نیافته و قابل عبور از غشاهای بیولوژیکی می باشند. PKa حدی از PPI بوده که در آن استهای مساوی از این دو شکل (IF = UIF) وجود دارند. برای یک اسید، چنانچه PPI پایین تر از PKa باشد، اشکال غیر یونیزه (UIF) نقش غالب پیدا می کند (او هر چه PPI اسیدی تر شود، اشکال یونیزه - IF بیشتر کاهش می یابد). برای یک باز قلیایی، چنانچه PPI بالاتر از PKa باشد، اشکال غیر یونیزه (UIF) حالت غالب خواهد داشت (او هر چه PPI قلیایی تر شود، اشکال یونیزه - IF بیشتر کاهش می یابد).

مولکولهای آمفوتریک دارای هر دو خاصیت اسید و باز از هر دو طبقه اسیدی و قلیایی برخوردار بوده که یکی از آنها بر دیگری غلبه دارد. این ویژگی بر قابلیت دسترسی اشکال غیر یونیزه (UIF) بدون توجه به PPI افزوده، و از این رو انتشار بیشتر در بافتها را امکان پذیر می سازد.

**وزن مولکولی**

آنتی بیوتیکها در ارتباط با اندازه مولکولی بالنسبه بزرگ آنها توجه مولار یا مولکول گرم در لیتر حدود ۱۲۰۰ تا ۱۰۰۰ گرم) از طریق منافذ غشایی قابل پالایش شدن (فیلتر) نموده، بلکه در خلال پالایش (فیلتراسیون) گلو مرنولی کلیه در کلیه ها، و همچنین در مواردی خاص، پالیده (فیلتر) می شوند. برای مثال، گولیسین از طریق لوله صفی - رودهای جوجه در خلال ۲ تا ۳ روز اولیه زندگی جوجه جذب می شود، چونکه این تیوم دارم رودهای هنوز بطور جزئی قابل نفوذ می باشد.

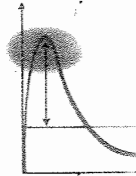
جدول ۱۷- قابلیت انحلال در چربی و PKa تعدادی از آنتی بیوتیک‌ها

آنتی بیوتیک	pKa	قابلیت انحلال در چربی
ماکرو لیدها (و مولکول‌های وابسته)	۷/۱-۸/۹	بالا
داکسی سیکلین	۹/۵*	بالا
تری متوپریم	۶/۶	بالا
فلومنه کوئین	۵/۹	بالا
آموکسی سیلین	۲/۷	متوسط
تتراسیکلین‌ها	۹/۷-۹/۱*	متوسط
سولفونامیدها	۶/۱-۷/۴	متوسط
اسید اوکسولونیک	۶	متوسط
انزوفلوکسازین	۶*	بالا
آمینو گلیکوزیدها	۷/۲-۸/۷	پایین
آمپی سیلین	۲/۷	پایین
کولیسیتین	۱۰/۴	پایین

\* خواص آمفوتریک (اسیدوفلیا)

## ۲- توزیع در خون و نسوج

توزیع یا انتشار فرآیندی است که بدان وسیله آنتی بیوتیک به تمامی نسوج و اعضا پخش می‌شود. خون بافتی اختصاصی متشکل از اجزاء مختلف (گلبولهای قرمز، گلبولهای سفید، و غیره) و پروتئین‌های پلاسما می‌باشد. اتصال به پروتئین مکانیسمی است که آنتی بیوتیک را قادر ساخته تا به پروتئین‌های پلاسما اتصال یابد.



### الف) انتقال در داخل پلاسما

- اجزاء فعال آنتی بیوتیک پس از دسترسی به جریان عمومی خون در دو شکل شامل: شکل آزاد و شکل متصل به پروتئین‌های پلاسما یافت می‌شوند. حالت تعادل بین این دو شکل وجود داشته و نسبت غلظت آن‌ها در خون ثابت است.
- شکل آزاد تنها شکل فعال آنتی بیوتیک است. جزء اتصال یافته شکل مؤثری است که آنتی بیوتیک می‌تواند در پلاسما انتقال یافته یا ذخیره شود. این ترکیب غیر فعال بوده، و تدریجاً مقدار مشخصی از جزء فعال را آزاد نموده که در بافت‌ها انتشار یافته یا دفع می‌شود.
- عموماً، فرآورده‌های دارویی با اتصال ضعیف از تأثیر سریعتری برخوردار بوده، لیکن مدت زمان کوتاهتری نیز دوام می‌یابند. در حالی که فرآورده‌های دارویی با اتصال قوی به سرعت کمتری اثر نموده، اما در زمان طولانی‌تری حفظ می‌شوند (جدول ۱۸). قابل توجه است که این مقایسه تنها برای روش مشابه تجویز داروها صادق است. برای مثال، کولیسیتین یا آمینو گلیکوزیدها، با تجویز از راه تزریقی، رانمی‌توان با ماکرو لیدهای خوراکی مقایسه کرد.

جدول ۱۸ - میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما برای برخی از آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در طیور	
میزان اتصال	آنتی بیوتیک
پایین (یا ضعیف) (کمتر از ۳۰٪)	فلومه کوئین انروفلوکسازین آموکسی سیلین
متوسط (۷۰-۵۰٪)	اکسی تتراسیکلین داکسی سیکلین ماکرو لیدها سولفامرازین، سولفادیمیدین سولفادiazین
بالا (یا قوی) ۸۰٪ یا بیشتر	جنتامایسین کولیسیتین داکسی سیکلین سولفادی متوکسین

### ب) توزیع (انتشار) در بافت‌ها

- عموماً، چنانچه ماده ضد عفونت از میزان ضعیف اتصال به پروتئین‌های پلاسما، گرایش زیاد اتصال به پروتئین‌های بافتی و قابلیت انحلال در چربی مناسبی برخوردار باشد، بهتر پخش می‌شود.
- برخی از آنتی بیوتیک‌ها، بویژه ماکرو لیدها، می‌توانند در نتیجه تجمع داخل سلولی به غلظت‌های بالایی در پارانشیم برسند. ترشحات برونشial و تناسلی نیز می‌توانند به میزانی حتی بیش از میزان اتصال به پلاسما، به آنتی بیوتیک‌ها متصل شوند. در مقابل، ماهیت برخی از بافت‌ها (مخ و مخچه، مایع مفصلی، مایع زلالیه) طوری است که اتصال آنتی بیوتیک‌ها با آن‌ها بسیار مشکل است.
- در بافت‌هایی با خون رسانی مناسب (کبد کلیه‌ها، قلب، ریه‌ها، مغز)، عموماً غلظت‌های آنتی بیوتیک‌ها، بویژه برای ضد عفونت‌هایی با گرایش به بافت‌ها (ماکرو لیدها، تتراسیکلین‌ها)، در سطح بالا خواهد بود. در مورد التهاب حاد، میزان خون رسانی افزایش یافته، و نتیجتاً غلظت آنتی بیوتیک در بافت‌ها بالاتر از آن در حیوان سالم بوده مشروط بر اینکه مانعی در راه پخش (فیبرین، چرک، نکروز) وجود نداشته باشد.
- در بافت‌هایی با خون رسانی کم (پوست، بافت عضلانی اسکلت بندی، چربی)، عموماً غلظت‌ها در سطح پایینی بوده، مگر اینکه گرایش خاصی (بعنوان مثال، چربی برای مواد قابل حل در چربی) موجود باشد.
- در پرندگان، عموماً بالاترین غلظت‌ها، در اعضای دفعی (کبد و کلیه‌ها) یافت می‌شود. میزان اتصال آنتی بیوتیک‌ها به بافت‌ها در پرندگان نسبت به پستانداران کمتر است.

### ج) توزیع (انتشار) داخل سلولی / خارج سلولی

- آنتی بیوتیک‌هایی با نقش غالب اتصال به بافت‌ها از حجم توزیعی و غلظت‌های پلاسمایی بالایی برخوردار بوده که بسیار کمتر از غلظت‌های بافتی آن‌ها است (جدول ۱۹). عموماً دفع مستقیم کلیوی کمتر



بوده، در حالی که میزان تبدیل حیاتی (دریافت یا اکتساب کبدي) بالا خواهد بود.

● آنتی بیوتیک‌هایی با موضع‌گیری ترجیحی در خون یا فضا‌های خارج سلولی، از حجم‌های توزیع کم و غلظت‌های پلاسمایی بالا برخوردارند. عموماً آن‌ها سریعاً از کلیه‌ها دفع شده، و میزان تبدیل حیاتی آن‌ها پایین است.

### جدول ۱۹- انتشار داخل سلولی آنتی بیوتیک‌ها

نسبت غلظت‌های داخل سلولی / خارج سلولی	
< ۱ / کمتر از ۱	۱ تا ۱۰
آمینوگلیکوزیدها	ترمتوپریم
بتا-لاکتام‌ها	سولفونامیدها
	کینولون‌ها
	تراسیکلین‌ها

### ۱۹- کاربرد توأم آنتی بیوتیک‌ها و فارماکوکیتیک: موافقان و مخالفان

#### ● موافقان:

انتشار بافتی هر آنتی بیوتیک ممکن است مکمل دیگری بوده، که در درمان میکروارگانسیم‌های موجود در موضع‌گیری‌های مختلف مؤثر است. در موردی که در ترکیب توأم آنتی بیوتیک‌ها یک آنتی بیوتیک گوارشی (با جذب ضعیف از راه خوراکی) و آنتی بیوتیک دیگر با انتشار از طریق گردش خون را شامل شود. برای مثال، تجویز توأم اریترومايسين - کولستین از راه خوراکی با ارزش بوده، چونکه اثری توأم بر روی مایکوبلاسم‌ها و کلی باکتری‌ها دارند: اریترومايسين در داخل سیستم تنفسی بر روی مایکوبلاسم‌ها اثر نموده، در حالی که کولستین در لوله گوارش بر روی کلی باکتری‌ها تأثیر خواهد داشت.

#### ● مخالفان:

مخاطره شکست درمان:

استفاده توأم داروها ممکن است مؤثرتر از درمان تک دارویی در موارد زیر نباشد (یا حتی ممکن است تأثیر کمتری داشته باشد):

● در ارتباط با اعتماد به انتظار اثر برهم افزایی (سینرژی)، داروهای توأم در دوز کمتر استفاده شده، که اشتباه بوده، زیرا هیچیک از آنتی بیوتیک‌ها به غلظت‌های مورد نیاز نخواهند رسید. اثر برهم افزایی یا سینرژیسم در صورتی اتفاق افتاده که داروها در میزان دوز مصرفی هر یک از آن‌ها به تنهایی استفاده شوند.

برای مثال: در بررسی عفونت تجربی ناشی از مایکوبلاسم‌گالیناروم در جوجه‌ها نشان داده شده که استفاده توأم تیمولین - اوکسی تراسیکلین (۱۵ میلی گرم / کیلوگرم تیمولین - ۶۰ میلی گرم / کیلوگرم اوکسی تراسیکلین) از تأثیر کمتری نسبت به درمان با تیمولین به تنهایی در دوز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم برخوردار است (بررسی تجربی Ceva).

● در حالی که هیچیک از آنتی بیوتیک‌ها قادر نبوده به غلظت‌های کافی از شکل مؤثر در موضع عفونت دسترسی یافته؛ نتیجتاً: تغییراتی در فعالیت‌های (کی نتیک‌های) مختلف بافتی، بازدارندگی ناشی از PH تولیدی بوسیله فعالیت یکی از آنتی بیوتیک‌ها؛ واکنش‌های بی‌هوازی یا بی‌هوازی سازی (Anaerobiosis)؛ میزان تلقیحی میکروارگانسیم؛ حالت فیزیولوژیک باکتری (در شرایط آزمایشگاهی باکتری‌ها ممکن است در مرحله رشد تصاعدی خود بوده، در حالی که در بدن موجود زنده ممکن است آن‌ها برای دوره درمان به حالت خفته یا خاموش باشند) اتفاق می‌افتد.

نمونه‌ها: اسیدوزیس و بروز واکنش‌های بی‌هوازی در بافت‌ها تأثیر منفی بر فعالیت آمینوگلیکوزیدها دارند؛ وجود باکتری‌های خفته و تعداد زیاد باکتری‌های تلقیحی فعالیت پنی‌سیلین را محدود می‌سازد. برای تمامی این دلایل، بررسی‌های آزمایشگاهی (in vitro) که ظاهر اثر مطلوب ترکیب توأم آنتی بیوتیک‌ها را بر روی باکتریوم بیماری‌زای نشان داده، باید بوسیله بررسی‌های بالینی مورد ارزیابی قرار گیرد.

### ۳- تبدیلات حیاتی و دفع

تبدیل (حیاتی)، تغییر شکل یک جزء فعال دارو به متابولیت‌هایی از طریق یک واکنش (بیوشیمیایی) است. دفع، مجموعه‌ای از مکانیسم‌های پالایشی (Purification) مؤثر موجود زنده بر جزء فعال و متابولیت‌های آن می‌باشد.



#### الف) تبدیلات حیاتی

- تبدیلات حیاتی واکنش‌هایی آنزیمی بوده که متابولیت‌ها را تولید می‌نمایند. اتصال گروه‌های قابل یونیزه به متابولیت‌ها، قابلیت انحلال در آب آن‌ها را در مقایسه با ترکیب اصلی افزایش می‌دهد: از این رو، آن‌ها آسان‌تر از ترکیب اصلی دفع می‌شوند.
- محل اصلی برای این واکنش‌ها در کبد، و بطور ثانوی در کلیه‌ها و لوله معدی روده‌ای است. به همین دلیل، تبدیلات حیاتی برای آنتی‌بیوتیک‌هایی با نفوذ مؤثر در پارانشیم کبدی (عموماً ترکیبات قلبیایی ضعیف) شدیدتر بوده، و برای آنتی‌بیوتیک‌هایی با جایگزینی در فضای خارج سلولی (عموماً ترکیبات اسیدی ضعیف) از شدت کمتری برخوردار است.
- متابولیسم پایه بالا و اندازه کبد، که بطور نسبی در مقایسه با کبد پستانداران بزرگتر بوده، تبدیلات حیاتی سریع و از این رو نیمه عمرهای کوتاه‌تر را توصیف می‌نماید: نتیجتاً غلظت‌های پلاسمايي با سرعت بیشتری کاهش می‌یابند.
- تبدیلات حیاتی بوسیله عوامل مختلف، بویژه سن، تحت تأثیر خواهند بود: دفع در حیوانات جوانتر (دارای کبد باالنسبه بزرگتر در مقایسه با بالغین)، اما نه در جوجه‌های نوزاد با سیستم آنزیمی نارس، اتفاق می‌افتد. وضعیت فیزیولوژیکی (نقص یا کمبود، نارسایی کبدی) و تنش (استرس) نیز تبدیلات حیاتی را مختل می‌سازد.

#### ب) دفع

- عمده‌تأ دفع از طریق کلیه‌ها انجام شده و مکانیسم‌های پالایش (فیلتراسیون) گلومرولی، جذب مجدد، و ترشح لوله‌های کلیوی را دربر می‌گیرد. از آنجایی که اشکال متصل به پروتئین‌های پلاسما پالیده (فیلتر) نشده، فرآورده‌های دارویی با اتصال قوی به پروتئین‌ها از دوره طولانی‌تر تأثیر برخوردارند (این حالت در مورد داکسی‌سیکلین و برای اثر به اصطلاح «تأخیری و مداوم» سولفونامیدها چون سولفادiazین و سولفادی‌متوکسین اتفاق می‌افتد).
- دفع ثانوی از طریق صفرا انجام شده، و برخی مولکول‌ها در یک چرخه روده‌ای-کبدی شرکت می‌کنند. این مولکول‌ها پس از ترشح از طریق مسیر صفراوی در شکل مشتقات ترکیبی (Conjugated derivatives)، قبل از جذب مجدد، از طریق هیدرولیز آنزیمی در داخل روده آزاد می‌شوند (این حالت در مورد فلومنه کوئین و آموکسی‌سیلین اتفاق می‌افتد).
- قابل توجه است که در صورت افزایش دوز دارو، مکانیسم‌های دفع اشباع شده (پدیده‌ای که در صورت افزایش دوز دارو، مکانیسم‌های دفع اشباع شده (پدیده‌ای که در پرنندگان سریع‌تر از پستانداران ایجاد می‌شود) و از این رو غلظت‌های پلاسمايي افزایش خواهند یافت.

۲۰- تغییرات در الگوی فارماکوکینتیک دارو در ارتباط با عملکرد حیوان

• الفازیدین حیوانات گاو، نوع تولید و سن

آزوتری (الداره) تغییر شکل یک موجود زنده با افزایش اندازه بدن آن یعنی تعیین رابطه دو بعد متغیر، که معمولاً خطی است) اصطلاحی است که برای توصیف بررسی تأثیر اندازه بدن حیوان بر پارامترهای فینانسیکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. از این رو، پارامترهای فارماکوکینتیک برای مولکول‌های متعدد و رانهای تجویز مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این بررسی‌ها نشان دادند که افزایش شدت متابولیسم حیوان (وزن متابولیک بالا) به تعدیل حیاتی شده‌تر و دفع سریع‌تر منجر می‌شود. در طبیعت، غلظت‌های پلاسماایی پایین‌تر در موارد زیر مشاهده شده‌اند:

• در مرغ پیش از بوقلمون،

• در مرغان با رشد سریع پیش از مرغان با رشد کند (یا پوتهاک،

• در جوجه‌ها نسبت به پرندگان سن‌تر.

• تغییرات وابسته به وضعیت فیزیکی یا نوزادی حیوانات

• عفونت، ماهیت بافت عظمی را در ارتباط با شرایط فیزیکی - شیمیایی (PK) غلظت اکسیژن، وجود ترشحات چرکی طولانی و خفای باکتریایی (حیوان مثال، غیرفعال سازی آمیوگلیکوزیدها) تغییر می‌دهد.

• التهاب: وجود بافت‌های تکرور شده یا فیروز به انتشار آنتی‌بیوتیک آسیب رسانده در حالی که اسامی رگی وابسته به التهاب، ذخیره آنتی‌بیوتیک را افزایش داده و انتقال آن را در داخل بافت آزرده تسهیل می‌نماید. این مکانیسم در درمان عفونت‌های سیستم عصبی برای دستیابی آسانتر به غلظت‌های درمانی داروهای ضد عفونت، بعنوان مزیتی بکار گرفته می‌شود.

• وضعیت ترکیبی یا آب: کاهش حجم خون میزان جریان آن را در بافت‌ها کند کرده، جذب فرآورده‌های دارویی و همچنین دفع آن‌ها را به تأخیر می‌اندازد. در خلال دوره‌های هوای گرم میزان آب مصرفی افزایش یافته که بعد از طریق سیستم تنفسی (وسیله‌های مایه و یازده پیش از غذا دفع شده، در حالی که میزان دفع ادرار بالنسبه کمتر افزایش می‌یابد. از این رو، ملاحظه سمیت ناشی از دوز بالای دارو، ویژه برای آنتی‌بیوتیک‌های سمی کلیه (نرو توکسیک) چون سولونامیدها وجود خواهد داشت.

۴- تعادل فارماکوکینتیک (نسبتهای محرکه داروها) و فارماکودینامیک (اثرات داروها) آنتی‌بیوتیک‌ها

تساوی حداقل غلظت بازندگی از رشد (MIC) عامل بیماریزا و حفظ آن به مدت کافی برای کاهش تعداد میکروارگانیسم‌های بیماریزا و درمان بیماری ضروری است. دستیابی به تعادل فارماکوکینتیک -



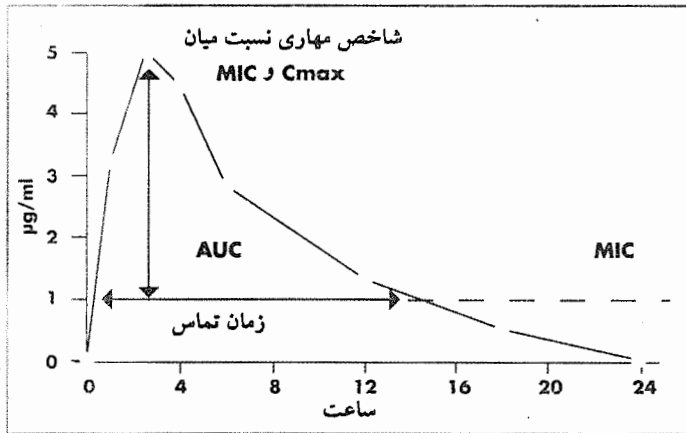
فارماکودینامیک (PK-PD) داروها، نتایج اثر باکتری‌کشی و خواص

مولکول آنتی‌بیوتیک در بدن موجود زنده را با نظرگاه تعیین مؤثرترین رژیم‌های درمانی تکمیل می‌سازد. با وجود این، چنین رژیم‌هایی باید بعداً از طریق بررسی‌های بالینی مورد ارزیابی قرار گیرند.

سه معیار فارماکوکینتیک شامل: زمان تماس، میزان حداکثر غلظت در بافتهای هدف (Cmax)، و همچنین ناحیه زیر منحنی شکل ۱۹، انتخاب بهترین الگوی تجویز را راهنما خواهد بود. ارزش مربوط به سه معیار در ارتباط با اثر باکتری‌کشی وابسته به دوز یا وابسته به زمان آنتی‌بیوتیک بر روی میکروارگانیسم موردنظر متفاوت خواهد بود.

• برای آنتی‌بیوتیک‌های وابسته به زمان، هدف اصلی بهینه سازی زمان تماس بوده، که مدت زمان باقی ماندن غلظت‌های آنتی‌بیوتیک در سطح بالاتر از MIC می‌باشد.

• برای آنتی‌بیوتیک‌های وابسته به دوز، پارامتر اصلی ما کزیمم غلظت ( $C_{max}$ ) در بافتهای هدف، یا بطور دقیقتر شاخص بازدارندگی از رشد (نسبت  $MIC / C_{max}$ ) است. در حقیقت، برای این آنتی‌بیوتیک‌ها



شکل ۱۹. پارامترهای اصلی فارماکوتیک مورد استفاده در بهینه سازی درمان با آنتی‌بیوتیک

با افزایش نسبت  $MIC / C_{max}$  اثر باکتری‌کشی سریعتر و با دوامتر می‌شود.  $C_{max}$  بالا با اثر فوری و مطلوب باکتری‌کشی و «تأثیر کافی یا پربار» منجر شده که بطور مؤثری غلظت‌های بافتی (ریه، کلیه‌ها) را افزایش می‌دهد. در صورت امکان دوام بالاتر از  $MIC$  باید برای مدت حداقل نیمی از فاصله زمانی بین دو نوبت تجویز (بطوری که از رشد مجدد باکتریایی بسیار سریع اجتناب شود) باشد. با وجود این، مقادیر کمتر از  $MIC$  ممکن است در آخرین چند ساعت این فاصله زمانی مورد قبول واقع شود. باید خاطر نشان ساخت که  $C_{max}$  به فاکتورهای: دوز تجویزی دارو، میزان جذب (جذب سریع برای  $C_{max}$  بالا)، میزان دفع (دفع کند برای  $C_{max}$  بالا) و توزیع یا انتشار در بافتها، وابسته است.

از این رو،  $C_{max}$  آنتی‌بیوتیکی با موضع‌گیری در پلاسما (آمینوگلیکوزیدها، کینولون‌ها، بتا-لاکتام‌ها) بالاتر از  $C_{max}$  آنتی‌بیوتیکی با اتصال ترجیحی به بافتها (تتراسیکلین، ماکرولیدها) می‌باشد.

• بالاخره، و بدون توجه به آنتی‌بیوتیک مورد استفاده، مقدار اجزاء فعال موجود در موضع عفونت باید در بالاترین حد باشد. برحسب معیارهای فارماکوکینتیک، این مقدار بطور نسبی جهت ناحیه زیرمنحنی ( $AUC - \text{Area Under the Curve}$ ) برای هر فاصله زمانی بین تجویزها (یعنی، هر ۲۴ ساعت) محاسبه می‌گردد. بطور دقیقتر، نسبت  $MIC/AUC$  به منظور تعیین شدت تماس باکتریوم با ماده ضد میکروبی مورد محاسبه قرار می‌گیرد.

• بطور خلاصه، راه حل مناسب یافته زیر را در بر می‌گیرد:

- برای آنتی بیوتیک وابسته به دوز،

بهترین سازگاری بین نسبت MIC/AUC و شاخص بازدارندگی از رشد، در عمل، شاخص بازدارندگی از رشد نباید کمتر از ۴ (شاخص مطلوب معادل ۸)، و نسبت MIC/AUC نباید کمتر از ۳۰٪ (نسبت مطلوب ۵۰٪) باشد.

- برای آنتی بیوتیک وابسته به زمان،

بهترین سازگاری بین نسبت MIC/AUC و زمان تماس. زمان تماس نباید کمتر از نصف فاصله زمانی بین موارد تجویز، و نسبت MIC/AUC نباید کمتر از ۳۰٪ (نسبت مطلوب ۵۰٪) باشد.

**۲۱- الگوی فارماکوکینتیک و دینامیک درمانی برای آموکسی سیلین**

آموکسی سیلین بر طبق الگوی فارماکوکینتیک شیوه اثر باکتری کشی (ناوردی با کتری‌ها در مرحله تکثیر سریع آن‌ها) برای عفونت‌های حاد مناسب است. دوز برخی عفونت‌های گوارشی (بویژه آمیزش نکروتیک)، غلظت‌های گوارشی بالا همراه با حساسیت بالای میکروارگانیسم‌ها، این آنتی بیوتیک یک مولکول انتخابی می‌باشد.

**شکل ۲۰- ساختار آموکسی سیلین**

در عفونت‌های سپی سمیک و / یا نفسی (پنومونولوزیس، گنگی باکتریوزیس، یا حتی عفونت استافیلوکوکوس، یا اریزیلاس)، این آنتی بیوتیک در ارتباط با انتشار بسیار سریع و پخش وسیع، افزایش در خلال مراحل حاد التهاب در بافت‌های رنگ‌های عرونی زیاد (ریه، مخاطات) بخوبی مؤثر است.

● ۱- ساختار و خواص فیزیکی شیمیایی

آموکسی سیلین از هسته پن سیلین تکمیل شده با زنجیر آمین تشکیل یافته است. این آنتی بیوتیک مولکول کوچکی (با وزن مولکولی ۳۶۵ دالتون) با قابلیت انحلال در چربی متوسط بوده دارای ماهیت امیدی ضعیف که با سه عملکرد امیدی انتخابی (کربوکسیل، آمین و فل) مشخص می‌گردد. این اجزای مختلف بسیاری از خواص مولکولی را توصیف می‌نمایند.

خطالت آنتی بیوتیک هسته پن سیلین مسئول اثر باکتری کشی و مکانیسم‌های مقاومت بوده، در حالی که زنجیره آمین طیف اثر آن را در مقایسه با پن سیلین G و معدت می‌بخشد. اثر باکتری کشی آموکسی سیلین سریعتر از آمین سیلین است. فارماکوکینتیک آنتی بیوتیک میزان پوزید کردن با PHL افزایش یافته، از این رو آموکسی سیلین همانند تمامی امیدهای ضعیف در معده و در بخش قدامی روده کوچک (دودونوم، ژژوم) بهتر جذب می‌شود. در خون، شکل غیر یونیزه، که بطور آزاد از طریق انتقال غیر فعال (پاسیو) انتشار یافته، با یون دو قطبی (MHU<sup>+</sup>/COO<sup>-</sup>) بطور توأم وجود دارند. تشابه نسبی ساختاری شکل اخیر با امیدهای آمیه میزان جذب بوسیله انتقال دهنده‌گانی که امیدهای آمیه را از طریق فرآیند انتقال فعال جذب می‌کنند، امکان پذیر می‌سازد. خاطر نشان می‌گردد که در PHL قلیایی، قابلیت انحلال در آب آموکسی سیلین خوب بوده اما لیات آن ناچیز است.

● ۲- انتشار در پلاسما

در طیور، دسترسی حیاتی آموکسی سیلین ۱۷۵ V / ۱۷۵ با نوع میزان پلاسما (Cmax) ۴۰ دقیقه تا یک ساعت پس از تجویز خوراکی می‌باشد. غلظت حداکثر (Cmax) حدود ۴۷۹ میکروگرم / میلی لیتر در دوز ۱۰ میلی گرم / کیلوگرم، و ۵۷۴/۵ میکروگرم / میلی لیتر در دوز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم است.

- غلظت‌ها با سرعت (نیمه عمر دفع حدود یک ساعت) و بویزه بهنگام تب (جریان سریعتر خون) کاهش می‌یابد. بنابراین، تعداد دفعات تجویز دارو و الگوی مصرف طیور تأثیر مهمی در غلظت‌های سرم خواهند داشت.

### ● ۳- توزیع بافتی:

- حجم توزیعی حدود یک لیتر / کیلوگرم است؛ انتشار به فضاهای خارج سلولی و بافتهای غنی از رگهای خونی محدود می‌شود. با وجود این، آموکسی سیلین یکی از بنا-لاکتام‌ها بوده که به بهترین وجهی در مایع خارج سلولی نفوذ نموده و غلظت آن به حد ۵۰٪ غلظت پلاسما می‌رسد.

- نسبت غلظت بافت / پلاسما حدود ۲ تا ۳ برای جدار روده، کبد و کلیه‌ها؛ ۰/۵ تا ۱ برای ریه و مخاطات نایزهای، طحال و پانکراس؛ و کمتر از ۰/۲ در غضروف‌ها، مفاصل، چربی و مغز می‌باشد. این نسبتها تنها بطور جزئی در طی زمان تغییر کرده، و بنابراین غلظت‌های پلاسما شاخص‌های خوبی از غلظت‌های بافتی خواهند بود. دوز تجویزی فاکتور اصلی برای تغییر غلظت‌های بافتی است.

- انتشار آموکسی سیلین به بافتها در خلال مراحل احتقانی (پرخونی) یا تراوش آماسی (التهابی) سهل‌تر شده، چونکه در این مراحل میزان جریان خون و نفوذپذیری رنگی با کاهش PH بافتی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، آموکسی سیلین از ترشحات زیاد بلغم (موکوس)، با تشدید قابلیت انحلال در آب مولکول‌ها؛ و از انتقال بوسیله پروتئینهای تراوش التهابی بهره‌مند می‌شود. در مقابل، انتشار در مراکز از عفونت با رگهای خونی ناچیز چون آبه‌ها یا رسوبات فیبرینی به‌کندی صورت پذیرفته، و از این رو اهمیت شروع تا حد ممکن سریع درمان در سیر بیماری روشن است.

### ● ۴- تبدیل حیاتی و دفع

- نسبتاً تبدیل حیاتی کمی - ۲۰ تا ۳۰٪ دوز تجویزی - اتفاق افتاده و باز شدن حلقه بنا-لاکتام را دربرگرفته، به تولید متابولیت‌های غیرفعال (اسید پنی سیلوتیک، اسید ۶-آمینوپنی سیلاتیک) منجر می‌شود. در نتیجه تأثیرات بنا-لاکتام‌ها بر روی فلور روده ممکن است تا حدی تجزیه روده‌ای نیز ایجاد شود.

- عمدتاً آموکسی سیلین از طریق کلیه‌ها، و بطور ثانوی بوسیله کبد دفع می‌شود. آموکسی سیلین قادر است در چرخه روده‌ای - کبدی وارد شده؛ جزء دفع شده از طریق صفرها ممکن است در شکل فعال بوسیله لوله معدی روده‌ای مجدداً جذب شود.

- مولکول آموکسی سیلین با سرعت دفع شده، در اکثر اعضا بعد از حدود ۱۰ ساعت قابل ردیابی نیست. این ویژگی همراه با سمیت بسیار کم آموکسی سیلین، آن را در زمره یکی از آنتی بیوتیک‌هایی با کم‌تأثیرترین دوره منع مصرف در پرورش طیور قرار داده است.

### نکات مورد توجه

فارما کوکی نتیک نظم و ترتیبی است که با مدلهای پارامترهای مختلف مطالعه، و همچنین تعداد زیادی از فاکتورهای تأثیرگذار بر متابولیسم یک آنتی بیوتیک در هم آمیخته، و درک بیولوژیکی آن همیشه آسان نیست.

در عمل، نیاز دامپزشک چیست؟

● مهمترین نکته آنست که دامپزشک باید خصوصیت انتشار بافتی خانواده‌های اصلی آنتی بیوتیک‌ها را شناخته و درک نماید، زیرا عامل اساسی در انتخاب شیوه درمان بر مبنای مرحله عفونت است.

● برای میکروارگانیزم‌های غالباً مقاوم، و براساس مواضع عفونت و هدف انتخابی درمان (فرونشانی علائم یا حذف کامل باکتری)، دامپزشک باید درک دقیقتری از انتشار آنتی بیوتیک و غلظت‌های آن در بافتهای خاص (ریه، تخمدان، مفاصل، و غیره) داشته باشد.

● بالاخره، و بطور مطلوب، دامپزشک باید در جهت بهینه سازی رژیم درمانی از طریق انطباق دوز با براساس خصوصیات وابسته به دوز - یا به زمان آنتی بیوتیک تلاش نماید. این امر به درک از تأثیر تغییر جزئی دوز و الگوی تجویز بر پارامترهای فارما کوکی نتیک آنتی بیوتیک وابسته است.

## ه‌باقی مانده داروها و دوره‌های منع مصرف

هدف از درمان با آنتی‌بیوتیک حفظ یا ارتقاء تندرستی حیوانات، ضمن حفاظت مصرف‌کننده از بقایای فرآورده‌های دارویی با احتمال وجود آن‌ها در مواد غذایی تولیدی از حیوانات درمان شده، می‌باشد.



### ۱- مخاطرات ناشی از باقی مانده داروها

باقی مانده یک فرآورده دارویی دامپزشکی به هر نوع ماده فعال فارماکولوژیکی محصول تجزیه یا متابولیت موجود در بدن حیوان تولیدکننده فرآورده‌های غذایی اطلاق می‌شود.

#### الف) مخاطرات باقی مانده داروها برای مصرف‌کننده

در این رابطه، هر دو نوع مخاطرات مستقیم و غیرمستقیم مورد توجه می‌باشند:

- مخاطرات مستقیم را تأثیرات سمی بر روی عضو (بعنوان مثال، آپلازی مدولار ناشی از کلرامفینیکل)، آلرژی‌های غذایی (بعنوان مثال، ناشی از پنی‌سیلین)، اثرات ناقص الخلقه سازی، جهش‌زایی و سرطان‌زایی (بعنوان مثال، فوران‌ها) شامل می‌شوند.

- مخاطرات غیرمستقیم با انتخاب سویه‌های باکتریایی مقاوم مربوط بوده که سرانجام می‌تواند به بیماری‌های باکتریایی و درمان مشکل آن‌ها در انسان منجر شود. از نقطه نظر تئوری، چهار حالت بالقوه زیر اتفاق می‌افتد:

۱- انتخاب مستقیم باکتری‌های مقاوم در انسان از طریق وجود باقی مانده‌های آنتی‌بیوتیک در مواد غذایی آلوده،

۲- تغییر کلی میکروفلور گوارشی بوسیله باقی مانده‌های آنتی‌بیوتیک،

۳- انتخاب باکتری‌های بیماری‌زای مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها در لوله معدی روده‌ای حیوان، که به آلودگی مواد غذایی و استفاده بعدی بوسیله مصرف‌کننده (بعنوان مثال، سالمونلاهای مقاوم به کینولون) منجر می‌شود.

۴- انتخاب باکتری‌های غیربیماری‌زای مقاوم در حیوان، که به آلودگی فرآورده‌های غذایی و مصرف کنندگان به این باکتری‌ها، و سرانجام انتقال پلاسمیدهای مقاوم به باکتری‌های روده‌ای انسان منجر می‌شود.

- در حالی که این مخاطرات از نظر تئوری مطرح بوده، در عمل وجود هر مقدار از بقایای داروها در فرآورده‌های غذایی با منشأ حیوانی برای انتخاب باکتری‌های مقاوم در انتقال مستقیم به انسان (مورد ۱) یا تغییر کلی میکروفلور گوارشی انسان (مورد ۲) ناکافی در نظر گرفته شده‌اند. با وجود این، آلودگی مصرف‌کنندگان بوسیله باکتری‌های بیماری‌زای مقاوم دارای منشأ حیوانی در بسیاری از موارد شیوع سالمونلوزیس (مورد ۳) نشان داده شده، که منشأ آن مصرف گوشت چرخ کرده به خوبی پخته نشده بوده است. به این دلیل، مقاومت به کینولون‌های نسل سوم در طب انسانی دقیقاً تحت نظارت قرار دارد.

برای مورد ۴، از نظر تئوری ممکن است (بعنوان مثال، آنتروکوکسی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌هایی که دارای طیف اثر گرم مثبت می‌باشند). هر چند که پی بردن به وجود پلاسمیدهای مقاوم در انسان بسیار مشکل بوده،

اما آن‌ها از باکتری‌هایی با منشأ حیوانی می‌باشند.

### ب) مخاطرات فروش فرآورده‌های غذایی

نظر به بحران‌های مختلف مرتبط با فرآورده‌های غذایی دارای منشأ حیوانی (BSE، لیستریوزیس، دی اوکسینها، و غیره)، بطور سیستماتیک اصل رعایت احتیاط در زمینه بهداشت مورد غذایی در شکل فرآورده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. نتیجتاً، وجود بقایای دارویی در این فرآورده‌ها ممکن است فروش آن‌ها را در هر دو سطح ناحیه‌ای و بین‌المللی با مشکل مواجه سازد. بویژه مخاطره ایجاد موانع برای واردات گوشت طیور زیاد بوده، زیرا رقابت شدیدی بین کشورهای صادرکننده آن وجود دارد.

## ۲- محدوده حداکثر باقی مانده‌های دارویی و دوره‌های منع مصرف

محدوده حداکثر باقی مانده‌های دارویی (Maximum Residue Limits-M.R.L.) عبارت از حداکثر غلظت‌های قابل قبول بقایای آنتی‌بیوتیک‌ها برای مواد غذایی با منشأ حیوانات درمان شده می‌باشد. دوره منع مصرف زمان سپری شده بین آخرین تجویز دارو به حیوان و لحظه‌ای که غلظت باقی مانده‌ها در بافتها یا فرآورده‌ها (شیر، تخم مرغ) کمتر (یا مساوی) با M.R.L. بوده، خواهد بود.



در اتحادیه اروپا، روش زیر در زمینه مجوز برای فرآورده‌های تجاری بکار گرفته شده است:

- در مدرک بهداشتی میزان رضایت بخش پذیرش روزانه (Acceptable daily intake - ADI) باقی مانده‌ها برای انسان ارائه می‌شود.
- در مدرک باقی مانده‌های دارویی، محدوده حداکثر باقی مانده‌ها (MRL) مورد استفاده در تعیین دوره منع مصرف ذکر می‌گردد.
- بالاخره، برای یک فرآورده دارویی مشخص، دوره منع مصرف با در نظر گرفتن MRL و خصوصیات تخلیه بافتی باقی مانده‌ها (ها) مورد نظر تعیین می‌گردد.

### الف) مورد رضایت بخش پذیرش روزانه (ADI)

- بطور تجربی دوز فاقد اثر دارو (NO-Effect Dose-NED) بر روی حیوانات آزمایشگاهی تعیین می‌شود.
- استنتاج از حیوان به انسان با بکارگرفتن فاکتور بی‌خطری بین ۱۰۰ و ۱۰۰۰، فرض بر وزن متوسط ۶۰ کیلوگرم برای انسان و مصرف هر روز طی یک دوره نامحدود، محاسبه می‌گردد.
- برای انسان (روز / کیلوگرم / میلی‌گرم) = ADI = (۱۰۰-۱۰۰۰) فاکتور / حیوان (روز / کیلوگرم / میلی‌گرم)
- NED = ADI × ۶۰ مقدار کلی

### ب) محدوده حداکثر باقی مانده‌های دارویی (MRL)

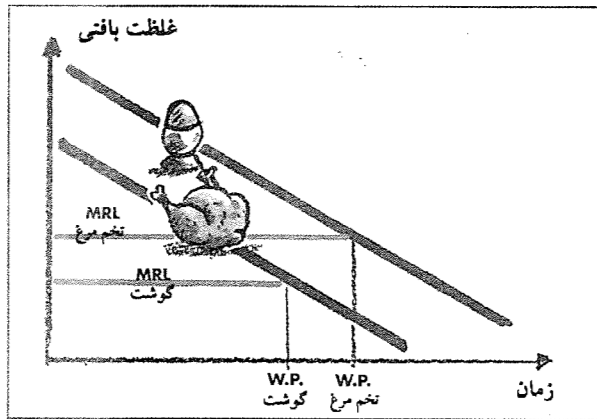
- براساس یافته‌های مرتبط باکینتیک، انتشار و متابولیسم اجزاء فعال دارو و باقی مانده‌های آن، MRL برای هر فرآورده غذایی با منشأ حیوان درمان شده تعیین می‌گردد.
- مقدار کلی ADI بین این فرآورده‌های مختلف براساس حداکثر مصرف روزانه برای انسان محاسبه می‌شود.



- گوشت مرغ: ۵۰۰ گرم (عضله، ۳۰۰؛ کبد: ۱۰۰؛ کلیه‌ها: ۵۰؛ چربی - پوست: ۵۰)؛
- تخم مرغ: ۱۰۰ گرم

ج) تعیین دوره منع مصرف

- مقادیر MRL برای تعیین دوره منع مصرف فرآورده تجاری حاوی مواد مؤثر، که براساس منحنی‌های تخلیه باقی مانده‌ها برای بافتهای مختلف حامل آن‌ها در گونه هدف محاسبه شده، بکار گرفته می‌شود.
- دوره منع مصرف باید به وضوح در دستور مصرف همراه با داروی ضد عفونت قید شود.



شکل ۲۱- تعیین MRL یک فرآورده تجاری در طیور

**۲۱- ضمیمه چهارگانه مقررات محدود حداکثر باقی مانده‌های دارویی (MRL)**

بر طبق مقررات منطبق با MRL، هر داروی تجویزی بر حیواناتی با فرآورده‌های غذایی مصرف‌شده باید در یکی از ضمیمه‌های ۱، ۲، ۳ یا ۴ طبقه‌بندی شود.

ضمیمه ۱، MRL دقیقاً تعیین شده است.

مادرک باقی مانده‌های دارویی برای تعیین میزان دقیق MRL آنتی‌بیوتیک کافی در نظر گرفته می‌شود.

ضمیمه ۲، MRL ضروری نیست.

مادرک باقی مانده‌های دارویی نشان می‌دهد که دارو هیچ باقی مانده‌ای با احتمال مخاطره برای مصرف‌کننده را تولید نمی‌نماید. این ضمیمه بیشترین مواد حامل را شامل می‌شود (هرچند برخی از آن‌ها ممکن است در ضمیمه ۱ یا ۳ قرار گیرند).

ضمیمه ۳، MRL برآورد تعیین شده است.

در مادرک باقی مانده‌های دارویی شواهدی مبنی بر عدم تعیین دقیق MRL مشاهده می‌شود. به شرکت سازنده مدالی فرصت داده شده تا مشکلاتی موجود را از طریق بررسی‌های بیشتر مرتفع سازد.

ضمیمه ۴ تعیین MRL غیر ممکن است.

وجود باقی مانده‌های دارویی (اوران‌ها، کلرامینیکل، و غیره) مخاطره غیرقابل قبولی را برای مصرف‌کننده بوجود می‌آورد. فقدان اطلاعات می‌تواند یک مخاطره محسوب می‌گردد. چنین ماده‌ای قابل تجویز برای حیوانات تولیدکننده مواد غذایی انسان در هیچ کشوری از اعضای اتحادیه اروپایی نخواهد بود.

**۲۲- دوره منع مصرف برای موارد تجویز ذکر شده در مجوز قانونی عرضه به بازار (Non-MLA)**

در ارتباط با دوره‌های منع مصرف داروهای تغذاری طبق حرایات در توصیه‌های رسمی مجوز قانونی عرضه به بازار - "MLA" "Marketing Legal Authorization" (دوراز)، نوع حیوان، نا حادی، ایهام وجود دارد. دامپزشک تجویزکننده دارو مسئول تعیین دوره مناسب منع مصرف برای این وضعیت خاص خواهد بود.

● دورازهای متفاوت از میزان اختصاصی یافته در MLA بررسی‌های تغذیه بافتی آنتی‌بیوتیک‌های مختلف نشان داده که رعایت دوره منع مصرف متناسب با دور تجویزی، مطلق خواهد بود.

● انواع حیوانی به غیر از انواع ذکر شده در MLA: درکته فارما کونک، نیکه داروها برای انواع اصطلاحاً تلوی اردک / مرغابی، کبک، بندرجین) هنوز کامل نیست. برای مثال، در دوره پرورش اردک یا نغده اجباری و محیط بسته، در ارتباط با تضعیف احتمالی آنتی‌بیوتیک درکده اشکال وجود داشته، زیرا متابولیسم آن بوسیله بیماری استوزیس (Stenosis) یا استحالہ چربی (بیماری کبد چرب) شدتاً تغییر می‌یابد. هر چند که صلاحاً بررسی اختصاصی تعیین غلظت‌ها در انواع مختلف حیوانات غیر ممکن بوده، لیکن در هر جایی که امکان‌پذیر بود، قابل توصیه می‌باشد.

در عمل از آنتی‌بیوتیک بعنوان عامل پیشگیری کننده در شروع نغده اجباری استفاده شده تا باز بعدی و درمان بالقوه مخاطره آمیز تر را کاهش دهد.

دال آنتی‌بیوتیک‌های غیر قابل جذب بطریق خوراکی استفاده شده، تا از انتشار کندی فرآورده دارویی جلوگیری شود.

**نکات مورد توجه**

- موضوع باقی مانده‌های دارویی در فرآورده‌های غذایی با منشأ حیوانی از توجه روبه افزایشی برخوردار است. عموماً برخورد‌های جدی بیش از پیش بوسیله هر دو گروه مقامات بهداشتی و دست اندرکاران صنایع داروسازی در ارتباط با رعایت دوره‌های منع مصرف به حساسیت بیشتری در استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها منجر شده است.
- با وجود این، و نتیجتاً دامپزشک با دو نقطه ضعف شامل: اولاً کاهش طیف اجزاء مؤثر و فعال دارویی به دلیل عدم تعیین MRL آن‌ها بطور دقیق و ثانیاً مسئولیت بیشتر فردی وی برای مخاطرات ناشی از باقی مانده‌های دارویی، روبرو گردیده است. علاوه بر آن، در تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها، وجود موارد خاصی (چون: انواع غیرمتداول حیوانی، دوزاژ اختصاصی)، دستیابی به یافته‌های واقعی قابل استفاده در تعیین دوره منع مصرف را با مشکل مواجه می‌سازد.

## و- مسمومیت آنتی بیوتیک‌ها - مصرف توأم با یونوفورها



### ۱- مسمومیت مستقیم آنتی بیوتیک‌ها

در طیور، عمدتاً انواع مسمومیت مستقیم دارویی در کبد و کلیه‌ها اتفاق می‌افتد.

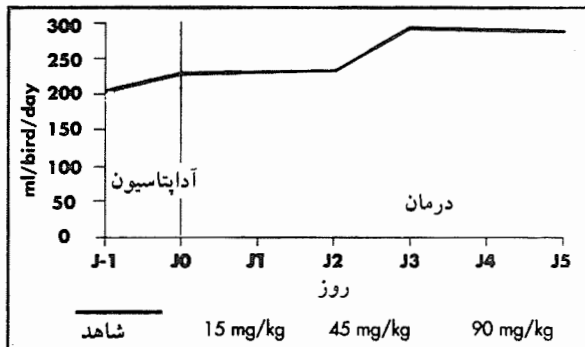
#### الف) مسمومیت کبدی

این شکل از مسمومیت با آنتی بیوتیک‌های دارای تبدیل حیاتی شدید کبدی و / یا دفع شدید از طریق صفرا، چون تتراسیکلین‌ها و ماکرو لیدها، مشاهده می‌گردد. نارسایی کبدی، مسمومیت ناشی از این آنتی بیوتیک را افزایش می‌دهد. تجویز دراز مدت کلر تتراسیکلین (بعنوان مکمل غذایی) به ضایعات کبدی و کلیوی خواهد شد.

#### ب) مسمومیت کلیوی

● با آمینوگلیکوزیدها و کلیستین (پس از تجویز تزریقی)، این شکل از مسمومیت تغییر در عملکرد نفرون‌ها را با کاهش قابلیت پالایش (فیلتر) و افزایش آلبومینوری موجب می‌شود. با وجود این، مسمومیت کلیوی (نفرو توکسی سیتی) ناشی از آمینوگلیکوزیدها، که در پستانداران بخوبی به ثبت رسیده، در طیور به تفصیل مورد بررسی قرار نگرفته و عمدتاً در اردک اتفاق می‌افتد.

● با سولفونامیدها: در صورت مصرف درمانی مداوم سولفونامیدها برای چند روز متوالی؛ این داروها با قابلیت انحلال جزیبی، در کلیه‌ها و حالب‌ها رسوب نموده و ذرات رسوبی به کریستالهای کلیوی افزوده می‌شوند. مصرف آب کاهش یافته و در مرغان تخم‌گذار با افت تولید تخم مرغ و شکستگی پوسته آن همراهی می‌شود. بنابراین، مصرف آب باید تحت مراقبت بوده و دوره‌های درمانی کوتاه مدت (۳ روز) با وقفه زمانی ایام روز در نظر گرفته شود. (شکل ۲۲).



شکل ۲۲ مصرف آب در خلال درمان با سولفونامیدین (تجربه Ceva)

۲۲- تعریف مسمومیت

مسمومیت اثر نامالکول ناشی از یک فرآورده یا متابولیت آنها برای یک موجود زنده را توصیف می نماید. شدت مسمومیت به عوامل زیادی چون نوع حیوان و راه تجویز وابسته است. موارد زیر قابل تمایز می باشد:

مسمومیت حاد و مسمومیت مزمن  
 مسمومیت حاد از نوبت واحد تجویز دارو منتج شده. وسیله "Lethal dose 50%" LD50 (دوز کشنده ۵۰٪) مشخص می گردد. حریم اطمینان فرآورده های دارویی وسیله شاخص درمانی (Therapeutic index-TI) و از رابطه دوز درمانی / (TI = LD50 / شاخص درمانی معادل LD50 تقسیم بر دوز درمانی) اندازه گیری می شود.  
 مسمومیت مزمن از تجویز مکرر دارو منتج شده و وسیله حداکثر دوز بی اثر (Maximum No-Effect Dose -MNEED) مشخص می گردد.

مسمومیت مستقیم و مسمومیت غیر مستقیم

مسمومیت مستقیم به ضایعات ناشی از شیوه اثر آنتی بیوتیک یا متابولیزم آن مربوط می شود. مسمومیت مستقیم قابل پیش بینی بوده و در اغلب موارد شدت آن به دوز دارو وابسته است.  
 مسمومیت غیر مستقیم به اثرات جانبی دارو، یعنی به اثرات پارماکولوژیک مرتبط با آنتی بیوتیک، مربوط می شود. مسمومیت غیر مستقیم به آسانی قابل پیش بینی نبوده و اغلب مستقل از دوز مصرفی می باشد.

۲۵- پیامدهای مصرف آب در درمان یا سولفامید در جو جمعا (تجربه CV75)

سه گروه متشکل از ۲۲ جوچه مرغ در سن ۹۸ روزه به مدت ۴ روز متوالی از طریق آب آشامیدنی با سولفامیدین در دوزهای ۱۵، ۴۵ یا ۹۰ میلی گرم / کیلوگرم تحت درمان قرار گرفتند (شکل ۱۲). گروه کنترل (C) تحت درمان قرار نگرفت. مصرف آب روزانه به نسبت رسید. جوچه ها بطور اتفاقی در اولین و آخرین روز تجویز دارو وزن شده و بعد جهت آزمایش کلبه ها گشتار شدند.

کاهش چشمگیری از مصرف آب در رابطه نسبی با دوز دارو مشاهده شد، که بویژه تأثیر آن در شروع درمان بسیار قابل توجه بود. اختلاف بین گروه درمان شده با دوز طبیعی دارو و گروه کنترل پس از ۴ روز صفر بود. با وجود این، گروه های ۲ و ۳ (۴۵ و ۹۰ میلی گرم / کیلوگرم) بطور کامل به سطح مصرف آب اولیه خود رسیدند. میزان رشد آنها در گروه دریافت کننده بالاترین دوز دارو تحت تأثیر قرار گرفت. بالاخره در کالبدگشایی جوچه ها هیچ گونه ضایعه کلیوی در هیچیک از گروه ها نشان داده نشد.

ج) مسمومیت عصبی - عضلانی

- با تجویز استرپتومایسین بطریق تزریقی در دوز ۱۰۰ میلی گرم / کیلوگرم (دوزاژ معمول ۵۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز در دو نوبت تجویز است)، مسمومیت عصبی - عضلانی مشاهده می گردد. بنظر می رسد تمامی انواع پرندگان و از جمله بوقلمون، اردک، کبوتر، و غیره مبتلا می شوند. در پرندگان مبتلا علائمی مشابه مسمومیت ناشی از سم کورار (Curar) تظاهر یافته (فلجی شل، اختلال تنفسی، اغما / یا کوما) و ممکن است به مرگ منجر شود. این نشانی ها در خلال یک ساعت پس از تجویز دارو ظاهر شده، و شدت آن ها به دوز مصرفی وابسته است. بنظر می رسد بیماریزایی مسمومیت ناشی از بلوکاژ (انسداد) عصبی - عضلانی بوده، که به جلوگیری از آزاد شدن استیل - کولین نسبت داده شده است.
- مسمومیت ناشی از دوره های درمانی کوتاه مدت به روش خوراکی بسیار محدود بوده، که با سطح پایین جذب روده ای دارو مربوط می گردد.

۲۶ - مسومیت نیتروفورانها

نیتروفورانها که اکنون مصرف آنها در کشورهای اتحادیه اروپا تحریم شده است، مسومیت خطرناکی که ناشی از تولید متابولیت‌های ضل‌الاجداد کننده ضایعات کروموزومی را موجب می‌شوند.

پس از تصویر دوز درمانی در مرغ، اردک یا بوقلمون، کاهش وابسته به دوز در مصرف دان و افزایش وزن مشاهده می‌گردد. دوز فوق درمانی نیتروفورانها اختلالات عملکرد دستگاه تولید مثل، از جمله آتروفی بیضه‌ها (اردکها و خروسهای جوان) یا تأخیر در بلوغ جنسی (بوقلمون)، نابالغی در خروسها، اختلالات اسپرماتوزیس (اسپرم غیرطبیعی، کاهش تحرک اسپرمها) در طیور بالغ یا دوز بیش از ۱۰۰ پی پی ام (ppm) قسمت در میلیون) در دان بعد از بیش از ۵۰ روز، را موجب می‌شوند. در مرغان تخم‌گذار، کاهش وزن تخم مرغ مشاهده شده، اما تا دوز کمتر از ۹۰۰ پی پی ام تغییر در منحنی تخم‌گذاری ایجاد نمی‌شود.

بالاخره، مسومیت حاد با کاردیومیوپاتی (عمدتاً در بوقلمون‌ها و در موارد تصویر تصادفی دوز بالا)، نرسیده پادیری شدید یا فسفوری (در میمون)، با وقوع مرگ بدون هیچگونه علامت هشداردهنده نظیر می‌باشد.

۲۷ - استفاده توأم آنتی بیوتیک‌ها و مسومیت: موافقان و مخالفان

• موافقان:

ترکیبات توأم مولفونامید مسومیت کلیوی را کاهش می‌دهند:

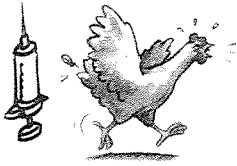
با مخلوط ۶ یا ۳ مولفونامید با قابلیت انحلال متفاوت می‌توان مسومیت را کاهش داد؛ زیرا دو مولفونامید با میزان مختلف دفع و قابلیت انحلال، مخاطره کمتری از دوز مورار هر یک از آن دو را موجب شده و از کربنات‌باز شده مولفونامیدها در سیستم ادراری جلوگیری می‌کند. مخلوط سولفایزیدن - سولفادیپیدان - سولفادیازین متادولترین متداولترین ترکیب توأم مورد استفاده برای این منظور می‌باشد.

• مخالفان:

دو آنتی بیوتیک مسومیت زای کلیوی (نفر و توکسیک) باهم مخلوط شده‌اند:

مخاطرات عدم تحمل یا مسومیت اختصاصی هر آنتی بیوتیک به دیگری اضافه شده و حتی می‌تواند در برخی موارد تشدید شود. برای مثال، در طیور نباید کولستین به حیوانی تزریق شود که بطور هم زمان درمان توأم‌تری متفوریم - مولفونامیدها را دریافت می‌کند.





## ۲- مسمومیت غیر مستقیم آنتی بیوتیک‌ها

در بین بسیاری از مخاطرات مسمومیت غیر مستقیم ناشی از آنتی بیوتیک‌ها، تجویزهای تزریقی متداولترین آن‌ها را تشکیل می‌دهند.

### الف) عدم تحمل موضعی

این عدم تحمل از طریق ماهیت تحریک کننده اجزاء فعال دارو یا مواد حامل آن ایجاد می‌شود. پس از تجویز خوراکی دارو، عدم تحمل بصورت تحریک پذیری شدید مخاطات معده و روده (بندرت در طیور اتفاق می‌افتد) تظاهر می‌یابد. بعد از تجویز تزریقی، بویژه از راه داخل عضلانی، عدم تحمل بصورت واکنش التهابی با شدت متغیر و در شکل پیشرفته ادم (خیز) تظاهر یافته که ممکن است به اسکروزیس، تشکیل آبسه‌ها یا نکروزیس توسعه یابند.

علاوه بر آن، غالباً کاهش مصرف آب در تجویز آنتی بیوتیک درمانی از طریق آب آشامیدنی مشاهده می‌گردد. معمولاً کاهش جزیی در حد تنها ۵ تا ۱۰٪ ایجاد شده که ارزیابی آن همیشه مشکل بوده، زیرا مصرف آب طیور بالغ بیمار بطور طبیعی کاهش نشان می‌دهد. عموماً طیور بالغ حساستر بوده، و بوقلمون‌ها حساستر از مرغان می‌باشند.

### ب) حوادث با منشأ میکروبیولوژیکی

● شوک آندوتوکسیک: اثر باکتری کشی یک آنتی بیوتیک می‌تواند تلاشی (لیز) ناگهانی و وسیع باکتری‌ها، و نتیجتاً آزاد شدن آندوتوکسین‌های موجود در دیواره سلولی باکتری را موجب شود. این آندوتوکسین‌ها موجب افزایش درجه حرارت بدن (Hyperthermia)، شدت ضربان قلب (تاکی کاردی - Tachycardia)، ازدیاد تعداد تنفس (Tachypnoea) شده، و ممکن است به حالت شوک منجر شود. از بین تمامی آنتی بیوتیک‌های باکتری کش، این پدیده در بتا-لاکتام‌ها و سفالوسپورین‌ها (با اثر بر دیواره سلولی باکتری) از شدت بیشتری نسبت به آمینوگلیکوزیدها و کینولون‌ها برخوردار است.

● عدم تعادل فلور روده‌ای: آنتی بیوتیک‌ها در تجویز خوراکی از اثر غیرانتخابی بر روی تمامی باکتری‌های حساس در فلور گوارشی، اعم از باکتری‌های بیماریزا یا غیربیماریزا، برخوردارند. عدم تعادل ایجاد شده در داخل این جمعیت میکروبی می‌تواند تکثیر میکروارگانیسم‌های مقاوم و رشد میکروارگانیسم‌های بیماریزا (برای مثال، کاندیدیازیس چینه دان بعد از درمان با پنی سیلین) را تشویق نماید.

● کمبود ویتامینهای B و K: در طیور، ویتامینهای B و K بوسیله میکروارگانیسم‌های لوله معدی روده‌ای تولید می‌شوند. در صورت درمان با آنتی بیوتیک برای مدت طولانی (بعنوان مثال، تجویز تراسیلین‌ها از طریق دان)، سنتز ناکافی این ویتامینها اتفاق می‌افتد.

### ج) حوادث با منشأ آلرژیک (ازدیاد حساسیت)

● بین انواع مختلف ازدیاد حساسیت یعنی: نوع I (شوگ آنافیلاکتیک)، نوع II (تلاشی یا لیز سلولی)، انواع

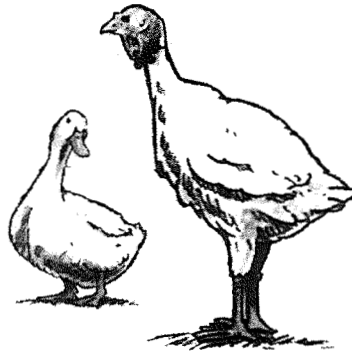
III و IV (واکنش‌های التهابی وابسته به سیستم ایمنی) تمایز وجود دارد. شوک آنافیلاکتیک در خلال دقایق یا ساعات پس از تجویز دارو اتفاق افتاده، در حالی که انواع دیگر واکنشها در طی چند روز توسعه می‌یابند.

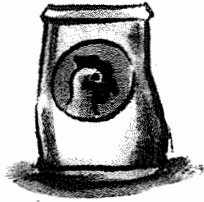
• محتملترین شکل وقوع شوک آنافیلاکتیک پس از تجویز تزریقی آنتی‌بیوتیک در طیور ایجاد می‌شود. به این دلیل، در درمان طیور بالغ توصیه شده که ابتدا تزریق در ۲۰ پرنده انجام شده، سپس حدود ۲۰ دقیقه صبر نموده و پس از کنترل این گروه و اطمینان از عدم توسعه هرگونه علائم اختصاصی، تزریق بقیه ادامه یابد.

**۲۸- حساسیت انواع مختلف طیور به آنتی‌بیوتیک‌ها**

با وجودی که مرغان لحم‌گذار و جو جغای گوشتی بخش غالب را در تولید طیور دانسته، موارد وقوع حوادث جدی ناشی از درمان در آنها بالنسبه اندک بوده؛ زیرا اثرات اکثر فراورده‌های تجاری و شرایط مصرف آنها در این انواع مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است.

با وجود این، بولمون و دیگر انواع اصطلاحاً «قلبته» از رده گنجه / یا شاعطار، بقدربین، کیکند و غیره، اغلب با مشکلات سمومیت ناشی از حساسیت بیشتر نومی، اختصاصی و / یا در نتیجه استفاده از دوزها تقریبی بر اساس اشتقاق از نوع گائوس (Gallus) مرغ روبرو می‌باشند. بطور کلی، دوزها دارو باید برحسب میلی گرم اکیلوگرم وزن زنده، و نه بصورت قسمت در میلیون (ppm) در دان یا میلی لیتر لیتر آب آشامیدنی، محاسبه شده تا مخاطرات را محدود نماید.





۳- مصرف توأم با داروهای ضدکوکسید یوز و عوامل محرک رشد یونوفور غالباً عوامل ضدکوکسید یوز یونوفور در مصرف هم زمان بعنوان داروهای ضد عفونت در طیور، و واکنشهای ناسازگار را موجب می شوند. در حقیقت، شاخص درمانی یونوفورها بسیار پایین بوده، و در استفاده توأم با دیگر فرآورده های دارویی، دفع آنها ممکن است جلوگیری شده، و به غلظت های بالا و مخاطرات مسمومیت ناشی از یونوفورها منجر شود.

از نقطه نظر زمان تخلیه بافتی باقی مانده ها در مورد برخی از افزودنیها، تأثیرات متقابل ناسازگار ممکن است نه تنها در موارد تجویز هم زمان بلکه همچنین در تجویزهای متوالی اتفاق افتد (جدول ۲۰).

در مورد تیمولین و مونسنین با اثرات بالینی بویژه مشخص در بوقلمون، توصیه شده:

- قبل از مصرف تیمولین، حداقل ۵ روز از آخرین نوبت تجویز مونسنین سپری شده باشد.

- قبل از توزیع دان حاوی مکمل مونسنین، حداقل یک روز از آخرین نوبت تجویز تیمولین گذشته باشد.

بنظر می رسد این تأثیر متقابل با پیشگیری بوسیله مکمل ویتامین E - سیلنیوم تخفیف داده می شود.

**جدول ۲۰ - مواد اصلی که از مخلوط آنها با آنتی بیوتیکها باید اجتناب شود**

ضد عفونت - آنتی بیوتیک	نباید با ترکیب زیر استفاده شود	علائم بالینی
اولتاندومایسین (ما کرولید)	مونسنین (آنتی بیوتیک یونوفور)	میوباتی حاد
(۲ تا ۴ میلی گرم / کیلوگرم)	(۸۰ تا ۱۰۰ پی پی ام)	عضلات پا
تیمولین	آنتی بیوتیک های یونوفور (مونسنین، ناراسین، سالینومایسین)	کاهش مصرف دان، ازدست دادن وزن، نکر و عضلانی، ضایعات برگشت پذیر.
(۲۵۰ میلی گرم / لیتر)	(۷۰ تا ۱۰۰ پی پی ام)	
سولفونامیدها	مونسنین ۱۲۰ پی پی ام	افت تولید و بی اشتها، که پس از خاتمه درمان نیز بر طرف نمی شود.
سولفا کینوکسالین		
(۲۰۰ پی پی ام در آب آشامیدنی)		
سولفادیمیدین		
(۷۵۰ پی پی ام در آب آشامیدنی)		
سولفادی متوکسین		
(۵۰۰ پی پی ام در آب آشامیدنی)		
سولفادی متوکسین (۵۰۰ پی پی ام)	لازالوسید (۱۲۵ پی پی ام)	افت تولید، بی اشتها
اریترومایسین (۲۰۰ پی پی ام)	مونسنین (۱۲۰ پی پی ام)	بی اشتها، افت تولید
فورتادون (۲۰۰ میلی گرم / لیتر)	لازالوسید (۱۲۵ پی پی ام) یا مونسنین (۱۲۰ پی پی ام)	فقدان رشد، کاهش مصرف آب
فورا زولیدون (۸۰۰ پی پی ام)	مونسنین (۱۲۰ تا ۲۴۰ پی پی ام) یا لازالوسید (۱۲۵ تا ۲۵۰ پی پی ام)	هیجان زدگی، افت تولید کاهش مصرف دان
فورا زولیدین (۲۰۰ تا ۴۰۰ پی پی ام)	آمبرولیوم (۱۲۵ پی پی ام)	کاهش وزن، مشکلات تعادلی
کلر تراسیکلین (۳۰ پی پی ام)	کلو پیدول (۱۲۵ پی پی ام)	تغییرات تشریحی و بیوشیمیایی و استخوانها



### ۲۱- مولفیت‌های وقوع حرارت ناشی از وجود آنتی بیوتیک‌ها در دان

محتصلترین زمان وقوع آلودگی دان با آنتی بیوتیک‌ها به هنگام ساخت یا فرآوری دان بوده، هر چند که آلودگی ممکن است در خلال نگهداری در انبار یا نقل و انتقال نیز اتفاق افتد.

● در آمیختن تصادفی آنتی بیوتیک‌هایی که برای یک نوع خاص هستند:

آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در فرآوری (ساخت) پرمیکس‌های درمانی برای یک نوع خاص ممکن است بطور تصادفی به دان السبوع دیگر سبزی اضافه شود. بسیاری مسائل، بکدام تکمیل مسودا معدنی و ویستامین (Mineral and Vitamine Complement-MVC) حاوی فوروکسون ممکن است بطور تصادفی به دان سرخ شامخدار اضافه شد، یا یک MVC حاوی ویرجینامین (برای استفاده بوقلمون) ممکن است به دان پرندگان پرنده یا (Web-focused birds) افزوده شود.

● خطاهای رقیق‌سازی:

دوز بالاتر از حد معمول ترکیباتی که محدوده درمانی ظریف دارند (مولفونامیدها)

● آلودگی خط تولید:

چنانچه بقایای مواد فرآوری شده قبلی بخشی از مقدار تولید یا از دستگانه‌های پرس مورد استفاده برای دان گرانوله خارج نشود امکان آلودگی خط تولید وجود خواهد داشت. حتی پس از تمیز کردن دقیق مدار تولید، مواد ممکن است چسبیده به دیوارها باقی بماند. بقایای موجود ممکن است بطور تصادفی آزاد شده و تنها بخشی از تولید را آلوده سازند.

● آلودگی دان آماده:

در ارتباط با مخلوط شدن شمارهای مختلف دان در سیلوهای نگهداری یا در کامیون‌ها نیز مخاطراتی وجود دارد (بعنوان مثال، چنانچه قسمت‌های مختلف با رستی از یکدیگر جدا نشده باشند).

● مخلوط‌سازی ناقص آنتی بیوتیک‌ها با دان (دان‌داری):

در برخی از کیسه‌ها ممکن است خلطت بالایی از آنتی بیوتیک‌ها، با مخاطره افزایش مواد خام به عوض پرمیکس‌های مورد استفاده، وجود داشته باشد. همگن سازی نامرست مخلوط‌ها ممکن است به تشابه‌های مختلفی در بین گله‌ها بطور شفاف دیده می‌شود که در داخل یک گروهِ از طیور برخی به علت عدم مصرف دوز کافی اجزاء مؤثر دارو هنوز بیمار بوده و برخی دیگر از مصرف دوز بالای همان اجزاء مؤثر رنج می‌برند.

● تشابه در پرسیب‌زین:

در صورت عدم ذکر اطلاعات اسمی یا چنانچه بر حسب به زبان عامیانه نوشته شده باشد، مشکلاتی ممکن است اتفاق افتد. تأثیرات متقابل با دیگر فرآورده‌های دارویی و تجویزی بطور همزمان نیز ممکن است وقوع یابد.

### نکات مورد توجه

بطور کلی، مخاطرات مسمومیت در طیور نسبت به پستانداران بالنسبه کم است. مخاطرات اصلی عبارتند از:

- مسمومیت کلیوی، مخاطره‌ای که با تلخی برخی از آنتی بیوتیک‌ها، و در نتیجه کاهش مصرف آب، شدت می‌یابد. عمدتاً مشکلات در خلال دوره‌هایی با درجه حرارت بالا و کم شدن آب بدن طیور اتفاق می‌افتد. اساساً این مخاطره به سولفونامیدها (یا ترکیبات توأم سولفونامیدها - تری متوپرویم) وابسته است.
- خطای انسانی: علی‌رغم وجود یونوفورها، درمان با آنتی بیوتیک‌ها یا دوزهایی از آنها که با یونوفورها سازگار نیستند. عمدتاً این مخاطره در مورد بوقلمون وجود دارد.
- بالاخره، مخاطره ذاتی برای انواع بسیار حساس (پرندگان شکاری: بلدرچین، کبک، قرقاول، و غیره) که صرفنظر از آنتی بیوتیک مورد استفاده، درمان باید با دقت زیاد انجام شود.

## ز - تأثیرات متقابل آنتی بیوتیک‌ها با آب یا با دیگر داروهای درمانی

### ۱- قابلیت انحلال در آب

از نظر تعریف، یک ماده وقتی قابل حل بوده که بطور تدریجی در یک مایع تا سطح مولکول تقسیم شده و محلولی همگن یا یکنواخت را تولید نماید. تجویز آنتی بیوتیک‌ها از طریق آب آشامیدنی به قابلیت انحلال کامل نیاز دارد. نتایج قابلیت انحلال ضعیف، از یک طرف توزیع نادرست فرآورده دارویی در آب و بی نظمی زیاد در روز مصرفی بوده، و از طرف دیگر مخاطره انسداد سیستم لوله کشی آب و بویژه لوله‌های باریک می‌باشد. از مرحله انتخاب داروی مؤثر تا استفاده از فرآورده ن‌هایی و آماده در مرغداری، عوامل متعددی در قابلیت انحلال دخالت داشته و تأثیر گذارند:



#### الف) ماهیت شیمیایی اجزاء فعال دارو و کیفیت آب

**PH:** بطور کلی، PH آب مورد استفاده باید بین ۶ و ۸ باشد. مولکولی با ماهیت اسیدی در آب قلیایی (که معمولاً در نواحی آهکی یافت می‌شود: بهتر حل شده، زیرا شکل یونیزه تولید می‌گردد. در مقابل، مولکولی با ماهیت قلیایی در آب اسیدی (اغلب در نواحی گرانیته و وجود دارد) بهتر حل می‌شود. افزودگی ماده فعال بصورت نمک قابلیت انحلال اسیدهای ضعیف را از طریق بالا بردن PH محیط افزایش داده، هر چند که ثبات شیمیایی آن ممکن است کاهش یابد. علاوه بر این، افزودنی‌ها ممکن است به انحلال سهل تر آنتی بیوتیک‌ها کمک نموده، و در ارتباط با آنتی بیوتیک مورد نظر از ماهیتی اسیدی یا قلیایی برخوردار باشند. با وجود این، استفاده از افزودنی‌ها باید با احتیاط در نظر گرفته شده، زیرا در برخی موارد آن‌ها می‌توانند بطور جزئی اجزاء فعال را غیر فعال سازند.

- یونها در محلول: وجود یون‌های فلزات و بویژه کلسیم و منیزیم (در ارتباط با درجه غلظت سنجی آب) می‌توانند قابلیت انحلال اجزاء فعال را از طریق تشکیل کمپلکس‌ها تغییر دهند. عموماً هر قدر سختی آب بیشتر باشد، قابلیت انحلال فرآورده‌ها کمتر خواهد بود. غالباً وجود بیش از ۳۰۰ پی پی ام کربنات کلسیم ( $CaCO_3$ ) در آب به مشکلات وابسته به قابلیت انحلال منجر می‌گردد.

- وجود مواد معلق در آب: آلوده شدن آب با دان، مواد گیاهی یا حتی فضولات ممکن است اتفاق افتد. در صورت وقوع آلودگی‌های باکتریولوژیکی، انسداد آبخوریها، تغییرات در شدت جریان آب، بدکار کردن پمپ‌ها، و بالاخره ترسیب داورهای درمانی نتیجه می‌شود.

#### ب) شرایط فیزیکی و انتخاب ماده حامل

چنانچه سطح تماس بین مواد و مایع بالا بوده، یعنی اندازه ذرات کوچک باشد، اجزاء فعال سریعتر حل می‌شوند.

ماده حامل باید پراکندگی و پخش دارو را تسهیل نموده و سطح تماس اجزاء فعال را با حلال افزایش دهد. از این رو، قابلیت انحلال ماده حلال باید کامل بوده و اندازه ذرات آن باید تا حد ممکن نزدیک به ذرات اجزاء

فعال دارویی باشد. علاوه بر این، اندازه کوچک ذرات فاکتور مثبتی برای دسترسی حیاتی خوراکی فرآورده دارویی خواهد بود. بنابراین، قابلیت انحلال یک ماده فعال ممکن است از یک فرآورده تجاری تا فرآورده دیگر به حد وسیعی متفاوت باشد.

### ج) شرایط انحلال داروها در آب

متغیرهای مختلفی و از جمله: درجه حرارت، هم زدن (یا قاطی کردن)، مقدار و شیوه اضافه نمودن فرآورده دارویی به آب مورد توجه می‌باشند (برای جزئیات بیشتر به فصل III.ج. تجویز از طریق آب آشامیدنی مراجعه شود). قابل ذکر است که آب ولرم قابلیت انحلال را بهبود بخشیده، اما درجات حرارت بالای آب می‌تواند مصرف آب را کاهش داده و تکثیر باکتری‌ها را مشوق باشد.

**۳۰- تأثیر افزودنی‌ها بر قابلیت انحلال کترتراسیکلین و آموکسی سیلین**

کترتراسیکلین

بهود دسترسی حیاتی کترتراسیکلین با افزایش اسیدسیتریک نشان داده شده است. بنظر می‌رسد این پدیده به تشکیل کمپلکس‌های بین اسیدسیتریک و کاتیون‌های دو ظرفیتی وابسته بوده که از تشکیل کمپلکس‌های غیر محلول با تراسیکلین‌ها جلوگیری می‌نماید. نسبت‌های متداول مصرفی ۱:۱:۵ قسمت اسیدسیتریک به ازای یک قسمت کترتراسیکلین می‌باشد.

آموکسی سیلین

تأثیر تری هیدرات آموکسی سیلین بطریق خوراکی از راه آب آشامیدنی تجویز شده زیرا آنکه مدیم یا قلیای آن در شکل محلول یا لیات نیست. از آنجایی که لیات و پایداری تری‌هیدرات آموکسی سیلین بخودی خود کامل نبوده توصیه شده که دوره‌های روزانه به دو نوبت تجویز ۱۹ ماده بعنوان بخشی از رژیم تجویزی مداوم ۲۹ ماده تقسیم شود.

علاوه بر این، تری هیدرات آموکسی سیلین از قابلیت انحلال متوسطی برخوردار بوده و در صورت توزیع از طریق پمپ‌های تزریق کننده مورد نیاز ممکن است مشکلاتی در مورد برخی از فرآورده‌های تجاری اتفاق افتد. برای بهبود قابلیت انحلال ممکن است ۲۹۱ آب را اصلاح نمودند هر چند که از افزودنی‌های با قابلیت انحلال قلیایی باید اجتناب شد، زیرا آن‌ها مولکول آنتی بیوتیک را در ۲۹۱ معادل ۸ و بالاتر غیرفعال می‌سازند (مولکول آنتی بیوتیک به اسید پنی سیلین غیرفعال تجزیه می‌شود). در محیط اسیدی، قابلیت انحلال بهبود یافته و لیات آن نیز افزایش یافته، زیرا تجزیه آنها در ۲۹۱ خیلی اسیدی (کمتر از ۲) اتفاق می‌افتد.

**۳۱- فارماکوتیک و فارماکوتیک‌تیک**

شکل فارماکوتیک (دارویی) به شکل دوزال مصرفی یک فرآورده دارویی اتفاق می‌شود.

فرآورده تجاری به شکل دوزال تولیدی بوسیله یک آزمایشگاه (کارخانه) داروسازی اتفاق می‌گردد.

با وجود گالینیک (Bio-Galenic) عبارت از بررسی و مطالعه تأثیر فرمولاسیون دارو بر اثر درمان یک فرآورده تجاری می‌باشد.

دو فرآورده تجاری معادل (Bioequivalent) نامیده شده که چنانچه نه تنها از نظر شیمیایی همسان بوده بلکه، همچنین از دسترسی حیاتی همسانی نیز برای انواع حیوانات هدف برخوردار باشند.



## ۲- تأثیرات متقابل فیزیکی - شیمیایی بین آنتی بیوتیکها

مخلوط نمودن یک آنتی بیوتیک در آب آشامیدنی حاوی آنتی بیوتیک دیگر ممکن است در ارتباط با قابلیت انحلال و / یا ثبات و پایداری این

فرآورده‌ها، بویژه در صورت استفاده از پمپ تزریق کننده دوز و در نتیجه غلظت‌های بالای مورد استفاده، موجب آناگونیسم شود.

### الف) تغییر ظاهری آب

تغییر ظاهری آب بصورت رسوب یا تغییراتی در رنگ آن دیده می‌شود. از نقطه نظر شیمیایی، تغییرات PH در نتیجه تغییر حالت یونیزاسیون و قابلیت انحلال در آب اجزاء متشکله یک فرآورده تجاری (اجزاء فعال و / یا ماده حامل) اتفاق می‌افتد. غالباً تغییرات در رنگ نشانگر تجزیه اجزاء فعال آنتی بیوتیک می‌باشد.

### ب) تجزیه اجزاء فعال آنتی بیوتیک (با یا بدون تغییر در ظاهر محلول)

● جزء فعال (یا اجزاء فعال در مورد داروهای توأم) ممکن است بدون تغییر ظاهری آب تجزیه شده، هرچند که ظاهر آب ممکن است بعداً تغییر یابد.

● بطور کلی، در صورت ماهیت بسیار متفاوت اسیدی - قلیایی دو آنتی بیوتیک، احتمال سازگاری آن دو با یکدیگر کمتر خواهد بود (جدول ۲۱).

بدین دلیل است که برای مثال، در استفاده از ترکیبات توأم در برگیرنده آمپی سیلین یا آموکسی سیلین (PKa پایین)، یا ترکیبات حاوی تتراسیکلین‌ها و کولیستین (PKa بالا) باید احتیاط شود.

● در مورد زیر احتیاط ویژه‌ای لازم است:

- با آسپیرین و ویتامین C: غالباً برای درمان بیماری‌های عفونی مورد استفاده قرار گرفته؛ آن‌ها مولکول‌هایی اسیدی بوده که اصولاً با آنتی بیوتیک‌های قلیایی ناسازگار می‌باشند.

- با محلولهای الکترولیتی: در دان و مکملهای معدنی تجویز شده برای پیشگیری از کمبودها، وجود کاتیون‌های آهن، منیزیم، کلسیم و غیره ( $Ca^{+}$ ,  $Mg^{+}$ ,  $Fe^{+}$ ) کمپلکس‌های نامحلول با تتراسیکلین‌ها یا حتی با کینولون‌ها تشکیل می‌دهند. علاوه بر این، PH محلولهای عناصر کمیاب اسیدی یا حتی شدت اسیدی (PH = 2) بوده، و از این رو مخاطره ناسازگاری فیزیکی-شیمیایی با آنتی بیوتیک قلیایی بسیار بالا خواهد بود.

### جدول ۲۱- ماهیت اسیدی یا قلیایی آنتی بیوتیک‌های اصلی

آنتی بیوتیک‌های قلیایی	آنتی بیوتیک‌های اسیدی
ماکرولیدها (PKa = ۷ تا ۹)	آمپی سیلین - آموکسی سیلین (PKa = ۳)
آمینو گلیکوزیدها (PKa = ۸ تا ۹)	کینولون‌ها (PKa = ۶ تا ۷)
تتراسیکلین‌ها (PKa = ۹ تا ۱۰)	تری متوپریم (PKa = ۶/۶)
کولیستین (PKa = ۱۰/۴)	سولفونامیدها (PKa = ۶ تا ۷)

### ج) مقررات عملی

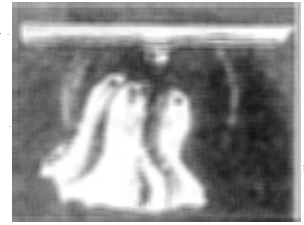
- در عمل، ثبات و پایداری مخلوطی از دو فرآورده تجاری محلول در آب (پودر یا محلول)، غالباً متفاوت از پیش‌بینی تئوری است (به نمونه کلیستین - فلومه کوئین مراجعه شود).
- به این دلیل، مقررات عملی زیر توصیه شده است:
  - بیش از دو دارو با هم مخلوط نشود.
  - از مخلوط نمودن دو دارو با قابلیت انحلال متوسط یا ضعیف، یا دارای ماهیت شیمیایی بسیار متفاوت، یا نیازمند عوامل قابل انحلال مختلف اجتناب شود.
  - در صورت امکان، به اطلاعات مربوط به قابلیت انحلال (و ثبات) فرآورده‌ها تحت PH مختلف و شرایط سختی آب رجوع شده، و حریم اطمینان مربوط به آستانه غلظت‌های قابل انحلال (و ثبات) مورد توجه بوده باشد.
  - ابتدا فرآورده با بیشترین قابلیت انحلال را حل نموده؛ و در صورت لزوم هر دو فرآورده قبل از مخلوط شدن بطور جداگانه حل شوند.

**۳۶- سازگاری فزیکو-شیمیایی دو فرآورده کوئین و فلومه کوئین**

- استفاده نامطلوب فلومه کوئین - کوئین در توقف رشد مویزهای جهشی (موتانت‌ها) مقاوم به فلومه کوئین با ارزش بوده و تأثیر درمانی بالاتری علیه سالمونلاها و کلی باکتری در مقایسه با هر یک از آنها به تنهایی نشان می‌دهد.
- با وجود این، کوئین یک باکتری‌کُش و فلومه کوئین یک اسید ضعیف بوده، و نتیجتاً ترکیب توأم آنها به سازگاری فزیکو-شیمیایی حساس است.
- CEMs مخلوطی از فلومیزول (محلول خوراکی حاوی ۱۰٪ فلومه کوئین) را با کوئین (پودر خوراکی کلیستین حاوی ۶ واحد بین‌المللی MEU/گرم) و بطور جداگانه مخلوطی با کوئینول (محلول کوئینین حاوی ۶ MEU/گرم) را در غلظت‌های مختلف منطبق با مخلوط در آنک یا مخلوط ذخیره برای پمپ تزریق کنند، مورد آزمایش قرار داد. قابلیت انحلال و ثبات اجزاء فعال داروها در غلظت‌های نا حد اکثر برای هر یک از فرآورده‌ها در مقایسه با دوزهای معارف بسیار عالی شناخته شد.
- این نمونه نشان می‌دهد که به غیر از غلظت‌های بالا، مخلوطی با مخاطره بالا از نظر تئوری، می‌تواند در عمل قابل حل و با ثبات باشد. سازگاری فزیکو-شیمیایی دو فرآورده تجاری تا حد زیادی به فرمولاسیون فارماکوتیکی (داروشناسی) واقعی آنها و غلظت‌های مربوط به هر یک از آنها بستگی خواهد داشت.

### نکات مورد توجه

- آزمایشگاه (کارخانه) سازنده دارو قادر خواهد بود قابلیت انحلال یک پودر خوراکی را، اولاً از طریق انتخاب دقیق شکل شیمیایی اجزاء فعال دارو و ماده حامل آن، و ثانیاً با تولید ذرات بسیار ریز و همگن (بکنواخت) برای فرآورده تجاری بهبود بخشد.
- قابلیت انحلال یک فرآورده دارویی تا حد زیادی به شرایط وقوع فرآیند حل شدن وابسته است. در صورت شرایط نامساعد و از جمله: درجه حرارت بالا، وسایل و تجهیزات نامناسب، و بهداشت نامطلوب، برای فرآورده‌هایی با قابلیت انحلال متوسط مشکلاتی اتفاق می‌افتد.
- در موقعیت‌های مخاطره بالا باید توجه فوق‌العاده‌ای به شیوه توزیع دارو مبذول داشته و از عدم وقوع حادثه‌ای در جلوگیری از دسترسی طیور به آب اطمینان حاصل نمود. در صورت توزیع مداوم دارو طی دوره ۲۴ ساعته شبانه روز، کنترل در اواسط شب جهت اطمینان از وضعیت طبیعی با ارزش خواهد بود.



## انتخاب و اجرای برنامه درمان با آنتی بیوتیک

از نقطه نظر توجهات بیشتر در عمل، به هنگام اجرای واقعی درمان با آنتی بیوتیک، دانش تئوری باید در مدنظر قرار گیرد: به منظور کسب موفقیت، دامپزشک باید از دانش و تجربه خود از زمان تشخیص بیماری تا توصیه بهترین رژیم درمانی استفاده نماید.

این فصل با ارائه اطلاعاتی ضروری در زمینه درمان و اصول تشخیص (بخش الف) برای دامپزشک آغاز می شود. سپس بخش مفصلی برای بحث در زمینه ویژگی های درمان و شیوع اجرای واقعی آن، بویژه از نقطه نظر محدودیت های احتمالی مواجهه در برخی مرغدارها (بخشهای ب تا د) اختصاص یافته است.

بالاخره، نباید از نظر دور داشت که همیشه درمان با اثرات و نتایج مورد اشتیاق همراه نبوده، لذا بخش خاصی به عوامل مورد استفاده در تجزیه و تحلیل شکست درمان (بخش ه) مربوط می شود.

### الف - زمینه و اقدام مورد نیاز قبل از اجرای برنامه درمان

- ۱- هدف اصلی: بهبود نسبت هزینه / سود
- ۲- اقدام مورد نیاز قبل از اجرای برنامه درمان

نکات مورد نیاز

### ب - جنبه های اصلی درمان

- ۱- طیف پوششی درمان با آنتی بیوتیک
  - ۲- درمان آنتی بیوتیکی باکتری سیدال (باکتری کشی) و باکتریواستاتیک (بازدارندگی رشد)
  - ۳- الگوی فارماکوکینتیک و غلظت های بافتی
  - ۴- تجویز از راه خوراکی یا تزریقی
  - ۵- دوزاز دارو
- نکات مورد توجه

### ج - تجویز دارو از طریق آب آشامیدنی

- ۱- مصرف آب طیور
  - ۲- سیستم های تجویز فرآورده های دارویی از طریق آب آشامیدنی
  - ۳- توصیه عملی باری حل کردن و توزیع فرآورده های دارویی
- نکات مورد توجه

### د - محدودیت های خاص درمان با آنتی بیوتیک

- ۱- در ارتباط با سن: درمان با آنتی بیوتیک برای جوجه ها
  - ۲- در ارتباط با نوع تولید
  - ۳- در ارتباط با نوع طیور: بوقلمون، اردک
- نکات مورد توجه

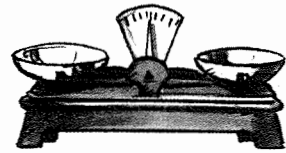
### ه - تجزیه و تحلیل شکست درمان

- ۱- شکست درمان چیست؟
  - ۲- علل احتمالی شکست درمان
- نکات مورد توجه

## الف - زمینه و اقدام مورد نیاز قبل از اجرای برنامه درمان

### ۱- هدف اصلی: بهبود نسبت هزینه / سود

استفاده از داروهای ضد عفونت در پرورش طیور پیش از هدف واحد درمان یک عفونت را بدنبال دارد. مفهوم عمومی «نسبت هزینه / سود» باید تأمین شده، که نکته اساسی در انتخاب تمامی روشهای درمانی است.



### الف) اهداف درمان با آنتی بیوتیک

درمان صحیح با آنتی بیوتیک باید رضایت اهداف چندی را که نه تنها بهم وابستگی داشته بلکه در برخی موارد ممکن است تلفیق آن‌ها مشکل بوده، برآورده سازد. این اهداف با عوامل مهم بالینی و همه گیرشناسی (اپیدمیولوژیکی)، اقتصادی و بالاخره بهداشتی ارتباط می‌یابند (جدول ۲۲).

### جدول ۲۲ - اهداف درمان با آنتی بیوتیک در پرورش طیور

طیور:	مرغدار:	مصرف کننده:
هدف بالینی و اپیدمیولوژیکی	هدف سودآوری اقتصادی	هدف بهداشت عمومی
درمان بیماری یا عفونت:	به منظور حفظ سود زیاد ناشی	به منظور اطمینان از مصرف
- بدون مسمومیت یا تأثیرات جانبی	- از پرورش طیور	بهرحسب کیفیت میکروبیولوژیکی
- بدون مخاطره عود بیماری، یا انتقال به نتایج بعدی در درمان مرغان مادر	(تلفات) و غیرمستقیم (افت تولید، ضبط لاشه در کشتارگاه، کاهش کیفیت محصول)	و باقی مانده‌های دارویی
- جلوگیری از آلودگی ساختمان‌های مجاور	- از طریق حفظ شرایط در مرغداری	- مادامی که از گسترش مقاومت به میکروارگانیسم‌های بیماریزا در انسان جلوگیری می‌شود
- جلوگیری از انتخاب باکتری‌های مقاوم		

### ب) هزینه درمان با آنتی بیوتیک

در ارتباط با برآورده ساختن این اهداف مختلف (جدول ۲۲)، هزینه مستقیم درمان به سه عامل وابسته است. هزینه مربوط به خود دارو: که به دوز درمانی، تعداد و سن طیور، و بالاخره طول دوره درمان بستگی دارد. از این رو، فرآورده دارویی با تأثیر عالی ولی گران قیمت برای موردی مشخص و نسبت هزینه / سود مناسب برای طیور جوان باید در مورد درمان طیور مسن‌تر با فرآورده‌های دیگر ارزان قیمت‌تر مقایسه شود.

هزینه مربوط به تجویز دارو: نهایتاً تزریق فرآورده دارویی ممکن است نسبت به تجویز از راه خوراکی اقتصادی‌تر بوده، مشروط بر اینکه تأثیر بالینی این روش هزینه‌های کارگری را جبران نماید. بنابراین، هزینه و دسترسی به نیروی کار عوامل مهمی در انتخاب روش درمان می‌باشند.

هزینه مربوط به دوره منع مصرف: این عامل بطور قابل توجهی طیف فرآورده‌های دارویی قابل دسترس را برای مرغان تخم‌گذار و همچنین طیور گوشتی نزدیک به تاریخ کشتار آن‌ها محدود می‌سازد.

به این هزینه مستقیم باید هزینه هر نوع آزمایشهای اضافی اعم از جداسازی باکتری، آنتی بیوگرام و

سرولوژی را نیز اضافه نمود.

ج) هزینه دامپزشکی در مقایسه با دیگر هزینه‌های بهداشتی مرغداری

- باید خاطر نشان ساخت که درمان با آنتی بیوتیک تنها یکی از روشهای اجرایی بهبود وضعیت بهداشتی مرغداری می‌باشد. روشهای دیگر را موارد زیر شامل می‌گردند:
  - بهبود وضعیت بهداشتی (حفاظت حیاتی) و کیفیت محیط مرغداری (به فصل I مراجعه شود).
  - تصحیح هر نوع عدم تعادل تغذیه‌ای و اختلالات وابسته به مواد غذایی (بعنوان مثال، آلودگی دان بوسیله مایکوتوکسین‌ها یا سموم قارچی)
  - اجرای صحیح برنامه واکسیناسیون.
- از آنجایی که تمامی این فرآورده‌های دارویی و خدمات بطور تنگاتنگ بهم وابسته بوده، مرغدار باید تمامی این هزینه‌ها را، بعوض هزینه یا سود یک روش درمان با آنتی بیوتیک بطور مجزا، مورد تجزیه و تحلیل قرار دهد. در جدول ۲۳ طرح مقدماتی هزینه‌های دامپزشکی نسبت به هزینه کلی تولید برای انواع مختلف طیور ارائه شده است. با شناسایی نقاط ضعف مدیریت بهداشتی مرغداری، بررسی ارزش واقعی درمان با آنتی بیوتیک و اجتناب از استفاده نادرست آن آسانتر خواهد بود.

جدول ۲۳ - ساختاری از هزینه‌های بهداشتی و نتایج تکنیکی در تولیدات مختلف طیور (براساس بررسی Itavi در فرانسه، ۱۹۹۸)

	پولت پرورشی برای مرغ تخم‌گذار	مرغ شاخدار	اردک	بو قلمون	جوجه تجارتي	جوجه استاندارد	
نتایج تکنیکی	سن در زمان نمونه برداری	۷۷ روز	۸۴ روز	۱۱۰ روز	۸۶ روز	۴۱ روز	
	وزن	۱/۵۰	۳/۵۱	۸/۲۲	۲/۱۷	۱/۸۸	
هزینه تولید	ضریب تبدیل غذایی	۴/۴۴	۲/۷۳	۲/۲۳	۳/۱۱	۱/۸۹	
	تلفات	٪۲/۳	٪۴/۱	٪۶/۶	٪۵/۳	٪۵/۸	
	هزینه ثابت	٪۲۰	٪۱۳	٪۱۲	٪۱۶	٪۱۰	
	هزینه‌های متغیر	٪۱۳	٪۱۰	٪۱۲	٪۱۰	٪۱۰	
	حقوق دامپزشکان	٪۶	٪۳/۳	٪۲	٪۱/۷	٪۱/۵	
	گندزایی	٪۰/۴	٪۰/۳	٪۰/۳	٪۰/۴	٪۰/۳	
	نسبت دان/جوجه	٪۶۰	٪۷۱	٪۷۲	٪۶۱	٪۷۶	
	کارگر	٪۷	٪۶	٪۵	٪۱۱	٪۴	
	جمع به فرانک فرانسه/کیلوگرم	۱۳/۱	۹	۸	۶	۸/۸	۵

توجه: دو گروه پرورشی طیور را می‌توان با استفاده از نسبت کلی زیر مورد مقایسه قرارداد:

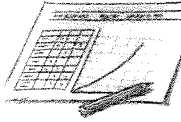
میزان افزایش وزن متوسط روزانه) = Mean Daily Weight Gain = Theperomance index: P.1 = نشانگر اجرایی

میزان مصرف غذا / (درصد تلفات I)



## ۲- اقدام مورد نیاز قبل از اجرای برنامه درمان

عمدتاً انتخاب نوع آنتی بیوتیک برای درمان به اطلاعات دامپزشک مسئول بستگی داشته، هر چند که در زمان انتخاب ممکن است این اطلاعات لزوماً در اختیار نباشند. مشکل اضافی آنست که با پیشرفت بیماری و تأثیر آسیب حاصله بر روی طیور، این اطلاعات تغییر می‌یابد. از این رو، تشخیص صحیح بخش مهم نیز برنامه کلی درمان با آنتی بیوتیک را تشکیل می‌دهد. در صورت تشخیص قطعی، شانس بهتری در دستیابی به درمان موفقیت‌آمیز وجود داشته، و مخاطره ظهور مقاومت را نیز کاهش خواهد داد.



### الف) تشخیص بیماری

در نمونه زیر (۳۳) تصویری از روش تشخیصی مورد توجه در جدول ۲۴ در مورد بیماری گوارشی بوقلمون ارائه شده است.

**۳۳- نمونه‌ای از بستری وابسته به چند عامل اختلالات گوارشی در بوقلمون**  
(در طبق بررسی ۱۹۹۸، Shalaby)

مداولترین اختلال گوارشی در بوقلمون آنتریت بوده، و در حالی که علوت وقلی با مجموعه‌ای از عوامل عفونی متعدد و متنوع ارتباط یافته، عوامل مربوط به تغذیه و ایمنی غذایی اهمیت اساسی را در اختلال مجوده دارند.

**عوامل عفونی و انگلی**  
ویروسها آنزوپوروس (آنتریت حوزیری مجوده معمولا یکتک، کورناویروس (FCRMS) یا دیگر ویروسها (رتروویروس، رونزوپوروس، شبه آنزوپوروس، جاگزویها، سالمونلا، استریپتوکوکس، کلستریدیوم پرفروزانس، گنیفولیا کترزونی، انگلها، آسکاریس، هیستوموناس، آمیبا مثل آگری میس، آمیبا دوتولانس، کریپتوسپوریدیا)

**عوامل وابسته به مواد غذایی**  
ظواهری فیزیکی ذرات بسیار ریز، فیبر یا کالی، چسبندگی (ویسکوزی) بالا، مواد خام بود، رطوبت اضافی و / یا آلودگی با جویا ویسکوزی نامرست و به مقادیر زیاد سویای بحریمی پخته نشده، جریهای پراکنده.

عدم تعادل نقطه‌ای افزایش پروتئینها، پلی ساکاریدهای غیر آمیلاری، منیم به اضافه پتاسیم، روی، سلولز ناگلی، یا کربوهیدراتهای قابل هضم، تغییر ناگهانی در حیره غذایی

**کیفیت نامطلوب آب:**  
از حر در نظر با کربونولکی (وجود کلی فرمها، کلسیم، استریفوکوکس) و / یا نیتری (نیترهای اضافی، PNH) بالا.

**عوامل مسی:**  
- حشره کشها، یونفورها (مالینوماسین)، مایکروتکسینها (مسموم قارچی).

دستیابی به روش شناسی مناسب برای برخورد با این تعداد زیاد از عوامل مورد نیاز می‌باشد. با این دستیابی نه تنها تشخیص صحیح بلکه مهمتر آنکه تعیین پیشگیری و توصیه درمانی مناسب امکانپذیر خواهد بود. در حالی که منظور سیستماتیک بررسی‌های آزمایشگاهی نباید نادمانا شده، انجام کاربردشناسی از نظر انگل شناسی ارزان و آسان بوده و قادر خواهد بود برای برخی از عوامل (ویروس) در رابطه با انگلها) مورد استفاده قرار گیرد. هر نوع انگلی را باید با داورهای ضدکرم یا ضدکوکسیدیوز درمان نمود. همواره با درمان ضدانگلی با پدیاال آن ممکن است از تغییر دهندهای فلور میکروبی چون تخمیرکنندههای لاکتیکنه، ترکیبات امیدی کننده PNH و غیره استفاده نمود. به منظور مؤثر بودن درمان و پیشگیری از عود بیماری، همیشه درمان باید با اقدامات مناسب چون: وجود سیستم تهویه، خشک کردن و حفظ پستر، اطمینان از قابلیت مطلوب آب مصرفی، تغییر دان و غیره همراهی شود. گاهی به منظور دستیابی به مرحله سرریز بدایتی و بدون هیچگونه مخاطراتی از عوارض، درمان با آنتی بیوتیکهای گولستین، نوماپین، آمپیسیلین، یا آموکسی سیلین ضروری می‌باشد. این روش درمانی با درمان علائمی (فلورالکتیک) یا درمان ضدانگلی پیگیری می‌نود.

جدول ۲۴ - عوامل مورد توجه در انتخاب درمان

ماهیت و موضع گیری نشانی ها: گوارشی، تنفسی، حرکتی و غیره	یافته های بالینی
مسیر تحول نشانی ها: عفونت حاد یا مزمن	
میزان تلفات و تغییرات نسبت به این میزان	
ظواهر عمومی طیور، بویژه تحرک آن ها (بعنوان مثال، آیا موردی از درماتنگی و افتادگی وجود دارد).	
مسابقه گذشته مرغداری و سالن مبتلا	مسابقه بیماری (تاریخچه)
مسابقه گذشته بیماری در طیور	
- حوادث تکنیکی: قطع برق، کاهش موقت ذخیره آب (قطع آب)، منحنی رشد / یا تولید طیور	
سوابق مصرف آب و دان	
موارد درمانی اخیر، نوع افزودنی ها و هر نوع عوامل محرک رشد مورد استفاده	
شرایط جوی خارج سالن و شرایط محیط داخل سالن	
(میزان) شیوع عفونت	یافته های اپیدمیولوژیکی
- عفونت های واگیر دار (مسری) موجود در ناحیه	
مخاطره انتشار عفونت از یک ساختمان به ساختمان دیگر (از یک سالن به سالن دیگر)	
در خلال کالبدگشایی در آزمایشگاه، ضایعات طیور (هر دو نوع طیوری که در مرغداری تلف شده یا بطور زنده نمونه برداری شده اند) بدقت و عضو به عضو ثبت شود	یافته های کالبدگشایی
در خلال آزمایش میکروبیولوژیکی، یک نمونه یا بیشتر برای جدا سازی میکروارگانیسم (ها) تهیه می شود.	یافته های آزمایشگاهی
بعداً حساسیت آزمایشگاهی (in vitro) این میکروارگانیسم ها از طریق تعیین MIC برای آنتی بیوتیک های مختلف مورد آزمایش قرار می گیرد.	

جدول ۲۵ - روش تشخیصی و درمانی بیماری گوارشی در بوقلمون (S. Billard, ۱۹۹۸)

۱/ سابقه بیماری طیور	۲/ محیط / پیرامون	۳/ بالینی (درمانگاهی)
سن	درجه حرارت	وضعیت بستر
سواکسیناسیون	مرطوبت	ظواهر مدفوع
روشهای درمانی گذشته	- تهویه هوا،	فعالیت بوقلمون ها
موانع بهداشتی	میزان تهویه هوا، آمونیاک و غیره)	مصرف آب و دان
تاریخچه قبلی بیماری		
دان	کیفیت آب	وضعیت پروبال
۴/ بررسی ها / آزمایشگاهی		
کالبدگشایی / انگل شناسی / باکتریولوژی جافت شناسی / ویروس شناسی		
۵/ تشخیص - پیش آگهی		
۶/ درمان + اقدامات اصلاحی در مرغداری		

ب) استفاده از نتایج آزمایشگاهی و اجرای درمان

- غالباً در برنامه ریزی یک روش درمانی کوتاه مدت، اقدام خیلی سریع قبل از کسب نتایج تکمیلی بسیار مهم است. در این موارد، تنها نتایج بررسی‌های بالینی و کالبدگشایی همراه با تجارب حاصله از نتایج آزمایشگاهی قبلی می‌تواند در انتخاب درمان مورد استفاده قرار گیرد (جدول ۲۶).
- با وجود این، حتی در صورت عدم دسترسی فوری به نتایج، برای موفقیت درمان در یک دوره زمانی متوسط ممکن است آزمایش باکتریولوژی مورد نیاز باشد. بویژه در صورت ضرورت درمان اضافی برای طیور موجود مرغداری یا طیور بعدی (در نتیجه شرایط نامناسب بهداشتی، وضعیت جوی نامساعد و غیره)، اهمیت آزمایش باکتریولوژی بیشتر خواهد بود. معهداً چنانچه شرایط در مرغداری مناسب بوده و مشکلات تنها بندرت اتفاق افتاده، این احتیاط ضروری نبوده، زیرا احتمال موفقیت‌آمیز درمان بیماری مظنون بالا و مخاطره عود آن اندک است.
- در صورت شکست درمان، به منظور حفظ احتمال دستیابی به نتایج باکتریولوژی ضروری است که تعدادی از جوجه‌های درمان نشده بطور مجزا نگهداری شوند. جداسازی باکتریوم بیماری زای اصلی از این نمونه‌ها، بسیار آسانتر از جداسازی آن از طیور درمان شده خواهد بود.

جدول ۲۶ - انتخاب درمان براساس معیارهای تشخیصی

مورد ۱	مورد ۲	مورد ۳
- تشخیص پس از آزمایش طیور انجام پذیرفته و نیاز به آزمایشهای اضافی نیست	- آزمایشهای تکمیلی مورد نیاز است. فوریت ندارد	درمان فوری مورد نیاز است. - آزمایشهای تکمیلی مناسب خواهد بود.
درمان	آزمایشهای تکمیلی درمان	درمان فوری آزمایش تکمیلی
		در صورت نتایج درمان صحیح

نکات مورد توجه

- حتی اگرچه هزینه‌های مربوط به دامپزشکی حدوداً ۱۷۰۵ تا ۶٪ کل هزینه‌های تولید را شامل شده؛ اما این اقلام قابل توجه بوده، زیرا ممکن است در حد زیادی متغیر و در برخی موارد با کاهش سوددهی اقتصادی یک دوره پرورش همراه باشد. از این رو، این هزینه باید بعنوان بخشی از برنامه منطقی و دراز مدت بهداشتی مورد توجه مدیریت بوده باشد.
- از آنجایی که هدف اصلی مرغدار اقتصادی بوده، چنین هزینه‌هایی در صورت ایجاد اختلال در سوددهی مشکل جدی محسوب شده، زیرا هزینه مصرف شده از سود قابل انتظار کسر خواهد شد.
- با توجه به این محدودیت‌های اقتصادی، درمان با آنتی‌بیوتیک بعنوان بخشی از فرآیند تشخیصی در نظر گرفته شده، که در صورت لزوم ممکن است بررسی‌های آزمایشگاهی را نیز دربرگیرد. در ارتباط با انتخاب بهترین روشهای درمانی و ضمن توجه به هزینه‌های آن، این فرآیند بخشی اساسی از برنامه‌های کلی درمان را تشکیل می‌دهد.

ب - جنبه‌های اصلی درمان

بدنیال تعیین زمینه‌های بالینی، اقتصادی و بهداشتی همراه با تشخیص قطعی بیماری، دامپزشک باید بهترین شیوه درمانی را برای حل مشکلات رودرو مرغدار انتخاب نماید. در این بخش انتخاب شیوه‌های

**۳۳- درمان با آنتی بیوتیک / پیشگیری با آنتی بیوتیک**

درمان با آنتی بیوتیک

- عموماً درمان با آنتی بیوتیک یک درمان متابولیک است، یعنی تجویز برای زمانی که به سطح مشاهده اختلال در درصد مشخصی از آنجا می باشد. هدف از درمان حذف و نابودی میکروارگانیسم (های) عامل بیماری (بعنوان مثال، پاستورلا مولتی سیسی) عامل و بای مری، و یا میکروارگانیسم (های) مسئول عفونت های اصلی یا ثانویه یا عفونت های ناشی از باکتری های دفع شده از طور دیگر (بعنوان مثال، حواض یا کتری های ناشی از عبور بی دریغ یا پاستورلا رینوتراکتیت منونی) می باشد. میکروارگانیسم های مسئول این عفونت های ثانویه می تواند علت اصلی نشت یا اختلال در بهر صورتی بوده باشد.
- همچنین درمان با آنتی بیوتیک ممکن است برای نابودی مایکوبیوسیس یا پاستورلاها در گله های مادر حامل غیر علائمی تجویز شود. این اقدامات بطور ریز به افزایش جایگزین حذف بطور آلوده شده است.

**پیشگیری با آنتی بیوتیک در خلال دوره های با مخاطره بالا**

- غالباً این شیوه استفاده از آنتی بیوتیک در موارد احتمال بالای بروز عفونت های باکتریایی و مشکل بودن درمان بعدی آنجا انتخاب می شود. برخی از نمونه های وابسته به زمان استفاده از این شیوه عبارت از شروع دوره پرورش جوجه، در صورت شرایط محیطی نامناسب (گرما یا کثافتت، بستر مرطوب، جوجه های با حالت سلامتی نامطلوب) کم بودن دمای بدن جویز می، از دست دادن آب بدن / عدم درآسیب، یا موارد واکنش های شدید بعد از واکنش های عفونی (مخاطره عفونت یا موم یا مزمن در مرغداری) می باشد. در حقیقت، این شیوه استفاده از آنتی بیوتیک در مرغداری های با رعایت دقیق اصول بهداشتی روز به روز کمتر می شود.
- هدف از درمان با آنتی بیوتیک نابودی میکروارگانیسم های اصلی مولد اختلال، و برای نمونه کثیف باکتری و / یا سایر عوامل در مرحله شروع پرورش یا کثورت پیدا بعد از درمان ضد کوکسیدیوز، می باشد. بدینال درمان با آنتی بیوتیک ممکن است از مکمل های غذایی الکترولیت ها، عوامل محافظت کننده کبد، و غیره نیز استفاده نمود.
- درمان با آنتی بیوتیک بطور فزاینده ای بر پیشگیری با آنتی بیوتیک ترجیح داده شده است. بخشی از این تفوق بدین دلیل است که پیشگیری اولین مرحله در مسیر استفاده سیستمیک بوده که عملی نادرست محسوب شده، تاکنون به ظهور مقاومت منجر گردیده و اغلب بعنوان جایگزین نامناسب برای مدیریت صحیح بهداشتی مرغداری بکار گرفته شده است.

**۱- طیف پوششی درمان با آنتی بیوتیک**

در آغاز یک یا چند آنتی بیوتیک براساس شناخت طیف بالینی آن ها، یعنی از طریق تلفیق اطلاعات اختصاصی حساسیت به آنتی بیوتیک در ناحیه تحت نظر، انتخاب می شود (جدول ۲۷ و ۲۸).

**جدول ۲۷- درمان با آنتی بیوتیک وسیع الطیف یا دارای طیف محدود: مزایا و معایب**

معایب	مزایا	نمونه ها	شناسایی میکروارگانیسم
درمان با آنتی بیوتیک وسیع الطیف (با ترکیبی که طیف اثر را وسعت بخشد)			
- مخاطرات ناشی از مقاوم شدن بسیاری از گونه های باکتری ها - اختلال در فلور میکروبی همزیست - بدون تشخیص درمانی	- مؤثر بر اکثر میکروارگانیسم های بیماریزا - بسادگی اجرا می شود (بدون آنتی بیوگرام)	- کینولون های نسل سوم - تتراسایکلین ها - آمینو پنی سیلین ها - تری متوپریم - سولفونامیدها	- میکروارگانیسم شناسایی نشده - عفونت ناشی از تعدادی از عوامل مختلف میکروبی شناخته شده است.

درمان با آنتی بیوتیک دارای طیف اثر محدود

میکروارگانسیم براساس شواهد زیرشناسایی شده است:	- گرم مثبت: ماکرولیدها، پنی سیلین G	- امکان تنظیم دوزاز برای میکروارگانسیم‌های شناسایی شده	- مخاطره شکست درمان، در صورت شناسایی براساس نشانیهای بالینی
- نشانی‌های بالینی و مسابقه دقیق بیماری	- گسرم منفی: کولیستین، کینولون‌های نسل اول و دوم، آمینوگلیکوزیدها	- مقاومت تنها برای تعداد کمی از گونه‌های باکتری‌ها	- تعیین آنتی‌بیوگرام مطلوب است
- جداسازی باکتری در آزمایشگاه		مخاطره آمیز است.	- نیاز به تفسیر باکتریولوژیکی (نقش بیماری‌زایی سوبه جدا شده؟)
		- اختلال کمی برای فلور همزیست ایجاد می‌شود.	
		- اطلاعات مربوطه برای دوره‌های بعدی پرورش قابل حصول است.	- حضور دیگر باکتری‌های بیماری‌زا که در بیماری دخالت نداشته‌اند.

جدول ۲۸ - تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها بر باکتری‌های اصلی بیماری‌زا در پرورش طیور NS معمولاً حساس، MS

نسبتاً حساس، IS گاهی حساس و گاهی مقاوم، R مقاوم (\*)

\* به تعریف مقاومت در فصل II، ج. ۱. مراجعه شود. تفسیر آماری MIC

توجه: در ارتباط با مناطق و دوره‌های پرورش حساسیت‌ها ممکن است متفاوت باشد. از این رو:

MS <-> NS یا R <-> IS

\*\* عموماً سالمونلاها همانند اشریشیا کلی یا بیشتر حساس می‌باشند.

\*\*\* به استثنای اورنیتوباکتریوم رینوتراکتال و ریمرلاتانتی پستیفرا که به کولیستین مقاوم می‌باشند.

	گرم منفی		گرم مثبت		
	پاستورلاسه	اشریشیا کلی (**)	استافیلوکوکوس کلوستریدیوم	استرپتوکوکوس	
MS	NS	NS	R	MS	آمینوگلیکوزیدها آپرامایسین
MS	MS	IS	R	MS	دی‌هیدرواسترپتومايسين
R	MS	MS	R	MS	فرامایستین
R	NS	NS	R	NS	جنتامایسین
R	MS	MS	R	MS	کانامایسین
R	NS	NS	R	NS	نومایسین
MS	NS	NS	R	MS	اسپکتینومایسین
R	NS	R	NS	NS	پنی سیلین G
R	NS	IS	NS	NS	آمی سیلین / آموکسی سیلین (پنی سیلین A)
R	NS	NS	NS	NS	سفتیفور (سفالوسپورین)
MS	IS	R	NS	NS	لینکوزامیدها، ارترومایسین
NS	MS	R	NS	NS	ماکرولیدها و جوسامایسین
MS	IS	R	NS	NS	مولکول‌های لینکومایسین
MS	MS	R	NS	NS	وابسته اسپیرامایسین
NS	NS	IS	NS	NS	تیامولین

جدول ۲۸ - ادامه.

NS	MS	R	NS	NS	تایلوزین
R	NS(***)	NS	R	R	پلی پپتیدها
R	NS	IS	R	IS	اسید اوکسولونیک
R	NS	IS	R	IS	کینولون‌ها
NS	NS	NS	R	NS	انروفلوکساسین
R	IS	MS	IS	NS	سولفونامیدها
R	IS	IS	IS	NS	سولفونامید + تری متوپریم
MS	IS	IS	IS	MS	تتراسیکلین‌ها اوکسی تتراسیکلین (OTC)، کلر تتراسیکلین (CTC) و داکسی سیکلین

۲- درمان آنتی بیوتیکی با کتری سیدال (باکتری کش) و باکتریواستاتیک (بازدارندگی از رشد) پسندیده تر است از درمان آنتی بیوتیکی با اثر باکتری کشی یا بازدارندگی از رشد بعوض آنتی بیوتیک‌های باکتری کش یا بازدارنده رشد بحث شود. در حقیقت، این خصوصیت تنها به مولکول ارتباط نداشته، بلکه همچنین به میکروارگانیسم هدف (MIC، موضع‌گیری بافتی) و دوزاژ مصرفی نیز مربوط می‌گردد. مسئولیت دامپزشک کسب اطمینان از فراهم بودن شرایط مورد نیاز برای این تأثیر بوده، با توجه به اینکه درمان با آنتی بیوتیک در زیر دوز متعارف نه تنها به کاهش اثر دارو منجر شده، بلکه همچنین ظهور مقاومت را مشوق خواهد بود.

#### الف) درمان آنتی بیوتیکی با اثر باکتری کشی

- در حالت فشار بسیار زیاد عفونت و عدم توانایی سیستم‌های دفاعی ایمنی در حذف و نابودی میکروارگانیسم‌ها به علت ضعف قابلیت دفاعی (بعنوان مثال، در صورت بیماری‌زایی شدید میکروارگانیسم - عفونت حاد - یا چنانچه طيور بسیار ضعیف: خیلی جوان، تحت تنش یا استرس، دچار ضعف، باشند یا به علت قابلیت گریز میکروارگانیسم از اثر آنتی بیوتیک (بعنوان مثال، در حاملین سالمونلاها یا مایکوپلاسماها)، درمان آنتی بیوتیکی با اثر باکتری کشی بکار گرفته می‌شود.
- معمولاً آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده برای این منظور را آمینوگلیکوزیدها و پنی سیلین‌ها (با نابودی میکروارگانیسم‌ها در مرحله یا فاز تکثیر سریع آن‌ها)، و کینولون‌ها و کولیستین (که میکروارگانیسم‌ها را در حالت خفته و خاموش نیز نابود می‌سازند) شامل می‌شوند. هماهنگی دقیق دوزاژ دارو، دسترسی به میکروارگانیسم هدف را امکان‌پذیر می‌سازد. گاهی موارد استثنا نسبت به قواعد کلی اتفاق می‌افتد. بعنوان مثال، برای مایکوپلاسماهای نسبتاً حساس، ماکرولیدها (که بطور طبیعی باکتریواستاتیک هستند) می‌توانند اثر باکترکشی ناشی از غلظت‌های بالای آن‌ها در بافتها تولید نمایند.

### ب) درمان آنتی بیوتیکی با اثر بازدارندگی از رشد

● درمان آنتی بیوتیکی با اثر بازدارندگی از رشد باکتری بعنوان یک روش درمانی پیشگیری کننده، یا برای درمان قطعی عفونتی با پیش آگهی مناسب (تلفات کم یا صفر، وضعیت عمومی خوب طیور، میکروارگانسیم‌های بیماریزای ضعیف) بکار گرفته می‌شود. همچنین از این داروها برای عفونت‌هایی با نیاز به دوره طولانی درمان از طریق دان (بعنوان مثال، اوکسی تتراسیکلین یا داکسی سیکلین برای عفونت‌های ناشی از اورنیتوباکتریوم رینوتراکئال) استفاده می‌گردد. براساس اطلاعات حاصله از آزمایشهای تکمیلی، و در ارتباط با وضعیت عمومی گله ممکن است تغییر از درمان بازدارنده رشد به درمان باکتری‌کشی ضروری باشد.

● معمولاً آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده برای این منظور تتراسیکلین‌ها و ماکرولیدها بوده، که از رشد میکروارگانسیم‌ها جلوگیری نموده و نابودی آن‌ها را بوسیله سیستم دفاعی پرنده آسانتر می‌سازد.



### ۳- الگوی فارماکوکینتیک و غلظت‌های بافتی

در تجزیه و تحلیل فعالیت یک آنتی بیوتیک، ابتدا توجه به طیف کلی اثر آنتی بیوتیک و بعد به MIC میکروارگانسیم متمرکز می‌گردد. فرآیند مشابه دو مرحله‌ای نیز برای تجزیه و تحلیل خصوصیات فارماکوکینتیک شامل: هماهنگی الگوی فارماکوکینتیک با نوع فرآیند عفونی، و بعد MIC قابل مقایسه با غلظت‌های آنتی بیوتیک در بافتها، بکار گرفته می‌شود.

### الف) مرحله هماهنگی الگوی فارماکوکینتیک

این مرحله هماهنگی الگوی فارماکوکینتیک «خارج سلولی» (خون) یا «داخل سلولی» (بافت) با نوع فرآیند عفونی را در برمی‌گیرد. با تعیین نوع فرآیند، باید تمامی گله بعوض چند مورد کالبد گشایی شده مورد توجه قرار داده شود. واضح است که نتایج حاصله ممکن است با اطلاعات مربوط به حساسیت میکروارگانسیم هماهنگی نداشته و پرسش برانگیز باشد (جدول ۲).

ب) مرحله مقایسه MIC با غلظت های آنتی بیوتیک در بافتها

غلظت های حاصله آنتی بیوتیک در بافتهای موضع عفونت با MIC مربوط به میکروارگانیزم هدف مورد مقایسه قرار می گیرد (جدول ۳۰).

این مرحله دوم بطور سیستماتیک انجام نشده، زیرا به هر دو بخش اطلاعات فوق وابسته است. در صورت روز آمدشدن (Update) منظم آمار مربوط به حساسیت، این اطلاعات ممکن است قابل دسترس باشد.

جدول ۲۹ - الگوی فارماکوکمی نتایج و دستورالعملهای درمانی

توزیع (انتشار)	آنتی بیوتیک	استفاده از دارو برای درمان:
عمدتاً در بافتها	کینولون ها، ماکروئیدها، تراسیکلین ها	فرآیند عفونی پیشرفته (ضایعات فیبرینوز) عفونت اعضا
در خون	بتا-لاکتام ها، آمینوگلیکوزیدها، گولستین، سولفونامیدها	عفونت های ناشی از باکتری های داخل سلولی فرآیند عفونی در مرحله اولیه (پرخونی یا احتقان) عفونت های عمومی (سپتی سمی) عفونت های اعضای با رگهای خونی بسیار زیاد (ریه) عفونت های کلیوی (دفع کلیوی در شکل فعال)

جدول ۳۰ - خصوصیات توزیع (انتشار) بافتی خانواده های مختلف آنتی بیوتیک ها

بافت ها / اعضا	آنتی بیوتیک هایی با بهترین قابلیت نفوذ در این بافتها / اعضا	دستورالعمل های درمانی
خون	بتا-لاکتام ها آمینوگلیکوزیدها	عفونت های عمومی (سپتی سمی) عفونت های تنفسی در مرحله اولیه
ریه	تراسیکلین ها ماکروئیدها - تیمولین سولفونامیدها فلوئوروکینولون ها	عفونت های تنفسی در مرحله اولیه تعداد زیاد و / یا مقاومت عوامل بیماری های سببی ممکن است انتخاب داروی مؤثر را دشوار سازد.
مايع مفصلي (سینوویال)	اوکسی تراسیکلین بتا-لاکتام ها	آرتریت در مرغان مادر آئنده یا فعلی (به استثنای بیماری ناشی از مایکوپلاسما سینوویه) در موارد سینوویت (التهاب مفصل) حاد، افزایش نفوذ پذیری مویرگ ها انتشار آنتی بیوتیک ها را ترغیب می نماید.
روده	برای تجویز خوراکی: آنتی بیوتیک های غیر قابل جذب: گولستین، آمینوگلیکوزیدها آنتی بیوتیک های قابل جذب: فلوئوروکینولون ها	کلی باسیلوزیس، سالمونلوزیس روده ای غلظت های بسیار بالای داخل لوله گوارش از طریق خوراکی، بویژه با داروهای مؤثر غیر قابل جذب بدست می آید. عدم جذب داروهای مؤثر هر نوع مخاطره مسمومیت



ناشی از آنتی بیوتیک را کاهش می‌دهد. برای اجرای  
با مخاطره موضع‌گیری داخل سلولی (سالمونلا)،  
فلوئورکینولون‌ها بیشتر تجویز می‌شوند.

سیستم اداری - تناسلی	عفونت‌های اداری:	التهاب تخمدان (اووریتیس) و سالپنژیتیس (التهاب مجرای تخم) در مرغان مادر و مرغان تخم‌گذار. عمد تا آنتی بیوتیک‌های دفع شده از طریق کلیه در لگنچه کلیه و لوله‌های اداری تغلیظ شده، اما بطور سیستماتیک در پارانشیم کلیه تغلیظ نمی‌شوند. آمینوگلیکوزیدها و کولستین از طریق تجویز تزریقی بعنوان علت مسمومیت کلیوی شناخته شده‌اند.
----------------------	------------------	--

سیستم عصبی	موارد التهاب: پنی سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها	عفونت‌های ناشی از ریمرلا، اشریشیا کلی اورنیتوبا کترینو تراکتال. در موارد التهاب، بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها قادرند از سد خونی مغزی عبور نمایند. با وجود این، او نقطه نظر سطح پایین سیستم‌های دفاعی ایمنی موضعی، تنها آنتی بیوتیک‌های با کتری کش در دوز اژهای بالا مورد استفاده قرار می‌گیرند.
------------	--	--

۲۶ - همابنگ خصوصیات فارماکوکینتیک با فرآیند عفونی مقایسه فلزوم کولین با آموکسی سیلین  
(نمونه Case)

در یک بررسی بالینی گروه ۶۰۰ فلزوم‌های جوچه مبتلا به کتلی مینی سنی مورد مقایسه قرار گرفتند. هر دو گروه در سن ۹۰ روزگی به عفونت تجربی با جوجه بسیار بیمار برای اشریشیا کلی (روز اول آزمایش)، با حساسیت به هر دو آنتی بیوتیک فلزوم کولین و پنی سیلین، دچار شدند. این جوجه‌ها از روز اول تا روز هشتم از طریق آب آشامیدنی با آموکسی سیلین در دوز ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم یا فلزوم کولین در دوز ۱۲ میلی گرم/کیلوگرم، با توزیع هر دو دارو به مدت ۳ ساعت در روز، تحت درمان قرار گرفتند. نتایج بالینی، عیاینات و عیاینات مشاهده شده نشان داد که فلزوم کولین مؤثرترین دارو بود، هر چند که در خلال چند روز اول درمان (۱۵ اوج تلفات) هر دو دارو تأثیر مشابهی داشتند (جدول ۳۶).

برای این نتایج ممکن است چندین ویژگی توصیف نمود. از یک طرف، فلزوم کولین با قابلیت انحلال در چربی بیشتر نسبت به آموکسی سیلین، بهتر انتشار یافته است (حجم انتشار فلزوم کولین در بافتها ۹۰٪/کیلوگرم در مقایسه با حدود ۱/۵۱/کیلوگرم برای آموکسی سیلین نشان داده شد). از طرف دیگر، اثر فلزوم کولین بر روی جمعیت باکتریایی در مرحله آغاز رشد کند آن‌ها مؤثرتر از آموکسی سیلین بوده و از این رو در مراحل پیشرفته‌تر درمان محتمل است که نه تنها فلزوم آموکسی سیلین در عیاینات تأثیر کمتری نسبت به فلزوم کولین داشته، بلکه همچنین تأثیر آموکسی سیلین بر روی کتلی‌های مجرای عطف یا خاموش نیز کمتر بوده است.

جدول ۳۱- مقایسه آموکسی سیلین با فلومه کوئین در درمان کلی باکتریوزیس تجربی

گروه درمان شده با	گروه درمان شده با	
فلومه کوئین	آموکسی سیلین	
٪۲۱/۷	٪۲۷/۳	تلفات از روز اول تا روز هفتم
۵/۱ ± ۳/۱	۵/۴ ± ۳/۵	میزان ضایعه برای طیور زنده مانده در روز هفتم
۵۴ ± ۲۰	۴۲ ± ۲۷	افزایش وزن متوسط روزانه (MDWG) از روز اول تا روز هفتم (بر حسب گرم)

#### ۴- تجویز از راه خوراکی یا تزریقی

با وجودی که تاکنون روش تجویز خوراکی متداولترین راه مورد استفاده در طیور بوده، روش تزریق درمان در ارتباط با بی ضرری و کارایی نتیجه درمانی از مزایای مهمی برخوردار است (جداول ۳۲، ۳۳ و ۳۴).



#### الف) در موقعیت های اضطراری

در صورت خطر افزایش سریع وقوع تلفات، باید یکی از دو روش تجویز انفرادی (از طریق تزریق) یا تجویز خوراکی (از طریق آب آشامیدنی) را انتخاب نمود.

● معیار اصلی تأثیرگذار بر این تصمیم را تحرک عمومی گله طیور تشکیل می دهد. چنانچه نسبت بالایی از طیور روی زمین افتاده باشند (بیش از ۲۰٪)، درمان از طریق تزریق مورد تأیید خواهد بود. در واقع، طیور افتاده بر روی کف سالن بطور دائم، یا در شکلی نامنظم خیلی کم آب و دان خورده و یا اصلاً هیچ چیز نمی خورند.

● همچنین در صورت ناقص بودن تجهیزات و وسایل مرغداری (مخزن، وسایل سنجش یا اندازه گیری، سیستم لوله کشی آب) و عدم اطمینان از درمان تمامی طیور گله، یا در مواردی که امکان استفاده از سیستم آبخوری برای درمان تنها بخشی از گله وجود داشته (برای مثال، در مورد گله های بوقلمون با جدا بودن نر و ماده، اما یک سیستم آب آشامیدنی)، روش تزریقی درمان توصیه شده است در صورتی که دوره منع مصرف روش درمان خوراکی برای بوقلمون های ماده بسیار طولانی بوده، بنابراین نرها را باید از طریق تجویز تزریقی درمان نمود.

#### ب) با دستیابی به عامل سببی بیماری

با جداسازی میکروارگانسیم سببی، در صورت حساس بودن میکروارگانسیم به آنتی بیوتیک های غیر قابل جذب از راه خوراکی، تجویز تزریقی ممکن است تنها روش مناسب باشد. نمونه ای از چنین مورد رابریخی از سویه های کلی باکتری یا با حساسیت تنها به کولیستین یا آمینوگلیکوزیدها شامل می گردد.

ج) دیگر روشهای درمان انفرادی

روش‌های زیرین برای عفونت‌های اختصاصی در گروه‌های کوچکی از طیور و / یا پرندگانی که بطور منظم گرفته و نگهداری شده (اردک‌های نگهداری شده با تغذیه اجباری) استفاده می‌شوند. قرص‌ها یا محلول‌های خوراکی (برای تمامی عفونت‌ها)، اسپریها برای درمان زخمها و عفونت‌های پوستی، پماد برای ناراحتی‌های چشم یا داخل بینی برای موارد فارنژیت و سینوزیت (التهاب حلق و سینوس‌ها) تجویز می‌گردند.

جدول ۳۲ - خصوصیات شیوه‌های تجویز انفرادی یا جمعی آنتی بیوتیک‌ها

معایب	مزایا	شیوه تجویز	تجویز انفرادی
<ul style="list-style-type: none"> <li>• پرندگان را باید بطور انفرادی گرفت که استرس زا و هزینه بردار است.</li> <li>• غالباً تجویز منحصر به فرد است.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• دوز تجویزی دقیق،</li> <li>• اثر سریع</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• راه تزریقی</li> <li>• راه خوراکی:</li> <li>• قرصها، محلولها (مایعات)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• این روش فاقد دقت است.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• بیمارترین طیور درمان نمی‌شوند (میزان بالای افتادگی روی کف سالن)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• استرس به همراه ندارد (به استثنای مشکل طعم و مزه)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• از طریق آب آشامیدنی</li> <li>• درمان طیور بالغ</li> <li>• راه تزریق</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• از طریق آب آشامیدنی</li> <li>• راه تزریق</li> </ul>

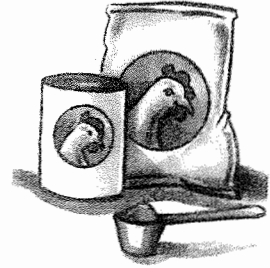
جدول ۳۳ - مزایا و معایب راههای اصلی تجویز آنتی بیوتیک‌ها

معایب	مزایا	آب آشامیدنی
<ul style="list-style-type: none"> <li>• مصرف آب باید تحت کنترل باشد.</li> <li>• برخی از فرآورده‌های دارویی از قابلیت انحلال خوبی برخوردار نیستند (بسیژه سولفونامیدها در آبهای اسیدی).</li> <li>• مخاطره کاهش مصرف آب (تا ۳۰٪)</li> <li>• برخی از فرآورده‌های دارویی ممکن است برای بعضی انواع (بعنوان مثالی ضایعات در اردک) یا در نتیجه نقص وسایل (تراوشات) مناسب نباشد.</li> <li>• وسایل و تجهیزات خاصی مورد نیاز</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• اجرای آسان</li> <li>• واکنش سریع را در مورد اضطرابی امکان پذیر می‌سازد</li> <li>• فرآورده دارویی سریعاً اثر می‌کند: بلافاصله به مواضع جذب گوارشی دسترسی می‌یابد.</li> <li>• امکان تغییر پذیری دوز از دوز، رژیم تجویزی (بعنوان مثال، دوز حمله دوبرابر راسی توان پس از دوز معمول تجویز نمود).</li> <li>• عموماً حیواناتی که اشتهاى خود را از دست داده‌اند، آب را مصرف می‌کنند (حالت تب)</li> <li>• برای فرآورده‌های دارویی با اثر وابسته به دوز بخوبی مناسب بوده، اما تا حد محدودی به میزان افتادن و</li> </ul>	

درماندگی طیور، به قابلیت انحلال و طعم و مزه دارو نیز بستگی دارد. است (پمپ تزریق دارو، سیستم چرخشی دوگانه آب و غیره).

دان

- موادی با قابلیت انحلال نامناسب را می توان استفاده نمود.
- به آماده سازی در مرغداری نیاز ندارد.
- برای موارد پیشگیری، درمان های دراز مدت، یا بعنوان مکمل درمان از طریق آب آشامیدنی قابل استفاده می باشد.
- اشتهاء و مصرف آب را به مثابه و اندازه تجویز از طریق آب آشامیدنی تغییر نمی دهد.
- برای داروهایی با اثر وابسته به دوز مناسب نیست: دسترسی به مقادیر اوج پلاسمایی در ارتباط با جذب کند دارو (به مقادیر کم از چینه دان آزاد می شود) مشکل است.
- تنها برای مواردی که اشتهاکاهش نیافته، مناسب است.
- ماده مؤثره ممکن است با مواد دان (ترکیب با یون های فلزی، غیر فعال سازی) تأثیرات متقابل ایجاد نموده، یا در فرآیندهای گرمای درمان غیر فعال شود.
- تجهیزات خاصی مورد نیاز است (سیلوی دو تایی).



تزریق

- دوز تجویزی را می توان بدقت با وزن زنده منطبق نمود.
- تأثیر سریع و غلظت های بالای پلاسمایی قابل حصول است. به عنوان اولین انتخاب در درمان در موارد اضطرابی (تلفات بالا) یا دو مین انتخاب (در نتیجه عدم کار آیی اولین درمان) مورد استفاده می باشد.
- از آنتی بیوتیک هایی با عدم جذب یا جذب جزئی از راه گوارش (کولیسیتین، آمینو گلیکوزیدها) استفاده می شود.
- این روش را می توان برای طیور بشدت بیمار یا عدم مصرف دان بکار گرفت.
- تنها تعداد اندکی فرآورده های تجاری مخصوص طیور وجود دارد. گاهی حجم های تزریقی در مقایسه با وزن بالا بوده؛ مشکل تعیین دقیق دوره منع مصرف وجود دارد.
- تزریق محلول های تعلیقی و روغنی مشکل است (به علت روان نبودن مناسب).
- مخاطره تحریک پذیری، آبسه یا نکروز در موضع تزریق، بویژه در موارد تزریق مکرر (تتراسیکلین ها، سولفو نامیدها) و عدم رعایت شرایط بهداشتی وجود دارد.
- ایجاد استرس در نتیجه گرفتن طیور (مخاطره خفگی پرندگان) که از اختلالات تنفسی رنج می برند).
- مخاطره شوک آندو توکسیک: قبل



- از تزریق تمامی گله، ابتدا ۵۰ تا ۱۰۰ قطعه تزریق گردد.
- از آنجایی که فرآورده دارویی به سرعت دفع می‌شود، نیاز به تجویز مجدد در خلال ۲۴ یا ۴۸ ساعت بعد وجود دارد.
- هزینه نیروی کار بالا خواهد بود.

جدول ۳۴- روش تزریقی: مزایا و معایب راههای تزریق زیرجلدی و داخل عضلانی

مزایا	معایب
<ul style="list-style-type: none"> <li>• روش تزریق زیرجلدی (زیر و انتهای پایینی گردن یا بین بال‌ها)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• از نظر تکنیکی زحمت بیشتری نیاز دارد: مستلزم چین دادن پوست و مورب فروکردن صحیح سوزن است.</li> <li>• مخاطره خود تزریقی عامل در مقایسه با تزریق داخل عضلانی بیشتر است.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• روش تزریق داخل عضلانی</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• مخاطره آثار تزریق در موضع و احتمال ضبط گوشت (بوئیه سینه) وجود دارد.</li> <li>• فرآورده‌های دارویی نباید در ران تزریق شده، زیرا خطر صدمه به اعصاب و او تار وجود داشته، ضمن آنکه دارو با سرعت بوسیله سیستم رگی کلیه دفع می‌شود.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• مزایا</li> <li>• مواضع تزریق از ارزش اقتصادی ناچیزی برخوردار بوده و از این رو تأثیر کمی بر روی گوشت و ضبط احتمالی آن دارد (دلیلی برای ضبط وجود نخواهد داشت).</li> <li>• اجرای آن آسان است. سوزن در یک زاویه ۹۰ درجه به گوشت دارترین بخش عضلات جناغ سینه فرو می‌رود.</li> <li>• جذب سریعتر از روش تزریق زیرجلدی صورت می‌گیرد. (وجود درگهای خونی بیشتر).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• معایب</li> <li>• از نظر تکنیکی زحمت بیشتری نیاز دارد: مستلزم چین دادن پوست و مورب فروکردن صحیح سوزن است.</li> <li>• مخاطره خود تزریقی عامل در مقایسه با تزریق داخل عضلانی بیشتر است.</li> </ul>

۲۷- درمان جوچه‌های گوشه بوقلمون با تزریق توام گولستین ساسیکلین و ماسین

(بر اساس بررسی J.L. Lewis, ۱۹۷۶)

جزئیات اصلی

- تزریق پرندگان بر اساس یک جدول زمانی شده در ساعات روشن روز و درجه حرارت محیطی مناسب در سالهای بخاری پرورد، در تابستان قبل از سینه دم (به منظور اجتناب از ترس پرندگان و به حداقل رساندن مخاطرات ناشی از خشکی و تلفات قلبی) انجام می‌شود. تمامی بوقلمونهای آماده و در مانده باید با احتیاط گرفته و تزریق شوند.
- گردآوری یا جمع کردن بوقلمونها و تزریق باید بوسیله افراد مختلف صورت گیرد. بطور متوسط هر تزریق کننده با ۵ نفر گیرنده بطور کار کرده، که حدود ۱۰۰۰ بوقلمون بوسیله یک نفر قابل تزریق است. برای یک سالن استاندارد حاوی ۸۰۰۰ بوقلمون یک گروه ۱۱ نفری (۱۰ نفر گیرنده بوقلمونها و ۱ نفر تزریق کننده) مورد نیاز بوده تا کار در طول ۴ ساعت تکمیل شود.
- یک دیوار متحرک (پارتیشن) در سالن بکار گرفته می‌شود. بوقلمونها گرفته شده، تزریق گردیده و به طرف دیگر دیوار متحرک رها می‌گردد. ضمن آنکه دیوار متحرک تدریجاً جابجا می‌شود. تکنیکهای دیگری و از جمله گرفتن و تزریق کردن

بوسیله یک نفر وجود داشته، هر چند که در این مورد کیفیت تزریق از یکواختی کمتری برخوردار است. ترجیحاً تزریق بطور زیر جلدی در لتهای پایینی آبانگرم یا بین پاها یا سرنگ التواکنکه انجام شود. تحت این شرایط تا یکی و میزان زیاد تزریق، بالا کشیدن صحیح پوست و تزریق در چین تولید شده قابل اطمینان است.

● تزریق تسمی بوقلمونها مورد توجه است. با وجود این، در صورتی که بیماری یک جنس را با شدت بسیار کمتری نسبت به جنس دیگر مبتلا ساخته، یک روش انتخاب تزریق تنها بوقلمونهای بیمار جنسی با حداقل ابتلا و تسمی گله جنس دیگر می باشد.

ترکیب توأم کولیستین با امپیکتینوما سین برای تزریق

● برای مثال این ترکیب توأم جهت درمان عفونت های ناشی از مخلوط اشریشیا کلی ( بطور مستعداکنکه حساس به کولیستین و مقاوم به امپیکتینوما سین) و اورینو باکتریوم ریوتراکال (مقاوم به کولیستین، و خصوصاً حساس به امپیکتینوما سین) بکار گرفته می شود.

● دوز تزریقی ۱۰ میلی گرم امپیکتینوما سین، و ۱۵۸۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد بین المللی امپیکتینوما سین می باشد. معمولاً دو تزریق با فاصله ۲۴ ساعت، تزریق اول بطور توأم و تزریق دوم کولیستین به تنهایی انجام می شود. معضلات این رژیم نمی تواند بطور مستعداکنکه ادامه یابد. زیرا تصاویر بالینی و باکتریولوژیکی به حد وسیعی متغیر می باشد (انگال ۱-۲۴۴ تا ۲۴۴-۳).

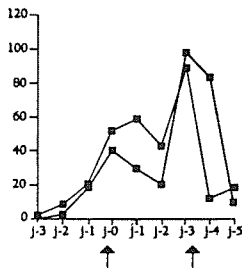
● برای مثال، در صورتی که تلفات بطور ناگهانی شروع شده، اما آنها یکگی باکتریوم حساس جدا شده، تزریق واحد توأم و درمان حوراکتی با یک عدد عفونت برای مدت ۳ روز ممکن است کافی باشد. دو سطوح (مابع) آبیکی شامل امپیکتینوما سین در خلطت ۱۰۰ میلی گرم امپیلی لیترا و کولیستین ۲۰۰ (۱۰۰۰۰۰۰ واحد بین المللی امپیلی لیترا) (اسپکتام - Spectrum) یا ۵۰۰ (۵۰۰۰۰۰۰ واحد بین المللی امپیلی لیترا) در ارتباط با وزن زنده حیوانات مورد استفاده قرار گرفته، بطوری که یک حجم تزریقی که متجاوز از ۲ میلی لیترا اعصاب برای تزریق بوده باعث آید.

● بررسی گذشتهنگر تقریباً ۲۰۰ گله بوقلمون درمان شده بین سالهای ۱۹۹۴ و ۱۹۹۶ نشان داده که تلفات روزانه به محض اجرای اولین تزریق کلعتی داشته: ۱ تا ۱۶ گله در ۲۴ ساعت پس از تزریق دوم، و با میزان درصد التکنکه خود (کمتر از ۱۶) بهره یافتند.

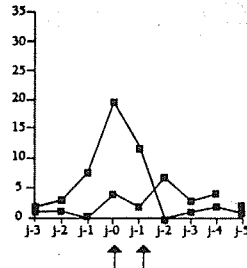
شکل ۲۳ - تلفات روزانه ۳ گله بوقلمون مبتلا به سندرم تنفسی و درمان شده با ترکیب تزریقی توأم کولیستین - اسپکتینو مایسین (بر طبق بررسی J. Leorat, ۱۹۹۶)

شکل ۱-۲۳: مورد شماره ۱	شکل ۲-۲۳: مورد شماره ۲	شکل ۳-۲۳: مورد شماره ۳
پرورش متعارف بر حسب سیر بیماری:	بر اساس شواهد واقعی تمامی بوقلمون‌های	نمونه بارزی از پرورش با
با وجودی که کاهش تلفات حاصله پس	نر و تنها بوقلمون‌های ماده بیمار	مدیریت ضعیف. بوقلمون‌ها
از اولین تزریق همواره زیاد مشخص	تحت درمان قرار گرفتند (بین ۲۰۰ و ۳۰۰ مورد).	برضد رینوتراکییت عفونی
نبوده، این میزان در تمامی موارد طی ۲۴ ساعت اول تقلیل یافت.	همکاری بین مرغدار، تکنیسین و دامپزشک، اجتناب از	واکسینه نشده، زیرا در موعد
تزریق دوم ۲۴ ساعت بعد درمان را کامل کرد.	تزریق تمامی گله را بدون در نظر گرفتن نتیجه درمانی ممکن ساخت.	مقرر بوقلمون‌ها علائم افسردگی (دپرسیون) نشان داده و دچار
	آشکار است که میزان تلفات بطور واقعی تا پس از تزریق دوم کاهش نیافت.	سرفه بودند. علاوه بر این گله تنها یکبار در روز صفر تزریق
		شده، در حالی که برای درمان میکروارگانسیم‌های اختصاصی
		جدا شده و احتمالاً پاساژ ویروسی دو تزریق توأم مورد نیاز بوده
		است. سرانجام مشکل با دو تزریق در روزهای ۳ و ۴، یعنی ۶ روز بعد از اولین تلفات برطرف شده.

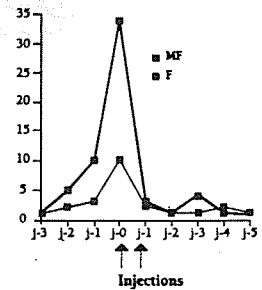
مورد شماره ۳-۶ هفته



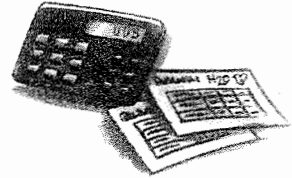
مورد شماره ۲-۱۰ هفته



مورد شماره ۱-۸ هفته



## ۵- دوزاژ دارو



اصطلاح «دوزاژ» نه تنها دوز روزانه دارو (برحسب میلی گرم یا واحد بین المللی ماده مؤثره در کیلوگرم وزن زنده بیان می شود) بلکه همچنین رژیم تجویزی (دوره هر تجویز و فاصله زمانی بین آن ها) را برای یک دوره کلی، که معمولاً بین ۳ و ۵ روز بوده، در بر می گیرد.

### الف) تعیین دوزاژ دارو

● دوزاژ دارو باید برای کاهش جمعیت باکتریایی به اندازه ای که بوسیله سیستم دفاع ایمنی حیوان نابود شده، کفایت نماید. برطبق فارماکولوژی کلاسیک، دوزاژ مطلوب (Optimal) عبارت از دوزاژی بوده که غلظت های بافتی حاصله برای دوره کامل فاصله بین هر دو تجویز در سطح بالاتر از MIC میکروارگانسیم های هدف حفظ شود. در صورت نیاز به درمان با آنتی بیوتیک باکتری کش، اهداف بالاتر بوده، و برای دستیابی به غلظت های نزدیک به MBC باید کوشش شود.

● دوزاژ ارائه شده بوسیله کارخانه سازنده دوزاژی بوده که کار آیی آن در موارد پیشنهادی به ثبوت رسیده، و بعد بوسیله جواز قانونی عرضه به بازار (MLA) برای این موارد تأیید شده باشد. با وجود این، دوزاژ ثابت (یا قابل اطمینان) نبوده، و به دلایل زیادی به پیشرفت علم داروشناسی (فارماکولوژی)، تغییرات در نیازهای قانونی، و تحول حساسیت میکروبی وابسته است. دامپزشک باید از چگونگی انطباق دوزاژ، و در صورت نیاز، براساس اطلاعات ن های قابل دسترسی شامل:

MIC، غلظت های بافتی، شیوه اثر وابسته به دوز یا زمان آنتی بیوتیک، و غیره آگاهی یابد. بطور سستی، غلظت های بافتی و سرمی حاصله از ن تی بیوتیک با MIC بدست آمده در آزمایشگاه (in vitro) برای سویه جدا شده قابل مقایسه می باشد. در صورت عدم امکان بررسی آزمایشگاهی، غلظت ها با MIC 90 تعیین شده براساس آمارهای بدست آمده از بررسی های آزمایشگاهها مورد مقایسه قرار می گیرند.

● معمولاً دوزاژ برحسب میلی گرم یا واحد بین المللی (کولستین، جنتامایسین، اسپیرامایسین، و غیره) ماده مؤثره برای کیلوگرم وزن زنده و در روز بیان می گردد. وزن زنده براساس منحنی رشد طیور مورد نظر جهت درمان، یا هنوز بهتر، براساس وزن کردن حدود ۵۰ تا ۱۰۰ قطعه تخمین زده می شود. دوزاژ را می توان به سادگی به گرم یا میلی لیتر فرآورده تجاری به ازای کیلوگرم وزن زنده با در نظر گرفتن غلظت ماده مؤثر در فرآورده، یا بطور جایگزین به گرم یا میلی لیتر فرآورده تجاری به ازای لیتر آب آشامیدنی (یا به ازای کیلوگرم دان) تبدیل کرد. با وجود این، مقدار اخیر نمی باید بعنوان مقدار ثابت در نظر گرفته شده، زیرا مصرف آب به ازای کیلوگرم وزن زنده به حد بسیار زیادی با سن طیور متغیر خواهد بود. نباید فراموش شود که طیور، و نه آب آشامیدنی (یا دان)، تحت درمان می باشند.

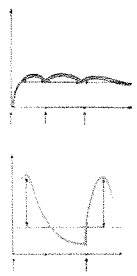
### ب) تنظیم و تطبیق دوزاژ دارو با نوع اثر ضدباکتریایی

● برای یک آنتی بیوتیک بازدارنده رشد یا باکتری کش وابسته به زمان، درمان مطلوب از طریق دستیابی به طولانی ترین زمان تماس ممکن بین آنتی بیوتیک و باکتریوم در غلظتی بالاتر از MIC قابل حصول است. نتیجتاً، تجویز مداوم از مزایایی برخوردار بوده، و مناسبترین روش تجویز از طریق دان، یا از طریق آب آشامیدنی با استفاده از پمپ تزریق کننده دارو می باشد. روشنایی مداوم این نوع رژیم درمانی را تسهیل



می‌نماید.

- با وجود این، برای یک آنتی بیوتیک وابسته به دوز بالاترین دوز ممکن باید تجویز شده (سازگار با مسمومیت آنتی بیوتیک)، بطوری که غلظت‌های بالا سریعاً حاصل آمده، ضمن آنکه با دفعات تجویز کمتر (یک بار در روز) همراه باشد، در این مورد، مزایایی در ارتباط با روشهای تجویز متمرکز طی یک دوره چند ساعته، که بعنوان تجویزهای ضربان دار (Pulsed) شناخته شده با نمونه بارز تجویز از طریق تزریق (جدول ۳۵)، وجود دارد. تجویز دارو از طریق آب آشامیدنی باید برای مدت ۳ تا ۶ ساعت در روز، و با توجه به این حقیقت که مصرف آب در اولین ساعات روز در بالاترین حد (و حتی در مواردی که طیور در معرض روشنایی مداوم قرار دارند) بوده، تنظیم شود. طیور بیماری به دوره‌های طولانیتر در مان روزانه (۶ تا ۸ ساعت) نیاز داشته تا میزان کمبود آب مصرفی آن‌ها برطرف شود.
- بعلاوه، در صورت وجود اثر قسوی پس از مصرف آنتی بیوتیک «تأثیر پس آنتی بیوتیکی» (Post-antibiotic effect-PAE)، تجویز مجدد دارو باید پس از خاتمه دوره PAE انجام شود. این اثر آنتی بیوتیک‌ها ممکن است تأثیر شگفت آور رژیم‌هایی که نمی‌تواند غلظت‌های پلاسمايي دراز مدت بالاتر از MIC را حفظ کنند، توصیف نماید.



### ۳۸- نمونه‌ای از تجویز ضربان دار (PA - Pulsed administration) از طریق آب آشامیدنی:

#### درمان کلی باسیلوزیس در طیور با آموکسی سیلین (تجربه Ceva)

دو گروه ۶۰۰ قطعه‌ای جوجه‌های مبتلا به کلی سبتی سمی ناشی از عفونت تجربی در سن ۲۰ روزگی با سوبه شدت بیماریزای اشریشیا کلی (روز اول آزمایش) حساس به آموکسی سیلین، از نظر بالینی (درمانگاهی) مورد مقایسه قرار گرفتند. جوجه‌ها از روز اول تا روز هفتم از طریق آب آشامیدنی با آموکسی سیلین در دروز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم (وتریمایسین پی. او- VETRIMYCIN PO) به شیوه ۳ ساعت در روز یا ۲۴ ساعت در روز تحت درمان قرار داده شدند. نتایج بالینی و پرورشی توأم با میزان ضایعات، منافع تجویز آموکسی سیلین برای مدت ۳ ساعت در روز را نسبت به شیوه مداوم تجویز مورد تأیید قرارداد.

جدول ۳۵- مقایسه تجویز ضربان دار (PA) (۳ ساعت در روز) با تجویز مداوم آموکسی سیلین از طریق آب آشامیدنی در درمان کلی باکتریوزیس تجربی

گروه درمان شده با آموکسی سیلین	گروه درمان شده با آموکسی سیلین	
برای مدت ۲۴ ساعت در روز	برای مدت ۳ ساعت در روز	
۴/۱ ± ۳/۷	۳/۲۷/۳	تلفات از روز اول تا روز هفتم
۴۳ ± ۲۵	۵/۴ ± ۳/۵	میزان ضایعات برای
		طیور زنده مانده در روز هفتم
۴۲ ± ۲۷		افزایش متوسط وزن روزانه
		(MDWG) روز اول، روز
		هفتم (به گرم)

### ج) مدت درمان

عموماً برای درمان یک عفونت مدت ۳ تا ۵ روز توصیه شده است. این دوره، و بویژه از نقطه نظر اصل کلی درمان مؤثر با آنتی بیوتیک یعنی: «سریعاً حمله شود، شدت و برای مدت طولانی حمله ادامه یابد»، بسیار کوتاه است. با وجود این، باید توجه داشت که:

#### ● مدت طولانیتر ممکن است مورد نیاز بوده، وقتی که:

- MIC میکروارگانسیم سببی نزدیک به غلظت‌های بافتی و سرمی حاصله در بدن "In vivo" (شاخص بازدارندگی پایین) باشد.

- دسترسی آنتی بیوتیک به موضع عفونت بسادگی امکان پذیر نیست، بعنوان مثال، در مخاط لوله‌های تنفسی (عفونت‌های ناشی از پاستورلا)، یا در مفاصل (عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس).

- عوامل مختلفی فعالیت آنتی بیوتیک را در بدن کاهش می‌دهند، بویژه سنتز پروتئین از دست رفته، رسوبات فیبرین و فقدان رگهای خونی، که صفت مشخصه عفونت‌های مزمن است.

- بالاخره، در صورتی که هدف ریشه کنی عفونت‌های مایکوپلاسماها یا سالمونلاها در مرغان مادر بوده، دوره‌های درمانی از ۱۰ روز تا چند هفته غیرمتداول نبوده، زیرا نابودی و حذف این باکتری‌ها به علت موضعی‌گیری آن‌ها در فضاهای داخل سلولی بسیار مشکل است.

#### ● کاهش مدت درمان مخاطره آمیز است:

- توقف زودرس درمان مخاطره عود بیماری و گذار به حالت مزمن را افزایش خواهد داد.

- در صورت عدم ظهور بهبودی در خلال ۴۸ ساعت درمان، می‌توان نوع درمان را تغییر داد. با وجود این، ۳ یا ۴ درمان پی در پی نباید بدون انجام آزمایشهای دیگر، و بویژه بدون جداسازی میکروارگانسیم و تعیین آنتی بیوگرام، بدین طریق استفاده شود.

### نکات مورد توجه

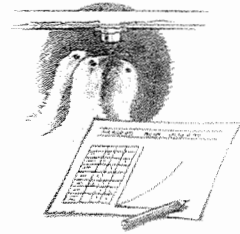
- در درمان با آنتی بیوتیک باید سه عامل اصلی شامل: مطلوبترین طیف و شیوه اثر بر بیماری، الگوی فارماکوکینتیک مورد نیاز برای مرحله عفونت، و دوزاژ منطبق با راه انتخابی تجویز، مورد توجه قرار گیرند.
- هرچند که برای بیماری‌های خوش خیم و متداول، درک این عوامل با در نظر داشتن عناوین کلی: باکتریوم گرم مثبت یا گرم منفی، نوع الگوی فارماکوکینتیک، و دوزاژ پایه، ممکن است کافی باشد؛ معهذ این باید موارد پیچیده‌تر با توجه بیشتر به جزئیات (چون تعیین MIC، شناسایی غلظت‌های بافتی، بهبود دوزاژ بر اساس نوع اثر آنتی بیوتیک) نیز درمان شوند.
- برای هر عفونت یک روش مطلوب تجویز وجود ندارد؛ مناسبترین روش باید بر اساس: منابع قابل دسترس یا موجود (تجهیزات / وسایل و نیروی کار)، وضعیت بالینی طیور گله، و تخمین‌های روش پیشنهادی در رابطه با تجویز دوزاژ، انتخاب گردد.

## ج - تجویز دارو از طریق آب آشامیدنی

در فصل II.ز. تأثیرات متقابل فیزیکی - شیمیایی عوامل مداخله کننده در حل شدن فرآورده‌های تجاری و ثبات و پایداری آن‌ها در آب توصیف شده است. در این بخش بطور اختصاصی تر به تجویز یک فرآورده دارویی در مرغداری و پارامترهای مورد توجه آن پرداخته می‌شود.

### ۱- مصرف آب طیور

اکثر مواد ضد عفونت مصرف آب پرندگان را کاهش داده، و شدت این تأثیر به ماهیت شیمیایی ماده مؤثره، فرمولاسیون فرآورده دارویی و غلظت آن در آب وابسته است. شناخت عوامل وابسته به مرغداری با احتمال تأثیرگذاری در مصرف آب نقش مهمی را در درک این پدیده خواهند داشت.



- در روش تجویز ضربان دار (PA) دارو، افزایش غلظت فرآورده دارویی با طعم و مزه نه چندان مناسب در آب آشامیدنی ممکن است به کاهش مصرف آب منجر شده، به بازنه ناکافی درمان نتیجه داده و وضع طیور با از دست دادن آب بدن (دهیدراسیون) بدتر شود. از این رو، همیشه تغییر در مصرف آب باید تحت مراقبت بوده، و در صورت لزوم، در موارد کاهش بسیار زیاد مصرف آب (کاهش بیش از ۳۰٪) درمان متوقف گردد.

- برای مثال، مشکل بودن درمان بوقلمون‌های مادر از طریق آب آشامیدنی معروف است. از آنجایی که مصرف آب آن‌ها به نسبت وزن بدن پایین بوده، برای دستیابی به دوزهای درمانی باید از غلظت‌های بالای آنتی بیوتیک استفاده شود. این غلظت‌ها می‌توانند کاهش قابل توجهی از مصرف آب (و بدن‌بال آن افت تولید تخم بوقلمون) را موجب شوند. این پدیده در بوقلمون‌های گوشتی بسیار کمتر مشاهده شده، اما باید از سن ۱۵ روزگی به بعد در بوقلمون‌های نر مورد توجه بوده باشد.

جدول ۳۶- راهنمای میزان مصرف آب و دان در انواع طیور

مرغان تخمگذار			جوجه‌های پامنشأ (مخلوط نر و ماده)			سن به جوجه‌های گوشتی (مخلوط نر و ماده)		
وزن (کیلو)	آب (میلی لیتر)	وزن (گرم)	وزن (کیلو)	آب (میلی لیتر)	وزن (گرم)	وزن (کیلو)	آب (میلی لیتر)	وزن (گرم)
(روز)	(روز)	(روز)	(روز)	(روز)	(روز)	(روز)	(روز)	(روز)
۱۲	۱۸	۰/۰۷	۲۰	۳۰	۰/۰۵	۲۰	۳۵	۰/۱
۲۰	۳۰	۰/۱۳	۳۰	۴۵	۰/۱۵	۴۴	۸۵	۰/۳
۲۶	۳۹	۰/۲۱	۴۰	۵۵	۰/۳۰	۶۸	۱۳۵	۰/۵
۳۱	۴۷	۰/۳۰	۵۰	۷۰	۰/۴۰	۹۵	۱۸۰	۱
۳۶	۵۴	۰/۳۹	۶۰	۹۰	۱/۶۰	۱۲۰	۲۲۵	۱/۴
۴۱	۶۲	۰/۴۸	۷۰	۱۱۵	۱/۷۵	۱۴۰	۲۶۵	۱/۹



جدول ۳۸- راهنمای میزان مصرف آب (برای ۱۰۰۰ قطعه) در طیور مادر

مرغ	۲۲۰ تا ۲۸۰ لیتر
بو قلمون	۵۰۰ تا ۷۰۰ لیتر
اردک	۵۰۰ تا ۸۰۰ لیتر
مرغ شاخدار	۲۵۰ تا ۲۰۰ لیتر

جدول ۳۹- عوامل موجب تغییرات در مصرف آب

عامل (فاکتور)	عوامل افزایش دهنده مصرف آب	عوامل کاهش دهنده مصرف آب
<u>نوع حیوان</u>		
● نژاد	نژاد بارش سریع	نژاد بارش بطی (کند)
● وضعیت فیزیولوژیکی	- تخم‌گذار	- حیوانات مسن تر
● سن	- حیوانات جوان	- ابتلا به بیماری، استرس، درماندگی
● حالت سلامتی	- آنتریت	- یافتادن روی کف سالن

عوامل وابسته به مرغداری

● آب‌خوری‌ها	سیستم‌های باز	سیستم بی پتھا
● درجه حرارت، رطوبت محیط	- تعداد کافی آب‌خوری تمیز در محل مناسب در سالن موجود است. درجه حرارت نسبتاً بالا	- تعداد نا کافی آب‌خوری / یاد ر محل نامناسب / یا خالی (مسدود شده) درجه حرارت بسیار زیاد (استرس ناشی از گرما)
● نور	- روشنایی کامل	- تاریکی
<u>دان</u>		
● کیفیت دان مصرفی	افزایش مصرف دان	کاهش مصرف دان
● ترکیب دان	افزایش نمک، زیادی پتاسیم	ناخوشایندی (بدطعم و مزه) دان
	افزایش نسبت پروتئین / انرژی	عرضه نامناسب

آب آشامیدنی

● PH	کمی اسیدی (PH معادل ۶/۵ تا ۶)	PH اسیدی یا قلیایی
● کیفیت آب	- تمیز	- تخمیر مواد غذایی در آب‌خورها
● درجه حرارت آب	درجه حرارت آب کمتر از درجه حرارت محیط است.	درجه حرارت بالای آب
میزان کلرین (کلر)	مقدار کم	مقدار زیاد
درمان‌های دارویی	الکترولیت‌ها	آنتی بیوتیک‌ها (در ارتباط با نوع و غلظت آن‌ها)، بویژه سولفونامیدها و کینولون‌ها برای بو قلمون‌های مادر

**۳۹- افزایش مصرف آب با تنظیم روشنایی، درجه حرارت و شوری آب (تجربه Ceva)**

آزمایش بر روی ۲۴۰۰ قطعه جوجه سالم با سن ۲۱ تا ۲۸ روز انجام پذیرفته است. تأثیرات ۳ فاکتور بطور پیاپی در آن‌ها مورد مقایسه قرار گرفت:

- نوررسانی: میزان ۵۰ لوکس (واحد نوررسانی که معادل یک لومن در متر مربع است) نوررسانی با ۱۰ لوکس نوررسانی (در سن ۲۱ روزگی) مورد مقایسه قرار گرفت.
- درجه حرارت: دمای ۲۳ درجه سانتی گراد با دمای ۲۱ درجه سانتی گراد (در سن ۲۴ روزگی) مقایسه شد.
- تأثیر افزایش نمک: آب حاوی ۵ گرم کلراید سدیم و پتاسیم در هر لیتر با آب تمیز بدون نمک (در سن ۲۸ روزگی) مورد مقایسه قرار گرفت.

سه فاکتور تحت بررسی میزان مصرف آب را افزایش دادند: تحریک ناشی از افزایش نمک شدید و دراز مدت، انگیزش ناشی از درجه حرارت فوری ولی موقتی، و نتایج حاصله از روشنایی بیشتر بین دو فاکتور دیگر قرار داشت (جدول ۴۰). اجرای دو تکنیک آسان بوده و برای درمان‌های کوتاه مدت مورد توجه ویژه‌ای می‌باشند. اولاً، افزایش درجه حرارت به تأثیرات کوتاه مدت ولی فوری انجامیده، و اغلب برحسب افزایش راحتی حیوانات نیز مطلوب محسوب می‌گردد. ثانیاً، افزایش نوررسانی که هرچند تأثیراتی با سرعت کم در طی یک دوره ۵ ساعته دارد. این روشها در مقایسه با تحریکات مکانیکی مجبور ساختن طیور به برخاستن و حرکت به طرف آبخورها، از مزایای طبیعی تشویق حیوانات و اجتناب از هر نوع استرس غیرضروری برخوردار می‌باشند. برای روشهای درمانی طولانیتر (۱۲ تا ۲۴ ساعت در روز) و بویژه در صورت طعم و مزه ناخوشایند فرآورده‌های دارویی، استفاده از سرم نمکی محلول مورد توجه بوده، مشروط بر اینکه با ثبات و پایداری فرآورده دارویی سازگار باشد (بعنوان مثال، تتراسیکلین‌ها نباید تحت این شرایط مصرف شوند).

**جدول ۴۰- تأثیرات نوررسانی، درجه حرارت، افزایش نمکها به مصرف آب جوجه‌ها**

تأثیرات نوررسانی		تأثیرات درجه حرارت		تأثیرات نمکها	
(بطور جمعی، میلی لیتر / جوجه)		(بطور جمعی، میلی لیتر / جوجه)		(بطور جمعی، میلی لیتر / جوجه)	
۰	۵۰ لوکس	۲۱°C	۲۳°C	آب	نمکها اختلاف
۶/۷	۶/۷	۹/۸	۱۱/۵	۱۰/۴	۱۰/۴
۰	۶/۷	٪+۱۷	٪+۹	۰	٪+۱۲
۱۱/۷	۱۳/۲	۲۰/۹	۲۲/۷	۲۲/۵	۲۵/۱
۳۱/۹	۳۴/۴	۴۶/۸	۴۷/۲	۷۸/۸	۹۰
٪+۸	٪+۸	٪+۱	٪+۱	٪+۱۴	٪+۱۴

**۲- سیستم‌های تجویز فرآورده‌های دارویی از طریق آب آشامیدنی**

معمولاً محلولهای دارویی از یک تانک (مخزن) در غلظت نهایی، یا بطور جایگزین بوسیله پمپ تزریق کننده با تولید رقت از محلول ذخیره غلیظ اولیه، توزیع می‌شوند. در مرغداریه‌های کوچک یا غیر مجهز، آب را می‌توان بطور دستی بداخل آبخوری‌ها ریخت.

**الف) درمان با استفاده از پمپ تزریقی**

پمپ تزریق کننده دارو برای افزایش محلول غلیظ در نسبت از پیش تعیین شده به آب آشامیدنی استفاده می‌شود (شکل ۲۴) حجم پمپ شده ثابت بوده، اما فرکانس (کثرت دفعات) آب خوردن به میزان جریان آب سیستم وابسته است. بطور کلی، هرچه طیور کمتر آب مصرف کنند، شدت یا میزان جریان پمپ تزریقی باید بیشتر باشد.

اصول کار پمپ تزریق کننده دارو

در رابطه زیر F شدت (میزان) جریان از طریق پمپ بوده که بصورت  $\%$  (درصد) نشان داده می‌شود. چنانچه F معادل ۱٪ (یک درصد) بوده، بدین معنی است که یک لیتر از محلول غلیظ ذخیره دارو در هر ۱۰۰ لیتر آب آشامیدنی تزریق می‌گردد (چنانچه F معادل ۵٪ (۵٪) باشد، پنج لیتر از محلول غلیظ به هر ۱۰۰ لیتر آب تزریق می‌شود، و غیره).

$$CS = \frac{C}{F}$$

CS = غلظت محلول غلیظ ذخیره موجود در مخزن مخلوط سازی

C = غلظت نهایی فرآورده دارویی (مناسب دوزاژ انتخاب شده).

F = شدت (میزان) جریان از طریق پمپ بصورت  $\%$  (درصد).

برای مثال

جهت تولید غلظت نهایی فرآورده دارویی به میزان ۱۰ گرم / لیتر آب آشامیدنی:

(گرم در لیتر  $C = 10$ ). اگر پمپ تزریقی روی ۲٪ تنظیم شود ( $F = 2\%$ )، محلول غلیظ ذخیره باید براساس

$C_{stock} = \frac{10}{2\%} = 500$  گرم در لیتر آماده شود (محلول غلیظ اولیه به میزان ۵۰۰ گرم در لیتر آب تهیه می‌شود).

جدول ۴۱- محاسبه عملی غلظت محلول ذخیره اولیه برای پمپ تزریق

مرحله	فرمول	نمونه
۱- تعیین مقدار خالص ماده مؤثره ضروری	$Qa = D \times LW \times N$	$D =$ دوزاژ آنتی بیوتیک در میلی‌گرم / کیلوگرم (آموکسی سیلین) میلی‌گرم / کیلوگرم $D = 10$ $LW =$ متوسط وزن زنده به کیلوگرم $1$ کیلوگرم $LW = 1$ کیلوگرم $N =$ تعداد طیور تحت درمان $5000$ $Qa =$ مقدار خالص آنتی بیوتیک (ماده مؤثره) $Qa = 10 \times 1 \times 5000 / 1000 = 50$ گرم آموکسی سیلین
۲- استفاده از این میزان برای تعیین مقدار فرآورده تجاری	$QP = Qa / C$	$C =$ غلظت آنتی بیوتیک در فرآورده تجاری بصورت $\%$ $QP = Qa / C$ $QP =$ مقدار فرآورده تجاری $QP =$ مقدار فرآورده تجاری
۳- محاسبه غلظت محلول توزیعی برای طیور (در حد مطلوب)	$C = QP / B$	$B =$ حجم کلی آب مصرف شده بوسیله تمامی طیور $(N) (*)$ $C = QP / B$ برای طیور (در حد مطلوب) $C = 50 / 1000 = 0.05$ گرم لیتر $5000$ میلی‌لیتر / روز $B = 200$ لیتر $1000$
۴- محاسبه حجم محلول غلیظ مورد نیاز برای پمپ تزریق (و غلظت آن)	$CS = QP / V$	$F =$ شدت جریان در پمپ تزریق بصورت $\%$ $V =$ حجم محلول غلیظ (به لیتر) $CS = QP / V$ برای پمپ تزریق $(C/F)$ یا $CS =$ غلظت محلول ذخیره (گرم / لیتر) $CS = 500 / 20 = 25$ گرم / لیتر $F = 2\%$ $V = 1000 \times 2\% = 20$ لیتر $CS = 500 / 20 = 25$ گرم / لیتر

۵- غلظت حاصله برای محلول غلیظ با قابلیت انحلال فرآورده مقایسه شده، در صورت ناکافی بودن قابلیت انحلال، شدت (میزان) جریان در پمپ تزریق افزایش یابد.

(\*) توجه: این مقدار حجم آب مصرفی در یک دوره ۲۴ ساعته، یا برای تجویز ضربان دار (PA) حجم آب مصرفی برای مدت ۳ تا ۶ ساعت است.

(ب) درمان با استفاده از تانک (مخزن)

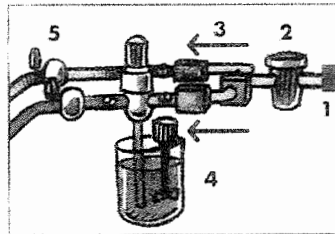
• ویژگیها:

فرآورده دارویی به حجم آب منطبق با حجم مصرفی طیور در مدت زمان معین اضافه می‌شود. آب حاوی دارو تنها منبع آب آشامیدنی طیور برای تمامی طول مدت درمان خواهد بود. بنابراین مجاری ورودی آب به تانک باید بسته شده تا ماده مؤثره با افزایش آب رقیق نشود.

ساده‌ترین سیستم توزیع تحت نیروی جاذبه بوده (یعنی تانک حاوی دارو بالاتر از سیستم آبرسانی قرار داده شود)، که تا وقتی فشار کافی و لوله‌ها و آبخوریها بطور کامل تمیز باشند، محللول رضایت بخشی در اختیار طیور خواهد بود. با وجود این، استفاده از تانک مجهز به پمپ توزیع در سطح زمین نیروی مؤثرتر و بی ضررتری محسوب می‌گردد. وجود سیستم گردشی (چرخش) توزیع یکنواخت همزمان دارو را به تمامی خطوط سیستم آبرسانی تأمین نموده و از رکود فرآورده دارویی در آب جلوگیری می‌نماید (زیرا دارو مجدداً به تانک برمی‌گردد).

• معایب سیستم‌های توزیع بوسیله تانک:

- حجم کلی تانک ممکن است فاکتور محدودکننده‌ای در درمان تعداد زیاد طیور باشد.
- بعد از افزایش دارو، محتوای تانک باید با دست و استفاده از بهم زنی که تا کف تانک قابل دسترسی بوده به مدت چند دقیقه کاملاً مخلوط شود.
- از آنجایی که مجرای ورودی آب به تانک بسته شده، مرغدار یا کارگر دیگر ممکن است باز کردن مجدد آن را فراموش کرده و قطع جزئی یا کامل آب را موجب شود. از این مخاطره می‌توان با نصب یک شناور اطمینان در سطح پایینی تانک (که باید تا حد ممکن نزدیک به کف تانک نصب شود) جلوگیری نمود.
- بندرت تانک‌ها به هم زن مجهز بوده، که ممکن است برای داروهایی با قابلیت انحلال ضعیف و تمایل به رسوب کردن مشکلاتی را فراهم سازد.
- مرغدار باید بطور مداوم تمیزی مخزن (تانک) را کنترل نماید. در عمل، ندرتاً تانکها درپوش داشته و تمیز کردن سیستم‌ها از جلبک، باکتری‌ها و غیره خالی از اشکال نخواهد بود.
- غالباً چرخش مداوم آب در لوله‌ها به افزایش درجه حرارت آن منجر شده و از این رو خوشایندی طعم و مزه آن کاهش می‌یابد.



شکل ۲۴- توزیع دارو با استفاده از پمپ تزریقی



### ۴۰- لوازم ضروری برای درمان از طریق سیستم چرخشی آب آشامیدنی

- سیستم چرخشی فوق الذکر چرخش مطلوب آب حاوی دارو را با پمپ تزریقی در موقعیتی ثابت و جریان آب دو طرفه را تصویر می‌نماید. برای چنین سیستمی بهتر آنست که پمپ و مخزن آن در ساختمانی با هوای سرد و مخزن آب گرم و سرد مخصوص به خود قرار گرفته باشد. از این محل، لوله‌های منشعب آب حاوی دارو را توزیع می‌نماید.
- ۱- مخزن محلول غلیظ دارو: مخزنی با ظرفیت ۱۰۰ لیتر و مجهز به هم زن الکتریکی می‌باشد.
  - ۲- صافی (فیلتر): که در مسیر بالای پمپ نصب شده و عبور ذرات بزرگتر از ۶۰ میکرون را مانع می‌شود. این صافی تأسیسات را از خراب شدن (انسداد آبخوریها، از کار افتادن پمپ، و غیره) محافظت نموده و طول عمر وسایل را بهبود می‌بخشد.
  - ۳- تنظیم‌کننده فشار (رگولاتور): بین پمپ و سیستم توزیع قرار گرفته، فشار ثابت و کنترل شده حدود یک بار را تنظیم می‌نماید.
  - ۴- شیر فلکه / یادریچه یک طرفه و غیر قابل برگشت: در مجرای ورودی مخزن یا پمپ نصب شده و از جریان برگشتی آب و هدرفتن دارو جلوگیری می‌کند.
  - ۵- کنتور آب: که برای مراقبت مصرف آب روزانه طیور جهت محاسبه محلول غلیظ دارو (پمپ تزریقی) یا محلول‌ن‌هایی (تانک) ضروری می‌باشد.

### ۳- توصیه عملی برای حل کردن و توزیع فرآورده‌های

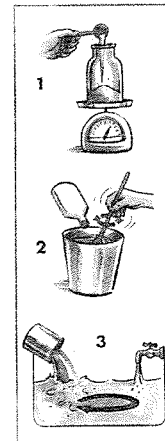
#### دارویی

برای حل کردن و توزیع فرآورده‌های دارویی روشهایی با رعایت اصول و مقرراتی وجود داشته، که پیروی از آنها در مورد داروهایی با حداقل قابلیت انحلال از بروز مشکلات جلوگیری خواهد کرد.

#### الف) حل کردن داروها

فرآورده‌های دارویی: تنها از پودرهای خوراکی تولیدی جهت مصرف با آب آشامیدنی باید استفاده شود. پودرهای دیگر حاوی مواد حامل بر مبنای پایه‌ای نشاسته‌ای بوده که ممکن است بصورت تجمع لخته مانند در آب درآمده یا ترسیب نمایند.

پاگزگی آب: از آب قابل قبول از هر دو نظر باکتریولوژی و شیمیایی استفاده شود. آب واقعی مصرف طیور باید سالیانه حداقل یکبار (یعنی آب انتهای خط لوله) از نظر باکتریولوژی و شیمیایی مورد آزمایش قرار گیرد. آب باید زلال باشد. از وسایل تمیز نیز استفاده گردد.



دوزاژ دارو: اکثر فرآورده‌های تجاری به مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت در آب پایدار و باثبات بوده، و از این رو توصیه شده که مخلوط بلافاصله قبل از تجویز آماده شده و حداکثر برای یک دوره ۲۴ ساعته در نظر گرفته شود. دوز نسخه شده فرآورده‌های دارویی بدقت با ترازوی مناسب مقدار نیاز اندازه گیری می‌شود. رعایت کامل دستورات نسخه دارو، بویژه در موارد ترکیب فرآورده‌های دارویی و / یا استفاده از افزودنی‌ها جهت بهبود قابلیت انحلال، ضروری خواهد بود.

رقیق کردن دارو: برای فرآورده‌های دارویی با حداقل قابلیت انحلال توصیه شده که یک محلول اولیه در سطل ۱۰ تا ۳۰ لیتر آب تهیه شود. استفاده از آب ولرم (۳۰ درجه سانتی گراد) مطلوب می‌باشد. این فرآورده‌ها در آب زیر ۱۰ درجه سانتی گراد مشکلتر حل شده، و ماده مؤثره برخی از داروها ممکن است در بالای ۶۰ درجه سانتی گراد از بین برود. به آرامی پودر یا محلول دارو را در آب بطور یکنواخت ریخته یا افشانده، با هم زدن مداوم به حل شدن کمک نموده تا سطح تماس آب با دارو افزایش یابد. بعداً با هم زدن مداوم محتویات تانک از همگنی یا یکنواختی کامل اطمینان حاصل شود.

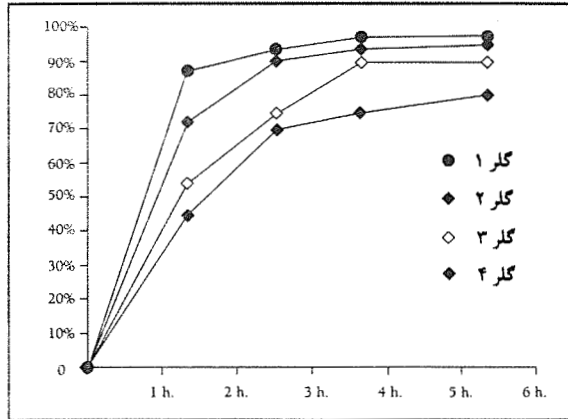
افزودنی‌های افزایش دهنده انحلال پذیری دارو: اگر کیفیت آب مرغداری یا ماهیت فرآورده دارویی نیاز به استفاده از افزودنی‌های افزایش دهنده انحلال پذیری را ایجاد نموده (با اطمینان از سازگاری مواد افزودنی با ثبات و پایداری ماده مؤثر دارو)، ابتدا ماده افزودنی و قبل از داروی اصلی به آب افزوده می‌شود. هرگز داروی اصلی بلافاصله پس از تهیه یک محلول اسیدی و بالعکس اضافه نشود، زیرا مخاطره ترسیب وجود خواهد داشت.

#### در صورت توزیع از طریق پمپ تزریقی:

- محلول غلیظ به اندازه کافی برای حداکثر مدت ۲۴ ساعته آماده می‌شود.
- میزان (شدت) جریان پمپ (در حد بین ۱ و ۱۰٪) بطوری تنظیم شده که مناسب مصرف آب طیور باشد. معمولاً پمپ با آب بدون دارو به مدت ۲۴ ساعت کارکردن تا اندازه آب مصرفی واقعی طیور براساس میزان آب جاری شده از مخزن بدست آمده، هرچند که بهترین روش استفاده از کنتور آب می‌باشد.
- قبل از شروع برنامه دارودرمانی، آب چرخشی بدون دارو از پمپ تخلیه شود.
- همیشه پس از استفاده از پمپ نسبت به تمیز کردن آن با آب حاوی ماده حل کننده اقدام شده، و روز بعد با آب تازه کاملاً شستشو و تمیز شود.
- در دوره تخلیه سالن بین دو مرحله پرورش، پمپ کاملاً تمیز شده و صافی آن نیز جدا گردد.

#### ب) توزیع

- از مصرف واقعی آب طیور (از طریق کنتور آب، رنگ نشانگر، مشاهده رفتار طیور) اطمینان حاصل شود.
- وسایل مناسب سن پرندگان تحت درمان مورد استفاده قرار گیرد.
- زمان‌های توزیع فرآورده دارویی در انطباق با فعالیت پرندگان (مصرف آب طیور بلافاصله پس از روشن کردن سیستم روشنایی بعد زیادی افزایش می‌یابد) در نظر گرفته شود.
- از تعداد کافی آبخورها، بویژه در طول دیوارها، اطمینان حاصل شده تا پرندگان ضعیف در حال استراحت نیز به آب دسترسی داشته باشند.
- به وضعیت محیطی پرورش بهبود بخشیده و در صورت لزوم درجه حرارت و شدت نور افزایش یابد. به آرامی در سالن قدم زده تا پرندگان به برخاستن و حرکت به اطراف تشویق شوند.



شکل ۲۵- تعداد دفعات (فرکانس) مصرف آب بر حسب زمان در ۴ گله بوقلمون مبتلا به بیماری تنفسی

**۴۱- رابطه‌های بین وضعیت بالینی طیور و مصرف آب: مشاهدات حساسی (بهدا، ۱۹۸۸، ۱۹۹۰) (شکل ۳۵)**

رفتار بوقلمون‌های گوتشی به مصرف آب در ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ بوقلمون گوتشی مبتلا به کلی یا کتر بزرگی تنفسی مورد بررسی قرار گرفته است. تلفات روزانه ارزیابی شده و بعد یک ماده رنگی غذایی به آب آشامیدنی اضافه گردید. بوقلمون‌های با رفتار طبیعی مصرف آب بوسیله رنگ روی زبان و مقدار شامایی شدند. هر ۳۰ قطعه بوقلمون از نقاط مختلف سالن به‌عنوان نمونه انتخاب شده و تعداد دفعات (فرکانس) مصرف آب بر حسب زمان در آن‌ها مشخصه شد.

- در دو گله (گله‌های شماره ۱ و ۲ شکل ۳۵) میزان تلفات روزانه زیر ۰/۱٪ و در بوقلمون‌های تر و ماده در حالده و افتاده بر روی زمین کمتر از ۱٪ بود. پرندگان در وضعیت مناسبی قرار داشتند و مصرف آب طبیعی شامایی شده ۱/۹۵ بوقلمون‌ها در خلال دو ساعت و نیم آب مصرف نموده بودند.
- گله‌های شماره ۳ و ۴ شدیدتر مبتلا بودند، میزان تلفات روزانه ۱۰ تا ۱۵٪ و در بوقلمون‌های روی زمین افتاده ۱۰ تا ۲۰٪ تعیین گردید. در این گله‌ها به ازای حدود ۵۰ و ۱۹۰ بوقلمون‌ها بعد از ۵ ساعت آب مصرف کرده که با رنگ مشخص شده بودند. علاوه بر اختلاف معنی داری بین بوقلمون‌های تر و ماده وجود داشت.

این نمونه‌ها نشان می‌دهد که درمان از طریق آب آشامیدنی باید ضرورتاً بر اساس وضعیت بالینی طیور در نظر گرفته شود. درمان ۳ ساعت بیکار در روز ممکن است برای گله‌ای با وضعیت بالینی خوب، مناسب بوده؛ در حالی که درمان ۸ تا ۱۶ ساعت در روز یا بیشتر در شرایط توزیع نامطلوب (استرس ناشی از گرما، و مایلی توزیعی نامناسب، ...) ضروری خواهد بود. در موارد بسیار شدید، درمان از طریق تزریق مورد نیاز است.

**جدول ۴۲- خلاصه‌ای از مخاطرات اصلی ناشی از درمان آنتی‌بیوتیکی زیر دوزها از طریق آب آشامیدنی**

حل شدن دارو	توزیع	مصرف
دوزها ناکافی	تأثیر متقابل بالا به میکروبی	کاهش مصرف
رسوب در سطل / باتانک	توزیع غیریکنواخت	مصرف غیریکنواخت
غیرفعال سازی (PH، کمپلکس‌ها)	غیرفعال سازی (با کتری‌ها، گرما)	

توجه: در تجویز از طریق دان، توصیه‌ها مشابه هستند:

- دان نباید طعم و مزه بد و نامطبوع داشته، یا در این صورت مزه بد را باید با مواد شیرین کننده مطبوع ساخت.
- مخلوط دان با فرآورده دارویی باید همگن یا یکنواخت بوده و تا زمان مصرف به همان شکل باقی ماند.
- دسترسی به دان خوریه‌ها برای تمامی طیور ساده باشد.
- مصرف روزانه باید تحت مراقبت باشد.

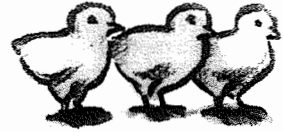
#### نکات مورد توجه

- مصرف آب طیور در ارتباط با سن و حالت فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی پرندگان و شرایط محیطی بحد زیادی متغیر است. از این رو، اجرای درمان صحیح از طریق آب آشامیدنی ممکن نبوده، مگر اینکه اندازه گیری مطمئن، دقیق و مستمر مصرف آب انجام شود.
- از درمان بی‌ضرر و در شرایط مطلوب برای طیور باید اطمینان حاصل شود. این اطمینان به استفاده از وسایل مناسب و مستحکم، منطبق با نیازهای کامل مرغداری، احتیاج دارد.
- بالاخره، تعدادی از تغییرات ساده در شرایط محیطی سالن (درجه حرارت، نوررسانی، و غیره) و برای سطح آسایش پرندگان، طیور تحت درمان را قادر خواهد ساخت بطور ساده‌تر و خودبخودی به آبخوریه‌ها دسترسی یابند.

## د- محدودیت‌های خاص درمان با آنتی بیوتیک

### ۱- در ارتباط با سن: درمان با آنتی بیوتیک برای جوجه‌ها

درمان با آنتی بیوتیک در مرحله شروع پرورش باید با دقت زیادی همراه بوده، زیرا این دوره یک مرحله بحرانی برای سلامتی آینده و بهره‌وری پرورش طیور محسوب می‌شود. از آنجایی که جوجه‌ها از خصوصیات پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی خاصی برخوردار بوده، نباید آن‌ها را بسادگی بعنوان «جوجه‌های کوچک» (Small chicken) تحت درمان قرار داد.



### الف) بیماری‌های عفونی شایع جوجه‌ها در شروع پرورش

● عموماً باکتری‌های مسئول بیماری‌های جوجه‌ها در مرحله شروع پرورش از میکروارگانیسم‌های گرم منفی می‌باشند.

- ورم ناف (التهاب ناف): ورم ناف متداولترین اختلال عفونی در شروع پرورش بوده؛ غالباً میکروارگانیسم سببی کلی باکتری شناخته شده، اما عفونت ناشی از سالمونلاها یا استافیلوکوکسی نیز اتفاق می‌افتد. در موارد شدید ورم ناف ناشی از کلی باکتریا، انتشار عفونت به اعضای داخلی (عمومی شدن عفونت "Generalization") متداول است.

- سندرم اسهال: التهاب روده - سکوم (روده کور) بوسیله کلی باکتریا / و یا سالمونلاها ایجاد می‌شود.

● غالباً این اختلالات با استرس‌های مختلف ایجاد شده در جوجه خلال اولین چند روز زندگی (سرما و محرومیت از دان و آب) شدت می‌یابند.

### ب) نوع درمان با آنتی بیوتیک

● هدف از پیشگیری با آنتی بیوتیک در مرحله شروع پرورش استاندارد کردن طیور بر حسب وضعیت بهداشتی و مقابله با تأثیرات ناشی از استرس می‌باشد. این روش که در ارتباط با مخاطره انتخاب سویه‌های مقاوم موضوع برخی بحثها بوده؛ و علاوه بر آن وقتی که جوجه‌ها از سلامتی کامل برخوردار بوده و / یا در صورت تحت کنترل بودن شرایط شروع پرورش، فاقد ارزش خواهد بود. در صورت امکان، آنتی بیوتیک‌های انتخابی باید متفاوت از آنتی بیوتیک‌های ذخیره برای درمان اصلی بوده باشند. بعنوان مثال، کولیستین بر بتا-لاکتام‌ها و کینولون‌ها ترجیح دارد.

● حتی در صورت شرایط عمومی مناسب پرورش طیور، ترجیحاً باید از داروهای باکتری کش به جای ضد عفونت‌های بازدارنده رشد استفاده نمود (جدول ۴۳). در حقیقت:

- طیور نوپا (جوان) در ارتباط با عدم بلوغ سیستم دفاع ایمنی نسبت به توسعه عفونت و بیماری حساس‌تر می‌باشند.

- در موارد درمان ناقص عفونت‌ها، مخاطره ایجاد مخازن میکروارگانیسم‌ها بطور قطع سوددهی اقتصادی

پرورش را به خطر خواهند انداخت.

- سرعت زیاد پیشرفت بیماری در جوجه‌ها به برخوردی قاطع و سریع الاثر از ابتدا نیاز دارد (ضمن آنکه ظرافت کلیه‌های جوجه‌ها باید مورد توجه بوده باشد).

جدول ۴۳ - آنتی بیوتیک‌های اصلی مورد استفاده در خلال دوره شروع پرورش (بر طبق بررسی S. Billard, ۱۹۹۸)

نوع عفونت	آنتی بیوتیک
اختلال گوارشی	کولیستین - مقاومت کم کلی باکتری‌ها و سالمونلاها - تنها مورد استفاده در عفونت‌های محدود به لوله معدی - روده‌ای محدود به لوله معدی - روده‌ای (جذب آنتی بیوتیک پس از سن ۴ روزگی به صفر می‌رسد)
اختلالات گوارشی	کولیستین + تری متوپریم - سولفونامیدها: باید در ارتباط باز دست دادن آب بدن طیور (دهیدراسیون) در نتیجه مخاطره مسمومیت کلیوی (نفرو توکسی سیتی)، با احتیاط مصرف شوند
ورم ناف	آموکسی سیلین - هر دو آنتی بیوتیک بخوبی در بافتها (زرده + اعضای داخلی) انتشار می‌یابند. - قبل از سن ۵ روزگی جوجه اثر می‌کنند: پس از این سن، جذب ضعیف زرده از تأثیر درمان با آنتی بیوتیک خواهد کاست.

### ج) توجه به تغییر داخل گله‌ای در مصرف آب

بعنوان اقدامی احتیاطی، دوزاژ و افزوده شده به آب آشامیدنی باید در مقایسه با دوز طیور بالغ بیشتر بوده، و تجویز باید بطور مداوم برای مدت ۲۴ ساعت در روز باشد. در حقیقت، سه فاکتور بطور قابل توجهی به دقت در دوزاژ دارو صدمه وارد می‌کنند.

- تغییر بسیار شدید داخل گله‌ای در مصرف آب آشامیدنی: که در صورت تحت استرس بودن جوجه‌ها و مخلوط کردن جوجه‌ها از منابع مختلف تشدید می‌شود. علی‌رغم همگنی یا یکنواختی صوری طیور بر حسب ظاهر آن‌ها، مصرف آب می‌تواند در ۳ تا ۴ روز اول در ارتباط با دو فاکتور: وابسته به شرایط جوجه‌ها و همچنین وابسته به محیط زندگی آن‌ها در مرحله شروع پرورش (کیفیت جوی سالن، وسایل مورد استفاده، کیفیت آب) متغیر باشد. بطور طبیعی، در این دوره مصرف روزانه آب بسیار سریع تغییر می‌کند.

- اندازه گیری دقیق مصرف آب مشکل است: کنتورهای آب بطور همیشگی در شدت کم جریان‌های آب بدرستی کار نمی‌کنند. یک گله ۳۰۰۰۰ قطعه‌ای جوجه حدود ۳۰ لیتر آب در ساعت برای ۲۴ ساعت اول

زندگی آب مصرف نموده، که تقریباً کمترین مقدار آستانه‌ای برای کار دستگاه کنتور آب استاندارد می‌باشد. تنها کنتورهای اصطلاحاً "میزان (شدت) جریان کم" (Mini flow rate) (که آستانه کاری کمتر حدود ۱۰ لیتر در ساعت در ۲ بار فشار دارند) برای اندازه‌گیری مصرف آب در خلال چند روز اول زندگی جوجه‌ها مناسب می‌باشند.

- دوزاژ دارو بدرستی تعیین نشده است: برای یک گله پرورشی ۳۰۰۰۰ قطعه‌ای اندازه‌گیری چند دوچین گرم مقادیر مورد لزوم برای مرحله شروع پرورش نسبت به صدها گرم فرآورده دارویی مورد نیاز برای جوجه‌های ۱۰ روزه یا بالاتر بسیار مشکل است.

#### د) توجه به خصوصیات فارماکوکینتیک اختصاصی داروها برای جوجه‌ها

● الگوی فارماکوکینتیک فرآورده‌های دارویی برای جوجه‌ها همانند طیور گوشتی نیست. معیار آلومتریک (بدان وسیله برخی پارامترها بر اساس اندازه تغییر می‌کند)، که برای داروهای ضد عفونت متعددی سازگاری یافته و برای انواع مختلف ماکیان مورد تأیید قرار گرفته، مؤید آن است که نیمه عمر دفع ( $T_{1/2\beta}$ ) با وزن کمتر بدن کاهش می‌یابد. از این رو برای یک دوزاژ ثابت بیان شده بر حسب میلی‌گرم / کیلوگرم، غلظت پلاسمایی در حالت تعادل با وزن کم بدن کمتر خواهد بود. از نقطه نظر اختلاف زیاد در وزن بین یک جوجه (۴۰ گرم) و مرغ استاندارد (۵۰۰ گرم تا ۲ کیلوگرم در بررسی‌های مختلف فارماکوکینتیک)، منطقی است اختلافات معنی‌داری مورد انتظار باشد.

● برای مثال: بررسی انجام شده در مورد فلومه کوئین تأیید نمود که در عمل دوز (به میلی‌گرم / کیلوگرم) مورد نیاز برای دستیابی به غلظت پلاسمایی مشابه مرغ در جوجه باید ۲ تا ۳ برابر بیشتر برای جوجه‌ها باشد (جدول ۴۴). بعلاوه، این بررسی نشان داد که احتمالاً غلظت‌های فلومه کوئین به زرده و سکوم، مواضع ترجیحی تکثیر میکروارگانسیم‌های بیماری‌زا، دسترسی یافته‌اند.

● جذب نشدن زرده یک خصیصه تشریحی - فیزیولوژیکی بوده که در طیور مسن‌تر وجود نداشته، و فی‌نفسه (یا بخودی خود) می‌تواند نیمی از بیماری‌های جوجه‌ها در شروع پرورش را توصیف نماید. در این رابطه، اطلاعات مربوط به دسترسی غلظت‌های فرآورده‌های ضد عفونت یک کیسه زرده بسیار قابل ارزش خواهد بود.

جدول ۴۴ - غلظت‌های فلوامه کوئین حاصله بعد از تجویز مداوم از طریق آب آشامیدنی در جوجه‌ها و مرغان (میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد)

مرغ (۶/کیلوگرم)	جوجه (۴۰گرم)			
۱۲ میلی‌گرم / کیلوگرم (۶=تعداد)	۲۴ کیلوگرم / کیلوگرم (۶=تعداد)	۱۸ میلی‌گرم / کیلوگرم (۶=تعداد)	۱۲ میلی‌گرم / کیلوگرم (۲۰=تعداد)	
$1 \pm 0/2$	$0/8 \pm 0/2$	$0/7 \pm 0/2$	$0/4 \pm 0/1$	پلاسما (میکروگرم) / میلی‌لیتر
$77/6 \pm 32/1$	$30/7 \pm 24/2$	$14/2 \pm 9/3$	۰	سکوم (میکروگرم) / گرم
-	$2/3 \pm 1/3$	$2/2 \pm 1/2$	$0/9 \pm 0/5$	زرده (میکروگرم/گرم)

## ۲- در ارتباط با تولید

### الف) درمان با آنتی‌بیوتیک برای طیور گوشتی



محدودیت‌های اصلی عبارتند از:

- از انقضای دوره منع مصرف قبل از تاریخ برنامه ریزی شده کشتار اطمینان حاصل شود. در مراکز پرورشی با جنسهای مجزا از هم و وجود تانک درمانی واحد برای هر دو جنس (بویژه بوقلسون‌ها)، ضروری است درمان به شیوه‌ای تنظیم شده تا دوره منع مصرف با تاریخ کشتار ماده‌ها هماهنگ بوده، حتی اگر نرها نباید تا چند هفته بعد سالن را ترک کنند.
- در مورد درمان جمعیت زیادی از طیور با ارزش اقتصادی «کم ارزش» (Low)، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های گران قیمت‌تر و انتخاب روش درمان از طریق تزریق بسیار دشوار است.

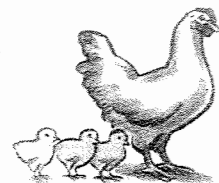
### ب) درمان با آنتی‌بیوتیک برای مرغان تخمگذار

- محدودیت اصلی استفاده از فرآورده‌های تجاری دارای دوره منع مصرف برای تخم مرغهای تولیدشده از مرغان تحت درمان می‌باشد. محدودیت‌های اقتصادی مشابه موارد طیور گوشتی است.
- در برخی موارد (بعنوان مثال، در مورد آلودگی با سالمونلاها) حذف گله‌های مثبت اجباری خواهد بود.



### ج) درمان با آنتی‌بیوتیک برای مرغان مادر

- انتخاب روش درمانی برای مرغان مادر باید نه تنها تأثیر دارو بر وضعیت بالینی طیور، بلکه همچنین هر نوع پیامد بر روی نتایج آن‌ها را نیز مورد توجه قرار دهد. برای مثال، کلی باکتریوزیس مجموعه تخمدانی علی‌رغم عدم تأثیر مهم در تلفات





مرغان مادر، باید به منظور حفظ کیفیت جوجه‌ها درمان شود.

- ارزش اقتصادی بالای مرغان مادر استفاده از روش درمانی تزریقی را از نظر اقتصادی بیشتر «حیاتی» (Viable) می‌سازد.
- در برخی موارد (آلودگی با سالمونلاها یا مایکوپلاسماها)، حذف گله‌های مثبت ترجیح دارد.

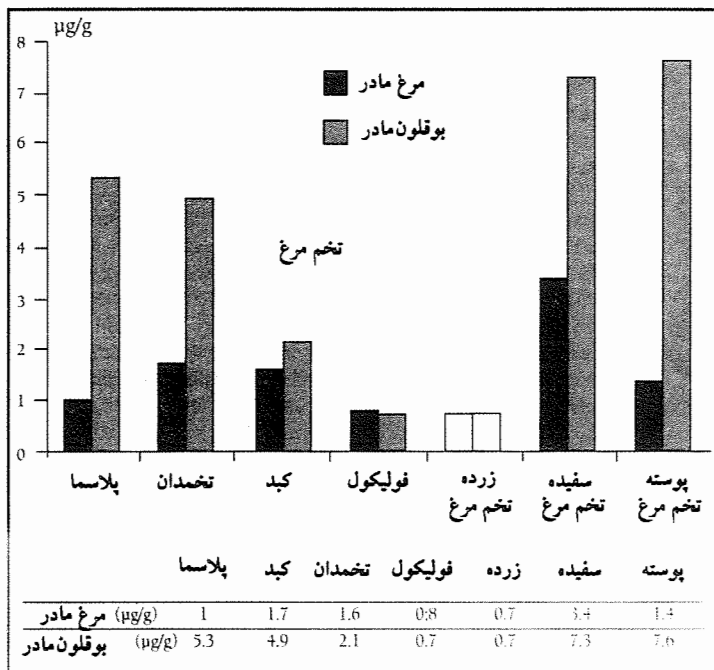
**۲۲- مخاطرات و محدودیت‌های درمان با آنتی‌بیوتیک برای مرغان تخم‌گذار و مرغان مادر**

- مخاطرات اکت تولید تخم مرغ  
تجویز یک آنتی‌بیوتیک از طریق آب آشامیدنی می‌تواند کاهش جزئی تولید تخم مرغ را موجب شده که اغلب از مصرف ناکافی آب ناشی می‌شود. در مورد مرغان مادر، بیشتر تخم مرغان روی زمین گذاشته شده و میزان درصد تخم مرغانی نامناسب (در نتیجه بدشکلی / تغییر شکل، تغییر رنگ، گرانوله / دانه دانه شدن) برای جوجه کشی افزایش می‌یابد. این پدیده در درمان با سولونامید از طریق دان یا دوز بالای ۱۰-۱۵ میلی‌گرم یا گامی با کیتولونها در یوتنسون‌های مادر، اتفاق می‌افتد.
- فشار زیاد بر روی کبد:  
غالباً نارسایی کبدی بعد از اوج (یککه) تخم‌گذاری، ویژه در نیمه دوم دوره تخم‌گذاری، اتفاق می‌افتد. از آنجایی که اساساً آنتی‌بیوتیک‌ها بر سبیل کبد متابولیزه می‌شوند، این عضو باید از طریق تغذیه طیور با مکمل غذایی مناسب (فاکتورهای چربی دوست / هیپوتروپیک "Lipotropic"، صفرا ساز / کلترالیک "Choleretic"، محرکات صفرا کیسه صفرا / کولانگولک "Cholangogue" ) بعد از درمان محافظت شود.
- مخاطرات بروز مقاومت به آنتی‌بیوتیک در نواحی (جوجه‌های تولید شده از تخم مرغ مادری آن تحت درمان) با کنترلی‌های توله معدی - رودهای تحت تماس با آنتی‌بیوتیک در درمان مرغان مادر، بسیاری سطح پوسته تخم مرغ را به هنگام تخم‌گذاری آلوده می‌سازند. از این رو، سوپهای مقاوم به آنتی‌بیوتیک در بین جوجه‌ها انتشار می‌یابد.

### ۳- در ارتباط با نوع طیور: بوقلمون، اردک

(الف) بوقلمون

● فاکتورهای فارماکوکینتیک اختصاصی: غالباً غلظت‌های خونی و بافتی آنتی‌بیوتیک‌ها در بوقلمون بالاتر از مرغ است (شکل ۲۶). این نتایج با اصول آلودگی (نیمه عمر افزایش می‌یابد، یعنی: وقتی وزن بدن بیشتر بوده، دفع کندتر است) موافقت دارد.

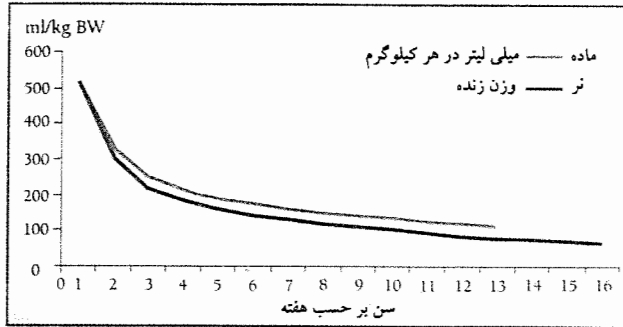


	پلازما	کبد	تخم‌دان	فولیکول	زرده تخم مرغ	سفیده تخم مرغ	غشاء پوسته تخم مرغ
مرغ مادر (میکروگرم/گرم)	۱	۱/۷	۱/۶	۰/۸	۰/۷	۳/۴	۱/۴
بوقلمون مادر (میکروگرم/گرم)	۵/۳	۴/۹	۲/۱	۰/۷	۰/۷	۷/۳	۷/۶

شکل ۲۶- غلظت‌های بافتی در مرغ‌ان تخم‌گذار (وزن زنده ۲/۵ کیلوگرم) و بوقلمون (وزن زنده ۱۱/۵ کیلوگرم) در حالت تعادل بعد تجویز مداوم فلوم کونین در دوز ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم

● تغییرات در نر و ماده: بطور کلی بوقلمون‌های نر و ماده نیازهای مشابهی به آب نداشته، بلکه تغییر نیاز برحسب افزایش وزن زنده حاصل می‌گردد. در حالت محاسبه دوزاژ براساس وزن برای تمامی گله، بافتهای هر عضو در ماده‌ها غلظت بالاتری از ماده مؤثره را نسبت به همان بافت در بوقلمون‌های نر خواهد داشت (شکل ۲۷).

راه غلبه بر این تغییرات، در نظر گرفتن سیستم‌های آب جداگانه برای نرها و ماده‌ها، و تجویز دوزاژ متفاوت دارو برای هر جنس خواهد بود.



شکل ۲۷ مصرف آب در ارتباط با وزن زنده در بوقلمون‌ها: اختلافات بین نرها و ماده‌ها

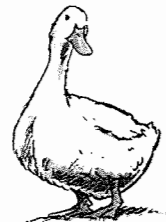
● تغییرات وابسته به مصرف آب: غالباً بوقلمون‌ها در نوشیدن آب بویژه به هنگام تخمگذاری، دمدمی مزاج (Capricious) هستند. در انتخاب فرآورده دارویی باید افزایش مخاطره ناشی از مصرف ناکافی آب برای این نوع طیور مورد توجه قرار گیرد.

#### ب) اردک

● فاکتورهای اختصاصی وابسته به عملیات تغذیه: در پرورش اردک پکنی (Pekin duck) بعنوان اردک مادر، با تغذیه ۵ روز از ۷ روز هفته، مصرف آب به تغذیه وابسته بوده و حدود ۲۰ برابر کمتر در روزهای بدون غذا در مقایسه با ۵ روز تغذیه می‌باشد. نتیجتاً، تا زمانی که فرآورده دارویی از انحلال پذیری و طعم و مزه کافی برخوردار بوده، غلظت‌های دارویی در آب آشامیدنی باید به همان فاکتور (۲۰) در روزهای بدون غذا ضرب شده تا راندمان کافی آنتی بیوتیک حفظ شود.

#### ● راههای تجویز در اردک:

- تزریق: بدلیل تأثیر مناسب این روش، برای موارد اضطراری توصیه شده است. عموماً هزینه نیروی کار اضافی با نتایج بهتر جبران پذیر می‌باشد.
- روش خوراکی از طریق آب آشامیدنی: اردک آب را به مقدار زیادی تلف می‌کند.



این آب هدر رفته باید تخمین زده شده تا تجویز دوزاژ صحیح و افزایش غلظت فرآورده دارویی امکان پذیر باشد. معمولاً، در ارتباط با سیستم‌های آب رسانی، در درمان دارویی حدود ۳۰٪ تا ۵۰٪ بیشتر هزینه می‌شود.

#### -روش خوراک‌ی از طریق خوراندن دارو بطور انفرادی (Drenching):

در ارتباط با هدر رفتن آب آشامیدنی، برای اردک‌های پرورشی و تغذیه اجباری توصیه شده است.

#### -روش خوراک‌ی از طریق دان: این روش هزینه درمان را کاهش خواهد داد (استفاده از آنتی بیوتیک در

پیشگیری از سالمونلوزیس یا پاستورلوزیس در جوجه اردک‌ها).

#### نکات مورد توجه

- وزن مرغ در خاتمه دوره پرورش ۵۰ برابر بیشتر از وزن جوجه است. از آنجایی که اساساً شدت متابولیسم شدن آنتی بیوتیک وظیفه وزن زنده بوده، واضح است که طیور در سنین مختلف رانمی‌توان به روش مشابهی درمان نمود.
- تعدادی از فاکتورهای رفتاری اختصاصی نیز باید مورد توجه قرار گیرد. بطور کلی، و به غیر از مورد اختصاصی جوجه‌ها با رفتاری ناپایدار و بی ثبات، عمدتاً مشکلات در طیور مسن‌تر، و از جمله: حساسیت بیشتر به تلخی دارو، اختلاف میزان مصرف از یک جنس به جنس دیگر، مخاطرات مرتبط با تخم‌گذاری، اتفاق می‌افتد. در طیور بالغ، روش‌های درمانی باید با شرایط و وضعیت انفرادی پرنده سازگار باشد.

## هد تجزیه و تحلیل شکست درمان

نقش دامپزشک نه تنها تجویز مناسبترین روش درمان بوده، بلکه همچنین تعیین علل هر نوع شکست جهت دستیابی به تجویز صحیح نیز می‌باشد. با وجودی که، غالباً انگشت اتهام به مقاومت باکتریایی در موارد شکست درمانی اشاره داشته، معهداً بسیاری از دیگر عوامل بالقوه وجود داشته که باید بطور منظم مورد توجه قرار گیرند. این فرآیند با تشخیص شروع شده، با اجرای برنامه درمان با آنتی‌بیوتیک ادامه یافته و سرانجام تأثیر آنتی‌بیوتیک بر روی حیوان را مورد بررسی قرار می‌دهد.



### ۱- شکست درمان چیست؟

#### الف) از نظر بالینی

درمان به بهبود نشانیهای بیماری منجر نمی‌شود:

- واکنش عدم تحمل در مقابل درمان؛
- عدم بهبودی در وضعیت بالینی؛
- بهبود، اما گذار به حالت مزمن؛
- به فاصله کوتاهی پس از درمان، عود بیماری تظاهر می‌یابد.

#### ب) از نظر باکتریولوژیک

هدف از درمان نه تنها معالجه بیماری بوده، بلکه حذف باکتری‌ها در حاملین نیز می‌باشد. در این مورد، در صورت جداشدن میکروارگانیسم چند هفته پس از درمان، شکست اتفاق افتاده است. حیوانات بصورت حاملین بدون علامت باقی مانده، و مخزنی از میکروارگانیسم‌ها را فراهم ساخته که ممکن است بعداً به شیوع وسیعتر بیماری بالینی در همان گله، یا آلودگی نتایج (یا تخم مرغها) در مورد مرغان مادر (یا تخم‌گذار) منجر شود.

#### ج) از نظر اقتصادی

واضح است که هر نوع شکست بالینی و / یا باکتریولوژیک اثری اقتصادی نیز بدنبال خواهد داشت. با وجود این، حتی اگرچه درمان ممکن است از نظر بالینی و باکتریولوژیک موفقیت‌آمیز بوده، در صورت منع مصرف تعدادی از حیوانات یا بخشی از فرآورده‌های آن‌ها در انسان، از نظر اقتصادی ممکن است درمان به شکست منجر شده باشد.

ضبط محصول ممکن است به علت ضایعات ناشی از عفونت، ضایعات در موضع تزریق، یا وجود بقایای آنتی‌بیوتیک در بافتها و / یا تولید (تخم مرغ) بوده باشد.

## ۲- علل احتمالی شکست درمان

الف) تشخیص نادرست یا نقص

● خطاهای مربوط به سبب شناسی (اتیولوژی):

- اتیولوژی غیر عفونی.

- اتیولوژی باکتریایی، در حالی که میکروارگانیسم های سببی بغیر از عواملی که در ابتدا مورد ظن بوده، باشند.

- اتیولوژی چند فاکتوری، که واکنش جزء باکتریایی در ارتباط با فاکتورهای محیطی (هوا، آب) و / یا فاکتورهای تغذیه ای بظاهر بی اهمیت، تشدید می شود.

- حضور هم زمان مایکوپلاسماها و / یا ویروسها که وضعیت موجود را شدت می بخشند.

● تفسیر نادرست آنتی بیوگرام (بر طبق بررسی D. Balloy، ۱۹۹۶)

باکتریوم جدا شده مسئول اختلالات مشاهده شده نیست:

← آزمایش باکتریولوژی خیلی زود انجام پذیرفته؛ فلور بیماری زا به اندازه کافی و بخوبی در زمان جداسازی بوسیله روشهای متعارف پیشرفت و رشد نداشته است.

← روش نامناسب جداسازی باکتری: محیطهای رشد به انداز کافی مغذی نبوده تا رشد میکروارگانیسم مسئول امکان پذیر گردیده؛ باکشت یا تلقیح نمونه آلودگیهای ثانوی تفوق می یابند.

← روش نامناسب کشت بذر: آلودگی ناشی از میکروارگانیسم های اعضای داخلی شکم غلبه می نمایند.  
- باکتریوم جدا شده تنها مسئول بخشی از اختلالات بوده، و یک میکروارگانیسم فرصت طلب (خطاهای مربوط به اتیولوژی) است.

- باکتریوم جدا شده مسئول اختلالات بوده، ولی آنتی بیوگرام فاقد اعتبار بوده (ریسکها بطور مناسب نگهداری نشده اند) یا بدرستی تفسیر نشده اند (قطرات نادرست قطر بازدارندگی از رشد، MIC بسیار نزدیک به غلظت حیاتی، و غیره).

علل احتمالی تناقض بین نتایج باکتریولوژی و بیماری در مرغداری در جدول ۵۱ خلاصه شده است.

ب) اجرای نادرست درمان با آنتی بیوتیک در عمل

عدم رعایت دوزها: محاسبه غلط، تخمین نادرست مصرف آب، عدم توجه به وزن زنده یا کم تخمین زدن آن در محاسبه دوز، زمان طولانی فاصله بین نوبتهای تجویز، مدت درمان بسیار کوتاه، از موارد مشکل ساز خواهد بود (به نمونه ۴۳ مراجعه شود).

ناپایداری درمان: ماده مؤثره به علت نگهداری نامناسب در انبار (تأثیر نور، رطوبت، درجه حرارت) یا در خلال توزیع (بعنوان مثال، آسیب پذیری آموکسی سیلین در شکل محلول)، و یا خاتمه تاریخ انقضاء، خاصیت خود را از دست داده است.

انحلال ناپذیری دارو: استفاده از فرآورده های دارویی با انحلال پذیری نامناسب، عدم رعایت دستورالعمل

مربوط به حل کردن دارو (دستور مخلوط کردن، درجه حرارت محلول غلیظ اولیه)، مشکلات مربوط به سازگاری بین فرآورده‌های دارویی، با ماده حلال یا با خود آب (PH، میزان سختی آب)، نقص سیستم آبرسانی (رسوبات آهکی، لایه میکروبی، زنگ‌زدگی، نشت آب، و غیره)، از موارد مداخله‌کننده می‌باشند. بازده ناکافی درمان: دارو از نظر طعم و مزه خوشایند نیست. نقص در تأسیسات (تعداد ناکافی آبخورها، قرارگرفتن آبخورها در سطح بالا، ترتیب نادرست آن‌ها در سالن یا در وضعیت نامناسب چون انسداد، نشت آب)، وجود فضولات و پس‌مانده‌های غذایی در آبخورها یا روی کف سالن افتادگی طیور و عدم مصرف آب، نواقص تکنیکی (بعنوان مثال، قطع ذخیره آب) از موارد مؤثر می‌باشند.

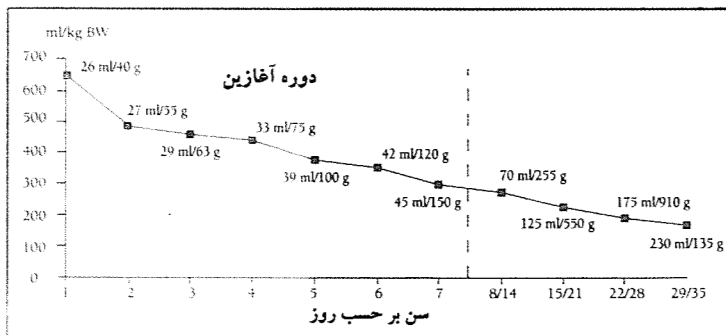
**۲۳- نمونه‌هایی از محاسبه نادرست دوز دارو**

در وقتون‌ها، نسبت مصرف آب سرانه در ارتباط با وزن برای وقتون‌های ۳۳ روزه ۸ برابر کمتر از جوجه وقتون‌های یک روزه است. در مرغ، این نسبت با ۳۰۰٪ بیشتر است (۱ و ۲۸۰ روزگی کاهش می‌یابد (شکل ۲۸). نتیجتاً، داروهای برحسب گرم /لیتر یا میلی لیتر /لیتر بدون تأییدیه قبلی دوز دارو ماده مؤثره به ازای کیلوگرم وزن زنده، متناسباً شکست درمان خواهد بود. برای مثال، یک آنتی‌بیوتیک در غلظت ۱۰۰/۱۶۰ میلی گرم / میلی لیتر در نظر گرفته شود؛ که دوز آن توصیه شده آن برای جوجه‌های گوشتی ۱۰۰ میلی گرم / کیلوگرم است. طیور نوزاد درمان مشکلی از ۱۰۰۰۰ قطعه در سن ۴ هفتگی با وزن متوسط یک کیلوگرم می‌باشند. مصرف آب روزانه ۲۲۵۰ لیتر است.

۱- محاسبه صحیح دوز دارو طیور باید ۱۰۰ گرم از ماده فعال، یعنی یک لیتر از فرآورده که در ۲۲۵۰ لیتر آب (یا به میزان کمتر، در صورت اجرای برنامه درمان در حلال چند ساعت اول روز) رقیق شده (یعنی، غلظت دارو ۰/۰۴ میلی لیتر / لیتر آب آشامیدنی است) دریافت دارند.

۲- خطا در یکارگیری نسبت میلی لیتر / لیتر در مقدار دوز نسخه‌ای که دامپزشک در مرحله قبلی بیماری گفته وی در ۴ روزگی تجویز نموده، برای این طیور (سن ۴ هفتگی) استفاده می‌کند. دوز نسخه ۰/۰۴ میلی لیتر / لیتر (۳۰۱ میلی لیتر / روز و وزن متوسط ۲۵ گرم) بوده است. با یکارگیری همان نسبت به طیور در سن ۴ هفته، مقدار زیر دوز را تقریباً ۱۶۰٪ است.

۳- خطا در کم‌نماین زدن مصرف آب در مقدار تخمین زده که معمولاً طیور در این سن ۲۲۵۰ لیتر آب در روز مصرف می‌نمایند. با وجود این، وضعیت عمومی طیور بطور ناگهانی دگرگون شده و مصرف آب به ۱۴۰۰ لیتر کاهش یافته است. بنابراین، مقدار زیر دوز ۲۴۰٪ خواهد بود.



شکل ۲۸ مصرف آب طیور به میلی لیتر / کیلوگرم وزن بدن زنده (در ارتباط با سن)

ج) عدم کارایی آنتی بیوتیک در حیوان

آنتی بیوتیک مورد نظر، در ارتباط با طیف اثر و قابلیت نفوذ در بافتها، برای میکروارگانیسم مناسب نیست.

تأثیرات متقابل بین فرآورده‌های دارویی: آنتاگونیسم شیوه اثر داروها (بعنوان مثال، ترکیب توأم یک فرآورده‌ها باکتریواستاتیک با یک فرآورده باکتری سیدال که تنها بر روی میکروارگانیسم‌ها در فاز تکثیر آن‌ها مؤثر می‌باشد)، و مخاطره مسمومیت زایی (ترکیب توأم تیمولین و مونسنین) مطرح می‌باشند.

موانع بازدارنده دسترسی آنتی بیوتیک به موضع عفونت: عدم دسترسی ناشی از آبسه‌ها یا موانع فیزیولوژیک طبیعی (چشم، مایع مغزی نخاعی، و غیره)، رگهای خونی ناکافی (نکروزیس، فیبرین)، غیرفعال سازی در موضع عفونت (PH اسیدی، چرک، شرایط بی‌هوایی/بی‌هوایی سازی)، از جمله موانع بازدارنده می‌باشند.

آنتی بیوتیک به موضع عفونت دسترسی یافته، اما MIC بسیار بالا و / یا غلظت‌های آنتی بیوتیک بسیار پایین است: از تکثیر باکتریایی بطور کافی جلوگیری نشده، سویه‌های مقاوم می‌توانند در خلال درمان واقعی ظهور یابند.

حیوانات دچار سرکوبی ایمنی، که سیستم دفاع ایمنی قادر نیست میکروارگانیسم‌های باقیمانده را درخاتمه درمان با آنتی بیوتیک نابود سازد.

جدول ۴۵- نواقص تکنیکی تأثیرگذار بر سیستم‌های توزیع آب. علت و راه‌حل‌ها

نقص	علت	راه‌حل
پمپ شروع به کار نمی‌کند (استارت نمی‌زند)	پمپ تزریقی تخلیه نشده بوده است	شستشوی پمپ بعد از هر دوره استفاده
پیستون شروع به کار نمی‌کند یا متوقف است. (استارت نمی‌کند)	دریچه بسته بوده یا نیمه باز است. صافی (فیلتر) مسدود شده است. فشار خیلی بالا بوده یا میزان (شدت) جریان بسیار قوی است.	دریچه بدرستی باز شده و از ذخیره شدن آب اطمینان حاصل شود. فیلتر تمیز شود. در صورت صدمه دیدن پیستون، شدت جریان را کم کرده، استارت مجدد زده، قطعات دچار نقص جایگزین شده یا تغییر یابند.
برگشت جریان آب به مخزن حاوی محلول فرآورده دارویی به	خراب شدن یا کثیف شدن شیر فلکه لوله مکش (مکنده) مسدود شده	تمیز کردن یا تعویض کردن شیر فلکه تمامی موارد مربوطه تمیز شده یا



جدول ۴۵ - ادامه.

داخل پمپ کشیده نمی‌شود	یا محفظه آبکش داریسته است. موتور هیدرولیک ضربه خورده است. هوار وارد سیستم شده است.	در صورت لزوم تعویض گردد. مجدداً استارت زده شود. تمامی اجزاء پمپ کنترل شده و از صحت آن‌ها اطمینان حاصل شود.
مقدار زیر دوز اژدارو توزیع می‌شود.	شدت زیاد جریان خرابی شیر فلکه‌های مربوطه (دریچه پیستون مکنده)	کاهش شدت جریان تمیز کردن یا تعویض کردن قطعات
نشست کردن مایع	اتصالات بدرستی سفت و محکم نشده‌اند.	تمامی اتصالات کنترل شود

#### نکات مورد توجه

- در صورت اجرای نادرست درمان با آنتی‌بیوتیک یا علل دیگر غیر قابل پیش‌بینی، شکست درمان از نظر بالینی، باکتریولوژیکی یا اقتصادی ممکن است اتفاق افتد.
- فاکتور «مقاومت به آنتی‌بیوتیک» تنها یکی از علل احتمالی بوده، و باید بعد از کنترل تمامی موانع دیگر که بسیار راحت‌تر بوده، مورد توجه قرار گیرد.
- تکنیک‌های مورد استفاده در جداسازی میکروارگانیسم‌ها و تعیین آنتی‌بیوگرام بخودی خود از علل بالقوه شکست درمان محسوب می‌گردند.



## باکتریولوژی بالینی

باکتریولوژی بالینی بدنبال آزمایش کالبدگشایی پس از مرگ شروع شده و شناسایی باکتری‌های بیماریزا از نمونه‌های تهیه شده از حیوانات را دربرگیرد. این شناسایی به استفاده از تکنیک‌های کشت آزمایشگاهی (in vitro) و در برخی موارد آزمایش حساسیت باکتری‌های جداشده به آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز دارد. این بررسی یا مستقیماً در شروع عفونت با تلفات شدید، در صورت متداول بودن مقاومت به آنتی‌بیوتیک، یا در حالت وجود احتمال زیاد عود بعدی عفونت انجام می‌پذیرد. معمولاً، در این موارد درمان اولیه از قبل تجویز شده است.

- یا پس از شکست درمان اولیه مورد توجه قرار گرفته است.

باکتریولوژی بالینی بخشی جدایی‌ناپذیر از استراتژی درمان را تشکیل می‌دهد. عمدتاً، ارتباط آن با مشکلات مواجهه در مرغداری به اعتبار روشها و سرعت پاسخها وابسته است.

علاوه بر این شکل متداول باکتریولوژی، تکنیک‌های دیگری به منظور تعیین بهترین رژیم‌های درمانی برای درمان یک دارویی یا استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های توأم بکار گرفته می‌شوند. بویژه، بررسی کی‌نتیک / یا پویایی باکتری‌کشی (باکتری سیدال) پیشرفتهای قابل توجهی را در این زمینه امکان‌پذیر ساخته است.

د - کی‌نتیک / یا پویایی باکتری‌کشی (باکتری سیدال) و تأثیر پس آنتی‌بیوتیکی (Post antibiotic effect)

۱- کی‌نتیک / یا پویایی باکتری‌کشی (باکتری سیدال)

۲- تأثیر پس آنتی‌بیوتیکی (PAE) نکات مورد توجه

ه - مورد اختصاصی: بررسی استفاده از ترکیبات توأم آنتی‌بیوتیک‌ها (مخلوط آنتی‌بیوتیک‌ها)

۱- تعاریف: بی‌اثری، افزایشی، سینرژی (برهم‌افزایی)، آنتاگونیسم (اثر متضاد)

۲- بررسی‌های کاربرد مخلوط آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از روشهای انتشاری

۳- بررسی‌های کاربرد مخلوط آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از روشهای رقیق‌سازی

نکات مورد توجه

الف - تکنیک تعیین آنتی‌بیوگرام (روش دیسک)

۱- روش‌شناسی، مزایا و محدودیت‌ها

۲- دیسک‌های مورد استفاده در تعیین آنتی‌بیوگرام

۳- قرائت آنتی‌بیوگرام

نکات مورد توجه

ب - اعتبار آنتی‌بیوگرام

۱- چگونگی اجرای تکنیک

۲- دقت و صحت آنتی‌بیوگرام

۳- مشکلات در تفسیر یا کاربرد آنتی‌بیوگرام

نکات مورد توجه

ج - تعیین MIC و MBC

۱- تعیین MIC یا MBC یک سویه باکتری

۲- تفسیر آماری MIC: MIC 50 و MIC 90

نکات مورد توجه

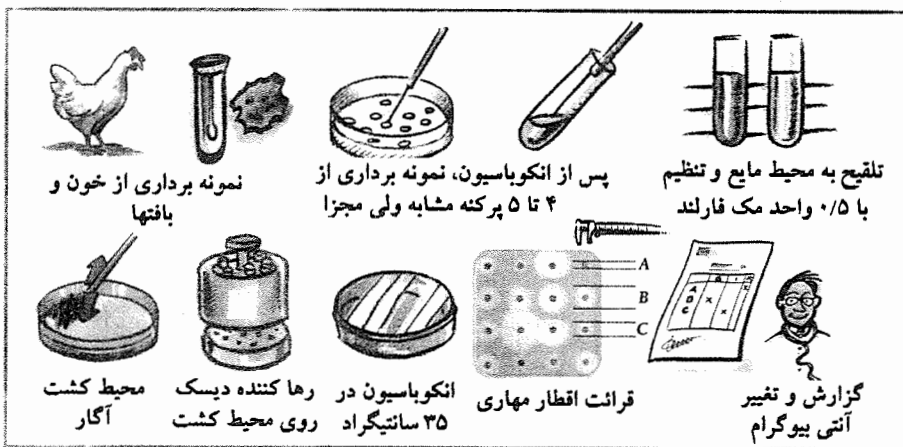
## الف - تکنیک تعیین آنتی بیوتیک (روش ریسک)

آنتی بیوگرام از طریق آزمایش حساسیت یک سویه باکتری به آنتی بیوتیک انجام می‌پذیرد. تکنیک‌های مختلف آنتی بیوگرام وجود داشته، که متداولترین آن‌ها روش دیسک است.



### ۱- روش‌شناسی، مزایا و محدودیت‌ها

آنتی بیوگرام انتشاری (روش دیسک یا روش Kirby - Bauer) یک تکنیک کیفی برای تعیین حساسیت یک سویه باکتری به چندین آنتی بیوتیک است. مبنای اصلی این روش را انتشار آنتی بیوتیک‌ها از طریق آگار کشت شده با سویه باکتریوم در بر می‌گیرد.



شکل ۲۹- تعیین آنتی بیوگرام با استفاده از روش دیسک (روش انتشاری)

### الف) روش شناسی

- سویه باکتری جدا شده بر روی محیط آگار مولر-هینتون (Mueller-Hinton medium) کشت می‌شود. بعداً دیسک‌های کاغذ صافی حاوی آنتی بیوتیک بر روی آگار قرار داده می‌شود (شکل ۲۹).
- آنتی بیوتیک از طریق آگار انتشار یافته، شیب غلظتی (Concentration gradient) تولید نموده که با افزایش فاصله از دیسک از شدت آن کاسته می‌شود. بعد از ۱۶ تا ۱۸ ساعت در گرماخانه ۳۵ درجه سانتی‌گراد، یک ناحیه مدوری در اطراف دیسک مشاهده شده که منطبق با قسمت جلوگیری شده از رشد باکتری می‌باشد.
- قطر ناحیه اثر تا مرز بازدارندگی از رشد باکتری بطور یکنواخت، قرائت می‌گردد. قطر این ناحیه بازدارنده از رشد با حساسیت سویه متناسب است. از آنجایی که یک باکتریوم تنها در ناحیه‌ای با غلظت آنتی بیوتیک کمتر از MIC قادر به رشد بوده، بنابراین غلظت آنتی بیوتیک در مرز ناحیه بازدارندگی از رشد معادل MIC می‌باشد.
- بعداً قطر دیسک بطور دستی با کولیس، یا گاهی در زیر ذره‌بین درشت نما اندازه گیری می‌شود. وسایل اندازه گیری پیشرفته‌تر مرتبط با سیستم‌های کامپیوتری نیز میزان MIC را براساس قطر ناحیه بازدارنده از

رشد بطور اتوماتیک محاسبه می نماید.

### ب) مزایا

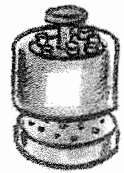
- این تکنیک ساده ترین و سریعترین روش تعیین حساسیت یک میکروارگانیسم بوده، و از این رو با محدودیت های بالینی و اقتصادی بنیادی بطور بخوبی مناسب می باشد.
- این تکنیک بطور روزمره بوسیله آزمایشگاه های تشخیصی بکار گرفته شده، و نتایج حاصله اساس اکثر اطلاعات اپیدمیولوژیکی قابل دسترس برای مراقبت مقاومت باکتریایی را فراهم می سازد.

### ج) محدودیت ها

- این تکنیک برای باکتری های هوازی - بی هوازی با رشد سریع ابداع شده است. تفسیر نتایج برای باکتری های بی هوازی و باکتری های متعلق به جنس های هموفیلوس، پاستورلا، کمپیلوباکتر، و کورینه باکتریوم از اعتبار کمتری برخوردار است. از این تکنیک نمی توان برای مایکوپلاسماها یا دیگر باکتری های پلئومورفیک یا چندشکلی (اسپیروکت ها، ریکتزیا، کلامیدیا) استفاده نمود.
- این تکنیک وابسته به کیفیت یا «کیفی» بوده، یعنی تنها میزان تقریبی MIC یک آنتی بیوتیک را تعیین می نماید، تکنیک مرجع را روشن تعیین رقت (رقیق سازی) شامل می شود (به فصل IV ج. تعیین MIC و MBC، مراجعه شود). بعلاوه، برخلاف MIC تعیین شده از رقت های پی در پی (سریال) دوبرابر رقت قبلی، MIC محاسبه شده از قطر بازدارندگی از رشد در تکنیک دیسک یک میزان ثابت است.

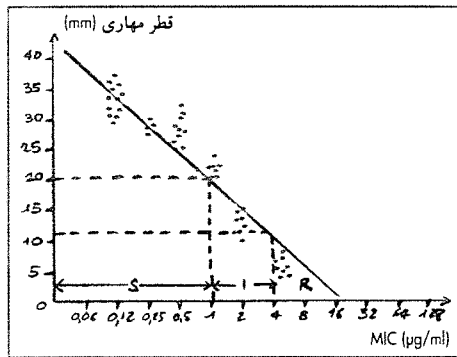
### ۲- دیسک های مورد استفاده در تعیین آنتی بیوگرام

دیسک های آنتی بیوگرام از کاغذ صافی (به قطر ۶/۳۵ میلی متر) آغشته با مقدار مشخصی از آنتی بیوتیک (بار / یا شارژ دیسک) ساخته شده اند. نام اختصاری آنتی بیوتیک با سه حرف بر روی دیسک ثبت شده است.



### الف) طراحی دیسک ها

- بار / یا شارژ دیسک ها طوری محاسبه شده تا قطر بازدارندگی از رشد به اندازه کافی کوچک برای استفاده چندین دیسک بر روی آگار بوآت دوپتری، و در عین حال به اندازه کافی بزرگ برای قرائت ساده نتایج، یعنی ۲۰ تا ۳۳۰ میلی متر برای یک سویه حساس، بوده باشد.
- برای هر سویه، قطر ناحیه بازدارنده از رشد با MIC همبستگی دارد. آزمایشگاه های (کارخانه های) تولید کننده دیسک ها برای حدود یک صدسویه در طیف اثر آنتی بیوتیک، منحنی هایی را تعیین کرده تا همبستگی بین قطر های اندازه گیری شده بوسیله روش انتشاری (تکنیک روی محیط آگار) و MIC تعیین شده از طریق رقیق سازی (رقت های دوبرابر سریال) امکان پذیر باشد. از این رو، رابطه بین قطر و MIC بوسیله شرکت سازنده دیسک ها تعیین شده و تنها برای دیسک های همان شرکت معتبر است (شکل ۳۰).



شکل ۳۰. نمونه‌ای از منحنی همبستگی بین MIC و قطر بازدارندگی ارزش

جدول ۴۶ - فهرست مخصوص دیسک‌های آنتی بیوتیک و موارد استفاده آن‌ها در بیماری‌های طیور

انتخاب شده برای:		دیسک		بار (شارژ) ریسک	آنتی بیوتیک	
گرم مثبت	گرم منفی	نسبت شارژ به قطر (میلی متر) / (میکروگرم / میلی لیتر) c-C (μg/ml) / D-d (mm)		از آنتی بیوتیک	(حروف اختصاری)	
	x	۲-۴	/	۲۰-۱۷	۱۰ μg	اسید اوکسالینیک (OA)
x	x	۴-۱۶	/	۱۹-۱۴	۱۰ μg	آمپی سیلین (AM)
x	x	۴-۱۶	/	۲۱-۱۴	۲۵ μg	آموکسی سیلین (AMX)
x	x	۲-۸	/	۲۱-۱۸	۳۰ μg	سفتی فور (XNL)
x	x	۲	/	۱۵ (*)	۳۰۰ UI = ۵۰ μg	کولیسیتین (CS)
	x	۲-۴	/	۱۸-۱۴	۱۰ μg	دیفلوکساسین (DIC)
	x(P)	۴-۸	/	۱۹-۱۷	۳۰ UI	داکسی سیکلین (Do)
x	x	۰/۵-۲	/	۲۲-۱۸	۵ μg	انروفلوکساسین (ENR)
x	x(P)	۱-۴	/	۲۲-۱۷	۱۵ UI	اریترومایسین (E)
	x	۴-۸	/	۲۵-۲۱	۳۰ μg	فلومه کوئین (UB)
x	x	۴-۸	/	۱۶-۱۴	۱۰ UI = ۱۵ μg	جنتامایسین (GM)
x	x(P)	۲-۸	/	۲۱-۱۷	۱۵ μg	لینکومایسین (L)
	x	۸-۱۶	/	۱۷-۱۵	۳۰ UI	نئومایسین (N)
	x	x	x	۶۴-۱۸	۱۰۰ μg	اسپکتینومایسین (SPT)
x	x(P)	۱-۴	/	۲۴-۱۹	۱۰۰ μg = ۳۳۳ UI	اسپیرامایسین (SP)
x	x	۴-۸	/	۱۹-۱۷	۳۰ UI	تتراسیکلین (TE)
x	x(P)	۸-۳۲	/	۱۵-۱۱	۱۵ μg	تیل مایکوزین (TIL)
x	x(P)	۲-۴	/	۱۸-۱۳	۳۰ μg	تایلوزین (TL)
x	x(P)	۸-۱۶	/	۱۳-۱۱	۳۰ μg	تیامولین (TIA)
x	x	T۲-۸, Su۳۸-۱۵۲/	/	۱۶-۱۰	T۱/۲۵ Su۲۳/۷۵ μg	تری متوپریم سولفونامید (SXT)

(\*) تنها یک غلظت حیاتی برای کولیسیتین تعریف شده است (حساس - مقاوم)

P: فقط پاستورلاسه آ

(ب) شیوه استفاده از دیسک‌های آنتی‌بیوتیک

- آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش براساس معیارهای باکتریولوژی (نمایندگان طیف اثر) و ملاکهای عملی و اقتصادی (قابلیت دسترسی، هزینه و امکان اجرای درمان) انتخاب می‌شوند. تعمیم نتایج آنتی‌بیوگرام به دیگر آنتی‌بیوتیک‌های آزمایش نشده متعلق به همان خانواده، و به نسل‌های نزدیک درون خانواده، امکان‌پذیر خواهد بود (جدول ۴۶).
- دیسک‌ها با استفاده از یک گیرنده مناسب (مانند پنس) بر روی محیط کشت شده بوآت دوپتری قرار داده می‌شوند. تعداد دیسک‌ها برای هر بوآت محدود بوده، بطوری که اندازه گیری انفرادی هر ناحیه بازدارنده از رشد ممکن باشد. هر دیسک در فاصله ۱۵ میلی متری لبه بوآت دوپتری و ۲۰ میلی متری دیسک‌های مجاور قرار می‌گیرد. تمامی سطح دیسک باید در تمامی با محیط آگار باشد.

۳- قرائت آنتی‌بیوگرام

تفسیر داخل بدنی (in vivo) آنتی‌بیوگرام مقایسه MIC میکروارگانیزم با غلظت‌های سرمی یا بافتی مطلوب را در بر می‌گیرد.



الف) غلظت‌های حیاتی

- هر آنتی‌بیوتیک در دوزهای درمانی دارای غلظت‌های سرمی و بافتی با ارزش آماری شناخته شده (حداقل - حداکثر) می‌باشد.
- از این رو، در ارتباط با دوزاژ دارو تعریف یک یا دو ارزش محدودکننده MIC ممکن بوده، که در آن محدوده غلظت سرمی حاصله در مان عفونت (یعنی بازدارندگی از رشد کامل و قطعی باکتریوم عفونت‌زا) را امکان‌پذیر می‌سازد.
- بنابراین، به غیر از تعداد کمی از آنتی‌بیوتیک‌ها (از جمله کولیستین و اسپکتینومایسین)، تمامی آن‌ها دارای دو غلظت حیاتی / یا بحرانی (Critical concentration) بوده که با حرف c (کوچک) و C (بزرگ) نشان داده می‌شوند. ارزش‌های توصیه شده برای این غلظت‌ها ممکن است از کشوری به کشور دیگر متفاوت باشد.
- در فرانسه برای آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در طب انسانی، این غلظت‌های حیاتی بوسیله کمیته آنتی‌بیوگرام جامعه میکروبیولوژی فرانسه: (CA-SFM - Antibioqram Committe of the French Society of Microbiology) تعریف شده است.

(ب) طبقه بندی سویه: حساس - بینابینی - مقاوم

دوقطر حیاتی / یا بحرانی (Critical diameter) که با حروف D (بزرگ) و d (کوچک)، نشان داده شده به ترتیب، با غلظت‌های c (کوچک) و C (بزرگ) منطبق بوده و برای تعریف سه ناحیه حساسیت مورد استفاده قرار می‌گیرند (جدول ۴۷).

سویه حساس: احتمال درمان موفقیت‌آمیز در دوزاژ معمول دارو بالاست.

سویه‌ای با حساسیت بینابینی: پیش بینی نتیجه درمان مشکل بوده، هرچند که عفونت ممکن است با دوزاژ

بالا تر، یا در صورت موضع گیری باکتری ها در بافت هایی با تمرکز طبیعی آنتی بیوتیک، درمان شود. سویه مقاوم: مخاطره شکست درمان، حتی در دوزهای بالا زیاد خواهد بود.

جدول ۴۷ - غلظت های حیاتی، قطرهای حیاتی و طبقه بندی سویه های حساس (S)، بینابینی (I)، و مقاوم (R)

سویه	قطر بازدارندگی از رشد (روش انتشار)	MIC (روش تعیین رقت / یارقیق سازی)
حساس (S)	$D \geq \text{قطر}$	$\text{MIC} \leq c$
بینابینی (I)	$D < \text{قطر}$	$c < \text{MIC} \leq C$
مقاوم (R)	$d < \text{قطر}$	$\text{MIC} > C$

c: غلظت حیاتی پایین تر، C: غلظت حیاتی بالاتر

#### ۴۴ - غلظت های حیاتی: نمونه آموکسی سیلین

برای هر سویه باکتری که قطر بازدارندگی از رشد آن عبارت است از:

$\leq 21$ میلی متر (معادل با $C = 4$ میکروگرم / میلی لیتر):	سویه حساس به آموکسی سیلین
$> 14$ میلی متر (معادل با $C = 16$ میکروگرم / میلی لیتر):	سویه مقاوم به آموکسی سیلین
$\leq 14$ میلی متر و $> 21$ میلی متر:	حساسیت بینابینی به آموکسی سیلین

#### جدول ۴۸ - نمونه ای از نتیجه یک آنتی بیوگرام

نوع پرورش: جوجه گوشتی	شمار مرجع آنالیز: 0.1/00
سن: ۲۸ روز	تاریخ وصول: 20/03/2001
مرغدار: آقای Mr.CEVA	تاریخ گزارش: 23/03/2001
<b>باکتریولوژی</b>	
اعضا	نتیجه
خون داخل قلب، مغز، ریه ها، مغز استخوان	اشریشیا کلی: سرو تایپ بیمار یزای 078K80
نا	پروتئوس: میکروارگانیزم همه جاموجود
دیگر باکتری های مورد بررسی: ارونیتوبا کتریوم رینوتراکتال: منفی	
<b>آنتی بیوگرام: اشریشیا کلی 078K80</b>	
مجموعه آنتی بیوتیک ها	MIC محاسبه شده بر حسب میکروگرم / میلی لیتر
میکروارگانیزم مقاوم	میکروارگانیزم حساس
MIC = ۶	MIC = ۱
آموکسی سیلین	سفتی فور
	MIC < ۲
	کولیستین

MIC = ۱	جنتامایسین
MIC = ۱۶	نتومایسین
MIC > ۶۴	اسپکتینومایسین
MIC = ۶۴	تراسیکلین
MIC = ۶	داکسی سیکلین
MIC = ۳۲	تری متوپریم سولفات
MIC = ۴	فلومه کوئین
MIC = ۱	انروفلوکساسین

**نتیجه:**

میکروارگانسیم به سفتی فور، کولیستین، جنتامایسین، فلومه کوئین و انروفلوکساسین حساس است.

توجه: در صورت نامشخص بودن MIC، یک ضربدر (X) در ستون منطبق با درجه (میزان) حساسیت میکروارگانسیم ذکر می شود.

**نکات مورد توجه**

- تعیین آنتی بیوگرام به روش دیسک تکنیک ساده‌ای بوده که به تجهیزات پیشرفته نیاز ندارد. از این رو ارزش زیاد آن از هر دو نظر کمک به تصمیم گیری و مراقبت اپیدمیولوژیکی مقاومت قابل توصیف است.
- تفسیر آنتی بیوگرام به کاربرد اصول فارماکوکی نتیک، یعنی رسیدن غلظت های سرمی و بافتی به حالت تعادل در حیوان مربوطه با دوزاژ توصیه شده، نیاز دارد.



## ب- اعتبار آنتی بیوگرام

### ۱- چگونگی اجرای تکنیک

با وجودی که در اصل آنتی بیوگرام بالنسبه ساده بوده، لیکن تعیین آنتی بیوگرام دقیق مستلزم روشهای اجرای صحیح است.



الف) آماده سازی محیطهای کشت و آنتی بیوتیک‌ها

- دیسک‌ها باید در یخچال (بین ۲ و ۸ درجه سانتی گراد) و در ظرف رطوبت گیر حفظ شود. آن‌ها را می توان در دمای آزمایشگاه برای مدت مشخصی قبل از استفاده نگهداری نمود. قبل از استفاده دیسک‌ها باید بطور سیستماتیک تاریخ انقضاء آن‌ها کنترل شود (جدول ۴۹).
- محیطهای آگار آماده شده جهت تعیین آنتی بیوگرام نیز در یخچال بین ۲ و ۸ درجه سانتی گراد و برای حداکثر ۲ هفته حفظ شود. آگار نباید خشک شده، زیرا انتشار آنتی بیوتیک‌ها و بویژه کولیستین با وزن مولکولی بالا راکاهش می دهد.

جدول ۴۹- خصوصیات فیزیکی- شیمیایی محیطهای کشت و تأثیر آن‌ها بر فعالیت آنتی بیوتیک‌ها

مقادیر استاندارد	نتایج عدم توجه
غلظت Ca و Mg (کلسیم و منیزیم)	مقادیر نا کافی: آمینوگلیکوزیدها، کولیستین و تتراسیکلین‌ها تأثیر بیشتری خواهند داشت. مقادیر اضافی: آمینوگلیکوزیدها، کولیستین و تتراسیکلین‌ها تأثیر کمتری خواهند داشت.
PH	کمتر از ۷/۲ <: بتا-لاکتام‌ها، فوران‌ها و تتراسیکلین‌ها تأثیر بیشتری خواهند داشت. بالاتر از ۷/۴ >: آمینوگلیکوزیدها، لینکوزامیدها و ماکرولیدها تأثیر بیشتر، و بتا-لاکتام‌ها تأثیر کمتری خواهند داشت.
تی میدین	بیش از ۳٪ > میلی گرم / لیتر: از اثر تری متوپریم و ترکیبات توأم با آن (تری متوپریم سسولفونامیدها) جلوگیری می کند.
ضخامت محیط آگار	نازکتر: بازدارندگی از رشد وسیعتر ضخیمتر: بازدارندگی از رشد محدودتر

ب) کشت (بذر) بر روی محیط

- نمونه‌هایی از ۴ یا ۵ پرگنه بعنوان نماینده واقعی جمعیت باکتریایی بر روی محیط کشت می شود. در

صورت استفاده از پرگنه واحد، مخاطره انتخاب سویه جهشی (موتانت) با احتمال از دست دادن یا بدست آوردن فاکتور مقاومت نتایج را مخدوش خواهد کرد.

● تنظیم اندازه بذر تلقیحی: کشت / یا بذر مطلوب به تولید پرگنه‌های کاملاً محسوس نتیجه می‌دهد. غلظت تلقیح را می‌توان با استفاده از فوتومتر تنظیم نمود.

محلول تلقیحی / یا سوسپانسیون بر منوال استاندارد ۰/۵ در مقیاس مک فارلند (یعنی  $10^8 \times 3-1$ ) میکروارگانسیم / میلی لیتر) تنظیم شده، بعداً رقیق گردیده تا غلظت مورد نیاز (یعنی، حدود  $10^6 \times 3-2$  میکروارگانسیم / میلی لیتر) بدست آید. چنانچه غلظت خیلی بالا (یا خیلی پایین) بوده، میزان MIC بطور غیر طبیعی بالا (یا پایین)، و بویژه برای بتا-لاکتام‌ها (که فعالیت آن‌ها به اندازه تلقیح حساس است)، خواهد بود.

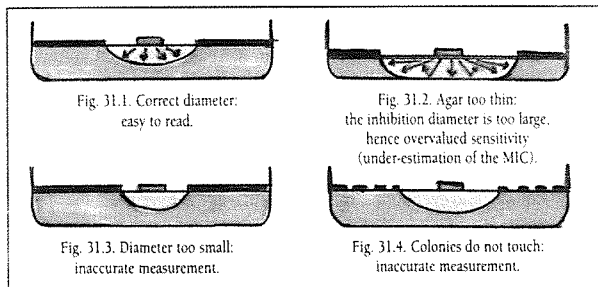
### ج) درجه حرارت و مدت گرمخانه (انکوباتور)

- اکثر باکتری‌ها در گرمخانه ۳۵ درجه سانتی گراد برای مدت حداکثر ۱۸ ساعت رشد می‌کنند. دوره گرمخانه بیش از ۱۸ ساعت مخاطره احتمالی غیر فعال شدن برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها را بدنبال خواهد داشت. برای مثال، تتراسیکلین‌ها ۸۰٪ فعالیت خود را بعد از ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سانتی گراد از دست می‌دهند.
- همچنین باید از یکنواختی درجه حرارت گرمخانه اطمینان حاصل نمود. در صورتی که بوآتهای کشت روی هم قرار گرفته، بوآتهای میانی چهار ساعت دیرتر به دمای ۳۷ درجه سانتی گراد گرمخانه خواهند رسید.

### د) قرائت نتیجه

خطاهای قرائت بویژه در موارد زیر ممکن است اتفاق افتد:

- نواحی بازدارندگی از رشد با قطر کوچک: سویه‌ها خیلی حساس نبوده، یا آنتی‌بیوتیک‌ها بخوبی انتشار نیافته‌اند (کولیستین).
- قطر (های) ناحیه بازدارنده از رشد تداوم نداشته، که در نتیجه عدم تماس کامل پرگنه‌های اصلی به یکدیگر ایجاد می‌شود (شکل ۳۱).
- استفاده از ساختاری غیر دقیق نیز به خطا منجر خواهد شد.



## ۲- دقت صحت و آنتی بیوگرام

صحت و دقت در نتیجه باکتریولوژی براساس دو فاکتور زیر مورد ارزیابی قرار می گیرد:

- سرعت تکنیک، که با سامان دهی منطقی بدست آمده؛ و تکمیل کردن روشها، که در برخی موارد قابل اهمیت خواهند بود.



در بازتاب دقیق وضعیت در عمل و مرغداری، تکنیک نه تنها به دقت در جزئیات و سازگاری روشهای آزمایشگاهی وابسته بوده، بلکه همچنین به رابطه خوب مرغدار، تکنیسین و دامپزشک نیز مرتبط می باشد.

### الف) توانایی بازتاب وضعیت در مرغداری: انتخاب حیوانات

نمونه ها باید:

نماینده بیماری، از هر دو گروه طیور تلف شده (نماینده از ضایعات مشهود) و طیور زنده (نماینده ای از نشانیهای مشاهده شده)، و همچنین نماینده ای از طیور سالم موجود باشد. طیور مرده باید در طی یک روز از تلف شدن آنها جهت بررسی باکتریولوژیکی ارسال شوند (جدول ۵۰).

نماینده طیور پرورشی: دقت ویژه ای در ارتباط با دو جنس (بوقلمون ها) و نمونه برداری انفرادی از هر دو جنس صورت گیرد. همیشه میکروارگانیسم های همانندی در هر دو جنس یافت نمی شود.

تذکر: در موارد شکست درمان، به منظور کسب اطمینان از دستیابی به نتیجه معتبر باکتریولوژیکی ممکن است جداسازی چند حیوان درمان نشده در یک محل مجزا با ارزش باشد. بعداً جدا کردن باکتریوم بیماری را از این پرندگان بسیار ساده تر از پرندگان درمان شده خواهد بود.

برای مثال: برای یک گله ۸۰۰۰ قطعه ای (بوقلمون، اردک، مرغ شاخدار، طیور گوشتی با منشأ تجاری، مرغ مادر و مرغ تخمگذار با تخم مرغ برای مصرف انسان)، کالبدگشایی حداقل ۴ پرنده تلف شده و ۲ پرنده بیمار زنده توصیه شده است. برای یک گله ۲۴۰۰۰ قطعه ای مرغ نیز کالبدگشایی حداقل ۶ پرنده مرده و ۴ پرنده زنده بیمار مورد نیاز می باشد.

جدول ۵۰- مزایا و معایب موارد بیمار و تلف شده جهت آزمایش باکتریولوژی

مزایا	معایب
پرندگان	مخاطرات ناشی از نمونه برداری خیلی زود:
بیمار	(زود تر از موعد)
	وجود تعداد کم یا غیر قابل اهمیتی از میکروارگانیسم ها
	- عفونت های توأم: باکتری های جدا شده از تلفات روز اول با باکتری های جدا شده در اوج (پیک) تلفات تفاوت دارند.
پرندگان	مخاطرات ناشی از نمونه برداری خیلی دیر:
تلف شده	(دیر تر از موعد)
	جرای باکتری های ظریف و کمتر مقاوم (اورنیتوبا کتریوم، رایمرلا) مناسب است
	جرای بررسی های احتمالی سرولوژی، بافت شناسی و انگل شناسی استفاده می شود.
	- عمدتاً ضایعات شدید بوده، تهیه مقادیر زیادی نمونه جهت کشت و در نتیجه جداسازی سریع

میکروارگانسیم‌های بیماری‌زا امکان‌پذیر خواهد بود.	مفاسد شدن اعضا (بویژه در موارد سپتی سمی، اریزیپلاس، پاستورلوزیس، یا آنترو توکسمی). -تهاجم کشته‌ها بوسیله میکروارگانسیم‌های با تکثیر سریع و فاسدکننده، به غلبه بر میکروارگانسیم‌های ظرفیت‌ر و بارشدکندتر (اورنیتوباکتریوم)
---	--

ب) توانایی بازتاب وضعیت در مرغداری: انتخاب نمونه‌های بافتی برای کشت (تکه برداری / یا بیوپسی) ● انتخاب درست نمونه‌ها به بررسی دقیق سابقه بیماری نیاز دارد. انتخاب نمونه‌های بافتی جهت کشت در ارتباط با ضایعات مشهود و میکروارگانسیم موردنظر متفاوت بوده، هرچند که عموماً نمونه‌های زیر انتخاب می‌شوند:

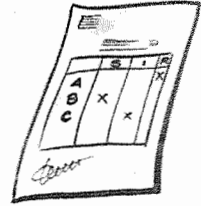
- قلب (خون داخل قلب یا مایع برون شامه قلب / پریکارد)، کبد و استخوان (مغز استخوان) در موارد سپتی سمی ناشی از میکروارگانسیم‌ها.
- برای مشکلات تنفسی (جستجو برای پاستورلاها): ریه‌ها، در برخی موارد نای.
- نتایج کشت نمونه‌های اعضای باز (کیسه‌های هوایی، نای) را باید با احتیاط در نظر گرفت. غالباً میکروارگانسیم محیطی در این کشته‌ها یافت شده که از ارزش بالینی برخوردار نیستند. بطور مشابه، و حتی برای عضو بسته‌ای چون کبد، ممکن است آلودگی میکروارگانسیم‌های گوارشی (بویژه پس از تخلیه امعاء و احشاء حیوان)، که لزوماً فاقد اهمیت از نظر بیماری‌زایی بوده، اتفاق افتد. برای مثال، کلی باکتری ممکن است از کشت کبد جوچه جدا شود. در صورت غیر قابل شناسایی بودن آن‌ها از نظر سرو تایپ (یعنی، سرو تایپ‌های 01K1 یا 02K1، 078K80 نبوده باشند)، احتمالاً بیماری‌زا نبوده و به درمان با آنتی‌بیوتیک نیاز ندارند.

ج) نمونه‌ای از تکمیل روشها: آنتی‌بیوگرام بدون جداسازی اولیه

- تکنیک متداول / یا کلاسیک تعیین آنتی‌بیوگرام به جداسازی اولیه باکتریوم بر روی محیط آگار نیاز داشته، که حداقل ۲۴ ساعت (کلی باکتریا)، در برخی موارد ۴۸ تا ۷۲ ساعت (پاستورلاها)، و گاهی بیشتر (با لزوم غنی سازی اولیه برای سالمونلاها) به طول می‌انجامد.
- آنتی‌بیوگرام بدون جداسازی اولیه برای تمامی فلور میکروبی موجود در بیوپسی تعیین می‌شود. آگار یا بطور مستقیم از نمونه‌های بیوپسی بافت آزوده، یا پس از جداسازی و تغلیظ اولیه فلور میکروبی در یک ژل، کشت می‌گردد. بعداً شمارش کلی فلور میکروبی و آشکار سازی وجود کلی باکتریا بوسیله یک واکنش آنزیمی پس از ۲ ساعت کشت امکان‌پذیر خواهد بود.
- آنتی‌بیوگرام سریع برای بیماری‌های حاد (که تأخیر یک روزه می‌تواند به چندین دو جین تلفات منجر شود) مورد تأیید می‌باشد.

### ۳- مشکلات در تفسیر یا کاربرد آنتی بیوگرام

حتی در صورت انجام آنتی بیوگرام بدرستی، تفسیر و کاربرد آن بویژه برای میکروارگانیسم های با حساسیت نزدیک به آستانه حیاتی / یا بحرانی (Critical threshold) ممکن است مشکل باشد. بعلاوه، در برخی موارد ممکن است بین فعالیت / یا اثر آنتی بیوتیک در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) و فعالیت / یا اثر آن در بدن موجود زنده (in vivo) هماهنگی وجود نداشته باشد.



#### الف) اعتبار غلظت های حیاتی: مزایای محاسبه MIC

- به استثنای چند آنتی بیوتیک با کاربردهای اختصاصی در دامپزشکی (سفتی فور، انروفلوکسازین، تیامولین، و غیره)، غلظت های حیاتی در رابطه با انسان، یعنی بر اساس دوزها و یافته های فارماکوکینتیک اختصاصی برای انسان، تعیین شده اند. واضح است با استفاده از دارو هایی با غلظت در مانی نزدیک به آستانه حساسیت (غلظت حیاتی پایین تر)، مشکلات واقعی در پرورش طیور را موجب خواهد شد.

- در حقیقت، غالباً دوزهای تجویز شده برای انسان بالاتر از دوز مصرفی در طیور است. علاوه بر آن، طیور فرآورده های دارویی را سریعتر دفع می کنند (در نتیجه رابطه آلومتریک بین وزن بدن و میزان دفع دارو). نتیجتاً، این دو فاکتور نشان می دهند که غلظت های سرمی و ریوی در این انواع (طیور) پایین تر خواهد بود. از این رو، احتمالاً غلظت های حیاتی تعریف شده در مورد انسان برای طیور بسیار بالا بوده، و برخی از میکروارگانیسم ها ممکن است به غلظت حساس در نظر گرفته شوند.

برای مثال: چنانچه غلظت حیاتی پایین تر یک آنتی بیوتیک در انسان ۴ میکروگرم / میلی لیتر و در طیور ۱ میکروگرم / میلی لیتر بوده، با استانداردهای «انسانی» یک سویه با MIC مساوی ۲ میکروگرم / میلی لیتر بعنوان حساس طبقه بندی شده، در حالی که با استانداردهای «طیور» بعنوان حساس بینابینی یا مقاوم طبقه بندی خواهد شد.

- در صورت پذیرش وجود هماهنگی مناسب بین قطر بازدارندگی از رشد و MIC، بنظر می رسد راه حل معتبر تر توجه به قطر های بازدارنده از رشد یا ترجیحاً به MIC بعوض طبقه بندی بعنوان حساس (S) - بینابینی (I) - مقاوم (R) بوده باشد. بعداً مقایسه خصوصیات فارماکوکینتیک داروها در انواع هدف، پیش بینی دقیقتر را امکان پذیر خواهد ساخت. برای مثال، MIC مساوی با ۰/۵ یا ۴ میکروگرم / میلی لیتر در برابر آموکسی سیلین، میکروارگانیسم را بعنوان حساس طبقه بندی خواهد کرد، هر چند که در ارتباط با غلظت های سرمی حاصله، پیش بینی در مورد اول بسیار مطلوب بوده، اما در مورد دوم بیشتر مشکوک می باشد (به فصل II.۳.۱۱ الگوی فارماکوکینتیک و راهنمای درمانی: برای آموکسی سیلین، مراجعه شود).

- علاوه بر آن، هرگونه خطا در قرائت از اهمیت کمتری در ارتباط با ماهیت ثابت اندازه گیری برخوردار خواهد بود: چنانچه قطر واقعی برای آموکسی سیلین ۲۰ میلی متر بوده (یک میکروارگانیسم با حساسیت بینابینی) اما به غلظت ۲۱ میلی متر قرائت شده، میکروارگانیسم بعنوان حساس طبقه بندی خواهد شد. چنانچه در گزارش کتبی آنتی بیوگرام مقدار واقعی قرائت شده ذکر گردیده، چندان اهمیتی نداشته که ۲۰ یا ۲۱ بوده، زیرا دامپزشک توجه خواهد داشت که نزدیک به آستانه حیاتی است.

ب) وقتی که سطح فعالیت آنتی بیوتیک در بدن موجود زنده (*in vivo*) بخوبی اثر آن در آزمایشگاه (*in vitro*) نیست:

این تفاوت اولین محدودیت مورد توجه در انتقال نتایج آنتی بیوگرام به بدن موجود زنده (حتی در صورت تعیین دقیق آنتی بیوگرام) بوده، زیرا آنتی بیوگرام کارآیی بالینی آنتی بیوتیک انتخاب شده را تضمین نمی کند.

شرایط حیاتی / یا فاز حیاتی (**Biophase**) نامناسب برای تأثیر آنتی بیوتیک:

- ترکیب فیزیکی - شیمیایی: PH (آمینوگلیکوزیدها در PH اسیدی غیر فعال هستند)؛ غلظت منیزیم  $Mg^{2+}$  و کلسیم  $Ca^{2+}$  (تراسیکلین با یون کلسیم و منیزیم ترکیب آلی تولید می کنند)؛ بی هوازی سازی / شرایط بی هوازی (آمینوگلیکوزیدها در شرایط بی هوازی کمتر مؤثر هستند).
- وجود آنزیم های غیر فعال کننده (تولید شده بوسیله تلاشی / یا لیز بافتی).
- اهمیت و وضعیت فیزیولوژیکی پرگنه های باکتری ها: حساسیت بتا - لاکتام ها به تعداد کثیر باکتری ها؛ تأثیر ضعیف بر روی میکروارگانیسم های خفته و خاموش.

عدم توانایی در دستیابی به غلظت های درمانی در موضع عفونت:

- معمولاً یافته های فارماکوکینتیک حاصله از حیوانات سالم برای حیوانات بیمار با احتمال غلظت های ناکافی بعلت دفع سریعتر (فاز احتقانی / یا پرخونی) یا تجزیه آنتی بیوتیک (در رسوبات فیبرین، اتصال به بقایای سلولی) مناسب نیستند.
- برخی از باکتری ها چون سالمونلاها و مایکوپلاسماها از خاصیت موضع گیری اختیاری داخل سلولی برخوردارند. به استثنای ماکرولیدها، آنتی بیوتیک ها در نفوذ به فضای داخل سلولی مؤثر نیستند.

- ظهور مقاومت در خلال درمان: همیشه احتمال ظهور مقاومت وجود داشته، و با موارد درمان قبلی در دوزهای ناکافی، یا درمان طولانی مدت مربوط می گردد.

ج) وقتی که سطح فعالیت آنتی بیوتیک در بدن موجود زنده (*in vivo*) بهتر از آن در آزمایشگاه (*in vitro*) است.

این تفاوت دومین محدودیت مورد توجه در انتقال نتایج آنتی بیوگرام به بدن موجود زنده بوده، هر چند که برخلاف موارد قبلی، کارآیی برخی آنتی بیوتیک ها در بدن بوسیله نتایج آنتی بیوگرام بطور کامل قابل توصیف نیست. با وجودی که در اصل محتمل است که در مورد باکتریوم مقاوم موفقیت درمانی بدست آید، معهذاً برخی از آنتی بیوتیک ها از تأثیر ضدباکتریایی در غلظت های زیر مقادیر بازدارندگی از رشد برخوردارند.

این تأثیر جزئی ممکن است برای حیواناتی با وضعیت عمومی مناسب، و بر روی باکتری های بیماریزای ظریف و کمتر مقاوم کافی باشد.

ممانعت از سم زایی یا اتصال باکتری: برای مثال، این مورد برای کینولون ها، ماکرولیدها و تراسیکلین ها که از سنتز موئینه ها / یا فیمبریه (*pilus* / شکل جمع *Pili*) جلوگیری نموده و لذا اتصال (چسبندگی) باکتری را مانع می شوند، اتفاق می افتد.

تأثیر پس آنتی‌بیوتیکی (Post - antibiotic effect): بویژه این تأثیر در مورد آمینوگلیکوزیدها بر روی میکروارگانسیم‌های گرم منفی، و ماکرولیدها و تتراسیکلین‌ها بر روی میکروارگانسیم‌های گرم مثبت مشاهده می‌شود.

مداخل با سیستم دفاع ایمنی حیوان: در مورد آنتی‌بیوتیک‌هایی که درون لوکوسیتها (گلبولهای سفید) متمرکز شده و فاگوسیتوز را محرک می‌شوند (ماکرولیدها، فلوئوروکینولون‌ها)، وقوع می‌یابد.



جدول ۵۱ - مواردی از اختلاف بین نتایج باکتریولوژی و بیماری در مرغداری (برطبق بررسی D.Balloy, ۱۹۹۶)

مورد	وضعیت	توضیح احتمالی
۱- جداسازی باکتریوم که به نظر رسید تنها از بیماریزایی خفیفی برخوردار بوده، اما تلفات مشهود در مرغداری توصیف نشده است.	الف- جداسازی باکتریوم بیماریزای عامل سببی بیماری مشکل است.	• تکنیک نامناسب آزمایشگاهی (محیط به اندازه کافی غنی نشده یا بسیار اختصاصی بوده، آلودگی در خلال نمونه برداری یا به هنگام کشت اتفاق افتاده است).
• لاشه‌های گندیده و فاسد (تکثیر پروتئوس یا پزودوموناس)	ب- شروع بیماری	• هنوز فلور بیماری زاد مرغداری استقرار نیافته، و آزمایش باکتریولوژی قبل از آغاز بیماری واقعی انجام پذیرفته است.
ج- باکتریوم جدا شده بطور مستقل فعال نیست.	• حضور مایکو پلاسماها	• نیاز به بررسی سرولوژی یا حتی کشت اختصاصی
د- باکتریوم بیماریزای غیر سببی سمیک	• آلودگی با امعاء و احشاء شکمی پس از کالبدگشایی	• تکنیک کشت نامناسب

<p>شکست درمان ناشی از اجرای نادرست:                      ● درمان از طریق آب آشامیدنی برای طیور دچار ضعف که باید داروی تزریقی دریافت دارند.                      ● مشکلات وابسته به اجرای درمان از طریق آب (رسوبات در تانک، کیفیت نامناسب آب، کثیف بودن شبکه آب رسانی).                      ● درمان در دوز نا کافی و بدون توجه به وزن طیور یا آب مصرفی، تجویز شده است.</p>	<p>الف باکتریوم جدا شده                      مسئول واقعی اختلالات                      مشهود است.</p>	<p>۲- درمان با آنتی بیوتیک به شکست انجامیده، حتی اگر چه باکتریوم جدا شده حساس است.</p>
<p>● تکنیک آزمایشگاهی نامناسب (بامورد ۱. الف مقایسه شود)                      ● تکنیک کشت نامناسب (بامورد ۱. د. مقایسه شود)                      ● شروع بیماری (بامورد ۱. ب. مقایسه شود).                      ● سؤال: آیا گله قبلاً درمان شده است؟</p>	<p>ب باکتریوم جدا شده قابل اهمیت نبوده و مسئول اختلالات مشاهده شده نبوده است.</p>	
<p>تکنیک «آنتی بیوگرام ۲۴ ساعته» برای باکتریوم انجام شده که در کشت مخلوط (یعنی ناخالص) و با محیط جداسازی نامناسب بوده است.</p>	<p>ج- آنتی بیوگرام نادرست، بی اعتبار</p>	
<p>● بامورد ۲- ب. مقایسه شود                      ● حیوانات تحت درمان با آنتی بیوتیک قرار دارند.</p>	<p>الف باکتریوم جدا شده قابل اهمیت نبوده و مسئول اختلالات مشاهده شده نیست.</p>	<p>۳- درمان با آنتی بیوتیک موفق بوده، حتی اگر چه باکتریوم جدا شده مقاوم است.</p>
<p>با وجود این، باکتریوم تنها مقاومت جزئی یا حتی حساسیت بینابینی در برابر آنتی بیوتیک انتخابی و سطح مناسب انتشار آنتی بیوتیک یا دوزاژ بالای مورد استفاده (بعنوان مثال، تزریق) داشته که نسبت به حساسیت آزمایش شده در آزمایشگاه (in vitro)، در بدن (in vivo) حالت برتر نشان داده است.</p>	<p>ب باکتریوم جدا شده مسئول اختلالات مشاهده شده است.</p>	



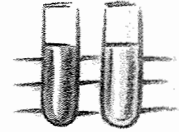
## نکات مورد توجه

- تعیین آنتی‌بیوگرام به تکنیک مناسب و تجزیه کافی نیاز داشته تا کیفیت‌های اصلی مورد لزوم شامل: اعتبار و سرعت فراهم‌گردد. از آنجایی که نتایج تا حد ممکن به بیماری در طیور مربوط بوده، باید بصورت مقادیر تقریبی MIC، (بعوض طبقه بندی کلاسیک به شکل حساس (S) - بینابینی (I) - مقاوم (R)، که برای اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها براساس معیار وابسته به فارماکولوژی انسانی تعیین شده است) بیان‌گردد.
- با استفاده از تکنیک‌هایی بدون نیاز به جداسازی اولیه ممکن است دستیابی به نتیجه بسیار سریعتر فراهم شود. اکنون به ثبوت رسیده که این تکنیک‌ها از کارآیی خوبی برخوردار بوده، کسب نتیجه را در فاصله ۱ یا ۲ روز زودتر ممکن ساخته، بدون آنکه مخاطره اشتباه بطور قابل توجهی افزایش یابد.
- اعتبار نتیجه آنتی‌بیوگرام با استفاده از چند حیوان در زمان مشخصی از سیر بیماری به کیفیت نمونه‌های تهیه شده از مرغداری و تفسیر حیاتی دامپزشک براساس سابقه بیماری گله وابسته است.
- نتیجه یک آنتی‌بیوگرام تنها برای وضعیتی مشخص از بیماری معتبر بوده؛ و هر چند که اطلاعات اپیدمیولوژیکی قابل ارزشی را فراهم ساخته، لیکن نمی‌توان آن را در تاریخی بعدی برای اهداف درمانی (بعنوان مثال، در صورت عود بیماری یا یک بیماری جدید) مورد استفاده قرار داد.

ج- تعیین MIC و MBC

۱- تعیین MIC یا MBC یک سویه باکتری

در شکل دقیق، MIC باید با استفاده از روشهای تعیین رقت / یا رقیق سازی تعیین شود. کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه بالینی.



(NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards) (CA - SFM - French Antibiogram Committee)

و کمیته آنتی‌بیوگرام فرانسه بطور دقیق شرایط تعیین MIC و MBC را تعریف نموده‌اند. بدون توجه به محیط مایع (براساس / یا آبگوشت) یا جامد (آگار)، روشهای رقیق‌سازی مورد استفاده در تعیین MIC روشهای مرجع بوده، یعنی برای ارزیابی روشهای دیگر بکارگرفته می‌شوند.

الف) تعاریف

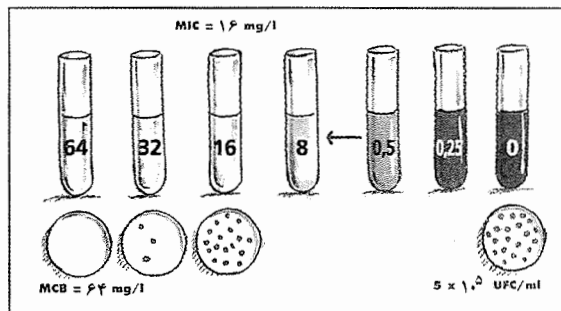
اثر بازدارندگی از رشد (باکتریواستاتیک) و حداقل غلظت بازدارنده رشد (MIC):

- یک آنتی‌بیوتیک در غلظتی مشخص باکتریواستاتیک بوده که جمعیت باکتریایی تحت تماس با آن کمتر از جمعیت کنترل بدون تماس با آنتی‌بیوتیک باشد، هرچند که آن جمعیت بیشتر از جمعیت اولیه تلقیحی است.

- حداقل غلظت بازدارنده از رشد (MIC) پایین‌ترین غلظت آنتی‌بیوتیک بوده که قادر به جلوگیری از رشد باکتری به میزان قابل رؤیت بوسیله چشم غیر مسلح و بعد از مدتی مشخص در گرمخانه (۱۶ تا ۲۰ ساعت در ارتباط با گونه باکتری) بوده باشد.

اثر باکتری‌کشی (باکتری سیدال) و حداقل غلظت باکتری‌کشی (MBC):

- یک آنتی‌بیوتیک در غلظتی مشخص باکتری سیدال بوده که جمعیت باکتریایی تحت تماس با آن در محیط کشت کاهش یابد. عموماً غلظت‌های پایین یک آنتی‌بیوتیک اثر باکتریواستاتیک داشته، در حالی که غلظت‌های بالای آن از اثر باکتری سیدال برخوردار است.



شکل ۳۲ تعیین MIC و MBC در محیط مایع

- حداقل غلظت باکتری‌کشی (MBC) پایین‌ترین غلظت آنتی‌بیوتیک بوده که قادر به کاهش جمعیت اولیه باکتریایی تا ۹۹/۹٪ بعد از ۲۴ ساعت، یعنی کاهش به میزان ۱۰۰۰ برابر یا بیشتر (۳ لگاریتم دهد)، باشد؛ و تنها کمتر از ۰/۱٪ میکروارگانیسم‌ها زنده باقی می‌مانند (شکل ۳۲).

### ب) روش شناسی

• در یک سری لوله آزمایش حجم مشخصی از محیط برای مولر - هینتون ریخته می‌شود. هر لوله حاوی غلظت متفاوتی از آنتی‌بیوتیک بوده، به شکلی که غلظت هر لوله دوبرابر بالاتر از لوله قبلی (۰/۳ - ۰/۶ - ۰/۱۲ - ۰/۲۵ - ۰/۵۰ - ۱ - ۲ - ۴ - ۶ - ۱۲ میلی‌گرم در لیتر) خواهد بود. این لوله‌ها با سوسپانسیون استاندارد شده حاوی  $5 \times 10^5$  واحد تشکیل کلنی (CFU) میکروارگانیسم / میلی‌لیتر (باکتری تحت بررسی) تلقیح / یا کشت می‌شوند. اصطلاح رقت ماکرو (Macrodilution) برای رقت‌های حاصله در لوله‌ها، و رقت میکرو (Microdilution) برای رقت‌های حاصله در محفظه‌ها / یا ظروف کوچک بکار گرفته می‌شود؛ که شکل اخیر از امتیاز نیمه اتوماتیکی برخوردار است.

• اقدامات احتیاطی در آماده سازی محلول‌های آنتی‌بیوتیک ضروری است:  
- پودرهای آنتی‌بیوتیک باید دوز از نور خورشید و رطوبت نگهداری شوند.  
- محلول‌های ذخیره باید در ۶۰- درجه سانتی‌گراد یا پایین‌تر نگهداری و هر روز بطور تازه آماده شود (بوژه برای محلول‌های بتا - لاکتام‌ها).  
- هرگز نباید محلول ذخیره از فرآورده‌های آماده برای مصرف بالینی تهیه شده، زیرا استاندارد کردن محلول‌ها به اندازه کافی دقیق نخواهد بود.

• بالاخره، همانند روش دیسک، مقدار داروی تلقیحی باید بدقت تنظیم شود. در صورت غلظت خیلی بالای آنتی‌بیوتیک، بطور غیرطبیعی مقادیر MIC بالا تعیین خواهد شد. برخی آنتی‌بیوتیک‌ها چون بتا- لاکتام‌ها در محلول (سوسپانسیون) باکتریایی غلیظ از تأثیر کمتری برخوردارند.

### ج) مزایا

• دقت در تعیین MIC تنها امتیاز تکنیک رقیق سازی نبوده، بلکه همچنین اطلاعاتی درباره اثر باکتری‌کشی آنتی‌بیوتیک از طریق تعیین MBC سویه باکتری فراهم آمده؛ در حالی که روش دیسک تنها اطلاعاتی درباره اثر بازدارندگی از رشد آنتی‌بیوتیک را بدست می‌دهد.  
• امتیاز اصلی روش رقیق سازی، و دلیل مرجع بودن این روش برای تعیین MIC، در قابلیت بازسازی مجدد آن است. در حقیقت، در مقایسه با روش انتشاری دیسک (که علی‌رغم کیفی بودن آن فاقد دقت است)، این روش فرآیند انجام آزمایش‌ها با کیفیت بالا را در استفاده سویه‌هایی از نظر ژنتیکی ثابت و مقادیر MIC شناخته شده تسهیل می‌نماید (سویه‌های رفرانس کلکسیون آمریکایی آزمایش و کشت - ATCC "American Test Culture Collection" به شرح زیر است).

\* اشریشیا کلی ATCC 35128 و ATCC 25922

\* استافیلوکوکوس اورئوس ATCC 29213

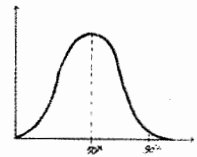
\* آنتروکوکوس فکالیس ATCC 2912

(د) محدودیت‌ها

- عموماً این تکنیک‌ها، در ارتباط با طول زمان انجام آزمایش و همچنین بعثت رشد معمولاً بهتر باکتری‌های جدا شده از طيور بر روی محیط آگار، بندرت بطور روزمره مورد استفاده قرار می‌گیرند.
- با وجود این، روش رقیق سازی نیز با مشکلات مربوط به دقت روبرو است: از آنجایی که MIC به نزدیکترین رقت اطلاق گردیده و علت آنکه رقت بعدی یا دو برابر غلیظتر و یا نیمی از رقت قبلی (رقیقتر) بوده، این روش برای آنتی‌بیوتیک‌هایی با حریم درمانی ظریف و محدود چون آمینوگلیکوزیدها یا وقتی MIC حاصله نزدیک به غلظت‌های قابل حصول در خون و بافتها شده، مناسب نیست.
- بالاخره، تفسیر بالینی MBC کمتر به تفسیر MIC وابسته است. با وجودی که تجربه نشان داده که MIC بخوبی با موفقیت آنتی‌بیوتیک درمانی هماهنگی داشته، این وابسته در مورد MBC بسیار کمتر است. از این رو، اطلاعات مربوط به MBC باید بعنوان یافته‌ای اضافی در نظر گرفته شده و بمثانه معیار اصلی در فرآیند تصمیم‌گیری مورد توجه قرار نگیرد.

۲- تفسیر آماری MIC: MIC 50 و MIC 90

تا وقتی که تعیین MIC بر روی چندین سویه انجام پذیرفته و آزمایشها بطور مرتب قابل تکرار بوده، تجزیه و تحلیل توزیع MIC برای یک گونه باکتریایی در مقابل یک آنتی‌بیوتیک مشخص تصویر مناسبی از اپیدمیولوژی مقاومت را فراهم می‌سازد. با وجودی که توزیع MIC براساس آمارهای آنتی‌بیوتیک قرار داشته، معهداً تنها تخمینی تقریبی از MIC 50 و MIC 90 را بدست خواهد داد. مقادیر دقیق بر مبنای اندازه‌گیری‌ها در محیط‌های مایع تعیین می‌شوند.



الف) MIC 50 و MIC 90

- برای مجموعه‌ای (کلکسیون) از سویه‌ها:
  - MIC 50 پایین‌ترین غلظت آنتی‌بیوتیک بوده که قادر به جلوگیری از رشد ۵۰٪ تمامی سویه‌های باکتریایی تحت آزمایش می‌باشد.
  - MIC 90 پایین‌ترین غلظت آنتی‌بیوتیک بوده که قادر به جلوگیری از رشد ۹۰٪ تمامی سویه‌های باکتریایی تحت آزمایش می‌باشد. برای MBC معیار مشابهی وجود ندارد.
- در تفسیر MIC 50 و MIC 90 نکات زیر مورد توجه می‌باشند:
  - جمعیت هدف: سویه‌های جدا شده بازاری از فشار انتخابی بوده که این سویه‌ها در معرض آن قرار داشته‌اند. طبیعتاً، MIC در مناطقی با تراکم بالای مرغداری و بیماری‌های مکرر بالاتر خواهد بود.
  - ماهیت نمایندگی از جمعیت: در صورت امکان بررسی بر روی مجموعه‌ای از حداقل ۲۰ سویه انجام پذیرد.
  - سویه‌های مشمول محاسبه: تمامی سویه‌های مجموعه‌ای که مورد بررسی قرار گرفته یا تنها سویه‌های

حساس (c) MIC ≤ تحت محاسبه خواهند بود. MIC50 در حد جزئی تغییر یافته، اما MIC90 در مورد دوم (سویه‌های حساس) بوضوح بالاتر خواهد بود.

**۲۶. محاسبه MIC50 و MIC90**

پدیده‌های گروه بندی سویه‌ها بر اساس مقدار MIC آن‌ها:

$MIC_{50} = a + 2^{(b-a)/c}$  که در آن:

- a = میانگین مقدار MIC قبلی از آن حدی که با 50٪ سویه‌ها مطابقت داشته باشد.
- b = در صد جمعی سویه‌هایی که میان MIC مطابقت دارد.
- c = انحراف استاندارد در صد جمعی سویه‌ها برای سویه‌ها 75% ≤

$MIC_{90} = a + 2^{(b-a)/c}$  که در آن:

- a = میانگین مقدار MIC قبلی از آن حدی که با 90٪ سویه‌ها مطابقت داشته است.
- b = در صد جمعی سویه‌هایی که میان MIC مطابقت دارد.
- c = انحراف استاندارد در صد جمعی سویه‌ها برای سویه‌ها 79% ≤

برای مثال:

MIC50 و MIC90 برای ۲۲ سویه از اورینتو باکتریوم ریپونزاکال در برابر آموکسی سیلین:

بنابراین → مقدار بین 1.15 : 11 =  $0.5 * 22 = 11$  سویه‌ها 50% MIC

$a = 0.5; b = 46; c = 68.2$

میکروگرم میلی لیتر  $MIC_{50} = 0.5 * 2^{(46-40)/(68.2-46)} = 0.82$

بنابراین → مقدار بین 15 : 19.8 =  $0.9 * 22 = 19.8$  سویه‌ها 90% MIC

$a = 1; b = 68.2; c = 100$

میکروگرم میلی لیتر  $MIC_{90} = 1 * 2^{(68.2-30)/(68.2-30)} = 1.61$

MIC (میکروگرم / میلی لیتر)	تعداد سویه‌ها / MIC	تعداد جمعی سویه‌ها	% جمعی
0.5	1	1	4/6
1	14	15	68/2
2	7	22	100

(ب) طبقه بندی استاندارد شده گونه‌های باکتری‌ها

در اتحادیه اروپا برای مجوز یک فرآورده دارویی جدید و / یا تجدید نظر بر تک نگاشت (مونوگراف) یک آنتی بیوتیک، گونه‌ای باکتریایی تحت پوشش طیف اثر آنتی بیوتیک بر اساس توزیع MICها در ارتباط با غلظت‌های حیاتی c و C، در چهار گروه قرار می‌گیرند (جدول ۵۲ و شکل ۳۳).

گونه‌های بطور طبیعی حساس (Normally Sensitive Species - NS):

توزیع MIC تک نمایی / یا انفرادی (Uni-modal) یا چندنمایی / یا چندتایی (Multi-modal) با جمعیتی که عمدتاً در زیر غلظت  $c$  ( $MIC_{90} < c$ ) قرار گرفته، می‌باشد.

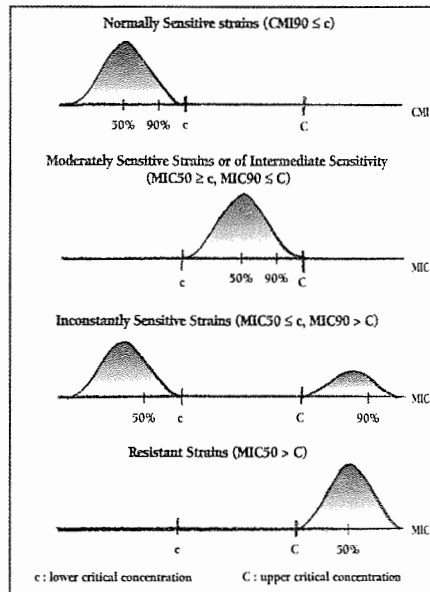
گونه‌های بطور متوسط حساس (یا حساسیت بینابینی)

(Moderately sensitive - Intermediate sensitive species - MS) یا توزیع MIC تک نمایی یا چند نمایی با جمعیتی که عمدتاً بین غلظت‌های  $c$  و  $C$  ( $MIC_{50} \geq c, MIC_{90} \leq C$ ) قرار گرفته می‌باشد.

گونه‌ای بطور متناقض حساس (Inconsistently Sensitive Species - IS):

توزیع MIC دونمایی / یا دوتایی (bi-modal) یا چندنمایی است: برای یکی از جمعیتها ( $\geq 90\%$  سویه‌ها) MIC کمتر از  $c$  ( $MIC_{50} \leq c$ ) بوده، در حالی که برای جمعیت(های) دیگر ( $< 10\%$  سویه‌ها) MIC بزرگتر از  $C$  ( $MIC_{90} > C$ ) می‌باشد.

گونه‌های مقاوم (Resistant Species - R): توزیع MIC تک نمایی یا چندنمایی، با جمعیتی که عمدتاً بالای غلظت  $C$  ( $MIC_{50} > C$ ) قرار گرفته، می‌باشد.



شکل ۳۳- توزیع MIC برای باکتری‌های طبقه‌بندی شده تحت گروه‌های R، IS، MS، NS یا R

جدول ۵۲ - طبقه‌بندی گونه‌های باکتریایی بر اساس توزیع MICها در برابر یک آنتی‌بیوتیک

گونه‌های باکتری‌ها	MIC 50	MIC 90	توضیحات
بطور طبیعی حساس (NS)		$\leq c$	احتمالاً درمان مؤثر خواهد بود.
بطور متوسط حساس (MS)	$\geq c$	$\leq C$	آنتی‌بیوگرام توصیه می‌شود.
(بینابینی)			
بطور متناقض حساس (IS)	$\leq c$	$\geq C$	آنتی‌بیوگرام اجباری خواهد بود.
مقاوم (R)	$\geq C$		احتمالاً درمان مؤثر نخواهد بود.

۲۷ - آمار MIC: اثرشیاگلی و سالمونلا

MDC محاسبه شده از قطره‌های بازدارندگی از رشد برای تعداد زیادی از سویه‌های جدا شده در فرانسه بین سالهای ۱۹۹۶ و ۱۹۹۸ جمع‌آوری گردیده است. آمار MDC اطلاعات اپیدمیولوژیکی (بعنوان مثال: الگوهای مختلف مقاومت برای سروارهای گوناگون) و اطلاعات بالینی (تعیین یا عدم تعیین آنتی‌بیوگرام، دوره‌ها) بسیار مفیدی را فراهم می‌نماید.

توجه مهم: این آمار وضعیت اپیدمیولوژیکی در ناحیه‌ای خاص و برای دوره تحت بررسی را منعکس کرده و نباید بعنوان معیارهای کلی در نظر گرفته شود.

● اثرشیاگلی در برابر جنتامایسین، آموکسی‌سیلین و لوکسی‌تراسیکلین (انکال ۳۶، ۳۵، ۳۴): غلظت‌های حیاتی C-C بتاریخ ۵-۸، ۱۶-۴ و ۸-۴ میکروگرم امیلی لیتر بوده است. توزیع MDC سویه‌های جدا شده در بریتانی فرانسه (Britanny) بین سالهای ۱۹۹۶ و ۱۹۹۸ نشان داد که:

- اثرشیاگلی بطور طبیعی به جنتامایسین حساس بوده (امیلی گرم و میلی لیتر  $\leq 4$  (MDC50): این آنتی‌بیوتیکه را می‌توان بدون تعیین اولیه آنتی‌بیوگرام بصورت تجربی تجویز نمود.

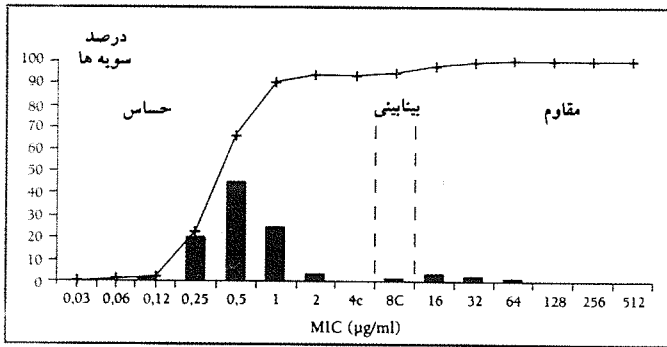
- اثرشیاگلی بطور متناقض به آموکسی‌سیلین حساس بوده (توزیع دونمایی / bi-modal میکروگرم امیلی لیتر  $\leq 4$  MDC50 و میکروگرم امیلی لیتر  $> 16$  (MDC50): تعیین حساسیت سویه اثرشیاگلی قبل از استفاده درمانی آموکسی‌سیلین ضروری است.

- اثرشیاگلی به لوکسی‌تراسیکلین مقاوم بوده (میکروگرم امیلی لیتر  $> 8$  (MDC50): تجویز این آنتی‌بیوتیکه برای کلی باکتریوزیس صلاح نیست.

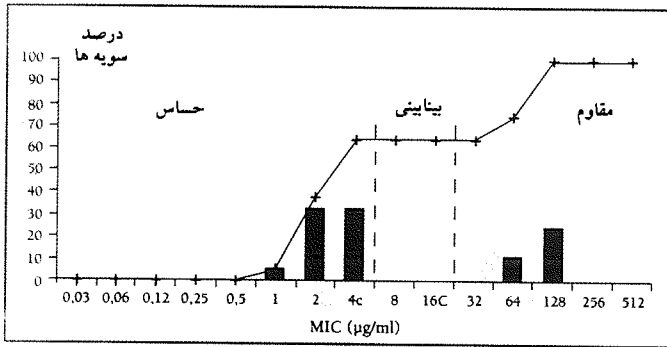
● اثرشیاگلی و سالمونلا در برابر طومه کورین (انکال ۳۷، ۳۸): غلظت‌های حیاتی C-C عبارت از ۴-۸ میکروگرم امیلی لیتر بوده است. توزیع MDC نشان داد که:

- اثرشیاگلی سرواریب (OTK10) بسیار متناقض حساس بوده، در حالی که سرواریبهای OTK1 و OIK1 از مرز طبقه بندی در گروه بطور طبیعی حساس گذشتند.

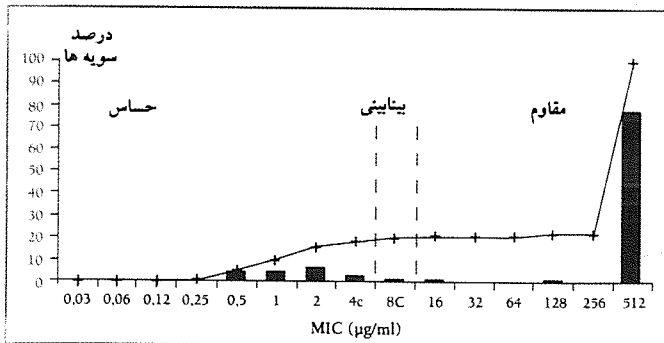
- سالمونلا سروارهای اصطلاحاً آمیوز / یا لقیبت بطور متناقض حساس بوده، در حالی که آنتی‌تیدیس و ایلی موروم بطور طبیعی حساس بودند (آنتی‌تیدیس منطماً حساس تر از ایلی موروم بوده است).



شکل ۳۴. MIC‌های انفرادی و جمعی برای جنتامایسین بر روی ۲۹ سویه مرغی اش‌ریشیا کلی

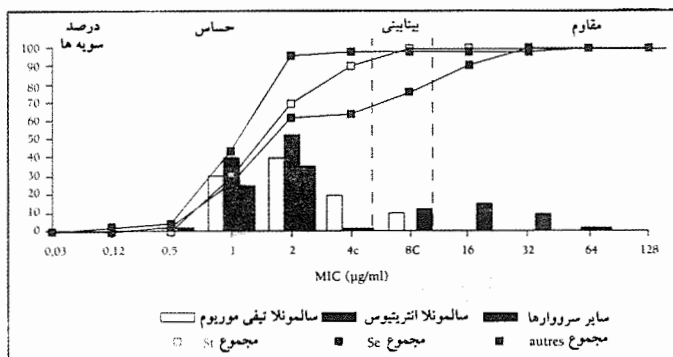


شکل ۳۵. MIC‌های انفرادی و جمعی برای آموکسی سیلین بر روی ۲۳ سویه مرغی اش‌ریشیا کلی

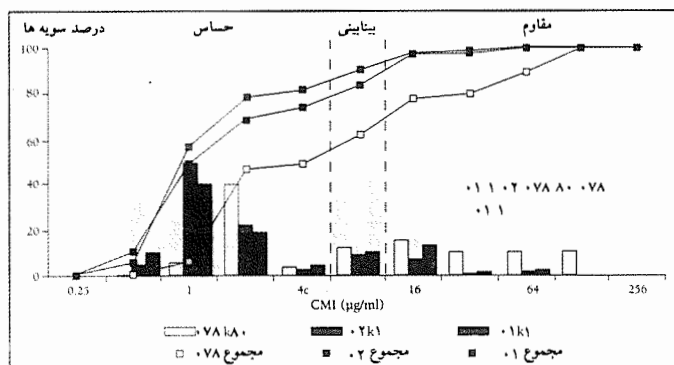


شکل ۳۶. MIC‌های انفرادی و جمعی برای اوکسی تتراسیکلین بر روی ۶۵ سویه مرغی اش‌ریشیا کلی





شکل ۳۷. MICهای انفرادی و جمعی برای فلومنه کوئین بر روی سویه‌های مرغی سالمونلا (سالمونلا تیفی موریوم: ۲۰ سویه؛ سالمونلا آنتریتیدیس: ۵۲ سویه؛ سرووارهای دیگر: ۱۲۴ سویه)



شکل ۳۸. MICهای انفرادی و جمعی برای فلومنه کوئین بر روی سویه‌های مرغی اش‌ریشیا کلی (80K078: ۱۷ سویه؛ ۱K1: ۳۶۴ سویه؛ ۱K1: ۴۲ سویه)

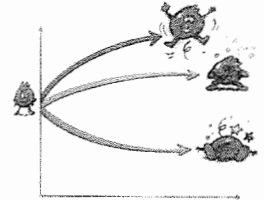
### نکات مورد توجه

- روشهای مورد استفاده برای تعیین MIC در محیط مایع روشهای مرجع بوده و برای یک سویه مشخص باید از این نوع روش استفاده نمود. از آنجایی که این تکنیک‌ها در مقایسه با روش انتشاری دیسک مفصل تر و با صرف زمان بیشتری همراه بوده، جهت استفاده در مرغداری برای مراقبت اپیدمیولوژیکی مقاومت مناسب نیستند.
- توزیع MICهای تعیین شده برای تعداد زیادی از سویه‌ها تصویر شگفت‌آور دقیقی از ظهور مقاومت برای هر سرووار و در داخل هر ناحیه فراهم ساخته، و بطور مؤثری چگونگی ظهور سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف (در مراحل مختلف یا از «هیچ به همه none to total») را نشان داده است. همچنین MIC اطلاعات با ارزشی را در ارتباط با دوزها فراهم می‌سازد.

## د- کی نتیک / یا پویایی باکتری کشی (باکتری سیدال) و اثر پس آنتی بیوتیکی (Post-antibiotic effect)

### ۱- کی نتیک / یا پویایی باکتری کشی (باکتری سیدال)

با وجود آنکه MIC بعنوان معیار مرجع در باکتریولوژی بالینی باقی مانده، لیکن از آنجایی که محرکات یا پویایی‌های (دینامیک) اثر آنتی بیوتیک را مورد توجه قرار نداده، از ارزش محدودی برخوردار است. در واقع، هر دو عامل زمان تماس و غلظت آنتی بیوتیک تعیین کننده‌های اثر باکتری کشی (باکتری سیدال) یک آنتی بیوتیک محسوب می‌گردند. این اثر را تنها می‌توان از طریق توجه به کی نتیک / یا پویایی (نیروهای محرکه) باکتری کشی، با توصیف کاهش جمعیت باکتریایی بعنوان عملکرد / یا وظیفه غلظت آنتی بیوتیک و زمان تماس، مورد بررسی قرار داد.



### الف) تعریف و روش شناسی

• کی نتیک باکتری کشی تغییر در تعداد باکتری‌ها برای غلظت مشخصی از آنتی بیوتیک در محیط کشت طی گذشت زمان است. این تغییر شکلی از یک نمودار / یا گراف را دربر گرفته که بعنوان «منحنی کشنده» - (Killing curve) شناخته شده و لگاریتم تعداد میکروارگانیسم‌های زنده مانده را بمثابه عملکرد / یا وظیفه زمان بیان می‌دارد.

\* زمان برحسب ساعت در طول محور X (ایکس) از صفر تا ۲۴ ساعت نشان داده می‌شود.

\* تعداد باکتری‌های زنده در طول محور Y برحسب واحد تشکیل کلنی در میلی لیتر (CFU/mL) محیط کشت نشان داده می‌شود. معمولاً لگاریتم دسی مال (دهدهی) این تعداد (لگاریتم واحد تشکیل کلنی در میلی لیتر - Log CFU / mL) مورد استفاده قرار می‌گیرد.

• میزان تلقیح، جمعیت باکتریایی کشت شده در زمان صفر بر روی محیط غذایی حاوی مقدار ثابت آنتی بیوتیک است. جمعیت باکتریایی زنده مانده در فواصل زمانی منظم طی اولین ۸ ساعت، سپس بعد ۲۴ ساعت از طریق کشت مجدد در محیط حاوی آنتی بیوتیک‌های بازدارنده رشد شمارش می‌شود.

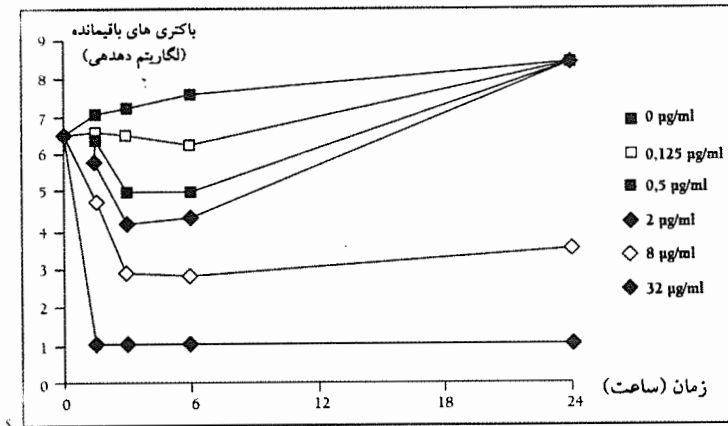
### ب) قرائت کی نتیک / یا پویایی باکتری کشی

سه مرحله / یا فاز را می‌توان در کی نتیک باکتری کشی تفکیک نمود (شکل ۳۹):

مرحله نهفته (Latent phase): این مرحله با زمان کسب شده بوسیله آنتی بیوتیک برای انتشار یا شروع مکانیسم کشتن / یا تلفات باکتریایی منطبق است (همیشه این مرحله مشاهده نمی‌شود).

مرحله اولیه - Early Phase - (ساعت ششم تا هشتم): این مرحله اطلاعاتی را درباره دینامیک / یا پویایی کشتن فراهم می‌سازد. اثر باکتری کشی، یعنی، کاهش تعداد باکتری‌ها در مقایسه با میزان تلقیح در غلظت‌های بالاتر از MIC اتفاق می‌افتد.

مرحله نهایی - **Late phase** - (ساعت بیست و چهارم): این مرحله اطلاعات در باره ثبات و پایداری آنتی بیوتیک و توانایی باکتری در واکنش به حملات را فراهم می‌سازد. در خلال این مرحله، رشد مجدد باکتری ممکن است مشاهده می‌شود. در اکثر موارد، و علی‌رغم هر اتفاقی، این جمعیت حساس به آنتی بیوتیک باقی می‌ماند (مقاومت توافقی با حضور آنتی بیوتیک ایجاد می‌گردد).



شکل ۳۹: کشی تیک / یا پویایی باکتری کشی

(ج) تفسیر: آنتی بیوتیک‌های وابسته به دوز یا وابسته به زمان

● مفهوم آنتی بیوتیک‌های وابسته به دوز یا وابسته به زمان برای آنتی بیوتیک‌های باکتری کش قابل استفاده است. این مفهوم براساس بررسی کی نتیک باکتری کشی برای افزایش غلظت‌های آنتی بیوتیک در برابر یک سویه باکتری با MIC مشخص تعریف می‌شود. غلظت‌های آزمایش شده زیر مجموعه‌ها و مجموعه‌هایی از MIC (عموماً رفتهای دو برابر:  $0.25MIC$  -  $0.5MIC$  -  $1MIC$  -  $2MIC$  -  $4MIC$  -  $8MIC$  -  $16MIC$ ) و / یا منطبق با غلظت‌های حاصله در بدن موجود زنده (*in vivo*) می‌باشند. در این روش، دو نوع آنتی بیوتیک تعریف شده است (شکل ۴۰):

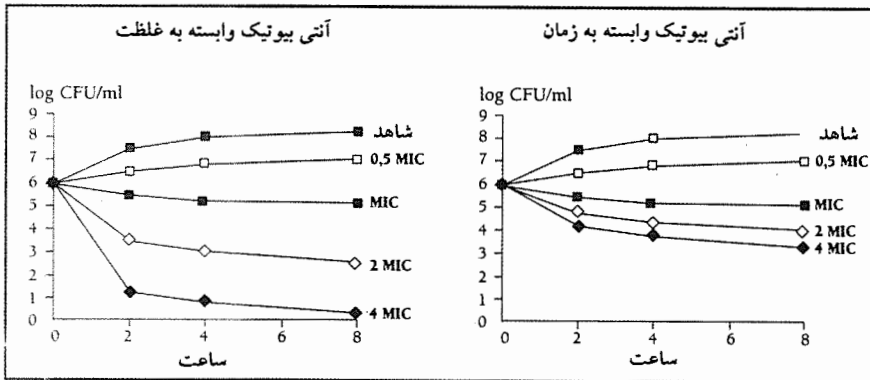
● آنتی بیوتیک‌های وابسته به دوز یا وابسته به غلظت: اثر باکتری کشی آنتی بیوتیک با افزایش غلظت بطور قابل اهمیتی اضافه شده، در حالی که زمان تماس تنها تأثیری ثانویه دارد. عموماً این آنتی بیوتیک‌ها اثر باکتری کشی سریع (کاهش بیش از ۲ لگاریتم در جمعیت باکتری بعد از ۳ یا ۴ ساعت) تولید می‌نمایند. نمونه‌هایی از این آنتی بیوتیک‌ها عبارتند از:

- |  |                  |
|--|------------------|
| بر روی اکثر میکروارگانیسم‌ها           | آمینوگلیکوزیدها  |
| بر روی اش‌ریشیاکلی، استرپتوکوکوس سوئیس | آموکسی سیلین     |
| بر روی میکروارگانیسم‌های گرم منفی      | فلوئورکینولون‌ها |

● آنتی بیوتیک‌های وابسته به زمان (یا با وابستگی اندک به غلظت): زمان تماس بین آنتی بیوتیک و باکتریوم تأثیر اصلی را داشته، در حالی که غلظت تنها اثر ثانویه در کی نتیک باکتری کشی دارد. عموماً این آنتی بیوتیک‌ها اثر باکتری کشی کندی تولید می‌نمایند. در ابتدا آن‌ها به میزان حداکثر اثر نموده، و در غلظت‌های بالاتر اثر آن‌ها تنها بطور جزئی افزایش می‌یابد:

نمونه‌هایی از این آنتی بیوتیک‌ها عبارتند از:

پنی سیلین G	بر روی اکثر میکروارگانیسم‌ها
سفالوسپورین‌ها	بر روی اکثر میکروارگانیسم‌ها
فلوئوروکینولون‌ها	بر روی میکروارگانیسم‌های گرم مثبت
ماکرولیدها	بر روی اکثر میکروارگانیسم‌ها



شکل ۴۰. الگوی باکتری کشی یک آنتی بیوتیک وابسته به زمان یا وابسته به دوز

#### د) مزایا و محدودیت‌های کی نتیک باکتری کشی

● در مقایسه با بررسی‌های MIC، اطلاعات مربوط به کی نتیک باکتری کشی باید تنها بعنوان یافته‌های اضافی در نظر گرفته شود. با استفاده از این اطلاعات همراه با یافته‌های فارماکوکینتیک داروها می‌توان کارآیی روشهای درمانی را با تنظیم دوزاژ بهبود بخشید (به فصل II، ۴.۵، متعادل سازی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، آنتی بیوتیک‌ها، و فصل III، ب، ۵.۵ دوزاژ دارو، مراجعه شود).

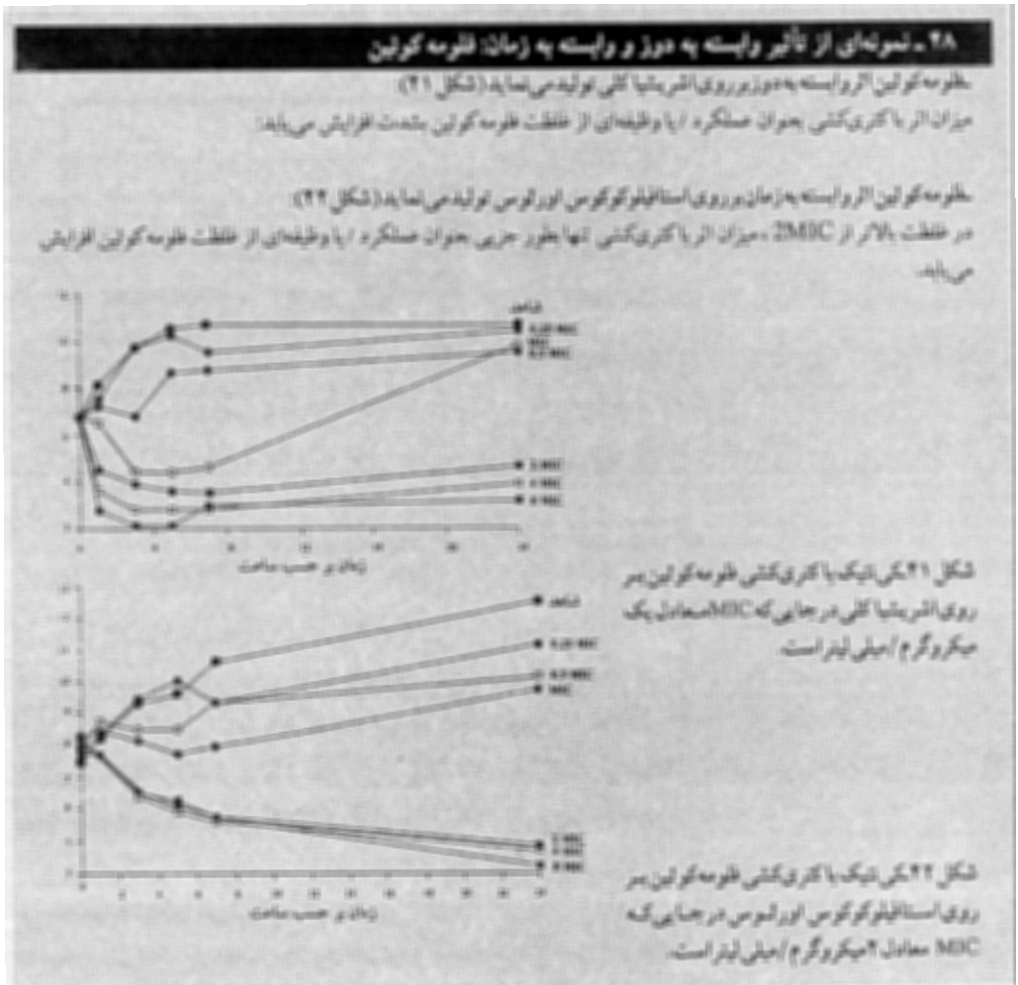
#### ح) محدودیت‌های کی نتیک باکتری کشی

● بطور کلی، اثر وابسته به دوز یا زمان برای یک زوج مشخص آنتی بیوتیک - باکتریوم تعریف می‌شود. در عمل، غالباً آن را می‌توان بطور تقریبی برای آنتی بیوتیک‌هایی با ساختارهای مشابه یا برای میکروارگانیسم‌هایی از همان خانواده: برای مثال از یک سویه اشریشیاکلی به آنتروباکتریاسه یا از یک سویه پاستورلا به پاستورلاسه، تعمیم داد.

● در برخی موارد، تمایز بین آنتی بیوتیک وابسته به دوز و وابسته به زمان بالنسبه اختیاری است. در

حقیقت، برخی از آنتی بیوتیک ها می توانند تأثیری را نشان داده که بین این دو معیار قرار می گیرد. علاوه بر آن، یک آنتی بیوتیک ممکن است در غلظت های پایینتر اثر وابسته به دوز و در غلظت های بالاتر اثر وابسته به زمان تولید نماید.

● بالاخره، بازسازی نتایج بررسی های کی نتیک باکتری کشی مشکل بوده، زیرا دستورالعمل ها همانند دستورالعمل های مورد استفاده در تعیین MIC استاندارد نشده، و فاکتورهای زیادی چون: سویه باکتری، ترکیب محیط کشت، اندازه و میزان جمعیت اولیه باکتری و وضعیت آن در شروع اثر / یا کی نتیک (خفته و خاموش یا در رشد تصاعدی)، مدت و شرایط گرمخانه (به هم زدن شرایط جوی)، تعداد دفعات (فرکانس) زمان اندازه گیری و روش شمارش باکتری های زنده مانده، ممکن است بر نتایج تأثیر گذار باشند.





## ۲- تأثیر پس آنتی بیوتیکی (PAE - Post - Antibiotic Effect)

با وجودی که PAE پدیده‌ای شناخته شده برای سالها بوده، اکنون و در ارتباط با تأثیر نه چندان کم اهمیت آن بر رژیم‌های درمانی مورد توجه بیشتری قرار گرفته است.

### الف) تعریف

- PAE دوام اثر آنتی بیوتیک را، علی رغم محو شدن آن از محیط کشت یا حداقل کاهش غلظت آن به سطح پایتتر از MIC میکروارگانیسم، توصیف می نماید.
- این اثر ممکن است با این حقیقت توضیح داده شود که آنتی بیوتیک در باکتری‌ها ذخیره شده، و حتی اگرچه آن‌ها را نابود نساخته، اما از رشد دوباره آن‌ها جلوگیری می نماید. جمعیت باکتریایی تنها در شرایط زیر قادر به رشد مجدد خواهد بود.
- یا آنتی بیوتیک از درون باکتری بیرون رانده شود (آنتی بیوتیک از رسپتورها / یا گیرنده‌ها جدا می شود): مورد بتالا- لاکتام‌ها بر روی پروتئینهای دیواره سلولی باکتری، یا ماکرولیدها و تتراسیکلین‌ها بر روی ریوزومها از آن جمله‌اند.
- یا پس از آنکه سنتز مجدد اجزاء سلولی ضروری آن‌ها انجام شود: مورد آمینوگلیکوزیدها بر روی ریوزومها از این نمونه است.

### ب) فاکتورهای تأثیر گذار بر PAE

- زوج آنتی بیوتیک / میکروارگانیسم: PAE در مورد تمامی آنتی بیوتیک‌ها مشاهده نشده و تغییرات مهمی ممکن است در ارتباط با نوع باکتری، گرم مثبت یا گرم منفی، ایجاد شود. بنظر نمی رسد این تأثیر به ماهیت وابسته به دوز یا زمان آنتی بیوتیک بر روی میکروارگانیسم وابسته باشد (جدول ۵۳).
- شرایط محیطی در خلال مرحله / یا فاز رشد مجدد: فشار اکسیژن، درجه حرارت گرمخانه، PH: و میزان نمک محیط بر رشد مجدد میکروارگانیسم تأثیر خواهند داشت.

جدول ۵۳- نمونه‌ای از تأثیر پس آنتی بیوتیکی (PAE) چندآنتی بیوتیک

آنتی بیوتیک	گرم مثبت	گرم منفی
بتا- لاکتام‌ها	++	+
تتراسیکلین‌ها	+++	اشریشیا کلی: +++
ماکرولیدها	++++	تعیین نشده است (ND)
تری متوپریم	++	+
آمینوگلیکوزیدها	+	++++
معیار ارزیابی PAE:	کمتر از ۰/۵ ساعت	۰/۵ تا ۱/۵ ساعت
	++ ۱/۵ تا ۲/۵ ساعت	+++ ۲/۵ تا ۴ ساعت
	++++ بیش از ۴ ساعت	ND: تعیین نشده است.

## نکات مورد توجه

- کی‌نتیک / یا پویایی باکتری‌کشی (باکتری سیدال) برای توصیف شیوه اثر (یعنی، وابسته به غلظت یا وابسته به زمان) یک آنتی‌بیوتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. با انطباق الگوی تجویز به این شیوه اثر، دستیابی به کارآیی بالاتر بالینی امکان‌پذیر خواهد بود. با وجودی که اکنون برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها نسبتاً بخوبی شناخته شده‌اند (کینولون‌ها، آموکسی‌سیلین)، لیکن هنوز باید بررسی‌های بیشتری در هر دو زمینه باکتریولوژی (بررسی‌های بیشتر در مورد اثر باکتری‌کشی آنتی‌بیوتیک‌ها) و جنبه‌های بالینی (تأیید رژیم‌های درمانی) انجام پذیرد.
- PAE بوضوح برای آمینوگلیکوزیدها و ماکرولیدها شناخته شده و بدون تردید این اثر به کارآیی درمانی کمک خواهد کرد. برای آنتی‌بیوتیک‌های دیگر این تأثیر برای مدت ۱ تا ۳ ساعت بطور انجامیده و نتیجتاً محتمل است که تنها از تأثیر بالینی بسیار کمی برخوردار باشند.

## ه- مورد اختصاصی: بررسی استفاده از ترکیبات توأم آنتی‌بیوتیک‌ها (مخلوط آنتی‌بیوتیک‌ها)

۱- تعاریف: بی‌اثری، افزایشی، برهم‌افزایی (سینرژی)، اثر متضاد (آنتاگونیسم)



تأثیر باکتری‌کشی ترکیبات توأم آنتی‌بیوتیک‌ها (مخلوط آنتی‌بیوتیک‌ها) به تفصیل مورد بررسی قرار گرفته و تدوین شده است. بررسی اثر توأم آنتی‌بیوتیک‌ها برای

اولین بار بوسیله Jawetz و Cunnison در سال ۱۹۵۲ انجام پذیرفت. از آن زمان به بعد، بررسی کی‌نتیک / یا پویایی باکتری‌کشی توصیف خصوصیات این اثرات توأم را با دقت بیشتری امکان‌پذیر ساخته است.

بی‌اثری (Indifference): اثر یک آنتی‌بیوتیک تحت تأثیر آنتی‌بیوتیک دیگر قرار نمی‌گیرد.

افزایشی (Addition): اثر توأم آنتی‌بیوتیک‌ها با مجموعه تأثیرات هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها بطور مجزا، در همان غلظت مورد استفاده در مخلوط، مساوی است. در حقیقت، این دو تعریف شرایط واقعی بسیار مشابه در بررسی‌های باکتریولوژی را دربرگرفته، ولی اختلالات معنی‌داری در وضعیت بالینی وجود ندارد.

برهم‌افزایی (Synergy): اثر ترکیب توأم بطور قابل توجهی بالاتر از تأثیر بیشترین فعالیت هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها بطور جداگانه، در همان غلظت مورد استفاده در مخلوط، می‌باشد.

اثر متضاد (Antagonism): اثر ترکیب توأم کمتر از تأثیر بیشترین فعالیت هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها بطور مجزا، در همان غلظت مورد استفاده در مخلوط، خواهد بود.

### ۲- بررسی‌های کاربرد مخلوط آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از روشهای انتشاری

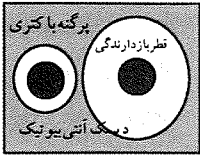
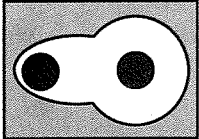
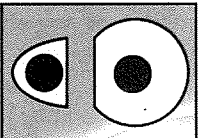
انجام این تکنیک‌ها آسان بوده، هرچند که در بررسی‌های روزمره نسبتاً بندرت اجرا می‌شود:

- در روی اول، نوارهای کاغذی آغشته به آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی محیط آگار کشت شده در بوآت دوپتری قرار داده می‌شود. نوارهای آغشته به یک آنتی‌بیوتیک بطور موازی و نوارهای مربوط به آنتی‌بیوتیک مربوط دیگر عمودی در زاویه ۹۰ درجه نسبت به نوارهای قبلی قرار می‌گیرند (روش Bonifas). بطور جایگزین، دیسک‌های مورد استفاده برای تعیین آنتی‌بیوگرام بکار گرفته می‌شود. دیسک‌ها به ترتیبی قرار گرفته که فاصله بین آنها کمی بیشتر از مجموع شعاعهای بازدارنده از رشد هر یک از آنها در آزمایش مجزا و به تنهایی باشد.

- در گوشه تشکیل شده بوسیله نوارها یا در فضاهای بین دیسک‌ها، مرز / یا سرحد رشد باکتریایی نشانه‌ای از اثر بازدارندگی از رشد را بوسیله تأثیر متقابل مداوم محور اثر و آنتی‌بیوتیک با انتشار از طریق آگار فراهم می‌سازد (جدول ۵۴).



جدول ۵۴ - نتایج و تفسیر بررسی‌های ترکیبات توأم آنتی بیوتیک‌ها با استفاده از روش انتشاری

روش دیسک		روش نوارهای کاغذی	
قطرهای بازدارندگی از رشد مستقل		نوار آنتی بیوتیک	زاویه قائمه در محل تلاقی نواحی بازدارندگی از رشد
ناحیه بازدارندگی از رشد افزایش یافته یا قطرهای بازدارندگی تداخل یافته‌اند		نوار آنتی بیوتیک	زاویه مقعر در محل تلاقی نواحی بازدارندگی از رشد
ناحیه بازدارندگی از رشد در محل تلاقی بین دیسک‌ها کاهش یافته است.		نوار آنتی بیوتیک	محل تلاقی نواحی بازدارندگی از رشد با رشد با کتری پر شده است.
		نوار آنتی بیوتیک	بی اثری یا افزایشی
		نوار آنتی بیوتیک	سینرژی (برهم‌افزایی)
		نوار آنتی بیوتیک	آنتاگونیسم (اثر متضاد)

### ۳- بررسی‌های کاربرد مخلوط آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از روشهای رقیق سازی الف) روش صفحه شطرنجی - شاخص FIC و ایزوبولوگرام

(Chequer - board method - FIC Index and Isoblogram):

● این تکنیک متداولترین روشی است که برای آزمایش ترکیبات توأم آنتی‌بیوتیک‌ها در آزمایشگاه (in vitro) مورد استفاده قرار می‌گیرد. دو سری از غلظت‌های هر یک از آنتی‌بیوتیک‌های A و B بطریقی که هر غلظت از یک آنتی‌بیوتیک با تمامی غلظت‌های آنتی‌بیوتیک دیگر مخلوط می‌شود (جدول ۵۵). بعداً MIC طول هر ردیف عمودی و افقی با MIC حاصله از آنتی‌بیوتیک‌ها بطور مجزا / یا تنهایی مورد مقایسه قرار می‌گیرد.

جدول ۵۵- روش صفحه شطرنجی برای دو آنتی‌بیوتیک A و B: دامنه رقیق سازی

● A/B	1=0	2=0,25	3=0,5	4 = 1 mg/l ..... 10 = 64 mg/l
1 = 0 mg/l	%	0/0.25	0/0.5	0/1 ..... 0,64
II = 0.25 mg/l	0.25 / 0	0.25 / 0.25	0.25 / 0.5	0.25 / 1 ..... 0,25 / 64
III = 0.5 mg/l	0.5 / 0	0.5 / 0.25	0.5 / 0.5	0.5 / 1 ..... 0,5 / 64
IV = 0.5 mg/l	1 / 0	1 / 64	1 / 0.5	1 / 1 ..... 1 / 64
.....	.....	.....	.....	.....
X = 64 mg/l	64 / 0	64 / 64	64/0.5	64 / 1 ..... 64 / 64

● نتایج صفحه شطرنجی ممکن است به شکل شاخص FIC (غلظت کسری بازدارندگی از رشد "Fractional inhibitory Concentration" یا بخشی از MIC "Fraction of MIC") بیان شود. شاخص FIC برای یک آنتی‌بیوتیک مساوی MIC آنتی‌بیوتیک در ترکیب توأم تقسیم بر MIC آنتی‌بیوتیک به تنهایی می‌باشد.

$$FIC = \frac{\text{آنتی‌بیوتیک در ترکیب توأم MIC}}{\text{آنتی‌بیوتیک به تنهایی MIC}}$$

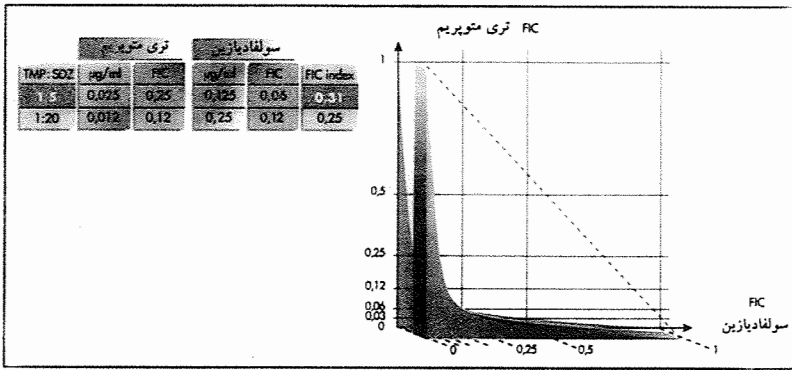
بنابراین، در صورتی که شاخص FIX پایین‌تر باشد، اثر برهم افزایی (سینرژی) بالاتر خواهد بود. یک ترکیب توأم آنتی‌بیوتیکی با اثر برهم افزایی مناسب دارای شاخص FIC کمتر از ۰/۷ می‌باشد.

نمونه:  $MIC_A = 6 \text{ میلی گرم / لیتر}$ ;  $MIC_{A+B} = 2 \text{ میلی گرم / لیتر}$

$$FIC_A = MIC_{A+B} / MIC_A = 2/6 = 0,33$$

MIC<sub>A</sub> مساوی ۶ میلی گرم / لیتر؛ MIC<sub>A+B</sub> مساوی ۲ میلی گرم / لیتر؛ FIC<sub>A</sub> مساوی MIC<sub>A+B</sub> تقسیم بر = MIC<sub>A</sub> ۲ تقسیم بر ۶ = ۰/۳۳

● از این رو، برای هر ترکیب توأم A + B دو معیار از شاخص FIC: یک شاخص بدست آمده برای آنتی‌بیوتیک A و دیگری برای B وجود دارد. با ترسیم منحنی اتصال دهنده این زوج از شاخصهای FIC، ایزوبولوگرام بدست می‌آید. واضح است که چرا ترکیب توأم با اثر برهم افزایی (سینرژیک) باید بصورت منحنی مقعر (مقادیر پایین FIC: نمونه در شکل ۴۳) و ترکیب توأم با اثر متضاد (آنتاگونیستیک) باید بصورت منحنی محدب (مقادیر بالای FIC) تصویر شود.



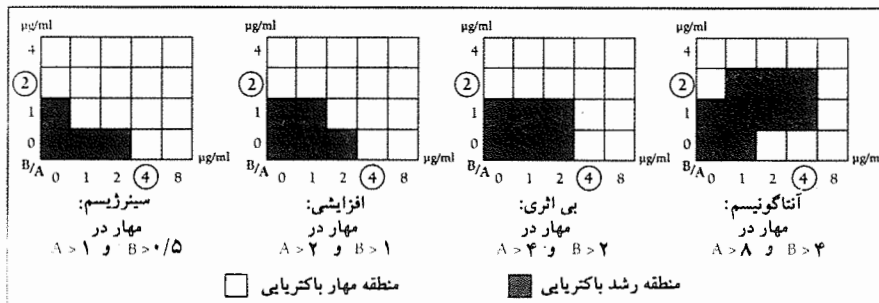
شکل ۴۳ شاخص FIC و ایزوبولوگرام: نمونه‌ای از اثر توأم تری متوپریم و سولفادiazین بر روی پروتئوس وولگاریس (Bushby) (۱۹۸۰)

ب) کی نتیک و داینامیک باکتری‌کشی صفحه شطرنجی

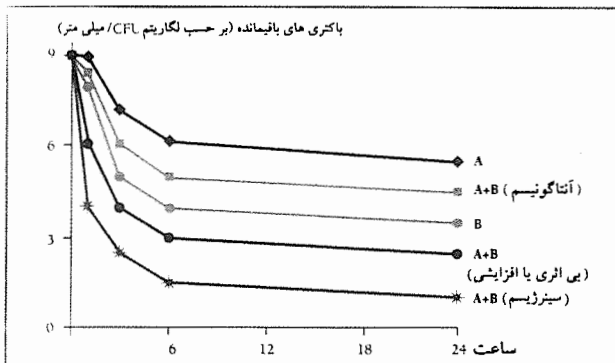
- داینامیک صفحه شطرنجی روش صفحه شطرنجی با اصول کی نتیک / یا پویایی باکتری‌کشی را دربر گرفته، بعوض قرائت بازدارندگی از رشد در یک نقطه ثابت، غلظت‌های دو آنتی‌بیوتیک توأم را در مقایسه با هریک از آن‌ها به تنهایی مورد آزمایش قرار می‌دهد.
- به منظور درک آسانتر نتایج، یک نمودار / یا گراف سه بعدی رسم شده که محور عمودی تعداد باکتری‌های زنده مانده (لگاریتم ۱۰) و هر محور افقی غلظت‌های مربوط به دو آنتی‌بیوتیک (مضربهایی از MIC) را نشان می‌دهد.

جدول ۵۶- نتایج و تفسیر بررسی‌های ترکیب توأم آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از روش‌های تعیین رقت (رقیق‌سازی)

کی‌تیک باکتری‌کشی (شکل ۴۵)	صفحه شطرنجی (شکل ۴۴)
در مقایسه با بیشترین اثر آنتی‌بیوتیک، میزان میزان درصد میکروارگانیسم‌های زنده مانده (بعد از ۲۴ ساعت) در حضور ترکیب توأم دو آنتی‌بیوتیک.	MIC ترکیب توأم دو آنتی‌بیوتیک B و A در غلظت‌هایی بدست آمده که:
قابل مقایسه است.	مساوی با MIC هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها (بی اثری) یا معادل $\frac{1}{4}$ (۰/۵) MIC هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها (افزایشی) است.
بیش از دو لگاریتم کمتر است.	کمتر از یک چهارم ( $\frac{1}{4}$ ) MIC هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها است.
بیشتر از دو برابر MIC	بیشتر از دو برابر MIC
بیشتر است.	هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها است.
	بی اثری یا افزایشی برهم‌افزایی (سینرژی) اثر متضاد (آنتاگونیسم)



شکل ۴۴- روش صفحه شطرنجی: مورد دو آنتی‌بیوتیک A (MIC = 4) و B (MIC = 2)

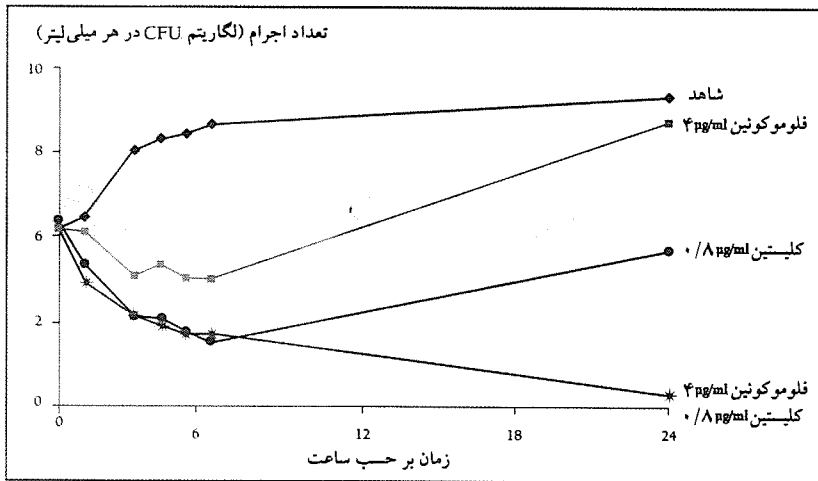


شکل ۴۵ کی‌تیک باکتری‌کشی ترکیب توأم دو آنتی‌بیوتیک

**۲۹- نمونه‌ای از بررسی اثر برهم افزایی (سینرژی) با استفاده از پویایی / با کمی‌تیک با کتری‌کنسی (با کتری سیدال): ترکیب توأم کولیستین - فلومو کونین بر روی اشریشیا کلی**

کولیستین و فلومو کونین دو آنتی‌بیوتیک با کتری‌کنسی (با کتری سیدال) بوده که اثر اولسته به خلطت بر روی اشریشیا کلی دارند. اساساً مزایای ترکیب این آنتی‌بیوتیک‌ها برای جلوگیری از ظهور سویه‌های جهشی (موتانت‌های) مقاوم به کینولون‌ها بوده، زیرا مقاومت در میکروارگانیسم‌های زنده مانده در مقابل فلومو کونین قادر به ظهور است.

این ترکیب بر روی سویه‌ای از اشریشیا کلی، سروتایپ (ST131) با MIC معادل ۰.۸ میکروگرم / میلی لیتر در برابر کولیستین و ۴ میکروگرم / میلی لیتر در برابر فلومو کونین، مورد آزمایش قرار گرفت. برای این آنتی‌بیوتیک‌ها، میکروارگانیسم در محدوده آستانه حساسیت طبقه بندی گردید. بررسی کمی‌تیک با کتری‌کنسی (شکل ۴۶) نشان داد که میزان درصد کثرت با کتری‌های زنده مانده پس از ۲۴ ساعت (بصورت لگاریتم واحد تشکیل کثرت - CFU) در میلی لیتر بیان شده ۰.۸ برای کولیستین و ۰.۴ فلومو کونین می‌باشد. از این رو، کولیستین مؤثرترین آنتی‌بیوتیک بوده است. بنابراین، ترکیب توأم این دو ماده مؤثره در خلطت‌های مشابه میزان کثرت با کتری‌ها را پس از ۲۴ ساعت به ۰.۴، یعنی بهبود ۳۰.۵ لگاریتمی در مقایسه با مصرف کولیستین به تنهایی، کاهش می‌دهد. لذا، این ترکیب توأم اثر برهم افزایی (سینرژیستیک) داشته، و برای توقف رشد با کتری‌ها (بعنوان موضوع مورد توجه زیاد تقابل استفاده خواهد بود. لازم بذکر است که نتایج مشابهی نیز در مورد سالمونلاها بدست آمده است.



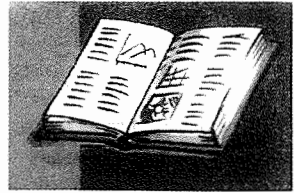
شکل ۴۶ کمی‌تیک با کتری‌کنسی (با کتری سیدال) ترکیب توأم فلومو کونین و کولیستین بر روی اشریشیا کلی با MIC در برابر کولیستین معادل ۰/۸ میکروگرم / میلی لیتر و MIC در برابر فلومو کونین معادل ۴ میکروگرم / میلی لیتر

### نکات مورد توجه

- دلیل اصلی استفاده از ترکیبات توأم آنتی‌بیوتیک‌ها، اقدام در دستیابی کارآیی بهتر از طریق سودمندی ماهیت تکمیل‌کنندگی طیف اثر یا سینرژی (تأثیر برهم‌افزایی) در شیوه‌های اثر آنتی‌بیوتیک‌ها است. بررسی‌های باکتریولوژی ترکیبات توأم را می‌توان جهت ارزیابی تأثیر برهم‌افزایی و متعادل ساختن آن مورد استفاده قرار داد. با وجود این، ارزش اصلی آن در تعیین مناسبترین نسبت از دامنه غلظت‌های تحت آزمایش قرار دارد.
- بدون تردید بررسی‌های ترکیبات توأم آنتی‌بیوتیک‌ها بر اساس کی‌نتیک / یا پویایی باکتری‌کشی منافع بیشتری از ترکیبات توأم آنتی‌بیوتیک‌های باکتری‌کشی که تاکنون به تفصیل مورد بررسی قرار نگرفته، و بویژه برای درمان بیماری‌های بسیار شدید آشکار خواهد ساخت.



فصل



## تک نگاشتها (Monographs)

در این فصل خصوصیات اصلی متداولترین آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در پرورش طیور توصیف شده است. این آنتی بیوتیک‌ها در خانواده‌های: آمینوپنی سیلین‌ها، تتراسیکلین‌ها، آمینوگلیکوزیدها (و مولکول‌های وابسته)، ماکرولیدها (و مولکول‌های وابسته)، کولستین، کینولون‌ها و سولفونامیدها (به تنهایی یا توأم با تری متوپریم) گروه‌بندی شده‌اند. در مورد هر آنتی بیوتیک خصوصیات زیر ذکر شده است:

- فیزیکی - شیمیایی: معادل فعالیت وزنی، قابلیت انحلال در چربی، ماهیت اسیدی - بازی (قلیایی).

- فعالیت / یا تأثیر: طیف اثر و غلظت‌های حیاتی، نوع اثر، ترکیبات توأم.

- فارماکوکینتیک: جذب و توزیع.

- محدوده حداکثر باقی مانده‌های دارویی و دوره منع مصرف

- بالینی: موارد تجویز، دوزهای توصیه شده و احتیاطات به هنگام مصرف بالاخره، به منظور کسب اطلاعات بیشتر، فهرستی از منابع در انتهای هر تک نگاشت / یا مونوگراف ارائه شده است.

با وجودی که اطلاعات عمومی مربوط به هر آنتی بیوتیک در سه موضوع اول فراهم آمده، خصوصیات وابسته به دوره منع مصرف، موارد درمانی و دوزاژها تشابهات نزدیکی با اطلاعات مورد نیاز برای کسب مجوز فرآورده‌های تجاری دربردارند. علاوه بر آن، اطلاعات ارائه شده ممکن است، و بویژه در ارتباط با MRL، قابل تغییر باشند. از این رو، این اطلاعات باید تنها بعنوان یافته‌های راهنما در نظر گرفته شوند.

### الف - آمینوپنی سیلین‌ها

آمپی سیلین

آموکسی سیلین

### ب - تتراسیکلین‌ها

اوکسی تتراسیکلین

داکسی سیکلین

### ج - آمینوگلیکوزیدها و مولکول‌های وابسته

نتومایسین

جنتامایسین

اسپکتینومایسین

### د - ماکرولیدها و مولکول‌های وابسته

تایلوزین

اسپیرامیسین

جوسامایسین

اریترومایسین

لینکومایسین

تیامولین

### ه - کولستین

### و - کینولون‌ها

اسیداوکسولینیک

فلومه کوئین

انروفلوکساسین

### ز - سولفونامیدها - تری متوپریم

سولفادیاژین

سولفادیمیدین

سولفادی متوکسین

سولفامتوکسی پیریدازین

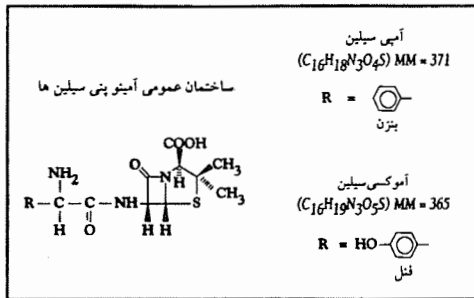
سولفاکینوکسالیین

تری متوپریم + سولفونامید

الف - آمینو پنی سیلین ها

بتا - لاکتام ها بر اساس نوع حلقه اتصالی به هسته بتا - لاکتام به دو گروه:

پنی سیلین ها (حلقه تiazolidin) و سفالوسپورین ها (حلقه دی هیدروتiazin) طبقه بندی شده اند. از شمار زیاد پنی سیلین ها، آمینو پنی سیلین ها با اتصال زنجیره آمینو آن ها به حلقه بتا - لاکتام مشخص می شوند. ساختار آمینو پنی سیلین های مختلف تنها نسبت به گروه هیدروکسیل در حلقه بنزن، با وجود آن در آموکسی سیلین و عدم وجود آن در آمپی سیلین، متفاوت است (شکل ۴۷). وجود هیدروکسیل در آموکسی سیلین به ثبات و پایداری بهتر آن در PH اسیدی منجر شده و خواص انحلال پذیری آن در آب و چربی را بهبود بخشیده است.



شکل ۴۷ ساختار شیمیایی آمپی سیلین و آموکسی سیلین

آموکسی سیلین	آمپی سیلین	
یک میلی گرم معادل ۱/۰۶ میلی گرم آموکسی سیلین سدیم معادل ۱/۱۵ میلی گرم آموکسی سیلین تری هیدرات (1mg = 1.06A <sub>mo</sub> S = 1.15A <sub>mo</sub> T)	یک میلی گرم معادل ۱/۰۶ میلی گرم آمپی سیلین سدیم معادل ۱/۱۵ میلی گرم آمپی سیلین تری هیدرات (1mg = 1.06 A <sub>mp</sub> S = 1.15A <sub>mp</sub> T)	معادل
محلول در آب، اسیدی (pKa = ۲/۶۷) شکل محلول در آب: نمک سدیم	محلول در آب، اسیدی (pKa = ۲/۵۳) شکل محلول در آب: نمک سدیم	ماهیت فیزیکی شیمیایی
گرم مثبت، پاستورلاها، (سالمونلاها، کلی باکتریا)	گرم مثبت، پاستورلاها (سالمونلاها، کلی باکتریا)	طیف اثر
باکتری کشی، بر روی میکروارگانیسم ها در مرحله تکثیر آن ها و سرعتر اثر باکتری کشی آمپی سیلین	باکتری کشی، بر روی میکروارگانیسم ها در فاز تکثیر آن ها	نوع اثر
MIC ≤ 4 / MIC ≥ 16 مقاوم / حساس	MIC ≤ 4 / MIC ≥ 16 مقاوم / حساس	MIC (میکروگرم / میلی لیتر) برای سویه حساس / سویه مقاوم
آمینو گلیکوزیدها، کولیسیتین، کینولون ها،		اثر متضاد (آنتا گونیسم) احتمالی



سولفو نامیدهای تقویت شده، تتراسیکلین‌ها، ماکرو لیدها		در ترکیبات توأم
جذب سریع پس از تجویز خوراکی. دسترسی حیاتی از طریق خوراکی ۵۰ تا ۶۰ درصد بالاتر از آمپی سیلین است.	از راه خوراکی بسیار پایین است: در واقع، دستیابی به سطح درمانی از طریق خوراکی غیر ممکن است.	جذب خوراکی
خارج سلولی: انتشار مناسب در ترشحات نایژه‌ای (برونشیال)	خارج سلولی: انتشار مناسب در ترشحات نایژه‌ای (برونشیال)	توزیع / یا انتشار
بلی	بلی	دارای بودن MRL
گوشت و امعاء و احشاء: ۲ روز (راه خوراکی) برای ۱۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز. در مرغان تخمگذار منع شده است.	گوشت و امعاء و احشاء: ۷ تا ۲۱ روز (از راه خوراکی و تزریقی) تخم مرغ: صفر (تنهاراه خوراکی)	دوره منع مصرف
پاستورلوزیس، آنتریتیس نکروتیک، کلی باکتریوزیس، سالمونلوزیس (آنتی بیوگرام توصیه شده است).		موارد تجویز
راه خوراکی: ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز. داخل عضلانی، زیر جلدی: ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز، بصورت ۲ نوبت تزریق در ۳ تا ۵ روز	راه خوراکی: ۴۰ تا ۶۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز داخل عضلانی، زیر جلدی: ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز، بصورت ۲ نوبت تزریق در ۳ تا ۵ روز	دستور العمل درمانی
بدلایل ثبات و پایداری از آب قلیایی (PH > ۱۸) اجتناب شود.	از تجویز از طریق آب آشامیدنی اجتناب شود (ثبات و انحلال پذیری نامناسب در آب)	احتیاطات خاص

دستورات نسخه دامپزشک مراعات شده و به پرورشور فرآورده مراجعه شود. (دوزها، موارد تجویز، و دوره‌های منع مصرف در ارتباط با کشور و فرآورده‌های تجاری ممکن است متفاوت باشد).

References:

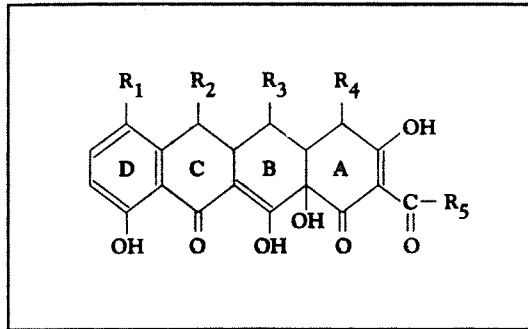
- ANADON A et al coll.. Pharmacokinetics of amoxicillin in broiler chickens. Avian Pathology, 1996, 25:449-458.
- CARCELES CM et coll.. Pharmacokinetics of amoxicillin-clavulanic acid combination after intravenous and intramuscular administration to turkeys and chickens. Avian Pathology, 1995, 24:643-652.
- ZURICH L & coll. Estudio farmacocinetico de ampicillina en gallinas. Arch. Med. Vet., 16:15

ب - تتراسیکلین‌ها

تتراسیکلین‌ها (همانطور که از نام آن‌ها استنباط شده) از ۴ حلقه مجاور هم (حلقه نفتاسن - کربوکسامید) ترکیب یافته‌اند. (شکل ۴۸) آن‌ها به دو گروه یانسل طبقه بندی می‌شوند:

\* تتراسیکلین‌های طبیعی (نسل اول): تتراسیکلین، اوکسی تتراسیکلین، کلر تتراسیکلین؛

\* تتراسیکلین‌های نیمه سنتتیک (نسل دوم): داکسی سیکلین و مینوسیکلین. تنها تغییرات حاصله بوسیله نیمه سنتز به جنبه‌های فارماکوکینتیک وابسته بوده؛ شیوه اثر و در نتیجه طیف اثر و مقاومت برای تمام تتراسیکلین‌ها مشترک است.



شکل ۴۸- ساختار تتراسیکلین‌ها

داکسی سیکلین	اوکسی تتراسیکلین	
یک میلی‌گرم معادل ۱۱/۱ میلی‌گرم داکسی سیکلین هیکلات (1mg = 1.11mg dox - hyclate)	یک میلی‌گرم معادل ۰/۸ میلی‌گرم اوکسی تتراسیکلین هیدروکلراید (1mg = 1.08mg otc - hydrochloride)	معادل
محلول در چربی، آمفو تریک، ترجیحاً قلبیایی (pKa = 9.5)	محلول در چربی، آمفو تریک، ترجیحاً قلبیایی (pKa = 9.1)	ماهیت فیزیکی و شیمیایی
وسیع الطیف، اما موارد متعددی از مقاومت وجود دارد.	وسیع الطیف، اما موارد متعددی از مقاومت وجود دارد.	طیف اثر
بازدارنده رشد (با کتریواستاتیک)	بازدارنده رشد (با کتریواستاتیک)	نوع اثر
MIC ≤ 4 / MIC > 8 مقاوم / حساس	MIC ≤ 4 / MIC > 8 مقاوم / حساس	MIC (میکروگرم / میلی لیتر) برای سویه حساس / اوسویه مقاوم
ساکرولیدها - کولستین، بتا-لاکتام‌ها، آمینوگلیکوزیدها		اثر متضاد (آتاگونیزم) احتمالی در ترکیبات توأم
تنها حساسیت جزئی به اثرات تولید ترکیب با یون‌های دو ظرفیتی داشته و بیشتر چربی	سریع امانا کامل (تولید ترکیب آلی بایون‌های دو ظرفیتی فلزات) دسترسی حیاتی معادل	جذب خوراکی

دوست بوده؛ جذب گوارشی بهتر و دسترسی حیاتی مناسبتر (۵۰٪) دارد. ±/۱۰

توزیع / یا انتشار	خارج سلولی و داخل سلولی، تمایل به بافت استخوانی	انتشار مناسب در بافتها، خارج سلولی و داخل سلولی
دارا بودن MRL	بلی	بلی
دوره منع مصرف	گوشت و امعاء و احشاء: ۷ روز (راه خوراکی) ۴ روز (تزریق)، ۴ روز (پرمیکس در غذا) تخم مرغ: صفر (راه خوراکی)	گوشت و امعاء و احشاء: جوجه، مرغ: ۴ روز (راه خوراکی)؛ بوقلمون، پرندگان برده پا: ۶ روز (راه خوراکی). برای مرغان تخمگذار منع شده است.
موارد تجویز	CRD، استرس، سینوزیت، سینوویت، وبا	کلی باکتریوزیس، CRD، مایکوپلاسموزیس
دستور العمل درمانی	راه خوراکی: ۲۰ تا ۵۰ میلی گرم / کیلوگرم، ۵ تا ۱۰ روز. داخل عضلانی، زیر جلدی: ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز، بصورت ۲ نوبت تزریق / روز (به استثنای انواع طولانی اثر: ۲ تا ۳ تزریق به فاصله ۳ روز)	۱۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز (راه خوراکی)، ۳ تا ۵ روز (آب آشامیدنی)، ۵ تا ۸ روز (دان).
احتیاطات خاص	از آب حاوی مقادیر بالای یون‌های معدنی (جلوگیری از تولید ترکیبات آلی با یون‌های دو ظرفیتی / یا Chelation) و آب با PH قلیایی (اختلال در انحلال پذیری) اجتناب شود. مخاطره کاندیدیازیس گوارشی در غاز و اردک تحت مراقبت باشد.	

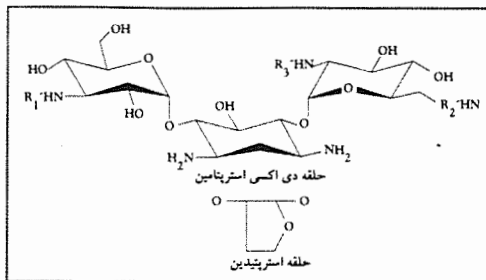
دستورات نسخه دامپزشک مراعات شده و به بروشور فرآورده مراجعه شود. (دوزها، موارد تجویز، و دوره‌های منع مصرف در ارتباط با کشور و فرآورده‌های تجاری ممکن است متفاوت باشد).

References :

- ANADON A et coil.. Pharmacokinetics of doxycycline in broiler chickens. Avian Pathology. 1994. 23: 79-90  
SANTOS M.D.E et coil.. Pharmacokinetics and bioavailability of Doxycycline in turkeys. J. Vet. Pharmacol. Therap, 1996, 19: 274-280

ج- آمینوگلیکوزیدها و مولکول‌های وابسته

آمینوگلیکوزیدها با ساختاری در پیرامون حلقه استرپتیدین (استرپتومایسین، دی هیدرواسترپتومایسین، اسپکتینومایسین) یا حلقه دئوکسی استرپتامین (کانامایسین، جنتامایسین، نشومایسین) تشکیل شده‌اند (شکل ۴۹)



شکل ۴۹- ساختار آمینوگلیکوزیدها

اسپکتینومایسین	جنتامایسین	نشومایسین	معادل
یک میلی‌گرم معادل ۱/۴ میلی‌گرم اسپکتینوسولفات دی هیدرات معادل ۱/۴۹ میلی‌گرم اسپکتینودی هیدروکلرید پنتاهیدرات. 1mg=1.40mg S.sd = 1.49 S.Dhc.ph.	یک گرم معادل ۱/۳ میلی‌گرم جنتامایسین سولفات 1mg=1.3mg Genta.sulphate	یک میلی‌گرم معادل ۱/۵ میلی‌گرم نشومایسین سولفات 1mg=1.5mg Neo.sulphate	
محلول در آب، قلیایی (pKa = 8.7)	محلول در آب، قلیایی (pKa = 8.2)	محلول در آب، قلیایی	ماهیت فیزیکی- شیمیایی
گرم منفی مایکوپلاسمها	گرم منفی استرپتوکوکسی، پزودوموناس	گرم منفی	طیف اثر
بازدارنده رشد (باکتریواستاتیک) باکتری کش (باکتری سیدال) برای پاستورلا	ماکروئیدها، کلستین، بتا-لاکتام‌ها، آمینوگلیکوزیدها		نوع اثر
MIC ≤ 64 / MIC > 64 مقاوم / حساس	MIC ≤ 4 / MIC > 8 مقاوم / حساس	MIC ≤ 8 / MIC > 16 مقاوم / حساس	MIC (میکروگرم / میلی‌لیتر) برای سوبه حساس / سوبه مقاوم
			اثر متضاد (آتاگونسم) احتمالی با ترکیبات توأم

جذب خوراکی	جذب گوارشی صفر یا خیلی کم: برای اختلالات گوارشی ناشی از میکروارگانسیم‌های حساس می‌توان از طریق تزریقی یا خوراکی استفاده نمود.
توزیع یا انتشار	راه خوراکی: دستگاه گوارش، ترجیحاً انتشار کلیوی
دار بودن MRL	خیر (موقتی)
دوره منع مصرف	گوشت و امعاء و احشاء: تا ۴ روز (راه خوراکی)، تخم مرغ: صفر هیچ نوع فرآورده تجاری مصرف در طیور موجود نیست. گوشت و امعاء و احشاء گوساله: ۶۰ روز (راه تزریقی)
موارد تجویز	سالمونلوزیس، اسهال غیر اختصاصی سپتی سمی
دستور العمل درمانی	راه خوراکی: جوجه، مرغ تخمگذار: ۲۰ تا ۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز
احتیاطات اختصاصی	در صورت تزریق، مخاطره مسمومیت کلیوی (نفرو توکسیک) وجود دارد.
	گوشت و امعاء و احشاء: ۵ تا ۷ روز (راه خوراکی). تا ۳۰ روز (راه تزریقی). برای مرغان تخمگذار منع شده است.
	CRD، سالمونلوزیس، کلی باکتریوزیس
	داخل عضلانی، زیر جلدی: ۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز بصورت ۲ تزریق در روز، به فاصله ۳ تا ۵ روز

دستورات نسخه دامپزشک مراعات شده و به بروشور فرآورده مراجعه شود.

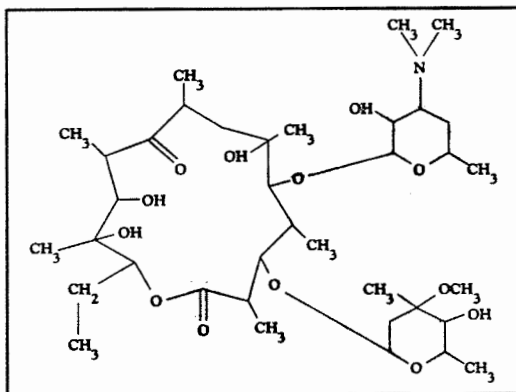
(دوزها، موارد تجویز، و دوره‌های منع مصرف ممکن است در ارتباط با کشور و فرآورده‌های تجاری متفاوت باشد).

References :

- CARLI S et col. Serum levels, tissue distribution and residues of neomycin following intramuscular administration in chicks. J. Vet. Phannacol. Therap., 1982, 5: 203
- EL-SAYED M.G.A. et coil. Serum concentrations and tissue residues of spectinomycin in chickens. Dtsch. Tierarztl. Wschr., 1995, 102: 446-450
- GARG S.K. et coil. Pharmacokinetics and plasma protein binding of gentamicin in domestic fowl (Gallus domesticus). Acta Veterinaria, 1988, 38(5)- 261

د- ماکرولیدها و مولکول‌های وابسته

ماکرو لیدها آنتی‌بیوتیک‌های متشکل از یک حلقه بزرگ لاکتون متصل به شماری از قندهای آمینه می‌باشند (شکل ۵۰)



شکل ۵۰ ساختار ماکرولیدها، مورد اریتروماسین

جوسا ماسین	اسپیراماسین	تایلوزین	معادل
یک میلی‌گرم معادل ۱۰۰۰ واحد بین‌المللی (1mg = 1000IU)	۱۰۰۰ واحد بین‌المللی معادل ۱۷۸۰ واحد بین‌المللی اسپیراماسیون امونوات معادل ۱۲۳۰ واحد بین‌المللی اسپیراماسین آدیوات. (1000IU = 1780IU s.e. = 1230IU.s.a)	یک میلی‌گرم معادل ۱/۲۵ میلی‌گرم تایلوزین تارترات معادل ۱/۱۱ میلی‌گرم تایلوزین فسفات (1mg = 1.25mgT.t = 1.11T.ph)	
محلول در چربی، قلبایی (pKa=7.1)	محلول در چربی، قلبایی (pKa=7.7)	محلول در چربی، قلبایی (pKa=7.1)	ماهیت فیزیکو-شیمیایی
گرم مثبت، مایکوپلاسمها، کلامید یاها، (پاستورلاها)	گرم مثبت، کلامید یا، (پاستورلاها، مایکوپلاسمها)	گرم مثبت، بسی‌هوازیها، (مایکوپلاسمها، کلامید یاها)	طیف اثر
		بازدارنده رشد (باکتریواستاتیک)	نوع اثر
	MIC ≤ 1 / MIC > 4 مقاوم / حساس	MIC ≤ 2 / MIC > 4 مقاوم / حساس	MIC (میکروگرم / میلی‌لیتر) برای سویه حساس / و مقاوم
		آمینوگلیکوزیدها، تراسیکلین‌ها، کولیسیتین، لینکوماسین، بتا-لاکتام‌ها	اثر متضاد (آنتاگونیسم) با ترکیبات توأم

جذب خوراکی	تقریباً سریع، بالنسبه کامل	سریع، تقریباً کامل	سریع، تقریباً کامل
توزیع یا انتشار	داخل سلولی، انتشار بافتی مناسب	درجه بالایی از اتصال بافتی (بویژه در ریه)، غلظت داخل سلولی بالا	انتشار مناسب در بافتها و داخل سلول
دارا بودن MRL	بلی	بلی (جوجه مرغ)	خیر (موقتی)
دوره منع مصرف	گوشت و امعاء و احشاء: مرغ، مرغ تخمگذار $\pm$ یک روز (راه خوراکی). بو قلمون $\pm$ ۳ روز (راه خوراکی) تخم مرغ: ۵ روز (راه خوراکی)	گوشت و امعاء و احشاء: $\pm$ ۱۰ روز (راه خوراکی، تزریق)	گوشت و امعاء و احشاء: ۳ تا ۵ روز (راه خوراکی) تخم مرغ: صفر
موارد تجویز	CRD، بیماری کیسه‌های هوایی، سینوزیت عفونی	CRD، سینوزیت عفونی، کوریزا و ابای مرغی، آنتریتیس نکروتیک	
دستور العمل درمانی	راه خوراکی: ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز	راه خوراکی: ۷۵ تا ۱۵۰ هزار واحد بین المللی / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۸ روز. داخل عضلانی، زیر جلدی: ۱۵۰ تا ۳۰۰ هزار واحد بین المللی / کیلوگرم (در مورد مایکوپلاسموزیس ۶ روز بعد تکرار شود).	راه خوراکی: ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز.
احتیاطات خاص	عدم تحمل عمومی بو قلمون‌ها نسبت به تزریق		

دستورات نسخه دامپزشک مراعات شده و به بروشور فرآورده مراجعه شود.  
(دوزآنها، موارد تجویز، و دوره‌های منع مصرف ممکن است در ارتباط با کشور و فرآورده‌های تجاری متفاوت باشد.)

د - ماکرولیدها و مولکول‌های وابسته

تیمولین	لینکوما سین	اریترومایسین	معادل
یک میلی‌گرم معادل ۱/۲۳ میلی‌گرم تیمولین فومارات اسید (1mg = 1.23mgT.f.a.)	یک میلی‌گرم معادل ۱/۱۱ میلی‌گرم لینکوما سین هیدروکلراید (1mg = 1.11Linco.h.)	یک میلی‌گرم معادل ۱/۰۸ میلی‌گرم اریترومایسین تیوسیانات (1mg = 1.08mgE.t.)	
محلول در چربی، قلیایی (PKa = 7.6)	محلول در چربی، قلیایی (PKa = 7.6)	محلول در چربی، قلیایی (PKa = 8.6)	ماهیت فیزیکی- شیمیایی
گرم مثبت و بی‌هوازی (از جمله کلوستریدا)؛ کمپیلویا کتر، کلایدیا، مایکوپلازماها، اسپیروکتها، (کلی‌باسیلها)، (پاستورلاها)	گرم مثبت (از جمله کلوستریدا)، کلایدیا، مایکوپلازماها	گرم مثبت و بی‌هوازی (از جمله کلوستریدا)، کمپیلویا کتر، کلایدیا (مایکوپلازماها)	طیف اثر
			نوع اثر
MIC ≤ 2 / MIC > 8	MIC ≤ 2 / MIC > 8	MIC ≤ 1 / MIC > 4	بازدارندگی از رشد (با کتریواستاتیک)
			MIC میکروگرم / میلی‌لیتر برای سوسپانسیون / مقاسم
با اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها، بتا-لاکتام‌ها	آمینوگلیکوزیدها، ماکرولیدهای واقعی، بتا-لاکتام‌ها	آمینوگلیکوزیدها، تتراسیکلین‌ها، کولیسین، لینکوما سین، بتا-لاکتام‌ها	اثر متضاد (آنتاگونیزم) احتمالی با ترکیبات توأم
جذب نسبتاً سریع و کامل	جذب جزئی سریع، دسترسی حیاتی از راه خوراکی ۴۰ تا ۶۰٪	جذب متوسط، سطح پلاسمایی نامنظم (۴۰ تا ۵۰٪)	جذب خوراکی
انتشار داخل سلولی، غلظت‌های بافتی بالا	انتشار بافتی مناسب و داخل سلولی	انتشار بافتی مناسب (ریه‌ها) و داخل سلولی	توزیع / یا انتشار
بلی	خیر (موقتی)	بلی	دارا بودن MRL
گوشت و امعاء و احشاء: ۳ روز (راه خوراکی) تخم مرغ: صفر	گوشت و امعاء و احشاء: ۲ روز (راه خوراکی، جوجه مرغ) ۱۴ روز (تسزریق) برای مرغهای تخمگذار منع شده است.	گوشت و امعاء و احشاء: یک روز (راه خوراکی) تخم مرغ: صفر (راه خوراکی)	دوره منع مصرف
			موارد تجویز
			CRD، کریزای عفونی، سینوویت عفونی، اسهال ناشی از باکتری‌های گرم مثبت
جوجه‌های گوشتی: راه خوراکی: ۱۰ میلی‌گرم / راه خوراکی: ۱۵ تا ۲۰ میلی‌گرم /	راه خوراکی: ۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز ۳ تا ۵ روز	داخل عضلانی: زیر جلدی: ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم بصورت ۲	دستور العمل درمانی



توزیع / روز	(مایکوپلاسما سوزیس)،	کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز
راه خوراکی: ۲۰ میلی‌گرم /	راه زیرجلدی: ۱۰ میلی‌گرم /	
کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز	کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز،	
(اسهال: ۸ میلی‌گرم / کیلوگرم)	بصورت ۲ تزریق / روز	
احتیاطات خاص	مصرف توأم اریتروماکسین به	از ترکیب توأم با عوامل
	میزان ۲۰ میلی‌گرم و کیلوگرم به	ضد کوکسیدیوزی یونوفور
	اضافه مونسین در ۱۲۰ پی‌پی‌ام	بسطور قطع اجتناب شود
	ممکن است به اختلال جزئی در	(مسمومیت ناشی از یونوفورها)
	رشد منجر شود.	

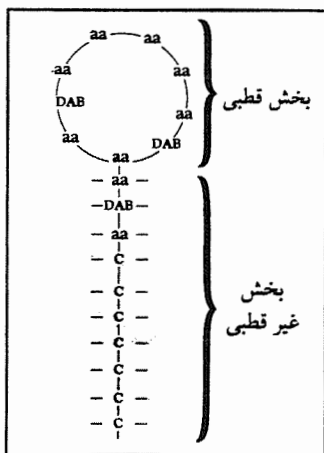
دستورات نسخه دامپزشک مراعات شده و به دستور فرآورده مراجعه شود.  
 (دوزها، موارد تجویز و دوره‌های منع مصرف در ارتباط با کشور و فرآورده‌های تجاری ممکن است متفاوت باشد).

References:

- BAINS B.S., FRIGG M., Lasalocid sofiom, new developments for coccidiosis in broilers, XXII World Poultry Congress, 1983, 191
- LABER G et coll. Blood levels studies in chickens, turkey poults and swine with tiamulin, a new antibiotic. J. Antibiot., 1977, 30: 1119
- LOCKE D et coll. Pharmacokinetics and tissue concentrations of tylosin in selected avian species, Am. J. Vet. Res., 1982, 43 (10): 1807
- MOUTAFCHIEVA R. Effect of some nutritive antibiotics on the pharmacokinetics of erythromycin in chickens. Veterinaria Sbrica, 1988
- SOBACK S. et coll. Y. Pharmacokinetics changes of several antibiotics in chickens during induced fatty liver. res. Vet. Sci, 1987, 43(1): 49-54

۵- کلیستین

پلی میکسین‌ها به خانواده آنتی‌بیوتیک‌های پلی‌پپتیدی تعلق داشته و کولیستین (یا پلی میکسین E) و پلی میکسین B را شامل می‌شوند. کولیستین از یک حلقه پلی‌پپتیدی هیدروفیلیک قوی (انتهای قطبی) امتداد یافته بوسیله یک پپتید خطی متصل به حلقه کربن لیپوفیلیک (انتهای غیرقطبی) تشکیل شده است (شکل ۵۱). در نتیجه ماهیت ناهمگونی / یا نامتجانسی قطبی (Heteropolar) کولیستین، با اعمال خواص فعال سطحی به مولکول آنتی‌بیوتیک، این آنتی‌بیوتیک می‌تواند به موقعیت بین دو لایه لیپیدی غشاء سلولی باکتری‌ها دسترسی یافته و بعد آن را تخریب نماید.



شکل ۵۱ ساختار کولیستین

کولیستین	
معادل	یک میلی‌گرم از سولفات کولیستین باید از حداقل فعالیت ۱۹۰۰۰ واحد بین‌المللی برخوردار باشد.
ماهیت فیزیکی- شیمیایی	محلول در آب، قلیایی (PKa = 10.4)
طیف اثر	کلی باکتریا، پاستورلاها، سالمونلاها، پزودوموناس
نوع اثر	باکتری‌کشی (باکتری‌سیدال) بر روی میکروارگانیسم‌ها در فاز تکثیر یا فاز خفته و خاموش
MIC (میکروگرم) / میلی‌لیتر) برای سویه حساس / وسویه مقاوم	$MIC \leq 2$ (یک آستانه حساسیتی واحد: حساس (S) یا مقاوم (R))
اثر متضاد (آتاگونیزم) احتمالی در ترکیب توأم	بتا-لاکتام‌ها، ماکرولیدها، تتراسیکلین‌ها، سولفونامیدها، تری‌متوپریم، کینولون‌ها
جذب خوراکی	جذب خوراکی بطور واقعی صفر است.
توزیع / یا انتشار	راه خوراکی: لوله معدی روده‌ای راه داخل عضلانی، زیر جلدی: خارج سلولی
دارا بودن MRL	خیر (موقتی)
دوره منع مصرف	گوشت و امعاء و احشاء: ۷ روز (راه خوراکی)، ۲۱ روز (تزریق) تخم مرغ: صفر (راه خوراکی)
موارد تجویز	کلی باکتریوزیس، سالمونلوزیس
دستور العمل درمانی	راه خوراکی: ۵۰ تا ۱۰۰ هزار واحد بین‌المللی / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز زیر جلدی،

زیر جلدی، داخل عضلانی: ۵۰ هزار واحد بین المللی / کیلوگرم / روز بصورت ۲ تزریق / روز،  
حداکثر ۳ روز

---

احتیاطات خاص در پرندگان پرده پات تزریق صلاح نیست (مخاطره مسمومیت کلیوی / نفروتوکسیک).

---

دستورات نسخه دامپزشک مراعات شده و به بروشور فرآورده مراجعه شود.  
(دوزها، موارد تجویز و دوره های منع مصرف ممکن است در ارتباط با کشور و فرآورده های تجاری  
متفاوت باشد).

---

References :

- NEWTON B.A.. The propenies and mode of action of the polymyxins. Bacteriology review, 19S:9, 14-25.  
SOGAARD H. The pharmacodynamics of Polymyxin antibiotics with special reference to drug resistance  
liability. J. Vet.  
Pharmacol. Ther., 1982,5 (4), 219-231.

و-کینولون‌ها

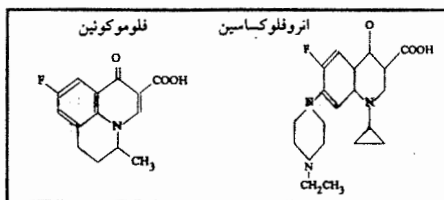
کینولون‌ها در سه نسل و براساس زمان کشف آن‌ها طبقه بندی شده‌اند، که عبارتند از:

\* نسل اول: اسید نالیدیکسیک؛

\* نسل دوم: اسید اوکسولی نیک، فلومه کوئین؛

\* نسل سوم: (انزوفلوکساسین و کینولون‌های بعدی)

تنها نسل سوم کینولون‌ها همانندی ساختاری از طریق هسته کینولین، اتم فلورورین در کربن ۶ و حلقه پی پرازینیک در کربن ۷، دارا می‌باشند (شکل ۵۲).



شکل ۵۲ ساختار کینولون‌ها؛ فلومه کوئین و انزوفلوکساسین

اسید اوکسولی نیک	فلومه کوئین	انزوفلوکساسین	
معادل	یک میلی‌گرم معادل ۱/۰۹	یک میلی‌گرم معادل ۱/۰۹	
میلی‌گرم اوکسولی نات سدیم (1mg = 1.15mg oxol.Na)	میلی‌گرم فلومه کوئین سدیم (1mg = 1.09mg F.Na)	میلی‌گرم نمک سدیم = 1mg (1.09mg s.s.)	
محلول در چربی، قلیایی (PKa = 8.6)	محلول در چربی، قلیایی (PKa = 7.6)	محلول در چربی، قلیایی (PKa = 7.6)	ماهیت فیزیکوشیمیایی
گرم منفی	گرم منفی	گرم منفی + استافیلوکوکسی + مایکوپلازماها	طیف اثر
باکتری کش (با کتری سیدال) بروی میکروارگانسیم‌ها در فاز تکثیر و فاز خفته و خاموش			نوع اثر
MIC (میکروگرم) / میلی‌لیتر میلی‌لیتر برای سویه حساس / سویه مقاوم	MIC ≤ 4 / MIC > 8 مقاوم / حساس	MIC ≤ 0.5 / MIC > 2 مقاوم / حساس	
MIC ≤ 2 / MIC > 4 مقاوم / حساس			
اثر مرستضاد (آنتا‌گونیزم) احتمالی در ترکیب توأم	آمینوگلیکوزیدها، کولیستین، تراسیکلین‌ها، فورازولیدون		
جذب خوراکی	جذب سریع، دسترسی حیاتی بسیار مناسب (٪۷۰)	دسترسی حیاتی بسیار مناسب (٪۸۰ تا ۶۰)	
جذب سریع، بالنسبه کامل (٪۸۰)			

توزیع / یا انتشار	خارج سلولی	انتشار مناسب در بافتها، انتشار داخل سلولی متوسط (۳۰٪)	انتشار بافتی بسیار مناسب، خارج سلولی و داخل سلولی
دارا بودن MRL	خیر	بلی	بلی
دوره منع مصرف	گوشت و امعاء و احشاء: ۳ تا ۷ روز (راه خوراکی) برای مرغان تخمگذار منع شده است	گوشت و امعاء و احشاء: ۲ روز برای مرغان تخمگذار منع شده است.	گوشت و امعاء و احشاء: ۴ روز برای مرغان تخمگذار منع شده است.
موارد تجویز	کلی باکتریوزیس، سالمونلوزیس.	کلی باکتریوزیس، سالمونلوزیس، پاستورلوزیس	کلی باکتریوزیس، سالمونلوزیس، CRD
دستور العمل درمانی	مرغ و بوقلمون: ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم وزن زنده، ۳ تا ۵ روز	راه خوراکی: ۱۲ میلی گرم / کیلوگرم وزن زنده، ۳ تا ۵ روز	راه خوراکی: ۱۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز، ۵ روز؛ تزریق: ۱۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز بصورت یک نوبت تزریق، ۵ روز
احتیاطات خاص	انحلال پذیری در آب در ارتباط با PH و درجه حرارت نامنظم است. مصرف آب و بویژه در مرغان مادر به مراقبت نیاز دارد.	مصرف آب در بوقلمون مادر به مراقبت نیاز دارد.	مصرف آب در بوقلمون های مادر به مراقبت نیاز دارد.

دستورات نسخه دامپزشک مراعات شده و به بروشور فرآورده مراجعه شود.  
(دوزها، موارد تجویز و دوره‌های منع مصرف ممکن است در ارتباط با کشور و فرآورده‌های تجاری متفاوت باشد).

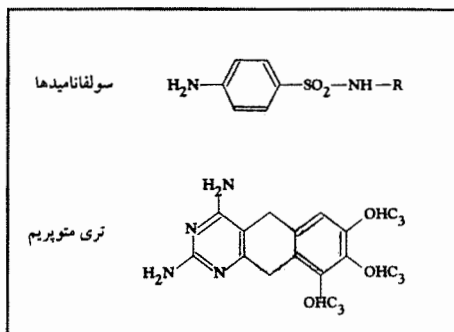
References :

- GOREN E et coll.. Pharmacokinetic aspects of flumequine and ilierapeutic efficacy in Escherichia coli infection in poul~ Avian Pathology, 1982, 11; 463-474.
- ATEF M et coll.. Some pharmacokinetic and microbiologic aspects of flumequine in chickens. Arch. Gejlugelk., 1986,87, 51(3),88-92.
- VILLA R et coll. Serum protein binding of some sulphonamides, quinolones and fluoroquinolones in farm and domestic animals.]. Vet. Pharmacol. Therap., 1997,20 (suppl.1): 34-35.
- ANADON A et coll.. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. Am.]. Vet. Res., 1995,56(4): 501.
- GARCIA-OVANO H et coll.. Intravenous pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in broiler chickens. J. Vet. Phannacol. Therap., 1997, 20: 203
- VILLA R et coll.. Serum protein binding of some sulphonamides, quinolones and fluoroquinolones in fann and domestic animals. J. Vet. Phannacol. Therap., 1997,20 (suppl.1): 34-35

ز- سولفونامیدها - تری متوپریم

تری متوپریم به خانواده دی آمینو-پیریمیدین‌ها، که همچنین دی‌اوریدین با اثر تقویت کننده سولفونامیدهای ضدکوکسید یوز را نیز شامل شده، تعلق دارد.

بسیاری از اعضای خانواده سولفونامید وجود داشته، که عمدتاً ترکیبات مختلف آن‌ها ممکن است از طریق خصوصیات فارماکوکینتیک (نیمه عمر دفع) بر اساس بنیان‌های قرار گرفته روی دو اتم از ت متمایز شوند (شکل ۵۳).



شکل ۵۳- ساختار تری متوپریم و سولفونامیدها

سولفادiazین	سولفادیمیدین (= سولفادی مرازین = سولفامتازین)	سولفادی متوکسین	معادل
یک میلی‌گرم معادل ۱/۰۸ میلی گرم سولفادیمیدیم (1mg=1.8mg S.S)	یک میلی‌گرم معادل ۱/۰۸ میلی گرم سولفادیمیدیم (1mg=1.8mg S.S)	یک میلی‌گرم معادل ۱/۰۸ میلی گرم سولفادیمیدیم (1mg=1.8mg S.S)	
محلول در چربی، اسیدی (pKa =6.4)	محلول در چربی، اسیدی (pKa =6.4)	محلول در چربی، اسیدی (pKa =6.4)	مساھیت فیزیکی- شیمیایی
گرم مثبت، (بی‌هوازیها)، (پاستورلاها)، (سالمونلاها)، (اشریشیا کلی)	(پاستورلاها)، (سالمونلاها)	گرم مثبت، (بی‌هوازیها)،	طیف اثر
بازدارندگی از رشد (باکتریواستاتیک)	مشارکت در باکتری‌کشی (باکتری سیدال)		نوع اثر
MIC ≤ 38 / MIC > 152 مقاوم / حساس	MIC ≤ 38 / MIC > 152 مقاوم / حساس	MIC ≤ 38 / MIC > 152 مقاوم / حساس	MIC (میکروگرم / میلی‌لیتر) برای سویه حساس / و سویه مقاوم
تری متوپریم: MIC ≤ 0.5 / MIC > 2 مقاوم / حساس سولفا: MIC ≤ 2.3 / MIC > 3.1 مقاوم / حساس (بر طبق شاخص FIC)			
تری متوپریم، پنی‌سیلین‌ها،			اثر مستضاد

آنتاگونیزم) احتمالی کولیستین، آمینوگلیکوزیدها.

در ترکیب توأم	
جذب خوراکی	توزیع / یا انتشار
دارا بودن MRL	بلی
تقریباً سریع، نسبتاً کامل، بدون تأثیر بوسیله غذای مصرفی	انتشار مناسب در بافتها و خارج سلولی
موارد تجویز	سالمونلوزیس،
دوره منع مصرف	گوشت و امعاء و احشاء: ۱۲ ± روز (راه خوراکی) برای مرغان تخم‌گذار منع شده است.
دستور العمل درمانی	راه خوراکی: ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز
	بلی
	بلی
	بلی
	پاستورلوزیس، کریزای عفونی
	پاستورلوزیس، کریزای عفونی
	پاستورلوزیس، کریزای عفونی
	گوشت و امعاء و احشاء: ۱۲ ± روز (راه خوراکی و تزریقی)
	گوشت و امعاء و احشاء: ۱۲ ± روز (راه خوراکی و تزریقی)
	گوشت و امعاء و احشاء: ۱۲ ± روز (راه خوراکی و تزریقی)
	تخم مرغ: ۱۲ ± روز (راه خوراکی و تزریقی)
	تخم مرغ: ۱۲ ± روز (راه خوراکی و تزریقی)
	تخم مرغ: ۱۲ ± روز (راه خوراکی و تزریقی)
	راه خوراکی: ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز
	راه خوراکی: ۳۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز تری متوپریم + ۲۵ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز سولفا، ۳ تا ۵ روز

احتیاطات خاص مصرف آب تحت کنترل بوده، درمان بیش از ۷ روز و بویژه در شرایط جوی گرم ادامه نیا بد (تلخی، مخاطره تشکیل سنگهای کلیوی و افت تولید تخم مرغ). در مناطقی با آب سخت، انحلال پذیری دارو تحت مراقبت باشد.

دستورات نسخه دامپزشک مراعات شده و به بروشور فرآورده مراجعه شود.  
(دوزها، موارد تجویز و دوره‌های منع مصرف ممکن است در ارتباط با کشور و فرآورده‌های تجاری متفاوت باشد).

ز - سولفونامیدها - تری متوپریم

سولفامتوکسی پیریدازین	سولفا کینوکسالین	تری متوپریم + سولفونامید
یک میلی‌گرم معادل ۰/۸ میلی	یک میلی‌گرم معادل ۰/۷ میلی	
گرم سولفامتوکسی. سدیم (1mg=1.08mg Sul.S.)	گرم سولفا کینو- سدیم (1mg=1.07mg S.K.S.)	
محلول در چربی، اسیدی (pKa =6.2)	محلول در چربی، اسیدی	محلول در چربی، اسیدی
طیف اثر (پاستورلاها)، (سالمونلاها)	گرم مثبت، (بی‌هوازی‌ها)، (پاستورلاها)	موارد قبلی (+کلی باکتری)
نوع اثر	بازدارندگی از رشد (باکتریواستاتیک)	توأم با باکتری کشی (باکتری سیدال)

MIC ≤ 2 / MIC > 8	MIC ≤ 38 / MIC > 152	MIC ≤ 38 / MIC > 152	MIC (میکروگرم/ میلی لیتر) برای سویه حساس / سویه مقاوم
	مقاوم / حساس	مقاوم / حساس	اثر-مضاد (آنتاگونیسم) احتمالی در ترکیب توأم
	کولیستین	کلیستین، تری متوپریم، پنی سیلین ها، آمینوگلیکوزیدها، تراسیکلین ها.	
		تقریباً سریع، بالنسبه کامل	جذب خوراکی
داخل سلولی، انتشار مناسب دریافت ها	خارج سلولی، انتشار مناسب دریافت ها		توزیع / یا انتشار
بلی (تری متوپریم)	بلی	بلی	MRL دارا بودن
گوشت وامعاء واحشاء: ۱۲ روز (راه خوراکی)	گوشت وامعاء واحشاء: ۲۱ روز (راه خوراکی)	گوشت وامعاء واحشاء: ۱۲ روز (راه خوراکی)	دوره منع مصرف
		کوکسید یوزیس	موارد تجویز
جوجه های گوشتی: راه خوراکی: ۷/۵ میلی گرم تری متوپریم + ۳۷ میلی گرم سولفونامیدها/ کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز	جوجه های گوشتی: راه خوراکی: ۷۵ میلی گرم / کیلوگرم / روز، به صورت ۲ تا ۳ نوبت مجزا در روز، به مدت ۲ تا ۳ روز	جوجه های گوشتی: راه خوراکی: ۳۰ تا ۵۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز، ۳ تا ۵ روز	دستور العمل درمانی
		مصرف آب تحت کنترل بوده، درمان بیش از ۷ روز و بویژه در شرایط جوی گرم ادامه نیابد (تسلخی، مخاطره تشکیل سنگهای کلیوی و افت تولید تخم مرغ). در مناطقی با آب سخت، انحلال پذیری دارو تحت مراقبت باشد.	احتیاطات خاص

دستورات نسخه دامپزشک مراعات شده و به بروشور فرآورده مراجعه شود.

(دوزها، موارد تجویز و دوره های منع مصرف ممکن است در ارتباط با کشور و فرآورده های تجاری متفاوت باشد).

References :

LOSCHER Wet coll.. Drug plasma levels following administration of trimethoprim and sulphonamide combinations to broilers, J. Vet. Pharmacol. Therap., 1990, 13, 309-319.  
 REDDY K.S. et coll.. Pharmacokinetic studies of sulphonamides in poultry Indian Journal of Animal Sciences, 1988, 58(4): 437-439  
 YADAVA Y.P et coll.. Disposition kinetics of sulphadimethoxine, a long acting sulphonamide in chickens. Indian Journal of Animal Sciences, 1985, 58(4): 437-431)  
 UPPAL R.P et coll.. Sulphadiazine plus trimethoprim - a rational combination in poul~ Indian Vet.J., 1988, 65: 121-124  
 VILLA R. et coll.. Serum protein binding of some sulphonamides, quinolones and fluoroquinolones in farm and domestic animals. J. Vet. Pharmacol. Therap., 1997, 20 (suppl.O. 34-35



جدول ۵۷- تطبیق وزن بین اشکال مختلف شیمیایی آنتی بیوتیک‌های اصلی

شمار زیاد آنتی بیوتیک‌ها در اشکال مختلف شیمیایی: پایه‌ای (بنیانی)، نمکها یا استرها عرضه می‌شوند. شناخت رابطه وزنی بین این اشکال مختلف، بویژه برای آماده سازی آن‌ها قبل از مصرف و در ارتباط با درک کامل نسخه دامپزشک از ماده مؤثره مورد استفاده، قابل اهمیت می‌باشد.

مقدار	پایه (بنیان)	مقدار	نمک یا استر
۱ میلی گرم	اسید اوکسولونیک	۱/۱۵ میلی گرم	اوکسولونات سدیم
۱ میلی گرم	آموکسی سیلین	۱/۰۶ میلی گرم	آموکسی سیلین سدیم
۱ میلی گرم	آمپی سیلین	۱/۱۵ میلی گرم	آموکسی سیلین تری هیدرات
۱ میلی گرم	آمپی سیلین	۱/۰۶ میلی گرم	آمپی سیلین سدیم
۱ میلی گرم	آپراما یسین	۱/۱۵ میلی گرم	آمپی سیلین تری هیدرات
۱ میلی گرم	سفالکسین	۱/۴۵ میلی گرم	سولفات آپراما یسین
۱ میلی گرم	سفالکسین	۱/۰۵ میلی گرم	سفالکسین مونو هیدرات
۱ میلی گرم	سفالکسین لیزینات	۱/۴۲ میلی گرم	سفالکسین لیزینات
۱ میلی گرم	سفتی فور	۱/۰۴ میلی گرم	سفتی فور سدیم
۱ میلی گرم	کلر تتراسیکلین	۱/۰۸ میلی گرم	کلر تتراسیکلین هیدروکلراید
۱ میلی گرم	دی هیدرواسترپتوما یسین	۱/۲۵ میلی گرم	دی هیدرواسترپتوما یسین سولفات
۱ میلی گرم	داکسی سیکلین	۱/۱۱ میلی گرم	داکسی سیکلین هیکلات
۱ میلی گرم	انروفلوکسازین	۱/۰۹ میلی گرم	انروفلوکسازین سدیم
۱ میلی گرم	اریترومایسین	۱/۴۴ میلی گرم	اریترومایسین استولات
۱ میلی گرم	اریترومایسین گلوکو هپتونات	۱/۳۱ میلی گرم	اریترومایسین گلوکو هپتونات
۱ میلی گرم	اریترومایسین لاکتوبیونات	۱/۴۹ میلی گرم	اریترومایسین لاکتوبیونات
۱ میلی گرم	اریترومایسین پروپیونات	۱/۰۸ میلی گرم	اریترومایسین پروپیونات
۱ میلی گرم	اریترومایسین استارات	۱/۳۹ میلی گرم	اریترومایسین استارات
۱ میلی گرم	اریترومایسین تیوسیانات	۱/۰۸ میلی گرم	اریترومایسین تیوسیانات
۱ میلی گرم	فلومه کوئین	۱/۰۹ میلی گرم	فلومه کوئین سدیم
۱ میلی گرم	فراما یستین	۱/۰۵ میلی گرم	فراما یستین سولفات
۱ میلی گرم	جنتاما یسین	۱/۰۳ میلی گرم	جنتاما یسین سولفات
۱ میلی گرم	کاناما یسین	۱/۲۴ میلی گرم	کاناما یسین سولفات
۱ میلی گرم	لینکوما یسین	۱/۱۱ میلی گرم	لینکوما یسین هیدروکلراید
۱ میلی گرم	نتوما یسین	۱/۰۵ میلی گرم	نتوما یسین سولفات
۱ میلی گرم	اوکسی تتراسیکلین	۱/۰۸ میلی گرم	اوکسی تتراسیکلین هیدروکلراید
۱ میلی گرم	پنی سیلین G	۱/۰۷ میلی گرم	پنی سیلین G سدیم
۱ میلی گرم	روکسارسون	۱/۰۹ میلی گرم	روکسارسون سدیم
۱ میلی گرم	اسپکتینوما یسین	۱/۰۴ میلی گرم	اسپکتینوما یسین سولفات دی هیدرات
۱ میلی گرم	اسپکتینوما یسین دی کلرید	۱/۴۹ میلی گرم	اسپکتینوما یسین دی کلرید پنتاهیدرات

## BIBLIOGRAPHY

- ANADON A. et coll. -Considerations physiologiques et phannacologiques en therapeutique aviaire, Med. Vet, 1993, 144, 10, 745-757.
- BALLOY D. ET BILLARD s. -Apparition de souches de colibacilles multi-resistantes aux antibiotiques, Iliviculteur; dec. 1993.
- BALLOY D. -Maitriser la pathologie respiratoire de la dinde, Filieres avicoles, dec. 1996
- BEZILLE P., BORNE P.M. -Proceedings of the XX WPsA Congress, 1996.
- BILLARD S., MOGENET L. -Antibiotherapie des volailles en demarrage .le poussin n'est pas un "petit poulet'. 1998, non publie
- BORNE P.M. -Application concrete de la notion d'antibiotique concentration-dependant : utilisation de
  - FLUMISOL. clans le traite- ment des affections bacteriennes des volailles. In: Recueil des conferences des Rencontres Intemationale de Production Avicole, Names, France, 4 octobre 1995, 19-35.
- BUSHBY S.R.M. -1980, Sulfonamide and Trimethoprime combinations. JAVMA, Vol. 176, No 10 (2), 1049-1053.
- BRYAN L.E. -Antimicrobial drug resistance, L.E. Bryan (ed.), Academic Press, 1984, 576 p.
- BRUGERE H. -Particularites de la physiologie des oiseaux. L'Aviculture francaise, 1988, 71-80.
- BRUGERE H. -Pharmacologie chez les oiseaux. Manuel de pathologie avaire. Ed Ceecl des etudiants de L'ENVA, 1992, 355-363. 1992, 355-363.
- CLUBB S.L. -Therapeutics in AVan Medicine. Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 1984, Vol. 14, No.2.
- COURVALIN P., DRUGEON H., FLANDROIS J.P., GOLDSTEIN F -Bactericidie. Aspects theoriques et therapeutiques. Ed. Maloine 1991.
- COURVALIN P., TRIEU-CUOT P. -Plasmides et transposons de resistance aux antibiotiques. In: Bacteriologie medicale, Le Minor L, Veron M. Flammarion (ed.), 1990, 316-331.
- DORRESTEIN G.M., VAN GOGH et RINZEMAJ.D. -Pharmacokinetic aspects of penicillins, aminoglycosides and chloramphenicol in birds compared to mammals, Vet. Quatel: 1984, 6, 216-225.
- DORRESTEIN G.M., VAN MIERT A.S.J.P.A.M. -Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. J. vet. Pharmacol. Therap, 1988, 11,33-44.
- DORRESTEIN G.M. -The pharmacokinetics of aVan therapeutics. Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practic, 1991, Vol. 21, No.6.
- DOUCET R. -Interet et limites de l'antibiotherapie en elevage industriel, Recueilde Medecine Veterinaire, juin 1983
- DOUGLAS WALTERMAN W -Theory and interpretation of antimicrobial susceptibility, Zootechnica International, April 1996.
- DUVALJ. ET SOUSSY CJ. -Antibiotherapie, 4e edition, Masson (ed.), 1990.
- JOSEPH-ENRIQUEZ B., BOULOUIS HJ. -Pharnnacocinetique des anti-infectieux. Rec. Med. vet. 1990, 166, (3), 205-223.
- LABAUNE J.P. -Pharmacocinetique. Principes fonclamentaux. Ed. Masson, 1984.
- LABOUREL C., BLANCHART J.M. -Pharmacocinetique .qu'est- ce qu'une duree d'action? Rec. Med. Vet., dec. 1987, 163, (12),1159- 1164.
- LECLERC H., GAILLARD J.L., SIMONET M. -Microbiologie generale: la bacterie et son monde bacterien, Doin (ed.), 1995, 535 p.
- LEORAT J., MOGENET L. -Comparison of flumequine to two modes of administration of amoxicillin in the treatment of broiler coli-bacillosis. Revue de Medecine Veterinaire, 1986,147, 4, 291-300
- LORIAN P. -Antibiotics in laboratory medicine, Williams and Wilkins (ed.), 1986.
- MICHEL-BRIAND Y. -Mecanismes moleculaires de l'action des antibiotiques, Masson (ed.), 1986, 370 p.

اسپیرامایسین	۱۷۸۰ واحد بین‌المللی	اسپیرامایسین امهونات بین‌المللی
۱۰۰۰ واحد	۱۲۳۰ واحد بین‌المللی	اسپیرامایسین آدیبات
۱ میلی‌گرم	۱/۰۸ میلی‌گرم	سولفادیازین سدیم
۱ میلی‌گرم	۱/۰۸ میلی‌گرم	سولفادیמידین سدیم
	۱/۷۶ میلی‌گرم	سولفادیמידین اتان سولفانات سدیم
۱ میلی‌گرم	۱/۰۷ میلی‌گرم	سولفادی متوکسین سدیم
۱ میلی‌گرم	۱/۰۸ میلی‌گرم	سولفامتوکسی پیریدازین سدیم
۱ میلی‌گرم	۱/۰۷ میلی‌گرم	سولفاکینوکسالین سدیم
۱ میلی‌گرم	۱/۰۸ میلی‌گرم	تتراسیکلین هیدروکلراید
۱ میلی‌گرم	۱/۲۳ میلی‌گرم	اسید فومارات تیامولین
۱ میلی‌گرم	۱/۲۵ میلی‌گرم	تایلوزین تارترات
	۱/۱۱ میلی‌گرم	تایلوزین فسفات

- MCELLERING R.C. -Interaction between antimicrobial consumption and selection of resistant bacterial strains. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990, Suppl 70, 18-24.
- MOGENET L., BEZILLE P., GUYONNET J. et KAREMBE H. -Comparaison de la flumequine (FLUMISOL ") a l'amoxicilline (VETRI- MOXIN" Poudre Orale) dans deux modes d'administration par voie orale, en traitement de la colibacillose du poulet .approche phar- macodynamique et clinique. *Rev. Med. Vet*
- MOGENET L., KAREMBE H. -Abreuvement des volailles lors de pathologie respiratoire : consequences pratiques pour l'antibiothe- rapie dans l'eau de boisson. In. *Journées de la Recherche Avicole*, Tours, France, 8-10 avril 1997, II, 153-156.
- NEU H.C. -The crisis in antibiotic resistance. *Science*, 1992, 257, 1064-1073.
- NEUMAN M. -Associations utilisées (entre autres) en vue de limiter l'émergence de mutants résistants. In. *Associations et interactions des anti-infectieux*, Masson (ed.), 1994, 93
- NEUMAN M. -Vade-mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques anti-infectieux. 5ème édition. Ed. Maloine, 1990
- NICKEL R., SCHUMMER A., SEIFERLE E. -Anatomy of the domestic birds. Ed. Vergal Paul Parey, 1997.
- PUYT J.D. -Pharmacocinétique des antibiotiques en aviculture. Applications autour de l'application de l'antibiogramme. *Stiminaire FRANBIO*, 28-31 mai 1997.
- PUYT J.D. -Antibiothérapie en élevage de volaille. *Bulletin des Gn*: 1995, no5. .PUYT J.D.,- Antibiotiques, antibiogrammes. Notions de base. Dtpartement de biologie et phannacologie ENVN, 1995.
- ROBERT-DERNUET S. -Antibiotiques et antibiogrammes, V got (ed.), 1995.
- RUSSEL A.D., CHOPRA I. -Understanding antibacterial action and resistance, Ellis HoTWood (ed), 1990, 246 p.
- SAUVEUR B. -Reproduction des volailles et production d'œufs. INRA Ed. PARIS, 1988.
- SINGLETON P. -Bactériologie, Masson (ed), 1994, 247 p.
- STURKIE P.D. -Avian physiology -Fourth edition. Ed. Springer-Verlag New- York, Berlin, Heidelberg, Tokyo, 1986.
- TOUTAIN P.L. et OUKESSOU M. -Pharmacocinétique : elements de methodologie. *Rec. Med. Vet Special anti-infectieux*, 1990, 166, (3), 195-203.
- VLLATE D. -Maliadies des volailles. Ed. France Agricole, 1997.
- VLLEMIN P., BRUGERE H. et BRUGERE-PICOUXJ. -Le traitement des infections respiratoires des volailles. *Rec. Med. Vet.*, 1984, 160, (11), 1117-1128.

## فهرست اشکال

- ۱ حفاظت حیاتی ..... ۱۳
- شکل ۱- تصویری از تکثیر میکروارگانسیم‌ها در شبکه آب لوله کشی یک مرغداری ..... ۳۳
- شکل ۲- شکل‌گیری لایه میکروبی و ضرورت گندزدایی دوره‌ای شبکه لوله کشی آب ..... ۳۴
- ۲ آنتی بیوتراپی (درمان با آنتی بیوتیک): مشخصات عمومی ..... ۴۶
- شکل ۳- ساختار یک باکتریوم ..... ۴۸
- شکل ۴- اجزاء ساختاری مورد استفاده برای طبقه بندی آنتی ژنی باکتری‌ها ..... ۵۰
- شکل ۵- شیوع عملکرد یک باکتریوم بیمارزا ..... ۵۳
- شکل ۶- اهداف اصلی آنتی بیوتیک‌ها ..... ۵۶
- شکل ۷- تأثیر تفاوت‌های ساختاری دیواره سلولی باکتری در نفوذ آنتی بیوتیک‌ها ..... ۵۶
- شکل ۹- اثرات باکتریواستاتیک و باکتری سیدال آنتی بیوتیک‌ها ..... ۵۹
- شکل ۱۰- مکانسیم تأثیر برهم افزایی (سینرژتیک) اثر سولفادiazین و تری متوپریم ..... ۶۵
- شکل ۱۱- مکانسیم‌های مقاومت باکتریایی ..... ۶۹
- شکل ۱۲- غیرفعال سازی آنزیمی بتا- لاکتام‌ها بوسیله بتا- لاکتامازها ..... ۷۰
- شکل ۱۳- انتقال عمودی مقاومت ..... ۷۲
- شکل ۱۴- انتقال افقی مقاومت ..... ۷۲
- شکل ۱۵- نمونه‌ای از نقشه ژنتیکی یک پلاسمید یا مقاومت چندگانه ..... ۷۳
- شکل ۱۶- مکانسیم‌های انتقال پلاسمید و ترانسپوزون ..... ۷۳
- شکل ۱۷- درمان با آنتی بیوتیک: به سرعت، قاطع و برای مدت زمان طولانی جمله شود ..... ۸۰
- شکل ۱۸- فرآیندهای فارماکوکی نتیک یک آنتی بیوتیک ..... ۸۴
- شکل ۱۹- پارامترهای اصلی فارماکوکی نتیک مورد استفاده در بهینه سازی درمان با آنتی بیوتیک ..... ۹۳
- شکل ۲۰- ساختار آموکسی سیلین ..... ۹۴
- شکل ۲۱- تعیین MRL یک فرآورده تجاری در طیور ..... ۹۸
- شکل ۲۲- مصرف آب در خلال درمان با سولفادیمیدین (تجربه Ceva) ..... ۱۰۰
- ۳ انتخاب و اجرای برنامه درمان با آنتی بیوتیک ..... ۱۱۱
- شکل ۲۳- تلفات روزانه ۳گله بوقلمون مبتلا به سندرم تنفسی و درمان شده با ترکیب تزریقی توأم کولیستین-اسپکتینومايسين .. ۱۲۷
- شکل ۲۴- توزیع دارو با استفاده از پمپ تزریقی ..... ۱۳۷
- شکل ۲۵- تعداد دفعات (فرکانس) مصرف آب برحسب زمان در ۴گله بوقلمون مبتلا به بیماری تنفسی ..... ۱۴۰
- شکل ۲۶- غلظت‌های بافتی در مرغان تخم گذار (وزن زنده ۲/۵ کیلوگرم) و بوقلمون (وزن زنده) ..... ۱۴۷
- شکل ۲۷- مصرف آب در ارتباط با وزن زنده در بوقلمون‌ها: ..... ۱۴۸

- شکل ۲۸- مصرف آب طیور به میلی لیتر / کیلوگرم وزن بدن زنده (در ارتباط با سن) ..... ۱۵۲
- ۴ باکتریولوژی بالینی ..... ۱۵۵
- شکل ۲۹- تعیین آنتی‌بیوگرام با استفاده از روش دیسک (روش انتشاری) ..... ۱۵۶
- شکل ۳۰- نمونه‌ای از منحنی همبستگی بین MIC و قطر بازدارندگی از رشد ..... ۱۵۸
- شکل ۳۱- منابع احتمالی خطا در قرائت آنتی‌بیوگرام ..... ۱۶۳
- شکل ۳۲- تعیین MIC و MBC در محیط مایع ..... ۱۷۱
- شکل ۳۳- توزیع MIC برای باکتری‌های طبقه بندی شده تحت گروه‌های NS، MS، IS یا R ..... ۱۷۵
- شکل ۳۴- MIC‌های انفرادی و جمعی برای جنتامایسین بر روی ۳۰۲۹ سویه مرغی اشیریشیا کلی ..... ۱۷۷
- شکل ۳۵- MIC‌های انفرادی و جمعی برای آموکسی سیلین بر روی ۹۲۳ سویه مرغی اشیریشیا کلی ..... ۱۷۷
- شکل ۳۶- MIC‌های انفرادی و جمعی برای اوکسی تتراسیکلین بر روی ۲۳۶۵ سویه مرغی اشیریشیا کلی ..... ۱۷۷
- شکل ۳۷- MIC‌های انفرادی و جمعی برای فلومه کوئین بر روی سویه‌های مرغی سالمونلا ..... ۱۷۸
- شکل ۳۸- MIC‌های انفرادی و جمعی برای فلومه کوئین بر روی سویه‌های مرغی اشیریشیا کلی ..... ۱۷۸
- شکل ۳۹- کی‌نتیک / یا پویایی باکتری‌کشی ..... ۱۸۰
- شکل ۴۰- الگوی باکتری‌کشی یک آنتی‌بیوتیک وابسته به زمان یا وابسته به دوز ..... ۱۸۱
- شکل ۴۱- کی‌نتیک باکتری‌کشی فلومه کوئین بر روی اشیریشیا کلی در جایی که MIC معادل یک میکروگرم / میلی لیتر است. ۱۸۲
- شکل ۴۲- کی‌نتیک باکتری‌کشی فلومه کوئین بر روی استافیلوکوکوس اورئوس در جایی که MIC معادل ۲ میکروگرم / میلی لیتر است. ۱۸۲
- شکل ۴۳- شاخص FIC و ایزوبولوگرام: نمونه‌ای از اثر توأم تری‌متوپریم - سولفادایزین بر روی پروتئوس و ولگاریس (Bushby، ۱۹۸۰) ..... ۱۸۸
- شکل ۴۴- روش صفحه شطرنجی: مورد دو آنتی‌بیوتیک A ( $MIC = 4$ ) و B ( $MIC = 2$ ) ..... ۱۸۹
- شکل ۴۵- کی‌نتیک باکتری‌کشی ..... ۱۸۹
- شکل ۴۶- کی‌نتیک باکتری‌کشی (باکتری سیدال) ترکی توأم فلومه کوئین - کولیستین بر روی اشیریشیا کلی با MIC در برابر ..... ۱۹۰
- ۵ تک نگاشتها (Monographs) ..... ۱۹۲
- شکل ۴۷- ساختار شیمیایی آمپی سیلین و آموکسی سیلین ..... ۱۹۳
- شکل ۴۸- ساختار تتراسیکلین ها ..... ۱۹۵
- شکل ۴۹- ساختار آمینوگلیکوزیدها ..... ۱۹۷
- شکل ۵۰- ساختار ماکرولیدها، موارد اریترومایسین ..... ۱۹۹
- شکل ۵۱- ساختار کولیستین ..... ۲۰۳
- شکل ۵۲- ساختار کینولون‌ها؛ فلومه کوئین و انروفلوکساسین ..... ۲۰۵
- شکل ۵۳- ساختار تری‌متوپریم و سولفونامیدها ..... ۲۰۷

## فهرست جداول

۱	حفاظت حیاتی	۱۳
جدول ۱-	برنامه مبارزه با سالمونلاها در ساختمان جوجه کشی	۱۷
جدول ۲-	مخاطره آلودگی سالمونلاهای طیور در خاتمه دوره پرورش براساس وضعیت بهداشتی اولیه مرغداری	۱۹
جدول ۳-	برنامه کنترل چونندگان	۲۲
جدول ۴-	کیفیت شیمیایی و باکتریولوژیکی آب. معیارهای مورد نیاز پرورش	۲۹
جدول ۵-	خلاصه اقدامات بهداشتی و آلاش زدایی	۴۱
۲	آنتی بیوتراپی (درمان با آنتی بیوتیک): مشخصات عمومی	۴۶
جدول ۶-	طبقه بندی باکتری‌های بیماریزای اصلی در طیور	۵۰
جدول ۷-	باکتری‌های اصلی در فلورگوارشی جوجه‌ها در روز اول و روز ۲۴ (برحسب واحد تشکیل کلنی)	۵۲
جدول ۸-	آنتی بیوتیک‌های اصلی مورد استفاده در پرورش طیور	۵۵
جدول ۹-	طبقه بندی آنتی بیوتیک‌ها براساس نوع اثر آن‌ها: باکتریواستاتیک یا باکتری سیدال	۵۹
جدول ۱۰-	آنتی بیوتیک‌های اصلی وابسته به غلظت و وابسته به زمان	۶۱
جدول ۱۱-	مقررات جاوتر و طبقه بندی آنتی بیوتیک‌ها براساس خواص ضدباکتریایی آن‌ها	۶۶
جدول ۱۲-	مکانیسم‌های مقاومت اکتسابی برای هر خانواده آنتی بیوتیک	۷۱
جدول ۱۳-	مقاومت به آنتی بیوتیک برای هر خانواده‌ای از آنتی بیوتیک‌ها	۷۵
جدول ۱۳-	ادامه: مقاومت به آنتی بیوتیک برای هر خانواده‌ای از آنتی بیوتیک‌ها	۷۶
جدول ۱۴-	تأثیرات ناشی از کشتهایی پی در پی در محیط‌های حاوی کینولون‌ها بر روی MIC مربوط به اشریشیا کلی:	
۸۳	مقاومت متشابه (بررسی Ceva، ۱۹۹۶)	
جدول ۱۵-	تأثیرات ناشی از کشتهایی پی در پی در محیط‌های حاوی کینولون‌ها بر روی MIC مربوط به اشریشیا کلی:	
۸۳	مقاومت متقاطع (بررسی Ceva، ۱۹۹۶)	
جدول ۱۶-	مبانی فیزیولوژیکی جذب و نتایج فارماکوکینتیک تجویز خوراکی	۸۶
جدول ۱۷-	قابلیت انحلال در چربی و pKa تعدادی از آنتی بیوتیک‌ها	۸۸
جدول ۱۸-	میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما برای برخی از آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در طیور	۸۹
جدول ۱۹-	انتشار داخل سلولی آنتی بیوتیک‌ها	۹۰
جدول ۲۰-	مواد اصلی که از مخلوط آن‌ها با آنتی بیوتیک‌ها باید اجتناب شود	۱۰۵
جدول ۲۱-	ماهیت اسیدی یا قلیایی آنتی بیوتیک‌های اصلی	۱۰۹
۳	انتخاب و اجرای برنامه درمان با آنتی بیوتیک	۱۱۱
جدول ۲۲-	اهداف درمان با آنتی بیوتیک در پرورش طیور	۱۱۲
جدول ۲۳-	ساختاری از هزینه‌های بهداشتی و نتایج تکنیکی در تولیدات مختلف طیور	۱۱۳
جدول ۲۴-	عوامل مورد توجه در انتخاب درمان	۱۱۵
جدول ۲۵-	روش تشخیصی و درمانی بیماری گوارشی در بوقلمون (S.Billard، ۱۹۹۸)	۱۱۵
جدول ۲۶-	انتخاب درمان براساس معیارهای تشخیصی	۱۱۶

- جدول ۲۷- درمان با آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف یا دارای طیف محدود: مزایا و معایب ..... ۱۱۷
- جدول ۲۸- تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها بر باکتری‌های اصلی بیمارزاد در پرورش طيور NS معمولاً حساس، MS نسبتاً حساس، IS گاهی حساس و گاهی مقاوم، R مقاوم (\*) ..... ۱۱۸
- جدول ۲۹- الگوی فارماکوکینتیک و دستورالعمل‌های درمانی ..... ۱۲۱
- جدول ۳۰- خصوصیات توزیع (انتشار) بافتی خانواده‌های مختلف آنتی‌بیوتیک‌ها ..... ۱۲۱
- جدول ۳۱- مقایسه آموکسی‌سیلین با فلومه کوئین در درمان کلی باکتریوزیس تجربی ..... ۱۲۳
- جدول ۳۲- خصوصیات شیوه‌های تجویز انفرادی یا جمعی آنتی‌بیوتیک‌ها ..... ۱۲۴
- جدول ۳۳- مزایا و معایب راه‌های اصلی تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها ..... ۱۲۴
- جدول ۳۴- روش تزریقی: مزایا و معایب راه‌های تزریق زیرجلدی و داخل عضلانی ..... ۱۲۶
- جدول ۳۵- مقایسه تجویز ضربان دار (PA) (۳ ساعت در روز) با تجویز مداوم آموکسی‌سیلین از طریق آب آشامیدنی در درمان کلی باکتریوزیس تجربی ..... ۱۲۹
- جدول ۳۶- راهنمای میزان مصرف آب و دان در انواع طيور ..... ۱۳۲
- جدول ۳۷- راهنمای میزان مصرف آب برحسب میلی لیتر / قطعه پرند / روز در انواع طيور گوشتی ..... ۱۳۳
- جدول ۳۸- راهنمای میزان مصرف آب (برای ۱۰۰۰ قطعه) در طيور مادر ..... ۱۳۴
- جدول ۳۹- عوامل موجب تغییرات در مصرف آب ..... ۱۳۴
- جدول ۴۰- تأثیرات نوررسانی، درجه حرارت، افزایش نمک‌ها به مصرف آب جوجه‌ها ..... ۱۳۵
- جدول ۴۱- محاسبه عملی غلظت محلول ذخیره اولیه برای پمپ تزریق ..... ۱۳۶
- جدول ۴۳- آنتی‌بیوتیک‌های اصلی مورد استفاده در خلال دوره شروع پرورش ..... ۱۴۳
- جدول ۴۴- غلظت‌های فلومه کوئین حاصله بعد از تجویز مداوم از طریق آب آشامیدنی در جوجه‌ها و مرغان ..... ۱۴۵
- جدول ۴۵- نواقص تکنیکی تأثیرگذار بر سیستم‌های توزیع آب. علت و راه‌حل‌ها ..... ۱۵۳
- ۴ باکتریولوژی بالینی ..... ۱۵۵**
- جدول ۴۶- فهرست مخصوص دیسک‌های آنتی‌بیوتیک و موارد استفاده آن‌ها در بیماری‌های طيور ..... ۱۵۸
- جدول ۴۷- غلظت‌های حیاتی، قطره‌های حیاتی و طبقه‌بندی سوبه‌های حساس (S)، بینابینی (I)، و مقاوم ..... ۱۶۰
- جدول ۴۸- نمونه‌ای از نتیجه یک آنتی‌بیوگرام ..... ۱۶۰
- جدول ۴۹- خصوصیات فیزیکی- شیمیایی محیط‌های کشت و تأثیر آن‌ها بر فعالیت آنتی‌بیوتیک‌ها ..... ۱۶۲
- جدول ۵۰- مزایا و معایب موارد بیمار و تلف شده جهت آزمایش باکتریولوژی ..... ۱۶۴
- جدول ۵۱- مواردی از اختلاف بین نتایج باکتریولوژی و بیماری در مرغان ..... ۱۶۸
- جدول ۵۲- طبقه‌بندی گونه‌های باکتریایی براساس توزیع MIC‌ها در برابر یک آنتی‌بیوتیک ..... ۱۷۶
- جدول ۵۳- نمونه‌ای از تأثیر پس آنتی‌بیوتیکی (PAE) چندآنتی‌بیوتیک ..... ۱۸۳
- جدول ۵۴- نتایج و تفسیر بررسی‌های ترکیبات توأم آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از روش انتشاری ..... ۱۸۶
- جدول ۵۵- روش صفحه شطرنجی برای دو آنتی‌بیوتیک A و B: دامنه رقیق‌سازی ..... ۱۸۷
- جدول ۵۶- نتایج و تفسیر بررسی‌های ترکیب توأم آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از روش‌های تعیین رقت ..... ۱۸۹
- (رقیق‌سازی) ..... ۱۸۹
- ۵ تک نگاشتها (Monographs) ..... ۱۹۲**
- جدول ۵۷- تطبیق وزن بین اشکال مختلف شیمیایی آنتی‌بیوتیک‌های اصلی ..... ۲۱۰



## فهرست نمونه‌ها و موضوعات مورد توجه بیشتر

- ۱ حفاظت حیاتی ..... ۱۳
- ۱- اصول دستیابی به گندزدایی موفقیت آمیز ..... ۲۴
- ۲- روش مناسب نمونه برداری آب ..... ۳۰
- ۳- نوع لایه میکروبی موجود در شبکه لوله کشی آب مرغاری ..... ۳۲
- ۴- کیفیت جوجه: نکات مورد توجه در آزمایشگاه ..... ۳۸
- ۲ آنتی بیوتراپی (درمان با آنتی بیوتیک): مشخصات عمومی ..... ۴۶
- ۵- رنگ آمیزی گرم ..... ۴۹
- ۶- فلور میکروبی گوارشی و تنفسی طیور ..... ۵۱
- ۷- باکتری، سپتی سمی ..... ۵۴
- ۸- آزمایش قابلیت بازدارندگی سرم ..... ۵۴
- ۹- تأثیر متقابل بین آنتی بیوتیک‌ها و ایمنی: سازگاری آنتی بیوتیک‌ها با واکسیناسیون ..... ۵۸
- ۱۰- تعاریف MIC - MBC ..... ۶۰
- ۱۱- مکانیسم‌های باکتری شناسی مسئول تأثیر برهم افزایی (سینرژی) یا تأثیر متضاد (آنتاگونیسم) ..... ۶۴
- در کاربرد توأم آنتی بیوتیک‌ها ..... ۶۴
- ۱۲- پلاسمیدها و ترانسپوزون چیستند؟ ..... ۷۴
- ۱۳- کاربرد توأم آنتی بیوتیک‌ها و مقاومت: موافقان و مخالفان ..... ۷۶
- ۱۴- ظهور مقاومت: برخی از باکتری‌ها مقاوم‌تر از باکتری‌های دیگر هستند ..... ۷۸
- ۱۵- مکانیسم‌های باکتریایی کاهش دهنده مقاومت ..... ۷۹
- ۱۶- پارامترهای ضروری فارماکوکینتیک یک فرآورده دارویی ..... ۸۴
- ۱۶- ادامه: پارامترهای ضروری فارماکوکینتیک یک فرآورده دارویی ..... ۸۵
- ۱۷- جذب، دسترسی حیاتی ..... ۸۶
- ۱۸- مقررات حاکم بر انتقال آنتی بیوتیک‌ها از غشاءهای بیولوژیکی ..... ۸۷
- ۱۹- کاربرد توأم آنتی بیوتیک‌ها و فارماکوکینتیک: موافقان و مخالفان ..... ۹۰
- ۲۰- تغییرات در الگوی فارماکوکینتیک دارو در ارتباط با عملکرد حیوان ..... ۹۲
- ۲۱- الگوی فارماکوکینتیک و راهنمای درمانی برای آموکسی سیلین ..... ۹۴
- ۲۲- ضمایم چهارگانه مقررات محدوده حداکثر باقی مانده‌های دارویی (MRL) ..... ۹۸
- ۲۳- دوره منع مصرف برای موارد تجویز ذکر نشده در مجوز قانونی عرضه به بازار (Non-MLA) ..... ۹۹
- ۲۴- تعریف مسمومیت ..... ۱۰۱
- ۲۵- پیامدهای مصرف آب در درمان با سولفامید در جوجه‌ها (تجربه Ceva) ..... ۱۰۱
- ۲۶- مسمومیت نیتروفوران‌ها ..... ۱۰۲
- ۲۷- استفاده توأم آنتی بیوتیک‌ها و مسمومیت: موافقان و مخالفان ..... ۱۰۲
- ۲۸- حساسیت انواع مختلف طیور به آنتی بیوتیک‌ها ..... ۱۰۴
- ۲۹- موقعیت‌های وقوع حوادث ناشی از وجود آنتی بیوتیک‌ها در دان ..... ۱۰۶

- ۳۰- تأثیر افزودنی‌ها بر قابلیت انحلال کلر تتراسیکلین و آموکسی سیلین ..... ۱۰۸
- ۳۱- فارما کوتیک و فارما کوکی نیتیک ..... ۱۰۸
- ۳۲- سازگاری فیزیکی - شیمیایی دو فرآورده کولیستین و فلومه کوئین ..... ۱۱۰
- ۳ انتخاب و اجرای برنامه درمان با آنتی بیوتیک ..... ۱۱۱**
- ۳۳- نمونه‌ای از بیماری وابسته به چند عامل: اختلالات گوارشی در بوقلمون ..... ۱۱۴
- ۳۴- درمان با آنتی بیوتیک / پیشگیری با آنتی بیوتیک ..... ۱۱۷
- ۳۵- مخاطرات ناشی از درمان آنتی بیوتیکی با اثر باکترکشی در موارد سپتی سمی: شوک آندوتوکسیک ..... ۱۲۰
- ۳۶- هماهنگی خصوصیات فارما کوکی نیتیک با فرآیند عفونی: مقایسه فلومه کوئین با آموکسی سیلین ..... ۱۲۲
- ۳۷- درمان جوجه‌های گوشتی بوقلمون با تزریق توأم کولیستین - اسپیکتینوماسین ..... ۱۲۶
- ۳۸- نمونه‌ای از تجویز ضربان دار (PA - Pulsed administration) از طریق آب آشامیدنی: ..... ۱۲۹
- درمان کلی باسیلوزیس در طیور با آموکسی سیلین ..... ۱۲۹
- ۳۹- افزایش مصرف آب با تنظیم روشنایی، درجه حرارت و شوری آب (تجربه Ceva) ..... ۱۳۵
- ۴۰- لوازم ضروری برای درمان از طریق سیستم چرخشی آب آشامیدنی ..... ۱۳۸
- ۴۱- رابطه‌های بین وضعیت بالینی طیور و مصرف آب: مشاهدات صحرائی (فیلد)، ..... ۱۴۰
- ۴۲- مخاطرات و محدودیت‌های درمان با آنتی بیوتیک برای مرغان تخم‌گذار و مرغان مادر ..... ۱۴۶
- ۴۳- نمونه‌هایی از محاسبه نادرست دوزاز دارو ..... ۱۵۲
- ۴ باکتریولوژی بالینی ..... ۱۵۵**
- ۴۴- غلظت‌های حیاتی: نمونه آموکسی سیلین ..... ۱۶۰
- ۴۵- تفسیر حیاتی نتایج آنتی بیوگرام: برای آموکسی سیلین ..... ۱۶۸
- ۴۶- محاسبه MIC50 و MIC90 ..... ۱۷۴
- ۴۷- آمار MIC: اشریشیا کلی و سالمونلا ..... ۱۷۶
- ۴۸- نمونه‌ای از تأثیر وابسته به دوز و وابسته به زمان: فلومه کوئین ..... ۱۸۲
- ۴۹- نمونه‌ای از بررسی اثر برهم افزایی (سینرژی) با استفاده از پویایی / یاکی نیتیک با کتری کشی (با کتری ..... ۱۹۰

**RATIONAL  
ANTIBIOTHERAPY  
IN  
POULTRY FARMING**

*Written by:*

*Dr. Laurent MOGENET, CEVA SANTE' ANIMALE  
in collaboration with Dr. Didier FEDIDA, Cap Collaris;  
Dr. Pierre-Marie Borne; Dr Sylvain Comte;  
Dr. Clair Jacquinet*

*Translated by:*

*Dr. E. Zowghi*

# RATIONAL ANTIBIOTHERAPY

## Poultry Farming

پرورش صنعتی و متراکم طیور، خطر بروز بیماری‌های عفونی باکتریایی و ویروسی را افزایش می‌دهد و در نتیجه استفاده از روش‌های پیشگیری و درمان بیماری الزامی است. آنتی‌بیوتیک درمانی، شامل: تجویز آنتی‌بیوتیک به جاندارها، توقف رشد و گسترش باکتری‌ها در بدن و درمان قطعی یعنی عدم توانایی باکتری به رشد مجدد می‌باشد. کسب موفقیت درمان و بازگشت به سلامت مسلماً وابسته به رعایت اصول صحیح آنتی‌بیوتیک درمانی در طیور توسط دامپزشک می‌باشد.