مقاله تحقیقی
مجله تحقیقات دامپزشکی، ۱۳۹۶، دوره ۷۲، شماره ۱، ۷۱-۶۳
Journal of Veterinary Research. 72,1:63-71, 2017
Original Article

بررسی تغییرات علائم بالینی پس از درمان در گوساله‌های مبتلا به سپتی‌سمی تجربی با اشریشیا کلی

محمدرضا مخبر دزفولی[۱] صمد لطف‌اله‌زاده[۱] معصومه حیدری سورشجانی[۲*] محمد مهدی دهقان[۳] غلامرضا نیکبخت بروجنی[۴] زهره افتخاری[۵]
حمید توانایی‌منش[۱] سیروس صادقیان چالشتری[۱] میثم جانی[۶] مهدی عرب یارمحمدی[۶]

۱) گروه بیماری‌های داخلی دام‌های بزرگ، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲) مرکز ملی تشخیص، آزمایشگاه‌های مرجع و مطالعات کاربردی سازمان دامپزشکی کشور، تهران، ایران
۳) گروه جراحی و رادیولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران
۴) گروه میکروبیولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران
۵) مجتمع تولیدی تحقیقاتی انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
۶) دانش آموخته دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران

(دریافت مقاله: ۱۱ آبان ماه ۱۳۹۵، پذیرش نهایی: ۲۹ دی ماه ۱۳۹۵)

چکیده

زمینه مطالعه: کلی‌سپتی‌سمی اغلب یک بیماری کشنده حاد در نوزادان دام‌های مزرعه می‌باشد. علائم اولیه سپتی‌سمی غیراختصاصی است و از نشانه‌های بیماری‌های غیر عفونی یا بیماری‌های با عفونت موضعی مثل اسهال قابل تفریق نمی‌باشند. **هدف:** بررسی تغییرات علائم بالینی در گوساله دارای سپتی‌سمی تجربی با باکتری اشریشیاکلی سویه O111:H8. **روش کار:** در ۱۰ رأس گوساله نر هولشتاین پس از طی دوره سازگاری، سپتی‌سمی تجربی ایجاد و از ۲۴ ساعت قبل از سپتی‌سمی تا ۴۸ ساعت بعد از آن، ثبت علائم حیاتی و هفت معیار بالینی و کشت خون انجام و درمان از ۲۴ ساعت پس از ایجاد سپتی‌سمی شروع شد. **نتایج:** تغییرات رفلکس مکیدن و شوک معنی‌دار نبود. تغییرات اشتها، دهیدراسیون، رفتار عمومی، توانایی برخاستن و اسکور تام در گوساله‌های مورد مطالعه از قبل از ایجاد سپتی‌سمی تا ۲۴ ساعت پس از سپتی‌سمی و نیز تا ۲۴ ساعت پس از درمان معنی‌دار بود ($p<۰/۰۰۱$). تغییرات قوام مدفوع با شروع درمان معنی‌دار مشاهده شد ($p<۰/۰۴$). تعداد ضربان قلب (به ترتیب $p=۰/۰۴۰$ و $p=۰/۰۳۳$)، تعداد تنفس (به ترتیب $p=۰/۰۰۹$ و $p=۰/۰۰۱$) و دمای بدن (به ترتیب $p>۰/۰۰۱$ و $p=۰/۰۰۴$) تا ساعت ۲۴ پس از ایجاد سپتی‌سمی و تا ۲۴ ساعت پس از درمان تغییرات معنی‌داری داشتند. کشت خون جز در ساعت صفر و ۴۸، در همه موارد مثبت بود. **نتیجه‌گیری نهایی:** این مطالعه حاکی از آن است که علائم بالینی به دنبال سپتی‌سمی، به سرعت تغییرات نامطلوبی را نشان می‌دهند که بسته به آغاز درمان در زمان مناسب و داروی انتخاب شده تقریباً طی ۲۴ ساعت برطرف می‌گردد. بنابراین وجود یک سیستم هدفمند اسکوربندی بیماری در ارزیابی بالینی سپتی‌سمی، کمی‌سازی روند تغییرات و اثربخشی درمان مؤثر خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: سپتی‌سمی تجربی، اشریشیا کلی، علائم بالینی، گوساله

مقدمه

تلفات گوساله‌ها در روزهای ابتدای تولد در تمام نقاط جهان قابل توجه و از حساسیت ویژه‌ای برخوردار است. در ایران نیز تلفات گوساله‌های نوزاد از بدو تولد تا ۳ ماهگی نسبتاً سنگین و بالا است و در مواردی از ۲۰٪ هم تجاوز می‌کند (۱۷). سپتی سمی و باکتریمی یکی از علل عمومی بیماری و مرگ و میر در دام‌ها اعم از بالغین و نوزادان است و در نوزادانی از دام‌ها که در ۲۴ ساعت اولیه تولد دسترسی کافی به میزان مناسب آغوز نداشته‌اند، وقوع بیشتری دارد. عوامل فراوانی می‌توانند منجر به سپتی‌سمی و یا باکتریمی در دام‌ها شوند. در نوزادان مهمترین این عوامل شامل باکتری‌های گرم منفی مثل اشریشیاکلی و سالمونلاها است. اشریشیاکلی شایع‌ترین جرم جدا شده از جریان خون گوساله‌ها، بره‌ها و کره اسبان مبتلا به این عارضه می‌باشد (۲۴). این باکتری می‌تواند دو نوع بیماری در گوساله ایجاد کند: کلی‌سپتی‌سمی که در آن باکتری‌ها وارد جریان خون می‌شوند و از آنجا به اعضای داخلی راه می‌یابند و دیگری کلی‌باسیلوز روده‌ای که در آن باکتری‌ها در دیواره روده لوکالیزه می‌شوند. پاتوژنز این دو بیماری یکسان نیست و باکتری‌های مولد آن نیز کاملاً با یکدیگر متفاوت هستند. باکتری‌های مولد کلی‌سپتی‌سمی در خون و اعضای داخلی تکثیر یافته و برعکس، باکتری‌های مولد اسهال بیشتر در روده جای داشته و کمتر به اعضای دیگر و یا خون دست اندازی می‌کنند. با این حال ۳۰٪ از موارد مبتلا به اسهال کلی‌باسیلوزی دچار سپتی‌سمی نیز می‌باشند (۱۸،۲۴). کلی‌سپتی‌سمی در گوساله‌های با سن کمتر از ۲ هفته رخ می‌دهد و اغلب به صورت بیماری کشنده حاد همراه با علائم بالینی نمود می‌یابد که بسیار با عمل اندوتوکسین در ارتباط هستند. تب، افسردگی، ضعف و تاکی‌کاردی همراه با اسهال یا بدون آن از علائم اولیه بیماری است. هیپوترمی و زمین‌گیری ممکن است در عرض ۲۴ ساعت منجر به مرگ حیوان شود. مننژیت و پنومونی عموماً در گوساله‌ها و بره‌های مبتلا دیده می‌شود. باکتری بعد از سپتی‌سمی در مفاصل نوزاد موضعی شده و در نتیجه آرتریت همراه با تورم، درد، لنگش و خشک راه رفتن را در پی دارد (۲۷). از آنجا که کلی‌سپتی‌سمی برخی مواقع با اسهال همراه می‌باشد، عده‌ای آن را از عوارض کمپلکس اسهال

*) نویسنده مسئول: تلفن: ۰۲۱-۴۴۷۹۶۸۹۲، نمابر: ۰۲۱-۴۴۷۹۶۹۹۳ Email: Heidari_m90@ut.ac.ir

گوساله‌ها می‌دانند، گرچه پاتوژنز آن کاملاً از کلی‌باسیلوز روده‌ای متفاوت می‌باشد (۱۸).

دو عامل تعیین کننده برای وقوع کلی باسیلوز سپتی‌سمیک وجود دارد. اولین عامل، نارسایی کامل یا ناقص در انتقال ایمونوگلوبولین‌ها از طریق آغوز به نوزاد و عامل دوم قرار گرفتن چنین گوساله‌هایی در معرض کلی‌باسیل‌های مهاجم می‌باشد. این کلی‌باسیل‌ها، سروتیپ‌هایی هستند که توان حمله و تکثیر را در خون دارند و ابتدا باکتریمی ایجاد می‌کنند و در نهایت سبب سپتی‌سمی و اندوتوکسمی می‌شوند. گوساله‌هایی که ایمنی کافی به دست می‌آورند حتی در مواقعی که در معرض سوشهای مهاجم کلی‌باسیل قرار می‌گیرند، دچار کلی‌سپتی‌سمی نمی‌شوند (۱۵،۱۶،۲۲). درگیری اندام‌ها و دستگاه‌های چندگانه بدن، خصوصیت سپتی‌سمی نوزادی است و بررسی بالینی دقیق برای تعیین ناهنجاری‌ها لازم است. اگر گوساله‌ای از فرم سپتی‌سمیک رهایی یابد، در عرض یک هفته دچار شکل مزمن بیماری شده و به عبارت دیگر شواهد موضعی شدن پدیدار می‌شود. گاهی اوقات پلی آرتریت برجسته‌ترین نشانه بوده و ممکن است در گوساله‌هایی که به میزان کافی آغوز دریافت کرده‌اند، نیز اتفاق افتد. در یک سری ۳۲ تایی از موارد مننژیت در گوساله نوزاد، فراوانترین یافته بالینی خستگی (لتارژی)، انورکسی، از پا افتادگی و از دست رفتن رفلکس مکیدن، کودنی (stupor) و کما بود. اپیستوتونوس، تشنج، ترمور عضلانی و افزایش حساسیت به محرک‌ها با فراوانی کمتر دیده می‌شود. علی‌رغم درمان فشرده، میزان مرگ ومیر موردی ۱۰۰٪ بود و ضایعات نکروپسی در کالبدگشایی وجود داشت (۱۸،۲۱). علائم اولیه سپتی‌سمی مبهم و غیراختصاصی است و اغلب از نشانه‌های ناشی از بیماری‌های غیر عفونی و یا بیماری‌های با عفونت موضعی مثل اسهال قابل تفریق نمی‌باشند. همچنین کشت خون مثبت برای تأیید تشخیص سپتی‌سمی لازم است اما نتایج معمولاً ۷۲-۴۸ ساعت بعد به دست می‌آید و نتیجه منفی کاذب نیز متداول است. از طرفی چون باید سریعاً در برابر سپتی‌سمی اقدام نمود، عده زیادی از دامپزشکان قبل از تشخیص قطعی اقدام به درمان ضدباکتریایی می‌کنند (۱۸،۲۱). هیچ تست انفرادی آزمایشگاهی با اطمینان کامل، برای تشخیص زودهنگام سپتی‌سمی در نوزاد حیوانات مزرعه وجود ندارد.

با توجه به میزان شیوع سپتی‌سمی در گوساله‌ها و نیز اهمیت اقتصادی آن در دامپروری، شناخت بهتر نشانه‌های بالینی بیماری می‌تواند به دامپزشکان در تشخیص هر چه زودتر و بهتر، درک بهتر پاتوژنز آن و نیز تعیین پیش‌آگهی بیماری کمک کند. این مطالعه با هدف بررسی تغییرات علائم حیاتی در گوساله‌های تحت تزریق اشریشیا کلی سویه O111:H8 و ایجاد سپتی‌سمی تجربی انجام شده است. آنالیز داده‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۹/۰ و از طریق تست داده‌های تکراری ANOVA انجام و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد ($p<0/05$).

مواد و روش کار

تعداد ۱۰ رأس گوساله نوزاد سالم نر نژاد هولشتاین با وزن متوسط ۵۰±۵kg و سن متوسط ۱±۱۰ روز که در بدو تولد میزان کافی آغوز دریافت نموده بودند (هر یک از گوساله‌ها به میزان ۱۰٪ وزن بدن در ۶ ساعت ابتدایی تولد آغوز دریافت نموده باشند) از یکی از دامپروری‌های صنعتی شیری اطراف تهران با ظرفیت ۲۰۰۰ رأس گاو شیری دوشا که دارای شرایط مدیریتی و بهداشتی مناسبی بود، خریداری گردید. انتخاب گوساله‌ها در محل دامداری با توجه به میزان انتقال ایمنی پاسیو مادری براساس نتایج آزمایش کدورت سولفید روی و توتال پروتئین بود. همه گوساله‌های انتخاب شده در این مطالعه دارای نتیجه +۳ در آزمایش کدورت سولفات روی و پروتئین تام سرمی بیش از ۶g/dl بودند. احراز شرایط سلامت گوساله‌ها براساس معاینات بالینی (اخذ درجه حرارت، ضربان قلب و تنفس دام‌ها) و بررسی نمونه خون وریدی توسط آزمایشات مختلف آزمایشگاه‌های هماتولوژی و بیوشیمیایی بیمارستان آموزشی-پژوهشی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران به اثبات رسید. گوساله‌ها به منظور طی دوره سازگاری، به مدت ۱۰ روز پیش از القای سپتی‌سمی در بخش داخلی دام‌های بزرگ بیمارستان آموزشی-پژوهشی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران و در باکس‌های انفرادی فلزی نگهداری شدند. در طی دوره سازگاری بستر گوساله‌ها روزانه تعویض و تمام ظروف غذا خوری و آبخوری و کل سالن شستشو شد. گوساله‌ها روزانه ۲ وعده شیر کامل (در مجموع روزانه ۴l) دریافت می‌کردند و به طور دائم نیز به آب و کنسانتره (با ترکیب: ۴۰٪ جو، ۲۰٪ ذرت، ۱۹٪ سبوس، ۱۸٪ سویا، ۱/۵٪ مواد معدنی و ۱/۵٪ مکمل ویتامینی) دسترسی داشتند. برای ایجاد تجربی سپتی‌سمی در این مطالعه از تزریق وریدی باکتری اشریشیاکلی سویه O111:H8 که دارای ژن‌های بیان شده اینتیمین (Intimin) و توکسین شبیه شیگا ((Shigalike toxin STX)) بود، استفاده شد. به هر یک از گوساله‌های مورد مطالعه مقدار ۵ml از سوسپانسیون باکتری مورد نظر حاوی $1/5\times10^{9}$ Cfu باکتری به شکل داخل وریدی تزریق شد. بررسی بروز تظاهرات بالینی سپتی‌سمی توسط معاینه مرتب گوساله‌های تحت تزریق و به این شکل به انجام رسید: از ساعت تزریق تا ساعت ۸ پس از تزریق باکتری هر ۳۰ دقیقه یک بار، از ساعت ۸ تا ساعت۱۲ پس از تزریق باکتری هر یک ساعت یک بار، از ساعت ۱۲ تا ۲۴ پس از تزریق هر ۳ ساعت یک بار، و از ساعت ۲۴ تا ساعت ۴۸ هر ۶ ساعت یک بار.

در کلیه مشاهدات، علائم حیاتی دام در جداول مخصوص ثبت شده و اسکورهای بالینی مربوطه برای هر گوساله در هر زمان محاسبه و ثبت گردید. این سیستم بر پایه‌ی معیارهای ارزیابی شده بالینی است که به صورت انفرادی و برای هر یک از افراد سنجیده شده و برای به دست آوردن اسکور تام با هم جمع شدند. مؤلفه‌های اسکور بالینی طبق علائم اصلی ذکر شده در متون علمی و پژوهش‌های منتشر شده در این زمینه تعیین

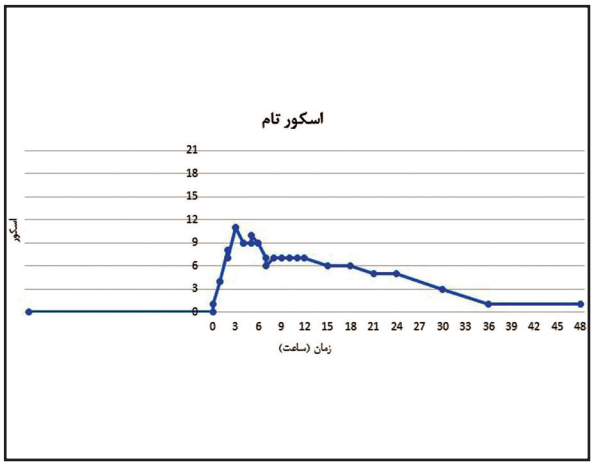
جدول ۱. سیستم اسکور بالینی برای سپتی‌سمی گوساله

پارامترها	اسکور	معیارها
اشتها	۰	طبیعی
	۱	اندکی کاهش یافته (<۵۰٪)
	۲	کاهش یافته (>۵۰٪)
	۳	بی اشتها
دهیدراسیون	۰	هیدراسیون طبیعی: گرفتن یک چین پوستی و چرخاندن آن به میزان ۹۰ درجه به مدت یک ثانیه، که بلافاصله پس از رها شدن به حالت اولیه برمی‌گردد.
	۱	دهیدراسیون خفیف (<۵٪): چین پوستی تا ۴ ثانیه باقی می‌ماند.
	۲	متوسط (۵ تا ۱۰٪): چین پوستی ۴ تا ۱۰ ثانی باقی می‌ماند.
	۳	شدید (>۱۰٪): چین پوستی بیشتر از ۸ ثانیه باقی می‌ماند.
قوام مدفوع	۰	طبیعی
	۱	نیمه جامد
	۲	مایع با ذرات جامد
	۳	مایع
رفتار عمومی	۰	طبیعی: گوساله قوی، هوشیار، واکنش نشان می‌دهد.
	۱	گنگ: گوساله آرام است، به آهستگی واکنش نشان می‌دهد، و/ یا حرکت دارد.
	۲	افسرده: گوساله گنگ است و به طور واضحی آهسته واکنش نشان می‌دهد.
	۳	خوابیده و بی‌حال یا کما
شوک	۰	وجود ندارد.
	۱	خفیف یا در مراحل اولیه: گنگ، کاهش تعداد ضربان قلب
	۲	متوسط یا پیشرفته: ضعف، غشای مخاطی کم رنگ/ خشک، الیگوری، سرد بودن انتهاهای بدن
	۳	شدید: ضربان سری و ضعیف، کاهش صداهای قلبی، کما
توانایی ایستادن	۰	طبیعی
	۱	قادر به ایستادن اما به سختی
	۲	بدون کمک قادر به ایستاده نیست.
	۳	از پا افتاده و ناتوان در ایستادن
رفلکس مکیدن	۰	دارد
	۳	ندارد
اسکور تام		
تعداد ضربان قلب		
تعداد تنفس		
دمای بدن		

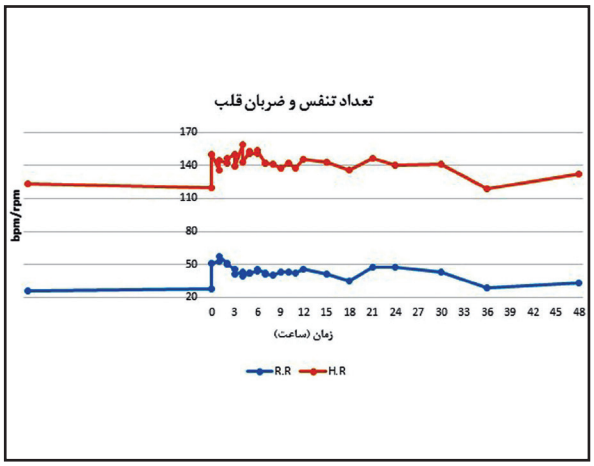
گردید (۲،۹،۲۱،۲۶). اسکوربندی بالینی در این مطالعه براساس معیارهای سنجش بالینی اشتها، دهیدراسیون، قوام مدفوع، رفتارعمومی، شوک، توانایی ایستادن و رفلکس مکیدن صورت گرفت. شرح معیارهای ذکر شده به تفصیل در جدول ۱ آمده است. کشت خون در ساعات صفر (قبل از تزریق باکتری)، ساعت ۸، ۱۵، ۲۴ و ۴۸ پس از تزریق باکتری انجام و بلافاصله در انکوباتور ۳۷° قرار داده شد. برای انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب جهت درمان سپتی‌سمی، آزمایش آنتی‌بیوگرام به روش انتشاری بر روی باکتری انجام شد و در نهایت آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم برای این مطالعه انتخاب شد. پس از بروز علائم بالینی، از ساعت ۲۴ پس از ایجاد سپتی‌سمی، درمان با آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم (۱ گرمی، شرکت داروسازی دانا، تهران، ایران) با دوز ۱۰mg/kg در گوساله، هر ۸ ساعت یک بار، به روش داخل وریدی و به مدت ۳ روز انجام شد.

نتایج

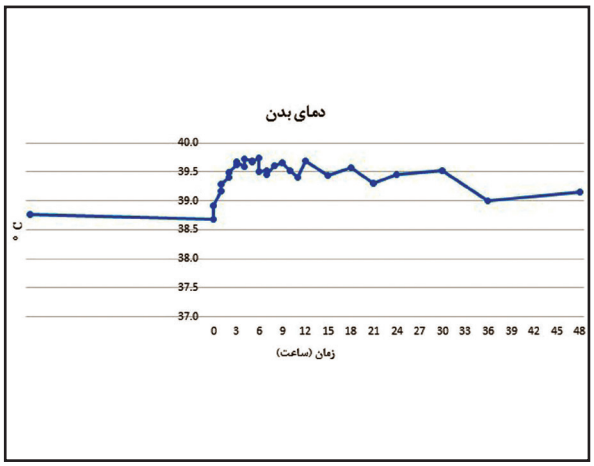
قبل از ایجاد سپتی‌سمی و تا ساعت صفر (زمان ایجاد سپتی‌سمی) اشتهای گوساله‌ها در حالت طبیعی (اسکور صفر) بود. بلافاصله پس از تزریق سوسپانسیون باکتری بی اشتهایی دام بروز یافت و تا ساعت ۱۸ پس از ایجاد سپتی‌سمی میانه اسکور ۲ برای آن به ثبت رسید. در ساعت ۲۱ و ۲۴ اشتها بهبود یافت و اسکور ۱ را نشان داد. با شروع درمان آنتی‌بیوتیکی از ساعت ۲۴، اسکور ثبت شده برای اشتها کاهش یافت و از ساعت ۳۰ تا ساعت



تصویر ۱. تغییرات اسکور تام بالینی در کلی‌سپتی‌سمی تجربی گوساله‌ها.



تصویر ۲. تغییرات تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس در کلی‌سپتی‌سمی تجربی گوساله‌ها.



تصویر ۳. تغییرات دمای بدن در کلی‌سپتی‌سمی تجربی گوساله‌ها.

۴۸ پس از ایجاد سپتی‌سمی، اشتهای گوساله‌ها طبیعی شده و اسکور صفر بود. در کل روند تغییرات اسکور اشتها از قبل از ایجاد سپتی‌سمی تا ساعت ۴۸ پس از ایجاد سپتی‌سمی (۲۴ ساعت پس از درمان) در آنالیز با آزمون فریدمن معنی‌دار بود ($p<0/001$). دهیدراسیون قبل از ایجاد سپتی‌سمی تا ساعت ۲ پس از ایجاد سپتی‌سمی طبیعی و در اسکور صفر بود. بیشترین اسکور میانه ثبت شده برای دهیدراسیون، اسکور ۲ و مربوط به ساعت ۳ تا ۳/۵ پس از ایجاد سپتی‌سمی بود. پس از آن وضعیت دهیدراسیون رو به بهبودی رفت و میانه آن تا ساعت ۲۴ پس از ایجاد سپتی‌سمی ۱ بود. روند تغییرات وضعیت دهیدراسیون در گوساله‌ها از قبل از ایجاد سپتی‌سمی تا ۲ ساعت پس از آن معنی‌دار تشخیص داده شد ($p<0/001$). با شروع درمان وضعیت دهیدراسیون کاملاً به حالت طبیعی برگشت و این تغییر معنی‌دار بود ($p=0/006$). مدفوع گوساله‌ها از ساعت ۱/۵ پس از ایجاد سپتی‌سمی به سمت غیرطبیعی رفت و تا ساعت ۲۴ پس از تزریق، میانه ۱ برای آن به ثبت رسید ولی این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p>0/05$). اما با شروع درمان مدفوع به حالت طبیعی بازگشت و روند تغییرات معنی‌دار تشخیص داده شد ($p<0/04$). با شروع سپتی‌سمی، حالت طبیعی گوساله‌ها به سمت افسردگی و بی‌حالی پیش رفت و رفتار عمومی گوساله‌ها از ساعت ۲/۵ تا ۵ پس از ایجاد سپتی‌سمی در بیشترین اسکور خود بوده و میانه ۲ برای آن به ثبت رسید. از ساعت ۵/۵ تا ساعت ۲۴ پس از ایجاد سپتی‌سمی، اسکور رفتار عمومی یک بود که روند این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار تشخیص داده شد ($p<0/001$). با شروع درمان آنتی‌بیوتیکی تا ساعت ۴۸ (۲۴ ساعت پس از درمان) رفتار عمومی گوساله‌ها به حالت طبیعی بازگشت و این تغییر معنی‌دار بود ($p<0/001$). گوساله‌های مورد مطالعه، در هیچ یک از مراحل سپتی‌سمی تجربی دچار شوک نشدند. گوساله‌ها در طی مطالعه و بویژه از ساعت اول پس از ایجاد سپتی‌سمی دچار ضعف و ناتوانی نسبی در برخاستن شدند و اسکور میانه ۱ از ساعت اول تا ساعت ۲۱ پس از ایجاد سپتی‌سمی برای آن‌ها ثبت گردید. از ساعت ۲۴ تا پایان مطالعه، اسکور توانایی ایستادن طبیعی (صفر) بود. روند تغییرات توانایی ایستادن گوساله‌ها قبل از ایجاد سپتی‌سمی تا ساعت ۲۴ پس از ایجاد سپتی‌سمی، و تا ساعت ۴۸، (۲۴ ساعت پس از درمان) معنی‌دار بود ($p<0/001$). رفلکس مکیدن در گوساله‌ها پیش از ایجاد سپتی‌سمی تجربی تا ساعت ۲ پس از تزریق طبیعی و در حد صفر بود. از ساعت ۲/۵ تا ساعت ۱۲ پس از ایجاد سپتی‌سمی، اسکور میانه ثبت شده برای رفلکس مکیدن ۳ بود و از ساعت ۱۲ به بعد کاهش یافت و از ساعت ۱۵ تا پایان مطالعه صفر بود. با این حال تغییرات موجود از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/1$). اسکور تام (مجموع سایر اسکورها) تا لحظه تزریق باکتری و ایجاد سپتی‌سمی تجربی صفر بود. از ۳۰ دقیقه پس از ایجاد سپتی‌سمی اسکور تام افزایش یافت و در ساعت ۳۶ پس از ایجاد سپتی‌سمی شروع به کاهش کرد و تا پایان مطالعه نیز صفر بود. بیشترین میانه اسکور تام ثبت شده، ۱۱ و مربوط به ساعت ۳ بود. البته بیشترین اسکور ثبت شده در یکی از گوساله‌هایی که مطالعه را به پایان رساندند، ۱۶ و در ساعت ۵ پس از ایجاد سپتی‌سمی بود. تغییرات اسکور تام از پیش از ایجاد سپتی‌سمی تجربی تا ساعت ۲۴ و تا ساعت ۴۸ (۲۴ ساعت پس از درمان) معنی‌دار بود ($p<0/001$) (تصویر ۱).

تعداد ضربان قلب از ۳۰ دقیقه پس از ایجاد سپتی‌سمی تجربی افزایش

مشخصی نشـان داد و بیشترین میانگین ثبت شده ۱۱۶ ضربه در دقیقه و مربوط به ساعت ۴ پس از ایجاد سپتی‌سمی بود. تعداد متوسط ضربان قلب در سـاعت ۳۶ مطالعه، به تعداد ضربان قلب در هنگام ایجاد سپتی‌سـمی تجربی برگشـت (تصویر ۲). تغییرات موجود از قبل از ایجاد سپتی‌سمی تا ساعت ۲۴ پس از آن (p=۰/۰۴۰) و تا ساعت ۴۸ مطالعه (۲۴ ساعت پس از درمان) (p=۰/۰۳۳) معنی‌دار تشخیص داده شد. تعداد تنفس نیز از ۳۰ دقیقه پس از ایجاد سپتی‌سـمی به سـرعت افزایش یافت و از ساعت ۳۶ پس از ایجاد سپتی‌سمی به حالت طبیعی برگشت. بیشترین میانگین تعداد تنفس در ساعت ۲ پس از ایجاد سپتی‌سمی تجربی و به تعداد ۵۱ حرکت در دقیقه به ثبت رسید که روند تغییرات موجود تا ساعت ۲۴ پس از ایجاد سپتی‌سمی (p=۰/۰۰۹) و تا سـاعت ۴۸ پس از ایجاد سپتی‌سـمی تجربی، (۲۴ ساعت پـس از درمان) (p=۰/۰۰۱) معنی‌دار بود (تصویر ۲). میانگین درجه حرارات رکتومی بدن در هنگام تزریق سوسپانسـیون باکتری در گوساله‌های مورد مطالعـه، ۳۸/۷°C بـود. ۳۰ دقیقه پس از ایجاد سپتی‌سـمی درجه حرارت رکتومی به سرعت بالا رفته و مجدداً در ساعت ۳۶ پس از ایجاد سپتی‌سمی (۱۲ ساعت پس از شروع درمان) به ۳۹°C برگشت. بیشترین متوسط دمای ثبت شده ۳۹/۷°C و بین ساعات ۳/۵ تا ۶ پس از ایجاد سپتی‌سمی بود. روند تغییرات دمای رکتومی در گوسـاله‌ها از زمان ایجاد سپتی‌سـمی تجربی تا سـاعت ۲۴ پس از آن (p<۰/۰۰۱) و تا ساعت ۴۸ مطالعه (۲۴ ساعت پس از درمان) (p=۰/۰۰۴) معنی‌دار بود (تصویر ۳). کشـت خون در ساعت‌های صفر، ۸، ۱۵، ۲۴ و ۴۸ پس از ایجاد سپتی‌سمی تجربی انجام شد که نتیجه تمام کشت‌های خون تا ساعت ۲۴ مثبت و در ساعت صفر و ۴۸ منفی بود.

بحث

کلی‌سپتی‌سـمی عمدتاً در اثر باکتری‌های گرم منفی ایجاد می‌شود. اندوتوکسین آزاد شده از باکتری با ماکروفاژها اتصال برقرار می‌کند که بیان ژن‌های التهابی، آزاد شـدن سیتوکین‌ها و سـایر واسطه‌های التهابی را به دنبال دارد. ماحصل این روند، اثرات ناخواسته متعددی است که در صورت عدم کنترل به علائم سیستمیک سپتی‌سمی منجر می‌شود (۱۹). تظاهرات بالینی بیماری نتیجه اثر پاتوژن‌ها بر مونوسـیت‌ها و لنفوسیت‌هاسـت که سـندروم پاسخ التهابی سیستمیک را به راه می‌اندازند. فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF-α) با سپتی‌سمی گوساله‌ها و کره‌اسب‌ها ارتباط دارد و غلظت آن با شدت علائم بالینی مرتبط است. اتساع و افزایش نفوذپذیری عروق و فعالسازی آبشار انعقادی، حاصل از آزادسازی واسطه‌های التهابی و پیش‌التهابی، کاهش خونرسـانی را به بسیاری از اندام‌های حیاتی در پی دارد (۳،۲۲). دستگاه قلبی- عروقی در پاسخ به این مسئله با افزایش تعداد ضربان قلب، خونرسـانی به بافت‌ها را حفظ می‌کند. تعداد ضربان قلب بالا در گوساله‌های مبتلا به سپتی‌سمی را می‌توان به دپرسیون عملکرد قلب نیز نسبت داد؛ بنابر تحقیقات صورت گرفته، ۵۰٪ از موارد سپتی‌سمی با آسیب قلبی- عروقی (بویژه میوکارد) همراه است که در صورت عدم درمان مناسب، به شدت بر سلامتی عمومی دام و رشد و وزن‌گیری آن در آینده اثر خواهد گذاشـت (۸). چنانکه ذکر شـد، افزایش نفوذپذیری عروق و اتساع عروقی ناشی از اثر واسطه‌های التهابی و پیش‌التهابی مختلف و متابولیت‌هایی چون متابولیت‌های آبشار اسید آراشیدونیک، در نهایت دپرسیون عملکرد قلب و عروق و اختلال در اعمال متابولیسم بدن از مهمترین عواقب شوک سپتیک اسـت که منجر به هیپوولمی، هیپوتانسیون و نارسایی تنفسی می‌گردد. از طرفی همزمان با کاهش خونرسـانی بافتی، اکسیژن رسانی به بافت‌ها نیز با اشـکال روبرو می‌شود و در جبران آن تعداد تنفس افزایش می‌یابد (۱۸). برخی از گوساله‌های دارای اسیدوز متابولیک ناشی از هیپوکسمی و کاهش تهویه ریوی، دچار اختلال تنفسـی می‌شوند (۱۱) که ممکن است اثر خود را به شـکل افزایش جبرانـی تعداد تنفس اعمال کنـد. Kinsbergen و همکاران نیز در سال ۱۹۹۴ مشاهده کردند که تعداد تنفس یک ساعت بعد از تزریق تجربی اندوتوکسـین افزایش یافت و تا ۴-۳ ساعت بعد به طول انجامید (۱۳).

التهاب عمومی در خلال سپتی‌سمی و اندوتوکسمی مستقیماً سیستم اعصاب مرکزی را تحریک کرده و بر مرکز تنظیم دما در مغز اثر می‌گذارد (۱۲). با اینکه واکنش دمایی در مطالعه حاضر به شکل افزایش دمای بدن بود، نکته حائز اهمیت آن است که با وجود دمای بالا در ابتدای سپتی‌سمی، با پیشرفت بیماری به سمت مرگ، گوساله ضعیف شده و به سرعت دما به زیر حد نرمال افت می‌کند (۵،۱۸،۲۱). تغییرات شدید دمای بدن را می‌توان به اختلال در اعمال متابولیسـم بدن نسبت داد. در مطالعه حاضر میانگین درجه حرارت رکتومی گوسـاله‌های تحت تزریق باکتری اشریشـیاکلی در سـاعت ۲۴ پس از سپتی‌سـمی به ۳۹/۷°C افزایش یافت و این افزایش تا ساعت ۴۸ مطالعه ادامه داشت. البته با شروع درمان آنتی‌بیوتیکی، میانگین درجه حرارت رکتومی به شـدت تنزل نموده و در سـاعت ۳۶ پس از ایجاد سپتی‌سـمی تجربی (۱۲ ساعت پس از شـروع درمان) به ۳۹°C رسید. به طـور کلی می‌توان گفـت که افزایش درجه حرارت رکتومی گوسـاله‌های مبتلا به سپتی سمی تجربی در مطالعه حاضر از جمله اولین تغییرات بالینی مشاهده شده نبود، به این معنی که ترتیب وقوع تغییرات بالینی به صورت تغییرات مشـخص در تعداد تنفس، تعداد ضربان قلب و دمای بدن و دیگر معیارهای بالینی بود. در سایر بررسی‌ها نیز گوساله‌های درگیر با سپتی‌سمی از خود واکنش تب‌زا نشان دادند ولی در همین تحقیقات عنوان شده است که سپتی‌سـمی همیشه با تب همراه نیست، به عبارت دیگر درجه حرارت رکتومی معیار حساسی از عفونت است اما اندازه عفونت را مشخص نمی‌کند (۵). در مطالعه Thomas و همکاران در سال ۲۰۰۴ نیز ۳۲٪ از گوساله‌های دچار سپتی‌سـمی تب‌دار بودند. سپتی‌سمی تجربی در مطالعه Balloue و همکاران در سال ۲۰۱۱ نیز به افزایش دما (۴۰/۳°C) در ۱۲ ساعت پس از ایجاد سپتی‌سمی منجر شد. دستگاه عصبی خودمختار تعداد ضربان قلب،

تعداد تنفس و دمای بدن و سایر اعمال فیزیولوژیک دخیل در حفظ محیط داخلی بدن را کنترل می‌کند. به هنگام واکنش‌های التهابی، دستگاه عصبی اتونومیک و سیستم ایمنی به طور نزدیکی با هم در ارتباط دارند. اصلی‌ترین مسیر رابط بین آن‌ها محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنرژیک و دستگاه عصبی اتونومیک است. سلول‌های ایمنی می‌توانند میانجی‌گرهای عصبی را تولید و ترشح کنند که سیگنال‌های شبکه عصبی-اندوکرین-ایمنی محسوب شده و به عنوان گیرنده‌های اختصاصی بیان می‌شوند(۶). بنابراین بروز بیرونی این روندهای داخلی به شکل افزایش تعداد ضربان قلب و تنفس و تغییرات دمایی در جهت کاهش و یا افزایش است. مرور پژوهشهای دیگر در این زمینه بیانگر آن است که پارامترهای مورد استفاده در معاینه بالینی (ضربان قلب، تعداد تنفس و دمای مقعدی) نتوانسته‌اند برای پیشگویی باکتریمی راهگشا باشند (۹).

در مطالعه حاضر با پیشرفت بیماری تمایل دام‌ها برای خوردن و نوشیدن کاهش یافت. در مطالعات دیگر نیز بی‌اشتهایی به عنوان یک علامت معمول در گوساله‌های سپتی‌سمیک گزارش شده است (۲۶). Gerros و همکاران در سال ۱۹۹۳ طی یک مطالعه بر روی اندوتوکسمی تجربی نشان دادند که بیشترین بی‌اشتهایی ۳ ساعت پس از تزریق اندوتوکسین بوده است (۱۰) که البته با نتایج مطالعه حاضر در توافق است. در سپتی‌سمی، با پیشرفت سپتی‌سمی به سمت اندوتوکسمی، تکی‌کاردی، هیپوترمی خفیف و ضعف عضلانی نیز دیده می‌شود (۱۸). گوساله‌های مورد مطالعه نیز با شروع تظاهرات بالینی سپتی‌سمی، کمتر به تحریکات خارجی واکنش نشان می‌دادند و رفلکس مکیدن نیز مختل گردید. فقدان رفلکس مکیدن توسط محققین دیگر نیز گزارش شده است. در مطالعه Lofsted و همکاران در سال ۱۹۹۹، ۹۱/۸٪ از گوساله‌های سپتی‌سمیک در مقایسه با گوساله‌های کنترل فاقد رفلکس مکیدن بودند. زمان مشاهده فقدان رفلکس مکیدن در مطالعه حاضر نیز با سایر مطالعات (۲۶،۱۴،۱۰) توافق داشت. علاوه بر این در مطالعه Thomas در سال ۲۰۰۴، بیش از ۵۰٪گوساله‌های سپتیک رفلکس مکیدن نداشتند. تشدید وضعیت اسیدوز متابولیک با فقدان یا کاهش رفلکس مکیدن همراه بوده است (۱۸). تغییرات قوام مدفوع در مطالعه تجربی حاضر شدید نبود و تغییرات قوام مدفوع به شکل اسهال که در اکثر موارد کلی‌سپتی‌سمی طبیعی در مزرعه مشاهده می‌گردد (اسهال زرد و آبکی و تا حدی حاوی موکوس) در این مطالعه دیده نشد (۲۶،۲۳،۲۲،۲۱،۱۸). در مطالعه Quigley و Drew در سال ۲۰۰۰، آنتی‌بیوتیک خوراکی و پلاسمای حیوانی در گوساله‌های شیری که با اشریشیاکلی مواجهه داشتند، نتوانست بر قوام مدفوع اثر بگذارد اما وضعیت دام، اسکور هیدراسیون، و وزن‌گیری را بهبود بخشید و میزان مرگ و میر کلی را کاهش داد (۱۹). در مطالعه حاضر، اوج علائم بیماری در ۲۴ ساعت اول بود و با شروع درمان بهبودی نسبی در حال عمومی مشاهده گردید. در مطالعه حاضر اوج علائم بالینی کلی‌سپتی‌سمی تجربی، در ۱۲ ساعت اول مشاهده شد. در اشکال فوق حاد کلی‌سپتی‌سمی، دوره بالینی بیماری ممکن است کمتر از ۶ تا ۸ ساعت باشد. بر خلاف کلی‌باسیلوز روده‌ای، دهیدراسیون مشخصه فرم سپتی‌سمیک کلی‌باسیلوز نیست (۲۶،۲۳،۲۲،۲۱،۱۸). نتایج بدست آمده در توافق با مطالعات دیگر بود که عنوان می‌کنند شدت علائم سپتی‌سمی در ۲۴ ساعت اول در بیشترین حد خود است (۱۸). Smith و Hall در سال ۱۹۶۸، طی تجربه‌ای سویه O۷۸ :K۸۰ باکتری اشریشیاکلی را به شکل داخل وریدی به گوساله‌ها تلقیح نمودند و پس از القای بیماری تغییراتی سریع در وضعیت بالینی گوساله‌ها که برای ۵-۱ ساعت نیز به طول انجامید، مشاهده نمودند (۲۵). مطالعات نشان می‌دهند بیش از آنکه هر یک از اسکورهای بالینی به تنهایی نشان‌دهنده اهمیت ارزیابی بالینی یک گوساله باشد، اسکور بالینی تام با شدت باکتریمی و سپتی‌سمی مرتبط است (۸).

در بسیاری از موارد، تشخیص احتمال کلی‌سپتی‌سمی در بالین بر پایه تظاهرات علائم بالینی است اما همچنان کشت خون به عنوان آزمایشی برای تأیید تشخیص سپتی‌سمی اهمیت دارد (۲۶،۲۱). عواملی چون استفاده قبلی از آنتی‌بیوتیک‌ها، تعداد باکتری موجود در خون و دوره ابتلا به بیماری همواره در نتایج کشت خون مؤثر است و همواره باید با نتایج منفی کشت خون با احتیاط برخورد نمود (۲۶،۲۳،۱۸). در مطالعه حاضر نیز با شروع درمان آنتی‌بیوتیکی از ساعت ۲۴ پس از ایجاد سپتی‌سمی تجربی، نتیجه کشت خون در ساعت ۴۸ منفی شد. تجویز آنتی‌بیوتیک با از بین بردن بقایای پاتوژن زنده در بدن، مانع از جای‌گیری آن در سایر اندام‌ها از جمله مفاصل شده و در بازیابی توانایی سیستم ایمنی برای بهبود وضعیت عمومی بیمار سهیم است. تجویز وریدی آنتی‌بیوتیک نیز در اثرگذاری بیشتر درمان نقش دارد. در مطالعه‌ای از ۳۱٪ کشت خون گوساله‌ها و در مطالعه دیگری از خون ۲۴٪ از گوساله‌های بیمار و صفر درصد از گوساله‌های کنترل باکتری جدا گردیده است. باکتری‌هایی که از کشت خون گوساله‌ها در این دو مطالعه به دست آمده است شامل اشریشیاکلی (۵۱٪)، سایر باکتری‌های گرم منفی (۲۵/۵٪)، گرم منفی‌های بی‌هوازی (۵/۹٪)، گرم مثبت‌های کوکسی شکل (۱۱/۸٪) و گرم مثبت‌های میله‌ای (۵/۹٪) بود (۲۰). در مطالعه حاضر نیز سویه O۱۱۱:H۸ باکتری اشریشیاکلی از نمونه‌های خون جدا شد.

کلی‌سپتی‌سمی عامل غالب بیماری و مرگ در ۱۰ روز اول زندگی گوساله‌های نوزاد است و بدیهی است که در نبود یک درمان فوری و مؤثر این بیماری به سرعت پیشرفت می‌کند و معمولاً کشنده است. در کل درمان کلی‌سپتی‌سمی با سه هدف کنترل عفونت، تخفیف پاسخ‌های التهابی و حمایت از بیمار در مرحله بحرانی بیماری صورت می‌گیرد (۱۱،۲۱). علاوه بر حضور اشریشیاکلی در کشت خون گوساله‌های دچار سپتی‌سمی، به علت جدا شدن سایر باکتری‌ها و از جمله باکتری‌های گرم مثبت توصیه کلی استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌باشد. آنتی‌بیوتیک تأیید شده در دام‌ها باید هرچه زودتر و به منظور به حداقل رساندن تعداد باکتری‌های موجود در گردش خون و نیز از بین بردن پاتوژن‌های جایگزین شده در

اندام‌ها تجویز گردد. گزینش آنتی‌بیوتیک و دوز آن به فاکتورهای زیادی از جمله ترجیح دامپزشـک و تجربه‌های قبلی بستگی دارد (۴). عقیده بر این است که بهترین راه تجویز آنتی‌بیوتیک، شکل وریدی آن است. در عمل، سفالوسپورین‌های نسل سوم و چهارم، آمپی‌سیلین سدیم و فلورفنیکل در کنترل سپتی‌سمی مؤثر بوده‌اند (۱۱،۲۱). سفتازیدیم آنتی‌بیوتیکی از دسته سفالوسـپورین‌ها و متعلق به نسل سوم اسـت که در برابر باسیل‌های گرم منفی حساس (مانند اشریشیاکلی، گونه‌های پروتئوس، کلبسیلا، انتروباکتر و سـالمونلا)، و پاتوژن‌هـای گرم مثبـت (گونه‌های اسـتافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس) فعال اسـت و در مقابل زودوموناس ایروژنوزا بسیار فعال محسوب می‌شود. فارماکوکینتیک سـفتازیدیم در بسیاری از حیوانات و از جمله حیوانات مزرعه مثل گاو، گوساله و گوسفند گزارش شده است(۱،۲۳). سفتازیدیم از گروه بتا لاکتام و از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف است که از نظر فارماکولوژیکی مشابه پنی‌سیلین بوده و مانع از تشکیل دیواره سلولی می‌گردد (۱). در هنگام کاربرد آنتی‌بیوتیک‌ها و سـایر عوامل ضدمیکروب الگوهای مقاومت ضدمیکروبی در یک فارم خاص را نیز باید مدنظر داشت. با این حال بهترین راه انتخاب براساس آنتی‌بیوگرام است. ترکیب چند عامل ضدمیکروبی می‌توانند طیف فعالیت درمـان ضدمیکروب را افزایش دهد. با شناسـایی پاتوژن‌ها و الگوی حساسـیت آن به آنتی‌بیوتیک‌ها (که برای هر فارم باید به طور جداگانه انجام شـود)، مناسب‌ترین آنتی‌بیوتیک برای بیماری مورد نظر در فارم انتخاب می‌شود(۴) و بروز مقاومت ضدمیکروبی و متعاقباً بالا رفتن هزینه درمانی در آینده جلوگیری به عمل می‌آید.

نتیجه‌گیری: علائم بالینی اصلی‌ترین ابزار دامپزشکان برای تشخیص کلی‌سپتی‌سمی و شروع درمان در گوساله‌های نوزاد است. تفسیر صحیح و هوشـمندانه تغییرات علائم بالینی با توجه به درجه اهمیت آن‌ها، در کنار تأیید آزمایشگاه، تشخیص را دقیق‌تر می‌سازد. کلی‌سپتی‌سمی تجربی در گوساله‌ها نشان داد که علائم بالینی به سرعت تغییرات نامطلوبی را نشان می‌دهند که بسته به آغاز درمان در زمان مناسب و داروی انتخاب شده تقریباً طی ۲۴ ساعت برطرف می‌گردد. آنتی‌بیوتیک مؤثر علیه پاتوژن، دوز مؤثر و روش صحیح تجویز آن اثر انکارناپذیری در دستیابی به نتیجه مطلوب دارد. بنابراین وجود یک سیسـتم هدفمند اسکوربندی بیماری در ارزیابی بالینی سپتی‌سمی، کمی‌سازی روند تغییرات و نیز احتمال اثربخشی درمان مؤثر خواهد بود (۲،۹).

تشکر و قدردانی

نویسـندگان مقاله از معاونت پژوهشـی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهـران جهت همکاری در به انجام رسـیدن این پژوهش تقدیر و تشـکر می‌نمایند.

References

1. Abo-El-Sooud, K., Tohamy, M.A. (2011) Comparative pharmacokinetics and milk concentration of ceftazidime in healthy and mastitic goats. Insight Pharmaceutical Sciences. 1: 11-17.
2. Amrine, D.E., White, B.J., Larson, R., Anderson, D.E., Mosier, D.A., Cernicchiaro, N. (2013) Precision and accuracy of clinical illness scores, compared with pulmonary consolidation scores, in Holstein calves with experimentally induced Mycoplasma bovis pneumonia. Am J Vet Res. 74: 310-315.
3. Ballou, M.A., Cobba, C.J., Hulberta, L.E., Carroll, J.A. (2011) Effects of intravenous *Escherichia coli* dose on the pathophysiological response of colostrum-fed Jersey calves. Vet Immunol Immunopathol. 141: 76-83.
4. Bisalla, M., Bi-Allah, M.B., Nnadiwa, F.O. (2011) Some haemato-biochemical parameters of sheep pre-treated with levamisole and transported by road. Vet. Res. 4: 81-84.
5. Biziulevicius, G.A., Kislukhina, O.V., Zukaite, V., Normantiene, T., Arestov, I.G. (2002) Stimulation of microbial autolytic system by tryptic casein hydrolysate. Int J Antimicrob Agents. 20: 361-365.
6. Chen, X., Yin, Y., Zhang, J. (2011) Sepsis and immune response. World J Emerg Med. 2: 88-92.
7. Favory, R., Neviere, R. (2006) Bench-to-bedside review: Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. Critical Care. 10: 1-6.
8. Fecteau, G., Fairbrother, J.M., Higgins, R., Van Metre, D.C., Paré, J., Smith, B.P., Holmberg, C.A., Jang, S. (2001) Virulence factors in *E. coli* isolated from blood of bacteremic neonatal calves. Vet Microbiol. 78: 241-249.
9. Fecteau, G., Pare, J., Van Metre, D.C., Smith, B.P., Holmberg, C.A., Guterbrook, W., Jang, S. (1997) Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. Can Vet J. 38: 101-104.
10. Gerros, T.C., Semrad, S.D., Proctor, R.A., LaBorde, A. (1993) Effect of dose and method of administration of endotoxin on cell media-

tor release in neonatal calves. Am J Vet Res. 54: 2121- 2127.

11. Giamarellos-Bourboulis, E.J., Poulaki, H, Kostomitsopoulos, N., Dontas, I., Perrea, D., Karayannacos, P.E., Giamarellou, H. (2003) Effective immunomodulatory treatment of *Escherichia coli* experimental sepsis with thalidomide. Antimicrob Agents Chemother. 47: 2445-2449.
12. Givalois, L., Dornand, J., Mekaouche, M., Solier, M.D., Bristow, A.F., Ixart, G., Siaud, P., Assenmacher, I., Barbanel, G. (1994) Temporal cascade of plasma level surges in ACTH, corticosterone, and cytokines in endotoxin-challenged rats. Am J Physiol. 267: 164-170.
13. Kinsbergen, M., Bruckmaier, R.M., Blum, J.W. (1994) Metabolic, endocrine and hematological responses to intravenous *E. coli* endotoxin administration in 1-week- old calves. 41: 530-547.
14. Lofstedt, J., Dohoo, I.R., Duizer, G. (1999) Model to predict septicemia in diarrheic calves. J Vet Intern Med. 13: 81-88.
15. Lotfollahzadeh, S., Mokhber Dezfouli, M.R., Khazraei Nia, P., Tajik, P., Alidadi, N., Farshadi, H. (2003) Evaluation of influence of two methods of artificially feeding colostrum on serum gammaglobulin concentrations of neonatal calves. J. Vet. Res. 58: 79-82.
16. Mohri, M., Poorkabir, M.A., Hassani Tabatabai, A.M., Mokhber Dezfouli, M.R. (1999) Seasonal variation of serum total protein and gammaglobulin level of neonatal calves in a dairy farm of Tehran suburb. J Vet Res. 54: 25-30.
17. Mokhber-Dezfouli, M.R. (2007) Cow Calf health and Diseases. (1st ed.) University of Tehran Press, Tehran, Iran.
18. Nouri, M., Rasooli, A. (2011) Pathophysiology of Gastrointestinal and Respiratory Diseases in the Calf. (1st ed.) Shahid Chamran University Press, Ahvaz, Iran.
19. Quigley III, J.D., Drew, M.D. (2000) Effects of oral antibiotics or bovine plasma on survival, health and growth in dairy calves challenged with *Escherichia coli*. Food Ag Immunol. 12: 311-318.
20. Rabbani, M., Zahraie-Salehi, T., Mokhber Dezfouli, M.R., Rezazadeh, F., Yoosefi-Ramandi, A., Bahonar, A.R. (2007) Detection of anti-E.coli, rotavirus and corona virus antibodies in sera samples of diarrheic and normal calves under 1 month of age. J Vet Res. 62: 145-149.
21. Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W., Constable, P.D. (2007) Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. (10th ed.) Elsevier Health Sciences, Philadelphia, USA.
22. Rezazadeh, F., Mokhber Dezfouli, M.R., Khaki, Z., Zahraei-Salehi, T., Rabani, M., Morshedi, A., Nabian, S., Rahbari, S., Bahonar, A.R. (2004) Clinincal, biochemical and microbiological findings of calves diarrhea in a dairy herd in Suburb of Tehran. J Vet Res. 59: 301-308.
23. Sharma, S.K., Ul Haq, Sh.A. (2012) The pharmacokinetics of ceftazidime in *E. coli* lipopolysaccharide induced febrile buffalo calves. Vet Arhiv. 82: 555-565.
24. Smith, B.P. (2009) Large Animal Internal Medicine. (4th ed.) Mosby Elsevier, Missouri, USA.
25. Smith, H.W., Halls, S. (1968) The experimental infection of calves with bacteriaemia-producing strains of *Escherichia coli*: the influence of colostrum. J Med Microbiol. 1: 61-78.
26. Thomas, E., Roy, O., Skowronski, V., Zschiesche, E., Martin, G., Böttner, A. (2004) Comparative field efficacy study between cefquinome and gentamicin in neonatal calves with clinical signs of septicaemia. Revue Méd Vét. 155: 489-493.
27. Zahraie-Salehi, T., Shayegh, J. (2008) Veterinary Microbiology and Microbial Disease. (2nd ed.) University of Tehran Press, Tehran, Iran.

Changes in clinical signs after treatment in calves with experimental colisepticemia with *Escherichia coli*

Mokhber Dezfouli, M.R.[1], Lotfollahzadeh, S.[1], Heidari Sureshjani, M.[2*], Dehghan, M.M.[3], Nikbakht, Gh.R.[4], Eftekhari, Z.[5], Tavanaeimanesh, H.[1], Sadeghian Chaleshtori, S.[1], Jani, M.[6], Arab Yarmohammadi, M.[6]

[1]*Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine University of Tehran, Tehran, Iran*

[2]*Department of Dignostic Microbiology, Iran Veterinary Organization, Central Veterinary Laboratory, Tehran, Iran*

[3] *Department of Surgery and Radiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran*

[4]*Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran*

[5]*Research & Production Complex Institute of Pasteur, Tehran, Iran*

[6]*Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine University of Tehran, Tehran, Iran*

(Received 1 November 2016, Accepted 18 January 2016)

Abstract:

BACKGROUND: Colisepticemia is an acute fatal disease in farm animal neonates. Clinical finding of septicemia is non-specific and cannot be differentiated from signs of non-infectious disease or disease with local infection such as diarrhea. **OBJECTIVES:** Evaluation of clinical signs variations in calves with experimental septicemia with *Escherichia coli* O111:H8. **METHODS:** Colisepticemia was experimentally induced in ten Holstein bull calves after an adaptation period. Vital signs and 7 clinical criteria were recorded from 24 h before septicemia until 48 h after that. Blood culture was performed and treatment was done based on antibiogram from 24 h after challenge. **RESULTS:** Changes of suckling reflex and shock were not significant. Changes of appetite, dehydration, behavior, standing ability, total score from 24 h before the challenge to 24 h after treatment were significant ($p<0.001$). Fecal consistency altered with treatment ($p<0.04$). Heart rate ($p=0.04$ and $p=0.033$, respectively), respiratory rate ($p=0.009$ and $p=0.001$, respectively) and body temperature ($p<0.001$ and $p=0.004$, respectively) have significant changes till 24 h after challenge and till 24 h after starting treatment. Blood cultures were positive except for 0 h and 48 h after challenge. **CONCLUSIONS:** The present study indicated clinical signs changed unfavorably following septicemia that were dissolved approximately during 24 h, depending on treatment in appropriate time and drug choice. Thus, a targeted scoring system will be useful in clinical evaluation of septicemia, quantifying the changes procedure and treatment efficacy.

Keyword: experimental septicemia, *Escherichia coli*, clinical sign, calf

Figure Legends and Table Captions

Table 1. Clinical scoring system for septicemia in calf.

Figure 1. Changes of total clinical score in calves with experimental colisepticemia.

Figure 2. Changes of heart rate and respiratory rate in calves with experimental colisepticemia.

Figure 3. Changes of body temperature in calves with experimental colisepticemia.

***Corresponding author's email: Heidari_m90@ut.ac.ir, Tel: 021-44796892, Fax: 021-44796993**