ملاحظات لازم در تجویز داروها در دورهٔ پیرامون زایمان گاو شیری: نگاه ویژه به تب شیر و کتوز

کامران شریفی[۱]- مهدی محبی فانی[۲]
۱ -دانشیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد
۲- استاد دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز
shariffp@um.ac.ir

امروزه بخش قابل توجهی از فعالیت‌های دامپزشکان در صنعت گاو شیری معطوف به دورهٔ انتقال است. دو مورد از مهمترین بیماری‌های این دوران تب شیر و کتوز هستند که هم برای هم برای پیشگیری و هم برای درمان آن‌ها راه‌های متعددی آزموده و معرفی شده است. همچون هر بیماری دیگری، در مورد این دو بیماری هم پیشگیری مقدم بر درمان است، لکن میزان شیوع و اهمیت این دو بیماری به اندازه‌ای است که برخی از روش‌های درمانی آن‌ها نیز به صورت بخشی از مدیریت گاوهای دورهٔ انتقال در آمده‌است، یا این که حسب مورد در مدیریت دوره انتقال لحاظ می‌شوند. حتی در صورت اعمال دقیق‌ترین معیارهای پیشگیری، باز هم شماری از گاوها به درمان نیاز پیدا می‌کنند یا این که در برخی از گاوداری‌ها اساساً ممکن است روش‌های پیشگیری به درستی اجرا نشوند (مقالهٔ محبی فانی و شریفی در همین کتابچه). موارد بالینی این دو بیماری اگر به خوبی مدیریت و درمان نشوند چه بسا به حذف گاو در خلال ۱۰۰ روز نخست شیردهی منتهی شوند. این نوشتار روی مدیریت درمان تب شیر و کتوز متمرکز است.

نگاهی به گذشتهٔ تب شیر: درقرن ۱۹ میلادی، فضا متأثر از کشفیات ادوارد جنر و لوئی پاستور بود و تمایل فکری افراد به سوی ربط دادن بیماری‌ها به عوامل عفونی بود. در ۱۸۹۷ دامپزشکی دانمارکی به نام یورگن یورگنسن شمیت[۱] این فرضیه را مطرح کرد که شاید پس از زایمان، سمی مؤثر بر دستگاه عصبی در پستان گاو شکل می‌گیرد، از راه گردش خون جذب بدن شده بر اعصاب و عضلات تأثیر می‌گذارد. شمیت دست به کار می‌شود و برای تئوریش یک راهِ درمان پیشنهاد می‌کند: او یدید پتاسیم را به همراه هوا از راه سرپستانک‌ها به داخل پستان تزریق می‌کند و سرپستانک ها را هم با نوار می‌بندد. نتیجه بسیار درخشان بود: گاو به سرعت بهبود می‌یافت و میزان مرگ و میر که پیش از آن در حدود ۴۰ تا ۶۰ درصد بود، در روش شمیت به ۱۰ تا ۲۴ درصد کاهش یافت (۱ و ۲). در آن زمان ۹۳ سال از گواهی ادوارد جنر، مربوط به مؤثر بودن واکسن آبلهٔ انسانی می‌گذشت. دو سال پیش از آن لوئی پاستور درگذشته بود و کارهای درخشانش در زمینهٔ میکرب شناسی، ابداع واکسن هاری و شاربن، و بیماری میکربی خاصی در کرم ابریشم زبانزد بود. روش شمیت به سرعت مورد پذیرش و استفادهٔ وسیع دامپزشکان واقع شد. بر حسب اتفاق، دامپزشک دیگری می‌خواست یدید پتاسیم را با دستگاه ابداعی وی به داخل پستان تزریق کند، اما سهواً یدید پتاسیم را تزریق نکرد و فقط هوا به درون پستان تزریق شد. در کمال تعجب، میزان بهبودی از این روش کاملاً با روش قبلی برابری می‌کرد. پس از آن، روش تزریق هوا به داخل پستان سال‌ها تنها روش درمان تب شیر بود. هنوز هم در اروپا وسایل تزریق هوا به داخل پستان تولید و عرضه می‌شود. تا اولین دههٔ قرن بیستم علت تب شیر همچنان نامشخص بود. غدهٔ پاراتیروئید که نقص در فعالیت آن در بروز تب شیر مؤثر است آخرین اندامی است که با چشمان غیر مسلح در بدن کشف شد. هر چند افتخار کشف آن در انسان در ۱۸۸۰ را به دانشجویی سوئدی از دانشگاه اوپسالای سوئد می‌دهند، این ریچارد

[1] Jørgen Jørgensen Schmidt

اوون بود که در ۱۸۵۲ در کرگدن آسیایی متوجه وجودش شد. تا پیش از این کشف، وقتی به دلایلی بخشی یا تمام تیروئید انسان‌های بیمار را برمی‌داشتند، ندانسته پاراتیروئید را هم برمی‌داشتند و علائم ناشی از برداشت پاراتیروئید را هم به حساب فقدان تیروئید می‌گذاشتند. به تدریج از اوایل قرن بیستم (۱۹۲۵) به نقش غدهٔ پاراتیروئید در بروز بیماری تب شیر مشکوک شدند. همچنین جداگانه در ۱۹۲۹ و ۱۹۳۲ متوجه تفاوت میزان کلسیم و فسفر خون گاوهای مبتلا به تب شیر با گاوهای سالم شدند. در پی این یافته‌ها از بروگلوکونات کلسیم و کلرید کلسیم و کلرید منیزیم در درمان گاوهای مبتلا استفاده کردند. از ۱۹۴۰ تا امروز درمان با ترکیبات گلوکونات و بروگلوکونات کلسیم درمان استاندارد و رایج تب شیر است.

مسئلهٔ تب شیر چیست؟ گاو شکم سومی به وزن ۷۰۰ کیلوگرم را در نظر بگیرید که زایمانش نزدیک است. نیاز روزانهٔ این گاو به کلسیم ۳۲ گرم برآورد شده است. از چند روز قبل از زایمان به تدریج اشتهای گاو کم شده است. حجم خون گاو حدود ۵ تا ۸ درصد وزن بدنش است؛ به عبارتی حجم خون این گاو ۳۵ تا ۵۶ لیتر برآورد می‌شود (با کمی تسامح در تبدیل کیلوگرم به لیتر). اگر میزان حجم فشرده سلولی (PCV) را ۲۵ درصد در نظر بگیریم، محاسبات زیر منطقی است:

جدول ۱- میزان حجم سرم و میزان کل کلسیم سرم گاو شکم سوم به وزن ۷۰۰ کیلوگرم	
میزان حجم سرم (لیتر)	۴۲-۲۶
میانگین طبیعی کلسیم سرم (میلی گرم در دسی‌لیتر)	۱۰
میزان کل کلسیم سرم (گرم)	۴/۲-۲/۶

حال اگر فرض را بر این بگذاریم که بعد از زایمان این گاو در روز اول ۱۲ کیلوگرم آغوز و در روز دوم ۲۵ کیلوگرم شیر تولید می‌کند محاسبات زیر به روش شدن مطلب کمک می‌کند:

جدول ۲- میزان کلسیم خروجی از طریق آغوز وشیر در روز اول و دوم		
	میزان کلسیم در هر کیلوگرم	کل کلسیم خروجی
از طریق آغوز (۱۲ کیلوگرم روز اول)	۲/۳ گرم	۲۷/۶ گرم
از طریق شیر (۲۵ کیلوگرم روز دوم)	۱/۳ گرم	۳۲/۵ گرم

با مقایسه جداول ۱ و ۲ ملاحظه می‌شود که تناسبی بین میزان خروج کلسیم و کل کلسیم سرم وجود ندارد و اگر گاو نظام فعالی برای جبران خروج کلسیم فراوان از راه شیر نداشته باشد، به شکل بالینی هیپوکلسمی یا تب شیر مبتلا خواهد شد. مشخص شده است که افت کلسیم سرم از ۹ ساعت قبل از زایمان شروع می‌شود و بعد از زایمان هم حتی اگر رفتار گاو طبیعی باشد، نشخوار کند و غذا بخورد، حرکات شکمبه ممکن است از قبل در اثر هیپوکلسمی متوقف شده و روند وقوع تب شیر کلید خورده باشد. در تمام گاوها بعد از زایمان صرف نظر از این که به تب شیر مبتلا شوند یا خیر، کلسیم سرم افت می‌کند. زمان‌های مهم از نظر رخداد هیپوکلسمی و تب شیر برای مداخله درمانی: زمینهٔ وقوع تب شیر قبل از زایمان فراهم می‌شود و پیشگیری از آن هم از قبل از زایمان شروع می‌شود. علائم بالینی تب شیر عمدتاً در طی ۴۸ ساعت پس از زایمان رخ می‌دهد و دامپزشکان با این دوره حساس و بحرانی کاملاً آشنا هستند. با این حال، احتمال بروز بیماری در دوره‌های دیگری هم وجود دارد. ممکن است تب شیر قبل از زایمان یا حتی در اواسط و اواخر شیردهی هم رخ دهد. از این رو، برای هر گاو زمینگیری که در معاینهٔ کامل اثری از بیماری دیگری در وجودش قابل جستجو نیست، می‌توان درمان

با ترکیبات کلسیم را در نظر گرفت. از آن جا که از ۹ ساعت قبل از شروع زایمان افت کلسیم خون رخ می‌دهد، هر گونه توقف زور زدن در مرحله دوم زایمان ممکن است نشانه‌ای از هیپوکلسمی و علامتی دال بر لزوم تزریق کلسیم برای شروع انقباضات رحمی باشد.

اقداماتی که گاودار باید پیش از رسیدن دامپزشک انجام دهد:

نشاندن گاو مبتلا به مرحله سوم تب شیر روی جناغ و فراهم آوردن تکیه گاه برای حیوان برای ماندن در این وضعیت

فراهم کردن بستری که بعد از اقدامات درمانی، سم گاو بتواند روی آن گیر کند و بتواند با نیروی محدودی که دارد روی پا بایستد. زیر بدن گاو و محدوده‌ای در اطراف آن حتماً باید نرم باشد.

پهلو به پهلو کردن مرتب گاو تا فشار وزن فقط بر یک نقطه بدن متمرکز نشود (خطر نکروز ایسکمیک عضلات).

معاینه کامل پیش از اقدام به درمان: پاسخ درخشان موارد کلاسیک تب شیر به ترکیبات کلسیم دار نباید موجب شود که با دیدن گاوی با علائم مشابه تب شیر فوراً کلسیم وریدی تزریق شود. پیش از اقدام به درمان باید به موارد زیر توجه کرد:

هر گونه تزریق زیر جلدی پیشین از سوی دامدار، به ویژه برای دامپزشکان اهمیت دارد زیرا اگر در اثر تزریق وریدی مقدار زیادی کلسیم از زیر جلد جذب شود، موجب مرگ دام خواهد شد.

احتمال ابتلا به پنومونی استنشاقی باید بررسی شود. در برخی از گاوهای مبتلا به تب شیر در اثر شُلی سراسری عضلات از جمله عضلات شکمبه و مری، ممکن است محتویات شکمبه برگشت کرده و با ورود به نای و راه یافتن به ریه موجب پنومونی استنشاقی شود که "اگر لاعلاج نباشد، صعب العلاج است" (عبارت آخر از دکتر تقی تقی پور بازرگانی).

هر گونه بیماری دیگری که همزمان رخ داده باشد و وجود کانونی برای توکسمی و سپتی‌سمی در پاتولوژی آن ملحوظ باشد، مانند ورم پستان، متریت نفاسی[1]، تورم ضربه‌ای نگاری و پریتونیت باید مد نظر قرار گیرد. در این گونه موارد تزریق وریدی ترکیبات کلسیم دار ممکن است مخاطره آمیز باشد.

احتمال ابتلاء همزمان به پرخوری با مواد دانه‌ای، کتوز شدید و لیپیدوز کبدی وجود دارد.

هر گونه پارگی در واژن یا رحم و نشت مایعات به فضای پریتونیال و رتروپریتونیال از طریق معاینهٔ رکتال و در صورت لزوم از راه واژن باید کشف شود.

معاینهٔ رکتال برای ارزیابی احتمال در رفتگی مفصل لگن و ران همراه با ارزیابی دامنه حرکتی اندام حرکتی باید انجام شود.

وجود هر گونه علائمی از فلجی سفت (اسپاستیک) ممکن است نشانهٔ اختلال در قسمت‌های بالاتر نخاع باشد، در حالی که در تب شیر کلاسیک تنها انتظار فلجی شُل می‌رود.

ابقاء علائمی نظیر ترمور، تتانی و تریسموس بعد از مرحله اول تب شیر ممکن نشانهٔ افت همزمان کلسیم و منیزیم باشد.

تخمینی از وضعیت کلسیم سرم در شکل کلاسیک تب شیر که باید در ذهن دامپزشک باشد: معمولاً، و البته نه همیشه، وضعیت کلسیم سرم خون گاو مبتلا در مراحل سه گانه تب شیر به شکلی است که در جدول ۳ آمده است. آن چه که به لحاظ بیولوژیک فعال است، کلسیم یونیزه سرم است. بین ۴۲ تا ۴۸ درصد کلسیم تام خون از نوع یونیزه، ۵۰ درصد متصل به پروتئین‌ها و بقیه به صورت نمک‌های محلول کلسیم است. بین این سه بخش تعادل برقرار است و به محض این که در شرایط معینی از کلسیم یونیزه خون کاسته شد، بخشی از کلسیم متصل به پروتئین، به صورت یونیزه آزاد می‌شود.

[1] Puerperal metritis (formerly septic metritis)

جدول ۳- مقادیر مختلف کلسیم تام سرم و یونیزه در مراحل سه گانه تب شیر			
مرحله بیماری	کلسیم سرم	mg/dl	mmol/L
مرحله ۱: افت جزئی	تام	کمتر از ۸	کمتر از ۲
	یونیزه	۳/۲-٤/۲	۰/۸-۱/۰۵
مرحله ۲: افت متوسط	تام	کمتر از ۵	کمتر از ۱/۲
	یونیزه	۲-۳/۲	۰/۵-۰/۷۹
مرحله ۳: افت شدید	تام	کمتر از ۲	کمتر از ۰/۵
	یونیزه	کمتر از ۱	کمتر از ۰/۲۵

ارزیابی داروهای کلسیم دار: ترکیبات آلی کلسیم از نوع کلسیم گلوکونات و کلسیم بروگلوکانات در بازار وجود دارند. دوام ترکیب بروگلوکونات کلسیم بالاتر است و دیرتر تاریخ آن منقضی می‌شود. میزان مادهٔ مؤثره در این داروها معمولاً ۴۰٪ است. میزان کلسیم این ترکیبات در جدول ۴ آمده است.

جدول ٤ -درصد کلسیم در ترکیبات کلسیم موجود در بازار دارویی (با ٤٠٪ مادهٔ مؤثره)		
نام محصول	جرم مولکولی (گرم در مول)	درصد کلسیم در دارو
بروگلوکونات کلسیم	٤٨٢≈	(٤٠×١٠٠) ÷٤٨٢= ٨/٣
گلوکونات کلسیم	٤٣٠≈	(٤٠×١٠٠) ÷٤٣٠= ٩/٣

اقدامات نخستین: ازناحیه پشت حیوان به آن نزدیک شوید. گاو به علت غَش ناشی از هیپوکلسمی تا حدودی دچار وحشت و نگرانی است و بینایی دقیقی نیز ندارد؛ و به عنوان حیوانی که در طبیعت شکار می‌شود سایه‌های اطراف خود را به عنوان نزدیک شدن شکارچی تلقی خواهد کرد. بنا بر این اگر از طرف اندام‌های حرکتی به گاو نزدیک شوید، ممکن است در معرض اصابت لگد گاو قرار گیرید! بعد از این که گاو را روی جناغ نشاندید، حیوان باید مقید شود. لازم است ابتدا با طناب سر گاو را با یک گره محکم ولی "آسان باز شو" به مفصل خرگوشی ببندید. در حین تزریق ترکیبات کلسیم دار، گاو از حالت بی حالی همراه با وحشت به طور نسبی خارج خواهد شد و شروع به تقلا خواهد کرد، به نحوی که سرسوزن از رگ خارج می‌شود، اطراف رگ را مایعات تزریقی فرا خواهد گرفت و دسترسی مجدد به ورید وداج مشکل‌تر می‌شود. اگر موفق نشوید دارو را کامل تزریق کنید، گاو سر حال خواهد آمد ولی قدرت پا گرفتن نخواهد داشت. در برخی از موارد به علت افت شدید فشار خون نمی‌توانید ورید وداج را برجسته کنید و در همان حال که دو لایه ورید روی هم خوابیده است باید رگ را پیدا کنید. قلقِ تزریقات را طوری در خود نهادینه کنید که بتوانید سر سوزن را در جهت جریان خون وارد کنید. با این که سخت‌تر است، تزریق را از پایین‌ترین بخش ورید وداج شروع کنید. علت این توصیه آن است که اگر به هر علتی سرسوزن از رگ در آمد بخش‌های بالاتر ورید وداج همچنان قابل دسترسی می‌ماند، اما اگر از قسمت‌های بالاتر کار را شروع کنید و سرسوزن از رگ خارج شود، احتمال این که کل ورید وداج از دسترس خارج شود، خیلی بیشتر خواهد بود. این توصیه به ویژه در مورد مواردی از تب شیر مصداق دارد که به علت همزمانی هیپوکلسمی و هیپومنیزمی، برخلاف موارد کلاسیک تب شیر، گاو به صورت مداوم (حتی تا مراحل آخر حیات) تتانیک باقی خواهد. در این موارد اگر دام مهار نشود، دامپزشک برای تزریق ترکیبات کلسیم بسیار دچار مشکل خواهد شد.

پس از مطمئن شدن از مقید کردن صحیح دام، باید شرایط را سنجید. تزریق کلسیم در دامی که در معرض آفتاب قرار گرفته و در مخاطره گرما زدگی است، ممکن است خطرناک باشد. در این شرایط باید سایبان برای گاو فراهم شود و با دوش آب سرد درجه حرارت بدن را کاهش دهید. در تابستان و در شرایط تنش گرمایی، حتی در سایه هم این موضوع اهمیت دارد. در زمستان نیز باید ترکیب دارویی کلسیم دار را تا درجه حرارت بدن گرم نمود. برای این کار کافی است که بخش کوچکی از سِت تزریق یا همان شلنگ سرم در یک لیوان یا پارچ آب گرم قرار گیرد تا ترکیب در حین رد شدن از آب گرم، به درجه حرارت ملایم برسد. کاهش استرس و ملایمت در برخورد با گاو با اهمیت است. مشخص شده که در این گاوها سطح کورتیزول بالا می‌رود. بالا بودن حجم فشرده سلولی (PCV) هم نشان دهندهٔ آن است که برخی گاوها که دوره زمینگیری شان طولانی شده نیاز به مایع درمانی دارند.

برای محاسبه دوز کلسیم لازم برای تزریق وریدی، دوز ۲/۲ گرم برای هر یکصد کیلوگرم وزن بدن را باید در نظر گرفت (۳). در نظر داشته باشید که اکثر دوزهایی که برای درمان گاوها در متون ذکر شده برای گاوهای ۶۰۰ کیلوگرمی و در برخی هم برای گاوهای جرزی است که وزن بالغ آن حدود ۴۵۰ کیلوگرم است. اینجا بیشتر گاوهای شکم سوم به بالا یا گاوهای کار مورد نظر هستند زیرا فعلاً وقوع بیماری در گاوهای شکم اول و دوم نادر است، هرچند تا ۲۵ درصد به هیپوکلسمی تحت بالینی مبتلا می‌شوند (۴). وزن تقریبی گاوهای شکم اول، دوم و سوم به ترتیب ۵۴۰، ۶۲۵ و ۶۸۰ کیلوگرم در نظر گرفته می‌شود؛ هر چند به دلیل فشار اصلاح نژاد هم اینک گاوهای شکم اول، دوم و سوم به ترتیب با اوزان ۶۲۵، ۷۰۰ و ۸۰۰ کیلوگرم نیز در گاوداری‌ها مشاهده می‌شوند.

اگر بخواهیم برای یک گاو ۷۰۰ کیلوگرمی با دوز ۲/۲ گرم کلسیم برای هر یکصدکیلوگرم وزن بدن با کلسیم بروگلوکونات ۴۰ درصد محاسبات را انجام دهیم، میزان کلسیم و میزان داروی مورد نیاز به شرح زیر است:

$$700Kg \times \frac{2.2g}{100kg} = 15.4\ gr$$

یعنی ۱۵/۴ گرم کلسیم برای این گاو لازم است

کلسیم بروگلوکونات ۴۰ درصد در هر صد میلی‌لیتر ۴۰ گرم ماده مؤثره دارد و با احتساب ضریب ۸/۳ درصد، ۳/۳۲ گرم کلسیم دارد.

$$\frac{40}{100} \times 8.3\% = \frac{3.32gr}{100ml}$$

هر یک صد میلی لیتر بروگلوکونات کلسیم ۳/۳۲ گرم کلسیم دارد

$$15.4\ gr \div \frac{3.32gr}{100ml} \approx 464mL$$

درمجموع این گاو باید ۴۶۴ میلی لیتر کلسیم ۴۰ درصد دریافت کند

تزریق وریدی این ترکیب با این میزان باید همزمان با شنود قلب انجام گیرد و دست کم زودتر از ده دقیقه تمام نشود. بر اساس جدول ۱، کل کلسیم سرم در حدود ۴ گرم برآورد شده است. در این محاسبات که میزان کلسیم تزریقی بین ۱۰ تا ۱۵ گرم تعیین می‌شود، میزان خروج کلسیم از بدن نیز لحاظ می‌شود. به این ترتیب تا ۶ ساعت گاو در وضعیت هیپرکلسمی قرار می‌گیرد. برای پرهیز از مشکلات تزریق، می‌توان محلول بروگلوکونات کلسیم را رقیق کرد. این کار از بابت سلامت دستگاه گردش خون گاو مفید است، ضمناً pH بروگلوکونات کلسیم ۲۰ درصد برابر ۳/۵ است که در تزریق زیر جلدی بدون عوارض نخواهد بود.

محاسبات رقیق کردن ترکیبات کلسیم دار به دو روش امکان پذیر است. فرض کنیم که ترکیبی از بروگلوکونات کلسیم با غلظت ۴۰ درصد موجود است و می‌خواهیم غلظت آن را به ۱۵ درصد برسانیم. به عبارت دیگر، در هر یکصد میلی‌لیتر از ترکیب اولیه ۴۰ گرم

بروگلوکونات کلسیم موجود است که می‌خواهیم در هر ۱۰۰ میلی‌لیتر از ترکیب ۱۵ گرم از مادهٔ مؤثره موجود باشد. روش اول به شرح زیر است:

$$\frac{40}{100+x}=\frac{15}{100}\rightarrow x\approx 167\ ml$$

یعنی اگر به هر ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول ۴۰ درصد، ۱۶۷ میلی‌لیتر محلول نمکی نرمال اضافه کنیم، غلظت محلول به ۱۵ درصد خواهد رسید. راهی میانبر نیز وجود دارد که در معادله زیر شکل می‌گیرد و اگر بخواهیم که ببینیم در چند میلی‌لیتر از محلول ۴۰ درصد، ۱۵ گرم ماده مؤثره وجود دارد، به صورت زیر محاسبه را انجام می‌دهیم:

$$\frac{40}{100}=\frac{15}{x}\rightarrow x=37.5\ ml$$

بنا بر این، اگر ۳۷/۵ میلی‌لیتر از محلول ۴۰ درصد از بروگلوکونات کلسیم را با محلول نمکی به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر برسانید، محلول نهایی ۱۵ درصد خواهد بود.

به هر حال، در تمام مدت تزریق باید قلب را شنود کنید تا در صورت وقوع آریتمی، تاکیکاردی و برادی کاردی فوراً متوجه آن شوید. اگر این سه عارضه شدید شد، باید تزریق را قطع و بقیهٔ دارو را زیرجلدی تزریق کرد. حساسیت گاو به تغییرات کلسیم در دو وجه اتفاق می‌افتد: برخی گاوها با کلسیم سرم زیر ۸ میلی‌گرم در دسی لیتر زمین‌گیر می‌شوند و برخی نیز با تزریق کلسیم وریدی خیلی زود وارد مراحل آریتمی و فروپاشی دستگاه گردش خون می‌شوند که از هر دو بابت باید مراقب بود. علائمی از قبیل تاکیکاردی (بالای ۱۶۰ ضربه در دقیقه)، لرزش و دیسترس تنفسی نشانه‌های وخیمی هستند و می‌توانند نشانهٔ نزدیک بودن فروپاشی دستگاه گردش خون و مرگ باشند. بعد از شروع درمان و خروج از مرحله غَش، بروز علائم ترمور به همراه آروغ، کاهش تعداد نبض و بهبود قدرت و فشار آن، کاهش تعداد ضربان و افزایش شدت صداهای قلب، ظهور عرق بر پوزه، دفع گلوله‌های خشک مدفوع که با موکوس و اندکی خون پوشیده شده است و تمایل به خوردن آب و غذا نشانه‌های مثبت و دال بر بهبود هستند. علائم نامطلوب عبارتند از افزایش قابل توجه در تعداد ضربان قلب که ممکن است نشانه‌ای از توکسمی باشد، آریتمی همراه با برادی‌کاردی که ممکن است به خاطر بلوک دهلیزی ناشی از دوز بالای کلسیم باشد. وجود هیپوکالمی، ترس، تهییج و گرمازدگی (به ویژه در محیط مرطوب و شرجی) خطر مرگ را بالا می‌برد. در این حالت خطر افزایش فعالیت بطن‌ها (تاکیکاردی بطنی) و کاهش فعالیت دهلیزها (بلوک دهلیزی) را می‌توان با استفاده از آتروپین به میزان ۰/۰۶ تا ۰/۱۲ میلی گرم برای هر کیلوگرم مهار کرد. ایست قلب زمانی رخ می‌دهد که میزان کلسیم سرم به ۲۸ تا ۳۲ میلی‌گرم در دسی لیتر برسد (۵). نگارندگان در یک مورد یکی از ترکیبات کلسیم دار را که نسبت به آن شک و تردید وجود داشت به این شکل آزمودند که دریک رأس گاو مبتلا ابتدا از ورید وداج سمت چپ دوز استاندارد کلسیم بروگلوکونات را تزریق نمودند و بعد از ده دقیقه از ورید وداج سمت راست نمونهٔ خون اخذ شد و میزان کلسیم آن با نمونهٔ خون پیش از تزریق مقایسه شد. میزان کلسیم سرم پیش از تزریق ۴ میلی‌گرم در دسی لیتر بود و پس از تزریق به ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر رسید. اگر گاو به فوریت به درمان پاسخ نداد، به جای مقصر قلمداد کردن ترکیب دارویی و تکرار تزریق، دوباره فهرست تشخیص تفریقی را مرور کنید. با ترکیبات موجود در بازار به راحتی گاو به مرز مسمومیت قلبی با کلسیم می‌رسد. تجویز منیزیم هم اثرات کلسیم بر قلب را تخفیف می‌دهد.

به ترکیب کلسیم برای تزریق زیرجلدی باید توجه کرد. ترکیبات حاوی دی کلرید کلسیم و دی کلرید منیزیم برای تزریق زیر جلدی مناسب نیستند. همیشه ترکیب خالصی از بروگلوکونات کلسیم یا گلوکونات کلسیم به همراه داشته باشید. گلوکونات کلسیم برخلاف نام غلط اندازش هیچ تأثیری در تأمین گلوکز برای گاو مبتلا ندارد. تزریق زیر جلدی بسته به غلظت ترکیب (ملح بروگلوکونات یا

گلوکونات) نباید از ۷۵ تا ۱۲۵ میلی‌لیتر در هر موضع بیشتر شود. در مواردی که یک بیماری با خطر ایجاد توکسمی در دام وجود دارد، تمام یا بخش اعظم کلسیم را باید زیر جلدی تزریق کرد. نگارندگان در تجربه شخصی در این موارد ۱۰ درصد میزان برآورد شده را وریدی تزریق می‌کنند تا دستگاه گردش خون تا آن حد فعال شود که توان جذب کلسیم زیرجلدی را بیابد. توجه داشته باشید که این تجربه شخصی هنوز به روش علمی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. بهتر است از ترکیبات رقیق‌تر کلسیم، در حد ۲۳ درصد برای تزریقات زیر جلدی استفاده کرد یا این که ترکیبات ۴۰ یا ۵۰ درصد ترکیبات آلی کلسیم دار را با محلول‌های تزریقی ایزوتونیک رقیق نمود.

تجویز خوراکی ۵۰ گرم کلسیم به صورت دی‌کلرید کلسیم دو بار در روز به نحوی که روزانه از ۱۲۰ گرم تجاوز نکند در تکمیل درمان اهمیت فراوانی دارد. علت آن است که بعد از ۶ ساعت دام دوباره وارد مرحلهٔ هیپوکلسمی می‌شود که این بار تحت بالینی است و ممکن است اصلاً به چشم نیاید، اما خسارات سنگینی از بابت مستعد شدن به ابتلاء به بیماری‌های مقارن زایمان از قبیل متریت، کتوز، آندومتریت، ورم پستان و جابه‌جایی شیردان به بار می‌آورد. بهتر است تجویز خوراکی تا ۴۸ ساعت هر دوازده ساعت ادامه یابد. تجویز دی‌کلرید کلسیم حتی در مواردی که گاو دچار تب شیر نشده است و روش‌های متداول پیشگیری از هیپوکلسمی زایمان نیزاعمال شده‌اند باز هم مفید است چون امکان ابتلای گاوها به شکل تحت بالینی بیماری در هر حال وجود دارد. توجه داشته باشید که دی‌کلرید کلسیم بسیار سوزاننده است و در دامی که مشکل بلع دارد ممکن است وارد ریه شده، پنومونی استنشاقی شدیدی بدهد یا دست کم درمحل حلق آسیب جدی بزند. به همین خاطر آن را به صورت ژل در می‌آورند تا گاو آن را به صورت درنچ یا با لولهٔ معدی دریافت کند. بولوس‌های پوشش دار دی‌کلرید کلسیم نیز موجود هستند. به دلیل خطر سوزانندگی از تزریق وریدی ترکیبات حاوی دی‌کلرید کلسیم اجتناب می‌کنند چون اگر گاو تقلا کند و سر سوزن از رگ در آید، علاوه بر ترومبوفلبیت، در سایر بافت‌های اطراف رگ هم مشکلات جدی ایجاد می‌کند. از تزریق زیر جلدی دی‌کلرید کلسیم هم باید اجتناب کرد. ترکیبات خوراکی کلسیم به صورت پروپیونات کلسیم، لاکتات کلسیم و فرمات کلسیم هم به بازار ارائه شده است. پروپیونات کلسیم درافزایش کلسیم سرم مؤثر است ولی نه به اندازه دی کلرید کلسیم؛ ولی عوارض سوزانندهٔ آن را ندارد و در ضمن در تأمین گلوکز برای گاو مفید است. لاکتات کلسیم برخلاف ادعای سازندگانش در افزایش کلسیم خون مؤثر نبوده است (۷) (قابل توجه افرادی که تمایل به تولید یا واردات ترکیبات کلسیم دار برای عرضه به بازار دارند). از تأثیر فرمات کلسیم هم تا جایی که نگارندگان اطلاع دارند، فعلاً نتایج دقیقی برای قضاوت در دست نیست. پیش از این اشاره شد که برخی گاوهای مبتلا به تب شیر تا مرحله آخر ممکن است به خاطر هیپومنیزیمی همچنان تتانیک باقی بمانند. از هیپومنیزیمی به تنهایی به عنوان عامل زمین‌گیری گاو هم نام می‌برند. در این حالت به جای علائم کلاسیک تب شیر علائمی چون افزایش حساسیت، تتانی، تاکیکاردی و تشنج دیده می‌شود. از این رو برخی داروها به صورت بروگلوکونات کلسیم ۴۰ درصد و هیپوفسفیت منیزیم ۳ تا ۶ درصد هم استفاده می‌شوند. در صورت فقدان منیزیم در ترکیبات کلسیم دار می‌توان از ترکیب تزریقی سولفات منیزیم ۲۰ تا ۲۵ درصد به صورت ۲۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌لیتر زیرجلدی استفاده کرد. گاوهای مبتلا به تب شیر ممکن است به هیپوفسفاتمی دچار شوند به گونه‌ای که میزان فسفر سرم به جای این که بین ۴ تا ۷ میلی‌گرم در دسی لیتر باشد، به ۱/۵ تا ۳ میلی‌گرم در دسی لیتر افت کند. در این حالت گاو به تمامی از هیپوکلسمی بهبود می‌یابد به استثنای این که قادر به برخاستن نیست. بسیاری از ترکیباتی که در بازار به عنوان ترکیبات فسفر دار عرضه می‌شوند، از جمله به صورت ترکیب فسفینیکوم، به سرعتی که دلخواه یک دامپزشک است به فسفر غیر آلی سرم تبدیل نمی‌شوند. خوراندن حدود ۳۵۰ گرم سدیم دی هیدروژن فسفات ($NaH_2PO_4, 2H_2O$) یا دی سدیم هیدروژن فسفات ($Na_2HPO_4, 2H_2O$) می‌تواند ۷۰ گرم فسفر غیر آلی تولید کند و به میزان قابل قبولی فسفر سرم را

افزایش دهد. هر دو ترکیب بهتر و سریع‌تر از منیزیم هیدروژن فسفات اثر کرده‌اند (۸). توجه به این نکته ضروری است که تزریق سریع ۵۰۰ میلی‌لیتر دکستروز ۵۰ درصد به صورت وریدی (در درمان کتوز)، موجب راندن فسفر غیر آلی سرم به داخل گلبول‌های قرمز شده و فسفر سرم را به میزان قابل توجهی کاهش داده است (۶). باید توجه داشت که ۸۰ درصد فسفر غیر آلی خون در درون گلبول‌های قرمز است. لذا اگر تزریق دکستروز ۵۰ درصد، به ویژه از بابت درمان کتوز مورد نظراست، تزریق آن باید آهسته صورت گیرد. در این موارد خوراندن همزمان ۳۵۰ گرم سدیم دی هیدروژن فسفات یا دی سدیم هیدروژن فسفات می‌تواند لحاظ شود. در مطالعه‌ای روی ۱۵ رأس گاو، این روش میزان فسفر غیر آلی سرم را افزایش داده اما به همان نسبت بهبودی از تب شیر را افزایش نداده و نیاز به مطالعهٔ بیشتری دارد (۷). به هر حال، دست کم در دامداری‌های سنتی باید انتظار هیپوفسفاتمی و کمبود فسفر داشت. در مواردی در گاوداری‌های صنعتی هم به دلیل تقلبی بودن ترکیب فسفر دار جیره، هیپوفسفاتمی هم مشاهده شده است (دکتر حسام الدین سیفی، مذاکرهٔ شخصی). به طور کلی و به خاطر مواردی از این دست، همواره خرید مکمل‌ها باید از محل‌های مطمئن و شناسنامه دار صورت پذیرد چرا که عدم کارآیی مکمل ممکن است حتی به حذف گاو هم منتهی شود. توصیه به درمان زود هنگام تب شیر برای این است که دام سریعاً برخیزد و به سندرم گاو زمین‌گیر مبتلا نشود. در مطالعه‌ای مشاهده شده که اگر فسفر آلی سرم کمتر از ۲/۷۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۰/۹ میلی‌مول در لیتر) باشد، احتمال ابتلا به سندرم گاو زمین‌گیر ۱۴ برابر بیشتر از گاوهایی با فسفری بالاتراز این مقدار بوده است (۹).

در انتهای تزریق ترکیبات کلسیم، استفاده از تری‌پلنامین[1] برای کمک به برخاستن گاوهای زمین‌گیر ناشی از تب شیر یا گاوهای مبتلا به سندرم زمین‌گیری به میزان ۰/۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن گزارش شده است. بعد از تزریق، گاو علائم افزایش حساسیت، عقب کشیدن گوش‌ها، ترمور و سر و صدا نشان می‌دهد و هوشیاریش به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. این علائم زودگذر است و تا زمانی که تحت تأثیر این دارو است باید گاو را برای برخاستن تحریک کنید. تزریق این دارو به بلند شدن گاو کمک می‌کند، با این حال تزریق شریانی آن بسیار خطرناک است و احتمالاً با ایجاد ایسکمی حاد مغز علائم تشنج و جنون شدیدی ایجاد می‌کند. باید توجه داشت که با تزریق تری‌پلنامین تا ۴ روز گوشت دام و تا ۲۴ ساعت (دو دوشش) شیر دام قابل مصرف نیست.

بعد از این که تمام اقدامات درمانی انجام شد، باید پیش از تحریک گاو به برخاستن به چند نکته توجه کنید:

زیر پای گاو باید برای بلند شدن باید مناسب باشد و آن قدر زبر باشد که سم گاو به آن گیر کند. گاوی که بد شکلی سم داشته باشد، با سختی بیشتری بلند خواهد شد.

قدرت گاو برای برخاستن نامحدود نیست. با چند بار تلاش ناموفق برای برخاستن، میل و اراده و توان برخاستن را از دست می‌دهد و باید مدتی استراحت و نفس گیری کند.

برای برخاستن جلوی سر گاو باید میدانی حداقل برابر یک متر باز باشد. گاو را در موقعیتی قرار دهید که این میدان در اختیارش باشد. اگر علائمی از فلجی سفت (اسپاستیک) در یکی از اندام‌های حرکتی مشاهده شود، چنین گاوی کاندیدای مناسبی برای تحریک نیست. احتمالاً در حین افتادن، نخاع در قسمتی بالاتر از اندام حرکتی آسیب دیده است. این گاو اگر به زور بلند شود، ممکن است بیفتد و هرگز برنخیزد، زیرا ضایعه نخاعی آن تشدید می‌شود. برای این گاوها یک دوز اولیه از ترکیبات کورتیکوستروئیدی (کوتاه اثر و سریع‌الاثر مثل دگزامتازون سدیم فسفات) و دوزهای بعدی با داروهای ضد التهاب غیر استروییدی توصیه می‌شود. این گاوها به پرستاری بهتر جواب می‌دهند تا طبابت!

[1] Tripelennamine HCl

اگر در رفتگی مفصل کوکسوفمورال رخ داده باشد، بعد از تلاش برای تشخیص آن ممکن است بتوانید با عملیات کشش و جابه‌جا کردن مفصل آن را جا بیندازید.

در حین تلاش گاو برای برخاستن، می‌توانید با گرفتن قاعدهٔ دم گاو به بلند شدنش کمک کنید (توجه کنید قاعدهٔ دم).

بعد از برخاستن گاو چند دقیقه‌ای در کنار و جلوی سرش بایستید و تا وقتی کاملاً مسلط نشده، نگذارید حرکت کند. نگارندگان مواردی را مشاهده کرده‌اند که حرکت زودهنگام گاو موجب شده که دیگر نتواند بلند شود و به علت تداوم زمین‌گیری به ناچار حذف شده است.

ملاحظاتی در مورد درمان کتوز: یکی از اقداماتی که به فراوانی انجام می‌شود و یکی از پایه‌های درمان بیماری کتوز است، تجویز کورتیکوستروئیدهاست. تجویز کورتیکوستروئیدها خطر سندرم هیپوکالمی را بالا می‌برد و در رأس این ترکیبات ایزوفلوپردون استات است. در سابقهٔ برخی گاوهای مبتلا به سندرم هیپوکالمی، دو بار تزریق این دارو با فاصله ۷۲ ساعت وجود داشته است. تزریق داروهای کورتیکوستروئیدی و در رأس آن‌ها ایزوفلوپردون استات باید از نظر خطر سندرم هیپوکالمی با احتیاط صورت گیرد. انستیتو پاستور ویال ۵۰ میلی‌لیتری کلرید پتاسیم با غلظت ۱۵٪ را تولید می‌کند که اگر بخواهید آن را به صورت وریدی تزریق کنید، باید به صورت ایزوتونیک ۱/۱۵ درصد در آید. خوراندن ۱۲۰ گرم کلرید پتاسیم خوراکی هم توصیه می‌شود، اما بدون تزریق وریدی کافی نیست. تزریق وریدی کلرید پتاسیم ۱۵ درصد خطرناک است. با تزریق این دارو قبل از این که بتوان به هر گونه اختلالی در ضربان قلب با گوشی پی برد، گاو در اثر ایست قلبی از بین می‌رود. به همان روش محاسباتی بالا می‌توانید با استفاده از محلول سالین نرمال از کلرید پتاسیم ۱۵ درصد، محلول ایزوتونیک آن را بسازید. اگر استفاده از داروهای ضدالتهاب استروئیدی لازم باشد، دگزامتازون ارجح است زیرا در مقایسه با پردنیزون، پردنیزولون و ایزوفلوپردون استات (در رأس همه) دارای کمترین اثرات مینرالوکورتیکوئیدی است. در درمان کتوز با داروهای ضد التهاب استروئیدی و دکستروز ۵۰ درصد باید مراقب وقوع سندرم هیپوکالمی و هیپوفسفاتمی بود.

در درمان کتوز استفاده توأم از دکستروز ۵۰ درصد و کورتیکوستروئیدهای تزریقی ارجح بر استفاده تنها از هر یک از این دو دارو است. از بین داروهای کورتیکوستروئیدی ملح سدیم فسفات دگزامتازون به میزان ۴۰ میلی‌گرم به دلیل کوتاه اثر بودن و سریع‌الاثر بودن نسبی آن ارجح است. در ضمن، خوراندن پروپیلن گلیکول و گلیسرول به میزان ۲۲۵ میلی‌لیتر برای دو روز و سپس ۱۱۰ میلی‌لیتر برای دو روز دیگر نیز پیشنهاد شده است. علائم آتاکسی، تنفس سریع و سطحی، ریزش بزاق و خمودگی با مقادیر بالاتر پروپیلن گلیکول گزارش شده است.

چند نکته هم در مورد گوسفند و بز: با توجه به این که اخیراً اقبال به سوی نژادهای خارجی گوسفند و بز زیاد شده است، اشاره مختصری به تفاوت‌های بروز علائم در این دو گونه به نظر مفید است. میش‌ها کمتر از گاوها در مراحل اولیه بیماری تب شیر زمین‌گیر می‌شوند. بزهای ماده روی جناغ می‌نشینند و اندام‌های حرکتی خلفی زیر شکم قرار می‌گیرد یا به عقب کشیده می‌شود. سر بز روی زمین قرار می‌گیرد و در معاینه نمی‌توان ورید وداج را برجسته کرد. علائم بالینی در میش‌های آبستن شدیدتر از میش‌های شیرده است. میش‌های چاق که جیره‌ای غنی از کنسانتره دریافت می‌کنند و چرای آزاد ندارند ممکن است دچار پرولاپس واژن و روده‌ها شوند. در گوسفند باید از بابت ابتلاء همزمان به توکسمی آبستنی اندیشناک باشید. در بز احتمال دارد آنتروتوکسمی و هیپوگلیسمی با هیپوکلسمی اشتباه شود. واکسیناسیون علیه آنتروتوکسمی در بز به اندازه گوسفند مؤثر نیست و اگر در سابقه دام واکسیناسیون علیه آنتروتوکسمی وجود داشت، دال بر مردود شمردن این بیماری در این گونه دامی نیست. در گوسفند و بز ۱۵ تا ۲۰ گرم بروگلوکونات کلسیم (معادل ۱/۲۵

تا ۱/۶۵ گرم کلسیم) را می‌توان به صورت وریدی تزریق کرد یا این که نیمی از آن را به صورت وریدی و نیمی را زیرجلدی تزریق نمود.

منبع اصلی

Constable, P.D.,Hinchliff,.W., Done, S.H., Grruenberg, W. veterinary Meidicine, 11th ed., Elsevier, 2017, 1675-1690.

دیگر منابع

1- Murray R. D. Horsfield J. E. McCormick W. D. Williams H. J. Ward D. Historical and current perspectives on the treatment, control and pathogenesis of milk fever in dairy cattle. *Vet Rec* (2008) 163, 561-565. DOI: 10.1136/vr.163.19.561.
2- Jørgensen, R.J. (2014) Milk fever prevention, including some personal experiences with invention and innovation related to milk fever prevention. In proceedings of first national animal health of Shiraz University, held in 30 Apr., in school of Veterinary Medicine, Shiraz, Iran, PP. 20-24..(منتشره در مجموعه مقالات همایش یکم مدیریت بهداشت دام، دانشگاه شیراز، صص ۲۰-۲۴، دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران (۱۳۹۳)
3- Constable, PD. 2011. Milk fever: new approaches to treatment and control (CVC in Kansas city Proceedings).https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjEwOyCsLHgAhWM0KYKHZ_lAx0QFjAAegQIARAB&url=http%3A%2F%2Fveterinarycalendar.dvm360.com%2Fmilk-fever-new-approaches-treatment-and-control-proceedings%3Fid%3D%26sk%3D%26date%3D%26pageID%3D3&usg=AOvVaw3p5cLyQHQ_X5wt0OyE4W56 Accessed, 10/2/2019.
4- Martin-Tereso J and Martens H. Calcium and magnesium physiology and nutrition in relation to the prevention of milk fever and tetany (dietary management of macrominerals in preventing disease). Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice. 2014, 30(3): 643-670
5- Littledike ET, Glazier D, Cook HM: Electrocardiographic changes after induced hyper-calcemia and hypocalcemia in cattle: Reversal of the induced arrhythmia with atropine. Am J Vet Res, 1976 37:383-388. Cited by:Goff.J.P. Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. Vet Clin: Food Anim.
6- Grünberg, W., Morin, D.E., Drackley, J.K., Constable, P.D. Effect of Rapid Intravenous Administration of 50% Dextrose Solution on Phosphorus Homeostasis in Postparturient Dairy Cows.. J Vet Intern Med. 2006:20:1471-1478.
7- Braun, U.; Blatter, M.; Büchi, R.; Hässig, M. Treatment of cows with milk fever using intravenous and oral calcium and phosphorus. *Schweiz. Arch. Tierheilk*. Vol. 154, no. 9, sep 2012, 381-388.. DOI 10.1024/0036-7281/a000368
8- Cohrs I, Grünberg W. Suitability of oral administration of monosodium phosphate, disodium phosphate, and magnesium phosphate for the rapid correction of hypophosphatemia in cattle. J Vet Intern Med. 2018;32:1253–1258. https://doi.org/10.1111/jvim.15094
9- Ménard,L., Thompson, A. Milk fever and alert downer cows: Does hypophosphatemia affect the treatment response? Can. Vet. J. 2007;48:487-491.