

## لزوم کاهش مصرف آنتی بیوتیک‌ها در گوساله‌های شیرخوار



مهدی محبی فانی<sup>۱\*</sup>، کامران شریفی<sup>۲</sup>

۱ بخش مدیریت بهداشت دام، گروه بهداشت، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

۲ بخش بیماری‌های داخلی دام‌های بزرگ، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد

\* نویسنده مسئول mohebbi@shirazu.ac.ir

### چکیده

آنتی بیوتیک‌ها در گوساله‌های شیرخوار، عمدتاً برای درمان اسهال (به عنوان عامل اصلی مرگ و میر) کاربرد دارند. با این حال، استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در همه موارد اسهال ضروری نیست. بر اساس یافته‌های فراوان علمی، محدود کردن مصرف یا عدم مصرف آنتی بیوتیک‌ها در گوساله‌های شیرخوار فواید بلند مدتی در پی دارد. بسیاری از این یافته‌ها، بر لزوم پیشگیری از مقاومت میکروبی در جمعیت‌های انسانی و حیوانی تأکید دارند. مقاومت میکروبی در طبیعت ممکن است به یک گونه باکتری یا یک نوع آنتی بیوتیک محدود نماند، به دیگر باکتری‌ها و گستره‌ای از آنتی بیوتیک‌ها منتقل شود و درمان بیماری‌های عفونی در انسان و حیوان را دشوار سازد. گوساله‌ها می‌توانند به عنوان مخزنی برای تکوین سوبیوهای مقاوم به چندین نوع آنتی بیوتیک عمل کنند. یافته‌های جدیدتر، رشد گوساله‌ها و سوددهی بعدی حیوان در دوران شیردهی را نیز مورد توجه قرار داده‌اند. رشد بیشتر در دوره شیرخواری، توان بالقوه تولید شیر در زمان شیردهی را بالا می‌برد و گوساله‌های شیرخواری که آنتی بیوتیک دریافت نمی‌کنند، در دوره شیرخواری رشد بیشتر و بعدها در زمان شیردهی تولید بیشتری نشان می‌دهند. در این حالت، بازگشت هزینه پرورش حیوان زودتر صورت می‌پذیرد.

### مقدمه

کاربرد آنتی بیوتیک‌ها در گوساله‌های شیرخوار، عمدتاً برای درمان اسهال است چرا که این بیماری عامل اصلی ابتلا (mortality) و تلفات (constable) در گوساله‌ها است (Constable, 2004). به نظر می‌رسد که تفکر غالب در دامپزشکان و دامداران در رویارویی با اسهال، تکیه بر مصرف داروهای ضد میکروبی است، حال آن که در درمان اسهال، نقش اصلی را مایع درمانی خوراکی یا وریدی ایفا می‌کند. درمان برخی از انواع اسهال صرفاً با مایع درمانی و بدون آنتی بیوتیک امکان پذیر است. از این گذشته، برخی از انواع اسهال به درمان آنتی بیوتیکی پاسخ نمی‌دهند.

در طول ۷۰-۶۰ سال گذشته فهرستی از عوامل باکتریایی (برای مثال اشریشیا گلکی، سالمونلا، کلستریدیا)، ویروسی (روتا ویروس و کورونا ویروس)، تک یاخته‌ای (مانند کریپتوسپوریدیم) و تغذیه‌ای به عنوان عوامل ایجاد کننده اسهال معرفی شده است. به هر حال، هر عاملی از عوامل فوق که به صورت اولیه موجب بروز اسهال شده باشد، در صورت پیشرفت اسهال، باکتری اشریشیا گلکی میدان را در دستگاه گوارش به انحصار خود در خواهد آورد و حتی موارد باکتری میز توسط همین باکتری ایجاد می‌شود (Constable, 2004). ضمن مقابله با عوامل اولیه، برای رفع انحصار اشریشیا گلکی، میکروبیوم<sup>۱</sup> طبیعی روده که در اسهال از تعادل خارج شده است باید دوباره برقرار شود. در سال‌های اخیر، به نقش میکروبیوم مستقر در دستگاه گوارش و پویایی آن در سلامت این دستگاه بیش از پیش توجه شده است (Malmuthuge, 2017; Malmuthuge and Griebel, 2014; Kogut and Arsenault, 2016). بر این اساس، استقرار میکروبیوم قوی در دستگاه گوارش، می‌تواند از غالب شدن باکتری‌های پاتوژن جلوگیری کند. حتی در روند درمان اسهال و دوره نقاوت آن نیز بهتر است به برقراری مجدد این میکروبیوم کمک کرد. به هر حال، در رویارویی با اسهال، آنچه مهم است وضعیت بالینی گوساله است. گوساله‌هایی که اشتها طبیعی نسبت به شیر دارند و تب هم ندارند نیازی به آنتی‌بیوتیک خوارکی یا تزریقی ندارند (Constable, 2004).

افزون بر مصرف آنتی‌بیوتیک برای درمان اسهال، خواراندن شیرهای حاوی آنتی‌بیوتیک به گوساله (در دوره منع مصرف) نیز از راه‌های ورود آنتی‌بیوتیک به بدن گوساله‌ها است. همچنین در برخی از کشورها، به منظور پیشگیری از اسهال به شیرخشک‌های مصرفی در تغذیه گوساله آنتی‌بیوتیک اضافه می‌شود. یافته‌های فراوان علمی نشان از آن دارند که مصرف داروهای آنتی‌بیوتیک در گوساله‌های شیرخوار باید محدود شود. چندین دهه است که مسئله بهداشت عمومی و پیشگیری از مقاومت میکروبی در جمیعت‌های انسانی و حیوانی مورد توجه بوده است. مقاومت میکروبی ممکن است به یک گونه باکتری یا یک نوع آنتی‌بیوتیک محدود نماند، در طبیعت به دیگر باکتری‌ها و گسترهای از آنتی‌بیوتیک‌ها منتقل شود و درمان بیماری‌های عفونی را در انسان و حیوان دشوار سازد. خطر گسترش مقاومت به داروهای ضدمیکروبی از طریق گوساله‌ها جدی است. مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری اشریشیا گلکی جدا شده از مدفع گاو در مقایسه با باکتری جدا شده از مدفع گوساله‌ها کمتر بوده و گوساله‌ها اغلب به عنوان مخزنی برای تکوین سویه‌های مقاوم به چندین نوع آنتی‌بیوتیک عمل می‌کنند (Chirila et al., 2017; Duse et al., 2015). یافته‌های جدیدتر، تأثیر منفی آنتی‌بیوتیک‌ها بر رشد گوساله و سوددهی بعدی حیوان را نشان داده‌اند. گوساله‌های شیرخواری که آنتی‌بیوتیک دریافت نمی‌کنند، در دوره شیرخواری رشد بیشتر و بعدها در زمان شیردهی تولید یشتری نشان می‌دهند (Berge et al., 2004; Soberon et al., 2012). در این نوشتار، ضرورت و فواید مصرف نکردن یا محدود کردن مدت مصرف آنتی‌بیوتیک و چند راهکار برای دستیابی به آن اشاره می‌شود. دو مقاله دیگر در همین کتابچه به طبقه‌بندی اسهال به منظور انتخاب روش درمان و روش‌های مایع درمانی در سندروم اسهال اشاره دارند.

### مقاومت میکروبی و بهداشت عمومی

مقاومت باکتری‌ها در برابر داروهای ضد میکروبی پدیده‌ای نیست که صرفاً پس از شروع مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها توسط انسان ایجاد شده باشد. باکتری‌ها و نیز قارچ‌ها، در طبیعت همواره بر سر منابعی که باید استفاده کنند با هم در رقابت هستند و برای

<sup>۱</sup>Microbiome، همه میکروب‌ارگانیسم‌هایی که روی بدن حیوانات یا درون آن زندگی می‌کنند (شامل باکتری‌ها، تک یاخته‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها؛ همزیست یا پاتوژن). پیشتر به عنوان فلور و فون شناخته می‌شد.



مقابله با هم روش‌های گوناگونی دارند. یکی از روش‌ها که میلیون‌ها سال پیش در ارگانیسم‌های خاک‌زی شروع شده است، تولید آنتی‌بیوتیک است؛ یعنی تولید ماده‌ای توسط یک میکرووارگانیسم که دیگر میکرووارگانیسم‌ها را از بین می‌برد یا مهار می‌کند. نخستین آنتی‌بیوتیک طبیعی یعنی پنی‌سیلین که بر علیه باکتری استافیلوکوک فعالیت دارد در سال ۱۹۲۸ میلادی از قارچ پنی‌سیلیوم جدا شد (Fleming, 1929). تا مدتی پنی‌سیلین به عنوان یک آنتی‌سپتیک موضعی در خارج از بدن حیوانات استفاده می‌شد تا این که در سال ۱۹۴۹ ساختمان شیمیایی آن کشف شد و در سال ۱۹۴۰ فعالیت آن بر علیه استافیلوکوک در درون بدن موش اثبات شد (Chain et al., 1940). با الهام از این فعالیت ارگانیسم‌ها، اکنون انسان به روش‌های شیمیایی داروهای ضد میکروبی متنوعی می‌سازد و برای درمان بیماری‌های عفونی در انسان، حیوان و گیاه به کار می‌برد. در این میان نباید از وجود یا گسترش مقاومت به داروهای ضد میکروبی متعجب شد؛ باکتری‌ها برای تداوم زیست، مکانیسم‌های متنوعی برای خنثی سازی عمل این داروها دارند.

مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در گونه‌های مختلف باکتری‌ها ممکن است ذاتی یا اکتسابی باشد. باکتری‌های گرم منفی به طور ذاتی به آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوپیتیدی (ونکومایسین، تیکوپلاتین و ...) مقاومند، زیرا این آنتی‌بیوتیک‌ها از غشای خارجی باکتری عبور نمی‌کنند. خنثی سازی به روش آنزیمی نمونه‌ای از مقاومت ذاتی یا اکتسابی است. تولید بتا-لاکتاماز و تغییر ساختار آنتی‌بیوتیک‌های بتا-لاکتم (پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها و ...) توسط باکتری‌های گرم منفی مثالی از این نوع مقابله است. در دیگر روش‌های مقابله، باکتری‌ها در پیکرهٔ خود نقطه هدف آنتی‌بیوتیک را اصلاح کرده یا تغییر می‌دهند و یا این که میزان دفع آنتی‌بیوتیک را افزایش یا جذب آن را کاهش می‌دهند. مقاومت اکتسابی ممکن است به خاطر تغییر در ژنوم باکتری، در اثر موتابیون یا کسب ژن‌های خارجی باشد. کسب DNA خارجی می‌تواند بی‌واسطه (Transformation)، از طریق باکتریوفاژ (Transduction) یا از طریق اتصال سلول به سلول (Conjugation) باشد که مورد اخیر مهم‌ترین مکانیسم انتقال ژن‌های مقاومت و جایگاه‌های مقاومت ژن از طریق عوامل الحق نظیر پلاسمیدها یا ترانسپوزون‌ها است. گاهی مقاومت از طریق ترکیبی از موتابیون و انتقال ژن ایجاد می‌شود که نمونه آن در مقاومت به سفالوسپورین‌ها به خاطر تکوین بتا-لاکتامازهای وسیع‌الطیف دیده می‌شود.

مقاومت میکروبی ممکن است به یک گونه باکتری یا یک نوع آنتی‌بیوتیک محدود نماند و در طبیعت به دیگر باکتری‌ها و یا دیگر آنتی‌بیوتیک‌های همان خانواده منتقل شود و درمان بیماری‌های عفونی را در انسان و حیوان دشوار سازد. وقتی داروهای ضد میکروبی، از جمله تایلوزین (از ماکرولیدها)، آوپارسین (از گلیکوپیتیدها) و انروفلوکساسین (از فلوروکینولون‌ها)، برای مصرف در حیوانات مجاز شناخته شدند، مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌هایی چون اریترومایسین، ونکومایسین و سپروفلوکساسین (به ترتیب از همان خانواده‌ها) در باکتری‌های مهم در طب انسان ایجاد شد، بدون این که سابقه‌ای از مصرف آن‌ها در حیوانات باشد (Guardabassi and Kruse, 2008). خطر گسترش مقاومت به داروهای ضد میکروبی از طریق گوساله‌ها جدی است. مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری اشرشیا گلکی جدا شده از مدفع گاو در مقایسه با باکتری جدا شده از مدفع گوساله‌ها کمتر بوده و گوساله‌ها اغلب به عنوان مخزنی برای تکوین سویه‌های مقاوم به چندین نوع آنتی‌بیوتیک عمل می‌کنند (Chirila et al., 2017; Duse et al., 2015). با توجه به امکاناتی که میکرووارگانیسم‌ها در اختیار دارند، هر قدر هم در تولید داروهای ضد میکروبی موفقیت حاصل شود، پایان کار شکست خواهد بود. جدا سازی آنتی‌بیوتیک‌ها و بروز مقاومت به داروهای ضد میکروبی در آب‌های جنوبگان زنگ خطری برای همه انسان‌ها است (Hernandez et al., 2019).



## سوددهی در دوران زندگی

آنتی بیوتیک‌ها در گوساله‌های شیرخوار، عمدتاً برای درمان اسهال (به عنوان عامل اصلی مرگ و میر) کاربرد دارند. هرچند درمان اسهال کاملاً ضروری است، استفاده غیر ضروری یا نادرست از آنتی بیوتیک بر عملکرد آینده حیوان اثر منفی دارد. تجویز آنتی بیوتیک‌ها در همه موارد اسهال ضروری نیست و در مواردی هم که مصرف آن‌ها ضرورت دارد باید به صورت هدفمند، در برنامه جامع بهداشت و کنترل بیماری‌ها (شریفی، ۱۳۹۶) و همراه با مایع درمانی مناسب و به موقعی استفاده شوند تا هم مدت استفاده از دارو کاهش یابد و هم تعداد روزهای در گیری حیوان با اسهال کم شود. عدم مصرف آنتی بیوتیک در دوره شیرخواری، بعدها می‌تواند تولید شیر بیشتری را در بی داشته باشد. اهمیت این نکته زمانی بیشتر آشکار می‌شود که هزینه پرورش گوساله و تلیسه و لزوم بازگشت آن در اولین دوره شیردهی در نظر گرفته شود. پرورش تلیسه حدود ۲۰٪ کل هزینه‌های تولید شیر را در بر دارد و بازگشت هزینه‌هایی که برای پرورش تلیسه صرف می‌شود حداقل تا پایان اولین دوره شیردهی صورت نمی‌پذیرد (Bach, 2010). بنابراین عملکرد تولیدی تلیسه‌ها در شکم اول، بر سوددهی گله‌های شیری اثر به سزاگی دارد. این عملکرد می‌تواند تحت تأثیر مصرف آنتی بیوتیک در دوران شیرخواری کاهش یابد.

در برخی کشورها، شیر خشک مصرفی در تغذیه گوساله می‌تواند برای پیشگیری از اسهال حاوی آنتی بیوتیک باشد (Berge et al., 2009; Soberon et al., 2012). به هر حال، در برخی مطالعات (Berge et al., 2009; Soberon et al., 2012)، عدم مصرف آنتی بیوتیک برای نشان داده‌اند که هرچه افزایش وزن روزانه در دوره شیرخواری و وزن زمان شیرگیری بیشتر باشد، تولید شیر حیوان در شکم اول بیشتر خواهد بود (Shamay et al., 2005; Moallem et al., 2010; Soberon et al., 2012). اما رساندن گوساله به دو برابر وزن تولد و شرایط محیطی است و نمی‌توان رقم دقیقی را برای آن پیشنهاد داد. میزان افزایش وزن روزانه بسیار تحت تأثیر وزن زمان تولد و شرایط محیطی است و نمی‌توان رقم دقیقی را برای آن پیشنهاد داد، اما رساندن گوساله به اگر وزن گوساله‌ای در زمان تولد ۳۵ کیلوگرم و در زمان شیرگیری ۷۰ کیلوگرم باشد، گله‌های شیری گنجانده شود. بدین سان اگر وزن گوساله‌ای در زمان تولد ۵۸۰ گرم برآورد می‌شود. به همین ترتیب برای یک گوساله ۴۰ کیلوگرمی افزایش وزن روزانه ۶۶۰ گرم قابل انتظار است. افزایش وزن‌هایی بیش از این رقم‌ها، برای مثال ۸۲۰ گرم در روز نیز مشاهده شده است (Soberon et al., 2012).

## چند راهکار

استفاده از پروبیوتیک‌های فعال در رویداد: پروبیوتیک‌ها می‌توانند سبب برقراری یک میکروبیوم قوی و پویا در دستگاه گوارش شوند. به طور خاص در مورد اسهال گوساله‌ها، پروبیوتیک‌های فعال در رویداد می‌توانند به پیشگیری از اسهال، درمان آن یا کوتاه کردن دوره نقاوت بیماری کمک کنند. پروبیوتیک‌ها ضمن آن که می‌توانند در دستگاه گوارش تکثیر باکتری‌های پاتوژن را مهار کنند، در رویداد می‌توانند به همان نقاطی وصل شوند که باکتری‌های پاتوژن بر روی آن‌ها کلنیزه می‌شوند. توصیه می‌شود در گاوداری‌های صنعتی و پرورش متراکم گوساله، پروبیوتیک‌ها روزانه همراه غذا به حیوان خورانده شوند. باکتری‌های باسیلوس کوآگولانس، باسیلوس سابتیلیس، باسیلوس لیجنی فورمیس، لاکتوباسیلوس بلانتاروم، لاکتوباسیلوس رامنوسوس و انتروكوکوس فاسیوم از جمله باکتری‌های فعال در رویداد هستند و به صورت پروبیوتیک نیز تولید شده‌اند.



**ارزیابی مدیریت آغوز و سطح ایمنی بدن گوساله:** بهتر است پیش از توصیه به کاهش مصرف آنتی بیوتیک، با نگاه ویژه به مدیریت پرورش گوساله نوزاد، از کفایت سطح ایمنی غیر فعال بدن آن اطمینان حاصل شود و نخست کاستی های احتمالی در این زمینه رفع گردد. بدون خوراندن آغوز مرغوب به مقدار کافی و در زمان مناسب، پیشگیری مؤثر از اسهال تقریباً غیر ممکن است و مصرف آنتی بیوتیک گریز ناپذیر خواهد بود. با ارزیابی سطح ایمنی بدن گوساله می توان در صورت لزوم راهکارهای مناسب برای اصلاح وضعیت را ارائه داد و کاهش مصرف آنتی بیوتیک را نیز در نظر گرفت. می توان در روز دوم زندگی از گوساله ها خون گرفت و با اندازه گیری سطح ایمونو گلوبولین G (IgG) یا پروتئین تام سرم، وضعیت را ارزیابی کرد. IgG بالای ۱۰ گرم در لیتر نشان دهنده مدیریت مناسب آغوز است. با رفرکتومتر بریکس می توان این سنجش را به سرعت انجام داد. عدد بریکس ۷/۸ درصد بهترین نقطه برش برای IgG بالای ۱۰ گرم در هر لیتر سرم است. پروتئین تام سرم نیز با رفرکتومتر قابل اندازه گیری است و مقادیر بالای ۵۲ گرم در لیتر آن مدیریت مناسب آغوز را نشان می دهد (محی فانی و رسولی، ۱۳۹۶). اگر پیش از ۱۰ درصد گوساله ها IgG یا پروتئین تام سرم کمتری داشته باشند لازم است روش های مدیریتی بازنگری و اصلاح شوند (House et al., 2015).

**جلوگیری از انتقال مدفوعی-دهانی پاتوژن ها:** راه اصلی انتقال عوامل مولد اسهال، آلوده شدن غذا، شیر، آغوز یا آب به مدفوع است (هرچند به صورت نامحسوس). ظروف، لوله مرنی (برای خوراندن آغوز)، دست، چکمه و لباس انسان ها، رفت و آمد در انبارهای غذا با چکمه های آلوده، باد، حیوانات خانگی، جوندگان و حشرات همه می توانند در انتقال مدفوعی-دهانی انواع عوامل اسهال نقش داشته باشند. هر چند اسهال های باکتریایی قاعدتاً به درمان با آنتی بیوتیک ها پاسخ می دهند (در صورت مقاوم نیودن باکتری)، دیگر عوامل ایجاد کننده اسهال از جمله تک یا خانه کریپتوسپوریدیا به داروهای ضد میکروبی حساس نیستند. کریپتوسپوریدیوز ممکن است به دلیل تشابه نسبی نشانه های بالینی اسهال ناشی از عوامل مختلف، افراد را به سوی استفاده از آنتی بیوتیک سوق دهد. در صورت ابتلای گوساله به کریپتوسپوریدیوز، کنترل بیماری به علت وجود اووسیست های مقاوم در محیط، دوز عفونت زای کم و دفع تعداد خیلی زیاد اووسیست مشکل است و ممکن است آلودگی به سرعت منتشر شود. پاکیزه، کم رطوبت و بدون ازدحام نگه داشتن محل تولد و محل پرورش گوساله (زايشگاه، جايگاه های انفرادي و عمومي)، مدیریت بستر، استفاده از ظروف و وسائل اختصاصي و تميز کردن مدام آنها در کاهش آلودگی مدفوعی-دهانی، کاهش موارد اسهال و در پی آن کاهش مصرف دارو مؤثر است.

**ارزیابی وضعیت بالینی گوساله، مایع درمانی صحیح و به موقع:** بر مبنای وضعیت بالینی (برای مثال این که گوساله هوشیار باشد یا افسرده، سر پا باشد یا زمینگیر، تب داشته باشد یا خیر و ...) می توان در مورد روند درمان تصمیم گرفت. دو نکته را باید به خاطر داشت، نخست این که برخی از انواع اسهال بدون آنتی بیوتیک درمان می شوند و دوم این که همه انواع اسهال به درجاتی از مایع درمانی نیاز دارند. دو مقاله دیگر در همین کتابچه ملاک ها و روش هایی در این زمینه ارائه داده اند.

### نتیجه گیری

چه از دیدگاه ارتقاء بهداشت عمومی در جمعیت های انسانی و حیوانی، و چه از دیدگاه تولید و سودآوری بیشتر در گاوداری های شیری، مصرف آنتی بیوتیک ها در گوساله های شیرخوار باید محدود شود. تکوین میکروبیومی که سلامت دستگاه گوارش گوساله را تضمین کند، رفع کاستی های مدیریتی منتهی به استفاده از آنتی بیوتیک و مدیریت صحیح بیماری اسهال (تشخیص



صحیح، اتخاذ روش مناسب درمان و مایع درمانی مناسب و به موقع) از جمله اقدامات مهم در زمینه کاهش مصرف آنتی بیوتیک هستند.

### منابع

- ۱- شریفی ک.، استفاده از داروهای ضد میکروبی در اسهال گوساله‌های شیرخوار، مجموعه مقالات چهارمین همایش ملی مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپردازی دانشگاه شیراز، صص ۴۵-۴۸، شیراز، یکم آذر ۱۳۹۶.
- ۲- محی فانی م.، رسولی آ.، ملاحظات اقتصادی بلند مدت در مدیریت و بهداشت گوساله‌های شیرخوار، مجموعه مقالات چهارمین همایش ملی مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپردازی دانشگاه شیراز، صص ۷-۱، شیراز، یکم آذر ۱۳۹۶.
- 3- Bach A. 2010. Associations between several aspects of heifer development and dairy cow survivability to second lactation, *J. Dairy Sci.* 94:1052-1057.
- 4- Berge ACB, Moore DA, Besser TE and Sischo WM. 2009. Targeting therapy to minimize antimicrobial use in preweaned calves: Effects on health, growth, and treatment costs. *J. Dairy Sci.* 92:4004-4014.
- 5- Chain E, Florey H, Gardner A, Heatley N, Jennings M, Orr Ewing J, et al. The Classic: penicillin as a chemotherapeutic agent. 1940. *Clin Orthop Relat Res.* 2005. 439:23-26.
- 6- Chirila F, Tabaran A, Fit N, Nadas G, Mihaiu M, Tabaran F et al. 2017. Concerning Increase in Antimicrobial Resistance in Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Isolated from Young Animals during 1980–2016. *Microbes and environments*, 32:252-259.
- 7- Constable PD, 2004. Antimicrobial Use in the Treatment of Calf Diarrhea. *J. Vet. Intern. Med.* 18:8-17.
- 8- Duse A, Waller KP, Emanuelson U, Unnerstad HE, Persson Y, and Bengtsson B. 2015. Risk factors for antimicrobial resistance in fecal Escherichia coli from preweaned dairy calves. *J. dairy Sci.* 98:500-516.
- 9- Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. *Bull World Health Organ.* 2001;79:780-90
- 10- Guardabassi L and Kruse H. 2008. Principles of prudent and rational use of antimicrobials in animals. In: Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H (ed) Guide to Antimicrobial Use in Animals. Blackwell. PP:1-12.
- 11- Hernandez F, Calisto-Ulloab N, Gomez-Fuenteb C, Gomezc M et al. 2019. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic. *J. Hazardous Materials*. 363:447-456.
- 12- House JK, Gunn AA, Chuck G and McGuirk SM. Initial Management and Clinical Investigations of Neonatal Disease. In: Smith BP, editor, Large Animal Internal Medicine. 5th edn., 2015. Elsevier and Mosby. St Louis. PP:286-301
- 13- Kogut MH and Arsenault RJ. 2016. Gut health: The new paradigm in food animal production. *Frontiers Vet. Sci.* 3:71.
- 14- Malmuthuge N, 2017. Understanding the gut microbiome of dairy calves: opportunities to improve early-life gut health. *J. dairy Sci.* 100:5996-6005.
- 15- Malmuthuge N and Griebel PJ, 2014. Taxonomic identification of commensal bacteria associated with the mucosa and digesta throughout the gastrointestinal tracts of preweaned calves. *Appl. Env. Microbiol.* 80: 2021-2028.
- 16- Moallem U, Werner D, Lehrer H, Zachut M, Livshitz L, Yakoby S and Shamay A. 2010. Long-term effects of ad libitum whole milk prior to weaning and prepubertal protein supplementation on skeletal growth rate and first-lactation milk production. *J. Dairy Sci.* 93:2639-2650.
- 17- Shamay A, Werner D, Moallem U, Barash H and Bruckental I. 2005. Effect of nursing management and skeletal size at weaning on puberty, skeletal growth rate, and milk production during first lactation of dairy heifers. *J. Dairy Sci.* 88:1460-1469.
- 18- Soberon F, Raffrenato E, Everett RW and Van Amburgh ME, 2012. Preweaning milk replacer intake and effects on long-term productivity of dairy calves. *J. Dairy Sci.* 95:783-793.