

## مطالعه متا آنالیز مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی جدا شده از موارد ورم پستان گاو

امیررضا شاورمنش<sup>۱</sup>، مجید محمدصادق<sup>۲\*</sup>

۱- دانش آموخته دکترای عمومی، دامپزشکی، گروه علوم درمانگاهی دامپزشکی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی،

گرمسار، ایران

۲- گروه علوم درمانگاهی دامپزشکی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی، گرمسار، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۰۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۱۱

### چکیده

در این پژوهش به منظور مطالعه ی متاآنالیز مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری /شریشیا کلی جدا شده از گاو های مبتلا به ورم پستان، تعداد ۶۷۸ مقاله از طریق پایگاه های اطلاعاتی علمی نظیر: Web of Science, Scopus, Google scholar, PubMed به کمک کلید واژه های *E. Coli, bovine mastitis, antibiotic resistance* استخراج گردیدند. پس از آن تعداد ۱۱۱ مقاله بر اساس عنوان مقالات انتخاب شدند که در غربالگری اولیه به ۷۱ و در نهایت به تعداد ۲۷ مقاله کاهش پیدا کرد. پس از انتخاب مقالات نهایی پرسش نامه ای جهت استخراج اطلاعات از هر مقاله طراحی شد. سپس نتایج وارد اکسل گردید. تجزیه و تحلیل اطلاعات در این مطالعه در دو بخش آمار توصیفی و آمار استنباطی انجام گرفت. در بخش آمار توصیفی با توصیف تعداد مطالعات و بررسی میزان های شیوع به توصیف داده ها پرداختیم. در بخش آمار استنباطی از متاآنالیز با استفاده از نرم افزار R ver. 4.4.1 استفاده گردید. در این مطالعه مقالات مرتبط با شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی بر اساس دو کلاس بتا-لاکتام و آمینوگلیکوزید در نظر گرفته شد که از کلاس بتا-لاکتام مقاومت آنتی بیوتیکی آمپی سیلین و از کلاس آمینوگلیکوزید مقاومت آنتی بیوتیکی جنتامایسین بررسی گردید. نتیجه گیری نهایی نشان دهنده دامنه پراکنده ای در شیوع آمیخته /شریشیا کلی مقاوم به آمپی سیلین و جنتامایسین در مطالعات مختلف است و در واقع نشان دهنده تنوع قابل توجهی در برآوردهای میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در بین مطالعات است که احتمالاً به دلیل تفاوت در جمعیت های مورد مطالعه، روش شناسی پژوهش و یا مکانهای جغرافیایی مختلف است.

**کلمات کلیدی:** متاآنالیز، ورم پستان گاو، کلی فرمی، مقاومت آنتی بیوتیکی، آمپی سیلین، جنتامایسین

\* نویسنده مسئول: مجید محمدصادق

آدرس: گروه علوم درمانگاهی دامپزشکی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی، گرمسار، ایران.

پست الکترونیک: Majid.mohammadsadegh@iaau.ac.ir

## مقدمه

ورم پستان به صورت کلی به عفونت بافت پارانشیم غدد پستانی در موارد مورد مطالعه گفته می شود که با تغییرات فیزیکی شیمیایی در شیر و همچنین تغییرات پاتولوژیک در بافت غدد همراه می باشد. ورم پستان در ایجاد زیان های اقتصادی مهمترین بیماری محسوب می شود. ورم پستان بالینی مواردی از ورم پستان است که یا شیر تغییراتی مانند چرک را نشان می دهد یا پستان تغییراتی مانند قرمزی، تورم و درد و یا خود گاو نشانه های بیماری سیستمیک مانند تب، کاهش اشتها و ... را نشان می دهد. تعداد سلول سوماتیک در ورم پستان غیر بالینی در شیر تک کارتی از عدد ۱۰۰۰۰۰ و یا در شیر چهار کارتی از ۲۰۰۰۰۰ بیشتر می شود ولی نشانه ای به جز کاهش شیر دیده نمی شود. در این نوع ورم پستان احتمال دارد کاهش تولید شیر در حدود ۱۰ تا ۲۶ درصد رخ دهد به صورت تقریبی ۷۵ درصد از ضرر اقتصادی ناشی از ابتلا به ورم پستان تحت بالینی می تواند مربوط به کاهش تولید شیر و مابقی به دلیل دور ریختن شیر گاو های در حال درمان شدن و هزینه های دامپزشک و دارو ها می باشد (Constable et al., 2017).

میزان خسارت از ورم پستان در کشور آمریکا حداقل یک میلیارد دلار و در بعضی گزارش ها تا دو میلیارد دلار در سال و در کشور انگلستان بین صد تا صد و بیست میلیون پوند در سال تخمین زده شده و به دو فرم ورم پستان بالینی و ورم پستان تحت بالینی، شایع ترین بیماری محصولات دامی است. تعداد زیادی مطالعه نشان داده اند که ورم پستان تحت بالینی از لحاظ اقتصادی اهمیت بیشتری از ورم پستان بالینی دارد (Godkin et al., 1990, Gokhale 2006).

شیریشیا کلی یک باسیل گرم منفی است که به عنوان فلور طبیعی در دستگاه گوارش تقریباً تمامی پستانداران

و پرندگان وجود دارد. در حال حاضر/شیریشیا کلی در میان عوامل مولد ورم پستان منجر به مرگ دام رتبه اول را به خود اختصاص داده است (Constable et al., 2017). مطالعه مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتری نه تنها در درمان موارد ناشی از آن مفید خواهد بود بلکه نشان دهنده تغییر سویه ها در اثر مقاومت و دیگر دلایل خواهد بود.

مطالعات اپیدمیولوژیک ورم پستان گاوی، وضعیت عفونت و الگوهای درمانی از اهمیت بالینی برخوردار است و مطالعات ارزشمندی را به تولیدکننده، دامدار و دامپزشک ارائه می دهد. به طور کلی در کشور ما، فرم تحت بالینی ورم پستان گاو کمتر مورد توجه قرار گرفته است و اکثر مطالعات روی موارد بالینی متمرکز شده است، در حالی که ممکن است ورم پستان تحت بالینی خسارت های هنگفتی را از نظر اقتصادی به بار آورد. با توجه به این که بررسی های محدودی در مورد شیوع این بیماری و عوامل بیماری زای دخیل در آن در کشور وجود دارد، تعیین شیوع، شناسایی عوامل ایجادکننده و تعیین حساسیت ضد میکروبی آنها در مناطق مختلف کشور امری ضروری به نظر میرسد. به منظور کنترل و پیشگیری ورم پستان در گاوهای شیری بررسی های دوره ای و منظم پستان گاوهای شیرده، انجام تست های غربالگری برای عیان نمودن شکل تحت بالینی، ایجاد سیستم پایش الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی جدایه ها در هر منطقه جغرافیایی ضروری است. به علاوه استفاده از آنتی بیوتیکها باید مطابق با دستورالعمل ها باشد و تست آنتی بیوگرام قبل از درمان انجام شود تا خطر بروز باکتری های مقاوم به حداقل برسد. همچنین روشهای صحیح دامپروری، تمیز کردن منظم گاوها، استفاده از شیوه های مناسب شیردوشی و دوشیدن گاوهای آلوده پس از گاوهای به ظاهر سالم به منظور کنترل و پیشگیری



از ورم پستان های مسری و محیطی ناشی از باکتری ها توصیه می شود (Pesarakloo et al., 2022). مقاومت باکتری های مولد ورم پستان به آنتی بیوتیک ها باعث عدم درمان گاوهای مبتلا و گسترش بیماری در گله شده و حتی بهداشت عمومی جامعه را نیز تهدید میکند. وجود اطلاعات در زمینه الگوی حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی برای اجرای برنامه های کنترل ورم پستان در هر منطقه جغرافیایی ضروری می باشد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که جدایه های باکتریایی از نمونه های شیر مشکوک به ورم پستان به آنتی بیوتیک های مختلف دارای حساسیت های متفاوتی است که این موضوع با سایر تحقیقات انجام شده در ایران و خارج از کشور همخوانی دارد. در این مطالعه طیف وسیعی از باکتریها از شیر دام های مشکوک به ورم پستان جدا شد و این جدایه ها درجه های مختلفی از مقاومت به آنتی بیوتیک ها را نشان دادند (Hashemi 2016).

فرا تحلیل روشی آماری برای یکی کردن داده های بررسی های مختلف با فرضیه های مرتبط است که روشی ارزشمند برای افزایش توان تجزیه آماری و نیز بالا بردن تکرارپذیری نتایج نسبت به تجزیه و بررسی های انفرادی است (Sharifi et al., 2023).

### روش کار

مقالات از طریق پایگاه های اطلاعاتی علمی نظیر: Web of Science, Google scholar, PubMed Scopus, از تاریخ ژانویه ۱۹۹۷ الی دسامبر ۲۰۲۲ استخراج شد. جهت جمع آوری مقالات از کلید واژه های Antibiotic و Bovine, Mastitis, E.Coli resistance استفاده شده است.

همزمان دوتن از اعضای تیم تحقیق به صورت مستقل به جمع آوری مقالات براساس عنوان و خلاصه مقالات

اقدام کردند. مقالات جمع آوری شده در بازه ی زمانی مشخص، تبادل شده و موارد عدم همخوانی با بحث و تبادل نظر بررسی شد. مقالات توسط دو عضو مذکور به صورت مستقل و جداگانه خلاصه گیری شد و براساس نظام تایید شده توسط نویسندگان مسئول دسته بندی و کدگذاری شد. روش انجام این مطالعه مطابق با روش گفته شده در PRISMA (preferred reporting items for Systemic review and Meta-analysis) می باشد. پس از حذف موارد تکراری نتایج اولیه جستجو وارد فاز غربالگری براساس عنوان چکیده شد. در قدم بعدی متن کامل مطالعات باقی مانده بررسی شد. علت خروج از مطالعه برای مطالعاتی که در این مرحله حذف شدند ثبت گردید. مقالات Case report, Systematic review و Meta-analysis مورد قبول نبودند. برای کنترل مقالاتی که روش محاسبه حجم نمونه در آن ها گزارش نشده بود حذف شدند.

### نشر و آنالیز داده ها

پس از انتخاب مقالات نهایی پرسش نامه جهت استخراج اطلاعات از هر مقاله طراحی شد. سپس نتایج وارد نرم افزار اکسل نسخه پروفشنال آفیس ۲۰۱۶ گردید. تجزیه و تحلیل داده ها در این مطالعه در دو بخش آمار توصیفی و آمار استنباطی انجام گرفت. در بخش آمار توصیفی با توصیف تعداد مطالعات و بررسی میزان های شیوع به توصیف داده ها پرداختیم. در بخش آمار استنباطی از متاآنالیز با استفاده از نرم افزار R ver. 4.4.1 استفاده گردید. برای محاسبه واریانس هر مطالعه از توزیع دو جمله ای استفاده گردید. برای ترکیب میزان شیوع مطالعات مختلف، از میانگین وزنی استفاده شد. به هر مطالعه متناسب با عکس واریانس آن وزن داده شد. در متاآنالیز از تبدیل آرک سینوس دوگانه فریمن-توکی برای تثبیت واریانس و محاسبه میزان شیوع با استفاده از



هر دو مدل اثرات مشترک و مدل اثرات تصادفی استفاده گردید. همچنین برآوردگر در سیمونیان-لرد برای برآورد واریانس بین مطالعات استفاده گردید. این تحلیل همچنین شامل ارزیابی ناهمگنی با استفاده از آماره  $I^2$  بود. میزان ناهمگنی بر اساس شاخص  $I^2$  بررسی (میزان شاخص کمتر از ۲۵٪ ناهمگنی کم، بین ۲۵٪ تا ۷۵٪ ناهمگنی متوسط و بالاتر از ۷۵٪ ناهمگنی زیاد) گردید. علاوه بر این مقادیر برآورد شده میزان شیوع با استفاده از نمودار جنگلی (نمودار ۳) نیز ارائه گردید. سطح معناداری برای کلیه آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### آنالیز آماری

تعداد کلی مقالات به دست آمده از پایگاه های علمی ۶۷۸ مقاله بود که به صورت اختصاصی ۴۰۳ عدد از آن ها از Pubmed، ۱۱۳ عدد از Web of science و ۱۶۲ عدد از آن ها از پایگاه علمی Scopus به دست آمد.

تمامی مقالات در برنامه Covidence که برای انجام مطالعه از آن بهره گرفتیم بارگذاری شد. این برنامه مقالات را مورد بررسی قرار داد و ۲۷۵ عدد از مقالات تکراری را حذف کرد. در طی بررسی های بعدی ۷ مقاله به صورت دستی توسط محققین حذف گردیدند. بدین ترتیب مجموع مقالات تکراری حذف شده به ۴۰۳ عدد رسید.

سپس ۴۰۳ مقاله باقی مانده وارد غربالگری شدند. این مقالات در سه مرحله غربال شدند. در غربالگری اول با مطالعه عنوان و مقدمه هر مقاله، ۴۲۵ عدد از مقالات نامربوط حذف شدند. در این مرحله مقالات متاآنالیز و مقالات مروری، گزارش های موردی، مقالات در رابطه با گونه های دیگر جانوری و مقالات در رابطه با بیماری های دیگر حذف شدند. در مرحله بعد مقالات با دقت بالاتری مورد بررسی قرار گرفتند. به عبارت دیگر مقدمات و چکیده مقالات مطالعه شد و بررسی کلی

مقالات انجام گرفت، در مرحله سوم غربالگری تمامی متن هر مقاله مورد بررسی قرار گرفت. مقالاتی که به زبان های دیگر غیر از انگلیسی بودند، مقالاتی که تعداد نمونه خود را بررسی و مشخص نکرده بودند، مقالاتی که مقاومت آنتی بیوتیکی را بطور انحصاری بر روی *E.Coli* بررسی نکرده بودند و مقالاتی که صرفاً جمعیت مورد مطالعه آن ها گاو نبوده، حذف گردیدند. در نهایت ۲۷ مقاله به عنوان مقالات نهایی وارد مطالعه شدند. این یک مطالعه متاآنالیز بود که هدف از آن بررسی میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی اشریشیا کلی جدا شده از موارد ورم پستان گاو بود. در این مطالعه مقالات مرتبط با شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی بر اساس دو کلاس بتا-لاکتام و آمینوگلیکوزید در نظر گرفته شد که از کلاس بتا-لاکتام مقاومت آنتی بیوتیکی آمپی سیلین و از کلاس آمینوگلیکوزید مقاومت آنتی بیوتیکی جنتامایسین بررسی گردید. برای انتخاب مطالعات مرتبط با میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به آمپی سیلین و جنتامایسین، از تعداد ۴۰۳ منبع که در ابتدا انتخاب شدند تنها ۲۷ منبع مرحله اول در مطالعه باقی ماندند. پس از فرآیند انتخاب در مرحله دوم در فرآیند انتخاب مطالعات، نمونه نهایی تعداد منابع برای مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به آمپی سیلین ۲۲ و جنتامایسین ۱۹ مطالعه بود.

### نتایج

برای مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به آمپی سیلین از نتایج ۲۲ مطالعه استفاده گردید و اطلاعات مربوطه به ۲۲ مطالعه، برای برآوردی آمیخته از میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به آمپی سیلین استخراج گردید. به صورت کلی مجموع نسبت /شریشیا کلی جدا شده از نمونه های شیر تایید شد در این مطالعات برابر با ۱۹۴۲ مورد بود که از این تعداد، تعداد کل مقاومت



آنتی‌بیوتیکی /شیریشیا کلی به آمپی‌سیلین در ۹۹۶ مورد مشاهده گردید.

نتایج متاآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات مشترک شیوع آمیخته /شیریشیا کلی مقاوم به آمپی‌سیلین برابر با ۰/۵۴۲۲ با بازه اطمینان ۹۵٪ (۰/۵۶۴۷ و ۰/۵۱۹۶) بود. این برآورد نشان دهنده شیوع متوسط مقاومت آنتی‌بیوتیکی با فرض یک اندازه اثر مفروض در بین مطالعات بود. شیوع آمیخته /شیریشیا کلی مقاوم به آمپی‌سیلین با استفاده از مدل اثرات تصادفی کمی کمتر و برابر با ۰/۵۱۳۲ با بازه اطمینان ۹۵٪ (۰/۷۱۹۷ و ۰/۳۰۴۵) بود.

ناهمگونی معناداری در بین مطالعات مشاهده شد. با توجه به آماره  $I^2$  مقدار شاخص ناهمگونی در این مطالعه برابر با ۹۸/۸ درصد بود. آماره H برابر با ۹/۲۶ با فاصله اطمینان (۱۰/۰۴ و ۸/۵۳) است. تست ناهمگونی (Q-Test) نیز نتایج معناداری نشان داد، بطوریکه مقدار آماره Q برابر با ۱۷۹۸/۸ با درجه آزادی ۲۱ بود ( $p < ۰/۰۰۱$ ).

تحلیل متاآنالیز مقاومت /شیریشیا کلی جدا شده از موارد ورم پستان گاو به جنتامایسین را در ادامه مشاهده می‌نماید. هدف از این آنالیز برآورد میزان شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی /شیریشیا کلی به جنتامایسین در مطالعات مختلف و بررسی میزان ناهمگونی در بین مطالعات بود. نتایج این تحلیل شامل ۱۹ مطالعه با تعداد کل مشاهده شده /شیریشیا کلی برابر با ۱۶۴۶ و ۴۱۰ مورد مقاومت آنتی‌بیوتیکی به جنتامایسین بود.

بررسی متاآنالیز مقاومت به جنتامایسین در /شیریشیا کلی تنوع قابل توجهی را در میزان مقاومت در بین مطالعات وارد شده نشان داد. مدل اثر مشترک برآورد شیوع آمیخته ۰/۱۶۷۶ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۰/۱۸۶۷ و ۰/۱۴۹۲) را به همراه داشت، در حالی که مدل اثرات تصادفی برآورد شیوع آمیخته کمتری نسبت به مدل اثرات مشترک داشت. مقدار این برآورد شیوع آمیخته

برابر با ۰/۱۲۲۱ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر با (۰/۲۹۲۳ و ۰/۰۱۶۴) ارائه کرد که نشان دهنده تفاوت در میزان شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی /شیریشیا کلی نسبت به جنتامایسین در بین مطالعات مختلف داشت. این سطح بالای ناهمگونی نشان می‌دهد که تغییرات در طراحی مطالعه، جمعیت‌ها یا روش‌شناسی ممکن است بر برآورد مقاومت آنتی‌بیوتیکی تاثیر بگذارد. مدل اثرات مشترک با فرض یک اندازه اثر زمینه‌ای، برآوردی آمیخته از میزان شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی /شیریشیا کلی به جنتامایسین را ارائه می‌نماید در حالی که مدل اثرات تصادفی تغییرپذیری بین مطالعات را در نظر می‌گیرد. بررسی ناهمگونی مقاومت /شیریشیا کلی جدا شده از موارد ورم پستان گاو به جنتامایسین نشان داد که میزان ۰/۲۰۵۵ برای شاخص برآورد واریانس بین مطالعات ( $\tau^2$ ) معنادار بود. مقدار  $I^2$  نیز برابر با ۹۸/۶ با فاصله اطمینان (۹۸/۸ و ۹۸/۳) بود. آماره H نیز برابر با ۸/۳۵ با فاصله اطمینان ۹۵٪ برابر با (۹/۱۷ و ۷/۶) بود. همچنین آزمون ناهمگونی Q آماره آزمون برابر با ۱۲۵۴/۳ با ۱۸ درجه آزادی داشت که نتایج این آزمون معنادار بود ( $p < ۰/۰۰۱$ ).

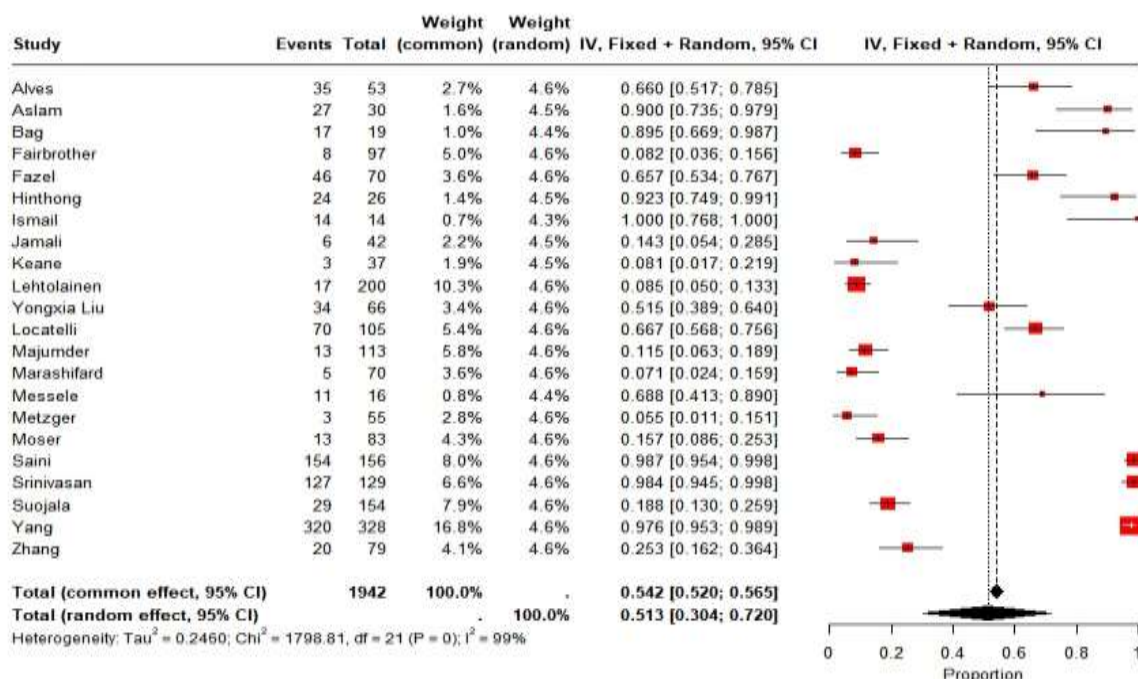
### بحث

در این پژوهش ناهمگونی معناداری در بین مطالعات مشاهده شد. با توجه به آماره  $I^2$  که این مقدار معنادار بود و می‌توان گفت که میزان ناهمگونی در این مطالعه در ردیف مطالعات با ناهمگونی شدید قرار می‌گیرد. این مقدار بالا در واقع نشان دهنده تنوع قابل توجهی در برآوردهای میزان شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین مطالعات است که احتمالاً به دلیل تفاوت در جمعیت‌های مورد مطالعه، روش‌شناسی پژوهش و یا مکانهای جغرافیایی مختلف است. همچنین برآورد واریانس بین مطالعات ( $\tau^2$ ) نیز وجود واریانس قابل توجه بین مطالعات

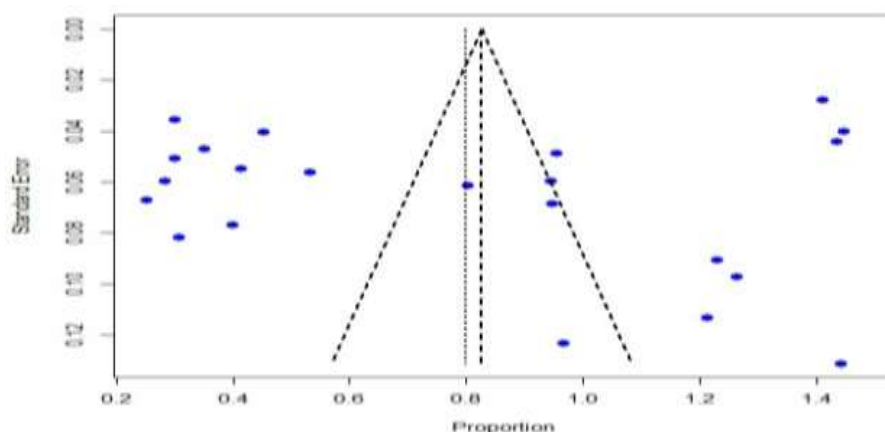


می دهد که تنوع مشاهده شده بسیار بیشتر از آن چیزی است که اگر همه مطالعات اندازه اثر یکسانی داشته باشند انتظار می رود. تست ناهمگونی (Q-Test) نیز نتایج معناداری نشان داد، این نتایج نشان دهنده معنادار بودن ناهمگنی در بین مطالعات است. با توجه به بالا بودن مقدار آماره Q و معناداری این آزمون می توان نتیجه گرفت که در برآورد میزان شیوع مقاومت تغییرپذیری قابل توجهی وجود دارد.

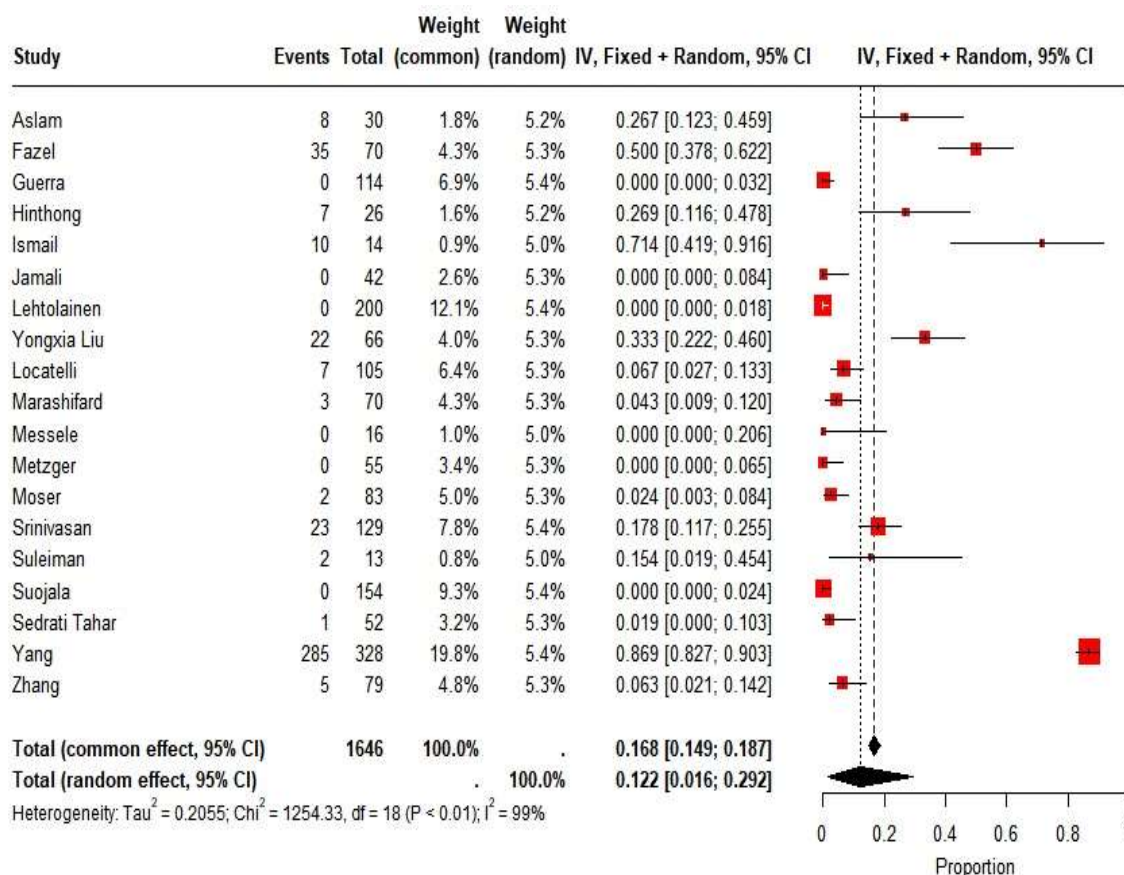
را تایید می کند. فاصله اطمینان نشان دهنده این است که این واریانس از نظر آماری معنادار می باشد که نشان دهنده تنوع قابل توجه در برآورد مقاومت آنتی بیوتیکی در تمامی مطالعات می باشد. انحراف استاندارد برآورد شده اندازه اثر ( $\tau$ ) بین مطالعات نشان دهنده میزان تنوع اندازه اثر می باشد که فاصله اطمینان نیز وجود ناهمگنی قابل توجهی را نیز نشان می دهد. آماره H که معیاری از میزان ناهمگنی نسبت به تنوع مورد انتظار تحت فرضیه صفر همگنی را ارائه می دهد. مقدار بالای این آماره نشان



نمودار ۱. نمودار جنگلی مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به آمپی سیلین



نمودار ۲: انتشار مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به آمپی سیلین



### نمودار ۳. نمودار جنگلی مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به جنتامایسین

تخمین میزان شیوع کلی در مدل اثرات تصادفی کمک می کند.

مطالعات و تأثیر آنها بر نتایج کلی برآورد آمیخته میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به آمپی سیلین متفاوت بودند. وزن ها از ۰/۷٪ تا ۱۶/۸٪ در مدل اثرات تصادفی متغیر بود که منعکس کننده تفاوت در اندازه نمونه و دقت برآوردها است. مطالعات بزرگتر با برآوردهای دقیق تر تأثیر بیشتری بر نتایج برآورد داشتند. بررسی متاآنالیز مقاومت به جنتامایسین در /شریشیا کلی هم تنوع قابل توجهی را در میزان مقاومت در بین مطالعات وارد شده نشان داد. مدل اثر مشترک برآورد شیوع آمیخته ۰/۱۶۷۶ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۰/۱۸۶۷ و ۰/۱۴۹۲) را به همراه داشت، در حالی که مدل اثرات تصادفی برآورد شیوع آمیخته کمتری نسبت

شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به آمپی سیلین به طور وسیعی در بین مطالعات تک به تک متفاوت بود. بعنوان مثال Yang (۱۶) (وزن ۱۶/۸٪) بالاترین میزان شیوع را با میزان ۹۷/۵۶ درصد گزارش کرد (فاصله اطمینان ۰/۹۸۹۴ و ۰/۹۵۲۵) و Metzger (۷) (وزن ۰/۸٪) کمترین میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی را به میزان ۵/۴۵ درصد (فاصله اطمینان ۱۵/۱۲ و ۱/۱۴) گزارش کرد. سایر مطالعات نیز مانند Saini و همکاران ۲۰۱۱ میزان شیوع را ۹۸/۷۲ با فاصله اطمینان ۰/۹۹۸۴ و ۰/۹۵۴۵ و Srinivasan و دیگران ۲۰۰۷ با شیوع ۹۸/۴۵ درصد با فاصله اطمینان ۰/۹۹۸۱ و ۰/۹۴۵۱ نیز نرخ بالایی از مقاومت آنتی بیوتیکی /شریشیا کلی به آمپی سیلین را گزارش کردند که به طور قابل توجهی به



به مدل اثرات مشترک داشت. مقدار این برآورد شیوع آمیخته برابر با ۰/۱۲۲۱ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر با (۰/۲۹۲۳ و ۰/۰۱۶۴) ارائه کرد که نشان دهنده تفاوت در میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی / شریشیا کلی نسبت به جنتامایسین در بین مطالعات مختلف داشت. این سطح بالای ناهمگونی نشان می دهد که تغییرات در طراحی مطالعه، جمعیت ها یا روش شناسی ممکن است بر برآورد مقاومت آنتی بیوتیکی تاثیر بگذارد. مدل اثرات مشترک با فرض یک اندازه اثر زمینه ای، برآوردی آمیخته از میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی / شریشیا کلی به جنتامایسین را ارائه می نماید در حالی که مدل اثرات تصادفی تغییرپذیری بین مطالعات را در نظر می گیرد.

بررسی ناهمگونی مقاومت / شریشیا کلی جدا شده از موارد ورم پستان گاو به جنتامایسین نشان داد که میزان ۰/۲۰۵۵ برای شاخص برآورد واریانس بین مطالعات ( $\tau^2$ ) معنادار بود و نشان دهنده تغییرپذیری معنادار اندازه اثر در بین مطالعات بود. همچنین مقدار انحراف استاندارد برآورد شده اندازه اثر ( $\tau$ ) بین مطالعات نشان دهنده میزان قابل توجهی از ناهمگونی می باشد. مقدار  $I^2$  نیز نشان دهنده سطح بالایی از ناهمگونی در بین مطالعات بود. آماره  $I^2$  پیشنهاد می دهد که تقریباً تمامی تغییرپذیری در اندازه اثر به جای اینکه خطای نمونه گیری باشد در واقع به دلیل تفاوت بین مطالعات است.

آماره H نشان دهنده این موضوع است که به تغییرپذیری مشاهده شده به صورت قابل توجهی بیشتر از آن چیزی است که در صورت عدم وجود ناهمگونی انتظار می رود. همچنین آزمون ناهمگنی Q این آزمون معنادار بود که بدین معناست که ناهمگنی معناداری بین مطالعات وجود دارد. در واقع نتایج شاخص های ناهمگنی و آزمون ناهمگنی Q نشان داد که عواملی فراتر از عوامل تصادفی

به تفاوت های مشاهده شده کمک می کند. نتایج این مطالعه در بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی / شریشیا کلی به جنتامایسین نشان داد که میزان شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در بین مطالعات مختلف به صورت معناداری ناهمگن می باشند.

در مطالعه Molineri و دیگران ۲۰۲۱ دامنه پراکنده ای در شیوع آمیخته استافیلوکوک اورئوس مقاوم آنتی بیوتیک ها در مطالعه دیده شده بود که در پژوهش خود با بررسی دقیق و ارزیابی کامل تست های دیسک فیوژن سعی بر به حداقل رساندن آن کرده اند. در پژوهش Sharifi و دیگران ۲۰۲۳ نیز با محدود کردن موقعیت جغرافیایی مورد پژوهش و همچنین محدود کردن روش های به دست آوردن مقاومت آنتی بیوتیکی، سعی بر کاهش دادن پراکندگی مقاومت باکتریایی در پژوهش خود داشته اند.

### نتیجه گیری نهایی

در نهایت می توان گفت که نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان دهنده دامنه پراکنده ای در شیوع آمیخته / شریشیا کلی مقاوم به آمپی سیلین و جنتامایسین در مطالعات مختلف است و در واقع نشان دهنده تنوع قابل توجهی در برآوردهای میزان شیوع مقاومت آنتی-بیوتیکی در بین مطالعات است که احتمالاً به دلیل تفاوت در جمعیت های مورد مطالعه، روش شناسی پژوهش و یا مکانهای جغرافیایی مختلف است.

### منابع

1. Constable, P., Hinchcliff, K., Done, S., & Gruenberg, W. (2017). Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats. ##
2. Godkin, A., Leslie, K. & Martin W., (1990). Mastitis in bulk tank milk culture in Ontario. Highlights 13(2), pp. 13-16.



- <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105261>
9. Pesarakloo, M., Ahani Azari, A., & Danesh, A. (2022). Prevalence and Antibiotics Resistance Patterns of Common Bacterial Causes of Bovine Subclinical mastitis in Selected Dairy Farms of Gorgan, North-east of Iran. *Veterinary Research & Biological Products*, 35(1), 101-106. <https://doi.org/10.22092/vj.2021.352448.1793>
  10. Saini, V., Riekerink, R. G., McClure, J. T., & Barkema, H. W. (2011). Diagnostic accuracy assessment of Sensititre and agar disk diffusion for determining antimicrobial resistance profiles of bovine clinical mastitis pathogens. *Journal of clinical microbiology*, 49(4), 1568–1577. <https://doi.org/10.1128/JCM.02209-10>
  11. Seegers, H., Fourichon, C. & Beaudeau, F., (2003). Production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *Vet Res* 34(5): pp. 475-491.
  12. Sharifi, A., Sobhani, K., & Mahmoudi, P. (2023). A systematic review and meta-analysis revealed a high-level antibiotic resistance of bovine mastitis *Staphylococcus aureus* in Iran. *Research in veterinary science*, 161, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2023.05.016>
  13. Sharifi, S., Pakdel, A., & Ebrahimie, E. (2017). Meta-analysis of transcriptomic data of mammary gland infected by *Escherichia coli* Bacteria in dairy cows. *Iranian Journal of animal Science*, 48(3), 343-352. <https://doi.org/10.22059/ijas.2017.232123.653524>
  14. Singh P. J. & Sing, K. R., (1994). A study of economic losses due to
  3. Gokhale S (2006) Status of mastitis as an emerging disease in improved and periurban dairy farms in India. BAIF Development Research Foundation and Research Station, Uruli Kanchan, Pune, Maharashtra. *Annals of N. Y. Academy of Science* 1081: 74-83.
  4. Hashemi, M. (2016). Prevalence of antibiotic resistance among bacterial pathogens isolated from dairy cows with mastitis in Far province. *Veterinary Research & Biological Products*, 29(3), 85-93. <https://doi.org/10.22034/vj.2016.106302>
  5. Jang, J., Hur, H. G., Sadowsky, M. J., Byappanahalli, M. N., Yan, T., & Ishii, S. (2017). Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications-a review. *J Appl Microbiol*, 123(3), 570-581. <https://doi.org/10.1111/jam.13468>
  6. Kader, M. A., Samad, M. A. & Saha, S., (2003). Influence of host level factors on prevalence and economics of sub -clinical mastitis in dairy cows in Bangladesh. *Indian Journal of Dairy Science*. 56: pp. 235-240.
  7. Metzger, S. A., & Hogan, J. S. (2013). Short communication: antimicrobial susceptibility and frequency of resistance genes in *Escherichia coli* isolated from bovine mastitis. *Journal of dairy science*, 96(5), 3044–3049. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6402>
  8. Molineri, A. I., Camussone, C., Zbrun, M. V., Suárez Archilla, G., Cristiani, M., Neder, V., Calvino, L., & Signorini, M. (2021). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis: Systematic review and meta-analysis. *Preventive veterinary medicine*, 188, 105261.



<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.04.040>

16. Yang, F., Zhang, S., Shang, X., Wang, L., Li, H., & Wang, X. (2018). Characteristics of quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from bovine mastitis in China. *Journal of dairy science*, 101(7), 6244–6252. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14156>.

mastitis in India. *Indian Journal of Dairy Science* 47: pp. 265-272.

15. Srinivasan, V., Gillespie, B. E., Lewis, M. J., Nguyen, L. T., Headrick, S. I., Schukken, Y. H., & Oliver, S. P. (2007). Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from dairy cows with mastitis. *Veterinary microbiology*, 124(3-4), 319–328.



## **A meta-analysis of antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from bovine mastitis cases**

**Amirreza Yavarmanesh<sup>1</sup>, Mohammadsadegh Majid<sup>2\*</sup>**

1. Department of veterinary clinical sciences, Ga.C., Islamic Azad University, Garmsar, Iran.

2. Department of veterinary clinical sciences, Ga.C., Islamic Azad University, Garmsar, Iran.

Received: 30 January 2025

Accepted: 28 June 2025

---

### **Abstract**

The Middle-East, known-to-be the birthplace for animal domestication, is among the few In this study, to investigate and analyze the meta-analysis of antibiotic resistance in *E.coli* isolated from cows with mastitis, a total of 678 articles were extracted through scientific databases such as Google Scholar, PubMed, Web of Science, and Scopus using the keywords "antibiotic resistance," "bovine mastitis," and "*E. coli*." Subsequently, 111 articles were selected based on their titles, which were narrowed down to 71 in the initial screening and finally reduced to 27 articles. After selecting the final articles, a questionnaire was designed to extract information from each article. The results were then entered into Excel. The data analysis in this study was conducted in two sections: descriptive statistics and inferential statistics. In the descriptive statistics section, we described the number of studies and examined the prevalence rates to summarize the data. In the inferential statistics section, meta-analysis was performed using R software version 4.4.1. This study considered articles related to the prevalence of antibiotic resistance based on two classes: beta-lactams and aminoglycosides. Among the beta-lactam class, the antibiotic resistance to Ampicillin was examined, while for the aminoglycoside class, the resistance to Gentamicin was analyzed. The conclusion shows a scattered range in the prevalence of mixed ampicillin- and gentamicin-resistant *E. coli* in different studies and indeed shows significant variation in estimates of the prevalence of antibiotic resistance among studies, which is likely due to differences in the study populations, research methodology, or different geographical locations.

**Keywords:** meta-analysis, *E coli*, bovine mastitis, antibiotic resistance, Ampicillin, Gentamicin

---

\*Corresponding author: Mohammadsadegh Majid

Address: Department of veterinary clinical sciences, Ga.C., Islamic Azad University, Garmsar, Iran

E. mail: Majid.Mohammadsadegh@iau.ac.ir

