

## بررسی اثرات بالینی Marbofloxacin بر ورم پستان‌های بالینی ناشی از *E.coli* در گاوهای شیری نژاد هلشتاین

مسعود طالب خان گروسی<sup>۱\*</sup>، بابک خرمیان طوسی<sup>۲</sup>، ایرج نوروزیان<sup>۳</sup>

۱- گروه مامایی و بیماریهای تولید مثل، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، ایران.  
۲- بخش مامایی و بیماریهای تولید مثل، گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی، ایران.  
۳- استاد دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

دریافت مقاله: ۲۱ بهمن ۱۳۹۷، بازنگری: ۱۱ اسفند ۱۳۹۷، پذیرش نهایی: ۲۰ اسفند ۱۳۹۷

### چکیده

ورم پستان‌های محیطی در سال‌های اخیر به دلیل کنترل عوامل ایجادکننده ورم پستان‌های واگیردار، افزایش چشم‌گیری یافته است. داروی آنتی‌باکتریال Marbofloxacin از مشتقات Carboxylic acid، نسل سوم از آنتی‌بیوتیک‌های خانواده Fluoroquinolone است. این آنتی‌بیوتیک فعالیت ضد باکتریال در مقابل باکتری‌های گرم منفی و مثبت دارد. هدف از این بررسی، مطالعه‌ی مقایسه‌ای اثرات بالینی دو محلول تزریقی Marbofloxacin روی درمان ورم پستان محیطی گاوهای شیری با عامل *E. Coli* است. نمونه‌ها از ۸۶ رأس گاو نژاد هلشتاین مبتلا به ورم پستان بالینی تهیه و کشت باکتریایی انجام شد. ۵۰ رأس از دام‌ها آلوده به *E. Coli* بودند که پس از تشخیص آزمایشگاهی، درمان آنها شروع شد. دام‌ها به دو گروه یک و دو تقسیم شدند. دام‌های گروه یک (۲۵ رأس) محلول تزریقی Marbofloxacin (با نام تجاری Kelbomar شرکت دارویی KELA. N. V بلژیک)، به میزان 2mg/kg (۱ میلی‌لیتر/ ۵۰ کیلوگرم وزن زنده دام) را به صورت داخل عضلانی به مدت ۳ روز مستمر دریافت کردند. دام‌های گروه دو (۲۵ رأس) با آنتی‌بیوتیک تزریقی Marbofloxacin با نام تجاری Marbox ساخت شرکت دارویی: Ceva Sante Animal (فرانسه) به میزان 2mg/kg (۱ میلی‌لیتر/ ۵۰ کیلوگرم وزن زنده دام) به صورت عضلانی به مدت ۳ روز، تحت درمان قرار گرفتند. دام‌ها در گروه یک و دو، به ترتیب: ۴۰ و ۵۲ درصد بهبود یافتند. اختلاف آماری معنی‌داری با استفاده از آزمون مربع کای بین دو گروه یک و دو مشاهده نشد ( $P>0.05$ ).

کلمات کلیدی: گاوهای شیری، ورم پستان، *Marbofloxacin E.coli*

جنتامایسین، آمیکاسین، سولفامید-تریمتوپریم و اکسی تتراسیکلین حساس می‌باشد.

داروی آنتی‌باکتریال Marbofloxacin از مشتقات Carboxylic acid، نسل سوم از آنتی‌بیوتیک‌های خانواده Fluoroquinolone است که دارای فعالیت ضد باکتریال در مقابل باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت است. این دارو در امریکا و اروپا برای درمان ورم پستان محیطی با واسطه *E.coli* استفاده می‌شود. مکانیسم عمل آن به درستی مشخص نشده است ولی معتقدند که این آنتی‌بیوتیک با اثر روی DNA باکتری مؤثر بوده و بدین ترتیب اثر باکتریوسایدال دارد. این آنتی‌بیوتیک به صورت صنعتی تهیه می‌شود.

Marbofloxacin آنتی‌بیوتیکی است که به خصوص برای درمان باکتری‌های گرم منفی در دام‌های مختلف استفاده می‌شود. تلاش‌های چندانی برای بررسی اثرات این دارو بر روی بیماری‌های مختلف ایجاد شده ناشی از عوامل باکتریایی گرم منفی به عمل آمده است، اما هنوز هم اختلافات بالینی در نتایج تجربه‌های مختلف متفاوت می‌باشد (۷، ۸). Marbofloxacin به صورت خوراکی و تزریقی در دام‌های مختلف کشورهای اروپایی استفاده می‌شود (۴، ۱۱). اما شکل خوراکی آن بیشتر در سگ استفاده می‌شود (۷). مطالعات وسیعی در مورد اثرات این دارو بر روی عوامل مختلف باکتریایی گرم منفی که در بروز ورم پستان گاوها تأثیرگذار است انجام نشده است. هدف از این بررسی، مطالعه‌ی مقایسه‌ای اثرات بالینی دو محلول تجاری تزریقی Marbofloxacin بر روی درمان ورم پستان محیطی گاوهای شیری با عامل *E. Coli* می‌باشد.

### مواد و روش کار

از تعداد ۸۶ رأس گاو نژاد هلشتاین مبتلا به ورم پستان بالینی نمونه‌برداری و کشت به عمل آمد. نمونه‌های استحصالی در آزمایشگاه تخصصی

هدف از درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها، حذف و ریشه‌کنی بیماری‌های عفونی از بدن دام است. درمان با آنتی‌بیوتیک باید همراه با حداقل خطر ایجاد مقاومت باشد تا نه تنها در دراز مدت بتواند کارایی خود را حفظ نماید. بلکه به گونه‌ای باشد که با مصرف مواد پروتئینی با منشأ دامی، منجر به بروز بیماری با باکتری‌های مشترک نگردد. این مسأله به خصوص در مورد استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر Fluoroquinolone ها مطرح است (۱، ۲).

بسیاری از سروتایپ‌های *E.coli* قادر به ایجاد ورم پستان هستند. بروز ورم پستان‌های محیطی در سال‌های اخیر به دلیل کنترل عوامل ایجادکننده ورم پستان‌های واگیردار، افزایش چشم‌گیری یافته است. ورم پستان‌های بالینی با واسطه *E.coli* در درجه‌ی اول عامل اولیه ایجادکننده ورم پستان‌های تحت بالینی می‌باشد. بیشترین فراوانی عوامل ورم پستان‌های بالینی به ترتیب شامل: *E.coli* (۱۶/۹ درصد) *Staphylococcus aureus* (۱۴/۴ درصد) و *S. dysgalactiae* (۸/۹ درصد) است. وقوع ورم پستان کلی فورمی در مراحل اولیه دوره‌ی شیردهی بیشتر از مراحل پیشرفته شیردهی است و میزان عفونت داخل پستان در دوره‌ی شیردهی ۴ برابر دوره‌ی خشکی می‌باشد. علائم ورم پستان در موارد حاد بیماری می‌تواند متنوع باشد ولی عمده‌ترین نشانی آن، تغییر قوام و رنگ شیر است که به صورت آبکی و زرد، همراه با لخته بوده که می‌تواند تأثیرگذار بر روی کل بدن به صورت تب و از دست دادن اشتها باشد (۳).

در درمان ورم پستان *E.coli*، از طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شود. باکتری *E.coli* به آنتی‌بیوتیک‌های نسل سوم سفالوسپورین‌ها (نظیر Ceftriaxone)، نسل چهارم سفالوسپورین‌ها (مثل Cefepime)، Fluoroquinolone ها،

## بررسی اثرات بالینی Marbofloxacin بر ورم پستان‌های ...

منظور تأیید تشخیص *E. coli* به آزمایشگاه تشخیص درمانگاه دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد ارسال شد. بر اساس دستورالعمل ذکر شده، در طول درمان و پس از گذشت ۳ روز از درمان با داروی مذکور، ارزیابی بالینی پاسخ به درمان به صورت برگشت رنگ و قوام شیر و بافت پستان به عمل آمد.

**گروه دو:** دام‌های تحت بررسی این گروه (۲۵ رأس) با آنتی‌بیوتیک تزریقی Marbofloxacin با نام تجاری Marbox ساخت شرکت دارویی: Ceva Animal Sante (فرانسه) به میزان 2mg/kg (۱ میلی‌لیتر/ ۵۰ کیلوگرم وزن زنده دام) به صورت عضلانی به مدت ۳ روز پی در پی درمان شدند. جمعیت دامی این گروه نیز همانند گروه یک، مورد ارزیابی بالینی قرار گرفت و پس از تأیید بالینی ورم پستان، ترشحات پستان آلوده پس از نمونه‌برداری در لوله‌ی استریل جمع‌آوری شد و به منظور تأیید تشخیص *E. coli* به آزمایشگاه تشخیص میکروبی مورد تأیید، ارسال شد. نمونه‌های ارسالی پس از کشت مورد ارزیابی آنتی‌بیوگرام قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد. اطلاعات به دست آمده با روش آماری مربع کای ( $\chi^2$ ) ( $P < 0.05$ ) ارزیابی آماری شد.

بیماری‌های پستان گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد کشت داده شدند. علایم بالینی ورم پستان در کلیه دام‌های مبتلا به *E. coli* شامل: ترشحات زرد رنگ همراه با قوام آبکی با و یا بدون لخته، قوام پستان و سرپستانک و نیز وضعیت حرارت بافت پستان ارزیابی شد. در این بررسی، دام‌ها از نظر تعداد زایش و روزهای شیردهی ارزیابی شدند. پنجاه رأس از دام‌ها، دارای آلودگی به *E. coli* بودند که پس از تشخیص آزمایشگاهی، درمان آنها شروع شد. در این بررسی ۵۰ رأس گاو شیری نژاد هلشتاین بدون سابقه ورم پستان که برای اولین بار مبتلا به ورم پستان شده، در دو گروه یک (۲۵ رأس) و دو (۲۵ رأس) مورد مطالعه قرار گرفتند.

**گروه یک:** دام‌های تحت بررسی این گروه (۲۵ رأس) محلول تزریقی Marbofloxacin 100mg/ml با نام تجاری Kelbomar شرکت دارویی KELA. N. ۷ بلژیک، به میزان 2mg/kg (۱ میلی‌لیتر/ ۵۰ کیلوگرم وزن زنده دام) را به صورت عضلانی به مدت ۳ روز مستمر دریافت کردند. کلیه دام‌هایی که بلافاصله زایمان کردند، مورد بررسی بالینی ورم پستان قرار گرفتند. متعاقباً ترشحات پستان آلوده‌ای که دارای علایم ورم پستان بالینی بود پس از نمونه‌برداری در لوله‌ی استریل جمع‌آوری شده و به

جدول ۱- فراوانی باکتریایی *E. coli* و سایر باکتری‌های جدا شده از نمونه‌های شیر مبتلا به ورم پستان

نوع باکتری	تعداد	(%)
<i>E. coli</i>	۵۰	۵۸
Coagulase –negative Staphylococci	۵	۶
<i>Staphylococcus aureus</i>	۵	۶
<i>Streptococcus uberis</i>	۶	۷
<i>Enterobacter spp</i>	۱	۱
<i>Streptococcus dysgalatiae</i>	۳	۳
<i>Klebsiella spp</i>	۲	۲
<i>Micrococcus</i>	۱	۱
منفی	۱۳	۱۵
جمع	۸۶	۱۰۰

## نتایج

Marbofloxacin با نام‌های تجاری Kelbomar و Marbox است.

در این بررسی مشخص شد که ۴۰ درصد از دام‌های تحت بررسی با داروی گروه یک بهبود یافتند در حالی که میزان بهبودی در دام‌های دو ۵۲ درصد بود. اختلاف آماری معنی‌داری با آزمون مربع کای بین دو گروه یک و دو مشاهده نشد ( $P>0.05$ ).

جدول یک نشان دهنده‌ی فراوانی باکتریایی شیر مبتلا به ورم پستان بالینی در دام‌های تحت بررسی می‌باشد.

در این بررسی مشخص شد که اکثر (۵۸ درصد) نمونه‌های جمع‌آوری شده آلوده به *E. Coli* بوده‌اند. جدول ۲ نشان دهنده نتایج درمان داروی

جدول ۲- توزیع فراوانی نتایج درمانی داروی Marbofloxacin با نام تجاری Marbox و Kelbomar روی دام‌های مبتلا به ورم پستان *E. coli*

نتایج درمان	گروه		جمع
	یک	دو	
بهبود یافته	۱۰ (۴۰٪)	۱۳ (۵۲٪)	۲۳ (۴۶٪)
عدم بهبودی	۱۵ (۶۰٪)	۱۲ (۴۸٪)	۲۷ (۵۴٪)
جمع	۲۵ (۱۰۰٪)	۲۵ (۱۰۰٪)	۵۰ (۱۰۰٪)

## بحث

از سال ۱۹۹۴ به بعد در مورد اثرات Marbofloxacin بر روی دام‌هایی نظیر گاو، خوک، گربه و سگ مطالعات متعددی صورت گرفت (۶). بررسی‌ها نشان داد که نسل سوم Fluoroquinolone ها بر روی ورم پستان حاد *E. Coli* جدا شده مؤثر بوده است (۵).

به طور کلی ۱۴۰ گونه، تحت گونه و سرورایتی باکتریایی از بافت پستان گاو جدا شده است. بنا بر شرایط اپیدمیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک عوامل باکتریایی ورم پستان، ورم پستان در گاوهای شیری به ورم پستان واگیردار و محیطی تقسیم‌بندی می‌شوند. ورم پستان محیطی شامل ۳ عامل بیماری‌زای اصلی است که عبارتند از: کلی‌فرم‌ها (به‌خصوص *Klebsiella spp* و *Esherchia coli*)، *Streptococcus spp* محیطی و *Trueperella pyogenes* است (۳). درمان دام‌های مبتلا بستگی به نوع ورم پستان ایجاد شده از نظر بالینی و تحت

بالینی بودن آنها و وضعیت سلامت دام‌ها دارد (۱۰). درمان گاوهای مبتلا به ورم پستان به صورت موضعی با پمادهای پستانی و درمان‌های عمومی با کمک محلول‌های آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی صورت می‌گیرد.

ورم پستان‌های محیطی با منشأ *E. Coli* یکی از انواع ورم پستان‌هایی است که به‌خصوص در فصول سرد و مرطوب سال نسبت به ورم پستان‌های واگیردار شیوع بیشتری دارد. در این بررسی محلول تزریقی 100mg/ml Marbofloxacin با نام تجاری Kelbomar ساخت شرکت دارویی KELA. N. V بلژیک، در دام‌های گروه یک و نیز آنتی‌بیوتیک تزریقی Marbofloxacin با نام تجاری Marbox ساخت شرکت دارویی Ceva Sante Animal (فرانسه) در گروه دو، مورد ارزیابی بالینی قرار گرفت. مشخص شد که تفاوت معنی‌داری بین مصرف این دارو در درمان دام‌های مبتلا به ورم پستان با منشأ *E. coli* موجود نمی‌باشد (جدول ۲).

در این بررسی مشخص شد که اثر دارو در دام‌های گروه دو بیشتر (۵۲ درصد) از دام‌های گروه یک (۴۰ درصد) است. در ورم پستان‌های گاوهای شیری با منشاء کلی‌فرمی، آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر همراه با داروهای کمک‌کننده نتایج قوی‌تری دارد (۳). این پژوهش نشان داد که از این آنتی‌بیوتیک می‌توان در درمان گاوهای مبتلا به ورم پستان کلی‌باسیلی بهره‌برداری کرد.

در بررسی انجام شده نشان داده شده است که باکتری *E. coli* نسبت به Marbofloxacin بسیار حساس است و این تأثیر در موارد گاوهای مبتلا به ورم پستان و یا گوساله‌های مبتلا به اسهال به خوبی اثبات گردیده است (۶) اما اثرات این آنتی‌بیوتیک در موارد ورم پستان *E. coli* بیشتر از موارد ابتلای گوساله‌ها به اسهال با منشأ این عامل بیماری‌زا است (۱۲).

## References

- 1- Aliabadi F. S., Lees P. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic integration of marbofloxacin in calf serum, exudate and transudate. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2002. 25: 161-174.
- 2- Boothe, D.M. (2001) Antimicrobial drugs. In *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*, pp. 150-173. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA. 2001. Page. 185.
- 3- Constable P. D., Hinchcliff K. W., Done S. H., Grunberg W. *Veterinary Medicine*. Elsevier. 11<sup>th</sup> edition. 2017. P. 1904, 1926.
- 4- Feray Altana, Orhan Corumb, Duygu Durna Corumc, Orkun Atikd, Kamil Uneyd. Pharmacokinetics and bioavailability of marbofloxacin in lambs following administration of intravenous, intramuscular and subcutaneous. *Small Ruminant Res.* 2018. 159. 5-10
- 5- Kroemer. S, Galland. D, Guerin-Fauble. V, Giboin. H, Woehrle-Fontaine. F. Survey of marbofloxacin susceptibility of bacteria isolated from cattle with respiratory disease and mastitis in Europe *Vet Rec.* 2012. 170(2):53.
- 6- Meunier, D., Acar, J. F., Martel, J. L., Kroemer, S. & Valle, M. Seven years survey of susceptibility to marbofloxacin of bovine pathogenic strains from eight European countries. *Int J Antimicrob Ag.* 2004a. 24, 268-278.
- 7- Meunier, D., Acar, J. F., Martel, J. L., Kroemer, S. & Valle, M. A seven-year survey of susceptibility to marbofloxacin of pathogenic strains isolated from pets. *Int J Antimicrob Ag.* 2004b. 24, 592-598.
- 8- Peyrou, M. Bousquet- Melou, A. Laroute, V. Vrins, A. Doucet, M. Y. Enrofloxacin and marbofloxacin in horses: comparison of pharmacokinetic parameters, use of urinary and metabolite data to estimate first-pass effect and absorbed fraction. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2006. 29, 337-344.
- 9- Plumb DC *Plumb's Veterinary Handbook*, 7th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell Publishing, 2011. Page 189.
- 10- Schneider M, Valle M, Woehrle F, Boisrame B. Pharmacokinetics of Marbofloxacin in Lactating Cows After Repeated Intramuscular Administrations and Pharmacodynamics against mastitis isolated strains. *J. Dairy Sci.* 2004. 87:202-211
- 11- Spreng, M., J. Deleforge, V. Thomas, B. Boisrame', and H. Drugeon. Antibacterial activity of marbofloxacin, a new fluoroquinolone for veterinary use against canine and feline isolates. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1995. 18:284-289.
- 12- Thomas, A., C. Nicolas, I. Dizier, J. Mainil, and A. Linden. In vitro antimicrobial susceptibility of mycoplasma bovis strains isolated from Belgian cattle. *Proceedings from the XXII World Buiatrics Congress 2002, Hannover, Germany.*

## The Clinical effects of Marbofloxacin on *E.coli* Clinical Mastitis in Holstein Dairy Cows

Talebkhani Garoussi<sup>1\*</sup>, M. Khoramian<sup>2</sup>, B. Norozian, F<sup>3</sup>.

1- Department of Theriogenology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran-Iran.

2- Section of Theriogenology, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad-Iran.

3-Professor of Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran.

Receive: February 10, 2019; Revise: March 2, 2019; Accept: March 11, 2019

### Summary

---

Environmental mastitis has been increased significantly in recent years due to control of contagious mastitis agents. Marbofloxacin is an antibiotic which is the derivative of Carboxylic acid, the third generation of Fluoroquinolone. It has antibacterial activity against gram negative and positive bacterial. The aim of this study was to explore the comparative effects of two injectable solutions of Marbofloxacin on environmental mastitis due to *E. Coli*. Milk samples were taken from 86 dairy cows with clinical mastitis and were cultured. Fifty cows contaminated with *E.coli* were treated after diagnosis. Animals were stratified into two groups, one and two. The animals in group 1 (No. 25) received injectable antibiotic solution of Marbofloxacin (Kelbomar. KELA. N. V. Belgium), 2mg/Kg, (1ml/50Kg body weight) IM for 3 days. The animals in group 2 (No. 25) received injectable antibiotic solution of Marbofloxacin (Marbox. Ceva Sante Animal. France) 2mg/Kg, (1ml/50Kg body weight) IM for 3 days. The animals in group 1 and 2 were cured 40% and 53%, respectively. There were no significant differences ( $P>0.05$ ). It is concluded that Marbofloxacin can be effective on mastitis with *E. Coli* infection.

**Key words:** dairy cows, mastitis, *E.coli*, Marbofloxacin.