

پیشرفت‌ها در شیوه‌های درمانی و مدیریتی التهاب پستان گاو

پوهندوی شاهپور رحمتی

دیپارتمنت کلینیک، پوهنځی علوم وترنری، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان
ایمیل: shahpoorrahmati70@gmail.com

چکیده

التهاب پستان ناشی از عوامل عفونی هنوز هم یک چالش عمده برای گاوهای شیرده بوده و شایع‌ترین بیماری درگاوهای شیرده نیز می‌باشد. بیشترین ضرر اقتصادی را در حیوانات فارم لبنیات در سراسر جهان به همراه دارد. تشخیص معمولی، معمولاً براساس علائم کلینیکی و تحت کلینیکی صورت می‌گیرد. رژیم‌های درمانی شامل انٹی‌بیوتیک‌ها، باکتریوفازها، پیتاید‌های ضد میکروبی، پروبیوتیک‌ها، گیاه‌درمانی، تغذیه، تداوی گاوهای خشک و شیرده و انتخاب جنتیکی می‌باشند که برای اثربخشی یا مؤثریت تداوی التهاب پستان مورد ارزیابی قرار گرفته است. هدف این مقاله‌ی مروری را تثبیت باکتریایی که باعث التهاب کلینیکی و تحت کلینیکی غده‌ی پستان می‌شوند و هم‌چنین شناسایی حساسیت آن‌ها در مقابل انٹی‌بیوتیک‌ها، سپس یافتن راه‌حل‌های مناسب برای درمان و کنترل التهاب پستان تشکیل می‌دهد. در نتیجه التهاب پستان بر تولیدات شیر و سلامتی گاوها تأثیر منفی می‌گذارد و با کاهش کیفیت شیر، افزایش می‌زان خشره‌سازی، افزایش هزینه‌های درمان و افزایش میزان مرگ و میر ناشی از شکل فوق حاد التهاب پستان، خسارات اقتصادی بزرگ را در صنعت لبنیات وارد می‌کند.

اصطلاحات کلیدی: گاو؛ پستان؛ عفونت؛ درمان؛ مدیریت

Improvements in Managemental and Therapeutic Approaches of Bovine Mastitis: A review

Teaching Asstt. Shahpoor Rahmati

Department of Clinic, Faculty Veterinary Sciences, Kabul University, Kabul, Afghanistan
Email: shahpoorrahmati70@gmail.com

Abstract

Bovine mastitis caused by infectious agents is still considered a damaging condition of dairy cattle, which is the most prevalent disease in dairy cattle and causes the greatest economic loss to dairy farming around the world. Routine diagnosis is based on clinical and subclinical forms of the disease. Therapeutic regimens such as antibiotics, bacteriophages, antimicrobial peptides, probiotics, herbal therapy, nutritional, dry cow and lactation therapy, and genetic selection have been evaluated for their efficacy in the treatment of mastitis. The aim of this review article was to establish the bacterial causes of clinical and subclinical mastitis, and recognize its sensitivity to antibiotics, then find proper solutions for the treatment and control of mastitis. In conclusion, the mastitis has negative effects on quality of milk production and health of animals, so increasing the economic loss and culling in dairy animal's productions.

Keywords: Cattle; Mammary; Infection; Therapy; Management.

مقدمه

بیماری‌های وابسته به زایمان و گیناکولوژی در گاوها در نتیجه‌ی نابآوری آنها خسارات اقتصادی زیادی را به مالداران افغانستان و جهان وارد می‌کند. خسارات اقتصادی ناشی از بیماری‌های یادشده شامل نابآوری، کاهش تولید گوشت و شیر، خشره سازی قبل از وقت، کوتاه شدن دوره‌ی شیردهی، کاهش کیفیت محصول و افزایش هزینه درمان آنها می‌باشند (۱). التهاب پستان نیز از این امر مستثنا نبوده و سالانه خسارات اقتصادی زیادی را به پیکر صنعت مال‌داری وارد می‌کند. نظربه گفته‌های بعضی از محققین، خسارات اقتصادی ناشی از التهاب پستان سالانه برای یک رأس گاو شیرده حدوداً به ۱۸۴ دالر امریکایی می‌رسد (۲).

در طول سال‌های گذشته، چندین استراتژی به‌منظور مدیریت هر دو نوع التهاب پستان (کلینیکی و تحت کلینیکی) ایجاد شده اند. اما هنگامی‌که به‌عنوان مونوتراپی (یک داروی خاص برای تداوی التهاب پستان) از آنها استفاده می‌گردید، اکثریت آنها فاقد اثربخشی بوده اند. علاوه براین، تحقیقات باید به سمت تخنیک‌های درمانی جدید هدایت شوند که هم بتوانند جای‌گزین تخنیک‌های مرسوم شوند و هم مشکل مقاومت انتی‌بیوتیکی را حل کنند (۳).

بدون در نظرداشت عوامل بیماری‌زا در مورد عارضه‌ی پستان، عفونت پستان یا ماستیت به التهاب غده‌ی پستانی اطلاق می‌شود. در حیوانات، التهاب پستان از طریق تغییرات فیزیکی یا کیمیایی و با مشاهده‌ی آلوده‌گی میکروبی شیر و هم‌چنین تغییرات حاصل از بیماری در انساج غده‌ی پستانی مشخص می‌شود. از میان بیماری‌های گاو، التهاب پستان یگانه بیماری است که بر سلامتی و تولیدات حیوانات صدمه‌ی هنگفتی را وارد می‌کند که این امر باعث خسارات اقتصادی در مالداران و کاهش تولیدات فرآورده‌های لبنی در سراسر جهان می‌گردد. التهاب پستان عمدتاً به‌دلیل عفونت باکتریایی ایجاد می‌شود، از نگاه اپیدمیولوژی به دو نوع عامل: یعنی عوامل ساری و عوامل محیطی طبقه‌بندی می‌شوند (۴). عوامل ساری التهاب پستان شامل استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*)، استرپتوکوکوس آگلکسیا (*Streptococcus agalactiae*) و نوع میکوپلازما (*Mycoplasma spp*) می‌باشند که از گاو مبتلا به گاو سالم از طریق دست‌های آلوده، تاول و ماشین شیردوشی که به‌عنوان ذخیره‌گاه باکتری عمل می‌کند، منتقل می‌شوند. بر عکس، التهاب پستان ناشی از عوامل محیطی عمدتاً در خارج از سالون شیردوشی به گاوها سرایت می‌کنند. به‌عنوان مثال، باکتریای آلوده‌کننده از محل بودباش حیوان مانند مواد بستر، خاک، مدفوع، آب‌های ایستاده و غیره به پستان حیوان انتقال می‌یابند (۳، ۵). التهاب پستان تاجایی که مربوط به تولید شیر می‌شود،

هزینه‌های پرورش گاوهای شیرده را افزایش داده و بر ترکیب و ارزش شیر نیز تأثیر منفی می‌گذارد. التهاب پستان ناشی از عوامل محیطی به شدت تحت تأثیر اقدامات مدیریتی قرار می‌گیرد. بنابراین، به ابزارهای تخنیک و بیولوژیکی مناسب همراه با تشویق و انگیزه‌ی مال‌داران نیاز دارد (۶). تشخیص التهاب پستان نیاز اصلی صنایع لبنی است که نه تنها برای تولید شیر پاک به دلایلی اقتصادی و نگرانی صحت عامه، بل در مورد سلامتی و رفا حیوان نیز مهم پنداشته می‌شود. در طول قرن گذشته، پیشرفت‌های چشم‌گیری در کنترل التهاب پستان حاصل شده است؛ اما به دلیل تغییر دینامیکی جمعیت، ساختار گله و معیارات پردازنده دقیق‌تر التهاب پستان را به یک بیماری پیچیده تبدیل کرده که این پیچیده‌گی‌ها یکی از مهم‌ترین مشکلات صنایع لبنی به‌شمار می‌رود. بنابراین، تحقیقات گسترده در این زمینه نیاز است (۷).

عوامل التهاب پستان

در وقوع التهاب پستان چندین عوامل نقش دارند؛ زیاده‌تر از همه عامل محیطی که در هر جا و مکان پخش و پراکنده اند، باعث التهاب کلینیکی پستان می‌شوند. در مقایسه با آن، پتوجن مسری باعث عفونت‌های تحت کلینیکی التهاب پستان می‌گردد. همان‌طوری که قبلاً یادآور شدیم، بیماری التهاب پستان یک بیماری چندین عامله است و بعضی از باکتری‌ها به‌طور عمده مسئول عارضه‌ی کلینیکی، تحت کلینیکی، مسری و محیطی التهاب پستان می‌باشند. معمول‌ترین آن‌ها شامل استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس آگلکسیا، استرپتوکوکوس پایوجن، استرپتوکوکوس یوبریس (*S. uberis*)، تروپیریلای پایوجن (*Trueperella pyogenes*)، کلیمبزیلا پنومونی (*Klebsiella pneumoniae*)، کلیمبزیلا اوکسی توکا (*Klebsiella Oxytoca*)، انتروباکتر ایروجن (*Enterobacter aerogenes*)، ایکولای (*E. coli*) و انواع پاستوریلا (*Pasteurella spp*) می‌باشند (۸، ۳). از میان این پتوجن‌های ساری یادشده استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس دیس آگلکسیا، استرپتوکوکوس آگلکسیا و ایکولای به‌نام پتوجن‌های محیطی نیز شناخته می‌شوند. به‌طور کلی بعضی از محققین چنین بیان می‌دارند که پتوجن‌های مانند استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس آگلکسیا و استرپتوکوکوس یوبریس از جمله پتوجن‌های بسیار معمول التهاب پستان به‌شمار می‌روند، درحالی‌که مایکوپلازما بوویس (*Mycoplasma bovis*) و کورین باکتریوم بوویس (*Corynebacterium bovis*) کم‌تر التهاب پستان را سبب می‌شوند (۳).

انواع التهاب پستان و ارتباط کلینیکی آن‌ها

التهاب پستان را می‌توان از نظر اپیدمیولوژیکی به التهاب پستان مسری و محیطی که با طیف گسترده‌ی از عوامل پتوجن به میان می‌آید، دسته‌بندی کرد. علاوه بر این، التهاب پستان را می‌توان به شکل کلینیکی و تحت کلینیکی نیز طبقه‌بندی نمود (۵). به هر اندازه که رطوبت و آلوده‌گی محیط طویله بیشتر شود، به همان پیمانه عوامل پتوجن و مصابیت به التهاب پستان نیز افزایش می‌یابد. در رابطه با التهاب پستان تحت کلینیکی و کلینیکی، به نظر می‌رسد که نوع اول (تحت کلینیکی، ۵۹٫۲ درصد) و نوع دومی (کلینیکی ۳٫۴ درصد) مسئول می‌باشد. التهاب کلینیکی پستان را می‌توان بر اساس علایم کلینیکی آن به آسانی تشخیص داد. در ساحه‌ی مبتلا و یا در تمام ساحات پستان، علایمی مانند؛ گرمی، درد در هنگام لمس، پندیده‌گی، لخته‌های شیر، تغییر رنگ و قوام شیر قابل شناسایی می‌باشند. علایم عمومی شامل تب (بیشتر از ۳۹ درجه سانتی‌گراد) و بی‌اشتهایی می‌باشند (۳). میزان وقوع التهاب پستان به دلیل وضعیت مدیریتی و فیزیولوژیکی بیشتر در غوناجی‌ها در مقایسه با گاوهای بالغ در اوایل شیردهی دیده شده است.

با گذشت زمان، پستان آلوده‌ی گاو ممکن حساسیت شان را در طی شرایط خاص کاهش دهد و هم‌چنین در برابر شرایط التهابی مقاومت حاصل می‌کند. چنین شرایط‌ها شامل تجویز طولانی مدت انتی‌بیوتیک‌ها از طریق لاک، وقوع بیشتر مایکوزیس پستان ناشی از کم‌بود ویتامین‌ها، مواد منزالی و انتی‌اکسیدانت‌ها، عدم تعادل جیره و شرایط نامناسب آب و هوا می‌باشند (۹). کومار و همکاران (۱۰) میزان وقوع، جنبه‌های اقتصادی و گونه‌های کلینیکی و تحت کلینیکی التهاب پستان را مطالعه کردند. در گونه‌ی تحت کلینیکی التهاب پستان هیچ علایم قابل ملاحظه دیده نشد، اما تغییر در ترکیب شیر می‌تواند یک شاخص باشد. از این رو، با بررسی آزمایشگاهی مانند آزمایش ماستیت کالیفرنیا، نمادهای مالیکولی مرتبط به پتوجن، تغییرات ترکیب شیر شناسایی و تأیید شده می‌تواند، ولی برای تشخیص دقیق‌تر و کنترل این بیماری یک رویکرد مشترک، با ارزش و قابل قبول نیاز می‌باشد.

اهمیت اقتصادی

صرف نظر از هزینه‌ی تداوی و سایر مصارف، التهاب کلینیکی و تحت کلینیکی پستان، هر دو باعث کاهش تولید و تخریب شیر می‌گردند. ماستیت تحت کلینیکی نسبت به نوع کلینیکی آن حدوداً سه برابر بیشتر خسارات اقتصادی را سبب می‌شود. بنابراین، از کل خسارات اقتصادی مرتبط به التهاب پستان ناشی از عفونت، حدوداً ۶۰-۷۰ درصد خسارات اقتصادی را ماستیت تحت کلینیکی تشکیل می‌دهد (۱۰). برخی از محققین کشور هندوستان چنین برجسته می‌سازند که خسارات اقتصادی ناشی

التهاب پستان گاوها حدوداً ۴۹ درصد به دلیل از دست دادن ارزش شیر و ۳۷ درصد به دلیل هزینه‌های داکتر و ترنر بوده است. هزینه‌های تداوی یک حیوان شامل هزینه‌ی دارو (۳۱ درصد) و خدمات (۵،۵ درصد) می‌باشند. خسارات اقتصادی در گاوهای نسل دورگه به دلیل پوتانشیل تولیدی بالای آن‌ها که در طول دوره‌ی ماستیت تحت تأثیر قرار گرفته اند، نسبتاً بیشتر بوده است (۱۱). حجرات سوماتیک شامل حجرات سفید خون (نیوتروفیل‌های نفوذی و ماکروفاژها) اند که به علت التهاب وارد غده‌ی پستان می‌شوند. قابل یادآوری است که تعداد حجرات سوماتیک در گاوهای سالم باید کم‌تر از ۲۰۰۰۰۰ در یک میلی لیتر شیر باشند (۲، ۳).

پیشرفت‌ها در تشخیص التهاب پستان

به‌طور معمول، آزمایش‌های کیفی و تشخیصی متداول التهاب پستان از اهمیت و ویژه‌گی کم‌تر برخوردار اند، درحالی‌که آزمایش‌های پیشرفته‌ی کمی، بسیار حساس و ویژه می‌باشند. تخنیک‌های پیشرفته مالیکولی مبتنی بر فینوتایپ و جنیوتایپ روش‌های شناسایی سریع و خاصی را برای تشخیص پتوجن‌های التهاب پستان را تا سطح گونه‌ها و زیرگونه‌ها ارایه می‌دهند. تعیین گونه‌های باکتری برای انتخاب مناسب انتی‌بیوتیک و هم‌چنین برای اهداف درمانی و انتخاب مناسب برای روش‌های تولید لبنیات از اهمیت خاص برخوردار می‌باشد. سیستم شناسایی خودکار، یا کارت شناسایی برای این منظور موجود است که منجر به شناسایی نوع باکتری همراه با ثبات و پایداری آن‌ها می‌گردند (۱۲). کندیل و همکاران (۱۳) چنین اظهار نظر می‌نمایند که تمام گاوهای شیرده مبتلا به التهاب پستان که در شفاخانه و ترنری به‌منظور تداوی پذیرفته می‌شوند، با وجودی‌که علائم بیماری نشان نمی‌دهند، ولی در حقیقت ذخیره‌گاهی پتوجن محسوب می‌شوند؛ بهتر است که از سایر حیوانات دور نگهداری شوند. پیشرفت‌های مختلف در زمینه‌ی تشخیص به‌موقع و دقیق عوامل التهاب پستان وجود دارند که شامل آزمایشات فینوتایپ، جنیوتایپ، آزمایشات عمومی و یا خاص می‌باشند. از این‌که تشخیص با عنوان مقاله در تناقص است؛ بنابراین، از توضیحات اضافی در مورد تشخیص صرف نظر شده است.

پیشرفت‌ها در تداوی التهاب پستان

جهت کنترل التهاب پستان یک برنامه‌ی کارآمد و مؤثر شامل تشخیص زودهنگام عفونت با درک سیر و انکشاف بیماری، کشف آزمایش‌های حساس جدید برای غربال‌گیری اولیه، اتخاذ روش‌های مناسب مدیریتی برای کاهش چانس انتقال عفونت و غیره می‌باشند. برنامه‌ی کنترل باید شامل استراتیژهای مانند کاهش باقی ماندن انتی‌بیوتیک‌ها در شیر و مقاومت ضد میکروبی باشند (۷). قبل از درمان دارویی، علت اصلی عفونت پستان باید روشن شود. آسیب‌های پستان از قبیل فیستولا، زخم، تراوش،

عدم موجودیت مجرا (کانال) لایخ نیاز به توجه فوری و جدی دارند. موجودیت چنین آسیب‌ها باعث می‌شود که عوامل عفونی از بیرون وارد لایخ و غده‌ی پستان شوند. بنابراین، در قدم نخست تداوی آسیب‌های یادشده ضروری می‌باشد. مطالعه‌ی اخیر نشان می‌دهد که جراحی آسیب‌های لایخ گاوها در مقایسه با گاومیش‌ها به مراتب بیشتر می‌باشند (۱۴). درمان موفقیت‌آمیز التهاب پستان به عوامل زیر بستگی دارند: درمان ضد میکروبی، شناسایی عامل، تعداد زایمان، مرحله‌ی شیردهی (در عنوان ۳.۷ با جزئیات درج گردیده است)، تاریخچه قبلی SCC (Somatic cell count)، ماستیت کلینیکی و سایر بیماری‌های سیستمیک می‌باشند. مدیریت التهاب پستان شامل هردو استراتژی، یعنی پیشگیری و تداوی بوده و اساساً مبتنی بر انتی‌بیوتیک درمانی است. با این حال، رویکردهای اخیر برای درمان التهاب پستان، داروهای ضدباکتری مانند زئولیت و پروپولیس (Propolis & Zeolite) را پیشنهاد می‌کند که می‌توانند به عوض انتی‌بیوتیک مورد استفاده قرار گیرند (۳).

تداوی با انتی‌بیوتیک

انتی‌بیوتیک‌ها اغلب به‌عنوان یک اقدام پیش‌گیرانه برای التهاب پستان در دوره‌ی خشکی استفاده می‌شوند. در دوره‌ی خشکی استفاده از داروهای ضد میکروبی به‌عنوان یک اقدام پیشگیری‌کننده مجاز می‌باشد. انتخاب انتی‌بیوتیک‌ها برای درمان التهاب کلینیکی پستان باید بر اساس تاریخچه‌ی بیماری، عامل، مشخصات حساسیت به انتی‌بیوتیک باشد و از همه مهم‌تر، باید بر اساس اصول درمانی توصیه شده باشد. عوامل پتوجن جدا شده از شیر مصاب به التهاب پستان طیف وسیعی از حساسیت به انتی‌بیوتیک را نشان می‌دهد. با بروز مقاومت انتی‌بیوتیکی، انتخاب انتی‌بیوتیک‌ها باید بر اساس نتایج کشت و حساسیت میکروبی عامل پتوجن باشد، نه بر اساس درمانی تجارب التهاب پستان (۱۵).

موضوعی دیگری که از دیدگاه صحت عامه خیلی مهم پنداشته می‌شود، این است که انتی‌بیوتیک در شیر باقی می‌ماند و برای سلامتی مصرف‌کننده مضر واقع می‌شود. باقی ماندن چنین انتی‌بیوتیک‌ها در شیر پایدار بوده و بر علاوه مقاومت باکتری در مقابل آن، بر مصرف‌کننده‌گان می‌تواند اثرات سوء داشته باشند. طبق گزارش سال‌های قبل، استفاده از انتی‌بیوتیک‌های مانند اکسی‌تتراسیکلین (Oxytetracycline)، آموکسی‌سیلین (Amoxicillin) و سپروفلوکساکسین (Ciprofloxacin) منجر به باقی ماندن آن‌ها در شیر خام و جوشانده در فاصله‌ی زمانی مختلف می‌شود. بنابراین، پیشنهاد می‌شود که زمان باقی ماندن دارو در بدن باید به‌گونه جدی در نظر گرفته شود (۱۶). تداوی ترکیبی با انتی‌بیوتیک‌ها که شامل چندین راه تجویز؛ مانند مسیر سیستمیک همراه با داخل پستانی می‌باشد، می‌تواند میزان مؤثریت درمان التهاب کلینیکی پستان را افزایش دهد. مؤثریت این روش ممکن

به دلیل غلظت بالاتر مواد ضد میکروبی در شیر و انساج غده‌ی پستانی باشد (۱۷). انتخاب انتی‌بیوتیک‌ها بر اساس نتایج کشت و حساسیت پتوجن، تضمین‌کننده‌ی مؤثریت صددرصد تداوی ماستیت کلینیکی نیست؛ زیرا ممکن به دلیل اختلاف در نتایج حساسیت انتی‌بیوتیکی خارج بدن (In vitro) و یا عدم موفقیت انتی‌بیوتیک‌های موجود در تداوی ماستیت کلینیکی باشند. التهاب پستان ناشی از استافیلوکوکوس اوریوس در شرایط این‌وترو در معرض انواع انتی‌بیوتیک‌ها حساس است، اما به دلیل بیولوژی پیچیده و عجیب استافیلوکوک‌ها همراه با سازگاری آن‌ها با محیط میزبان (گاو)، انکشاف آبه‌های خورد و تشکیل بیوفیلم (فرایندی است که میکروارگانیسم‌ها به‌طور برگشت‌ناپذیری به سطح متصل می‌شوند و روی آن‌ها رشد می‌کنند)، برخی از مواد انتی‌بیوتیکی بی‌اثر می‌شوند. با این حال، عوامل زیادی وجود دارند که میزان مؤثریت انتی‌بیوتیک‌ها را در التهاب پستان تغییر می‌دهند و شامل انواع میکروب‌ها، محیط پستان، نوع شیردوشی (ماشین/دست) می‌باشند. علاوه بر انتی‌بیوتیک‌های تزریقی، افزودن داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی منجر به کاهش حجرات سوماتیک (SCC) شده، از ضیاع شیر جلوگیری نموده و سبب بهبودی علایم کلینیکی شده و سرانجام میزان خشره‌سازی حیوان را کاهش می‌دهد (۳). در التهاب پستان ناشی از ایکولای، استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی به‌عنوان تداوی حمایتی در مدیریت التهاب کلینیکی مؤثر ارزیابی شده‌اند.

تداوی با کتریفواژها

تداوی باکتری‌های تشکیل‌دهنده‌ی بیوفیلم در مقایسه با باکتریای معمولی، به دلیل مقاوم شدن آن‌ها در مقابل انتی‌بیوتیک یک چالش عمده به‌شمار می‌روند. در چنین مواردی، بهتر است که روش‌های دیگری درمانی برای از بین بردن موفقیت‌آمیز عوامل پتوجن انتخاب شوند. باکتریفواژها گروه از ویروس‌هایی‌اند که توانایی آلوده‌سازی و از بین بردن باکتری را دارند (۱۸). باکتریفواژها توانایی ذاتی دارند که باکتریای خاص را مورد هدف قرار دهند تا آن‌ها را از بین ببرند. هم‌چنان توانایی مثل‌سازی سریع داشته تا باکتریفواژها را به‌عنوان یک کاندیدای بالقوه در مقابل باکتریای بیماری‌زا تبدیل کند. در این راستا چندین باکتریفواژهای تجرید شده و جهت از بین بردن باکتریای بیماری‌زای مرتبط به التهاب پستان مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۹). چندین کاندیدای بالقوه‌ی باکتریفواژها برای از بین بردن باکتریای مانند؛ استافیلوکوکوس اوریوس، کلبزیلا اکسیتوکا و ایکولای شناسایی شده‌اند. از آنجایی‌که تمام ارزیابی‌ها بر اساس مطالعات این‌وترو (in vitro) انجام شده است، از این‌رو بهتر است که برای اثبات کارایی آن‌ها در مورد التهاب کلینیکی پستان، مطالعات بیشتری در داخل بدن (in vivo)

نیز انجام شود. با وجودی که باکتریوفاژها در مقابل باکتریای پتوجن مؤثر دانسته شده اند، اما اکثریت آن‌ها فاقد پایداری در شرایط محیطی اند و باید تحت شرایط خاصی نگهداری و حفاظت شوند که چنین وضعیت، استفاده از آن‌ها را محدود می‌سازد. برای اثبات تأثیرات *in vivo* درمانی باکتریوفاژها در مدیریت التهاب پستان گاو مطالعات بیشتری نیاز است (۲).

تداوی با اندولازین‌های باکتریوفاژها

اندولازین‌ها انزیم‌های بسیار تکامل یافته اند که توسط باکتریوفاژها (به‌طور خلاصه فاژ) تولید شده تا دیوار حجرات باکتری را برای آزادسازی نسل‌های تولیدشده‌ی فاژ هضم کنند. قابل یادآوری است که اندولازین‌ها در مقابل عوامل بیماری‌زای گرام مثبت مؤثر اند. مطالعات اخیر چنین برجسته می‌سازند که اندولازین‌ها پروتئین‌هایی اند که با تخریب لایه پیپتیدوگلاایکان دیوار حجره‌ی باکتری، به فاژها زمینه را فراهم می‌سازند تا از حجرات باکتری در طی سایکل لایتیک فاژ فرار کنند (۲۰). فنتون و همکاران (۲۱) یک پیپتیداز جدید مشتق شده از باکتریوفاژها را که به نام $CHAP_K$ یاد می‌شود، گزارش نمودند. پیپتیداز یادشده یک باکتریاگش قوی است که می‌تواند برای از بین بردن سریع استافیلوکوک‌های تشکیل‌دهنده‌ی بیوفیلم استفاده شود. اثر آزمایشگاهی $CHAP_K$ نشان می‌دهد که مواد یادشده برای از بین بردن کالونی‌های استافیلوکوکوس اوریوس مؤثر بوده و بهتر است که در محلول‌های ضد عفونی پستان گنجانیده شود. چندین هایدرولیز پیپتیدوگلاایکان دیگر برای کنترل و درمان عفونت‌های ناشی از گروپ استافیلوکوک یافت می‌شوند که شامل (LasA, ALE-1, broth lysate, CsCl, LytM, AtlA, AtlE, LysK, SAL-1, MV-L, ClyS, and LysH5) می‌باشند (۳).

تداوی با پیپتیدهای ضد میکروبی

پیپتیدهای ضد میکروبی نسل‌های جدید انتی‌بیوتیک‌ها اند که مایکروارگانیزم‌های مهاجم را از بین می‌برند و نقش مهم در میکانیزم معافیت ذاتی بدن دارند. پیپتیدهای ضد میکروبی دارای فعالیت طیف گسترده در برابر باکتریای گرام مثبت و گرام منفی به‌شمول استرن‌هایی که مقاومت دارویی حاصل کرده اند، می‌باشند. در صورتی که پیپتیدهای ضد میکروبی با انتی‌بیوتیک‌های معمولی استفاده شوند، خاصیت سینرجیزم را از خود تبارز می‌دهند (۲۲). پیپتیدهای ضد میکروبی که از موجودات چند حجروی مانند دفتسین‌ها (Defensins)، کاتلیسیدین‌ها (Cathelicidins) به‌دست می‌آیند، نقش مهمی را در معافیت ذاتی حیوانات فقاریه بازی می‌کنند، درحالی‌که پیپتیدهای ضد میکروبی که از موجودات یک حجروی مانند باکتریوسین‌ها به‌دست می‌آیند، آن‌ها را قادر می‌سازد که گونه‌های رقیب را سرکوب نمایند. کاربرد -رد درم -انی پیپتیدهای ضد میکروبی به‌دلیل نیمه‌عمده -ر کوتاه

(Short half-life)، هزینه‌ی تولید بالا، تخریب انزایمی و زهریت حجروی بر حجرات ایوکاریوتیک در سناریوی حاضر بسیار محدود است (۳،۲).

پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها برای تداوی بعضی از حالت‌های التهابی و بیماری‌ها شهرت زیادی پیدا کرده اند. برای فعالیت پروبیوتیک‌ها چندین نوع میکروارگانیسم‌ها مورد ارزیابی قرار گرفته است؛ اما باکتری‌های تولیدکننده‌ی لکتیک اسید گروپ اصلی پروبیوتیک‌ها را تشکیل می‌دهند (۳). باکتری‌ای تولیدکننده‌ی لکتیک اسید دارای خاصیت محافظت‌کننده در برابر التهاب پستان بوده و به دلیل فعالیت قدرت‌مندی تنظیم ایمنی شان، از آن‌ها به‌عنوان مکمل‌های خوراکی، محلول برای آغشته نمودن پستان و تلقیح داخل پستانی استفاده می‌شوند. باکتری‌ای تولیدکننده‌ی لکتیک اسید با تشکیل کالونی و بیوفیلم محافظ، مانع رشد باکتری‌ای پتوجن شده و از التهاب پستان جلوگیری می‌کنند (۲۳). میکروبیوم روده و متابولیت‌های آن نقش مهم در حفظ سلامتی گاوهای شیرده دارند. لیپوپولی سکراید و اسیدهای شحمی حاوی زنجیر کوتاه دو محصول مهم باکتری روده می‌باشند. افزایش لیپوپولی سکراید مشتق شده از شکمبه باعث داخل شدن آن به دوران خون گردیده و هنگامی که در غده‌ی پستان می‌رسد، نفوذپذیری سد خون را افزایش داده که در نتیجه باعث التهاب پستان می‌شود، درحالی که اسیدهای شحمی حاوی زنجیر کوتاه که ذریعه‌ی تخمر میکروبیوتای شکمبه تولید گردیده و دارای اثرات محافظی بر غده‌ی پستان می‌باشد (۲۴). شامل ساختن باکتری لکتیک اسید در خوراکی حیوان می‌تواند به‌عنوان ابزار مؤثر برای پیش‌گیری التهاب پستان گاوها در نظر گرفته شود. چسپیدن باکتری‌ای لکتیک اسید در سطح اپیتلیال غده‌ی پستان در جلوگیری از حمله باکتری پتوجن کمک می‌کند. به‌همین ترتیب، بین باکتری‌ای لکتوباسیل‌ها و پتوجن‌های التهاب پستان در شیر، رابطه‌ی منفی وجود دارد. این ممکن نشان‌دهنده‌ی یک اثر محافظی فعال باشد که توسط باکتری لکتوباسیل‌ها در برابر عوامل التهاب پستان دیده می‌شود (۲۵). بین سلامتی پستان گاو و تعداد لکتوباسیل‌های شیر رابطه‌ی قابل توجه وجود دارد. باکتری‌ای لکتوباسیل (L. casei BL23) توانایی تعدیل پاسخ ایمنی ذاتی حجرات اپیتلیال پستان گاو را دارند که به باکتری‌ای استافیلوکوکوس اوریوس آلوده شده باشند.

گیاه‌درمانی

گیاه‌درمانی یک موضوع امیدوارکننده در تداوی التهاب پستان است، زیرا هیچ‌گونه عوارض جانبی بر سلامتی گاوها ندارد. طب و ترنری اتنو (Ethno-veterinary medicine) بخش از علوم و ترنری است که با آماده‌سازی داروهای گیاهی جهت تداوی بیماری‌های حیوانی سر و کار دارد (۲۶).

داروهای گیاهی می‌توانند به‌عنوان یک گزینه‌ی درمانی جای‌گزین و یا به‌عنوان داروهای کمکی در مدیریت التهاب پستان گاوها استفاده شوند. به‌همین ترتیب، از آن‌ها می‌توان به‌عنوان داروی ضد باکتری، ضد التهاب و تنظیم‌کننده‌ی سیستم ایمنی در برابر التهاب پستان استفاده کرد. گیاهان چینی که دارای اثرات ضد التهابی و ضد باکتریایی قناعت‌بخش می‌باشند، در تداوی التهاب پستان گاوها به‌طور مؤثر استفاده شده‌اند (۲۷). گیاهان چینی در عوض انتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضد تب برای درمان التهاب پستان نیز می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. چندین گونه‌های گیاهی به‌دلیل اثرات ضد التهابی، ضد میکروبی و تنظیم‌کننده‌ی سیستم ایمنی برای پیش‌گیری و کنترل التهاب پستان در جنوب برازیل مورد استفاده قرار می‌گیرند. جهت تهیه‌ی داروی گیاهی از برگ، پوست، ریشه و قسمت‌های هوازی آن‌ها استفاده می‌نمایند. گونه‌های گیاهی مانند آکیلا میلیفولیوم (*Achillea millefolium*)، الیوم ساتیوم (*Allium sativum*)، الترنتیرا براسیلینا (*Alternanthera brasiliensis*)، باچریس تریمر (*Baccharis trimera*)، کنپودیم امبروسیدیس (*Chenopodium ambrosioides*)، کوفیا کارتاژینزیسیس (*Cuphea carthagenensis*)، فونیکولوم ولگار (*Foeniculum vulgare*)، فایتولکا دیویکا (*Phytolacca dioica*)، سمباکوس نیگرا (*Sambucus nigra*)، سیدا رامبفولیا (*Sida rhombifolia*)، سالدیگو چیلنسیس (*Solidago chilensis*)، سولانوم موریتیانوم (*Solanum mauritianum*) و اترک تایلودیس ماکروسیفال کویدیز (*Atractylodes macrocephalae koidz*) از راه دهن و از میان آن‌ها الترنتیرا براسیلینا (*Alternanthera brasiliensis*)، باچریس تریمر (*Baccharis trimera*) و سمباکوس نیگرا (*Sambucus nigra*) به‌قسم مرهم و اوسیموم باسیلی کوم (*Ocimum basilicum*) و پاراپیتادینیا ریجیدا (*Parapiptadenia rigida*) با استفاده از مسیر داخل پستان برای تداوی التهاب پستان مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۲۸).

مدیریت التهاب پستان گاو

یک بسته عملی بهتر برای گاوهای شیرده می‌تواند از وقوع مشکلات التهاب پستان در سطح فارم جلوگیری کند. چنین بسته به جای تداوی عفونت داخل پستان، برای پیش‌گیری از وقوع التهاب پستان امکان‌پذیر است. از این رو، شیوه‌های مدیریتی خوب بخشی جدایی‌ناپذیر پیش‌گیری موفقیت‌آمیز التهاب پستان پنداشته می‌شوند. چندین روش مدیریتی که از انتخاب جنتیکی گاوها گرفته تا جنبه‌های تغذیوی را شامل می‌شوند، در بخش زیر پرداخته می‌شوند:

انتخاب جنتيکي

مقاومت در برابر التهاب پستان را می توان با استفاده از انتخاب جنتيکي بهبود داد؛ زیرا مشخص شده است که تنوع جنتيکي قابل توجه بين گاوهاي انفرادی وجود دارد. از این رو، مقاومت می تواند با استفاده از انتخاب نسل پدري بهبود يابد که منجر به بهبودی طولانی مدت سلامت گله ی گاوها می شود (۲۹). در مطالعه ی که بين گاوهاي جرسی ایتالیایی انجام شده است، مشخص شد که حجرات سوماتیک شیر در گاوهايی دارای پستان های عمیق، پیوندهای سست، لیگامنت ضعیف و لایخ های دراز بیشتر است. اخیراً تلاش ها در سطح بین المللی برای مجموع داده های فینوتایپی و جنوتایپی وجود دارند که می تواند انتخاب برای مقاومت در برابر التهاب پستان را بهبود ببخشد. استفاده از تکنالوژی های پیشرفته و دقت استفاده از ارزش های تولید مثل در انتخاب حیوان و در بلند بردن مقاومت حیوان به التهاب پستان مهم پنداشته می شوند (۳۰، ۲).

تغذیه

بين تغذیه و مقاومت انساج پستانی حیوانات در برابر عفونت ها رابطه ی مؤثر و فوق العاد وجود دارد، زیرا به دلیل توانایی مواد مغذی در تأمین عمل کرد انتی اکسیدان، مقاومت معافیتی را در برابر عفونت ها بهبود می بخشد. مقدار اندکی از مواد منرالی سیلنیوم، مس، جست و ویتامین های مانند A و E می توانند بر سلامتی پستان گاوها تأثیر بگذارند. مکمل مواد منرالی کم نیاز زرقي مانند زینک، منگنیز، سیلنیوم و مس وقوع التهاب مزمن کلینیکی پستان را در گاوهاي شیرده کاهش داده و برعکس تعداد حجرات سوماتیک را افزایش می دهد (۳۰). آن دسته از گاوهاي شیرده که دارای تعادل انرژی منفی اند، مستعد به بیماری کیتوز می باشند. آن دسته از گاوهايی که دارای کیتوز کلینیکی بوده، خطر مبتلا شدن به التهاب کلینیکی پستان در آن ها دو برابر می باشد. سیلنیوم با تنظیم نمودن میدیاتورهای التهابی، فعالیت ضد التهابی را ایجاد می کند. با این حال، غوناجی هایی که از علف چراگاهی استفاده می کردند و قبل از زایمان با باریم سلینات تزریق شده بودند، به همین ترتیب، قبل و بعد از زایمان از جیره های حاوی سیلنیوم تغذیه می کردند، هیچ موردی از التهاب پستان در آن ها دیده نشد (۳). مکمل های ترکیبی سیلنیوم و ویتامین E مقاومت التهاب پستان را به وسیله ی افزایش سویه های نیوتروفیل ها و الفا توکوفیرول در دوره زایمان بهبود می بخشد. مکمل ویتامین های E، A، D3 و H می تواند با افزایش جن های دفاعی گاوها به شفایابی التهاب پستان تحت کلینیکی کمک کند.

ویتامین دی پا سخ ایمنی ذاتی مونو سایت های گاو را فعال می سازد و تعادل اکسیدانت و انتی اکسیدانت ها را تا به سطح نورمال تغییر می دهد (۳۱). ویتامین ها ظرفیت انتی اکسیدانت های

مجموعی را افزایش داده و فعالیت گلوکوتاتیون پراکسیداز (Glutathione peroxidase) را همراه با ظرفیت اکسیدانت مجموعی، نتریک اوکساید و سویه‌ی کتالاز را کاهش می‌دهند. پس از درمان داخل پستانی با ویتامین دی، کاهش تعداد باکتری‌ها به اثبات رسیده است، زیرا ویتامین یادشده به دلیل خاصیت ضد میکروبی در کاهش واکنش‌های التهاب نیز مؤثر بوده است. برای به دست آوردن پاسخ مثبت میزان در مدیریت بیماری‌های گاو باید استراتژی‌های مرتبط به تغذیه، هدف‌مند تدوین شوند. چنین تخنیک می‌تواند استفاده از داروهای ضد میکروبی را که دارای عوارض جانبی مانند مقاومت باکتریایی و باقی ماندن دارو در شیر است، محدود سازد. برای تعریف رابطه بین تغذیه و مقاومت به التهاب پستان، مطالعات بیشتری لازم است (۲).

تداوی التهاب پستان در دوره‌های خشکی و شیردهی

تداوی التهاب پستان در دوره‌ی خشکی و شیردهی دو پروتوکول انتی‌بیوتیک درمانی است که در مدیریت التهاب پستان گاو‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. تداوی در دوره شیردهی شامل درمان التهاب پستان در دوره شیردهی می‌باشد. این روش تداوی به دلیل هزینه‌ی بالا همراه با کارآیی ضعیف فاقد کاربرد عملی است. مطالعه‌ی که در مورد مؤثریت دراز مدت انتی‌بیوتیک درمانی در دوره‌ی شیردهی انجام شده است، مشخص شد که هیچ اثر طولانی مدت مفید در این دوره ندارد (۳۲). مطالعه‌ی اخیر نشان می‌دهد که برای تداوی التهاب پستان تحت کلینیکی ناشی از عوامل بیماری‌زای ساری، درمان ضد میکروبی در دوره‌ی شیردهی برای جلوگیری از عفونت داخل پستان در گاو‌های حساس می‌تواند مفید واقع شود. از این رو به عنوان یک استثنا، از تداوی دوره‌ی شیردهی برای درمان التهاب پستان تحت کلینیکی ناشی از عوامل بیماری‌زای ساری استفاده کرد (۳،۲).

تداوی در دوره‌ی خشکی شامل درمان التهاب پستان در دوره‌ی خشکی است. هدف از تداوی التهاب پستان در دوره‌ی خشکی شامل از بین بردن عفونت موجود و کنترل عفونت‌های جدید در دوره‌ی خشکی می‌باشد. کنترل التهاب پستان در دوره‌ی خشکی در سطح گله یک امر مهم و حیاتی است، زیرا عفونت داخل پستان در دوره‌ی خشکی تحت درمان قرار گرفته و باعث افزایش میزان بهبودی می‌شوند (۳۳). این موضوع می‌تواند به دلیل عدم رقیق‌سازی انتی‌بیوتیک در طول دوره‌ی شیردهی باشد که باعث کاهش اثر انتی‌بیوتیک درمانی در برابر عوامل پتوجن می‌شود. فکتورهای دیگری که در تداوی دوره‌ی خشکی التهاب پستان گاو‌ها مؤثر و حیاتی اند، این است که میزان وقوع عفونت جدید پستانی در این دوره در مقایسه با دوره‌ی شیردهی بیشتر است (۳۴). در یک مطالعه مؤثریت تداوی دوره‌ی خشکی با عدم تداوی این دوره مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که دسته‌ی از

گاوهايي که در دوره‌ی خشکی تداوی گردیده بود، در مقایسه با دسته‌ی بدون درمان هیچ مورد از التهاب پستان گزارش نشده است؛ درحالی که در دسته‌ی بدون تداوی شمار قابل توجه از موارد کلینیکی التهاب پستان همراه با عفونت‌های جدید بعد از زایش گوساله گزارش شده است (۳۵). نوع دیگری از درمان دوره‌ی خشکی عبارت از انتخاب مواد ضد میکروبی بر اساس کشت و حساسیت میکروب می‌باشد. این امر استفاده‌ی غیرضروری مواد ضد میکروبی را در تولیدات لبنیات کاهش می‌دهد.

درزگیری مجرای لایخ

باز شدن مجرای لایخ قبل از زایمان عامل مهم وقوع التهاب پستان به‌شمار می‌رود. بررسی‌هایی که تا به حال انجام شده اند، نشان می‌دهند که مجرای لایخ بسیاری گاوهای تحت مطالعه چند ماه قبل از زایمان باز بوده اند (۳۶). خطر مبتلا شدن به التهاب پستان کلینیکی و تحت کلینیکی غوناجی‌ها را با درزگیری نمودن مجرای لایخ می‌توان کاهش داد (۳۷). مسدود نمودن مجرای لایخ با مواد حاوی انتی‌بیوتیک می‌تواند سویی‌هی حجرات سوماتیک را به اندازه‌ی قابل توجه کاهش دهد و در پیش‌گیری التهاب تحت کلینیکی پستان نیز مؤثر واقع شود. مواد بیولوژیکی که برای درزگیری لایخ پستان استفاده می‌شود، عبارت از (*Weissella cibaria*) است که دارای فعالیت پروبیوتیک بوده و خاصیت ضد میکروبی علیه استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس آگلکسیا را از خود به نمایش گذاشته است. مواد درزگیر جدید حاوی سب نیترا ت بسموت و کلوره‌گزیدین برای کاهش وقوع عفونت جدید داخل پستان در گاوهای بالغ و غوناجی گزارش شده است. با وجودی که روش درمانی فوق امیدوارکننده به‌نظر می‌رسد، اما نظریه گسترده‌گی و تنوع عامل معیاری‌سازی درمان ضروری می‌باشد (۲).

نتیجه‌گیری

التهاب پستان بر تولیدات شیر و سلامتی گاوها تأثیر منفی می‌گذارد و با کاهش کیفیت شیر، افزایش میزان خشره‌سازی، افزایش هزینه‌های درمان و افزایش میزان مرگ و میر ناشی از شکل فوق حاد التهاب پستان، خسارات اقتصادی بزرگ را در صنعت لبنیات وارد می‌کند. چندین نوعی از ارگانیزم‌های میکروبی می‌توانند باعث ایجاد هر دو نوع التهاب پستان (کلینیکی و تحت کلینیکی) شوند. التهاب پستان تحت کلینیکی در مقایسه با شکل کلینیکی آن، از نظر اقتصادی به‌دلیل توانایی تخریب کیفیت شیر از اهمیت بیشتری برخوردار است که نمی‌توان آن‌را به آسانی تشخیص داد و در کل کیفیت شیر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. چندین روش تشخیصی معمول کاملاً تثبیت شده و اقتصادی برای تشخیص التهاب پستان در دست‌رس اند. اما اکثریت آن‌ها فاقد حساسیت و ویژگی می‌باشند و نمی‌توان از آن‌ها به‌طور گسترده در بخش تشخیص التهاب پستان و تولید لبنیات فعلی استفاده کرد، زیرا نمی‌تواند نتایج

را سریع ارایه دهند. تخنیک‌ها و ابزارهای تشخیصی پیشرفته‌یی که برای تشخیص عوامل پتوجن در التهاب پستان استفاده می‌شوند، استفاده از آن‌ها آسان، سریع و حساس اند، اما هنوز هم از ویژگی‌های قابل توجه برخوردار نیستند. با این حال، چندین گزینه‌ی درمانی در حال بررسی است. توسعه‌ی یک مواد دارویی یا تخنیک درمانی جهانی که بتواند به‌عنوان جای‌گزینی برای انتی‌بیوتیک تراپی در نظر گرفته شود، نیاز جدی قرن حاضر می‌باشد. چنین تخنیک درمانی ممکن است که مشکلات بروز مقاومت باکتریایی را حل کند. علاوه بر موارد یادشده، تحقیقات باید به سمت استراتژی‌های درمانی پیشرفته هدایت داده شوند تا راه حلی برای وضعیت فعلی باشد. تخنیک‌های تشخیصی و روش‌های درمانی باید به‌گونه‌ی یک‌نواخت توسعه نمایند تا تشخیص اولیه در سطح فارم به‌گونه‌ی دقیق انجام شود و سپس همراه با درمان خاص مایکروارگانیزم‌های تشخیص داده شده می‌توان تداوی و کنترل التهاب پستان را به‌گونه‌ی درست و مؤثر انجام داد.

- (1) Mengliyev, G. A., Kuzibaeva, O. E. K., Kuzibaeva, D. A. Urazov, S. A. Diagnosis And Treatment Of Mastitis In Cows, *American Journal of Veterinary Sciences and Wildlife Discovery*, 2021; 31: 1-4.
- (2) Sumaya, Y.A. Al-Dabbagh, Ebtehal N. Mahmmoud, Aamer, Y. H. Al-Chalaby Bacterial. Bovine Mastitis in Iraq: a review, *Basrah Journal of Veterinary Research*, 2020; Vol (21): 76-101.
- (3) Khan, S., Kuldeep, D., Ruchi, T., Mudasir B. Gugjoo, M., Iqbal, Y., Shailesh, K. Patel, Mamta Pathak, Kumar, Karthik. , Sandip Kumar Khurana , Rahul Singh , Bhavani, P. A., Rajendra S., Karam Pal Singh & Wanpen, C. Advances in therapeutic and managerial approaches of bovine mastitis: a comprehensive review, *Veterinary Quarterly*, 2021; 41(1): 107-136.
- (4) Das, D., Panda, S. K., Jena, B., Sahoo, A.K. Economic impact of subclinical and clinical mastitis in Odisha, India. *Int J.CurrMicrobiolA Sci*. 2018; 7(03): 3651–3654.
- (5) Garcia, A. Contagious vs. environmental Mastitis. Extension Extra. Paper http://openprairie.sdstate.edu/extension_extra/. 2004; 126.
- (6) Klaas, I. C., Zadoks, R. N. An update on environmental mastitis: challenging perceptions. *Transbound Emerg Dis*. 2018; 65(1):166–185.
- (7) Ruegg, P. L. A 100-year review: mastitis detection, management, and prevention. *J Dairy Sci*. 2017; 100(12): 10381–10397.
- (8) Levison, L.J., Miller-Cushon, E.K., Tucker, A.L., Bergeron, R., Leslie, K. E, Barkema H.W, DeVries, T.J. Incidence rate of pathogen-specific clinical mastitis on conventional and organic Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci*. 2016; 99(2): 1341–1350.
- (9) Wawron, W., Bochniarz, M., Piech, T. Yeast Mastitis in Dairy Cows in the Middle-eastern Part of Poland. *Bull Vet Inst Pulawy*. 2010; 54:201–204.
- (10) Kumar, G. S. N., Apannavar, M.M., Surnagi, M. D., Kotresh, A. M. Study on incidence and economics of clinical mastitis. *Karnataka J Agric Sci*. 2010; 23:407–408.
- (11) Sinha, M. K., Thombare, N. N., Mondal, B. Subclinical mastitis in dairy animals: incidence, economics, and predisposing factors. *Sci World J*. 2014; 52:39-44.
- (12) Harjanti, D. W., Ciptaningtyas, R., Wahyono, F., Setiatin, E.T. Isolation and identification of bacterial pathogen from mastitis milk in Central Java Indonesia. International Symposium on Food and Agro-Biodiversity (ISFA). IOP Conf Ser: *J. Earth Environ Sci*. 2018; 102:012076.
- (13) Kandeel, S. A, Morin, D. E., Calloway, C. D., Constable, P. D. Association of California mastitis test scores with intramammary infection status in lactating dairy cows admitted to a veterinary teaching hospital. *J. Vet Intern Med*. 2018; 32(1):497–505.
- (14) Nabil, M.I.S.K., Tarik, M.I.S.K., EL-Khamary, A., Semeika, MA retrospective study of surgical affections of mammary glands in cattle and buffaloes and their management in the field. *J. Veterin Med Sci*. 2018; 80(10):1576–1583.
- (15) Tiwari, R., Chakraborty, S., Dhama, K., Rajagunalan, S., Singh, S.V. Antibiotic resistance - an emerging health problem: causes, worries, challenges and solutions – a review. *Int J Curr Res*. 2013; 5(07):1880–1892.

- (16) Anika, T. T., Al Noman, Z, Ferdous, M.R.A., Khan, S.H., Mukta, M.A., Islam, M.S., Hossain, M.T., Rafiq, K. Time dependent screening of antibiotic residues in milk of antibiotics treated cows. *J. Adv Vet Anim Res.* 2019; 6(4):516–520.
- (17) Lima, M.G.B., Blagitz, M.G., Souza, F.N., Sanchez, E.M.R, Batista, C.F., Bertagnon, H.G., Diniz, S.A., Silva, M.X., Della, Libera, A.M.M.P Profile of immunoglobulins, clinical and bacteriological cure after different treatment routes of clinical bovine mastitis. *Arq Bras Med Vet Zootec.* . 2018; 70(4): 1141–1149.
- (18) Tiwari, R, Dhama, K., Chakraborty, S., Kumar, A, Rahal, A., Kapoor, S. Bacteriophage therapy for safeguarding animal and human health: A review. *Pak J Biol Sci.* 2014; 17(3): 301–315.
- (19) Amiri Fahliyani, S., Beheshti-Maal K., Ghandehari, F. Novel lytic bacteriophages of *Klebsiella oxytoca* ABGIAUF-1 as the potential agents for mastitis phage therapy. 2018; 365(20): 223.
- (20) Breyne, K., Honaker, R.W., Hobbs, Z., Richter, M., Zaczek, M., Spangler, T., Steenbrugge, J., Lu, R., Kinkhabwala, A., Marchon, B... Efficacy and safety of a bovine-associated *Staphylococcus aureus* phage cocktail in a murine model of mastitis. *Front Microbiol.* 2017; 8:23-28.
- (21) Fenton, M., Keary, R., McAuliffe, O., Ross, R. P., O. Mahony, J., Coffey, A. Bacteriophage-derived peptidase CHAP (K) Eliminates and prevents *Staphylococcal* biofilms. *Int J Microbiol.* 2013; 9(3):551–561.
- (22) Cheng, W.N., Jeong, C.H., Seo, H.G., Hau, S.G. Moringa extract attenuates inflammatory responses and increases gene expression of casein in bovine mammary epithelial cells. *J. Ani sc.* 2019; 7:391.
- (23) Wallis, J. K., Kromker, V., Paduch, J. HBiofilm formation and adhesion to bovine udder epithelium of potentially probiotic lactic acid bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018; 4(2): 209–224.
- (24) Hu, X., Li, S., Fu, Y., Zhang, N. Targeting gut microbiota as a possible therapy for mastitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(8):1409–1423.
- (25) Qiao, J., Kwok, L., Zhang, J., Gao, P., Zheng, Y., Guo, Z., Hou, Q., Huo, D., Huang, W., Zhang, H. Reduction of *Lactobacillus* in the milks of cows with subclinical mastitis. *Benef Microbes.* 2015; 6(4):485–490.
- (26) Tiwari, R., Latheef, S.K., Ahmed, I., Iqbal, H.M.N., Bule, M.H., Dhama, K., Samad, H.A., Karthik, K., Alagawany, M. Herbal immunomodulators a remedial panacea for designing and developing effective drugs and medicines: Current scenario and future prospects. 2018; 19(3):264–301.
- (27) (٢٧) Yang, W.T., Ke, C.Y., Wu, W.T., Lee, R.P., Tseng, Y. HEffective Treatment of Bovine Mastitis with Intramammary infusion of *Angelica Dahurica* and *Rheum officinale* extracts: 2019; 7(24): ٢٧-35.
- (28) Avancini, C., Wiest, J. M., Dall’Agnol, R., Haas, J.S., von Poser, G.L. Antimicrobial activity of plants used in the prevention and control of bovine mastitis in Southern Brazil. *Latin Am J Pharm.* 2008; ٢٧(6):894–899.
- (29) Weigel, K.A., Shook, G.E. Genetic selection for mastitis resistance. *Vet Clinics: J. Food Anim Pract.* 2018; 34(3):457–472.

- (30) Ganda, E.K., Bisinotto, R.S., Vasquez, A.K., Teixeira, A.G.V., Machado, V.S., Foditsch, C., Bicalho, M., Lima, F.S., Stephens, L., Gomes, M. Effects of injectable trace mineral supplementation in lactating dairy cows with elevated somatic cell counts. *J Dairy Sci.* . . . 2016; 99(9):7319–7329.
- (31) Merriman, K.E., Poindexter, M.B., Kweh, M.F., Santos, J.E.P., Nelson, C.D. Intramammary 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment increases expression of host-defense genes in mammary immune cells of lactating dairy cattle. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 173:33–41.
- (32) van den Borne, B.H.P., van Schaik, G., Lam, T.J.G.M., Nielen, M., Frankena, K. Intramammary antimicrobial treatment of subclinical mastitis and cow performance later in lactation. *J Dairy Sci.* 2019; 102(5):4441–4451.
- (33) Cameron, M., Keefe, G.P., Roy, J.P., Stryhn, H., Dohoo, I.R., McKenna, S.L. Evaluation of selective dry cow treatment following on-farm culture: milk yield and somatic cell count in the subsequent lactation. *J Dairy Sci.* 2015; 98(4): 2436–2436.
- (34) Halasa, T., Nielen, M., Whist, A.C, Qstera, O. Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Part 2. Cure of existing intramammary infections. *J. Dairy Sci.* 2009; 92(7):3150–3157.
- (35) Berry, E.A., Hillerton, J.E. The effect of selective dry cow treatment on new intramammary infections. *J Dairy Sci.* 2002; 85(1):112–121.
- (36) Kromker, V., Friedrich, J. Teat canal closure in non-lactating heifers and its association with udder health in the consecutive lactation. *J. Vet Microbiol.* 2009; 134(1-2): 100–105.
- (37) Parker, K.I., Compton, C., Annis, F.M., Weir, A., Heuer, C., McDougall, S. Subclinical and clinical mastitis in heifers following the use of a teat sealant precalving. *J. Dairy Sci.* 2007; 90(1):207–218.