فراوانی توکسین سندرم شوک توکسیک-۱ در جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* بدست آمده از شیر دام‌های مبتلا به ورم پستان در ایران: مطالعه مروری نظام مند و فراتحلیل

مریم کریمی دهکردی[۱*]، فروغ محمدی[۲]

۱.گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.
۲. گروه دامپزشکی، دانشکده کشاورزی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه ، ایران.
[*]نویسنده مسئول: *ma.karimivet58@gmail.com*

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۰۹

چکیده

به منظور کسب چشم انداز از شیوع TSST-1 این مطالعه با هدف تعیین شیوع سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* تولید کننده توکسین TSST-1 در منابع شیر آلوده در دام‌های مبتلا به عفونت ورم پستان در ایران، با استفاده از بررسی سیستماتیک و فراتحلیل، صورت پذیرفت. تمام مقاله‌های منتشر شده در مجلات ایرانی با استفاده از کلید واژه‌های استاندارد و حساس در بازه زمانی ژانویه ۲۰۰۰ تا جوییه سال ۲۰۱۸ مرور شدند. سپس تمام مقالات منتشر شده در این زمینه که دارای معیارهای ورود به پژوهش بودند، پس از کنترل کیفی، با استفاده از مدل تصادفی، وارد فرآیند متاآنالیز گردیدند. براساس ۶ مقاله بررسی شده، فراوانی تجمعی TSST-1 در جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* بدست آمده از شیر دام‌های با عفونت ماستیت ۸/۲ درصد تخمین زده شد (با دامنه اطمینان ۹۵ درصدی: ۲/۶ - ۲۳/۲ درصد). در میان شش مطالعه، تنوع قابل توجهی وجود داشت ($\chi 2 = 43.302$; $P < 0.001$; $I2 = 88.5\%$). همچنین نمودار قیفی متقارن بیانگر عدم وجود هرگونه سوگیری در مطالعات انتخاب شده بود. علاوه بر این، نتایج تست‌های Begg's test ($z = 1.5$, $P = 0.13$) و Egger's test ($t = 4.0$, $P = 0.02$) شواهد معناداری قوی از سوگیری مقالات را نشان ندادند. نتایج موجود در ایران و سایر کشورها نشان می‌دهد که حضور این توکسین در شیر خام دام‌ها می‌تواند به طور موثری برای وضعیت سلامت عمومی جامعه که دارای مصرف روزانه شیر خام و محصولات لبنی تولید شده از آن را دارند بسیار مهم و ارزشمند باشد.

کلید واژه ها: *استافیلوکوکوس اورئوس*، توکسین سندروم شوک توکسیک، شیر، ورم پستان.

مقدمه

بیماری‌های منتقله از راه غذا، یک تهدید دائمی برای سلامت عمومی و یک معضل اساسی برای شیوع بیماری‌ها و مرگ و میر در سرتاسر جهان هستند (Havelaar et al., 2015). تخمین زده شده که هر ساله تا میزان یک سوم از جمعیت کشورهای توسعه یافته از بیماری‌های منتقله از راه غذا رنج می‌برند و می‌توان اینگونه فرض نمود که این شیوع حتی در کشورهای در حال توسعه بیشتر باشد (Scott, 2003). عوامل آلوده کننده‌ی مواد غذایی بیشمار هستند؛ اما، نقش عوامل عفونی (مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها و انگل-ها) بطور قابل توجهی نسبت به سایر عوامل بیشتر است (Iwamoto et al., 2010).

در میان طیف وسیعی از باکتری‌ها، *استافیلوکوکوس اورئوس* یک عامل بیماری زای به خوبی شناخته شده در میکروبیولوژی غذایی به عنوان رایج‌ترین عامل مسمومیت غذایی می‌باشد (Hennekinne et al., 2012). علاوه بر طیف وسیعی از سویه‌های انتروتوکسیژنیک که در بیماری‌های دستگاه گوارش مشارکت دارند، *استافیلوکوکوس اورئوس* عامل ایجاد دامنه وسیعی از بیماری‌ها شامل عفونت دستگاه تنفسی، عفونت منتقله از خون، پوست و بافت نرم می-باشد (Hennekinne, De Buyser et al. 2012, Humphreys, 2012). آلودگی غذایی با *استافیلوکوکوس اورئوس* می‌تواند در انواع مختلفی از

www.SID.ir

Archive of SID

منابع غذایی مانند محصولات دام و طیور، محصولات لبنی، غذاهای دریایی و همچنین محصولات نانوایی یا شیرینی‌پزی، که اغلب حاوی سویه‌های انتروتوکسیژنیک هستند، رخ دهد (Argudin et al., 2012).

استافیلوکوکوس اورئوس، محدوده‌ی قابل توجهی از فاکتورهای حدت ترشحی را تولید می‌نماید که روند بیماری‌زایی را تسهیل می‌بخشند، مانند سندرم شوک سمی توکسین-۱ (TSST-1) (Nejabat et al., 2015). این توکسین بخاطر توانایی اش در تحریک غیراختصاصی لنفوسیت T، به عنوان یک سوپرآنتی‌ژن شناخته شده است (Alfatemi et al., 2014). TSST-1 توسط ژن *tstH* کد می‌شود که بر روی کروموزوم باکتریایی، داخل عنصر ژنتیکی متحرک ۱۵/۲ کیلو جفت بازی قرار گرفته است و با بیماری‌های انسانی حاد و مزمن متعددی شامل سندرم شوک سمی (TSS)، مرتبط می‌باشد. TSS، یک بیماری حاد و بالقوه کشنده است که توسط تب بالا، جوش‌های اریتماتوزی پراکنده، پوسته پوسته شدن پوست در ۱ الی ۲ هفته پس از شروع (اگر تا قبل از این مدت کشنده نباشد)، افت شدید فشارخون و درگیر کردن ۳ یا تعداد بیشتری سیستم‌های بدن، تشخیص داده می‌شود(Dinges et al., 2000, Alfatemi, Motamedifar et al., 2014).

اپیدمیولوژی بیماری‌های مواد غذایی به سرعت در حال تغییر است و پدیده‌ی انتخاب طبیعی یک پروسه‌ی کلیدی در ظهور یا روند افزایشی پاتوژن‌ها می‌باشد (Altekruse et al., 1997). فاکتورهای اصلی مشارکت کننده در تغییر اپیدمیولوژی بیماری‌های مواد غذایی عبارتند از: فشار انتخابی آنتی‌بیوتیک و پاسخ-های سازگار به استرس محیطی مانند مواردی که در روند فرآوری غذا دیده شده است (Alvarez-Ordonez et al., 2015, Economou and Gousia 2015). ظهور *استافیلوکوکوس اورئوس*‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) در دام و احتمال انتقال آلودگی به انسان، یک نگرانی جدی را بوجود آورده است (Petinaki and Spiliopoulou 2012, Mehndiratta and Bhalla, 2014). گزارشات اندکی راجع به احتمال اینکه سویه‌های MRSA منشأ مسمومیت غذایی هستند، در دسترس می‌باشد؛ اما، این سویه‌ها یک خطر بالقوه برای گروهی از مردم هستند که خصوصاً به پاتوژن‌های مواد غذایی حساس می‌باشند (Petinaki and Spiliopoulou, 2012).

تخمین مرز هرگونه بیماری مرتبط با مواد غذایی در جامعه چالش برانگیز است و تخمین‌های جهانی و منطقه‌ای این عفونت‌ها یا فاکتورهای خطر، به منظور راهنمایی سیاست‌های بهداشت عمومی، مورد نیاز است (Havelaar, Kirk et al. 2015). اخیرا مطالعه ای در ایران به چاپ رسیده که به بررسی فراتحلیل این توکسین در نمونه‌های بالینی پرداخته است. شیوع این توکسین در بین جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* ۲۱/۳ درصد گزارش شد (Shahini Shams-Abadi et al., 2018). علیرغم اهمیت TSST-1 به عنوان یک عامل بیماری‌زائی در منابع حیوانی و مواد غذائی، هیچ اطلاعات جامعی در مورد شیوع آن در جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* آلوده کننده منابع حیوانی موجود نیست. بنابراین، این مطالعه با هدف تعیین شیوع سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* تولید کننده توکسین TSST-1 در منابع شیر آلوده در دام‌های مبتلا به ورم پستان در ایران، با استفاده از یک بررسی سیستماتیک و فراتحلیل، صورت پذیرفت. از جمله اهداف جزیی نیز میتوان به بررسی روش‌های تشخیص، محل انجام این مطالعات و نوع نمونه مورد بررسی در این مطالعات اشاره کرد. این یافته می‌تواند پس‌زمینه‌ی اپیدمیولوژیکی مناسب را فرآهم آورد و با داده‌های بین-المللی در جهت تخمین بار بیماری‌های مواد غذایی، مشارکت نماید.

www.SID.ir

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری و فراتحلیل شیوع توکسین TSST-1 در بین *استافیلوکوکوس اورئوس* های بدست آمده از نمونه شیر حیوانات و دام‌های مبتلا به ورم پستان در ایران می‌باشد، که به روش مرور مستندات و فراتحلیل منابع موجود انجام گرفته است. در پژوهش حاضر یک جستجوی مروری برای یافتن مطالعات انجام شده در ایران که توسط نویسندگان ایرانی در مجلات داخلی و خارجی موجود در بانک‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed، Web Of Science، Magiran Google Scholar، SID و Iranmedex در بازه زمانی ژانویه ۲۰۰۰ تا جولای سال ۲۰۱۸ به چاپ رسیده است، صورت گرفت.

در جستجوی مقالات به طور عمده با استفاده از جستجوی سیستماتیک کلید واژه‌های علمی مثل "TSST-1"، "toxic shock" syndrome toxin-1"، "tst gene"، "Milk"، " Bovine mastitis"، Iran"، "توکسین سندروم شوک توکسیک"، "*استافیلوکوکوس اورئوس*"، "شیر"، "ورم پستان" و"ماستیت" بصورت ترکیبی یا به تنهایی استفاده گردید. دو نویسنده به طور مستقل با توجه به کلید واژه‌های مرتبط، پایگاه-های داده‌ها را بازبینی کرده و همچنین عناوین، چکیده‌ها و متون کامل را برای تعیین مقالاتی که معیارهای ورود را داشته باشند، بررسی می‌کنند و اختلافات با توافق حل و فصل شد.

معیارهای انتخاب و ارزیابی کیفیت مقاله‌ها

در ابتدا لیستی از عناوین، چکیده‌ها و متون کامل تمام مقالات مرتبط با کلید واژه‌های موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی یاد شده توسط پژوهشگر تهیه، و به منظور تعیین و انتخاب عناوین مرتبط، به صورت مستقل توسط دو پژوهشگر مورد بررسی قرار گرفتند. سپس مقالات مرتبط به روش کورسازی ارزیابی اولیه و به صورت مستقل از هم وارد پروسه ی پژوهش شدند. معیار اصلی ورود مقالات مختلف به این پژوهش، مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی یا فارسی که در پابمد، Web of Science و اسکوپوس نمایه شده اند، اشاره به برآورد فراوانی TSST-1 در جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده از شیرهای آلوده در دام‌های مبتلا به عفونت ورم پستان بود. مطالعاتی که از روش استاندارد برای تشخیص *استافیلوکوکوس اورئوس* و ژن TSST-1 استفاده نکرده بودند، مطالعاتی با حجم نمونه کمتر از ۱۰ مورد، مطالعاتی که فراوانی ژن TSST-1 تشخیص داده نشده بود و یا به بررسی‌های غیرمرتبط با موضوع شیوع TSST-1 پرداخته بودند از پژوهش خارج شدند. همچنین خلاصه مقالاتی که تمامی اطلاعات موجود برای ورود به مطالعه را دارا نبودند و همچنین مقالات مروری و گزارش موردی در مطالعه وارد نگردیدند.

اعتبار مطالعات به طور مستقل توسط دو نویسنده با استفاده از چک لیست STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) مورد ارزیابی قرار گرفتند و اختلافات با توافق حل و فصل شد. عنوان، چکیده مقالات، مقدمه، روش‌ها، نتایج، بحث و سایر اطلاعات مربوط به هر مقاله مورد ارزیابی و به هر بخش نمره‌ای اختصاص داده می‌شود. در نهایت، یک نمره به هر سوال اختصاص داده و مقاله‌های برتری که حداقل امتیاز (۸ نمره) داده شده به سوالات چک لیست را کسب کرده بودند، به پژوهش وارد شده و داده‌های مرتبط با آنها برای انجام فرایند فراتحلیل استخراج شدند.

استخراج داده‌ها

پس از مرور عناوین، چکیده‌ها و متون کامل مقالات، اطلاعات اساسی مورد نیاز محقق جهت تجزیه و تحلیل از مقالات استخراج و مورد ارزیابی قرار گرفتند و اطلاعات زیر شامل: نام اولین نویسنده، زمان انجام مطالعه ، تاریخ انتشار مطالعه، جمعیت مورد مطالعه، حجم نمونه، نوع نمونه، فراوانی *استافیلوکوکوس*

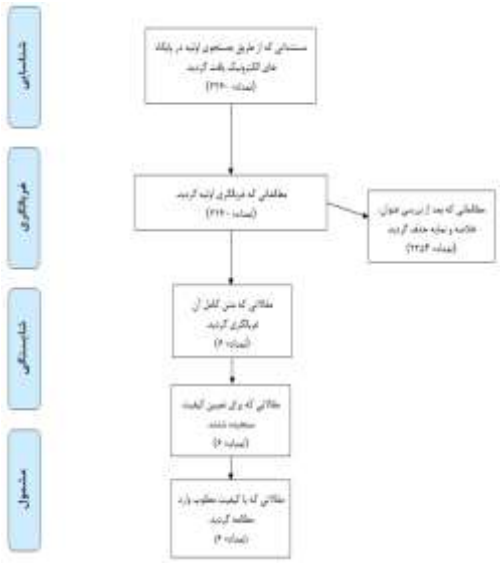
www.SID.ir

Archive of SID

اورئوس، میزان فراوانی TSST-1 و روش شناسایی توکسین استخراج گردید.

روش محاسبه داده‌ها، تجزیه و تحلیل داده‌ها

فراتحلیل با استفاده از مدل تصادفی (Random effect) برای بهترین برآورد فراوانی تجمعی و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI) صورت گرفت. عدم تجانس آماری بین و درون گروه‌ها با شاخص‌های Cochran's Q و I2 (CochraneI2) برآورد شد. نمودار قیفی (Funnel plot) و آزمون همبستگی رتبه بندی (Begg's rank correlation test) و آزمون رگرسیون وزنی (Egger's weighted regression test) برای ارزیابی سو گیری احتمالی انتشار (Possible publication bias) استفاده شد (P<0.05) به عنوان نشانگر تغییرات آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد). تجزیه و تحلیل داده‌ها و رسم نمودارها توسط نرم افزار جامع فراتحلیل نسخه ۲/۲ (Comprehensive Meta-Analysis Software Version 2.2, Biostat, USA) انجام شد. این مطالعه با توجه به دستور العمل پیشنهادی گزارش مطالعات مروری و فراتحلیل (PRISMA) طراحی شده است.



شکل ۱- مراحل ورود مطالعات به مرورسیستماتیک و فراتحلیل

نتایج

جستجو در پایگاه داده‌ها، ۲۲۶۰ چکیده‌ی غیرتکراری را حاصل آورد. در میان آنها، ۲۲۵۴ مورد از غربالگری عنوان و چکیده حذف شدند و متن کامل ۶ مورد آنها در دسترس قرار گرفت. تمامی ۶ مطالعه بدست آمده دارای معیارهای ورود و کیفیت لازم برای ورود به متاآنالیز بودند. روش جستجو برای انتخاب مطالعات واجد شرایط در شکل ۱ نشان داده شده است.

مطالعات وارد شده شش استان ایران شامل کهگیلویه و بویر احمد، آذربایجان شرقی و غربی، چهارمحال و بختیاری، اصفهان و همدان را در بر میگیرد. نتایج کامل مقالات وارد شده، حاوی حجم نمونه، تکنیک مورد استفاده و فراوانی ژن توکسین TSST-1، در جدول ۱ آورده شده است (Momtaz et al., 2010, Dastmalchi Saei et al., 2013, Farahmand-Azar et al., 2013, Khoramrooz et al., 2016, Mokhtari et al., 2018).

براساس مقالات بررسی شده، فراوانی تجمعی TSST-1 در جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* بدست آمده از شیر دام‌های با عفونت ماستیت ۸/۲ درصد تخمین زده شد (با دامنه اطمینان ۹۵ درصدی: ۲/۶ - ۲۳/۲ درصد). در میان شش مطالعه، تنوع (Heterogeneity) قابل توجهی وجود داشت ($\chi2 = 43.302$; P <0.001; I2 = 88.5%).

یافته‌های این مطالعه نشان داد که از بین شش مطالعه بررسی شده، پنج مطالعه مربوط به شیر گاو و فقط یک مطالعه به بررسی شیر گوسفند بود. همچنین یک نمودار قیفی (Funnel plot) متقارن بیانگر عدم وجود هرگونه سوگیری در مطالعات انتخاب شده بود. علاوه بر این، آزمون Begg's و Egger's برای ارزیابی کمی مقادیر سو گیری مقالات انجام شد.

نتایج تست‌های (Begg's test ($z = 1.5, P = 0.13$) و (Egger's test ($t = 4.0, P = 0.02$) شواهد معناداری قوی از سوگیری مقالات را نشان ندادند.

www.SID.ir

جدول۱- اطلاعات مطالعات منتخب در فراتحلیل شیوع TSST-1

نویسنده	سال چاپ مقاله	زمان مطالعه	شهر/ منطقه	نوع نمونه	فراوانی *استافیلوکوکوس اورئوس*	فراوانی ژن TSST-1	روش تشخیص
ممتاز	۲۰۱۰	گزارش نشده	چهارمحال و بختیاری و اصفهان	شیر گاو مبتلابه ورم پستان	۸۶	۳	پی سی آر
دستمالچی	۲۰۱۳	۲۰۱۰	آذربایجان شرقی و غربی	شیر گوسفند مبتلا به ورم پستان	۴۳	۱۹	پی سی آر
فرهمند-آذر	۲۰۱۳	گزارش نشده	آذربایجان شرقی	شیر گاو مبتلابه ورم پستان	۵۸	۹	پی سی آر
خرم روز	۲۰۱۶	۲۰۱۴ - ۲۰۱۵	کهگیلویه و بویر احمد	شیر گاو مبتلابه ورم پستان	۸۰	۱	پی سی آر
بنی اردلان	۲۰۱۶	۲۰۱۳-۲۰۱۴	همدان	شیر گاو مبتلابه ورم پستان	۷۶	۱	پی سی آر
مختاری	۲۰۱۸	گزارش نشده	چهارمحال و بختیاری	شیر گاو مبتلابه ورم پستان	۳۶	۵	پی سی آر

بحث

بیماری‌های منتقله از مواد غذایی نگرانی مهم سلامت و بهداشت عمومی محسوب می‌شوند که سالانه علارغم صرف هزینه‌های هنگفت، میلیون‌ها نفر از جمعیت جهان را درگیر و منجر به مرگ و یا بستری شدن در بیمارستان می‌نماید (Hanson et al., 2012). بین پرورش دهنگان دام و محصولات لبنی به‌دست آمده از آن‌ها ارتباط نزدیکی وجود دارد، لذا عدم رعایت نکات بهداشتی موجب آلودگی استافیلوکوکی نمونه‌ها و کاهش کیفیت شیر و محصولات لبنی می‌گردد (Torgerson et al., 2015). توکسین‌های مترشحه از این باکتری به عنوان چهارمین عامل ایجاد بیماری‌های ناشی از غذا شناخته شده‌است. میزان آلودگی مواد غذائی به *استافیلوکوکوس* در کشور ما به نسبت قابل ملاحظه می‌باشد، به خصوص شیوع جدایه‌های که به طور همزمان ژن‌های انتروتوکسین را در ترکیب با ژن-های TSST-1 دارند، موضوع نگران کننده‌ای است (Maria de Lourdes et al., 2007, Torgerson, Devleesschauwer et al. 2015). علاوه بر حضور TSST-1 در *استافیلوکوکوس اورئوس*، گزارشاتی وجود دارد که تأکید می‌کند، بعضی از *استافیلوکوکوس* های کوآگولاز منفی نیز قادر به تولید TSST-1 به تنهایی و یا همراه با دیگر انتروتوکسین‌ها می‌باشند، بنابراین اهمیت کلینیکی و قدرت سمیت آن‌ها قابل چشم پوشی نمی‌باشد.

این مطالعه اولین مطالعه متاآنالیز بر روی میزان فراوانی *استافیلوکوکوس اورئوس*های تولید کننده توکسین TSST-1 بدست امده از نمونه‌های شیر دام‌های مبتلا به عفونت ورم پستان می‌باشد. براساس نتایج حاصل شده، فراوانی *استافیلوکوکوس اورئوس*های تولید کننده توکسین TSST-1 در ایران ۸/۲ درصد و با محدوده ی گزارش ۲/۶ تا ۲۳/۲ درصد در مناطق مختلف می‌باشد. با این حال، برآورد اخیر نمی‌تواند به طور کامل نشان دهنده شیوع TSST-1 در جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* در بین عفونت‌های ورم پستان در ایران باشد؛ زیرا در نتایج ما توزیع جغرافیایی مطالعات محدود به چند منطقه می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

دلال و همکاران حضور ژن TSST-1 در نمونه‌های گوشت و لبنیات را بررسی کردند که نتایج نشان داد ۱۰/۴ درصد از جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده از نمونه‌های لبنیات و ۱۸/۸ درصد از جدایه‌های مرتبط با محصولات گوشتی حاوی ژن TSST-1 بودند (Dallal et al., 2010). در مطالعه ای دیگر، عربستانی و همکاران حضور توکسین TSST-1 را در بین جدایه-های *استافیلوکوکوس اورئوس* بدست آمده از محصولات لبنی و گوشت به ترتیب ۳/ ۳۳ و ۲۸/۸ گزارش نمودند (Arabestani et al., 2016). نتایج دو مطالعه ذکر شده نشان می‌دهد که نمونه‌های جدا شده از محصولات لبنی و گوشتی آلودگی توکسینی بیشتری را نسبت به نمونه‌های شیر دام‌های مبتلا به عفونت ورم پستان در مطالعه اخیر دارا می‌باشند. آلودگی بیشتر این محصولات نسبت به شیر خام می‌تواند بعلت آلودگی این محصولات در زمان فرایندهای تولید و بسته بندی اتفاق بیافتد.

در مطالعه‌ای که عارف عطاهری و همکاران به بررسی حضور ژن TSST-1 در نمونه‌های ماهی و میگو پرداختند، نتایج نشان داد که از ۲۰۶ جدایه *استافیلوکوکوس اورئوس* جمع آوری شده ۳/۹ درصد جدایه‌ها حاوی ژن TSST-1 بودند که در مقایسه با نتایج مطالعه اخیر کمتر می‌باشد (Arfatahery et al., 2016). در مطالعه‌ی ممتاز و همکاران که به بررسی آلودگی نمونه‌های گوشت مرغ در شهر اصفهان پرداخته است، نتایج نشان می‌دهد که جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* جداسازی شده فاقد توکسین TSST-1 بودند. با این وجود، تنوع در توزیع فراوانی *استافیلوکوکوس اورئوس* تولید کننده TSST-1 در بین مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از تفاوت در توزیع جغرافیایی، منبع عفونت و یا حجم نمونه مورد مطالعه باشد (Momtaz et al., 2013, Knill and Kennedy 2014).

دلیل دوم اختلاف در توزیع فراوانی TSST-1 در ایران می‌تواند مربوط به زمینه اپیدمیولوژیک جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* باشد، زیرا نشان داده شده است که توکسین TSST-1 ممکن است در برخی رده-های کلونی شایع‌تر باشد، هر چند متأسفانه اطلاعات مشخصی از ایزوله‌های جدا شده از نمونه‌های مواد غذایی در ایران موجود نمی‌باشد (Al Laham et al., 2015).

در مطالعه مروری شاهینی و همکاران که در سال ۲۰۱۷ که به بررسی حضور توکسین TSST-1 در جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* بدست آمده از نمونه‌های بالینی در ایران پرداخته است، فراوانی این توکسین را ۲۱/۳ درصد گزارش نمودند که در مقایسه با مطالعه ما فراوانی بیشتری را نشان می‌دهد. این نتایج علاوه بر تاکید بر اهمیت این توکسین در بیماری‌های مرتبط با انسان در ایران، بیانگر این حقیقت می‌باشد که آلودگی شیر خام نمی‌تواند تنها منبع آلودگی انسانی در کشور ما باشد (Shahini Shams-Abadi, Halaji et al. 2018).

تنوع در شیوع جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* تولید کننده TSST-1 در نمونه‌های شیر بدست آمده از دام‌های مبتلا به عفونت ورم پستان تقریبا در سایر نقاط جهان نیز وجود دارد، به طوری که فراوانی جدایه-های *استافیلوکوکوس اورئوس* بدست آمده از شیر دام-های مبتلا به عفونت ورم پستان تولید کننده توکسین TSST-1 ۲۵ درصد در آلمان، ۲۶/۷ درصد در تونس، ۳۶/۸ درصد و ۳۷/۵ درصد در برزیل و ۴۷/۲ درصد در ژاپن گزارش شده است (Artursson et al., 2016, Bonsaglia et al., 2018, Costa et al., 2018, Klibi et al., 2018).

همچنین در مطالعه چاپاوال بر روی ۱۳۲ جدایه *استافیلوکوکوس اورئوس* به دست آمده از شیرخام در برزیل ۲۸/۷ درصد از جدایه‌ها تولید کننده TSST-1 بودند (Chapaval et al., 2006).

www.SID.ir

اگرچه پاستوریزاسیون باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* را از بین می‌برد، عموما انتروتوکسین‌های مقاوم به حرارت و TSST-1 فعالیت بیولوژیکی خود را حفظ می‌کنند. شیر و محصولات خام بسیار آلوده با سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* تولید کننده TSST-1 منبع آلودگی محصولات لبنی در طول فرایند تهیه می‌باشند. چرا که سموم *استافیلوکوکوس اورئوس* بسیار مقاوم به حرارت هستند و حتی بعد از فرایند عملیات حرارتی به صورت تجاری نیز دارای عملکرد سمی می‌باشند (Babić et al., 2018).

به طور خلاصه، نتایج این مطالعه به عنوان اولین بررسی شیوع سویه‌های تولید کننده این توکسین تاکنون با بررسی بیش از ۲۰۰۰ مطالعه، اطلاعات خوبی در مورد میزان آلودگی شیر دام‌های با عفونت ورم پستان در ایران ارائه می‌دهد. در نتیجه نتایج موجود در ایران و سایر کشورها نشان می‌دهد که حضور سویه‌های تولید کننده این توکسین در شیر خام دام‌ها می‌تواند به طور موثری برای وضعیت سلامت عمومی جامعه که دارای مصرف روزانه شیر خام و محصولات لبنی تولید شده از آن را دارند بسیار مهم و ارزشمند باشد و می‌تواند اطلاعات اپیدمیولوژیک خوبی برای توسعه دستورالعمل‌های عملی برای سلامت صنایع غذایی و بهداشت عمومی کشورمان روشن کند.

محدودیت‌ها و پیشنهادات

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر، ناهمگونی قابل توجه در بین مطالعات بود. درحالی‌که تلاش شد با تحقق بخشیدن به تجزیه و تحلیل این ناهمگونی‌ها کنترل شود، بنابراین نتایج باید با احتیاط تحلیل شود. همچنین پیشنهاد می‌شود، مطالعات آینده به بررسی دیگر ژن‌های و توکسین‌های دخیل در بیماری زایی در بین دام‌ها و مواد غذائی مختلف و گسترده تر انجام شود. همچنین می‌توان مقاومت دارویی به داروهای رایج نیز مورد بررسی قرار گیرد.

منابع

1. Al Laham, N., Mediavilla, J.R., Chen, L., Abdelateef, N., Elamreen, F.A., Ginocchio, C.C., Pierard, D., Becker, K. and Kreiswirth, B.N. 2015. MRSA clonal complex 22 strains harboring toxic shock syndrome toxin (TSST-1) are endemic in the primary hospital in Gaza, Palestine. PloS one, 10: e0120008.
2. Alfatemi, S.M.H., Motamedifar, M., Hadi, N. and Saraie, H.S.E. 2014. Analysis of virulence genes among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. Jundishapur J.Microbiol, 7.
3. Altekruse, S.F., Cohen, M.L. and Swerdlow, D.L. 1997. Emerging foodborne diseases. Emerg Infect Dis, 3: 285-293.
4. Alvarez-Ordonez, A., Broussolle, V., Colin, P., Nguyen-The, C. and Prieto, M. 2015. The adaptive response of bacterial food-borne pathogens in the environment, host and food: Implications for food safety. Int J Food Microbiol, 213: 99-109.
5. Arabestani, M.R., Kazemian, H., Tabar, Z.K. and Hosseini, S.M. 2016. Prevalence of virulence genes, agr and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from food and dairy products in Hamadan, Iran. Der Pharmacia Lettre, 8: 62-67.
6. Arfatahery, N., Davoodabadi, A. and Abedimohtasab, T. 2016. Characterization of toxin genes and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates in fishery products in Iran. Sci Rep, 6: 34216.
7. Argudin, M.A., Mendoza, M.C., Gonzalez-Hevia, M.A., Bances, M., Guerra, B. and Rodicio, M.R. 2012. Genotypes, exotoxin gene content, and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* strains recovered from foods and food handlers. Appl Environ Microbiol, 78: 2930-2935.
8. Artursson, K., Söderlund, R., Liu, L., Monecke, S. and Schelin, J. 2016. Genotyping of *Staphylococcus aureus* in bovine mastitis and correlation to phenotypic characteristics. Veterinary microbiology, 193: 156-161.
9. Babić, M., Pajić, M., Nikolić, A., Teodorović, V., Mirilović, M., Milojević, L. and Velebit, B. 2018. Expression of toxic shock syndrome toxin-1 gene of *Staphylococcus aureus* in milk: Proof of concept. Mljekarstvo/Dairy, 68.
10. Bonsaglia, E., Silva, N., Rossi, B., Camargo, C., Dantas, S., Langoni, H., Guimarães, F., Lima, F., Fitzgerald, J. and Júnior, A.F. 2018. Molecular epidemiology

Archive of SID

of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) isolated from milk of cows with subclinical mastitis. Microb Pathog, 124: 130-135.
11. Chapaval, L., Moon, D., Gomes, J., Duarte, F. and Tsai, S. 2006. Use of pcr to detect classical enterotoxins genes(ent) and toxic shock syndrome toxin-1 gene(tst) in *Staphylococcus aureus* isolated from crude milk and determination of toxin productivities of s. Aureus isolates harboring these genes. Arq Inst Biol (Sao Paulo), 73: 165-169.
12. Costa, F., Belo, N., Costa, E., Andrade, G., Pereira, L., Carvalho, I. and Santos, R. 2018. Frequency of enterotoxins, toxic shock syndrome toxin-1, and biofilm formation genes in *Staphylococcus aureus* isolates from cows with mastitis in the Northeast of Brazil. Trop Anim Health Prod, 50: 1089-1097.
13. Dallal, M.M.S., Salehipour, Z., Eshraghi, S., Mehrabadi, J.F. and Bakhtiari, R. 2010. Occurrence and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated from meat and dairy products by PCR-RFLP. Ann Microbiol, 60: 189-196.
14. Dastmalchi Saei, H., Aghdasi, S. and Mohammad-Zadeh, H. 2013. Survey of accessory gene regulator (agr) groups and TSST-1 encoding gene (tst) in *Staphylococcus aureus* isolated from ewes with mastitis in the northwest of Iran. Iran J Vet Res, 14: 334-340.
15. Dinges, M.M., Orwin, P.M. and Schlievert, P.M. 2000. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev 13: 16-34.
16. Economou, V. and Gousia, P. 2015. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. Infect Drug Resist. 8: 49-61.
17. Farahmand-Azar, S., Ahmadi, M., Saei, H. and Anassori, E. 2013. Identification of Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST-1) gene in *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis milk. Arch Razi Inst, 68: 17-22.
18. Hanson, L.A., Zahn, E.A., Wild, S.R., Döpfer, D., Scott, J. and Stein, C. 2012. Estimating global mortality from potentially foodborne diseases: an analysis using vital registration data. Popul Health Metr, 10: 5.
19. Havelaar, A.H., Kirk, M.D., Torgerson, P.R., Gibb, H.J., Hald, T., Lake, R.J., Praet, N., Bellinger, D.C., de Silva, N.R., Gargouri, N., Speybroeck, N., Cawthorne, A., Mathers, C., Stein, C., Angulo, F.J., Devleesschauwer, B. and on behalf of World Health Organization Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference, G. 2015. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010. PLoS Med, 12: e1001923.
20. Hennekinne, J.A., De Buyser, M.L. and Dragacci, S. 2012. *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. FEMS Microbiol Rev, 36: 815-836.
21. Humphreys, H. 2012. *Staphylococcus aureus*: the enduring pathogen in surgery. Surgeon, 10: 357-360.
22. Iwamoto, M., Ayers, T., Mahon, B.E. and Swerdlow, D.L. 2010. Epidemiology of seafood-associated infections in the United States. Clin Microbiol Rev, 23: 399-411.
23. Khoramrooz, S.S., Mansouri, F., Marashifard, M., Hosseini, S.A.A.M., Chenarestane-Olia, F.A., Ganavehei, B., Gharibpour, F., Shahbazi, A., Mirzaii, M. and Darban-Sarokhalil, D. 2016. Detection of biofilm related genes, classical enterotoxin genes and agr typing among *Staphylococcus aureus* isolated from bovine with subclinical mastitis in southwest of Iran. Microb Pathog, 97: 45-51.
24. Klibi, A., Jouini, A., Gómez, P., Slimene, K., Ceballos, S., Torres, C. and Maaroufi, A. 2018. Molecular characterization and clonal diversity of methicillin-resistant and-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates of milk of cows with clinical mastitis in Tunisia. Microbial Drug Resistance.
25. Knill, C.J. and Kennedy, J.F. (2014). Foodborne Infections and Intoxications , J. Glenn Morris, ME Potter (Eds.). Academic Press/Elsevier, San Diego, CA, USA (2013), 541: 94-99
26. Maria de Lourdes, R., Calsolari, R.A. and Júnior, J.P.A. 2007. Detection of Enterotoxin and Toxic Shock Syndrome Toxin 1 Genes in Staphylococcus, with Emphasis on Coagulase- Negative Staphylococci. Microbiol Immunol , 51: 381-390.
27. Mehndiratta, P.L. and Bhalla, P. 2014. Use of antibiotics in animal agriculture & emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones: need to assess the impact on public health. Indian J Med Res, 140: 339-344.
28. Mokhtari, A., Kahrizsangi, A.E. and Hasani, P. 2018. Genomic identification of Toxic shock syndrome producing and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in human and sheep isolates. J. Hell. Vet. Med, 69: 941-950.

www.SID.ir

impact of human contacts. Clin Microbiol Infect, 18: 626-634.
33. Scott, E. 2003. Food safety and foodborne disease in 21st century homes. Can J Infect Dis, 14: 277-280.
34. Shahini Shams-Abadi, M., Halaji, M., Hoseini-Alfatemi, S., Gholipour, A., Mojtahedi, A. and Sedigh Ebrahim-Saraie, H. 2018. Epidemiology of toxic shock syndrome toxin-1 harboring *Staphylococcus aureus* obtained from clinical samples in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Ig, 30.
35. Torgerson, P.R., Devleesschauwer, B., Praet, N., Speybroeck, N., Willingham, A.L., Kasuga, F., Rokni, M.B., Zhou, X.-N., Fèvre, E.M. and Sripa, B. 2015. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 11 foodborne parasitic diseases, 2010: a data synthesis. PLoS Med, 12: e1001920.
29. Momtaz, H., Dehkordi, F.S., Rahimi, E., Asgarifar, A. and Momeni, M. 2013. Virulence genes and antimicrobial resistance profiles of *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat in Isfahan province, Iran. J Appl Poult Res, 22: 913-921.
30. Momtaz, H., Rahimi, E. and Tajbakhsh, E. 2010. Detection of some virulence factors in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical and subclinical bovine mastitis in Iran. Afr. J. Biotechnol 9: 3753-3758.
31. Nejabat, M., Khashei, R., Bazargani, A., Ebrahim-Saraie, H.S. and Motamedifar, M. 2015. Evaluation of High-Level of Mupirocin Resistance among Clinical Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Shiraz, Iran (2008-2009). Pharm. Sci, 21: 225.
32. Petinaki, E. and Spiliopoulou, I. 2012. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among companion and food-chain animals:

www.SID.ir

Archive of SID

Frequency of toxic shock syndrome toxin-1 in *Staphylococcus aureus* strains isolated from mastitis milks in Iran, a systematic review and meta-analysis

Karimi Dehkordi M[1*], Mohammadi F[2]

1. Department of Clinical Pathology, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
2. Department of Veterinary, Faculty of Agriculture, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran.

***Corresponding author:** *ma.karimivet58@gmail.com*

Received: 28 February 2019 Accepted: 30 May 2019

Abstract

There are a variety of studies on the prevalence of TSST-1 in *Staphylococcus aureus* isolated from various food sources, which largely examined the frequency of this toxin. In order to obtain a better outlook for TSST-1 prevalence, this study aimed to determine the prevalence of *S. aureus* carrying TSST-1 toxin in contaminated milk in livestock infected with mastitis in Iran using a systematic and meta-analysis study. All articles published in Iranian journals were reviewed using standard and sensitive keywords between January 2000 and January 2018. All published articles in this field which had criteria for entering in this study were undergoing the meta-analysis process using a randomized model after qualitative control. Based on the 6 reviewed articles, the cumulative frequency of TSST-1 in *S. aureus* strains obtained from lactating mice with an infection of 8.2% mastitisr was estimated (95% CI: 2.6 to 23.2). There was a significant variation among the six studies ($\chi 2 = 43.302$; $P < 0.001$; $I^2 = 88.5\%$). Moreover, the symmetric funnel showed a lack of any bias in selected studies. In addition, the results of Begg's test ($z = 1.5$, $P = 0.13$) and Egger's test ($t = 4.0$, $P = 0.02$) did not show significant evidence of bias in articles. The results in Iran and other countries indicate that the presence of this toxin in raw milk of livestock can be effectively very important and worthy for the general health of the community, in which there is daily consumption of raw milk and dairy products produce.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Toxic shock syndrome, Milk, Mastitis.

www.SID.ir