

بیماری آنروتوکسمی و نقش موسسه رازی در کنترل و پیشگیری از آن در ایران

مجتبی علی ملانی^{*۱}

۱- عضو هیات علمی (استادیار)، شعبه کرمان، مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج

کشاورزی، کرمان، ایران

*نویسنده مسئول: مجتبی علی ملانی m.alimolaei@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۲۰-۱۰-۱۴۰۰ تاریخ پذیرش: ۱۶-۰۳-۱۴۰۱

چکیده

بیماری آنروتوکسمی یک بیماری روده‌ای کشنده است که همه گونه‌های اهلی به‌خصوص نشخوارکنندگان را درگیر می‌کند. عامل این بیماری باکتری کلستریدیوم پرفرنجنس است. آنروتوکسمی یکی از فراوان‌ترین بیماری‌های شایع گوسفند در جهان است. درصد شیوع بیماری در کشورهای مختلف بین ۲۴ تا ۱۰۰ درصد است. اقدام مهم کنترل بیماری، رعایت اصول مدیریت در تغییرات جیره غذایی و ممانعت از پرخوری دام‌ها است، اما مهم‌ترین اقدام پیشگیرانه واکسیناسیون می‌باشد. با پیدایش و توسعه واکسن‌های موثر، این بیماری کشنده به یکی از بیماری‌های قابل کنترل تبدیل شده است. واکسن آنروتوکسمی، یکی از واکسن‌های مهم پرمصرف در دامپزشکی است که معمولاً سالانه دو بار و قبل از تغییر جیره غذایی دام‌ها به گوسفند و بز تجویز می‌گردد. در حال حاضر واکسن تترائالان آنروتوکسمی تولید موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی در کنار واکسن‌های مشابه وارداتی جهت واکسیناسیون دام‌ها بکار برده می‌شود. سهم موسسه رازی از بازار این واکسن، حدود ۱۰۰ میلیون دز در سال است. کاهش موارد شیوع بیماری در سال‌های اخیر مهم‌ترین دلیل کارایی واکسن آنروتوکسمی موسسه رازی در پیشگیری از بیماری‌های کلستریدیایی می‌باشد. استفاده از واکسن‌های پلی‌والان می‌تواند در افزایش توانمندی واکسن، کاهش هزینه‌های تولید و کاهش مشکلات تزریق چند واکسن تاثیر گذار باشد.

واژگان کلیدی

واکسن آنروتوکسمی، کلستریدیوم پرفرنجنس، موسسه رازی



بیان مسئله و اهمیت موضوع

یکی از چالش‌های مهم دامداران کشور پیشگیری از بروز بیماری‌های عفونی در گله می‌باشد، زیرا در صورت سهل‌انگاری در این امر ضررهای هنگفتی متوجه دامدار شده و ضربه شدیدی به اقتصاد کشور نیز وارد می‌آید (۱). با توجه به این که بیماری آنروتوکسمی (به‌عنوان یکی از مهم‌ترین بیماری‌های کلستریدیایی) به طور هم‌زمان در اکثر دام‌های یک جایگاه اتفاق می‌افتد، یک بیماری خطرناک و کشنده محسوب شده و دامداری‌ها را تهدید می‌نماید. به طور عمده گوسفند و بز درگیر این بیماری شده و گسترش جهانی دارد و از این حیث در ایران نیز اهمیت ویژه و اقتصادی دارد. گزارش‌ها از کشورهای مختلف جهان درصد شیوع آنروتوکسمی را بین ۲۴/۱۳ تا ۱۰۰٪ نشان می‌دهد (۲). همچنین این باکتری می‌تواند مسمومیت‌های غذایی، قانقاریای گازی و نکروز شدن روده‌ها در انسان ایجاد کند. بیماری آنروتوکسمی، در زمان تغییر فصل و تغییر ناگهانی و سریع جیره غذایی نشخوارکنندگان را تهدید می‌کند. علاوه بر این پرخوری و ضعف مدیریت تغذیه دام از علل اصلی بروز بیماری هستند (۳).

یکی از ارکان اصلی پیشگیری بیماری‌های عفونی استفاده از واکسن مناسب و کارا بوده و با توجه به تحریم‌های مختلف کشور، خودکفایی در تولید واکسن‌های دامی اهمیت ویژه‌ای دارد. واکسیناسیون، راه مناسب جهت پیشگیری از بیماری آنروتوکسمی است و عدم واکسیناسیون علیه این بیماری می‌تواند تا ۳۰ درصد تلفات در گله ایجاد کند (۳). در حال حاضر واکسن تتراوالان آنروتوکسمی تولید موسسه

تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، جهت واکسیناسیون نشخوارکنندگان به کار برده می‌شود (تصویر ۱). این واکسن در ایران به صورت باکترین - توکسوئید تهیه می‌شود و به روش زیرپوستی سالانه دو بار و قبل از تغییر جیره غذایی به گوسفند و بز تجویز شده و یکی از مهم‌ترین واکسن‌های پرمصرف دامپزشکی می‌باشد.

سبب‌شناسی بیماری

باکتری کلستریدیوم پرفرنجنس، عامل بیماری آنروتوکسمی، یک باکتری میله‌ای، گرم مثبت، اسپورزا، غیرمتحرک و بی‌هوازی است (تصویر ۲) که باعث بیماری در انسان و دام می‌شود (۳). این باکتری به طور فراوان در خاک، آب، هوا، غذا، مدفوع و روده انسان و تمام حیوانات وجود دارد و همچنین جزئی از فلور طبیعی دستگاه گوارش است. کلستریدیوم پرفرنجنس پس از مرگ جزو اولین باکتری‌هایی است که به بافت‌های مختلف جسد هجوم برده و باعث گندیدگی لاشه می‌شود (۳).

یکی از ویژگی‌های مهم این باکتری تولید اسپور یا هاگ در شرایط نامساعد محیطی است. اسپور از نظر متابولیکی غیرفعال بوده و ممکن است برای مدت زیادی زنده مانده و با مساعد شدن شرایط محیطی، جوانه بزند. کلستریدیوم پرفرنجنس با وجود بی‌هوازی بودن ولی وجود کمی اکسیژن را تحمل می‌کند. این باکتری در دمای بین ۱۵ تا ۵۰ درجه سانتی‌گراد توانایی رشد دارد اما دمای رشد بهینه آن بین ۴۶-۴۳ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. کلستریدیوم پرفرنجنس در بافت‌ها و بعضی محیط‌های کشت، کپسول‌دار است و از



تصویر ۱- واکسن تتراوالان آنروتوکسمی موسسه رازی.

سویه، بیماری‌های متفاوتی را در میزبان‌های مختلف ایجاد کند. بیماری‌های حاصل از باکتری کلاستریدیوم پرفرنجنس هم از طریق غذا ایجاد می‌شوند و هم خود باکتری درون روده‌ها توکسین تولید کرده و بیماری‌های متفاوتی را به وجود می‌آورد (۶).

تاریخچه

عقیده بر این است که این باکتری پاتوژن، بیشترین پراکندگی را بر روی زمین دارد (۳). شواهد نشان می‌دهد که کلاستریدیوم پرفرنجنس حداقل از ۵۰۰۰ سال پیش با انسان‌ها همزیستی داشته است. اولین گزارش از کلاستریدیوم پرفرنجنس به سال ۱۸۹۱ بر می‌گردد، دکتر ولش و همکاران باکتری ناشناخته‌ای را یافتند که باعث تشکیل حباب در رگ خونی افراد مبتلا می‌شد و این باکتری را باسیلوس آنروجنس کپسولانوس نام‌گذاری کردند (۷). این باکتری سپس باسیلوس ولشای نام گرفت. سپس از نام‌های دیگری مانند باسیلوس انتریتیدیس اسپوروجنس، باکتریوم ولشای و کلاستریدیوم ولشای نیز استفاده شد (۸). در سال ۱۸۹۸ ویولن و زوبر آن را باسیلوس پرفرنجنس نامیدند. در جریان جنگ جهانی اول این ارگانسم به‌عنوان یک عامل مهم قانتاریای گازی شناخته شد که باعث مرگ صدها هزار سرباز شد (۹).

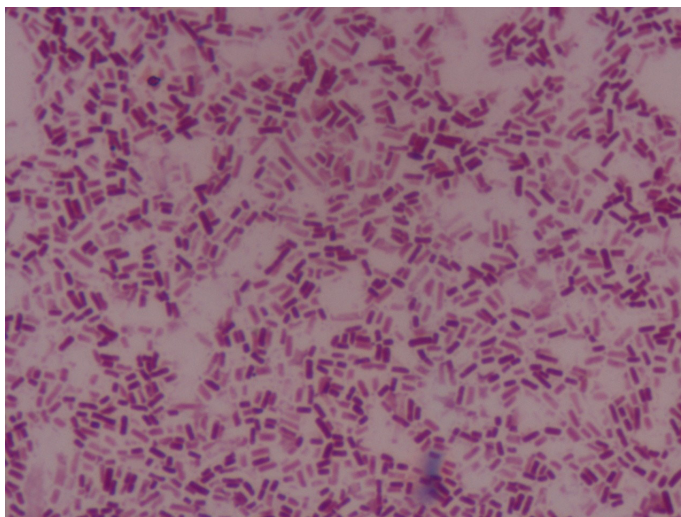
تولید واکسن آنروتوکسمی در جهان

در کشورهای مختلف، واکسن‌های متعددی تولید می‌شوند که یا منحصراً علیه بیماری آنروتوکسمی کاربرد دارند یا در ترکیب با سایر آنتی‌ژن‌های کلاستریدیایی علیه بیماری‌های

این نظر از سایر کلاستریدیوم‌های بیماری‌زا متمایز می‌باشد. این باکتری برخلاف اکثر کلاستریدیوم‌ها فاقد حرکت است. این باکتری مانند دیگر جنس‌های کلاستریدیوم در کشت‌های تازه گرم مثبت است ولی در اثر کهنه شدن کشت به تدریج گرم منفی می‌شود (۳).

کلاستریدیوم پرفرنجنس اولین باکتری گرم مثبتی بود که نقشه کامل ژنوم آن ساخته شد. اندازه ژنوم این باکتری ۳ تا ۳/۷ مگا باز است و درصد GC در DNA آن بین ۲۴ تا ۲۷٪ می‌باشد (۸). در سال‌های اخیر توالی کامل ژنوم سویه‌های متفاوت باکتری کلاستریدیوم پرفرنجنس مشخص شده است. مقایسه آن‌ها تفاوت‌های زیادی در تحرک، خصوصیات متابولیکی، تولید کپسول، تولید توکسین و ایجاد بیماری، ساخت آنزیم‌ها و خصوصیت زهرآگینی را نشان می‌دهد. یکی از دلایل عدم شباهت آشکار بین ژنوتیپ‌های مختلف این باکتری، منشاء جغرافیایی مختلف آن‌ها است (۱۰).

کلاستریدیوم پرفرنجنس با بیش از ۲۰ توکسین متفاوت قادر است به اشکال مختلف پاتولوژیکی در آید و باعث بیماری‌های هیستوتوکسیک و روده‌ای زیادی در انسان و حیوانات شود (۳). تمام این توکسین‌ها از جنس پروتئین بوده و خاصیت پادگنی دارند (۴). چهار گروه اصلی توکسین این باکتری شامل آلفا (α)، بتا (β)، اپسیلون (ϵ) و یوتا (i) می‌باشند که اساس طبقه‌بندی کلاستریدیوم پرفرنجنس به پنج تیپ مختلف از A تا E را تشکیل می‌دهند. اخیراً دو تیپ جدید G و F بر مبنای تولید توکسین‌های CPE و NetB به این دسته‌بندی افزوده شده‌اند (۵). تیپ‌های مختلف این باکتری (جدول ۱) عامل بیماری‌های متفاوتی هستند و حتی ممکن است یک



تصویر ۲- باکتری کلاستریدیوم پرفرنجنس تیپ D.

دستاورد

بیماری آنروتوکسمی یکی از بیماری‌های مهم در طب دامپزشکی می‌باشد و تشخیص و پیشگیری از آن اهمیت ویژه‌ای دارد. در خصوص تشخیص آنروتوکسمی، موسسه رازی با دارا بودن آزمایشگاه‌های مجهز تشخیص باکتری‌های بی‌هوازی در مرکز و شعب دارای تجربه‌ای چندین ساله در این مقوله می‌باشد. از منظر پیشگیری، واکسن آنروتوکسمی یکی از واکسن‌های مهم دامپزشکی می‌باشد که به طور معمول سالانه دو بار و قبل از تغییر جیره غذایی دام‌ها تجویز می‌گردد. این واکسن به عنوان پرمصرف‌ترین واکسن در بین جمعیت گوسفند و بز کشور است و بایستی طبق برنامه مدون در گله‌های نشخوارکنندگان کوچک تجویز شود. موسسه رازی در دهه‌های گذشته با تولید میلیون‌ها دز واکسن آنروتوکسمی نقش بسیار موثری در پیشگیری از این بیماری داشته و توانسته با تولید واکسنی با اثربخشی بالا جلوی خسارات هنگفت وارده به صنعت دامداری کشور را بگیرد.

مختلف کلستریدیایی از جمله آنروتوکسمی کاربرد دارند (جدول ۲).

تولید واکسن آنروتوکسمی در ایران و پیامدهای آن

تولید واکسن آنروتوکسمی پس از مشاهده اولین موارد بیماری در سال ۱۳۱۷ و پس از تهیه مقدمات لازم، از سال ۱۳۲۳ در دستور کار موسسه رازی قرار گرفت. این واکسن حاوی کشت فرمالینه کلستریدیوم پرفرنجنس و سپتیکوم و میزان تولید واکسن چندتایی آنروتوکسمی در سال ۱۳۲۳ دویست هزار دز بوده است (۱). در سال‌های بعد و با افتتاح شعبه‌های مختلف موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی (کرمان، مشهد، شیراز و اهواز)، آنها نیز به تولید انواع واکسن‌های کلستریدیایی از جمله واکسن آنروتوکسمی پرداختند و هم‌اکنون میزان تولید واکسن آنروتوکسمی در موسسه و شعب آن حدود ۱۰۰ میلیون دز در سال می‌باشد.

جدول ۱- طبقه بندی جدید باکتری کلستریدیوم پرفرنجنس (۵).

بیماری‌های ناشی از تیپ‌های مختلف	سایر توکسین‌ها		توکسین‌های اصلی				تیپ باکتری
	NetB	CPE	یوتا (t)	اپسیلون (ε)	بتا (β)	آلفا (α)	
آنروتوکسمی (حیوانات مختلف)، انتریت نکروتیک (پرندگان)، کلستریدیوزیس روده‌ای (اسب)، انبساط حاد معده ای (حیوانات)، انتریت (حیوانات)	-	-	-	-	-	+	A
آنروتوکسمی (گوسفند، بز، خوک گینه)، اسهال خونی (بره)	-	-	-	+	+	+	B
آنروتوکسمی (بره و خوک)، استراک (گوسفند)، انتریت نکروتیک (پرندگان)، انتریت (خوکی)	-	-/+	-	-	+	+	C
آنروتوکسمی (گوسفند)، بیماری کلیه‌ی خمیری (بره)	-	-/+	-	+	-	+	D
آنروتوکسمی (گوساله، خوک گینه، خرگوش)، اسهال خونی (بره)	-	-/+	+	-	-	+	E
مسمومیت غذایی انسان، اسهال‌های غیرمنتقله از غذا ناشی از کلستریدیوم پرفرنجنس، اسهال‌های ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک	-	+	-	-	-	+	F
انتریت نکروتیک طیور	+	-	-	-	-	+	G

جدول ۲- مهم ترین واکسن های کلستریدیایی دنیا و تولیدکنندگان آنها.

نام واکسن	سازنده	کشور	اجزاء
تراوالان آنروتوکسمی	موسسه رازی	ایران	C. perfringens type B & C & D, C. septicum
COGIAVAX	Ceva	آفریقای جنوبی	C. perfringens type A & B & C & D, C. chauvoei, C. oedematiens, C. tetani, C. septicum
Tribovax 10	MSD Animal Health	ایرلند	C. perfringens type A & B & C & D, C. novyi, C. septicum, C. tetani, C. sordellii, C. haemolyticum, C. chauvoei
Covexin 10	Intervet	آمریکا	C. perfringens type A & B & C & D, C. chauvoei, C. novyi, C. septicum, C. tetani, C. sordellii, C. haemolyticum, Leptospira interrogans serotypes Pomona, Hardjo and Icterohaemorrhagiae
Covexin 8	Zoetis, Intervet	آمریکا	C. perfringens type B & C & D, C. chauvoei, C. haemolyticum C. novyi Type B, C. septicum, C. tetani
Heptavac P Plus	Intervet	آمریکا	C. perfringens beta toxoid, C. perfringens epsilon toxoid, C. septicum toxoid, C. tetani toxoid, C. novyi toxoid, C. chauvoei, Mannheimia haemolytica, Pasteurella trehalosi
POLIVAC CI™	Vetal	ترکیه	C. perfringens type B & C & D, C. septicum, C. chauvoei, C. oedematiens type A
One Shot Ultra™ 7	Pfizer	آفریقای جنوبی	C. perfringens type C & D, C. novyi, C. septicum, C. sordellii, C. chauvoei, Mannheimia haemolytica
Alpha-7/MB™-1 Alpha-7™, Alpha-CD™	Boehringer Ingelheim	آمریکا	C. perfringens type C & D, C. novyi, C. septicum, C. sordellii, C. chauvoei, Moraxella Bovis
:Bar-Vac Family BAR-VAC 7, BAR-VAC 7/Somnus, BAR-VAC 8, BAR-VAC CD/T, BAR- VAC CD	Boehringer Ingelheim	آمریکا	C. perfringens type C & D, C. novyi, C. septicum, C. sordellii, C. chauvoei, C. haemolyticum, C. tetani, Haemophilus Somnus

- 4) Heikinheimo A. Diagnostics and molecular epidemiology of cpe-positive *Clostridium perfringens* type A. 2008.
- 5) Rood JI, Adams V, Lacey J, Lyras D, McClane BA, Melville SB, et al. Expansion of the *Clostridium perfringens* toxin-based typing scheme. *Anaerobe*. 2018;53:5-10.
- 6) Mainil J. *Clostridia* in medical, veterinary and food microbiology. B-1049 Brussels: EUROPEAN COMMISSION; 2006. 218 p.
- 7) Welch WH, Nuttall GHF. A gas-producing bacillus (*Bacillus aerogenes capsulatus*, Nov. Spec.) capable of rapid development in the blood-vessels after death: *Johns Hopkins Hosp.*; 1892.
- 8) Cato E, George WL, Finegold S. Genus *clostridium*. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. 1986;2:1141-200.
- 9) Shimizu T, Ohtani K, Hirakawa H, Ohshima K, Yamashita A, Shiba T, et al. Complete genome sequence of *Clostridium perfringens*, an anaerobic flesh-eater. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(2):996-1001.
- 10) Myers GS, Rasko DA, Cheung JK, Ravel J, Seshadri R, DeBoy RT, et al. Skewed genomic variability in strains of the toxigenic bacterial pathogen, *Clostridium perfringens*. *Genome research*. 2006;16(8):1031-40.



تولید واکسن‌های پلی‌والان با اجزاء بیشتر یا واکسن‌های توکسوئیدی جهت پوشش سایر بیماری‌های کلوستریدیایی و کاهش دفعات تزریق واکسن به‌عنوان یک اصل مهم بایستی در برنامه‌های کلان موسسه رازی قرار گیرد. انجام مطالعات دقیق اپیدمیولوژیک در خصوص سوش‌های کلوستریدیایی در گردش در کشور جهت شناسایی سوش‌های بیماری‌زای بومی و پتانسیل استفاده از آن‌ها در ساخت واکسن‌های کارا تر توصیه می‌گردد.

توصیه ترویجی

ماهیت باکتری‌های جنس کلوستریدیا امکان ریشه‌کنی بیماری آنروتوکسمی را دور از دسترس نموده است و به علت اهمیت بیماری‌زایی این بیماری، استفاده از برنامه واکسیناسیون منظم جهت پیشگیری از بیماری امری ضروری و حیاتی است. واکسیناسیون نشخوارکنندگان کوچک (گوسفند و بز) با واکسن آنروتوکسمی تولید موسسه رازی به منظور ایجاد ایمنی فعال علیه بیماری‌های اسهال عفونی بره‌ها، آنروتوکسمی و براکسی توصیه می‌شود. واکسیناسیون حیوان آبستن ۳-۴ هفته قبل از زایش به منظور ایجاد ایمنی مادری و حفاظت بره‌ها و بزغاله‌ها توصیه می‌شود. در دام‌هایی که از مادران ایمن متولد شده‌اند، واکسیناسیون بایستی از ۳ ماهگی آغاز شود. در دام‌هایی که از مادران غیر ایمن متولد می‌شوند، واکسن را می‌توان از ۱ ماهگی (پس از تکمیل سیستم ایمنی) نیز تجویز کرد. دام‌هایی که برای اولین بار واکسینه می‌شوند (خصوصاً بره‌ها و بزغاله‌ها)، واکسیناسیون باید در دو نوبت و به فاصله ۲-۳ هفته تکرار شود و هر ۶ ماه یکبار دز یادآور تجویز شود. حیوانات بالغ بایستی هر شش ماه واکسینه شوند. استفاده از دز یادآور پس از تزریق اولیه واکسن اکیدا توصیه می‌گردد.

فهرست منابع

- ۱) دستیابی به تکنولوژی تولید واکسن‌ها و فرآورده‌های بیولوژیک دامی: سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی؛ ۱۳۹۴. ۷-۱۱ p.
- 2) Goekce HI, Genç O, Soezmen M, Gökçe G. Determination of *Clostridium perfringens* toxin-types in sheep with suspected enterotoxemia in Kars Province, Turkey. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 2007;31.
- 3) Uzal FA, Songer JG, Prescott JF, Popoff MR. *Clostridial diseases of animals*: John Wiley & Sons; 2016.