



بیماری قانقاریای عفونی کبد و نقش موسسه رازی در کنترل و پیشگیری از آن در ایران

لیدا عبدالمحمدی خیاو^۱، علیرضا پردیس^{*}
۱- محقق، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.
^{*} نویسنده مسئول: علیرضا پردیس amp77atp@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱-۱۲-۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲-۰۱-۲۶

چکیده

قانقاریای عفونی کبد (هپاتیت نکرروزان عفونی) یک بیماری کشنده در گوسفند، بز، بره و بزغاله می‌باشد که باعث خسارات اقتصادی در صنعت دامداری می‌شود. عامل بیماری قانقاریای عفونی کبد، کلستریدیوم نوای تیپ B می‌باشد. اقدامات مهم کنترل بیماری، واکسیناسیون، استفاده از داروهای ضد انگلی، حذف حلزون‌های منطقه آلوده و رعایت اصول مدیریت صحیح می‌باشد. با پیدایش و توسعه واکسن‌های موثر، این بیماری کشنده به یکی از بیماری‌های قابل کنترل تبدیل شده است. واکسن قانقاریا یکی از واکسن‌های مهم در دامپزشکی می‌باشد که سالانه دو بار به نشخوارکنندگان تجویز می‌گردد. در حال حاضر واکسن کشته قانقاریا تولید موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی در کنار واکسن‌های مشابه وارداتی جهت واکسیناسیون دام‌ها به کار برده می‌شود. سهم موسسه رازی از بازار این واکسن، حدود ۲۰ میلیون دز در سال است. کاهش موارد شیوع بیماری در سال‌های اخیر مهمترین دلیل کارایی واکسن قانقاریا موسسه رازی در پیشگیری از بیماری‌های کلستریدیایی در ایران می‌باشد.

واژگان کلیدی

واکسن کشته قانقاریا، کلستریدیوم نوای تیپ B، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی

بیان مسئله و اهمیت موضوع

قانقاریای عفونی کبد، توکسمی حاد دام‌های اهلی می‌باشد که در اثر کلستریدیوم نوای تیپ B ایجاد می‌شود. این بیماری بیشتر در دام‌های کوچک (گوسفند، بز، بره و بزغاله) دیده می‌شود. از مشخصات بیماری، ضایعات نکرروز در کبد می‌باشد که با مرگ و میر ناگهانی به خصوص در دام‌های چاق همراه است لذا در صورت سهل‌انگاری ضررهای هنگفت اقتصادی را متوجه دامدار می‌نماید. این بیماری در اغلب کشورها به خصوص کشورهای دارای گوسفند فراوان نظیر ایران وجود دارد (۱). تا قبل از واکسیناسیون موارد زیادی از آلودگی با این باکتری از اغلب دامداری‌ها گزارش شد. بیماری اغلب در مناطقی دیده می‌شود که آلودگی به انگل‌های کبد مانند فاسیولا هپاتیکا و فاسیولا ژیگانتیکا دارند مانند نواحی دارای بارندگی زیاد. یکی از مهم‌ترین اقدامات پیشگیری از بیماری‌های عفونی استفاده از واکسن مناسب و کارا بوده که با توجه به تحریم، خودکفایی در تولید واکسن‌های دامی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در سال ۱۳۶۷ موارد متعددی از کبد از سراسر کشور اخذ و به موسسه رازی ارسال و مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه موارد متعدد کلستریدیوم نوای را نشان داد. امروزه برنامه واکسیناسیون با اثربخشی مناسب مانع از خسارات هنگفت به صنعت دامداری کشور می‌شود. در فرآیند بیماری‌زایی قانقاریا، باکتری در کبد تکثیر و تولید آلفا و بتا توکسین می‌کند که در نهایت منجر به سیاه شدن و مرگ میزبان می‌گردد. در حال حاضر واکسن قانقاریای عفونی کبد تولید موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، جهت واکسیناسیون نشخوارکنندگان در ایران به کار برده می‌شود (تصویر شماره ۱). این واکسن در ایران به صورت باکترین - توکسوئید تهیه می‌شود و به روش زیرجلدی سالانه دو بار به جمعیت نشخوارکنندگان تجویز می‌شود.

سبب‌شناسی بیماری

باکتری کلستریدیوم نوای یا کلستریدیوم ادما سین باسیل بی‌هوازی، گرم مثبت با قطر $3,3 \times 22,5 - 1,1 - 2,5$ میکرومتر و اسپورزا است. این باکتری به علت نیاز به شرایط بی‌هوازی مطلق جزء باکتری‌های سخت رشد به حساب می‌آید. باکتری در محیط کشت ژلوز خون‌دار پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت ایجاد کلونی‌های بتا همولیتیک کوچک مسطح یا خشن و شفاف می‌نماید (۲). کلستریدیوم نوای به چهار تیپ C، B، A و D تقسیم می‌شود. کلستریدیوم



تصویر ۱: واکسن مونوالان کشته قانقاریای عفونی کبد موسسه رازی.

نوای تیپ A توکسین‌های آلفا، دلتا، گاما و اپسیلون را تولید می‌نماید. کلستریدیوم نوای تیپ A عامل گاز گانگرن در انسان به خصوص در جنگ‌های اول و دوم جهانی بود. همچنین عامل Big head در قوچ است که علت آن جنگیدن دام‌ها با یکدیگر و تورم سر می‌باشد. کلستریدیوم نوای تیپ B توکسین‌های آلفا، بتا و زتا را تولید می‌نماید و عامل قانقاریای عفونی کبد (Black Disease) در نشخوارکنندگان می‌باشد. کلستریدیوم نوای تیپ C توکسین گاما را تولید می‌نماید و عامل استئومیلیت در گاو میش است (۳). کلستریدیوم نوای تیپ D یا کلستریدیوم همولیتیکوم توکسین‌های بتا، اتا و تتا را تولید می‌نماید و عامل باسیلاری هموگلوبینوری در گاو است (۴). توکسین آلفا یکی از توکسین‌های اصلی است که باعث تخریب اندوتلیوم داخل عروق می‌شود. این توکسین با وزن مولکولی ۲۵۰ کیلودالتون دارای فعالیت گلیکوزیل ترانسفرازی می‌باشد و نقش مهمی در بیماری‌زایی ایفا می‌نماید. ژن کدکننده این توکسین بر روی پروفاژ قرار گرفته است که مسئول تنظیم تولید توکسین می‌باشد (۲). توکسین بتا دارای

در سال ۱۳۴۷ جدا شد. در سال‌های بعد زنده یاد دکتر ارهالی، دکتر درخشان و دکتر موسوی شوشتری تحقیقات با ارزشی روی شناسایی کلستریدیوم نوای انجام دادند. عامل بیماری از نمونه‌های مرضی ارسالی از شهرستان‌های کرج، اصفهان، سیرجان، طالقان، قزوین، چالوس، بروجرد و زنجان جدا و پس از بررسی خصوصیات توکسین‌زایی در آمپول‌های لیوفیلیزه در کلکسیون میکروبی بخش بی‌هوازی نگهداری شدند (۷). در خصوص تشخیص قانقاریا، موسسه رازی با دارا بودن آزمایشگاه مجهز تشخیص باکتری‌های بی‌هوازی دارای تجربه‌های چندین ساله در این مقوله می‌باشد. همچنین توکسوئید و آنتی‌توکسوئید آلفای کلستریدیوم نوای لیوفیلیزه و استاندارد شده‌اند. از منظر پیشگیری، در ابتدا تولید واکسن قانقاریا به صورت واکسن پلی‌والان کلستریدیایی شامل کلستریدیوم پرفرنجنس تیپ‌های B، D و C و کلستریدیوم نوای تولید شد. بعداً این واکسن به صورت مونووالان تولید شد. تا سال ۱۳۵۵ واکسن قانقاریا با استفاده از گوشت هضم شده تولید می‌شد. از سال ۱۳۵۶ با استفاده از پپتون، مالتوز، سیستین و NaOH ساخته و فرموله شده است (داده‌های منتشر نشده). به دلیل حجم تقاضای بالای کشور برای واکسیناسیون در سال‌های ۱۳۶۱-۱۳۶۰، سویه‌های متعدد کلستریدیوم نوای تیپ B ایزوله شده از ضایعات کبدی، طرحی در بخش بی‌هوازی موسسه رازی تدوین شد که شامل تغلیظ، استانداردسازی واکسن قانقاریا و تولید آنتی‌توکسین استاندارد بود (۸). بعدها تلاش گسترده دیگری برای تهیه واکسن موثر علیه بیماری قانقاریا صورت گرفت. واکسن تهیه شده تغلیظ، و ادجوانت آلوم پتاسیم به آن اضافه شد. آزمون توانمندی واکسن، مقادیر آنتی‌توکسین آلفا را بالاتر از استاندارد بین‌المللی را برآورد نمود (۱). امروزه تولیدکنندگان به منظور القای تولید سم و کاهش زمان کشت کلستریدیوم نوای برخی مواد نظیر ویتامین‌ها، توئین ۸۰ و گلیسرول را به محیط کشت اضافه و در حجم زیاد در فرماتور به جای ظروف شیشه‌ای ۲۰ لیتری تولید می‌نمایند (۲). امروزه طرح‌های تحقیقاتی متعددی در زمینه پیشرفت واکسن‌های کلستریدیایی صورت گرفته که از جمله آن می‌توان به تولید نانوتوکسوئید واکسن کلستریدیایی اشاره نمود (۹). همچنین طرح‌های تحقیقاتی در خصوص تولید واکسن‌های نو ترکیب صورت گرفت که نتایج رضایت بخشی را به دنبال داشته است (۱۰). واکسن کشته قانقاریا با اثربخشی مناسب مانع از خسارات هنگفت به صنعت دامداری کشور می‌شود.

فعالیت همولیتیک می‌باشد. توکسین گاما دارای فعالیت لیستینازی و همولیتیک و توکسین دلتا همولیزین حساس به اکسیژن است. این باکتری در خاک، آب روده حیوانات وجود دارد. یکی از ویژگی‌های مهم این باکتری تولید اسپور در شرایط نامساعد محیطی است که باعث مقاومت آن نسبت به شرایط نامساعد می‌شود. کلستریدیوم نوای تیپ B عامل قانقاریای عفونی کبد، بیماری سیاه (Black Disease)، هپاتیت نکروزان یا Necrotic Hepatitis Infection است. این بیماری عموماً در اواخر تابستان و پاییز دیده می‌شود. اسپور کلستریدیوم نوای در خاک وجود دارد. پس از بلع، آن‌ها از طریق گردش خون به کبد می‌رسند و در سلول‌های فاگوسیتیک باقی می‌مانند. لاروهای نابالغ فاسیولا نیز برای رسیدن به کیسه صفرا در کبد حرکت نموده و سبب تخریب بافت کبد می‌شوند. بنابراین با ایجاد شرایط مساعد باعث فعال شدن اسپور و تبدیل به فرم رویشی باکتری، تکثیر و تولید آلفا و بتا توکسین می‌شوند که در نهایت منجر به مرگ میزبان می‌گردند (۵).

تاریخچه

برای اولین بار فردریک نوای این باکتری را در سال ۱۸۹۴ از خوکچه هندی جدا نمود. این ارگانسیم بعدها توسط والتر میگولا باسیلوس نوای نامیده شد. در سال ۱۹۱۵، در طول جنگ جهانی اول، مایکل واینبرگ در فرانسه باکتری را از زخم سرباز مبتلا به گانگرن گازی جدا کرد. او این ارگانسیم را باسیلوس ادماسین نامید. در سال ۱۹۲۳، دیوید برگی، این باکتری را در کلستریدیوم نوای مجدداً طبقه بندی نمود (۶). در ایران اولین سویه کلستریدیوم نوای تیپ B از ضایعات کبدی گوسفند مبتلا به قانقاریا در سال ۱۳۴۷ جدا شد.

دستاوردها

در کشورهای مختلف، واکسن‌های متعددی تولید می‌شوند که یا به صورت انحصاری علیه بیماری قانقاریا به کار می‌روند و یا در ترکیب با سایر آنتی‌ژن‌های کلستریدیایی استفاده می‌شوند (جدول شماره ۱). تولید واکسن قانقاریا پس از مشاهده بیماری و جداسازی عامل آن، در سال ۱۳۴۸ در دستور کار موسسه رازی قرار گرفت. این واکسن حاوی کشت فرمالینه کلستریدیوم نوای بوده است. هم‌اکنون میزان تولید واکسن قانقاریا در موسسه رازی بیش از ۲۰ میلیون دز در سال است. بیماری قانقاریا یکی از بیماری‌های مهم در دامپزشکی می‌باشد لذا تشخیص موارد بیماری و پیشگیری از آن اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. اولین سویه کلستریدیوم نوای تیپ B از ضایعات کبدی گوسفند مبتلا به قانقاریا

جدول شماره ۱- مهم‌ترین واکسن‌ها بر علیه بیماری قانقاریا در دنیا.

نام واکسن	موسسه سازنده	کشور سازنده	اجزاء واکسن
قانقاریای عفونی کبد	موسسه رازی	ایران	کلستریدیوم نوای
ULTRABAC® 7	Zoetis US	آمریکا	کلستریدیوم شووای، کلستریدیوم نوای، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم سوردلی، کلستریدیوم پرفرنجنس C-D
Tasvax 8	Intervet Canada Corp	کانادا	کلستریدیوم پرفرنجنس B-C-D، کلستریدیوم شووای کلستریدیوم نوای تیپ □، کلستریدیوم تنانی کلستریدیوم همولیتیکوم، کلستریدیوم سپتیکوم
BOVILIS® 7	Merck	آمریکا	موراکسلا بویس، کلستریدیوم شووای، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم نوای، کلستریدیوم سوردلی، کلستریدیوم پرفرنجنس C-D
BOVILIS® 8	Merck	آمریکا	کلستریدیوم شووای، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم همولیتیکوم، کلستریدیوم نوای، کلستریدیوم سوردلی، کلستریدیوم پرفرنجنس C-D و هیستوفیلوس سومنی
Heptavac P Plus	Intervet	آمریکا	توکسوئیدهای بتا و اپسیلون کلستریدیوم پرفرنجنس، توکسوئیدهای سپتیکوم، تنانی، نوای، کلستریدیوم شووای، منهمیا همولیتیکا، پاستورلا تروهاالوزی
Bar-Vac® 7	Boehringer Ingelheim	آمریکا	کلستریدیوم پرفرنجنس C-D، کلستریدیوم شووای، کلستریدیوم نوای، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم سوردلی، هموفیلوس سومنوس
Alpha-7/MB™-A Alpha-7™ Alpha-CD™	Boehringer Ingelheim	آمریکا	کلستریدیوم پرفرنجنس C-D، کلستریدیوم نوای، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم سوردلی، کلستریدیوم شووای، موراکسلا بویس
COGIAVAX	Ceva	آفریقای جنوبی	کلستریدیوم پرفرنجنس A-B-C-D، کلستریدیوم شووای، کلستریدیوم ادماسین، کلستریدیوم تنانی، کلستریدیوم سپتیکوم
Tribovax 10	MSD Animal Health	ایرلند	کلستریدیوم پرفرنجنس A-B-C-D، کلستریدیوم شووای، کلستریدیوم نوای، کلستریدیوم تنانی، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم سوردلی، کلستریدیوم همولیتیکوم

ادامه جدول شماره ۱- مهم ترین واکسن ها بر علیه بیماری قانقاریا در دنیا.

نام واکسن	موسسه سازنده	کشور سازنده	اجزاء واکسن
Covexin 10	Intervet	آمریکا	کلستریدیوم پرفرنجنس A-B-C-D، کلستریدیوم شوآی، کلستریدیوم نوای، کلستریدیوم تتانی، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم سوردلی، کلستریدیوم همولیتیکوم، لپتوسپیرا اینتروگانس
One Ultra Shot™ 7	PFizer	آفریقای جنوبی	کلستریدیوم پرفرنجنس C-D، کلستریدیوم نوای، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم سوردلی، کلستریدیوم شوآی، منهمیا همولیتیکا
Covexin 8	Zoetis, In-verted	آمریکا	کلستریدیوم پرفرنجنس A-B-C-D، کلستریدیوم شوآی، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم همولیتیکوم، کلستریدیوم تتانی
POLIVAC CITM	Vetal	ترکیه	کلستریدیوم پرفرنجنس B-C-D، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم شوآی، کلستریدیوم نوای تیپ A

توصیه ترویجی

به دلیل اهمیت این بیماری و عدم وجود درمان اختصاصی، استفاده از برنامه واکسیناسیون منظم جهت پیشگیری از بیماری ضروری است. این واکسن به منظور ایجاد ایمنی فعال علیه بیماری قانقاریای عفونی کبد در گوسفند، بز، بره و بزغاله انجام می شود. برای انتقال ایمنی مادری به بره ها توصیه می شود. میش های آبستن ۳-۲ هفته پیش از زایمان واکسینه شوند. در دام هایی که از مادران ایمن و غیرایمن متولد می شوند، واکسیناسیون باید به ترتیب از ۳ و یک ماهگی آغاز شود. در دام هایی که برای بار اول واکسینه می شوند واکسیناسیون در دو نوبت و به فاصله ۳-۲ هفته بوده و هر ۶ ماه یک بار دز یادآور آن تجویز شود. توصیه می شود هم زمان با واکسیناسیون قرص های ضدانگل کبد مصرف شود. ممکن است یک نودول کوچک در محل تزریق به وجود آید که به تدریج جذب شده و از بین خواهد رفت. باید توجه نمود از مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی همزمان با واکسیناسیون خودداری شود. دو ساعت قبل و یک روز پس از واکسیناسیون به دام ها استراحت داده و از جابجایی آن ها خودداری شود. تمامی دام های سالم در گله به صورت هم زمان واکسینه شوند. همچنین تمامی سوسپانسیون واکسن باید در یک نوبت مورد مصرف قرار گیرد. نکته مهم در مورد واکسن قانقاریا حفظ زنجیره سرد و نگهداری آن در شرایط ۸-۲ درجه سانتی گراد و دور از نور می باشد. واکسن از طریق سازمان دامپزشکی تهیه و از طریق دامپزشکان مجرب تزریق شود.

فهرست منابع

1. Ardehali M, Moosawi M, Pilehchian R. Mass production of C. oedematis vaccine against black disease of sheep. Archives of Razi Institute. 1992; 42,43: 85-9.
2. Abdolmohammadi Khiav L, Zahmatkesh A. Vaccination against pathogenic clostridia in animals: a review. Tropical Animal Health and Production. 2021; 53(2): 284.
3. Oakley C, Warrack GH, Clarke PH. The toxins of Clostridium oedematis (Cl. novyi). Microbiology. 1947; 1(1): 91-107.
4. Jeong C-G, Seo B-J, Nazki S, Jung BK, Khatun A, Yang M-S, et al. Characterization of Clostridium novyi isolated from a sow in a sudden death case in Korea. BMC veterinary research. 2020; 16(1): 10-9
5. Navarro MA, Uzal FA. Pathobiology and diagnosis of clostridial hepatitis in animals. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 2020; 32(2): 192-202.
6. Aronoff DM, Kazanjian PH. Historical and contemporary features of infections due to Clostridium novyi. Anaerobe. 2018; 50: 80-4.
7. Ardehali M, Moosawi M, Pilehchian R. Characterization of Clostridium oedematis strains iso-



lated from cases of black disease of sheep in Iran. Archives of Razi Institute. 1989; 40(1): 37-45.

8. Ardehali M, Darakhshan H, Moosawi M. Production and standardization of Clostridium oedematiens vaccine in Iran. Archives of Razi Institute. 1984; 34(1): 23-6.

9. Hemmaty M. Effectiveness of chitosan nanoparticles in development of pentavalent clostridial toxoid vaccine in terms of clinical pathology elements and immunological responses. Archives of Razi Institute. 2020; 75(3): 385.

10. Langroudi RP. Production and evaluation of a new recombinant cloning vector for the Clostridium novyi type b vaccine strain alpha toxin gene. EC Microbiology. 2017; 7: 106-11.

