

بیماری سپتی سمی هموراژیک گاو و گاومیش و نقش موسسه رازی در کنترل و پیشگیری از آن در ایران

محمد شجاعی^{۱*}، زینب سمعی زفرقندی^۲، کیوان تدین^۳

۱. عضو هیئت علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.

۲. کارشناس، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.

۳. عضو هیئت علمی (دانشیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.

*نویسنده مسئول: محمد شجاعی Shojaei.mohamaddr@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۹-۰۲-۱۴۰۲ تاریخ پذیرش: ۲۲-۰۳-۱۴۰۲

چکیده

سپتی سمی هموراژیک (Hemorrhagic septicemia) یا پاستورلوز گاو، یک بیماری حاد و کشنده در گاو و گاومیش می باشد که عامل آن پاستورلا مولتوسیدا است. عمده سروتیپ های عامل بیماری B۲ (عمدتا در سراسر جهان) و E۲ (عمدتا در کشورهای آفریقایی) می باشند. سپتی سمی هموراژیک در اروپا به صورت تک گیر مشاهده شده است. این بیماری در ایران در مناطق حاشیه دریای خزر، غرب ارومیه و در جنوب حاشیه رود کارون به صورت اندمیک و در نواحی دیگر وقوع اسپورادیک دارد. این بیماری عامل ۳۰ درصد مرگ و میر ناشی از عوامل عفونی گاوها در سراسر دنیا می باشد که منجر به میلیاردها دلار ضرر اقتصادی می شود. اگرچه در تمام فصول سال یافت می شود اما عمدتاً در فصول پرباران و مرطوب از شیوع بالاتری برخوردار است. مهم ترین اقدام جهت پیشگیری از این بیماری واکسیناسیون است. واکسن به اشکال مختلف (تک گانه و چندگانه) در جهان تولید و عرضه می شود. واکسن پاستورلوز گاو جزو اولین واکسن های دامی است که در موسسه رازی با استفاده از سویه در گردش همراه با ادجوانت آلوم (سولفات پتاسیم آلومینیوم) تولید شده و نقش مهم و موثری در پیشگیری و کنترل این بیماری ایفا کرده است.

واژگان کلیدی

واکسن پاستورلوز گاو، سپتی سمی هموراژیک، موسسه رازی

بیان مسئله و اهمیت موضوع

یکی از هدف‌های مهم دامداران، پیش‌گیری از بروز بیماری‌های عفونی جهت جلوگیری از ضررهای هنگفت می‌باشد (۱) بیش از ۱۳۰ سال از زمانی که لویی پاستور از باکتری پاستورلا مولتوسیدا برای تولید واکسن تخفیف حدت یافته استفاده نمود، می‌گذرد. این باکتری در ناحیه *nasopharynx* و دستگاه گوارش حیوانات مختلف یافت می‌شود که بیماری‌های مختلفی در حیوانات اهلی و وحشی از جمله گاو، گاومیش، گوسفند، بز، شتر، فیل و... ایجاد می‌کند (۱) پاستورلا مولتوسیدا نقش مهمی به عنوان عامل عفونت‌های ثانویه بیماری‌های ویروسی و انگلی دارد (۱). سپتی سمی هموراژیک (پاستورلوز گاوی) یک بیماری مهم در آسیا، آفریقا و خاورمیانه می‌باشد همچنین به صورت تک‌گیر در اروپا نیز مشاهده شده است. تنها شیوع تایید شده این بیماری در قاره آمریکا در خلال سال‌های ۱۹۶۷-۱۹۶۵ در گاومیش کوهان دار در پارک ملی Yellowstone رخ داده است. سپتی سمی هموراژیک از دیدگاه سازمان جهانی بهداشت حیوانات در گروه B قرار دارد و باعث مرگ و میر ۱۰۰ درصد مبتلایان در مناطق اندمیک آفریقا و آسیا می‌شود (۲). از طرفی طبق آمار اعلام شده، ۳۰ درصد مرگ و میر گاوهای مبتلا به بیماری‌های عفونی در سراسر دنیا، ناشی از این بیماری است (۱). در ایران اولین بار بیماری در سال ۱۳۱۱ در آذربایجان غربی مشاهده شد که منجر به تلفات ۹۵ درصد گاومیش‌ها و ۴۰ درصد گاوها شد. امروزه این بیماری در ایران در مناطق مرطوبی مثل حاشیه دریای خزر، غرب ایران و در جنوب، حاشیه رود کارون به صورت اندمیک می‌باشد اما با توجه به جابجایی بین‌استانی دام‌ها، به صورت اسپورادیک در مناطق دیگر نیز یافت می‌شود. راه انتقال این بیماری از طریق استنشاقی یا دهانی می‌باشد که می‌تواند با تماس مستقیم یا آلوده بودن وسایل، آب و خوراک منتقل شود. این باکتری عمدتاً در ترشحات تنفسی یافت می‌شود اما در ادرار و مدفوع نیز مشاهده شده است (۲). علائم بالینی می‌تواند ۱-۳ روز پس از عفونت ظاهر شود و مرگ می‌تواند در عرض ۲۴-۸ ساعت پس از ظهور اولین علائم بالینی رخ دهد. واکنش‌های حیوانات حساس در مناطق اندمیک تنها روش عملی برای جلوگیری از سپتی سمی هموراژیک است (۳).

سبب شناسی بیماری

پاستورلا مولتوسیدا یک باسیل گرم منفی، غیر متحرک است که به صورت تکی یا زنجیره‌ای می‌باشد و تولید هاگ یا اسپور نمی‌کند (تصویر شماره ۱). بر روی

محیط کشت بلاد آگار کلونی‌های صاف و خاکستری دارد (تصویر شماره ۲). باکتری بی‌هوازی اختیاری است و کپسول دار می‌باشد که بر اساس آن به پنج گروه A, B, C, D, E, F تقسیم می‌شود (۴). مهم‌ترین سروتیپ آسیا و خاورمیانه B۲ بوده و سروتیپ E۲ بومی قاره آفریقا است.



تصویر شماره ۱- باکتری پاستورلا مولتوسیدا



تصویر شماره ۲- باکتری پاستورلا مولتوسیدا

این باکتری در نواحی حلق، مجاری تنفسی و دستگاه گوارش کلونیزه می‌شود و بیماری پاستورلوزیس را ایجاد می‌کند که دوره کمون آن ۳-۵ روز می‌باشد و علائمی چون تب، بی‌حالی، افت تولید شیر، ترشحات موکوسی-چرکی از بینی و دهان، گاستروانتریت هموراژیک و انسفالیت هموراژیک از عوارض پیشرفته بیماری است که منجر به مرگ حیوان می‌گردد (۵) در نوع فوق حاد بیماری مرگ سریع اتفاق می‌افتد و در فرم حاد تب شدید، بی‌حالی، ترشح بزاق، اسهال خونی و ادم زیر جلدی مشاهده می‌گردد (تصویر شماره ۳) و از یافته‌های کالبدگشایی می‌توان به خونریزی بافت‌ها، تورم روده و تجمع خونابه در شکم و قفسه سینه اشاره

ماکروفاژها در بسیاری از بافت‌ها وجود دارد. همه این ضایعات مشابه موارد مشاهده شده در سپسیس شدید و شوک سپتیک هستند. (۱) (تصویر شماره ۴). این بیماری اگرچه در تمام فصول یافت می‌شود اما عمدتاً در فصول پرباران و مرطوب از شیوع بالاتری برخوردار است. (۶) لازم به ذکر است که گاومیش در مقایسه با گاو نسبت به این بیماری حساست بیشتری دارد.

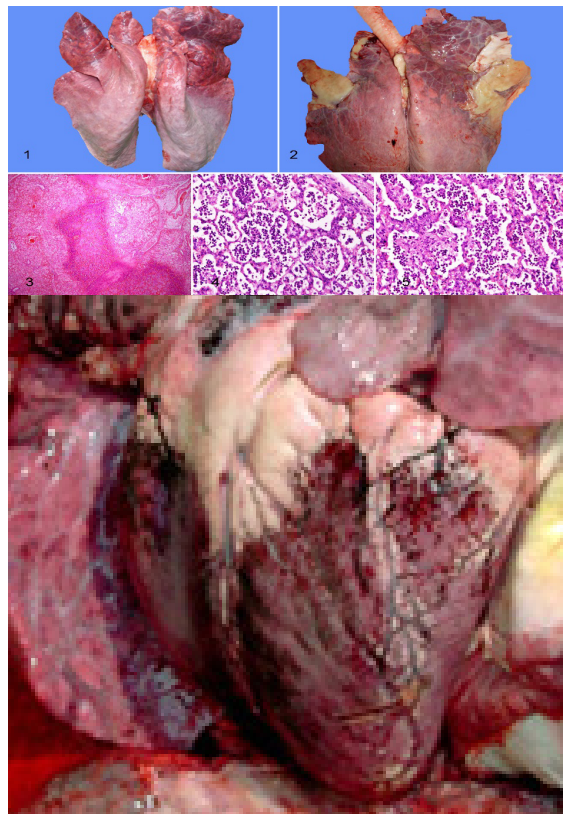
نمود ضایعه مشخصه سپتی سمی هموراژیک، تورم زیر پوست و عضله ناحیه زیر فکی، گردن و سینه توسط مایع ادم شفاف تا خونی است. مایع سروزی به سروفبرینوس ممکن است در قفسه سینه، پریکارد و حفره شکم نیز وجود داشته باشد. ریه‌ها به‌طور قابل توجهی پر خون و ادماتوز هستند و کف معمولاً در حفره بینی، نای و برونش‌ها وجود دارد. از نظر میکروسکوپی، پنومونی بینابینی و ادم ریوی و همچنین ارتشاحات کانونی نوتروفیل‌ها و



تصویر شماره ۳- ترشح بزاق و ادم زیرجلدی

عوامل حدت

پاستورلا مولتوسیدا عوامل و اجزا مختلفی جهت ایمنی زایی و گریز از سیستم ایمنی دارد که به مجموع آنها عوامل حدت می‌گویند (۱). از جمله این عوامل می‌توان به کپسول باکتری اشاره کرد که تقسیم‌بندی سروتپ‌ها نیز بر اساس آن صورت می‌پذیرد و عمدتاً از پلی‌ساکارید ساخته می‌شوند که در سروتپ B2 دو ژن *bcbA* و *bcbB* مسئول کد کردن ساختار اصلی کپسول می‌باشند. کپسول نقش مهمی در ممانعت از پدیده فاگوسیتوز ایفا می‌کند (۱). دیگری که در چسبیدن باکتری به مخاط اپیتلیوم نقش دارد، فیمریه می‌باشد که در سروتپ‌های A, B, D یافت شده است، همچنین در پاستورلاهایی که از مخاط بینی گوساله‌ها جداسازی شده‌اند، فیمریه مشاهده شده است (۱). ژن مسئول ساخت این فیمریه یا تاژک، *ptfA* می‌باشد. کمپلکس‌های OMP با وزن مولکولی ۱۶ تا ۹۰ کیلو دالتون نقش مهمی در ایمنی متقاطع (Cross protective immunity) ایفا می‌کنند. از دیگر عوامل مهم حدت پاستورلا می‌توان به اندوتوکسین اشاره کرد که به ویژه نقش موثری در پاتوژنز بیماری سپتی سمی هموراژیک در گاومیش دارد همچنین در تحریک ایمنی هومورال و تولید آنتی‌بادی‌های باکتریوسید ایفای نقش می‌کنند. از فاکتورهای دیگر حدت می‌توان به آنزیم‌های خارج سلولی مثل لیپاز، نورآمینیداز و هیالورونیداز



تصویر شماره ۴ - ضایعات کالبدگشایی و پاتولوژیک ناشی از بیماری سپتی سمی هموراژیک (پر خونی و پستی در بافت ریه و قلب، ضایعات نکروز در پاتولوژی)

جدول شماره ۱- واکسن های سپتی سمی هموراژیک موجود در جهان

مدت ایمنی	نوع واکسن
۴-۶ ماه	کشته حاوی اجوانت آلوم
۴-۶ ماه	کشته حاوی اجوانت آلومینیوم هیدروکساید
یک سال	کشته حاوی اجوانت روغنی
یک سال	واکسن زنده تخفیف حدت یافته

واکسن پاستورلوز گاوی حاوی سروتیپ B۲ یکی از قدیمی ترین واکسن های تولیدی موسسه رازی می باشد (تصویر شماره ۵) که با استفاده از فرمالین غیر فعال می گردد و ادجوانت مورد استفاده در این واکسن سولفات آلومینیوم پتاسیم (آلوم) می باشد.



تصویر شماره ۵- واکسن پاستورلوز گاو تولید شده در موسسه رازی

این واکسن نقش مهمی در کنترل و پیشگیری از این بیماری را در گله های گاو و گاومیش ایفا میکند. با این حال در سالهای اخیر واکسن مذکور توسط برخی از دامداران به منظور جلوگیری و کنترل بیماری پنومونی پاستورالایی در گوسفند نیز مورد استفاده قرار گرفته است. موسسه رازی با دارا بودن آزمایشگاه تخصصی پاستورالا، نقش موثری در تشخیص و جداسازی این باکتری دارد. در حال حاضر مطالعات جامعی در زمینه پایش و جداسازی پاستورالا در ایران در موسسه رازی در حال انجام است و در آینده تولید واکسن پلی والان (همراه با عوامل بیماریزای سایر بیماری ها) از اهداف موسسه می باشد.

اشاره کرد که آخری مختص سروتیپ B۲ می باشد. پلاسمیدها نیز از جمله مواردی هستند که در مقاومت باکتریایی پاستورالا نقش ایفا می کنند (۲).

تشخیص

تشخیص این بیماری پس از نمونه برداری از ترشحات تنفسی یا نمونه برداری پس از مرگ از ارگان هایی مثل قلب، مغز و طحال صورت گرفته و با استفاده از روش های آزمایشگاهی مثل کشت و یا تست های مولکولی صورت می پذیرد (۶ و ۷). فرم حاد و فوق حاد بیماری باید از صاعقه زدگی، مارگزیدگی، شاربن علامتی، طاعون و شاربن تفریق داده شود. برای تشخیص آزمایشگاهی، مشاهده باکتری های گرم منفی و دوقطبی در اسمیر خون با رنگ آمیزی گرم، لیشمن یا متیلن بلو در ابتدا امکان پذیر است و متعاقب آن کشت بر روی محیط های بلاد آگار و BHI صورت می پذیرد. همچنین با تزریق به موش تست های پاتوژنسیته امکان پذیر است. تست های ایمنولوژیک و مولکولار بر اساس کپسول باکتری نیز جهت تشخیص قطعی انجام می پذیرد (۷).

دستاوردها

بیماری سپتی سمی هموراژیک بسیار مسری می باشد و می تواند تمام گونه حیوانات را درگیر کند و درمان آن هزینه بالایی دارد که با اثر بخشی پایینی همراه است، در صورت بروز علائم بیماری سپتی سمی هموراژیک، درمان ارزش کمتری دارد، درمان سریع و در مراحل ابتدایی بیماری می تواند موثر باشد که از جمله آنتی بیوتیک های موثر می توان به اکسی تتراسایکلین، کوتریموکسازول یا ترکیب پنی سیلین و استرپتومایسین اشاره کرد، هرچند که تست آنتی بیوگرام نیز همزمان باید صورت پذیرد (۱). بنابراین استراتژی های واکسیناسیون بهترین راه کنترل بیماری می باشد (۱). واکسن ها در جهان به شیوه های مختلفی ساخته می شوند که از جمله آنها می توان به واکسن های کشته (با استفاده از مواد شیمیایی، حرارت و یا خشک کردن)، تخفیف حدت یافته، تحت واحد (Sub-unit) که واکسن های نسل دوم می باشند، واکسن نو ترکیب که به عنوان واکسن های نسل سوم شناخته می شوند، واکسن های نسل چهارم یا DNA vaccine ها. در حال حاضر ۴ نوع واکسن برای این بیماری تهیه و عرضه می شود (جدول شماره ۱) (۱).

فهرست منابع

1. Shivachandra S, Viswas K, Kumar AJAHR. A review of hemorrhagic septicemia in cattle and buffalo. 2011;12(1):67-82.
2. Aiello SE, Moses MA, Allen DG. The Merck veterinary manual: Merck & Company, Incorporated White Station, NJ, USA; 2016.
3. Benkirane A, De Alwis MJVM-P-. Haemorrhagic septicemia, its significance, prevention and control in Asia. 2002;47(8):234-40.
4. De Alwis MJACfAR, Canberra, Australia. Haemorrhagic Septicaemia, ACIAR Monograph No. 57. 1999.
5. Harper M, Boyce JD, Adler BJFml. Pasteurella multocida pathogenesis: 125 years after Pasteur. 2006;265(1):1-10.
6. OIE. Hemorrhagic septicemia. 2019:1-6.
7. Dziva F, Muhairwa AP, Bisgaard M, Christensen HJVM. Diagnostic and typing options for investigating diseases associated with Pasteurella multocida. 2008;128(1-2):1-22.
8. Moštaan S, Ghasemzadeh A, Sardari S, Shokrgozar MA, Brujeni GN, Abolhassani M, et al. Pasteurella multocida vaccine candidates: A systematic review. 2020;12(3):140.



توصیه ترویجی

به علت پراکندگی و بیماری زا بودن این باکتری در گونه‌های مختلف حیوانات، ریشه کنی این بیماری دور از دسترس می‌باشد اما با استفاده از واکسیناسیون منظم می‌توان این بیماری را به خوبی کنترل کرد به طوری که از ضررهای اقتصادی هنگفت جلوگیری شود. در مناطق اندمیک بیماری مانند ایران از واکسن های کشته با ادجوانت آلوم یا روغنی استفاده می‌شود که ادجوانت های روغنی تا یک سال ایمنی داده اما آلوم حدود ۶-۴ ماه ایمنی دارد. از این رو حداقل دو بار واکسیناسیون سالیانه توصیه می‌شود. بهترین زمان واکسیناسیون ۳-۲ ماه قبل از فصول پرخطر (پرباران و مرطوب) می‌باشد. میزان تزریق در گوساله، گاو و گاو میش ۳ میلی‌لیتر به صورت زیر جلدی می‌باشد و یادآور آن هر ۶ ماه یک بار توصیه می‌گردد. از راه های دیگر پیشگیری، تشخیص و حذف دام‌های ناقل می‌باشد و مدیریت بهداشتی گله نیز حائز اهمیت است. قرنطینه دام‌ها جهت ورود به گله نیز باید مورد توجه قرار گیرد. همچنین توصیه می‌شود که واکسن پاستورلوز گاو در ماه آخر آبستنی استفاده نشود. جهت حفظ زنجیره سرما توصیه می‌شود که واکسن در دمای ۸-۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردد. واکسن باید از مراکز پخش و مایه کوبی معتبر تهیه و تحت نظارت دامپزشک استفاده شود. نکته قابل ذکر این که آنتی‌بادی مادری با واکسن تداخل دارد به همین دلیل توصیه می‌گردد که در گوساله های شیرخوار واکسیناسیون صورت نپذیرد. جهت درمان نیز توصیه بر این است که خیلی سریع و در همان مرحله تب زای بیماری آنتی‌بیوتیک‌تراپی انجام شود (۶). این باکتری به اغلب ضد عفونی کننده‌ها، حرارت و اشعه UV حساس است از این رو ضد عفونی سطوح جایگاه نگهداری دام به هنگام ابتلا، مفید خواهد بود.