



معاهده منع توسعه و تکثیر سلاح های بیولوژیک به زبان ساده

• کیوان تدین و نجمه معتمد ۲

اهمیت بیماری های نوپدید و بازپدید زئونوز

• مجتبی علی ملائی و امیر اسدآبادی صفات ۱۱

مروری بر اصول مدیریتی تجویز واکسن در دامپزشکی

• سینا سلیمانی و افشین حاجی زاده ۱۸

بیماری آبله میمون، عاملی بالقوه در بیوتروریسم

• مجتبی نوفلی ۲۶

بیماری شارین علامتی و نقش موسسه رازی در کنترل و پیشگیری از آن در ایران

• لیدا عبدالمحمدی خیاو ۳۲

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

• لیدا عبدالمحمدی خیاو و علیرضا پردیس ۳۹

اعتبارسنجی فرآیندهای آسپتیک واکسن پرکنی با عملیات مدیافیل

• سارا زالی ۴۵

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

• محمد شجاعی، زینب سمعی زفرقندی و کیوان تدین ۵۲



معاهده منع توسعه و تکثیر سلاح‌های بیولوژیک به زبان ساده

کیوان تدین*^۱، نجمه معتمد^۲

- ۱- عضو هیات علمی (دانشیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.
- ۲- عضو هیات علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.
* نویسنده مسئول: کیوان تدین mmb093@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۲

چکیده

کنوانسیون سلاح‌های بیولوژیک (The Biological Weapons Convention (BWC)) یا کنوانسیون سلاح‌های بیولوژیک و توکسین (The Biological and Toxin Weapons Convention (BTWC))، توسعه، تولید، دریافت، انتقال، انباشت و استفاده از تسلیحات بیولوژیک و توکسین را منع می‌نماید. این کنوانسیون اولین معاهده چندجانبه خلع سلاح می‌باشد که استفاده از یک گروه جامع از انواع سلاح‌های کشتار جمعی را ممنوع می‌سازد. در پاییز ۲۰۲۲ نمایندگان اعزامی ۱۸۳ کشور جهان به مدت ۳ هفته در ژنو سوئیس تمام تلاش خود را به کار گرفتند تا برای نهمین بار در ۵۰ سال اخیر مباحث فنی و قانونی مربوط به کنوانسیون منع توسعه و تکثیر سلاح‌های بیولوژیک را مرور و بازنگری نمایند و بدین ترتیب اراده بین‌المللی برای همکاری در تضمین جهان بدون تسلیحات بیولوژیک را در بوته آزمایش قرار دهند. همان‌گونه که انتظار می‌رفت تعارضات میان روسیه و آمریکا (بلوک‌های شرق و غرب)، دستیابی به یک بیانیه مشترک جامع که متضمن حرکت رو به جلوی کنوانسیون باشد را دشوار می‌نماید. در مقاله حاضر نگارندگان تلاش نموده‌اند که به زبان ساده مخاطبین علاقمند مجله را با این کنوانسیون مهم بین‌المللی آشنا نمایند.

واژگان کلیدی

تسلیحات بیولوژیک، کنوانسیون، آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی

بیان مسئله و اهمیت موضوع

«بیوتروریسم» به معنی رهاسازی عمدی عوامل بیولوژیک بیماری‌زا مثل باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و... به شکل طبیعی یا دست کاری شده در محیط به منظور کشتن، تهدید و یا ترساندن انسان یا حیوانات توجه می‌باشد. بیوتروریسم را در سه گروه A, B, و C می‌توان دسته‌بندی کرد:

- گروه A، شامل پاتوژن‌های خطرناک برای امنیت ملی هستند که به راحتی منتشر شده و تلفات بالا را سبب می‌شوند.
- گروه B، شامل عواملی هستند که با وجود انتقال نسبتاً آسان، میزان مرگ و میر پایینی دارند.
- گروه C، شامل پاتوژن‌های نوظهوری هستند که برای انتشار جمعی دستکاری شده‌اند که از خصوصیات آن‌ها می‌توان، آسانی تولید و انتشار، درصد بالای مرگ و میر را نام برد.

همواره نوع بشر در جهت برتری و غلبه بر رقیب به دنبال استفاده از انواع تسلیحات حتی از نوع نامتعارف از جمله تسلیحات بیولوژیک بوده است. سابقه استفاده از میکروب‌ها یا توکسین‌ها به عنوان ابزاری جهت مبارزه یا حذف دشمن به ۷۰۰ سال پیش از میلاد مسیح بر می‌گردد. اما تا اواخر قرن نوزدهم هیچ گونه قانون یا عامل بازدارنده و توافق جهانی به منظور کنترل یا منع استفاده نامتعارف از عوامل بیولوژیک وجود نداشت و تنها در دو کنوانسیون صلح هیگ (تصویر شماره ۱) در سال‌های ۱۸۹۹ و ۱۹۰۷ ممنوعیت استفاده نظامی از عوامل شیمیایی تصریح شده بود لذا در سال‌های نخستین قرن بیستم قدرت‌های بزرگ جهانی در اروپا در حلاء ناشی از نبود سازوکار اجرایی و مقررات و قوانین بین‌المللی

بازدارنده موثر، تولید و استفاده نامحدود از هر نوع مهمات و تسلیحات جنگی اعم از نمونه‌های متعارف، شیمیایی و یا حتی بیولوژیک را در تامین اهداف استعماری و توسعه طلبانه خود مجاز می‌دانستند. شاهد این ادعا هم حملات گسترده شیمیایی طرفین درگیر در جریان جنگ جهانی اول بود (تصویر شماره ۲).

در یکی از بزرگترین این نوع عملیات، نیروهای آلمانی در سال ۱۹۱۵ اقدام به انتشار گاز کلر در خطوط مقدم جبهه ایپرس بلژیک بر علیه سربازان دشمن نمودند. تخمین زده می‌شود که بیش از ۱۲۴ هزار تن عوامل مرگبار شیمیایی از جمله سیانید هیدروژن (Hydrogen Cyanide) در طول این جنگ تولید و متجاوز از ۱/۳ میلیون انسان نظامی و غیر نظامی در نتیجه مواجهه با این مواد به صورت دردناکی کشته و یا مجروح گردیدند دامنه تأثیرات تخریبی گسترده تر این تسلیحات بر روح و روان جامعه انسانی هرگز شناخته نشده است. (تصویر شماره ۳) (۱).

تلاش‌ها در راستای محدودیت یا قطع استفاده از این تسلیحات ادامه یافت و در سال‌های ابتدایی پس از خاتمه جنگ جهانی اول قدرت‌های جهانی در واقع به منظور بازدارندگی رقبا از برتری نظامی، نسبت به معرفی معاهدات بازدارنده استفاده از تسلیحات کشتار جمعی اقدام نمودند به عنوان مثال در جریان کنفرانس خلع سلاح دریایی که در سال‌های ۲۲-۱۹۲۱ در واشنگتن آمریکا برگزار گردید، قدرت‌های برتر دریایی جهان تلاش نمودند تا کشورها را از به کارگیری گازهای مرگبار و زیردریایی‌ها در جنگ بازدارند که به دنبال



تصویر شماره ۱- نمایندگان کشورهای شرکت کننده در اولین کنفرانس بین‌المللی صلح هیگ (۱۸۹۹-هلند)(۳).

۱۹۲۵ پروتکل ژنو (Geneva Protocol) که عنوان رسمی آن «پروتکل منع استفاده از گازهای خفه کننده، گازهای سمی و دیگر انواع گازها و روش‌های باکتریولوژیکی در جنگ می‌باشد، به امضا رسید و در فوریه ۱۹۲۸ به مورد اجرا گذاشته شد.

مخالفت فرانسه در ممنوعیت استفاده نظامی از زیردریایی‌ها، به نتیجه نرسید (۱).

در ژوئن ۱۹۲۵ و در جریان برگزاری کنفرانس ژنو که در مورد نظارت بر تردد بین‌المللی تسلیحات برگزار شده بود، فرانسه پیشنهاد اضافه شدن منع استفاده از گازهای شیمیایی را مطرح و لهستان نیز اضافه شدن تسلیحات باکتریولوژیک را به این پروتکل پیشنهاد نمود. بدین ترتیب در ژوئن



تصویر شماره ۲- نمونه‌های مهمات نظامی شیمیایی و بیولوژیک مورد استفاده در جنگ جهانی اول.



تصویر شماره ۳- استفاده از تسلیحات شیمیایی و بیولوژیک در طول دو جنگ جهانی.

ژاپن و حمله به افراد از طریق ارسال نامه‌های آلوده به باسیل شاربن در ۲۰۰۱ در آمریکا و همچنین انتشار ناگهانی عوامل بیولوژیک جدید یا کمتر شناخته شده نظیر ابولا (Ebola) و ویروس Covid-۱۹ که کل جامعه جهانی را تحت تاثیر قرار داده اند سبب شده است که جامعه بین‌المللی به تدریج به این درک مشترک نزدیک گردد که اگر تروریست‌ها قادر به استفاده خصمانه از تسلیحات بیولوژیک یا شیمیایی بر علیه شهروندان کشورها باشند، در این صورت اثرات و عواقب جبران‌ناپذیر ناشی از استفاده سازمان یافته از این تسلیحات در میدان نبرد نه فقط نیروهای نظامی بلکه کل جمعیت جهان را متاثر خواهد نمود(۲).

دستاورد

تجربیات دردناک دهه‌های ابتدایی قرن بیستم و اثرات مرگبار استفاده از تسلیحات غیر متعارف در این دوران موجب شد تا کوتاه زمانی پس از خاتمه جنگ جهانی دوم، سازمان ملل کشورهای جهان را به انهدام کامل همه انواع تسلیحات با قابلیت عملکرد به عنوان کشتار جمعی شامل تسلیحات شیمیایی، بیولوژیک، اتمی و تشعشع‌زا، فراخواند. به دلیل رقابت قدرت‌های بزرگ، مذاکرات بین‌المللی خلع سلاح به مدت دو دهه بدون نتیجه مشخص ادامه بر گزار شد. اگرچه در طول همه این سال‌ها موضوع منع هم زمان هر دو نوع تسلیحات بیولوژیک و شیمیایی ضروری شناخته می‌شد با این حال در دهه ۱۹۶۰ مشخص گردید که جامعه جهانی فاقد اراده لازم برای پذیرش چنین بازدارندگی واحد می‌باشد. در نتیجه پس از آن که در سال ۱۹۶۸ مذاکرات مربوط به معاهده منع توسعه تسلیحات اتمی به سرانجام رسید، انگلستان همراه با تعدادی از کشورهای دیگر با ارایه درخواست به سازمان ملل پیشنهاد نمود که جامعه جهانی موضوع ممنوعیت استفاده از تسلیحات بیولوژیک و شیمیایی را به صورت مستقل از یکدیگر و با اولویت تسلیحات بیولوژیک در دستور کار مذاکرات بین‌المللی قرار دهد. در سال ۱۹۶۹ سازمان ملل گزارشی را منتشر نمود که بسیار تاثیر گذار بود و در مجمع عمومی سازمان ملل توجه جامعه جهانی را جلب نمود. در این گزارش تاکید شده بود که تاثیرات برخی از انواع تسلیحات بیولوژیک یا شیمیایی محدود به زمان یا مکان باقی نخواهد ماند و قادر به ایجاد اثرات برگشت‌ناپذیر و غیرقابل جبران بر حیات انسانی و یا طبیعت می‌باشد که دامنه آن هم کشورهای مهاجم و هم کشورهای هدف را دربر خواهد گرفت. بدین ترتیب بحث بر سر انعقاد کنوانسیون منع توسعه و تکثیر سلاح‌های بیولوژیک در دستور کار کمیته خلع سلاح (با عضویت ۱۸ کشور) در ژنو قرار گرفت که در طول سال‌های ۱۹۶۹ تا ۱۹۷۱ ادامه یافت (تصویر شماره ۴). در فوریه ۱۹۷۰ و در زمان ریاست جمهوری ریچارد نیکسون، آمریکا خاتمه برنامه نظامی خود در حوزه تسلیحات بیولوژیک را اعلام و

The Protocol for the Prohibition of the Use in War) of Asphyxiating, Poisonous or other Gases, and پروتکل (of Bacteriological Methods of Warfare) ژنو به عنوان نخستین اقدام جامع و موثر جامعه جهانی در بازدارندگی از استفاده از تسلیحات بیولوژیک شناخته می‌شود. با این وجود تعدادی از کشورها این پروتکل را با ایراد اشکال در موارد موضوعیت آن و همچنین در موجه دانستن کاربرد این تسلیحات در پاسخ به استفاده یک کشور مهاجم از آن‌ها به صورت مشروط پذیرفتند. این ملاحظات سبب شده است که پروتکل ژنو بیشتر به توافق‌نامه ممنوعیت به کارگیری اولیه تسلیحات بیولوژیک شناخته شود. علیرغم وجود پروتکل ژنو، رقابت تسلیحاتی و استفاده از مهمات شیمیایی و همچنین بیولوژیک در منازعات منطقه‌ای و بین‌المللی ادامه یافت و یکی از تاسف‌بارترین نمونه‌های آن برنامه نظامی ژاپن در استفاده از این تسلیحات در دهه‌های ۱۹۳۰ و ۱۹۴۰ میلادی می‌باشد. در سال ۱۹۳۵ با فرمان هیروهیتو (Hirohito)، امپراتور ژاپن، واحد معروف به ۷۳۱ ارتش ژاپن تشکیل گردید تا به اجرای آزمایشات بیوشیمیایی و راه‌اندازی برنامه تسلیحات میکروبی ژاپن بپردازد. این واحد تا زمان انحلال آن در سال ۱۹۴۵، نسبت به انجام غیر انسانی‌ترین آزمایش‌های نظامی ثبت شده بر روی ده‌ها هزار انسان محبوس در کمپ‌های متعدد در سرتاسر منچوری (Manchuria) اقدام نمود. در جریان این آزمایش‌ها زندانیان بخت‌برگشته به صورت عمدی با مرگبارترین عوامل عفونی شناخته شده و از جمله عوامل طاعون، تیفوس و سیفلیس آلوده می‌شدند. علاوه بر این شهروندان غیر نظامی چینی و نیروهای نظامی چینی، کره‌ای و روس با بمب‌های میکروبی حاوی عوامل طاعون و شاربن، به صورت مکرر مورد تهاجم قرار گرفتند. متأسفانه بسیاری از نفرات این واحد مخوف حتی پس از تسلیم ژاپن دستگیر و محاکمه نشدند و به زندگی عادی در ژاپن ادامه دادند. آثار دهشت‌بار اجتماعی استفاده از جنگ‌افزارهای شیمیایی و بیولوژیکی در دو جنگ جهانی و سال‌های مابین آن‌ها به تدریج باعث تقویت زمینه پذیرش بین‌المللی ممنوعیت استفاده از آن‌ها گردید. در ابتدای دهه ۷۰ میلادی از منظر سیاسی میزان تاثیر و قدرت تخریبی تسلیحات بیولوژیک به اندازه تسلیحات هسته‌ای و شیمیایی خطرناک محسوب نمی‌گردید. در دهه ۸۰ میلادی و با شناخت بیماری‌هایی نظیر HIV/AIDS برای نخستین بار یک تغییر جدی در رویکرد سنتی جامعه جهانی نسبت به پتانسیل و دامنه تاثیرات عوامل بیولوژیک پدیدار گردید. اگرچه استفاده تسلیحاتی از عامل HIV/AIDS تاکنون به تایید نرسیده است اما موارد استفاده عمدی از آن در اعمال خشونت‌های اجتماعی و خانوادگی به دفعات مستند گردیده است. در سال‌های اخیر وقوع مواردی نظیر استفاده از گاز سارین (Sarin) در حمله به متروی توکیو

برای امضاء سایر کشورها قرار داده شد. مطابق با مفاد بند ۱۴ کنوانسیون، این معاهده پس از پذیرش توسط پارلمان‌های ۲۲ کشور و از جمله سه کشور عضو هیات امنای کنوانسیون، در ۲۶ مارس ۱۹۷۵ اجرایی گردید. دولت وقت ایران در سال ۱۹۷۲ این معاهده را بدون قید و شرط امضا و در آگوست ۱۹۷۳ آن را در پارلمان خود به تصویب رسانید. عراق در می ۱۹۷۲ کنوانسیون را در مسکو امضا نمود اما تصویب آن در پارلمان عراق در قالب اجرای قطعنامه ۶۸۷ شورای امنیت (پذیرش آتش‌بس اجباری به دنبال اشغال کویت توسط عراق) در سال ۱۹۹۱ صورت پذیرفت. پیش از این نیز عراق در آوریل ۱۹۳۱ پروتکل ژنو را به صورت مشروط امضا نموده بود به طوری که این کشور تعهد به پایبندی به مفاد پروتکل ژنو را فقط در مورد کشورهای که خود امضاءکننده آن بودند پذیرفته بود.

فعالیت‌های نظامی خود را محدود به تحقیق در زمینه برنامه دفاعی بر علیه این نوع تسلیحات اعلام نمود. در مارس ۱۹۷۱ شوروی به نمایندگی از هفت کشور سوسیالیست جهان پیشنهاد کار بر روی تهیه پیش‌نویس یک کنوانسیون منحصر بر تسلیحات بیولوژیک را مطرح و راه برای دستیابی به یک توافق بین‌المللی هموار نمود.

بدین ترتیب در آگوست ۱۹۷۱ آمریکا و شوروی به صورت جداگانه دو نسخه مستقل اما یکسان از پیش‌نویس یک کنوانسیون را روی میز کنفرانس کمیته خلع سلاح قرار دادند و مذاکرات میان دو ابر قدرت در سپتامبر ۱۹۷۱ به نتیجه رسید و مورد حمایت شرکت‌کنندگان در جلسه مجمع عمومی سازمان ملل قرار گرفت. این کنوانسیون در نهایت طی مراسم جداگانه در دهم آوریل ۱۹۷۲ در پایتخت‌های آمریکا، انگلستان و شوروی به عنوان هیات امنای کنوانسیون



تصویر شماره ۴- نمایندگان کشورهای عضو کنفرانس کمیته خلع سلاح در حال مذاکره در سالن شورا واقع در مقر اروپایی سازمان ملل در ژنو سویس، سند کنوانسیون BWC در این سالن نهایی گردید (۴).

and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on their Destruction

یک مقدمه و ۱۵ بند می‌باشد (تصویر شماره ۶). در این کنوانسیون ۱۰ بند ابتدایی محورهای اصلی و ۵ بند انتهایی مکانیسم‌های اجرایی کنوانسیون را شرح می‌دهند. متن بندهای ۱۵ گانه کنوانسیون به قرار زیر می‌باشد: ماده (۱) هر یک از کشورهای عضو این کنوانسیون متعهد می‌گردند که هرگز و تحت هیچ شرایطی نسبت به توسعه، تولید، انباشت و همچنین دریافت یا نگهداری موارد زیر اقدام نمایند:

۱-۱- عوامل میکروبی یا دیگر عوامل یا توکسین‌ها، صرف نظر از منشاء یا روش تهیه آن‌ها، در انواع و مقادیری که از منظر پیشگیری، حفاظتی و یا دیگر اهداف صلح آمیز قابل توجیه نباشند.

۱-۲- تسلیحات، تجهیزات یا سیستم‌های انتقال طراحی شده

حمله نظامی عراق به ایران و تداوم جنگ میان دو کشور بین سال‌های ۱۹۸۱ الی ۱۹۸۸ که در طی آن موارد متعدد استفاده عراق از تسلیحات شیمیایی بر علیه نظامیان و شهروندان غیر نظامی ایران و همچنین شهروندان خود این کشور در حلبچه به تایید نهادهای بین‌المللی رسید (تصویر شماره ۵) خود زمینه‌ساز عکس‌العمل جامعه جهانی و تصویب کنوانسیون منع استفاده از سلاح‌های شیمیایی گردید که علیرغم آغاز دیرتر مذاکرات جهانی مربوط به آن در فرصت زمانی کوتاه به صورت موفقیت‌آمیز منجر به تصویب یک کنوانسیون و تعریف یک سازوکار عملی برای مقابله جامعه جهانی با ناقضین کنوانسیون شیمیایی گردید.

کنوانسیون سلاح‌های بیولوژیک با عنوان کامل "کنوانسیون منع توسعه، تولید و انباشت تسلیحات باکتریولوژیک (بیولوژیک) و توکسین و امحاء آن‌ها" (The Convention on the Prohibition of the Development, Production

CHAPTER 8

The Iraqi Biological Weapons Program

GRAHAM S. PEARSON

Iraq acceded to the 1925 Geneva Protocol on 7 April 1931 with a reservation: "On condition that the Iraq government shall be bound by the provisions of the Protocol only towards those States which have both signed and ratified it or have acceded thereto, and that it shall not be bound by the Protocol towards any State at enmity with Iraq whose armed forces, or the forces of whose allies, do not respect the provisions of the Protocol."¹

Iraq signed the Biological Weapons Convention (BWC) in 1972 and ratified it in 1991 as part of the implementation of UN Security Council Resolution 687 (1991), the ceasefire resolution following Iraq's invasion of Kuwait.

There is little independently available information about Iraq and its biological weapons (BW) program apart from that obtained by the United Nations Special Commission (UNSCOM) on Iraq, by its successor, the United Nations Monitoring, Verification and Inspection Commission (UNMOVIC), and by the Iraq Survey Group (ISG). While these data are based largely on information provided by Iraq, it has become clear that Iraq has gone to considerable lengths to conceal its WMD programs, an effort that has included the fabrication of false documents. UNMOVIC, in describing the Iraqi BW program, has stated that "of all its proscribed weapons programs, Iraq's biological warfare (BW) program was perhaps the most secretive. Iraq has stated that knowledge of the program was kept to a select few officials and that, to maintain secrecy, special measures were taken."² Consequently it was not surprising that Iraq's efforts

169

تصویر شماره ۵- فصل هشتم از کتاب Deadly Cultures مربوط به برنامه نظامی بیولوژیک عراق (۶).

با اهداف یا موضوعیت بندهای کنوانسیون می‌گردند. مشورت و همکاری موضوع این بند در عین حال می‌تواند از طریق سازوکارهای متناسب بین‌المللی تعریف شده در ساختار سازمان ملل و منشور آن انجام پذیرد.

ماده (۶)

۶-۱- هر کشور عضو کنوانسیون که متوجه شود کشور دیگری اقدام عملی بر علیه تعهدات مندرج در مفاد کنوانسیون انجام می‌دهد، می‌تواند نسبت به ارائه شکایت به شورای امنیت سازمان ملل اقدام نماید. این شکایت باید مشتمل بر تمام مدارک در دسترس تایید کننده اعتبار شکایت و همچنین تقاضای بررسی آن‌ها توسط شورای امنیت باشد. ۶-۲- همه کشورهای عضو کنوانسیون متعهد می‌گردند که در هماهنگی با بندهای منشور سازمان ملل و بر اساس شکایت دریافت شده توسط شورای امنیت، در اجرای هر نوع تحقیق که شورای امنیت سازماندهی نماید، همکاری نمایند.

ماده (۷) همه کشورهای عضو کنوانسیون متعهد می‌گردند که در هماهنگی با بندهای منشور سازمان ملل نسبت به ارائه یا فراهم نمودن کمک و پشتیبانی به هر کشور عضو کنوانسیون که بنا بر تصمیم شورای امنیت در نتیجه نقض کنوانسیون مواجه با خطر شده و تقاضای کمک کرده باشد، اقدام نمایند.

ماده (۸) هیچ بخشی از این کنوانسیون نباید به هیچ نحوی تفسیر گردد که سبب محدود شدن یا بازداشتن تعهدات

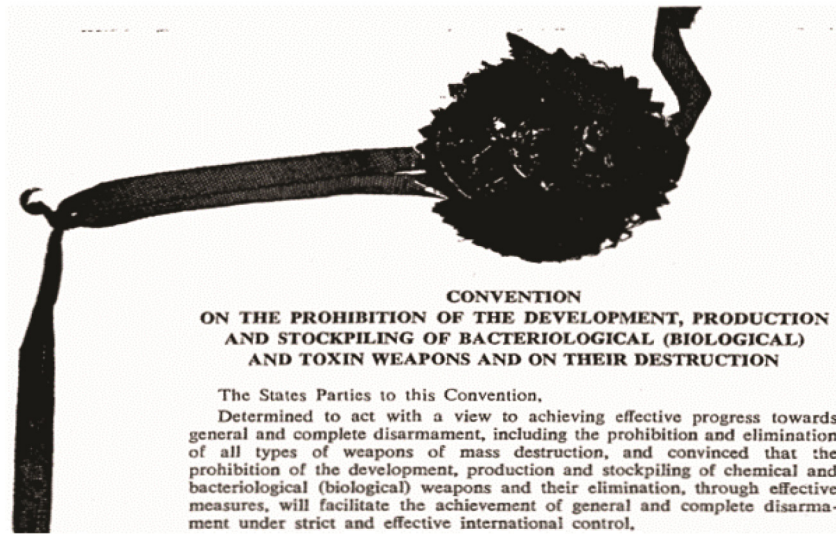
برای استفاده از این عوامل یا توکسین‌ها با مقاصد خصمانه یا در مناقشات مسلحانه.

ماده (۲) همه کشورهای عضو این کنوانسیون متعهد می‌گردند که در اسرع وقت و ظرف ۹ ماه پس از اجرایی شدن آن، نسبت به انهدام عوامل، توکسین‌ها، تسلیحات، تجهیزات و سیستم‌های انتقال مشخص شده در بند یک کنوانسیون که در مالکیت آن‌ها و یا تحت اختیار آن‌ها قرار دارد و یا تبدیل و تغییر کاربری آن‌ها به اهداف صلح آمیز، اقدام نمایند.

ماده (۳) همه کشورهای عضو این کنوانسیون متعهد می‌گردند که چه به صورت مستقیم یا غیرمستقیم هیچ یک از عوامل، توکسین‌ها، تسلیحات، تجهیزات و سیستم‌های انتقال مشخص شده در بند یک کنوانسیون را به دیگران انتقال ندهند و تحت هیچ شرایطی هیچ کشور یا گروهی از کشورها یا سازمان‌های بین‌المللی را کمک، تشویق و یا تحریک به تولید یا دستیابی به این اقلام نمایند.

ماده (۴) همه کشورهای عضو این کنوانسیون باید مطابق سیستم قانون‌گذاری خود، نسبت به انجام و اعمال هر نوع اقدام قانونی لازم به منظور بازداشت و ممانعت از توسعه، تولید، انباشت، دستیابی یا حفظ عوامل، توکسین‌ها، تسلیحات، تجهیزات و سیستم‌های انتقال مشخص شده در بند یک کنوانسیون در سرتاسر جغرافیای سرزمینی آن کشور، یا تحت اختیار آن کشور و یا تحت کنترل آن، اقدام نمایند.

ماده (۵) همه کشورهای عضو این کنوانسیون متعهد به مشورت و همکاری با یکدیگر در حل همه مشکلات احتمالی مرتبط



تصویر شماره ۶- نمونه متن سند کنوانسیون BWC (۷).

پیشرفت علمی و فناوری مرتبط با کنوانسیون نیز در نظر گرفته شود.

ماده (۱۳)

۱۳-۱- این کنوانسیون دائمی و فاقد محدودیت زمانی می‌باشد.

۱۳-۲- هر یک از کشورهای عضو در راستای حفظ استقلال و اعمال حاکمیت خود به عنوان یک کشور مستقل، در صورتی که تصمیم بگیرد که در نتیجه وقوع اتفاقات غیر مترقبه مرتبط با موضوعات کنوانسیون، منافع عالی آن کشور دچار مخاطره شده‌است، دارای حق خروج از کنوانسیون خواهد بود. در این صورت لازم است کشور مربوطه سه ماه پیش از زمان خروج، تصمیم خود برای خروج از کنوانسیون را به صورت کتبی به همه کشورهای عضو و شورای امنیت سازمان ملل اطلاع دهد. این اطلاعیه باید مشتمل بر اظهار اتفاقات غیر مترقبه‌ای شود که کشور متقاضی وقوع آن‌ها را برای منافع عالی خود مخاطره می‌داند.

ماده (۱۴)

۱۴-۱- این کنوانسیون برای امضا به روی همه کشورها باز می‌باشد. هر کشوری که پیش از اجرایی شدن این کنوانسیون آن را امضا نکرده باشد می‌تواند در راستای پاراگراف سوم این بند، در هر مقطع زمانی به آن بپیوندد.

۱۴-۲- کشورهای امضا کننده این کنوانسیون باید آن را به تصویب سیستم قانون‌گذاری خود برسانند. اسناد تصویب و امضا شده کشورها باید به دولت‌های انگلستان-ایرلند شمالی، اتحاد جماهیر سوسیالیستی شوروی و ایالات متحده آمریکا که در اینجا دولت‌های امنای سند کنوانسیون شناخته می‌شوند، تحویل داده شود.

۱۴-۳- این کنوانسیون پس از تحویل اسناد به تصویب بیست و دو دولت و از جمله دولت‌های امنای کنوانسیون، اجرایی خواهد گردید.

۱۴-۴- در مورد کشورهایی که پس از اجرایی شدن کنوانسیون به آن می‌پیوندند، تاریخ موضوعیت تعهدات کنوانسیون از تاریخ رایه اسناد پذیرش آن‌ها، منظور خواهد گردید.

۱۴-۵- دولت‌های امنای کنوانسیون، باید به نحو مناسب به تمام کشورهای امضاء کننده و پذیرنده، تاریخ هر امضاء، تاریخ رایه اسناد پذیرش و تاریخ اجرایی شدن کنوانسیون و همچنین دریافت سایر اعلانیه‌ها، اطلاع‌رسانی نمایند.

۱۴-۶- این کنوانسیون باید توسط دولت‌های امنای و در راستای اعمال ماده ۱۰۲ منشور سازمان ملل، ثبت گردد.

ماده (۱۵) این کنوانسیون که نسخه‌های انگلیسی، روسی، فرانسوی، اسپانیایی و چینی آن از اعتبار یکسان برخوردار می‌باشند، در بایگانی دولت‌های امنای نگهداری خواهند گردید. نسخه‌های برابر اصل شده کنوانسیون توسط دولت‌های امنای دولت‌های امضا کننده و پذیرنده کنوانسیون

پیش‌بینی شده کشورها ذیل پروتکل منع استفاده از گازهای خفه‌کننده، سمی یا دیگر انواع آن و روش‌های باکتریولوژیک جنگی شود که در ۱۷ ژوئن ۱۹۲۵ در ژنو به امضاء رسید.

ماده (۹) همه کشورهای عضو این کنوانسیون هدف به رسمیت شناخته شده منع موثر تسلیحات شیمیایی را تأیید می‌نمایند و در همین راستا متعهد به تداوم مشارکت در مذاکرات صادقانه تا دستیابی به توافق سریع بر سر اقدامات کارساز به منظور منع توسعه، تولید، انباشت و انهدام این تسلیحات و همچنین اقدامات متناسب متمرکز بر تجهیزات و سیستم‌های انتقال طراحی شده برای تولید یا استفاده از عوامل شیمیایی با مقاصد نظامی، می‌باشند.

ماده (۱۰)

۱۰-۱- همه کشورهای عضو این کنوانسیون متعهد به تسهیل و همچنین دارای حق مشارکت در تبادل تجهیزات، مواد و اطلاعات علمی و فناوری در زمینه استفاده صلح آمیز از عوامل باکتریولوژیک (بیولوژیک) و توکسین‌ها در جامع‌ترین شکل ممکن آن، می‌باشند. کشورهای عضو کنوانسیون که در موقعیت موضوع این بند هستند، باید در عین حال چه به صورت انفرادی چه در همراهی با سایر کشورها یا سازمان‌های بین‌المللی در زمینه توسعه بیشتر و بکارگیری کشفیات علمی در حوزه باکتریولوژی (بیولوژی) به منظور پیشگیری از بیماری یا دیگر اهداف صلح آمیز، همکاری نمایند.

۱۰-۲- این کنوانسیون باید به گونه‌ای اجرایی گردد که از پیشرفت‌های اقتصادی یا فناوریانه کشورهای عضو یا همکاری بین‌المللی در حوزه فعالیت‌های صلح آمیز باکتریولوژیک (بیولوژیک) از جمله تبادل بین‌المللی عوامل باکتریولوژیک (بیولوژیک) و توکسین‌ها به منظور فرآوری، استفاده یا تولید آن‌ها با مقاصد صلح آمیز در راستای بندهای کنوانسیون، ممانعت نماید.

ماده (۱۱) هر یک از کشورهای عضو می‌توانند پیشنهاد اصلاح کنوانسیون را بنمایند. اصلاحات پیشنهادی پس از پذیرفته شدن توسط اکثریت اعضاء، برای کشورهای پذیرنده آن‌ها از زمان پذیرش اجرایی خواهد گردید و در مورد اعضای باقیمانده، اعتبار اصلاحات از تاریخ پذیرش آن‌ها توسط همان کشورها منظور خواهد گردید.

ماده (۱۲) پنج سال پس از اجرایی شدن کنوانسیون یا زودتر از آن در صورتی که بیشتر کشورهای عضو، پیشنهادی در همین راستا به کشورهای امنای کنوانسیون رایه دهند، لازم است که یک کنفرانس در ژنو سویس برگزار گردد تا عملکرد کنوانسیون از منظر اطمینان از التزام عملی به اهداف مذکور در مقدمه و بندهای سند کنوانسیون و از جمله بندهای متمرکز بر مذاکرات مربوط به تسلیحات شیمیایی، بازنگری شود. در این بازنگری باید هر نوع

- Cross (1961-1997). 1997;37(318):251-65.
3. <https://www.iwm.org.uk/history/voices-of-the-first-world-war-gas-attack-at-ypres>
4. <https://www.un.org/disarmament/biological-weapons/eu-support-to-the-bwc>
5. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Delegates_of_the_First_International_Peace_Conference_at_The_Hague,_1899.png
6. <https://doi.org/10.4159/9780674045132-009>
7. <https://www.un.org/disarmament/biological-weapons/>.



ارایه خواهد شد.

از ۱۹۷۲ تاکنون جلسات بازنگاری کنوانسیون ۹ بار تشکیل گردیده است که آخرین آن در پاییز ۲۰۲۲ صورت پذیرفت.

توصیه ترویجی

برخی از منتقدین و صاحب نظران، کنوانسیون BWC را از نظر حوزه اجرایی و الزامات و موانع بازدارنده قانونی، ضعیف‌ترین مکانیسم بین‌المللی خلع تسلیحات (هسته‌ای، شیمیایی و بیولوژیک)، می‌دانند. علی‌رغم اتفاق نظر جهانی بر سر نیاز به بازدارندگی از تولید تسلیحات بیولوژیک، این کنوانسیون در سر راه تصویب اولیه خود با موانع زیادی مواجه گردید. به علاوه در هیچ یک از ادوار گذشته کنفرانس‌های بازنگاری، کشورهای عضو نتوانستند بر سر انجام اصلاحات بر روی مفاد و بندهای کنوانسیون به توافق برسند و در اسناد پایانی کنفرانس فقط بر درک مشترک کشورها از موضوعات مطروحه در نشست‌ها تاکید گردید. این وضعیت می‌تواند محصول شرایط بین‌المللی تاریخی در جریان معرفی و تصویب آن باشد. با دانش حال حاضر و درس گرفتن از تجربیات دردناک گذشته بشری به نظر می‌رسد شرایط حال حاضر بین‌المللی بستر لازم برای اعمال فشار بر نمایندگان کشورها در کنوانسیون BWC برای تقویت مبانی آن و دستیابی به جهان بدون تسلیحات بیولوژیک را بیش از هر زمانی در گذشته فراهم نموده است.

برای هر چه بهتر اجرایی شدن مفاد این کنوانسیون در کشورها به نظر می‌رسد سیاستمداران باید اقدامات زیر را انجام دهند: - تصویب قوانین سخت‌گیرانه در مورد کار بر روی عوامل بیولوژیک دارای خطر بهداشت عمومی - نظارت بر پشتیبانی لجستیک و مالی از آزمایشگاه‌ها و موسسات تولیدی و تحقیقاتی که با این عوامل سروکار دارند - نظارت‌های بهداشتی در این زمینه - افزایش تعامل با دانشمندان این عرصه - استفاده از ظرفیت کشورهای دیگر در اجرای هر چه بهتر

این کنوانسیون

- حفاظت جامعه از خطرات احتمالی جنگ‌های بیولوژیک
- آگاه‌سازی جامعه و شهروندانی که به سبب حرفه خود با عوامل میکروبی و بیولوژیک سروکار دارند از جمله کارکنان گروه‌های پزشکی، دامپزشکی، علوم آزمایشگاهی و دانشگاہیان.

فهرست منابع

1. Jakob U. The Biological Weapons Convention. Research Handbook on International Arms Control Law: Edward Elgar Publishing; 2022. p. 259-78.
2. Goldblat J. The biological weapons convention: An overview. International Review of the Red

اهمیت بیماری‌های نوپدید و بازپدید زئونوز

مجتبی علی ملائی^{۱*}، امیر اسدآبادی صفات^۲

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

۲- کارشناس، شعبه کرمان، مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرمان، ایران

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

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱-۰۷-۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱-۰۹-۲۰

چکیده

بیماری مشترک بین انسان و حیوان (زئونوز)، بیماری است که عامل آن می‌تواند به طور طبیعی از مهره‌داران به انسان و یا برعکس منتقل شود. بیش از ۶۰ درصد عوامل بیماری‌زای انسانی (باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها، تک‌یاخته‌ها، انگل‌ها و سایر پاتوژن‌ها) منشأ مشترک بین انسان و حیوان دارند. از طرف دیگر اغلب بیماری‌های نوپدید و بازپدید نیز ماهیت زئونوز دارند. در انسان از ۱۷۷ بیماری نوپدید مطرح شده ۱۳۰ مورد آن (حدود ۷۵ درصد) جزء بیماری‌های زئونوز هستند. اثرات این بیماری‌ها در سال‌های اخیر با شیوع قابل توجه مواردی مانند آنفلوآنزای مرغی (H5N1)، آنفلوآنزای خوک (H1N1)، تب نیل غربی، ابولا، زیکا، نیپا، کووید ۱۹ و غیره مورد تأکید قرار گرفته است. عوامل مستعدکننده‌ای مانند تغییرات اقلیمی، شهرنشینی، مهاجرت، تجارت حیوانات، سفر و گردشگری، عوامل انسانی و عوامل طبیعی تأثیر زیادی بر پیدایش، ظهور مجدد و پراکنش بیماری‌های زئونوز نوپدید و بازپدید داشته است. هدف این مطالعه بیان اهمیت بیماری‌های مشترک بین انسان و دام در اپیدمیولوژی بیماری‌های نوپدید و بازپدید و لزوم انجام اقدامات پیشگیرانه و کنترلی در کاهش شیوع آن‌ها می‌باشد.

واژگان کلیدی

زئونوز، بیماری نوپدید، بیماری بازپدید، اپیدمیولوژی

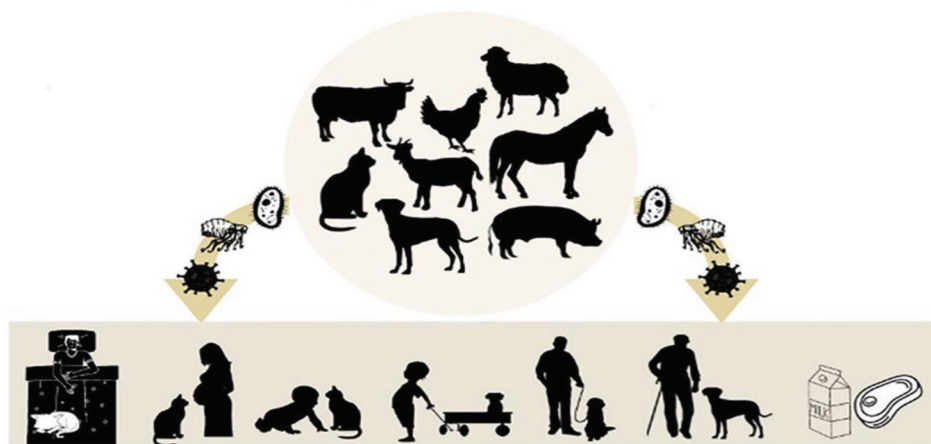
بیان مساله و اهمیت موضوع

شیوع بیماری‌های عفونی تأثیر بسزایی در شکل‌گیری جوامع و فرهنگ‌ها در طول تاریخ بشر داشته است. اپیدمی‌ها و همه‌گیری‌های بزرگ مانند طاعون، تب زرد، وبا، تیفوس و آنفولانزا در طول قرن‌ها با تعیین نتایج جنگ‌ها، پایان امپراتوری‌ها و از بین بردن جوامع، بشریت را تحت تأثیر قرار داده‌اند (۱). در حدود ۱۲۰۰۰ سال پیش، از زمان انقلاب کشاورزی که کشت محصولات و اهلی کردن حیوانات آغاز شد، بیماری‌های قابل انتقال نوپدید و بازپدید، بر جمعیت انسان تأثیر گذاشته‌اند و این امر نشان دهنده اولین قدم‌های انسان در دستکاری طبیعت بوده است (۲). در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰، زمانی که توجه بهداشت عمومی به دلیل ظهور آنتی‌بیوتیک‌ها و واکسن‌ها از عفونت‌های حاد به بیماری‌های مزمن معطوف شد، این باور که بیماری‌های عفونی شکست خورده‌اند، رایج بود (۳)، اما اپیدمی‌ها و همه‌گیری‌های بعدی، به‌ویژه ویروس ایدز و اخیراً کووید-۱۹، این باور را از بین برد و تهدیداتی که بیماری‌های عفونی زئونوز همچنان برای سلامت انسان ایجاد می‌کند را به ما یادآوری کرد. بنابراین شناخت بیماری‌های نوپدید و بازپدید زئونوز و راهکارهای مقابله و مواجهه با آن‌ها اهمیت بسزایی دارد و در این مطالعه به بیان اهمیت بیماری‌های مشترک انسان و دام در اپیدمیولوژی بیماری‌های نوپدید و بازپدید پرداخته می‌شود. بیماری‌های نوپدید و بازپدید مسئول بخش قابل توجهی از همه‌گیری‌های عفونی هستند. بیماری عفونی نوپدید بیماری‌ایست که قبلاً رخ نداده یا فقط جمعیت‌های کوچکی در یک منطقه را تحت تأثیر قرار داده است، اما اکنون به‌عنوان بیماری عفونی متمایزی شناخته می‌شود. بیماری عفونی بازپدید بیماری‌ایست که در یک دوره زمانی مشکلات

بهداشتی قابل توجهی را در یک منطقه جغرافیایی خاص یا در سطح جهان ایجاد کرده و سپس به شدت کاهش یافته است، اما اکنون دوباره به مشکل بهداشتی مهمی تبدیل گردیده است (۴).

اکثر بیماری‌های نوپدید و بازپدید منشأ مشترک بین انسان و دام (زئونوز) دارند. بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت، هر بیماری که به طور طبیعی، مستقیم یا غیرمستقیم، از حیوانات مهره‌دار به انسان یا از انسان به حیوان قابل انتقال باشد، به عنوان بیماری مشترک بین انسان و دام یا زئونوز طبقه‌بندی می‌شود (تصویر شماره ۱). در بین پاتوژن‌های انسانی، حدود ۶۰ درصد از نظر ماهیت، مشترک بین انسان و دام هستند. در ۲۵ سال گذشته، ۳۸ پاتوژن جدید پدیدار شده است که ۷۵ درصد از آن‌ها از حیوانات منشأ گرفته‌اند (۵). با این حال، همه‌ی بیماری‌های نوپدید و بازپدید زئونوز نیستند. استفاده نامناسب یا ناقص از آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان بیماری‌ها در انسان و حیوانات ممکن است باعث ایجاد سویه‌های نوپدید مقاوم به آنتی‌بیوتیک شود. به عنوان مثال، عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به ونکومايسين و کاندیدا اوريس مقاوم به داروهای ضد قارچی بیماری‌های نوپدید غیر مشترک بین انسان و دام‌اند که ناشی از استفاده بی‌رویه یا سوء مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و داروها هستند.

پیشرفت‌های اقتصادی و تکنولوژی در کشاورزی، دامپروری و صنعتی شدن (مستقیم یا غیرمستقیم منجر به افزایش آلودگی هوا و خاک) و رشد جمعیت (گسترش شهرنشینی در مناطق طبیعی که قبلاً خالی از سکنه بوده‌اند) عوامل تعیین‌کننده مرتبط با تخریب اکوسیستم‌های با تنوع زیستی غنی هستند. این عوامل سبب افزایش ارتباط انسان و حیوانات



تصویر شماره ۱- عوامل مشترک بین انسان و دام و ایجاد بیماری‌های زئونوز (۶).

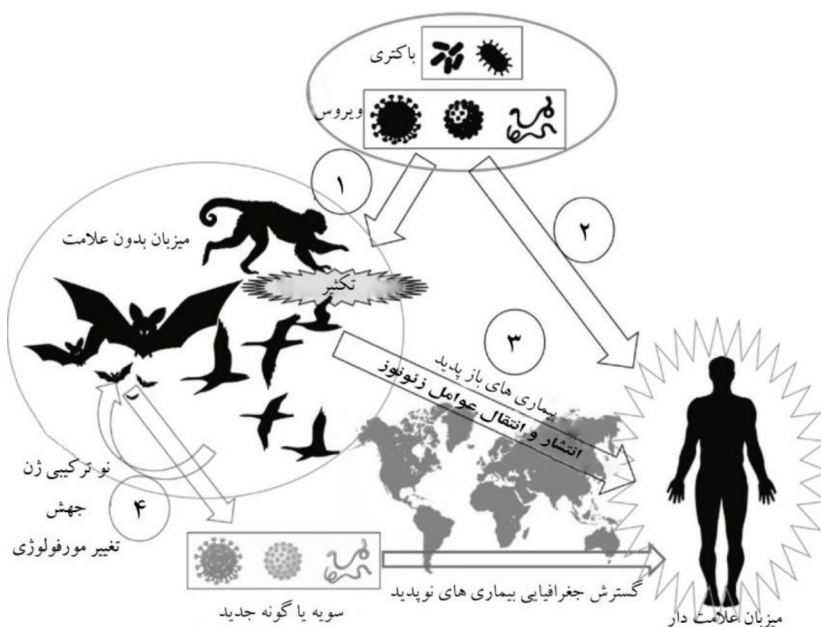
بود در وهان چین پدیدار شد و کووید-۱۹ نام گرفت (۱۱). این ویروس و جهش یافته‌های آن به سرعت تکامل یافته و در سطح جهانی گسترش یافتند و تا پایان اگوست ۲۰۲۲ (اواخر مرداد ۱۴۰۱)، تقریباً ۵۹۹ میلیون ابتلا و ۶/۴ میلیون مرگ را در سراسر جهان ایجاد کرد (۱۲). کووید-۱۹ به عنوان ششمین وضعیت اضطراری بهداشت عمومی و بزرگترین بیماری همه‌گیر تا به امروز، تریلیون‌ها دلار ضرر اقتصادی به بار آورده و آنچه را که در سطح جهانی عادی تلقی می‌شد را کاملاً تغییر داده است. علیرغم در دسترس بودن واکسن‌ها برای استفاده اضطراری، همه‌گیری کووید-۱۹ هنوز تحت کنترل کامل نیست و نیاز به توسعه داروهای ضد ویروسی کارآمد، مطالعات ایمنی شناختی در افراد آلوده/واکسینه شده و مطالعات اپیدمیولوژیک مخازن احتمالی (حیوانات) دارد. همه‌گیری کووید-۱۹، بیش از پیش اهمیت بیماری‌های نوپدید و بازپدید زئونوز را یادآور شد.

دستاوردها

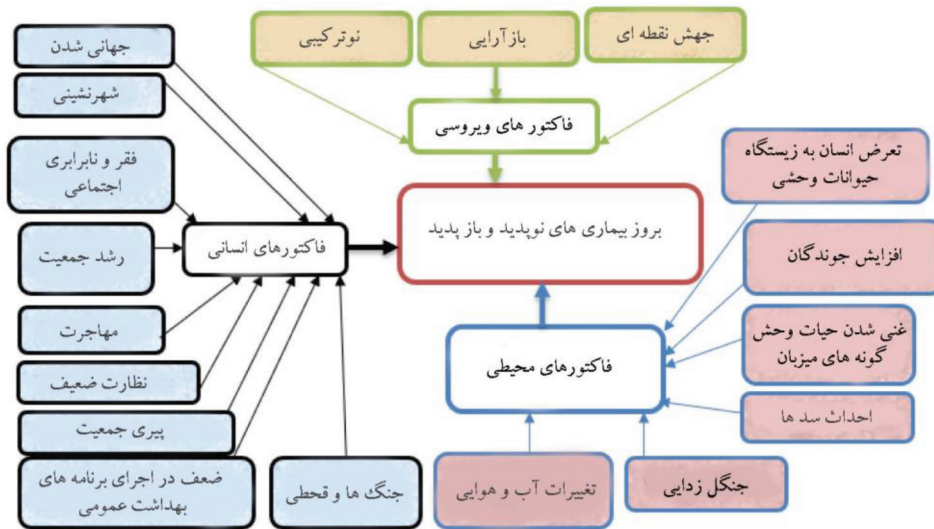
اگرچه اخیراً پیشرفت‌های اساسی در نظارت‌های پزشکی، محیط‌زیستی و روش‌های تشخیصی حاصل شده است، اما همچنان بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید زئونوز یک نگرانی عمده جهانی هستند. هیچ راهی برای پیش‌بینی زمان یا مکان شیوع این بیماری‌ها وجود ندارد. بنابراین نظارت و کنترل موثر بیماری‌های مشترک بین انسان و دام چالشی مهم در سطح جهان است و کشور ایران نیز از این قاعده مستثنی نیست.

حیات وحش شده که انتشار عوامل بیماری‌زا (ویروس‌ها، باکتری‌ها و انگل‌ها) را به میزبان‌ها و زیستگاه‌های جدید تسهیل می‌کند. در نتیجه روابط مضر جدیدی به واسطه‌ی سازگاری‌های ژنتیکی ایجاد و جایگاه‌های اکولوژیکی موجود در چرخه‌های انتقال بیماری را بازسازی می‌کند (تصویر شماره ۲) (۷, ۸). این بازسازی‌ها، سبب عبور از سد بین گونه‌ای شده و بروز بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید را با شدت بیشتر در میزبان‌های جدید به دنبال دارد. مقیاس، سرعت، شدت و ماهیت فعالیت‌های انسانی با پیدایش بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید زئونوز ارتباط تنگاتنگی دارد. عوامل مختلفی وجود دارند که با قادر ساختن عوامل عفونی برای تکامل در جایگاه‌های اکولوژیک مناسب، پذیرش میزبان‌های آسیب‌پذیر و انتشار آسان‌تر در میان میزبان‌هایشان، وقوع این بیماری‌ها را تسریع می‌کنند (تصویر شماره ۳).

سازمان بهداشت جهانی، تا قبل از سال ۲۰۱۹، پنج وضعیت اضطراری بهداشت عمومی به دنبال همه‌گیری بیماری‌های نوپدید و بازپدید از جمله: آنفلوآنزای H1N1 در سال ۲۰۰۹، تیپ وحشی (wild-type) ویروس فلج اطفال در سال ۲۰۱۴، بیماری ویروسی ابولا در غرب آفریقا در سال ۲۰۱۴، بیماری ویروسی زیکا در سال ۲۰۱۶ و بیماری ویروسی ابولا در کنگو (۲۰۱۹) را به‌عنوان نگرانی‌های اساسی بهداشت عمومی در جهان اعلام کرد. در اواخر سال ۲۰۱۹ نیز یک بیماری ویروسی حاد تنفسی که عامل آن یک کروناویروس جدید



تصویر شماره ۲- عبور از سد بین گونه‌ای و ایجاد بیماری‌های نوپدید و بازپدید زئونوز (۹).



تصویر شماره ۳- نگاهی اجمالی به عوامل موثر در بروز بیماری‌های نوپدید و بازپدید ویروسی (۱۰).

در کشور نیز پرداختند. در حال حاضر این مرکز علاوه بر تشخیص بیماری‌های طاعون، تولاومی و تب کیو، مطالعاتی را در زمینه پایش و رصد سایر بیماری‌های نوپدید و بازپدید به ویژه بیماری‌های بوریوز و بروسولوز نیز انجام می‌دهد (۱۵). در بیماری بروسولوز (تب مالت) و بیماری سیاه زخم با حذف پاتوژن از مخزن (گاو، گوسفند و بز) می‌توان از انتقال این بیماری‌های زئونوز جلوگیری کرد. در ایران وجود عامل مسبب بروسولوز در انسان، اولین بار در سال ۱۳۱۱ توسط کارشناسان انستیتوی پاستور، شناسایی شد. سپس محققان موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی در سال ۱۳۳۲ واکسن S۱۹ و در سال ۱۳۴۲ واکسن Rev۱ را علیه بروسولوز حیوانی تولید کردند. با تولید این واکسن‌ها در موسسه رازی و اقدامات موثر سازمان دامپزشکی در سال‌های گذشته شاهد کاهش میزان موارد وقوع بیماری زئونوز بروسولوز بوده‌ایم. اقدامات موثر سازمان‌های متولی و افزایش آگاهی افراد نسبت به استفاده از محصولات لبنی پاستوریزه نیز در کاهش موارد ابتلای انسانی به بیماری بروسولوز تاثیر شگرفی داشته است. ساخت واکسن علیه شاربن (سیاه زخم) از سال ۱۳۱۴ در موسسه رازی آغاز شد (۱۶). با تولید این واکسن و برنامه‌های جامع سازمان دامپزشکی کشور برای واکسیناسیون و پاک‌سازی مناطق و کانون‌های آلوده، این بیماری نیز در سطح کشور تحت کنترل قرار گرفته است. همچنین با توجه به برنامه‌های انجام شده در سطح کشور، ریشه‌کنی بسیاری از بیماری‌های دامی در دستور کار سازمان دامپزشکی کشور قرار دارد. برای دستیابی به این امر مهم تولید واکسن‌های

در ایران از باستان در مواجهه با بیماری‌ها اقدامات پیشگیری و کنترلی انجام می‌شده است. در کتاب‌های دینی مزدیسنا آمده است که اثر لاشه‌های دفن شده تا ۵۰ سال در خاک باقی می‌ماند، با توجه به این مطلب و مطالب مشابه به نظر می‌رسد برای جلوگیری از گسترش بیماری، از دفن اجساد آلوده در بیماری‌های واگیر بهره می‌بردند. امروزه این اثر را ناشی از اسپور باکتری‌ها می‌دانیم.

ایرانیان در اعصار گذشته به وجود اجرامی ناشناخته که می‌تواند باعث سمیت آب شود، آگاهی داشته‌اند. زمان هخامنشیان و اشکانیان معتقد بودند آب را باید جوشاند تا سبب از بین رفتن عوامل بیماری‌زا شود. در ایران اپیدمی‌های مختلف از بیماری‌های عفونی رخ داده است. در گذشته شیوع وبا در ایران تقریباً به صورت سالانه رخ می‌داد و در سال ۱۲۴۶ دکتر تولوزان پزشک مخصوص ناصرالدین شاه قاجار، برای جلوگیری از شیوع وبا لزوم قرنطینه در سرحدات را به دولت وقت ایران پیشنهاد داد. حدود صد سال پس از این پیشنهاد، اولین بار در سال ۱۳۴۴ در نتیجه اقدامات سازمان‌های بهداشتی کشور، ایران از خطر شیوع این بیماری رها گردید (۱۳، ۱۴).

در اپیدمی طاعون در غرب کشور در سال ۱۳۳۱، انستیتو پاستور ایران به ریاست دکتر بالتازار، پایگاهی تحقیقاتی بهداشتی در روستای اکنلو استان همدان (در مجاورت کانون‌های طاعون استان کردستان) تاسیس نمود و موفق به کنترل این بیماری در این منطقه از کشور شد. با شکل‌گیری این مرکز، تیم‌های انستیتو پاستور ایران علاوه بر طاعون به مطالعه بیماری‌های تولاومی و سایر بیماری‌های عفونی مهم

توصیه ترویجی

مهمترین عامل خطر شیوع پاندمی‌های جدید نوپدید و بازپدید زئونوز تغییرات آب و هوایی ناشی از گرم شدن زمین به ویژه در مناطق کمتر توسعه یافته است. افزایش دما سبب تکثیر پشه‌ها، کنه‌ها و سایر حشرات ناقل بیماری شده و با سازگاری با فصول مختلف به مناطق جدید وارد می‌شوند. همچنین با ذوب شدن یخچال‌های طبیعی و بروز سیل‌ها ممکن است انتقال عوامل بیماری‌زا از لاشه حیوانات به مناطق دیگر تسهیل شود. با توجه به اهمیت پیشگیری از این بیماری‌ها برای آگاهی بیشتر جهت کاهش شیوع آن‌ها در مقاطع زمانی مختلف راهکارهایی به تفصیل ارائه داده می‌شود.

حذف پاتوژن از مخزن(های) حیوانی، واکسیناسیون، درمان موارد بالینی، کنترل کک و کنه، آزمایش دوره‌ای برای انگل‌های روده‌ای یا سایر عوامل بیماری‌زا و سایر اقدامات کنترل بیماری‌ها در حیوانات اهلی می‌تواند از انسان در برابر عوامل بیماری‌زا محافظت کند. زئونوزهای منتقله از غذا اغلب با رعایت اصول بهداشتی مناسب در حین تهیه غذا، پختن همه غذاهای با منشأ حیوانی (از جمله بی‌مهرگان مانند نرم‌تنان و حلزون‌ها) در دمای ایمن و شستن مناسب سبزیجات می‌تواند کنترل شوند. شستن دست‌ها قبل از خوردن غذا از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. پرپوش‌ها را نمی‌توان با پختن از بین برد. بازرسی گوشت و حذف حیوانات بیمار تنها راه کاهش خطرات ناشی از این عوامل است.

روش‌های مدرن تصفیه آب، بسیاری از زئونوزهای موجود در آب را از بین می‌برد. در مواردی که چنین امکاناتی در دسترس نیست، آب آشامیدنی باید جوشانده و فیلتر شود، یا به شکل دیگری تصفیه شود تا عوامل بیماری‌زا از آن حذف شوند. از خوردن تصادفی آب دریاچه‌ها یا رودخانه‌ها باید اجتناب کرد.

در نمایشگاه‌ها، باغ‌وحش‌ها یا سایر محیط‌هایی که مردم ممکن است با حیوانات در تماس باشند، وسایل شستشو و ضد عفونی دست‌ها باید فراهم شود و از خوردن یا آشامیدن در این مکان‌ها باید خودداری شود.

اگر شخصی بخواهد که حیوان خانگی داشته باشد، دامپزشک می‌تواند به تصمیم‌گیری در انتخاب مناسب تا حد امکان کمک کند. موضوعات مورد بحث در انتخاب و نگهداری حیوانات خانگی، شامل خطرات ناشی از تغذیه با گوشت خام یا تخم مرغ، جلوگیری از خوردن زباله و مدفوع خواری در سگ‌ها و اهمیت کنترل کک و کنه است. حیوانات خانگی نباید آب غیر شرب از جمله آب دریاچه‌ها یا نهرها و آب کاسه توالت بنوشند. پنجه‌ها باید کوتاه نگه داشته شوند تا خطر خراش کاهش یابد و از بازی خشن منجر به گاز گرفتن یا خراشیدن باید اجتناب شود. باید به صاحبان حیوانات خانگی توصیه شود که از تماس مستقیم

مناسب و با توانمندی بالا اهمیت ویژه‌ای دارد که موسسه رازی در سال‌های گذشته با تولید واکسن‌های مورد نیاز برای پیشگیری از این بیماری‌ها نقش ویژه‌ای در ریشه‌کنی آنها داشته است.

کم توجهی به مسایل بهداشتی حیوانات به ویژه دام و طیور، جامعه را با خطر شیوع بیماری‌های مشترک تهدید می‌کند. لذا تامین ابزار و امکانات لازم جهت پیشگیری از شیوع بیماری‌های مشترک امری ضروری است و نیازمند همکاری تمام سازمان‌ها در کنترل آنها می‌باشد. گروهی از بیماری‌های مشترک سبب ایجاد ضرر و زیان اقتصادی شدید به انسان‌ها می‌شوند و درمان موثری برای برخی از بیماری‌های عفونی زئونوز نظیر هاری و جنون گاوی نیز وجود ندارد. برخی از بیماری‌های زئونوز از جمله آنفلوآنزای مرغی و خوکی، کووید-۱۹ و آبله میمون در سال‌های اخیر در ایران اهمیت زیادی پیدا کرده‌اند و انواع حیوانات اهلی، نیمه اهلی و وحشی و انواع حیواناتی که به عنوان حیوان خانگی نگهداری می‌شوند می‌توانند مخازن این نوع بیماری‌های عفونی مشترک باشند.

سالانه بیش از ۶۰۰ میلیون دُز واکسن برای واکسیناسیون دام‌های موجود در کشور علیه بیماری‌های مختلف عفونی مورد نیاز است که بیش از ۹۰ درصد آن در داخل کشور تولید می‌شود. نیاز کشور در بخش طیور نیز بیش از ۱۰ میلیارد دُز واکسن می‌باشد که بیش از ۳۰ درصد آن تولید داخل است. موسسه رازی به عنوان بزرگترین مرکز تولید واکسن در خاورمیانه با تولید انواع واکسن‌های دام، طیور و انسان در سال‌های گذشته در پیشگیری از بیماری‌های عفونی زئونوز از جمله بیماری کووید-۱۹ نقش کلیدی داشته است.

پس از همه‌گیری کووید-۱۹ در جهان، مطالعات گسترده‌ای برای پیشگیری و کنترل آن در کشورهای مختلف جهان انجام شد. این مطالعات اقدامات احتیاطی و استراتژی‌های کنترل کلی را از منظر مدیریت عملیات، فاصله‌گذاری اجتماعی، تمیز کردن و ضد عفونی کردن و حفاظت شخصی را پیشنهاد کرد. همچنین واکسن‌های متعددی توسط شرکت‌های واکسن‌سازی دنیا تولید شد. در ایران نیز از ابتدای شروع بیماری گروه‌های تحقیقاتی مختلف در زمینه تولید واکسن کووید-۱۹ تحقیقات را آغاز کردند. نتایج این تحقیقات تولید ۶ واکسن کووید-۱۹ در ایران شد. از این میان واکسن رازی کووید-۱۹، نخستین واکسن پروتئین نوترکیب تزریقی-استنشاقی، توسط موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی تولید شد که در کنار سایر واکسن‌ها نقش مهمی در کاهش شیوع بیماری کووید-۱۹ داشت.

برای بهبود گزارش‌دهی به موقع باید تشویق‌هایی در نظر گرفته شود. تمام زیان مالی کشاورزان خسارت دیده در اثر اجرای برنامه کنترل باید به شکلی مناسب جبران شود. در صورتی که دامداری‌هایی با پرورش چند نوع دام تشکیل شود و یا در اجرای برنامه‌های کنترل بیماری‌ها مانند واکنش‌های تغییراتی ایجاد شود باید تاثیرات منفی احتمالی این برنامه‌ها، اثر آن‌ها بر محیط زیست و گونه‌های حیوانات حیات وحش و همچنین اثر آنها بر سلامت مردم ارزیابی شود. در ارزیابی این نکات باید احتمال برخورد با خطر شیوع بیماری‌های نوپدید یا بازپدید زئونوز در نظر گرفته شود.

با توجه به تمام این مسائل و اهمیت بسیار زیاد بیماری‌های نوپدید و بازپدید که درصد بالایی از آنها جزو بیماری‌های زئونوز هستند لزوم توجه به آنها بسیار مهم است و این موضوع نشان می‌دهد که نه تنها اهمیت دامپزشکی کمتر از پزشکی نیست بلکه بسیاری از یافته‌های پزشکی در خصوص بیماری‌های مشترک از طریق تحقیق بر روی حیوانات حاصل می‌شود و بر این اساس، باید دامپزشکی نیز همچون پزشکی مورد توجه مسئولان قرار گیرد و لزوم توجه بیشتر به این حیطه اهمیت بسزایی دارد، به ویژه توجه به بحث پیشگیری، تشخیص، درمان و کنترل بیماری‌های دامی جهت جلوگیری از بروز پاندمی‌های جهانی بیماری‌های زئونوز نوپدید و بازپدید بسیار مهم است. یکی از موارد مهم و کلیدی انجام حمایت‌های مناسب و به موقع از مراکز تولیدکننده واکسن در سطح کشور می‌باشد که بایستی مورد توجه مسئولان قرار گیرد. چراکه تولید یا تهیه به موقع یک واکسن مناسب و توانمند به جهت پیشگیری بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید می‌تواند اثرهای بسیار شگرفی در جلوگیری از شیوع این گونه بیماری‌ها داشته باشد.

فهرست منابع

1. Piret J, Boivin G. Pandemics throughout history. *Frontiers in microbiology*. 2021;3594.
2. Morens DM, Fauci AS. Emerging pandemic diseases: how we got to COVID-19. *Cell*. 2020;182(5):1077-92.
3. Spellberg B. Dr. William H. Stewart: mistaken or maligned? *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(2):294-.
4. Tabish SA. Recent trends in emerging infectious diseases. *International journal of health sciences*. 2009;3(2).

با مدفوع خودداری کنند و همچنین هنگام دست زدن به حیوان خانگی، بهداشت را رعایت کنند. برای کاهش خطر ابتلا به توکسوپلاسموز، زباله‌های مربوط به آن‌ها باید هر روز، ترجیحاً توسط یکی از اعضای خانواده که نقص ایمنی نداشته باشد، تمیز شود. به طور مشابه، تمیز کردن آکواریوم‌ها خطر قرار گرفتن در معرض مایکوباکتریوم مارینوم را به همراه دارد و بهتر است توسط یک فرد بدون داشتن بیماری زمینه‌ای انجام شود. بازدیدهای منظم دامپزشک، همراه با غربالگری دوره‌ای برای انگل‌های روده و یا سایر پاتوژن‌های مشترک بین انسان و دام، برای همه حیوانات خانگی ضروری است. حیوانات خانگی که دچار اسهال یا بیماری‌های دیگر می‌شوند باید به سرعت برای تشخیص آورده شوند. هر حیوان خانگی جدید باید توسط دامپزشک معاینه و آزمایشات تکمیلی آن انجام شود تا اطمینان حاصل شود که حامل انگل‌های روده، کت‌ها، درماتوفیت‌ها یا سایر پاتوژن‌های مشترک بین انسان و دام نیست.

طی سال‌های اخیر بیماری‌های مشترک نوپدید و بازپدید مانند آنفلوآنزای پرندگان، آنفلوآنزای خوک و تب کریمه کنگو گسترش یافته که لازم است با تدابیر لازم همچون انجام برنامه‌های پیشگیرانه کشوری از گسترش این بیماری‌ها جلوگیری شود. مبارزه با بیماری‌های انگلی نقش بسیار مهمی در کنترل و جلوگیری از بیماری‌های دامی مانند زردی و نیز بیماری مشترک و نوپدید تب کریمه کنگو دارد. سازمان بهداشت جهانی، سازمان خواربار و کشاورزی ملل متحد و سازمان بهداشت جهانی حیوانات برای مقابله با بیماری‌های بازپدید و نوپدید توصیه‌های زیر را مطرح کرده‌اند:

کمیته‌هایی برای آمادگی و کنترل بیماری‌های مشترک در سطح منطقه و ملی تشکیل شود. این کمیته‌ها باید داده‌های مربوط به بیماری‌های انسان و حیوان را در سطح محلی و ملی جمع‌آوری کنند تا بتوانند بعد از شیوع همه‌گیری‌ها دستورات لازم را صادر کنند.

لازم است برای تامین ارتباط دائمی، همکاری و تهیه برنامه‌های کنترل، همواره بین وزارت خانه‌های جهاد کشاورزی و بهداشت ارتباط کاری پیوسته برقرار باشد.

هر کشوری باید کشاورزان، افرادی که در برنامه‌های بهداشتی دامپزشکی اشتغال دارند، کسانی که در سازمان‌های حیات وحش کار می‌کنند، کارکنان باغ وحش‌ها، و درمانگاه‌های محلی انسانی و حیوانی را در زمینه اهمیت گزارش کردن موارد بیماری‌های مهم آموزش دهد. تمام موارد مشکوک به بیماری‌های مشترک، از منابع پزشکی و یا دامپزشکی، باید در عرض ۲۴ ساعت به تمام مراکز مسئول گزارش شود.

5. Rahman M, Sobur M, Islam M, Ievy S, Hos-sain M, El Zowalaty ME, et al. Zoonotic diseases: etiology, impact, and control. *Microorganisms*. 2020;8(9):1405.
6. do Vale B, Lopes AP, Fontes MdC, Silvestre M, Cardoso L, Coelho AC. A Cross-Sectional Study of Knowledge on Ownership, Zoonoses and Practices among Pet Owners in Northern Portugal. *Animals*. 2021;11(12):3543.
7. Spahr C, Knauf-Witzens T, Vahlenkamp T, Ulrich RG, Johne R. Hepatitis E virus and related viruses in wild, domestic and zoo animals: A review. *Zoonoses and public health*. 2018;65(1):11-29.
8. Wong S, Lau S, Woo P, Yuen KY. Bats as a continuing source of emerging infections in humans. *Reviews in medical virology*. 2007;17(2):67-91.
9. Cupertino MC, Resende MB, Mayer NA, Carvalho LM, Siqueira-Batista R. Emerging and re-emerging human infectious diseases: A systematic review of the role of wild animals with a focus on public health impact. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2020;13(3):99.
10. Abebe GM. Emerging and re-emerging viral diseases: The case of coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int J Virol AIDS*. 2020;7:67.
11. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020.
12. [Available from: <https://covid19.who.int/>].
13. Lankarani KB, Alavian SM. Lessons learned from past cholera epidemics, interventions which are needed today. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013;18(8):630.
14. Afkhami AA. Disease and water supply: the case of cholera in 19th century Iran. *Yale School of Forestry and Environmental Studies Bulletin Series*. 1998;103.
15. Mostafavi E, Keypour M. History of plague research center of Pasteur Institute of Iran (1952-2016). *Journal of Research on History of Medicine*. 2017;6(3).
16. institute Rvr. Razi Institute over time. first edition ed. Qom: Maher publishing; 1394 autumn.





مروری بر اصول مدیریتی تجویز واکسن در دامپزشکی

سینا سلیمانی^{۱*}، افشین حاجی‌زاده^۲

۱- عضو هیات علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران
۲- محقق، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

*نویسنده مسئول: سینا سلیمانی s.soleimani@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱-۰۷-۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱-۰۹-۱۶

چکیده

یکی از مهمترین ارکان واکسیناسیون در دامپزشکی، نحوه صحیح تجویز واکسن می‌باشد، چرا که تجویز نامناسب باعث شکست برنامه واکسیناسیون و شیوع بیماری‌های عفونی می‌شود. بنابراین شناخت اصول مدیریتی تجویز واکسن و به کارگیری درست این روش‌ها بسیار حائز اهمیت می‌باشد. راه‌های تجویز واکسن بسیار متنوع و شامل تزریقی (زیر جلدی، داخل جلدی و داخل عضلانی)، ایجاد خراش در پوست (مثل واکسن اکتیما)، تجویز از راه دهان (خوراکی / آشامیدنی مثل واکسن کرم ریه در گاو)، کاشتن در زیر جلد، تلقیح به صورت قطره داخل چشم یا بینی (مثل واکسن IBR، بروسلوز و استریتوکوکوس ایکویی)، اسپری (تنفسی / مخاطی) و مالش بر روی پوست و مخاط می‌باشد. در این مقاله سعی شده است ضمن تشریح اصول مدیریتی تجویز واکسن در دام‌ها، نکات قابل توجه و مهم این حوزه بیان شده، تا بتوان با آموزش صحیح این موضوع، از شکست واکسیناسیون در کنترل بیماری‌های عفونی جلوگیری نمود.

واژگان کلیدی

واکسیناسیون، سرسوزن، دامپزشکی

بیان مساله و اهمیت موضوع

پرورش متراکم دام و طیور (به علت نیاز روز افزون به تامین پروتئین)، یکی از عوامل گسترش بیماری‌های مختلف عفونی از جمله بیماری‌های باکتریایی، ویروسی و انگلی است. لذا آگاهی از مسائل مختلف امنیت زیستی، رعایت مقررات و ضوابط بهداشتی و استفاده از تکنیک‌های روز، از جمله عواملی هستند که می‌توانند به عنوان ابزاری برای پیشگیری از این بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرند. واکسیناسیون یکی از مهمترین ارکان پیشگیری و کنترل بیماری‌های عفونی به ویژه بیماری‌های ویروسی و باکتریایی در صنعت پرورش دام و طیور می‌باشد.

کلمه واکسن از اصطلاح لاتین "vacca" به معنی گاو گرفته شده است (اولین بار توسط ادوارد جرنر برای توصیف تلقیح انسان با ویروس آبله گاو برای محافظت انسان در برابر ویروس آبله به کار برده شد) (۳).

واکسن بیماری تب‌برفکی (FMD) جزو اولین واکسن‌های دامپزشکی بود که در اواخر قرن نوزدهم ساخته شد. به لطف اکتشافات محققانی مانند Vallée، Waldmann، Capstick و Frenkel، تولید واکسن FMD در مقیاس صنعتی از سال ۱۹۵۰ به بعد آغاز و امکان واکسیناسیون فراهم گشت.

دستاوردها

نحوه تجویز واکسن و استفاده از اصول مدیریتی تجویز واکسن در دامپزشکی بسیار حائز اهمیت است (۴، ۳) به طوری که یکی از مهم‌ترین دلایل شکست واکسیناسیون، تجویز نامناسب واکسن‌ها می‌باشد (۱).

راه تجویز واکسن بر اساس سن، نوع و حدت بیماری، نوع واکسن، میزان هزینه و توصیه سازندگان واکسن انتخاب می‌شود بی‌شک تجویز واکسن از راهی که مسیر معمول ورود میکروب پاتوژن به بدن است (مثلا اسپری واکسن به بینی در بیماری‌های تنفسی)، باعث ایجاد ایمنی سریع و موثر به طور موضعی و سیستمیک خواهد شد. با این حال این روش تنها در مورد برخی واکسن‌ها صادق است. برای تجویز واکسن از روش‌های زیر استفاده می‌شود (۲):

- ۱- تجویز از راه تزریق (زیر جلدی، داخل جلدی، داخل عضلانی و داخل صفاقی)
- ۲- ایجاد خراش در پوست (مثل واکسن اکتیما)
- ۳- تجویز از راه دهان (خوراکی / آشامیدنی - مثل واکسن کرم ریه در گاو)
- ۴- کاشتن در زیر جلد
- ۵- تلقیح به صورت قطره داخل چشم یا بینی (مثل واکسن IBR، بروسولوز و استرپتوکوکوس ایکویی)
- ۶- اسپری (از طریق تنفسی / مخاطی)

۷- مالش بر روی پوست و مخاط

با توجه به اینکه یکی از مهمترین روش‌های تجویز واکسن در دامپزشکی، روش تزریق واکسن می‌باشد، لذا استفاده از ابزارهای مناسب و به کارگیری تکنیک‌های صحیح تزریق در اثرگذاری واکسن بسیار مهم می‌باشد (۲).

وسایل و ابزار مختلف برای انجام واکسیناسیون

تزریقی

- فلاسک، آیس پک و یا تانک ازت
 - ظرف جمع آوری وسایل تیز و آلوده
 - سر سوزن (با اندازه های مختلف)
 - سرنگ اتوماتیک (یک بار مصرف برای برخی دام ها) همراه با لوازم یدکی
 - واکسن و حلال به میزان لازم
 - پنبه و محلول‌های ضد عفونی کننده
 - جعبه کمک‌های اولیه
 - آدرنالین و آنتی‌هیستامین
 - لباس سرهم، کفش، کلاه، ماسک، دستکش و عینک
 - خودکار و فرم‌های مربوطه جهت ثبت عملیات واکسیناسیون
- فلاسک و آیس پک:** به هنگام حمل و نقل واکسن، باید زنجیره سرد حفظ شود. برای حفظ زنجیره سرد باید از خودروهای یخچال‌دار و نیز فلاسک حاوی آیس پک استفاده کنید (تصویر شماره ۱). در صورت نبود این فلاسک‌ها و استفاده از یخ معمولی، به منظور جلوگیری از آلودگی دهانه واکسن و پاره شدن برچسب (ناشی از آب حاصل از ذوب شدن یخ)، می‌توانید واکسن‌ها را داخل یک کیسه نایلونی در داخل یخ قرار دهید. همچنین برای بعضی از واکسن‌ها نیاز به استفاده از تانک ازت می‌باشد. در زمان استفاده از تانک ازت موارد احتیاطات مربوطه (از جمله استفاده از دستکش و عینک و همچنین جلوگیری از پاشش ازت مایع به اطراف) باید مد نظر قرار گیرد. (۲، ۵).

ظرف جمع آوری وسایل تیز و آلوده: رعایت الزامات ایمنی زیستی به هنگام واکسیناسیون بسیار مهم و ضروری است. از این رو هرگز سرسوزن، سرنگ و ویال‌های خالی یا نیمه پر را در فضای باز و محوطه دامداری رها نکنید (به خصوص که برخی واکسن‌ها از سویه زنده تخفیف حدت یافته تهیه شده‌اند) چرا که علاوه بر داشتن عوارض زیست محیطی باعث بروز بیماری‌هایی مثل TRP می‌گردد. از این رو هر اکیپ واکسیناتور باید دارای ظرف مخصوص و مناسب برای جمع آوری ویال واکسن‌ها، سرسوزن و دیگر مواد آلوده و تیز باشد (تصویر شماره ۲). همچنین واکسیناتورها باید در هنگام واکسیناسیون از انتشار عوامل بیماری‌زا مثل بروسولوز و یا عوامل بیماری‌زای زنده مثل آبله، اکتیما و لمپی اسکین جلوگیری نمایند (۲، ۵).



تصویر شماره ۱- فلاسک و آیس پک.



تصویر شماره ۲- ظرف جمع‌آوری وسایل تیز.

و خمیدگی آن بیشتر است. در حالت کلی برای تزریق عضلانی در دام، بسته به گونه و جثه، از سرسوزن به طول ۱/۵-۲ سانتی‌متر و برای تزریق زیرجلدی، از سرسوزن به طول ۱/۵-۱ سانتی‌متر استفاده می‌شود. قطر سر سوزن باید بر اساس گونه و جثه دام، کلفتی پوست، حجم تزریق و ویسکوزیته مایع تزریقی، انتخاب گردد. معمولاً برای واکسیناسیون گاو و اسب از سرسوزن شماره ۱۶ و برای واکسیناسیون گوسفند و بز از سرسوزن شماره ۱۸ استفاده می‌شود (۵، ۲ و ۶).

به ازای واکسیناسیون هر ۲۰-۱۵ راس گوسفند و ۱۵-۱۰ راس گاو یا اسب، سرسوزن‌ها باید تعویض گردند تا احتمال آلودگی، کندشدن، خمیدگی یا شکستگی آن کاهش یابد (عدم تعویض سر سوزن منجر به انتقال بیماری، عفونت، جراحت و آبه ناشی از آلودگی باکتریایی در بین دام‌ها

ویال‌های خالی یا نیمه پر واکسن و تجهیزات تزریقی به عنوان زباله آلوده قلمداد شده و دارای خطرات زیست محیطی هستند. لذا برای جمع‌آوری و معدوم سازی، ابتدا باید آن‌ها را اتوکلاو کرده، سپس بر اساس دستورالعمل سازمان دامپزشکی کشور اقدام گردد. با توجه به این که جنس ویال برخی از واکسن‌ها شیشه‌ای است، احتیاط لازم در خصوص عدم شکستگی و آسیب زدن به سلامت فرد و محیط زیست باید به عمل آید.

سرسوزن: بسته به سن، جثه (وزن)، راه مصرف و ویسکوزیته واکسن، از سرسوزن با سایز مناسب، سر راست و نوک تیز استفاده نمایید (جدول شماره ۱). طول سرسوزن باید متناسب با جثه دام، کلفتی پوست و راه تزریق انتخاب گردد. هر چه طول سرسوزن بیشتر باشد احتمال شکستگی

جدول شماره ۱- نحوه انتخاب سرسوزن در گاو (۲).

| راه تزریق | | | | | | انتخاب سرسوزن با در نظر گرفتن عوامل مختلف در گاو | گرانروی واکسن |
|--------------------|---------|-------|--------------------|---------|-------|--|---------------|
| عضلانی | | | زیر جلدی | | | | |
| اندازه سرسوزن | | | | | | | |
| ۲/۵ تا ۴ سانتی متر | | | ۱/۵ تا ۲ سانتی متر | | | | |
| وزن دام (کیلوگرم) | | | | | | | |
| > ۳۵۰ | ۱۵۰-۳۵۰ | < ۱۵۰ | > ۳۵۰ | ۱۵۰-۳۵۰ | < ۱۵۰ | آبکی | |
| قطر سرسوزن (Gauge) | | | | | | | |
| ۱۸-۱۶ | ۱۸-۱۶ | ۲۰-۱۸ | ۱۶ | ۱۸-۱۶ | ۱۸ | غلیظ | |
| ۱۶ | ۱۶ | ۱۸ | ۱۶ | ۱۸-۱۶ | ۱۸-۱۶ | | |

فریزر و قبل از استفاده، اجازه دهید تا سرنگ با محیط هم دما شود. همیشه قبل از واکسیناسیون، از صحت و دقت عملکرد سرنگ اطمینان حاصل کرده، آن را کالیبره نمایید. قبل از هر بار استفاده، ۳-۵ بار آب مقطر استریل و داغ را به داخل آن کشیده و خالی نموده و پس از سرد شدن سرنگ، واکسیناسیون را شروع نمایید (دقت نمایید در شلنگ و محفظه سرنگ آب باقی نمانده باشد). توصیه می شود برای هر یک از واکسن های کشته و یا زنده، از سرنگ های جداگانه استفاده شود (۲، ۵).

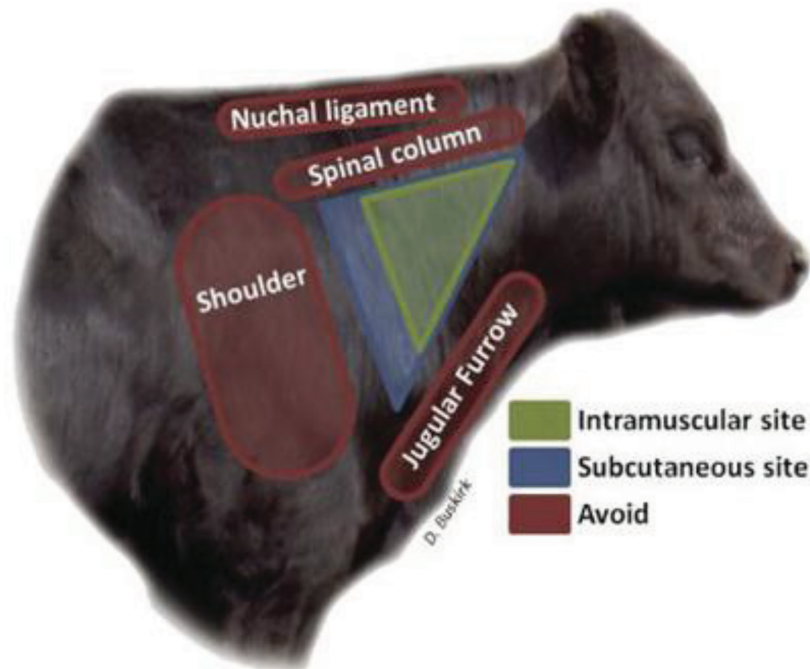
نواحی مناسب تزریق واکسن در دام

برای تزریق واکسن به دامها باید در پیدا نمودن نقطه مناسب محل تزریق دقت لازم را داشته باشید. حتما محل واکسیناسیون دام را تمیز و خشک نمایید. به دلیل احتمال انتقال باکتری ها و میکروبها به بدن دام، هرگز به دام های خیس و گل آلود واکسن تزریق نکنید. به هنگام مصرف واکسن های زنده تخفیف حدت یافته، به شرطی که محل تزریق خیس و گل آلود نباشد، نیازی به ضدعفونی محل نیست. در غیر این صورت اجازه دهید الکل به طور کامل تبخیر شود. ایمنوژن های موجود در واکسن باید به طور تدریجی و آرام آزاد شوند تا هم سیستم ایمنی را به تدریج تحریک نمایند و هم اثر تحریکی به طور آنی از بین نرود. از این رو اکثر واکسن ها باید در محلی تزریق شوند که خون رسانی مناسب داشته و ترجیحا نزدیک به غده لنفی باشد. از طرفی کمترین آسیب را به گوشت و پوست وارد کرده و در عین حال خطر ساز نباشد. البته بسته به نوع واکسن، رهیافت های دیگر نیز برای واکسیناسیون قابل استفاده هستند (مثلا روی دنده ها و پشت کتف برای تزریق زیر جلدی و کپل و ران برای تزریق عضلانی) ولی به علت ایجاد آسیب

می گردد) برای جلوگیری از آلودگی ویال واکسن، همیشه از سرسوزن استریل مجزا برای کشیدن واکسن استفاده کرده، هرگز سرسوزن تزریقی را وارد ویال واکسن ننمایید. در تزریق زیر جلدی، سرسوزن را با احتیاط وارد بدن دام نموده و سعی کنید تزریق به صورت اریب و رو به پایین باشد. هرگز سرسوزن استفاده شده در یک دامداری را برای دامداری دیگر به کار نبرید.

سرنگ اتوماتیک: محفظه داخلی سرنگ اتوماتیک و شلنگ و ضمایم مربوط به آن، پس از هر بار مصرف باید شسته شده، ضدعفونی و تمیز گردد. برای ضدعفونی و تمیز کردن محفظه داخلی سرنگ هرگز از مواد ضدعفونی کننده استفاده نکنید (به خصوص سرنگی که برای تزریق واکسن های زنده تخفیف حدت یافته به کار می رود) و تنها سطوح خارجی سرنگ را با آب و صابون بشویید. تمام قطعات داخلی سرنگ را جدا کرده، با آب مقطر استریل و داغ (بیش از ۷۰ درجه سانتی گراد) شسته، تمیز نمایید و آن ها را به مدت ۳۰ دقیقه در آب جوش قرار دهید. سپس به قطعات لاستیکی کمی روغن مایع تازه بچکانید تا حالت لغزندگی خود را حفظ نماید. قطعات را قبل از سرد شدن سرهم نموده و با فشردن ماشه تزریق، حداقل ۳-۵ بار آب مقطر داغ را در داخل شلنگ و محفظه سرنگ پر و خالی نمایید.

پس از شستشو، سرنگ را کاملا خشک نمایید به طوری که آب در داخل آن باقی نماند. سرنگ باید در محل خشک و عاری از گرد و غبار نگهداری شود. از این رو سرنگ و سرسوزن ها را در داخل کیف زیپ دار مخصوص گذاشته و در صورت امکان، آن را داخل فریزر نگهداری نمایید. این اقدام از رشد قارچ و کپک در داخل سرنگ جلوگیری می کند. البته پس از خارج کردن آن از



تصویر شماره ۳- محل‌های مناسب تزریق واکسن از راه زیر جلدی و عضلانی.

با زاویه ۴۵ درجه به زیر پوست وارد می‌کند. سرعت عمل این روش بالا است ولی دقت عمل آن به دلیل احتمال تزریق به عضله، پایین است. از این رو به تبحر و تمرین فراوان نیاز دارد (تصویر شماره ۵).

۳- تزریق داخل جلدی و ایجاد خراش: روش کار بدین ترتیب است که سر سوزن با زاویه ۱۵ درجه و به میزان ۲ تا ۳ میلی‌متر داخل درم شده و واکسن به آرامی تزریق می‌شود. در روش ایجاد خراش نیز واکسن به وسیله اپلیکاتور و با



تصویر شماره ۴- روش تزریق زیر جلدی با ایجاد خیمه.

و اثرات نامطلوب بر روی کیفیت گوشت و پوست، توصیه نمی‌شوند. از سال ۱۹۹۵، طبق توصیه انجمن ناظر بر کیفیت گوشت گاو، بهترین راه برای واکسن‌های تزریقی، ناحیه گردن تعیین گردیده است (۶، ۵، ۲ و ۷).

روش‌های تزریق واکسن در دامپزشکی

(تصویر شماره ۶)

تزریق واکسن در دامپزشکی به روش‌های زیر انجام می‌شود (۵، ۶ و ۷):

۱- تزریق داخل عضلانی: تزریقات عضلانی را در ناحیه‌ای که گوشت آن ارزش کمتری دارد، انجام دهید. در این روش سر سوزن با زاویه ۹۰ درجه وارد بدن می‌شود. برای اکثر گونه‌ها این ناحیه گردن و جلوی شانه می‌باشد (تصویر شماره ۳).

۲- تزریق زیر جلدی: در این روش، برای وارد کردن سر سوزن به ۲ روش زیر اقدام می‌شود:

الف) روش تزریق با ایجاد خیمه: در این روش تکنسین پوست محل تزریق را با انگشتان گرفته و رو به بالا می‌کشد، در نتیجه حالتی خیمه مانند ایجاد می‌شود، سپس سر سوزن را با دقت و اطمینان بیشتری به زیر پوست هدایت می‌کند (تصویر شماره ۴). سرعت عمل این روش کم ولی دقت عمل آن بالا است.

ب) روش تزریق با زاویه: در این روش تکنسین سر سوزن را

۳- از قبل البسه و کفش‌های تمیز و لوازم استریل مورد نیاز برای تزریق واکسن (سرنگ و سر سوزن) را به تعداد مورد نیاز آماده نمایید.

۴- واکسن مورد مصرف را صرفاً از مراجع معتبر تهیه کرده، تا زمان مصرف، به دور از نور خورشید و در زنجیره سرد بر اساس بروشور سازنده واکسن نگهداری نمایید.

۵- از مصرف واکسن‌های تاریخ گذشته خودداری کنید.

۶- پیش از اقدام به واکسیناسیون، با کنترل موارد زیر، شرایط مناسب برای تجویز واکسن را ارزیابی و تصمیم مقتضی اتخاذ نمایید:

سلامت دام‌ها (عدم ابتلا به بیماری و عدم لاغری)، سن، تعداد و تنوع گونه‌های دامی، وضعیت آبستنی دام‌ها، وجود استرس، میزان تراکم و جدا بودن دام‌ها از نظر جنس، سن، آبستنی و رعایت الزامات قرنطینه، وجود امکانات مناسب برای مقید کردن دام / تراوا، سابقه بروز ازدیاد حساسیت در واکسیناسیون‌های قبلی، تیز و سر راست بودن سرسوزن‌ها و کالیبره بودن سرنگ‌های اتوماتیک، مصرف آنتی‌بیوتیک یا داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی و خیس نبودن بدن دام‌ها.

۷- واکسن‌ها را در شرایط مناسب نگهداری و حمل و نقل نمایید:

- برای جلوگیری از مخلوط شدن و بروز اشتباه در انتخاب، واکسن‌های مختلف باید جدا از هم چیده و نگهداری شوند.

- در سردخانه نگهداری واکسن، هرگز مواد و داروهای دیگر را قرار ندهید و یا آن‌ها را کاملاً جدا و متمایز از هم نگهداری نمایید.

- چپش واکسن‌ها در سردخانه باید به گونه‌ای باشد که

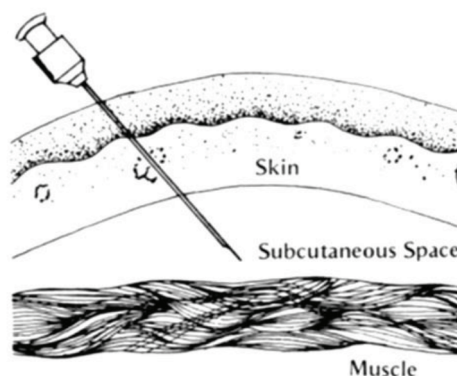


FIGURE 6

تصویر شماره ۵- روش تزریق زیرجلدی با زاویه.

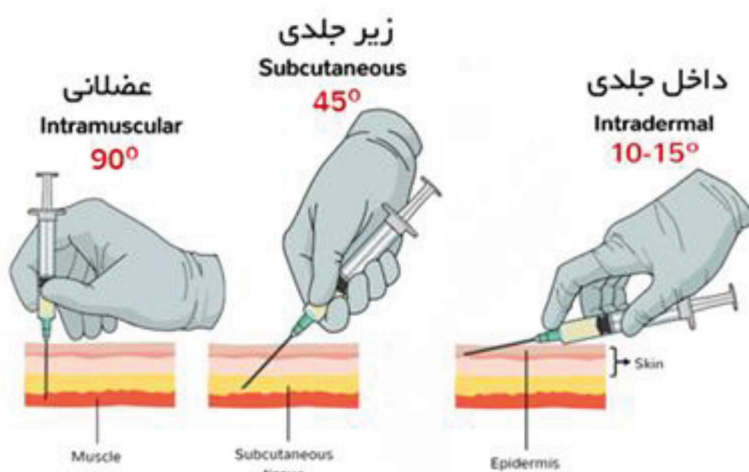
ایجاد خراش بر روی قسمت نازک پوست پای دام تلقیح می‌شود.

توصیه ترویجی

توصیه‌های قبل از واکسیناسیون (۲، ۵، ۸، ۹، ۱۰ و ۱۱).

۱- اکثر بیماری‌ها در سنین، شرایط و فصول خاص بروز می‌کنند لذا آشنایی با آن‌ها و انتخاب زمان مناسب از نظر تجویز واکسن، دز یادآور و توالی بین دو واکسن، ضروری است. زمان مناسب برای واکسینه نمودن گوسفند معمولاً بعد از پشم چینی گوسفندان می‌باشد.

۲- یکی دو روز قبل از انجام واکسیناسیون، دامداران منطقه مورد نظر را در جریان امر قرار داده و هماهنگی لازم را به عمل آورید.



تصویر شماره ۶- روش های تزریق.



تا محتویات آن کاملاً یکنواخت گردد. در حین مصرف نیز، بطری/ویال واکسن را هر چند وقت یکبار سر و ته نمایید تا یکنواختی آن همچنان حفظ شود، در غیر این صورت به دلیل عدم یکنواختی آنتی‌ژن موجود در دزهای تزریقی، ایمنی مناسب در گله ایجاد نمی‌شود (به یاد داشته باشید که عمل سر و ته کردن نباید شدید باشد چون با ایجاد حباب و کف، دز تزریقی کمتر شده، امکان اکسیداسیون واکسن و بروز درد موضعی بیشتر می‌شود).

۲- به یاد داشته باشید که واکسن‌های تزریقی دام معمولاً از راه زیرجلدی، در برخی موارد عضلانی و به ندرت داخل جلدی تجویز شده و هرگز نباید به ورید تزریق شوند.

۳- همیشه از محکم بودن اتصال سرسوزن به سرنگ اطمینان حاصل نمایید.

۴- به هنگام واکسیناسیون، کاملاً مراقب باشید تا از تزریق سهوی واکسن به بدن خود (به خصوص واکسن بروسلوز) جلوگیری نمایید. در غیر این صورت، موضع را به خوبی با آب و صابون شسته و در صورت لزوم به پزشک مراجعه نمایید.

۵- تمیز بودن، عدم خیس و گل‌آلود بودن و سلامت محل تزریق را کنترل کنید.

۶- پیش از مهار نمودن کافی، هرگز دام را واکسینه ننمایید چون به علت حرکات ناگهانی یا باعث آسیب دیدگی خود و واکسیناتور شده و یا باعث عدم تزریق مناسب واکسن می‌گردد. در ضمن به منظور جلوگیری از اشاعه برخی بیماری‌ها، برای مهار دام تا حد ممکن از تماس دست با بینی و دهان دام خودداری کنید.

۷- واکسن را به اندازه دز توصیه شده تزریق کنید، مصرف بیش از دز توصیه شده نه تنها بر میزان ایمنی موثر نیست بلکه ممکن است باعث بروز عوارض ناخواسته، صرف هزینه بیشتر و احتمالاً سرکوب ایمنی (شکست واکسیناسیون) شود.

مصرف کمتر از دز توصیه شده نیز ممکن است علاوه بر عدم ایجاد ایمنی لازم، باعث ایجاد تحمل در سیستم ایمنی گردد.

۸- به منظور سهولت ثبت و نگهداری اطلاعات، کاهش احتمال تکثیر و انتقال عامل عفونی در گله و ایجاد حفاظت غیر مستقیم برای دام‌هایی که پاسخ ضعیف به واکسیناسیون می‌دهند و در نتیجه بهبود سطح ایمنی گله، تمامی دام‌های گله یا منطقه مورد نظر (با در نظر گرفتن سن، آبستنی، بیماری و غیره) را در همان روز واکسینه کرده، از پراکنده کاری و اهمال کاری پرهیز نمایید.

توصیه‌های بعد از واکسیناسیون

۱- نوع واکسن و تاریخ واکسیناسیون را در دفترچه بهداشتی دام ثبت کنید (دفترچه ثبت رکورد واکسیناسیون حداقل باید ۵ سال نگهداری شود حتی اگر در طی آن مدت دام مرده یا کشتار شده باشد) و حتماً از علامت گذاری‌های مخصوص

واکسن‌های جدید (با تاریخ مصرف طولانی) در پشت واکسن‌های قدیمی (با تاریخ مصرف کوتاه) قرار گیرند.

- واکسن‌ها باید همواره به دور از نور خورشید و در اکثر موارد در دمای ۸- تا ۲۰ درجه سانتی‌گراد (زنجیره سرد) نگهداری شوند.

- برخی از واکسن‌ها شرایط ویژه‌ای برای نگهداری طولانی مدت لازم دارند، مثلاً واکسن تیلریوز در ازت مایع و واکسن طاعون گاوی در فریزر نگهداری می‌شوند.

- واکسن‌ها را در فضای میانه یخچال نگهداری کرده، هرگز آن‌ها را در طبقات درب (به علت تغییرات ناگهانی دما) و یا در نزدیک کویل یخچال قرار ندهید (به علت احتمال یخ زدگی).

- در داخل یخچال، بطری‌های پلاستیکی حاوی آب یا آیس پک قرار دهید تا در موقع قطع برق، شوک حرارتی ناگهانی رخ ندهد. دقت نمایید که تغییرات دمایی سردخانه شدید نباشد. در صورت قطع برق، یخچال‌های آشپزخانه با ظرفیت ۲۴-۲۰ فوت مکعب، به شرط عدم باز کردن درب یخچال، ۶-۹ ساعت قادر به حفظ دما هستند. با این حال، در صورت طولانی شدن زمان قطعی برق، باید واکسن‌ها را به فلاسک (جعبه‌های کائوچو) محتوی آیس پک منتقل کرد.

- برای گردش هوا در بین ویال‌های واکسن، سینی طبقات باید مشبک بوده و هرگز آن را نپوشانید.

- حداکثر از دو سوم حجم یخچال استفاده کرده و ویال‌ها را با کمی فاصله بچینید.

- به منظور کنترل دما در سردخانه، از ترموگراف دیجیتال استفاده کنید و یا چند دماسنج حداقل و حداکثر در نقاط مختلف آن قرار داده، دما و نحوه گردش هوا را حداقل دو بار در روز کنترل و ثبت نمایید.

- دمای اتاقی که یخچال در آن قرار دارد باید ۲۴-۱۲ درجه سانتی‌گراد باشد.

۸- در هنگام تحویل واکسن و قبل از تزریق، کلیه مشخصات فنی واکسن از قبیل نوع واکسن، شماره بچ، تاریخ انقضا، فرم واکسن، نام شرکت سازنده چک شود و در دفتر مرکز واکسیناسیون و دفتر فارم ثبت گردد.

۹- مسیر حرکت واکسن باید یک طرفه باشد بنابراین واکسن باید به اندازه نیاز به فارم برده شود.

۱۰- حلال، همانند واکسن دارای شرایط نگهداری خاص بوده و بایستی بر اساس توصیه شرکت سازنده اقدام نمود.

۱۱- قبل از واکسیناسیون از کالیبره بودن سرنگ‌ها اطمینان حاصل کنید.

۱۲- در هنگام ورود به دامداری، به ویژه در زمان بروز اپیدمی‌ها، اصول امنیت زیستی را رعایت کنید.

توصیه‌های حین واکسیناسیون

۱- در شروع کار، بطری/ویال واکسن را به خوبی هم بزنید

tion of Vaccines in Animals. Last full review/revision Jul 2020 | Content last modified Jul 2020.

6. Valeria A. Sander, Edwin F. Sánchez López, Luisa Mendoza Morales, Victor A. Ramos Duarte, Mariana G. Corigliano and Marina Clemente. Use of Veterinary Vaccines for Livestock as a Strategy to Control Foodborne Parasitic Diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 26 June 2020. Sec. Clinical Microbiology.

7. James A Roth. Veterinary Vaccines and Their Importance to Animal Health and Public Health. *Procedia in Vaccinology*, Volume 5, 2011, Pages 127-136.

8. Virginia Aida, Vasilis C. Pliasis^{1,2}, Peter J. Neasham^{1,2}, J. Fletcher North^{1,2}, Kirklin L. McWhorter^{1,3}, Sheniqua R. Glover^{1,2} and Constantin S. Kyriakis. Novel Vaccine Technologies in Veterinary Medicine: A Herald to Human Medicine Vaccines. *Front. Vet. Sci.*, 15 April 2021. Sec. Veterinary Infectious Diseases.

9. Daniella Calderon-Nieva, Kalhari Bandara Goonewardene, Susantha Gomis, Marianna Foldvari. Veterinary vaccine nanotechnology: pulmonary and nasal delivery in livestock animals. *Drug Deliv Transl Res.* 2017;7(4):558-570.

10. Sérgio Jorge Odir Antônio Dellagoštin. The development of veterinary vaccines: a review of traditional methods and modern biotechnology approaches. *Biotechnology Research and Innovation*. Volume 1, Issue 1, January–December 2017, Pages 6-13.

11. Sunil Thomas, Ann Abraham, Alina Rodríguez-Mallon, Sasimanas Unajak & John P. Bannantine. Challenges in Veterinary Vaccine Development. *Vaccine Design* pp 3–34.



واکسن‌های مختلف که نشانه تایید انجام واکسیناسیون است (در صورت لزوم و درخواست دامپزشکی)، استفاده کنید.

۲- مشخصات دام‌هایی که به هر دلیلی واکسینه نشده‌اند، در دفتر فارم ثبت گردد.

۳- اطلاعات عملیات واکسیناسیون در سامانه مراقبت در مرکز واکسیناسیون ثبت گردد.

۴- توصیه‌های لازم برای مراقبت عوارض پس از واکسیناسیون به دامدار و مدیر سلامت فارم داده شود.

۵- در صورت بروز هرگونه عوارض پس از واکسیناسیون، ضمن ثبت گزارش عارضه در سامانه مرکز واکسیناسیون به اداره دامپزشکی اطلاع‌رسانی گردد.

۶- ضمن شستشوی وسایل و دست‌ها با آب و صابون و در هنگام خروج از دامداری ضوابط امنیت زیستی مراعات گردد.

۷- برای گرفتن نتیجه بهتر از واکسیناسیون، توصیه‌های لازم در مورد کنترل استرس‌ها و استفاده از تغذیه مناسب داده شود.

۸- فاصله زمانی بین تجویز دو واکسن مختلف و نیز تکرار واکسیناسیون (دز یادآور) در فاصله زمانی توصیه شده را رعایت کنید.

۹- ویال‌های نیمه پر نباید ذخیره‌سازی شده و مجدداً مورد استفاده قرار گیرند.

۱۰- هرگز واکسن مازادی را که داخل سرنگ باقی مانده، به داخل ویال بازنگردانید.

۱۱- ویال، سرسوزن و تمامی مواد مصرفی را به دقت جمع‌آوری و در ظرف‌های مخصوص به خود قرار دهید.

فهرست منابع

۱- سینا سلیمانی، واکسن و واکسیناسیون در پزشکی، انتشارات موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، ۱۳۹۴.

۲- افشین حاجی‌زاده، راهنمای واکسن و واکسیناسیون در دام، انتشارات موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، ۱۳۹۱.

3. Els N. T. Meeusen, John Walker, Andrew Peters, Paul-Pierre Pastoret and Gregers Jungersen. Current Status of Veterinary Vaccines. *Clinical Microbiology Reviews*, 2007, p. 489–510.

4. M. Lombard (1), P.-P. Pastoret (2) & A.-M. Moulin. A brief history of vaccines and vaccination. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2007, 26 (1), 29-48.

5. Ian Tizard, Department of Veterinary Pathobiology, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Texas A&M University. Administration



بیماری آبله میمون، عاملی بالقوه در بیوتروریسم

مجتبی نوفلی*^۱

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

*نویسنده مسئول: مجتبی نوفلی M.@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱-۰۸-۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱-۱۰-۲۰

چکیده

"بیوتروریسم" و یا "زیست وحشت پراکنی یا زیست دهشت‌زایی" به معنی رهاسازی عمدی عوامل زیستی (بیولوژیک) بیماری‌زا مثل باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها، حشرات و یا سموم به شکل طبیعی یا دست‌کاری شده در محیط به منظور کشتن، تهدید و یا ترساندن و یا فلج نمودن زندگی افراد (شهروندان)، حیوانات و دیگر موجودات زنده است (۱). به عبارتی بیوتروریسم نوعی جنگ با استفاده از عوامل زیستی است (Biological warfare/Biowarfare). اگرچه تاریخچه بیوتروریسم به ۷۰۰ سال قبل از میلاد مسیح برمی‌گردد، با این حال اسناد موجود، به اواسط قرن نوزدهم اشاره دارند. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) عوامل بیوتروریسم را در سه گروه A, B, و C دسته‌بندی کرده‌است. گروه A، شامل عوامل خطر برای امنیت ملی هستند که می‌توانند به راحتی منتقل و منتشر شده و موجب مرگ و میر بالایی گردند. عوامل این گروه وحشت عمومی را برمی‌انگیزند و نیاز به اقدامات خاص برای آمادگی جهت حفظ بهداشت عمومی دارند. گروه B، شامل عواملی هستند که با وجود انتقال نسبتاً آسان، میزان مرگ و میر پایینی دارند. گروه C، شامل پاتوژن‌های نوظهوری هستند که برای انتشار جمعی مهندسی شده‌اند که از خصوصیات آنها می‌توان به در دسترس بودن، آسانی تولید و انتشار، نرخ بالای مرگ و میر و نیز توانایی ایجاد اثرات شدید بر سلامت نام برد. با توجه به بروز بیماری آبله میمون در سال ۲۰۲۲ میلادی در جهان و به منظور آگاهی از نقش آن در بیوتروریسم، این مقاله تهیه گردیده است.

واژگان کلیدی

بیوتروریسم، آبله میمون، واکسن

بیان مسئله و اهمیت موضوع

بیوتروریسم به معنی انتشار عمدی عوامل بیولوژیکی شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، حشرات، قارچ‌ها و یا سموم به منظور ایجاد بیماری یا معدوم‌سازی انسان، دام و یا گیاهان است. این عوامل ممکن است به شکل طبیعی بوده و یا توسط انسان دست‌کاری شده باشند. هدف از بیوتروریسم بستگی به نیت عامل انجام دهنده آن دارد ولی استفاده از بیوتروریسم به عنوان سلاح، به منظور رسیدن به اهداف نظامی و اجتماعی زیر است.

الف) اهداف نظامی

- بیمار کردن، ناتوان‌سازی، کاهش کارایی و تحمیل تلفات سریع
- هدر دادن انرژی و توان دشمن در جهت کنترل اپیدمی ناشی از بیماری
- اختلال در برنامه‌ریزی و اجرای ماموریت‌های نظامی
- ایجاد رعب و وحشت در نیروهای نظامی

ب) اهداف اجتماعی

- ناتوان‌سازی و تلفات انسانی، دامی و نابودی گیاهان
 - اختلال در نظام اجتماعی
 - اختلال در نظام اقتصادی
 - تغییر در اکوسیستم
 - ایجاد رعب و وحشت و نارضایتی اجتماعی
- اگرچه تاریخچه بیوتروریسم به ۷۰۰ سال قبل از میلاد مسیح (آلوده کردن آب آشامیدنی با اجساد) بر می‌گردد، ولی اصطلاح بیوتروریسم نوین به سال‌های جنگ جهانی اول و دوم، کشورهای زیادی برنامه‌های تحقیقاتی بر روی توسعه سلاح‌های بیولوژیکی به راه انداختند. "آنتون دیلگر (Anton Dilger) پزشک آمریکایی-آلمانی، در سال ۱۹۱۵ به ایالات متحده اعزام گردید که حامل کشت‌هایی از مسموم و سیاه زخم (بیماری‌های بدخیم اسب و قاطر) بود. وی با راه‌اندازی یک آزمایشگاه در خانه‌اش در مرلیند و با کار روزانه در لنگرگاه‌ها در بالتیمور، اسب‌ها را در حالی که برای انتقال به انگلستان منتظر بودند، به مسموم آلوده می‌کرد. دیلگر زمانی که مورد سوء ظن قرار گرفت به مادرید اسپانیا فرار کرد و به علت ابتلا به آنفلوآنزا طی همه‌گیری سال ۱۹۱۸ درگذشت" (۲). در سال ۱۹۲۸ ژاپنی‌ها فعالیت‌های خود بر روی سلاح‌های بیولوژیکی را زیر نظر "شیرو ایشی"، با بیش از ۳۰۰۰ دانشمند که اکثراً میکروبی‌شناس بودند آغاز کردند. طی این برنامه، سلاح‌های بیولوژیکی بر روی چندین هزار زندانی و اسرای جنگی کشورهای کره، چین و روسیه آزمایش شدند که در نهایت منجر به فوت نزدیک به

دویست هزار نفر گردید. همچنین در سال ۱۹۴۲ در سواحل گرینارد اسکاتلند و توسط ارتش بریتانیا، تجربیات مشابهی بر روی بمب‌های حاوی سیاه زخم انجام گرفت که منجر به آلودگی و غیر قابل سکونت شدن این منطقه تا سال ۱۹۹۰ گردید (۳). در روسیه در بین سال‌های ۱۹۷۳ و ۱۹۷۴، بیش از ۵۰ هزار نفر در بیش از ۵۲ مرکز تولیدی در مرکز بیوپرپارات (Biopreparat) بر روی توسعه و تولید سلاح‌های بیولوژیکی، از جمله تولارمی، طاعون، سیاه زخم، آبله و انسفالیت اسبی و نزوئالایی کار می‌کردند. با وجود معاهدات بین‌المللی در محدود کردن فعالیت‌های مرتبط با تولید سلاح‌های بیولوژیکی، از دهه ۱۹۸۰ به بعد، گروه‌های تروریستی از این ابزار در معادلات سیاسی بهره‌برداری کرده‌اند. در آمریکا در سال ۱۹۸۴ گروهی به نام "اوشو" اقدام به آلوده کردن سالاد افراد در ۱۰ رستوران با سالمونلا تیفی موریوم نمودند که منجر به مسمومیت ۷۵۱ نفر گردید که بزرگترین حمله تروریستی در تاریخ آمریکا محسوب می‌گردد. در سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۴ نیز مجدداً تحرکات بیوتروریستی در انتشار باسیل سیاه زخم توسط بسته‌های پستی در آمریکا و توکسین Ricin در انگلیس صورت گرفت (۳). بنابراین سواستفاده از عوامل بیولوژیکی در راستای بهره‌برداری سیاسی توسط گروه‌های تروریستی و یا عملیات نظامی توسط دولت‌ها، از جمله چالش‌های پیش رو در جهان معاصر می‌باشد.

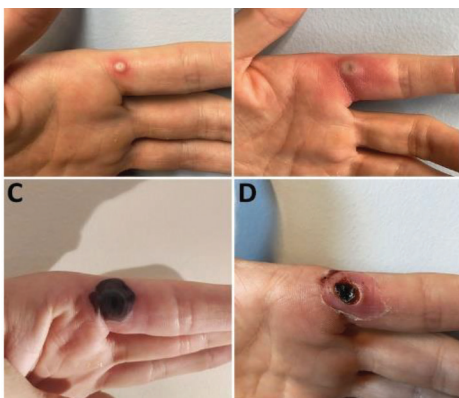
انتخاب عامل بیولوژیکی برای استفاده در بیوتروریسم به عوامل زیر بستگی دارد:

- توانمندی در ایجاد مرگ و میر و عوارض بالا
- پتانسیل انتقال از فردی به فرد دیگر
- دز پائین عفونت‌زایی
- عفونت‌زایی از طریق انتشار توسط آئروسول
- عدم وجود واکسن مناسب یا ذخیره کم واکسن
- عدم وجود ایمنی طبیعی
- در دسترس بودن و امکان تولید بالای میکروارگانیسم مورد نظر
- پایداری محیطی و امکان ایجاد ترس عمومی بر اساس سوابق تاریخی عفونت
- بر اساس فاکتورهای فوق، عواملی که پتانسیل تبدیل به بیوتروریسم را دارند به سه گروه تقسیم می‌گردند. گروه A شامل میکروارگانیسم‌هایی است که بالاترین اولویت را برای تبدیل به بیوتروریسم دارند. این میکروارگانیسم‌ها انتقال سریع و مرگ و میر بالا داشته و قابلیت تبدیل به معضل بهداشتی و ایجاد ترس عمومی را در جامعه دارند. از طرفی مقابله با آن‌ها نیازمند اقدامات خاص و گسترده می‌باشد. در این گروه می‌توان به سیاه زخم، بوتولیسم، طاعون، آبله، تولارمی و تب‌های

این عفونت را می‌توان به دو دوره تقسیم کرد:
دوره تهاجم بیماری: بین صفر تا ۵ روز طول می‌کشد که با تب، سردرد شدید، لنفادنوپاتی (تورم غدد لنفاوی)، کمردرد، میالژی درد عضلانی و ضعف شدید (کمبود انرژی)) مشخص می‌شود. لنفادنوپاتی یکی از ویژگی‌های متمایز آبله میمون در مقایسه با بیماری‌های دیگر همچون آبله مرغان، سرخک، آبله انسان است که شاید در ابتدا علائم مشابهی داشته باشند.

دوره بروز زخم‌های پوستی: معمولاً که یک تا سه روز بعد از ظهور تب شروع می‌شود. راش پوستی بیشتر بر روی صورت و اندام‌ها تمرکز دارد تا بدن. این جوش‌ها بر روی صورت (۹۵ درصد موارد) و کف دست‌ها و پاها (۷۵ درصد موارد) تاثیر می‌گذارند. آن‌ها همچنین غشای مخاطی دهان (در ۷۰ درصد موارد)، دستگاه تناسلی (۳۰ درصد موارد) و ملتحمه (۲۰ درصد موارد) و همچنین قرنیه را تحت تاثیر قرار می‌دهند. راش پوستی به ترتیب از لکه (ضایعاتی با پایه صاف) به جوش‌های نوک تیز (ضایعات کمی برجسته‌ی سفت)، تاولچه (ضایعاتی پر از مایع شفاف)، تا ناول چرکی (ضایعاتی پر از مایع زرد رنگ) و دلمه که خشک می‌شود و می‌افتد، تغییر می‌کند. تعداد این راش‌های پوستی ممکن است از چند مورد تا چند هزارتا باشد. در موارد شدید، این راش‌های پوستی تا زمانی که بخش وسیعی از پوست را دربرگیرند، با هم ترکیب می‌شوند (تصویرهای شماره ۱ و ۲). این بیماری از گروه بیماری‌هایی است که از طریق تماس مستقیم با ترشحات، ضایعات مخاطی و پوستی از حیوان به انسان منتقل می‌گردد. خوردن گوشت نپخته حیوان آلوده می‌تواند از عوامل سرایت بیماری باشد. انتقال انسان به انسان نیز از طریق تماس نزدیک و تداوم‌دار با قطرات تنفسی و

خونریزی دهنده ویروسی اشاره داشت. گروه B شامل میکروارگانیزم‌هایی است که انتشار نسبتاً آسان، عوارض متوسط همراه با مرگ و میر نسبتاً و تسهیلات تشخیصی و ظرفیت آماده‌سازی آن ساده‌تر است. از این رو در درجه دوم اهمیت قرار دارند. در این گروه می‌توان به بروسلوز، توکسین اپسیلون، مسمشه، پسیتاکوس، تب Q، انترتوکسین B، تیفوس، انسفالیت ویروسی و تهدیدات سلامت آب آشامیدنی و غذایی اشاره داشت. گروه C که امکان استفاده در آینده را دارند شامل عوامل دستکاری ژنتیکی شده‌اند که به راحتی قابل تولید بوده و با تاثیر عمیق بر بهداشت عمومی، باعث مرگ و میر بالا می‌شوند (۴) برای مثال ویروس نیپه (Nipah virus)، عامل انسفالیت کشنده در انسان، ویروس‌های موجد تب خونریزی دهنده، تب زرد و توبرکولوزیس مقاوم به چند دارو را می‌توان نام برد (۵). آبله میمون نخستین بار در سال ۱۹۵۸ در بین میمون‌های آزمایشگاهی در کپنهاگ دانمارک شناسایی گردید. نخستین مورد در انسان در سال ۱۹۷۰ در جمهوری دموکراتیک کنگو، مکانی که در سال ۱۹۶۸ آبله انسان از آن جایش کن شده بود، یافت شد. از سال ۱۹۷۰ به بعد شیوع این بیماری در ۱۱ کشور آفریقایی مثل کامرون، کنگو، گابن، سیرالئون، نیجریه و جنوب سودان گزارش شده است. شیوع آبله میمون در ۲۰۲۲ نشان‌دهنده اولین شیوع انتقال گسترده جامعه در خارج از آفریقا است که در بریتانیا آغاز شد و موارد بعدی در اروپا، آمریکای شمالی و استرالیا تأیید شد. تحقیقات در خصوص نحوه انتقال و منبع ویروس در جریان می‌باشد (۳). دوره نهفتگی آبله میمون معمولاً از ۶ تا ۱۳ روز است اما می‌تواند بین ۵ تا ۲۱ روز هم باشد.



تصویر شماره ۲- نحوه شکل‌گیری ضایعات پوستی ناشی از بیماری آبله میمون.



تصویر شماره ۱- ضایعات پوستی در فرد مبتلا به بیماری آبله میمون.

به نابودی ذخایر ویروسی خود اقدام نمایند و یا آن را به سازمان جهانی بهداشت تحویل دهند. از این رو از بین ۷۶ آزمایشگاه فعال در این زمینه، ۷۴ آزمایشگاه ذخایر ویروسی خود را نابود کرده و یا آن‌ها را به سازمان جهانی بهداشت تحویل دادند. در حال حاضر تنها ۲ آزمایشگاه به صورت رسمی و با تایید سازمان جهانی بهداشت فعال هستند، CDC در آتلانتای آمریکا و مرکز تحقیقات ویروس و بیوتکنولوژی در Koltsovo روسیه. البته احتمالاً آزمایشگاه‌های زیادی هم هستند که موجودی خود را به درستی اعلام نکرده، ذخایر خود را نگهداری کرده و به صورت مخفیانه در این زمینه فعالیت دارند.

دز عفونی کم، میزان مرگ و میر بالا، عدم وجود ایمنی طبیعی و یا واکسیناسیون در سطح جامعه، عدم وجود درمان مناسب، ترس تاریخی مرتبط با بیماری و انتشار فرد به فرد، ویروس آبله میمون را برای تبدیل شدن به سلاح بیولوژیک جذاب می‌نماید. از طرفی استفاده از آن به عنوان بیوتروریسم در کشورهای توسعه یافته به علت وجود بیماری‌های پوستی آتوپیک، مصرف داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی، بیماری‌های مزمن، ایدز و میانگین بالای سن جمعیت، مخاطرات جدی را به همراه خواهد داشت.

بیوتروریسم با استفاده از عامل بیماری آبله میمون، احتمالاً به یکی از روش‌های زیر رخ دهد:

۱- رهایش آزمایشگاهی، به شکل خراب کاری. هرچند افراد شاغل در این آزمایشگاه‌ها، قبلاً واکسینه شده‌اند ولی می‌توانند به شکل خفیف به بیماری مبتلا و آن را به افراد دیگر منتقل کنند.

۲- استفاده از حامل‌های انسانی (Human vectors) که افراد تروریست می‌توانند با واکسینه کردن خویش و سپس آلوده کردن خود با ویروس باعث انتقال بیماری به افراد دیگر از طریق تماس مستقیم شوند.

۳- یورش به ساختمان‌های خاص از طریق رهایش ویروس توسط سیستم‌های تهویه هوا

۴- یورش به مراکز پرجمع توسط تروریست‌ها با استفاده از افشانه‌های دستی توزیع ویروس در ساعات پرتدد بسته به میزان تراکم جمعیتی، این روش می‌تواند ۵/۰۰۰ تا ۱۰۰/۰۰۰ نفر را آلوده کند (۷).

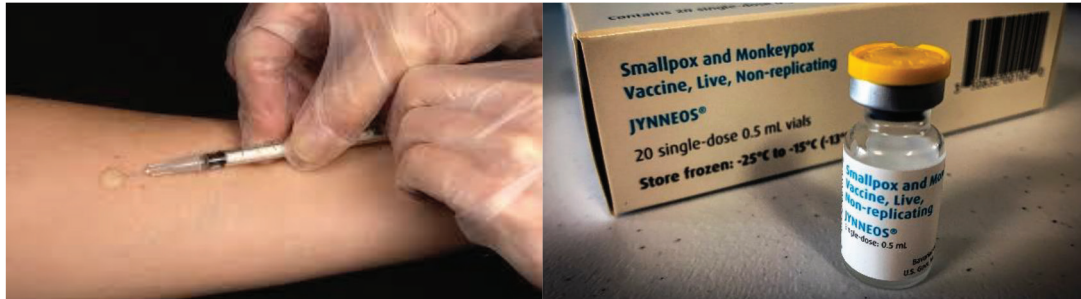
با وجودی که واکسن آبله انسان قابلیت ایجاد ایمنی علیه آبله میمون را نیز دارد (با ۸۵ درصد اثربخشی) ولی امروزه به دلیل اعلام ریشه‌کنی آن از سوی سازمان جهانی بهداشت، تجویز نمی‌شود. در حال حاضر دو واکسن برای جلوگیری از عفونت آبله میمون در ایالات متحده مورد تایید قرار گرفته است: JYNNEOS و ACAM2۰۰۰ (تصویر شماره ۳). استاندارد کنونی برای درمان، تکویریمات (یک آنتی‌ویروس برای درمان عفونت‌های

یا ضایعات پوستی بیمار و همچنین البسه تازه آلوده شده صورت می‌گیرد. بیماری از طریق جفت از مادر به جنین نیز قابل انتقال است که منجر به آبله میمون مادرزادی می‌گردد. اگرچه تماس فیزیکی نزدیک از عوامل شناخته شده انتقال بیماری می‌باشد، با این حال انتقال از طریق جنسی نامشخص است و نیاز به مطالعات بیشتر دارد. شدت این بیماری از آبله انسان کمتر می‌باشد و با علائم تب، سردرد، کمردرد و خستگی شروع شده که به دنبال آن راش‌های پوستی شبیه آبله ایجاد می‌گردد. بزرگی غدد لنفاوی از علائم چشم‌گیر این بیماری است. انتقال فرد به فرد (از طریق تماس پوستی، تنفسی و همچنین البسه آلوده) محتمل است (۶، ۷).

دستاورد

قوانین بین‌المللی بر علیه بیوتروریسم و سلاح‌های بیولوژیک با معاهده سال ۱۹۲۵ ژنو آغاز گردید که عمدتاً بر علیه استفاده از این سلاح‌ها در جنگ توسط دولت‌ها بود و مشمول زمان صلح و سو استفاده توسط افراد غیر دولتی نمی‌گردید. تقریباً تا ۵۰ سال پس از این معاهده، قوانین جدیدی وضع نگردید و در طی این سال‌ها کشورهای زیادی سلاح‌های بیولوژیک تولید کردند. در سال ۱۹۷۲، معاهده سال ۱۹۲۵ ژنو مجدداً به عدم توسعه، تولید و نگهداری سلاح‌های بیولوژیک به میزان محافظت، پیشگیری یا اهداف صلح‌آمیز، بازنگری و محدود گردید. با این حال این معاهده هنوز هم فعالیت‌های بیوتروریستی توسط عوامل غیر دولتی را شامل نمی‌شد. در سال ۱۹۹۷ معاهده بین‌المللی که از سال ۲۰۰۱ قابل اجرا می‌بود با هدف قرار دادن فعالیت‌های بیوتروریستی دولت‌ها و سازمان‌ها تحت عنوان (Terrorist Bombing Convention) مصوب گردید. این معاهده اختصاصاً با غیر قانونی دانستن استفاده از سلاح‌های بیولوژیک در مکان‌های عمومی که منجر به صدمات شدید اعم از جسمی و یا اقتصادی گردد، مصوب گردید. در سال ۱۹۹۹ توافق نامه دیگری مبنی بر عدم پشتیبانی مالی از تروریسم در هر نوعی اعم از بیوتروریسم، به تصویب رسید. شورای امنیت سازمان ملل در قطعنامه ۱۵۴۰ که در سال ۲۰۰۴ پس از واقعه ۱۱ سپتامبر به تصویب رساند، پایبندی کشورها به استفاده از ابزارهای موثر در ریشه‌کنی بیوتروریسم را با تمرکز بیشتر بر سازمان‌های غیر دولتی تاکید نمود. در سال ۲۰۱۰ معاهده منع اقدامات غیرقانونی تروریستی (بیوتروریستی) مرتبط با سازمان جهانی هواپیمایی (ایکائو) در پکن، با هدف جلوگیری، مبارزه و ریشه‌کنی اقدامات تروریستی، به امضای اعضای اجلاس رسید.

در سال ۱۹۸۰، پس از اعلام ریشه‌کنی بیماری آبله انسان توسط سازمان جهانی بهداشت مقرر گردید کلیه آزمایشگاه‌هایی که دارای ویروس واریولا بودند یا باید



تصویر شماره ۳- واکسن آبله میمون که به دو روش زیرجلدی و داخل جلدی تزریق می‌شود.

در قرن ۲۱ است، از طرفی عوامل بیولوژیک جذابیت روزافزونی برای تروریست‌ها، گروه‌های سیاسی معارض و افراد وابسته به سرویس‌های اطلاعاتی برای حذف فیزیکی، ناتوان‌سازی اهداف انسانی و یا ایجاد عملیات روانی دارد.

به همین دلیل است که ضرورت تهیه یک برنامه ملی برای مقابله با این تهدیدات و ایجاد زیرساخت‌های مناسب برای پایش تهدید و بهره‌برداری از امکانات در صورت وقوع حمله بیولوژیکی بیشتر از گذشته ضرورت دارد.

رعایت موارد زیر در کاهش عوارض ناشی از بیوتروریسم از طریق آبله میمون، موثر خواهد بود:

- افزایش آگاهی در مورد فاکتورهای خطر و آموزش عموم مردم در مورد اقداماتی که می‌توانند به منظور کاهش قرار گرفتن در معرض ویروس انجام دهند، استراتژی اصلی پیشگیری از آبله میمون است.

- در این بیماری بر خلاف آبله انسان، حیوانات دست‌آموز خانگی می‌توانند باعث انتقال بیماری شوند. از تماس محافظت نشده با حیوانات، به خصوص با حیوانات بیمار یا مرده، از جمله گوشت، خون و سایر اندام‌های آن‌ها باید اجتناب شود.

- تمام مواد غذایی حاوی گوشت حیوانات باید قبل از مصرف به طور کامل پخته شوند.

- مراقبت و شناسایی موارد ابتلا جدید برای مهار شیوع، بسیار حیاتی است.

- در طول شیوع آبله میمون در انسان، تماس نزدیک با فرد آلوده مهم‌ترین فاکتور خطر برای عفونت ویروس آبله میمون است. فاصله بیش از ۲ متر در موارد مشکوک و زدن ماسک بسیار کمک‌کننده خواهد بود.

- کارکنان بهداشتی که از افراد مشکوک یا تایید شده مبتلا به آبله میمون مراقبت می‌کنند یا نمونه‌های آن‌ها را جابه‌جا می‌کنند، باید اقدامات احتیاطی استاندارد برای کنترل عفونت را اجرا کنند. در صورت امکان، افرادی که

ارتوپاکس ویروس، ویروس‌هایی مانند آبله و آبله‌میمون) است. این دارو برای درمان آبله‌میمون در اتحادیه اروپا و ایالات متحده تأیید شده است. داروهای Cidofovir با نام تجاری Vistide و Brincidofovir با نام تجاری Tembexa نیز ممکن است مفید باشند. در آفریقا، گزارش‌های مربوط به خطر مرگ، در صورت عدم درمان، به ۱۰ تا ۱۱ درصد در دسته آبله میمون‌های آفریقای مرکزی می‌رسد (۷).

از طرفی استفاده از واکسن‌ها و ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی در دفاع زیستی نقش مهمی برعهده دارند با این حال عوامل و مشکلات زیر مانع از بهره‌مندی مطلوب می‌شوند:

- تا به حال مشوق‌های کمی برای توسعه این نوع واکسن‌ها بر علیه عوامل فوق‌الذکر بوده است.

- سوابق توسعه و تولید واکسن‌ها برای دفاع زیستی بسیار کم و اثربخشی آن‌ها نامشخص است.

- برای خیلی از بیماری‌ها ارزیابی اثربخشی به صورت مستقیم، قابل آزمایش نمی‌باشد و مارکرهای جانشین محافظت نیز شناخته شده نیستند (۸).

- با دست‌کاری‌های ژنتیکی می‌توان آنتی‌ژنیسیته عوامل بیولوژیک را طوری تغییر داد که واکسن‌های موجود نتوانند بر آن‌ها عمل کنند.

- باید تعادل بین هزینه - فایده واکسیناسیون قبل از مواجهه، ارزیابی شود.

- برای واکسیناسیون عمومی در سطح جامعه باید از قبل ساختارهای مورد نیاز پیش‌بینی و تأمین شود.

- واکسیناسیون بعد از مواجهه برای بعضی از عوامل میکروبی که دوره نهفتگی کوتاهی دارند، خیلی موثر نخواهد بود.

توصیه ترویجی

با توجه به کاهش منابع آب و غذا در جهان، بی‌شک بی‌وتروریسم یکی از تهدیدهای اصلی جامعه بشری

- 8- Plotkin, S. Correlates of Protection Induced by Vaccination. 2010. *Clinical and Vaccine Immunology*, 1055–1065. doi:10.1128/CVI.00131-10.
- 9-<https://www.who.int/emergencies/situations/monkeypox-oubreak-2022>.
- 10-<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/symptoms/index.html>.



قبلا علیه این بیماری واکسینه شده‌اند باید برای مراقبت از افراد بیمار انتخاب شوند.

- نمونه‌های گرفته شده از انسان‌ها یا حیوانات مشکوک به ابتلا به عفونت ویروسی آبله میمون باید توسط کارکنان آموزش دیده‌ای که در آزمایشگاه‌های مجهز کار می‌کنند، نگهداری شوند. نمونه‌های بیماران باید مطابق با دستورالعمل‌های سازمان بهداشت جهانی برای حمل و نقل مواد عفونی با بسته‌بندی سه گانه برای حمل و نقل آماده شوند (۹).

- با توجه به انتقال ویروس از طریق تماس مستقیم و نزدیک با ترشحات و یا قطرات تنفسی بیمار آلوده (به مدت حداقل ۷ تا ۱۰ روز پس از ظهور علائم پوستی)، رعایت اصول مراقبت‌های بهداشتی مثل زدن ماسک، استفاده از لوازم شخصی و رعایت فاصله در تماس‌های نزدیک ضرورت دارد.

خوشبختانه ویروس واریولا در طبیعت ناپایدار است و پس از ۲۴ ساعت در حضور اشعه ماورای بنفش (UV)، ۹۰ درصد آن از بین می‌رود که می‌توان از روش‌های فیزیکی برای کاهش بار ویروس استفاده کرد.

استراتژی واکسیناسیون عمومی با توجه به ریسک و خطر احتمالی حملات بیوتروریستی مورد نظر مجامع علمی نمی‌باشد. با این حال استراتژی "مراقبت و محدودیت" (Ring vaccination) و یا "واکسیناسیون حلقه‌ای" به مفهوم جداسازی و تأیید افراد مشکوک، تعیین هویت مانتورینگ تماس‌ها و واکسیناسیون افراد در تماس‌های نزدیک و خانگی همراه با قرنطینه محلی و محدودیت‌های سفر مورد توافق عام می‌باشد (۱۰).

فهرست منابع

- 1- Seth carus, W. 2001. *Bioterrorism and Biocrimines*.
- 2- <https://fa.wikipedia.org/wiki>
- 3- Orlando Cenciarelli, Silvia Rea, Mariachiara Carestia et al. 2013. *Bioweapons and bioterrorism: A review of history and biological agents*. *Defence S&T Tech. Bull.*, 6(2): 111-129.
- 4- <https://www.who.int/multi-media/details/monkeypox>
- 5- Mushtaq, A., et al., 2006. *Category C potential bioterrorism agents and emerging pathogens*. *Infect Dis Clin N Am* 20, 423-441.
- 6- Plotkin, S., et al. 2018. *Plotkin's Vaccines*.
- 7- Loscalzo, J., Fauci, A., Dennis Kasper, D., et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2022.



بیماری شاربن علامتی و نقش موسسه رازی در کنترل و پیشگیری از آن در ایران

لیدا عبدالمحمدی خیاو^۱*

۱. محقق، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.
نویسنده مسئول: لیدا عبدالمحمدی خیاو L.mohammadi@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱-۱۱-۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲-۰۱-۱۵

چکیده

شاربن علامتی یک بیماری هیستوتوکسیک کشنده است که دام‌های اهلی و حتی بعضی از گونه‌های حیوانات وحشی را درگیر می‌نماید. این بیماری آندمیک در سراسر جهان باعث خسارات مالی قابل توجهی به دامداران می‌شود. عامل این بیماری باکتری کلستریدیوم شووای می‌باشد. در موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی سابقه تحقیقات مربوط به تشخیص بیماری شاربن علامتی به سال ۱۳۱۵ باز می‌گردد که اولین سویه از کلستریدیوم شووای از گاو مبتلا به شاربن علامتی جدا گردید. مهم‌ترین اقدام جهت پیشگیری و کنترل بیماری واکسیناسیون می‌باشد. این واکسن در ایران توسط موسسه رازی بیش از ۸ دهه به صورت واکسن کشته تهیه و مورد استفاده قرار گرفته است. در حال حاضر سهم موسسه رازی از بازار این واکسن، حدود ۲/۵ میلیون دز در سال است که در کنار واکسن‌های مشابه وارداتی جهت واکسیناسیون دام‌ها به کار می‌رود. تا قبل از تولید واکسن شاربن علامتی توسط موسسه رازی، سالانه شاهد تلفات و خسارات اقتصادی ناشی از این بیماری در گله‌های گاو بودیم اما تولید این واکسن به کاهش موارد وقوع بیماری در کشور کمک شایانی کرده است که دلیل کارایی موثر آن می‌باشد. این مقاله با هدف معرفی بیماری شاربن علامتی، عامل آن و نقش موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی در مبارزه با آن پرداخته است.

واژگان کلیدی

واکسن شاربن علامتی، کلستریدیوم شووای، موسسه رازی

بیان مسئله و اهمیت موضوع

شاربن علامتی یک بیماری آندمیک در سراسر جهان است که باعث خسارات مالی قابل توجهی به دامداران در ایالات متحده آمریکا، آمریکای لاتین، آسیا، آفریقا و اروپا می‌شود. در هند این بیماری در رده سوم اهمیت بعد از بیماری تب برفکی و سپتی-سمی هموراژیک می‌باشد. در نیجریه تلفات ناشی از این بیماری در گاو سالانه ۴/۳ میلیون دلار آمریکا برآورد شده است و این بیماری را در لیست A طبقه بندی نمودند. در ایران عفونت‌های کلستریدیایی یکی از مهم‌ترین بیماری‌های گاو و گوسفند و شاربن علامتی یکی از بیماری‌های مهم در گاو است. این بیماری، بسیار کشنده، همراه با التهاب و نکروز ماهیچه‌های اسکلتی و قلبی می‌باشد. این بیماری در بسیاری از نقاط کشور به ویژه در زمین‌های مرطوب، مناطق پست و زمین‌های شنی دیده می‌شود. تاکنون چندین مورد شیوع پراکنده از نقاط مختلف کشور گزارش شده است، اما شدیدترین آن در مرداد سال ۱۳۴۷ در میان گله‌های گاو در دو استان جنوبی ایران (فارس و خوزستان) رخ داد که بیش از ۴۰۰ راس دام تلف شدند. در سال‌های بعد نیز موارد متعدد بیماری در استان‌های کشور مشاهده شد (۱). اولین جداسازی باکتری کلستریدیوم شوای از گاو مبتلا به شاربن علامتی در سال ۱۳۱۵ در موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی انجام

گرفت. در سال‌های بعد تعداد بیشتری از نمونه‌های مرضی از شهرستان‌های سراسر کشور ایزوله و خصوصیات توکسین‌زایی آن‌ها بررسی شد. با توجه به خسارات قابل توجه اقتصادی در صنعت دامپروری تولید واکسن شاربن علامتی برای ایمن‌سازی جمعیت دام‌ها به خصوص جمعیت گله گاو کشور از سال ۱۳۱۵ آغاز شد (۲). تحقیقات نشان داده که با شروع برنامه واکسیناسیون در کشور موارد بیماری رو به کاهش یافته است. لذا انجام واکسیناسیون منظم حیوانات جهت پیشگیری توصیه می‌شود و عدم واکسیناسیون علیه عامل این بیماری نقش مهمی در شیوع‌های پراکنده ایفا می‌نماید (۳). در حال حاضر بخش بی‌هوازی موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی با تولید حدود ۲/۵ میلیون دز واکسن مونو والان شاربن علامتی نقش موثری در پیشگیری از این بیماری در کشور ایفا می‌نماید (تصویر شماره ۱).

سبب‌شناسی بیماری

کلستریدیوم شوای باسیل بی‌هوازی مطلق، گرم مثبت و اسپوردار به طول ۸-۳ میکرون و عرض ۱-۰/۵ میکرون و متحرک می‌باشد که باعث بیماری در دام می‌شود. اسپور باکتری از روده وارد بافت‌های مختلف به خصوص عضلات اسکلتی می‌شود و تا زمان ایجاد ضایعه‌ای در ناحیه به صورت نهفته باقی می‌ماند. در صورت ایجاد ضایعه در ناحیه پا، باکتری به شکل رویشی درآمده و به سرعت تکثیر نموده و تولید توکسین می‌نماید. باکتری و توکسین جذب خون شده و متعاقباً باکتریمی و توکسمی را به دنبال می‌آورد. تقریباً ۱۲-۴۸ ساعت بعد از بروز علائم بالینی، حیوان می‌میرد (تصویر شماره ۲) (۴).



تصویر شماره ۱- واکسن کشته شاربن علامتی تولیدی موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی



تصویر شماره ۲- لاشه دام مبتلا به شاربن علامتی (۴).



عوامل حدت

بیماری در تمام دنیا بوده است. شایع‌ترین تظاهرات بیماری مرگ حاد است. از علائم قبل از مرگ می‌توان به تب، تورم و اختلال در عملکرد عضله آسیب دیده؛ اشاره نمود. غلظت سرمی کراتین کیناز و آسپارات ترانس‌آمیناز به طور معمول افزایش می‌یابد. خونریزی و ادم موضعی گسترده، اغلب همراه با حفرات ناشی از حباب‌های گاز، در عضلات آسیب دیده دیده می‌شود. فیبرهای عضلانی نکروزه قرمز تیره به نظر می‌رسند. ضایعات مرطوب یا خشک هستند. مشخصه آن، بوی کره ترش از اسید بوتیریک است. عضله قلب نیز می‌تواند درگیر شود. در سایر قسمت‌های بدن، خونریزی و ادم می‌تواند ناشی از توکسمی ایجاد شود. لاشه‌های مبتلا احتمالاً به دلیل تأثیر سموم کلستریدیومی روی بافت و دمای بالای بدن قبل از مرگ به سرعت اتولیز می‌شوند. حباب‌های گاز معمول هستند. بی‌اشتهایی، لنگش و بی‌حالی از مشخصات دیگر بیماری است (۴). باسیل‌های گرم مثبتی که ظاهر آن‌ها با کلستریدیوم شووای سازگار است ممکن است در عضله آسیب دیده قابل مشاهده باشد. جداسازی کلستریدیوم شووای در محیط‌های بی‌هوازی یا تکنیک‌های آنتی‌بادی فلورسنت برای تشخیص شاربن علامتی مفید است اما تنها در صورت وجود ضایعات بافتی معمول تأیید می‌شود. زیرا اسپورهای کلستریدیوم شووای را می‌توان در عضله طبیعی یافت. از آزمون‌های دیگر تشخیص می‌توان به کشت در محیط‌های افتراقی و آزمون‌های تأییدی نظیر آزمون حرکت در محیط کشت SIM، آزمون‌های بیوشیمیایی، آزمون‌های سرولوژیک نظیر الیزا براساس فلاژلین نوترکیب، تکنیک ایمونوفلورسنت، ایمونوهیستوشیمی و آزمون‌های مولکولی نظیر $^{23}\text{Sr DNA}$ ، $^{16}\text{S rRNA}$ ، ژن فلاژلین، Multiplex real-time PCR و تکنولوژی MALDI-TOF MS که جهت تشخیص موارد مرضی مورد استفاده قرار می‌گیرند، اشاره نمود (۵).

تاریخچه شاربن علامتی در دنیا

کلستریدیوم شووای عامل بیماری چهارپایان ماقبل قرون وسطی می‌باشد. در سال ۱۸۷۵ بولینگر بیماری شاربن علامتی را از شاربن متمایز نمود. کلستریدیوم شووای توسط فسر در سال ۱۸۷۶ توصیف گردید. در سال ۱۸۷۹ محققان فرانسوی آرلوینگ، کورنوبین و توماس ثابت کردند که این بیماری توسط یک باسیل بی‌هوازی ایجاد می‌شود که متعاقباً باکتریوم شووای، سپس کلستریدیوم فسری و اکنون کلستریدیوم شووای نامیده شد (۳).

دستاورد

در کشورهای مختلف، واکسن‌های متعددی تولید می‌شوند که یا به صورت انحصاری علیه بیماری شاربن علامتی به کار می‌روند و یا در ترکیب با سایر آنتی‌ژن‌های کلستریدیایی استفاده

آنتی‌ژن‌های اصلی کلستریدیوم شووای را می‌توان به دو دسته آنتی‌ژن‌های سلولی و آنتی‌ژن‌های محلول تقسیم کرد. آنتی‌ژن‌های سلولی را می‌توان به دو گروه آنتی‌ژن‌های سوماتیک و آنتی‌ژن‌های تاژک‌دار (H) تقسیم کرد. تاژک‌ها نقش اساسی در تحرک باکتری دارند، اما تحقیقات نشان داده که با چسبیدن به میزبان در پاتوژنز باکتری نیز نقش مهمی دارند. آنتی‌ژن‌های تاژکی توسط ژن *fliC* کدگذاری می‌شود. فلاژلین توسط گیرنده TLR5 که در مونسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها بیان می‌شود، شناسایی می‌شود. گیرنده‌های سطح سلول‌های اپیتلیال روده به نواحی فلاژلین متصل می‌شوند و در نتیجه ترشح سایتوکاین فعال می‌شود. آنتی‌ژن‌های محلول شامل توکسین آلفا (همولیزین)، دزوکیسی ریونوکلئاز (بتا)، هیالورونیداز Nag (گاما)، همولیزین حساس به اکسیژن (دلتا) و نورآمینیداز/سیالیداز Nana می‌باشند. توکسین A کلستریدیوم شووای (CctA) متعلق به خانواده بزرگ سموم باکتریایی لکوسیدین است. این توکسین ترشح شده با وزن مولکولی ۳۳ کیلو دالتون برای سلول‌های اپیتلیال بینی گوساله جنینی بسیار سیتوتوکسیک بود و فعالیت همولیتیک بالایی در گلبول‌های قرمز گوسفند دارد. توکسین آلفا به عنوان فاکتور اصلی بیماری‌زای باکتری و یک آنتی‌ژن محافظ بسیار قوی در واکسن‌ها علیه شاربن علامتی در نظر گرفته می‌شود. بتا توکسین یک DNase نسبتاً مقاوم به حرارت با وزن مولکولی ۴۵ کیلو دالتون می‌باشد. هیالورونیداز که قبلاً آن را گاما می‌نامیدند به آسانی به وسیله حرارت غیر فعال می‌گردد. هیالورونیداز عامل تجزیه اسید هیالورونیک است. دلتا همولیزین حساس به اکسیژن یا همولیزین III یک پروتئین با وزن مولکولی ۲۵ کیلو دالتون می‌باشد. از دیگر فاکتورهای ویروالانس می‌توان به نورآمینیداز/سیالیداز Nana اشاره نمود. Nana یک پروتئین ۸۱ کیلو دالتون را به صورت دایمر ترشح می‌نماید. این ژن توسط ژن *nanA* کدگذاری می‌شود. آنتی‌سرم علیه پپتید حاوی CBM۴۰ و بخشی از دومین فعال آنزیمی Nana، فعالیت سیالیداز ترشح شده تمامی سویه‌های کلستریدیوم شووای را خنثی کرد. بنابراین، Nana می‌تواند برای کمک به ایمنی محافظتی استفاده شود (۵).

تشخیص

بیماری شاربن علامتی در سم‌داران به ویژه در گاو بروز می‌نماید. البته این باکتری از حیوانات وحشی نظیر گوزن و سمور نیز جدا شده است. معمولاً بین سنین ۶ ماه تا ۲ سال و در فصول گرم سال و در شروع بارندگی بروز می‌کند. این بیماری بیشتر در دام‌های چاق دیده می‌شود. پراکنش این

جدول شماره ۱- مهم ترین واکسن های بر علیه بیماری های کلاسترییدیایی در دنیا.

| نام واکسن | موسسه سازنده | کشور سازنده | اجزاء واکسن |
|--|-----------------------|---------------|--|
| شاربن علامتی | موسسه رازی | ایران | کلاستریدیوم شوای |
| Supavax ® | MSD Animal Health | آفریقای جنوبی | کلاستریدیوم بوتولینوم، کلاستریدیوم شوای، باسیلوس آنتراسیس |
| ∇ ®ULTRABAC | Zoetis US | آمریکا | کلاستریدیوم شوای، کلاستریدیوم نوای، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم سوردلی، کلاستریدیوم پرفرنجنس C-D |
| ^ Tasvax | Intervet Canada Corp. | کانادا | کلاستریدیوم پرفرنجنس B-C-D، کلاستریدیوم شوای، کلاستریدیوم نوای تیپ B، کلاستریدیوم تتانی کلاستریدیوم همولیتیکوم، کلاستریدیوم سپتیکوم |
| ∇ ®BOVILIS | Merck | آلمان | موراکسلا بویس، کلاستریدیوم شوای، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم نوای، کلاستریدیوم سوردلی، کلاستریدیوم پرفرنجنس C-D |
| Heptavac P Plus | Intervet | آمریکا | توکسوئیدهای بتا و اپسیلون کلاستریدیوم پرفرنجنس، توکسوئیدهای سپتیکوم، تتانی، نوای، کلاستریدیوم شوای، منهمیا همولیتیکا، پاستورلا تروهاموزی |
| ∇ ®Bar-Vac | Boehringer Ingelheim | آمریکا | کلاستریدیوم پرفرنجنس C-D، کلاستریدیوم شوای، کلاستریدیوم نوای، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم سوردلی، هموفیلوس سومنوس |
| MBTM-A/∇-Alpha ∇TM Alpha-CDTM-Alpha | Boehringer Ingelheim | آمریکا | کلاستریدیوم پرفرنجنس C-D، کلاستریدیوم نوای، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم سوردلی، کلاستریدیوم شوای، موراکسلا بویس |
| ∇TM Alpha--Alpha CDTM | Ceva | آفریقای جنوبی | کلاستریدیوم پرفرنجنس A-B-C-D، کلاستریدیوم شوای، کلاستریدیوم اداسین، کلاستریدیوم تتانی، کلاستریدیوم سپتیکوم |

ادامه جدول شماره ۱- مهم‌ترین واکسن‌های بر علیه بیماری‌های کلاسترییدیایی در دنیا.

| نام واکسن | موسسه سازنده | کشور سازنده | اجزاء واکسن |
|--------------------|-------------------|---------------|--|
| COGIVAX | MSD Animal Health | ایرلند | کلاستریدیوم پرفرنجنس A-B-C-D، کلاستریدیوم شوای، کلاستریدیوم نوای، کلاستریدیوم تنانی، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم سوردلی، کلاستریدیوم همولیتیکوم |
| 10 Tribovax | Intervet | آمریکا | کلاستریدیوم پرفرنجنس A-B-C-D، کلاستریدیوم شوای، کلاستریدیوم نوای، کلاستریدیوم تنانی، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم سوردلی، کلاستریدیوم همولیتیکوم، لپتوسپیرا اینتروگانس |
| 10 Covexin | PFizer | آفریقای جنوبی | کلاستریدیوم پرفرنجنس C-D، کلاستریدیوم نوای، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم سوردلی، کلاستریدیوم شوای، منهمیا همولیتیکا |
| 10 One Ultra Shot™ | Zoetis, Inverted | آمریکا | کلاستریدیوم پرفرنجنس A-B-C-D، کلاستریدیوم شوای، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم همولیتیکوم، کلاستریدیوم تنانی |
| 8 Covexin | Vetal | ترکیه | کلاستریدیوم پرفرنجنس B-C-D، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم شوای، کلاستریدیوم نوای تیپ A |
| Coglavax | Ceva | فرانسه | کلاستریدیوم پرفرنجنس A-B-C-D، کلاستریدیوم ادماسین، کلاستریدیوم سپتیکوم، کلاستریدیوم تنانی و کلاستریدیوم شوای |

ارسالی از شهرستان‌های اصفهان، رشت، مشهد، بروجرد، شیراز، تبریز، یزد، همدان، رودسر، مراغه، جیرفت و کرمانشاه جدا و پس از بررسی خصوصیات توکسین‌زایی در آمپول‌های لیوفلیزه در کلکسیون میکروبی بخش بی‌هوای نگهداری شدند. تولید واکسن شاربن علامتی برای ایمن‌سازی گاوها در کشور از سال ۱۳۱۵ آغاز شد (۲). واکسن ابتدا به صورت دوگانه شاربن علامتی و پاستورلوز گاوی با همکاری بخش هوای موسسه رازی تولید شد که نتایج آزمایشات آن نیز رضایت بخش بود. (۷) در سال‌های بعد به دلیل افزایش تقاضا حجم واکسن از ظروف شیشه‌ای ۲۰ لیتری به حجم فرمانتورهای صنعتی تغییر یافت (۸). در طی این زمان ارزیابی تاثیرات ترکیبات

می‌شوند (جدول شماره ۱). تولید واکسن نو ترکیب بر علیه بیماری شاربن علامتی در مرحله تحقیقاتی می‌باشد و هنوز وارد مرحله تجاری نشده است.

در ایران (موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی) سابقه تحقیقات مربوط به تشخیص بیماری شاربن علامتی به سال ۱۳۱۵ باز می‌گردد که اولین سویه از کلاستریدیوم شوای از گاو مبتلا به شاربن علامتی جدا گردید (۶). در سال‌های بعد موارد شیوع بیماری در استان‌های جنوبی کشور مشاهده شد که تلفات گسترده‌ای به دنبال داشت (۱). زنده یاد دکتر اردهالی، دکتر درخشان، دکتر موسوی شوشتری و دکتر دوران تحقیقات با ارزشی روی شناسایی کلاستریدیوم شوای انجام دادند. عامل بیماری از نمونه‌های مرضی

شود. دو ساعت قبل و یک روز پس از واکسیناسیون به دامها استراحت داده و از جابجایی آنها خودداری شود. باید تمامی دامهای سالم در گله به صورت هم زمان واکسینه شوند. نکته بسیار مهم در مورد واکسن شاربن علامتی حفظ زنجیره سرد و نگهداری آن در شرایط ۲-۸ درجه سانتیگراد می باشد. همچنین تمامی سوسپانسیون واکسن باید در یک نوبت مورد مصرف قرار گیرد. در غیر این صورت الزامی می باشد باقی مانده واکسن از چرخه مصرف حذف شود. به منظور جلوگیری از سوء استفاده های احتمالی، ضروری است واکسن از طریق سازمان دامپزشکی و از طریق دامپزشکان مجرب تهیه و تزریق شود.

فهرست منابع

1. Ardehali M, Khalili M, Dowran H. Characterization of *Clostridium chauvoei* strains isolated from an outbreak of blackleg in Iran. Archives of Razi Institute. 1971;23(1):119-23.
2. Ardehali M, Aarabi I, Moosawi M, Sotoodenia A, Pilehchian R, Mahinpour M. Immunisation of cattle and buffaloes with a combined blackleg and haemorrhagic septicemia vaccine. Indian veterinary journal. 1997;74(12):1009-11.
3. Prasad T. Genome sequencing and molecular typing of *Clostridium chauvoei*. Genome sequencing and molecular typing of *Clostridium chauvoei*. 2018; 12: 732106.
4. Wolf R, Hiesel J, Kuchling S, Deutz A, Kastelic J, Barkema HW, et al. Spatial-temporal cluster analysis of fatal *Clostridium chauvoei* cases among cattle in Styria, Austria between 1986 and 2013. Preventive veterinary medicine. 2017;138:134-8.
5. Ziech RE, Gressler LT, Frey J, Vargas ACd. Blackleg in cattle: current understanding and future research needs. Ciência Rural. 2018;48(5). <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20170939>
6. Raff'yi A, Ardahali M. Les maladies causées par les anaérobies pathogènes sporulés chez les animaux domestiques. Archives of Razi Institute. 1964;16(1):8-24.
7. Jabbari AR, Muazzeni Jula GR, Pilehchiyan Lngrudi R, Mossavi Shoshtari M, Abdolmohammadi Khiyav L, et al. Preparation and evaluation of Improved blackleg and hemorrhagic septicemia vaccine. 2008.

مختلف محیط کشت در جهت کارایی بیشتر واکسن صورت گرفت و مطالعات تحقیقاتی زیادی در زمینه تغلیظ واکسن و کاهش مصرف آن از ۳ میلی لیتر به ۲ میلی لی تر انجام و در مقالات و کنفرانس های بین المللی ارائه شد (۹). همچنین شرکت در دوره ها و بازدیدهای علمی از مراکز واکسن سازی نظیر فایزر انگلستان، انستیتو پاستور لیون-فرانسه، انستیتو سروتراپی تولوز-فرانسه و موسسه ریچکز صورت گرفت و تجارب تولید واکسن در فرمانتور در این مرکز به کار گرفته شد. با شروع برنامه واکسیناسیون موارد بیماری کاهش یافت. در سالیانتمادی بررسی های متعددی در زمینه اثربخشی واکسن انجام شده است. در تحقیقی که در سال های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ بر روی گاوهای استان خوزستان انجام شد نشان داد تفاوت معنی داری از نظر کارایی بین گاوهای واکسینه و گروه کنترل وجود دارد (۱۰). از منظر پیشگیری، واکسن شاربن علامتی یکی از واکسن های مهم دامپزشکی می باشد که سالانه دو بار به جمعیت دامی کشور به خصوص گاو تجویز می گردد. بخش تحقیق و تولید بی هوازی موسسه رازی از دهه های گذشته با تولید میلیون ها دز واکسن شاربن علامتی نقش بسیار موثری در پیشگیری از این بیماری داشته است. تولید این واکسن در داخل کشور باعث تسهیل اجرای سیاست های پیشگیری سازمان دامپزشکی و منجر به کاهش خسارات اقتصادی به صنعت دامپروری و جلوگیری از خروج ارز و وابستگی میشود. البته انجام مطالعات اپیدمیولوژیک در خصوص سوش های بومی کلاستریدایی جهت ارزیابی پتانسیل استفاده از آنها در ساخت واکسن های موثرتر، تولید واکسن های تغلیظ شده و پلی والان کلاستریدایی توصیه میگردد.

توصیه ترویجی

برای بیماری های کلاستریدایی دام درمان اختصاصی وجود ندارد. لذا پیشگیری از آنها طبق برنامه واکسیناسیون توصیه می گردد. با توجه به گستردگی وجود این باکتری ها در منابع مختلف اعم از خاک و روده حیوانات، امکان ریشه کنی بیماری شاربن علامتی را دور از دسترس نموده است لذا برنامه واکسیناسیون منظم جهت پیشگیری از بیماری امری ضروری و حیاتی است. در دامهایی که از مادران ایمن متولد می شوند، واکسیناسیون باید در ۳ ماهگی آغاز شود. ایمن سازی برای دامهایی که برای بار اول واکسینه می شوند در دو نوبت و به فاصله ۲-۳ هفته می باشد و تزریق یادآور آن هر ۶ ماه یک بار صورت می گیرد. 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 هم زمان با واکسیناسیون خودداری شود. همچنین از واکسیناسیون دام های بیمار خودداری



8. Pilehchian LR, Jabbari A, Moosawi SM. Large scale production of Blackleg vaccine by fermenter and enriched culture medium in Iran. 2012; 67(1): 43-49
9. Moosawi M, Pilehchian Langroodi R, Jabbari A, Abdolmohammadi Khiav L. Study on production of reduced dose blackleg concentrated vaccine. in jubilee world buiatrics congress; Budapest, Hungary 2008.
10. Haghroosta A, Shoostari M, Langroodi R, Esmaily F. Study on efficiency of blackleg vaccine in cattle in Khuzestan province, Iran. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(2):1741-6.





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 نکروز 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 $3.3-22.5$ 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 استومیلیت 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 پروفاز 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 Infection Necrotic Hepatitis 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. oedemations 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 oedematiens (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 oedematiens 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.





اعتبارسنجی فرآیندهای آسپتیک واکسن پرکنی با عملیات مدیافیل

سارا زالی*

۱- عضو هیات علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران
* نویسنده مسئول: سارا زالی S.zali@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳-۱۲-۱۴۰۱ تاریخ پذیرش: ۳۰-۰۲-۱۴۰۲

چکیده

یکی از عناصر کلیدی در صنایع واکسن‌سازی که جزو الزامات جی‌ام‌پی نیز می‌باشد، اعتبارسنجی فرآیند است. فرآیندهای بحرانی و اثرگذار در تولید واکسن باید اعتبارسنجی شوند تا برای تولید کننده اطمینان حاصل شود که این فرآیندها به صورت مستمر قابل اعتماد می‌باشند و نهایتاً منجر به تولید محصول با کیفیت و با ویژگی‌های تعریف شده می‌گردند. یکی از فرآیندهای رایج در صنایع واکسن‌سازی فرآیند فیلینگ یا واکسن پرکنی می‌باشد. اعتبارسنجی عملیات فیلینگ جهت تضمین حفظ استریلیتی فرآیند و بسته‌بندی انجام می‌گردد، تا اثبات گردد در تمام مراحل این فرآیند، با حفظ الزامات مربوط به فضا، تجهیزات و پرسنل امکان انتقال آلودگی به محصول وجود ندارد. اجرای این اعتبارسنجی با عملیات مدیافیل انجام می‌گردد. عملیات مدیافیل نوعی شبیه‌سازی فرآیند با استفاده از محیط کشت مناسب می‌باشد به این صورت که محیط کشت به جای محصول و تحت همان شرایط (شبیه‌سازی) فیلینگ می‌گردد. نهایتاً ظروف پر و بسته‌بندی شده با محیط کشت برای تشخیص آلودگی در انکوباتور قرار می‌گیرند. با تفسیر نتایج به دست آمده مشخص می‌گردد کدام واحد قابلیت آلوده شدن احتمالی را در طول فرآیند دارد.

واژگان کلیدی

معتبرسازی، فرایند، فیلینگ، واکسن پرکنی، مدیافیل



بیان مسئله و اهمیت موضوع

اعتبارسنجی فرآیند یکی از الزامات روش‌های بهینه تولید جاری (cGMP) به عنوان یک عنصر اساسی در تضمین کیفیت محصول می‌باشد. معمولاً اعتبارسنجی فرآیند به صورت شواهدی مستند ارائه می‌شود تا با درجه بالایی از اطمینان اثبات گردد که یک فرآیند خاص به طور مداوم، به محصولی با مشخصات و ویژگی‌های کیفی مطلوب و از پیش تعیین شده منتهی می‌گردد. شرکت‌های تولید دارو، واکسن و یا هر نوع فراورده بیولوژیک، باید قبل از تولید اولین دسته تجاری، در مورد ویژگی‌های محصول تولیدی، به دانش کافی دست یابند سپس با کنترل مناسب بر فرآیند تولید، فرآیندهای تولیدی خود را اعتبارسنجی کنند. این رویکرد، ثبات فرآیند تولید را تضمین می‌کند و توانایی فرآیند تولید تجاری را با درجه اطمینان بالایی در به دست آوردن محصولات دارویی با رعایت ویژگی‌های کیفی مورد نیاز و اثربخش به طور مداوم نشان می‌دهد (۱).

به عبارت ساده‌تر باید گفت اعتبارسنجی فرآیند عملیاتی است که در آن با اجرای عملیات آزمایشگاهی و جمع‌آوری داده‌ها، به صورت مستند اثبات می‌شود که کلیه مراحل فرآیند طبق الزامات و تحت کنترل می‌باشد و در نتیجه روند تولید به طور پیوسته و به شکل مطلوب انجام می‌گیرد. در صنایع داروسازی و نیز واکسن‌سازی لازم است که فرآیندهای بحرانی اعتبارسنجی شوند. فرآیند بحرانی به فرآیندی اطلاق می‌شود که عملکرد آن بر روی کیفیت محصول نهایی اثرگذار باشد. یکی از فرآیندهای مهم و بحرانی که تقریباً در تمام شرکت‌های داروسازی مشترک می‌باشد، فرآیند فیلینگ (پر کردن محصول در ظرف) تحت شرایط آسپتیک می‌باشد.

در فرآیند فیلینگ آسپتیک کلیه مراحل شامل پرکردن، اضافه کردن ماده استریل، اتصالات، گذاشتن دربوش، فیلینگ، بسته‌بندی و مهر و موم کردن ویال یا بطری باید تحت شرایط آسپتیک انجام گردد. اعتبارسنجی این فرآیند بحرانی توسط عملیات مدیافیل انجام می‌شود. اعتبارسنجی یا صحت‌گذاری بر یک فرآیند آسپتیک باید شامل سلسله عملیات‌هایی باشد که طی آن اثبات گردد کلیه مراحل و اجزای این فرآیند استریل می‌باشند و قابلیت حفظ استریلیتی را در تمام دوره فرآیند دارند. این عملیات باید به گونه‌ای طراحی شود که تمام فرآیند شامل سیستم فیلتراسیون، محیط، تجهیزات، پرسنل

و ... را از نظر تضمین آسپتیک بودن پردازش نماید. اعتبارسنجی فرآیند آسپتیک پس از اتمام و تأیید مطالعات احراز صلاحیت انجام می‌شود.

نکاتی که در فرآیند آسپتیک باید مورد توجه قرار گیرند، با توجه به مراحل فرآیند و نوع محصول متفاوت هستند. مثلاً خطر آلودگی محصول نهایی، در محصولاتی که دارای مرحله فیلتراسیون نهایی هستند، کمتر است و یا محصولاتی که نمی‌توانند در هر مرحله از فرآیند استریل شوند (واکسن‌هایی مانند MMR، DPT)، بیشترین خطر آلودگی را دارند. به طور کلی می‌توان گفت استراتژی اعتبارسنجی باید فرآیند آسپتیک را در تمام مراحل تولید در نظر بگیرد. صحت فرآیند فیلینگ آسپتیک به وسیله اجرای عملیات مدیافیل اعتبارسنجی می‌شود. در این عملیات، فرآیند آسپتیک از نقطه استریل کردن تا بسته شدن ظرف، با یک محیط کشت مناسب برای رشد میکروبی به جای محصول، شبیه‌سازی می‌گردد. یعنی فرآیند تحت شرایطی تا حد امکان شبیه شرایط واقعی تولید، اجرا می‌گردد با این تفاوت که محیط کشت مناسب به جای محصول در مسیر جایگزین می‌شود و پس از طی مسیر مشابه فرآیند تولید، نهایتاً در بطری یا ویال‌های محصول، فیلینگ و بسته‌بندی می‌شود. پس از اتمام فیلینگ بطری‌های حاوی محیط کشت تحت شرایط انکوباسیون قرار می‌گیرند تا بعد از طی زمان تعریف شده، یک به یک بررسی شوند. به این ترتیب، در صورتی که در مسیر و لوله‌ها، امکان ورود آلودگی به فرآیند فراهم باشد، به شکل رشد آلودگی در محیط کشت درون بطری‌ها، قابل بررسی می‌باشد (۲).

دست‌آورد

به طور کلی تأیید اعتبار فرآیندهای آسپتیک، دشوار می‌باشد زیرا باید برای اثبات اینکه چیزی اتفاق نیفتاده است، تلاش کرد. یکی از اصول روش‌های علمی می‌تواند به این اثبات کمک کند. به این صورت که اگر کسی بخواهد فرضیه‌ای را اثبات کند، می‌تواند برای رد آن تلاش کند. در صورت عدم موفقیت، موضوع اثبات حاصل می‌شود (۲). در اینجا فرضیه این است که فرآیند آسپتیک منجر به محصول استریل می‌شود یا شاید بتوان گفت، منجر به آلودگی میکروبی محصول استریل نخواهد شد. به عبارت دیگر، فرآیند آسپتیک عاری از هرگونه نقص، ضعف و یا متغیرهای جدی است که منجر به آلودگی میکروبی شود. عملیات مدیافیل و یا پر کردن محیط کشت به جای محصول، تلاشی برای به

استفاده در عملیات مدیافیل است. از سایر محیط کشت‌های عمومی در موارد خاص و با ارایه توجه انتخاب آن محیط کشت، می‌توان استفاده کرد. استفاده از محیط کشت‌های بی‌هوازی (به عنوان مثال، محیط تیوگلیکولات مایع) در شرایط خاص و با توجه به ریسک و احتمال نوع آلودگی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد (۴). به هر حال محیط کشت انتخاب شده باید شامل این موارد باشد: انتخاب پذیری پایین، شفاف، غلظت مناسب، قابل فیلتر بودن و بازیابی و بازدهی مناسب محیط کشت مورد استفاده باید آزمایش القای رشد میکروبی یا GPT (growth promotion test) را بگذراند. این تست در فارماکوپه USP توضیح داده شده است (۵). با انجام این تست باید اثبات شود که محیط کشت، بازیابی و بازدهی مناسب دارد و رشد حداقل 10^6-10^7 cfu/unit میکروارگانیزم را حمایت می‌کند. میکروارگانیزم‌های کنترلی مورد استفاده در این تست در فارماکوپه USP (۵) ذکر شده‌اند. تست GPT علاوه بر این که بر روی محیط کشت قبل از شروع عملیات مدیافیل انجام می‌گردد، باید در انتهای عملیات و در تکمیل دوره انکوباسیون نیز انجام شود تا نشان دهد که محیط کشت توانایی لازم برای رشد، را حفظ کرده است.

حجم محیط کشت

در مورد حجم محیط کشتی که در ظرف پر می‌شود، برخی از نکات باید در نظر گرفته شوند. به عنوان مثال حجم محیط کشت مایع در هر ظرف باید به قدری باشد که همه سطوح داخلی ظرف و درپوشها خیس شوند و یا امکان رشد میکروبی محیط کشت، باید اثبات گردد. برخی منابع این موضوع را به این معنی تفسیر کرده‌اند که حداقل نیمی از حجم اسمی ظرف باید پر شود (۶). در حالی که برخی منابع نیز استفاده از حجم معمول تولید را به دلیل در نظر گرفتن هر خطری که در اثر پر شدن کامل ایجاد می‌شود، مانند کف کردن و پاشیدن روی سوزن‌ها، پیشنهاد کرده‌اند. در صورتی که حجم کامل یا حجم نزدیک به حجم کامل پر شود، باید واجد شرایط بودن عملیات، از لحاظ حضور اکسیژن کافی، برای حمایت از سطوح پایین رشد میکروبی، از طریق مطالعات القای رشد ($growth$ promotion) تأیید شود. از سوی دیگر پیش شرط‌های فیزیولوژیکی میکروارگانیزم‌ها را نیز باید در نظر گرفت (شرایط هوازی: نیمی از حجم اسمی، شرایط بی‌هوازی: کل حجم اسمی). بطور کلی می‌توان گفت حجم محیط کشتی که در ظرف ریخته می‌شود به عوامل مختلفی در آن فرایند بستگی دارد که این عوامل با توجه به خطرهای (ریسک) آلودگی آن فرایند تعریف می‌شوند. مقدار حجم محیط کشت که در ظرف پر می‌شود با در نظر گرفتن نوع محصول، نوع آلودگی که احتمال حضور بیشتری دارد و همچنین حجم ظرف، تعریف می‌گردد. برخی از تولیدکنندگان از حجم‌های کامل

چالش کشیدن فرآیند و یافتن آن نقاط ضعف است. اگر نقص یا ضعفی در فرآیند وجود داشته باشد که بتواند منجر به آلودگی محصول شود، احتمال این که این آلودگی در یک محیط کشت پیدا شود، بسیار بیشتر از محصول است، بنابراین ضعف‌ها و معایب فرآیند آشکار می‌شود. از لحاظ آماری تکرار عملیات مدیافیل احتمال کشف عیوب، ضعف یا متغیرهای فرآیند را افزایش می‌دهد. بنابراین، حداقل باید سه بار متناوب این عملیات با موفقیت اجرا گردد تا بتوان فرایند را معتبر اعلام نمود (۲). در اجرای عملیات مدیافیل باید نکات متعددی را در نظر داشت. به طور مثال این عملیات باید تا جای ممکن شبیه به فرایند باشد. این تشابه شامل مواردی مانند طول مدت فرایند بسته‌بندی، زمان اجرای فرایند بسته‌بندی، تعداد پرسنل درگیر، الگوی رفت و آمد پرسنل، شارژ درپوش‌ها و ظروف، مداخلات و حوادث غیر معمول مثل تعمیر یا تنظیم تجهیزات، تغییرات شیفت، نوع اتصال یا عدم اتصال تجهیزات آسپتیک، وضعیت و سرعت خطوط و ... می‌باشد (۲). تمامی فرآورده‌های بیولوژیک که به شکل مایع و یا پودر در موسسه رازی تولید و عرضه می‌شوند مرحله پرکنی را دارند و از این رو اعتبارسنجی این فرایند از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. در ادامه جزییات و الزامات عملیات مدیافیل که در موسسه رازی اجرا می‌شوند، شرح داده می‌شود.

آماده‌سازی محیط کشت

به طور کلی محیط کشت مورد استفاده در عملیات مدیافیل باید انتخاب‌پذیری کمی داشته باشد تا قادر به حمایت از طیف وسیعی از میکروارگانیزم‌ها که ممکن است با آن مواجه شود، باشد. همچنین برای اینکه کدورت احتمالی به راحتی قابل مشاهده باشد، باید محیط کشت شفاف باشد. معمولاً محیط کشت در غلظت‌های پیشنهاد شده توسط سازنده ساخته می‌شود. اگر در فرایند تولید، فیلتر استفاده شود، محیط باید قابلیت فیلتر شدن (همان‌طور که در تولید استفاده می‌شود) را داشته باشد. معمولی‌ترین محیط رشد مورد استفاده در عملیات مدیافیل، محیط هضم کازئین سویا ($Soybean$ casein digest medium) است که به صورت تجاری با نام‌های مختلفی مانند تریپتیک سوی براث ($Trypticase$ soy broth) در دسترس است. برای این محیط کشت در فارماکوپه USP (۳) دستورالعملی ذکر شده است. البته سایر دستورالعمل‌ها هم با تغییراتی جزئی قابل قبول هستند. همان‌طور که ذکر شد تریپتیک سوی براث رایج‌ترین محیط کشت مورد



ترین شبیه‌سازی به حالت واقعی است) اما سایر مدل‌های مناسب هم می‌توانند تنظیم گردند. زمان اجرای مدیافیل باید به وسیله زمان لازم برای دستکاری‌ها و مداخلات و همچنین در نظر گرفتن زمان مناسب عملیات فرآیند آسپتیک حقیقی تعیین شود. مداخلاتی که معمولاً اتفاق می‌افتند باید شبیه‌سازی شوند، ولیکن مداخلاتی که به ندرت اتفاق می‌افتند، می‌توانند به صورت دوره‌ای شبیه‌سازی شوند.

هنگامی که خطوط تولید به صورت خودکار است، برای محدود کردن مداخله اپراتور، سرعت نسبتاً بالا طراحی و به کار می‌رود ولی بعضی فرایندها هنوز هم شامل مداخله قابل توجه اپراتور است. زمانی که فرایند آسپتیک برای فیلینگ بسته‌بندی دستی به کار می‌رود، بهترین مدت زمان شبیه‌سازی نباید کمتر از مدت واقعی فرایند باشد تا بهترین حالت ریسک آلودگی به وسیله اپراتور شبیه‌سازی گردد. برای عملیات لیوفیلیزاسیون، FDA توصیه می‌کند که ظروف بسته نشده به طور جزئی در معرض خلاء قرار گیرند، که این فرآیند را شبیه‌سازی کند. ویال‌ها نباید منجمد شوند و باید اقدامات احتیاطی انجام شود تا اطمینان حاصل شود که محیط در حالت هوازی باقی می‌ماند تا از مهار بالقوه رشد میکروارگانیسم‌ها جلوگیری شود (۴).

شرایط انکوباسیون

ویال‌ها / بطری‌های واحد‌های پر شده با محیط کشت پس از بسته‌بندی باید در شرایط مناسب برای شناسایی میکروارگانیسم‌ها، انکوبه شوند. دمای انکوباسیون باید برای بازیافت و رشد بار میکروبی مناسب باشد. این دما معمولاً در محدوده ۲۰-۳۵ با اختلاف ۲/۵+ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. زمان انکوباسیون نباید کمتر از ۱۴ روز باشد. اگر از دو درجه حرارت برای انکوباسیون واحد‌های پر شده با محیط استفاده می‌شود، واحد‌ها باید حداقل به مدت ۷ روز در هر دما (شروع از دمای پایین تر) انکوبه شوند. معمولاً انکوباسیون ۷ روز در دمای ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد و بلافاصله پس از آن ۷ روز دیگر در دمای ۳۵-۳۰ درجه سانتی‌گراد انجام می‌گردد (۷). برنامه‌های انکوباسیون دیگر باید بر اساس داده‌های اعتبارسنجی تعیین شوند. قبل از انکوباسیون ظروف پر شده با محیط کشت میکروبی باید معکوس گردند و یا به صورت دستی سروته شوند تا اطمینان حاصل شود تمام سطوح از جمله سطوح داخلی درپوش بسته‌بندی به طور کامل با محیط کشت مرطوب شده است. ظروف نباید به طور کامل با محیط کشت پر شوند تا اکسیژن کافی برای رشد میکروارگانیسم‌های هوازی موجود باشد.

برای پر کردن ظرف‌های کوچک استفاده می‌کنند، اما برای ظرف‌های بزرگ‌تر، حجم کامل پر نمی‌شود و در عوض سرعت پر کردن به گونه‌ای تنظیم می‌شود که ظروف زیر نازل پرکننده‌ها برای همان زمانی که در پر کردن معمولی هستند باز بماند (۷)، که راه حل مناسبی برای کاهش مصرف حجم زیاد محیط کشت می‌باشد.

تعداد اجراها

تعداد اجرای شبیه‌سازی یا به عبارتی تعداد واحد پر شده (ویال، بطری، آمپول و یا ...) باید به اندازه‌ای باشد که شرایط تولید تجاری را کاملاً تقلید کند و ارزیابی دقیقی از پتانسیل آلودگی بچ داشته باشد. تعداد واحد‌های پر شده در طول شبیه‌سازی فرایند باید براساس خطر آلودگی برای فرآیند مد نظر باشد. بر طبق مرجع PIC/S (۸) اگر بچ سائز کمتر از ۳۰۰۰ واحد تولید باشد، حداقل تعداد ظروف مورد استفاده برای شبیه‌سازی فرآیند باید برابر با تعداد بچ تجاری باشد. در حالی که بعضی منابع (۴) نقطه شروع را در محدوده ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد دانسته‌اند و اگر بچ سائز کمتر از ۵۰۰۰ واحد باشد، عملیات مدیافیل حداقل به اندازه بچ سائز تجاری شبیه‌سازی می‌گردد.

به طور کلی نتایج ارزیابی ریسک یا خطر در این مورد بسیار مهم می‌باشند و هنگامی که احتمال آلودگی در بخشی از فرآیند بیشتر است، تعداد اجراها معمولاً برابر یا نزدیک با تعداد بچ تولیدی باید باشد و در مقابل اگر فرآیند می‌تواند در یک ایزولاتور که خطر آلودگی کمی به دلیل عدم مداخله مستقیم انسان دارد، صورت گیرد، تعداد اجراها با تعداد کمتری واحد نسبت به عملکرد کلی، شبیه‌سازی می‌شود (۹). گاهی تعداد زیادی واحد در چندین شیفت کاری پر می‌شود، این عوامل باید در هنگام طراحی شبیه‌سازی به دقت ارزیابی شوند تا شرایط هر گونه خطر بالقوه آلودگی را در بر گیرد.

سرعت خط

عملیات مدیافیل باید در محدوده سرعتی که در خط تولید به کار برده می‌شود، اجرا گردد. باید سرعت هر خط ارزیابی گردد و سرعت انتخابی توجه شود. مثلاً استفاده از سرعت بالا اغلب در ارزیابی فرآیندهای تولیدی که با مداخلات مکرر یا دستکاری‌های زیاد همراه است، مناسب‌تر است. استفاده از سرعت پایین خط معمولاً برای ارزیابی فرآیندهای تولیدی که به مدت طولانی در معرض تولید استریل و یا بسته‌بندی در محیط آسپتیک هستند، استفاده می‌شود (۴).

مدت زمان اجراها

مدت زمان عملکرد فرآیند آسپتیک، در طراحی مدیافیل بسیار مورد توجه است. اگرچه دقیق‌ترین مدل شبیه‌سازی می‌تواند یک دوره و سائز بچ کامل باشد (زیرا نزدیک



تصویر شماره ۱- مقایسه کدورت در ویال آلوده (سمت راست) و غیر آلوده (سمت چپ) (۴).

شبه‌سازی فرآیند با شکست مواجه شود، باید محصولات پر شده بین آخرین عملیات موفق و عملیاتی که با شکست مواجه شده است، در نظر گرفته شوند. باید بچ‌هایی که می‌توانند در طول این دوره زمانی تحت تاثیر قرار گرفته باشند شناسایی، و وضعیت تحت تاثیر قرار گرفتن آنها ارزیابی گردد. نهایتاً تهیه گزارش انحراف در عملیات شبه‌سازی برای ردیابی منابع آلودگی و برای ارزیابی نتیجه‌ای منطقی، بسیار مهم است.

تناوب و تکرار اجراها

موفق تکرار گردد. پس از سه نتیجه موفق پی‌درپی این عملیات هر شش ماه تکرار می‌گردد تا آسپتیک بودن مسیر ارزیابی گردد. کلیه پرسنلی که در حین تولید مجاز به ورود به اتاق آسپتیک هستند، از جمله تکنسین‌ها و پرسنل تعمیر و نگهداری، باید حداقل سالی یک بار در عملیات مدیافیل شرکت کنند. این مشارکت باید مطابق وظایف هر اپراتور در طول تولید معمول باشد. در صورتی که نتایج مدیافیل نشان دهد که فرایند ممکن است کنترل نشده باشد، باید برای تعیین علت آلودگی، بررسی انجام گردد. هنگامی که اصلاحات انجام شد، برای اثبات این که نواقص برطرف شده‌اند و فرایند به حالت کنترل برگشته است، باید اجرای شبه‌سازی فرایند، مجدد صورت گیرد. همانند اعتبارسنجی سایر فرایندها، هر تغییر در محصول یا خط تولید باید با استفاده از سیستم کنترل تغییرات ارزیابی شود، و در صورتی که پتانسیل تحت تاثیر قرار دادن استریلیتی محصول را داشته باشد،

قرائت آزمایش

پس از طی زمان انکوباسیون کلیه واحدهای پر شده به صورت تک‌تک به وسیله پرسنل آموزش دیده و باتجربه، جهت تشخیص آلودگی یا عدم آلودگی بررسی می‌شوند. برای بررسی صحیح واحدهای پر شده، باید با واحدی که به عنوان استریل شناخته شده است، مقایسه شوند. برخی میکروب‌ها رشد را به صورت تیرگی ضعیف که تشخیص آنها دشوار است نشان می‌دهند، که در این حالت مقایسه با ظرف یا واحد کنترلی می‌تواند به این تشخیص کمک نماید (تصویر شماره ۱) (۴). پرسنل باید برای این کار آموزش داده شوند. نماینده کنترل کیفی در تولید باید در سرتاسر هر بررسی نظارت داشته باشد و تمام واحدهایی که مشکوک شناخته شده‌اند باید توسط میکروبیولوژیست‌ها بررسی و شناسایی شوند. برای سهولت در تشخیص چشمی رشد میکروبی، توصیه می‌شود از ویال یا بطری یا ظروف روشن استفاده گردد.

تفسیر داده‌ها

پس از پایان دوره انکوباسیون، واحدها یا ظروف پر شده با محیط‌کشت برای بررسی رشد میکروبی به صورت چشمی تک‌تک بررسی می‌شوند. ظروف آلوده شده باید جهت اثبات عدم آسیب درب ظرف یا درپوش آن بررسی شوند. در صورتی که ظرف آلوده، شکسته یا دارای نقص باشد این ظرف در بررسی نتایج در نظر گرفته نمی‌شود. تفسیر نتایج تعداد ظروف آلوده بستگی به تعداد اجرا یا تعداد واحد پر شده دارد: هنگامی که کمتر از ۵۰۰۰ واحد فیلینگ شده باشد یا به عبارتی کمتر از ۵۰۰۰ ظرف با محیط‌کشت پر شده باشد، هیچ آلودگی نباید مشاهده گردد یعنی در هیچ کدام از ۵۰۰۰ ظرف پر شده نباید آلودگی رشد کرده باشد. در صورتی که تعداد فیلینگ بین ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد باشد، اگر یک مورد آلوده باشد همان یک دفعه از سه تکرار شبه‌سازی تکرار می‌گردد و در ضمن علت آلودگی بررسی می‌شود. اگر دو مورد آلودگی مشاهده گردد اعتبارسنجی مجدد انجام می‌گیرد و در ضمن علت آلودگی هم بررسی می‌گردد. زمانی که فیلینگ بیش از ۱۰۰۰۰ واحد باشد، اگر یک مورد آلودگی مشاهده گردد فقط علت بررسی می‌گردد. اگر دو مورد آلودگی مشاهده شود اعتبارسنجی مجدد انجام می‌شود و علت آلودگی هم بررسی می‌شود (۸). در صورتی که نتایج مناسب فوق حاصل گردد اجرای مدیافیل موفقیت‌آمیز گزارش می‌گردد. عملیات اعتبارسنجی فرایند فیلینگ، در صورتی که سه اجرا پی‌درپی مدیافیل موفقیت‌آمیز باشد، معتبر اعلام می‌گردد. در صورت مشاهده آلودگی باید حداقل جنس و ترجیحاً گونه میکروارگانیسم رشد کرده شناسایی شود. این موضوع به شناخت علل و منبع ایجاد آلودگی کمک می‌کند. اگر مدیافیل یا عملیات



هستند. بنابراین در عملیات شبیه‌سازی، باید مداخلات مختلف که در طول اجرای تولید طبیعی اتفاق می‌افتند، را در نظر داشت، مانند اصلاح یا تعویض سوزن‌ها، لوله‌ها، تعویض فیلترهای خط، نمونه‌برداری میکروبی توسط پرسنل، ابزار نمونه‌برداری، مدت زمان توقف در خط، پرکردن و یا دست‌کاری سرپوش‌ها و... در مورد نحوه اجرا مداخلات در عملیات مدیافیل، می‌توان کلیه مداخلات ممکن و بدترین حالت‌ها را که ممکن است شامل چندین حالت نامطلوب که در طول فرآیند معمول اتفاق می‌افتند را شامل باشد، در نظر گرفت اما بهتر است یک رویکرد مبتنی بر ریسک برای ارزیابی مداخلات و تصمیم‌گیری در مورد نحوه گنجاندن مداخلات در شبیه‌سازی‌های فرآیند آسپتیک و مدیافیل استفاده شود. ارزیابی ریسک می‌تواند به افرادی که در طراحی مطالعه مشارکت دارند کمک کند تا در مورد مواردی مانند انتخاب مداخله در عملیات مدیافیل، خطر نسبی یک مداخله، زمان و تناوب اجرا مداخله، مراحل مورد نیاز برای کاهش یا رسیدگی به خطر ناشی از مداخله، تصمیم بگیرند (۲).

توصیه ترویجی

تولیدکنندگان محصولات آسپتیک باید معتبر بودن فرایند فیلینگ و بسته‌بندی را در قالب سند اثبات و گزارش نمایند. بنابراین تولیدکنندگان واکسن، دارو، سرم و... در راستای اجرای قوانین روش‌های بهینه تولید (GMP) ملزم به اعتبارسنجی فرایند فیلینگ و اجرای عملیات مدیافیل می‌باشند زیرا در فرآیندهای آسپتیک، نمی‌توان تنها از طریق کنترل محصول نهایی، از استریل بودن مطمئن شد و اعتبارسنجی فرآیند با اجرا عملیات مدیافیل تنها راه اثبات ایمنی محصول است. کلیات نحوه اجرای عملیات مدیافیل در مراجعی مانند ISO ۱۳۴۰۸، PICS, WHO, ... بیان شده است اما جزییات آن برای هر تولیدکننده‌ای بسته به موضوعاتی مانند بچ‌سایز محصول، خودکار یا دستی بودن سیستم‌ها، نوع ظرف، حجم محصول در ظرف و خطرهای ویژه هر فرایند، متفاوت است. پیشنهاد می‌گردد تولیدکنندگان و نمایندگان تضمین کیفیت قبل از اجرای این عملیات مقدمات آن مانند پایش محیط و پرسنل، مداخلات، احراز صلاحیت دستگاه‌ها و هواسازها، آموزش پرسنل، مدت زمان اجرا عملیات، مخاطرات فرایند و... را در نظر گرفته و نهایتاً عملیات را با بیشترین تشابه به شرایط واقعی تولید طراحی نمایند. عملیات مدیافیل باید حداقل دو بار در سال اجرا گردد و ممکن است در صورت هرگونه تغییر در تجهیزات، سیستم یا تجهیزات بسته‌بندی ظروف، براساس فرآیند

منجر به اعتبارسنجی مجدد فرایند آسپتیک می‌گردد. مثلاً تغییرات در تجهیزات یا تسهیلات، تغییرات وضعیت خط، تغییرات قابل توجه در پرسنل، غیر متعارف بودن نتایج تست محیطی، تغییرات سیستم بسته‌بندی ظروف، خاموش شدن ناگهانی دستگاه و یا تست استریلیتی محصول نهایی که آلودگی محصول را نشان می‌دهد؛ ممکن است باعث اعتبارسنجی مجدد سیستم شوند.

پایش محیط و پرسنل

پرسنل می‌توانند به طور قابل توجهی بر کیفیت محیطی که محصول استریل در آن پردازش می‌شود تأثیر بگذارند. بنابراین باید یک برنامه نظارتی در این مورد وجود داشته باشد. این برنامه باید شامل به دست آوردن نمونه‌های سطحی از دستکش‌های هر اپراتور باشد. نمونه‌برداری باید با فرکانس مناسب برای هر مکان خاص همراه باشد (۱۰) و برای کارکنانی که درگیری و دست‌کاری آنها با محصول آسپتیک بیشتر است، سخت‌گیرانه‌تر اجرا گردد. همچنین پایش محیطی از لحاظ سنجش تعداد ذرات موجود در محیط و نیز پایش میکروبی باید در زمان‌های تعریف شده انجام شوند. نقاطی که بحرانی‌تر می‌باشند (مانند مکان‌هایی که در آنها بیشترین فعالیت اپراتور وجود دارد) به عنوان بدترین نقاط انتخاب می‌شوند. برای محیط فیلینگ، شمارش باید از مجاور ناحیه فیلینگ و جایی که در آن اجزا در حالتی باشند که فعالیت پرسنل با این اجزا را نشان دهند، انجام شود. شمارش ذرات قبل از اجرای عملیات شبیه‌سازی اطلاعات مفیدی در مورد وضعیت محیط ارایه می‌دهد. ممکن است در طول عملیات شبیه‌سازی نیز شمارش ذرات دوباره تکرار شود. پایش میکروبی باید در داخل و اطراف سطوحی که اپراتورها فعالیت بیشتری دارند انجام شود. البته پلتهای می‌توانند در مکان‌هایی دور از این‌گونه مکان‌ها هم قرار گیرند (به‌طور مثال در مکان‌هایی مثل پشت ماشین بسته‌بندی که عدم فعالیت یا فعالیت کم اپراتورها را داریم). این مساله در مورد نمونه‌برداری هوا هم مشابه می‌باشد.

پایش مداخلات

مداخلات معمولاً دست‌کاری یا فعالیت‌های انسانی هستند که در طول فرآیند آسپتیک در مجاورت سطوح استریل یا در تماس با محصول رخ می‌دهند و به این ترتیب ممکن است خطری برای کیفیت محصول و عملکرد فرآیند آسپتیک ایجاد کنند. مداخلات باید در طراحی و عملکرد مطالعه شبیه‌سازی عملیات مدیافیل گنجانده شود، زیرا آنها بخش مهمی از فرآیند آسپتیک

۵) The United States pharmacopeia. National formulary. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; >۲۰۲۰. ۶۱>; microbiological examination of nonsterile products: microbial Enumeration tests.

۶) Greger G. Basic Requirements for Aseptic Manufacturing of Sterile Medicinal Products a Comparison between Europe and USA (Doctoral dissertation, master's thesis, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Germany).

۷) Sandle T, Sterilisation and sterility assurance for pharmaceuticals. Elsevier, Incorporated; ۲۴۳-۲۲۷: ۲۰۱۳. Media simulation trials. DOI: ۹۷۸۱۹۰۸۸۱۸۶۳۸/۲۲۷/۱۰/۱۵۳۳.

۸) Scheme PI. PIC/S Recommendation on the Validation of Aseptic Processes. PI (۲۰۱۱) ۵-۰۰۷).

۹) Uratani B, Friedman RL. The Development of FDA's Guidance on Aseptic Processing. Pharmaceutical Technology North America. ۲۰۰۳: ۸.

۱۰) Levchuk JW, Lord AG. Personnel issues in aseptic processing. Biopharm. ۱۹۸۹ Sep ۴۰-۸۹: ۳۴.

کنترل تغییرات مربوطه، یک مطالعه مدیافیل تکرار گردد. نتایج حاصل از مدیافیل باید به صورت مستند ثبت گردد و در پروتکل‌های اعتبارسنجی یا سایر اسناد مانند پرونده جامع دارویی قابل ردگیری باشد. در صورت مشاهده آلودگی باید عدم انطباق ثبت گردد و علل رخداد آن بررسی، پیگیری و اصلاح شود.

فهرست منابع

۱) Kaghazian H, Doroud D, Overview of the validation procedures for a vaccine production: from R&D level to the pre-qualification stage, Vaccine Research ۴۴-۳۸ (۱) ۲۰۱۵.

۲) Baseman HS, Aseptic Process Validation: Aseptic Process Simulation Design. In Principles of Parenteral Solution Validation, Academic Press ۲۰۲۰ Jan ۵۹-۳۳; ۱.

۳) The United States pharmacopeia. National formulary. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; >۲۰۲۰. ۷۱>; Sterility test.

۴) Maddirala TS, Kumar SH, Shailesh T, Gowrav MP. Designing and quality aspects of aseptic process simulation. International Journal of Applied Pharmaceutics Vol. ۱۲. Issue ۲۳-۱۷: ۲۰۲۰. ۴.



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 عمدتا 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 ۵-۳ 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، فیمبریه می‌باشد که در سروتپ‌های A, B, D یافت شده است، همچنین در پاستورلاهایی که از مخاط بینی گوساله‌ها جداسازی شده‌اند، فیمبریه مشاهده شده است (۱). ژن مسئول ساخت این فیمبریه 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 MJACfIAR, 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 بیماری‌زا بودن این باکتری در گونه‌های مختلف حیوانات، ریشه‌کنی 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 واکسن‌های کشته با ادجوانت آلوم یا روغنی استفاده می‌شود که ادجوانت‌های 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 راه‌های 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 گوساله‌های شیرخوار واکسیناسیون صورت نپذیرد. جهت درمان نیز توصیه بر این است که خیلی سریع و در همان مرحله تب‌زای بیماری آنتی‌بیوتیک‌تراپی انجام شود (۶). این باکتری به اغلب ضد عفونی‌کننده‌ها، حرارت و اشعه UV حساس است از این رو ضد عفونی سطوح جایگاه نگهداری دام به هنگام ابتلا، مفید خواهد بود.