

ازدیاد حساسیت متعاقب واکسیناسیون: انواع، مکانیسم اثر و مدیریت بالینی

زهرا برادران سید^۱، لیلا پیشرفت ثابت^{*}

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

*نویسنده مسئول: لیلا پیشرفت ثابت l.sabet@rvsri.ac.ir

چکیده

ایمن سازی از طریق واکسیناسیون یکی از مؤثرترین اقدامات پیشگیرانه در برابر بیماری‌های عفونی است که نقش کلیدی در کاهش نرخ بیماری و مرگ و میر دارد. پیامدهای نامطلوب پس از ایمن سازی (Adverse events following immunization) طیف گسترده‌ای از عوارض را در بر می‌گیرند که بروز آن‌ها به اجزای واکسن، فرایند واکسیناسیون و یا شرایط زمینه‌ای دریافت کننده واکسن مربوط می‌شوند. بخشی از این عوارض به واکنش‌های ازدیاد حساسیت (Hypersensitivity reactions) اختصاص دارند. آنافیلاکسی (Anaphylaxis) / شوک آنافیلاکتیک (Anaphylactic shock) که یکی از وخیم‌ترین عوارض نادر متعاقب دریافت واکسن است، در این گروه قرار دارد. در این مقاله، انواع واکنش‌های ازدیاد حساسیت متعاقب واکسیناسیون (نوع I تا IV)، مکانیسم‌های اثر، عوامل ایجاد کننده و واسطه‌های ایمنی دخیل در هر یک شرح داده شده‌اند. هم‌چنین، یافته‌های بالینی مربوط به این چهار نوع واکنش ازدیاد حساسیت در حیوانات اهلی توصیف شده‌اند. با توجه به ضرورت مداخلات فوری در شوک آنافیلاکتیک، روش‌های درمانی این عارضه به تفصیل بیان شده است. در سایر موارد، اقدامات ضروری مدیریت بالینی ذکر شده است. در نهایت، توصیه‌های ترویجی در زمینه گزارش‌دهی و پیشگیری از واکنش‌های ازدیاد حساسیت متعاقب واکسیناسیون ارائه گردیده است.

واژگان کلیدی

واکسن، واکسیناسیون، پیامدهای نامطلوب پس از ایمن سازی، ازدیاد حساسیت وابسته به واکسن

بیان مساله و اهمیت موضوع

پیشگیری از بیماری‌های عفونی با استفاده از واکسیناسیون یکی از مهم‌ترین اقداماتی است که توسط دامپزشکان و متخصصان سلامت انسان انجام می‌شود. ورود یک آنتی‌ژن به بدن با القای واکنش‌های ایمنی همراه است که در اغلب موارد مفید هستند و باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی و ایجاد محافظت در برابر بیماری‌ها می‌شوند. با این حال، استفاده از واکسن‌ها می‌تواند با خطراتی همراه باشد. پیامد نامطلوب پس از ایمن‌سازی (Adverse event following immunization, AEFI)، حوادثی هستند که در غیاب واکسیناسیون رخ نمی‌دهند و بنابراین به واکسن نسبت داده می‌شوند. باید بین بروز این رخدادها و تجویز واکسن رابطه زمانی برقرار باشد، به طوری که واکسن قبل از رخداد اولین تظاهرات بالینی دریافت شده باشد (۱، ۲).

عوارض جانبی مرتبط با واکسیناسیون که ممکن است سلامت یک حیوان را به خطر بیندازد، معمولاً نادر، خفیف و گذرا هستند. این عوارض ممکن است به دلیل اجزای خود واکسن و یا فرایند واکسیناسیون رخ دهند. از دلایل رایج بروز عوارض جانبی مرتبط با واکسن می‌توان به آلودگی واکسن‌ها با عوامل شیمیایی خارجی، حدت باقی‌مانده (Residual virulence) در واکسن‌های کشته، ایجاد بیماری در میزبان‌های دارای نقص ایمنی و یا در حضور بیماری‌های زمینه‌ای، القای بیش از حد سیتوکین و یا سرکوب سیستم ایمنی، اختلالات خودایمنی مانند کم‌خونی همولیتیک با واسطه ایمنی، پاسخ‌های آلرژیک یا ازدیاد حساسیت مرتبط با تجویز واکسن اشاره کرد. هم‌چنین، عوارض عصبی و اثرات مضر بر روی جنین نیز به عنوان واکنش‌های نامطلوب گزارش شده‌اند. پیامدهای نامطلوب به دلایل مربوط به واکسیناسیون از جمله خطاهای انسانی مانند تجویز در محل اشتباه، واکسیناسیون بیش از اندازه، رقیق‌سازی نامناسب واکسن‌ها و یا اشتباهات فنی در ذخیره‌سازی و حمل و نقل نامناسب واکسن‌ها نیز گزارش شده‌اند.

واکنش‌های ازدیاد حساسیت مرتبط به واکسن یا متعاقب واکسیناسیون (Postvaccination hypersensitivity reactions; Vaccine-associated hypersensitivity reactions) به عنوان یکی از مهم‌ترین و متنوع‌ترین عوارض جانبی ناشی از واکسیناسیون مطرح هستند (۱، ۲).

ازدیاد حساسیت ممکن است به دلیل اجزای واکسن از جمله ماده موثره یا آنتی‌ژن اصلی (Core) و یا مواد افزودنی فرعی (excipients) رخ دهد. برخی از عوارض مانند کهیر و التهاب موضعی، نیاز به مداخله درمانی حیاتی ندارند و معمولاً به‌صورت خود به خود برطرف می‌شوند؛ درحالی‌که ایجاد گرانولوم (ازدیاد حساسیت نوع IV) ممکن است به جراحی منجر شود یا از کیفیت چرم و گوشت بکاهد. پیش‌آگهی در موارد شوک آنافیلاکتیک (ازدیاد حساسیت نوع I)،

واسکولیت و انفارکتوس (ازدیاد حساسیت نوع III) به سرعت تشخیص و مداخله درمانی مناسب وابسته است. برخی واکنش‌ها، به دلیل ایجاد نارسایی پایدار، فاقد درمان اختصاصی هستند و ممکن است منجر به حذف دام شوند (۲، ۳).

اخذ تصمیم و اقدامات کنترلی در هر یک از انواع ازدیاد حساسیت باید بر اساس طیف عوارض، میزان بروز در جمعیت و آنالیز خطر صورت گیرد. این تصمیمات ممکن است شامل حذف واکسن از بازار و یا اصلاح فرمولاسیون و تغییر اجزای تشکیل‌دهنده باشد. در سایر موارد مداخله کنترلی می‌تواند صرفاً در زمان تجویز واکسن باشد و یا محدود به مدیریت بالینی شود.

در کشورهایی که فرم‌های جمع‌آوری و گزارش‌دهی AEFIs به طور رسمی تکمیل و عوارض بررسی می‌شوند، این اطلاعات به تفکیک گونه، نژاد و انواع واکنش‌های مورد استفاده به طور مداوم ثبت و به روزرسانی می‌شوند. درنهایت، گزارشات تجمعی به طور سالانه در اختیار عموم قرار می‌گیرند. به عنوان مثال، در سال ۲۰۲۳، تعداد ۱۷۳۱ عارضه جانبی مشکوک متعاقب مصرف واکسن‌های دامپزشکی در آلمان گزارش شده بود. بیشترین گزارش‌ها مربوط به سگ‌ها (۵۱/۹٪) بود. شوک‌ها در ۲۴/۷ موارد و گاو، اسب و گربه هر کدام در ۶ درصد از موارد ثبت شده بودند (جهت اطلاعات به روز به آدرس www.vet-uaw.de مراجعه شود). واکنش‌های آلرژیک با ۲۶۰ مورد گزارش در رتبه چهارم پس از اثربخشی ناکافی، علائم عمومی، حوادث منجر به مرگ فهرست شده بود. در سگ‌ها، واکنش‌های ازدیاد حساسیت و آنافیلاکسی بیشترین گزارش‌ها را داشتند. درحالی‌که، این گروه از عوارض در گربه‌ها در رتبه چهارم، در گاو در رتبه دوم و در اسب در رتبه هفتم قرار داشتند. در ادامه، هر یک از مکانیسم‌های ازدیاد حساسیت، مثال‌هایی از واکنش‌های دامی مسبب این عوارض، یافته‌های بالینی و نحوه مدیریت بالینی آن‌ها شرح داده شده‌اند.

دستاوردها

پاسخ‌های ازدیاد حساسیت (Hypersensitivity responses)

چهار مکانیسم اصلی برای القای پاسخ ازدیاد حساسیت وجود دارد که تحت عناوین I تا IV طبقه‌بندی می‌شوند. انواع I تا III پاسخ‌های با واسطه آنتی‌بادی به آنتی‌ژن هستند و شامل شرایطی مانند شوک آنافیلاکتیک سیستمیک نوع I، کم‌خونی همولیتیک خودایمنی نوع II و واکنش آرتوس موضعی نوع III هستند. حساسیت نوع IV در اثر القای لنفوسیت‌های T حساس ایجاد می‌شود و بنابراین مکانیسمی با واسطه سلولی دارد (۳).

چهار نوع ازدیاد حساسیت را می‌توان بر اساس واسطه ایمنی

همبستگی دارد. این عوارض ممکن است به دنبال استفاده از واکسن‌های کشته تب‌برفکی، هاری و پلوروپنومونی واگیر گاوان (Contagious bovine pleuropneumonia) بروز کند (۲، ۱۰).

ایمونوگلوبولین E (IgE) تولیدی علیه آنتی‌ژن/پروتئین‌های غیرهدف در واکسن‌ها در ازدیاد حساسیت نوع I دخیل است که معمولاً پس از تجویز واکسن‌های ویروسی غیرفعال و اجوانته رخ می‌دهد. پروتئین‌های غیرهدف به ویروس مرتبط نیستند و معمولاً از محیط کشت سلولی مورد استفاده برای رشد ویروس مانند سرم جنین گاو (به ویژه آلبومین سرم گاوی)، پروتئین تخم مرغ (االبومین) یا پایدارکننده‌هایی مثل ژلاتین و کازئین که برای محافظت از آنتی‌ژن‌های واکسن طی فرایند خشک کردن انجمادی/فریزدراینک (Freeze-drying) به واکسن‌ها اضافه می‌شوند، منشأ می‌گیرند. برخی آنتی‌بیوتیک‌ها در واکسن مانند نئومایسین نیز ممکن است حساسیت ایجاد کنند (جدول ۲).

تولید مقدار کمی IgE در برابر این پروتئین‌ها غیرمعمول نیست. اما برخی حیوانات مبتلا به آتوپیی (Atopy) مانند اسب‌ها و سگ‌ها که مستعد ایجاد واکنش‌های آلرژیک هستند، می‌توانند میزان نامناسبی IgE تولید کنند (۹). آنتی‌بادی‌های IgE با اتصال به گیرنده‌ها Fc روی بازوفیل‌ها و هم‌چنین ماست‌سل‌های واقع در پوست و غشاهای مخاطی دستگاه تنفسی و روده عمل می‌کنند. IgE برای ماه‌ها بر روی ماست سل‌ها باقی می‌ماند. هنگامی که واکسن حاوی آنتی‌ژن‌های غیرهدف تزریق می‌شود، این عوامل به IgE متصل شده و منجر به دگرانولاسیون ماست سل و آزادسازی

درگیر، اشکال آنتی‌ژن دخیل و مکانیسم برانگیختن واکنش تفکیک کرد (جدول ۱) (۲، ۴).

در جدول شماره ۲ لیستی از مواد افزودنی فرعی و ترکیبات غیراصلی واکسن‌ها و داروها که در ایجاد ازدیاد حساسیت فوری (نوع I) و تاخیری (نوع IV) در انسان و حیوان نقش دارند، ارائه شده است. با توجه به استفاده گسترده از این اجزا در تولید واکسن‌های مختلف، احتمال رخداد ازدیاد حساسیت I و IV نسبت به دو نوع دیگر بیشتر است. بنابراین، در صورت شیوع قابل توجه این عوارض، باید اقدام لازم برای اصلاح فرمولاسیون و یا جایگزینی منابع تامین مواد اولیه صورت گیرد. آنتی‌بادی‌ها در ازدیاد حساسیت نوع II علیه سلول‌های بدن خود حیوان تولید می‌شوند؛ درحالی‌که، آنتی‌ژن‌های اصلی واکسن و یا عوامل عفونی که سیستم ایمنی نسبت به آن‌ها پاسخ می‌دهد، در ازدیاد حساسیت نوع III نقش دارند. این تنوع مکانیسم و واسطه‌های ایمنی دخیل نیاز به اقدامات کنترل و مداخلات درمانی متفاوت دارد.

ازدیاد حساسیت‌های نوع I

واکسن‌ها می‌توانند واکنش‌های آلرژیک نادر و وخیم ازدیاد حساسیت نوع I را ایجاد کنند. این واکنش‌ها اساساً پاسخ فوری به آنتی‌ژن هستند و در عرض چند دقیقه پس از مواجهه رخ می‌دهند. از این‌رو، واکنش‌هایی که پس از دو یا سه ساعت بعد از تجویز واکسن بروز می‌کنند، احتمالاً واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع I نیستند (۲). واکنش‌های آلرژیک شدید معمولاً پس از چند بار تزریق آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند و به این دلیل با مصرف واکسن‌های کشته

جدول شماره ۱- ازدیاد حساسیت و واسطه‌های دخیل (۲، ۴).

انواع	فرم سریع			فرم تاخیری
	نوع I	نوع II	نوع III	نوع IV
واسطه ایمنی	IgE	IgG	IgG, IgA	Cytotoxic T lymphocytes
آنتی‌ژن	آنتی‌ژن محلول	آنتی‌ژن وابسته به سلول یا ماتریکس	تشکیل کمپلکس ایمنی	آنتی‌ژن وابسته به سلول
مکانیسم عمل	دگرانولاسیون ماست سل	گیرنده Fc - سلول‌های مثبت فاگوسیت‌های سیستم رتیکولاندوتلیال	گیرنده Fc - سلول‌های مثبت کمپلمان	سیتوتوکسیستیتی
مثال	آنافیلاکسی سیستمیک متعاقب تزریق دارو و واکسن	بیماری همولیتیک نوزادان، پان‌سیتوپنی نوزادان گاوان	پورپورای هموراژیک، بیماری سرم	تشکیل گرانولوم موضعی

۱۰). واکنش آنافیلاکتیک سیستمیک (شوگ آنافیلاکتیک) بدترین واکنش نامطلوب است که به ندرت رخ می‌دهد و با علائمی از جمله ضعف و افسردگی، دمای غیرطبیعی بدن، اندام سرد، افزایش ضربان قلب و تنفس، آهسته شدن زمان پر کردن مجدد مویرگ‌ها، مخاط رنگ‌پریده و سیانوتیک مشخص می‌شود (۱۲).

سگ: ازدیاد حساسیت نوع I در سگ‌ها منجر به افزایش نفوذپذیری مویرگی و انقباض ماهیچه‌های صاف می‌شود و باعث تورم و کهیر در پوزه و در موارد شدید آنافیلاکسی

هیستامین و سایر متابولیت‌ها مثل لوکوترین و فعال شدن مسیرهای لیپوکسیژناز و سیکلو‌اکسیژناز می‌شود (۱۰).

یافته‌های بالینی در حیوانات اهلی

علائم بر اساس گونه حیوانی درگیر، اندام هدف و واسطه‌های التهابی دخیل متنوع است. طیفی از نشانه‌ها از آنژیوادم (Angioedema) که عمدتاً سر و گوش‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد (تصویر ۱)، کهیر، خارش، اسهال حاد، استفراغ تا تنگی نفس، کلاپس و شوک قابل انتظار است (۲).

جدول شماره ۲- لیستی از ترکیبات دخیل در ایجاد ازدیاد حساسیت فوری و تاخیری (۵-۸).

ازدیاد حساسیت فوری
ژلاتین (Gelatin)
آلفا-گال (Alpha-gal)
شیر، لاکتوز
سلول و بافت جوجه
پروتئین تخم مرغ (اوالبومین)
آلبومین
پروتئین مخمر
سرم اسب
کربوکی متیل سلولوز (Carboxymethylcellulose)
هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (Hydroxypropylmethylcellulose)
پلی سوربات (Polysorbates, PS) مانند PS80
سرموفور (Cremophor)
ترکیبات حاوی پلی اتیلن گلیکول (Polyethylene glycols, PEG)
- لیپوزوم پگیده شده (PEGylated liposome)
- واکنش متقاطع با PEG سوربیتان‌ها (PEG Sorbitans) مانند پلی سوربات و پلوکسامر (Ploxamer)
لاتکس/لاتکس با منشأ لاستیک طبیعی (Latex/Natural rubber latex)
آنتی‌بیوتیک‌ها مانند نوامایسین، پلی میکسین B، کانامایسین، جنتامایسین، استرپتومایسین، کلرتراسیکلین و آمفوتریپسین B
دکستران (Dextran)
ازدیاد حساسیت تاخیری
کربوکی متیل سلولوز
پلی اتیلن گلیکول
پروپیلن گلیکول (Propylene Glycol)
مواد نگهدارنده
اجوانت‌ها
آنتی‌بیوتیک‌ها مانند نوامایسین، پلی میکسین B، کانامایسین، جنتامایسین، استرپتومایسین، کلرتراسیکلین و آمفوتریپسین B
پروتئین‌های اندوژن (Endogenous proteins) تولید و ترشح شده توسط سلول‌های BHK 21

می گردد (۱۰).

اسب: شوک آنافیلاکتیک در اسب با انقباض نایژه‌ها مشخص می‌شود که منجر به علایمی مانند سرفه، تنگی نفس شدید، وقفه تنفسی (Apnea)، دیسترس می‌شود. این وضعیت می‌تواند تا مراحل پیشرفته‌تری مانند زمین‌گیری، تشنج و کلاپس پیش رود. مرگ ممکن است در کمتر از ۵ دقیقه رخ دهد، اما معمولاً حدود یک ساعت طول می‌کشد. درگیری روده‌ها با نشانه کولیک مشخص می‌شود. لامینیت و آنژیودما نیز از علائم شایع در اسب هستند. هیستامین و سروتونین در آنافیلاکسی اسب‌ها نقش اصلی را ایفا می‌کنند (۲، ۱۰).

گاو: آنافیلاکسی یکی از خطرات بالقوه واکسیناسیون در گاوهاست که با افت شدید فشار خون و افزایش فشار خون ریوی مشخص می‌شود. علایم اولیه شامل شروع ناگهانی تنگی نفس شدید، لرز عضلانی و اضطراب است. همچنین، احتمال ترشح زیاد بزاق، نفخ متوسط، سکسکه و در برخی موارد اسهال وجود دارد. علائم دیگر شامل کهیر، آنژیودما و رینیت است. لرزش‌های عضلانی ممکن است شدید بوده و منجر به افزایش دمای بدن شود. افزایش صداهای تنفسی به علت ادم، تنگی نفس شدید و در مراحل بعدی آمفیزم است. انقباض عضلات صاف مثانه و روده نیز موجب دفع ادرار و مدفوع تا بروز اسهال و نفخ می‌گردد (۱۰، ۳، ۲).

در صورت زنده ماندن دام، علائم معمولاً طی ۲۴ ساعت فروکش می‌کنند، با این حال، اگر آمفیزم رخ دهد، تنگی نفس ممکن است ادامه یابد. در موارد واکنش‌های شدید در عرض دقائق اولیه پس از تزریق به مرگ می‌انجامد. علائم

بالینی در شرایط فوق حاد عبارتند از: کلاپس، تنگی نفس، دست و پا زدن شدید، نیست‌گموس، سیانوز، سرفه و ترشح یک مایع کرمی و کف‌آلود از سوراخ‌های بینی. واسطه‌های اصلی آنافیلاکسی در گاوها شامل سروتونین، کینین‌ها و لکوترین‌ها هستند و هیستامین نقش کمتری دارد.

گوسفند، بز و خوک: تنگی نفس حاد و علائم تنفسی ناشی از انقباض برونش‌ها و عروق ریوی غالب هستند. نشانه‌های تنفسی شامل افزایش تعداد تنفس، تنفس نامنظم، سرفه، صداهای غیرطبیعی ریه است. همچنین، انقباض عضلات صاف بر عملکرد مثانه و روده تاثیر می‌گذارد. بی‌میلی به حرکت، لرزش عضلانی، دست و پا زدن و لگد زدن مشهود است. واسطه‌های اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع ۱ در گوسفند، شامل هیستامین، سروتونین، لکوترین‌ها و کینین‌ها هستند (۲، ۱۰).

مدیریت بالینی

آنافیلاکسی یک وضعیت اورژانسی و تهدیدکننده حیات است که می‌تواند به سرعت وخیم شود. بنابراین درمان فوری بسیار مهم است و تاخیر چند دقیقه‌ای می‌تواند منجر به مرگ حیوان شود. تجویز کورتیکواستروئیدها و یا آنتی‌هیستامین در درمان اثرات خفیف ازدیاد حساسیت نوع I کمک‌کننده است، با این حال، این دو گروه از داروها خط مقدم درمان آنافیلاکسی حاد نیستند. به علت نوع واسطه‌های ایمنی فعال و اندام‌های درگیر که اشاره شد، اپی‌نفرین موثرترین درمان برای شوک آنافیلاکتیک است تا با اختلال در توزیع خون مقابله کند. تزریق عضلانی اپی‌نفرین اغلب با کاهش علائم



تصویر شماره ۱- واکنش ازدیاد حساسیت نوع I. آنافیلاکسی همراه با ادم شدید اطراف چشم‌های گاو متعاقب واکسیناسیون (۱۱).

تشخیص تفریقی

شوگ آنافیلاکتیک یک اختلال در توزیع خون (Blood maldistribution shock) است. به منظور انتخاب مداخله درمانی مناسب باید این شوگ از سایر انواع مانند شوگ قلبی (Cardiogenic shock)، شوگ عصبی (Neurogenic shock) و شوگ هیپوولمیک/کاهش حجم خون (Hypovolemic shock) تفریق شود. رخداد شوگ سبتیک (Septic shock)/شوگ اندوتوکسیک که با مکانیسم مشابه در توزیع خون اختلال ایجاد می‌کند، متعاقب مصرف واکسن محتمل است. ضروری است پس از تثبیت شرایط بالینی حیوان، در اسرع وقت مستندات به اطلاع مراجع ذیصلاح برسد تا با بررسی تکمیلی، نوع شوگ تعیین شود و ارتباط احتمالی آن با اجزای تشکیل‌دهنده واکسن تعیین گردد تا اقدامات پیشگیرانه، کنترلی و اصلاحی در پیش گرفته شود.

ازدیاد حساسیت‌های نوع II

در واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع II (نوع سیتوتوکسیک)، آنتی‌بادی‌هایی که علیه سلول‌های خود حیوان ایجاد می‌شوند، همراه با کمپلمان باعث لیز سلول می‌شوند (جدول ۱). این آنتی‌بادی‌ها معمولاً به سبب حضور سلول‌های حیوانی در واکسن، القا می‌شوند. به عنوان مثال، واکسن‌هایی که حاوی آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز هستند، ممکن است آنتی‌بادی‌های ضد گلبول قرمز را القا کنند که منجر به کم خونی همولیتیک با واسطه ایمنی می‌شود (۲).

یافته‌های بالینی در حیوانات اهلی

بیماری همولیتیک نوزادان (Hemolytic disease of the newborn, HDN) و یا آنمی همولیتیک آلوایمون (Alloimmune hemolytic anemia, isoerythrolysis) بسیار نادر است. این بیماری به دنبال واکنش‌های با واکسن‌هایی که حاوی گلبول‌های قرمز گوساله‌های آلوده هستند، مانند واکسن‌های آناپلاسموز (Anaplasmosis) یا بابزیوز (Babesiosis)، ایجاد می‌شود. این واکسن‌ها باعث تولید آنتی‌بادی علیه گلبول‌های قرمز تزریقی می‌شوند. اگر گاوهای حساس شده توسط این واکسن‌ها با گاوهای نر با گروه‌های خونی مشابه جفت‌گیری کنند، این آنتی‌بادی‌ها از طریق آغوز به گوساله‌ها منتقل می‌شوند و منجر به HDN می‌شوند. در بچه خوک‌هایی که با واکسن وبای خوکی (Hog cholera) حاوی خون خوک، ایمن می‌شوند نیز HDN رخ می‌دهد (۲، ۳).

پانسیتوپنی نوزادان گاو (Bovine neonatal pancytopenia, BNP) معمولاً در هفته اول تا ماه اول پس از تولد بروز می‌کند و می‌تواند طی ۴۸ ساعت منجر به مرگ گوساله‌های مبتلا شود. در این بیماری افت تعداد گلبول‌های قرمز، لنفوسیت‌ها، پلاکت‌ها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها رخ

در حین تجویز مشخص می‌شود. کورتیکواستروئیدها اثر اپی‌نفرین را تشدید می‌کنند و می‌توانند بلافاصله پس از آن تجویز شوند. آنتی‌هیستامین‌ها به این علت که تنها بر یکی از انواع واسطه‌های التهابی درگیر، اثر دارند، تأثیر ناچیزی دارند (۳).

در صورت بروز آنافیلاکسی حاد در حیوان، مراحل زیر باید دنبال شود (۲):

۱- متوقف کردن تجویز واکسن و تزریق اپی‌نفرین: برای کره‌اسب‌ها، اپی‌نفرین ۱:۱۰۰۰ با دوز ۰/۰۱ تا ۰/۰۲ mg/kg (معادل ۰/۵-۱ میلی‌لیتر برای کره‌اسب ۵۰ کیلوگی) به آرامی به صورت وریدی یا عضلانی تزریق شود. در اسب‌های بزرگسال، دوز ۰/۰۱ mg/kg (۳-۸ میلی‌لیتر برای اسب ۴۵۰ کیلوگی) به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. در شرایط خفیف می‌توان به صورت عضلانی نیز تزریق کرد. این دوز را در صورت نیاز هر ۲۰-۱۰ دقیقه تکرار کنید.

۲- مراقبت از راه هوایی: در صورت لزوم لوله‌گذاری کنید و به حیواناتی که علائم تنفسی نشان می‌دهند، اکسیژن بدهید. ۳- تزریق مایعات کریستالوئید ایزوتونیک: از محلول نمکی نرمال یا محلول رینگر لاکتات به صورت داخل وریدی برای کمک به بازایی فشار خون مناسب در حیواناتی که فشار خون پایین دارند، استفاده کنید.

۴- تجویز آنتی‌هیستامین: درمان آنتی‌هیستامین برای کنترل نشانه‌هایی هم چون کپیر و خارش مناسب است، ولی در درمان اثرات سیستمیک به تنهایی فاقد اثر است. به علت احتمال تشدید مقاومت عروقی اپی‌نفرین، باید به طور مجزا و در صورت پایدار بودن شرایط قلبی استفاده شود. در صورت لزوم هر ۱۲-۸ ساعت یک آنتی‌هیستامین H1 مانند دیفن‌هیدرامین تجویز کنید. درمان باید آهسته صورت گیرد تا باعث هیجان و افت فشار نشود.

۵- استفاده از گلوکوکورتیکواستروئید: درمان سیستمیک گلوکوکورتیکواستروئید در پاسخ اولیه و حاد مفید نیست، ولی جهت کمک به اثرات اپی‌نفرین و جهت پیشگیری از پیشرفت التهاب و رخداد واکنش‌های تأخیری کاربرد دارد. پس از تثبیت وضعیت حیوان، یک گلوکوکورتیکواستروئید سریع‌الثر را به آرامی از راه وریدی تزریق کنید.

توجه به این نکته ضروری است که ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی مانند فلونکسین مگلوئین، فنیل بوتازون و اسید مکلوفنایمیک هرچند با مهار سنتز پروستاگلاندین باعث کاهش التهاب می‌شوند، اما تأثیر محدودی در درمان بیماری‌های آلرژیک دارند (۳). استفاده از آب سرد جهت کاهش دمای بدن و التهاب در مواردی که دمای بدن حیوان به علت لرزش عضلانی افزایش یافته است، اثربخشی محدودی در کنترل عوارض حیاتی شوگ آنافیلاکتیک دارد. هم‌چنین، در شرایطی که حیوان دچار افت دما شود، بر پاتوژن عارضه می‌افزاید.

تشکیل کمپلکس‌های ایمنی بین آنتی‌ژن‌های واکسن و آنتی‌بادی اختصاصی در گردش رخ می‌دهد که در زمان دریافت واکسن در بدن حیوان وجود دارند. در این واکنش‌ها، کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی منجر به فعال شدن سیستم کمپلمان و در نتیجه آزاد شدن هیستامین و لنفوکین‌ها، تشکیل میکروترومبوس و التهاب می‌شود (جدول ۱). رسوب این کمپلکس‌ها در بافت‌ها منجر به التهاب موضعی یا واسکولیت عمومی مانند پورپورا می‌شود.

یافته‌های بالینی در حیوانات اهلی

دام کوچک: برخی از واکسن‌های هاری می‌توانند واسکولیت موضعی با واسطه کمپلمان در پوست ایجاد کنند که نتیجه آن بروز درماتیت ایسکمیک (Ischemic dermatitis) و آلوپسی (Alopecia) موضعی است. این عوارض ممکن است در محل تزریق یا در نواحی دورتر مانند نوک گوش‌ها، کف پا، دم یا کیسه بیضه ظاهر شوند (۲).

در توله سگ‌های جوان و کوچک در حضور آنتی‌بادی مادری، ممکن است کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی بخشی از پاتوژن بی‌حالی پس از واکسیناسیون باشد. چشم آبی (Blue-eye) در سگ یک واکنش حساسیت مفرط نوع III پس از ایمن‌سازی با واکسن زنده آدنوویروس I سگی یا عفونت طبیعی با این ویروس است (۱۳).

واکنش آرتوس (Arthus reaction) نوع دیگری از پاسخ حساسیتی نوع III است که به واسطه تشکیل کمپلکس‌های ایمنی آنتی‌ژن-آنتی‌بادی مشخص می‌شود. در این واکنش، آنتی‌بادی‌های IgG که در زمان واکسیناسیون در خون وجود دارند، به آنتی‌ژن‌های پروتئینی هدف یا غیرهدف متصل می‌شوند و منجر به دگرانولاسیون ماست سل، کموتاکسی نوتروفیل‌ها و در نتیجه خونریزی و التهاب موضعی، به‌ویژه هنگام تزریق دوزهای تقویت‌کننده با واکسن‌های کشته می‌گردند. این واکنش معمولاً طی ۲۴ ساعت پس از واکسیناسیون به صورت موضعی بروز می‌کند و محل واکنش ممکن است متورم و دردناک باشد (۱۰).

گاو: واکسیناسیون بروسلا آبورتوس سویه ۱۹ در گاو ممکن است باعث لنگش و آتروپاتی گرانولوماتوز مزمن در مفاصل مختلف به دلیل رسوب کمپلکس‌های ایمنی شود. در گوساله‌ها نیز پس از ایمن‌سازی با واکسن سالمونلا تیفی موریوم، ضایعات کلیوی به دلیل رسوب کمپلکس‌های ایمنی مشاهده می‌شود (۱۳).

اسب: پورپورای هموراژیک نوعی واسکولیت حاد است که ممکن است پس از تماس با آنتی‌ژن‌های استرپتوکوکوس (Streptococcus equi)، کورینه‌باکتریوم سودوتوبرکولوزیس (Corynebacterium pseudotuberculosis)، پرسکوتلا اکویی (Prescottella equi)، ویروس آنفلوآنزای اسبی

داده که منجر به پانسیتوپنی وسیع می‌شود. علائم شامل خونریزی ناگهانی از جمله خونریزی بینی، پتشی (Petechia) در غشاهای مخاطی، خونریزی شدید به دنبال تزریقات و یا پلاک‌زنی گوش شود. مرگ به دلیل بروز پنومونی، سپتیسمی و انتریت شایع است. اگرچه موارد تحت بالینی وجود دارد، ولی تلفات در گوساله‌های می‌تواند تا ۹۰ درصد باشد. این بیماری به تجویز واکسن پرگشور (Pregshure) مرتبط است که برای اسهال ویروسی گاو (Bovine Viral Diarrhea, BVD) ساخته شده است و حاوی ویروس غیرفعال BVDV است که در سلول‌های کلیه گاوی (Madin-Darby bovine kidney) رشد کرده است. ایمن‌سازی با این واکسن باعث القای آلوآنتی‌بادی‌ها (alloantibodies) علیه پروتئین‌های سلول‌های گاو در بعضی گاوها می‌شود. آغوز این گاوها حاوی آنتی‌بادی‌هایی علیه مولکول‌های کلاس I کمپلکس اصلی سازگاری نسجی (Major histocompatibility complex, MHC) است که بر روی لکوسیت‌ها و سلول‌های بنیادی مغز استخوان وجود دارند. این آنتی‌بادی‌ها از طریق آغوز به گوساله‌هایی منتقل می‌شود که از شیر مادر تغذیه می‌کنند و با اتصال به لکوسیت‌ها و سلول‌های بنیادی مغز استخوان، آن‌ها را از بین می‌برند و منجر به پانسیتوپنی می‌شود. با این حال، همه گوساله‌های متولد شده از گاوهای واکسینه به بیماری مبتلا نمی‌شوند (بروز ۱۶ مورد در هر ۱۰۰ هزار دوز واکسن فروخته شده) و این مسئله به شرایط پاسخ آنتی‌بادی در گاوها وابسته است. میزان آنتی‌بادی در برخی از گاوها برای سال‌ها در سطح بالا باقی مانده و با هر آبتنی افزایش پیدا می‌کرد. در نتیجه، موارد BNP حتی سال‌ها پس از حذف واکسن پرگشور از بازار (۲۰۱۰) نیز ادامه داشته است (۲، ۳).

مدیریت بالینی

با توجه به عوارض جدی ازدیاد حساسیت نوع II، پیش‌آگهی درمان این عارضه ضعیف است. در صورتی که رخداد این عارضه در نوزادان متعاقب واکسیناسیون گاوهای ماده تایید شود، حذف و جایگزینی واکسن مذکور اولویت اول است. همچنین، به علت ترشح آنتی‌بادی‌های مخرب در آغوز، ضروری است از بانک آغوز گاوهایی استفاده شود که در سال‌های گذشته سابقه مصرف واکسن‌های مذکور را نداشته‌اند. در استرالیا توانستند HDN را با اقدامات اصلاحی کنترل کنند. واکسیناسیون گاوهای ماده (مادران) علیه بابزیوز را متوقف کردند. تنها حیوانات جوان واکسن گرفتند و تعداد موارد واکسیناسیون به دو بار کاهش یافت و واکسن را با استفاده از رقیق‌کننده عاری از سلول رقیق‌تر کردند (۳).

ازدیاد حساسیت‌های نوع III

ازدیاد حساسیت نوع III (نوعی کمپلکس ایمنی) به واسطه

برخی متخصصان توصیه کرده‌اند که تیتراژ آنتی‌بادی سرم در بیماران با ازدیاد حساسیت نوع III قبل از تزریق دوزهای اضافی از واکسن مشکوک، اندازه‌گیری شود تا درباره تجویز واکسن تصمیم گرفت. واکنش آرتوس معمولاً مشکل جدی نیست و در عرض ۲ تا ۳ روز برطرف می‌شود (۱۰). در مواجهه با واسکولیت حاد درمان فوری با کورتیکواستروئیدها (مانند دگزامتازون و/یا پردنیزولون) ضروری است. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (فیل‌بوتازون یا فلونکسین‌مگلو مین) و آنتی‌بیوتیک‌ها نیز برای جلوگیری از عفونت‌های ثانویه تجویز می‌شوند (۲).

ازدیاد حساسیت‌های نوع IV

واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع IV (تأخیری) به عنوان پاسخ‌های التهابی با واسطه سلول T شناخته می‌شوند و ممکن است در محل تزریق واکسن‌ها بروز کند (جدول ۱ و تصویر ۲). در این نوع از حساسیت، لنفوسیت‌های T در اثر تماس با آنتی ژن متصل به ماکروفاژ تحریک می‌شوند تا لنفوکاین‌هایی را آزاد کنند که واسطه پاسخ التهابی هستند. این واکنش با اریتم و سفتی مشخص شده که تنها پس از چند ساعت ظاهر می‌شود و معمولاً طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت به حداکثر می‌رسد و پس از آن فروکش می‌کند (۱۳). ضایعات ماندگارتر معمولاً در پاسخ به اجزای پایدار مانند آلوم یا روغن ایجاد می‌شوند. با این حال، واکنش‌هایی که حاوی اجزای آب در روغن (Water-in-oil adjuvant) هستند، معمولاً ضایعات بزرگ‌تر و ماندگارتری نسبت به واکنش‌های حاوی آلوم یا هیدروکسید آلومینیوم در محل

و هرپس و ویروس تیپ ۱ ایجاد شود. در برخی موارد، این بیماری بدون وجود عفونت قبلی و معمولاً ۲ تا ۴ هفته پس از مواجهه یا واکسیناسیون ظاهر می‌شود. وجود آنتی‌بادی سرمی بالا علیه استرپتوکوکوس اکوتی می‌تواند خطر ابتلا به این بیماری را متعاقب واکسیناسیون افزایش دهد (۲). شدت بیماری متغیر است و می‌تواند از واکنش‌های خفیف تا موارد کشنده باشد. علائم بالینی شامل ادم زیرجلدی شدید در تمام اندام‌ها، خونریزی در غشاهای مخاطی، افسردگی و عدم تمایل به حرکت، تب، بی‌اشتهایی، تاکی کاردی و تاکی پنه، کولیک، اپیستاکسی (Epistaxis) یا خون دماغ و کاهش وزن هستند. ادم ممکن است به ترشحات پوستی، زخم، دلمه و پوسته‌ریزی منجر شود. ادم شدید در ناحیه سر می‌تواند تنفس و غذاخوردن را مختل کند. سایر ناهنجاری‌ها شامل کم‌خونی و نوتروفیلی، هایپرگلوبولینمی، افزایش آنزیم‌های عضلانی ناشی از رابدومیوزیت (Rhabdomyositis) و هایپرپروتئینمی هستند. واسکولیت ممکن است دستگاه گوارش، ریه‌ها و عضلات را نیز درگیر کند و درهم‌روی (Intussusception) روده کوچک به سبب اثر انفارکتوس عضلانی (Muscle infarction)، می‌تواند بیماری را پیچیده کند. کمپلکس‌های ایمنی تشکیل شده از پروتئین M یا R متصل شده با IgM یا IgA در سرم اسب‌ها می‌توانند منجر به گلودرولونفریت و عوارضی مانند پروتئینوری و ازتوری (Azoturia) شوند. رسوب این کمپلکس‌ها در دیواره رگ‌های خونی باعث واسکولیت، نشت عروقی و خونریزی می‌شود (۲).

مدیریت بالینی



تصویر شماره ۲- واکنش ازدیاد حساسیت نوع IV تأخیری متعاقب واکسیناسیون عضلانی در سمت راست گردن اسب (۱۴).

تزریق تولید می کنند (۲).

یافته‌های بالینی در حیوانات اهلی

شایع ترین این واکنش‌ها تشکیل گرانولومای موضعی است که این ضایعات ممکن است به آبسه‌های استریل تبدیل شوند و در صورت کثیفی محل تزریق، احتمال عفونت وجود دارد. این ضایعات محل تزریق نگرانی اصلی در صنعت گوشت هستند (۲).

مدیریت بالینی

مداخلات درمانی مانند پاکسازی آبسه و یا جراحی گرانولوم باید بر اساس وسعت و حدت درگیری انتخاب شود. در صورتی که در دام درگیر تجویز واکسن در شرایط استاندارد و مطابق عملیات خوب بالینی (Good clinical practice) صورت گرفته است، در واکسیناسیون‌های بعدی باید از سایر انواع واکسن‌ها/پلتفورم‌های موجود علیه پاتوژن بهره برد.

توصیه ترویجی

– استفاده از واکسن‌های مجاز و رعایت دقیق دستورالعمل‌ها الزامی است. بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیت به علت طیف واسطه‌های ایمنی (جدول ۱) و عوامل دخیل (جدول ۲)، حتی در اولین دریافت واکسن هم محتمل است، هر چند مواجهه مکرر شانس رخداد ازدیاد حساسیت را افزایش می‌دهد.

– تزریق در محل مناسب و دور از ساختارهای حیاتی به کاهش واکنش‌های نامطلوب کمک می‌کند. حیوانات پس از واکسیناسیون باید برای چند ساعت تحت نظر قرار گیرند و واکسن‌ها توسط دامپزشک/پیرادامپزشک متبحر تجویز شوند. مراکز واکسیناسیون و افراد دخیل باید در احیای فوری موارد شوک آنافیلاکتیک آموزش دیده و داروهای ضروری را همراه داشته باشند.

– پیشنهاد می‌شود در تکرار واکسیناسیون از واکسن‌های با فرمول متفاوت با واکسنی که سابقه بروز حساسیت داشته، استفاده شود. تلقیح زیرجلدی به جای عضلانی، خطر جذب مستقیم واکسن به خون و عوارض فوری را کاهش می‌دهد. تغییر شیوه تجویز باید با هماهنگی دامپزشک و شرکت سازنده صورت گیرد.

– شرکت سازنده و یا نهاد نظارتی، موظف به پیگیری تمامی گزارش‌های AEFI هستند تا درباره ادامه مصرف واکسن، اعمال تغییرات احتمالی در فرمولاسیون، شرایط تولید و نحوه تجویز اتخاذ شود. تصمیم‌گیری باید با در نظر گرفتن شواهد دیگر مانند اطلاعات همه‌گیرشناسی، تحلیل خطر و ارزیابی هزینه-فایده باشد.

– تعیین عامل مسبب ازدیاد حساسیت (جدول ۲) ضروری است. انجام تست اکتشافی داخل جلدی توسط شرکت سازنده

و یا نهاد نظارتی قابل اجرا است. توصیه به انجام تست داخل جلدی پیش از واکسیناسیون، به ویژه در موارد دارای سابقه مواجهه قبلی و یا ازدیاد حساسیت، ممکن است با خطراتی همراه باشد. در حیوانات ارزشمند، اندازه‌گیری واسطه‌های ایمنی اختصاصی (جدول ۱) پیش از واکسیناسیون توصیه شده است. این توصیه در شرایط میدانی دامداری‌ها ارزش عملیاتی و توجیه اقتصادی ندارد.

– وجود سازوکار گزارش‌دهی واکنش‌های نامطلوب به نهاد نظارتی و شرکت تولیدکننده ضروری است. فرم‌های گزارش‌دهی و شماره تماس اضطراری باید در اختیار مصرف‌کنندگان قرار گیرد تا امکان ارسال گزارش و دریافت راهنمایی وجود داشته باشد. اگر واکسن باعث بیماری حیوان سالم شود، صاحب حیوان حق شکایت دارد، اما باید از طرح ادعاهای بی‌اساس جلوگیری شود.

فهرست منابع

1. Tizard I. Vaccine Failure and Other Adverse Events in Animals. 2023.
2. Tizard IR. Vaccines for Veterinarians E-Book: Elsevier Health Sciences; 2019.
3. Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W. Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats: Elsevier Health Sciences; 2016.
4. Reed SM, Bayly WM, Sellon DC. Equine Internal Medicine-E-Book: Equine Internal Medicine-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2017.
5. Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone Jr CA. Hidden dangers: recognizing excipients as potential causes of drug and vaccine hypersensitivity reactions. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021;9(8):2968-82.
6. Leventhal JS, Berger EM, Brauer JA, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine constituents: a case series and review of the literature. Dermatitis. 2012;23(3):102-9.
7. Stone Jr CA, Rukasin CR, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. British journal of clinical pharmacology. 2019;85(12):2694-706.
8. Zhang K, Lu B, Liu H, Zhao J, Zheng H, Liu X. Adverse effects of inactivated foot-and-mouth disease vaccine—Possible causes analysis and countermeasures. World Journal of Vaccines.



2018;8(4):81-8.

9. Gershwin LJ. Adverse reactions to vaccination: from anaphylaxis to autoimmunity. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2018;48(2):279-90.

10. Stilwell N. Adverse vaccine reactions in veterinary medicine: an update. 2019.

11. Qasemi PB, Lotfi I, Arfaei AA, Moghaddam GA, Mohebbi M. Anaphylactic Shock After Use of Bovine Pasteurella Vaccine in East Azerbaijan Dairy Herd. 2015.

12. Guidelines for Adverse reactions to vaccination

2024 [updated 07/11/2024. Available from: <https://www.abcdcatsvets.org/guideline-for-adverse-reactions-to-vaccination/>.

13. Parihar M, Chauhan R. Adverse vaccination reactions in animals and man. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*. 2021;1(05):97-109.

14. Henderson B. *Equine Health and Emergency Management*: Cengage Learning; 2011.

