اصول کاربردی واکسیناسیون در نشخوارکنندگان

آرش امیدی

استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

برنامه تدریس

- **۱۷ و ۲٤ اردی بهشت ۱٤۰۰**
- **ارایه در دو بخش**

بخش اول: **۹ تا ۱۰:۱۵**

بخش دوم: **۱۰:٤۵ تا ۱۲**

- **تبادل نظر:** در انتهای بخش دوم (لطفاً نکات و سوالات مد نظرتان را یادداشت کنید)
- **منابع مهم:** کتاب ایمنی شناسی دامپزشکی ایان تیزارد، کتابهای طب داخلی دامهای بزرگ، مقالات مرتبط از شش دوره همایشهای ملی مدیریت بهداشت دام (۹۳ تا ۹۸)، دستورالعمل های سازمان دامپزشکی، OIE و برخی دانشگاه ها، برخی مقالات معتبر و ...

aomidi@shirazu.ac.ir

09155132696

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

واکسیناسیون

مؤثرترین و اقتصادی‌ترین

روش

پیشگیری و کنترل بیماری‌های عفونی

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

از اجزای مهم در برنامه سلامت گله

- نقش منحصربه‌فرد واکسیناسیون در ریشه‌کنی بسیاری از بیماری‌ها (آبله در انسان و طاعون در دام‌ها)
- علم و دانش واکسن یا واکسن شناسی با کشف Smallpox Vaccine توسط ادوارد جنر آغاز شد
- جنر دریافت که ایمن‌سازی با سویه مرتبط ازنظر آنتی‌ژنیکی اما با حدت کمتر مانند Cowpox virus می‌تواند باعث محافظت در برابر ویروس بسیار حادی مانند Smallpox virus شود.
- طراحی و ساخت واکسن با همکاری رشته‌های مختلفی از قبیل میکروب‌شناسی، ایمنی‌شناسی، زیست‌شناسی مولکولی، بیوشیمی، آمار و برخی رشته های بالینی همراه است.

ایمنی

ایمن سازی (Immunization)

توان مقاومت در برابر عفونت
- طبیعی (ایمنی ذاتی)
- اکتسابی (مانند واکسیناسیون)

واکسیناسیون نقش بسیار مهمی در بهینه سازی توان حیوان در برابر بیماریها دارد

شایعات و مخالفت ها

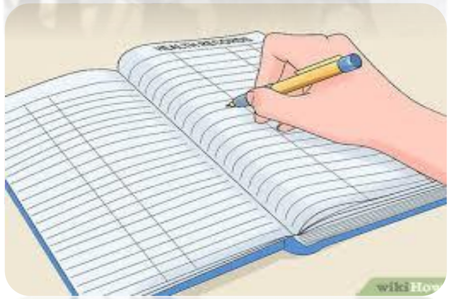
آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

واکسن برای پیشگیری و کنترل بیماری‌های عفونی

اما اخیراً محققان طراحی واکسن به‌منظور مقابله با سرطان، کنترل فرزند آوری، کاهش پاسخ ایمنی در بیماری‌های خود ایمن و آلرژیک و غیره را نیز در دست مطالعه دارند.

برنامه سلامت گله بر معیارهایی استوار است و کلیه این معیارها باید در کنار هم و در ارتباط با یکدیگر به شکل بهینه سازمان‌دهی و اجرا شوند

برنامه سلامت گله



- آسایش دام، محیط و جایگاه
- امنیت زیستی
- تولید و تولید مثل
- تغذیه
- ژنتیک
- واکسیناسیون
- تشخیص و درمان
- مدیریت، مستند سازی و معیارها

هدف از واکسیناسیون در دامپزشکی

ارائه روش‌های مقرون‌به‌صرفه برای پیشگیری و کنترل بیماری‌های عفونی در حیوانات و کاهش هزینه‌های تولید و هم‌چنین جلوگیری از وقوع برخی بیماری‌های مشترک بین انسان و دام است

ایمن‌سازی (Immunization)

ایجاد ایمنی یا مصون‌سازی، به فرآیندی گفته می‌شود که طی آن سیستم ایمنی بدن دام در برابر یک عامل ایمونوژن تقویت می‌شود. دو روش برای ایجاد ایمنی در برابر عوامل عفونی وجود دارد.

اکتیو و پاسیو

در ایمنی پاسیو

ایمنی موقتی در اثر انتقال آنتی‌بادی مانند آغوز از یک دام مقاوم به دام حساس ایجاد می‌شود. باعث محافظت فوری می‌شود ولی از آنجائی که این آنتی‌بادی به‌تدریج کاتابولیز می‌شود، محافظت ناشی از آن روبه کاهش گذاشته و درنهایت دام دریافت‌کننده آنتی‌بادی دوباره به یک دام حساس تبدیل می‌شود.

در ایمنی اکتیو

که از طریق واکسیناسیون به دست می‌آید، دارای مزایای بیشتری نسبت به ایمنی پاسیو است. دارای دوره طولانی محافظت و ایمنی است و یادآوری و افزایش پاسخ حفاظت کننده از طریق تزریق مجدد آنتی‌ژن یا در معرض تماس با عفونت امکان‌پذیر است

ایمنی سازی فعال باید دارای شرایط زیر باشد

- دوره محافظت طولانی
- عاری از عوارض جانبی
- ارزان، پایدار، قابل انجام برای تعداد زیاد
- تولید آنتی‌بادی قابل‌تمایز از عفونت طبیعی
- تحریک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن
- فعال نمودن هر دو نوع سلول ایمنی
- باقی ماندن طولانی‌مدت در بافتهای لنفاوی

واکسیناسیون

تزریق ماده آنتی‌ژن برای تحریک سیستم ایمنی، واکسن یا اشکال غیرفعال و تخفیف حدت یافته آنتی‌ژن هستند یا اجزای بسیار تخلیص شده یا بسیار ایمونوژن هستند.

واکسن ← **بدن**

↓

تشخیص به عنوان آنتی‌ژن خارجی یا پروتئین
(ویروس، باکتری، توکسین یا انگل)

↓

ایجاد پاسخ ایمنی با ساخت آنتی‌بادی‌های اختصاصی و سلول‌های ایمنی برای کشتن یا از بین بردن عامل عفونی

↓

سلول‌های خاطره ای برای هر آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند.

در برخورد مجدد با همان آنتی‌ژن، سلول‌های خاطره ای عامل عفونی را تشخیص می‌دهند و مؤثرترین راه برای حمایت از بدن را به خاطر می‌آورند.

۷ تا ۱۴روز بعد از برخورد اولیه، ایمنی نسبت به آنتی‌ژن ایجاد می‌شود و کمتر از ۴۸ ساعت زمان لازم است تا پاسخ ایمنی به همان آنتی‌ژن در دام واکسینه ایجاد شود.

تغذیه نامناسب، بهداشت ضعیف، استرس و شرایط محیط ممکن است موجب کاهش پاسخ ایمنی مناسب در دام شوند.

سیستم ایمنی

- ایمنی ذاتی
  - سدهای فیزیکی بدن (پوست)
  - میکروفلور طبیعی بدن
  - پاسخ التهابی غیراختصاصی

ایمنی ذاتی در لحظه عمل می کند

ایمنی ذاتی در زمان تولد کامل است

- ایمنی اکتسابی
  - تولید آنتی بادی اختصاصی پاتوژن (ایمونوگلوبولین)
  - پاسخ ایمنی به واسطه سلول

ایمنی اکتسابی روزها تا هفته ها وقت نیاز دارد

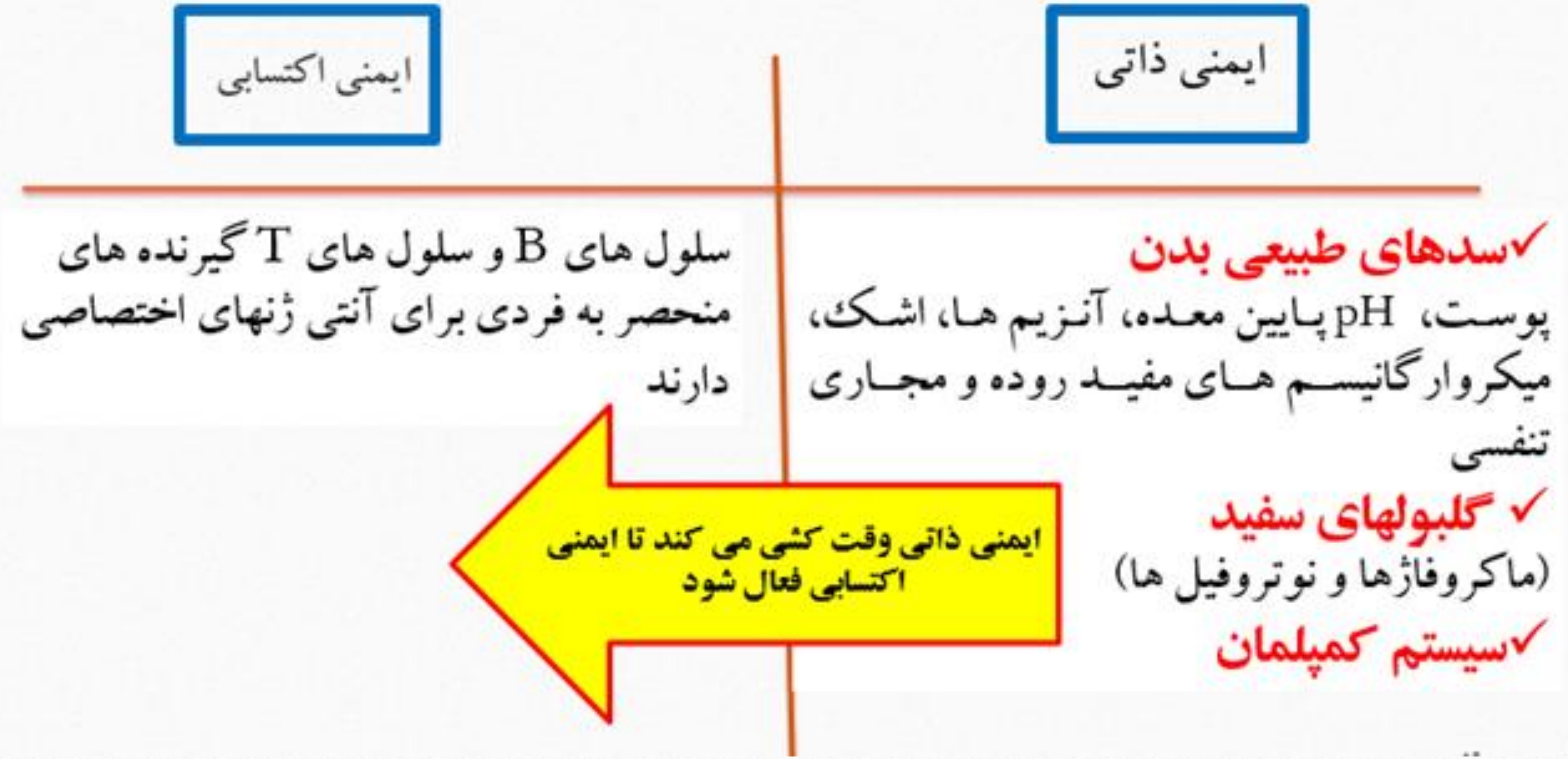
آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

شکل 1: مقایسه ایمنی ذاتی و اکتسابی، ایمنی ذاتی سریع پدید می‌آید و پس از چند روز ایمنی اکتسابی باقدرت بیشتری به کمک ایمنی ذاتی می‌آید

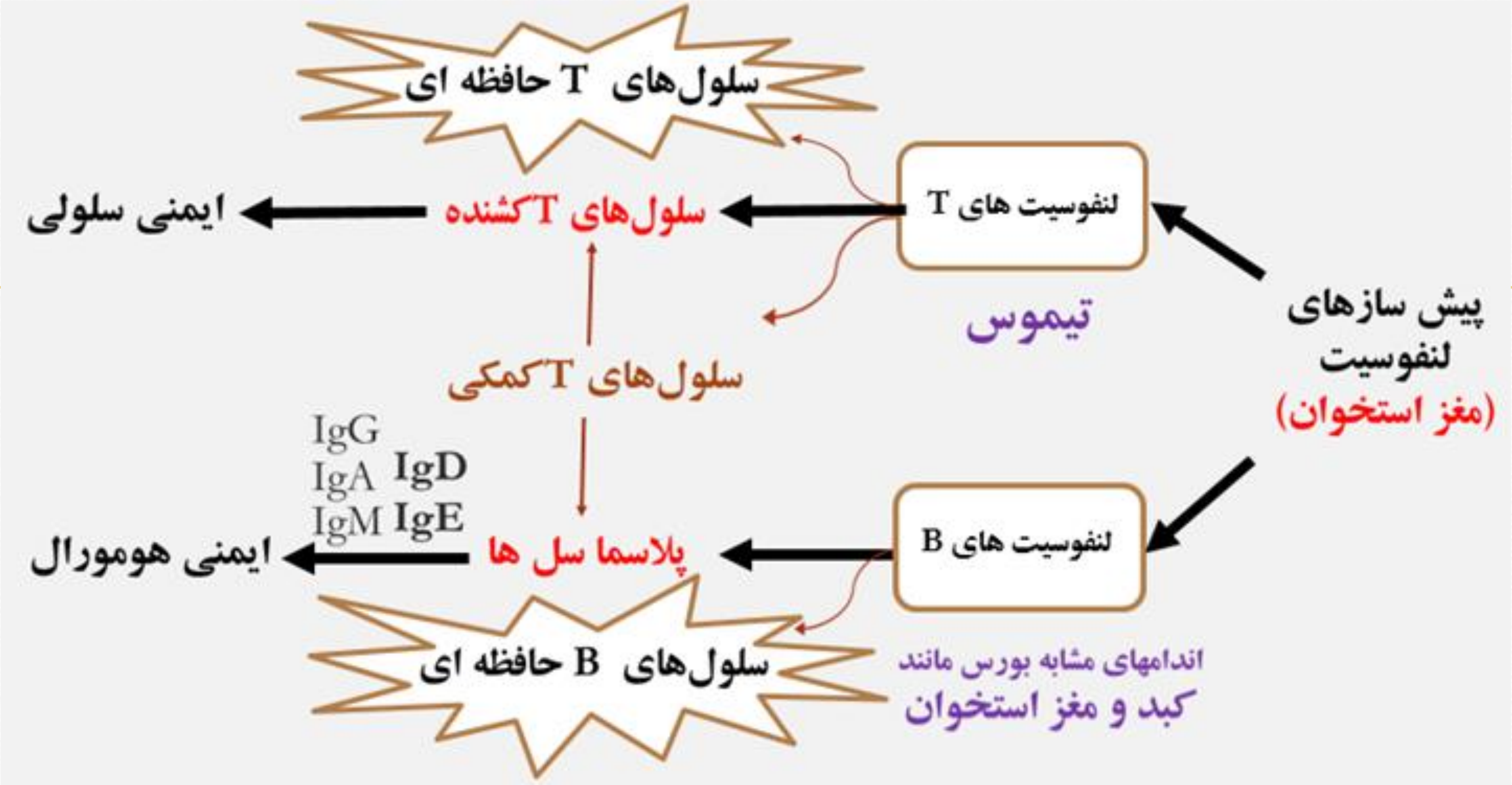
حشرات و بی‌مهرگان فقط ایمنی ذاتی دارند

در مهره‌داران ایمنی ذاتی توسط ایمنی اکتسابی تکمیل می‌شود

- باکتری‌ها و ویروس‌ها ایمنی ذاتی را به راه می‌اندازند و پاسخ ایمنی اکتسابی هم به دنبالش شروع می‌شود.
- سدهای طبیعی بدن، گلبول‌های سفید و سیستم کمپلمان از اجزای ایمنی ذاتی هستند (شکل ۲).
- لنفوسیت‌ها نقش مهمی در ایمنی اکتسابی دارند. جالب است که بدانید لنفوسیت‌ها از عروق لنفاوی وارد خون می‌شوند. در هرلحظه فقط ۲ درصد از لنفوسیت‌های بدن در خون محیطی هستند.

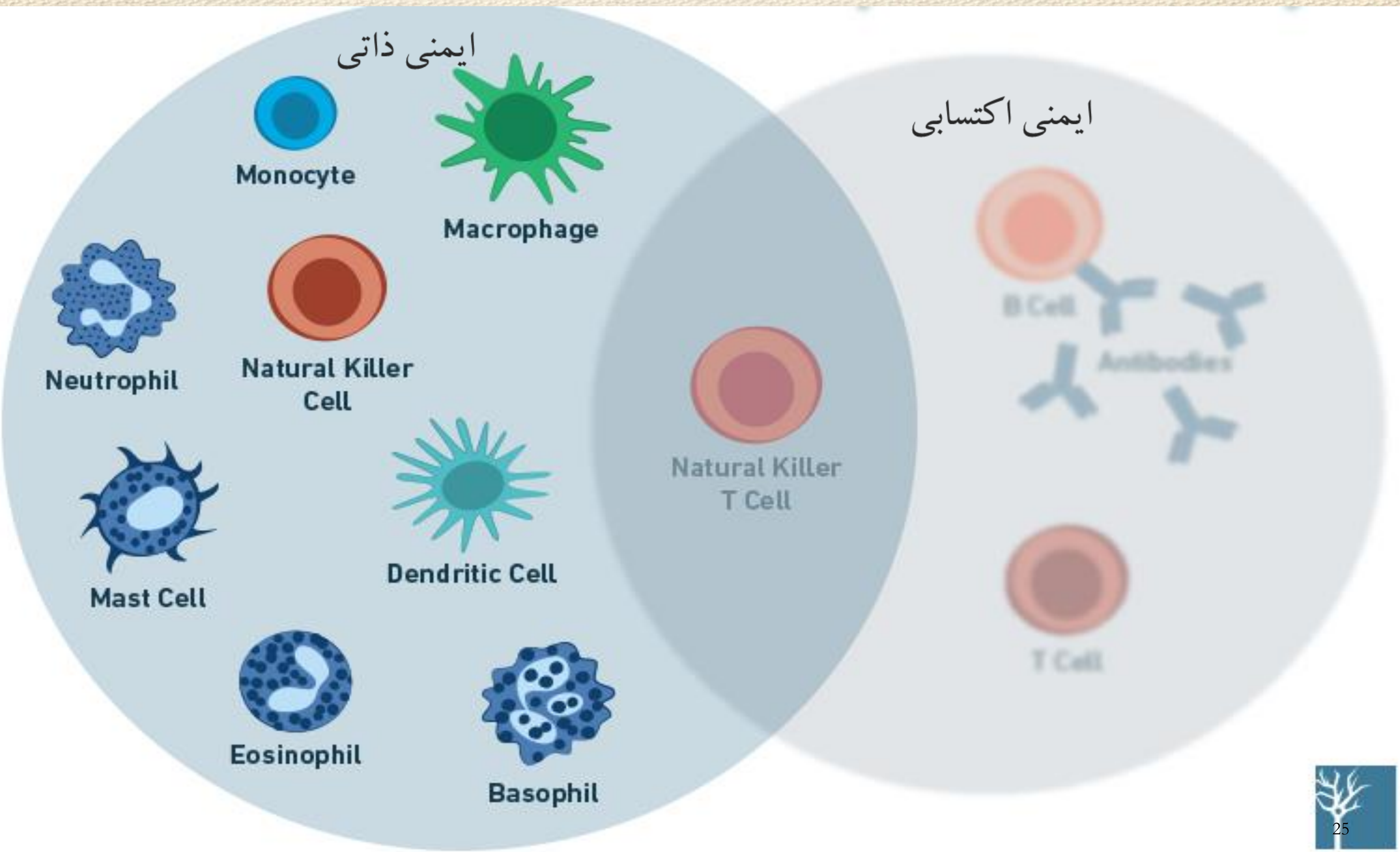


شکل ۲: مقایسه ایمنی ذاتی و اکتسابی



شکل ۳: پیش سازهای لنفوسیت در مغز استخوان در ایجاد ایمنی سلولی و هومورال نقش دارند

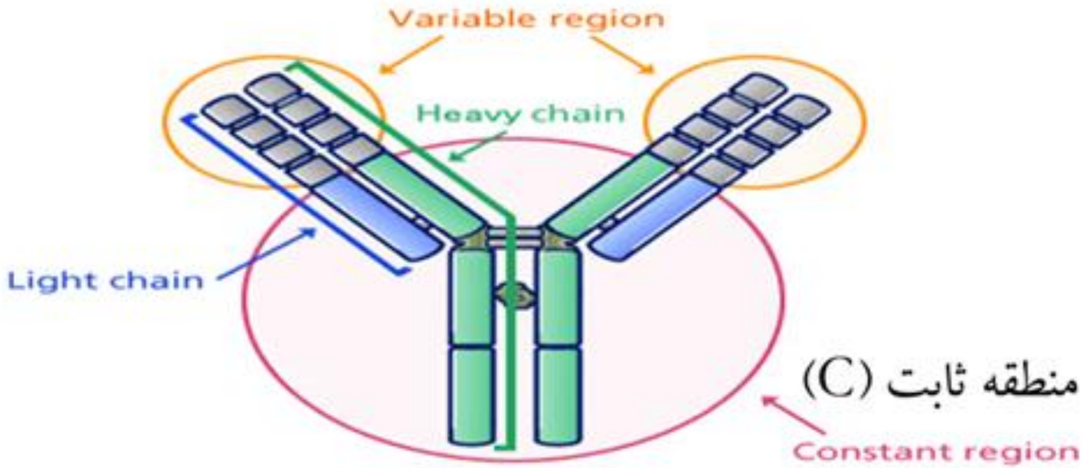
شکل ٤: سیتوکینها مختلف در انتقال پیام بین سلول‌ها از طریق گیرنده‌های روی سلول‌های مختلف دخالت دارند و به اسامی مختلفی نام‌گذاری شده‌اند.



آرش امیدی استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

آنتی‌بادی‌ها

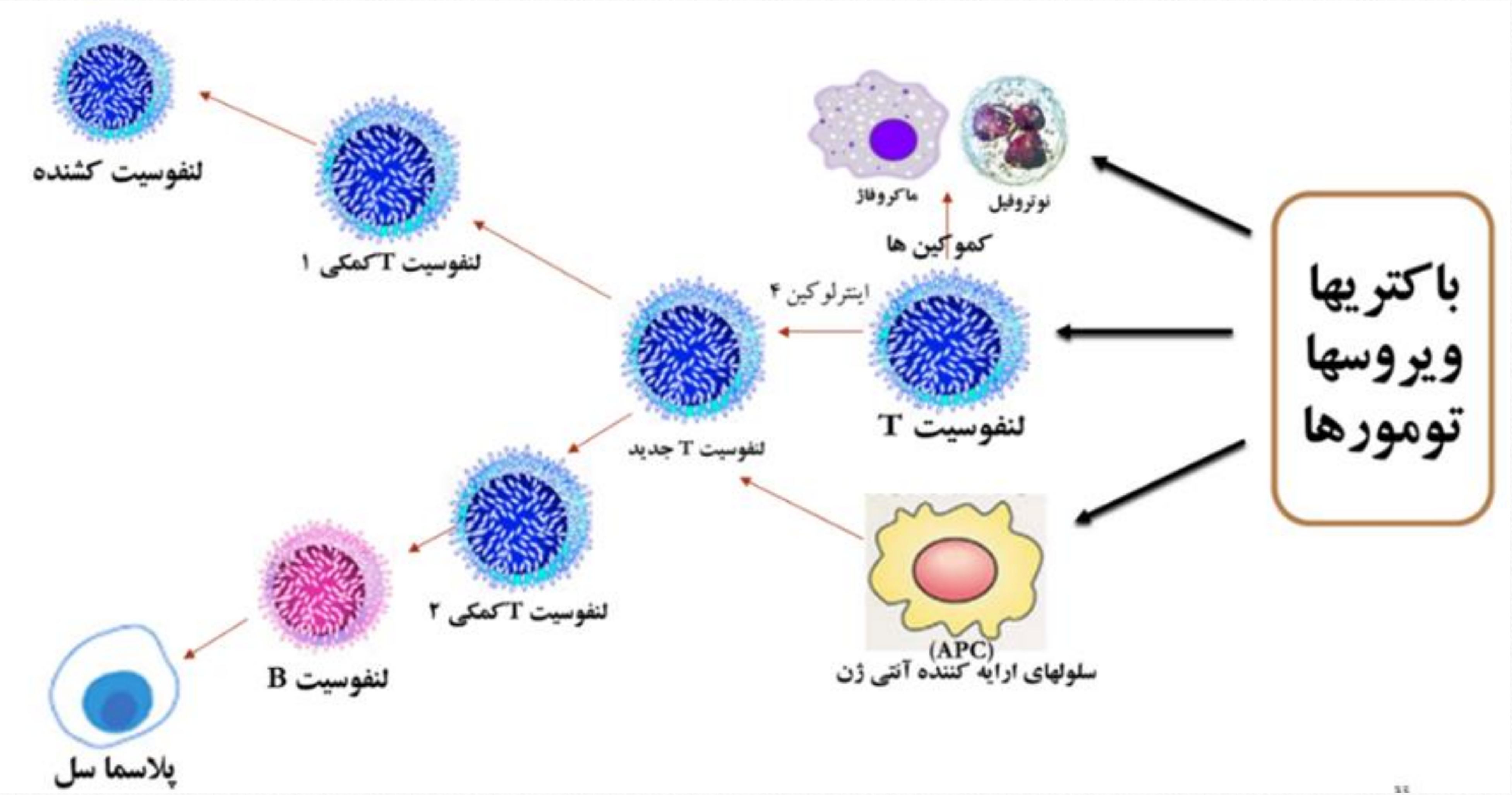
قسمت‌های مختلف آنتی‌بادی شامل منطقه ثابت و متغییر است. منطقه ثابت می‌تواند به اشکال مختلفی باشد تا آنتی‌بادی‌های مختلف (**IgG**، IgM، **IgD**، IgA و**IgE**) ایجاد شوند که خصوصیات و عملکردهای مختلفی در بدن دارند (شکل ۵).



شکل ۵: قسمت‌های مختلف آنتی‌بادی که شامل منطقه ثابت و متغییر است.

IgMدر ابتدا در طی فعال‌سازی لنفوسیت‌های B ترشح می‌شود و میل ترکیبی کمی با آنتی‌ژن‌ها دارد.
IgGدیرتر ترشح می‌شود، میل ترکیبی زیادتری با آنتی‌ژن‌ها دارد و به‌وفور در سرم وجود دارد. تنوع در ساختمان آنتی‌بادی‌ها به دلیل اشکال مختلف ارتباط بین منطقه ثابت است (شکل ۶).

شکل ٦: تنوع در ساختمان آنتی‌بادی‌ها

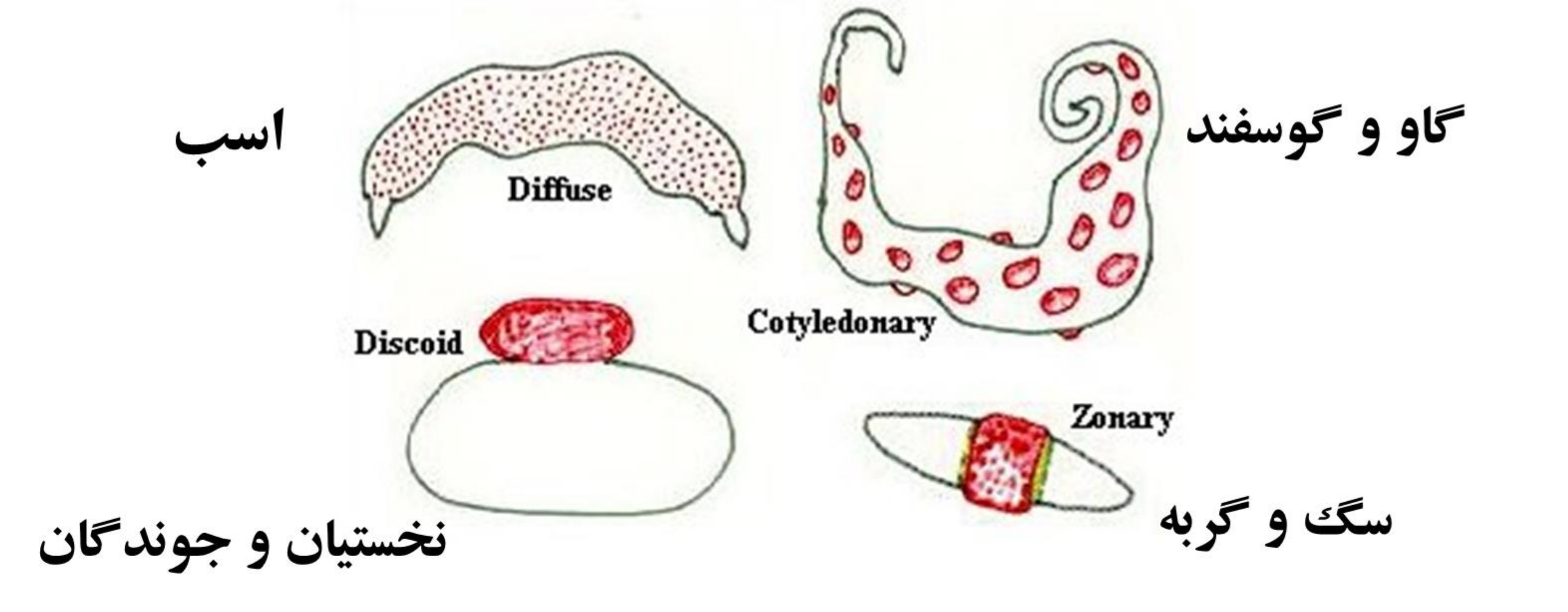


شکل ۷: نحوه تحریک لنفوسیت‌ها توسط باکتری‌ها، ویروس‌ها و تومورها

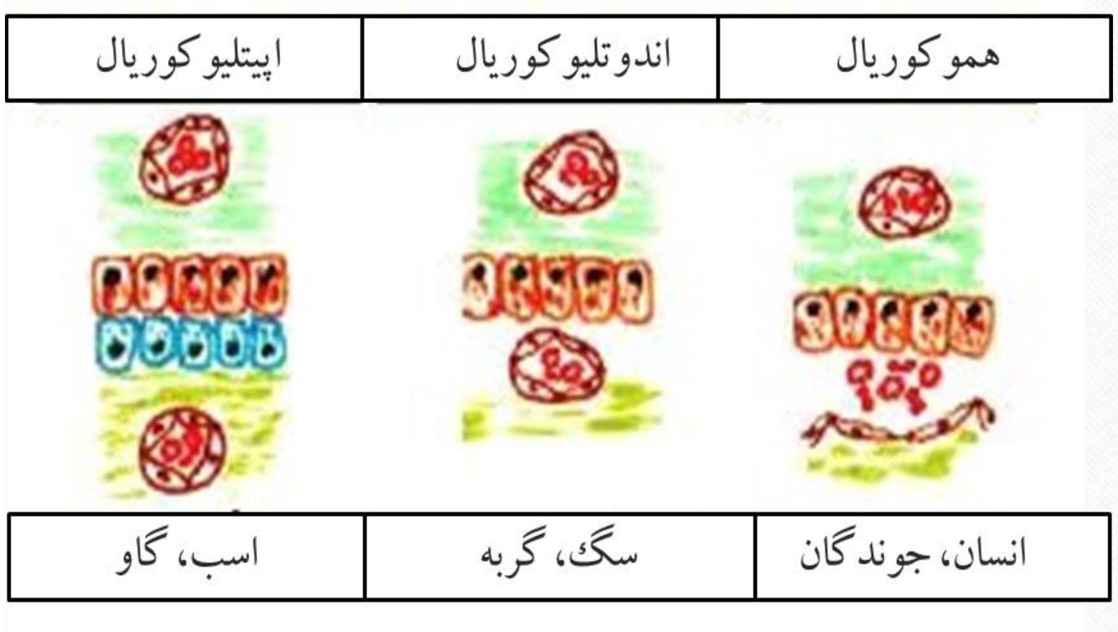
سیستم ایمنی در دام‌های جوان

نشخوارکنندگان دارای جفت اپیتلیوکوریـال هسـتند که از انتقال ایمونوگلوبولینهای مادر به جنین از طریق رحم جلوگیری می کند

طبقه بندی بر اساس شکل جفت و نقاط تماس



سلولهای اندوتلیال جنینی
بافت همبند جنینی
سلولهای اپیتلیال کوریونی
سلولهای اپیتلیال اندومتری
بافت همبند مادری
سلولهای اندوتلیال مادری


اپیتلیوکوریال
اندوتلیوکوریال
هموکوریال
اسب، گاو
سگ، گربه
انسان، جوندگان

سیستم ایمنی در دام‌های جوان

خـون مـادری و جنینـی از یکـدیگر جـدا بـوده کـه نتیجـه آن جلوگیری از انتقال درون رحمی گاماگلوبولین به نوزاد است.

سیستم ایمنی در دام‌های جوان

خوردن و جذب مقادیر کافی از ایمونو گلوبولین موجود در آغوز، جهت ایجاد ایمنی تا زمانی که دستگاه ایمنی گوساله به عملکرد کامل برسد، ضروری است

نحوه توسعه سیستم ایمنی در دام‌های جوان

سیستم ایمنی بدن در بدو تولد کاملاً توسعه‌یافته است، اما نابالغ است و بلوغ سیستم ایمنی کند است و در حدود ۵ تا ۸ ماهگی در گوساله مشاهده می‌شود.

تعداد زیادی سلول فاگوسیتیک در بدو تولد وجود دارد اما عملکرد آن‌ها باکیفیت پایین است. کمپلمان ها در گوساله‌ها در بدو تولد ۱۲ تا ۶۰ درصد سطح بزرگ‌سالان است و قبل از ۶ ماهگی به سطح کمپلمان ها در بزرگ‌سالان نمی‌رسد.

نحوه توسعه سیستم ایمنی در دام‌های جوان

سلول‌های T(CD41، CD81 وTCRgd1) تا زمانی که دام به ۸ ماهگی نرسیده به اوج نمی‌رسند. این بدان معنا نیست که یک گوساله/ بره جوان قادر به پاسخ دادن به آنتی‌ژن‌ها نیست، اما پاسخ ضعیف‌تر و کندتر است. بنابراین گوساله/بره بسیار حساس به بیماری‌ها است، بیماری‌های بالینی بیشتری دیده می‌شود و بنابراین، گسترش بیماری افزایش می‌یابد.

به‌عنوان‌مثال، در هفته دوم زندگی گوساله‌ها، حیوان نوزاد بیشتر در معرض ابتلا به بیماری‌ها است زیرا سطح آنتی‌بادی به دلیل کاهش سطح آنتی‌بادی‌های دریافتی از آغوز پایین‌تر است.

نحوه توسعه سیستم ایمنی در دام‌های جوان

گرچه نباید فراموش کرد که انتقال پاسیو از طریق آغوز، تأثیر زیادی در ایجاد ایمنی در گوساله‌ها برای یک دوره طولانی دارد. اگر گوساله وقتی مقادیر زیاد آنتی‌بادی مادری نسبت به آنتی‌ژن خاصی وجود داشته باشد، واکسینه شود، ممکن است بعد از واکسیناسیون، تیتر آنتی‌بادی افزایش نیابد. گرچه واکسن‌های تخفیف حدت یافته و برخی واکسن‌های غیرفعال با استفاده از ادجوانت ها که باعث تحریک مکانیسم‌های باواسطه سلولی می‌شوند، می توانند پاسخ‌های حافظه‌ای لنفوسیت‌های B و پاسخ‌های ایمنی باواسطه سلولی را ایجاد کنند. علاوه بر این، برخی از واکسن‌های داخل بینی وجود دارند که باعث تحریک بافت لنفوئیدی مرتبط مخاطی (MALT= Mucosal associated lymphoid tissue) می‌شوند که در حضور ایمنی ناشی از آغوز هم مؤثر است.

نوزاد نشخوارکنندگان و انتقال پاسیو ایمنی از آغوز

آغوز اولین منبع انرژی، مواد مغذی، ویتامین‌ها، ایمونوگلوبولینها و مواد فعال زیستی مختلف، سلامت و رشد است

ارزیابی تغذیه آغوز در گوساله‌ها و گوسفندها با اندازه‌گیری میزان انتقال پاسیو ایمنی از طریق ایمونوگلوبولینها انجام می‌شود.

آغوز در طی زمانی که سیستم ایمنی بدن نشخوارکننده جوان توان لازم را ندارد، از گوساله/بره در برابر عوامل بیماری‌ها محافظت می کند.

مهم‌ترین علت تلفات گوساله‌ها پیش از شیرگیری ناتوانی در ایمنی غیرفعال (FTPI) است که خود را با مواردی همچون اسهال، پنومونی، تورم بند ناف، تورم مفاصل، مننژیت و کاهش وزن‌گیری نشان می‌دهد.

نوزاد نشخوارکنندگان و انتقال پاسیو ایمنی از آغوز

باکتری‌های موجود در آغوز در دمای اتاق هر ۲۰ دقیقه دو برابر می‌شوند. واکسیناسیون مادر قبل از زایمان می‌تواند سبب افزایش سطح آنتی‌بادی‌های آغوز شود، اما الزاماً کامل نیست. هر چه رعایت بهداشت در هنگام جمع‌آوری و ذخیره آغوز افزایش یابد، به همان نسبت آغوز کیفیت بالاتری خواهد داشت. پاستوریزاسیون آغوز اگر به‌درستی انجام شود مفید است.

بیش از ۳۰ درصد از تلفات هفته اول بعد از تولد به آغوز ارتباط دارد

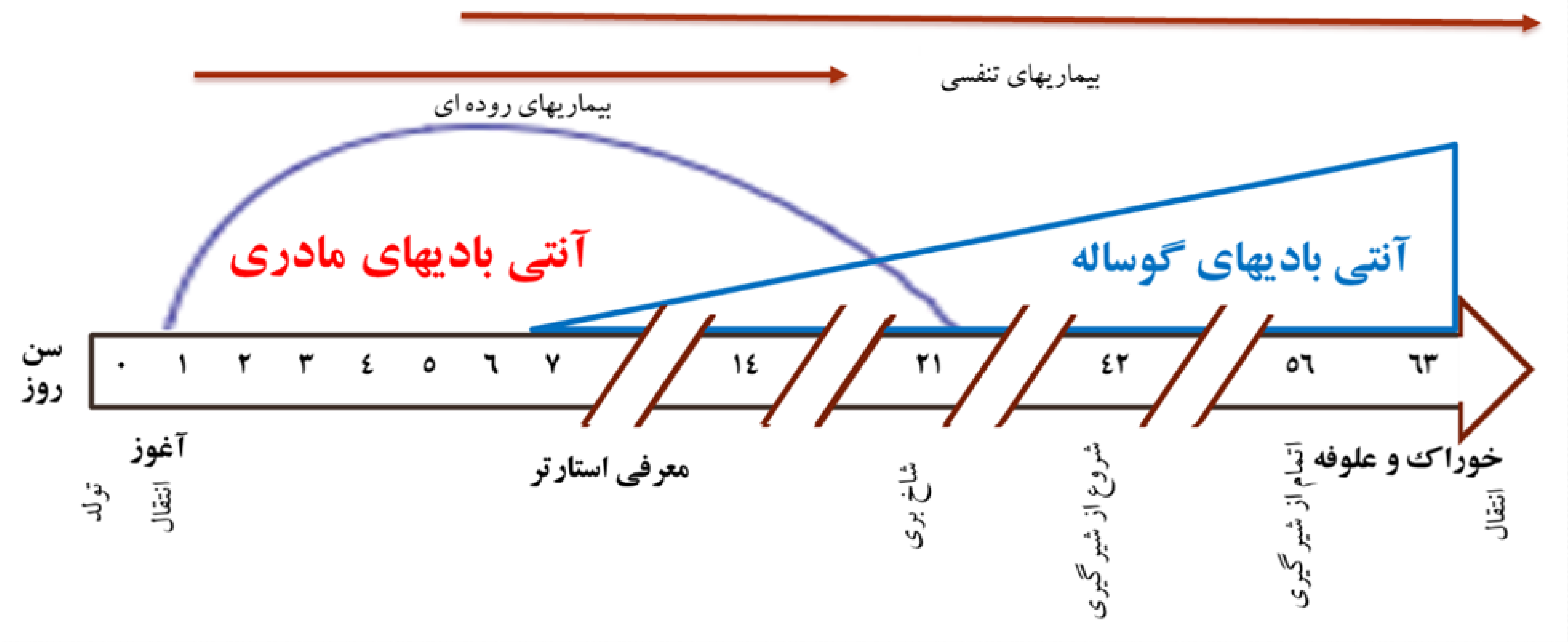
نوزاد نشخوار کنندگان و انتقال پاسیو ایمنی از آغوز

باید حداقل ۱۰۰ گرم IgG در اولین مرتبه خوردن آغوز به گوساله برسد؛ بنابراین اگر آغوز حاوی ۵۰ گرم در لیتر IgG باشد نیاز آن با خوردن فقط ۲ لیتر آغوز رفع می‌شود، ولی اگر میزان IgG آغوز ۲۵ گرم در لیتر باشد گوساله نیاز به خوردن ۴ لیتر آغوز در اولین وعده دارد که بعید است قادر به چنین کاری باشد. به همین دلیل، تغذیه گوساله‌ها ظرف ۱ تا ۴ ساعت و سپس ۱۲ ساعت پس از تولد به میزانی که تمایل دارند از آغوز باکیفیت توسط بطری پستانک دار احتمال FPT را کاهش می‌دهد.

آغوز در یخچال تا ۳ روز و در فریزر تا یک سال باقی می‌ماند.

- درصورتی که گله از پاتوژنهای خاصی نظیر روتاویروسها، کروناویروسها، کلستریدیوم پرفرنجنس و اشرشیاکلی K99رنج می‌برد، واکسیناسیون گاو آبستن باعث افزایش غلظت آنتی‌بادی‌ها علیه پاتوژنهای هدف در آغوز می‌شود.
- هم‌اکنون واکسن‌های چندگانه علیه این پاتوژن‌ها به‌صورت تجاری وجود دارند.
- اکثر واکسن‌ها حاوی ارگانیسم‌های زنده تخفیف حدت یافته یا کشته و یا ترکیبی از هر دو می‌باشند.
- برخی واکسن‌ها ویژه گاو هستند و برخی دیگر برای استفاده در گوساله‌ها طراحی‌شده‌اند.
- برای مثال یکی از این واکسن‌ها که حاوی روتاویروس و کروناویروس است، به گاوهای آبستن در دو نوبت به فاصله ۳ تا ۶ هفته تزریق می‌شود به‌طوری که تزریق دوم ۳۰ روز قبل از زایمان باشد.
- در گوساله‌ها باید یک دوز واکسن را در روز اول تولد به روش دهانی استفاده نمود. ارتباط بین آنتی‌بادی‌های مادری، گوساله و شرایط استرس‌زا در دوماهه اول زندگی در شکل ۸ نشان داده‌شده است.

به گوساله‌هایی که خودشان از بطری آغوز نمی‌نوشند، باید با استفاده از غذا خوران مری به آن‌ها آغوز خوراند.



شکل ۸: ارتباط بین آنتی‌بادی‌های مادری، گوساله و شرایط استرس‌زا در دوماهه اول زندگی

عوامل تغذیه‌ای در گوساله‌ها قبل از شیرگیری

اولین وعده غذایی آغوز مهم‌ترین عامل تغذیه‌ای مؤثر بر سلامتی و بهره‌وری در نشخوارکنندگان است.

مطالعه‌ای در امریکا نشان داد که تا ۳۱٪ مرگ‌ومیر گوساله‌های ماده در طی ۲۱ روز اول زندگی می‌تواند با مصرف بهینه آغوز جلوگیری شود. مطالعه‌ای در انگلستان نشان داد که تلیسه‌هایی که با ۳ لیتر آغوز تغذیه می‌شدند ۶۶۰ گرم در روز و در مقابل تلیسه‌هایی که بیش از ۳ لیتر تغذیه می‌شوند ۸۳۰ گرم در روز اضافه‌وزن داشتند.

آغوز تنها برای سلامت کوتاه‌مدت گوساله مهم نیست، بلکه شواهدی هست که آغوز بر **تولید شیر آینده و ماندگاری تولید** گاو شیری هم مؤثر است.

فرضیه لاکتوفرین (Lactocrine hypothesis)

این تئوری در ارتباط با اثر عوامل هورمونی موجود در آغوز و شیر روی **تکامل اپی‌ژنتیک** بافت‌های اختصاصی و اعمال فیزیولوژیک آن‌ها هست

از ترکیبات مهم موجود در آغوز که روی رشد و نمو و زندگی تولیدی آینده گوساله اثر دارند می‌توان IGF-1، ریلاکسین و فاکتورهای متعدد رشد را نام برد. این ترکیبات به مواد بیواکتیو آغوز مشهور می‌باشند. مجموعه عوامل ایمنی‌زا و بیواکتیو باعث سلامت حیوان در دوره نوزادی و رشد و باروری پس‌ازآن می گردد (Power and Schulkin, 2013) .

این تئوری معتقد است که فاکتورهایی در آغوز و شیر وجود دارند که می‌توانند روی آینده تولیدی گوساله (Calf performance) نظیر رشد و تولید حیوان پس از اولین زایش مؤثر باشند.

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

- گوساله‌های تغذیه‌شده با چهار لیتر آغوز در مقایسه با گوساله‌های تغذیه‌شده با دو لیتر آغوز، بعدها ۵۰۰ کیلوگرم شیر بیشتری در شیردهی اول و دوم خود داشتند و ۱۶ درصد کاهش حذف در این گاوها وجود داشت.

- تغذیه گوساله از قبل از شیرگیری بسیار مهم است تا با انرژی و مواد مغذی کافی بتواند سیستم ایمن را بهینه سازد. عدم تغذیه کافی با شیر به‌خصوص در چند هفته اول زندگی به‌خصوص در مواقع چالش بیماری‌ها و استرس سرمایی تأثیر منفی بر سیستم ایمنی دارد. تأثیر منفی سو تغذیه بر سیستم ایمنی هم با اثر بر رشد و توسعه سیستم ایمنی است و هم در هنگام پاسخ به واکسیناسیون نمایان می‌شود.

- یک مطالعه در کانادا نشان داد که گوساله‌هایی که کمبود انرژی و پروتئین در جیره دارند نسبت به گوساله‌های شاهد که جیره نگهداری را دریافت می‌کنند، پاسخ تأخیری در IgG و اینترلوکین ۲ دارند و این می‌تواند به کمبود در تعداد و ضعف در عملکرد سلول‌های T-helper نسبت داده شود

ارزیابی کیفیت آغوز

رفرکتومتر بریکس (Brix) ۳۲-۰

آغوز مناسب باید حداقل حاوی ۵۵-۵۰ گرم IgGباشد که بر اساس بریکس باید بالای 23-22 باشد. عدد بریکس سرم خون بالای 8.4 بیانگر بالاتر بودن IgG و پروتئین تام سرم به ترتیب از ۱۰ گرم در لیتر و ۵.۷ گرم در دسی لیتر است. اندازه‌گیری چگالی آغوز با رفرکتومتر بریکس یا کلسترومتر (گرم در لیتر)

آغوز زیر۴۰: ضعیف

آغوز ۴۰-۵۰: متوسط

آغوز ۵۰-۷۰: خوب

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

- استفاده از آغوزهای باکیفیت بالا در اولویت باشد.
- مقدار آغوز لازم جهت انتقال IgG لازم به گوساله ۷/۵–۱۰درصد وزن بدن در ۲ساعت اول و ۵ درصد وزن بدن در ۱۲ساعت (دریافت حداقل ۱۵۰گرم IgG در ساعات اولیه پس از تولد) به نسبت وزن بدن و کیفیت آغوز
- توصیه کتاب اسمیت ۷/۵درصد وزن بدن با حداقل کیفیت ۵۰ در اولین آغوز دهی است
- اندازه‌گیری توتال پروتئین خون گوساله‌ها ۲۴تا۴۸ساعت بعد از زایش با رفرکتومتر جهت پایش روش آغوز دهی و اصلاح مشکلات مدیریتی (بالای ۵/۵)(هرچقدر اعداد بالاتر باشد بهتر است) سطح اپتیموم ۹۰درصد به بالا است.

ثبت وزن گوساله در زمان تولد، ثبت همه مشخصات ازجمله وزن زمان تولد، تاریخ تولد، وضعیت ظاهری گوساله، نر یا ماده، میزان آغوز مصرفی و...در تابلویی بالاَی سر گوساله می‌تواند در مدیریت این دوره کمک‌کننده باشد.

- استفاده از پستانک یا لوله معدی برای خوراندن آغوز در جذب آغوز تفاوتی ندارد.
- عواملی مثل آب‌وهوا، نژاد و...بر کیفیت آغوز تأثیر دارد.
- عفونت‌های قبل از زایش و ورم پستان بالینی باعث کاهش میزان IgG آغوز می‌شود.
- استفاده از ۱۰تا۱۲درصد وزن بدن آغوز در اولین بار هرچند سطح خوبی از ایمنی را ایجاد می‌کند در مقایسه با ۷/۵درصد، ولی ممکن است باعث ایجاد استرس و ناراحتی‌های خفیف برای گوساله شود.
- آغوز در اولین فرصت پس از زایمان باید دوشیده شود به ازای هر ساعت از زایش ۳/۷درصد غلظت IgG آغوز کاهش می‌یابد.

در گله‌هایی باسابقه یون، سالمونلا، مایکوپلاسما و لکوز باید از آغوز پاستوریزه استفاده کرد

عوامل تغذیه‌ای در گوساله‌های ماده از شیر گرفته‌شده و پرواری

یک مطالعه کوهورت بر روی ۱،۵۶۸ گوساله پرواری نشان داد که گوساله‌هایی با غلظت IgG سرم کمتر نسبت به گوساله‌هایی با غلظت IgG بالاتر، ۱.۶ برابر احتمال ابتلا به بیماری و ۲.۷ برابر احتمال مرگ بیشتری را در زمان قبل از شیرگیری داشتند. وزن گوساله‌ها با غلظت IgG بالا در حدود ۳.۴ کیلوگرم بیشتر در سن ۲۰۵ روز نسبت به گوساله‌هایی با غلظت IgG سرم کمتر بود.

احتمال بیماری، تلفات و کاهش وزن در گوساله‌های ماده از شیر گرفته‌شده و پرواری که آغوز بی کیفیت خورده اند بیشتر است

عوامل تغذیه‌ای در دام‌های بالغ شیرده

- سرکوب سیستم ایمنی در دوره پیرامون زایمان گاوها به تغذیه، عدم تعادل متابولیک و استرس مرتبط است.
- تغییر در متابولیسم مواد مغذی و استرس اکسیداتیو می‌تواند سیستم ایمنی را در گاوهای دوره انتقالی دچار مشکل کند.
- در گاوهای شیری، مقادیر بالای مکمل روی با کاهش تعداد سلول‌های سوماتیک و بهبود سلامت سم همراه است، احتمالاً نشان‌دهنده اهمیت روی در حفظ سدهای مؤثر اپیتلیال است.
- وضعیت تغذیه‌ای مادر در دوره خشکی می‌تواند بر مصونیت گوساله تأثیر بگذارد.
- با تقویت ایمنی روده مادر (Gut immunity)، می‌توان کیفیت آغوز را بهبود بخشید.

عوامل تغذیه‌ای در دام‌های بالغ شیرده

- فرانکلین و همکاران نشان داد که گاوهای خشکی که مانان اولیگوساکاریدها در طول دوره خشکی دریافت می‌کنند، در هنگام واکسیناسیون علیه روتا/ کروناویروس و ای کولای پاسخ بهتری داشتند که منجر به سطوح بالاتر آنتی‌بادی روتاویروس در آغوز و گوساله شده و تمایل به سطوح بالاتر انتقال پاسیو دیده شد.
- یک مطالعه نشان داد که دادن مکمل سلنیوم آلی به گاوهای خشک و شیرده منجر به بهبود سلامت و عملکرد در گوساله‌های دریافت‌کننده آغوز و شیر از مادران آن‌ها شده است.
- در پرورش گوسفند نیز به‌طور مشابه نشان داده‌شده است که بهینه‌سازی خوراک میش کلیدی برای کاهش عوارض بیماری‌ها و مرگ‌ومیر در بره ها است.

آنتی‌بادی موجود در آغوز با واکسن تداخل ایجاد می‌کند

- بره و بزغاله در مراحل اولیه زندگی نباید واکسن دریافت نماید مگر موقعی که میزان آنتی‌بادی مادری کاهش یابد.
- دز اول واکسن باعث برانگیخته شدن ایمنی می‌گردد ولی باعث محافظت کوتاه‌مدت می‌شود. در تعدادی از دام‌ها ممکن است ایمنی محافظت‌کننده‌ای با تزریق دز اولیه واکسن ایجاد نشود.
- موقعی ایمنی محافظت‌کننده ایجاد می‌شود که دز دوم واکسن تجویز شود در آن صورت سیستم ایمنی قادر به محافظت در برابر بیماری‌ها است.

آنتی‌بادی موجود در آغوز با واکسن تداخل ایجاد می‌کند

- در اکثر موارد این ایمنی ۱۲ ماه دوام دارد. دز یادآور سالیانه برای تداوم ایمنی محافظت‌کننده به مدت ۱۲ ماه دیگر لازم است
- بدون دز یادآور سالیانه، دام در معرض خطر بیماری قرار می‌گیرد زیرا سطح آنتی‌بادی محافظت‌کننده کاهش می‌یابد
- سطح واقعی آنتی‌بادی متعاقب واکسیناسیون برحسب نوع واکسن و نوع حیوان متفاوت است. واکسن‌های کشته نیاز به تزریق دز دوم در طی ۲ تا ۳ هفته بعد از دز اول است

بره‌ها و بزغاله‌هایی که از مادران ایمن به دنیا نیامدند و در آغوز مادرانشان آنتی‌بادی ضد عامل بیماری وجود ندارد در روزهای اول بعد از تولد می‌توان واکسیناسیون انجام داد

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

- واکسیناسیون برای سلامتی بره‌ها در روزهای اول زندگی ضروری است.
- وقتی مادران هفته قبل از زایمان واکسینه می‌شوند، آنتی‌بادی مادری آغوز در پستان تولید می‌شود.
- وقتی این آغوز توسط بره‌ها خورده می‌شود در طی ۴۸ ساعت ابتدایی زندگی، باعث محافظت بره‌ها از مرگ و بیماری تا زمانی که سیستم ایمنی آن‌ها کاملاً فعال گردد می‌شوند.

در بره‌ها و بزغاله‌هایی که از مادران غیر ایمن متولد می‌شوند می‌توان واکسن را در روزهای اول بعد از تولد تجویز نمود

رویکردهای جامع در دستیابی به‌سلامت مطلوب در گله پس از واکسیناسیون

- دامدار ممکن است واکسیناسیون را به‌عنوان **گزینه‌ای قطعی** برای جلوگیری از بیماری در نظر بگیرد، اما **سایر عوامل خطرساز** هنوز هم باید مدیریت شوند.
- برای یک واکسیناسیون موفق باید به عوامل مؤثر بر نتیجه واکسیناسیون توجه شود (شکل ۹).
- **عوامل خطرساز** همچون ورود و شیوع بیماری، عوامل مؤثر در ایجاد پاسخ‌های ایمنی تحت مطلوب به واکسیناسیون (Sub-optimal immune responses).
- پیشگیری از بیماری نیاز به یک **برنامه جامع چندبعدی** دارد که عوامل مختلفی را در نظر می‌گیرد.
- سطح قرار گرفتن در معرض عوامل بیماری‌ها و بهینه‌سازی ایمنی دام‌ها نقش مهمی در پاسخ دام به واکسیناسیون یا بیماری دارد.

شکل ۹: عوامل مؤثر در واکسیناسیون موفق

سلامت دستگاه گوارش

دستگاه گوارش سالم موجب عملکردهای فیزیولوژیک مناسب خواهد شد. تغذیه مطلوب شامل مقادیر مناسب پروتئین، انرژی، ویتامین‌ها و موادمعدنی است. پاسخ مناسب به واکسیناسیون هم نتیجه یک ایمنی مطلوب است. **ویتامین A، ویتامین E، سلنیم، مس و روی** از مکمل‌های مهم هستند که در ایجاد ایمنی قوی نقش به سزایی دارند. عملکردهای زیر به شکل بهینه توسط دستگاه گوارش سالم تأمین خواهد شد.

- هضم و جذب مواد مغذی
- متابولیسم
- تولید انرژی
- جمعیت میکروبی متعادل
- لایه‌های مخاطی، سدهای محافظتی و ایمنی مخاطی

ایمنی مطلوب و قوی نتیجه تغذیه مطلوب است.

در زمان استرس‌های فیزیولوژیک مانند (از شیرگیری، حمل‌ونقل، ازدحام و زایمان)، کاهش مصرف غذا وجود دارد، اما نیاز به موادمعدنی و ویتامین‌ها افزایش می‌یابد

فلور میکروبی متعادل

- فلور میکروبی متعادل دستگاه گوارش، دستگاه تنفس و پستان (تحقیقات بر آن کلید جلوگیری از ورم پستان در جریان است)، نقش مهمی در سیستم ایمنی مطلوب دارد.
- **ارتباط** معنی‌داری بین فلور میکروبی اولیه، رشد و توسعه سیستم ایمنی مخاطی و رشد و سلامت گوساله‌ها وجود دارد.

بسیاری از ریزمغذی‌ها به دلیل داشتن اجزای آنزیمی و پروتئینی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند و در حفظ سلامت حیوانات اهمیت دارند.

فلور میکروبی متعادل

- آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان وظیفه جلوگیری از آسیب به محتویات سلول و غشاها توسط متابولیت های اکسیژن رادیکال دارند.
- سوپراکسید دیسموتاز (SOD) به همراه کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-Px) از محتویات سلولی محافظت می کنند.
- ویتامین E یک آنتی‌اکسیدان است که در غشای سلولی قرار دارد.
- موادمعدنی مانند مس، روی، منگنز، آهن و سلنیم کوفاکتورهای اصلی این آنزیم‌ها هستند.
- نوتروفیل های جداشده از نشخوارکنندگان دارای کمبود مس و سلنیم، کاهش توانایی کشتن باکتری‌ها در *in vitro* را داشتند.
- در مطالعات متعددی نشان داده‌شده است که ویتامین E و سلنیوم ایمنی سلولی وابسته به آنتی‌بادی و سلول را در برابر عوامل بیماری‌ها مختلف بهبود می‌بخشند و از این طریق بروز و مدت‌زمان بیماری را کاهش می‌دهند.

اطلاع از اپیدمیولوژی بیماریها

- اطلاع از اپیدمیولوژی و توزیع جغرافیایی و در واقع نحوه حرکت و گردش پاتوژنهای بیماری زا می تواند در اتخاذ تصمیمات برای زمانبندی واکسیناسیون، انتخاب واکسن مناسب و استراتژی پیگیری و کنترل و رصد بیماریها کمک به سزایی نماید
- در این خصوص دو بیماری مهم یکی **تب برفکی** و دیگری **طاعون نشخوارکنندگان کوچک** بررسی می شود

اپیدمیولوژی

تب برفکی

توزیع جغرافیایی تب برفکی

اندمیک: بیشتر آفریقای سیاه (Sub-Saharan) و آسیای میانه

انفرادی: شرق اروپا و بخشهایی از آسیا

عاری از تب برفکی با واکسیناسیون: بیشتر بخشهای آمریکای جنوبی

عاری از تب برفکی در پارکهای تفریحی مانند آفریقای جنوبی

عاری از تب برفکی در آمریکای شمالی، اروپای غربی، استرالیا

Jamal, S. M., & Belsham, G. J. (2013). Foot-and-mouth disease: past, present and future. *Veterinary research*, *44*(1), 116.

توزیع جغرافیایی تب برفکی

تا سال ۲۰۰۹ هفتاد کشور دنیا توسط OIE به عنوان فاقد تب برفکی شناخته شدند. ۱۰۰ کشور اندمیک هستند

- تب برفکی در چندین منطقه قاره آسیا و در بیشتر مناطق آفریقا و خاورمیانه به شکل بومی وجود دارد
- در آمریکای لاتین، اکثر کشورها با یا بدون واکسیناسیون عاری از تب برفکی شناخته می شوند
- در حال حاضر استرالیا، نیوزیلند، اندونزی، آمریکای مرکزی و شمالی و اروپای غربی فاقد تب برفکی هستند
- با این حال، تب برفکی یک بیماری حیوانی فرامرزی است که **می تواند** به صورت پراکنده در هر منطقه ای رخ دهد

آرش امیدی استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

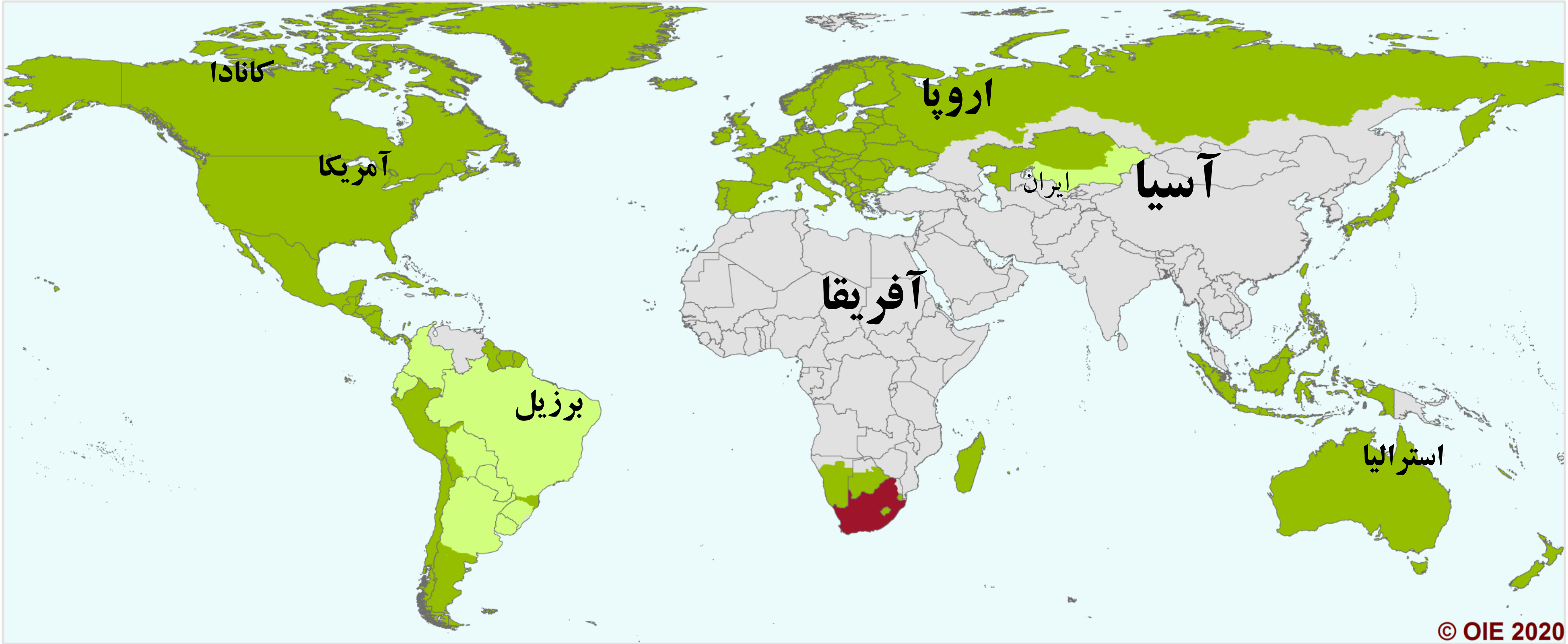
وضعیت بدون تب برفکی

- تب برفکی اولین بیماری است که OIE فهرست رسمی کشورهای عاری از بیماری را برای آن ایجاد کرد
- دسته بندی های مربوط به وضعیت بیماری تب برفکی عبارتند از:
- فاقد تب برفکی بدون استفاده از واکسیناسیون (کشور یا منطقه)
- فاقد تب برفکی با استفاده از واکسیناسیون (کشور یا منطقه)

OIE Members' official FMD status map

Last update June 2020

Click on a specific region to zoom in



- Members and zones recognised as free from FMD without vaccination
- Members and zones recognised as free from FMD with vaccination
- Suspension of FMD free status
- Countries and zones without an OIE official status for FMD

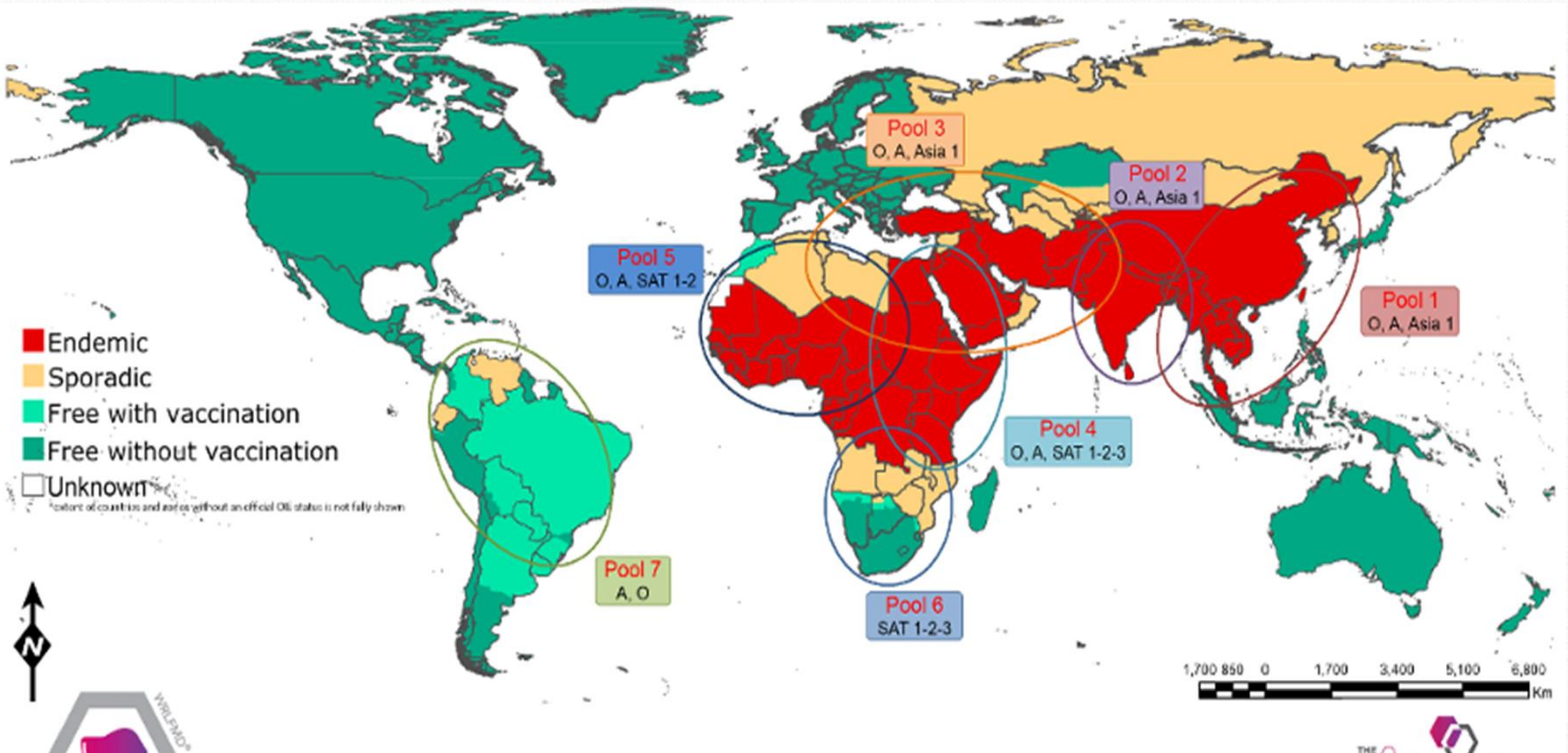
❖سروتیپ های A و O را می توان در اکثر مناطق آندمیک تب برفکی مانند ایران یافت، استثنا در این مورد آفریقای جنوبی است که جزو مخزن ۶ است

❖سروتیپ Asia 1 را می توان در مناطق آندمیک تب برفکی در آسیا مانند ایران یافت

❖گاومیش آفریقایی میزبان طبیعی سروتیپهای سرزمینهای آفریقای جنوبی (SAT= Southern African Territoryies) است.

❖سروتیپ های SAT 1 و SAT 2 را می توان در سرتاسر آفریقا مشاهده کرد، در حالی که SAT 3 محدود به جنوب و منطقه کوچکی در شرق آفریقا است.

❖سروتیپ C از سال ۲۰۰۴ (در کنیا و برزیل) شناسایی نشده است، بنابراین ممکن است این سروتیپ دیگر در گردش نباشد



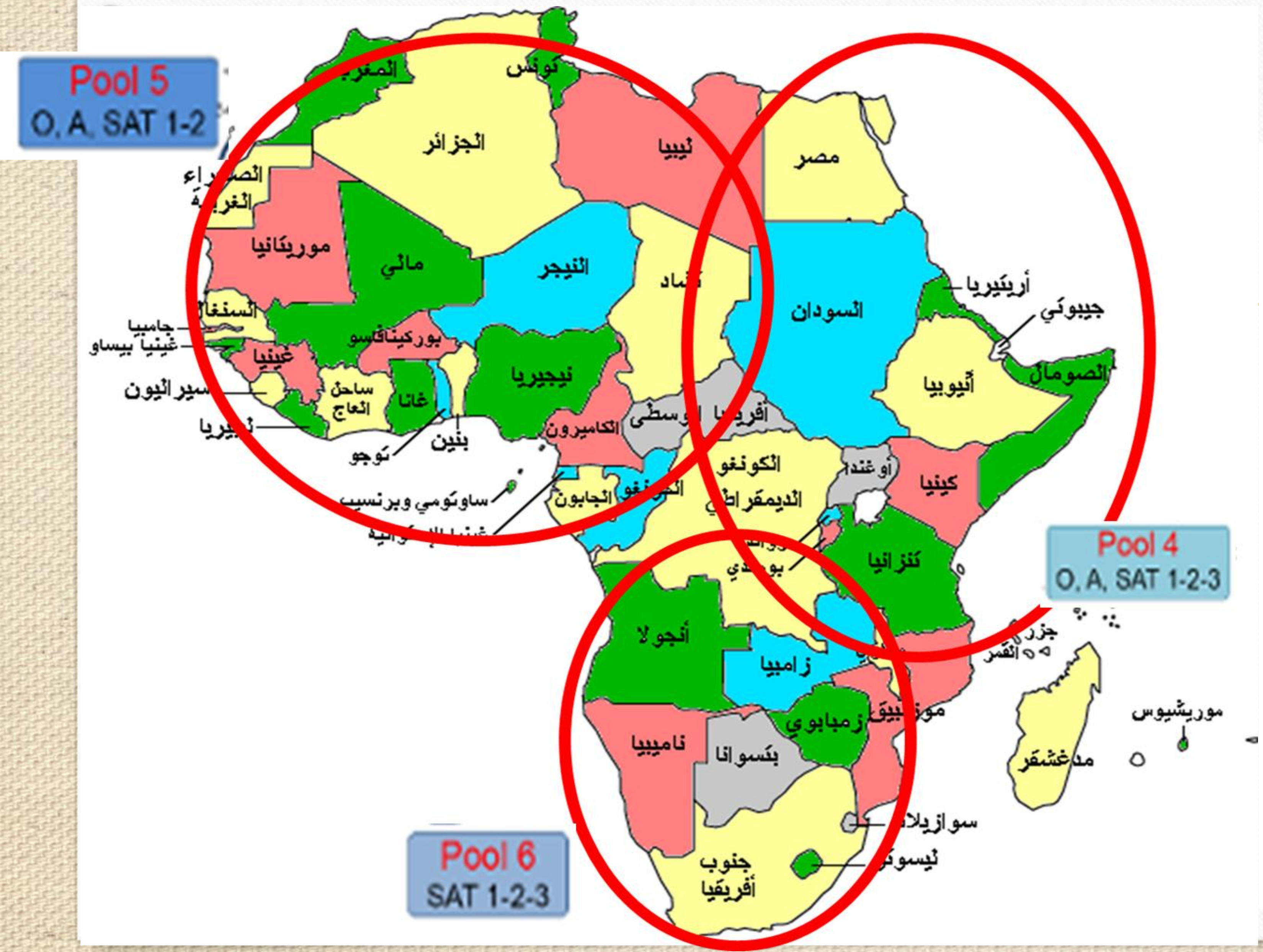
تخمین وضعیت تب برفکی در کشورها

- توزیع هفت مخزن بومی بیماری تب برفکی، وضعیت تخمینی تب برفکی در کشورها را نشان می دهد.
- گردش ویروس و تکامل ویروس در این مخازن منطقه ای منجر به تغییر اولویت های واکسن های سازگار مناسب می شود.
- به صورت دوره ای، ویروس ها بین مخازن و مناطق آزاد گسترش می یابند و کشورهایی که رابط بین مخازن هستند (مانند آفریقای شمالی و آسیای میانه) اغلب شیوع تب برفکی را از منابع مختلف منطقه ای تجربه می کنند

مخازن ۱-۳

- در شرق آسیا مخزن ۱
- حد وسط مخزن ۲
- اورآسیا مخزن ۳

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز



مخازن ٤-٦

- در آفریقا در حال حاضر سه مخزن ویروس تب برفکی وجود دارد که به عنوان پوشش دهنده آفریقای شرقی (مخزن ۴) ، آفریقای غربی (مخزن ۵) و آفریقای جنوبی (مخزن ۶) تعریف شده است.
- برخی از تداخل ها بین مخازن ۴ و ۵ وجود دارد.
- پیشنهاد شده است مخزن ۴ به سمت جنوب گسترش یابد تا تانزانیا را شامل شود و این کشور از مخزن ۶ حذف شود (WRLFMD)

مخزن ۷

❖در آمریکای جنوبی

- ❖ارتباطی بین سویه های ویروس تب برفکی موجود در افغانستان ، پاکستان ، عربستان، ایران و ترکیه وجود دارد
- ❖این ارتباط نشان می دهد احتمالاً بیماری تب برفکی از جنوب آسیای مرکزی به سمت غرب در امتداد آنچه (Ruminant Street) لقب گرفته است گسترش می یابد

آسیای مرکزی دربرگیرنده ازبکستان، تاجیکستان، ترکمنستان، قزاقستان و قرقیزستان است. اغلب سرزمین‌های دیگری چون افغانستان، شمال شرق ایران، مغولستان، کشمیر، شمال و غرب پاکستان، و گاه سین‌کیانگ (ترکستان شرقی قدیم) در غرب چین و جنوب سیبری در روسیه نیز شامل آسیای مرکزی می‌شوند.

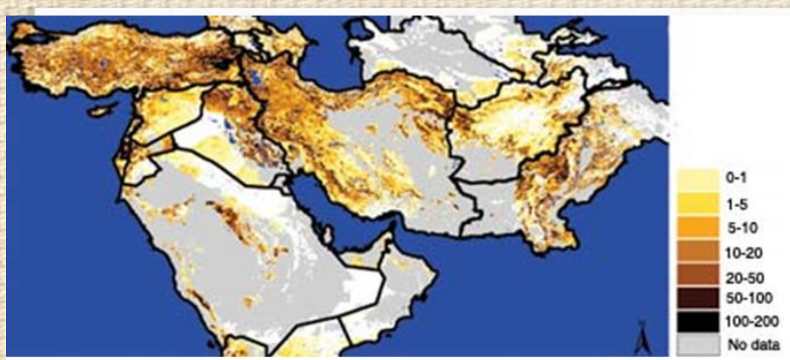
Rweyemamu, M., Roeder, P., Mackay, D., Sumption, K., Brownlie, J., Leforban, Y., ... & Saraiva, V. (2008). Epidemiological patterns of foot-and-mouth disease worldwide. Transboundary and emerging diseases, 55(1), 57-72.

Spread of FMD in the old world

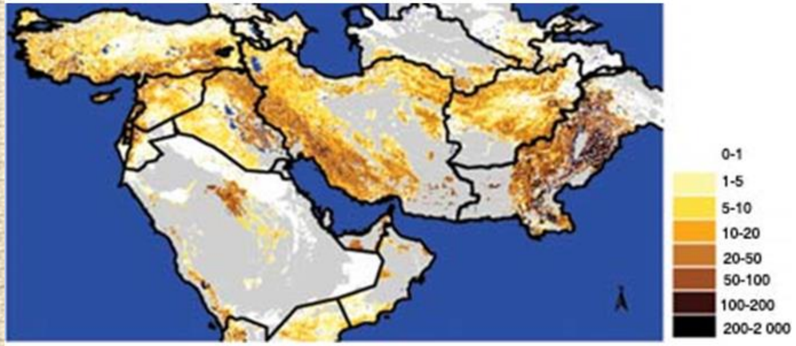
Source: WRL at IAH, Pirbright, UK

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

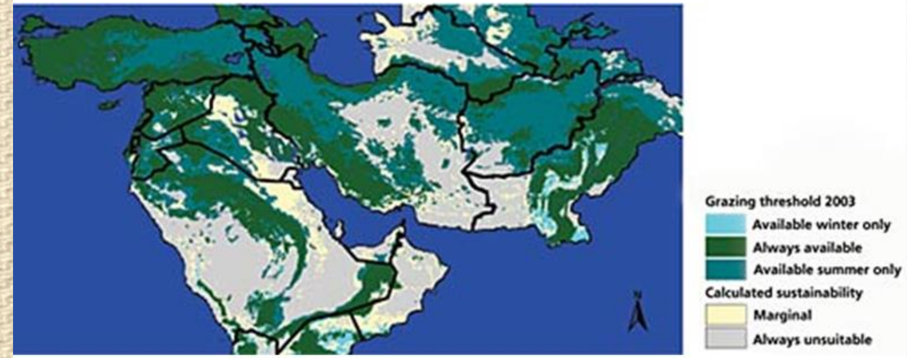
Ruminant Street



میانگین سالانه تراکم گوسفند در هر کیلومتر مربع



میانگین سالانه تراکم بز در هر کیلومتر مربع



در دسترس بودن چرای فصلی در سال ۲۰۰۳، منبع: FAO، 2003b

تصاویر ماهواره ای اطلاعات مکانی درباره متغیرهای محیطی مانند آب و هوا، الگوهای پوشش گیاهی و پوشش کلی زمین را فراهم می کنند

داده های ماهواره ای با داده های سیستم های اطلاعات جغرافیایی (GIS) تلفیق می شوند تا نقشه های جدید و دیجیتالی تولید کنند که مناطق چرا و توزیع نشخوارکنندگان را مشخص کنند

جمعیت نشخوارکنندگان کوچک آسیای جنوبی و اروپا از طریق پاکستان ، افغانستان ، ایران و ترکیه به هم متصل شده اند. ایران در وسط مسیر قرار دارد

جمعیتهای متصل به عنوان "خیابان نشخوارکنندگان اوراسیا» هم نامیده می شوند

اپیدمیولوژی

طاعون نشخوارکنندگان کوچک

- ۱۹۴۲: طاعون نشخوارکنندگان کوچک اولین بار در سال ۱۹۴۲ در ساحل عاج گزارش شد
- به نیجریه ، سنگال و غنا گسترش یافت
- ۱۹۷۲: سودان

ویروس ممکن است از واکسنهای طاعون گاوی آداپته شده به بز ایجاد شده باشد

- دهه ۱۹۹۰: ظهور دوباره بیماری

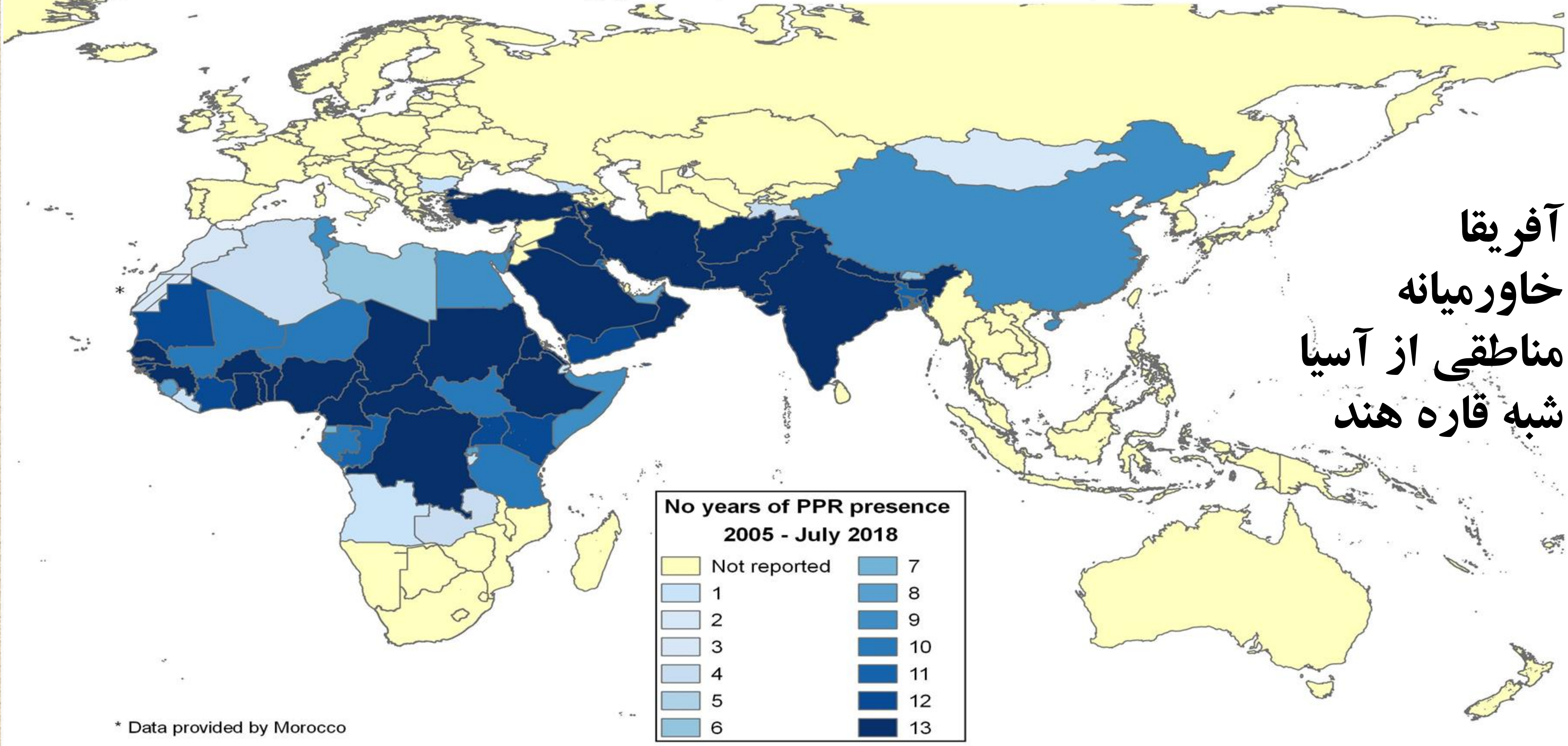
بیماری در آفریقا، خاورمیانه و جنوب آسیا اندمیک است

- از آن زمان، این بیماری فراتر از منشا خود گسترش زیادی یافته است
- در ۱۵ سال گذشته ، انتشار آن به شکل صعودی بوده و اکنون در بیش از ۷۰ کشور در سراسر آسیا، آفریقا و خاور نزدیک و خاورمیانه وجود دارد
- بیماری در سال ۲۰۱۶ به اروپا رسیده است (گرجستان)
- پیامدهای ویرانگری بر خانواده ها ، جوامع و کشورها دارد

مسیر ترکیه و مراکش برای انتقال بیماری به اروپا همواره مطرح است

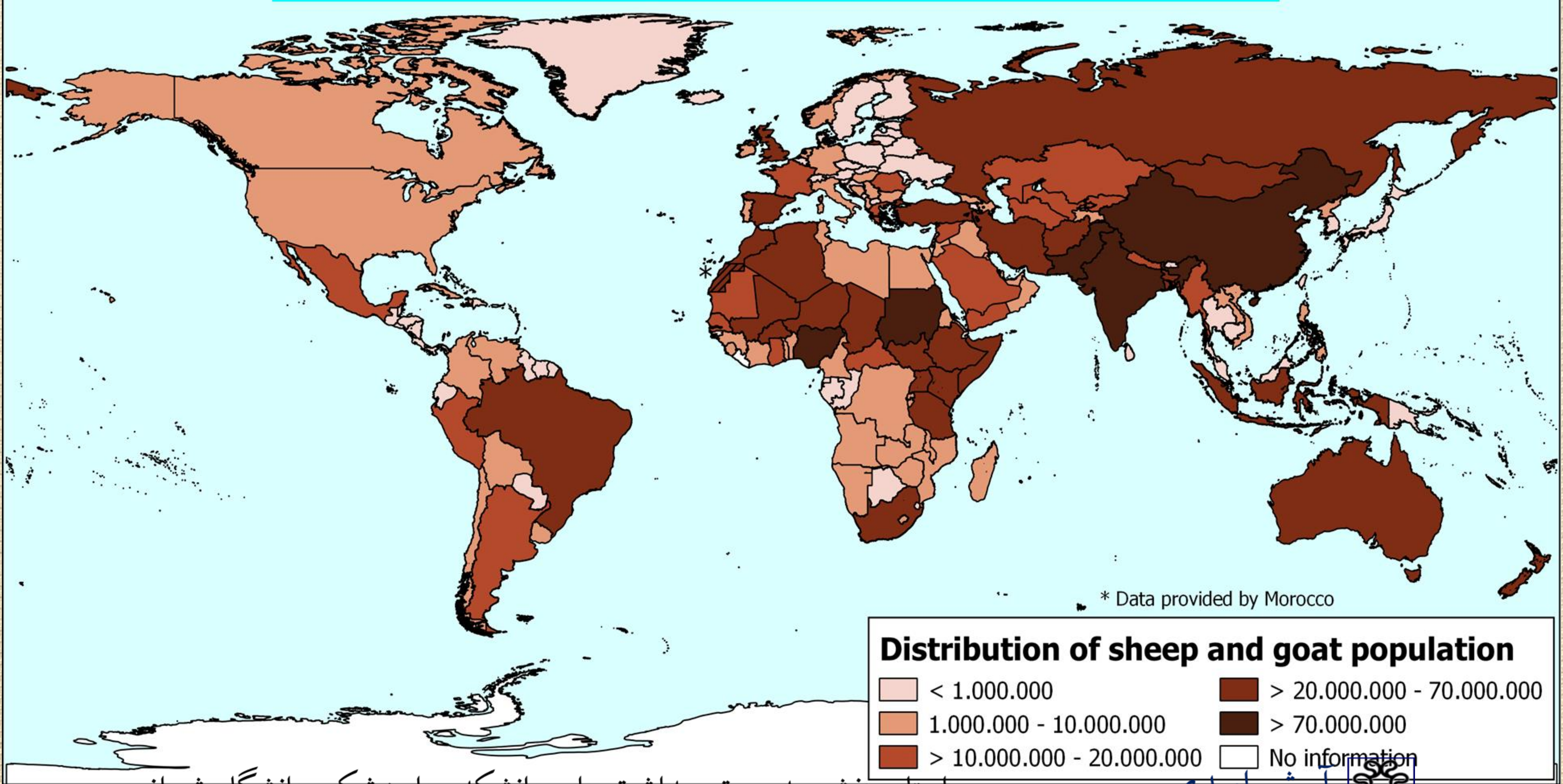
آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

تعداد سالهایی که طاعون نشخوارکنندگان کوچک مشاهده شده است (از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۸)



آفریقا
خاورمیانه
مناطقی از آسیا
شبه قاره هند

پراکندگی جمعیت گوسفند و بز



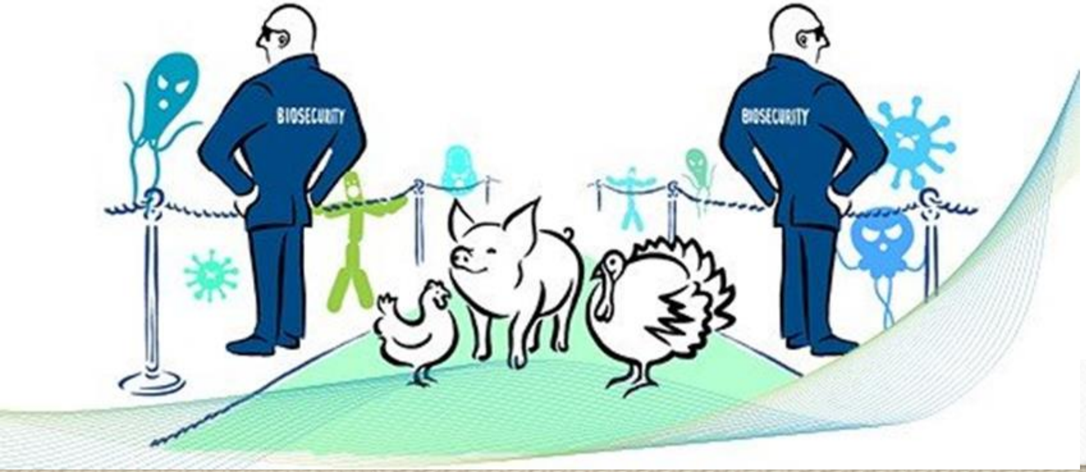
نحوه گسترش طاعون نشخوارکنندگان کوچک در جهان

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

امنیت زیستی (Biosecurity)

خطمشی‌ها / شیوه‌ها / پروتکل‌های مدیریتی که مانع از ورود و / یا گسترش عوامل عفونی در یک گله، منطقه یا کشور می‌شوند. امنیت زیستی سامانه‌ای برای جلوگیری از ورود و گسترش بیماری‌های عفونی در مزرعه است.

- **امنیت زیستی خارجی** مستلزم اقداماتی است که از ورود عوامل بیماری‌ها جلوگیری می کند
- **امنیت زیستی داخلی** مانع از گسترش عوامل بیماری‌ها در مزرعه می‌شود.



- واکسیناسیون، به حداقل رساندن خرید دام جدید، قرنطینه، کنترل انتقال دام، دفع بهداشتی لاشه، گله بسته نگه‌داشته شود.
- **بیماری تب برفکی**، پروتکل برای بازدیدکنندگان، همه تکنسین‌ها، دامپزشکان، کارکنان مربوط به صنعت خوراک دام، نمایندگان فروش و تعمیرکاران وسایل، همه افراد باید از برنامه امنیت زیستی مزرعه آگاه باشند و توصیه‌ها را دنبال کنند.
- وسایل نقلیه و تجهیزات، حیوانات خریداری‌شده، بیشترین خطر ابتلا به بیماری‌ها از طریق ورود حیوانات زنده به مزرعه است.
- یک گله بسته که تلیسه جایگزین خود را تولید کند، شکل بهینه مدیریت است.

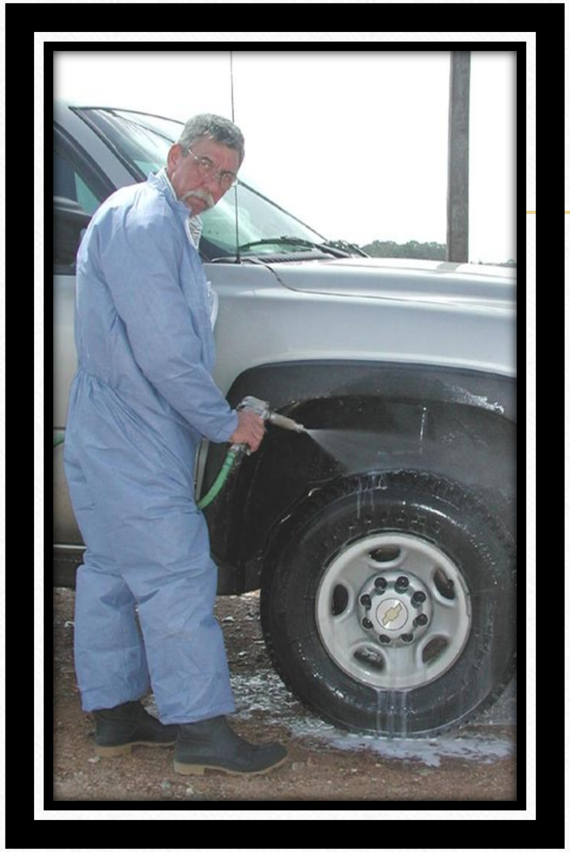
پروتکل‌های امنیت زیستی باید جزئی از برنامه مدیریت خطرهای بیولوژیک در هر مزرعه باشد.

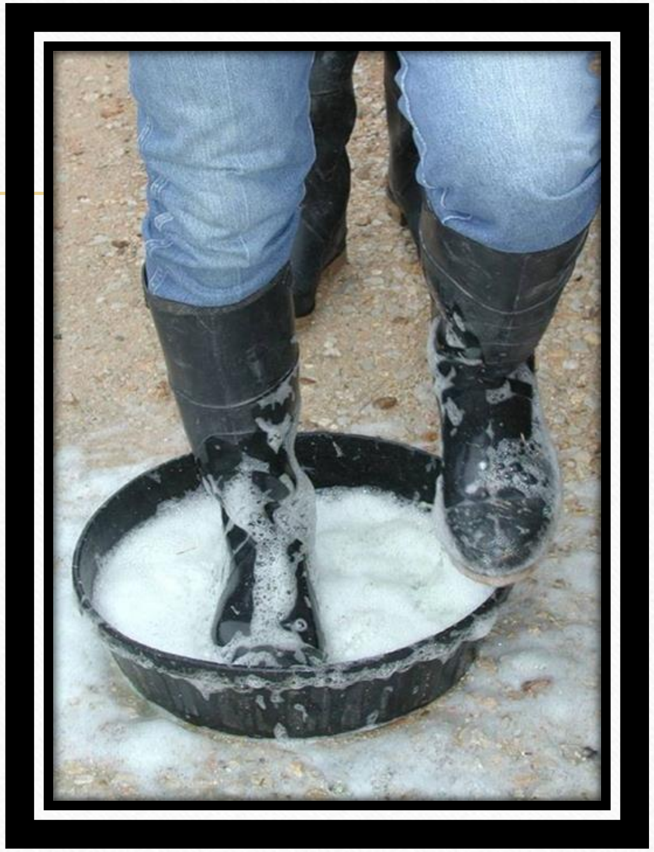
- درصورتی که بخواهیم دام جدید وارد گله کنیم باید بدانیم از کجا خریداری‌شده است و آزمایش‌های موردنیاز و قرنطینه توصیه می‌شود.
- ممکن است نیاز به واکسیناسیون هم باشد.
- قوانین سخت‌گیرانه برای بازدیدکنندگان و وسایل نقلیه، عدم تماس گاو / گوسفند در مراتع با حیوانات مزارع دیگر؛ کنترل حشرات، مدیریت گروه‌ها، جدا کردن دام‌های جوان و دام‌های بیمار، بهداشت تجهیزات، محیط، البسه و غیره. تمیز کردن مکانیکی و استفاده از مواد ضدعفونی به همراه مدیریت بهداشتی خوراک در کاهش سطح پاتوژن کمک می کند.
- مدیریت کود مهم است.

- هنگامی که پاتوژنهای ایجادکننده بیماری بومی یک منطقه هستند امکان حذف کامل غالباً غیرعملی است.
- کیفیت هوا ممکن است در بیماری‌های تنفسی تأثیر زیادی داشته باشد. رطوبت نسبی باید ۵۵-۷۵٪ و کمتر از ۵ ppmآمونیوم باشد.
- کوران هوا برای گوساله‌های زیر ۴ ماه کمتر از ۰.۲۵ متر بر ثانیه و برای بزرگ‌ترها کمتر از ۰.۵ متر در ثانیه باشد.
- جریان هوا باید از جهت حیوانات جوان‌تر به مسن‌تر باشد.

واکسیناسیون، واکسیناتورها، تجهیزات و استفاده مجدد از سوزن‌ها می‌توانند یک خطر امنیت بیولوژیکی باشند.

- محیط باید تا حد امکان خشک باشد و زهکشی مناسب برای دفع کود (بیماری‌های روده‌ای، ورم پستان و مشکلات سم)
- ممکن است آخور و آبخوری‌های مشترک مهم باشند (چه می‌شود کرد؟).
- در سامانه‌های تغذیه خودکار شیر به گوساله‌ها، سر پستانک مشترک می‌تواند منبع شیوع بیماری باشد.
- ازدحام جمعیت یا گروه‌بندی‌های خیلی بزرگ، توصیه می‌شود که گوساله زیر ۱۵۰ کیلوگرم ۱.۵-۲ مترمربع، گوساله بین ۱۵۰-۲۰۰ کیلوگرم ۲-۳ مترمربع و دام‌های بالای ۲۰۰ کیلوگرم فضای بیش از ۳ مترمربع داشته باشند

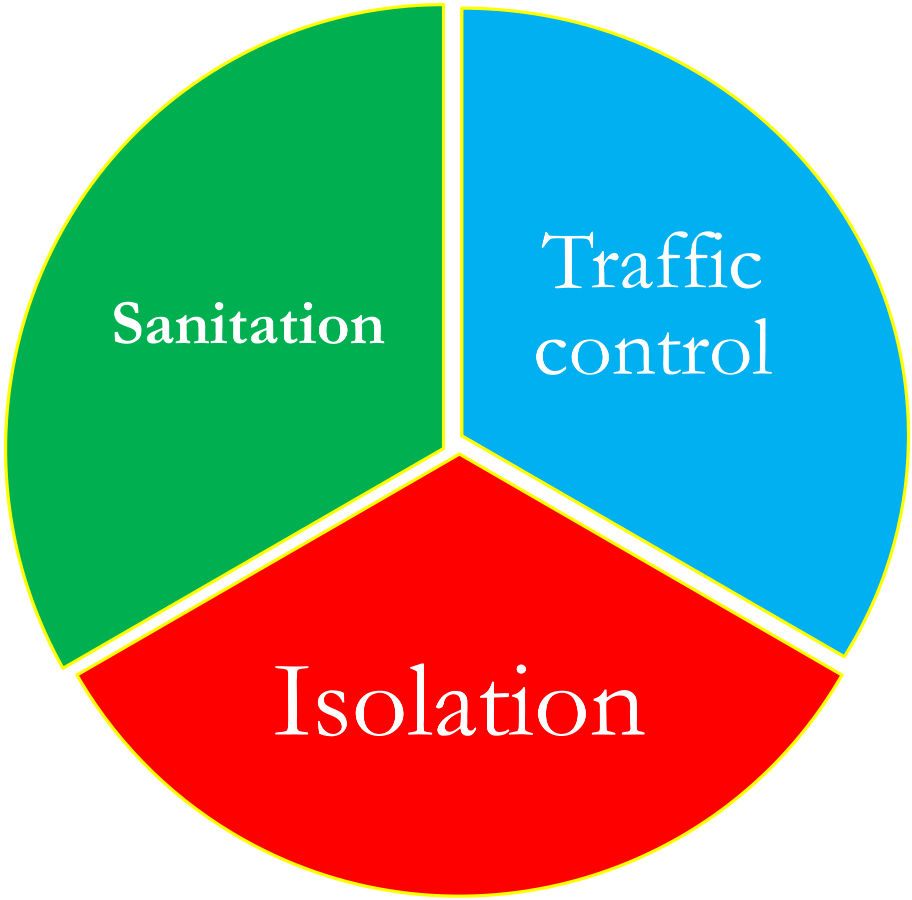




راه‌های اصلی ورود و گسترش برخی از بیماری‌های عفونی مهم گاو شیری	
اسهال ویروسی گاو (BVD)	ورود گاو آلوده به گله، تماس با جنین سقط شده یا ترشحات دستگاه تناسلی گاو آلوده، گاو نر آلوده، انتقال از مادر به جنین، انتقال تنفسی (بینی به بینی)
ورم پستان‌های واگیر	ورود گاو آلوده به گله، رعایت نشدن بهداشت در شیردوشی، مصرف شیرهای آلوده برای تغذیه‌ی گوساله‌ها
سل	هوای تنفسی ، انتقال از مادر به جنین، گاو نر آلوده، غذا و آب آلوده

راه‌های اصلی ورود و گسترش برخی از بیماری‌های عفونی مهم گاو شیری	
بروسلوز	جنین سقط شده یا ترشحات دستگاه تناسلی، غذا و آب آلوده، رعایت نشدن بهداشت در شیردوشی
پنومونی آنزئوتیک (ویروس های BRSV و PI3 ، مایکوپلاسما بوویس و مایکوپلاسما دیسپار)	گسترش از راه هوای تنفسی
آی. بی. آر (IBR)	گسترش از راه هوای تنفسی، جنین سقط شده، ترشحات دستگاه تناسلی گاو آلوده، گاو نر آلوده
اسهال گوساله‌ها (کرونا ویروس، روتا ویروس وE.Coli)	مدفوع گاوهای آلوده (آلوده شدن غذا و آب)، ظروف آلوده، مکیدن پستان‌های آلوده

راه‌های اصلی ورود و گسترش برخی از بیماری‌های عفونی مهم گاو شیری	
سالمونلوز	مدفوع گاوهای آلوده (آلوده شدن غذا و آب)، آلوده شدن شیر به هنگام شیردوشی
یون	مدفوع گاوهای آلوده (آلوده شدن غذا و آب)، انتقال از مادر به جنین، آغوز و شیر گاوهای مبتلا
لپتوسپیروز	ادرار گاوهای آلوده (آلوده شدن غذا و آب)، جنین سقط شده، ترشحات دستگاه تناسلی گاو آلوده، گاو نر آلوده
ویروس لکوز گاوی	خون گاو آلوده (سرنگ‌ها و سرسوزن‌های مشترک، دستگاه‌های شماره زن، وسایل جراحی)، انتقال از مادر به جنین، به ندرت از راه آغوز گاوهای مبتلا



Biosecurity

چرا واکسیناسیون انجام می‌شود؟

- ✓ افزایش سطح ایمنی
- ✓ کاهش گسترش بیماری
- ✓ کاهش تأثیر بیماری
- ✓ ریشه‌کنی بیماری

چرا واکسیناسیون انجام می‌شود؟

آنچه اهمیت دارد این است که سلامت انسان، دام و شرایط محیط‌زیست ارتباط تنگاتنگی باهم دارد و مدیریت یکپارچه سلامت (One health) در مورد واکسیناسیون دام‌ها موضوعیت دارد. چراکه واکسیناسیون دام‌ها موجب کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و درنتیجه کاهش مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در انسان و دام می‌شود. کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک بر محیط‌زیست نیز تأثیر دارد. چراکه باقیمانده‌های آنتی‌بیوتیکی می‌تواند تأثیر بسیار مضری بر میکروارگانیسم‌های موجود در طبیعت داشته باشد.

واکسیناسیون دامها موجب کاهش استفاده از آنتی بیوتیک و در نتیجه کاهش مقاومت به آنتی بیوتیک ها در انسان و دام می شود

زمان مناسب برای واکسیناسیون

- وقتی احتمال ایجاد بیماری در گله واقعاً بالا باشد (**پیشگیری**).
- وقتی بیماری در گله وجود دارد و خسارات وارده بر تولید و سلامت بالاست (**کنترل**)
- وقتی اثرات یک بیماری خاص خیلی زیاد است. حتی اگر خطر ایجاد بیماری متوسط باشد بنابراین توصیه می‌شود واکسیناسیون صورت گیرد.
- مثلاً BVD در بسیاری کشورهای اروپایی هم وجود دارد و خسارات اقتصادی آن بالاست بنابراین در این کشورها واکسیناسیون علیه آن مرسوم است.

سیاست‌ها، پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های واکسیناسیون توسط **سازمان دامپزشکی کشور** و هماهنگ با برنامه‌های ملی یا منطقه‌ای تعیین می‌شوند.

- اندازه بزرگ گله و سیستم فری استال می‌تواند موجب خطر ابتلا به عفونت و شیوع آن را در گله افزایش دهد. در گله‌های بزرگ‌تر معمولاً دام جدید بیشتری وارد می‌شود و تماس دام‌ها بیشتر است.
- در گله‌های کوچک نیز تماس نزدیک بین گروه‌های مختلف سنی دام‌ها وجود دارد.
- بسیاری از گله‌های کوچک ازنظر فضا بسیار در مضیقه هستند و بسیاری اوقات از زایشگاه به‌عنوان نگهداری دام بیمار هم استفاده می‌شود.
- یافتن راه‌حل عملی و فوری برای این چالش‌های ساختاری ممکن است دشوار باشد؛ اما در این شرایط واکسیناسیون در به حداقل رساندن شیوع بیماری‌ها کمک‌کننده است.

تصمیم‌گیری در مورد واکسیناسیون همیشه باید بعد از مشاوره با دامپزشک گله انجام شود

واکسیناسیون استراتژیک

واکسیناسیون ممکن است از نظر استراتژیک برای جلوگیری از ورود بیماری از مناطق اندمیک و گسترش بیماری در هنگام بروز بیماری های اپیدمیک انجام شود.

این واکسیناسیون اضطراری است

چندین استراتژی وجود دارد که تحت شرایط مختلف انجام می شود:

۱–واکسیناسیون حلقه ای

۲–واکسیناسیون سد کننده

۳–واکسیناسیون درون و در اطراف منطقه شیوع بیماری

(Barnett et al., 2002).

واکسیناسیون حلقه ای (Ring vaccination)

ابتدا دامها در نواحی اطراف یک منطقه آلوده، واکسینه می شوند تا مـانعی در برابـر شیوع بیماری ایجاد شود

این نوع واکسیناسیون را واکسیناسیون حلقه ای می نامند

واکسیناسیون حلقه ای

مثلاً در دهه های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰، طاعون گاوی در منطقه کاراموجا در شمال شرقی اوگاندا اندمیک بود اما در سایر مناطق کشور وجود نداشت

گاوها در یک حلقه به شعاع ۲۰ مایل در اطراف منطقه برای جلوگیری از انتقال طاعون به مناطق عاری از بیماری واکسینه شدند.

واکسیناسیون حلقه ای

اگر بیماری تب برفکی در اتحادیه اروپا یا ایالات متحده شیوع یابد، واکسیناسیون حلقه ای یک گزینه است

اخیراً مشخص شده است که واکسیناسیون حلقه ای در کنترل ویروس ابولا در انسان موثر بوده است

(Henao-Restrepo et al., 2015)

واکسیناسیون سد کننده

Barrier vaccination

Frontier vaccination

Immune-belt vaccination

واکسیناسیون سد کننده

واکسیناسیون مرزی

واکسیناسیون کمربند ایمنی

ممکن است سدی که کاملاً محدود به منطقه آلوده نیست ایجاد شود

در سال۱۹۵۴ ، کمیسیون اروپایی کنترل تب برفکی برای جلوگیری از ورود سویه های اگزوتیک ویروس بیماری تب برفکی به اروپا منطقه حایل برای واکسیناسیون را در بخش اروپایی ترکیه، بلغارستان و یونان ایجاد کرد.

این منطقه تا سال ۱۹۹۱ که واکسیناسیون در اروپا متوقف شد، حفظ شد

واکسیناسیون درون و در اطراف منطقه شیوع بیماری

واکسیناسیون را می توان هم درون و هم در اطراف منطقه ای که شیوع بیماری اتفاق افتاده، انجام داد.

این استراتژی (که شامل واکسیناسیون حلقه ای است) واکسیناسیون سرکوب کننده یا کاهش دهنده بیماری است.

نمونه هایی از آن در اپیدمی بیماری تب برفکی در هلند در سال ۲۰۰۱ و در هنگام شیوع بیماری زبان آبی در انگلیس در سال ۲۰۰۸ مشاهده شد

Bouma et al., 2003
DEFRA, 2010

این سه استراتژی در کشورهایی اعمال می شود که به طور معمول علیه بیماری خاصی واکسن نمی زنند

بعلاوه، واکسیناسیون ممکن است در کشورها یا مناطقی انجام شود که به طور روزمره واکسن می زنند تا ایمنی بدن دام را پس از شیوع بیماری افزایش دهند یا در برابر سروتیپ های جدید ویروس ایجاد ایمنی کنند

واکسن های اضطراری معمولاً با قدرت (Potency) بالاتری نسبت به واکسن های معمول تولید می شوند

اثربخشی برنامه های واکسیناسیون اضطراری با فاصله زمانی بین تشخیص بیماری و اجرای واکسیناسیون رابطه معکوس دارد

تعاریف کاربردی

- ایمنیت، بی‌خطری (Safety)
- اثربخشی (Efficacy)
- دوره زمان ایمن‌سازی واکسن (Vaccine duration of immunity=DOI)
- ارزیابی اثربخشی واکسن
- اثربخشی واکسن (Efficacy) در مقابل کارآیی واکسن (Efficiency)
- قدرت واکسن (Potency)
- ایمنی گله‌ای
- آیا واکسن تب برفکی با سویه موجود مطابقت دارد؟

ایمنیت، بی‌خطری (Safety)

- قبل از صدور مجوز، مطالعات بی‌خطر بودن میدانی برای شناسایی واکنش‌های غیرمنتظره (Reactions) و بررسی مشخصات ایمنی محصول انجام می‌شود
- این مطالعات **برای اثبات بی‌خطر بودن واکسن** برای استفاده تجاری است
- بااین‌حال، حتی یک واکسن ایمن نیز ممکن است گاهی اوقات با یک عارضه جانبی همراه باشد. خوشبختانه عوارض جانبی (Adverse reactions) معمولاً اندک هستند

ایمنیت، بی‌خطری (Safety)

- بااین‌حال، نظارت بر حوادث جانبی (Adverse events) بسیار مهم است. فقدان اثربخشی و مشکلات مربوط به فرمولاسیون محصول به‌عنوان حوادث جانبی محسوب می‌شوند
- در یک مطالعه بر ۱۷۰۰ مورد واکسیناسیون گاوها با یک واکسن تب برفکی ۷ مورد واکنش جزئی تا متوسط مشاهده شد که با درمانهای مرسوم مشکلی پیش نیامد (۰.۰۰۴)، (نگارنده، منتشر نشده)

اثربخشی (Efficacy)

- دو نوع مطالعه برای ارزیابی اثربخشی وجود دارد: آزمایش‌های **سرولوژی** و چالش روی حیوانات **زنده**

- با آزمایش‌های سرولوژیک، اثربخشی واکسن با اندازه‌گیری تیتر آنتی‌بادی تولیدشده در حیوانات پس از واکسیناسیون ارزیابی می‌شود

- آزمایش تیتر، توانایی آنتی‌بادی‌های سرم را برای غیرفعال کردن ویروس‌های زنده در محیط کشت سلولی بررسی می‌کند. به این خنثی‌سازی سرمی (Serum neutralization) یا خنثی‌سازی ویروس (Virus neutralization) گفته می‌شود.

SN-VN

اثربخشی (Efficacy)

- آزمایش **تیتر** می‌تواند مفید باشد، اما به‌طور کلی مطالعه چالش روی حیوانات زنده، قانع کننده‌تر و پذیرفته تر برای ارزیابی اثر واکسن است.
- در مطالعات چالش روی حیوانات زنده، حیوانات معمولاً با واکسن آزمایشی واکسینه می‌شوند، سپس بعد از مدت مشخصی با بیماری واقعی روبرو می‌شوند. یک گروه کنترل از افراد غیر واکسینه نیز به چالش کشیده می‌شوند تا تعیین شود که آیا نتایج ناشی از واکسن بوده یا خیر؟ و چه اتفاقی برای یک حیوان غیر واکسینه خواهد افتاد

دوره زمان ایمن‌سازی واکسن

(Vaccine duration of immunity=DOI)

- در سال‌های اخیر بسیار مهم شده است
- در گذشته، بیشتر واکسن‌ها فقط داده‌های چالشی داشتند که از انجام آزمایش‌های چند هفته پس از تجویز واکسن به دست می‌آمد.
- هم‌اکنون خیلی از واکسن‌ها باید سالانه تکرار شوند لذا از اواسط دهه ۹۰ واکسن‌ها باید یک دوره زمان ایمن‌سازی با بازه مشخص‌شده که روی برچسب را نشان دهند را داشته باشند

ارزیابی اثربخشی واکسن

برای ارزیابی واکسن، ابتدا دام واکسینه شده و سپس در چالش با عامل عفونی قرار می‌گیرد. درصد دام‌های واکسینه که در چالش با عامل عفونی زنده می‌مانند محاسبه می‌گردد. علاوه بر این درصد دام‌های غیر واکسینه گروه کنترل که زنده می‌مانند نیز محاسبه می‌شود. تأثیر واقعی واکسن (Preventable Fraction) PF نامیده شده و بر اساس فرمول زیر محاسبه می‌گردد:

$$PF=\frac{\text{٪ مرگ موارد کنترل} - \text{٪ مرگ موارد واکسینه}}{\text{٪ مرگ موارد کنترل}}$$

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

ارزیابی واکسن

دام‌های واکسینه شده علیه یک بیماری عفونی ۱۰۰ رأس گوسفند هستند این گوسفندان بعد از زمان مناسب در چالش با عامل عفونی قرار می گیرند. درصد دام‌های واکسینه که در چالش با عامل عفونی می‌میرند ۴۰ رأس هستند. ۸۰ رأس از دام‌های غیر واکسینه گروه کنترل می‌میرند. تأثیر واقعی واکسن چقدر است؟ PF

$$PF=\frac{۸۰-۴۰}{۸۰}=٪۵۰$$

واکسن‌های خوب و مؤثر حداقل ۸۰٪ است. در صورتی از واکسن‌های با تأثیر کمتر استفاده می‌شود که بهتر از آن‌ها نباشد. در غیر این صورت هر چه PFبالاتر باشد بهتر است.

اثربخشی واکسن (Efficacy) در مقابل کارآیی واکسن (Efficiency)

- درک تمایز بین اثربخشی واکسن و کارایی واکسن بسیار مهم است
- واکسن های تجاری موثر از نظر استاندارد ممکن است تحت هر شرایطی کارآیی نداشته باشند
- **اثربخشی واکسن** (Efficacy) به عنوان درصد کاهش در بروز بیماری در یک گروه واکسینه شده در مقایسه با یک گروه واکسینه نشده تعریف می شود

کارآیی واکسن مفهوم گسترده تری را شامل می شود

اثربخشی واکسن (Efficacy) در مقابل کارآیی واکسن (Efficiency)

- **کارایی واکسن** (Efficiency) به عنوان توانایی یک واکسن در بهبود سلامت تعریف شود.
- در صنعت گاو شیری، کارایی واکسن به معنی کاهش قابل توجه بیماری بالینی یا تلفات، بهبود در افزایش وزن و یک مزیت اقتصادی آشکار است

توجه به این نکته مهم است که کارایی واکسن همیشه با اثربخشی واکسن ارتباط دارد. با این حال ، اثربخشی واکسن همیشه منجر به کارایی واکسن نمی شود

قدرت واکسن (Potency)

- واکسن های تب برفکی به طور معمول با استفاده از آزمون دوز محافظتی ۵۰٪ (PD50) ارزیابی می شوند

Protective dose of 50%

- تعداد مشخصی از حیوانات، به سه گروه متفاوت تقسیم می شوند و دوز های متفاوت واکسن دریافت می کنند
- دوز استاندارد ویروس به زبان آنها تزریق می شود
- حیوانات برای ضایعات در پاها مشاهده می شوند
- از این داده ها، کسری از دوز استاندارد واکسن که از ۵۰ درصد گاوهای در معرض خطر محافظت می کند، محاسبه می شود
- این معیاری از قدرت واکسن است که نشان دهنده کارایی محافظتی واکسن است.

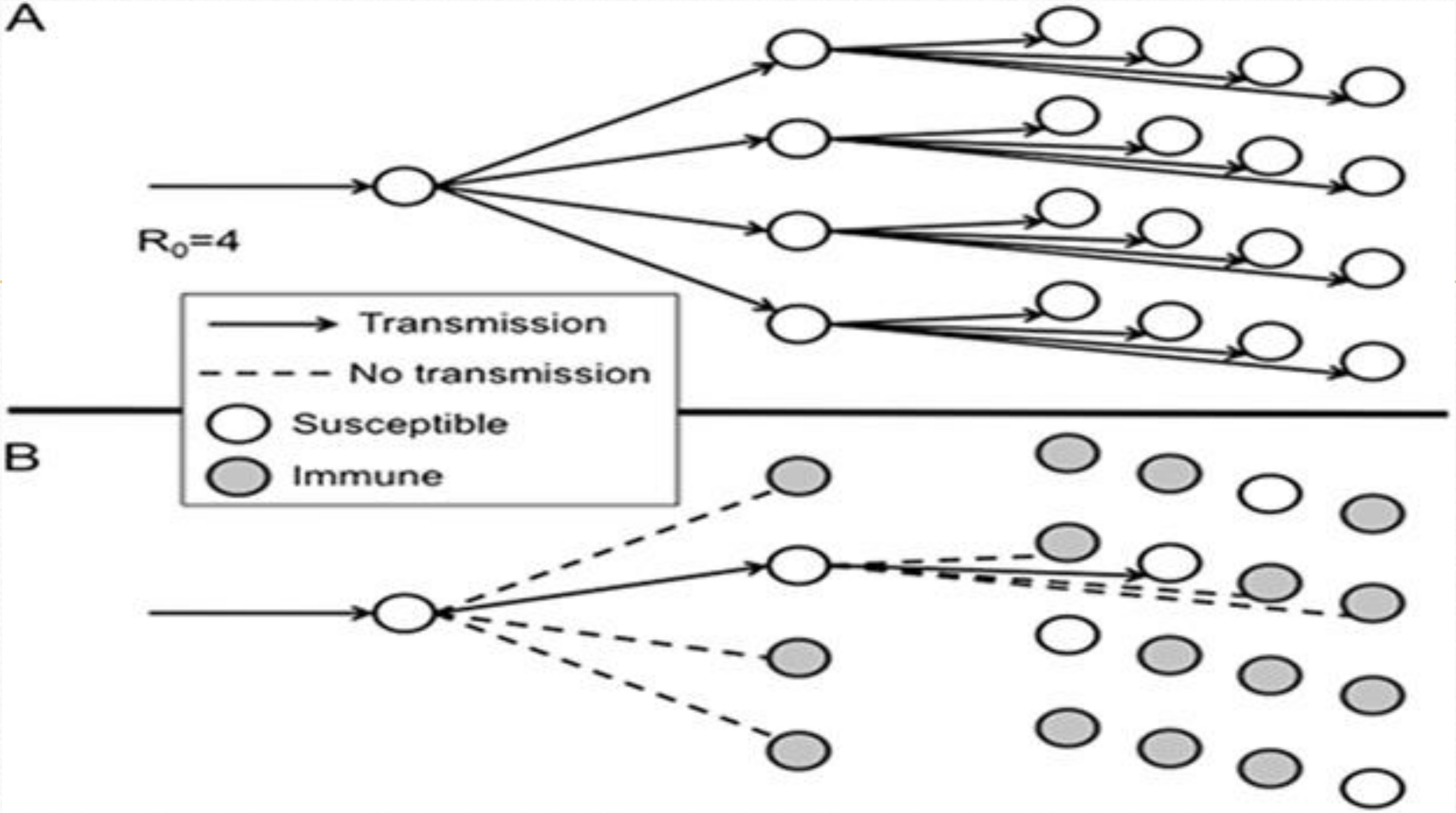
آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

ایمنی گله‌ای

- نوعی از مصونیت است که وقتی واکسیناسیون قسمت قابل‌توجهی از جمعیت (گله) انجام می‌شود، درجه‌ای از محافظت برای دام‌هایی که ایمنی ندارند را ایجاد می‌کند (ممکن است پس از بیماری و بهبود قسمت قابل‌توجهی از گله نیز ایجاد شود).
- این مفهوم را می‌توان به شکل نسبت تکثیر (R) که میزان پتانسیل انتقال بیماری را توضیح می‌دهد، نشان داد. Rنشان‌دهنده تعداد بیمار ثانویه‌ای است که توسط یک مورد تیپیک از بیماری در یک جمعیت کاملاً حساس ایجاد می‌شود.

Reproductive ratio (R)

- نسبت تکثیر اولیه (R0) توسط عوامل مختلفی تحت تأثیر قرار می‌گیرد: ازجمله تراکم جمعیت و تماس بین دام‌ها، احتمال انتقال در هنگام تماس، مدت‌زمان عفونت و غیره.
- هنگامی‌که $R0 > 1$ باشد بیماری می‌تواند در جمعیت گسترش یابد.
- هنگامی‌که $R0 < 1$ باشد بیماری می‌تواند از بین برود.
- نسبت تکثیر مؤثر نشان می‌دهد که تعدادی از دام‌ها از طریق قرار گرفتن در معرض بیماری قبلی یا واکسیناسیون در برابر بیماری مصون شده‌اند.
- آستانه ایمنی گله، نسبتی از جمعیت است که برای اینکه یک بیماری عفونی در آن جامعه پایدار شود، باید مصون باشند. $R = 1$ یعنی هر مورد از بیماری یک مورد جدید از بیماری را ایجاد می‌کند.
- برای واکسن‌ها، درصدی از جمعیت که نیاز هست تا واکسینه شود تا گله را محافظت کند بر اساس کارایی واکسن و نسبت تکثیر قابل‌محاسبه است. علاوه بر این، واکسیناسیون انتخابی (Selective vaccination) دام‌های پرخطر که در انتقال بیماری از اهمیت برخوردار هستند می‌تواند انتقال بیماری را در یک جمعیت آهسته کند (شکل ۱۰).



شکل ۱۰: نمودار نشانگر انتقال عفونت با میزان تکثیر اولیه $R0 = 4$

A، انتقال پس از ۳ نسل از معرفی عامل پاتوژن به یک جمعیت کاملاً حساس (۱ مورد منجر به ۴ مورد و سپس ۱۶ مورد می‌شود). B، انتقال وقتی ¾ جمعیت مصونیت دارد. این به معنای بروز مداوم بیماری در طول زمان است. اگر نسبت بیشتری از جمعیت ایمنی داشته باشد، میزان بروز بیماری کاهش می‌یابد.

R_0	نسبت تکثیر اولیه	تعداد بیمار ثانویه‌ای که توسط یک مورد تیپیک از بیماری در یک جمعیت کاملاً حساس ایجاد می‌شود
V_c	سطح بحرانی واکسیناسیون	نسبت جمعیتی که باید واکسینه شوند تا به آستانه ایمنی گله‌ای برسند، با این فرض که واکسیناسیون به‌صورت تصادفی انجام شود
E	اثربخشی واکسن	کاهش انتقال عفونت از افراد واکسینه شده در مقایسه با افراد شاهد در همان جمعیت

- آستانه ایمنی گله ۱ :$1/R0$ – بروز بیماری در افراد واکسینه نشده به‌عنوان تابعی از سطح پوشش واکسن به‌طور تصادفی در کل جمعیت قابل پیش‌بینی است.
- توسط یک مدل ساده «حساس، بیمار، بهبودیافته» برای یک عفونت همه‌گیر با $R0 = 3$ این پیش‌بینی این‌گونه بوده است.
- فرض می‌شود اثربخشی یک واکسن صد در صد باشد ($E = 1$). $V_c = 1 - 1 / R0 = 67$٪ اگر سطح پوشش واکسن بالاتر از ۶۷ درصد باشد، بروز بیماری به صفر خواهد رسید.

پوشش واکسن

نیاز است تا بخشی از جمعیت برای ریشه کنی بیماری واکسینه شوند

این آستانه بحرانی واکسیناسیون است (Critical vaccination threshold) که به طور عام به آن آستانه ایمنی گله ای گفته می شود

آستانه ایمنی گله ای مربوط به نسبت تکثیر اولیه R0 و نسبت تکثیر موثر R (t) است

واکسیناسیون در جمعیت های پویا، که در آن حیوانات حساس جدید با تولد اضافه می شوند و حیوانات پیر با مرگ از بین می روند، نیاز به اصلاح پوشش واکسیناسیون دارد

مثلاً برای واکسیناسیون سالانه pa

d= میزان مرگ و میر سالانه

r= میزان تولد سالانه

e= پایه لگاریتم های طبیعی

pc= آستانه حیاتی واکسیناسیون

$$p_a = \frac{p_c}{e^{-(d+r)}},$$

Table 27.2 The basic reproductive number, R_0 (effective reproductive number, $R_{(t)}$) and critical vaccination threshold, p_c, for some infectious diseases.

Infection	*Species*	R_0 ($R_{(t)}$)	*Critical vaccination threshold* p_c (%): $1 - 1/R_0$ ($1 - 1/R_{(t)}$) $\times 100$	*Source*
Contagious bovine pleuropneumonia	Ox	3.2–4.6	69–78	Mariner *et al.* (2006)
Measles	Human	31	97	van Boven *et al.* (2010)
Mumps	Human	2.5	64*	van Boven *et al.* (2013)
Peste des petits ruminants	Sheep and goat	(3.3–6.5)	(70–85)	Kivara *et al.* (2013)
Rabies	Dog	1.1–1.7	9–41	Hampson *et al.* (2009)
Rinderpest (globally eradicated)	Ox	1.5–4.6	33–78	Roeder *et al.* (2013)
Rubella	Human	3.0–9.8	67–90	Sficas *et al.* (2007)
Smallpox (globally eradicated)	Human	3.5–6.0	71–83	Gani and Leach (2001)

* Corrected for imperfect vaccinal efficacy.

اگر واکسیناسیون مصونیت کامل در برابر بیماری در تمام گیرندگان ایجاد نکند، سطح آستانه ای واکسیناسیون که برای محافظت از جمعیت مورد نیاز است، افزایش می یابد

اگر واکسیناسیون تنها بخشی از جمعیت را محافظت کند. E در بین آنها که واکسینه شده اند (E برای اثربخشی علیه انتقال بیماری در فیلد است). بنابراین سطح پوشش بحرانی واکسیناسیون باید $(1 - 1/R0)/E$ باشد

اگر E کمتر از $1 - 1/R0$ باشد، از بین بردن بیماری حتی با واکسیناسیون کل جمعیت غیرممکن است.

در مورد طاعون نشخوارکنندگان کوچک هدف ریشه کنی تا سال ۲۰۳۰ است

- در هنگام شیوع بیماری واکسیناسیون حلقه ای (Ring vaccination) و یا در جمعیت های پرخطر انجام می شود
- در مناطق بومی از واکسیناسیون برای کنترل بیماری استفاده می شود
- استفاده از واکسن در گله هایی که تا ۱۰ درصد هم درگیر شده توصیه می شود
- **انواع واکسن**
  - **واکسن تخفیف حدت یافته طاعون گاوی (قدیمی)**
  - **واکسن همولوگ تخفیف حدت یافته طاعون نشخوارکنندگان کوچک**
  - **واکسن نوترکیب**

- برای ریشه کنی باید جمعیت های پرخطر واکسینه شوند.
- سطح پوشش واکسن باید ۷۰ تا ۸۹ درصد باشد تا ایمنی گله ای حاصل شود

در مورد طاعون نشخوارکنندگان کوچک هدف ریشه کنی است

نیازمندی ها

واکسنهای با کیفیت: بانک واکسن OIE واکسنهای با کیفیت را در برنامه زمانی ارائه دهد

زنجیره سرد کامل: خصوصیات واکسنهای با کیفیت باید تا زمان تزریق به دام حفظ شود

برآورد واقعی: واکسنهای مورد نیاز باید در مقدار و اندازه مناسب برآورد شوند

اهداف

۱۰۰ درصد نشخوارکنندگان کوچک بالای ۳ ماه باید واکسینه شوند

۷۰ درصد ایمنی در گله پس از واکسیناسیون ایجاد شود

برنامه واکسیناسیون برای حداقل ۲ سال متوالی انجام شود. واکسیناسیون مجدد اگر لازم است انجام شود

تب برفکی

واکسن های استاندارد (واکسن های تجاری): با آنتی ژن کافی و ادجوانت مناسب برای داشتن حداقل سطح قدرت ۳ PD50 (۵۰٪ دوز محافظتی)

چهار تا شش ماه مصونیت پس از دو واکسیناسیون اولیه با فاصله ۱ ماه فراهم می شود

سویه های واکسن بر اساس رابطه آنتی ژنیک با سویه های در گردش انتخاب می شوند

تب برفکی

- کنترل با واکسیناسیون، کنترل تردد حیوانات / قرنطینه و از بین بردن حیوانات آلوده در کشورهای عاری از تب برفکی ممکن است
- امنیت زیستی و ضد عفونی نیز در جلوگیری از گسترش بیماری مهم است
- واکسیناسیون با تنوع آنتی ژنی ویروس و طبیعت کوتاه مدت ایمنی محافظتی ممکن است مختل شود.

تب برفکی

- کل گله باید در مدت زمان مشخص و تا حد امکان کوتاهی واکسینه شوند
- حدود ۸۰ تا ۸۵ درصد از جمعیت گاوها باید واکسینه شوند تا ایمنی گله ای در منطقه ایجاد شود

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

تب برفکی

- بسیاری از واکسنها برای اطمینان از پوشش گسترده آنتی ژنی علیه سویه های غالب چند ظرفیتی هستند
- واکسن های با قدرت بالاتر (واکسن های اضطراری): با آنتی ژن کافی و ادجوانت مناسب برای داشتن حداقل سطح قدرت ۶ PD50 (دوز محافظتی ۵۰٪)
- واکسن های با قدرت بالاتر برای واکسیناسیون در جمعیت های حساس برای طیف وسیع تری از ایمنی و همچنین شروع سریع محافظت آنها توصیه می شوند

تب برفکی

- اگر گوساله ای از مادری به دنیا بیاید که واکسینه نشده یا قبلا به تب برفکی مبتلا نشده است می توان از دو هفتگی واکسن تب برفکی را به آن گوساله تزریق کرد
- اما به طور معمول واکسیناسیون گوساله ها از سه ماهگی شروع می شود

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

تب برفکی

- برای برنامه های واکسیناسیون معمول در کشورها و مناطقی که با واکسیناسیون عاری از تب برفکی هستند، حداقل ۳ PD50 لازم است
- آخرین ویرایش های دستنامه OIE بیان می کند که ۶ PD50 به ازای هر دوز برای گاو ترجیح داده می شود زیرا پاسخ ایمنی قویتر، محافظت سریعتر و ایمنیت طولانی تر ایجاد می کند

آیا واکسن تب برفکی با سویه موجود مطابقت دارد؟

واکنش متقابل سرم پس از واکسینه شدن گاو با سویه فیلد

نتایج معمولاً به صورت رابطه آنتی ژنیک بیان می شود

مقدارr1 (r value) باید محاسبه شود

واکنش سرم گاو (تیتر) در برابر سویه فیلد تقسیم بر واکنش سرم در برابر سویه واکسن

اگر مثلاً در آزمون خنثی سازی سرم r1 بزرگتر از ۰.۳ باشد یعنی ارتباط نزدیکی بین سویه واکسن و سویه فیلد وجود دارد (واکسن مناسب). اگر r1 کمتر از ۰.۳ باشد یعنی سویه واکسن و فیلد با هم متفاوتند (واکسن نامناسب)

VNT -0.3, ELISA 0.4

Mahapatra, M., & Parida, S. (2018). Foot and mouth disease vaccine strain selection: current approaches and future perspectives. Expert Review of Vaccines, 17(7), 577-591.

معیارهای مورد ملاحظه قبل از واکسیناسیون

تجویز واکسن به عواملی از قبیل سابقه بیماری در گله و یا منطقه، خطر وقوع بیماری، خطر ورود بیماری، هزینه واکسیناسیون، خسارت‌های ناشی از عدم واکسیناسیون بستگی دارد.

قبل از واکسیناسیون دام‌ها علیه عوامل عفونی خاص باید کارآئی سیستم ایمنی و تولید پادتن حفاظت کننده و خطر واکسیناسیون مدنظر قرار گیرد

طبقه‌بندی واکسنها

- هدف از تجویز کلیه واکسن‌ها تأثیرگذاری بر مکانیسم‌های سیستم ایمنی به‌منظور تحریک محافظت آینده در برابر بیماری است.
- این کار با تجویز فرم زنده اما تخفیف حدت یافته از ارگانیسم عفونی، یا با استفاده از یک نسخه کشته‌شده از ارگانیسم یا توکسین تغییریافته به دست می‌آید.
- همچنین می‌توان از واکسن زنده ویروسی استفاده کرد که باعث ایجاد ایمنی بدون ایجاد بیماری شدید می‌شود

واکسن از یک‌سویه میکروارگانیسم (Univalent vaccine)

واکسن از دو یا چند سویه از میکروارگانیسم (Polyvalent vaccines)

واکسن‌های مارکر (DIVA Vaccines)

- یک واکسن مارکر یا DIVA امکان تمایز بین پاسخ ایمنی به دلیل بیماری طبیعی و پاسخ ایمنی به دلیل واکسیناسیون را فراهم می‌آورد (مثلاً واکسن مارکر برای IBR).
- واکسن‌های مارکر برای گله‌های عاری از بیماری و هنگام تجارت با کشورهایی که بیماری خاصی را ریشه‌کن کرده‌اند، مهم هستند.

- Differentiating Infected from Vaccinated Animals=DIVA vaccine

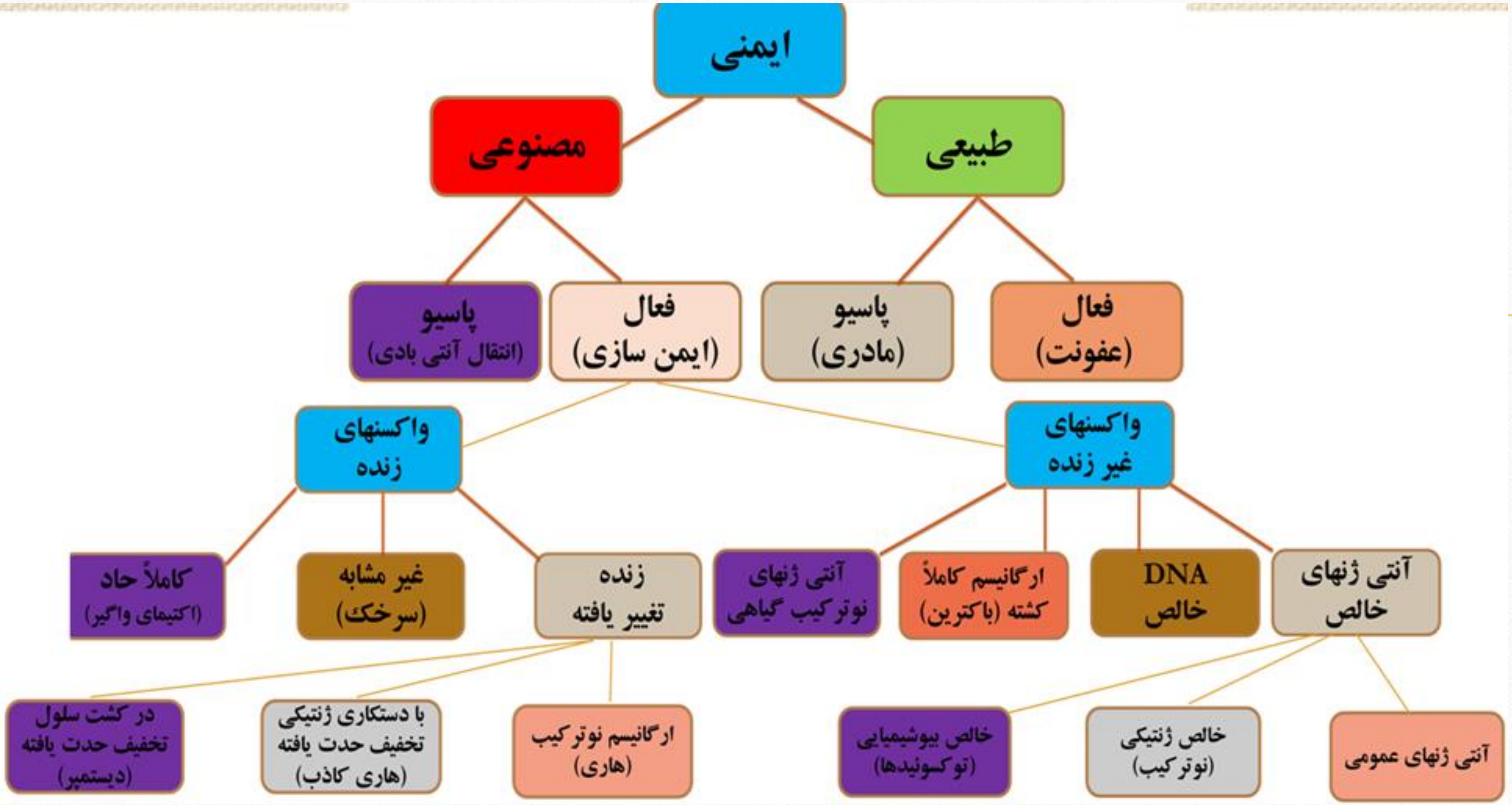
واکسن‌های مارکر (DIVA Vaccines)

- برای چندین عفونت ویروسی دام واکسن‌های معمولی مؤثر در دسترس هستند اما نمی‌توانند استفاده شوند، زیرا در آزمایش‌های سرولوژی در سیستم نظارت بر بیماری تداخل ایجاد می کنند.
- یک نمونه کلاسیک، FMD در گاو است. اگرچه برخی واکسن‌های کشته FMD سال‌هاست که در دسترس هستند و در کنترل بیماری‌های بالینی مؤثر هستند، اما در کشورهای عاری از FMD استفاده نمی‌شوند، زیرا تجارت بین‌الملل را به خطر می‌اندازند.
- توانایی شناسایی و حذف انتخابی ژن‌ها در یک پاتوژن باعث ایجاد «واکسن‌های مارکر» شده است که همراه با آزمایش‌های تشخیصی مناسب، باعث تمایز دام‌های آلوده از واکسینه شده است.
- آنتی‌بادی ناشی از واکسن برای ژن‌های حذف‌شده ایجاد نمی‌شود. واکسن‌های DIVA برای چندین بیماری ازجمله IBR و FMD در حال حاضر وجود دارند.

مبنای طبقه‌بندی واکسن‌ها

- نوع واکسن
- اثر بیولوژیکی واکسن
- مطابق با نام گونه هدف
- مطابق با نام بیماری

طبقه‌بندی واکسن‌ها که به‌طور رایج مورداستفاده قرار می‌گیرد به شرح زیر است. طبقه‌بندی انواع واکسن‌های زنده و غیرزنده در شکل ۱۱ نشان داده‌شده است.



شکل ۱۱: انواع واکسن‌های زنده و غیرزنده

واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته (Live attenuated vaccines)، MLV=(Modified Live Vaccines)

- این واکسن‌ها حاوی نسخه‌ای از میکروب زنده هستند که در آزمایشگاه ضعیف شده، بنابراین نمی‌توانند باعث بیماری شوند.
- واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته پاسخ‌های قوی باواسطه سلولی و آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند و حتی ممکن است ایمنی مادام‌العمر را تنها با یک یا دو دوز ایجاد کنند.

برخی از معایب واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته (MLV)

- از ویروس یا باکتری تخفیف حدت یافته و ضعیف ساخته می‌شوند بنابراین بیماری ایجاد نمی‌شود و تنها ایمنی تحریک می‌شود.
- این نوع واکسن‌ها در محلول پایدار نیستند بنابراین به شکل لیوفیلیزه در می‌آیند
- برای واکسن MLV یک مایع استریل خاص افزوده می‌شود تا محلول آمادهٔ تزریق ایجاد شود MLV. خیلی ناپایدار هستند. به آسیب حساس هستند.
- این خطر وجود دارد که به شکل بیماری‌ها برگردند و باعث ایجاد بیماری شوند
- دام‌های دچار ایمونوساپرسیون ممکن است بیمار شوند.
- نسبت به اختلال در زنجیره سرد واکسن حساس هستند. واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته حاوی نسخه‌ای از میکروب زنده هستند که در آزمایشگاه به دلیل پاساژهای متعدد ضعیف شده، بنابراین نمی‌توانند باعث ایجاد بیماری شوند.

- واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته برای بیماری‌های ویروسی نسبت به باکتریایی آسان‌تر ساخته می‌شوند.
- برای واکسن‌های MIV دمای زیر 1.6 °C و بالای 7.2 °C واکسن را تخریب نمی‌کنند
- در حالت لیوفیلیزه این واکسن‌ها عمدتاً پایدار هستند گرچه در طول زمان اگر تغییرات دما زیاد باشد MLV را غیرفعال می‌کند.
- دمای بالای (24° C) **کارایی** MIV را کاهش می‌دهد.
- معمولاً MLV وقتی با محلول، مخلوط شود ظرف ۲ ساعت باید مصرف شود و در دمای بین ۲-۷ C ° نگهداری شود.

- واکسن‌های غیرفعال یا کشته‌شده با کشتن میکروب‌های ایجادکننده بیماری با مواد شیمیایی، گرما یا پرتودهی ایجاد می‌شوند و این واکسن‌ها نسبت به واکسن‌های زنده پایدارتر هستند و ممکن است نیازی به نگهداری در یخچال نداشته باشند.
- بیشتر واکسن‌های غیرفعال نسبت به واکسن‌های زنده پاسخ ایمنی ضعیف‌تری را ایجاد می‌کنند، بنابراین ممکن است نیاز به دو دوز تزریق و همچنین بوستر داشته باشند.
- واکسن‌های کشته‌شده معمولاً حاوی ادجوانت هستند که ماده‌ای است که باعث تقویت اثر ایمنی می‌شود تا پاسخ ایمنی بیشتری را از طریق واکسن تحریک کند.
- امروزه واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته ساخت شرکت‌های معتبر به‌اندازه واکسن‌های غیرفعال ایمن هستند.

واکسن‌های تحت واحد (Subunit Vaccines)

واکسن‌های تحت واحد فقط شامل آنتی‌ژن‌هایی هستند که به بهترین شکل سیستم ایمنی بدن را تحریک می‌کنند و شامل کل اجزای میکروب نیستند. این رویکرد می‌تواند واکنش‌های جانبی را در برابر واکسن به حداقل برساند. واکسن‌های تحت واحد می‌توانند شامل یک تا ۲۰ آنتی‌ژن یا بیشتر باشند

واکسن‌های توکسوئید (Toxoid Vaccines)

برای باکتری‌های تولیدکننده توکسین، یک واکسن توکسوئید تولید می‌شود تا ایمنی بدن را نسبت به توکسین ایجاد کند. توکسوئید ها باعث ایجاد ایمنی قابل‌اطمینان هومورال می‌شوند، اما ایمنی باواسطه سلولی کم است. توکسوئید یک توکسین سمیت زدایی شده است. واکسن کزاز نمونه‌ای از واکسن‌های توکسوئیدی است. در فارسی به‌عنوان معادل توکسین از واژه زهرابه استفاده می‌شود و برای توکسوئید از واژه نازهر استفاده می‌شود که درواقع همان توکسین است که با روش‌های شیمیایی سمیت زدایی شده است.

واکسن‌های کونژوگه (Conjugate Vaccines)

واکسن‌های کونژوگه نوع خاصی از واکسن‌های تحت واحد هستند که می‌توانند برای تحریک ایمنی نسبت به باکتری‌هایی که دارای دیواره سلولی پلی ساکاریدی هستند، استفاده شوند. روکش پلی ساکاریدی موجب می‌شود آنتی‌ژن‌های باکتری‌ها شناخته نشوند بنابراین سیستم ایمنی نابالغ قادر به تشخیص آن‌ها نیست

واکسن‌های دی‌ان‌ای (DNA Vaccines)

واکسن‌های DNA از میکروب‌هایی با مشخصات DNA شناخته‌شده تولید می‌شوند. در این واکسن‌ها از ژن‌هایی استفاده می‌شود که برای اکثر آنتی‌ژن‌ها کدگذاری می‌شوند. هنگامی که ژن‌های آنتی‌ژن میکروب به بدن وارد می‌شوند، برخی از سلول‌ها، آن DNA مدنظر را می گیرند. سپس DNA، آن سلول‌ها را وادار می کند تا مولکول‌های آنتی‌ژنی را بسازند. سلول‌ها آنتی‌ژن‌ها را ترشح می کنند و آن‌ها را در سطح خود به نمایش می گذارند. درواقع سلول‌های بدن به یک کارخانه ساخت واکسن تبدیل می‌شوند. واکسن‌های به‌اصطلاح با DNA برهنه از DNA تشکیل‌شده‌اند که مستقیماً به بدن تجویز می‌شوند.

واکسن‌های حامل نوترکیب (Recombinant vector vaccines)

واکسن‌های حامل نوترکیب به واکسن‌هایی مشابه واکسن‌های DNA گفته می‌شود.

در واکسن‌های حامل نوترکیب برای ورود و معرفی DNA میکروبی به سلول‌های بدن از ویروس یا باکتری تخفیف حدت یافته استفاده می‌شود.

حامل به ویروس یا باکتری مورداستفاده اشاره دارد که به‌عنوان حمل‌کننده میکروب عمل می‌کند.

ادجوانت یا یاور (Adjuvant)

- ادجوانت ها ترکیبات مهمی در واکسن‌ها هستند که برای ایجاد واکنش‌های ایمنی قوی‌تر، سریع‌تر و طولانی‌تر در واکسن‌ها استفاده می‌شوند.
- ادجوانت ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی باواسطه آنتی‌بادی یا سلولی را تقویت کنند.
- بیشتر ادجوانت ها همراه با واکسن‌های تحت واحد و غیرفعال استفاده می‌شوند. چون این واکسن‌ها نسبت به واکسن‌های زنده ایمنی‌زایی کمتری دارند.
- ادجوانت ها می‌توانند اثرات مختلفی بر نتیجه واکسیناسیون داشته باشند ازجمله: نوع مصونیت، شروع، شدت و مدت‌زمان ایمنی، واکسن‌های مولتی والان، هدف قرار دادن قسمت‌های خاصی از سیستم ایمنی، روش ایمن‌سازی، استفاده بهینه در نوزادان یا حیوانات پرخطر یا در طی آبستنی.
- ادجوانت ها می‌توانند در آنتی‌ژن مصرفی صرفه‌جویی کنند و تعداد دوزها را کاهش دهند.
- بیشتر ادجوانت ها به‌نوعی آسیب بافتی یا پاسخ التهابی موضعی ایجاد می‌کنند که منجر به جذب سلول‌های ایمنی و پاسخ ایمنی قوی‌تری می‌شود.

ادجوانت یا یاور (Adjuvant)

- پاسخ ایمنی ذاتی ابتدا فعال می‌شود و باعث بروز ایمنی اکتسابی می‌شود.
- ادجوانت های حاوی آلومینیوم، فرمولاسیون ذرات نانو و میکرو، امولسیون‌های روغن در آب / آب در روغن باعث می‌شوند تا واکسن به‌کندی آزاد شود.
- به نظر می‌رسد ساپونین ها پاسخ‌های ایمنی سلول‌های T و Bرا القا می کنند.
- Toll like receptor (TLR) ligandsمسیرهای سیگنالینگ و سیتوکینها پیش التهابی و سلول‌های دندریتیک را فعال می کنند.
- ادجوانت های بر پایه ذرات (نانو ذرات / میکرو ذرات) توسط سلول‌های فاگوسیت ارائه‌دهنده آنتی‌ژن بلعیده‌شده و اجازه می‌دهند تا واکسن‌ها مستقیماً به سلول‌های مخاطی منتقل شوند.
- لیپوزومها اجسام کروی ساخته‌شده از لایه‌های لیپیدی هستند که واکسن را احاطه کرده و با ادغام در غشای سلولی، این واکسن‌ها را آزاد می کنند

ادجوانت‌ها مواد شیمیایی خاصی هستند که کمک به تحریک سیستم ایمنی‌می کنند و ارگانیسم را در محل تزریق، نگه می‌دارند تا پاسخ ایمنی تقویت شود. ادجوانت‌ها معمولاً به واکسن‌های کشته یا غیرفعال افزوده می‌شوند.

واکسن MLV و کشته مزایایی دارند. معمولاً مزایای یکی جزو معایب دیگری است.

برخی از ویژگی های مثبتی واکسن های MLVعبارتند از:

- پاسخ ایمنی قوی و طولانی مدت که با دوزهای کمتر حاصل می شود
- ادجوانت (محرک های ایمنی) لازم نیست
- واکسن های ویروسی ممکن است به سرعت از طریق تولید اینترفرون محافظت غیر اختصاصی و ضد ویروسی را تحریک کنند
- کیفیت پاسخ ایمنی تحریک شده می تواند متفاوت باشد
- احتمال واکنش های آلرژیک کمتر
- باکتری یا ویروس ممکن است بیشتر شبیه شکل ارگانیسم ایجاد کننده بیماری باشند

واکسن کشته برای ویروس‌ها، باکتری‌ها یا توکسین‌ها تولید می‌شود. برخی از مزایای واکسن های کشته عبارتند از:

- پایدارتر در ذخیره سازی
- بعید است آلوده به عوامل بیماری زا باشند.
- بعید است باعث بیماری شوند.
- نکته مهم: واکسن‌های کشته اغلب نیاز به دو تزریق مجزا ظرف ۲ تا ۴ هفته دارند تا پاسخ ایمنی کامل، حاصل گردد. خیلی مهم است که دو تزریق هم انجام شوند.

به طور کلی ، واکسن ها بر سیستم ایمنی ذاتی تأثیر نمی گذارند.
سیستم ایمنی ذاتی بیشتر تحت تأثیر اقدامات مدیریتی قرار می گیرد

مزایای واکسیناسیون

- سیستم ایمنی بدن را برای مواجهه بعدی با عامل بیماری‌ها تحریک می کند.
- بیماری و رنج را در حیوانات کاهش می‌دهد.
- از انتقال و شیوع بیماری‌های مشترک بین انسان و دام جلوگیری می کند.
- ضریب تبدیل خوراک و بازده تولید را بهبود می‌بخشد.
- واکسن‌ها به‌طورکلی ایمن و کارآمد هستند.
- همه‌گیری‌های بیماری‌های عفونی در حیوانات را پیشگیری و کنترل می کند.
- مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش داده، مقاومت ضدمیکروبی را کاهش داده (**اثر مثبت بر سلامت یکپارچه**)،
- افزایش امنیت و ایمنی مواد غذایی
- در ریشه‌کن کردن بیماری‌ها در سطح جهان یا منطقه کمک می کند، مانند طاعون گاوی، FMD, BVD, IBR

محدودیت‌های واکسیناسیون

- هزینه زیاد ساخت واکسن، هزینه‌های واکسیناسیون، زمان طولانی برای تولید واکسن، پاسخ سریع به پاتوژنهای جدید را دشوار می کند.
- جابجایی‌های آنتی‌ژنی (Antigenic shifts) در عوامل بیماری‌ها ممکن است برخی از واکسن‌ها را در محافظت از حیوانات ناکارآمد جلوه دهد.
- واکسن‌ها به‌خودی‌خود مانع از بیماری نمی‌شوند. بلکه موجب می‌شوند سیستم ایمنی بدن به دنبال بیماری، پاسخ سریع و مؤثرتری ارائه دهد. نتیجه آن کاهش شدت بیماری و کاهش انتقال به دام‌های دیگر است.
- بسیاری از عوامل مدیریتی مانند تغذیه، شرایط محیطی، آلودگی انگلی و قرارگیری در معرض بیماری‌ها می‌توانند اثربخشی واکسیناسیون را محدود کنند. عدم توانایی برخی دام‌ها در پاسخ مناسب ایمنی، مانند آن‌هایی که در وضعیت بدنی (BCS) مناسبی نیستند

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

محدودیت‌های واکسیناسیون

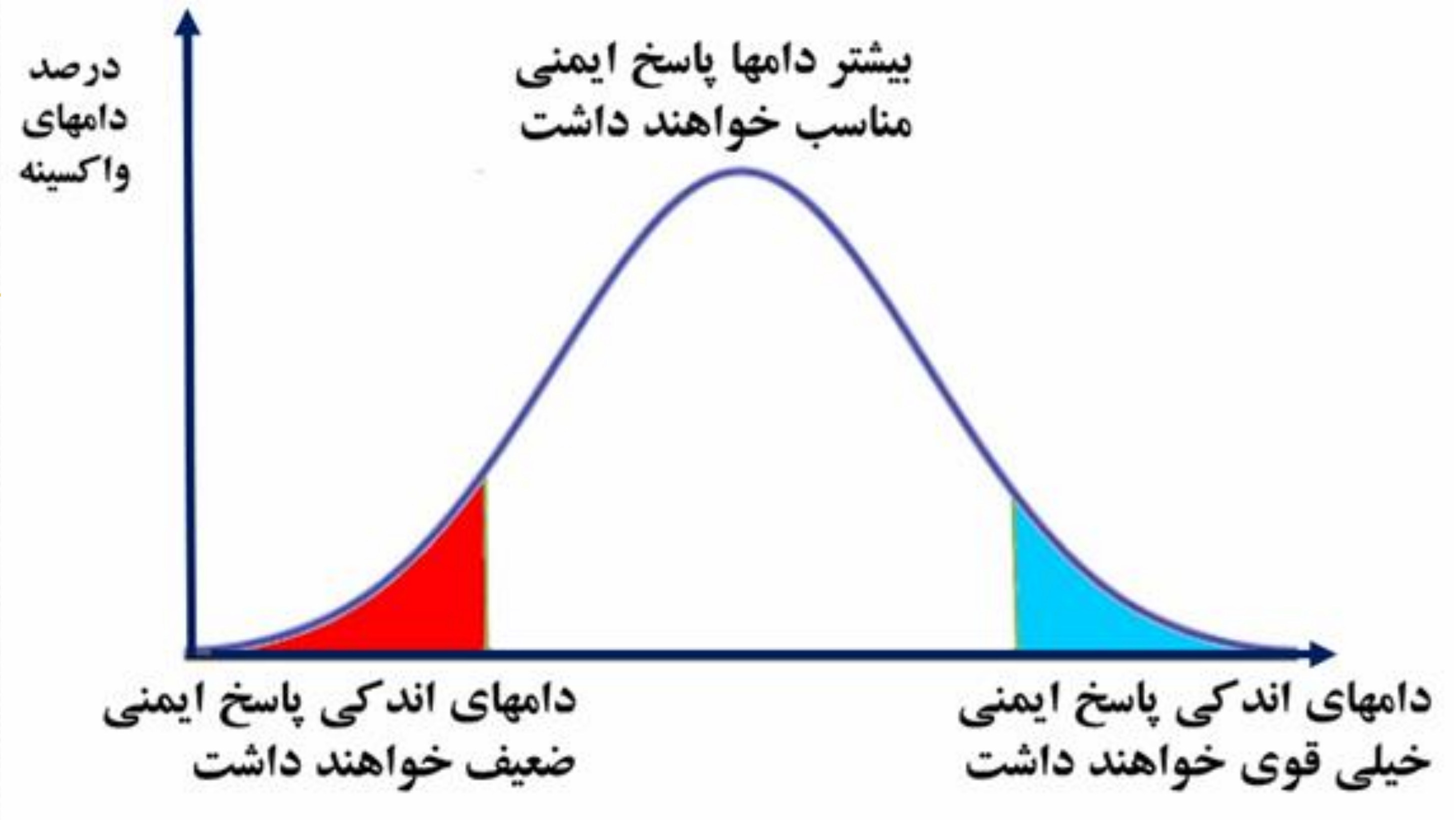
- کمبود ریزمغذی‌های اساسی، استرس یا رنج از بیماری هم‌زمان ممکن است موجب شود دام پاسخ ایمنی مناسبی نداشته باشد
- آلودگی‌های انگلی موجب تضعیف سیستم ایمنی بدن شده و ممکن است در پاسخ ایمنی به واکسیناسیون اختلال ایجاد کنند.
- حمل‌ونقل و ذخیره‌سازی نامناسب ممکن است به واکسن‌ها آسیب برساند. عدم واکسیناسیون کلیه دام‌های حساس و عدم تجویز واکسن یادآور منجر به ایمنی نا بهینه می‌شود. واکسیناسیون گاهی اوقات عوارض جانبی ایجاد می کند

ازدحام و شرایط بهداشتی ضعیف باعث افزایش مواجهه با عوامل عفونی می‌شود که می‌تواند حتی بر ایمنی ناشی از واکسن هم غلبه کند

واکسن ایدئال

واکسن ایدئال در برابر انواع اشکال یک پاتوژن مؤثر است، واکسن ایدئال منجر به مصونیت طولانی‌مدت می‌شود، واکسن ایدئال یک واکسن مارکر است، واکسن ایدئال در هنگام حمل‌ونقل و نگهداری پایدار است، واکسن ایدئال ماندگاری بالایی دارد. تجویز واکسن ایدئال ایمن و آسان انجام می‌شود؛ اما نکته اصلی و مهم که باید به آن توجه شود این است که واکسن ایدئال وجود ندارد. با بهترین واکسن موجود هم تعداد اندکی از دام‌های واکسینه ممکن است پاسخ ایمنی ضعیفی داشته باشند. در مورد واکسن‌های مؤثر که در جمعیت‌های بزرگ تجویز شود نمودار پاسخ ایمنی به شکل زنگوله‌ای خواهد بود (شکل ۱۲).

واکسن ایده آل وجود ندارد



شکل ۱۲: پراکندگی نرمال پاسخ به واکسیناسیون در یک جمعیت بزرگ

اهمیت زنجیره سرد

- بسیار مهم است که واکسن‌ها در دمای مشخص‌شده توسط کارخانه سازنده نگهداری شوند، اما متأسفانه واکسن‌ها یا در دمای خیلی زیاد یا خیلی کم و حتی دمای انجماد نگهداری می‌شوند و قدرت واکسن به خطر می‌افتد.
- یک مطالعه میدانی نشان داد که شرایط دمایی که واکسن‌ها در محل دامداری نگهداری می‌شدند اغلب خارج از محدوده دمایی مناسب برای واکسن‌ها (بین ۸-۲ درجه سانتی‌گراد) بوده است (Williams and Paixao, 2016).
- نیاز به افزایش آگاهی برای توجه به دمای مناسب ذخیره‌سازی واکسن است.

اهمیت زنجیره سرد

- حمل‌ونقل واکسن هم باید مشابه با شرایط دمای یخچالی (بین ۸-۲ درجه سانتی‌گراد) باشد. حلال واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته یا لیوفیلیزه در دمای مطلوب (بین ۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شود.

- واکسن و حلال در معرض نور خورشید نباشند (کیف حمل واکسن)، برای واکسیناسیون در هرروز برنامه‌ریزی شود، چراکه ویال های بازشده واکسن باید در همان روز مصرف شوند.

مطالعه دستورالعمل شرکت سازنده واکسن الزامی است

- عدم رعایت زنجیره سرد ایمنی‌زایی واکسن را کاهش می‌دهد یا حتی موجب از بین رفتن میکروب موجود در واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته (لیوفیلیزه) می‌شود.

- **انجماد واکسن ممکن است ایجاد عوارض و حوادث جانبی گردد.**

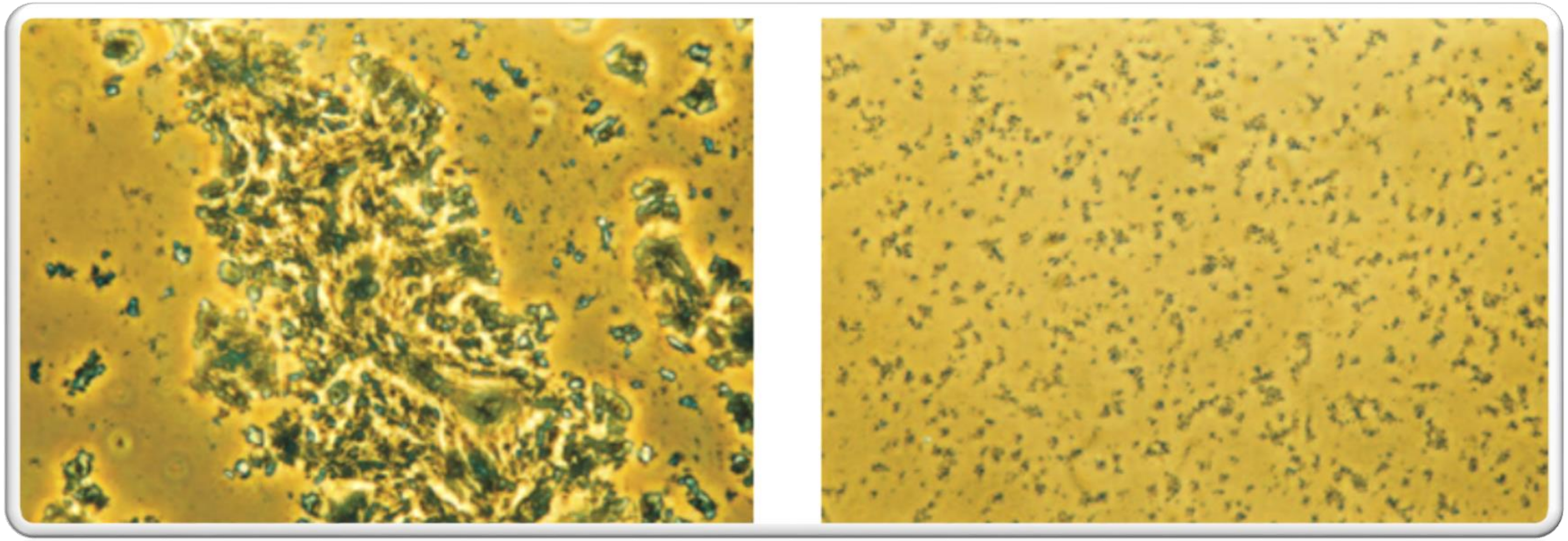
- واکسن کشته قبل از استفاده باید به‌تدریج از محدوده دمایی مناسب برای واکسن‌ها (بین ۸-۲ درجه سانتی‌گراد) به دمای مطلوب (بین ۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد) برسد.

- واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته یا لیوفیلیزه (با حلال در دمای مطلوب بین ۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد) مخلوط و مصرف می‌شود.

اثرات دما روی واکسن

واکسن‌های کشته اگر زیر 35 °F (یک و شش دهم درجه سانتی‌گراد) قرار گیرند بسیار آسیب می‌بینند .دمای فریزر، ساختار ادجوانت را تغییر می‌دهد (شکل‌های صفحه بند).

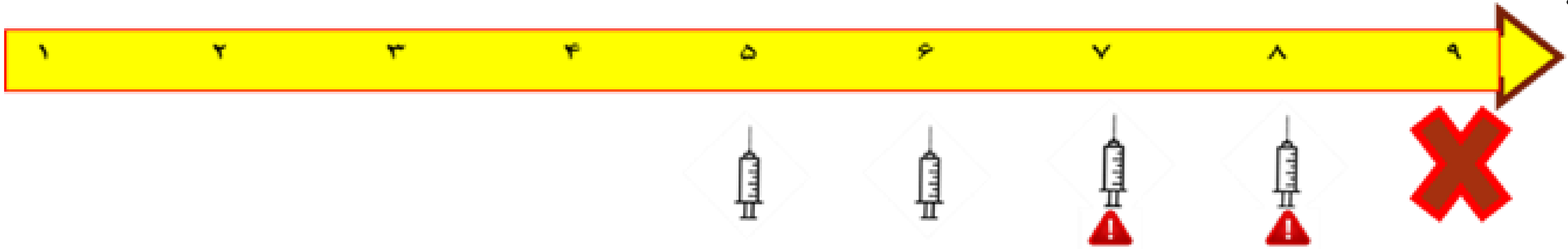
اثرات دما روی واکسن



در شکل سمت راست واکسن در دمای ۲ تا ۷ درجه نگهداری شده است و ساختار همگون دارد. در شکل سمت چپ واکسن یخ زده است. حالت کنگلومرایی پیداکرده است و اتصالات بین جاذب و آنتی‌ژن شکسته است. این تغییرات بر کارایی واکسن اثر می‌گذارد و پاسخ ایمنی هم به آنتی‌ژن تغییر می‌کند. حالت یخزده بدترین حالت است و عواقب خطرناکی دارد. چراکه توکسین های متصل شده به ادجوانت آزاد می‌شوند. از واکسن‌های کشته یخ‌زده به‌هیچ‌عنوان نباید استفاده شود و باید به نحو مناسب حذف شوند.

واکسیناسیون در دام‌های آبستن

باید به دستورالعمل‌های کارخانه سازنده واکسن برای دام‌های آبستن توجه کرد. واکسیناسیون با ایجاد کمترین استرس انجام شود. برای ایجاد ایمنی در نوزادان اهمیت دارد (۲ تا ۳ ماه اول ایمنیت در گوساله به‌واسطه آغوز)، با بروز تب، استرس یا صدمات فیزیکی احتمال سقط وجود دارد. برای ایجاد ایمنیت در نوزاد در نیمه دوم آبستنی توصیه می‌شود. در واکسیناسیون خصوصاً در یک‌سوم پایانی باید مدیریت تب ناشی از واکسن، آرامش دام قبل، در حین و بعد از واکسیناسیون رعایت شود (شکل ۱۳). به‌طورکلی واکسیناسیون دام در ماه آخر آبستنی توصیه نمی‌شود (خصوصاً بزها بسیار حساس‌اند).



شکل ۱۳: رعایت احتیاط در واکسیناسیون گاوهای آبستن در سه ماه آخر الزامی است

استرس و کارایی واکسن

استرس محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را تحریک می کند و به ۲ نوع تقسیم شود:

(۱) **استرس حاد،** یعنی کوتاه مدت (کمتر از۲۴ ساعت) و

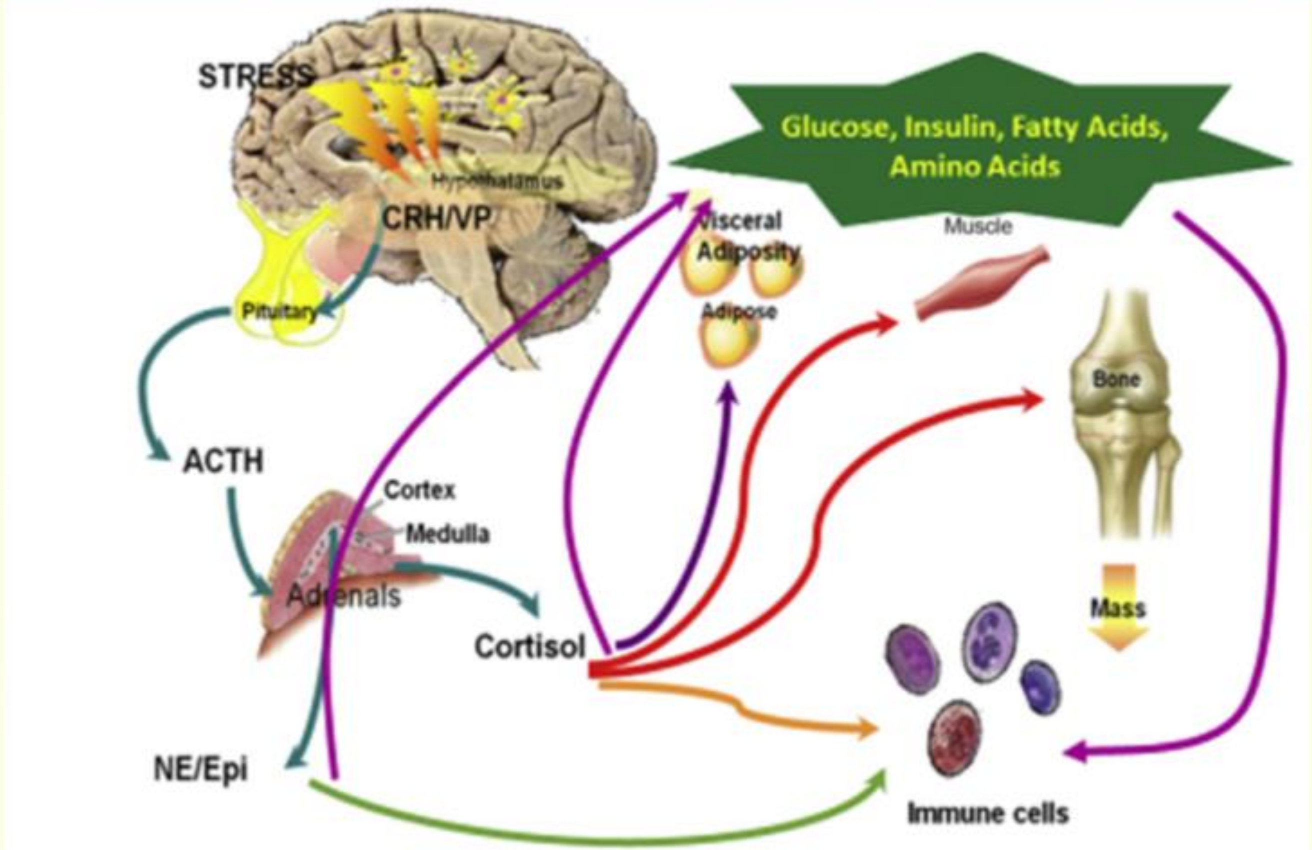
(۲) **استرس مزمن** که هنگام بروز عوامل استرس زا برای روزها یا حتی هفته ها به حیوان تحمیل می شود.

پاسخ به واکسن دراسترس حاد یا مزمن متفاوت است.

استرس مزمن پاسخ ایمنی هومورال به واکسیناسیون را مهار می کند.

واکسیناسیون MLV در گاوهای پر خطر که سرکوب سیستم ایمنی دارند ، ممکن است ایمن نباشد ، که دلیل اصلی توصیه به تاخیر در واکسیناسیون است.

Stress Axis and Immune Function



کل ۱٤: محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و برخی از اجزای بیولوژیکی تحت تأثیر کورتیزول و اپی نفرین، هورمون. ACTH, هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک، CRH/VP ، هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین / وازوپرسین.

کاهش استرس در گله

- استرس‌ها شرایط یا عواملی هستند که باعث ایجاد اختلال در هومئوستاز بدن می‌شوند
- بدن برای برقراری مجدد هومئوستاز، مسیرهای مختلف غدد درون‌ریز، عصبی و سیستم ایمنی را فعال می‌کند تا پاسخ فیزیولوژیک هماهنگی در بدن ایجاد شود.
- استرس عامل خطر بسیار مهمی در بیشتر بیماری‌های عفونی است.
- استرس ممکن است به دلیل زایمان، تغییر جیره، حمل‌ونقل، جابجایی داخل گله، مداخلات جراحی (شاخ بری، اخته و...)، تغییر گروه‌های اجتماعی، ازدحام، شرایط محیطی و غیره باشد.

کاهش استرس در گله

- برای به حداقل رساندن استرس نباید تغییرات هم‌زمان مدیریتی و تغذیه‌ای زیادی انجام شود و تغییـرات بایـد تـا حد امکان تدریجی باشد (تغییرات ناگهانی جیره انجام نشود).
- تغییر در اندازه گروه‌ها باید تدریجی باشد و هنگام تحولات استرس‌زا واکسیناسیون‌ها انجام نشود.
- عوامل استرس‌زای متعدد (مانند حمل‌ونقل، دست‌کاری، ورود دام جدید، محرومیت آب و خوراک) می‌توانند سیستم ایمنی بدن حیوانات را تحت‌الشعاع خود قـرار دهنـد و ایـن مهـم اسـت کـه در برنامـه‌های واکسیناسـیون موردتوجه قرار گیرد.

اندوتوکسین ها جز اصلی دیواره سلولی خارجی باکتری های گرم منفی هستند و توسط باکتری های زنده ترشح نمی شوند بلکه با از بین رفتن سلول از سلول های باکتریایی آزاد می شوند.

- اصطلاح اندوتوکسین معمولاً با اجزای غشای سلولی لیپوپلی ساکارید (LPS) همراه است. با این حال ، اندوتوکسین ها شامل پپتیدو گلیکان ها ، لیپوپروتئین ها و سایر اجزای باکتریایی هستند.
- به طور کلی ، اندوتوکسین ها از نظر سمیت و آنتی ژنتیکی متوسط در نظر گرفته می شوند ، اما گاوها به خصوص به اندوتوکسین حساس هستند و تفاوت در واکنش اندوتوکسین یا سمیت داخلی ، بین آنتی ژن های باکتریایی وجود دارد

گاوها به خصوص به اندوتوکسین حساس هستند

اگزوتوکسین ها، مانند لکوتوکسین ها، پروتئین های قابل انتشار هستند که در مرحله رشد لگاریتمی و به طور فعال از باکتری ها تولید می شوند. بر خلاف اندوتوکسین ها، اگزوتوکسین ها حساس به حرارت هستند، از پروتئین های بسیار ضد آنتی ژن و بسیار سمی محسوب می شوند.

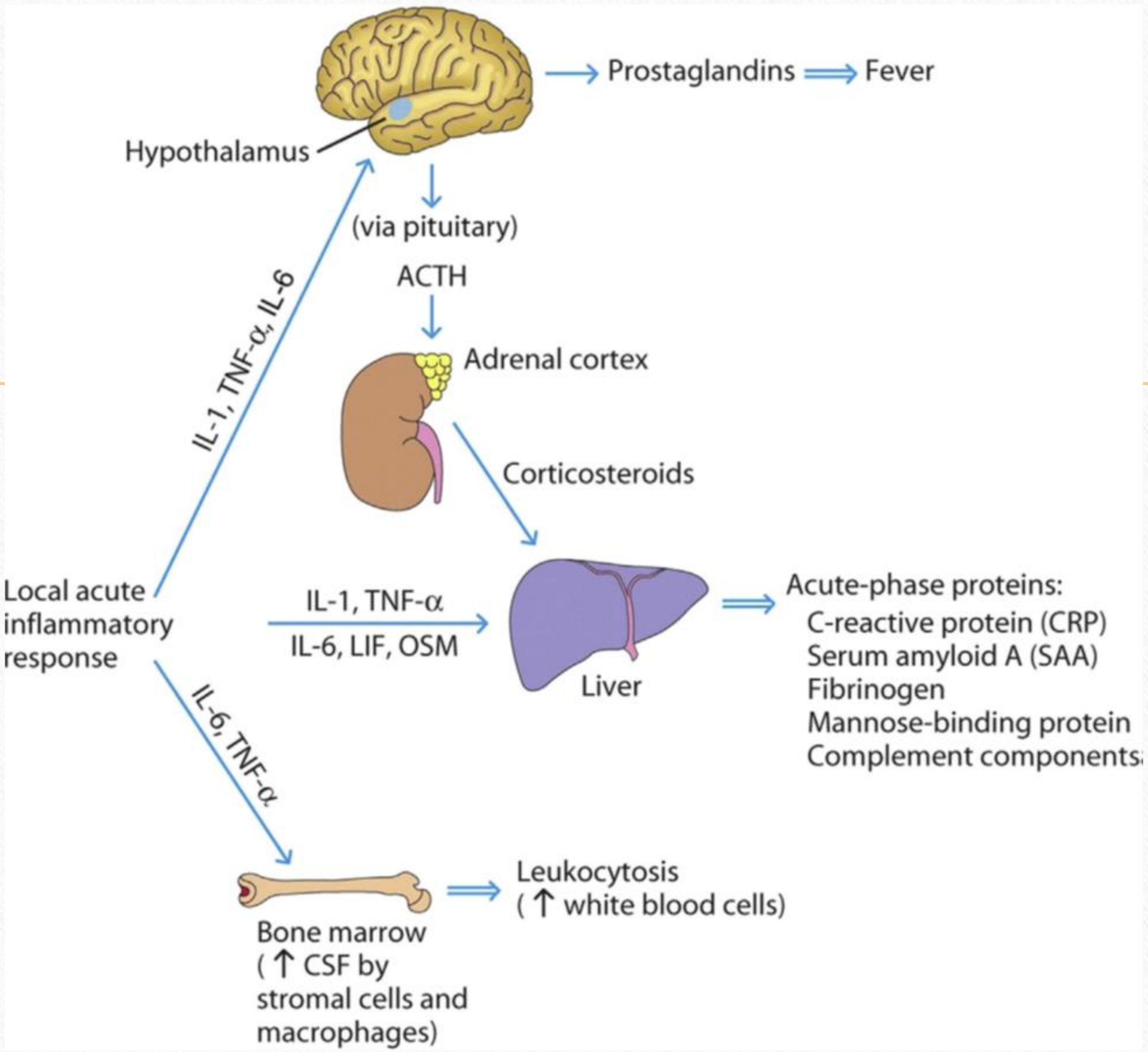
با این حال، همانند اندوتوکسین ها، اگزوتوکسین ها نیز در صورت لیز شدن سلول های باکتریایی آزاد می شوند.

اگزوتوکسین های باکتریایی را می توان بر اساس نحوه عملکرد آنها سه برابر طبقه بندی کرد:

نوع I سموم غشایی است که به گیرنده های سطحی متصل می شود و سیگنال های غشایی را تحریک می کند.

نوع II آسیب رسان به غشا هستند که فرآیندهای غشایی است که به طور مستقیم با تشکیل منافذ یا ایجاد اختلال در لایه های دوتایی چربی غشای سلولی ، غشای سلول را تحت تأثیر قرار می دهد.

نوع III با انتقال یک جز فعال آنزیمی به سلول ، یک مولکول هدف درون سلولی را تغییر می دهند.



شکل ۱۵. نمودار پاسخ التهابی. ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک ؛ CSF، مایع مغزی نخاعی ؛ LIF، عامل مهاری لوکمی ؛ OSM، غشای سطح خارجی ؛ TNF، فاکتور نکروز تومور.

عواملی که ممکن است در استفاده از گرم منفی ها نادرست باشد

شامل موارد زیر هستند:

- دمای نامناسب در حین ذخیره سازی یا استفاده منجر به افزایش غلظت اندوتوکسین می شود (به عنوان مثال، قرار گرفتن در معرض حرارت زیاد یا دمای انجماد می تواند سلولهای باکتریایی را پاره کند ، بنابراین باعث ترشح اندوتوکسین از غشای دیواره سلول خارجی می شود)
- تکان دادن بیش از حد قبل از استفاده ، در نتیجه لیز سلولهای کامل باکتریایی یا قطعات منجر به آزاد سازی LPS و سایر اندوتوکسین ها یا اگزوتوکسین ها می شود
- قرار گرفتن در معرض نور ماورا بنفش (نور مستقیم خورشید) که ممکن است منجر به تخریب سلول و ترشح اندوتوکسین آزاد شود.

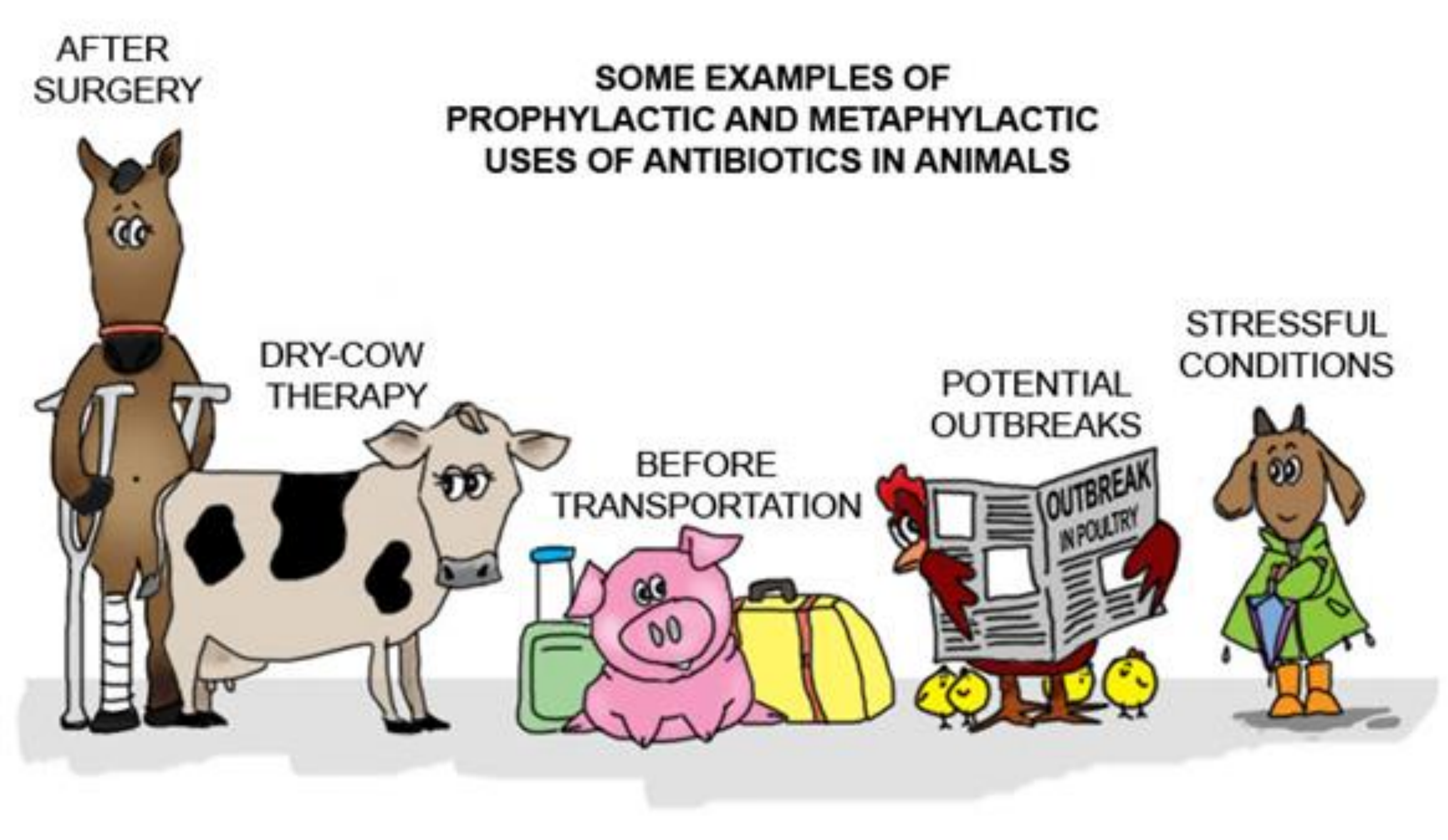
- عوارض جانبی مرتبط با باکترین های حاوی اندوتوکسین به دلیل پدیده ای معروف به انباشته شدن اندوتوکسین (یعنی تزریق چند واکسن حاوی اندوتوکسین گرم منفی به طور همزمان) اتفاق می افتد.
- با توجه به پتانسیل تولید اندوتوکسین در باکترین ها برای ایجاد یک واکنش سینرژیتیک یا افزایشی ، انباشته شدن اندوتوکسین می تواند منجر به سمیتی شود که می تواند کشنده باشد.
- همانطور که قبلاً ذکر شد، مکانیزمی که اندوتوکسین ها مانند LPS موجب پاسخ ایمونولوژیک از طریق آبشار سیتوکین می شوند. این آبشار تحت تأثیر میزان اندوتوکسین موجود است، چه اندوتوکسین متصل باشد و چه آزاد، و عوامل میزبانی که می توانند حیوان را در برابر اندوتوکسین آسیب پذیرتر کنند.

انباشته شدن اندوتوکسین

- گزارشی خاطر نشان کرد که اندوتوکسین حاصل از چندین منبع باکتریایی منجر به پاسخهای شدید فیزیولوژیک و ایمنی نسبت به غلظت اندوتوکسین مشابه از یک منبع واحد می شود
- با این حال ، ۲ یا بیشتر واکسن گرم منفی اغلب به طور همزمان در محیط تولید تجویز می شوند و اغلب این باکتری ها یا توکسوئیدها همزمان با واکسن های MLV و سایر محصولات بیولوژیکی یا دارویی (به عنوان مثال ، ضد میکروب ها ، ضد کرمها) تجویز می شوند و فعل و انفعالات منفی می تواند در برخی از گاوها رخ دهد، اما اثر متقابل در گاوها به خوبی درک نشده است
- وضعیت فیزیولوژیک و ایمونولوژیک گاو نیز باید قبل از واکسیناسیون با محصولات حاوی اندوتوکسین در نظر گرفته شود. گاوهای بیمار یا گاوهایی که به مدت طولانی در معرض شرایط استرس زا قرار گرفته اند نباید با واکسن های حاوی اندوتوکسین واکسینه شوند، زیرا این گاوها ممکن است سیستم ایمنی تغییر یافته ای داشته باشند و بیشتر در معرض اثرات منفی اندوتوکسین باشند

- اندوتوکسین ها بخاطر خواص پیروژنیک خود شناخته شده اند. بنابراین ، از واکسیناسیون اندوتوکسین در زمان استرس گرمایی نیز باید خودداری شود ، زیرا این امر به طور بالقوه می تواند باعث افزایش بار کلی گرما (heat load) در حیوان شود.
- برچسب واکسن تصریح می کند که در حیوانات سالم استفاده شود
- علاوه بر این، وضعیت هیدراسیون و تغذیه ای دام ممکن است بر اثر بخشی واکسن تأثیر بگذارد

- تولید پاسخ ایمنی کافی به واکسن به مقدار قابل توجهی احتیاج به انـرژی و مـواد مغذی دارد و گاوهایی که دچار کمبود تغذیه ای و یا دهیدراتاسیون هستند ممکـن است از نظر فیزیولوژیکی قادر به ایجاد پاسخ مناسب به واکسن نباشند
- معمای این سـناریوها ایـن اسـت کـه اکثـر تولیدکننـدگان و دامپزشـکان در کنـار فرآیندهای دیگر مانند از شیر گرفتن یا ورود به مکان جدید واکسن می زنند
- با توجه به اضافه بار سموم اندوتوکسین ، دامداران گاهی داروهای ضد میکروبی متافیلاکتیک را همزمان با واکسیناسیون تجویز می کنند



شکل ۱۶. برخی موارد استفاده پیشگیرانه از آنتی بیوتیکها

- بسیاری از ضد میکروب ها عوامل بیماری زای گرم منفی را هدف قرار می دهند، در نتیجه پس از از بین بردن یا لیز باکتری ها اندوتوکسین ترشح خواهد شد
- کلاسهای مختلف ضد میکروبی با توجه به تأثیر آنها بر مورفولوژی دیواره سلول و متعاقبا اندوتوکسین آزاد شده متفاوت هستند
- مقدار، نوع و ساختار اندوتوکسین و اینکه آیا اندوتوکسین ها از چندین منبع (انباشته شدن اندوتوکسین) وارد شوند
- همراه با وضعیت فیزیولوژیک و ایمونولوژیک حیوان میزبان، بر میزان پاسخ اندوتوکسین تأثیر می گذارد که ممکن است نتیجه مثبت یا منفی باشد

- قرار گرفتن در معرض مقادیر اندوتوکسین تغییر یافته از نظر ساختاری و یا کمتر ممکن است یک پاسخ ایمونولوژیک کوچک را ایجاد کند که می تواند اثربخشی باکترین ها را افزایش دهد و منجر به حافظه ایمونولوژیک در برابر باکتری های گرم منفی شود
- در حقیقت ، غلظت های کم اندوتوکسین در یک باکترین ممکن است در واقع اقدامات مفیدی شبیه به اثرات اولیه ایمنی ناشی از استرس حاد داشته باشد و به همین دلیل برخی از واکسن های تجاری MLV حاوی مقادیر بسیار کمی اندوتوکسین هستند.

- علاوه بر این، غلظت کم LPS منجر به یک واکنش تب خفیف تا متوسط می شود که می تواند به کنترل تکثیر باکتری در میزبان کمک کند

- قرار گرفتن در معرض اندوتوکسین همچنین تمایز سلول های B را تحریک می کند و فعالیت فاگوسیتیک را افزایش می دهد، بنابراین به سیستم ایمنی بدن حیوان میزبان کمک می کند تا پاتوژن های مهاجم را با سرعت بیشتر و موثرتر شناسایی کند و از بین ببرد.

- به عنوان مثال، گزارش شده است که موشهای تغییر یافته ژنتیکی که به LPS پاسخ نمی دهند بیشتر در معرض عفونتهای باکتریایی هستند

- بنابراین ، قرار گرفتن در معرض مقادیر اندک LPS به طور معمول به عملکرد ایمنی بدن کمک می کند و ممکن است در کاهش پاتوژنها با افزایش عوامل موثر بر ماکروفاژها و سایر لکوسیت ها مفید باشد

- برعکس ، وقتی بیشتر در معرض آندوتوکسین قرار گیرند ، به عنوان مثال ، جابجایی نادرست واکسن ها یا انباشته شدن اندوتوکسین ، به دلیل درجات مختلف سپسیس مربوط به باکتریمی و اندوتوکسمی ، این اثرات می تواند مضر باشد
- قرار گرفتن در معرض غلظت بالای اندوتوکسین می تواند یک واکنش شدید تب و پاسخ هاپیوتنسیو ایجاد کند که به سرعت منجر به نارسایی چند ارگانی ، شوک سپتیک و مرگ می شود
- جالب اینجاست که گزارش شده است که اندوتوکسین های باکتریایی گرم منفی مسوول تقریباً نیمی از موارد سپتیک در انسان هستند

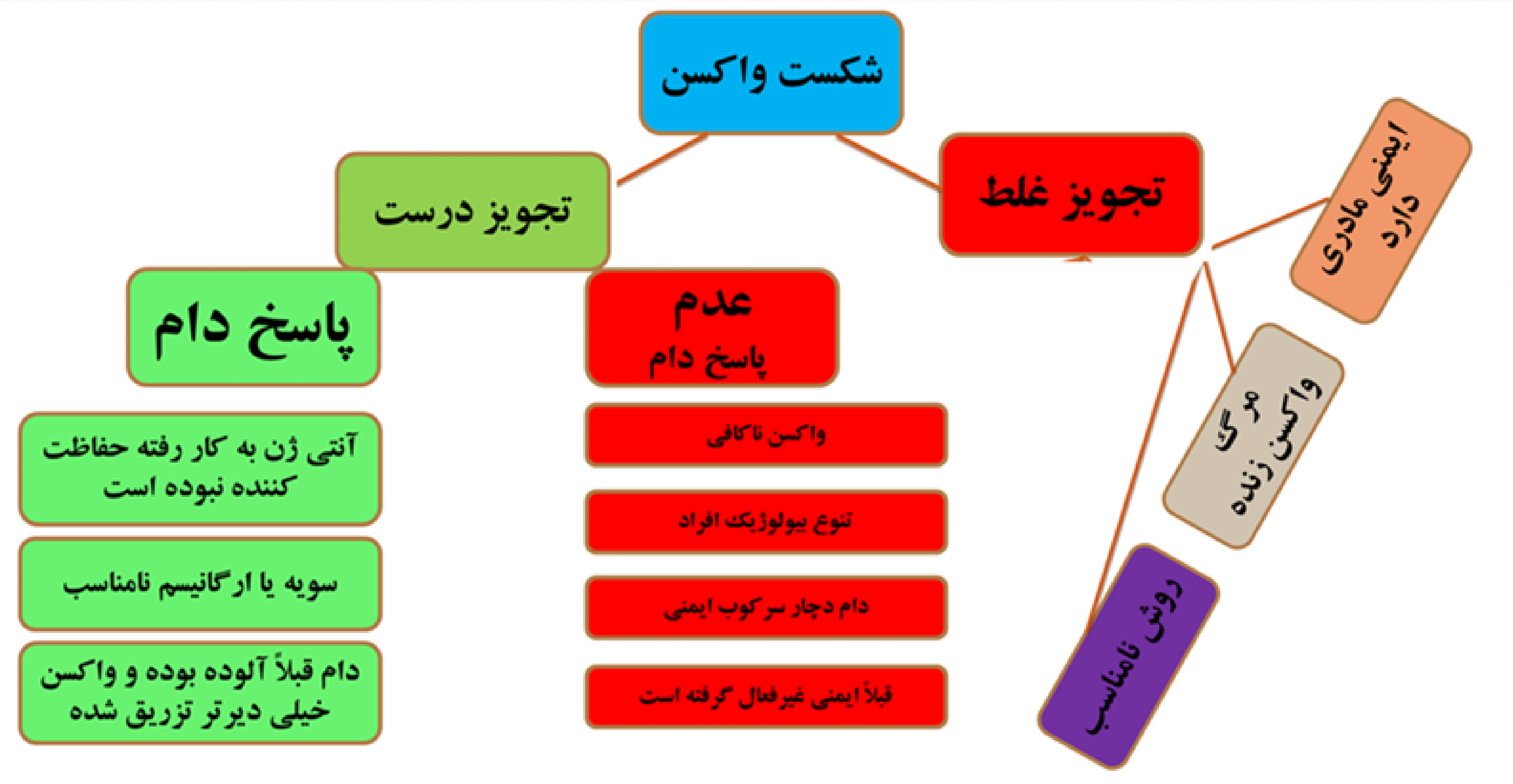
- علاوه بر پتانسیل ایجاد شوک سپتیک کشنده، قرار گرفتن در معرض اندوتوکسین باعث ترشح سیتوکین های پیش التهابی می شود
- افزایش تولید سیتوکینها منجر به گشاد شدن عروق (vasodilation) می شود که می تواند به طور ناخواسته انتقال و انتشار باکتری را در بدن افزایش دهد و ممکن است منجر به افزایش تکثیر سویه های ویرولنت باکتری مانند اشریشیا کلی شود
- ترکیبی از این مشکل، مهار پاکسازی باکتری توسط اندوتوکسیسیتی و اختلال در عملکرد سلول های ایمنی بدن مانند مونوسیت ها است
- بنابراین ، اگرچه انتشار سیتوکین های پیش التهابی برای حفظ هومئوستاز در حیوان ضروری است ، یک سناریوی " catch-22" وجود دارد که اثرات مجاز این سیتوکین ها بر تکثیر باکتری ها منجر به چرخه ماندگار افزایش تولید سیتوکین و در نتیجه افزایش خطر سپسیس می شود

علل شکست واکسیناسیون

- همیشه واکسیناسیون با موفقیت و ایجاد ایمنی محافظت‌کننده همراه نیست
- روش نامناسب تجویز واکسن، نگهداری نامناسب واکسن، مرگ عوامل عفونی در واکسن زنده، وجود ایمنی مادری و مداخله با واکسن، عدم پاسخ حیوان، میزان ناکافی واکسن، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی قبل از تجویز واکسن، حفاظت کننده نبودن آنتی‌ژن به‌کاررفته در واکسن، مناسب نبودن سویه یا ارگانیسم به‌کاررفته در واکسن، قرار داشتن دام در دوره کمون بیماری.

علل شکست واکسیناسیون

در مورد واکسن‌های زنده، نگهداری نامناسب آن‌ها ممکن است باعث از بین رفتن یا مرگ عامل عفونی موجود در واکسن شود. آنتی‌بیوتیک همراه با واکسن‌های زنده باکتریایی باعث از بین رفتن باکتری موجود در واکسن می‌شود. همچنین استفاده از مواد شیمیایی برای ضدعفونی کردن سرنگ‌های تزریق، استفاده از الکل به‌منظور ضدعفونی محل تزریق باعث از بین رفتن واکسن می‌شود. علل شکست واکسیناسیون در شکل ۱۴ نشان داده‌شده است.



کل ۱۷: علل شکست واکسیناسیون یا به دلیل تجویز غلط است یا به دلیل تجویز درست، در تجویز غلط به ایمنی مادری، آسیب واکسن زنده و روش نامناسب تجویز واکسن توجه شود

واکنش‌های نامطلوب واکسن

- به دنبال واکسیناسیون ممکن است واکنش‌های نامطلوب زیر بروز نماید که ممکن است ناشی از واکنش بدن به تحریک سیستم ایمنی باشد
- این واکنش‌های نامطلوب ممکن است خفیف فقط در محل تزریق تا عوارض جانبی شدید مانند آنافیلاکسی و حتی مرگ باشد
- تب، آماس، درد، سقط، آلودگی، ازدیاد حساسیت، انسفالیت و حدت باقیمانده می‌تواند جز عوارض ناشی از واکسیناسیون باشند

واکنش‌های نامطلوب واکسن

به‌طورکلی واکنش‌های نامطلوب ناشی از واکسیناسیون به ۵ دسته تقسیم می‌شود

۱- غیر مرتبط با واکسن،

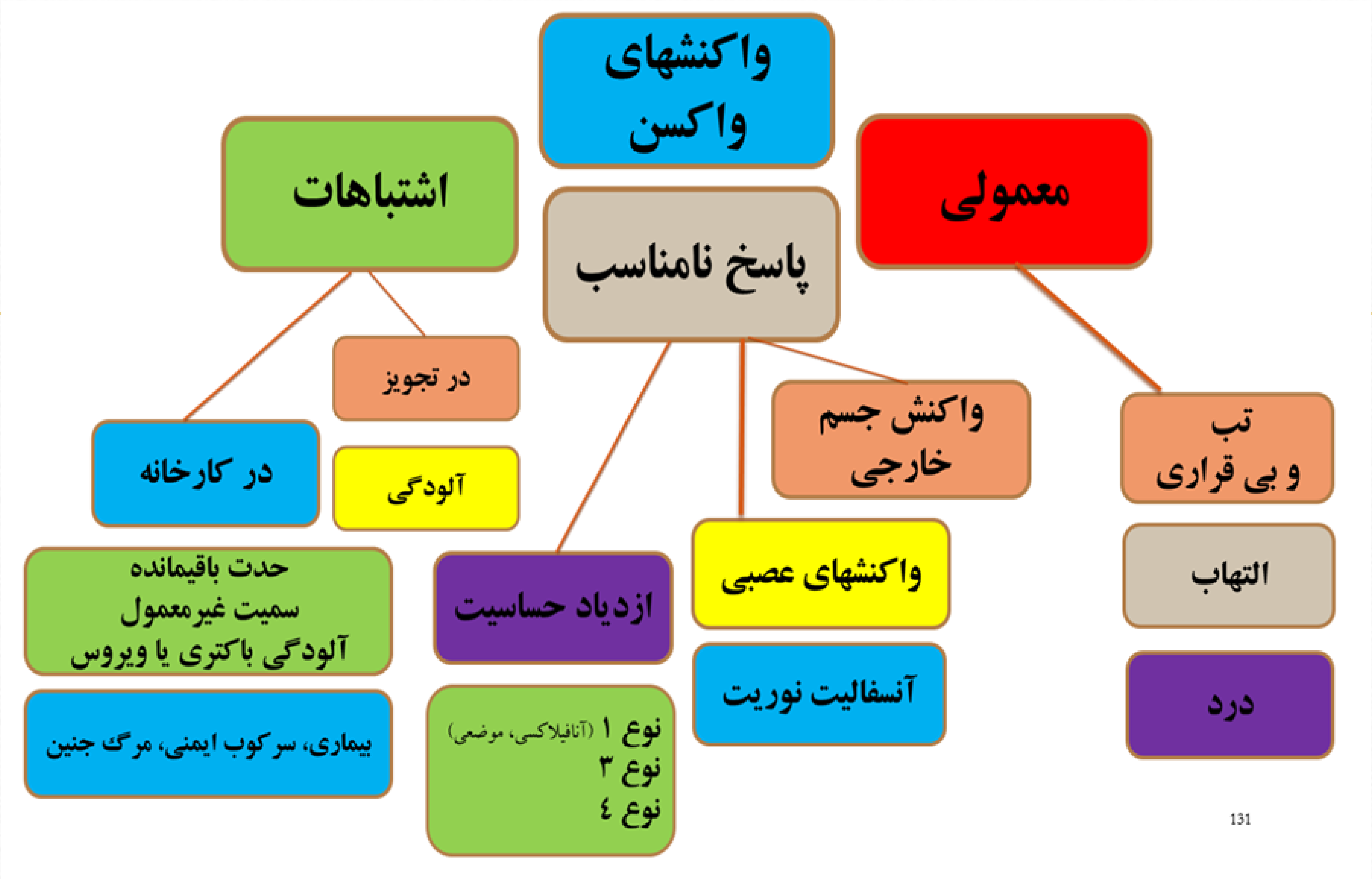
۲- ضایعه در محل تزریق واکسن،

۳- ورم صورت،

٤- علائم عمومی مانند تب و غیره،

۵- آنافیلاکسی، شوک، کلاپس و مرگ.

واکنش‌های واکسن در شکل ۱۵ نشان داده‌شده است. تعدادی از واکنش‌های واکسن که به‌طورمعمول پیش می‌آید طبیعی است و در پاسخ به تحریک سیستم ایمنی ایجاد می‌شود؛ اما تعداد دیگری از واکنش‌ها به شکل پاسخ نامناسب و شاید ناشی از برخی اشتباهات باشند.



شکل ۱۸: واکنش‌های واکسن، تعدادی از واکنش‌های واکسن که به‌طورمعمول پیش می‌آید طبیعی است و در پاسخ به تحریک سیستم ایمنی ایجاد می‌شود؛ اما تعداد دیگری از واکنش‌ها به شکل پاسخ نامناسب و شاید ناشی از برخی اشتباهات باشند.

مدیریت برنامه سلامت گله

- معمولاً ادارات دامپزشکی به دلیل کمبود امکانات و نیروی انسانی نمی‌توانند دامداران را به‌موقع و به میزان کافی آگاه و توجیه کنند و به همین دلیل دامپزشکان حرفه‌ای فعال در سطح دامداری‌ها هستند که باید خود با ادارات دامپزشکی در تماس باشند و شرایط را رصد کنند اطلاعات جدید را به دامداران بدهند
- واکسیناسیون بخشی جدایی‌ناپذیر از برنامه جامع مدیریت و بهداشت گله است

آرش امیدی
استاد بخش مدیریت بهداشت دام، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

مدیریت برنامه سلامت گله

- خود واکسیناسیون هم به‌هرحال همراه با ورود استرس به گله است و ممکن است مراکز پرورش گاو شیری متوجه شوند که به‌رغم وجود شواهد اثباتی برای مصرف برخی واکسن‌ها به علت متراکم شدن برنامه واکسیناسیون در تقویم کاری گله فرصتی برای این کار وجود نداشته باشد
- شاید مهم‌ترین واکسن مصرفی در مراکز پرورش گاو شیری واکسن تب برفکی باشد که گاهی فواصل دو واکسیناسیون علیه آن در برخی مناطق به کمتر از ۴ ماه می‌رسد

- در چند سال گذشته شاهد بیماری لامپی اسکین در کشور و واکسیناسیون آن بوده‌ایم
- دستیابی به سطوح بالای تولید شیر و معیارهای تولیدمثلی نیازمند توجه به واکسیناسیون علیه تعداد قابل‌توجهی از بیماری‌های عفونی از قبیل IBR، BVD و لپتوسپیروز است
- احتمال دارد واکسیناسیون علیه برخی بیماری‌ها (برای مثال بلوتانگ و ویروس شمالنبرگ) در آینده ضروری شود و وضعیت را پیچیده‌تر کند
- تنظیم مدیریت بهداشتی گله در استفاده از واکسیناسیون هم به‌عنوان استراتژی و هم به‌عنوان تاکتیک باید موردتوجه دامپزشک در گله باشد

(مقاله دکتر شریفی، مجموعه همایشهای ملی مدیریت بهداشت دام، برای مطالعه بیشتر پیشنهاد می شود).

- اهداف برنامه سلامت گله و اهداف قابل‌دستیابی باید تعیین شوند
- یک برنامه استراتژیک برای دستیابی به‌سلامت و بهره‌وری بهینه در گله لازم است
- یک رویکرد کل‌نگر برای توجه به عوامل خطر و برنامه مدیریت خطر باید ایجاد شود تا مداخلات به نحوی اولویت‌بندی شوند تا خطر بیماری‌ها به حداقل برسد
- پیشرفت برنامه بهداشتی گله نیاز به تخصص و مهارت دارد
- لذا دامپزشک گله نقش اساسی در مدیریت هدایت این تلاش‌ها دارد

- یک برنامه واکسیناسیون به‌تنهایی یک برنامه بهداشتی گله نیست و بخشی از برنامه جامع سلامت گله است و باید به‌عنوان ابزاری برای بهینه‌سازی سلامت در نظر گرفته شود تا اینکه به‌عنوان یک بخش جداگانه تصور شود
- برنامه واکسیناسیون به‌شدت به‌سلامت کلی گله بستگی دارد و باید توسط دامپزشک بهداشت گله که از برنامه‌ها و شرایط گله اطلاع دارد هدایت شود
- اگر واکسیناسیون در دستگاه‌هایی اعمال شود که در معرض خطر بالا هستند، یا ضعف و نارسایی در بخش‌هایی دارند، ممکن است واکسیناسیون نتواند چالش سلامت را برطرف کند و ممکن است دامدار واکسن را مقصر بداند (اگرچه دلایل دیگری برای عدم موفقیت واکسیناسیون وجود دارد).

- دامپزشک وضعیت سلامتی دام‌ها و گروه‌هایی که باید واکسینه شوند را تعیین می کند
- واکسن باید به دامی تزریق شود که پاسخ ایمنی کافی داشته باشد، لذا مهم است که دام دچار استرس یا کمبودهای تغذیه‌ای یا بیماری‌های بالینی نباشد
- به‌عنوان‌مثال، انگل‌ها می‌توانند بر پاسخ ایمنی در برابر واکسیناسیون تأثیر بگذارند و ممکن است نیاز باشد ۲ هفته قبل از واکسیناسیون، مشکل انگلی برطرف شده باشد
- باید بین واکسیناسیون و قرار گرفتن در معرض عفونت طبیعی زمان کافی وجود داشته باشد

- درک اپیدمیولوژی دامپزشک از بیماری، فصل ایجاد بیماری، کی در آن منطقه ظهور می‌کند و چه تأثیر اقتصادی می‌گذارد، برای تعیین اینکه چه دام‌هایی باید واکسینه شوند و در چه زمانی باید واکسن‌ها تجویز شوند، مهم است
- دامپزشک از نحوه تجویز صحیح، زمان واکسیناسیون و استفاده از واکسن‌هایی که از مسیرهای قانونی واردشده باشند باید آگاهی داشته باشد
- واکسن‌های مختلف ممکن است پاسخ ایمنی را به اشکال مختلف تحریک کنند، بنابراین بسیار مهم است که به دستورالعمل‌های سازنده برای نحوه تزریق و زمان واکسیناسیون توجه شود.

- تزریق عضلانی یا زیر جلدی باید مطابق یا دستورالعمل‌های سازنده واکسن انجام شود
- مخلوط کردن واکسن‌های مختلف نباید انجام شود، مگر اینکه اجازه کارخانه سازنده صادرشده باشد
- معمولاً ترکیب واکسن‌ها بر ایمنی و اثربخشی آن‌ها می‌تواند تأثیر منفی بگذارد
- واکسن‌های مولتی والان باعث ایجاد مصونیت در برابر تعدادی از پاتوژن‌ها یا آنتی‌ژن‌ها می‌شوند

- هم‌زمان با واکسن‌های مولتی والان سایر واکسن‌ها تجویز نمی‌شوند، مگر اینکه اطلاعات خاصی نشان دهد که این کار مناسب و قابل‌قبول است
- دامپزشك صلاحیت، مهارت و توانایی نظارت بر نتیجه واکسیناسیون را دارد
- با استفاده از نمونه‌های شیر یا خون (سرولوژی) و ارزیابی آنتی‌بادی در آن‌ها می‌توان تأثیر برخی برنامه‌های واکسیناسیون را کنترل کرد و مشاهده کرد که در دام‌ها چه سطحی از پاسخ ایمنی ایجادشده است
- این پاسخ مشابه پاسخی است که در برابر عفونت طبیعی با ارگانیسم بیماری‌ها ایجاد می‌شود. این دو معمولاً قابل‌تشخیص نیستند، مگر اینکه از واکسن‌های مارکر استفاده‌شده باشد.

تبادل نظر

پاینده باشید

aomidi@shirazu.ac.ir

09155132696