

بیماریهای ناشی از کلستریدیومها در انسان و دام

دکتر محمود اردهالی عضو هیات علمی موسسه تحقیقات رازی

قسمت اول

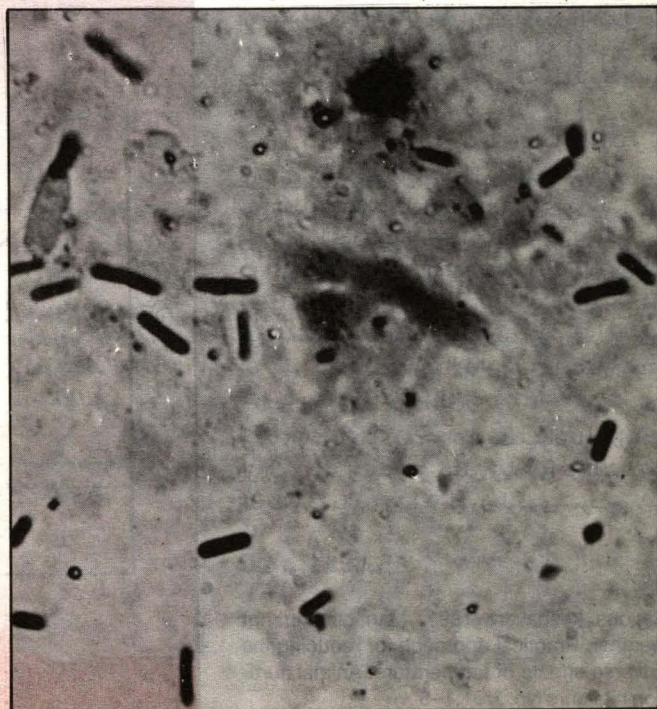
مقدمه:

بطور کلی باکتریهای بیهوازی به دو گروه تقسیم میگردند:

۱- باکتریهای بیهوازی هاگزا که انواع مختلف داشته ولی مهمترین جنس آنها کلستریدیومها میباشند که نقش مهمی در تولید بیماریهای انسان و دام دارند.

۲- باکتریهای بیهوازی بدون هاگ که آنها نیز عامل بیماری و عفونت های انسان و دام میباشند. مهمترین باکتریهای بیهوازی که از نظر پزشکی و دامپزشکی اهمیت دارند کلستریدیومها میباشند که تاکنون ۶۰ گونه (Species) آن شناخته شده است که حدود ۱۵ گونه آن برای انسان و دام بیمارزا میباشند. این باکتریها در خاک، آب و دستگاه گوارش انسان و دام زندگی

۱- کلستریدیوم پرفرنزوس در روده دام مبتلا به آنروتوکسمی (تصویر از مؤسسه تحقیقاتی رازی)



می نمایند و چنانچه شرایط زندگی و رشد آنها در بدن موجود زنده و حساس فراهم گردد به سرعت تکثیر نموده و با ترشح زهراهای مهلك بیماریهای کشنده ای تولید می نمایند. کلستریدیومها باکتریهای میله ای شکل، هاگدار و گرم مثبت میباشند ولی از نظر خواص بیوشیمیائی، زهرا به زائی و پادکن متفاوت هستند. مهمترین کلستریدیومها که در تولید بیماریهای انسان و دام نقش دارند بشرح زیر میباشند:

۱- کلستریدیوم پرفرنزوس *Clostridium Perfringens*

کلستریدیوم پرفرنزوس در طبیعت فراوان یافت میشود و مسکن اصلی آن خاک و دستگاه گوارش انسان و دام

۲- آنتریت هموراژیک روده کوچک گوسفند مبتلا به نوع آنروتوکسمی (جدول شماره یک) (تصویر از مؤسسه تحقیقاتی رازی)

میباشد. این باکتری برحسب خصوصیات زهرا به زائی به پنج نوع مختلف A، B، C، D و E تقسیم میگردد که تمام آنها برای انسان و دام بیمارزا میباشند. باسیلی است میله ای شکل، گرم مثبت، هاگزا و دارای کپسول میباشند.

کلستریدیوم پرفرنزوس دوازده نوع مختلف زهرا به ترشح می نماید که چهار زهرا به اصلی آن بنامهای آلفا تا - اپسیلون و یوتا نامیده میشود که کشنده، نکروتیک و همولیتیک میباشند. هشت زهرا به دیگر نیز در تخریب سلولهای بدن انسان و دام نقش دارند و حتی اثر تخریبی در هسته سلولها دارند که بنامهای حروف یونانی مانند گاما، دلتا کاپا، لاندو و غیره نامیده میشوند. طبقه بندی بیماریهای ناشی از گونه های مختلف این باکتری در جدول شماره یک خلاصه گردیده است.

گونه ها برحسب ترشح زهرا به های اصلی و زیرگونه ها بعلت ترشح زهرا به های فرعی طبقه بندی گردیده اند که در این جدول نام زهرا به های فرعی گنجانده نشده است.

همانطوریکه در جدول فوق الذکر نشان داده شده، یازده بیماری مختلف توسط گونه های مختلف کلستریدیوم پرفرنزوس در انسان و دام تولید میگردد که اغلب آنها مهلك و کشنده میباشند. در اینجا شرح مختصری در رابطه با بیماریهای ناشی از گونه های مختلف کلستریدیوم پرفرنزوس در انسان و دام و با ذکر آنتریت هموراژیک روده کوچک گوسفند مبتلا به نوع آنروتوکسمی (جدول شماره یک) (تصویر از مؤسسه تحقیقاتی رازی)



پژوهشهای انجام شده در مؤسسه تحقیقاتی رازی ذکر میگردد.

کلستریدیوم پرفرنزوس گونه A - این باکتری در خاک و دستگاه گوارش انسان و دام وجود دارد و تنها باکتری بیماریزا میباشد که به تعداد زیاد در خاک یافت میگردد. در پژوهشهاییکه در مؤسسه تحقیقاتی رازی بعمل آمده از ۱۵۸ نمونه خاک مراتع اطراف محدوده کرج که مورد آزمایش قرار گرفته است ۸۸ سویه کلستریدیوم پرفرنزوس جدا گردیده که ۷۳ سویه کلستریدیوم پرفرنزوس گونه A بوده که بیماریزا میباشد. این باکتری از راه زخمهای عضلانی وارد بدن انسان و دام گردیده و موجب گازگانگرن میگردد که مهلك و کشنده میباشد.

این باکتری عامل مسمومیت در انسان میباشد. باکتری در مواد غذایی آلوده مخصوصاً گوشت به سرعت رشد نموده و پس از مصرف در هنگام هاگزائی در روده انسان تولید زهراهای بنام آنترتوکسین (Enterotoxin) می نماید که موجب تحريك و التهاب مخاط روده میگردد. از علائم بیماری تهوع دل درد و اسهال میباشد. این باکتری عامل بیماریهای دیگری مانند عفونت رحم در زنها میباشد. کلستریدیوم پرفرنزوس گونه B - این باکتری عامل اسهال عفونی برهه های نوزاد، انتریت گوساله و کره اسب میباشد. عامل بیماری فقط در خاک مناطق آلوده وجود دارد و در روده دامهای سالم یافت نميگردد. زهراهای مترشحه از این باکتری در هنگام رشد و تکثیر آلفا، بتا و اپسیلون میباشند که کشنده، همولیتیک و نکروزدهنده هستند. باکتری عامل بیماری در دامهای حساس بوسیله پستانهای آلوده

مادر در هنگام تغذیه شیر وارد روده گردیده و با تغذیه مقادیر زیادی شیر موقعیت مناسبی برای رشد باکتری و ترشح زهراهای فراهم میگردد. زهراهای اصلی که بتا میباشد و خاصیت کشندگی و نکروتیک دارد موجب التهاب روده، نکروز و گاهی موجب سوراخ شدن روده باریک میگردد. در سال ۱۳۳۳ نوع جدید بیماری ناشی از کلستریدیوم پرفرنزوس گونه B در ایران مشاهده گردید که از نظر تولید نوع بیماری و ترشح زهراهای فرعی با سویه های کلاسیک که از خارج گزارش گردیده متفاوت است. پژوهشهای انجام شده در روی این نوع سویه ها در مجلات خارجی چاپ و در حال حاضر در جداول بین المللی بیماریهای ناشی از کلستریدیوم پرفرنزوس در کتاب های خارجی منتشر گردیده است. کلستریدیوم پرفرنزوس گونه B در گوسفند و بز يك نوع بیماری در ایران تولید می نماید که از سایر کشورهای دنیا تاکنون گزارش نگردیده است. مشخصات بیماری و عامل آن بشرح زیر خلاصه میگردد:

۱- این باکتری عامل يك نوع انتریت هموراژیک حاد کشنده در گوسفند های بالغ و بز در ایران میباشد که از سایر کشورها مشابه آن گزارش نگردیده است. علائم بیماری بدین شکل است که گوسفند و بزهای سالم و فرجه به ناگهان با چند تشنج از پا درآمده و در کالبدشکافی روده ها ملتهب و محتویات آن خونی میباشد. در محوطه های بطنی و صدری بمقدار زیادی مایع وجود داشته و شکمبه مملو از مواد غذایی میباشد.

۲- زهراهای اصلی مترشحه از سویه های جدا شده از این بیماری در ایران آلفا، بتا، و اپسیلون بوده که با

سویه های کلاسیک گونه B طبقه بندی میگردد. ولی در ترشح زهراهای فرعی با سویه های کلاسیک عامل اسهال خونی بهره های نوزاد متفاوت است بدین ترتیب که سویه های کلاسیک زهراهای لاند او مو ترشح نموده و فاقد تولید زهراهای کاپا می باشد، در صورتیکه سویه های جدا شده از دامهای مبتلا در ایران قادر به ترشح زهراهای فرعی کاپا بوده ولی فاقد ترشح دلتا لاند او مو میباشند. (جدول شماره ۲)

تاکنون سیزده سویه عامل بیماری از دامهای مبتلا در مؤسسه تحقیقاتی رازی جدا و مورد مطالعه و بررسی با همکاری با مؤسسه ولکام انگلستان قرار گرفته اند.

کلستریدیوم پرفرنزوس گونه C - این باکتری عامل انترتوکسمی گوسفند (Struck) و همچنین انتریت نکروتیک در توله خوک، بره، گوساله و انسان میباشد. دو بیماری انترتوکسمی گوسفند و انتریت نکروتیک در توله خوک در ایران وجود داشته و تاکنون تعدادی سویه عامل بیماری جدا و مورد مطالعه قرار گرفته است. زهراهای مترشحه از این باکتری آلفا و بتا میباشد که فوق العاده مهلك و کشنده در انسان و دام میباشند. آنترتوکسمی گوسفند در فصل بهار مشاهده گردیده و حداکثر تا یکساعت گوسفند های جوان و فرجه را از پا در میآورد. در کالبدشکافی روده ها پر خون و مقداری مایع در محوطه های صدری و بطنی مشاهده میگردد. وجود لکه های نکروز در روده مخصوصاً در توله خوک از علائم بیماری است. این باکتری در انسان نیز تولید انتریت شدید نموده که منجر به مرگ میگردد. علت بیماری مصرف گوشت خوک آلوده باین باکتری میباشد.

جدول شماره ۱ بیماریهای ناشی از کلستریدیوم پرفرنزوس در انسان و دام

گونه	زیرگونه	نام بیماری در انسان و دام	اولین بار گزارش شده	زهراهای کشنده			
				آلفا	بتا	اپسیلون	یوتا
A	۱	قاتقربای نفخی در انسان و دام	آمریکا	+	-	-	-
	۲	مسمومیت غذایی انسان	انگلستان	+	-	-	-
B	۱	اسهال بره های نوزاد و انتریت در کره اسب	انگلستان	+	+	+	-
	۲	انترتوکسمی گوسفند و بز	ایران	+	+	+	-
C	۱	آنترتوکسمی (استراک) در گوسفند	انگلستان	+	+	-	-
	۲	انترتوکسمی بره و گوساله	آمریکا	+	+	-	-
D	۳	انتریت نکروتیک در توله خوک	انگلستان	+	+	-	-
	۴	انتریت نکروتیک در انسان	آلمان	+	+	-	-
	۵	انتریت نکروتیک در انسان	پاپوا-گینه جدید	+	+	-	-
E		انترتوکسمی در بره، گوسفند، بز و گاو	استرالیا	+	-	+	-
		انترتوکسمی گاو و گوسفند و انتریت در خرگوش (کمباب)	انگلستان	+	-	-	+

جدول شماره ۲: نوع بیماری و ترشح زهراهای اصلی و فرعی سویه‌های کلوستریدیوم پرفرنزنس گونه B جدا شده در ایران

زهراهای فرعی						زهراهای اصلی				نوع بیماری	کلوستریدیوم پرفرنزنس		
خو	مو	لاندا	کاپا	تیتا	اتا	دلتا	گاما	پرتا	اپسیلون			بتا	آلفا
+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	گونه B کلاسیک	اسهال عفونی بره‌های نوزاد
+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	گونه B ایران	انتروتوکسمی گوسفند و بزهای بالغ

لاشه دامهای تلف شده برای جلوگیری از انتشار عوامل بیماری‌زا در عمق زمین با آب آهک دفن گردد. □

منابع مورد استفاده:

- 1- Ardehali, M. Some observations on Clostridium perfringens strains isolated in Iran, Bull. off. int. epiz, 1967, 67.
- 2- Ardehali, M., Darakhshan, H., and Moosawi, M. The existence and present situation of Clostridial diseases of domestic animals in Iran., Proceeding of the 4th Int. symp. on animal diseases caused by anaerobes. 1982. (Arch. Inst. Razi, 1984, 34, 35).
- 3- Sterne, M. and Warrack, G. The types of Clostridium perfringens. J. Path. Bact. 1964, 88, No.1.
- 4- Sterne, M. Clostridial infections, Brit. Vet. J. 1981, 137,5.

۴- روده دام مبتلا به آنتروتوکسمی که خمرها به علت ترشح زهراهای بتاکلوستریدیوم پرفرنزنس گونه، که خاصیت نکروتیک دارد از بین رفته‌اند. مقداری باکتری در خمرهای تخریب شده مشاهده می‌گردد (تصویر میکروسکپ الکترونی)



در علائم درمانگاهی دامها با چند تشنج عصبی از پا درمی‌آید. روده‌ها گازدار و حاوی مایع کرمی رنگ می‌باشد. در ادرار قند وجود دارد تشخیص آزمایشگاهی زهراهای اپسیلون و جدا نمودن عامل بیماری از محتویات روده کوچک تشخیص بیماری را قطعی می‌نماید. تاکنون تعداد

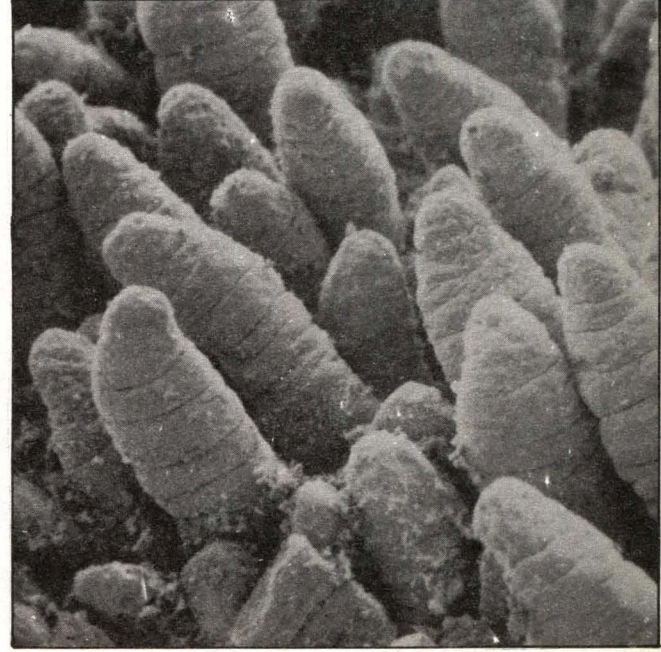
چهارصد سویه کلوستریدیوم پرفرنزنس گونه D از محتویات روده دامهای مبتلا و همچنین نمونه‌های مرضی در مؤسسه تحقیقاتی رازی جدا و مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

بطورکلی برای پیشگیری بیماری‌های ناشی از کلوستریدیوم پرفرنزنس در دامها ضروری است رژیم غذایی آنها تحت کنترل باشد و مخصوصاً در فصل بهار و پائیز در هنگام بروز بیماری از پرخوری آنها جلوگیری و تغییر مرتع داده شود. تزریق واکسن چندگانه ضدبیماری نیز در پیشگیری آنتروتوکسمی مؤثر می‌باشد.

بیماری در انسان از پایواکینه‌جدید گزارش گردیده که تعدادی از مصرف‌کنندگان تلف گردیده‌اند و زهراهای بتا از محتویات روده آنها جدا گردیده است. برای شناسائی و تشخیص بیماری علاوه بر علائم کلینیکی و کالبدشکافی تشخیص زهراهای بتا در روده و تهیه گسترش که تعداد زیادی باکتری عامل بیماری را نشان می‌دهد ضروری است.

کلوستریدیوم پرفرنزنس گونه D - عامل آنتروتوکسمی یا قلوه نرمی در بره و گوسفند بوده و یکی از شایعترین بیماری‌های گوسفند در دنیا می‌باشد. زهراهای اصلی مترشح از این باکتری اپسیلون نامیده می‌شود که در اثر تریپسین لوزالمعده فعال گردیده و جذب آن از روده موجب مرگ و میر دامها می‌گردد. این زهراهای خاصیت کشندگی و نکروتیک داشته و جذب آن از روده موجب ضایعاتی در مراکز عصبی دام گردیده و همچنین دفع آن از بدن موجب نکروز کلیه‌ها می‌گردد.

۳- خمرهای سالم روده باریک در دام سالم (تصویر از میکروسکپ الکترونی)



باکتری‌شناسی بعد از Challenge با 7×10^7 جرم سویه حاد 544 بروسلا آبورتوس

گروه اول به شماره‌های ۴۲ و ۷۹۱- دوز واکسن 3×10^8 جرم S.19. کشت هرروزه شیر تماماً منفی، ضمن آنکه رینگ تست مثبت در ۲ هفته پس از آلودگی با سویه حاد ظاهر شده و بعد از ۶ هفته محو گردید. کشت تمامی غدد لنفاوی، کارنکول‌های رحمی، نسج رحم، تخمدان، کبد، طحال، کلیه، ریه، قلب، و نسج پستان هردو گاو منفی بوده است. ایمنیت 100% .

گروه دوم به شماره‌های ۳۳ و ۵۰۴- دوز واکسن 1×10^9 جرم S.19. کشت هرروزه شیر تماماً منفی، ضمن آنکه رینگ تست مثبت در یک هفته پس از آلودگی با سویه حاد ظاهر شده، و در زمان کشتار شماره ۳۳ منفی و شماره ۵۰۴ واکنش ضعیفی داشت. کشت تمامی غدد لنفاوی و اعضای داخلی شماره ۳۳ منفی، کشت اعضای داخلی شماره ۵۰۴ منفی و از کشت ۵ غده لنفاوی ۵۰۴ در حد ۱+ (بین ۱ تا ۹ کلنی در بوات دوپتری) سویه بروسلا جدا گردید. ایمنیت قطعی 50% .

گروه سوم به شماره‌های ۴۱۸ و ۲۳۸- دوز واکسن 1×10^9 جرم S.19- کشت هرروزه شیر تماماً منفی، ضمن آنکه رینگ تست مثبت از روز پنجم پس از آلودگی با سویه حاد ظاهر شده، و در زمان کشتار ۴۱۸ منفی و ۲۳۸ واکنش داشت. کشت تمامی غدد لنفاوی و اعضای داخلی ۴۱۸ منفی، کشت اعضای داخلی ۲۳۸ منفی و از کشت ۶ غده لنفاوی ۲۳۸ در حد ۱+ (بین ۱ تا ۹ کلنی در بوات دوپتری) سویه بروسلا جدا گردید. ایمنیت قطعی 50% .

گروه کنترل با مشخصات گوساله سیاه و گوساله سفید- کشت بیش از $4/95$ غدد لنفاوی هردو گوساله کنترل در حد ۲+ (بین ۱۰ تا ۹۹ کلنی در بوات دوپتری) از نظر سویه بروسلا مثبت بود. درصد منفی کشت غدد لنفاوی ناشی از آلودگی ثانوی محیط‌های کشت شناخته شد.

سویه‌های جدا شده بروسلا استاندارد بین‌المللی (۸۰۵، ۱) تای پینگ گردیده و تماماً سویه 544 حاد تزریق شده تعیین گردید.

بحث

برطبق نتایج حاصله، واکنش سرولوژی با دوز 3×10^8 جرم زنده S.19 حداکثر بمدت ۴ ماه دوام داشته، در حالیکه واکنش با دوزهای بالاتر 1×10^9 و 1×10^9 بترتیب ۶ ماه و ۶/۵ ماه دوام می‌یابد. از طرفی دیگر، مقاومت در مقابل سویه حاد 544 بروسلا آبورتوس بمقدار 7×10^7 جرم باکتری بهترین نتیجه را در همان گروه واکسینه با دوز 3×10^8 نشان داده است. البته بایستی خاطر نشان ساخت که دوز 7×10^7 سویه حاد 544 بروسلا آبورتوس نسبت به دوز معمول 8×10^6 مورد استفاده Garcia-Garrilo (۷) یا دوزهای بالای $1/3 \times 10^7$ [Alton و همکاران (۲)]،

$1/7 \times 10^7$ [Alton و همکاران (۳)] و 2×10^7 [Alton و همکاران (۲)]، Plackett و همکاران (۱۵) جرم سویه حاد بسیار زیاد بوده، و از این رو مقاومت ۲ گروه دیگر نیز قابل ارزش می‌باشد. اما از آنجائیکه گروه 3×10^8 بهترین مقاومت را داشته، ضمن آنکه پاسخ سرولوژی آن نیز در مدت زمان کوتاهی (که در برنامه کنترل از طریق آزمایش و کشتار بسیار قابل اهمیت می‌باشد) حذف می‌شود، مناسبتر خواهد بود. بدین لحاظ در تفسیر نهائی، واکسن Reduced dose S.19 با جرم 3×10^8 مورد تأیید قرار گرفته و استفاده از آن طبق دستورالعمل ضمیمه در گاوهای بالغ توصیه می‌گردد.

طبق بررسی حاضر، مصرف واکسن با دوز 3×10^8 در سنین مختلف آبستنی هیچگونه مخاطره‌ای از نظر سقط جنین نداشته، از آغوز، شیر، جفت و ترشحات رحمی دفع نشده، و اثرات سوء بهداشت عمومی بدنیا نیاورد.

نکته باقیمانده، طول دوره ایمنی ناشی از واکسن Reduced dose است. در گزارشهای سازمان جهانی بهداشت به ذکر «ایمنی مناسب» اکتفا شده، Alton و همکاران در بررسیهای نیمه اول دهه ۱۹۸۰ حداقل دوره ایمنی یک ساله را پیش‌بینی نموده، و سرانجام Plommet در ۱۹۹۱ ایمنی معادل واکسیناسیون در سن گوسالگی با دوز کامل واکسن S.19 (یعنی یک دوره اقتصادی $4/5$ تا $5/5$ سال) را گزارش کرده است.

تعیین طول دوره دقیق ایمنی با واکسن ساخت مؤسسه رازی و در ایران، موضوع ادامه این بررسی بوده که در جریان است.

ضمیمه: دستور مصرف واکسن Reduced dose - S.19 جهت گاوهای بالغ

۱- واکسن S.19 لیوفیلیزه ۲۰ دوزی معمول در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب مایع حلال طبق دستور مصرف مربوطه مخلوط شده تا شیرابه یکنواختی بدست آید.

۲- یک سانتیمتر مکعب از سوسپانسیون واکسن فوق در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب (دقیقاً ۹۹ سانتیمتر مکعب) مایع حلال مخلوط تا واکسن Reduced dose (R.d.) آماده شود.

۳- از سوسپانسیون شماره ۲ (R.d.) بمقدار ۲ سانتیمتر مکعب در زیر پوست پشت کتف گاوهای بالغ تزریق گردد.

۴- تزریق واکسن واکنش موضعی نداشته و در صورت بروز، ناشی از عدم رعایت اصول سترونی می‌باشد.

۵- واکسن آماده شده میبایستی در مدت زمان حداکثر ۲ ساعت مصرف گردد و باقیمانده آن قابل استفاده نخواهد بود.

۶- تلیسه‌های وارداتی آبستن غیر واکسینه و حساس به بروسلا با واکسن R.d. واکسینه شده و تا چهار ماه از آنها خونگیری بعمل نیاید.

۷- در خونگیری چهار ماه پس از واکسیناسیون،

تیرهای حاصله مطابق روش معمول تفسیر گردد. ۸- در صورت بروز احتمالی بروسلا در چنین گله‌هایی طی مدت زمان چهار ماهه اول بعد از واکسیناسیون، آزمایش شیر و کشتهای میکروبی شیر، جنین سقط شده احتمالی و ترشحات مهبل صورت گیرد.

۹- توصیه می‌شود واکسن R.d. به تمامی گاوهای غیر واکسینه و حساس به بروسلا موجود در گاو‌داریها تزریق شده و اصول مندرج در بندهای ۶، ۷ و ۸ در مورد آنها رعایت شود.

۱۰- حتی الامکان سعی شود که گاوهای آبستن در مرحله کمتر از ۵ ماه آبستنی واکسینه شوند، هرچند که استفاده از واکسن در مراحل بعد نیز با حداقل مخاطره احتمالی همراه بوده و در صورت جلب نظر دامدار بلامانع است.

۱۱- در مناطق آلوده میتوان واکسن R.d. را در مورد گاوهای با سن بالاتر از ۶ سال، که در سن گوسالگی با واکسن S.19 واکسینه شده‌اند، نیز طبق مقررات فوق‌الذکر استفاده نمود.

۱۲- سویه واکسن با میزان R.d. از شیر و دیگر ترشحات حیوان دفع نشده و از نقطه نظر بهداشت عمومی هیچگونه مخاطره‌ای نخواهد داشت.

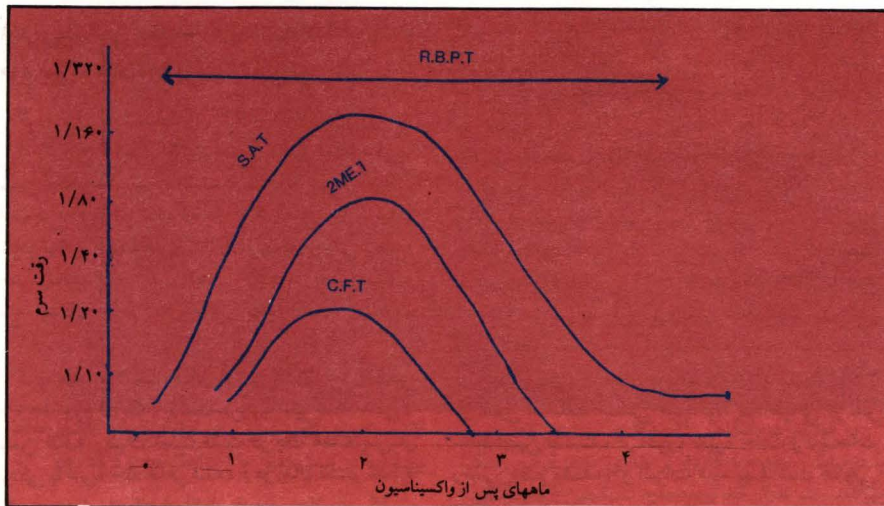
توجه: این دستورالعمل فقط در ارتباط با دستورالعمل واکسن S.19 لیوفیلیزه ۲۰ دوزی بروسلا گاو معتبر بوده و به تنهایی فاقد اعتبار است.

سپاسگزاری

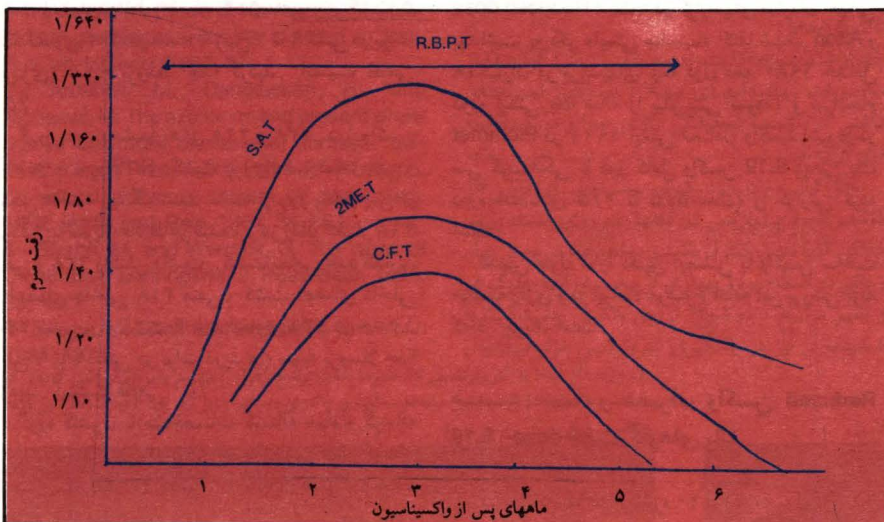
این بررسی به همت سازمان دامپزشکی کشور و با همکاری گروه کثیری از افراد، منجمله کارکنان قسمت دامداری بخش خونگیری مؤسسه رازی در امر مراقبت و پرستاری گاوها و کارکنان بخش پاتولوژی در مداوای بیماران انجام پذیرفته، که وظیفه خود میدانم از همگی آنها صمیمانه سپاسگزاری نمایم. □

منابع مورد استفاده:

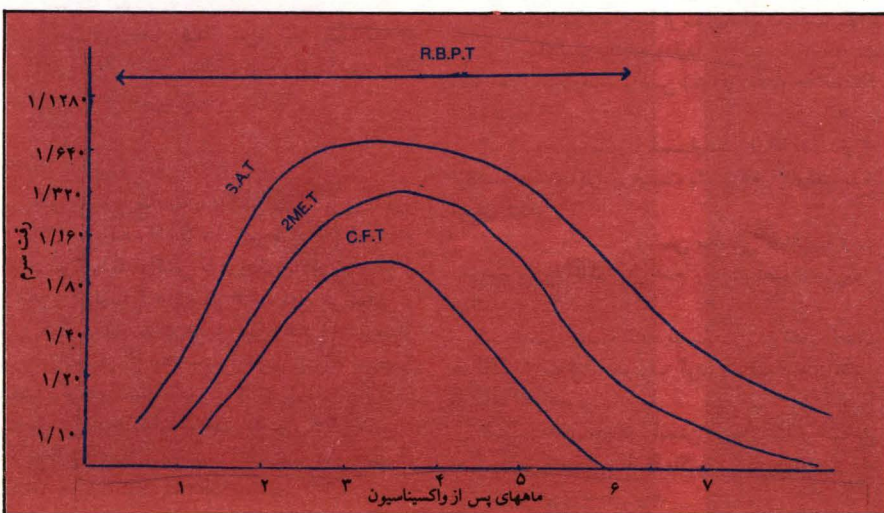
- 1- Alton G.G; Jones L.M; and Pietz D.E; - Laboratory Techniques in Brucellosis, 2nd edition, W.H.O., Geneva, 1975
- 2- Alton G.G; Corner L.A; and Plackett P.; - Vaccination of pregnant cows with low doses of Brucella abortus strain 19 vaccine. Aust. Vet. J. 56, August: 369-372, 1980.
- 3- Alton G.G; and Corner L.A; - Vaccination of heifers with a Reduced dose of Brucella abortus strain 19 vaccine before first mating. Aust. Vet. J. 57, December: 548-550, 1981.
- 4- Alton G.G; Corner L.A; and Plackett P.; - Vaccination of cattle against brucellosis using either a reduced dose of strain 19 or one or two doses of 45/20 vaccine. Aust. Vet. J. 60, June: 175, 1983.
- 5- Alton G.G; Jones L.M; Angus R.D; and ver-



شکل ۱- نمودار سرولوژی گروه اول با دوز واکسن 3×10^8 جرم باکتری



شکل ۲- نمودار سرولوژی گروه دوم با دوز واکسن 1×10^9 جرم باکتری



شکل ۳- نمودار سرولوژی گروه سوم با دوز واکسن 10×10^9 جرم باکتری

ger J.M.;- Techniques for the Brucellosis Laboratory. Paris, INRA, 1988.

6- Brinley Morgan W.J; Mackinnon D.J; Gill K.P.W; Gower S.G.M; and Norris P.I.W;- Brucellosis diagnosis. Standard Laboratory techniques. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, London. MAFF Publ. RVC 21, 1978, reprinted, 1981.

7- Casmiro- Garcia carrilo-

8- Corbel M.J; Gill K.P.W; and Thomas E.L;- Methods for the identification of Brucella. Ministry of Agriculture Fisheries and Food. London. MAFF Publ. RVC 22, 1978

9- Fujikura T;- Perspectives of field vaccination in control of Brucellosis. Symposium on Brucella and Brucellosis in Man and Animals. 24-26 Sept. 1991, Izmir, Turkey

10- Joint FAO/ WHO Expert committee on Brucellosis. Sixth Report, technical report series 740, W.H.O. Geneva, 1986.

11- Nicoletti P;- A Preliminary report on the efficacy of adult cattle vaccination using strain 19 in selected dairy herds in Florida. Pro. us. Anim. health Assoc., 80: 91-109, 1976

12- Nicoletti P;- Adult vaccination in Bovine brucellosis: an International symposium. Texas A & M university press. college station. P. 201, 1977

13- Nicoletti P; Jones L.M; and Berman D.T;- Adult vaccination with standard and reduced doses of Brucella abortus strain 19 vaccine in a dairy herd infected with brucellosis. J. Am. Vet. Med. Assoc., 173: 1445- 1449, 1978

14- Nicoletti P;- Bovine brucellosis. in :International symposium on Brucellosis, 18-20 October, 1989, Istanbul Pendic Anim. Dis. Cntr. Res. Ins. Pub. No. 9, 1989.

15- Placket P; Alton G.G; Carter P.D; and corner L.A;- Failure of a single dose of Brucella abortus strain 19 vaccine protect cattle when given in calthood. Aust. Vet. J. 56, September: 409- 412, 1980.

16- Plommet M;- La vaccination conjonctivale par la brucellose bovine, principe et indications. Bull. Soc. Vet. prat. Fr., 64: 813- 823, 1980

17- Plommet M; and Fensterbank R; La vaccination antibrucellique administrée par voi conjonctivale. Dev. Biol. Stad., 56: 681- 687, 1984

18- Plommet M;- New animal vaccines. symposium on Brucella and Brucellosis in man and Animals, 24-26 Sept. 1991, Izmir, Turkey