

پاسخهای ایمنی و ایجاد ایمنی در بابزیوز

دکتر احمد رضا حسینی
مؤسسه تحقیقات دامپزشکی و تولید فرآورده‌های
بیولوژیک شمال غرب کشور

مقدمه

بابزیاها، انگلهای تک یاخته‌ای هستند که توسط کنه‌ها منتقل شده و در اريتروسیت‌های مهره‌داران بسر می‌برند و باعث بروز بیماری بابزیوز می‌گردند. بابزیوز شامل بیماریهایی است که به وسیله انواع بابزیا در کلیه حیوانات اعم از نشخوارکنندگان، تک سمی‌ها، گوشتخواران و حتی انسان گزارش شده است و در همه حیوانات با علائم تب و همولیز داخل رگها مشخص می‌گردند و در نتیجه نشانهایی از کم خونی، هموگلوبینوری و هموگلوبینمی بروز می‌کند. این تک یاخته‌ای‌ها به وسیله کنه‌های سخت خونخوار انتقال می‌یابند. به طور کلی بیماری را بابزیوزیس و بابزیوزیس می‌نامند.

منتظر بابزیوزیس بیماری ناشی از بابزیا با نشانهایی حاد می‌باشد و هدف از بابزیوزیس بیماریهای ناشی از بابزیا با علائم خفیف می‌باشد و در چنین مواردی حیوان آلوده ظاهراً علائمی ندارد ولی می‌تواند به عنوان حامل تک یاخته از نقطه نظر انتقال قابل اهمیت باشد. در گذشته پیروپلاسموز به بیماریهای گفته می‌شد که اشکال داخل گلبول قرمزی یا پیروپلاسم داشتند ولی در شرایط فعلی و آزه پیروپلاسموز چندان معمول نیست.

پاسخهای ایمنی در بیماری بابزیوز

ایمنی، واکنشی در مقابل عفونتها و غالباً دفاع بین بدن در مقابل انگل می‌باشد. در مواردی این حالت به جای اینکه نقش مساعدی داشته باشد باعث تشدید عوارض بیماریزایی تک یاخته‌های مهاجم می‌شود. در گذشته بیماران مبتلا به مالاریا را بیشتر با کینین درمان می‌کردند و متوجه عوارضی به نام تب آب سیاه^۱ می‌شدند که در حقیقت نتیجه لیزه شدن شدید و سریع گلبولهای قرمز بوده که احتمالاً در اثر وجود اتوانتی ژن گلبولهای قرمز حاوی انگل می‌باشد. این اتوانتی ژن موجب تولید پادتن‌های خودی گشته و در مقابل کمپلمان موجود بر ضد سلولهای خود میزبان عمل می‌کند (۱۷).

عواملی از قبیل نوع، نژاد و سویه‌های حیوانات از نظر بیماریزایی در عفونتهای تجربی یا طبیعی مؤثر می‌باشد. همچنین جنس، سن حیوان، تغذیه میزبان (کمبود ویتامینها) و عفونتهای ثانوی در این امر تا حدی دخالت دارند (۱۷).

پس از ابتلاء طبیعی، ایمنی قوی در برابر اکثر بابزیاها در بدن تولید می‌گردد و اگر آلودگی چندین بار تکرار شود، ایمنی دائمی می‌شود. اگر بیماری را به فوریت و به طور کامل درمان کنند به طوری که قبل از پیدایش پادتن انگل نابود گردیده باشد، هیچ گونه ایمنی ایجاد نمی‌شود. اگر عفونت تکرار نشود، انگل برای مدتی و اغلب حدود ۶ ماه در بدن میزبان باقی می‌ماند و بعداً ناپدید می‌گردد. در این صورت ایمنی حاصل تا حدود شش ماه باقی می‌ماند و یک سال پس از آلودگی، بدن مجدداً در برابر عفونت حساس می‌شود. این مرحله عفونت پنهانی و مقاومت در برابر آلودگی مجدد در نژادهای مختلف گاو و در برابر بابزیوهای مختلف متفاوت می‌باشد. تمام نژادهای گاو نسبت به *Babesia bigemina* حساسند، ولی گاوهای بومی^۲ در برابر *B. bovis* و *B. argantina* مقاومتر از گاوهای اصیل خارجی^۳ می‌باشند. از طرف دیگر چون گاوهای بومی برابر هجوم کنه‌ها، مقاومت بیشتری دارند کمتر به بابزیوز مبتلا می‌شوند. میزان آلودگی آن قدرها در بروز نشانهایی بیماری اثری ندارد و ظاهراً حساسیت گاو با سن آنها بی‌ارتباط نیست. حداکثر آلودگی در سن ۱۲-۶ ماهگی اتفاق می‌افتد و بیماری کمتر در حیواناتی که بیش از ۵ سال از عمرشان گذشته است دیده می‌شود، دامهایی که کمتر از یک سال سن دارند بیشتر به وسیله *B. bigemina* مبتلا می‌گردند و آنهایی که بیش از دو سال سن دارند، اغلب توسط *B. bovis* آلوده می‌شوند. مقاومت گوساله‌ها و کره اسبها تا ۶ ماهگی طولانی‌تر از آن است که به ایمنی حاصل از خوردن آغوز مادر نسبت داده شود ولی مشاهده شده که این نوع پادتنها ۱۵۰ تا ۱۷۰ روز پس از تولد در گوساله‌ها قابل تشخیص می‌باشند. پس از ۶ ماهگی تعداد دامهای مبتلا در مناطق آلوده افزایش پیدا می‌کند. در نواحی آلوده حد متوسط سن که در آن گوساله‌ها دچار بیماری می‌گردند ۱۱ هفته است (از ۲ تا ۳۴ هفته). نشانه‌های درمانگاهی و تغییرات پاتولوژیک، خفیف و کوتاه مدت است. آلوده ساختن گاو میشهای یک ساله به وسیله *B. bigemina* به طور تجربی با هیچ گونه نشانه درمانگاهی همراه نبوده و انگل در داخل گلبولهای قرمز حضور نداشت (۱).

طی مطالعه‌ای در پمبای تانزانیا نتایج زیر حاصل گشت: در تمام نمونه‌های سرم آزمایش شده گوساله‌های ۵ روزه، پادتنهایی بر علیه *B. bovis* و *B. bigemina* داشتند. پس از آن، مقادیر پادتن بر علیه هر دو انگل به طور پیشرونده در طول ۳ ماهه اول زندگی پایین آمد. به طور متوسط پایین‌ترین مقادیر پادتن بر علیه *B. bovis* در حدود ۸۴ روز بعد از تولد و بر علیه *B. bigemina* تقریباً در ۱۱۲ روزگی به دست آمد (۱۶).

این پادتنها می‌توانند منشأ مادری داشته باشند که ترجیحاً در پاسخ به آلودگی نوزادی یا آلودگی در رحم ایجاد می‌شوند. اگر انتقال پادتنهای مادری ویژه بابزیا از طریق آغوز بلافاصله بعد از تولد مشاهده شود. عامل نامطلوبی در کاهش اثر آلودگی به بابزیا در طول سالهای اول زندگی خواهد بود. از سن ۹ ماهگی به بعد پادتنهای مادری جای خود را به پادتنهای ایجاد شده در پاسخ به آلودگی طبیعی با کنه‌ها می‌دهند (۱۶).

در طول ماههای اول زندگی در معرض عفونت بابزیا قرار گرفتن گاو با یک عامل مهم در حفظ وضعیت پایدار آنزوتیک بیماری می‌باشد (۱۶). واکنش گوساله‌های حاصل از تلاقی نژادهای بومی و اصیل خارجی به عفونت سه انگل *Anaplasma marginale* و *B. bigemina* و *B. bovis* خفیف می‌باشد و علائم بالینی بیماری اغلب به صورت کم خونی، کم اشتها و بی‌اشتهایی دیده می‌شوند. واکنش گوساله‌های نژاد اصیل خارجی در دامداریهای شیری بیشتر مشخص می‌باشد. بنابر این حساسیت دامهای اصیل خارجی به عفونت بیشتر از دامهای بومی می‌باشد (۱۱).

مکانیسم‌های ایمنی در بابزیوز

عملکرد سیستم ایمنی در مبارزه با بابزیوز پیچیده است زیرا ایمنی هومورال و سلولی دخالت دارند.

پاسخ هومورال (پادتنها)

تستهای سرولوژیکی نشان دهنده پادتنها بوده‌اند، اما احتمالاً همه آنها نقش ایمنی زایی ندارند. اولین مدرک غیرمستقیم دال بر نقش حمایتی و ایمنی‌زایی پادتنها، انتقال پاسیوایمنی مادری از طریق آغوز می‌باشد که گوساله را در مقابل *B. bigemina*، *B. bovis* حمایت می‌کند. این حمایت در عین حال، اختصاص به سویه آلوده کننده مادر نیز دارد، تیرهای پادتن تا سن ۱۵۰ - ۱۷۰ روزگی هنوز قابل تشخیص هستند.

در ارتباط با عمل حمایتی پادتنها به نظر می‌رسد که مروزوئیت‌های آزاد، برای مورد حمله قرار گرفتن توسط پادتنها مستعدتر باشند و همچنین پیشنهاد شده که عناصر ایمنی‌زا در سطح خارجی مروزوئیت‌ها قرار داشته و پادتنهای ضد آنها از نفوذ انگل به داخل گلبولهای قرمز ممانعت به عمل می‌آورند (۳).

پاسخ ایمنی با واسطه سلولی

نقش لنفوسیت‌های B در ایمنی به بابزیوز به اثبات رسیده و برخی نیز دخالت لنفوسیت‌های T و NK^۴ را پیشنهاد می‌کنند. نظریه‌ای در ارتباط با نقش NKها بیان می‌دارد که این سلولها پس از اینکه پاسخ ایمنی اختصاصی به واسطه دخالت لنفوسیتها فعال شد، عمل کشندگی خود را بروز

می‌دهند. این سلولها همچنین توسط مواد غیراختصاصی نظیر میکروارگانسیم‌هایی همچون B.C.G⁵ و عصاره‌های میکروبی و صنعتی فعال می‌شوند (۳).

در ارتباط با نوع برخورد این جزء سیستم ایمنی، شواهدی دال بر نقش فرآیند ADCC⁶ یا سیتوتوکسیتی سلولی وابسته به پادتن وجود دارد. قابل ذکر است که ایمنی با واسطه سلولی به سه طریق روی سلول هدف عمل می‌نماید (۳).

۱- اثر مستقیم لئوسیت‌های NK، T و ماکروفاژهای فعال شده روی سلول هدف.

۲- آزادسازی سیتوتوکسین‌ها از لئوسیت‌های T.

۳- سیتوتوکسیتی سلولی وابسته به پادتن توسط K Cell.

فاگوسیتوز

فاگوسیتوز گلبولهای قرمز آلوده و انگلها توسط ماکروفاژها انجام شده و ممکن است مکانیسمی مؤثر در ایمنی محسوب شود. نقش پادتنهای تسهیل کننده فاگوسیتوز (سیتوفلیک یا اپسونین) که پادگن‌های سلولهای هدف را پوشانده و سلول مزبور را آماده فاگوسیتوز می‌سازند به خوبی روشن است. انگلها پس از اتصال کمپلکس ایمنی و کمپلمان به اریتروسیت‌های آلوده و فاگوسیتوز این اریتروسیتها، در طحال نابود می‌شوند (۳).

طبقه‌بندی دفاع میزبان

۱- ایمنی ذاتی یا مادرزادی

به طوری که می‌دانیم هر انگل در بدن میزبان مخصوص به خود و یا در بدن گروهی از میزبانهای معین می‌تواند زندگی کند و در خارج از این حدود انگل نمی‌تواند به زندگی و تکثیر خود ادامه دهد این عمل بیانگر این است که وابستگی بسیار نزدیکی بین نوع حساس و یا مقاوم و خاصیت مهاجمی انگل وجود دارد. به عبارت دیگر تک یاخته‌های انگلی، مانند باکتریها هر کدام تمایل خاصی برای گونه و یا انواع معینی از حیوان دارند و موجوداتی که در مقابل عوامل بیماری‌زا مقاوم می‌باشند وارث ایمنی طبیعی نژادی یا نوعی هستند، این اختصاصی بودن میزبان که در اغلب انگلها به ویژه بابزیا دیده می‌شود و مکانیسم و سیر تکاملی آن چندان روشن نیست و معمولاً این موجودات مقاوم دارای خواص ویژه‌ایی در سلولها و اندامهای داخلی بدن می‌باشند که رشد و نمو انگل را غیرممکن می‌سازد و نیز عوامل دیگری در این مورد دخالت دارند که موجب ایمنی طبیعی و یا ذاتی می‌گردد (۱۷).

مقاومت مادرزادی معمولاً غیراختصاصی است و نیز این حالت در درجات مختلف دیده می‌شود. گاهی ممکن است به وسیله روشهایی این مقاومت را از بین برد، مثلاً در مورد میکروبها افزودن اجسام خارجی و ممانعت از عمل بیگانه خواری موجب می‌شود تا بعضی عناصر غیر بیماری‌زا تغییر پیدا کرده و خطرناک واقع شوند. در

تک یاخته‌ایها نیز چنین حالتی پیش می‌آید. گاهی به منظور برطرف کردن مقاومت طبیعی، از تشدید حدت انگل استفاده می‌شود. از طرفی می‌توان با تغییر دادن راه تزریق، تغییر دادن درجه حرارت بدن، تزریق انگل در مراحل مختلف سیر تکاملی آن، در آوردن طحال، در معرض اشعه X قرار گرفتن مهار کردن سلولهای دفاعی بدن، آلودگی با سایر انگلها و سایر عملیات دیگر بر این مقاومت فائق آمد. و نیز می‌توان با کم کردن بعضی مواد شیمیایی ضروری بدن و ویتامین‌ها و سوء تغذیه مقاومت بدن را پایین آورد. ایمنی طبیعی یا ذاتی در مواردی با سن میزبان ارتباط داشته و قاعده کلی بر این است که حیوانات مسن کمتر در مقابل انگل حساس می‌باشند.

۲- ایمنی اکتسابی

ایمنی اکتسابی حالتی از مکانیسم دفاع اختصاصی بدن است که پس از بهبود از عفونت انگلی یا در اثر تماس با انگل ناشناخته حاصل می‌شود، به عبارت دیگر هر گاه موجودی به وسیله انگل آلوده و بیمار شود و بر آن غلبه نماید بدن وی حالتی را کسب می‌کند که برای مدتی در مقابل آن انگل ایمن می‌ماند و عموماً در بدن و سرم چنین موجودی عوامل حفظ کننده یا پادتنهای مخصوص موجودند تا جایی که اگر چنین سرمی را به موجود دیگر تزریق نمایند بدین وسیله برای مدت کوتاهی ایمنی را انتقال خواهند داد و آن را ایمنی اکتسابی پاسیو می‌نامند. گیرنده سرم هیچ گونه فعالیت برای ایجاد حالت ایمنی ندارد (۱۷).

انتقال پاسیو پادتنهای بابزیا از گاوهای آلوده (سرم مثبت) به گوساله‌هایشان گزارش شده است (۷). پادتنها احتمالاً از طریق کلستروم (آغوز) انتقال یافته و در مورد گوسفند در بره‌های متولد شده از میشهای آلوده به مدت یک دوره ۲ ماهه یا کمتر باقی می‌ماند. پادتنهای *B. mutasi* در بره‌های بین ۳-۵ ماهه مشاهده شده و اعلام گردیده که این پادتنها در اثر تماس مستقیم با انگل می‌باشند و در اثر انتقال مادری نمی‌باشد (۲).

گزارش شده که پادتنها در آغوز گاو به مدت نزدیک به یک ماه باقی می‌مانند و این می‌تواند در طی این مدت سبب انتقال پاسیو پادتنها به گوساله‌ها گردد (۷). و این حالت می‌تواند تا حدودی مقاومت موقتی دامهای جوان به آلودگی بابزیا را توجیه کند و همچنین فاکتور مقاومتی نسبت به سن دام وجود دارد که هنوز کاملاً روشن نشده و مقادیر پادتنها الزاماً با ایمنیت در ارتباط می‌باشند (۷).

ایمنی اکتسابی فعال حالتی است که موجودی در نتیجه واکنشهای مختلف بافت‌های خود آن را به دست آورده باشد، این حالت همان طوری که اشاره شد ممکن است در نتیجه عفونت طبیعی و یا اینکه به طور مصنوعی با تزریق انگل زنده و یا مرده و یا مواد مختلف حاصل از آنها ایجاد گردد (۱۷).

پس از بهبودی از عفونت انگلی عامل بیماری ممکن است کاملاً از بین برود و میزبان در مقابل عفونت ثانوی یا چنین انگلی کاملاً مقاوم و ایمن باشد چنین حالتی را ایمنی قاطع و حقیقی^۷ گویند

(۱۷).

برای تأمین ایمنی به طرق مختلف متوسل شده‌اند، گاهی سوبه‌های تخفیف حدت یافته به کار برده‌اند و زمانی به تزریق تک یاخته‌های کشته و یا متلاشی شده اقدام نموده‌اند بدون اینکه رضایت آزمایش کنندگان تأمین شود. تزریق واکسن زنده موجب پاسخ مشخص ایمنی می‌گردد و به تزریق واکسن کشته ارجحیت دارد، تعداد انگلهایی که وارد بدن می‌کنند و همچنین تکرار این عملیات نیز در تولید ایمنی مؤثرند. واکسنهای زنده را می‌توان از انگلهایی که حدت آنها کمتر است تهیه نمود و یا انگل را به طور تجربی در اثر عوامل شیمیایی و یا بیولوژیکی قرار داده و حدت آن را پایین آورده و سپس به کار ببرند (۱۷).

روش دیگر عبارت است از ایجاد عفونت با تزریق سوبه حاد که متعاقب آن درمان با داروی اختصاصی انجام می‌پذیرد، بدین طریق می‌توان ایمنی را برای مدت طولانی تأمین نمود، تزریق پادگن مرده گاهی موجب پیدایش پادتنهای زیادی در سرم می‌گردد ولی این پادتنها ممکن است هیچ گونه ارتباطی با میزان ایمنی نداشته باشد به طور کلی این قبیل واکسنها به جز چند استثناء ایمنی خوبی ایجاد نمی‌کنند، در تهیه این قبیل واکسنها از متلاشی کردن انگل و یا اضافه نمودن یاور^۸ به آن استفاده می‌کنند (۱۷).

احتمالاً ثبات بیماری و ایجاد ایمنی در اثر تماس گوساله‌ها در اوایل زندگی با کهنه‌های آلوده انجام می‌پذیرد و در نواحی که میزان پادتنهای ضد گونه بابزیا خیلی پایین بوده یا کهنه در آن نواحی موجود نبوده و یا تعدادشان آن قدر کم بوده که خطر آلودگی را به حداقل می‌رساند. لازم است پیشگیری در گاو با ایجاد ایمنی انجام گیرد، بنابر این فقط بیماری زمانی شیوع پیدا می‌کند که گاوهای حساس در آن مناطق وارد شوند و یا حیواناتی از مناطق عاری از کهنه به مناطق آلوده به کهنه انتقال یابند (۱۱). پس ایمنی در اثر تماس دراز مدت با کهنه و بیماری و در نتیجه تولید پادتن در بدن ایجاد می‌شود.

واکسیناسیون و ایجاد ایمنی در بابزیز

در برنامه‌ریزی کنترل و پیشگیری که منظور ریشه کنی نباشد، دو اصل حاکم است، اصل اول در مورد گاوهای بومی مناطق آنزوتوتیک بیماری است که بایستی مرتب در معرض عفونت مکرر قرار گیرند تا یک نوع ایمنی مداوم کسب کنند، همراه با این شیوه برخورد، باید کنترل کهنه در جهت کاهش ضایعات بابزیز در حیوانات غیر ایمن صورت گیرد. اصل دوم، واکسیناسیون گاوهای غیربومی است که به این مناطق وارد می‌شوند. این واکسیناسیون به وسیله واکسنی که از انگلهای زنده تهیه شده صورت می‌گیرد. در مناطق مجاور با مناطق آلوده دو برنامه دیگر نیز پیشنهاد گردیده است (۱) که عبارتند از:

- مایه کوبی به وسیله واکسنهای کشته که حاوی ادجوانت ناقص فروند^۹ می‌باشد.

یافته تعدیل می‌شود. بنابر این استفاده از خون آلوده به سویه تخفیف حدت یافته علاوه بر اینکه بعضی مواقع با گسترش بیماری همراه است از طرفی امکان انتقال ویروسها و تک یاخته‌های دیگر نیز وجود دارد. لذا استفاده از چنین واکسنی به خصوص در کشور ما توصیه نمی‌گردد و ضرورت دارد پس از کشت گلبول قرمز آلوده به بابزیا و عاری از آلودگی به میکروارگانسیم‌ها از واکسن تهیه شده از کشت استفاده شود.

بیماری همولیتیک نوزادان در گوساله‌های شیرخوار، خطر دیگری است که به هنگام استفاده از واکسنهای خونی پیش می‌آید. هنگامی که گاوهای آبستن واکسینه می‌شوند، در خون آنها، پادتهای ضد اریتروسیتهی آلوده ظاهر می‌شود که از راه آغوز، می‌توانند وارد خون گوساله شده و باعث همولیز گلبولهای قرمز آنها و کم خونی کشنده‌ای شوند. برای احراز از این خطر در استرالیا، با استفاده از یک ماده رقیق کننده عاری از سلول، حجم گلبولهای قرمز را در هر دز واکسن از ۲ میلی لیتر به ۰/۱ میلی لیتر کاهش داده و بدین وسیله از وقوع این خطر به میزان زیادی کاسته شده است. راه دیگر، عدم استفاده از واکسن بعد از ۶ ماه آخر آبستنی می‌باشد. برای پرهیز از واکنشها در حیوان واکسینه شده از داروهای ضد بابزیا می‌توان استفاده کرد. عیب مهم دیگر در مورد این واکسن، غیر منجمد بودن آن و بالطبع لزوم استفاده فوری تا حداکثر یک هفته و به عبارت دیگر عمر کوتاه مدت آن می‌باشد که در کشورهای در حال توسعه با توجه به مشکلات نگهداری و ارتباطات حمل و نقل، زیاد مقرون به صرفه نمی‌باشد (۳).

اگر چه واکنشهای زنده در ایجاد ایمنی بر علیه آلودگی با سویه‌های همگن^{۱۰} و ناهمگن^{۱۱} انگل مؤثرند، ولی کاربرد آنها به دلایل زیر محدود شده است (۴ و ۱۰):

۱- مدت نگهداری نسبتاً کوتاه، واکنش‌ها دارای مدت مصرف محدود ۷-۵ روزه در دمای یخچال +۴°C می‌باشند.

۲- محافظت سویه‌های واکسن در سرما تأثیرشان را کاهش می‌دهد، به طوری که مقدار یا حجم بالاتری از واکسن برای اهداف ایمنی‌زایی مورد نیاز می‌باشد.

۳- پادگنهای اریتروسیته میزبان، همزمان با واکنش انگل تزریق می‌شوند.

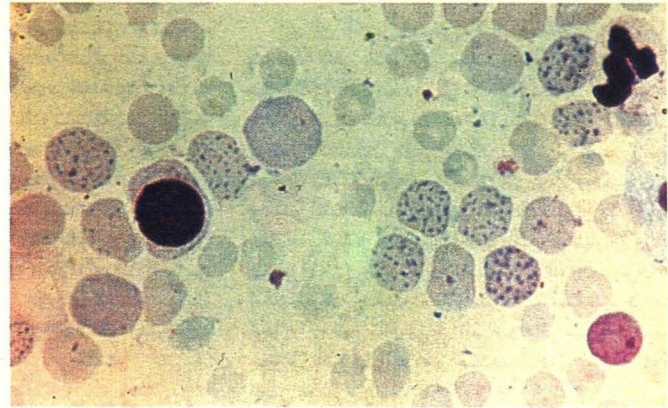
۴- سویه‌های واکسنی از مخلوط جمعیت‌های انگلی با حدت و بدون حدت تشکیل شده که غالباً ممکن است منجر به آلودگیهای با حدت شوند.

۵- واکنشهای زنده حضور موقتی یا دائمی انگلها را در یک محیط مشخص، میسر می‌سازند.

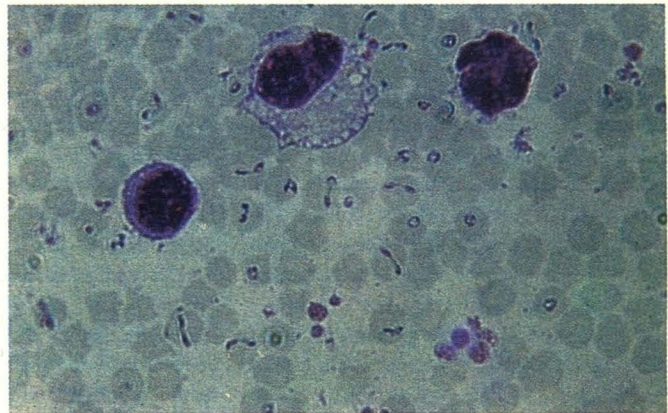
۶- تهیه واکسن به یک آزمایشگاه بزرگ مرکزی و مجهز نیاز دارد و ضرورت وجود یک سازمان جهت آماده‌سازی، بسته‌بندی و حمل و نقل آن احساس می‌شود.

۷- تولید واکنس نیازمند کنترل مداوم و مرتب گوساله‌های ده‌مندی از نظر سایر میکروارگانسیم‌هاست به طوری که جعبه‌های واکنس

۱- آنمی همولیتیک حاد ناشی از بابزیوز



۲- تصویری از تک یاخته B. divergens



شده است لیکن در حال حاضر تنها واکنشهای زنده به طور تجارتي در دسترس می‌باشند. اگر چه این واکنشها تمامی شرایط مطلوب را ندارند ولی در جلوگیری از خسارات بیماری نسبتاً مؤثر هستند. این واکنشها در کشورهای معدودی در دسترس بوده و در غالب کشورهای علیرغم نیاز ضروری و مبرم وجود ندارد (۳).

ایجاد ایمنی با استفاده از انگلهای زنده

۱- واکنشهای زنده رایج

برای اولین بار در سال ۱۸۹۷ در استرالیا یک واکنسن ساده حاوی خون حیوانات بهبود یافته (ناقلین) مورد استفاده قرار گرفت. هم اکنون در یک ایالت استرالیا، سالانه ۷۰۰/۰۰۰ دز از این نوع واکنسن ساخته و به فروش می‌رسد. مسائلی که در مورد این واکنسها باید در نظر گرفته می‌شد، شامل بیماری‌زایی متغیر آن، کیفیت نگهداری ضعیف در شرایط غیر منجمد شده و اثرات مضر آن بوده که به تدریج رفع شده است. بیماری‌زایی این واکنسها را می‌توان با به کارگیری گوساله‌های بدون طحال به جای ناقلین، به عنوان حیوانات دهنده و دقت در تعداد انگل در هر دز (۱۰^۷ انگل) بر طرف نمود. واکنشهای شدیدی که متعاقب واکنسیناسیون ظاهر می‌گردد، با استفاده از سویه‌های تخفیف حدت

۲- کموپروویلاکسی یا تکنیک عفونت و درمان.

در بیشتر کشورهای گرمسیری، گاوهای مقاوم بومی و تعداد زیاد کنه‌ها یک نوع مقاومت آنزوتیک را ایجاد نموده و در نتیجه صدمات در گاوهای بومی را غیر مهم می‌سازند. با این حال، نژادهای اصلاح شده خارجی که در جهت اهداف سیاستهای اقتصادی وارد کشور می‌شوند به بیماری حساس و غیر مقاوم هستند و تلفات آنها در اوایل ورودشان چشمگیر و قابل ملاحظه می‌باشد که در این راستا بایستی این دامها واکسینه گردند (۳).

یک واکنسن ایده‌آل و مطلوب بر علیه بابزیوز باید دارای شرایط زیر باشد:

۱- از بیماری کلینیکی در شرایط مزرعه جلوگیری نماید.

۲- توانایی ایجاد ایمنی بر علیه تمام سویه‌های ایمونولوژیکی انگل را داشته باشد.

۳- بعد از یک یا دو تلقیح، یک ایمنی طولانی‌مدت را ایجاد نماید.

۴- پادگن یا مواد آلوده کننده نداشته باشد.

۵- در مقادیر زیاد و با قیمت مناسب در دسترس باشد.

۶- در مدت ذخیره و حمل و نقل فعال باقی بماند و برای تزریق کننده سالم و بی‌خطر باشد (۳).
پیشرفتهای قابل توجهی در زمینه ساخت و تولید واکنشهای زنده و کشته شده بابزیایی حاصل

با ویروسهای لوزکوزگاری، طاعون و تب برفکی یا انگلهای خونی از قبیل تیلریا، تریپانوزوم، آناپلازما و غیره آلوده نشوند.

۸- کنترل و درمان گاوان و اکسینه شده ممکن است به علت قابل تغییر بودن حدت انگل در جعبه‌های واکسن ضروری باشد و نشان داده شده که بیش از ۱۰ درصد دریافت کننده‌های واکسن به شیمی درمانی نیاز داشته‌اند.

واکسنهای زنده تخفیف حدت یافته به وسیله پاساز دادن یا تشعشع

گزارشات عدیده‌ای مبنی بر جداسازی سویه‌های خفیف با بزیاهای مهم برای استفاده در واکسن‌ها وجود دارد، اما این فقدان حدت ممکن است بعد از چند پاساز از دست برود.

بررسیهای انجام شده نشان داده که اشعه دادن تک یاخته می‌تواند تا حدی در ایجاد ایمنی مناسب باشد معذالک با توجه به امکان بیماری حاد استفاده از روش اشعه دادن چندان روش قابل قبولی نیست. با این وجود مشکلات عملی در تولید مقادیر انبوه این نوع واکسن مانعی عمده در توسعه این روش به شمار می‌آید.

به طور کلی این شیوه واکسناسیون عالی بوده و با ایمنی اکتسابی متعاقب بهبود یافتن از یک عفونت طبیعی قابل مقایسه می‌باشد (۳).

واکسنهای تخفیف حدت یافته با بزیاهای به علاوه *Anaplasma centrale* و یک نسبتی از *A. marginale* بدون حدت مدتی است که در بیشتر کشورها استعمال می‌شود و واکسن کشته کار برد وسیعتری دارد اما دوام کوتاه مدت آن استعمال و سیعتر آن را محدود می‌سازد (۶).

در تهیه واکسن منجمد، دی‌متیل سولفوکسید (DMSO) به عنوان ماده افزودنی نگهدارنده در سرما به کار می‌رود یکی از معایب DMSO سمی بودن آن برای با بزیاهای در دمای بالای محیط می‌باشد، واکسن منجمد شده با DMSO بایستی حداقل امکان بعد از ذوب شدن و ترجیحاً در عرض ۳۰-۱۵ دقیقه مصرف شود (۸).

گلیسرول نگهدارنده دیگری است که به طور وسیع برای انگلهای خونی به کار برده می‌شود و در دمای بالاتر از ۴ درجه سانتیگراد، کمتر از DMSO سمی است. گلیسرول به علت اثر اسموتیکی زیانبارش روی با بزیاهای هنگام تلقیح وریدی گاوان، مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. این اشکال گلیسرول در عمل مانع جدی و قابل توجهی برای واکسناسیون به شمار نمی‌آید و جهت مایه کوبی زیر جلدی شیوه مناسبتری می‌باشد (۸).

دز تجربی ماده مورد تلقیح وقتی که حاوی یک گونه انگل باشد یک میلی‌لیتر و وقتی حاوی خون ذوب شده همراه با *B. bigemina* و *A. centrale* در حجمهای مساوی باشد، ۲ میلی‌لیتر می‌باشد. تلقیح به روش زیر جلدی است و آلودگی از نظر *B. bigemina* و *B. bovis* با تهیه گسترشهای ضخیم از خون محیطی روزانه به مدت بیش از ۲۸

روز بعد از تلقیح کنترل می‌شود. جهت کنترل آلودگی *A. centrale* گسترشهای نازک از خون محیطی هفته‌ای دو مرتبه به مدت ۱۰ هفته تهیه می‌گردد. گسترشهای مزبور با گیمسا رنگ آمیزی شده و با روغن ایمرسیون با بزرگنمایی ۸۰۰× بررسی می‌شوند. اگر در نسبتی از گاوان تلقیح شده انگل تک یاخته مانند *B. bovis* به علت پارازیتی پائین ناشی از آلودگی با سویه به کار رفته مشاهده نشود، در این موارد حضور پادتن بر علیه انگل در گردش خون را دلیلی برای آلودگی در نظر می‌گیرند. تعیین پادتن فوق با استفاده از تست IFA میسر می‌شود. اثر واکسنهای زنده علیه با بزیوز و آناپلازما گاوای وابسته به موضعی شدن عفونت در گاوان دریافت کننده واکسن می‌باشد (۸).

واکسنهای منجمد بایستی در یک مخزن مرکزی یا در یک وسیله مجهز و مناسب ذوب شوند تا اینکه در بسته‌بندیهای مجزایی به نقاط دور دست، بدون نیاز به یخچال یا یخدان قابل حمل باشند و به عبارت بهتر، واکسنهای منجمد باید بعد از ذوب بلافاصله مصرف گردند و برای حمل به نقاط دور دست نیز باید از یخ خشک یا ازت مایع استفاده گردد.

فاکتورهای زیادی بر میزان بقاء با بزیاهای دیگر انگلهای خونی بعد از محافظت در سرما مؤثرند، بنابراین یک روش استاندارد برای رقت بعد از ذوب شدن، ممکن است نامناسب و بی‌مورد باشد. مرز سلامتی مطلوب برای رقت واکسن بایستی با هر بسته واکسن محافظت شده در سرما، قبل از استفاده در مزرعه یا عرضه به بازار تعیین شود (۸).

در تهیه و مصرف واکسنهای منجمد حاوی با بزیاهای، اثرات اسموتیکی زیانبار مواد افزودنی نگهدارنده در سرما به ویژه مانند گلیسرول، دارای اهمیت قابل توجهی هستند زیرا آنها ممکن است آلودگی کافی و مورد نظر را تقلیل دهند. روشهایی که این اثرات را به حداقل می‌رسانند مربوط به مخلوط اولیه خون حاوی انگل با محلول گلیسرول در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد می‌باشد، بدین ترتیب جلوگیری از اثرات اسموتیکی با متعادل نمودن گلیسرول در دماهای پایین‌تر، رقیق کردن بعد از ذوب با رقیق کننده حاوی غلظت یک اکی‌والان از گلیسرول و تلقیح گاوان با روش زیر جلدی به جای داخل وریدی امکان‌پذیر است. از نظر تکنیکی و شیوه عمل روشهای فوق مشکل چندانی ندارند. در حقیقت مایه کوبی زیر جلدی برای واکسناسیون عملی، روش مطلوب و مناسبتری می‌باشد (۸).

انواع مختلف ظروف در حفاظت با بزیاهای آناپلازما در سرما به کار می‌روند. اکثراً به خاطر دسترسی بیشتر و انبوه و هزینه پائین، استفاده از نی‌های پلاستیکی نوسابه در مقایسه با ویالهای منجمد اختصاصی با صرفه‌تر است. نی‌های مورد استفاده، ترکیبی از پلی‌پروپیلن و پلی‌اتیلن با غلظت بالا و دارای قابلیت اتوکلاو و درزگیری و بسته شدن توسط گرما می‌باشند (۸).

واکسنهای زنده منجمد حاوی *B. bigemina* و *B. bovis* و *A. centrale* با استفاده از گلیسرول به

عنوان محافظت کننده در سرما، تهیه شده و در ازت مایع نگهداری می‌شوند.

مشاهده شده گلیسرول به علت نفوذ آهسته‌اش به داخل اریتروسیت‌های گاوی دارای اثر کمتری از DMSO برای حفاظت در سرمای این انگلهای خونی می‌باشد. با وجود این مدت دوام واکسنهای منجمد برای آناپلازما حای *DMSO* خیلی کوتاه بوده و آنها بایستی در عرض ۳۰ دقیقه بعد از آب شدن مورد استفاده قرار گیرند و طی یک بررسی، واکسنهای منجمد با بزیاهای محافظت شده با DMSO در یک دز $10^7 \times 9/4$ میکروارگانسیم ۴۵ دقیقه بعد از آب شدن غیر مؤثر بودند (۹). این نوع واکسنها در شرایط کاملاً ویژه و تحت مراقبتهای جدی باید مورد استفاده قرار گیرند و در کشور ما، استفاده از چنین واکسنهایی صلاح نیست.

اخیراً گزارش داده‌اند که *B. bovis* و *B. bigemina* و *A. centrale* منجمد محافظت شده با گلیسرول به مدت بیش از ۸ ساعت بعد از ذوب شدن فعال بودند (۸). این محققان دزهای مختلفی از هر ارگانسیم را آزمایش کردند، *B. bigemina* و *A. centrale* پارازیتی قابل ملاحظه‌ای را در تمام گوساله‌های آزمایش شده ایجاد کردند. توانایی *B. bovis* به طور غیرمستقیم با تعیین حضور پادتنهای ضد این تک یاخته بررسی شد (۹).

این نقص واکسن *B. bigemina* برای کاهش پارازیتی در تمام گوساله‌های موضوعی در رابطه با ایمنیت ایجاد شده بر علیه با بزیوز توسط واکسنهای زنده بود، که به طور مستقیم به تکثیر میکروارگانسیم‌ها در سلولهای خونی حیوانات گیرنده مربوط می‌شود. با توجه به مطالبی که ذکر گردید، چنین بر می‌آید که واکسنهای زنده منجمد حاوی *B. bovis* و *A. centrale* محافظت شده با گلیسرول برای استفاده در شرایط مزرعه مناسب می‌باشند (۹). ایمن‌سازی با استفاده از اشکال تخفیف حدت یافته *B. bovis* و *B. bigemina* در طی آلودگی جهت ایجاد ایمنی، در صورتی که گاوها درمان نشوند بیشتر مؤثر خواهند بود (۱۲).

واکسناسیون با استفاده از پادگنهای اختصاصی غیر زنده

بقاء و پایه‌ریزی ایمنی به با بزیاهای بعد از اتمام بیماری به واسطه بهبودی خود به خودی بیماری و یا به کمک دارو، و به عبارتی روش‌تر ایجاد ایمنی استریل، حاکی از آن است که پادگنهای غیر زنده انگل می‌توانند در واکسناسیون مورد استفاده قرار گیرند. یک مانع اصلی در استفاده از پادگنهای با بزیایی خون آلوده، اشکال در جداسازی آنها از استرومای سلول میزبان بوده است، ولی در حال حاضر، کشت موفقیت آمیز برخی گونه‌های با بزیاهای در آزمایشگاه، دست‌یابی به انگل و پادگنهای تقریباً خالص آن را امکان‌پذیر ساخته است (۳).

مشاهده شده که پوشش سطحی مروزوئیت با *B. bovis* منجر به تولید پادتنهایی توسط میزبان می‌شود که تهاجم انگلها به اریتروسیتها را مهار

2363-8.

7. Gray, J.S. et al; 1989, Vaccination against bovine babesiosis with drug-controlled live parasites. *Veterinary Record*; September, 30, pp.369-371.

8. Habela, M.; Reina, D.; Nieto, C. and Navarrete L.; 1990. Antibody response and duration of latent infection in sheep-following experimental infection with *Babesia ovis*. *Vet. parasitology*, 35, pp.1-10

9. Jorgensen, W.K.; De Vos, A.J. and Dalgliesh R.J. 1989, Infectivity of cryopreserved *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* & *Anaplasma centrale* for cattle after thawing and incubation at 30 c. *Vet. parasitology*, pp. 243-251.

10. Mangold, A.J.; Aguirre, D.H.; Guglielmo, A.A., 1990, Post-thawing viability of vaccines for bovine babesiosis and anaplasmosis cryopreserved with glycerol. *Vet. parasitology*, 37, pp. 301-306.

11. Morrison, W.I.; 1989, Immunological control of ticks and tick-borne parasitic diseases of livestock. *Parasitology*, 98 Suppl., s89 - s85.

12. Payne, R.C. and Osorio, O.; 1990, Tick-borne diseases of cattle in Paraguay. I. Seroepidemiological studies on anaplasmosis and babesiosis, *Trop. Anim. Hlth. prod.*, 22, pp. 53-60

13. Payne, R.C.; Osorio, O. and Ybanes, A., 1990, Tick-borne diseases of cauae in Paraguay. II. Immunisation against anaplasmosis and babesiosis. *Trop. Anim. Hlth. prod.*, 22, pp.101-108.

14. Smith, R.D. and Ristic, M., 1981. Immunization against bovine babesiosis with culture-derived antigens. IN: "Babesiosis" (ed. Ristic, M. and Dreier, J.P.), pp. 485 - 507. New York, Academic press.

15. Timms, P. et al., 1984, Immunization of cattle following vaccination with living and non-living *Babesia bovis* antigens. *Vet. parasitology*, Vol. 16, pp. 243-251.

16. Vos, A.D.; Dalgliesh, R.J.; Mcgregor, W., 1986. Effect of Imidocarb dipropionate prophylaxis on the infectivity and immunogenicity of a *Babesia bovis* in cattle. *Australian Veterinary Journal*, Vol. 63, No. 6, pp. 174-176.

17. Woodford, J.D.; Jones, T.W., Boid, R.; Bell-Sakyi. L., 1990, Seroepidemiological studies of bovine babesiosis on Pemba Island, Tanzania, *Vet. Parasitology*, 37, pp. 175 - 184.

(۱).

مسئله دیگری که اخیراً مشاهده شده در گاووان آبستنی است که به وسیله خون به ویژه در چند نوبت واکسینه می‌شوند و در آنها ممکن است اتفاق می‌افتد. پادتن بر علیه گلبولهای قرمز گوساله دهنده ایجاد شده و از طریق آغوز توسط گوساله جذب شود و موجب کم‌خونی همولیتیک در حیوان گردد. بدین جهت بهتر است گاوهای ماده بالای ۶ ماه را واکسینه نکرد (۱).

پاورقی

- 1- Black water fever
- 2- *Bos indicus*-indigenous cattle
- 3- *Bos taurus*-exotic cattle
- 4- Natural killer cell
- 5- *Mycobacterium bovis*
- 6- Antibody dependent cellular cytotoxicity
- 7- Adjuvant
- 8- Incomplete freund adjuvant
- 9- Chemoprophylaxis
- 10- Homologous challeng strains
- 11- Heterologous challeng strains
- 12- Imidocarb
- 13- Diminasin D: aceturate
- 14- Canaseg
- 15- Asidin
- 16- Berenil

منابع مورد استفاده

- ۱- رفیعی، عزیز (۱۳۵۷) تک یاخته شناسی دامپزشکی و مقایسه‌ای، انتشارات دبیرخانه، شورای پژوهشهای علمی کشور، صفحات ۱۵۱-۱۲۱
2. Blood, D.C. and Radostits O.M.; 1989. *Vet. medicine*, 7th ed. Bailliere Tindall. London. pp. 346, 984 - 991.
3. Christensson, D. and Thunear, E., 1981. *Babesia motasi* in sheep on the Island of Gotland in Sweden. *Vet. parasitology*, 9, pp. 99 - 106.
4. De Vos, A.J.; Dalgliesh, R.J.; Callow, L.L.; 1987, *Babesia*. "IN: Immune response in parasitic infection; edited by Soulsby, E.J.L. pp. 183-217, Crepress.
5. Figueroa, J.V.; Buening, G.M.; Kinden, D.A. and Green T.J.; 1990, Identification of common surface antigens among *Babesia bigemina* isolates by using monoclonal antibodies. *Parasitology*, 100, pp. 161 - 175.
6. Goff, W.L. et al, 1988, Identification of *Babesia bovis* merozoite surface antigens by using immune bovine sera and monoclonal antibodies. *Infection and Immunity*, 56, pp.

می‌کنند (۱۳). از آنجایی که مروزوئیت مسنول اولیه علائم بالینی بیماری است. شناسایی پادگنهای سطحی این مرحله ممکن است پژوهشگران را به استفاده از اینها به عنوان ماده ایمنی بخش پیشگیری کننده بر علیه آلودگی بابزیا، قادر سازد (۵).

کموفیلاکسی یا تکنیک عفونت و درمان

ایمیدوکارب دی‌پروپونات ۱۲ یک داروی ضد بازیریایی است که تا حدی دارای اثرات پروفیلاکتیک نیز می‌باشد و بدین خاطر در ایمنی‌زایی کوتاه مدت مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۵).

در یک مطالعه روی تعدادی گاو بر اساس همان روش "عفونت و درمان" تیولیا، از این دارو برای ایمنی بخشی بر علیه *B. divergens* استفاده گردیده است زیرا تاکنون تکنیکهای تخفیف حدت دادن این انگل به وسیله پاساز سریع و یا تشعشع به وسیله اشعه ایکس با شکست مواجه بوده و این شیوه‌های واکسیناسیون، موفقیتی نداشته‌اند. ولی نتایج این مطالعه رضایت بخش بود و پس از در معرض قرار گرفتن این حیوانات با سویه‌های بیماریزا، ایمنی مطلوبی در آنها مشاهده گردید (۶).

برای کنترل آلودگی با بازیریاها از دیمینازن دی‌استورات ۱۳ (کانازک ۴، آزیدین ۱۵ برنیل ۱۶) به میزان ۵mg/kg به روش عضلانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۲).

انتخاب شیوه واکسیناسیون

انتخاب یک واکسن زنده تخفیف حدت یافته و یا کشته شده به سیاست‌های برخورد با بیماری بستگی دارد. در منطقه‌ای که تنها کنترل بازیریوز مطرح می‌باشد و نه ریشه کنی آن. مانند نواحی آنزوتیک بیماری، هر دوی این واکسنها می‌توانند به کار گرفته شوند. واکسنهای کشته شده در مناطقی اولویت دارند که اولاً بیماری شیوع فصلی و کانونی داشته و نیز برای ایمن‌سازی حیواناتی که از مناطق عاری از کینه به مناطق آنزوتیکی بیماری وارد می‌شوند، که در آنجا ریشه کنی بیماری مد نظر می‌باشد. در این اسلوب اخیر، واکسیناسیون از مرگ و میر اتفاقی و غیرمنتظره ناشی از بیماری جلوگیری نخواهد کرد. ولی در هر صورت، ارگانسیم‌های قابل انتقال توسط کینه را به طور آشکار منتشر نمی‌کند (۱۴).

یکی از مسائل عمده‌ای که در واکسیناسیون گاهی ممکن است اتفاق افتد، عدم دخول تک یاخته در بدن مایه کوبی شده است. این امر ممکن است به فقدان انگل در خون گوساله دهنده در هنگام خونگیری و یا در اثر عدم توانایی یک حیوان در دریافت انگل به واسطه وجود میزان کمی ایمنی طبیعی فردی مربوط باشد در هر دو مورد واکسنی در برابر تزریق واکسن ایجاد نمی‌شود و حیوان حساس باقی می‌ماند. تجدید واکسیناسیون در این گونه موارد ضروریست و بهتر است این عمل با تزریق خون حیواناتی که واکنش نشان داده‌اند، انجام گیرد