

بررسی سرواپیدمیولوژی بیماری لکوز آنزوتیک گاوان (EBL) در ایران

• دکتر روحانی کارگر • دکتر محمد حسامی • دکتر پرویز اهورانی • دکتر بهروز قابوسی • دکتر کمال الدین خدمتی
• دکتر عباس عزی • دکتر رامین پورزاهدی • دکتر رضا سرمست

اعضای هیأت مؤسسه واکسن و سرمسازی رازی

مقدمه

تومورهای لنفوئید گاوان بطور کلی به دو دسته انفرادی و آنزوتیک تقسیم می‌شوند که نوع اول شامل لنفوسارکوم گوساله‌ها، لنفوسارکوم تیموسی و لنفوسارکوم پوستی می‌باشند که هر سه شکل این بیماری به ندرت در گله اتفاق افتاده و اتیولوژی آنها بدرستی مشخص نیست، ولی نوع دوم آن یعنی حالت آنزوتیک به علت عامل ویروسی ایجاد می‌شود و از آنجا که در مناطق جغرافیائی مختلف درصد ابتلاء به این بیماری متفاوت است به نام لکوز آنزوتیک نامگذاری شده است. سرواپیدمیولوژی لکوز آنزوتیک در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفته است.

ویروس عامل این بیماری ترروویروسی از گروه انکورنا ویروسها است و بنام ویروس لوسمی گاوان (Bovine Leukemia Virus) نامیده می‌شود. این ویروس با جایگزینی در درون لنفوسیتها و وادار کردن لنفوسیتها به تکثیر بیش از حد ایجاد تومور و پادتنهای اختصاصی ضد در گوساله و گوسفند می‌نماید.

این بیماری اخیراً از جهات مختلفی مورد توجه شدید پژوهشگران در دنیا واقع شده است که می‌توان آنها را به شرح زیر نام برد.

۱- اهمیت بهداشتی: زیرا ویروس عامل این بیماری شباهت زیادی با تررو ویروسهای بیماری زای انسان مثل لوسمی سلولهای T بزرگسالان و ایدز دارد.
۲- اهمیت اقتصادی: بروز این بیماری در گاو‌داریها به خصوص در گاو‌داریهای صنعتی که گاوهای اصیل پرورش می‌دهند با ضایعات و خسارات قابل توجهی همراه است.

در این بررسی تلاش شده است که با روشن نمودن میزان آلودگی در سطح کشور و با توجه به جدیدترین تحقیقات و یافته‌های آزمایشگاهی و صحرائی جنبه‌های مختلف بیماری لوسمی گاو مورد بحث قرار گرفته و توصیه‌های لازم در زمینه کنترل، پیشگیری و ریشه‌کنی این بیماری ارائه گردد.

اپیدمیولوژی

در رابطه با اپیدمیولوژی این بیماری تاکنون اطلاعات و آمار متفاوتی وجود دارد ولی با تمام این احوال بیشترین میزان آلودگی از امریکا، کانادا و اروپای غربی گزارش گردیده است. در این رابطه می‌توانیم نکات زیر را بیان کنیم.

۱- منشأ ویروس: گاو مهم‌ترین حیوانی است که به طور طبیعی به این بیماری مبتلا می‌گردد، مطالعه بیماری

در سایر حیوانات بیشتر جنبه تجربی و آزمایشگاهی داشته است.

۲- عوامل ژنتیکی در ابتلا یا عدم ابتلاء به این بیماری مؤثر است. در نتیجه میزان آلودگی در گله‌های دامی متفاوت است.

۳- عوامل مساعد کننده و انتقال ویروس BLV به شرح زیر می‌باشند.

الف- انتقال از طریق لنفوسیت آلوده به BLV.

ب- انتقال عفونت BLV از طریق پوستی، اثر ورسل - انواع تزیقات، شاخ بری و توشه رکتال.

پ- خطر عوامل درونی انتقال BLV: اکثراً در گاوهای ۲ سال به بالا اتفاق می‌افتد.

ت- نقش مدیریت ناصحیح و ملاحظات انسانی در انتقال BLV.

ث- انتقال به وسیله حشرات و بندپایان.

علائم در مانگاهی

۱- بزرگ شدن عقده‌های لنفاوی: این عارضه در ۷۰ تا ۹۰ درصد موارد پی‌آمد تزايد شدید و سریع لنفوسیتها مشاهده می‌شود و در اغلب موارد یک علامت اولیه می‌باشد، در بعضی مواقع هیپرپلازی با ادم موضعی هم همراه است (تصویر شماره ۱).

۲- شکل هاضمهای: ممکن است تزايد لنفوسیتی در دیواره دستگاه گوارش بخصوص در دیواره شیردان متمرکز شود که در این حالت اشتهای دام اغلب متغییر بوده و اسهال دائمی شبیه به بیماری یون مشاهده می‌شود و علاوه بر آن ملنا (Melena) به علت ایجاد قرچه در مخاط ممکن است دیده شود. ایجاد تومور و

حجیم شدن عقده‌های لنفاوی در ناحیه مزانتر عارضه آسیت را ممکن است به دنبال داشته باشد (تصویر ۲).

۳- شکل قلبی: جراحات در دهلیز راست، پریکاردیت که در نتیجه آن صدای قلب به زحمت شنیده شده و یا اصلاً شنیده نمی‌شود و تجمع خون در ورید و داج بعثت نارسائی قلبی، خیز در ناحیه سینه و غیغ را باعث می‌شود. همچنین عوارض تاکیکاردی و آریتمی و در بعضی مواقع مرمر سیستولی را می‌توان تشخیص داد.

۴- شکل عصبی: شکل عصبی بتدریج و در چند هفته عارض می‌شود و ممکن است با فلجی ناحیه خلفی همراه باشد.

۵- علائم نادر در مانگاهی: جراحات در اطراف کاسه چشم و در نتیجه جلو آمدن کره چشم بوجود می‌آید. اگر رحم مبتلا باشد به صورت ندولهای فراوان در توشه رکتال مشخص می‌گردد. ایجاد هیدرونفروز در کلیه و همچنین تومورهای گره مانند در این بافت نیز ممکن است مشاهده شود (تصویر شماره ۳).

علائم کالبدگشائی: تومور در قلب، شیردان، رحم و بافتهای دیگر بسته به پیشرفت بیماری ممکن است مشاهده شود. اعصاب سطحی ضخامت بیشتری داشته و عقده‌های لنفاوی در گریب بیماری سفیدتر و سفت‌تر از بافتهای لنفوئید عادی می‌باشند و اغلب کانونهای نکروزه زرد و روشنی را احاطه می‌کنند. در مشاهده میکروسکوپیک هجوم لنفوسیتها و لنفوبلاستها در عقده‌های لنفاوی بافت‌های مشاهده آزرده می‌شود (تصویر شماره ۴).

بیماری زائی در انسان: لکوز آنزوتیک یکی از شایع‌ترین بیماریهای نئوپلاستیک در گله‌های شیری است و ویروسهای مولد بیماری در شیر گاوهای آلوده

عکس شماره ۱ گوساله سه هفته لکوزی عقده‌های لنفاوی بناگوشی، پیش کتفی و پیش رانی به شدت حجیم و بزرگ شده‌اند.



عکس شماره ۲ روده‌ها و عقده‌های لنفاوی مزانتریک در یک مورد لکوز پیشرفته

عکس شماره ۳ لکوز منتشر در کلیه

در پایان این بررسیها مشخص شد که عیار پل می تواند تا حدودی علیه عفونت BLV مصونیتزا باشد. واکسیناسیون دامها به وسیله ویروسهای نوترکیب واکسنها می تواند لئفوسیتهای خون محیطی دامهای آلوده شده رشد ویروس BLV را تضعیف نماید ولی واکسن نمی تواند بطور کامل از ابتلای دام به عفونت جلوگیری کند.

ایمنونژنهایی که بطور کلی توانائی حفاظت دام علیه چالش طبیعی با ویروس حاد را دارند مثل gp51 می توانند پادتنهایی تولید کنند که به وسیله روشهای تشخیصی AGID و ELISA قابل شناسائی باشند.

بنابراین تستهای ذکر شده نمی توانند بین پادتنهای ایجاد شده طبیعی در دام با پادتنهای حاصله پی آمد واکسیناسیون را تفکیک نمایند. نتایج غیر مؤثر و ناکافی مطالعات انجام شده در زمینه تهیه واکسن BLV بیانگر این است که این تلاشها تاکنون بی ثمر بوده است.

مواد و روش کار

در رابطه با بررسی سرواپیدمیولوژی بیماری BLV در ایران از ۲۳ منطقه جغرافیائی ایران، هر منطقه ۵۰ نمونه خون از کشتارگاههای بزرگ تهیه گردید که مجموعاً شامل ۱۱۵۰ نمونه می باشد که تمام آنها بطور اتفاقی جمع آوری گشته و مربوط به نژادهای اصیل و دو رنگ می باشند و تعداد اندکی نیز از دامهای بومی تهیه گردیده اند. تمامی نمونهها از حیوانات بالای شش ماه تهیه شد تا که دخالت پادتن مادری خطای آزمایش را سبب نگردد.

نمونهها تا تاریخ آزمایش در فریژر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری گردیده و سعی گردید که نمونههای سرمی جمع آوری شده در کوتاهترین زمان ممکن است به آزمایشگاه رسیده و آزمایش گردد.

نمونههای سرمی به روش آگار ژل ایمونودیفوزیون (AGID) و با استفاده از پادکنهای gp51 و P24 مورد آزمایش قرار گرفتند. پادکنها و سرم هیپرایمن مربوطه تماماً از انستیتومریو تهیه گردیده بودند. سرم مثبت برای آزمایش از گاو مبتلا به لکوز که قبلاً آزمایش شده بود استفاده گردید.

برای انجام کار لوله حاوی نمونه خون ابتدا دکوله شده و سپس در سانتریفیوژ قرار گرفت (مدت ۱۰ دقیقه و

بعضی از ترکیبات از جمله خردل نیتروژن به میزان ۴۰-۳۰ میلی گرم در روز به مدت ۳ تا ۴ روز و همچنین تری اتیلن ملامین در پاره‌ای از موارد باعث بهبود نسبی شده است.

پیشگیری، کنترل و ریشه‌کنی بیماری

با توجه به این که تشخیص بیماری با بهره‌گیری از روشهای جداسازی و پرورش عامل و مطالعات سروولوژی امکان پذیر می باشد، بنابراین کانون‌های آلوده بسهولت قابل شناسائی بوده و بیماری را می توان در منطقه مورد نظر با توسل به روشهای زیر ریشه کن نمود.

۱- ویروس عامل بیماری از طریق حشرات خصوصاً مگسهای خانواده تابانیده منتقل می گردد، در نتیجه مسئله مبارزه با حشرات ناقل مهم می باشد.

۲- شناخت گاوهای آلوده با توجه به آزمایشات سروولوژیکی و حذف سریع آنها.

۳- استریل نمودن وسایل دامپزشکی هنگام اعمال جراحی، شاخ بری، اخته، واکسیناسیون و انتقال خون.

۴- علیرغم احتمال وجود پادتن در شیر بایستی از شیردادن مستقیم گوساله‌های تازه به دنیا آمده با شیر مادران آلوده جلوگیری نمود.

۵- بایستی از نقل و انتقال گاو در گله‌های آلوده جلوگیری نمود.

دورنمای ساخت واکسن BLV

نخستین تلاش برای ساخت واکسن روی گلیکوپروتئین پادگن ویروس BLV که از مایع کشت تیره سلولی کلیه جنین بره (FLK) بدست آمده بود صورت گرفت. طی بررسی‌های دیگر قابلیت‌های ایمنی بخشی گلیکو پروتئین gp51 و ایمنونژنهای FLK توانستند پادتنهای gp51 را تحریک کنند و مصونیتزا بودند. در حالی که ایمنونژنهای SF28, P24 تنها توانستند پادتنهای ضد Anti-SF28 و Anti-P24 را تحریک نمایند، که در برابر چالش با ویروس حاد نتوانستند در مقابل بیماری مصونیت ایجاد نمایند.

ارتباط بین تیتیر سرمی پادتن و مصونیت علیه عفونت BLV در گوسفند ایمنی یافته توسط gp51 و یک پروتئین ثانویه (BLV-P) بدست آمده از سلولهای FLK مورد آزمایش قرار گرفت.

یافت می شوند. ذکر این نکته این سؤال را ایجاد می کند که آیا این بیماری در انسان و در اثر مصرف شیر آلوده ایجاد می شود یا خیر؟

همچنین وجود پادتنهای ضدویروس لوسمی گاو در سرم و مایع نخاعی بیماران مبتلا به مولتی پل اسکروز (MS) این شک را برانگیخته که آیا ویروس BLV در ایجاد بیماری MS نقش دارد یا نه؟

با توجه به تماس نزدیک انسان با دامهای اهلی و مصرف شیر و گوشت آنها بوسیله انسان، روشن شدن ابهام در مورد چگونگی ارتباط بین بیماریهای لئفوپرولیفراتیو انسان و لکوز گاوی مسلماً برای دامپزشکان، دامداران و کارکنان کشتارگاه که تماس نزدیک با دامهای آلوده دارند بسیار مهم است. در این مورد تحقیقات زیادی بعمل آمده ولی تاکنون ارتباط قطعی بین لوسمی انسان و لکوز گاوی مشخص نشده است.

همچنین طبق آخرین مطالعاتی که در مورد امکان انتقال ویروس عامل بیماری لکوز BLV بعنوان بیماری مشترک انسان و دام بر مبنای محاسبه هماهنگی بین لوسمی حاد لئفوپلاستیک دوران کودکی (لئفوما) غیر هوچکیننی (ALL/NHL) و تجمع ژنوم BLV در سلولهای این بیماران صورت گرفته است و خوشختانه جواب تمام این آزمایشات منفی بوده است.

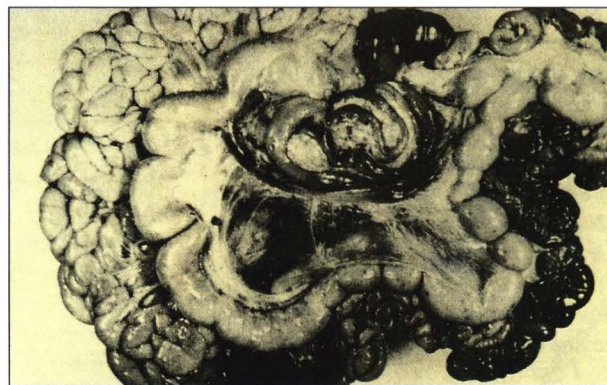
روشهای تشخیص BLV شامل

- 1- (AGLD) Agar Gel Immunodiffusion
- 2- (RIA) Radio Immuno Assay
- 3- (EISA) Enzyme Linked Immunosorbent Assay
- 4- (TAA) Tumor Associated Antigen

با توجه به دسترس بودن امکانات انجام آزمایش AGID از این روش در بررسی مورد نظر استفاده گردیده است.

درمان

از آنجا که عامل این بیماری ویروس است، درمان قطعی در مورد آن وجود ندارد و به جای آن بهتر است کنترل و ریشه‌کنی بیماری مورد توجه قرار گیرد، ولی



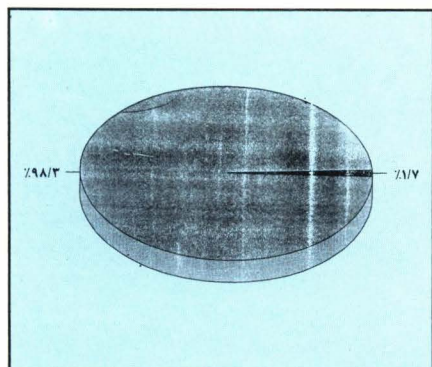
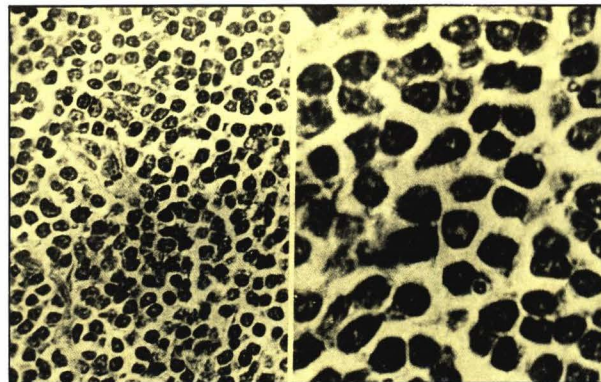
وسایلی که باعث انتقال خون آلوده از دامی به دام دیگر می‌گردد باید رعایت گردد.

۲- به دامداران در خصوص نگهداری دامهای سنین مختلف در اصطبلهای با حصارهای جداگانه توصیه لازم بایستی داده شود.

۴- باید هر ۲ یا ۳ ماه یکبار آزمایش AGID صورت گرفته و گاوهای مثبت و موارد مشکوک شناسائی، بطور جداگانه نگهداری و سریعاً از گله حذف گردند.

۵- تغذیه گوساله‌های تازه تولد شده از مخلوط آغوز گاوهای همان گله که در درجه حرارت ۵۶ درجه سانتیگراد حرارت داده شده عملی گردد.

عکس شماره ۴ برش عمده
لنفوی لکوزی هسته‌های
گرد و بیضی و نامنظم
لنفوبلاستها قابل توجه
می‌باشد



نمودار شماره ۱- با توجه به جدول ۱۱ نمودار درصد آلودگی در ایران را نشان می‌دهد.

منابع مورد استفاده

- 1) Reginald Johnsn John, B. Kaneene et al, 1992, Bovine leukaemia virus and enzootic bovine leukosis.
- 2) Bernner, J.; Meirum, R.; Trainin, Z.; Savir, D., 1986, Prevalence of Bovine Leukemia Virus (BIV) infectivity in some Israeli dairy herds. Israel Journal of Veterinary Medicine. 42011-15.
- 3) Brunner, M.A., 1990, Prevention of infectious diseases: a herd approach to preventing johnes and leukosis. Proceeding of the American association of bovine practitioneres 23, 34-39.
- 4) Bendixen, H.J., 1963, Leukosis enzootica bovine with special regard to diagnosis, epidemiology and eradication. Ph.D. thesis. Royal Veterinary and Agricultural collage, Copenhagen.
- 5) Kouba, V., 1984, Animal health year book 1983. FAO. WHO-OIE.
- 6) Priester, W.A.; Oleinick, A. Conner, G.H., 1970, Bovine leukosis and human cancer. Lancet 1,367-368.
- 7) Johnson, R., Kaneene, B.J., 1992, Bovine leukaemia virus and enzootic bovine leukosis. Veterinary Bulletin Vol. 62 No.4 287-312.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به تحقیق بعمل آمده در رابطه با سرواپیدمیولوژی بیماری لکوز آنزوتیک در ایران می‌توان نتیجه گرفت که میزان آلودگی به این بیماری بطور کلی در کشور ما بسیار ناچیز است و با اجرای طرحهای بررسی سرواپیدمیولوژیکی و حذف موارد مثبت امکان پاک شدن گاوداریها از بیماری وجود دارد (جدول و نمودار شماره ۱).

همچنین با توجه به این که هیچ مورد مثبتی در نمونه‌های خونی گاوهای بومی مشاهده نگردید نتیجه گرفته می‌شود که علت شیوع آلودگی در کشور ما مربوط به دامهای وارداتی است.

پیشنهادات

۱- اصول بهداشتی بخصوص در مورد استفاده از

با سرعت ۱۲۰۰ دور در دقیقه).

سیس این سرهما در پلیتهای مخصوص تست AGID مورد آزمایش قرار گرفت که نتایج حاصل به شرح زیر می‌باشد.

استانهای فارس، اصفهان، کردستان، باختران هر کدام یک مورد مثبت.

استانهای تهران و آذربایجان شرقی هر کدام سه مورد مثبت و در بقیه استانها تمام موارد منفی بود.

بنابراین ۱۰ نمونه مثبت از تعداد کل ۱۵۰ نمونه بدست آمد که با توجه به این ارقام درصد آلودگی ۱/۷ درصد است که البته این رقم نمایانگر میزان واقعی آلودگی نمی‌باشد بلکه نشان دهنده میزان آلودگی در این بررسی است. نکته جالب توجه در این تحقیق این بود که تمامی موارد مثبت و مشکوک در بین گاوهای دورگ و اصیل مشاهده گشته و در بین گاوهای بومی هیچ مورد مثبت یافت نگردید.

این بررسی است. نکته جالب توجه در این تحقیق این بود که تمامی موارد مثبت و مشکوک در بین گاوهای دورگ و اصیل مشاهده گشته و در بین گاوهای بومی هیچ مورد مثبت یافت نگردید.

هیچ مورد مثبت یافت نگردید.

جدول شماره ۱- موارد آلودگی در استانهای مورد آزمایش

نام استان	موارد مثبت	موارد منفی	درصد آلودگی یا ویروس BLV
۱ سمنان	—	تمام موارد منفی	صفر
۲ یزد	—	تمام موارد منفی	صفر
۳ گیلان	—	تمام موارد منفی	صفر
۴ کرمان	—	تمام موارد منفی	صفر
۵ بوشهر	—	تمام موارد منفی	صفر
۶ فارس	یک مورد مثبت	۴۹ مورد منفی	۲٪
۷ خوزستان	—	تمام موارد منفی	صفر
۸ کهگیلویه و بویراحمد	—	تمام موارد منفی	صفر
۹ هرمزگان	—	تمام موارد منفی	صفر
۱۰ مازندران	—	تمام موارد منفی	صفر
۱۱ اصفهان	یک مورد مثبت	۴۹ مورد منفی	۲٪
۱۲ کردستان	یک مورد مثبت	۴۹ مورد منفی	۲٪
۱۳ چهارمحال بختیاری	—	تمام موارد منفی	صفر
۱۴ ایلام	—	تمام موارد منفی	صفر
۱۵ باختران	یک مورد مثبت	۴۹ مورد منفی	۲٪
۱۶ منطقه گرگان و گنبد	—	تمام موارد منفی	صفر
۱۷ همدان	—	تمام موارد منفی	صفر
۱۸ لرستان	—	تمام موارد منفی	صفر
۱۹ مرکزی	—	تمام موارد منفی	صفر
۲۰ آذربایجان شرقی	سه مورد مثبت	۴۷ مورد منفی	۶٪
۲۱ خراسان	—	تمام موارد منفی	صفر
۲۲ آذربایجان غربی	—	تمام موارد منفی	صفر
۲۳ تهران	سه مورد مثبت	۴۷ مورد منفی	۶٪