مؤثریت و چالش‌های ناشی از تطبیق واکسین‌های بروسلوز در مجادله علیه بیماری در حیوانات و انسان‌ها

پوهنوال دکتور اسدالله صمدی[1]

تقریظ دهنده: پوهنوال احمدجان آبی

مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، ۳ (٤) ۱٤۰۰

چکیده

بروسلوز از جمله زونوزهای عمده و منتشر باکتریایی به شمار می‌رود که سالانه بیش از ۵۰۰۰۰۰واقعات جدید انسانی آن در مناطق اندمیک رخ می‌دهد. سقط جنین و کاهش محصولات از جمله علایم عمده‌ی بروسلوز در حیوانات به شمار می‌روند، اما بیماری در انسان‌ها با علایم سیستمیک همراه است. باوجودی‌که واکسین مؤثر و مصوون بروسلوز برای انسان‌ها موجود نیست، اما تطبیق واکسین به‌ویژه توسط سترن‌های Rev-1، S19 و RB51 در حیوانات نشخوارکننده نقش بسیار مؤثر در کنترل بیماری در جمعیت‌های حیوانی و کاهش واقعات بروسلوز در جمعیت‌های انسانی داشته است. استفاده از این واکسین‌های زنده‌ی ضعیف‌شده با چالش‌هایی نیز همراه بوده و بعضاً سبب ایجاد عفونت و حتی بیماری کلینیکی در حیوانات و انسان‌ها شده است. روی این ملحوظ تولید واکسین‌های مؤثر و مصوون بروسلوز برای انسان‌ها و حیوانات از جمله نیازمندی‌های عاجل صحی جهان به شمار می‌رود.

اصطلاحات کلیدی: بروسلوز؛ واکسین‌ها؛ مؤثریت؛ چالش‌ها؛ حیوانات؛ انسان‌ها

Efficacy and Challenges of Brucellosis Vaccines in Control of Disease in Animals and Humans

Associate Prof. Assadullah Samadi

Abstract

Brucellosis is one the most common neglected zoonoses worldwide which more than 500000 new cases are reported annually from endemic regions. Abortion and production decrement are the main signs of brucellosis in animals, but it is a systematic disease with diverse signs and symptoms in infected humans. There is no effective vaccines against human brucellosis, but Rev-1, S19 and RB51 are effective available *Brucella* vaccines that are widely used in small ruminants and cattle respectively. Application of these vaccines have significant impacts on control of brucellosis in animals and as a consequence, reduction of new cases of brucellosis in humans. But, vaccination with these live attenuated vaccines are accompanied with infection and even severe clinical manifestation in vaccinated/susceptible animals, and humans. So, development of new effective and safe vaccines for animal and human brucellosis is highly prioritized demand of health sectors worldwide.

Keywords: Brucellosis; Vaccines; Efficacy; Challenges; Animals; Humans

ارجاع

صمدی، اسدالله. (۱٤۰۰). مؤثریت و چالش‌های ناشی از تطبیق واکسین‌های بروسلوز در مجادله علیه بیماری در حیوانات و انسان‌ها. مجله‌ی علمی- تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، شماره ۳ (٤)، صص ۱۱-۲۸.

[1] استادپوهنځی علوم وترنری، پوهنتون کابل

مقدمه

بروسلوز یک بیماری حیوانات مختلف به‌ویژه حیوانات اهلی است و انسان‌ها به‌حیث میزبان تصادفی برای انواع مختلف بروسلا ایفای نقش می‌کنند (۱). سازمان صحی جهان، سازمان جهانی صحت حیوانی و سازمان خوراکه و زراعت ملل متحد بروسلوز را در زمره‌ی یکی از هفت بیماری عمده‌ی "زونوز فراموش شده" قرار داده است (۲، ۳) و مرکز کنترل و وقایه‌ی بیماری ایالات متحده آمریکا بروسلا را در کتگوری B عوامل بیماری‌زا طبقه‌بندی کرده است (٤). برعلاوه، سازمان صحی جهان بروسلا را در دسته‌ی III عوامل بیماری‌زای که می‌توانند به‌حیث سلاح بیولوژیک مورد استفاده قرار گیرند، جای داده است (۵).

در کل بروسلوز یکی بیماری فقرزا است و خسارات صحی- اقتصادی ناشی از آن برای جوامع فقیر بسیار سنگین است (٦)؛ زیرا از یکطرف از جمله بیماری‌های عمده‌ی زونوز ناتوان‌کننده در سطح جهان به شمار می‌رود (۷)، از طرف دیگر در اثر به‌وجود آوردن سقط جنین، بندش پلاسنتا و کاهش تولیدات حیوانات خسارات بزرگ اقتصادی را به مال‌داران و در کل به اقتصاد کشورها به‌بار می‌آورد (۸). بر علاوه، نتایج تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که یک رابطه‌ی مستقیم میان میزان درآمد سرانه‌ی کشورها و فراهم بودن منابع اقتصادی و موجودیت بروسلوز وجود دارد و اکثر کشورهای دارای میزان بلند درآمد سرانه، عاری از بروسلوز شده اند (۹). روی این ملحوظ بروسلوز یک چالش جهانی است و از زمان کشف آن توسط دیوید بروس (David Bruce) در سال ۱۸۸۷ م (۱۰)، هنوزهم یکی از بیماری‌های عمده‌ی زونوز در جهان به شمار می‌رود که سالانه بیش از نیم میلیون واقعه‌ی انسانی آن در بیش از ۱۷۰ کشور جهان رخ می‌دهد (٦، ۱۱).

باوجودی‌که بلند بردن سطح آگاهی عامه در مورد طرز انتقال بیماری و پاستورایزیشن شیر و محصولات شیری از جمله روش‌های مهم وقایوی برای انسان‌ها پنداشته می‌شود؛ اما، پروگرام‌های آگاهی‌دهی عامه هیچ‌گاه به تنهایی سبب برطرف شدن خطرات عفونت شده نمی‌تواند، بلکه با ازبین بردن عفونت در جمعیت‌های حیوانی، انسان نیز در برابر بیماری وقایه شده می‌تواند. بنابرین، با ترکیبی از واکسیناسیون حیوانات نسلی تا ایجاد حالت معافیت گله/رمه، خشره‌سازی حیوانات مبتلا و بلند بردن سطح آگاهی مردم به این هدف می‌توان دست یافت (۱۲)، زیرا کنترل بیماری‌های زونوز در جمعیت‌های انسانی شدیداً وابسته به کنترل هم‌چو بیماری‌ها در جمعیت‌های حیوانی است.

بروسلوز انسانی نیز در طول قرن گذشته تا حال توسط تطبیق واکسین و تطبیق پالیسی خشره‌سازی در جمعیت‌های گاو، گوسفند و بز در بعضی مناطق کنترل شده است (٦)، اما باوجود تلاش‌های متعدد

برای ریشهکنسازی بروسلوز، سالانه واقعات متعدد این بیماری در اکثر کشورهای جهان در جمعیتهای انسانی و حیوانی رخ میدهد. روی این ملحوظ، باوجود تطبیق وسیع واکسینهای مختلف در برابر بروسلوز و سایر بیماریهای زونوز، اکثر متخصصان باورمند اند که واکسیناسیون به تنهایی مؤثریت کافی در کنترل بیماریها نداشته است، زیرا هنوز هم کیفیت تعداد زیاد واکسینها قابل بحث اند (۱۳). بنابرین، به اثبات رسیده که عدم گزارشدهی واقعات بیماری، عدم موجودیت منابع مالی کافی، در اولویت قرار دادن سایر بیماریها، موجودیت چراگاههای مشترک و عدم آگاهی مردم در مورد بیماری از جمله چالشهای عمده فراراه کنترل بروسلوز به شمار میروند (١٤). در این مقاله تلاش به عمل آمده است تا نقش واکسیناسیون در کنترل بروسلوز در جمعیتهای حیوانی و در نتیجه کاهش واقعات آن در جوامع انسانی بهبحث گرفته شود و از طرف دیگر، چالشهای مرتبط با تطبیق واکسینهای حیوانی از نگاه صحت عامه و وترنری نیز مورد ارزیابی قرار گیرند.

مشخصات انواع بروسلا

بروسلوز توسط اعضای جینس بروسلا (*Brucella*) که باکتریهای گراممنفی، بدون کپسول و سپور، داخل حجروی اختیاری دارای شکل گرد- میلهیی و چوبکمانند کوتاه بوده و به خانواده بروسلاسیای (*Brucellaceae*) تعلق دارد، بهوجود میآید (۱۵). بیشتر از ۹ نوع عمدهی شناخته شده بروسلا در حیوانات مختلف سبب بیماری میگردند که از آن جمله ٦ نوع آن در حیوانات روی زمین سبب بیماری میشوند (جدول ۱)؛ طوریکه عامل بروسلوز در گاوها معمولاً بروسلا ابورتوس (*Brucella abortus*)، در نشخوارکنندههای کوچک بروسلا میلیتنزس (*B. melitensis*) و یا بروسلا اوویس (*B. ovis*)، در خوکها بروسلا سویس (*B. suis*) و در سگها بروسلا کانیس (*B. canis*) میباشند، مگر بروسلا نیوتومی (*B. neotomae*) در جوندهها وجود دارد (٤). شواهد اپیدمیولوژیک نشان میدهند که بعضی از انواع بروسلا برعلاوه از میزبان ویژهی خود، انواع دیگر را نیز میتوانند مبتلا سازند، که از این لحاظ، بروسلا میلیتنزس از اهمیت بیشتری برخودار است، زیرا افزون بر میزبانهای ویژهی خود (بز و گوسفند)، انواع مختلف میزبانهای دیگر به شمول انسان را نیز مبتلا میکند (١٦). به همین گونه بروسلا سویس نیز در این زمینه مهم پنداشته شده و بیووارهای مختلف آن با ایجاد بیماری در میزبانهای مختلف وابسته است (۱۲).

موجودیت ذخیرهگاههای عوامل بروسلوز در جهان وحش به شمول خوکهای وحشی، گاومیشهای کوهاندار آمریکایی، گوزن و خرگوشهای صحرایی اروپایی، تلاشهای ریشهکنسازی بروسلوز را در برخی کشورها به مشکل مواجه ساخته است (۱۵). پیش از شناسایی و تجرید انواع بروسلا از

حیوانات پستاندار دریایی در ۱۹۹٤، هیچ‌گاه تصور این هم نمی‌رفت که بروسلا می‌تواند در پستانداران دریایی نیز موجود باشد و حتی سبب بیماری در آن‌ها گردد. کشف انواع بروسلا از پستانداران دریایی تغییری بزرگی را در زمینه‌ی بیماری و معیارات کنترلی وابسته به آن به وجود آورد، زیرا تا این زمان تصور کلی براین بود که بروسلوز یک بیماری ویژه‌ی حیوانات خاکی است و تمام معیارات کنترلی آن نیز به اساس این فرضیه استوار گردیده بود (۱۰).

تقریباً اکثر انواع شناخته شده‌ی بروسلا به شمول بروسلا ابوتورس، بروسلا میلیتنزس، بروسلا سویس، بروسلا کانیس و انواع بروسلای حیوانات بحری برای انسان‌ها بیماری‌زا اند (جدول ۱) (۷، ۱۷). بروسلوز در انسان‌ها یک بیماری شدید و ناتوان‌کننده است که به شکل حاد و مزمن سیر نموده و می‌تواند اعضا و سیستم‌های مختلف عضویت انسان‌ها را مبتلا ساخته و آسیب برساند (۱۸). بیماری در انسان‌ها توسط تب وقفه‌یی، درد عضلی و التهاب مفاصل، عرق شبانه، خارش جلدی، درد و پندیده‌گی خصیه‌ها و ضعف دوام‌دار مشخص می‌گردد. اکثر واقعات بروسلوز انسانی در اثر تماس با حیوانات مبتلا ویا مصرف شیر و محصولات شیری آلوده به‌ویژه بز و گوسفند و گاو به‌وجود می‌آیند. مردها و خانم‌ها در هرسن وسال به بیماری مصاب شده می‌توانند، اما چوبان‌ها، قصابان و کارکنان مسلخ‌ها، داکتران وترنر و مال‌داران به‌خاطر تماس دوام‌دار شان با حیوانات مبتلا، بیشتر در معرض خطر قرار دارند (۱۱، ۱۹).

روش‌های انتقال بروسلا به انسان‌ها

انتقال و انتشار اکثر انواع بروسلا از میزبان‌ها و منابع اصلی آن‌ها به میزبان‌های حساس به شمول انسان‌ها تقریباً مشابه است. انسان‌ها معمولاً از طریق دهن در اثر گرفتن مواد غذایی آلوده و یاهم از طریق آلوده شدن زخم‌ها و خراشیدگی‌های پوست و غشاهای مخاطی سطحی به بیماری مصاب می‌گردند (۱۷). در لابراتوارها و احتمالاً در کشتارگاه‌ها، بروسلا به شکل ایروزول نیز گسترش یافته می‌تواند (۲۰). منابع معمول و عمده‌ی عفونت برای انسان‌ها را تماس با حیوانات مبتلا و جنین سقط شده (۲۱)؛ خوردن محصولات شیری پاستورایز نه‌شده‌ی گاوها، نشخوارکننده‌های کوچک (٤) و یا شتر (۲۱) ؛ مصرف گوشت، مغز استخوان و یا دیگر محصولات گوشتی به شکل نیمه‌پخته؛ تماس با وسط‌های کشت‌شده‌ی لابراتواری و نمونه‌های انساج؛ و زرق تصادفی واکسین‌های زنده بروسلوز تشکیل می‌دهند (۱٦).

انتقال عفونت از انسان به انسان نادر است (٤)، اما Mantur و هم‌کاران (۲۱) معتقد اند که عفونت بروسلا بدون شک از انسان به انسان قابل انتقال است، زیرا گزارش‌های مبنی بر انتقال آن در اثر

خون‌دهی، پیوند نسجی، مغز استخوان و یا به طریقه‌ی تماس جنسی وجود دارد. واقعات نادر انتقال در زمان زندگی درون رحمی و یا در اثر خوردن شیر مادر نیز گزارش شده است. عفونت‌های مادرزادی در زمان تولد نیز می‌تواند واقع گردند، به طور مثال زمانی‌که طفل با خون، ادرار و یا مواد غایطه‌ی مادر در تماس آید (۱۵). چنان‌چه قبلاً بیان شد انواع بروسلای تجرید شده از پستان‌داران بحری نیز توانایی ایجاد عفونت در انسان‌ها را دارند و تا حال چهار واقعه‌ی بروسلوز ناشی از پستان‌داران دریایی در انسان‌ها گزارش شده است. طرق انتقال اکثر هم‌چو عفونت‌ها از طریق دهن بوده است (۱۵، ۲۲).

تاریخ‌چه‌ی واقعات برسلوز در افغانستان

در افغانستان، بروسلوز یک تهدید جدی برای صحت انسان‌ها و حیوانات به شمار می‌رود، زیرا افغانستان از جمله کشورهای اندمیک دارای واقعات بلند بروسلوز انسانی و حیوانی پنداشته می‌شود (۹، ۲۳، ۲۴). باجودی‌که مطالعات مختلف اپیدمیولوژیکی و سیروسرویلانس میزان سیروپریولانس بروسلوز را در جمعیت‌های انسانی و حیوانی تخمین زنده‌اند، اما ارقام دقیق در این زمینه موجود نیست.

جدول ۱: انواع بروسلا، بیووارها، میزبان‌ها و بیماری‌زایی آن‌ها برای انسان‌ها (۱۸، ۲۲).

نوع بروسلا	بیووار	میزبان های حیوانی	ویرولانس آن برای انسان	کاشف و سال آن
B. melitensis	۱-۳	بز، گوسفند، شتر	++++	بروس، ۱۸۸۷
B. abortus	۱-۶، ۹	گاو، شتر، گاومیش	++ تا +++	بانگ، ۱۸۹۷
B. suis	۱-۵	خوک (بیووار ۱-۳)، خرگوش‌های وحشی (بیووار ۲)، گوزن (بیووار ۴)، جوندهها (بیووار ۵)	+	تراوم، ۱۹۱۴
B. canis	--	سگ‌ها	+	کارمیشل و برونر، ۱۹۶۸
B. ovis	---	گوسفند		وان دریمیلین، ۱۹۵۳
B. neotomae	--	جوندهها		ستوینر و لکمان، ۱۹۵۷
B. pinnipedialis & B. ceti	--	پستان‌داران دریایی	+	ایوالت و روس، ۱۹۹۴

در کل ثبت واقعات بروسلوز در افغانستان تاریخ‌چه‌ی طولانی دارد، طوری‌که در بین سال‌های ۱۹۹۴-۱۹۹۵، واقعات اولی و انفرادی بروسلا ابورتوس و بروسلا میلیتنزس در جمعیت‌های گاو و بز و گوسفند در افغانستان گزارش شد (۲۵). سپس در سال ۲۰۰۴ میلادی، ۳,۸ واقعه‌ی سالانه بروسلوز

انسانی در هر میلیون جمعیت در افغانستان به نشر رسید (۲٦). به دنبال آن، واقعات مختلف بروسلوز در میان عساکر خارجی فرستاده‌شده به افغانستان نیز گزارش شدند (۲۷). برعلاوه، از جمله ۲۴۳ نمونه‌ی جمع‌آوری شده از واقعات سقط جنین که از ۱۸ ولایت مختلف افغانستان جمع‌آوری شده بود، ۸۷ (۳۵,۸٪) آن به *Brucella spp.* و ۱۱۰ (۷٦,۹٪) آن به *بروسلا میلیتنزس* مثبت تلقی شده اند (۲۸)، نتایج یک سیروسرویلانس که در ۱۷ ولایت افغانستان بالای نشخوارکننده‌های کوچک و انسان‌ها توسط سازمان خوراکه و زراعت ملل متحد صورت گرفت، نشان داد که میزان شیوع بروسلوز در بین نشخوارکننده‌های کوچک از ۰ تا ۱۵,۴٪ و در انسان‌ها از ۰ تا ۲۰,٦٪ بادرنظرداشت ولایت مورد مطالعه متفاوت بود (۲۸). سروی سیرولوژیکی دیگری که توسط وزارت زراعت، صحت عامه و سازمان خوراکه و زراعت ملل متحد در ولایت بامیان انجام پذیرفت، نشان‌دهنده‌ی میزان بلند شیوع سیرولوژیکی بروسلوز در میان حیوانات (۵,۸۵٪) و انسان‌ها (۲۰,۵۸٪) می‌باشد (۲۸). تحقیق دیگری در بین سال‌های ۲۰۱۲-۲۰۱۳ بالای ۲۰۴ خانواده در ٦ ولسوالی ولایت هرات انجام پذیرفت که در آن نمونه‌های خون ۱۰۱۷ انسان و ۲۳٦۳ حیوانات نشخوارکننده (۱۱۴۳گوسفند، ۸۷٦بز و ۳۴۴ گاو) برای تثبیت انتی‌بادی‌های بروسلا در آزمایش الایزا مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این تحقیق برملا ساخت که در ۱۵,۷٪ خانواده‌ها حداقل یک فرد مثبت به بروسلوز موجود بود و در ۱۲,۳٪ خانواده حداقل یک حیوان مثبت به بروسلوز وجود داشته است. برعلاوه، در ۲۴,۵٪ این خانواده‌ها حیوانات و یا انسان‌های مثبت به بروسلوز تثبیت شد (۲۳). ارقام یادشده نشان می‌دهند که بروسلوز یک مشکل عمده‌ی صحت عامه و طب وترنری در افغانستان به شمار می‌رود.

باتوجه به تهدیدهای دوام‌دار بروسلوز به جمعیت‌های انسانی و حیوانی، ریاست صحت حیوانی وزارت زراعت، آبیاری و مال‌داری با همکاری مؤسسات داخلی و منابع تمویل‌کننده‌ی بیرونی، پروگرام ملی تطبیق واکسین را در برابر بروسلوز حیوانی در سال ۲۰۱۳ آغاز نمود و تا حال میلیون‌ها دوز واکسین سترن‌های Rev-1 را در بز و گوسفند و سترن S19 را در گوساله‌ها تطبیق نموده است. این برنامه هنوز هم ادامه داشته، اما تا حال هیچ نوع بررسی از مؤثریت این برنامه در کاهش میزان واقعات بروسلوز در جمعیت‌های انسانی و حیوانی صورت نگرفته است.

خسارات صحی و اقتصادی ناشی از بروسلوز

باتوجه به داشتن خاصیت زونوز، سیر حاد و مزمن آن در انسان‌ها و رخداد سقط جنین و کاهش تولید شیر در حیوانات، خسارات صحی و اقتصادی بروسلوز بسیار وسیع بوده می‌تواند. خسارات متذکره برای کشورهای فقیر و در حال انکشاف مانند افغانستان که بیشتر از ۷۰٪ جمعیت آن در مناطق

روستایی زندگی می‌نماید، شدیدتر است؛ زیرا از یک طرف منابع عمده‌ی درآمد خانواده‌های روستایی را حیوانات و محصولات حیوانی تشکیل می‌دهد، از طرف دیگر با رخداد سقط جنین و کاهش تولید شیر در نشخوارکننده‌ها، هزینه‌ی هنگفت تداوی افراد بیمار و ناتوانی افراد مصاب به بروسلوز برای اجرای کارهای روزمره، سرچشمه‌ی عایداتی آن‌ها رو به زوال نهاده و خسارات بزرگ مالی و اقتصادی بالای آن‌ها تحمیل می‌گردد (۵، ۲۹، ۳۰).

نتایج تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تولید شیر در گاوهای مصاب به بروسلوز تا ۲۵٪ ممکن کاهش یابد (۴). قیمت یک کیلو شیر به طور اوسط در شهر کابل بین ۴۰-۵۰ افغانی است. بنابرین، در صورت که یک گاوشیری، به بروسلوز مصاب گردد، به طور اوسط روزانه ۲,۵ کیلوگرام شیر کم‌تر تولید خواهد کرد، که در این صورت در برابر هر گاوشیری، روزانه در حدود ۱۰۰ افغانی برای هر مالدار خساره وارد خواهد شد. خساره‌ی بزرگ اقتصادی دیگری را که بروسلوز می‌تواند در جمعیت‌های حیوانی ببارآورد، سقط‌های ناشی از آن است. باوجودی‌که گاوهای مبتلا پس از اولین سقط درباردارای‌های بعدی ممکن به شکل عادی چوچه به‌دنیا آورند، اما در صورت داخل شدن عفونت به یک گله‌ی کاملاً حساس، میزان سقط می‌تواند بین ۳۰ تا ۸۰ درصد باشد (۱۶)، که دراین صورت خساره‌ی بزرگ اقتصادی را سبب خواهد شد. پس باوجود این‌که حیوانات مصاب ممکن در اثر بروسلوز ازبین نروند، و یا ازبین برده نشوند، به‌خاطر کاهش تولید شیر و ضایع شدن چوچه‌ها، سالانه میلیون ها دالر خساره به مال‌داران و اقتصاد کشور وارد خواهد شد.

باوجودیکه میزان مرگ و میر بروسلوز در جمعیت‌های انسانی پائین است، اما در صورت رخداد یک حمله‌ی بیولوژیکی با باکتریای ایروزول شده، واقعات کلینیکی ممکن شدیداً افزایش پیدا کند و اگر افراد مصاب مورد تداوی قرار نگیرند، عفونت کشنده تمام می‌شود (۲۰). در کل میزان تلفات بروسلوز در افراد بیماری که مورد تدوای قرار نگیرند، کم‌تر از ۲٪ تا ۵٪ بوده می‌تواند. اکثر تلفات در اثر التهاب غشای درونی قلب (endocarditis) و التهاب پرده‌های مغز (meningitis) صورت می‌گیرد (۵، ۱۵، ۱۸).

باتوجه به گفته‌های بالا، بروسلوز نه تنها یک بیماری ساری زونوز است، بلکه از جمله بیماری‌های به شمار می‌رود که به اقتصاد خانواده‌ها و در کل به اقتصاد کشورها زیان‌های بزرگ مالی را تحمیل می‌کند؛ پس لازم است تا پروگرام‌های دوام‌دار سرویلانس جهت شناسایی، کنترل و در نهایت ریشه‌کن‌سازی بیماری در سطح ملی و بین المللی به اجراء درآید و جمعیت‌های انسانی و حیوانی از شر این بیماری رهایی یابند.

نقش واکسیناسیون در کنترل بروسلوز در انسان‌ها و حیوانات

انکشـــافات وســـیع و سریع در تجارت حیوانات، موجودیت گله‌های بزرگ حیوانات و منابع محدود مالی همه و همه کنترل مؤثر بروسلوز را در اکثر کشورهای اندمیک به مشکل مواجه ساخته است. از همین‌رو ارزیابی روش‌های وقایوی و کنترلی بروســـلوز همیشـــه باید طوری انجام پذیرد، که شـــامل مراقبت حیوانات و مطالعه‌ی شایعات بیماری در انسان‌ها باشد (۵). باوجود مبارزات پیهم، بروسلوز صرف در یک تعداد محدود کشـــورهای غنی توســـط برنامه‌های بســـیار پرهزینه و طولانی‌مدت واکسیناسیون حیوانات و به تعقیب آن خشره‌سازی حیوانات مصاب کنترل و حتی ریشه‌کن شده است. در ســـاحات اندمیک، کنترل بروســـلوز یک چالش جدی به شـــمار رفته و یگانه راه کنترل بروســـلوز انســـانی را کنترل بیماری در حیوانات تشـــکیل می‌دهد. روی این ملحوظ، مبارزه با بیماری‌های مانند بروسلوز نیازمند یک رویکرد "صحت واحد" است. بنابرین، مســـوولین صـــحت انســـانی و صـــحت حیوانی در همراهی با مال‌داران برنامه‌های کنترلی، وقایوی و ریشه‌کن‌سازی را به شکل هماهنگ و در مساعی یکدیگر باید عملی سازند. برعلاوه تعهد و اراده‌ی سیاسی مسوولین بلندرتبه‌ی کشوری و تطبیق برنامه‌های سرویلانس در جمعیت‌های حیوانی و انسانی نیز در کنترل و ریشه‌کن‌سازی بروسلوز حیاتی پنداشته می‌شوند. افزون برآن، حفظ‌الصحه‌ی مواد غذایی به‌ویژه پاستورایزیشن شیر نیز نقش بسیار مهم در جلوگیری عفونت‌های انسانی بازی نموده می‌تواند (٦).

به صورت عموم این یک اصل پذیرفته شده است که موفق‌ترین روش وقایه و کنترل بروسلوز در حیوانات را واکسیناسیون تشکیل می‌دهد. روی این ملحوظ زمانی‌که تمام معیارات دیگر جهت کنترل بروسلوز به ناکامی بانجامد، واکسیناسیون تمام رمه و یا گله یگانه راه کنترل به شمار رفته، و تطبیق آن سفارش می‌گردد. در وقت تطبیق این روش، تمام حیوانات واکسین شده باید نشانی گردند و به صورت دوام‌دار به‌خاطر وقوع سقط که ممکن در نتیجه‌ی تطبیق واکســـین نیز رخ دهد، زیر نظارت قرار گیرند. برنامه‌های واکســـیناســـیون نیاز به واکسین‌های خوب دارند، اما باوجود فراهم بودن تعداد زیاد واکسین‌ها در برابر بروسلوز (جدول ۲)، تا حال واکسین دل‌خواهی‌که هیچ نقصی نداشته باشد، موجود نیست. اما بازهم به اثبات رسیده‌که واکسین‌های زنده‌ی ضـعیف شـده‌ی سـترن‌های Rev-1 برای بز و گوسـفند و S19 و RB51 برای گاو برتری دارند و نقش مؤثر در کنترل بروسلوز نشـخوارکننده‌ها داشـته اند. مگر هر سـه واکسـین متذکره‌ی زنده‌ی ضـعیف‌شـده بوده و توانایی ایجاد بیماری را در میزبان‌های مختلف حیوانی و انسـان‌ها دارند، لذا تطبیق آن‌ها همیشـه با یک تعداد خطرات همراه است. منبع، کیفیت، مقدار و روش تطبیق واکسین‌های فوق نتایج شان‌را شـدیداً متأثر می‌سـازد (۵، ٦، ۱۲، ۱٦). واکسین‌های کشته‌شده‌ی‌که از سترن‌های ویرولنت بروسلا تهیه شده و دارای یک ادجووانت اند، نیز در ساحه‌ی وترنری مورد استفاده قرار گرفته اند، اما نتایج آن‌ها قناعت‌بخش نبوده است (۳۱).

زمانیکه از سترنهای S19 و Rev-1 باالترتیب برای واکسیناسیون گاوها و بز و گوسفند استفاده میگردد، سفارش میشود که واکسیناسیون به حیوانات مادهی نابالغ محدود گردد. این کار بهخاطری است که تولید انتیبادیها ممکن ارزیابی نتایج آزمایشهای تشخیصی را مختل سازند و سقطهای ممکنه ناشی از واکسین را به حد اقل برساند. مطالعات لابراتواری و ساحوی نشان میدهند که تطبیق این واکسینها از طریق چشم خطرات قبلی را میتواند به حداقل برساند. واکسیناسیون حیوانات معمولاً باعث برطرف شدن بیماری کلینیکی گردیده و پخش انواع بروسلا را توسط حیوانات مصاب کاهش میدهد (۵).

مشخصات واکسینهای عمده بروسلوز و معیارات تطبیق آنها در میزبانهای مختلف

چنانچه قبلاً بیان شد، سه واکسین مؤثر برای مبارزه در برابر بروسلوز حیوانی موجود است که Rev-1 آن برای بز و گوسفند و S19 و RB51 آن برای گاوها اختصاص یافته است، اما یک تعداد واکسینهای دیگر نیز فراهم شده اند که در میزبانهای مختلف حیوانی و انسانها قابل تطبیق بوده و مؤثریت متفاوت دارند (جدول ۲).

واکسین S19: این واکسین وسیعاً جهت کنترل بروسلوز در گاوها در جهان استفاده میگردد. تطبیق دوز عادی واکسین زندهی ضعیف شدهی S19 ($40 - 120 \times 10^9$ CFU) سبب تولید مقدار کافی انتیبادی و محافظت حیوان دربرابر بیماری خواهد شد، اما میتواند سبب ایجاد سقط در گاوهای حامله شود و یا تشخیص سیرولوژیک بروسلوز را برای ۱۲- ۳۶ ماه مختل نماید. افزون برآن، بروسلای زندهی موجود در واکسین با شیر حیوانات واکسینشده بیرون شده و بروسلوز انسانی را میتواند بهبار آورد. بهخاطر برطرف ساختن تأثیرات یادشده، FAO (۲۰۰۵) دو روش واکسیناسیون را با استفاده از این سترن پیشنهاد میکند. در روش اولی، گوسالهها را دوبار واکسین مینمایند: بار اول در سن ۴ -۱۰ ماهگی با دوز کاهش یافته ($3 - 10 \times 10^9$ CFU) و بار دیگر با عین دوز در سن بلوغ. در روش دومی، گوسالهها را در سن ۴ - ۱۰ ماهگی با افزودن دوقطره واکسین در چشم ($4 - 10 \times 10^9$ CFU)، واکسین نموده و سپس واکسیناسیون دومی چشمی را باعین دوز شش ماه بعد از واکسین اولی انجام میدهند.

واکسین RB51: واکسین دیگری که در سالهای اخیر برای جلوگیری از بروسلوز در گاوها انکشاف یافته، عبارت از RB51 است که در آن انتیجن O موجود نیست (٦). برعکس واکسین S19، تطبیق واکسین RB51 مشکلات عکسالعمل احتمالی ناشی از واکسین را با آزمایشات تشخیصی ازبین برده است. بنابرین، هرگاه تطبیق واکسین در حیوانات بالغ (گاوها) ضروری باشد، از واکسین RB51 به صورت مؤثر و مصوون میتوان استفاده نمود (۴). واکسین سترن RB51 در نشخوارکنندههای کوچک

نیز باعث ایجاد معافیت شده می‌تواند، اما نتایج قناعت بخش به دنبال نداشته، از این‌رو کاربرد آن در این حیوانات سفارش نمی‌گردد (١٦).

واکسین Rev-1: سترن Rev-1، بهترین واکسین در برابر بروسلوز نشخوارکننده‌های کوچک است، اما این واکسین برعلاوه‌ی اینکه معافیت خوبی را در این حیوانات ایجاد می‌کند، سبب سقط در بین حیوانات حامله و ایجاد بیماری دربین انسان‌ها نیز شده می‌تواند (۴، ۵). باوجود اینکه روش‌های مختلف تطبیق واکسین Rev-1 جهت ایجاد معافیت در نشخوارکننده‌های کوچک وجود دارد، اما واکسیناسیون حیوانات توسط قطره‌ی چشمی بهترین و محفوظ ترین روش برای ایجاد معافیت و کاهش خطرات ناشی از این واکسین به شمار می‌رود (۳۲). از این‌که کاربرد واکسین در حیوانات بالغ و حامله می‌تواند سبب سقط جنین گردد، لذا بهترین سن واکسیناسیون نشخوارکننده‌های کوچک ۴ تا ۸ ماهگی است (١٦). اما، بانظرداشت میزان شیوع بیماری، کیفیت خدمات وترنری در ساحه و سایر عوامل مرتبط، طرح اجرای واکسیناسیون متفاوت است. بادرنظرداشت این فکتورها، میکانیزم ذیل برای تطبیق واکسین در بز و گوسفند سفارش شده است:

- در صورت عدم ارائه‌ی خدمات وترنری مناسب و میزان بلند شیوع بیماری (بالاتر از ۵٪) در ساحه، تمام حیوانات (جوان و بالغ) باید واکسین شوند (واکسیناسیون کتلوی)؛
- در صورت موجودیت خدمات وترنری مناسب و میزان متوسط شیوع بیماری (۱ تا ۵٪) در ساحه، صرف حیوانات جوان (۴ تا ۸ ماهه) مورد تطبیق واکسین قرار گیرند و حیوانات مصاب از رمه دور شوند؛
- در صورت فراهم بودن خدمات وترنری و میزان پایین بیماری (پایین‌تر از ۱٪) در ساحه، تطبیق واکسین صورت نگرفته و تمام حیوانات مصاب پس از شناسایی از بین برده شوند (۳۲).

واکسین‌های موجود مقابل بروسلوز در انسان‌ها: تاهنوز واکسین مؤثر و مصوون برای وقایه و جلوگیری بروسلوز انسانی موجود نیست. رویهم‌رفته یک تعداد واکسین‌های زنده ضعیف‌شده، کشته‌شده، ترکیبی، وکتور شده و واکسین‌های DNA برای محافظت انسان‌ها در برابر بروسلوز تهیه و در بعضی مناطق دنیا تطبیق شده اند، اما هیچکدام مؤثریت کافی نداشته اند (جدول ۲). دو واکسین زنده‌ی ضعیف شده‌ی سترن BA-19 و سترن M104 بروسلا ابورتوس باالترتیب به شکل وسیع در مناطق شدیداً آلوده در شوروی سابق و چین مورد استفاده قرار گرفته اند، که با مؤثریت نسبتاً خوب در کشورهای یادشده نیز همراه بوده است. اما، این واکسین‌ها سبب عکس‌العمل‌های حساسیتی نزد افراد واکسین شده گردیده و از سوی دیگر جواز جهانی نیز دریافت نکرده اند. بعضی از واکسین‌های کشته‌شده نیز در وقایه‌ی بروسلوز انسانی در سال‌های اخیر انکشاف داده شده اند، اما نیاز به مطالعه‌ی بیشتر دارند (۵).

جدول ۲: واکسین‌های عمده‌ی مورد استفاده در برابر بروسلوز و مشخصات آن‌ها (۵، ۱۳).

نام واکسین	نوع واکسین	میزبان مناسب هدفی برای تطبیق واکسین	تطبیق دوزهای تکراری	قدرت محافظوی	خطر ایجاد بیماری در میزبان‌های واکسین شده	مداخله در آزمایشات سیرولوژیکی در میزبان واکسین شده	احتمال عکس‌العمل‌های ناحیوی در میزبان واکسین شده	گزارش عفونت ناشی از واکسین در انسان	مناسب بودن این واکسین برای تطبیق در انسان
Rev - 1	زنده‌ی ضعیف شده	بز و گوسفند	نخیر	بسیار بالا	وجود دارد	بلی	ایجاد عکس‌العمل ناحیوی مختلف در میزبان‌های مبتلا به شکل فعال	وجود دارد	نخیر
S19	زنده‌ی ضعیف شده	گاو	نخیر	بسیار بالا	وجود دارد	بلی	ایجاد عکس‌العمل ناحیوی مختلف در میزبان های مبتلا به شکل فعال	وجود دارد	نخیر
RB51	زنده‌ی ضعیف شده	گاو	متفاوت	متفاوت	بلی، اما بسیار کم	نخیر (DIVA*)	نخیر	احتمالاً بسیار کم	نخیر
BA-19	زنده‌ی ضعیف شده	انسان	معلومات وجود ندارد	معلومات وجود ندارد	معلومات وجود ندارد	معلومات وجود ندارد	بلی	معلومات وجود ندارد	بلی
M104	زنده‌ی ضعیف شده	انسان	معلومات وجود ندارد	معلومات وجود ندارد	معلومات وجود ندارد	معلومات وجود ندارد	بلی	معلومات وجود ندارد	بلی
واکسین‌های کشته شده		انواع مختلف حیوانات	چندین بار	پائین	وجود ندارد	نخیر	متفاوت	نخیر	بلی
واکسین‌های واحد فرعی		انواع مختلف حیوانات	چندین بار	پائین	وجود ندارد	نخیر (DIVA)	نخیر	نخیر	بلی
واکسین‌های DNA		انواع مختلف حیوانات	چندین بار	پائین	وجود ندارد	نخیر (DIVA)	نخیر	نخیر	بلی
پیپتایدهای ترکیبی		انواع مختلف حیوانات	چندین بار	پائین	وجود ندارد	نخیر (DIVA)	نخیر	نخیر	بلی
واکسین‌های وکتور شده		انواع مختلف حیوانات	چندین بار	متفاوت	وجود ندارد	نخیر (DIVA)	نخیر	نخیر	بلی

*differentiating infected from vaccinated animals (DIVA)

چالش‌ها و مشکلات ناشی از تطبیق واکسین‌های بروسلوز برای جمعیت‌های انسانی و حیوانی

چنان‌چه در جدول ۲ مشاهده می‌شود، هیچ یک از واکسین‌های موجود بروسلوز بی‌عیب نیستند، و تمام واکسین‌های معمول مورد استفاده در بروسلوز حیوانی (Rev-1, S19, RB51) نیز زنده‌ی ضعیف‌شده بوده و می‌توانند باعث سقط جنین در حیوانات و بیماری کلینیکی در انسان‌ها شوند. برعلاوه تطبیق آن‌ها سبب مختل شدن تفسیر نتایج آزمایشات سیرولوژیکی نیز می‌گردند (۴، ٦، ۷، ۱۷).

رخداد سقط جنین ناشی از سترن Rev-1 در حیوانات بسیار معمول است و واقعات زیادی بروسلوز انسانی ناشی از سترن‌های واکسین به‌ویژه سترن Rev-1 نیز در کشور مختلف به ملاحظه رسیده است (۳۳). Kojouri و Gholami (۳۴) در یک بررسی نشان دادند که گوسفندهای واکسین شده با سترن Rev-1 تا ٦۰ روز پس از تطبیق واکسین می‌توانند باکتری موجود در واکسین را پخش کنند و زمینه‌ی مصاب شدن سایر حیوانات و انسان‌ها را فراهم کنند. افزون برآن، Pishva و Salehi (۳۵) دریافتند که واکسین Rev-1 می‌تواند به مثابه‌ی منبع عفونت برای گاوها و انسان‌ها ایفای نقش کند، زیرا میش‌های واکسین‌شده باعث انتشار سترن واکسین به گاوها و انسان‌ها می‌گردد. Samadi و هم‌کاران (۷) نیز در یک مطالعه که بالای واقعات سقط در بز و گوسفند انجام دادند، دریافتند که بیشتر از ۵۰٪ واقعات سقط در بز و گوسفند ناشی از سترن Rev-1 بوده است. افزون برآن، آن‌ها مشخص ساختند که واکسیناسیون سالانه این حیوانات احتمال مصاب شدن یک گله را به بروسلوز ۳ برابر افزایش می‌دهد، زیرا واکسیناسیون سالانه احتمال سقط و انتشار باکتری‌های موجود در واکسین را توسط حیوانات واکسین شده افزایش می‌دهد، از این‌رو حیوانات باید صرف یکبار در طول عمر واکسین شوند.

عفونت ناشی از سترن S19 نیز در جمعیت‌های انسانی و حیوانی معمول است. Wallach و هم‌کاران (۳٦) عفونت ناشی از سترن متذکره را در ۲۱ تن از کارمندان بخش تولید واکسین گزارش دادند که در یک تعداد آن‌ها بیماری شدید کلینیکی نیز به‌وقوع پیوسته بود. برعلاوه، عفونت ناشی از این سترن در میان شیردوشان نیز گزارش شده است (۳۷).

با وجود مصوون بودن سترن RB51 نسبت به دو واکسین بالایی، تطبیق این واکسین نیز با خطرات مختلف همراه است، زیرا این سترن مقاوم به ریفامپیسن، یکی از دواهای انتخابی برای تداوی بروسلوز انسانی، است (٦). Longo و هم‌کاران (۳۸) موجودیت واکسین RB51 را در شیر گاومیش‌ها تثبیت کردند و پیشنهاد نمودند که این واکسین در حیوانات باید در سنین خورد تطبیق گردد، زیرا حیوانات شیرده باکتری موجود در واکسین را توسط شیر خود می‌توانند پخش کنند.

چالش عمده‌ی دیگر تطبیق واکسین‌های زنده ضعیف شده، مغالطه‌ی نتایج آزمایشات سیرولوژیکی و عدم تفکیک انتی‌بادی‌های بروسلا میان سترن‌های واکسین و سترن‌های ساحوی (حیوانات واکسین شده و حیوانات بیمار) است. در کل، تثبیت انتی‌بادی‌ها در آزمایشات سیرولوژیکی از جمله عمده‌ترین روش‌های تشخیصی بروسلوز در حیوانات و انسان‌ها به شمار می‌رود، اما میزبان‌های مبتلا و واکسین شده در برابر انتی‌جن‌های A و M کاربوهایدریتی دیوار حجروی بروسلا انتی‌بادی تولید می‌نمایند و هردو انتیجن متذکره در واکسین‌های معمول بروسلوز نیز وجود دارد (۳). بنابرین، به‌خاطر خطرات موجود ناشی از سترن‌های واکسین، شناسایی و تفکیک آن‌ها از سترن‌های محلی بروسلا بسیار مهم و ضروری می‌باشد.

شناسایی سترن‌های واکسین بروسلا ابورتوس (S19 و RB51) و بروسلا میلیتنزس (Rev-1) نیاز به آزمایش‌های بیشتر داشته و معمولاً توسط مشخصات نمویی، حساسیت شان دربرابر انتی‌بیوتیک‌ها و دیگر افزودنی‌ها و مشخصات جینومی از سترن‌های ساحوی تفریق می‌گردند (۱۶، ۱۸).

سترن ۱۹ بروسلا ابورتوس مشخصات عادی یک سترن بیووار ۱ بروسلا ابورتوس را دارد، مگر برای نموی خود به کاربن‌دای‌اکساید ضرورت ندارد، در موجودیت بنزایل پنیسیلین (3μg/ml = 5 IU/ml)، تیونین بلو (2μg/ml) و اریتریتول (1mg/ml i-erythritol) نمی‌روید. در بعضی حالات سترن 19 در موجودیت i-erythritol خواهد روئید، مگر آنرا استفاده نمی‌کند (۱۶).

سترن RB51 بروسلا ابورتوس توسط مشخصات مختلف شناسایی می‌گردد که این مشخصات عبارتند از: موفولوژی در شت، نمو در موجودیت ریفامپیسین (۲۵۰ مایکروگرام در هر میلی لیتر وسط) و عدم توانایی تولید پولی سکراید O (O-polysaccharide "OPS"). عدم توانایی سترن RB51 در تولید OPS توسط معامله نمودن کالونی‌های این سترن با انتی‌بادی‌های مونوکلونال مخصوص OPS در آزمایشات dot-blot ویا Western blots می‌تواند توضیح گردد. یک روش غیرمستقیم توضیح عدم موجودیت OPS توسط زرق 4×10^8 مایکروارگانیزم زنده‌ی RB51 در موش BALB/c و ارزیابی آن برای تولید انتی‌بادی‌های OPS می‌تواند انجام پذیرد، که درین صورت نتیجه سیرولوژی منفی خواهد بود (۱۶).

سترن Rev-1 بروسلا ملیتنزس دارای مشخصات عادی یک بیووار ۱ بروسلا میلیتنزس است، مگر در وسط‌های عادی به بسیار آهستگی نمو می‌کند، در موجودیت فوکسین اساسی (basic fuchsin)، تیونین (20 μg/ml) و یا بنزایل پنسیلین (3 μg/ml) نمی‌روید، مگر در موجودیت ۲,۵ ویا ۵ مایکروگرام فی میلی لیتر سترپتومایسین (5 IU/ml) می‌روید (۱۶).

تفاوت‌های جینومی میان سترن‌های مختلف بروسلا به شمول سترن‌های واکسین زمینه را برای شناسایی بهتر آن‌ها توسط آزمایشات مالیکولی فراهم ساخته است، لذا سترن‌های واکسین S19، Rev-1 و RB51 با استفاده از روش‌های ویژه PCR شناسایی و تفکیک شده می‌توانند (۱٦). با در نظر گرفتن عدم موجودیت OPS در سترن RB51، Vemulapalli و همکاران (۳۹) میتودی را دریافت نمودند که با استفاده از PCR تمام انواع و سترن‌های بروسلا را از سترن RB51 تفکیک نموده می‌تواند. بعداً Lopez-Goni و همکاران (۴۰) یک آزمایش PCR مرکب (Multiplex PCR assay) را انکشاف دادند که در یک مرحله، تمام سترن‌های انواع مختلف بروسلا را به شمول آن‌های‌که در پستان‌داران دریایی یافت می‌شوند، و سترن‌های S19، RB51 و Rev-1 با منشأ جغرافیایی آن‌ها تفریق و شناسایی کند. روش دیگری که معمولاً جهت تفکیک سترن‌های واکسین از سترن‌های محلی استفاده می‌گردد، PCR-RFLP است (۷).

دورنمای آینده‌ی واکسین‌های بروسلوز

در حال حاضر پروژه‌های مختلف علمی در جریان است تا یک واکسین جدید مؤثر و مصوون بروسلوز را برای حیوانات و انسان‌ها تولید نماید. برای این منظور، یک فراخون بین المللی وجود دارد که برای اولین واکسین تهیه شده‌ی دارای هم‌چو معیارات جایزه داده شود (٦). (برای جزئیات در این مورد به لینک زیر مراجعه گردد: https://brucellosisvaccine.org/). در این زمینه توجه جدی به واکسینی است که در مناطق اندمیک بروسلوز بیشترین مؤثریت را داشته باشد، زیرا در گذشته تمرکز جدی بالای تهیه واکسین و انکشاف ابزارهای جدید تشخیصی برای حل مشکل در مناطق دارای میزان بروز پائین برسلوز بود (معمولاً در کشورهای ثروتمند). تلاش‌های متذکره سبب انکشاف مفهوم DIVA (distinguishing between infected and vaccinated animals) در بخش تهیه‌ی واکسین بروسلوز شد. در هم‌چو واکسین‌ها، یک انتی‌جن ایمیونوجنیک از واکسین حذف می‌شود تا انتی‌بادی‌های به‌وجود آمده از عفونت طبیعی و واکسیناسیون تفکیک گردند. اما، این کار مؤثریت واکسین را نیز کاهش می‌دهد، لذا هم‌چو واکسین‌ها صرف در کشورهای دارای میزان پائین بروسلوز (مثلاً کشورهای ثروتمند) مؤثر بوده می‌تواند. برای رفع هم‌چو نواقص در واکسین‌های بروسلوز و بقای قدرت DIVA در آن‌ها، بهتر است تا یک پروتین ایمیونوجنیک غیرمرتبط با پروتین‌های بروسلا، در سترن‌های واکسین علاوه شود تا آن شکل از جواب‌دهی قابل دریافت سیرولوژیکی را تولید نماید که در حیوانات مبتلا به بروسلوز دیده نمی‌شود. این رویکرد وسیعاً در بخش واکسین‌های ویروسی علمی گردیده است و اخیراً در واکسین S19 نیز توسط کمپنی مورینو (Moreno) در کشور کاستاریکا به‌کار رفته است (٦). باوجودی‌که امیدواری‌ها برای تولید هم‌چو واکسین‌ها در آینده نزدیک وجود دارد، اما در کل عرضه‌ی این واکسین‌ها به شکل تجارتی بسیار وقت‌گیر و پرهزینه خواهد بود.

نتیجه‌گیری

باوجود تلاش‌های دوام‌دار و گسترده‌ی متخصصان بخش وترنری و صحت عامه، بروسلوز هنوز هم یک چالش جدی صحی و اقتصادی در اکثر کشورهای جهان به‌ویژه کشورهای فقیر به شمار می‌رود.

یکی از ابزارهای عمده‌ی کنترلی بروسلوز به‌ویژه در کشورهای اندمیک را تطبیق واکسین در جمعیت‌های حیوانی تشکیل می‌دهد، اما تطبیق واکسین‌های معمول در برابر بروسلوز با چالش‌های مختلف همراه بوده و اکثراً سبب عفونت‌های کلینیکی در حیوانات و انسان‌ها و مداخله در تفکیک نتایج آزمایشات سیرولوژیکی می‌گردند. روی این ملحوظ تطبیق واکسین‌های مورد نظر باید به اساس سفارش کمپنی سازنده اجرا شوند و بهتر خواهد بود تا کمپنی‌های بزرگ واکسین‌سازی، واکسین‌های بیشتر مؤثر و مصوون را برای تطبیق در جمعیت‌های حساس حیوانی و انسان‌ها تولید نمایند.

منابع

(1) Adetunji SA, Ramirez G, Foster MJ, Arenas-Gamboa AM. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of osteoarticular brucellosis *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(1), e0007112.

(2) Dadara M, Shahalia Y, Whatmore MA, Human brucellosis caused by raw dairy products: A review on the occurrence, major risk factors and prevention *International Journal of Food Microbiology*. 2019; 292, pp. 39-47.

(3) Mandal SS, Duncombe L, Ganesh NV, Sarkar S, Howells L, Hogarth JP, Bundle RD and McGiven J. Novel Solutions for Vaccines and Diagnostics To Combat Brucellosis, *ACS Cent. Sci.* 2017; 3, pp. 224-231.

(4) Seleem MN, Stephen M. and Sriranganathan N. Brucellosis: A re-emerging zoonosis, *Vet. Microbiol.* 2010; 140, pp. 392-398.

(5) WHO/CDS/EPR/2006. *Brucellosis in humans and animals*, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, I. Corbel, M.J. II. World Health Organization. III. Food and Agriculture Organization of the United Nations. IV. World Organization for Animal Health. 2006. ISBN 92 4 1547138.

(6) O'Callaghan D. Human brucellosis: recent advances and future challenges, *Infectious Diseases of Poverty*. 2020; 9, p. 101.

(7) Samadi A, Ababneh MMK, Giadinis ND and Lafi SQ. Ovine and Caprine Brucellosis (*Brucella melitensis*) in Aborted Animals in Jordanian Sheep and Goat Flocks, *Veterinary Medicine International*. 2010; pp. 1-7, doi:10.4061/2010/458695.

(8) Holt RH, Mahmoud M Eltholth, Yamen M Hegazy, Wael F El-Tras, Ahmed A Tayel and Javier Guitian . *Brucella* spp. infection in large ruminants in an endemic area of Egypt: cross-sectional study investigating seroprevalence, risk factors and livestock owner's knowledge, attitudes and practices (KAPs), *BMC Public Health.* 2011; 11, p. 341.

(9) Cárdenas L, Awada L, Tizzani P, Cáceres P, Casa J. Characterization and evolution of countries affected by bovine brucellosis (1996–2014), *Transbound Emerg Dis*. 2019; 66, pp. 1280-1290.

(10) Sriranganathan N, Seleem MN, Olsen SC, et al. *Genome mapping and genomics in animal-associated microbes. Brucella*, Springer (Chapter 1). 2009; pp. 2-8.

(11) Liu K, Yang Z, Liang W, Guo T, Long Y and Shao Z. Effect of climatic factors on the seasonal fluctuation of human brucellosis in Yulin, northern China, *BMC Public Health.* 2020; 20, p.506.

(12) FAO. *Guidelines for coordinated human and animal brucellosis surveillance*, FAO animal production and health paper 156. 2002; ISSN: 0254-6019.

(13) Lalsiamthara J and Lee JH. Development and trial of vaccines against Brucella, *J Vet Sci*; 2017; 18(S1), pp. 281-290.

(14) Ibironke AA and Fasian FO. Evaluation of problems and possible solution linked to the surveillance and control of bovine brucellosis in sub –Saharan Africa, with special emphasis on Nigeria, *Veterinaria Italiana*. 2008; 44(3), pp. 549-556.

(15) CFSPH. *Brucellosis*, The center for food security & public health Iowa State University, 2007; Last modified: July 19, 2009, pp. 1-13.
(16) OIE. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees)*, Volume 2, Sixth Edition, Office International des Epizooties, Paris, chapters 2.4.3., 2.7.2. and 2.7.9. 2008.
(17) Samadi A, Ababneh MMK, Giadinis ND and Lafi SQ. Ovine and caprine brucellosis (*Brucella melitensis*), *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*. 2010; 5(42), pp. 1-14.
(18) Pappas G,Akritidis N, Bosilkovski M and Tsianos E. Brucellosis, *Engl. J. Med.* 2005; 352, pp. 2325-2336.
(19) Bagheri Nejad R, Krecek RC, Khalaf OH, Hailat N, Arenas-Gamboa AM. Brucellosis in the Middle East: Current situation and a pathway forward. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(5), e0008071.
(20) IDES. *Bioterrorism Manual, Brucellosis*, Infectious Disease Epidemiology Section, State of Louisiana Office of Public Health- Infectious Disease Epidemiology Section. 2005, pp. 1- 27.
(21) Mantur GB, Mallanna S. Mulimani et al.Bacteremia is as unpredictable as clinical manifestations in human brucellosis, *International Journal of Infectious Diseases*. 2008; 12, 303-307.
(22) CFSPH. *Brucellosis in Marine Mammals*, The center for food security & public health ,Iowa State University, Last modified: May 2018, pp. 1-11.
(23) Akbarian Z, Ziay G, Schauwers W, Noormal B, Saeed I, Qanee AH, et al. Brucellosis and Coxiella burnetii Infection in Householders and Their Animals in Secure Villages in Herat Province, Afghanistan: A Cross-Sectional Study. *PLoS Negl Trop Di*s 2015; 9(10), e0004112. doi:10.1371/journal. pntd.0004112.
(24) Piroozi B, Moradi G, Hossein Safari H, et al. Incidence, Mortality, and Burden of Human Brucellosis and Its Geographical Distribution in Iran during 2009-2015, *Iran J Public Health*, 2019; 48(1), pp. 20-27.
(25) Corbel JM. Brucellosis: an Overview, 1st International Conference on Emerging Zoonoses Jerusalem, Israel, *Emerging Infectious Diseases*.1997; 3(2), pp. 213-221.
(26) Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis, *Lancet Infect Dis.* 2006*;* 6, pp. 91-99.
(27) Aronson EN.Infections Associated with War: the American Forces Experience in Iraq and Afghanistan, *Clinical Microbiology Newsletter* 2008; 30(18), pp. 135-140.
(28) FAO. *Emergency assistance for the prevention and detection of priority livestock infectious diseases with reproductive failure and abortion*, Phase I and Phase II, OSRO/AFG/005/RDF and OSRO/AFG/104/RDF, FAO-ERCU-Afghanistan, May, 2012.
(29) Samadi A, Najib N, Abi, AJ et al. Prevalence and Pathological features of ovine lungworm infection in slaughtered animals in Nangarhar province of Afghanistan. *Comparative Clinical Pathology*, 2019; 28(6), pp.1667-1673.
(30) NSIA. *Estimated population of Afghanistan 2021-22*. National Statistics and Information Authority of Afghanistan, 2021.

(31) Schurig GG, Sriranganathan N, Corbel JM. Brucellosis vaccines: past, present and future, *Veterinary Microbiology*. 2002; 90, pp. 479-496.
(32) Minas A. Control and eradication of brucellosis in small ruminants, *Small Ruminant Research.* 2006; 62, pp. 101-107.
(33) Bardenstein S, Mandelboim M, Ficht, AT, Baum, M and Banai M. Identification of the *Brucella melitensis* Vaccine Strain Rev.1 in Animals and Humans in Israel by PCR Analysis of the PstI Site Polymorphism of Its omp2 Gene, *Journal of Clinical Microbiology*. 2002; 40 (4), 1475-1480.
(34) Kojouri GA and Gholami M. Post vaccination follow-up of *Brucella melitensis* in blood stream of sheep by PCR assay, *Comp Clin Pathol*. 2009; 18, pp. 439-442.
(35) Pishva E and Salehi M. First Report of Isolation of *Brucella melitensis*, Vaccine Strain Rev.1 as a Source of Cattle Infection in Iran, *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*. 2008; 19(1), pp. 19-23.
(36) Wallach JC, Ferrero MC, Delpino MV, Fossati CA, Bald PC. Occupational infection due to *Brucella abortus* S19 among workers involved in vaccine production in Argentina, *Clinical Microbiology and Infection*. 2008; 14(8), pp. 805-807.
(37) Osman AEF, Hassan AN, Ali AE, Abdoel TH, Smits HL. *Brucella melitensis* Biovar 1 and *Brucella abortus* S19 Vaccine Strain Infections in Milkers Working at Cattle Farms in the Khartoum Area, Sudan. *PLOS ONE* 2015; 10(5), e0123374.
(38) Longo M, Mallardo, K, Montagnaro S, et al. Shedding of *Brucella abortus* rough mutant strain RB51 in milk of water buffalo (*Bubalus bubalis*), *Preventive Veterinary Medicine.* 2009; 90, pp. 113-118.
(39) Vemulapalli R, John R Mcquiston, Gerhardt G. Schurig, Nammalwar Sriranganathan, Halling MS and Boyle MS. Identification of an IS711 Element Interrupting the wboA Gene of Brucella abortus Vaccine Strain RB51 and a PCR Assay To Distinguish Strain RB51 from Other *Brucella* Species and Strains, *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 1999; 6(5), pp.760-764 .
(40) Lopez-Goni ID, García-Yoldi CM, Marín MJ et al. Evaluation of a Multiplex PCR Assay (Bruce-ladder) for Molecular Typing of All *Brucella* Species, Including the Vaccine Strains, *Journal of Clinical Microbiology*. 2008; 46(10), pp. 3484-3487.