



نقد برنامه کشوری مبارزه با بیماری های انگلی

بهناز نوروزی^۱، کامران شریفی^۲

۱- رزیدنت بیماریهای داخلی دامهای بزرگ، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد

۲- دانشیار گروه آموزشی علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد

چکیده

سیاست جاری مبارزه با بیماریهای کرمی نشخوارکنندگان در گرو آن است که تمامی دامهای یک گله دوز دارویی مناسب را در زمانهای خاص به صورت منظم دریافت کنند. این سیاست بعد از مدتی احتمال بروز مقاومت انگلهای کرمی به داروهای ضد انگل را بالا می برد. با توجه به این که روند بروز مقاومت به دارو در میان کرم ها سریع تر از کشف و تولید داروهای جدید شکل می گیرد، به نظر می رسد که در درازمدت درمان جمعی گله های گوسفند و بز با داروهای ضد کرم ما را خلع سلاح خواهد کرد. در این مقاله سیاست جاری کشور در مبارزه با انگل های کرمی نقد و سیاست جایگزین که درمان انتخابی دام های با آلودگی سنگین است معرفی می گردد.

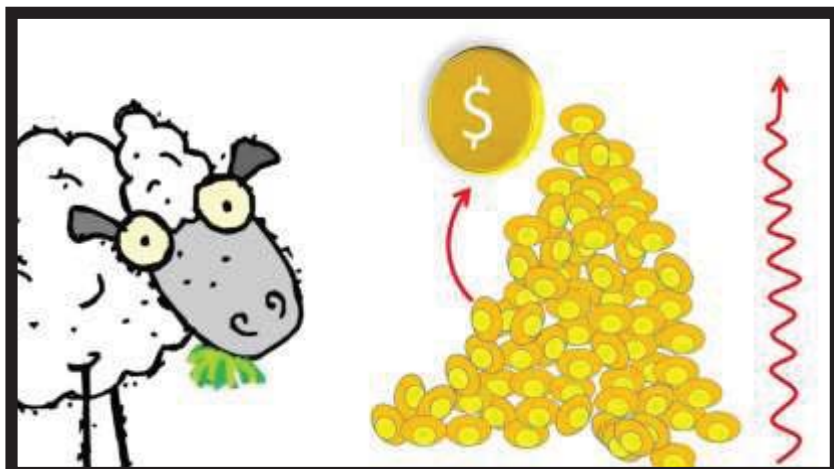
واژه های کلیدی: بیماری انگلی کرمی - مقاومت دارویی - نشخوارکنندگان کوچک - refugia.

مقدمه

بیماری های انگلی همانند بیماری های مختلف به سهم خود از تولید می کاهند و خسارات آنها به رغم ظاهر عمدتاً ملایم آنها سنگین است. در مطالعه ای در سال ۱۹۷۴ در کشور کانادا خسارت اتلاف انرژی ناشی از تب به میزان ۳ درجه فارنهایت در سه روز در یک چهارم جمعیت ۱۲ میلیونی گاو موجود در یک سال آن کشور برابر ۱۱۸۱۲ تن غلات برآورد شده بود (۱). هر سال وزن قابل توجهی از خوراک دام به صورت تخم انگل از دام های مبتلا به بیماری های انگلی دفع می شود (تصویر ۱) (۱) تاکنون اساس مبارزه با بیماری های انگلی بر این بوده که تمامی دام های گله باید درمان شوند و غفلت از درمان یک یا دو راس دام منبع گسترش دوباره آلودگی در سطح گله خواهد شد (۲). چنین سیاستی در سطح گسترده در دهه ۱۳۶۰ و احتمالاً ۱۳۷۰ از سوی سازمان دامپزشکی در سطح کشور اجرا و پیگیری می شد (۳). از سوی دیگر دامدار نیز برای جلوگیری از اتلاف وقت و کاهش هزینه به صورت خودسرانه اقدام به مصرف داروهای ضد انگل می کند. در مجموع تمامی این سیاست ها به نوبه خود سبب ایجاد درجاتی از مقاومت دارویی شده که نشانه آن ایجاد سویه های جدیدی از انگل ها است که دارای ژن های مقاومت هستند و احتمال بروز مقاومت دارویی را بالا می برد (۳). دانشگاه گلاسکو بودجه ای سه میلیون یورویی جهت بررسی تغییرات ژن (های) مقاومت در دو انگل همونکوس^۱ و تلادرساژیا^۲ اختصاص داده است که نشان از اهمیت موضوع دارد (۴). لذا تجدید نظر در سیاست های جاری مبارزه با انگل های کرمی ضروری است.

^۱Haemonchus contortus

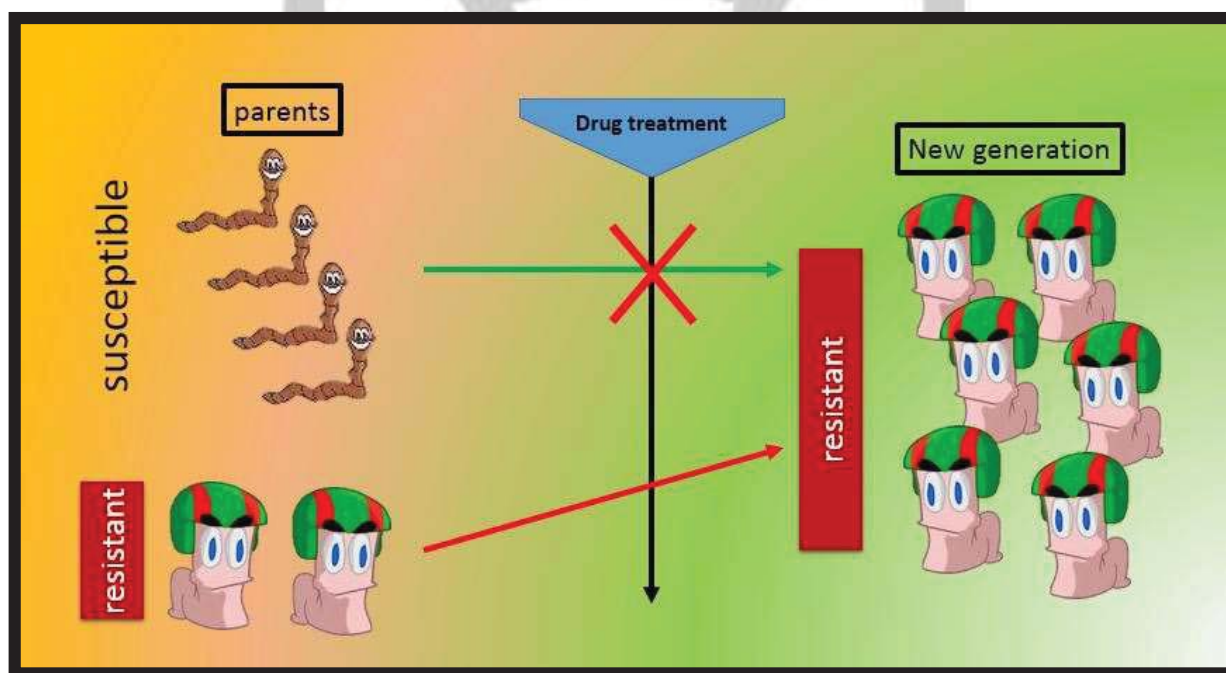
^۲ Teladorsagia circumcincta



تصویر ۱- نمایی از تاثیری که
دفع تخم انگل می تواند در
طی یک سال داشته باشد

وضعیت موجود در کشور

عمدتاً داروهای ضد انگل در کشور ما به طور منظم و بدون ارزیابی اثر بخشی در نشخوارکنندگان کوچک مصرف می شوند. در بسیاری از نقاط مختلف دنیا بر اساس ارزیابی های متعددی که بر روی دسته های مختلف دارویی انجام داده اند تا حدودی وضعیت مقاومت دارویی کم و بیش مشخص است (۵،۸). اما براساس تجربیات شخصی نگارندگان در فقدان نظارت و کنترل کافی بر نحوه مصرف دارو و



تصویر ۲- نحوه انتخاب طبیعی در جهت گسترش مقاومت به داروهای ضد انگل

ارزیابی کارایی داروها قبل و پس از درمان، احتمال شکل گیری جمعیت های انگلی مقاوم به داروهای موجود بالا می رود (تصویر ۲).



برای ارزیابی وجود مقاومت علیه کلیه داروهای ضد انگل آزمون های استاندارد کنترل اثر بخشی^۳ مبنی بر شمارش کرم و شمارش تخم در مدفوع وجود دارد که هر یک با محدودیت های عملی خود روبه رو است. از جمله لزوم ذبح دام برای روش اول و شمارش تخم کرم قبل و بعد از تجویز دارو در روش دوم! (۷).

مقاومت انگل به دارو یک پدیده وراثتی است و زمانی خود را نشان می دهد که ژن یا ژن های مقاومت در ۲۵٪ جمعیت پراکنده شده باشد (۹). در صورت غلبه جمعیت مقاوم ممکن است با انجام درمان متداول در یک گله دیگر پاسخ به درمان دیده نشود (۱۰). میزان پراکندگی ژن (های) مقاومت در بین جمعیت دامی تحت تاثیر بسیاری از فاکتورهاست و بررسی میزان شیوع ژن (های) مقاومت در مبارزه با بیماری های انگلی بسیار مهم است.

ژنتیک و زیست شناسی انگل

به دلیل تنوع ژنتیکی، تمام انگل ها به یک شکل به درمان دارویی پاسخ نمی دهند. این تنوع ژنتیکی با اندازه جمعیت و سرعت بالای تولیدمثل انگل در ارتباط است. به احتمال زیاد الل^۴ های مقاومت قبل از مواجهه با داروها در مقدار کم، در جمعیت انگل های مختلف حضور دارند. هنگامی که جمعیت انگل ها در فشار ناشی از درمان دارویی قرار می گیرند سبب رو شدن خصوصیت نهفته ژن (ها) می شود. احتمالاً این موضوع معادل اصطلاح antigenic drift در ویروسهاست. نحوه توارث مقاومت در بین جمعیت های انگلی به درستی شناخته نشده است. برخی از خصوصیات انگل مثل سیر تکاملی مستقیم و تولید مثل بالا نیز در کنار ژن (های) مقاومت به غلبه هر چه بیشتر گونه های مقاوم کمک می کند (۷). پس باید سیاست درمانی به گونه ای اعمال شود تا علاوه بر مقابله با کرم ها با ژن (های) مقاومت نیز مقابله کنیم.

علل گسترش مقاومت دارویی در بین جمعیت های انگلی

الف) دفعات درمان: از لحاظ اپیدمیولوژی، بر اساس درمان های استراتژیک، زمان های خطر ساز برای دام ها پیش بینی می شود و به طور منظم درمان ضد انگلی صورت می گیرد. در درمان تاکتیکی بسته به شرایط متغیر محیطی مثل خشکسالی یا بارندگی بی موقع یا زمستان بسیار ملایم علاوه بر درمان استراتژیک، درمان تاکتیکی هم اجرا می شود. در گله هایی که به صورت منظم درمان دارویی را در کل گله انجام می دهند، وجود احتمال بروز مقاومت را نمی توان نادیده گرفت (۱۰) زیرا پس از مدتی کارایی دارو از بین می رود.

ب) کنترل جمعیت انگلی با یک دسته دارویی: آن چه که به وفور در توصیه های درمانی دیده می شود استفاده مکرر از یک دسته دارویی است که نمود بالینی آن ایجاد مقاومت علیه تمام اعضای آن دسته دارویی خاص می باشد (۱۰).

پ) کاهش دوز داروی ضد انگل: کاهش دوز دارو یک فاکتور بسیار مهم در گسترش مقاومت است. اشتباه در محاسبه دوز دارو (کمتر از مرز درمانی^۵) ممکن است به بقای کرم های مقاوم هتروزیگوت کمک کند (۷). در شیوه درمان جمعی همواره تجویز دارو باید بر اساس وزن دقیق دام یا بر اساس سنگین ترین عضو گله باشد (۱۱). همچنین باید دوز داروها در بز نسبت به گوسفند ۱/۵ تا ۲ برابر باشد (۷).

^۳ Controlled efficacy test

^۴ Allele

^۵ Therapeutic margin

ت) درمان گروهی: یکی از اساسی‌ترین اشکالاتی است که مورد هدف ماست انجام درمان دارویی در کل گله است. برخلاف تصور رایج درمان نکردن گروهی از جمعیت گله که دارای آلودگی انگلی اندکی هستند، ضرورتاً سبب اختلال در روند درمانی نمی‌شود. بر اساس مدل‌سازی‌های کامپیوتری زمانی که ۲۰ درصد گله درمانی دریافت نکرده‌اند گسترش مقاومت به دارو به تاخیر افتاده است (۱۰).

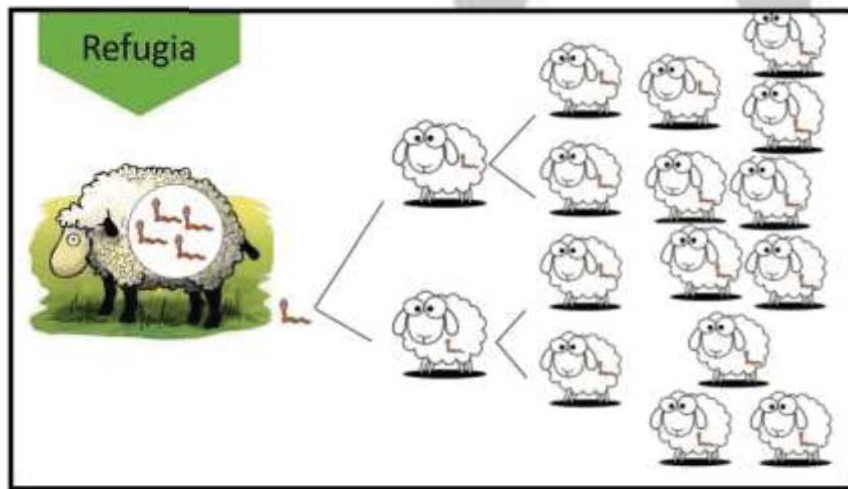
ممانعت از شکل‌گیری یا گسترش مقاومت دارویی در جمعیت‌های انگلی

برای دستیابی به نتایج مفید در برابر معضل بیماری‌های انگلی نیاز است تا خصوصیت جمعیت‌های انگلی و پاسخ‌هایی که میزبان در برابر حضور انگل نشان می‌دهد دقیقاً مورد توجه قرار گیرد.

۱- خصوصیات جمعیت‌های انگلی

در برنامه‌های کنترلی برای ایجاد تعامل بین انگل و سیستم ایمنی میزبان باید توجه به جمعیتی از انگل که در آن‌ها ژن‌های (های) مقاومت ایجاد نشده معطوف شود. در اینجا نیاز است refugia تعریف شود. مفهوم زیست‌شناختی refugia (پناهنده) به آن دسته از جمعیتی اطلاق می‌شود که تحت تاثیر عواملی خارج از تعامل موجود زنده با محیط طبیعی قرار نگرفته‌اند. انگل‌هایی به عنوان پناهنده شناخته می‌شوند که در معرض درمان دارویی قرار نگرفته، مخزنی از ژن‌های (های) حساس به ضدانگل‌ها را دربردارند و اگر بتوانیم آنها را حفظ کنیم، از فراوانی ژن‌های (های) مقاومت کاسته می‌شود (۳).

انگل‌هایی که در حال گذراندن سیر تکاملی خود در درون بدن میزبان و یا مراحل زندگی آزاد انگل در مرتع هستند (تصویر ۳)، نقش جمعیت refugia را دارند. وجود این دو دسته جمعیت این مزیت را دارد که می‌توانند با ورود ژن‌های (های) حساسیت به دارو به کل جمعیت انگل‌ها، فراوانی کل ژن‌های (های) مقاومت را در سطح پایینی نگه دارند و این روند را در نسل‌های بعدی نیز تداوم بخشند (۱۱).



تصویر ۳- مفهوم شماتیک refugia و انتشار آهسته انگل در گله تا قبل از بروز علائم بالینی

محیط و مدیریت دو عامل مهمی هستند که می‌توانند به راحتی مراحل زندگی آزاد انگل در محیط و به تبع بقای refugia را تحت تاثیر قرار دهند. آب و هوای یک منطقه بسیار بر تغییرات موجود در پراکندگی refugia موثر است (۱۲). در ضمن برنامه‌های مدیریتی باید به صورتی اعمال شوند تا با حفظ تعداد اندکی از انگل در محیط درجاتی از ایمنی موثر در برابر برخی از گونه‌های انگلی در میزبان (به خصوص در حیوانات جوان) ایجاد شود (۱۱).

۲- نقش سیستم ایمنی میزبان در مقابله با انگل

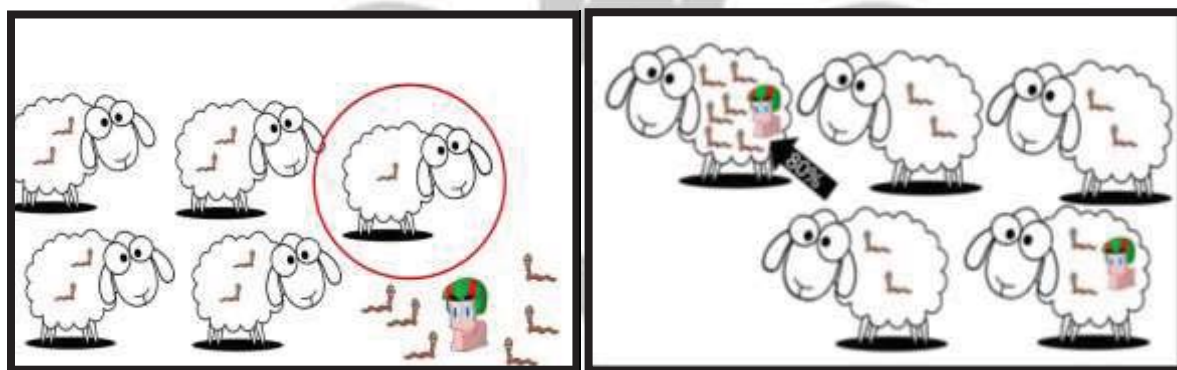
ایمنی میزبان به توانایی یک حیوان برای بهبود از یک آلودگی انگلی، و محدود کردن شدت آلودگی به واسطه سیستم ایمنی اتلاق می‌شود. مواجهه دام با تعداد اندکی انگل سبب می‌شود تا پاسخ‌های سیستم ایمنی میزبان ارتقا یافته و سطوح مطلوبی از ایمنی ایجاد شود (۱۱، ۱۳، ۱۴).

۳- راهکار در برابر ایجاد تاخیر در آغاز یا در حین گسترش مقاومت چیست؟

۳-۱- به روز کردن روش‌های قدیمی

از گذشته تاکنون برای به حداکثر رساندن تولید حیوان درمان ضدانگلی به صورت وسیع استفاده می‌شود. در حالی که امروزه به کارگیری این سیاست در عمده‌ی کشورهای پرورش دهنده‌ی گوسفند و بز سبب شیوع مقاومت نماتودها به چند دسته دارویی مختلف شده است (۱۵).

در ابتدا باید از درمان دست جمعی حیوانات دست کشید. ۸۰ درصد آلودگی موجود در جمعیت دامی تنها در ۲۰ تا ۳۰ درصد اعضای گله است (تصویر ۴) و همین درصد اندک عامل اصلی آلودگی محیط و سایر حیوانات هستند. کافی است حیواناتی که منبع اصلی آلودگی هستند شناسایی شوند و تنها آن‌ها را درمان کنیم و از این طریق علاوه بر کنترل بیماری انگلی، با کاهش تعداد درمان‌ها در سطح گله و همچنین کاهش هزینه اقتصادی از بروز مقاومت دارویی نیز جلوگیری کنیم (تصویر ۵).



تصویر ۵- شناسایی منابع آلودگی و درمان آن‌ها و در اقلیت قراردادن کرم‌های با ژن(های)مقاومت

تصویر ۴- ۸۰ درصد آلودگی موجود در جمعیت دامی تنها در ۲۰ تا ۳۰ درصد اعضای گله است

قبل از شروع به اجرای برنامه‌های کنترل باید بدانیم آیا در گله انگل‌های مقاوم به دارو حضور دارند یا نه؟ و در صورت تایید حضور، به کدام داروها مقاوم هستند؟ برای دانستن این مطلب دو راهکار کاربردی پیشنهاد شده است: ۱- انجام آزمایش کاهش شمارش تخم مدفوع (FECRT^۶) و یا ۲- بررسی تکوین آزمایشگاهی لارو (LDA^۷). پس از ارزیابی اولیه شرایط موجود، برای مشخص کردن منابع اصلی آلودگی می‌توان از آزمایش شمارش تخم مدفوع استفاده کرد اما به دلیل زمان بر بودن این روش برای تمامی حیوانات باید با تعدادی از کلیدهای درمانگاهی، غربالگری اولیه انجام گیرد.

^۶ Fecal egg count reduction test

^۷ *In vitro* larval development assay

برای شناسایی اولیه، در آفریقای جنوبی یکی از راهکارهایی که در انگل‌های خونخوار بویژه همونکوس پیشنهاد شده، استفاده از سیستم FAMACHA^۸ است. با استفاده از این سیستم علاوه بر شناسایی آلودگی، نیازی به انجام FEC^۹ قبل از شروع درمان نیست و ارزیابی مقاومت به دارو در ۴ دسته دارویی موجود را نیز می‌توان با این سیستم درجه‌بندی تسهیل کرد. بر اساس رنگ مخاط پلک پایین، حیواناتی که به دلیل آلودگی به همونکوس دچار کم‌خونی هستند پس از مقایسه رنگ مخاط پلک با یک کارت استاندارد الگوی رنگ مخاط، شناسایی و از لحاظ سطح کم‌خونی طبقه‌بندی می‌شوند (۱۵-۱۷). به کارگیری این روش سبب می‌شود انگل‌های موجود در بدن تعداد زیادی از اعضای گله که تحت تاثیر درمان دارویی قرار نگرفته‌اند، به عنوان منبع refugia عمل کنند و از این طریق مخزنی از ژن(های) حساس به دارو را در گله فراهم می‌کنند، از شکل‌گیری مقاومت به دارو در گله جلوگیری می‌شود یا در صورت وجود ژن(های) مقاومت در گله سبب رقیق شدن آن‌ها می‌شوند.

این سیستم فقط برای شناسایی آلودگی به همونکوس است و نباید برای سایر آلودگی‌های انگلی به کار رود. سهم ایجاد بیماری توسط این انگل در مناطق گرم ناچیز است. اما باید در نظر داشت اگر گله‌های زیادی برای نوشیدن آب دور منابع محدود آب تجمع یابند در همان منطقه احتمال آلودگی سنگینی وجود دارد و در صورت سوء تغذیه نیز در برابر تعداد کرم کمتری حیوان از پای در می‌آید (تصویر ۶).



تصویر ۶- بروز مقاومت علیه داروهای ضد انگلی در اطراف منابع محدود آب به دلیل مصرف بیشتر داروهای ضد انگل در برابر بار سنگین آلودگی، بیشتر است (نزدیک روستای عباس آباد- ۱۴۰ کیلومتری شرق شاهرود)

احتمال درگیری همزمان با سایر عوامل انگلی نیز وجود دارد پس انجام FEC دوره‌ای ضروری و در کنار فاماچا برای افزایش دقت کار (۱۵) توصیه شده است. علاوه بر توجه به رنگ مخاطات چشم (همونکوس و کپلک‌ها^{۱۰}) به سایر علائم بالینی مثل وضعیت بدنی (درگیری با تمامی انگل‌ها)، وجود اسهال (تریکواسترونژیلوس و تلادورسازیا)، ترشحات بینی (استروس اوویس^{۱۱}) و حضور بطری زیر فک

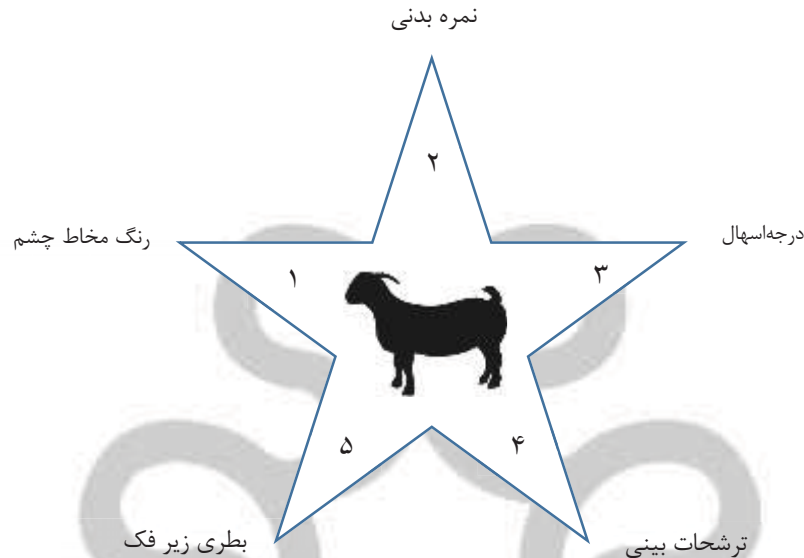
^۸ FAffa MAlAn CHArt

^۹ Fecal egg count test

^{۱۰} Liver fuke

^{۱۱} oestrus ovis

(همونکوس و کپلک‌ها) توجه شود (تصویر ۷). برای مواجهه با سایر بیماری‌های انگلی مثل تریکواسترونزیلوس توصیه شده است که باید علاوه بر انجام FEC، دام‌های درگیر را بر اساس علائم ذکر شده مثل نمره بدنی و وزن، درجه اسهال (Dag scores) و ... به صورت اولیه شناسایی، و بر اساس ضرورت، برای درمان دام‌های بیمار اقدام کنیم (۶).



تصویر ۷- سایر پارامترهایی که باید در ارزیابی بالینی حیوانات بیمار مد نظر قرار دهیم.

نتیجه

مقاومت به داروهای ضد انگلی یک تهدید جدی در صنعت پرورش گوسفند و گاو است و باید با حفظ انگل‌های حساس به داروهای موجود سرعت ایجاد یا گسترش مقاومت دارویی را کنترل نمود. برای رسیدن به این هدف باید با درمان هدفمند گله‌ها و کمک به ارتقا سیستم ایمنی حیوان میزان مصرف دارو را کاهش داد (۱۱).

فراهم نمودن تمامی این شرایط در کنار هم به تنهایی توسط یک نفر (دامدار یا دامپزشک) امکان‌پذیر نباشد و نیازمند مرکز یا مراکز هستیم که مانند یک اتاق فکر به صورت اختصاصی روی کنترل انگل‌های نشخوارکنندگان کوچک کار کنند. هم‌اینک مرکز ACSRPC^{۱۲} در ایالات متحده این وظیفه را برعهده دارد.

منابع

1. Afsharpad k. veterinary and future food of iranian people. In: Norouzi i, Dehghan mm, Farrokhtekin s, editors. the 11th iranian veterinary congress; Tehran: veterinary drug producer; 1378.
2. Radostits oM, C.C. G, Hinchcliff KW, Constable PD. Veterinary medicine. 10 ed: ELSEVIER; 2006. 2162 p.
3. P.smith B. Large Animal Internal Medicine. 4 ed: MOSBY ELSEVIER; 2009. 1-1872 p.
4. Anonymous. 3 million grant to tackle anthelmintic resistance. Veterinary Record. 2015;176(4):82.
5. McCoy MA, Dawson LER, Carson AF, Edgar HWJ. Parasite Control in Farm Animals – Present and Future. Agricultural Research Institute for Northern Ireland, september 2005. Report No.
6. Peregrine A, Shakya K, Avula J, Fernandez S. Handbook for the Control of Internal Parasites of Sheep. University of Guelph 2010. 56 p.
7. Graef JD, Claerebout E, Geldhof P. Anthelmintic resistance of gastrointestinal cattle nematodes. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift. 2013(82):113-23.

^{۱۲} American Consortium for Small Ruminant Parasite Control



8. Geerts S, Brandt J, Kumar V, Biesemans L. Suspected resistance of *Ostertagia ostertagi* in cattle to levamisole. *Vet Parasitol.* 1987;23:77-82.
9. Anderson T, Blouin M, Beech R. Population biology of parasitic nematodes: Applications of genetic markers. *Adv Parasitol.* 1998;41:219-83.
10. Shalaby HA. Anthelmintics Resistance; How to Overcome it? *Iranian J Parasitol.* 2013;8:18-32.
11. Kenyon F, Greer AW, Coles GC, Cringoli G, Papadopoulos E, Cabaret J, et al. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Vet Parasitol.* 2009(15):1-9.
12. Barnes EH, Dobson RJ, Donald AD, Waller PJ. Predicting populations of *Trichostrongylus colubriformis* infective larvae on pasture from meteorological data. *International Journal for Parasitology.* 1988;18(6):767-74.
13. Herd RP. Control strategies for ruminant and equine parasites to counter resistance, encystment, and ecotoxicity in the USA. *Vet Parasitol.* 1993;48(1-4):327-36.
14. McClure S. Sheep immunity to gastrointestinal nematode parasites 2000:[1-14 pp.]. Available from: www.csiro.au.
15. Kaplan RM. Update on Parasite Control in Small Ruminants University of Georgia: American Association of Bovine Practitioners; 2006 Available from: famacha@vet.uga.edu or www.scsrpc.org.
16. Waller PJ. Sustainable nematode parasite control strategies for ruminant livestock by grazing management and biological control. *Animal Feed Science and Technology.* 2006;126(3-4):277-89.
17. Abbott KA, Taylor M, Stubbings LA. sustainable worm control strategies for sheep. 3, editor. UK: SCOPS; 2009.

