مقاله تحقیقی
مجله تحقیقات دامپزشکی، ۱۳۹۲، دوره ۶۸، شماره ۳، ۲۹۵- ۲۸۷
Journal of Veterinary Research. 68,3: 287-295, 2013
Original Article
Archive of SID

ارزیابی اثربخشی واکسن‌های غیرفعال علیه اسهال ویروسی گاوان و رینوتراکئیت عفونی گاوان

افشین رئوفی [۱] آریا بدیعی [۲] فرهاد موسی‌خانی [۳] زهرا برادران سید [۱*]
۱) گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران- ایران
۲) گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج- ایران
۳) گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج- ایران

(دریافت مقاله: ۷ آذر ماه ۱۳۹۱ ، پذیرش نهایی: ۱۵ اسفند ماه ۱۳۹۱)

چکیده

زمینه مطالعه: دو بیماری اسهال ویروسی گاوان (Bovine viral diarrhea, BVD) و رینوتراکئیت عفونی گاوان (Infectious bovine rhinotracheitis, IBR)، از جمله عوامل تحمیل خسارات اقتصادی قابل توجه در صنعت دامپروری ایران می‌باشد. **هدف:** با توجه به فقدان واکسن تولید داخل، ضروری است، اثربخشی واکسن‌های تجاری وارداتی بررسی شود. **روش کار:** کارآزمایی شاهددار تصادفی شده و کور با هدف تعیین اثربخشی بالینی واکسن‌های تجاری غیرفعال ویروس اسهال ویروسی گاوان (Bovine viral diarrhea virus, BVDV) و هرپس ویروس تیپ یک گاوی (Bovine herpes virus type 1, BHV-1) درکاهش رخداد تلفات و حذف، بروز بیماری، تولید شیر و پیشگیری از تولد گوساله با عفونت پایدار صورت گرفت. دام‌ها به دو گروه تیمار (۳۴۲ راس) و کنترل (۳۵۱ راس)، به صورت تصادفی کردن نظام‌مند تخصیص یافتند، تلقیح واکسن‌های غیرفعال BVDV و BHV-1 (Intervet-Schering Plough) به دام‌های گروه تیمار صورت گرفت و در یکماه و هفت ماه بعد تکرار شد. به مدت یکسال تمام موارد بیماری، حذف، تولد گوساله‌های با عفونت پایدار و تولید شیر در دو گروه ثبت و مقایسه گردید. کلیه محاسبات آماری با نرم افزار IBM SPSS statistics 20 انجام شد. **نتایج:** در ابتدای مطالعه، سن (روز)، تعداد زایش، روزهای شیردهی، میانگین تولید شیر و سطح پادتن BVDV و BHV-1، اختلاف معنی‌دار نداشت. هم چنین در طول مدت مطالعه در هیچ یک از پارامترهای مورد بررسی اختلاف معنی‌دار بین گروه تیمار و شاهد مشاهده نگردید. با این حال برخلاف سال‌های قبل از شروع مطالعه، بیماری تنفسی به علت BHV-1 و تولد گوساله با عفونت پایدار در گله گزارش نشد. **نتیجه‌گیری نهایی:** اگرچه کارایی واکسن‌های مذکور تایید شده بود ولی اثربخشی آنها در مطالعه حاضر اثبات نشد. به منظور واکسینولوژی مبتنی برشواهد، انجام مطالعات اثربخشی در زمان واردات واکسن‌ها در کشورهای در حال توسعه توصیه می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: BVDV، BHV-1، واکسن غیرفعال، اثربخشی بالینی

مقدمه

بسیاری از مطالعات مرتبط با واکسن‌ها به علت هزینه بالای اجرای آنها، عمدتاً توسط شرکت‌های تولیدکننده صورت می‌گیرد و امکان سوگرایی انتشار، چه بسا به خاطر تعارض منافع، دور از ذهن نیست، هم چنین مشخص شده است که درصد قابل توجهی از مطالعات کارآزمایی بالینی و شاهددار، به علت مشکلات روش شناختی که در مراحل اجرای آنها وجود دارد، هیچ گاه منتشر نمی‌شوند(۷). با هدف ارتقای کیفیت اجرا و شانس انتشار مطالعات فوق در دامپزشکی، طراحی ابزار ارزیابی نقادانه مطالعات کارآزمایی با اقتباس از CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) در دستور کار قرار گرفت و در سال ۲۰۱۰ نسخه اولیه REFLECT (Reporting Guidelines For Randomized Control Trials) منتشر شد (۲۷،۲۸).

در سال‌های اخیر، توجه ویژه به واکسینولوژی مبتنی بر شواهد (Evidence-based Vaccinology) جلب شده است تا نتایج مطالعات واکسن‌ها با اعتماد بیشتری قابل تعمیم به جمعیت هدف باشد. در همین ارتباط اگرچه شرکت‌های تولید کننده واکسن، بالاخص در دامپزشکی، ملزم به انجام مطالعات توانایی (Potency) و ایمنی (Safety) هستند که به طور کلی تحت عنوان مطالعات کارایی (Efficacy) و یا مطالعات فاز I تا III پیش از اخذ پروانه (Pre-licensure) شناخته می‌شود(۵)، انواع دیگر مطالعات از جمله کارسازی/اثربخشی (Effectiveness) و یا مطالعات فاز IV و V پس از اخذ پروانه (Post-licensure) از اقبال کمتری در اجرا برخوردارند(۳۱). در حقیقت ضروری است، پس از آن که در شرایط کاملاً کنترل شده توانایی و بی خطر بودن واکسن تایید و پروانه تولید کسب شد، اثربخشی آن در شرایط هر منطقه و یا در زمان واردات به سایر کشورها با انجام مطالعات اثربخشی که همان فاز چهارم تولید و توسعه واکسن می‌باشد، بررسی شود(۱۳،۱۹). اهمیت این امر، بالاخص در کشورهای درحال توسعه که بیشتر وارد کننده واکسن هستند، نمود می‌یابد(۲). هدف از مطالعات اثربخشی که به اشکال بالینی، سرمی و یا هر دو (هم زمان) انجام می‌شود، ارزیابی واکسن در سطح گله می‌باشد که امکان کنترل شرایط به طور کامل فراهم نیست و احتمال رعایت نشدن شرایط زنجیره سرما و پوشش کامل جمعیت هدف و ... وجود دارد(۱۳،۱۷،۱۹). در

*)نویسنده مسؤول: تلفن: ۶۶۹۲۳۰۹۵-۰۲۱، نمابر: ۶۶۹۲۳۲۲۲-۰۲۱ Email: baradaran@ut.ac.ir
.ir

Archive of SID

این مرحله بر خلاف تعداد محدود دام‌های مطالعات کارایی که عمدتاً از نظر سرمی منفی و در یک بازه سنی مشخص هستند، تعداد بیشتری دام با تنوع بیشتر از نظر عیار ابتدایی سرم و گروه سنی تحت مطالعه قرار می‌گیرند (۵،۱۳،۱۷،۱۹).

دو بیماری اسهال ویروسی گاوان (Bovine viral diarrhea, BVD) و رینوتراکئیت عفونی گاوان (Infectious bovine rhinotracheitis, IBR)، از جمله عوامل تحمیل خسارات اقتصادی قابل توجه در صنعت گاو شیری و گوشتی هستند. بیش از نیم قرن از تولید نخستین واکسن‌های این دو بیماری می‌گذرد، با این حال هنوز ابهامات بسیاری در ارتباط با کارایی و اثربخشی آنها وجود دارد، اگرچه قریب به اتفاق مطالعات صورت گرفته با هدف تایید کارایی محصولات و توسط شرکت‌های تولیدکننده بوده است(۹). از جمله مسائلی که تاکنون در این ارتباط، ادله و شواهد کافی ندارند می‌توان به تأثیر تنوع سن، میانگین تولید شیر، عیار پیش از واکسیناسیون و مراحل مختلف آبستنی، در پاسخ به واکسن اشاره نمود(۲۴،۳۱). با وجود اینکه عیار مادری متعاقب مصرف آغوز، باعث اختلال در اثر واکسن می‌شود، هنوز مشخص نیست که با توجه به دوام مادام‌العمر عیار پادتن متعاقب ابتلاء به BVDV (Bovine viral diarrhea Virus)، اثربخشی واکسیناسیون چگونه است. بر خلاف اسهال ویروسی گاوان که احتمال می‌رود حضور پادتن بتواند در مقابل همان ژنوتایپ اثر حفاظتی داشته باشد، پادتن ضد BHV-1 (Bovine herpes virus-1) توانایی مشابه ندارد و پس از یکبار ابتلاء به علت پدیده نهفتگی (Latency) پاک‌سازی از ویروس میسر نخواهد شد و در صورت تحمیل استرس و یا تجویز دگزامتازون عوارض بیماری بروز می‌کند(۱).

حضور این دو بیماری در گاوداری‌های کشور از سال‌ها پیش تایید شده است و ایران در زمره مناطق اندمیک با آلودگی قابل توجه محسوب می‌گردد(۴،۸،۱۲،۲۶)، با این حال تنها در سال‌های اخیر اقدامات پراکنده برای واردات واکسن با هدف پیشگیری و یا کاهش اثرات بیماری صورت گرفته است.

در همین ارتباط مطالعه کارآزمایی شاهددار تصادفی شده و کور، ترتیب داده شد تا اثربخشی واکسن‌های غیرفعال BVDV و BHV-1 در شرایط یک گاوداری پرتولید که سابقه ابتلاء و آلودگی به هر دو ویروس را دارد، بررسی شود. نتایج اثربخشی بالینی واکسیناسیون هم زمان با واکسن‌های غیرفعال اسهال ویروسی و رینوتراکئیت عفونی گاوان در کاهش رخداد تلفات و حذف، بروز بیماری، تولید شیر و پیشگیری از تولد گوساله با عفونت پایدار (Persistent infection, PI) در ادامه به تفسیر آورده شده است.

مواد و روش کار

طرح مطالعه: مطالعه به صورت کارآزمایی شاهددار تصادفی کور (Blind Randomized Controlled Trial) انجام شد. اثربخشی واکسیناسیون در شرایط میدانی (Field Trial) در یک گاوداری شیری حومه تهران با جمعیتی حدود ۱۳۰۰ رأس گاو، تلیسه و گوساله نژاد هلشتاین مورد بررسی قرار گرفت. گله مذکور پیش از این از واکسن‌های BVDV و BHV-1 استفاده نکرده بود. پیش از آغاز طرح، با انجام آزمون الایزای آنتی بادی تانک شیر برای BVDV (Herdcheck BVDV Ab Test kit, IDEXX) و BHV-1 (Herdcheck Infectious Bovine Rinotracheitis Virus gB Ab, IDEXX)، حضور آنتی بادی ضد هر دو ویروس در گله تایید شده بود، هم چنین گله مذکور سابقه همه گیری و تلفات ناشی از IBR و سقط به سبب BVDV را داشت. مراحل مختلف مطالعه از ابتدای طراحی تا انتشار بر اساس راهنمای مطالعات کارآزمایی تصادفی CONSORT و REFLECT صورت گرفت(۲۷،۲۸).

شناسایی و حذف دام‌های با عفونت پایدار: با هدف بررسی اثر واکسیناسیون در شرایط گاوداری نیاز به حذف دام‌های با عفونت پایدار اسهال ویروسی گاوان بود که به این منظور از شیوه Spot test در جمعیت اندمیک استفاده شد(۱۴). با هدف شناسایی دام‌های PI، آزمایش RT-PCR BVDV روی تانک شیر هر بهاربند صورت گرفته بود و در صورت مثبت بودن نتیجه، نمونه خون کامل تمام دام‌های بهاربند به طور جداگانه با استفاده از کیت IDEXX HerdCheck BVDV Antigen Serum Plus Test ارزیابی و در صورت مثبت بودن، ۳ هفته بعد آزمایش تکرار شده بود. گاوهای با دو آزمایش مثبت و تمام فرزندانشان (به شرط حضور در گله)، حذف شدند. از سوی دیگر با هدف شناسایی موارد PI در دام‌های غیر شیروار با سن بالای ۳ ماه، دو بار خونگیری به فاصله سه هفته انجام و به شیوه فوق آزمایش شد تا از گله حذف شوند.

نوع و تعداد دام‌های تحت مطالعه: گاوهای شیروار و تلیسه‌های آبستن انتظار زایش (Close up)، برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. برابر اطلاعات نرم افزار گاوداری، ۷۳۳ رأس دام واجد معیارهای ورود به مطالعه شناخته شدند. دام‌هایی که دچار بیماریهای مزمن بودند به طوری که در عملکرد تولید آنها تأثیر منفی گذاشته بود و این اثر در دوره‌های قبلی مشهود بود، از مطالعه خارج شدند (۴۰ رأس). در نهایت ۶۹۳ رأس دام شامل ۶۶۹ رأس گاو و ۲۴ رأس تلیسه برای بررسی اثر واکسن لحاظ گردیدند (تصویر۱).

تخصیص تصادفی دام‌ها (Random allocation): تخصیص دام‌ها به دو گروه تیمار و کنترل، به صورت تصادفی کردن نظام‌مند (Systematic randomization) و بر اساس زوج و فرد بودن شماره بدن، صورت گرفت (تصویر۱). با هدف کنترل مخدوش کننده‌ها، اطلاعات دو گروه شامل سن (روز)، تعداد زایش، روزهای شیردهی، میانگین تولید شیر و سطح پادتن ضد BVDV (Herdcheck BVDV Ab Test kit, IDEXX) و BHV-1، (Herdcheck Infectious Bovine Rinotracheitis Virus gB Ab, IDEXX) پیش از واکسیناسیون، مورد آنالیز قرار گرفت تا

www.SID.ir

Archive of SID

اثبات شود که آیا تنها اختلاف دو گروه، مداخله واکسیناسیون می‌باشد و تمامی مخدوش کننده‌های شناخته شده، کنترل شده است یا نه. در طول مدت مطالعه، دام‌ها مطابق برنامه تولید و زایش در بهاربندهای گاوداری توزیع و جا به جا شدند. تغذیه، بهره‌مندی از خدمات دامپزشکی و نوع و منشأ اسپرم مصرفی برای دو گروه مشابه بود.

واکسیناسیون: از واکسن غیرفعال BVD Bovilis® (Intervet-Schering plough) حاوی سویه سایتوپتیک C86 و واکسن غیرفعال IBR Marker Inac Bovilis® (Intervet-Schering Plough) حاوی آنتی‌ژن غیرفعال سویه GK/D استفاده شد. در مطالعه حاضر بر اساس نظر شرکت سازنده، با توجه به شباهت عوارض ابتلاء به ویروس‌های BVDV و BHV-1، پروتکل مشابه واکسیناسیون و اثبات سازگاری تزریق همزمان، دو واکسن به طور همزمان تلقیح شدند(۳). با هدف Extensive farm management تمام دام‌ها در مراحل مختلف آبستنی به شرطی که واکسیناسیون عوارضی نداشته باشد، واکسن دریافت می‌کنند. بدین منظور کلیه دام‌هایی که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، در روز صفر، در راهروی محل واکسیناسیون آورده شدند تا تحمیل استرس برای دو گروه مشابه باشد، با این حال تنها شماره‌های زوج پس از ثبت شماره دام و دادن شماره جایگزین (به ترتیب از شماره یک به بعد)، در دو محل جداگانه، واکسینه شدند. شرایط زنجیره سرما، رساندن به دمای مناسب، هم چنین تکان دادن ویال واکسن تا یک دست شدن محتویات آن، بر اساس توصیه شرکت تولیدکننده صورت گرفت. تکرار واکسیناسیون برای دام‌های گروه تیمار، دو بار و به فاصله یک و هفت ماه از روز صفر صورت گرفت. پروتکل واکسیناسیون در دو مرحله بعدی، مشابه بار نخست بود.

بررسی اثربخشی بالینی واکسیناسیون: با هدف بررسی اثربخشی بالینی واکسیناسیون، وضعیت سلامت دام‌ها به طور روزانه توسط مسئول بیمار یابی بررسی شد. فرد مذکور، مطابق وظیفه به جستجو و گزارش دام‌های با نشانه‌های کاهش تولید شیر، بی اشتهایی، دپرسیون، مشکلات تنفسی، گوارشی، بینایی، اندام حرکتی و ... اشتغال داشت و از موضوع طرح مطلع نبود. یکی از مسئولین دامداری که دکتر دامپزشک بود، مستقیماً بر کار بیمار یاب نظارت داشت. مدت بررسی اثر واکسن یک سال از اردیبهشت ۱۳۸۹ تا اردیبهشت ۱۳۹۰ بود. شناسایی موارد PI در گوساله‌های با سن بالای سه ماه که از گاوهای مورد بررسی متولد شدند، با روشی که پیش از این اشاره شد، به مدت یک سال پس از اتمام طرح ادامه داشت. هر هفته از تمام دام‌های مورد بررسی که گزارش بیماری داشتند، پس از اخذ تاریخچه و معاینه، نمونه خون کامل در لوله حاوی EDTA برای تعیین CBC و فیبرینوژن و هم چنین نمونه خون برای استحصال سرم، اخذ می‌شد. کلیه لوله‌ها با شماره‌های افزایشی و به ترتیب از عدد یک به بعد مشخص می‌شد و شماره اصلی دام‌ها نزد صاحب دامداری محفوظ می‌ماند. شمارش سلول‌های خون با هدف تعیین وضعیت لکوسیت‌ها (از نظر حضور لکوپنی) به فرض اثر ویروس BVD و یا وجود نوتروفیلی و سلول باند و ... که می‌توانست، مشخصه بیماری عفونی و یا التهابی باشد، صورت گرفت. میزان فیبرینوژن هم با هدف جستجوی بیماری التهابی دنبال شد(۲۳).

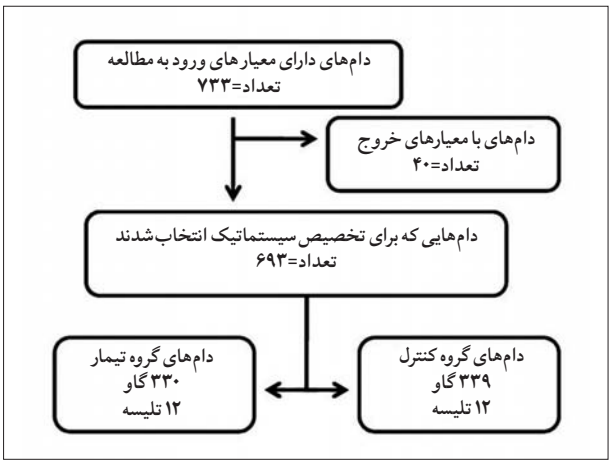
سه هفته پس از اخذ سرم، مجدداً از تمامی گاوهای بیمار، نمونه خون اخذ و با شماره جدید و در ادامه شماره‌های قبلی به آزمایشگاه ارسال می‌شد، به طوری که مشخص نباشد نمونه دوم تکرار کدام نمونه است. هدف از تکرار نمونه، بررسی تغییر عیار پادتن ضد BVDV و BHV-1 در مقایسه با عیار پادتن پیش از واکسیناسیون و هم چنین در فاصله سه هفته نمونه گیری بود. کلیه نمونه‌های سرم بار اول و دوم، پس از گذشت چند هفته، به طور همزمان در یک کیت آزمایش می‌شدند تا با حذف عوامل مخدوش‌کننده، تغییر عیار پادتن قابل قضاوت باشد. سایر بررسی‌های آزمایشگاهی بسته به مورد و با تایید متخصص بیماریهای داخلی، درخواست می‌شد.

جمع آوری اطلاعات سلامتی، تولید و تولید مثل دام‌ها: ثبت اطلاعات با هدف تعیین اثربخشی بالینی بر اساس کد کامپیوتری دام‌ها صورت گرفت. تعداد زایش، سن، اطلاعات مرتبط با تولید شیر شامل رکوردهای ثبت شده، روزهای شیردهی در ابتدا و انتهای طرح، آمار گوساله‌های متولد شده با عفونت پایدار، موارد بیماری، تلفات و حذف دام‌ها ثبت گردید. موارد بیماری، حذف و مرگ دام‌ها به دو دسته مرتبط و غیر مرتبط تقسیم شدند. به عنوان مثال حذف به دلیل سلکسیون یا افتادگی پستان در موارد غیر مرتبط تقسیم بندی شد. هدف از این تقسیم بندی بررسی اثرات احتمالی واکسیناسیون بر سیستم ایمنی در مواجهه با عامل بیماری زا بود. تلفات و یا حذف بر اساس زمان رخداد، در طی ماه‌های مطالعه، از ۱ تا ۱۲ لحاظ شد. کلیه اطلاعاتی که امکان استفاده برای آنالیز داشتند، ثبت گردید. به جز اطلاعات دام‌هایی که به دلیل معیارهای خروج، از مطالعه خارج شدند، از سایر داده‌ها برای آنالیز استفاده شد. آزمایش نمونه‌های ارسالی به آزمایشگاه، ورود و آنالیز اطلاعات به صورت کور انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: تنظیم داده‌ها توسط نرم افزار Excel و آنالیز آنها با نرم افزار IBM SPSS Statistics 20 انجام شد. شیوه تحلیل به صورت تحلیل موارد با قصد درمان (Intention to treat) انجام شد. توزیع طبیعی (نرمال) داده‌های کمی، در هر یک از زیر گروه‌های واکسن، توسط آزمون Kolmogorov Smirnov بررسی شد و پس از تایید، برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی از Independent Samples T Test و برای مقایسه متغیرهای کیفی از Pearson Chi-square استفاده شد. در مواردی که توزیع داده‌ها طبیعی نبود، از آزمون Mann-Whitney برای مقایسه میانگین‌ها استفاده شد و اگر فراوانی منتظره در هر یک از متغیرهای کیفی کمتر از ۱ بود، آزمون Fisher Exact به کار می‌رفت. آزمون معنی‌داری دو طرفه و در سطح اطمینان ۹۵٪، در نظر گرفته شد (۲۰).

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر ۱. فلودیاگرام انتخاب و تخصیص دام‌ها به دو گروه.

نتایج

کنترل مخدوش‌کننده‌ها و تخصیص تصادفی: میانگین سن (روز)، تعداد زایش، عیار سرمی پیش از واکسیناسیون، روزهای شیردهی و رکورد ابتدایی در دام‌هایی که به طور سیستماتیک به دو گروه کنترل و تیمار تخصیص یافته بودند، در جدول ۱ آمده است. پس از تایید تساوی واریانس‌ها، نتیجه معنی‌داری تساوی میانگین‌ها در آزمون t-test، در ستون آخر جدول قابل مشاهده است. همان طور که از نتایج برمی‌آید، میانگین عوامل مخدوش کننده شناخته شده مذکور در دو گروه، اختلاف معنی‌دار نشان نمی‌دهد و تخصیص دام‌ها به دو گروه بر اساس شماره بدن زوج (تیمار) و فرد (کنترل)، از سوگرایی انتخاب (Selection Bias) و مخدوش شدگی جلوگیری کرده است و امکان مقایسه داده‌های حاصل از مطالعه در دو گروه مقدور است.

اثر بخشی بالینی واکسیناسیون: در طول مطالعه ۱۰۴ مورد تلفات و یا حذف از ۶۹۳ راس دام مورد بررسی، رخ داده است. هیچ یک از ۱۰۴ مورد مذکور پیش از شروع مطالعه سابقه افت تولید و یا بیماری نداشتند. به تفکیک علت حذف، نسبت شانس و خطر نسبی محاسبه شد که دامنه اطمینان (Confidence interval) در تمام موارد عدد یک را در بر می‌گرفت و آزمون‌های Fisher Exact و Chi-Square در هیچ مورد اختلاف معنی‌دار را نشان ندادند (p>۰/۱).

با اینکه نسبت حذف و مرگ به تفکیک علت، بین دو گروه کنترل و تیمار اختلاف معنی‌دار نداشت، به منظور آنالیز آماری کلی، در دو مرحله اقدام شد، نخست تمامی موارد حذف صرف نظر از علت رخداد، شامل ۴۷ راس از گروه تیمار و ۵۷ رأس از گروه کنترل مقایسه شد، در مرحله بعدی موارد فوق بر حسب دلایل مرگ و حذف احتمالا مرتبط (بیماری التهابی و عفونی حاد، با این فرض که شاید اثرات مستقیم و بالاخص غیر مستقیم ابتلاء به BVDV و یا BHV-1 باشد) تقسیم بندی شدند و مجدداً مورد آنالیز قرار گرفتند. نتایج بررسی در جدول ۲ نشان می‌دهد که اختلاف بروز چه در کل موارد رخداد مرگ و حذف و چه در موارد احتمالاً مرتبط، معنی‌دار نیست. هم چنین نسبت شانس در هر دو شکل محاسبه در گروه واکسن خورده در مقایسه با گروه کنترل در حدود ۰/۸ می‌باشد که با توجه به دامنه اطمینان که عدد یک را در بر گرفته و هم چنین مقادیر آزمون‌های Chi-Square و Fisher Exact، کمتر بودن آن، موید برتری گروه واکسن خورده در پیش گیری از تلفات و حذف نیست.

بررسی تابع بقا کاپلان ـ مایر برای تمام موارد ثبت شده تلفات و حذف نشان داد که زمان رخداد هم در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. نتیجه حاصل از آزمون Log Rank به فرض اینکه خطر بروز در تمام مدت مطالعه در دو گروه یکسان باشد (p=۰/۳۶۲) با آزمون Breslow که پیش شرط یکسان بودن خطر بروز وجود نداشته باشد (p=۰/۳۷۲) از نظر مقدار معنی‌داری تفاوت نداشت. با این وجود، در حالتی که فقط موارد حذف و تلفات احتمالاً مرتبط لحاظ گردد، باز هم تغییری در نتیجه کلی حاصل نمی‌شود، ولی مقدار عددی معنی‌داری به ۰/۶ افزایش می‌یابد (P Log Rank= ۰/۶۴۲, P Breslow=۰/۶۷۲).

پارامتر دیگری که در دو گروه مقایسه شد، رخداد بیماریهای حاد به طور کلی و یا تنها موارد احتمالاً مرتبط با دو ویروس بود. نتایج به تفکیک مورد بررسی قرار گرفت و در هیچ مورد اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد (p>۰/۱).

در ارتباط با بیماریهای حاد و یا عفونی هم مقادیر در دو مرحله آنالیز شدند. ابتدا کل موارد ثبت شده در دو گروه مقایسه شد، در مرحله بعد، بیماریهایی مانند جابه‌جایی شیردان و... با علل غیر عفونی از لیست حذف و مجددا محاسبات صورت پذیرفت که نتایج آن در جدول ۲، آمده است. همان طور که در این جدول مشخص است، اختلاف معنی‌دار نیست و با توجه به نسبت شانس و با در نظر گرفتن دامنه اطمینان که عدد یک را در بر گرفته است، خطر ابتلاء را در دو گروه می‌توان یکسان فرض نمود.

مقایسه میانگین شمارش مطلق و تفکیکی گلبول‌های سفید، هم‌چنین مقدار فیبرینوژن در آزمون غیر پارامتریک Mann-Whitney اختلاف معنی‌دار بین دو گروه تیمار و کنترل نشان نداد (p>۰/۱).

پس از تایید برابری عیار پادتن پیش از واکسیناسیون در دام‌های بیمار دو گروه، مقایسه میانگین تغییرات عیار پادتن ضد BVDV، اختلاف معنی‌دار نشان نداد (p=۰/۲۲۳). هم چنین میانگین تغییرات عیار پادتن ضد BHV-1 دام‌های بیمار دو گروه نیز، اختلاف معنی‌دار نداشت (p=۰/۹۸۳).

تمامی گوساله‌های ماده با سن سه ماه و بالاتر تا یک سال پس از اتمام طرح، از نظر عفونت پایدار BVDV، منفی بودند، به بیان دیگر هیچ یک از گوساله‌های ماده متولد شده از گاوهای دو گروه، PI نبودند. به علت آنکه گوساله‌های نر متعاقب شیرگیری فروخته می‌شدند، بررسی نشدند.

لازم به ذکر است که عوارض خاصی متعاقب واکسیناسیون مشاهده نشد و تنها کاهش تولید شیر در حدود ۵۰۰L در روز دریافت واکسن گزارش

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱. مقایسه میانگین سن، تعداد زایش و تیتر آنتی بادی پیش از واکسیناسیون در گروه کنترل و تیمار. (*) مواردی که کمتر از تعداد دام در هر گروه گزارش شده، به دلیل عدم دسترسی به سرم و یا اطلاعات دام‌هاست.

پارامتر	گروه	تعداد*	میانگین	انحراف معیار	معنی‌داری t-test
میانگین روزهای زندگی در ابتدای مطالعه	کنترل	۳۵۱	۱۵۴۹/۹۹	۷۴۰/۴۹	۰/۶۹
	تیمار	۳۴۲	۱۵۷۳/۳۳	۸۰۱/۲۹	
میانگین تعداد زایش در ابتدای مطالعه	کنترل	۳۵۱	۲/۴۹	۱/۷۵	۰/۶۸
	تیمار	۳۴۲	۲/۵۴	۱/۸۸	
میانگین تیتر ابتدایی BHV-1 (OD_S/OD_P)	کنترل	۳۲۲	۷۹/۵۳	۲۰/۱۰	۰/۶۷
	تیمار	۳۰۱	۷۸/۸۱	۱۸/۱۲	
میانگین تیتر ابتدایی BVDV (OD_S/OD_P)	کنترل	۳۲۲	۸۴/۸۹	۱۳/۶۴	۰/۶۹
	تیمار	۳۰۱	۸۴/۴۴	۱۴/۶۹	
میانگین روزهای شیردهی در ابتدای مطالعه	کنترل	۲۹۷	۱۷۸/۷۸	۱۱۸/۹۰	۰/۱۵
	تیمار	۲۷۱	۱۶۴/۹۰	۱۱۲/۵۰	
میانگین تولید شیر در رکورد ابتدای مطالعه (Kg)	کنترل	۲۹۷	۳۶/۳۱	۱۱/۵۵	۰/۲۷
	تیمار	۲۷۱	۳۷/۳۵	۱۰/۶۵	

جدول ۲. مقایسه موارد بیماری حاد، تلفات و حذف کلی و احتمالاً مرتبط در گروه تیمار و کنترل.

پارامتر	گروه تیمار	گروه کنترل	Chi-Square Sig	نسبت شانس	دامنه اطمینان نسبت شانس	
					حد پایین	حد بالا
حذف و مرگ	۴۷	۵۷	۰/۳۶	۰/۸۲	۰/۵۴	۱/۲۵
حذف و مرگ احتمالاً مرتبط	۱۶	۱۹	۰/۶۶	۰/۸۶	۰/۴۳	۱/۷۰
بیماری حاد	۳۴	۳۸	۰/۷۰	۰/۹۱	۰/۵۶	۱/۴۸
بیماری حاد احتمالاً مرتبط	۲۳	۲۷	۰/۶۲	۰/۹۹	۰/۴۸	۱/۵۴

جدول ۳. مقایسه میانگین تولید شیر در گروه کنترل و تیمار.

رکورد شیردهی	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	معنی‌داری t-test
دوم	کنترل	۳۰۷	۳۶/۰۸	۱۱/۴۵	۰/۲۲
	تیمار	۲۸۵	۳۷/۱۹	۱۰/۶۲	
سوم	کنترل	۲۸۸	۳۵/۹۵	۱۱/۷۲	۰/۹۱
	تیمار	۲۹۷	۳۶/۰۶	۱۰/۸۱	
چهارم	کنترل	۲۷۳	۳۵/۴۷	۱۰/۱۴	۱/۰۰
	تیمار	۲۷۸	۳۵/۴۸	۹/۹۹	
پنجم	کنترل	۲۸۶	۳۵/۳۹	۱۰/۴۷	۰/۷۲
	تیمار	۲۷۴	۳۵/۰۷	۱۰/۴۰	
ششم	کنترل	۲۹۱	۳۶/۳۷	۱۱/۵۱	۰/۵۲
	تیمار	۲۷۹	۳۵/۷۷	۱۰/۷۸	
هفتم	کنترل	۲۸۴	۳۶/۳۷	۱۱/۶۳	۰/۴۴
	تیمار	۲۷۰	۳۵/۶۱	۱۱/۷۷	
هشتم	کنترل	۲۷۲	۳۶/۴۸	۱۲/۲۳	۰/۹۰
	تیمار	۲۶۶	۳۶/۳۶	۱۰/۹۸	
نهم	کنترل	۲۶۴	۳۶/۰۷	۱۲/۶۴	۰/۹۸
	تیمار	۲۵۵	۳۶/۰۴	۱۱/۸۰	
دهم	کنترل	۲۵۸	۳۶/۷۲	۱۱/۶۹	۰/۵۶
	تیمار	۲۵۶	۳۷/۳۴	۱۲/۵۰	
یازدهم	کنترل	۲۳۱	۳۷/۷۷	۱۰/۳۷	۰/۲۳
	تیمار	۲۳۵	۳۸/۹۸	۱۱/۳۲	
دوازدهم	کنترل	۲۵۹	۳۵/۸۶	۱۲/۳۴	۰/۲۷
	تیمار	۲۶۰	۳۷/۱۴	۱۴/۰۰	

شد که موید کاهش در مجموع تولید دو گروه بود.

برای مقایسه میانگین تولید شیر، ابتدا روزهای شیردهی در رکورد دوازدهم دو گروه مقایسه شد و با توجه به عدم وجود اختلاف معنی‌دار (p=۰/۶۴۲) و تساوی میانگین روزهای شیردهی و رکورد ابتدایی دو گروه، نتیجه گیری شد که روزهای شیردهی در طول مطالعه برای دو گروه مشابه بوده است و به این ترتیب مقایسه میانگین سایر رکوردها ممکن شد. واریانس در تمام گروه‌ها برابر و پیش شرط آزمون t-test برقرار بود (جدول ۳).

درنهایت میانگین کلی تولید شیر دام‌ها طی مدت یکسال مطالعه در گروه کنترل ۳۵/۵۹L و در گروه تیمار ۳۵/۸۶L بود که پس از تایید تساوی واریانس‌ها و با آزمون t-test اختلاف معنی‌دار نداشت (p=۰/۶۴۲).

بحث

در کشور ما با توجه به عدم تولید واکسن ضد BVDV و BHV-1، استفاده از واکسن‌های وارداتی به عنوان یکی از راه‌های اصلی کنترل بیماریهای ناشی از این دو ویروس، ضروری است. بر اساس اطلاعات موجود، از حدود شش سال پیش که واکسن این دو بیماری به کشور وارد شده است، مطالعه کارآزمایی شاهددار و کور در شرایط فارمی و با کنترل عوامل مخدوش کننده، حداقل در وسعت طرح حاضر انجام نشده بود. در آمریکای شمالی بیش از ۱۸۰ نوع واکسن ضد BVDV و BHV-1 تاییدیه مصرف دارند، با این حال واکسن‌های اروپایی از اقبال بیشتری در واردات به کشور برخوردارند، مونووالان بودن اکثر واکسن‌های تولید اروپا در مقایسه با تعدد واکسن‌های مولتی والان آمریکایی از نکاتی است که باید به آن توجه شود، بالاخص در شرایطی که هدف کنترل انتخابی یک یا دو بیماری بسته به سابقه درگیری گله باشد، انواع مونووالان اولویت دارند(۲۱). توجه به این نکته ضروری است که تراکم و نوع پرورش گاو شیری در ایران با شرایط غالب کشورهای اروپایی متفاوت است و نگهداری متمرکز با تراکم بالا و توزیع زایش در تمام طول سال، بیشتر مشابه شرایط حاکم در آمریکای شمالی است. در ارتباط با اسهال ویروسی گاوان، کشورهای

www.SID.ir

Archive of SID

اروپایی در قیاس با آمریکای شمالی از درصد بالاتر شیوع PI و درصد پایین‌تر شیوع بر اساس جستجوی پادتن موجود در سرم یا شیر برخوردارند که متاثر از نوع سیستم پرورشی وابسته به چراگاه در اروپا است که تراکم کم‌تر و مواجهه پایین‌تر با عامل بیماری را در پی دارد. به این خاطر، استفاده از واکسن‌های غیرفعال BVD در اولویت اول اروپا است و واکسنی که در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفت، از جمله رایج ترین واکسن‌های مورد تایید اتحادیه اروپا می‌باشد(۱۱،۲۹). در واکسیناسیون IBR اولویت اول با واکسن‌های نشان‌دار است که با استفاده از کیت‌های الایزای اختصاصی، توانایی تفریق پادتن ناشی از عفونت، از پادتن تولید شده متعاقب واکسن را ممکن سازند. کارایی واکسن زنده نشان دار Bovilis® IBR برای استفاده در اروپا پیش از این به اثبات رسیده است(۱،۱۵،۱۶). اگرچه مطالعاتی بی‌خطر بودن استفاده از واکسن‌های زنده یا تخفیف حدت یافته دو بیماری مذکور را اثبات کرده است ولی شاهد کافی برای این مدعا در دست نیست و استفاده در زمان آبستنی توصیه نمی‌گردد(۹،۲۴). دوام آنتی بادی واکسن‌های تخفیف حدت یافته و زنده تعدیل شده (Modified live vaccine) قابل توجه است ولی اکثر واکسن‌های غیرفعال از چنین توانایی برخوردار نیستند و بنابراین تکرار تجویز آنها ضروری است و در صورتی که امکان واکسیناسیون یکپارچه گله (Extensive farm management) وجود داشته باشد، از محاسن واکسن خواهد بود (۹). لازم به ذکر است که از موارد PI در ایران، هر دو ژنوتایپ BVDV1 و BVDV2 جدا شده است(۱۸). با اینکه از میان واکسن‌های دارای گواهی مصرف در آمریکا تنها دو مورد محافظت متقاطع برضد هر دو ژنوتایپ ایجاد می‌کنند، تولیدکنندگان واکسن Bovilis® BVD مدعی القای محافظت جنینی در مقابل ژنوتایپ BVDV2 هستند (بروشور محصول). با توجه به این نکات، در شرایط ایران یکی از بهترین انتخاب‌ها، استفاده از واکسن‌های غیرفعال مونووالان و یا نهایتا دوگانه است تا امکان استفاده از آنها در تمام طول دوره آبستنی فراهم باشد و بتوان در یک زمان جمعیت هدف را تحت پوشش قرار داد.

از دیدگاه بررسی اثربخشی بالینی، ویروس BVD می‌تواند سلول‌های ایمنی ذاتی شامل نوتروفیل، مونوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های دندرتیک را آلوده کرده و عملکرد آنها را تغییر دهد. عفونت با ویروس BVD باعث لنفوپنی می‌شود که بسته به سویه ویروس، در موارد خفیف ۲۰-۱۰٪ و در موارد شدید ۶۰-۵۰٪ است(۲۵،۳۰)، با این حال در مطالعه حاضر میانگین شمارش سلول‌های خون، اختلاف معنی‌داری نشان نداد. از سوی دیگر متعاقب عفونت طبیعی در گاوهای با سیستم ایمنی فعال و سرم منفی عفونت گذرایی بروز می‌یابد و آنتی‌بادی‌های خنثی کننده در طی ۳-۲ هفته تولید می‌شوند(۲۳)، ولی در مطالعه حاضر که تغییرات عیار پادتن در دو گروه تیمار و کنترل توسط الایزا مقایسه شده بود، اختلاف معنی‌دار وجود نداشت. در اینجا ذکر این نکته ضروری است که اساسا انتظار مشاهده تغییر عیار پادتن (در حد ۴ برابر) و یا تغییر تیتر منفی به مثبت که هر دو حالت تحت عنوان اصطلاح Seroconversion شناخته می‌شوند، در شرایط مطالعات اثربخشی که عیار پادتن مثبت پیش از دریافت واکسن وجود دارد، چندان صحیح نمی‌باشد (۲۰). در این حالت تغییرات عیار پادتن در دو گروه باید مقایسه شود بدون اینکه انتظار تغییرات فاحش را داشت. در گله حاضر که عیار پیش از واکسیناسیون قابل توجه بود، با وجود تعداد محدود رخداد بیماری، بررسی تغییرات سرمی بهتر بود با روش خنثی سازی سرم ردیابی شود که با وجود محدودیت امکانات، مقدور نبود.

در مطالعات تعیین Efficacy واکسن Bovilis® BVD، محافظت در مقابل تولد گوساله PI پس از چالش کنترل شده با ویروس حاد، گزارش شده است، با این حال از هیچ یک از گاوان دو گروه، طی مدت مطالعه حاضر و یکسال پس از آن، گوساله ماده PI متولد نشد. یکی از نواقص طرح عدم کنترل گوساله‌های نر گله بود که چه بسا نتیجه در آن صورت تغییر می‌کرد(۱۴)، علاوه بر این با توجه به نوع طراحی مطالعه حاضر، تنها مداخله‌ای که اضافه بر برنامه مدیریت گله اعمال شد، تجویز واکسن به گروه تیمار بود و بر اساس پروتکل کنترل بیماری، دام‌های PI پیش از واکسیناسیون، شناسایی و حذف شدند(۱۵). در شرایط مذکور، با توجه به مدت یکساله طرح و جابه جایی روزانه دام‌های دو گروه، امکان کنترل شدت و مدت مواجهه با ویروس در صورتی که دام‌های PI حذف نمی‌شدند، وجود نداشت(۳۱).

از عوارض یاور (adjuvant) واکسن‌های کشته، می‌توان به کاهش تولید شیر و واکنش‌های محل تزریق اشاره نمود(۶). در مطالعه حاضر با توجه اینکه واکسیناسیون با تاریخ رکوردگیری انفرادی دام‌ها هم زمان نبود، امکان مقایسه دو گروه با یکدیگر فراهم نشد، با این حال به نظر می‌رسد که کاهش مشاهده شده اثر استرس واکسیناسیون باشد.

متعاقب عفونت با ویروس BVD، بسته به نوع ویروس (ژنوتیپ، بیوتیپ و حدت) و وضعیت دام مبتلا (وضعیت سیستم ایمنی و نیز فاکتورهای استرس زای دیگر چون مرحله آبستنی و شیرواری) نشانه‌های بالینی ممکن است بسیار متفاوت باشند، از طرف دیگر به دلیل گذرا بودن عفونت، تایید آن در حیوانات عفونی مشکل است. به هر حال با توجه به سرعت بهبود، شدت و ضعف نشانه‌های بالینی در دام‌هایی که به صورت آزمایشی آلوده شده‌اند، باید به نقش فاکتورهای میزبانی نیز توجه نمود. نشانه‌های بالینی در موارد عفونت با سویه‌های با حدت بالا، شدید است، اگرچه این نشانه‌ها متداول و همیشگی نمی‌باشند. میزان مرگ و میر حتی در دام‌های بالغ نیز می‌تواند بالا باشد(۱۰). با در نظر گرفتن این مطالب، در مطالعه حاضر هیچ اختلاف معنی‌داری در بروز بیماری، میزان تلفات، تابع بقا و تولید شیر بین دو گروه تیمار و کنترل مشاهده نشد.

از جمله نکاتی که در بررسی اثر واکسن حائز اهمیت است، ایمنی جمعی (Herd Immunity) می‌باشد. در این خصوص با توجه به اثر واکسن در افزایش ایمنی و کاهش دفع ویروس در دام‌هایی که واکسن

www.SID.ir

Archive of SID

دریافت نموده‌اند، سطح ایمنی کلی گله افزایش می‌یابد، در نتیجه برآیند کلی واکسن به نفع هر دو گروه تیمار و کنترل خواهد بود. برای تعیین اثر ایمنی جمعی الزامی است که شرایط دام‌های واکسن نخورده گله حاضر با یک گله واکسن نخورده با شرایط مدیریت مشابه، مقایسه می‌شد(۲۲). در گله مورد بررسی برخلاف سال‌های گذشته که موارد متعدد رخداد پنومونی و حتی همه گیری IBR مشاهده شده بود، طی مدت مطالعه در هیچ یک از دو گروه شواهدی از ابتلاء یا بازفعالی (Reactivation) ویروس BHV-1 دیده نشد و چه بسا علت این مسئله، پدیده ایمنی جمعی باشد که امکان اثبات آن در طراحی حاضر وجود ندارد(۲۲). مطالعات بسیاری پیش از این بر توانایی واکسن‌های غیرفعال BHV-1 در کاهش دفع ویروس صحه گذارده‌اند، با این حال مزیت واکسن‌های تخفیف حدت یافته، کاهش شدت بیماری و کاهش دوره نقاهت آن است (۱).

به طور کلی، برای کنترل بیماری IBR در شرایط کشور ما، استفاده از واکسن غیرفعال ضروری است و در مورد BVD، اولویت اول حذف دام‌های PI می‌باشد زیرا واکسیناسیون بدون حذف منشاء اصلی ویروس (دام‌های PI)، محکوم به شکست است و در نهایت اعمال اقدامات ایمنی زیستی با هدف پیشگیری از ورود مجدد ویروس یا دام PI از نکات کلیدی است که در شرایط حاکم بر اکثر دامداری‌های کشور، برای مدت طولانی چندان موفقیت آمیز نخواهد بود و درصورتی که بین روش‌های توصیه شده کنترلی، تنها به حذف دام PI اکتفا شود، خطر بالقوه شکل‌گیری گله‌های با عیار پایین سرمی و حساس به ویروس، در دراز مدت وجود دارد و در این حالت، ورود مجدد ویروس با تحمیل خسارت هنگفت همراه خواهد بود. در این شرایط استفاده از واکسن غیرفعال، از شدت عوارض آلودگی خواهد کاست(۱۵).

به عنوان نتیجه نهایی، با وجود اینکه پیش از این کارایی واکسن‌های مطالعه حاضر تایید شده بود ولی اثربخشی آنها در مطالعه حاضر در پیشگیری از رخداد حذف و تلفات، بروز بیماری، تولد گوساله‌های PI و اثر بر تولید شیر تایید نشد، در حقیقت بر اساس یافته‌های این تحقیق، شاهدی بر اثربخشی کوتاه مدت واکسن در مطالعه کارآزمایی شاهددار در شرایط مشابه گاوداری مورد بررسی، وجود ندارد. با این حال عوارضی متعاقب تجویز واکسن هم مشاهده نشد و می‌تواند موید ایمنی واکسن در مصرف گسترده در سطح گله گاو شیری باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدینوسیله مراتب سپاس خود را از استاد ارجمند جناب آقای دکتر مجدزاده، شرکت اینتروت، معاونت پژوهشی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، خانواده محترم صابری و کارکنان محترم آزمایشگاه مبنا ابراز می‌دارند.

References

1. Ackermann, M., Engels, M. (2006) Pro and contra IBR-eradication. Vet Microbiol. 113: 293-302.
2. Acosta, C.J., Galindo, C.M., Ochiai, R.L., Danovaro-Holliday, M., Laure-Page, A., Thiem, V.D., et al. (2007) Imple-mentation of good clinical practice guidelines in vaccine trials in developing countries. Vaccine. 25: 2852-2857.
3. Álvarez, M., Bielsa, J.M., Santos, L., Makoschey, B. (2007) Compatibility of a live infectious bovine rhinotraheitis (IBR) marker vaccine and an inactivated bovine viral diarrhoea virus (BVDV) vaccine. Vaccine. 25: 6613-6617.
4. Bazargani, T.T., Hemmatzadeh, F., Nadjafi, J., Sadeghinasab, A. (2008) BVDV induced gastro-neuropathy outbreak in a feedlot calves around tehran (iran). Iran J Vet Res. 9: 271-276.
5. Bonhoeffer, J., Bentsi-Enchill, A., Chen, R.T., Fisher, M.C., Gold, M.S., Hartman, K., et al. (2009) Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in pre-and post-licensure clinical studies. Vaccine. 27: 2282-2288.
6. Bosch, J.C., Frankena, K., Van Oirschot, J.T. (1997) Effect on milk production of vaccination with a bovine herpesvirus 1 gene-deleted vaccine. Vet Rec. 140: 196-199.
7. Brace, S., Taylor, D., O'Connor, A.M. (2010) The quality of reporting and publication status of vaccines trials presented at veterinary conferences from 1988 to 2003. Vaccine. 28: 5306-5314.
8. Fakur, S., Hemmatzadeh, F. (2007) A serological study on bovine viral diarrhea (BVD) in Sanandaj area. J Vet Med. (Sanandaj) 1: 1-9.
9. Givens, M.D. (2006) A clinical, evidence-based approach to infectious causes of infertility in beef cattle. Theriogenology. 66: 648-654.
10. Goyal, S.M., Ridpath, J.F. (2005) Bovine Viral Diarrhea Virus: Diagnosis, Management, and Control. Wiley-Blackwell. Ames, Iowa, USA.
11. Heffernan, C., Misturelli, F., Nielsen, L., Gunn, G., Yu, J. (2009) Analysis of pan-European attitudes to the eradication and control of bovine viral diarrhoea.

www.SID.ir

Archive of SID

Vet Rec. 164: 163-167.

12. Kargar Moakhar, R., Bokaie, S., Akhavizadegan, M. A., Charkhkar, S., Meshkot, M. (2001) Seroepidemological survey for antibodies against infectious bovine rhinotracheitis and bovine herpes 4 viruses among cattle in different provinces of iran. Arch Razi Inst. 52: 93-100.
13. Kimman, T.G., Boot, H.J., Berbers, G.A.M., Vermeer-de Bondt, P.E., Ardine de Wit, G., de Melker, H.E., et al. (2006) Developing a vaccination evaluation model to support evidence-based decision making on national immunization programs. Vaccine. 24: 4769-4778.
14. Laureyns, J., Ribbens, S., de Kruif, A. (2010) Control of bovine virus diarrhoea at the herd level: Reducing the risk of false negatives in the detection of persistently infected cattle. Vet J. 184: 21-26.
15. Lindberg, A., Houe, H. (2005) Characteristics in the epidemiology of bovine viral diarrhea virus (BVDV) of relevance to control. Prev Vet Med. 72: 55-73.
16. Makoschey, B., Zehle, H.H., Bussacchini, M., Valla, G., Palfi, V., Foldi, J. (2007) Efficacy of a live bovine herpesvirus type 1 marker vaccine under field conditions in three countries. Vet Rec. 161: 295-298.
17. McVey, D.S., Galvin, J.E., Olson, S.C. (2003) A review of the effectiveness of vaccine potency control testing. Int J Parasitol. 33: 507-516.
18. Moosakhani, F., Badiei, A., Loghmani, M., Shaghayegh, A., Zafari, M. (2010) Genotyping of BVDV type 1 and 2 isolated from PI cattle in tehran province by multiplex PCR. J Vet Clin Res. 3: 173-180.
19. Nalin, D.R. (2002) Evidence based vaccinology. Vaccine. 20: 1624-1630.
20. Nauta, J. (2010) Statistics in Clinical Vaccine Trials. Springer Verlag. Berlin Heidelberg, Germany.
21. Patel, J.R., Heldens, J.G.M. (2009) Immunoprophylaxis against important virus diseases of horses, farm animals and birds. Vaccine. 27: 1797-1810.
22. Patel, M.M., Tate, J., Cortese, M., Payne, D.C., Armstrong, G., Parashar, U.D., et al. (2010) The impact of indirect benefits of vaccination on postlicensure vaccine effectiveness estimates: A scenario analysis. Vaccine. 28: 7987-7992.
23. Radostits, O., Gay, C., Hinchcliff, K., Constable, P. (2007) Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats. (10^{th} ed.). Saunders Elsevier. Philadelphia, USA.
24. Ridpath, J.F., Fulton, R.W. (2009) Knowledge gaps impacting the development of bovine viral diarrhea virus control programs in the united states. J Am Vet Med Assoc. 235: 1171-1179.
25. Sadeghinasab, A., Nadalian, M.Gh., Hematzadeh, F., Najafi, J., Seifouri, P., Gorji-douz, M., et al. (2008) Comparison of earnotch immunofluorescent, buffy coat antigen-capture ELISA and RT-PCR for detection of calves suspected to acutely infected with bovine pestivirus. J Vet Res. 63: 23-27.
26. Sakhaee, E., Khalili, M., Kazeminia, S. (2009) Serological study of bovine viral respiratory diseases in dairy herds in Kerman province, Iran. Iran J Vet Res. 10: 49-53.
27. Sargeant, J.M., O'Connor, A.M., Gardner, I.A., Dickson, J.S., Torrence, M.E., consensus meeting participants, Dohoo, I.R., et al. (2010) The REFLECT Statement: Reporting Guidelines for Randomized Controlled Trials in Livestock and Food Safety: Explanation and Elaboration. Zoonoses Public Health. 57:105-136.
28. Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D. (2010) CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Med. 8: 18.
29. Van Campen, H. (2010) Epidemiology and control of BVD in the U.S. Vet Microbiol. 142: 94-98.
30. Van Donkersgoed, J., Van Den Hurk, J.V., McCartney, D., Harland, R.J. (1991) Comparative serological response in calves to eight commercial vaccines against infectious bovine rhinotracheitis, parainfluenza-3, bovine respiratory syncytial, and bovine viral diarrhea viruses. Can Vet J. 32: 727-733.
31. Van Oirschot, J.T., Bruschke, C.J., Van Rijn, P.A. (1999) Vaccination of cattle against bovine viral diarrhoea. Vet Microbiol. 64: 169-183.

www.SID.ir

Archive of SID

Effectiveness evaluation of inactivated vaccines against bovine viral diarrhea and infectious bovine rhinotracheitis

Raoofi, A.[1], Badiei, A.[2], Moosakhani, F.[3], Baradarn-Seyed, Z.[1*]

[1]*Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran-Iran*

[2]*Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Karaj-Iran*

[3]*Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Karaj-Iran*

(Received 27 November 2012 , Accepted 5 March 2013)

Abstract:

BACKGROUND: Bovine viral diarrhea (BVD) and infectious bovine rhinotracheitis (IBR) are two of the most important diseases responsible for major economic losses in the Iranian dairy industry. Since there are not in-house vaccines, the evaluations of the effectiveness of imported commercial vaccines are imperative. **OBJECTIVES:** The purpose of the present study was to assess the clinical effectiveness of commercial inactivated Bovine viral diarrhea virus (BVDV) and Bovine herpes virus type 1 (BHV-1) vaccines to reduce the occurrence of culling and diseases, as well as their impact on milk production and prevention of birth of calves persistently infected (PI) with BVDV. **METHODS:** A blind randomized controlled trial was performed. Animals were assigned to treatment (n=342) and control (n=351) groups by systematic randomization. Animals in the treatment group were inoculated with inactivated BVDV and BHV-1 vaccines (Intervet-Schering Plough). One and seven months later, vaccination was repeated. Over a one-year period, the incidence of disease, death and culling, birth of PI calves and milk production were recorded and compared. All statistical analyses were done with IBM SPSS statistics 20 software. **RESULTS:** At the start of the study, the two groups showed no significant differences in the means of age (day), parities, days in milk, milk production and preexisting antibodies of BVDV and BHV-1. In addition, significant difference was not observed between treatment and control groups during the period of study. Unlike previous years, there were no reports of BHV-1 respiratory disease and birth of PI calves in the herd as a whole. **CONCLUSIONS:** Although the efficacies of the mentioned vaccines were approved previously, effectiveness was not augmented in our study. Evidence-based Vaccinology in the developing countries should be performed by implementation of effectiveness studies.

Key words: BVDV, BHV-1, inactivated vaccine, clinical effectiveness

Figure Legends and Table Captions

Figure 1. The flow diagram of selection and allocation of animals to two groups.

Table 1. Comparison of means of age, parities, preexisting antibody titer in the treatment and control groups.

Table 2. Comparison of total and may be associated cases of acute disease, death and culling in the treatment and control groups.

Table 3. Comparison of means of milk production in the treatment and control groups.

***Corresponding author's email: baradaran@ut.ac.ir, Tel: 021-66923095, Fax: 021-66933222**

www.SID.ir