

بررسی صحرایی وجود مقاومت نسبت به آلبندازول در نماتودهای دستگاه گوارش گوسفندان استان خوزستان

عباس غلامیان^{۱*}، علی اسلامی^۲، لیلی نبوی^۳، عبدالرحمن راسخ^۴، حمید گله داری^۵

دریافت مقاله: ۱ شهریورماه ۱۳۸۴

پذیرش نهایی: ۲ خرداد ماه ۱۳۸۵

A FIELD SURVEY ON RESISTANCE TO ALBENDAZOLE IN GASTROINTESTINAL NEMATODES OF SHEEP IN KHOZESTAN PROVINCE OF IRAN

Gholamian, A.1*, Eslami, A.2, Nabavi, L.3, Rasekh, A. R.4, Galedari, H.5

¹Veterinary office of Khozestan Province, Ahvaz- Iran. ²Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran-Iran. ³Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Shahid Chamran, Ahvaz-Iran. ⁴Department of Mathematical and Statistic, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz-Iran. ⁵Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Shahid Chamran, Ahvaz-Iran.

In this survey, resistance to albendazole was investigated in 15 sheep flocks from different regions of Khozestan province. On each flock, two groups of 15 sheep including control groups (untreated) and Albendazole group (treated with 5 mg/kg of Albendazole) were selected and the investigation was carried out using faecal egg count reduction test (F.E.C.R.T) for 10 days after treatment. Posttreatment faecal culture and necropsy of 4 sheep from control group and 6 sheep from Albendazole group were done to identify species of resistant nematodes. Results of F.E.C.R.T showed that 27% of the flocks were resistant, 53% were suspected to resistancy and the rest were susceptible to albendazole. Faecal culture of necropsied animals showed that resistance to albendazole was developed in *Ostertagia circumcincta* and *Marshallagia marshalli*. *J. Vet. Res.* 62,1:45-51,2007.

Key words: Albendazole, resistance, Khozestan, sheep.

*Corresponding author's email: golamian_abbas@yahoo.com, Tel: 0611-3330147, Fax: 0611-3366572

مصرف آن در تمام دامداریهایی که گوسفند و بز پرورش می دادند، رواج یافت. دامداران بدون توجه به وجود یا عدم وجود آلودگی انگلی، چندین بار در سال دامهای خود را با آلبندازول درمان می کردند. گرچه از سال ۱۳۶۸ طرح راهبردی مبارزه با آلودگی های کرمی نشخوار کنندگان کوچک با استفاده از داروهای آلبندازول به مرحله اجرا گذاشته شد ولی اکثر دامداران علاوه بر درمان استراتژیک به مناسبت های مختلف اقدام به درمان دامهای خود با داروی آلبندازول می نمودند. تاکنون مدت ۳۰ سال است که دامداران به منظور کاهش ضایعات ناشی از نماتودهای لوله گوارش گوسفند و بز از داروی آلبندازول استفاده می نمایند. اطلاعات موجود نشان می دهد که به طور متوسط در هر سال تعداد ۵۲/۲۶۴/۴۵۰ دوز سوسپانسیون ۲/۵ درصد

در این مطالعه مقاومت نسبت به آلبندازول در ۱۵ گله گوسفند از مناطق مختلف استان خوزستان، بر اساس آزمون کاهش تعداد تخم در مدفوع و کالبدگشایی دامهای درمان شده مورد بررسی قرار گرفت. در هر گله دو گروه ۱۵ تایی دام شامل گروه آلبندازول (درمان شده با ۵ mg/kg آلبندازول) و گروه کنترل (درمان نشده) انتخاب و مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنین به وسیله کشت نمونه های مدفوع و کالبدگشایی تعداد ۴ رأس از دام های گروه درمان شده با آلبندازول گونه های نماتود مقاوم نسبت به آلبندازول تعیین گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که در ۲۷ درصد گله های مورد آزمایش مقاومت نسبت به آلبندازول وجود دارد، ۵۳ درصد گله ها مشکوک به مقاومت و بقیه نسبت به آلبندازول حساس می باشند همچنین نتایج کشت نوزاد و کالبدگشایی دام ها نشان داد که مقاومت در مقابل آلبندازول مربوط به گونه های استرناژا، یاسپرکومسینکتا و مارشالاگیا مارشالی می باشد. مجله تحقیقات دامپزشکی، ۱۳۸۶، دوره ۶۲، شماره ۱، ۴۵-۵۱.

واژه های کلیدی: آلبندازول، مقاوم، خوزستان، گوسفند.

با کشف داروهای ضد کرم^۱ و وسیع الطیف از جمله انواع ترکیبات بنزیמידازول و آشنایی دامداران یا آثار قاطع و سریع این داروها در کاهش آلودگی انگلی دامها و افزایش تولیدات دامی، مصرف این داروها از سال ۱۹۶۰ در مراکز دامپروری جهان رواج زیادی یافت. گرچه این داروها در بدو امر قادر بودند ۹۵ تا ۹۹ درصد نماتودهای دستگاه گوارش دامهای درمان شده را از بین ببرند ولی چند سال پس از مصرف متوالی آنها گزارشاتی مبنی بر کاهش اثربخشی این داروها بر روی برخی از گونه های نماتود منتشر گردید (۱۲).

اولین مورد مقاومت همونکوس کونتورتوس نسبت به بنزیמידازول از آمریکا (۱۳) گزارش گردید. پس از آن به تدریج موارد متعددی از مقاومت نسبت به بنزیמידازول در همونکوس کونتورتوس، گونه های استرناژا و تریکوسترونژیلوس در گله های گوسفند کشورهای مختلف از جمله استرالیا، آفریقای جنوبی، آمریکای جنوبی گزارش گردید و اکنون مقاومت نماتودهای نشخوار کنندگان کوچک نسبت به داروهای ضد نماتود به صورت مشکل جدی در نیمکره جنوبی در آمده است (۲۷).

بر اساس اطلاعات موجود مصرف آلبندازول در ایران از سال ۱۳۵۳ در دامداریها شروع شد و به تدریج با آشنایی دامداران با آثار مفید این دارو،

۱) اداره کل دامپزشکی استان خوزستان، اهواز - ایران.

۲) بخش انگل شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران - ایران.

۳) بخش انگل شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز - ایران.

۴) گروه ریاضی و کامپیوتر، دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز - ایران.

۵) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز - ایران.

* نویسنده مسؤول: تلفن: ۰۶۱۱-۳۳۳۰۱۴۷، نمابر: ۰۶۱۱-۳۳۶۶۵۷۲

Email: golamian_abbas@yahoo.com



مقاومت در مواردی که کاهش تخم در مدفوع کمتر از ۹۵ درصد و فاصله اطمینان ۹۵ درصد کمتر از ۹۰ درصد باشد تایید می‌گردد. در مواردی که یکی از این دو شرط وجود داشته باشد مقاومت، مشکوک گزارش می‌گردد (۱۱).
مقایسه اثر ضد کرمی آلبندازول ساخت داخل و با آلبندازول خارجی:
 چون ممکن است عدم کاهش تخم در مدفوع پس از درمان، به عواملی غیر از مقاومت از جمله فارماکودینامی دارو مرتبط باشد، در ۶ گله گوسفند، اثر ضد کرمی آلبندازول تولید داخل، که در بخش الف-۱ مورد استفاده قرار گرفته بود، با آلبندازول خارجی مقایسه گردید. در هر یک از این گله‌ها ۳ گروه ۱۰ تایی دام بشرح زیر انتخاب گردید:

- گروه کنترل: در طول آزمایش هیچ‌گونه دارویی دریافت نکرد.

- گروه آلبندازول داخلی: دامها با دوز ۵mg/kg از سوسپانسیون ۲/۵ درصد آلبندازول ساخت داخل درمان گردید.

- گروه آلبندازول خارجی: دامها با دوز ۵mg/kg از سوسپانسیون ۲/۵ درصد آلبندازول شرکت فایزر درمان شد.

در این گله‌ها نیز درصد کاهش تخم پس از درمان با دو دارو با منشا و ساخت مختلف کاملاً مانند روش شرح داده شده در بند الف-۱ محاسبه و با هم مقایسه گردید.

تعیین جنس نمتوئدهای مقاوم بر اساس کشت مدفوع: برای تعیین جنس نمتوئدهای مقاوم در گله‌های مورد آزمایش، ۱۰ روز پس از درمان با آلبندازول، مقدار ۲۰ گرم از مدفوع گوسفندان هر دو گروه (کنترل و درمان شده) را کاملاً خرد کرده و به مدت ۷ روز در آنکوباتور ۲۷ درجه سانتیگراد قرار داده شد. سپس نوزادهای عفونی‌زای موجود در نمونه‌های کشت را با استفاده از دستگاه برمن از مدفوع جدا نموده و بر اساس کلید تشخیص نوزاد نمتوئدهای لوله گوارش گوسفند (۸،۱۸) شناسایی گردید. پس از شمارش تعداد ۱۰۰ نوزاد در هر نمونه و مقایسه نسبت درصد هر جنس در گروه کنترل با درمان شده، جنس نمتوئد مقاوم در گله‌های مورد آزمایش مشخص گردید.

بررسی مقاومت بر اساس کالبد گشایی: به منظور بررسی اثر آلبندازول بر روی نمتوئد بالغ موجود در لوله گوارش و تعیین گونه نمتوئدهای مقاوم، ۱۲ روز پس از درمان با آلبندازول، تعداد ۴ راس از دامهای گروه کنترل و ۶ راس از دامهای گروه درمان شده، کالبد گشایی و مورد آزمایش قرار گرفت. پس از شستشوی محتویات لوله گوارش (شیردان، روده باریک و روده کلفت) با الکل ۱۰۰، محتویات در هر یک از این اندامها با استفاده از پتری دیش که زمینه سیاه زیر آن قرار داده شده بود مورد آزمایش قرار گرفت. کلیه نمتوئدهای موجود آنها با استفاده از نور چراغ مطالعه، جمع‌آوری و شمارش شدند. گونه کرمهای، بر اساس کرمهای نر موجود در نمونه‌ها و با استفاده از لاکتوفنل و بر اساس کلید تشخیص نمتوئدها (۱۰۳) مشخص گردید و میزان تاثیر آلبندازول با استفاده از فرمول:

$$P.E. = 100(Mc - Mt) / Mc$$

$$P.E. = \text{درصد اثر بخشی دارو}$$

$$Mc = \text{میانگین حسابی تعداد کرمها در گروه کنترل}$$

آلبندازول در گله‌های گوسفند و بز کشور مصرف شده است که ارزش آن معادل ۱۲/۸۲۹/۳۶۲/۰۰۰ ریال می‌باشد (۶).

علی‌رغم مصرف طولانی مدت داروهای ضد نمتوئد در کشور تا کنون مطالعات کمی در زمینه مقاومت دارویی نمتوئدهای لوله گوارش گوسفند در کشور انجام شده است و تنها محدود به بررسی مقدماتی در استان خراسان (۴) و بررسی مقاومت نسبت به لوامیزول در گله‌های گوسفند در استان خوزستان (غلامیان و همکاران، گزارش منتشر نشده) می‌باشد بنابراین این مطالعه حاضر جهت بررسی وجود مقاومت نسبت به داروی آلبندازول در نمتوئدهای لوله گوارش گوسفند در استان خوزستان پیشنهاد گردید.

مواد و روش کار

استان خوزستان دارای سه منطقه آب و هوایی متمایز (جلگه‌ای، کوهپایه‌ای و کوهستانی) است (۵) در این بررسی از هر منطقه آب و هوایی تعداد ۵ گله گوسفند انتخاب و اثر بخشی آلبندازول (بنزیمیدازول) در این گله‌ها مورد بررسی قرار گرفت. برای تعیین مقاومت نمتوئدها در برابر آلبندازول از دو روش متداول در دنیا شامل کاهش تعداد تخم در مدفوع^۱ و کالبد گشایی^۲ دامهای درمان شده استفاده گردید. همچنین در مورد نحوه مدیریت گله‌های گوسفند این مناطق پرسشنامه‌ای تهیه و تکمیل گردید

الف - بررسی مقاومت بر اساس کاهش تعداد تخم در گرم مدفوع

الف-۱- آلبندازول ساخت داخل: تعداد ۱۵ گله گوسفند در سه منطقه جغرافیایی استان شامل کوهستانی، نیم کوهستانی و جلگه‌ای انتخاب گردید و اثر آلبندازول ساخت داخل کشور بر اساس کاهش تخم در مدفوع در این گله‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس دستورالعمل انجمن جهانی توسعه انگل شناسی دامپزشکی^۳ در این گله‌ها، باید میانگین تعداد تخم در گرم مدفوع (E PG) بیش از ۱۵۰ بوده و در مدت ۸ تا ۱۲ هفته قبل از شروع آزمایش، داروی ضد نمتوئد مصرف نکرده باشند (۱۱). در هر گله تعداد ۳۰ راس گوسفند به روش تصادفی انتخاب و به ۲ گروه ۱۵ تایی شامل گروه درمانی (درمان شده با آلبندازول) و گروه کنترل (درمان نشده) تقسیم شدند.

گروه درمانی: دامهای این گروه با دوز ۵mg/kg سوسپانسیون ۲/۵ درصد آلبندازول تولید داخل درمان شدند.

گروه کنترل در مدت آزمایش هیچ‌گونه دارویی دریافت نکرد.

کلیه دامهای گروههای کنترل و درمان شده ده روز پس از درمان مجدداً نمونه برداری و مورد آزمایش قرار گرفت. کلیه نمونه‌های مدفوع به روش کلیتون لین و با شمارش کلی تعداد تخم در گرم مدفوع مورد آزمایش قرار گرفت (۲). درصد کاهش تخم در مدفوع، در گله‌های مورد مطالعه، با استفاده از فرمول: $R = 100[1 - (Xt / Xc)]$ محاسبه گردید.

$$R = \text{درصد کاهش تخم در گرم مدفوع}$$

$$Xt = \text{میانگین حسابی تعداد تخم در گرم مدفوع گروه درمانی}$$

$$Xc = \text{میانگین حسابی تعداد تخم در گرم مدفوع گروه شاهد}$$



جدول ۱- اثر ضد کرمی آلبندازول ساخت داخل (۵mg/kg).

شماره گله	منطقه جغرافیایی	میانگین EPG پس از درمان		درصد کاهش EPG (فاصله اطمینان ۹۵٪)	وضعیت مقاومت در گله
		کنترل	آلبندازول		
۱	کوهپایه ای	۳۳۵	۳۹	۸۹ (۸۱-۹۳)	مشکوک
۲	کوهستانی	۴۳۵	۴۵	۹۰ (۸۳-۹۴)	مشکوک
۳	کوهپایه ای	۳۶۷	۷۴	۸۰ (۶۸-۸۷)	مقاوم
۴	جلگه ای	۳۸۷	۳۳	۹۱ (۸۷-۹۴)	مشکوک
۵	جلگه ای	۴۹۷	۳۹	۹۲ (۸۴-۹۶)	مشکوک
۶	کوهستانی	۱۷۴	۳۷	۷۹ (۶۴-۸۷)	مقاوم
۷	جلگه ای	۹۹۸	۵	۹۹ (۹۹-۱۰۰)	حساس
۸	جلگه ای	۸۵۰	۲	۹۹ (۹۹-۱۰۰)	حساس
۹	کوهپایه ای	۲۳۰	۳۱	۸۶ (۷۴-۹۳)	مشکوک
۱۰	کوهپایه ای	۲۱۹	۲۰	۹۱ (۸۵-۹۴)	مشکوک
۱۱	جلگه ای	۱۹۵	۱۱	۹۵ (۹۰-۹۷)	حساس
۱۲	کوهستانی	۱۶۸	۶۵	۶۱ (۴۶-۷۲)	مقاوم
۱۳	کوهستانی	۲۲۲	۳۸	۸۳ (۷۲-۹۰)	مقاوم
۱۴	کوهستانی	۳۴۴	۴۵	۸۷ (۷۹-۹۲)	مشکوک
۱۵	کوهپایه ای	۳۱۳	۴۳	۸۷ (۷۰-۹۴)	مشکوک

جدول ۲- مقایسه اثر ضد کرمی آلبندازول داخلی با آلبندازول خارجی.

شماره گله	میانگین EPG گروه کنترل	گروههای آلبندازول داخلی		میانگین EPG گروههای آلبندازول خارجی
		درصد کاهش EPG	درصد کاهش EPG	
۸	۳۳۱	۲۶	٪۹۲	۹
۹	۲۵۴	۷	٪۹۸	۱۰
۱۱	۲۲۸	۱۲	٪۹۵	۲۱
۱۲	۳۶۶	۱۸	٪۹۲	۸۲
۱۴	۵۰۵	۹۳	٪۷۵	۴۸
۱۵	۲۱۰	۵۶	٪۸۹	۳۸
-	۳۱۵	۳۷	۸۲±۳	۳۵
p-value مقایسه درصد کاهش آلبندازول داخلی و خارجی ۰/۹۱۷				

نسبت به آلبندازول مشاهده نگردید.

مقایسه اثر آلبندازول داخلی با آلبندازول خارجی: میانگین EPG گروه

شاهد در هر گله به عنوان میانگین تعداد تخم در گرم مدفوع قبل از درمان هر سه گروه در نظر گرفته شد و درصد کاهش EPG پس از درمان در گروه آلبندازول داخلی با گروه آلبندازول خارجی با استفاده از آزمون مقایسه گردید.

مقایسه درصد کاهش EPG در گروه آلبندازول داخلی با خارجی در جدول ۲ نشان می دهد که اثر بخشی آلبندازول داخلی کمتر از آلبندازول خارجی است ولی از نظر آماری اختلاف معنی داری ندارد ($p > 0.05$).

بررسی مقاومت بر اساس کشت مدفوع: نتایج کشت نمونه های مدفوع گروههای کنترل نشان داد که جمعیت غالب نماتودهای موجود در لوله گوارش گوسفندان استان خوزستان شامل همونکوس کونتورتوس، گونه های استرناژیا، تریکوسترونژیلوس و ازوفاگوستوموم می باشند، در صورتی که از کشت گروههای آلبندازول در گله های مقاوم نوزادهای استرناژیا جدا شد و در گله های مشکوک و حساس بدلیل آنکه اکثریت کرمهای موجود از بین رفته بودند، از کشت مدفوع گروههای درمان شده تعداد نوزاد قابل توجهی جدا نگردید.

در جدول (۳) با استفاده از آنالیز واریانس نسبت درصد نوزادهای مشاهده شده در کشت گروههای آلبندازول با گروه کنترل مقایسه گردید. این نتایج نشان می دهد که نسبت درصد نوزادهای تریکوسترونژیلوس در هر دو منطقه پس از درمان با آلبندازول در مقایسه با قبل از درمان کاهش (حساسیت) معنی داری یافته است ($p < 0.05$) در صورتی که نسبت درصد نوزادهای استرناژیا در گله های این مناطق پس از درمان با آلبندازول در مقایسه با قبل از درمان افزایش (مقاومت) معنی داری را نشان می دهد ($p < 0.05$) همچنین نسبت درصد نوزادهای همونکوس در هر دو منطقه پس از درمان با آلبندازول در مقایسه با قبل از درمان کاهش (حساسیت) معنی داری یافته است ($p < 0.05$).

بر اساس نتایج این آزمایش می توان نتیجه گیری نمود که نماتود مقاوم در برابر آلبندازول در دو منطقه کوهستانی و کوهپایه ای از گونه های استرناژیا

$Mt =$ میانگین حسابی تعداد کرمها در گروه آلبندازول

در این آزمایش در صورتی که درصد اثر بخشی دارو (P.E.) بر روی گونه ای از نماتودها کمتر از ۹۰ درصد باشد مقاومت در برابر آلبندازول مورد تایید قرار می گیرد (۲۸).

نتایج

نتایج بررسی مقاومت: در این بررسی، نتایج حاصله، بر اساس درصد کاهش تخم در مدفوع در گله های درمان شده با آلبندازول خوراکی ساخت داخل (جدول ۱)، مقایسه اثر سوسپانسیون ۲/۵ درصد آلبندازول ساخت داخل با آلبندازول خارجی (جدول ۲)، نتایج کشت مدفوع (جدول ۳) و کالبد گشایی دامهای گروه درمان شده و کنترل (جدول ۴) شرح داده خواهد شد.

اثر ضد کرمی آلبندازول ساخت داخل: نتایج این قسمت از بررسی در جدول (۱) نشان داده شده است. ارقام موجود در ستون میانگین تعداد تخم در گرم مدفوع گروه کنترل، معرف میانگین تعداد تخم در گرم مدفوع ۳۰ راس گوسفندی است که ۱۵ راس از آنها به عنوان کنترل و ۱۵ راس درمان شده با آلبندازول می باشند.

اطلاعات ارائه شده در جدول ۱ نشان می دهد که چنانکه وجود مقاومت را بر اساس کاهش کمتر از ۹۵ درصد تعداد تخم در گرم مدفوع و کاهش فاصله اطمینان کمتر از ۹۰ درصد مورد نظر قرار دهیم از میان ۱۵ گله انتخابی ۲۷ درصد نسبت به آلبندازول مقاوم، ۲۰ درصد حساس و ۵۳ درصد مشکوک به مقاومت هستند بررسی پراکنش جغرافیایی مقاومت نسبت به آلبندازول نشان داد که ۷۵ درصد گله های مقاوم در منطقه کوهستانی و ۲۵ درصد گله های مقاوم در منطقه کوهپایه ای بوده و در گله های منطقه جلگه ای هیچ موردی از مقاومت



جدول ۳- مقایسه نسبت درصد (میانگین \pm خطای معیار) نوزادها در کشت گروههای کنترل و آلبندازول.

منطقه جغرافیایی	تریکوستر و نژیلوس		استرتاژیا		همونکوس	
	کنترل	آلبندازول	کنترل	آلبندازول	کنترل	آلبندازول
کوهستانی	۰/۱۶ \pm ۰/۰۳	۰/۰۴ \pm ۰/۰۰۳	۰/۶۳ \pm ۰/۰۰۶	۰/۹۴ \pm ۰/۰۱۰	۰/۱۸ \pm ۰/۰۰۶	۰/۰۲ \pm ۰/۰۰۱
کوهپایه‌ای	۰/۲۳ \pm ۰/۰۲۰	۰/۰۷ \pm ۰/۰۰۱	۰/۵۳ \pm ۰/۰۰۷	۰/۹۱ \pm ۰/۰۰۱	۰/۲۱ \pm ۰/۰۰۸	۰/۰۲ \pm ۰/۰۰۱

مدفوع قبل و بعد از درمان صورت می‌گیرد. گرچه در برخی مناطق از سایر روشها نظیر کالبد گشایی دامهای درمان شده و آزمایش رشد نوزاد نیز جهت تشخیص مقاومت استفاده گردیده است (۲۴).

در مطالعه حاضر وجود مقاومت در برابر آلبندازول در ۱۵ گله گوسفند با روش‌های مختلفی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل از آزمایشات مختلف با هم کاملاً هماهنگی دارند. نتایج بدست آمده از آزمایش کاهش تعداد تخم در مدفوع و کشت مدفوع، نشان داد که در ۲۷ درصد گله‌های مورد آزمایش مقاومت نسبت به آلبندازول در استرتاژیا ایجاد گردیده است. در بررسی مقاومت بر اساس کالبد گشایی نیز وجود چنین مقاومتی در استرتاژیا سیرکومسینکتا و مارشالاجیا مارشالی تایید گردید. بنا بر این می‌توان نتیجه گرفت که این گونه‌ها در مرحله اول آزمایش نیز حضور داشته‌اند ولی چون مشخصات نوزادهای مرحله ۳ مارشالاجیا مارشالی تعریف نشده است امکان تشخیص نوزادهای این گونه در نمونه‌های کشت وجود نداشته است. در مقایسه اثر آلبندازول ساخت داخل با آلبندازول مورد مصرف در بازار مشترک اروپا (سوسپانسیون ۲/۵ درصد آلبندازول شرکت فایزر) با دوز واحد مشاهده گردید که دو دارو بر روی نماتودهای موجود در دامهای مورد آزمایش اثر بخشی مشابهی دارند. بنابراین مشخص گردید که کیفیت آلبندازول تولید شده در داخل کشور در حد مورد انتظار بوده و کاهش اثر این دارو در برخی از گله‌ها به علت گسترش جدایه‌های مقاوم استرتاژیا سیرکومسینکتا مارشالاجیا مارشالی در این گله‌ها می‌باشد.

نتایج کالبد گشایی دامها در جدول ۴ نشان داد که بیشترین تعداد نماتود جدا شده از گوسفندان گروه کنترل از گونه استرتاژیا سیرکومسینکتا بوده و گونه‌های تریکوستر و نژیلوس ویترونیوس، تریکوستر و نژیلوس کلورپرفورمیس، مارشالاجیا مارشالی و همونکوس کونتورنوس به ترتیب از فراوانی کمتری برخوردارند که با نتایج بررسی آلودگی کرمی گوسفندان استان خوزستان در سالهای گذشته (۷،۹) همخوانی دارد. در صورتی که در سایر نقاط ایران استرتاژیا سیرکومسینکتا بعد از مارشالاجیا مارشالی، شایع‌ترین انگل شیردان گوسفند و بز می‌باشد (۲).

همچنین با مقایسه تعداد استرتاژیا سیرکومسینکتا و مارشالاجیا مارشالی جدا شده از گروه کنترل (درمان نشده) با تعداد این گونه‌ها در گروه درمان شده در جدول ۴ ملاحظه شد که اثر آلبندازول بر روی این دو گونه به علت گسترش جدایه‌های مقاوم به آلبندازول در گله‌های مناطق کوهستانی و کوهپایه‌ای استان خوزستان کاهش قابل توجهی یافته است. و

بوده و گونه‌های تریکوستر و نژیلوس و همونکوس هنوز نسبت به این دارو حساس می‌باشند.

نتایج بررسی مقاومت بر اساس کالبد گشایی: پس از کالبد گشایی ۴ راس گوسفند از گروه کنترل و ۶ راس گوسفند درمان شده با آلبندازول داخلی، میانگین کرم‌های جدا شده از گروه کنترل و گروه درمان شده محاسبه و اثر بخشی داروی آلبندازول با اثر بخشی مورد انتظار مقایسه گردید نتایج مربوطه در جدول ۴ نشان داده شده است.

به طوری که در جدول ۴ ملاحظه می‌شود اثر بخشی آلبندازول بر روی استرتاژیا سیرکومسینکتا و مارشالاجیا مارشالی کاهش (مقاومت) معنی داری را با اثر بخشی مورد انتظار (۹۰ درصد) نشان می‌دهد ($p < 0/05$) در صورتی که اثر بخشی این دارو بر روی همونکوس کونتورنوس، سایر گونه‌های استرتاژیا، تریکوستر و نژیلوس کلورپرفورمیس و تریکوستر و نژیلوس ویترونیوس افزایش (حساسیت) معنی داری را نسبت به اثر بخشی مورد انتظار نشان می‌دهد ($p < 0/05$).

درباره گونه‌های اوزفاگوستوموم و نولوزوم، تریشوریس اوویس و اسکرپاینما با توجه به تعداد کم انگل در گروه کنترل، در باره وجود یا عدم وجود مقاومت نمی‌توان اظهار نظر نمود.

بحث

در حالی که قریب ۴۵ سال از عرضه داروهای ضد نماتود وسیع الطیف می‌گذرد، مقاومت نماتودهای لوله گوارش نشخوارکنندگان در برابر داروهای ضد کرمی از جمله بنزیمیدازولها که سالهاست در ایران به فروش می‌رسند یکی از مشکلات پرورش نشخوارکنندگان کوچک در تمام دنیا است. مقاومت عمدتاً در گله‌های گوسفند و بز مشاهده شده و کمتر در گاو و سایر دامها گزارش شده است (۲۱). این مشکل علاوه بر خسارات اقتصادی به دامداران، شرکتهای دارویی را نیز با مشکلات زیادی مواجه ساخته است زیرا با سرمایه‌گذاری زیادی که برای تولید داروهای جدید مورد نیاز می‌باشد تهیه داروهای جدید مقرون به صرفه نمی‌باشد. خانواده دارویی بنزیمیدازولها به طور انتخابی با بتا توپولین نماتود، سستود و ترماتود ترکیب شده و از ساخته شدن میکروتوبول جلوگیری می‌کنند و لذا تقسیم سلولی و متابولیسم انرژی در انگل مختل می‌نمایند (۱۷).

روشهای مختلفی جهت تشخیص مقاومت نماتودها در برابر یک دارو وجود دارد ولی در اکثر نقاط دنیا بر اساس مقایسه کاهش تعداد تخم در



جدول ۴- اثر آلبندازول بر نماتودهای لوله گوارش دامهای کالبد گشایی شده.

گونه نماتود	میانگین کرمهای شمارش شده		p-value	درصد اثر بخشی
	گروه کنترل			
	تعداد	درصد		
همونکوس کونتورتوس	۱۳۹	٪۳	۰	٪۱۰۰
استرتاژیا سیر کومسینکتا	۲۷۹۲	٪۵۶	۸۳۴	٪۷۰
استرتاژیا تریفورکاتا	۱۷۳	٪۳	۰	٪۱۰۰
استرتاژیا اکسیدنتالیس	۴۴	٪۱	۰	٪۱۰۰
مارشالاجیامارشالی	۴۱۶	٪۸	۱۶۸	٪۶۰
تریکوستروئیلوس کلوبریفورمیس	۵۰۰	٪۱۰	۰	٪۱۰۰
تریکوستروئیلوس ویتینوس	۸۶۸	٪۱۸	۰	٪۱۰۰
ازوفاگوستوموم ونولوزوم	۹	٪۰/۳	۰	محاسبه نشد
تریپتوریس اوویس	۷	٪۰/۲	۳	محاسبه نشد
اسکریا بینما اوویس	۵		۱	محاسبه نشد
جمع	۴۹۵۳	٪۱۰	۱۰۰۶	٪۸۵

درگونه‌های همونکوس کونتورتوس، تریکوستروئیلوس ویتینوس و تریکوستروئیلوس کلوبریفورمیس اثر بخشی آلبندازول در حدمورد انتظار می باشد.

مقایسه نتایج این مطالعه با سایر مناطق جهان نشان می دهد که از میان نماتودهای لوله گوارش گوسفند تاکنون بیشترین موارد مقاومت نسبت به آلبندازول در همونکوس کونتورتوس، استرتاژیا سیرکومسینکتا، تریکوستروئیلوس کلوبریفورمیس و تریکوستروئیلوس ویتینوس مشاهده شده است (۲۲). اولین مورد مقاومت نسبت به آلبندازول در همونکوس کونتورتوس (۱۳) در آمریکا و گونه‌های استرتاژیا سیرکومسینکتا (۱۰)، تریکوستروئیلوس کلوبریفورمیس و تریکوستروئیلوس ویتینوس در استرالیا (۲۰) تشخیص داده شد و پس از آن موارد متعددی از مقاومت این گونه‌ها نسبت به آلبندازول از سایر مناطق جهان گزارش گردید. اکنون مقاومت نماتودهای گوسفند و بز در برابر آلبندازول از مناطق مختلف دنیا شامل آفریقا (۲۵)، استرالیا، جنوب شرقی آسیا، و آمریکای جنوبی گزارش شده است (۲۷). در برخی از این نواحی به ویژه آفریقا میزان مقاومت بحدیست که در برخی از گله‌ها مقاومت در برابر چند دارو بوجود آمده است و دامداران گوسفند داری را رها کرده به سایر شغل ها روی آورده اند (۲۶). گزارش رولف در سال ۱۹۹۰ نشان داد که در برخی مناطق استرالیا به علت گسترش مقاومت در جمعیت همونکوس کونتورتوس، کنترل این نماتود حتی با استفاده از داروی کلوزانتل نیز امکان پذیر نمی باشد (۱۹).

همچنین در این مطالعه به منظور بررسی اثر عوامل مدیریتی بر روی وجود یا عدم وجود مقاومت در گله‌های مورد آزمایش پرسشنامه‌ای تهیه و تکمیل گردید. اطلاعات جمع آوری شده از طریق پرسشنامه نشان داد که نحوه مدیریت گله‌های گوسفند از جمله سابقه مصرف آلبندازول، کوچ سالیانه و درصد بز در مناطق مختلف آب و هوایی استان خوزستان متفاوت

بوده که می تواند در ایجاد و عدم ایجاد مقاومت موثر باشند (۱۲). در بررسی پراکنش جغرافیایی مقاومت در این گله‌ها نیز ملاحظه شد که کلیه گله‌های مقاوم از نواحی کوهستانی و نیم کوهستانی استان بوده و در نواحی جلگه‌ای هیچ گونه مقاومتی مشاهده نگردید. بنابراین به منظور بررسی عوامل موثر در ایجاد مقاومت نسبت به آلبندازول اطلاعات بدست آمده از طریق پرسشنامه‌ها مورد آنالیز قرار گرفت و رگرسیون اثر بخشی آلبندازول در برابر سابقه مصرف آلبندازول، ارتباط با کوچ، درصد بز در گله و شرایط منطقه تعیین گردید و نشان داد که ممکن است عوامل زیرزمینه گسترش مقاومت دارویی را در مناطق کوهستانی و نیم کوهستانی استان خوزستان فراهم نموده باشند:

انجام درمانهای مکرر با آلبندازول: بر اساس اطلاعات جمع آوری شده از دامداران استان حدود سی سال از مصرف آلبندازول در مناطق کوهستانی و کوهپایه‌ای استان خوزستان می‌گذرد و دامداران مناطق کوهستانی و کوهپایه‌ای به طور متوسط ۲ نوبت در سال از آلبندازول (۱ تا ۳ نوبت) در گله‌های گوسفند استفاده نموده‌اند در صورتی که در گله‌های منطقه جلگه‌ای هم سابقه و هم تعداد نوبت مصرف کمتری این دارو در سال بوده است و به نظر می‌رسد که افزایش موارد استفاده از داروی آلبندازول زمینه گسترش مقاومت نسبت به این داروها را در مناطق کوهستانی و کوهپایه‌ای فراهم نموده است و لذا مقاومت در گله‌های مناطق کوهستانی و عشایری استان که سابقه و تعداد موارد مصرف داروی بیشتری دارند افزایش یافته است. بررسی انجام شده توسط مارتین و همکاران در سال ۱۹۸۴ نیز نشان داد که درمانهای متوالی به علت افزایش فشار انتخاب به عنوان مهم ترین عامل ایجاد و گسترش مقاومت شناخته شده و درمانهای مکرر شناس بیشتری را برای کرمهای مقاوم جهت تولید نسل بوجود می‌آورد (۱۶).

کوچ سالیانه دامداران عشایر: در پاییز هر سال بیش از ۱ میلیون راس گوسفند و بز دامداران عشایر از استانهای همجوار به مناطق کوهستانی و کوهپایه‌ای این استان خوزستان کوچ می‌نمایند و بدلیل درمان ضد انگلی این گله‌ها قبل از کوچ، تخم نماتودهای مقاوم باقی مانده در این دامها در چراگاههای مسیر کوچ عشایر پراکنده شده است. در صورتی که مناطق جلگه‌ای در مسیر کوچ دامداران عشایر نبوده و امکان پراکنده شدن آلودگی انگلی این گله‌ها در مراتع این منطقه وجود ندارد. البته از وضعیت مقاومت در گله‌های عشایر اطلاع دقیقی در دست نیست ولی نتایج این مطالعه در گله‌های عشایر ساکن استان خوزستان نشان داد که مقاومت نسبت به آلبندازول در گله شماره ۳ وجود دارد و لذا به نظر می‌رسد که مقاومت نسبت به آلبندازول در برخی از این گله‌ها ایجاد شده باشد. گزارش کاندرو کمبل در سال ۱۹۹۵ نشان داده است که درمان و انتقال دامها به مناطق عاری از آلودگی موجب گسترش نماتودهای مقاوم در منطقه و افزایش سرعت انتخاب نماتود برای مقاومت می‌گردد، زیرا انگل‌هایی که پس از درمان باقی مانده‌اند در محل جدید شروع به تولید نسل کرده و تمام جمعیت انگلی در محل جدید را تشکیل خواهد داد (۱۲).



بنزیمیدازولها صورت گرفته و پراکنندگی مقاومت در مناطق مختلف کشور مشخص گردد.

تشکر و قدردانی

از مدیر کل، معاونین و مسئولان محترم ادارات ستادی و آزمایشگاه اداره کل دامپزشکی استان و نیز مسئولان محترم شبکه‌های دامپزشکی شهرستانهای استان خوزستان خصوصا شوشتر و باغملک که جهت انجام این مطالعه صمیمانه همکاری داشته‌اند تشکر و تقدیر به عمل می‌آید. همچنین از جناب آقای دکتر احمد علی پاپهن استاد محترم دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز به پاس همکاری قدردانی می‌شود. همچنین از شرکت فایزر به خاطر ارسال سوسپانسیون ۲/۵ درصد آلبندازول سپاسگزاری می‌گردد.

References

- اسکرمن، ک. د. هیلارد، ج. (۱۳۴۵): بررسی کرمهای انگلی نشخوارکنندگان، سازمان ملل متحد انستیتورازی حصارک.
- اسلامی، ع. (۱۳۷۶): کرم شناسی دامپزشکی، جلد سوم، نماتودها و آکانتو سفال‌ها، انتشارات دانشگاه تهران. صفحه ۳۰۷ تا ۴۱۵
- اسلامی، ع.، بهادری، ش. (۱۳۸۳): روشهای آزمایشگاهی تشخیص بیماریهای کرمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار. صفحه ۸۳ تا ۱۲۲
- برجی، ح. (۱۳۷۸): بررسی وضعیت مقاومت دارویی در نماتودهای دستگاه گوارش گوسفند، پایان نامه دکتری عمومی دامپزشکی از دانشگاه فردوسی مشهد.
- فرجی، ع. ر. گروهی از معلمان وزارت آموزش و پرورش (۱۳۶۶): جغرافیای کامل ایران، شرکت چاپ و نشر ایران، جلد اول، صفحه ۶۵۴ تا ۷۰۸
- سازمان دامپزشکی کشور، کتاب سال ۱۳۸۱، دفتر برنامه‌ریزی عملکرد.
- غلامیان، ع. (۱۳۷۲): بررسی میزان آلودگی گوسفند و بز به نماتودهای دستگاه گوارش در استان خوزستان پژوهش و سازندگی ش ۱۸، ص ۱۹۷-۱۹۶
- غلامیان، ع.، قریب مبینی، م.، صفری، م. (۱۳۷۹): اپیدمیولوژی، تشخیص و کنترل انگل‌های کرمی نشخوارکنندگان. سازمان دامپزشکی کشور. نویسندگان: هانسن، یورگن، پری، برایان. (۱۹۹۴)، سازمان خواربار و کشاورزی (FAO) صفحه ۶۹ تا ۱۴۷
- نجف‌زاده، ح. (۱۳۷۵): تعیین انواع نماتودهای بالغ و نابالغ دستگاه گوارش گوسفندان استان خوزستان در کشتارگاه اهواز پایان نامه دکتری عمومی از دانشگاه شهید چمران اهواز شماره ۲۴۵.
- Beveridge, I., Ellis, N. J. S., Riley, M. J., Brown, T. H. (1990) Prevalence of resistance in sheep nematode populations to benzimidazole and levamisole anthelmintics in the high rainfall areas of South Australia. Aust. Vet. J. 67: 413-415.
- Coles, G.C., Bauer, C., Borgstede, S., Geerts, S., Klei, T.R., Taylor, M.A. and Waller, P.J. (1992) World

نگهداری توام گوسفند و بز: در بررسی پراکنش جغرافیایی گوسفند و بز در استان خوزستان مشاهده گردید که بزها در منطقه کوهستانی ۵۷ درصد جمعیت گله، در منطقه کوهپایه‌ای ۲۴ درصد و در منطقه جلگه‌ای ۸ درصد جمعیت گله را تشکیل داده و با دوز مشابه گوسفند درمان می‌شوند و لذا به نظر می‌رسد که سالهاست بیشتر بزهای مناطق کوهستانی و کوهپایه‌ای استان با مقادیر کمتر از دوزهای درمانی آلبندازول درمان می‌شوند که می‌تواند یکی از عوامل گسترش مقاومت دارویی در این مناطق باشد. مطالعات انجام شده توسط لونجی بوهی در سال ۱۹۹۸ نیز نشان می‌دهد که متابولیسم داروهای ضد نماتود در گوسفند و بز متفاوت بوده و مقدار داروی مورد نیاز جهت کنترل نماتودهای بز بیش از گوسفند می‌باشد (۱۵) ولی اکثر دامداران، بزها را مشابه گوسفندان درمان می‌نمایند و این موضوع باعث شده است که مقاومت در نماتودهای بز زودتر از گوسفند ایجاد شود و این نماتودها به عنوان منبع آلودگی برای گوسفندان عمل نمایند، در صورتی که در ایران بر اساس برچسب روی اشکال مختلف تجاری داروی آلبندازول میزان مصرف آن برای گوسفند و بز یکسان ذکر شده است و همین امر می‌تواند به ایجاد ایزوله‌های مقاوم انگل در بز بیانجامد. بر اساس گزارش زاجاک و گیسیون در سال ۲۰۰۰ بزهای آلوده به نماتودهای مقاوم می‌توانند نماتودهای مقاوم را به گوسفند منتقل نمایند (۲۹).

عوامل مختلف محیطی: تجربه پیاد و پلوس و همکاران در یونان در سال ۲۰۰۱ نشان داد که شرایط آب و هوایی با اثری که بر روی تعداد و گونه‌های انگلی موجود در محیط دارند، تعیین کننده فشار انتخاب و نحوه گسترش مقاومت دارویی در منطقه می‌باشند. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که دامداران استان دامپهای خود را در فصول مختلف سال بر ضد نماتودها درمان می‌نمایند ولی درمان دامها در فصول خشک سال در منطقه کوهستانی استان که تعداد نوزاد نماتود موجود در مرتع در مقایسه با نواحی جلگه‌ای حاشیه رودخانه‌ها کمتر می‌باشد، باعث می‌شود که کرمهای حساس موجود در بدن دام از بین رفته و کرمهای مقاوم باقی بمانند و پس از بارش باران نوزادهای مقاوم در مرتع افزایش یافته و به گسترش مقاومت کمک نمایند. مطالعات سنگستر در سال ۲۰۰۱ نیز نشان داد در صورتی که هنگام درمان تعداد زیادی نماتود در مرتع وجود داشته باشد و فراوانی ژنهای مقاوم در جمعیت کم باشد، گسترش مقاومت به کندی صورت می‌گیرد ولی در آب و هوای گرم و خشک که جمعیت نماتودها در مرتع کم است مقاومت بسرعت گسترش می‌یابد (۲۲).

نتایج بررسی حاضر نشان داد که مقاومت در برابر آلبندازول در برخی نماتودهای لوله گوارش گوسفندان در نواحی کوهستانی و نیم کوهستانی استان خوزستان ایجاد شده است و با توجه به سابقه مصرف این دارو در سایر مناطق کشور، به نظر می‌رسد که مقاومت نسبت به آلبندازول در گله‌های گوسفند سایر استانهای کشور نیز ایجاد شده باشد و لذا با توجه به حجم خسارات ناشی از کاهش اثربخشی داروهای ضد نماتود لازم است که در ایران مطالعات جامع تری پیرامون مقاومت نماتودهای لوله گوارش گوسفند و بز در برابر داروهای کماکون در ایران مصرف زیادی داشته‌اند از جمله



- Association for the Advancement of Veterinary Parasitology(W.A.A.V.P.). methods for detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.* 44: 35-44.
12. Conder, G.A., Campbell, W.(1995) Chemotherapy of Nematode Infections of Veterinary Importance with Special Reference to Drug Resistance. *Adv. Parasitol.* 35: 1-84.
 13. Drudge, J.H., Szanto, J.,Wyant, Z.N., Elam, G.(1964) Field studies on parasite control in sheep: comparison of thiabendazole ruelene, and phenothiazine. *Am. J. Vet. Res.* 25: 1512-1518.
 14. Le Jambr, L. F. (1978) Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematode of sheep. In *The Epidemiology and Control of Gastrointestinal Parasite of Sheep in Australia.* pp.109-120. CSIRO, Melbourne.
 15. Lungibuhi.(1998) *Gastrointestinal Parasite Management of Meat Goats.* NCSU: Animal Science.
 16. Martin, P. J., Anderson, N., Lwin, T., Nelson, G., Morgan, T. E.(1984) The association between frequency of thiabendazole treatment and the development of resistance in field isolates of *Ostertagia* spp.of sheep *Int. J. Parasitol.* 14:177-181.
 17. Martin, R.J.(1997) Modes of action Anthelmintic Drug. *Vet. J.* 154: 11-34.
 18. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, MAFF, 1986, *Manual of Veterinary Parasitology laboratory techniques.*
 19. Papadopoulos, E., Himonas, C., Coles, G.C.(2001) Drought and flock isolation may enhance the development of anthelmintic resistance in nematodes, *Vet. Parasitol.* 97:253-259.
 20. Prichard, R.K., Hall, C.A., Kelly, J.D., Martin, I.C.A. and Donald, A.D.(1980) The problem of anthelmintic resistance in nematodes. *Aust. Vet. J.* 56: 239-251.
 21. Rolf, P.F.(1990) Resistance of *Haemonchus contortus* to broad and narrow spectrum anthelmintics. In "Resistance of Parasites to Antiparasitic Drugs"(J.C. Boray, P.J. Martin and R.T. Roush, eds) pp. 115-122 MSD Agvet, Rahway.
 22. Sangster, N.C.(2001) Managing Parasiticide resistance *Vet. Parasitol.* 98: 89-109.
 23. Singh, D., Swarnka, C. P., Khan, F. A.(2002) Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of livestock in India, *J. Vet. Parasitol.* 16: 115-130.
 24. Taylor, M. A., Hunt, K.R., Goodyear, K.L.(2002) Anthelmintic resistance detection methods, *Vet. Parasitol.* 103: 183-194.
 25. Van Wyk, J.A., Malan, F.S., Gerber, H.M., Alves, R. M. R.(1989a) The problem of escalating resistance of *Haemonchus contortus* to the modern anthelmintics in South Africa. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 56: 41-49.
 26. Van Wyk, J. A., Malan, F. S., Randla J. L.(1997) How long before resistance makes it impossible to control some field strains of *Haemonchus contortus* in South Africa with usages of the modern anthelmintics *Vet. Parasitol.* 70:111-122.
 27. Waller P.J.(1997) Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.* 72: 391-412.
 28. Wood, I. B., Amaral, N. K., Bairdenk Duncan, J.L., Kassai, T., Malone, J.B., Pankarich, J.A., Reinecke, R. K., Sicombe, Taylor, S.M., Verruyse, J.(1995) World association for the advancement of veterinary parasitology of anthelmintics in ruminants(bovine, ovine, caprine) *Vet. Parasitol.* 58: 181-213.
 29. ZaJac, A. M., Gipson, T.A.(2000) Multiple anthelmintic resistance in a goat herd, *Vet. Parasitol.* 87: 163-172.

