نشریه دامپزشکی
(پژوهش و سازندگی)
شماره ۹۹، تابستان ۱۳۹۲

سپتی سمی هموراژیک گاو: مروری بر اپیدمیولوژی و راهبردهای مبارزه با بیماری در مناطق آندمیک و غیر آندمیک

• **احمدرضا جباری** (نویسنده مسئول)
موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی

تاریخ دریافت: دی ماه ۱۳۹۱ تاریخ پذیرش: بهمن ماه ۱۳۹۱
تلفن تماس نویسنده مسئول: ۰۲۶۳۴۵۰۲۸۵۷
Email: ahmadjb@yahoo.com

چکیده

پاستورلوز گاو وگاومیش موسوم به سپتی سمی هموراژیک بیماری حاد و کشنده است که توسط سروتیپ های B_2 و E_2 در کشور های مختلف بروز می نماید. بیماری در تمام مناطق جهان به جز استرالیا شیوع دارد. اهمیت اقتصادی بیماری در آسیا بیشتر از افریقا می باشد. پاستورلوز گاوی در ایران در استان های شمالی (گیلان و مازندران)، آذربایجان غربی، آذربایجان شرقی، اردبیل و خوزستان، بومی و در سایر مناطق بطور اسپورادیک بروز می نماید. واکسیناسیون یکی از روش های موثر در پیشگیری از بیماری محسوب می شود. دام های حامل به ظاهر سالم نقش اصلی را در انتقال بیماری از مناطق آندمیک به مناطق غیر آندمیک بر عهده دارند. در این مقاله ضمن مرور اپیدمیولوژی بیماری به راهبرد های اساسی برای کنترل و پیشگیری از آن پرداخته می شود.

کلمات کلیدی:پاستورلوز گاوی، *Pasteurella multocida*، راهبردهای پیشگیری

Veterinary Journal (Pajouhesh & Sazandegi) No 99 pp: 50-55

Hemorrhagic septicemia in cattle: A review on epidemiology and strategies for prevention in endemic and non-endemic areas

By: Jabbari A. Scientific Member of Razi Vaccine and Serum Research Institute (Corresponding Author; Tel: +982634502857)

Received: January 2013 **Accepted: March 2013**

Pasteurellosis of cattle and buffalo named as hemorrhagic septicemia (HS) is an acute and fatal disease causes by *Pasteurella multocida* serotypes B2 and E2 in different countries. HS is occurred in all parts of the world except Australia. Economic importance of disease in Asia is more than Africa. Bovine pasteurellosis is endemic in Northern areas (Gilan and Mazandaran), West and East Azarbayjan, Ardabil and Khozestan provinces in Iran. Its occurrence in other parts of the country is sporadic. Vaccination is the most effective method for prevention of the disease. Apparently healthy but carrier animals have basic roles in transferring the disease from endemic to non-endemic areas. In this article the epidemiology of HS is reviewed and the main strategies for control and prevention of the disease is explained.

Key words: Bovine pasteurellosis, *Pasteurella multocida*, Preventive Strategies

مقدمه

سپتیسمی هموراژیک (Hemorrhagic Septicemia=HS) یک بیماری حاد، کشنده و عمومی گاو و گاومیش است که توسط سروتیپ خاص باکتری *P. multocida* ایجاد می شود. سروتیپ های مختلف *P. multocida* باعث سندروم ها و بیماری های مختلف حیوانات و پرندگان می شوند. در بسیاری از موارد پاستورلا نقش ثانوی درپاتوژنز بیماری ها ایفا می نماید و یا انکه بصورت همراه با سایر عوامل بیماریزا عمل میکند. سپتیسمی هموراژیک بیماری است که بطور اولیه توسط *P. multocida* ایجاد شده و با استفاده از کشت خالص پاستورلا قابل تکرار می باشد. بیماری HS را می توان با استفاده از واکسیناسیون کنترل نمود. مایه کوبی در بسیاری از کشورهایی که بیماری اندمیک است بطور روتین انجام می شود (۴، ۵، ۸).

سپتی سمی هموراژیک اغلب در گاو و گاومیش و در شرایط ضعیف مدیریتی اتفاق می‌افتد. گاومیش بیشتر از گاو نسبت به بیماری حساس است (۸، ۱۱). سپتی سمی هموراژیک تقریباً در تمام نواحی جهان بجز اقیانوسیه (استرالیا) بروز مینماید. میزان انتشار بیماری به شرایط آب وهوایی، سیستم پرورش و نوع حیوانات منطقه بستگی دارد. بیماری در آسیا به دلیل زیاد بودن جمعیت گاو و گاومیش از اهمیت اقتصادی بیشتری برخوردار می باشد. برعکس در افریقا به دلیل کمتر بودن جمعیت گاو و گاومیش اهمیت اقتصادی این بیماری در مقایسه با بیماری های کشنده دیگر کمتر است (۲، ۹، ۱۰). اگرچه میزبان عادی *P. multocida* (عامل سپتی سمی هموراژیک)،گاو و گاومیش است ولی جداسازی این عامل از خوک، بز، گوسفند، اسب، شتر و طیور نیز گزارش شده است (۸).

P. multocida یک باکتری میله ای و کوکوباسیل گرم منفی است که در ناحیه نازوفارنکس و دستگاه گوارش بسیاری از حیوانات اهلی و وحشی یافت میشود (۳، ۸، ۱۵).

P. multocida یکی از عوامل باکتریائی بسیار مهم در بیماری های گاو و گوسفند و بز بوده و علاوه بر آن در گاومیش و خوک و طیور نیز ایجاد بیماری می‌کند. باکتری مذکور در گوسفند و بز و لاما نیز ازجمله عوامل مهم دخیل در بروز پنومونی و پلوروپنومونی محسوب می‌شود.

مرگ سریع از علائم بارز بیماری سپتی سمی هموراژیک می باشد. در مبتلایان تب شدید، بی حالی، ترشح فراوان بزاق، اسهال خونی و خیز جلدی مشاهده می شود. در کالبدگشایی نقاط خونریزی در نواحی سروزی، جمع شدن خونابه در ناحیه سینه و شکم، تورم روده و خیز بافت های زیر جلدی از یافته ها می باشند. تشخیص نهایی با جداسازی باکتری عامل بیماری *P. multocida* امکان پذیر است. شناسایی باکتری از طریق کشت، آزمایشات بیوشیمیایی و سرولوژیک انجام می شود (۴، ۱۳).

اپیدمیولوژی

ایران

درایران بیماری پاستورلوز گاو و گاومیش (سپتی سمی هموراژیک) بومی مناطق مرطوب و باتلاقی می باشد. پاستورلوز در شمال ایران در حاشیه دریای خزر، در شمال غرب نزدیک دریاچه ارومیه و همچنین جنوب غرب به سمت رودخانه کارون در استان خوزستان بروز می نماید. بیماری در سایر مناطق کشور می تواند به صورت اسپورادیک اتفاق بیافتد (۱، ۲۳). عامل بیماری پاستورلوز گاو و گاومیش در ایران *P. multocida* سروتیپ B_2 می باشد (۱۷). کنترل و پیشگیری بیماری فوق بر اساس واکسیناسیون دام های حساس در مناطق آندمیک می باشد. واکسن پاستورلوز جزء اولین واکسن هایی است که در موسسه رازی ساخته شده و بطور موءثری در کانون های بیماری استفاده می شود. مصرف واکسن باعث شده تا حد قابل توجهی از میزان

همه گیری ها و خسارات ناشی از بیماری کاسته شود (۲۱).

سایر کشورها

سپتی سمی هموراژیک تقریباً در همه جای دنیا به جز اقیانوسیه (استرالیا) مشاهده شده است. بیماری در پاکستان، هندوستان، جنوب شرقی آسیا شامل اندونزی، فیلیپین، تایلند و مالزی بروز می کند. در سریلانکا اولین گزارش بیماری مربوط به سال ۱۹۱۱ است اما اپیدمی های شدید از اواسط ۱۹۵۰ بروز نموده و واکسیناسیون نیز از سال ۱۹۵۷ شروع شده است (۲۵). وقوع بیماری در مالزی از سال ۱۸۸۰ گزارش شده است. این بیماری در خاورمیانه، آسیای مرکزی، جنوب و شمال اروپا، مرکز و شرق افریقا نیز گزارش شده است. در ایالات متحده بیماری اولین بار در سال های ۱۹۱۲ – ۱۹۲۲ در بین گاومیش ها (bisons) مشاهده شد. بیماری در سال ۱۹۶۹ در گاوهای شیری ایالات نیوجرسی، در سال ۱۹۹۳ در بین گاوهای گوشتی کالیفرنیا و نیز در تابستان همین سال در کانادا اتفاق افتاد (۱۰، ۲۸،۲۹). در مناطقی که حیوانات به صورت آزاد در مراتع هستند و چرا می کنند، شرایط برای شیوع و پراکندگی بیماری فراهم می گردد. زیرا حیواناتی که متعلق به صاحبان مختلف هستند در یک گله دور هم جمع می شوند و از منبع آب مشترک استفاده می نمایند و حتی شب نیز در کنار هم استراحت می نمایند. این حیوانات اغلب تحت پوشش واکسیناسیون هم قرار نمی گیرند. وجود جمعیت بالای گاومیش در آسیا و همچنین حساسیت زیاد این دام به بیماری سپتی سمی هموراژیک و تلفات بالای ناشی از آن، این بیماری را در منطقه آسیا به لحاظ اقتصادی بسیار حائز اهمیت کرده است. بیماری هایی مثل طاعون گاوی تقریباً ریشه کن شده اند، تب برفکی تلفات کمی ایجاد مینماید، لذا سپتی سمی هموراژیک دراین مناطق اهمیت برجسته تری دارد (۲۹،۲۸). در آفریقا بیماری اهمیت اقتصادی کمتری نسبت به آسیا دارد. یک دلیل آن میتواند مربوط به کم بودن جمعیت گاو و گاومیش که به ترتیب ۱۵درصد و ۲ درصد ازجمعیت جهانی است باشد (۲۹).

برنامه مبارزه با بیماری در ایران و جهان

اساس پیشگیری از بیماری پاستورلوز بر واکسیناسیون دامهای حساس و کنترل عوامل زمینه ساز بیماری از طریق مدیریت بهداشتی گله قرار دارد. در ایران نیز همانند سایر کشورهای جهان، واکسیناسیون بعنوان یک ابزار مؤثر در پیشگیری و کنترل بیماری مورد تأیید است. در مورد کنترل عوامل زمینه ای افزایش آگاهی و اطلاعات دامداران یکی از اقدامات مؤثر در پیشگیری از بیماری محسوب می شود. با توجه به ماهیت بیماری، ریشه کنی قابل وصول و عملی نیست (۵).

در مناطق اندمیک دیگر اپیدمی های بزرگ و سریع مانند آنچه که قبلاً رخ می داد، روی نمی دهد اما بطور معمول تلفات عمدتاً در بین حیوانات جوان به طور محدود دراین مناطق بروز می کند. اما در مناطق غیراندمیک هنوز بعضاً اپیدمی های شدیدی اتفاق می افتد. برای آنکه برآورد دقیقی از زیان ناشی از بیماری بدست آید، لازم است که مطالعات دقیقی انجام شود. بررسی ها نشان می دهند که در سریلانکا در ۱۲ منطقه اندمیک ۱۸۰۰۰۰ گاو وگاومیش در یکسال تلف می شوند. این تعداد دام معادل تقریباً ۶ میلیون دلار آمریکا در سال می باشد. اما اگر بخواهیم تمام گاو و گاومیش های این مناطق (یعنی ۱/۷ میلیون دام) را واکسینه کنیم، هزینه ای حدود ۱۶۶۰۰۰ دلار آمریکا خواهد شد (۹، ۱۰، ۱۶، ۳۰). بنابراین منافع حاصل از واکسیناسیون قابل توجه خواهد بود حتی اگر واکسیناسیون باعث کاهش تلفات تا ۵۰ درصد بشود. با تداوم واکسیناسیون و بکارگیری یک واکسن موثر (با پوشش ۷۰ درصد دام ها) میزان شیوع بطور قابل توجهی کاهش خواهد یافت.

در مناطقی که واکسیناسیون انجام نمی شود، سیکل طبیعی اپیدمیولوژیک کار خودش را می کند یعنی هر سال تعدادی از دام های جوان، بیمار و تلف شده و موجب پدید آمدن و تقویت ایمنی در سایر افراد گله می شوند. اما در صورتیکه واکسیناسیون انجام شود، اپیدمی یا شیوع اتفاق نمی افتد و سیکل طبیعی اپیدمیولوژی بیماری قطع می شود. با این وجود برای حفظ ایمنی خود دام ها بیشتر به واکسن وابسته می شوند. در این شرایط اگر واکسیناسیون برای مدتی انجام نشود یک جمعیت قابل توجه از دام ها به بیماری حساس شده و در صورتی که به دلیل این جمعیت با عامل بیماری مواجه شوند (ورود دام حامل (carrier) یک اپیدمی شدید و تلفات سنگین اتفاق خواهد افتاد. لذا در بعضی کشورها دامپزشکان واکسیناسیون دائمی همه دام ها را پیگیری می کنند در حالی که در برخی کشورهای دیگر واکسیناسیون در صورتی انجام می شود که یک مورد وقوع بیماری اتفاق بیافتد ودر این صورت دام های منطقه کانون واکسینه می شوند (۱۱، ۲۱).

برنامه ریزی واکسیناسیون

یک برنامه واکسیناسیون موفق باید موارد زیر را در نظر بگیرد.

کیفیت واکسن و نحوه تزریق

کیفیت واکسن مهم ترین فاکتور می باشد. واکسن موثر با دوره ایمنیت مناسب و امکانات برای ذخیره واکسن باید در دسترس باشد. توصیه می شود واکسن ها در یخچال ۸-۴ درجه سانتی گراد نگهداری شوند.

پوشش واکسیناسیون

درصد پوشش واکسیناسیون بسیارمهم است. اگر درصد واکسیناسیون بالاتر از ۷۰ درصد باشد احتمال شیوع بیماری به شدت کاهش می یابد. تجربیات نشان می دهد برای رسیدن به این هدف عدم همکاری کشاورزان و دامداران یک مانع مهم است. در صورتی که میزان اطلاعات دامداران بیشتر باشد و آنها با سواد باشند، میزان همکاریشان نیز افزایش می یابد. در نظر گرفتن وضعیت اشتغال دامداران نیز مهم است. بهتر است زمان واکسیناسیون در هنگام فراغت از کار کشاورزی باشد. بهترین موقع برای واکسیناسیون دام هایی که برای چریدن به مرتع میروندصبح زود قبل از حرکت می باشد.

برنامه واکسیناسیون

در کشورهای مختلف برنامه واکسیناسیون متفاوت می باشد. در ایران این برنامه شامل دوبار تزریق در سال و قبل از فصول بارندگی می باشد (۲۱).

واکنش های نامطلوب متعاقب واکسیناسیون

شوک پس از واکسیناسیون

درصدی از موارد واکنش شوک پس از واکسیناسیون با واکسن های باکترین،آلوم و هیدروکسید آلومینیوم اتفاق می افتد. میزان وقوع این رخداد از ۰/۱ تا ۱۰ درصد دام های واکسینه گزارش شده است. وقوع شوک غیرمنظم بوده و بنابراین قابل پیش بینی نمی باشد. واکنش شوک در واکسن های روغنی مشاهده نشده ولی موارد پس از استفاده از واکسن روغنی بهم ریخته (cracked) گزارش شده است (۲). وقوع شوک از یک بچ به بچ دیگر ممکن است متفاوت باشد. علائم شوک ممکن است از چند دقیقه تا چند ساعت پس از واکسیناسیون مشاهده گردد. در شکل حاد ابتدا تنفس حیوان دچار مشکل شده (dyspnea)، عرق می کند، سپس بعلت عدم تعادل، به زمین می افتد. دام زور می زند علائم دل درد داشته، ترشحات خون آلوده از بینی و دهانش خارج می شود. در موارد خفیف افزایش تعداد تنفس، ضعف تنفس، کف دهان و اسهال بروز می نماید. در مواردیکه منجر به تلفات دام شود، ادم ریوی، پرخونی روده ها، خونریزی آندوکارد و تجمع مایع در پریکارد و پلور مشاهده می شود. چهره علائم شبیه شوک آنافیلاکتیک بوده و قابل مقایسه با شوک آندوتوکسیک می باشد. عوامل زیادی هستند که می توانند در بروز شوک پس از واکسیناسیون دخالت داشته باشند. موقعی که کشت های خیلی جوان برای تهیه واکسن استفاده شود میزان بروز شوک بیشتر است (۲۰).

تحقیقات اخیر در موسسه رازی نشان داد که اگر پس از رسوب پیکره سلول های *P. multocida* مایع رویی تعویض شده و سلول ها با سالین نرمال شستشو داده شوند، میزان بروز شوک تا حد قابل توجهی کاسته می شود (۱۹). اگرچه آزمایش کنترل شده ای در این رابطه وجود ندارد ولی ممکن است برخی از پادگن های سطحی که به محیط آزاد می شوند عامل این واکنش ها باشند. باقیمانده های پروتئینی موجود در محیط کشت نیز ممکن است در بروز چنین علائمی نقش داشته باشند (۲۰).

برای کنترل و درمان شوک پس از واکسیناسیون از آنتی هیستامین های تزریقی و آدرنالین با موفقیت های متفاوت استفاده شده است.

ارزیابی ایمنی حاصل از واکسیناسیون

ایمنیت هومورال

برای اندازه گیری سطح پادتن پس از واکسیناسیون از تست های ایجاد حفاظت غیر مستقیم در موش (PMPT)، هماگلوتیناسیون غیرمستقیم (IHA) والایزا ELISA استفاده می شود (۶، ۷، ۲۲).

آزمایش هماگلوتیناسیون غیرمستقیم (IHA)

آزمایش هماگلوتیناسیون غیرمستقیم اولین بار برای تایپینگ سرولوژیک *P. multocida* معرفی شد اما بعداً برای تعیین ایمنیت در حیوانات واکسینه نیز استفاده گردید. حیواناتی که در معرض عفونت طبیعی قرار گرفته باشند، تیتر قابل توجهی از IHA را نشان می دهند.

آزمایش الیزا که در دهه اخیر توسعه یافته است برای سنجش پاسخ ایمنی هومورال نسبت به واکسن در دسترس می باشد. جانسون و همکاران (۱۹۸۹) الیزایی را معرفی کردند که اساس آن استفاده از پادگن مقاوم به حرارت *P. multocida* بود (۶، ۲۶). نرامیل و همکاران (۱۹۹۰) دریافتند که بین نتایج الیزا و چالنج مستقیم رابطه معنی داری وجود دارد. آنها نیز نتیجه گرفتند الیزا روش دقیق و نسبت به PMPT کم هزینه تر و سریع تر می باشد. با این وجود باید در نظر داشت که حساسیت و ویژگی الیزا برای شناسایی پادگن یا پادتن ضد *P. multocida* بستگی به نوع و نحوه تهیه پادگن قرار گرفته روی پلیت الایزا دارد (۱۴، ۲۶، ۲۷).

ایمنیت با واسطه سلولی

بطورکلی تصور می شود که ایمنیت *P. multocida* عمدتاً هومورال باشد. با این وجود نقش ایمنیت با واسطه سولی (CMI) را نمی توان نادیده گرفت. تحقیق در زمینه CMI کار نسبتاً دشواری است.

همچنین یادآوری می شود که هر دو مکانیسم ایمنی هومورال و سلولی در دفاع علیه عفونت پاستورلا در طیور فعال می باشند. البته برای تعیین گستردگی و اهمیت CMI در ایجاد حفاظت علیه پاستورلا مطالعات بیشتری نیاز می باشد (۷، ۲۴).

راهبردها و توصیه های عملی مبارزه با بیماری سپتی سمی هموراژیک

پیشگیری در مناطق آندمیک

واکسیناسیون عمومی دام های حساس – بهتر است واکسیناسیون ۲–۳ ماه قبل از اوج فصل بیماری انجام شود تا دام ها در فصول پرخطر ایمن باشند.

برقراری سیستم گزارش دهی منظم. این سیستم باعث می شود که مسئولین مربوطه در صورت بروز بیماری هر چه سریع تر وارد عمل شوند.

افزایش آگاهی دامداران – درخصوص علائم بروز بیماری، خطرات و ضررهای که به دنبال دارد و جلوگیری از اختلاط دام های مناطق آندمیک با دام های مناطق غیراندمیک.

کنترل بیماری در زمان شیوع

۱- انجام هر چه سریع تر واکسیناسیون دام ها – با استفاده از یک واکسن کشته مثل باکترین یاآلوم

۲- جداسازی و درمان هر چه سریع تر دام های مبتلا در ابتدای شروع بیماری – بهترین راه، اندازه گیری مداوم درجه حرارت رکتال می باشد.

۳- دفن بهداشتی لاشه دام های تلف شده و ضدعفونی محیط و محل نگهداری دام ها.

۴- محدود کردن حرکت دام ها و جلوگیری از جابجایی آنها.

۵- کالبدگشایی دام های تلف شده و ارسال نمونه های مناسب به آزمایشگاه جهت قطعی شدن تشخیص.

ج- جلوگیری از انتشار بیماری به سایر مناطق

۱- واردات دام از مناطقی مجاز است که حداقل به مدت یکسال هیچگونه موردی از بیماری در آن مشاهده نشده باشد.
۲- از تعدادی از دام های وارد شده به منطقه خونگیری بعمل آمده و با استفاده از آزمایش سرولوژی (IHA) تیتر پادتن اندازه گیری شود.
۳- قبل از حرکت دادن حیوانات، آنها را به مدت ۲-۳ هفته تحت نظر بگیرید.
۴- همچنین حیوانات پس از ورود به منطقه جدید مدتی را در قرنطینه باشند.
۵- واکسیناسیون حیواناتی که از مناطق غیراندمیک وارد منطقه اندمیک می شود (۲۱).
در پایان اقدامات عملی زیر در جهت پیشبرد مبارزه و کنترل بیماری توصیه می شود:
۱- تهیه و پخش برنامه های آموزشی از طریق صدا و سیمای استانی در استان هایی که بیماری در وضعیت آندمیک بروز می نماید.
۲- مساعدت دولت در واکسیناسیون دام های مناطق محروم و بویژه دام های افراد کم بضاعت.
۳- واکسیناسیون رایگان دولتی در مناطق آسیب دیده از بلایای طبیعی و خشکسالی.
۴- نظارت بر اجرای برنامه واکسیناسیون به روش صحیح علمی و بویژه قبل از فصول بارندگی.
۵- اجرای برنامه سازمان یافته در برقراری سیستم مانیتورینگ و تشخیص بیماری.
۶- توسعه دامداری های صنعتی در سراسر کشور بویژه استان هائی که بیماری در آن بیشتر شایع است و افزایش فرآیند نظارت در امور بهداشتی این دامداری ها.
۷- واکسیناسیون دام ها قبل از شروع فصل جابجایی و حمل و نقل (حد اقل دو هفته).
۸- واکسیناسیون دام ها قبل از انتقال از مناطق غیرآندمیک به مناطق آندمیک.
۹- آزمایش دام ها از نظر حامل (carrier) بودن قبل از انتقال از مناطق آندمیک به مناطق غیر آندمیک.

منابع مورد استفاده

1- Baharsefat M. and Firouzi S. (1977) Progress in control of Haemorrhagic septicaemia (Pasteurellosis) in cattle in Iran. Bull. Off. *Int. Epizo*. 87: 622-625.

2- Bain R. V.S. (1963) *Haemorrhagic septicaemia*. FAO Publication. Paper No.62. PP:58 –59.

3- Biswas A, Shivachandra SB, Saxena MK, Kumar AA, Singh VP, Srivastava SK. (2004) Molecular variability among strains of Pasteurella multocida isolated from an outbreak of haemorrhagic septicaemia in India. *Vet Res Commun*. 28(4):287-98.

4- Brown C. (2008) *Hemorrhagic septicemia*. In: Foreign animal diseases. Boca Raton, FL: United States Animal Health Association.p: 297-300.

5- Bunn. T. (1993) *Vaccine adjuvants and carriers*. In: Peters, A. R. Vaccines for veterinary applications. PP: 295-306.

6- Chandrasekaran, S., Kennett, L., Yeap P. C., Muniandy N., rani, B. and Mukkur T. K. S. (1994) Characterization of immune response and duration of protection in buffaloes immunized with haemorrhagic septicaemia vaccines. *Veterinary Microbiology*. 41: 213-219.

7- Chaturevedi, G. C. and Sharma, V. K. (1981) Cell mediated immunoprotection in calves immunized with rough *Salmonella dublin. British Veterinary Journal*. 137: 421-430.

8- Davies RL, MacCorquodale R, Reilly S. (2004) Characterisation of bovine strains of Pasteurella multocida and comparison with isolates of avian, ovine and porcine origin. *Vet Microbiol*. 2004 Apr 5;99(2):145-58.

9- De Alwis, M. C. L. and VCipulasiri A. A. (1980) An epizootiological study of haemorragic septicaemia in Seri Lanka. *Ceylon Veterinary Journal*, 28: 24-35.

10- De Alwis, M. C. L. (1986) *Epidemiology of haemorrhagic septicaemia and economics of control of the diseases.* In Proceedings of the Fifth international Conference on livestock production and diseases in tropics. Malaysia.

11- De Alwis, M. C. L. Wijewardana T. G. Gomis, A. IU. And Vipulasiri, A. A. (1990) Persistence of the carrier status in haemorrhagic septicaemia in buffaloes. *Tropical Animal Health and Production.* 22: 185-194.

12- De Alwis (1992) Haemorrhagic septicaemia – a general review. *Br. Vet. J.* 148: 99-112.

13- De Alwis (1993) Pasteurellosis in production animals. ACIR. *Proceeding*. No 43.PP: 11-22.

14- Dua, S. K. and Maheswaran, S. K. (1978) Studies on *Pasteurella multocida*, Nature of systemic immunity and analysis of the correlation between levels of immunity by various fowl cholera vaccines and protection against challenge. *Avian Diseases.* 2: 748-764.

15- Dziva F, Muhairwa AP, Bisgaard M, Christensen H. (2008) Diagnostic and typing options for investigating diseases associated with *Pasteurella multocida*. *Vet Microbiol.* 128 (1-2):1-22.

16- Gomis A.I. U., De Alwis, M. C. L. (1988) Further studies on stability and potency of the haemorrhagic septicaemia oil adjuvant vaccine. *Sri Lanka Veterinary Journal*. 36: 9-20.

17- Jabbari, A. R. Esmaelzadeh, M. And Moazeni Jula, Gh. R. (2006) Polymerase chain reaction typing of *Pasteurella multocida* capsule isolated in Iran. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 16: 50-55.

18- Jabbari A. R, and Moazeni Jula. G. R. (2004) *Potency testing of modified alum adjuvant haemorrhagic septicaemia vaccine in laboratory and farm animals*.

19- Jabbari A. R. and Moazeni Jula Gh. R. (2002) Improvement of haemorrhagic septicaemia Vaccine by Removing of Anaphylactic Agents. *Arch. Razi Ins.* 54: 85-92.

20- Jabbari, A. R. and Moazeni Jula, Gh. R. (2007) Measuring of free endotoxin in alum- precipitated vaccine of haemorrhagic septicaemia by limulus amebocyte test. *Iranian Journal of Veterinary Research.* 18: 83-85

21- Jabbari A. R. (2011) *Strategic Plan for prevention and control of animal pasteurellosis.* Final Report of Research Project. P: 5-25.

22- Johnson R. B., Dawkins, H. J. S., Spencer, T. L., Saharee. A. A. Bahaman, A. R., Ramandi, and Pattern B. E. (1989) Evaluation of bovine antibody reponses to haemorrhagic septicaemia vaccine. *Research in Veterinary Science*. 47: 277-279.

23- Kaweh M., Sohrab V. and Baharsefat M. (1960) Bovine pasteurellosis in Iran methods of vaccination. *Arch. Inst. Razi.* 12: 99-105.

24- Myint A, Jones TO, Nyunt HH. (2005) Safety, efficacy and cross-protectivity of a live intranasal aerosol haemorrhagic septicaemia vaccine. *Vet Rec*. 8;156(2):41-5.

25- Nagaraja, V., Sunderam, S. and Ramani. K. (1975) Neutralization of the haemorrhagic septicaemia alum precipated vaccine and its effect on local reactions. *Indian Veterinary Journal.* 52: 800-802.

26- Natalia. L. Pattern, B. and Syamsudin A. (1993) *Evaluation of bovine antibody reponses to haemorrhagic septicaemia vaccine using ELISA and PMPT.* ACIAR Proceeding No 43: 234-237.

27- Neramitmansook, P., Neramitmansook, W, and Carter, G. R. (1993) *Comparision of enzyme linked immunosorbent assay and passive mouse protection test for measuring protective antibodies against Pasteurella multocida serotype B in cattle and buffalo.* ACIAR Proceeding No 42: 224-225.

28- Saxena MK, Singh VP, Kumar AA, Chaudhuri P, Singh VP, Shivachandra SB, Biswas A, Sharma B (2006) REP-PCR analysis of Pasteurella multocida isolates from wild and domestic animals in India. *Vet Res Commun*.;30(8):851-61.

29- Sheikh M. A. Yaqoob, T., Baig, M. S. Afzal, M, and Shakori, A. R. (1994) The epidemiology of haemorrhagic septicaemia of buffaloes in Pakistan. *Buffalo Journal*. 10: 229-236.

30- Wijewardana, T. G. ranawana, S.S. E. and Vipulasiri, A. A. (1995) An epidemiological survey on haemorrhagic septicaemia in cattle and buffaloes in the dry zone of Seri Lanka. *Sri lanka Veterinary Journal.* 42: 24-25.