مروری بر *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* عاملی مشترک بین انسان و دام: *مقاله مروری*

وحید نعمان*

گروه دامپزشکی، بخش تحقیقات علوم دامی، مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی استان اصفهان، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی، اصفهان، ایران.

دریافت: ۱۳۹۷/۰۵/۲۲ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۵/۲۹ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۰۳ آنلاین: ۱۳۹۷/۱۲/۱۰

چکیده

آناپلاسما فاگوسیتوفیلم باکتری درون سلولی گرم منفی می‌باشد که توسط کنه‌های سخت انتقال می‌یابد. یکی از ویژگی‌های جالب *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* این است که آلودگی و رشد فعال آن در نوتروفیل‌ها، با استفاده از یک سری مکانیزم‌ها و با متوقف ساختن فعالیت ضد باکتری نوتروفیل‌ها ایجاد می‌شود. همچنین باکتری قادر است تا در داخل بدن میزبان به ظاهر ایمن، با استفاده از مکانیزم پیچیده تغییرات آنتی‌ژنتیکی، زنده بماند. *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* انسان و گونه‌های مختلف حیوانات را آلوده می‌کند. بیماری در انسان تحت عنوان آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان، در سگ آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک سگ‌سانان، در اسب آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک اسب‌سانان و در نشخوارکنندگان تب ناشی از کنه نامیده می‌شود. علایم بیماری در انسان شامل تب شدید ناشی از حضور باکتری در خون و لکوپنی نا شی از نوتروپنی، لنفو سیتوپنی و ترومبو سیتوپنی ا ست که یک هفته پس از گزش کنه آلوده ایجاد می‌شود و ممکن ا ست به مرگ بی‌انجامد. در ایران تحقیقات اندکی در خصوص این عامل مشترک بین انسان و دام انجام شده ا ست و در بررسی‌های مولکولی انجام شده عامل بیماری در نشخوارکنندگان اهلی ایران شناسایی شده است. در این مقاله مروری تاریخچه، باکتری‌شناسی، همه‌گیرشناسی، بیماری‌زایی، تشخیص و روش‌های آزمایشگاهی و کنترل و درمان بیماری ناشی از *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* براساس جدیدترین یافته‌های علمی نگاشته شده است. با توجه به پتانسیل مشترک بودن بیماری در انسان و دام متاسفانه در ایران تاکنون مدرک مستندی در خصوص شناسایی *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در انسان وجود ندارد و بررسی در خصوص حضور، شیوع و همه‌گیرشناسی بیماری در جوامع انسانی ضروری به‌نظر می رسد.

کلمات کلیدی: *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم*، همه‌گیرشناسی، بیماری‌زایی، بیماری منتقله از کنه.

*نویسنده مسئول: اصفهان، بلوار کشاورز، شهرک امیریه، مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی اصفهان، گروه دامپزشکی.
صندوق پستی: ۱۹۹-۸۱۷۸۵
تلفن: ۰۳۱-۳۷۸۸۵٤٦۰
E-mail: vnoaman@gmail.com

آناپلاسما به معنی بدون پروتوپلاسم است. جنس آناپلاسما در خانواده آناپلاسماتاسه آ و راسته ریکتزیاله طبقه‌بندی می‌شود. در این جنس گونه‌های مختلفی وجود دارد که برخی بیماری‌زا و برخی فاقد قدرت بیماری‌زایی می‌باشند.[1] این جنس که باکتری‌های گرم منفی کوچک کروی تا بیضی شکل را شامل می‌شود در واکوئل‌های سیتوپلاسمی سلول‌های میولوییدی، نوتروفیل‌ها و گلبول‌های قرمز خون محیطی یا در سلول‌های فاگوسیت‌کننده یافت می‌شود. ارگانیسم‌های تکی یا چند تایی که کمابیش در گنجیدگی‌ها قرار می‌گیرند را مرولا می‌نامند که با رنگ‌آمیزی‌های رومانوفسکی به رنگ آبی ارغوانی در می‌آیند. ناقلین بیولوژیک این ارگانیسم‌ها معمولاً کنه‌ها می‌باشند. این جنس در حال حاضر شامل گونه‌های *آناپلاسما مارجیناله*، *آناپلاسما سنتراله*، *آناپلاسما اوویس*، *آناپلاسما بوویس*، *آناپلاسما*

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-29]

پلاتیس و *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* (*ارلیشیا فاگوسیتوفیلا*، *ارلیشیا اکوئی* و ارلیشیوز گرانولوسیتیک انسانی در حال حاضر مترادف *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* می‌باشند) می‌باشد.[۱] *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* انسان و گونه‌های مختلف حیوانات را آلوده می‌کند. بیماری تحت عنوان آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسانی (پیش‌تر ارلیشیوز گرانولوسیتیک انسان نامیده می‌شد) در انسان، آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک سگ سانان (پیش‌تر ارلیشیوز گرانولوسیتیک سگ‌سانان نامیده می‌شد) در سگ، آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک اسب‌سانان (پیش‌تر به‌نام ارلیشیوز گرانولوسیتیک اسب‌سانان نامیده می‌شد) در اسب و تب ناشی از کنه در نشخوارکنندگان شناخته شده است. *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* یک ارگانیسم بسیار ناهمگن است و تنوع ژنتیکی می‌تواند حدت‌های متفاوتی در گونه‌های میزبان ایجاد کند. افزون‌براین، نمونه‌هایی که از برخی از حیوانات مخزن جدا شده ممکن است انسان را تحت تاثیر قرار ندهند.[۲]

آناپلاسما فاگوسیتوفیلم استراتژی پیشرفته‌ای برای بقای داخل سلولی دارد. ارگانیسم پروتیین‌هایی تولید می‌کند که باعث افزایش طول عمر سلول میزبان شده و باعث می‌شوند که عامل بیماری فرصت کافی برای تکثیر داشته باشد. این پروتیین شناخته شده مرگ سلولی را در نوتروفیل‌ها به تاخیر می‌اندازد. بدین خاطر واکوئل‌های سیتوپلاسمی با لیزوزوم‌های داخل سلولی ادغام نمی‌شوند و عامل بیماری مجهز به عایقی در برابر لیزوزوم‌های میزبان می‌شود.[۳] افزون‌براین در روند چسبیدن نوتروفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌ها، حرکت و مهاجرت نوتروفیل‌ها، دگرانوله شدن و فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها نیز اختلال ایجاد خواهد شد. انفجار تنفسی که یکی از روش‌های ابتدایی فعالیت ضدمیکروبی نوتروفیل‌ها است نیز توسط *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* مهار می‌شود.[۴]

به‌طور معمول تشخیص بیماری بر اساس یافته‌های بالینی و اپیدمیولوژیک غیرممکن است. زمانی باید به بیماری شک کرد که بیمار با تب شدید و منطقه جغرافیایی اختصاصی در طول فصلی که کنه‌های ناقل فعالند مراجعه نماید. آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسانی یک بیماری اورژانسی است که در ابتدا در شمال شرقی و غرب آمریکا و سپس در اسکاندیناوی و سوییس اتفاق افتاده است. بیماری کمابیش با تب حاد و گاهی سندرم تب‌دار کشنده، دردهای عضلانی، درد مفاصل و سردرد همراه است.[۵] نشانه‌های آزمایشگاهی شامل لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی و کم‌خونی می‌باشد. بیماران مبتلا به آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسانی ممکن است در ۲-۱ هفته حتی بدون آنتی‌بیوتیک بهبود یابند. با این حال، درمان در تمام موارد علامت‌دار توصیه می‌شود.[۶] در برخی از مواد عدم درمان می‌تواند باعث بیماری شدید شود. نرخ مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری کمتر از ۱٪ است و اغلب مرگ‌ومیر حاصل عوارض ناشی از عفونت‌های فرصت‌طلب یا دیگر بیماری‌های همزمان می‌باشد. نگرانی‌هایی در مورد تاثیر *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در زنان باردار وجود دارد. این نگرانی به‌دلیل کاهش سیستم ایمنی بدن در دوران بارداری، سقط جنین و مرده‌زایی نشخوارکنندگان آلوده به این ارگانیسم می‌باشد. اگرچه داده‌های کمی در دسترس است، در حال حاضر هیچ مدرکی دال بر اینکه *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* مشکلات باروری و یا عوارض شدید در زنان باردار ایجاد می‌کند وجود ندارد.[۷و۸]

از سال ۲۰۰۹ میلادی تاکنون پژوهش‌های گسترده‌ای در خصوص شناسایی گونه‌های آناپلاسما در ایران انجام شده است و برای اولین بار در ایران *آناپلاسما مارجیناله*،[۹-۱۱] *آناپلاسما سنترالِه سویه آموری*،[۱۲] *آناپلاسما بوویس*[۱۳] و *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در گاو با روش‌های مولکولی جدید و تعیین توالی شناسایی شدند.[۱۴و۱۵] مطالعات انجام شده توسط Noaman و همکاران در ایران نشان می‌دهد که فراوانی *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در گاو به‌ترتیب مربوط به ناحیه فلات کوهستانی، ناحیه اطراف دریای خزر، ناحیه مرکزی ایران و ناحیه اطراف خلیج فارس می‌باشد. همچنین بین اقلیم‌های مختلف نمونه‌گیری شده بیشترین فراوانی مربوط به منطقه کوهستانی، بین طول‌های جغرافیایی مختلف نمونه‌گیری شده بیشترین فراوانی مربوط به طول جغرافیایی زیر ۴۷ درجه و بین عرض‌های جغرافیایی بیشترین فراوانی مربوط به عرض جغرافیایی ۳۵-۳۴ درجه می‌باشد. بیشترین فراوانی در فصل پاییز و مناطقی بود که فراوانی کنه بالا بوده و سم پاشی انجام نمی‌شد، فاصله کم دامداری‌ها، عدم استفاده از سر سوزن مجزا در تزریقات، نژادهای بومی، جنس نر و تولید شیر پایین از دیگر عوامل دخیل در فراوانی گاوهای آلوده بودند.[۱۶]

در نشخوارکنندگان کوچک (گوسفند و بز) ایران نیز *آناپلاسما اوویس* و *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* با روش‌های مولکولی و تعیین توالی شناسایی شده‌اند.[۱۷-۲۰] در نشخوارکنندگان کوچک بیشترین فراوانی *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* به‌ترتیب مربوط به ناحیه اطراف خلیج فارس،

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-29]

دریای خزر، ناحیه فلات کوهستانی و مرکزی ایران بود. همچنین بین اقلیم‌های مختلف نمونه‌گیری شده در نشخوارکنندگان کوچک (گوسفند و بز) بیشترین فراوانی مربوط به منطقه دشت، ارتفاع کمتر از ۵۰۰ m از سطح دریا، بین طول‌های جغرافیایی مختلف نمونه‌گیری شده بیشترین فراوانی مربوط به طول جغرافیایی زیر ۵۰ تا ۴۸ درجه و بین عرض‌های جغرافیایی بیشترین فراوانی مربوط به عرض جغرافیایی کمتر از ۳۱ درجه می‌باشد، فاصله کمتر از ۱ کیلومتر دامداری‌ها، تماس با نشخوارکنندگان غیر اهلی، تراکم بالای دام، نژادهای خارجی و تولید شیر بالا از دیگر عوامل دخیل در فراوانی دام‌های آلوده بودند.[۱۶]

نمونه اولیه *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* که باعث تب ناشی از کنه در گوسفند و گاو می‌شد، در ابتدا به نام *ریکتزیا فاگوسیتوفیلا* معرفی شد. سپس به‌عنوان *سیتوسیتس فاگوسیتوفیلا* تغییر نام داد که بازتابی از تمایل شدید به گرانولوسیت‌ها و شباهت ظاهری آن به *سیتوسیتس میکروتی* بود. پس از این در خانواده ارلیشیا در راسته ریکتزیاله به‌عنوان یک گونه جداگانه با عنوان، *ارلیشیا فاگوسیتوفیلا* گنجانده شد. عامل آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک اسب نیز در همان خانواده به‌عنوان یک گونه مجزا از *ارلیشیا اکوئی* به رسمیت شناخته شده بود، تا اینکه در طبقه‌بندی مجدد، ارلیشیاهای گرانولوسیتیکی که نشخوارکنندگان، اسب و انسان را تحت تاثیر قرار می‌داد به‌عنوان واریته‌های مختلفی از گونه *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در نظر گرفته شدند.[۲۱] در طبقه‌بندی جدید *ارلیشیا فاگوسیتوفیلا* و *ارلیشیا اکوئی* با عامل آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان ادغام شده است.[۲۲] اگرچه این باکتری‌ها گرم منفی می‌باشند، باکتری‌ها با رنگ گرم به‌خوبی رنگ نمی‌گیرند و پس از رنگ‌آمیزی با گیمسا، لیشمن و دیگر رنگ‌ها، بهتر قابل مشاهده می‌باشند.[۲۳] در گرانولوسیت‌های آلوده، باکتری به‌صورت ماکروکلونی‌هایی در واکوئل‌های سیتوپلاسمی موجود می‌باشد. مرولاهای سیتوپلاسمی و واکوئل‌ها اندازه‌های متفاوتی دارند و دارای قطری بین ۱/۵تا ٦ میکرون می‌باشند. این باکتری‌ها چندشکلی هستند، اما کمابیش به شکل گرد تا بیضی دیده می‌شوند.[۲۴] برخی از باکتری‌ها به‌صورت ساختمان‌های کوچک و متراکم درحالی‌که بقیه باکتری‌ها به‌صورت اجسام مشبک بزرگ و کم تراکم به‌نظر می‌رسند. هر دو شکل با تقسیم دوتایی تکثیر می‌شوند.[۲۵]

اکسی‌تتراسایکلین‌ها به‌طور کلی و داکسی‌سایکلین به‌طور خاص برای درمان تب ناشی از کنه در گوسفند و گاو و آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسانی در انسان موثر است.[۲۶] آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی مورد استفاده در حیوانات بر اساس مطالعات بالینی، تجربی و برخی از مطالعات تجربی برروی گوسفندان یا بزهای آلوده بوده است. مطالعات در نشخوارکنندگان آلوده به *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* نشان داده است که ارگانیزم در برابر پنی‌سیلین، کلرامفنیکل، استرپتومایسین و آمپی‌سیلین مقاوم است. افزون‌براین نشان داده‌اند که ارگانیسم‌ها به ریفامپین نیز حساس می‌باشند. همچنین گزارش شده است که فلوروکینولون‌ها در شرایط آزمایشگاهی باعث مهار *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* می‌شوند،[۲۷] اما گزارش اخیر نشان می‌دهد که این آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است اثر باکتری‌کشی نداشته باشند و عود بیماری آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان پس از درمان با لووفلوکساسین تاییدکننده این موضوع می‌باشد.[۲۸]

آناپلاسما فاگوسیتوفیلم انسانی در ٤٢ کشور جهان با بیش از ۵٪ مرگ‌ومیر گزارش شده است.[۲۹] این عامل در سراسر قاره اروپا، آمریکا (شمالی و جنوبی)، آسیا (پاکستان، هند، کره و ژاپن) و آفریقا تشخیص داده شده است.[۲۵] در اروپا ناقل اصلی واریته‌های عامل تب ناشی از کنه، *ایکسودس رسینوس* است. مطالعات نشان می‌دهد که عامل عفونی تب ناشی از کنه از طریق *ایکسودس رسینوس* منتقل شده است و *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* درکنه‌های آلوده بیش از یک سال زنده می‌ماند و این در حالی است که کنه منتظر میزبان جدید می‌باشد. پژوهشگران بر این باورند که وجود بیماری تب ناشی از کنه در مناطقی خاصی از انگلستان که *ایکسودس رسینوس* وجود ندارد حاکی از این موضوع است که ناقلینی به‌جز *ایکسودس رسینوس* مانند *هموفیزالیس پونکتاتا* ناقل احتمالی تب ناشی از کنه در دیگر بخش‌های اروپا می‌باشند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که کنه‌های دیگر مانند *ایکسودس تری‌انگولیسپس* نیز ممکن است نقش مهمی در انتقال *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در جوندگان بازی کنند.[۲۰]

مراحل اولیه بیماری‌زایی *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در میزبان‌های مختلف پستاندار هنوز به وضوح روشن نشده است. به‌عنوان مثال، هنوز به روشن نشده است که به‌دنبال گزش کنه، باکتری پس از ورود به زیر پوست (درمیس) تکثیر می‌شود یا تکثیر باکتری پس از ۷-٤ روز انجام می‌شود.[۳۰] حتی زمانی که حیوانات حساس به‌صورت داخل وریدی با خون آلوده تلقیح می‌شوند، بودن باکتری در خون پس از ۹٦-۷۲ ساعت قابل شناسایی نیست. به‌نظر می‌رسد به‌همین دلیل است که ارگانیسم‌ها در سطوح غیرقابل تشخیص در خون باقی‌مانده و یا در برخی سلول‌های

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-29]

دیگر پیش از ایجاد باکترمیا تکثیر می‌شوند. به‌عنوان مثال، برخی از شواهد نشان می‌دهد که ممکن است ارگانیسم‌ها پیش از این‌که در خون شناسایی شوند در ریه‌ها و طحال وجود داشته باشند، اما ماهیت سلول‌های آلوده هنوز شناسایی نشده است. یک گزارش نشان می‌دهد که واریته‌های عامل آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان به احتمال زیاد پیش‌سازان میلوییدی در مغز استخوان را به‌جای نوتروفیل بالغ آلوده می‌کند. در طول دوره باکترمیا هدف اصلی عامل عفونت‌زا، ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌باشد که این سلول‌ها در انتهای باکترمیای اولیه آلوده می‌شوند. بیان دوام و تعداد باکتری در بیماران مبتلا به آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان مشکل است زیرا آزمون‌های آزمایشگاهی به‌ندرت در طول مراحل اولیه عفونت انجام می‌شوند. با این حال، داده‌های محدود منتشر شده نشان می‌دهد که میزان آلودگی گرانولوسیت‌های انسانی کمتر از میزان آلودگی در اسب‌های آلوده به واریته‌های آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک اسب و نشخوارکنندگان آلوده به واریته‌های عامل تب ناشی از کنه می‌باشند.[۳۰]

در مطالعه‌ای تنها سه نفر از ۱۲ نفر (۲۵٪) بیماران با علایم بالینی آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان، مرولای قابل تشخیص در نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌هایشان داشتند. تلفات ناشی از آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان را نمی‌توان به‌طور مستقیم به خود عفونت نسبت داد، زیرا یافته‌های پاتولوژیک به تعیین نقص در دفاع میزبان و حضور عفونت‌های ثانویه دلالت می‌کند. بنابراین، تشخیص آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان به راحتی با خطا رو به رو می شود زیرا می‌تواند با عفونت‌های ثانویه پوشانده شود و یا با سایر علل شامل سندرم‌های شبه آنفلوانزا و یا با تب‌هایی که منشا ناشناخته دارند اشتباه گرفته شود. بنابراین، تشخیص آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسانی در بیمارانی که چند روز پس از گزش کنه بیماری تب‌دار دارند، توسط کارکنان بهداشتی در بخش‌هایی که این بیماری شایع است مهم می‌باشد.[۳۱]

در افراد مسن و افرادی که سیستم ایمنی به علت دیگری در خطر است شدت بیماری ممکن است بیشتر باشد و ممکن است اختلال در ارگان‌های زیادی ایجاد شود. حضور لکوپنی با تغییر جهت به سمت چپ، لنفوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی و بالا رفتن سطوح پروتیین واکنشی C و ترانس‌آمیناز کبدی نیز نشانه‌های تشخیصی خوبی در این بیماری می‌باشند.[۳۱] با این‌حال، پس از هفته اول و دوم، عفونت این تغییرات خونی ممکن است در بیماران دیده نشود. آزمون‌های تایید کننده تشخیص آزمایشگاهی مشابه با گاو و گوسفند آلوده به واریته‌های عامل تب ناشی از کنه، یعنی تشخیص گنجیدگی‌های سیتوپلاسمی در گرانولوسیت‌ها، جداسازی عامل در سلول‌های HL-60، تشخیص اسیدهای نوکلئیک اختصاصی از طریق PCR و اثبات افزایش تیتر آنتی‌بادی می‌باشد.[۳۱]

در مطالعات آزمایشگاهی با واریته‌های عامل آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان نشان داده شده است که باکتری تاثیر منفی بر توانایی فاگوسیتوز نوتروفیل‌های انسان می‌گذارد. به‌نظر می‌رسد ارگانیسم با مهار تلفیق گرانول‌های آنزیمی سیتوپلاسمی با واکوئل‌های سیتوپلاسمی و با جلوگیری یا مهار دیگر مسیرهای پیام رسانی مربوط به "انفجار تنفسی" از اثرات سیتوتوکسیک نوتروفیل میزبان فرار می‌کند. همچنین نشان داده شده است که ارگانیسم آپوپتوز نوتروفیل‌های گوسفند در داخل بدن حیوان و نوتروفیل‌های انسان در شرایط آزمایشگاهی را به تاخیر می‌اندازد. مطالعات واریته‌های آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان در انسان‌هایی که به‌طور طبیعی و موش‌هایی که به‌طور آزمایشگاهی آلوده شده‌اند نیز نشان می‌دهد که آن‌ها مستعد ابتلا به عفونت مجدد هستند اما عفونت پیشین سطح و مدت زمان باکترمیا را کاهش می‌دهد.[۳]

مطالعات محدودی نیز نشان می‌دهد که آنتی‌بادی ممکن است با خنثی‌سازی باکتری‌های خارج سلول و یا با افزایش کشتن سلول‌های آلوده توسط ماکروفاژهای فعال شده نقش محافظتی در برابر عفونت مجدد بازی کند. در انسان اغلب مطالعات سرولوژیک بیماری آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان بر اساس تشخیص IgG است.[۳]

در یک مطالعه مورد–شاهدی، چند نفر علایم عود کننده برای چند ماه پس از شروع بیماری نشان دادند و برخی از آن‌ها تیتر آنتی‌بادی بالایی داشتند.[۳۲] خطر مهمتر عفونت پایدار با واریته های آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان، تشخیص *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در بیماران پیوند کلیوی و پیوند پانکراس است که تحت درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی قرار گرفته‌اند.[۳۳] در آلودگی تجربی موش با واریته‌های آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان، باکترمیای ۹ تا ۱۲ هفته‌ای گزارش شده است.[۳۴] در مطالعه دیگری روی موش چوب نشان داده شد که آلودگی پایدار با واریته‌های آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان تا ۱۴ ماه ادامه یافته و نشان می دهد که این حیوانات برای مدت‌های طولانی می‌توانند به‌عنوان مخزن عفونت باشند.[۳۵]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-29]

در انسان و گونه‌های مختلفی از حیوانات اهلی و وحشی عفونت طبیعی با *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* گزارش شده است. موارد منجر به مرگ تاکنون تنها در گوسفند، گاو، اسب، گوزن، گوزن‌های کوچک، گوزن شمالی، سگ و انسان گزارش شده است.[۳۶] مشکلات اصلی بیماری تب ناشی از کنه در نشخوارکنندگان در حیوانات جوان و حیواناتی است که از مناطق عاری از کنه خریداری و برای اولین بار در مراتع آلوده به کنه قرار می‌گیرند. نشانه‌های مشخصه بیماری در نشخوارکنندگان تب بالا، بی‌اشتهایی، کسالت و افت ناگهانی در تولید شیر است. با این‌حال، واکنش تب ممکن است با توجه به سن دام، سویه *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم*، گونه‌های میزبان و وضعیت ایمنی میزبان متفاوت باشد.[۲۴] در انسان، نشانه‌های بالینی از بیماری خفیف تب‌دار محدود شونده تا عفونت کشنده متغیر است. کمابیش، بیماران علایم غیراختصاصی آنفلوانزا مانند تب، سردرد، درد عضلانی و ضعف را نشان می‌دهند. افزون‌براین، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی، کم‌خونی و افزایش آسپارتات و فعالیت آلانین آمینوترانسفراز در سرم گزارش شده است. با این‌حال، بسیاری از این عفونت‌های انسانی بدون نشانه یا با نشانه‌های بالینی خفیف می‌باشند. گزارشات ایالات متحده آمریکا، نشان می‌دهد که موارد بستری افراد آلوده ۳۶٪ بوده که ۷٪ آن‌ها نیاز به مراقبت‌های ویژه داشته‌اند، این درحالی که نرخ مرگ‌ومیر کمتر از ۱٪ گزارش شده است.[۳۱] مطالعه‌ای در چین میزان مرگ‌ومیر در بیماران بستری شده را (۲۶/۵٪) ۲۲/۸۳ گزارش کرده است.[۳۷] دریافت گسترش‌های خونی در دوره اولیه تب و مشاهده آن‌ها در زیر میکروسکوپ نوری جهت تایید تشخیص کافی است. در رنگ‌آمیزی گیمسا، ارگانیسم در سیتوپلاسم مونوسیت‌ها و لکوسیت‌ها، به‌ویژه نوتروفیل‌ها به رنگ آبی ظاهر می‌شود. میکروسکوپ الکترونی نیز می‌تواند در تشخیص عفونت حاد آناپلاسما در خون یا اندام مورد استفاده قرار گیرد. ارگانیسم به‌صورت تکی یا چندتایی در واکوئل‌های سیتوپلاسمی به‌وضوح قابل مشاهده است. جهت تایید تشخیص آزمون ایمونوهیستوشیمی در نمونه‌های بافتی نیز می‌تواند انجام شود.[۳۸]

چند تکنیک Polymerase chain reaction (PCR) (معمولی، آشیانه‌ای و Real-time) برای شناسایی عفونت *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در نمونه‌های خون و بافت بر اساس ژن‌های 16S rRNA، groEL و ژن P44 طراحی شده است. از نظر ژنتیکی واریته‌های متعددی از *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* شناخته شده است. شناسایی و طبقه‌بندی زیر خانواده فیلوژنتیکی بر پایه کشت سلولی، عفونت تجربی، PCR و تعیین توالی استوار است. تکثیر *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در کشت‌های سلولی برای واریته‌های جدا شده از انسان، سگ، اسب، گوزن‌های کوچک و گوسفند انجام شده است.[۳۸]

حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی ممکن است تشخیص را تایید کند. آزمون‌های تثبیت مکمل، آزمون کانتر کارنت ایمونوالکتروفورزیس و آزمون ایمونوفلورسنت آنتی‌بادی غیرمستقیم (IFA) می‌توانند جهت تشخیص استفاده شوند. چندین آزمایش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) نیز طراحی شده است.[۳۹] آزمون الیزای تجاری برای شناسایی سریع آنتی‌بادی‌های *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در سرم سگ در دسترس است و کیت یادشده با موفقیت بر روی نمونه سرم اسب و گوسفند استفاده شده است.[۴۰و۴۱]

استراتژی‌های کنترلی اخیر بر اساس کاهش آلودگی کنه در زمانی که گاو و گوسفند به مراتع منتقل می‌شوند و استفاده از آنتی‌بیوتیک طولانی اثر به‌عنوان یک اقدام پیشگیرانه پیش از ورود حیوانات از محیط بدون کنه به مراتع آلوده به کنه می‌باشد. آنتی‌بیوتیک‌ها با اثر طولانی‌مدت به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما زمانی می‌توانند موثر باشند که به‌طور استراتژیک استفاده شوند. تولید واکسن پیشگیری کننده در برابر *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* موثرترین استراتژی کنترل بیماری است، اما در حال حاضر هیچ واکسنی در دسترس نیست. تولید واکسن موثر بر ضد این باکتری داخل سلولی نیاز به شناسایی اجزای باکتریایی برای ایمنی محافظتی است، تولید واکسن مناسب حاوی این عناصر ایمنی‌زا و سیستم‌های انتقال موثر است. پیشگیری از آناپلاسموزیس گرانولوسیتیک انسان در مناطق اندمیک نیز بر اساس اجتناب از تماس با کنه ناقل و تشخیص سریع می‌باشد. درمان با داکسی‌سیکلین یا آنتی‌بیوتیک‌های دیگر به‌عنوان پیشگیری کننده توصیه نمی‌شود.[۴۲]

در دهه اخیر موضوع شناسایی، مکانیسم تداوم و تنوع آنتی‌ژنی *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* پژوهش‌های بسیاری از دانشمندان را به خود معطوف کرده است، به‌طوری‌که در سال ۲۰۱۷ در حدود بیش از ۳۰۰۰ مقاله در خصوص گونه‌های آناپلاسما در مجلات معتبر دنیا به چاپ رسیده است. در ایران اگرچه *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* به‌صورت مولکولی در گاو، گوسفند، بز و کنه تشخیص داده شده است متاسفانه تاکنون تحقیقی در خصوص شناسایی *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در انسان

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-29]

انجام نگرفته است. با توجه به پتانسیل مشترک بودن بیماری در انسان و دام، عدم بروز نشانه‌های بالینی اختصاصی ناشی از عامل بیماری، تضعیف سیستم ایمنی و مستعد کردن بیمار برای ابتلا به بیماری‌های دیگر به‌خصوص در بیماران پیوندی و سرطانی مطالعه و پژوهش در خصوص *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* اهمیت خاصی پیدا می‌کند. در حال حاضر تکنیک‌های تشخیصی جدید سرولوژیکی و مولکولی با دقت و حساسیت بالا جهت شناسایی *آناپلاسما فاگوسیتوفیلم* در دسترس می‌باشند. از آن‌جا که واکسن مناسبی جهت پیشگیری از بیماری وجود ندارد با تشخیص سریع و به موقع عامل بیماری می‌توان با استفاده آنتی‌بیوتیک‌های موثر بیماری را درمان کرد.

References

1. Kocan KM, de la Fuente J, Cabezas-Cruz A. The genus Anaplasma: new challenges after reclassification. *Rev Sci Tech* 2015;34(2):577-86.
2. de la Fuente J, Estrada-Peña A2, Cabezas-Cruz A3, Kocan KM4. Anaplasma phagocytophilum uses common strategies for infection of ticks and vertebrate hosts. *Trends Microbiol* 2016;24(3):173-180.
3. Rikihisa Y. Mechanisms of obligatory intracellular infection with Anaplasma phagocytophilum. *Clin Microbiol Rev* 2011;24(3):469-89.
4. Brown WC. Unraveling the immune regulatory mechanisms imposed by Anaplasma. *Vet J* 2008;175(1):10.
5. Iowa State University Digital Repository. Center for Food Security and Public Health Technical (CFSPH) Factsheets. Ehrlichiosis and Anaplasmosis: zoonotic species. [Internet]. Ames, IA: Iowa State University; 2013 [cited 2019 Jan 15]. Available from: https://lib.dr.iastate.edu/cfsph_factsheets/53/.
6. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29(2):341-55.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Statistics and epidemiology of anaplasmosis. [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 2013 [cited 2019 Jan 15]. Available from: https://www.cdc.gov/anaplasmosis/.
8. Dumler JS, Choi KS, Garcia-Garcia JC, Barat NS, Scorpio DG, Garyu JW, et al. Human granulocytic anaplasmosis and Anaplasma phagocytophilum. *Emerg Infect Dis* 2005;11(12):1828-34.
9. Noaman V, Shayan P, Aminiania N. Molecular diagnostic of Anaplasma marginale in carrier cattle. *Iran J Parasitol* 2009;4(1):26-33.
10. Noaman V, Shayan P. Comparison of microscopy and PCR-RFLP for detection of Anaplasma marginale in carrier cattle. *Iran J Microbiol* 2010;2(2):89.
11. Noaman V, Shayan P. A new PCR-RFLP method for detection of Anaplasma marginale based on 16S rRNA. *Vet Res Commun* 2010;34(1):43-50.
12. Noaman V. Report of Anaplasma centrale (Amori strain) in cattle in Iran. *Vet J (Pajouhesh and Sazandegi)* 2013;98:26-9. [Persian]
13. Noaman V, Shayan P. Molecular detection of Anaplasma bovis in cattle from central part of Iran. *Vet Res Forum* 2012;1(2):117-22.
14. Noaman V, Shayan P. Molecular detection of Anaplasma phagocytophilum in carrier cattle of Iran-first documented report. *Iran J Microbiol* 2009;1(2):37-42.
15. Noaman V, Nabinejad A, Shahmoradi A, Esmaeilkhanian S. Molecular detection of bovine leukocytic anaplasma species in Isfahan, Iran. *Res Mol Med* 2016;4(2):47-51.
16. Noaman V, Hatami AR, Esmaeilkhanian S, Shahmoradi AH, Heidari M R. Molecular detection of Anaplasma species in cattle and sheep of Iran. Final report of national research project. Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), 2015. [Persian]
17. Noaman V. Discrimination between Anaplasma marginale and Anaplasma ovis by PCR-RFLP. *World Appl Sci J* 2013;21(2):190-5.
18. Noaman V, Shayan P, Shahmoradi AH. Detection of Anaplasma ovis based on 16S rRNA gene by PCR-RFLP in sheep from central part of Iran. *J Vet Lab Res* 2009;1(1):27-37. [Persian]
19. Noaman V. Identification of hard ticks collected from sheep naturally infected with Anaplasma ovis in Isfahan province, central Iran. *Comp Clin Pathol* 2012;21(3):367-9.
20. Noaman V, Bastani D. Molecular study on infection rates of Anaplasma ovis and Anaplasma marginale in sheep and cattle in West-Azerbaijan province, Iran. *Vet Res Forum* 2016;7(2):163-7.
21. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51(Pt 6):2145-65.
22. Scharf W, Schauer S, Freyburger F, Petrovec M, Schaarschmidt-Kiener D, Liebisch G, et al. Distinct host species correlate with Anaplasma phagocytophilum ankA gene clusters. *J Clin Microbiol* 2011;49(3):790-6.
23. Woldehiwet Z. The natural history of Anaplasma phagocytophilum. *Vet Parasitol* 2010;167(2-4):108-22.
24. Stuen S, Granquist EG, Silaghi C. Anaplasma phagocytophilum--a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *Front Cell Infect Microbiol* 2013;3:31.
25. Atif FA. Anaplasma marginale and Anaplasma phagocytophilum: Rickettsiales pathogens of veterinary and public health significance. *Parasitol Res* 2015;114(11):3941-57.
26. Maurin M, Abergel C, Raoult D. Antibiotic susceptibilities of Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum strains from various geographical areas in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother* 2003;47(1):413-5.
27. Branger S, Rolain JM, Raoult D. Evaluation of antibiotic susceptibilities of Ehrlichia canis, Ehrlichia chaffeensis, and Anaplasma phagocytophilum by real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4822-8.
28. Wormser GP, Filozov A, Telford III SR, Utpat S, Kamer RS, Liveris D, et al. Dissociation between inhibition and killing by levofloxacin in human granulocytic anaplasmosis. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2006;6(4):388-94.
29. Berger S. Anaplasmosis: Global Status. Los Angeles, California: Gideon Informatics, Inc; 2018.
30. Granquist EG, Bårdsen K, Bergström K, Stuen S. Variant-and individual dependent nature of persistent Anaplasma phagocytophilum infection. *Acta Vet Scand* 2010;52(1):25.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-29]

31. Dumler JS. The biological basis of severe outcomes in Anaplasma phagocytophilum infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;64(1):13-20.
32. Ramsey AH, Belongia EA, Gael GM, Davies JP. Outcomes of treated human granulocytic ehrlichiosis cases. *Emerg Infect Dis* 2002;8(4):398-401.
33. Trofe J, Reddy KS, Stratta KS, Flax SD, Somerville KT, Alloway RR, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2001;3(1):34-39.
34. Levin ML, Ross DE. Acquisition of different isolates of Anaplasma phagocytophilum by Ixodes scapularis from a model animal. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2004;4(1):53-9.
35. Castro MB, Nicholson WL, Kramer VL, Childs JE. Persistent infection in Neotoma fuscipes (Muridae: Sigmodontinae) with Ehrlichia phagocytophila sensu lato. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(4):261-7.
36. Franzén P, Berg AL, Aspan A, Gunnarsson A, Pringle J. Death of a horse infected experimentally with Anaplasma phagocytophilum. *Vet Rec* 2007;160(4):122-5.
37. Li H, Zhou Y, Wang W, Guo D, Huang S, Jie S. The clinical characteristics and outcomes of patients with human granulocytic anaplasmosis in China. *Int J Infect Dis* 2011;15(12):e859-66.
38. Silaghi C, Kauffmann M, Passos LM, Pfister K, Zweygarth E. Isolation, propagation and preliminary characterisation of Anaplasma phagocytophilum from roe deer (Capreolus capreolus) in the tick cell line IDE8. *Ticks Tick Borne Dis* 2011;2(4):204-8.
39. Woldehiwet Z, Yavari C. Evaluation of an indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies against Anaplasma phagocytophilum in sheep. *J Comp Pathol* 2012;146(2-3):116-21.
40. Granquist EG, Aleksandersen M, Bergström K, Dumler SJ, Torsteinbø WO, Stuen S. A morphological and molecular study of Anaplasma phagocytophilum transmission events at the time of Ixodes ricinus tick bite. *Acta Vet Scand* 2010;52:43.
41. Hansen MG, Christoffersen M, Thuesen LR, Petersen MR, Bojesen AM. Seroprevalence of Borrelia burgdorferi sensu lato and Anaplasma phagocytophilum in Danish horses. *Acta Vet Scand* 2010;52:3.
42. de la Fuente J, Moreno-Cid JA, Canales M, Villar M, de la Lastra JM, Kocan KM, et al. Targeting arthropod subolesin/akirin for the development of a universal vaccine for control of vector infestations and pathogen transmission. *Vet Parasitol* 2011;181(1):17-22.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-29]

TUMJ Tehran University Medical Journal, March 2019; Vol. 76, No. 12: 778-785 Review Article

A review on *Anaplasma phagocytophilum* as a zoonotic agent:

review article

Vahid Noaman D.V.M., Ph.D.*

Department of Veterinary Medicine, Department of Animal Sciences Research, Isfahan Agricultural and Natural Resources Research and Education Center, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Isfahan, Iran.

*Corresponding author: Department of Veterinary Medicine, Isfahan Agricultural and Natural Resources Research and Education Center, Amirieh Town, Keshavarz Blvd., Isfahan, Iran.
P.O.Box: 81785-199
Tel: +98- 31- 37885460
E-mail: vnoaman@gmail.com

Abstract

Received: 13 Aug. 2018 Revised: 20 Aug. 2018 Accepted: 22 Feb. 2019 Available online: 01 Mar. 2019

Anaplasma phagocytophilum is a gram-negative intracellular bacterium that transmitted by hard ticks. *A. phagocytophilum* infect and multiply in the organs of ticks, in particular the salivary glands which enable the transmission to vertebrate hosts during feeding. The tick becomes infected by feeding on an infected host and there is transstadial but not transovarial passage of the organism. The majority of ticks are infected with the organism in enzootic areas. There are strains of *A. phagocytophilum* that have biological and ecological difference, including variations in host pathogenicity, vectors and geographical distribution. The organism has an interesting feature to grow in neutrophils by stopping the antibacterial activity of neutrophils. The bacterium is able to survive in the immune host, using complex mechanisms of antigenic variation. *A. phagocytophilum* infects humans and various animal species including dogs, sheep, cows, horses, wild deer and rodents. The disease is known as human granulocytic anaplasmosis in humans, canine granulocytic anaplasmosis in dogs, equine granulocytic anaplasmosis in horse and tick borne fever in ruminants. Cattle tick borne fever caused by *A. phagocytophilum* is characterized by high fever, reduced milk yield, inclusions in circulating neutrophils, leukopenia, abortions, reduced fertility, coughing, respiratory signs and swelling of the hind limbs. Clinical signs of human occur a week after the tick bites, the disease usually presents as an acute, sometimes fatal febrile syndrome, illness characterized by headache, chills, myalgias, arthralgia, malaise, and hematological abnormalities, such as neutropenia, lymphocytopenia, thrombocytopenia, leukopenia, and elevated hepatic aminotransferase levels and may lead to death. In this review article the history, bacteriology, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of the disease caused by *A. phagocytophilum* is written based on the latest scientific findings. Several hard tick species are distributed in Iran and they are the most important ectoparasites of animals. *A. phagocytophilum* has been detected not only in *Ixodes ricinus* but also in cattle and sheep of Iran using molecular techniques. However, despite the zoonotic potential of the agent, there is no evidence in the identification of *A. phagocytophilum* in humans, and it seems necessary to research on the prevalence and epidemiology of the disease in the human population.

Keywords: *Anaplasma phagocytophilum*, epidemiology, pathogenesis, tick-borne diseases.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-29]