

التهاب نکروتیک روده در جوجه‌های گوشتی: ویژگی‌های بیماری و راهکارهای

پیشگیری با استفاده از جایگزین‌های آلی آنتی‌بیوتیک – یک مرور جامع

چکیده

با توسعه چشمگیر صنعت پرورش مرغ گوشتی در سراسر جهان، بیماری التهاب نکروتیک روده (NE) ناشی از کلستریدیوم پرفرینجنس، به‌ویژه پس از ممنوعیت یا محدودیت استفاده از محرک‌های رشد آنتی‌بیوتیکی در خوراک دام، به یکی از چالش‌های مهم و پرهزینه این صنعت تبدیل شده است. این بیماری در اشکال بالینی و تحت‌بالینی در بسیاری از نقاط دنیا مشاهده می‌شود و پیامدهایی مانند کاهش افزایش وزن، افزایش ضریب تبدیل خوراک و کاهش شاخص عملکرد اروپایی را به دنبال دارد.

تشخیص NE بر پایه بررسی سابقه بیماری، علائم بالینی، ضایعات قابل مشاهده در کالبدگشایی و یافته‌های بافت‌شناسی انجام می‌شود. در این مقاله، زیست‌شناسی و عوامل بیماری‌زای *C. perfringens* و نقش آن‌ها در ایجاد NE بررسی شده و سپس راهکارهای کنترل و پیشگیری با تمرکز بر جایگزین‌های غیرآنتی‌بیوتیکی معرفی می‌شود. به‌کارگیری برنامه‌های بهداشت زیستی دقیق، انتخاب صحیح مواد اولیه خوراک، استفاده از افزودنی‌های گیاهی، روغن‌های ضروری و واکسن‌ها، از مهم‌ترین روش‌ها برای کاهش بروز بیماری و حفظ راندمان و سودآوری در پرورش مرغ گوشتی هستند.

مقدمه

عفونت‌های دستگاه گوارش یکی از نگرانی‌های اصلی در صنعت طیور محسوب می‌شوند و خسارات اقتصادی قابل توجهی را به همراه دارند. انتریت نکروتیک (NE)، چه به‌صورت بالینی و چه تحت‌بالینی، یکی از بیماری‌های مهم

روده‌ای در طیور است که تأثیر منفی قابل توجهی بر سودآوری صنعت مرغ گوشتی دارد (Bansal et al., 2021; Salem et al., 2021).

بر اساس یک بررسی انجام شده توسط ون در اسلوپس (۲۰۰۰)، تخمین زده می‌شود که خسارت NE تحت‌بالینی می‌تواند تا ۵ سنت به ازای هر پرنده باشد، و شیوع این بیماری ممکن است سالانه حدود ۲ میلیارد دلار برای صنعت جهانی مرغ گوشتی هزینه ایجاد کند. تیمبرمونت و همکاران (۲۰۱۱) نیز خسارت سالانه NE را برای صنعت طیور جهانی تقریباً در همین حدود برآورد کرده‌اند، که شامل خسارت‌های ناشی از کاهش تولید و هزینه های اقدامات کنترلی می‌شود.

در گذشته، *Clostridium perfringens* با نام‌های باسیلوس ولچی (*Bacillus welchii*) و سپس کلوستریدیوم ولچی (*Clostridium welchii*) شناخته می‌شد، که از ضایعات روده‌ای پولت‌های سیاه اورینگتون در استرالیا جدا شده بود (Bentz, 1930). بعدها مشاهده شد که این باکتری‌ها مخاط روده پرندگان را آلوده می‌کنند (Johansson & Sarles, 1928). اصطلاح «انتریت نکروتیک» نخستین بار توسط پریش در سال ۱۹۶۱ در انگلستان مطرح و گزارش شد.

پس از شناسایی بیماری، روش‌های مختلفی برای کنترل NE توسعه یافت. در ابتدا، آنتی‌بیوتیک‌ها برای پیشگیری و درمان NE و همچنین به عنوان محرک رشد جهت افزایش وزن و بهبود راندمان خوراک مورد استفاده قرار گرفتند، که تصور می‌شد میزان بروز بیماری را کاهش می‌دهند (Prescott et al., 1978).

محرک‌های رشد آنتی‌بیوتیکی (AGP) برای دهه‌ها در تولید خوراک دام به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفتند (Stokstad & Jukes, 1950). سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در خوراک دام را در سال ۱۹۵۱ تصویب کرد (Jones & Ricke, 2003). داروهای آنتی‌بیوتیکی مانند آووپارسین، لینکومایسین، آموکسی‌سیلین، تایلوزین، ویرجینیامایسین و باسیتراسین معمولاً برای درمان و پیشگیری از NE به کار می‌رفتند (Krywonos et al., 2001; McDevitt et al., 2006).

با این حال، پس از مشخص شدن نقش AGP ها در توسعه و گسترش مقاومت دارویی باکتری‌ها، نگرانی‌ها افزایش یافت و فشار بیشتری برای کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در طیور ایجاد شد. اگرچه تهدید اصلی، افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی بود، اما تأثیر حذف داروها نیز قابل چشم‌پوشی نبود (Hirshberger et al., 2005).

اتحادیه اروپا در سال ۲۰۰۶ مقررات (EC) شماره ۲۰۰۳/۱۸۳۱ را برای ممنوعیت استفاده از محرک‌های رشد آنتی‌بیوتیکی در خوراک دام تصویب کرد. سازمان غذا و داروی آمریکا نیز اخیراً اعلام کرده که قانون «دستورالعمل خوراک دامپزشکی (VFD) را اجرا خواهد کرد (Department of Health and Human Services, 2015). این قانون تضمین می‌کند که استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای سلامت انسان حیاتی هستند، برای اهداف تولیدی ممنوع بوده و تنها با مجوز دامپزشکی برای درمان بیماری‌ها مجاز است.

در صنعت مرغ گوشتی، حذف AGP ها از مزارع تجاری منجر به افزایش چشمگیر بروز بیماری‌های اقتصادی مهمی مانند NE شد (Kysel et al., 2003). برای مثال، پس از حذف آووپارسین در نروژ، موارد NE افزایش یافت. در یک مطالعه، هیچ کدام از گله‌های پرورش‌یافته در سیستم‌های مرسوم با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها مبتلا به NE نبودند، در حالی که در گله‌های بدون داروی آنتی‌بیوتیکی، ۲۷ درصد موارد بالینی و ۱۹ درصد موارد تحت‌بالینی NE مشاهده شد (Kacher et al., 2015). این یافته‌ها از این دیدگاه حمایت می‌کنند که حذف افزودنی‌های خوراکی می‌تواند بروز اختلالات روده‌ای، به‌ویژه NE را افزایش دهد (Sarson et al., 2009).

اگرچه اقدامات سخت‌گیرانه امنیت زیستی بدون استفاده از AGP ها می‌تواند شیوع بیماری را در برخی مزارع حفظ کند (Engster et al., 2002)، اما اتکا به این رویکرد برای همه مزارع دشوار است. بنابراین، جایگزین‌های AGP برای کنترل NE و سایر بیماری‌ها بسیار مورد نیاز هستند. در برنامه‌های بدون دارو، به‌جای استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و کوکسیدیواستات‌های خوراکی، از جایگزین‌هایی مانند روغن‌های ضروری استفاده شده است (Krywonos et al., 2004; Zal-Shal et al., 2022).

این مقاله به بررسی عوامل حدت *C. perfringens* در بیماری زایی NE، واکسن‌های موجود، و تأکید بر استفاده از داروهای گیاهی به‌عنوان جایگزین آنتی‌بیوتیک‌ها برای کنترل و پیشگیری از NE در جوجه‌های گوشتی می‌پردازد.

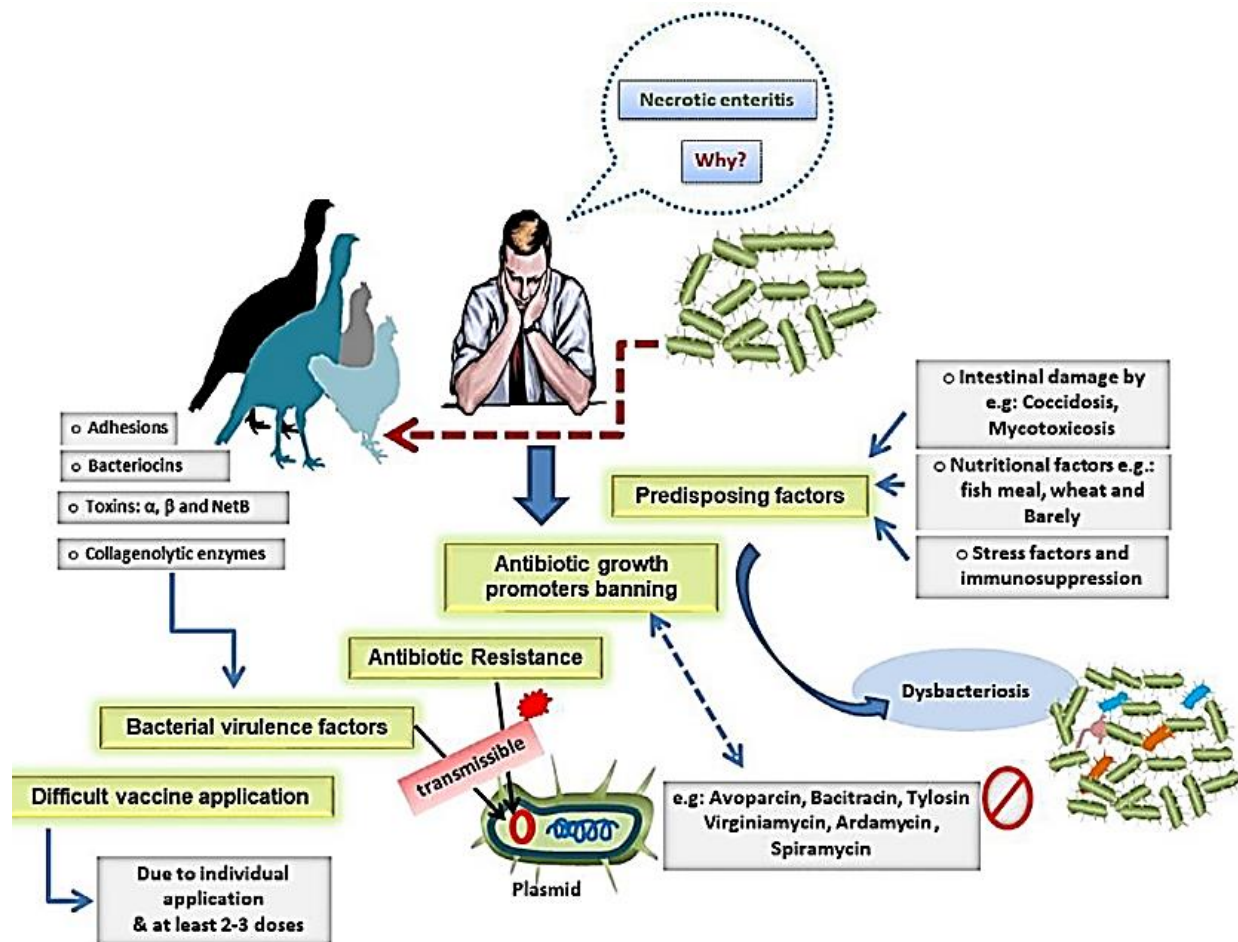
کلستریدیوم پرفرنزنی و عوامل خطر بیماری

Clostridium perfringens عامل اصلی اختلالات روده‌ای در حیوانات و انسان‌ها محسوب می‌شود (Sankar 1996; Khalifa et al., 2012b). این باکتری در محیط‌های مختلفی از جمله فاضلاب، گرد و غبار، هوا و روده‌های سالم انسان و حیوان یافت می‌شود (Khalifa et al., 2012a). در جوجه‌های گوشتی، بیماری NE معمولاً بین سنین ۲ تا ۶ هفتگی بروز می‌کند.

این باکتری بی‌هوازی، گرم مثبت، اندوسپورساز و غیرمتحرک است و توانایی تشکیل اندوسپورهای مقاوم را دارد که به آن امکان می‌دهد در شرایط محیطی سخت مانند مواد آلی در حال فساد و خاک زنده بماند و پایدار باقی بماند (Nowak et al., 2003; Khalifa et al., 2015). از آنجا که *C. perfringens* قادر به سنتز برخی اسیدهای آمینه ضروری نیست، اما آنزیم‌هایی آزاد می‌کند که بافت میزبان را تخریب کرده و نیازهای تغذیه‌ای خود را تأمین می‌کند (Shimizu et al., 2002).

در انسان و حیوانات، توانایی این باکتری در آزادسازی سموم، رشد سریع در دامنه دمایی گسترده، و تشکیل اندوسپورها، آن را به یک عامل بیماری‌زا تبدیل کرده است. *C. perfringens* با چسبیدن به پرزهای روده کوچک، تکثیر می‌شود و سمومی آزاد می‌کند که باعث نکروز بافتی شده و در نهایت منجر به بروز NE می‌گردد (Shimizu et al., 2002).

در شکل یک عوامل مخاطره‌آمیز یا علل انتریت نکروتیک با شیوع بالای جهانی به‌صورت شماتیک نمایش داده شده‌اند.



شکل ۱: عوامل خطر یا علل انتریت نکروتیک با شیوع بالای فعلی در سراسر جهان

انواع سموم تولیدشده توسط *C. perfringens*

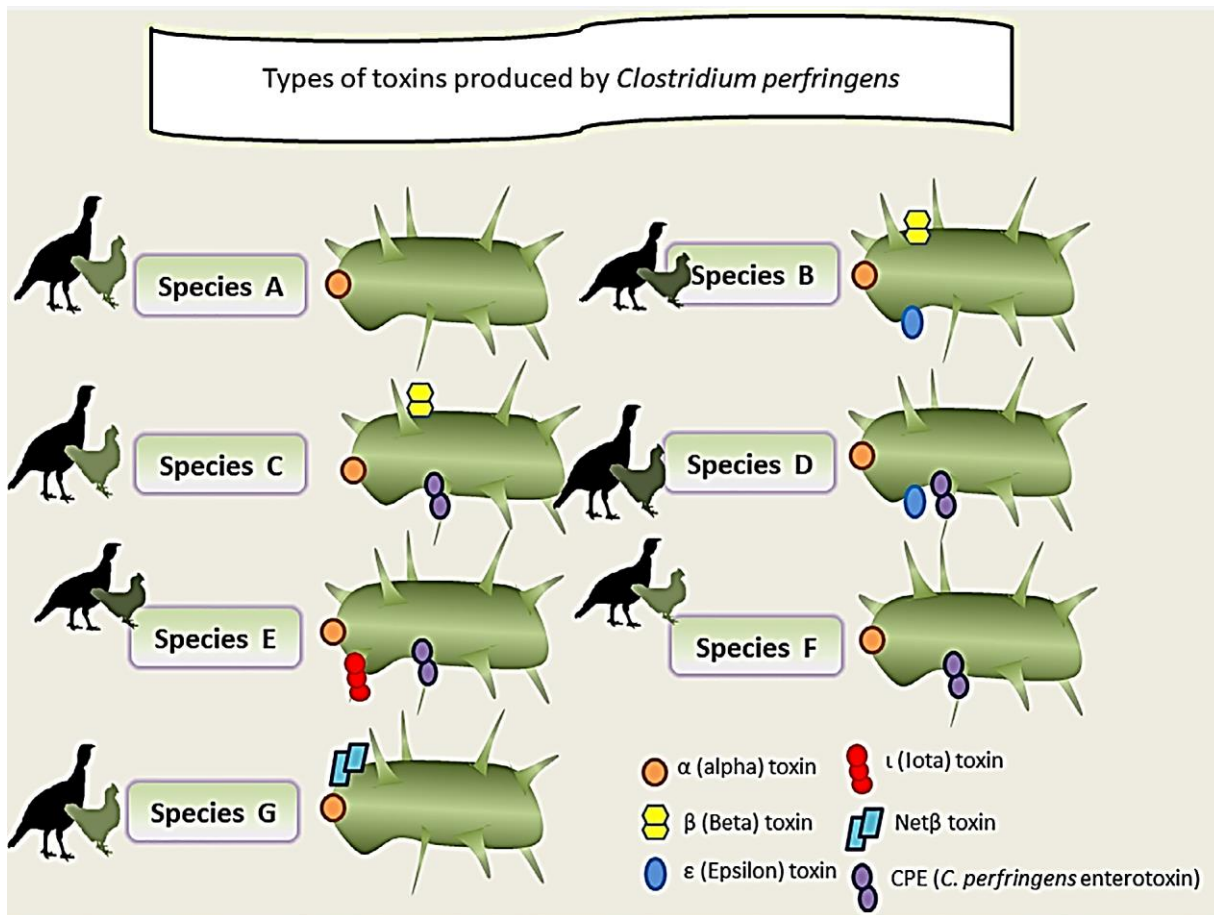
سموم تولیدشده توسط *Clostridium perfringens* نقش حیاتی در بروز بیماری انتریت نکروتیک دارند. تاکنون بیش از ۲۰ نوع مختلف از سموم این باکتری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (Lee et al., 2013). بر اساس وجود ژن‌های کدکننده سموم، *C. perfringens* به هفت تیپ (A) تا (G) طبقه‌بندی می‌شود. این تیپ‌ها بر اساس نوع سم تولیدی شامل آلفا (α)، بتا (β)، اپسیلون (ϵ)، یوتا (I)، انترتوکسین (CPE)، بتا ۲ (β_2) و سمی بنام NetB مشخص می‌شوند (Sankar, 1996; Opengart, 2020).

- تیپ A: تولیدکننده سم آلفا
- تیپ B: تولیدکننده سم‌های آلفا، بتا و اپسیلون
- تیپ C: تولیدکننده سم‌های آلفا و بتا
- تیپ D: تولیدکننده سم‌های آلفا و اپسیلون
- تیپ E: تولیدکننده سم‌های آلفا و یوتا
- همه تیپ‌ها قادر به تولید انتروتوکسین و سم β_2 هستند

هر نوع سم با یک بیماری خاص انسانی یا حیوانی مرتبط است، که حدت بیماری‌زایی *C. perfringens* به‌طور مستقیم با تولید این سموم و انتروتوکسین‌ها مرتبط است (Smedley et al., 2003).

تفاوت‌های موجود میان ژنوتیپ‌ها و نوع سموم تولیدی آن‌ها، طیف وسیعی از بیماری‌های مرتبط با *C. perfringens* را در انسان و حیوانات ایجاد می‌کند. به‌عنوان مثال، تیپ A می‌تواند باعث قانقاریای گازی در انسان و بیماری‌های روده‌ای در انسان و حیوانات شود، در حالی که تیپ C قادر است نکروز مخاطی روده کوچک را در حیوانات اهلی و انسان‌ها ایجاد کند (Petit et al., 1999). تیپ‌های A، C و G به‌دلیل ارتباط با بیماری‌های طیور، مورد توجه ویژه صنعت مرغداری قرار دارند (Opengart, 2020).

در شکل ۲ مقاله، طبقه‌بندی تیپ‌ها و انواع سموم تولیدشده توسط *C. perfringens* به‌صورت شماتیک نمایش داده شده‌اند.



شکل ۲۰. طبقه بندی کلسترییدیوم پرفرینجنس بر اساس تولید آگزوتوکسین های اصلی

اپیدمیولوژی *Clostridium perfringens* در طیور

با توجه به حضور گسترده این باکتری در محیط، منبع اصلی *C. perfringens* محیط اطراف است (Petit et al., 1999). انتقال این باکتری معمولاً به صورت افقی انجام می شود، چرا که انتقال عمودی بسیار نادر است. بسیار نادر است که مرغها فاقد *C. perfringens* در روده های خود باشند. تقریباً ۷۵ تا ۹۵ درصد از مرغهای گوشتی این باکتری را به عنوان بخشی از فلور طبیعی روده خود دارند (Svobodova et al., 2007).

آلودگی با *C. perfringens* می‌تواند در داخل سالن‌های پرورش مرغ در طول دوره رشد یا از منابع خارجی منشأ بگیرد. مرغ‌ها ممکن است از طریق خوردن بستر آلوده یا نوشیدن آب از منبع آلوده در معرض این پاتوژن قرار گیرند. حشرات (از جمله سوسک‌ها و مگس‌ها)، کفش کارکنان، خاک اطراف ورودی سالن و آب راکد خارج از سالن به‌عنوان منابع بالقوه آلودگی شناسایی شده‌اند.

علاوه بر این، پاتوژن‌های مختلف می‌توانند توسط حشرات، پرندگان وحشی و پستانداران که در اطراف سالن مدفوع دفع می‌کنند، منتقل شوند. شیوع *C. perfringens* در محیط ممکن است بسته به شرایط جوجه‌کشی، مزرعه، فصل، سن پرندگان و نوع نمونه متفاوت باشد (Craven et al., 2001).

علاوه بر این، شدت بروز انتریت نکروتیک (NE) در مرغ‌ها می‌تواند بر اساس ترکیب جیره غذایی تغییر کند؛ عواملی همچون وجود گندم و جو یا پودر ماهی در خوراک، میزان مواد آنتی‌بیوتیکی و ضدکوکسیدیوزی، و همچنین محتوای پروتئین حیوانی و کنجاله سویا در این زمینه تأثیرگذار هستند (Prescott و همکاران، ۲۰۱۶). از سوی دیگر، برخی شرایط محیطی نیز می‌توانند نقش مهمی داشته باشند؛ از جمله بستر مرطوب، استفاده از آمونیاک به‌عنوان ضدعفونی‌کننده، (Hermans, Morgan, ۲۰۰۷)، تراکم بیش از حد طیور و استرس (Hoerr, ۲۰۱۰). رشد بیش از حد کلستریدیوم پرفرنزنس (*C. perfringens*) به‌ویژه تیپ A و سموم وابسته به آن در روده باریک، عامل اصلی این اختلال است که با اسهال ناگهانی و نکروز مخاطی همراه است (Porter Jr, ۱۹۹۸). بیماری انتریت نکروتیک (NE) به دو شکل بالینی (کلستریدیوزیس) و تحت‌بالینی (کلستریدیوزیس) تقسیم‌بندی می‌گردد. جوجه‌های گوشتی معمولاً حدود ۳ تا ۴ هفتگی پس از خروج از تخم به NE مبتلا می‌شوند (Løvland, Kaldhusdal, ۲۰۰۱).

در گله‌های گوشتی، نوع بالینی بیماری می‌تواند موجب تلفات سریع و ناگهانی شود؛ به‌طوری‌که در روزهای پایانی دوره پرورش، تلفات روزانه به حدود ۱ درصد در روز و به‌صورت چند روز متوالی می‌رسد (Løvland و Kaldhusdal, ۲۰۰۰). علائم بالینی کلستریدیوزیس شامل کم‌آبی بدن، افسردگی، اسهال کف‌آلود به رنگ نارنجی (که در برخی

موارد با خون آمیخته است) و پره‌های ژولیده می‌باشد. در کالبدگشایی، بخش‌های وسیعی از روده دچار نکروز شده و توسط یک غشای کاذب زرد - قهوه‌ای پوشیده می‌شود که حاوی سلول‌های نکروتیک، کلنی‌های باکتریایی و قطعات بافتی است (Lee و همکاران، ۲۰۱۱؛ Timbermont و همکاران، ۲۰۱۱).

اشکال تحت‌بالیینی بیماری تشخیص دشوارتری دارند و با وجود عدم تلفات آشکار، اثرات اقتصادی بیشتری نسبت به نوع بالینی ایجاد می‌کنند (Lawton و Stutz، ۱۹۸۴). نشانه‌های کلستریدیوزیس در این حالت بسیار محدود و سخت‌قابل تشخیص‌اند و ممکن است شامل کاهش جذب و هضم مواد مغذی، افت ضریب تبدیل خوراک (FCR) و کاهش افزایش وزن زنده (BWG) باشند (Lawton و Stutz، ۱۹۸۴).

علاوه بر این، وجود ضایعات نکروتیک خفیف تا متوسط در روده باریک از جمله شاخص‌های ابتلای تحت‌بالیینی به انتریت نکروتیک (NE) محسوب می‌شود. تشخیص قطعی بیماری از طریق آنالیز باکتری‌شناسی و ژنوتایپینگ جدایه‌ها امکان‌پذیر است (Kaldhusdal و Hofshagen، ۱۹۹۲). همچنین، NE تحت‌بالیینی می‌تواند با تخریب کیفیت بستر همراه باشد که این امر خطر ابتلا به درماتیت کف پا و سوختگی مفصل خرگوشی (hock burn) را افزایش می‌دهد؛ دو عارضه‌ای که از مشکلات مهم رفاه حیوان در صنعت طیور به شمار می‌روند (Allain و همکاران، ۲۰۰۹).

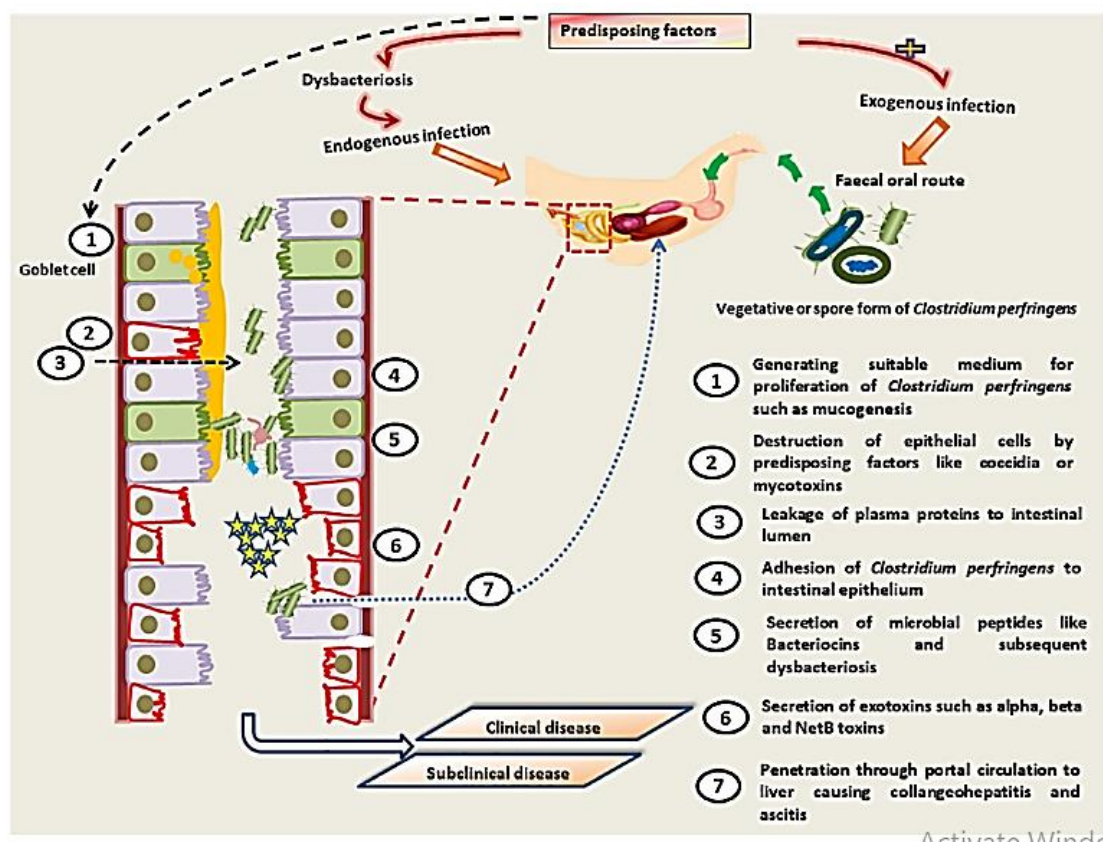
در بیماری کلستریدیوزیس، باکتری‌ها می‌توانند از طریق مجرای صفراوی به کبد منتقل شده و در آن‌جا کلونیزه شوند و منجر به بروز کلانژیوپاتیت و آسیت (تجمع مایع در حفره صفاقی) گردند (Kaldhusdal و همکاران، ۲۰۰۱). پرندگانی که در کبد آن‌ها ضایعات مرتبط با *C. perfringens* مشاهده می‌شود، در کشتارگاه ممکن است ضبط و حذف شوند (Løvland و Kaldhusdal، ۱۹۹۹).

از نظر بافت‌شناسی، در پرندگان مبتلا به NE تحت‌بالیینی (در شرایط آزمایشی)، لایه لامینا پروپریا روده دچار هایپرمی می‌شود، در حالی که اپی‌تلیوم نسبتاً طبیعی باقی می‌ماند. در این شرایط، لنفوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها، سلول‌های پلاسما، ماکروفاژها و تعدادی ائوزینوفیل به لامینا پروپریا نفوذ می‌کنند. در محل تماس، انتروسیت‌ها و

لامینا پروپریا دچار ادم می‌شوند. پرزها (ویلی) کوتاه شده و کریپت‌ها متسع می‌گردند. نکروز سلول‌های اپی‌تلیال با متراکم شدن کروماتین، کاریورکسیس (به معنی تجزیه و خرد شدن هسته سلول است) و کاریولیزیس (به معنی حل شدن و از بین رفتن هسته است) مشخص می‌شود (Engberg و همکاران، ۲۰۰۲).

از نظر اقتصادی، خسارت‌های بیماری عمدتاً ناشی از افزایش مصرف خوراک به دلیل کارایی تغذیه‌ای، حذف پرندگانی که در کشتارگاه ضبط می‌شوند و همچنین درمان‌های مورد نیاز برای بازگرداندن سلامت گله است. با وجود این‌که پاتوژن بیماری به‌طور کامل شناخته نشده، شواهد نشان می‌دهند که آنتی‌ژن‌ها و سموم C. *Perfringens* به تنهایی قادر به ایجاد بیماری نیستند، مگر در حضور عوامل مستعدکننده (Cooper و Songer، ۲۰۰۹).

عوامل مستعدکننده و پاتوژن NE در شکل ۳ نشان داده شده‌اند.



شکل ۳. پاتوژن انتریت نکروتیک

عوامل مستعدکننده (Predisposing factors)

- عفونت درونی (Endogenous infection) به دلیل تغییر تعادل میکروبی (Dysbacteriosis)
- عفونت بیرونی (Exogenous infection) از طریق مسیر مدفوع - دهان. (faecal-oral route).

مراحل پاتوژنز (شماره‌های روی شکل)

- ۱) ایجاد محیط مناسب برای تکثیر *C. perfringens* مثل افزایش تولید موکوس (mucogenesis).
- ۲) تخریب سلول‌های اپی‌تلیال روده توسط عوامل مستعدکننده (مثل کوکسیدیوز یا مایکوتوکسین‌ها).
- ۳) نشت پروتئین‌های پلاسما به درون لومن روده.
- ۴) چسبیدن *C. perfringens* به اپی‌تلیوم روده.
- ۵) ترشح پپتیدهای میکروبی مثل باکتریوسین‌ها و ایجاد دیسباکتریوزیس.
- ۶) ترشح اگزوتوکسین‌ها مثل آلفا، بتا و NetB toxin.
- ۷) نفوذ باکتری از طریق جریان خون باب کبدی (portal circulation) به کبد و ایجاد کلانژیوپاتیت و آسیب.

عفونت کوکسیدیایی

کوکسیدیا یک انگل تک‌یاخته‌ای است که درون روده میزبان تکثیر یافته و موجب بروز بیماری‌های گوارشی می‌شود. تاکنون هفت گونه از جنس *Eimeria* شامل *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. praecox*, *E. tenella* و *E. brunetti* به‌عنوان عوامل بیماری‌زا در پرندگان شناسایی شده‌اند (Williams, ۲۰۰۵).

از میان این گونه‌ها، *E. maxima* و *E. acervulina* به‌عنوان مهم‌ترین عوامل مستعدکننده ابتلا به انتریت نکروتیک (NE) در مرغ‌ها شناخته می‌شوند (Al-Saieg و Al-Sheikhly، ۱۹۸۰).

اگرچه کوکسیدیوز و نکروز انتروتوکسیک (NE) با هم ارتباط دارند و علائم مشابهی نشان می‌دهند، معمولاً کوکسیدیوز قبل از شروع یا در طول فاز NE بروز می‌کند. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از واکسن ایمریا (*Eimeria*) می‌تواند شیوع NE را افزایش دهد (Pedersen و همکاران، ۲۰۰۸).

مکانیزم دقیقی که نشان دهد کوکسیدیا چگونه NE را ایجاد می‌کند، مشخص نیست و علل احتمالی مختلفی مطرح شده‌اند. آسیب وارد شده به لومن روده، معمولاً در زمان تکثیر کوکسیدیا، منجر به خونریزی می‌شود؛ در نتیجه پروتئین‌های پلاسما که نشت کرده‌اند، منبعی از بستر رشد برای *C. perfringens* فراهم می‌آورند. علاوه بر این، کوکسیدیوز باعث تحریک تولید مخاط شده و محیط مناسبی برای رشد *C. perfringens* ایجاد می‌کند (Collier و همکاران، ۲۰۰۸؛ Kaldhusdal و همکاران، ۲۰۲۱). داده‌های توالی‌یابی ژنومی نشان می‌دهند که *C. perfringens* قادر به تولید آنزیم‌های مورد نیاز برای سنتز اسیدهای آمینه ضروری نیست (Shimizu و همکاران، ۲۰۰۲).

Baba و همکاران (۱۹۹۲) نشان دادند که احتمال ماندگاری *C. perfringens* در مخاط سکوم جوجه‌هایی که به *Eimeria* آلوده نشده‌اند، کمتر از جوجه‌های آلوده است. هم‌زمانی عفونت با *E. maxima* معمولاً با بروز NE در جوجه‌های گوشتی همراه است و به همین دلیل در مدل‌های آزمایشگاهی NE به همراه *C. perfringens* برای ایجاد ضایعات NE به کار می‌رود، چرا که موجب تغییر ترکیب میکروبیوتای روده می‌شود (Wu و همکاران، ۲۰۱۴). *E. maxima* یک انگل پروتوزوایی داخل سلولی است که کوکسیدیوز ایجاد می‌کند؛ این انگل طی مراحل داخل سلولی چرخه زندگی خود، باعث ایجاد ضایعات روده‌ای و تخریب اپی‌تلیوم روده می‌گردد. در نتیجه، پروتئین‌های پلاسما به درون لومن نشت کرده و به‌عنوان منبع تغذیه برای *C. perfringens* عمل می‌کنند.

مشخص شده است که در حیوانات آلوده به *E. maxima*، سطح پپتید ضد میکروبی شماره ۲ با منشأ کبدی کاهش می‌یابد. این موضوع می‌تواند شرایط را برای تکثیر *C. perfringens* - عامل ایجادکننده NE - در روده‌ای که قبلاً دچار آسیب شده است، فراهم کند. در یک مدل آزمایشی NE با هم‌زمانی آلودگی به *Eimeria* و *C. perfringens*، مشاهده شد که سایتوکاین سرکوب‌گر ایمنی، اینترلوکین-۱۰ (IL-10)، به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد؛ در حالی که در آلودگی منفرد با *C. perfringens* تغییری مشاهده نشد. این یافته نشان می‌دهد که حضور انگل می‌تواند فرصت بیشتری برای تکثیر *C. perfringens* فراهم سازد (Park و همکاران، ۲۰۰۸). سایر میانجی‌های ایمنی همچون IFN- α ، IFN- γ و IL-1 β در مدل‌های آلودگی هم‌زمان، در مقایسه با آلودگی منفرد *C. perfringens*، طی روزهای پس از عفونت کاهش بیان داشتند؛ در حالی که IL-8 هم‌زمان با IL-10 افزایش بیان نشان داد (Parvizi و همکاران، ۲۰۱۰). همچنین در جوجه‌های گوشتی آلوده به *Eimeria* با دوز ۱۰ برابر واکسن (Paracox) و *C. perfringens* که به‌طور آزاد تغذیه شدند، شدت ضایعات روده‌ای بالاتر از پرندگانی بود که بر اساس پروتکل عفونت، به‌مدت ۱۲ ساعت در شب محدودیت غذایی داشتند (Tsiouris و همکاران، ۲۰۱۴).

عوامل تغذیه‌ای

در طیور، ترکیب جیره غذایی نقش مهمی در بروز پاتوژن NE دارد. جیره‌هایی که حاوی مقادیر بالای مواد غیرقابل هضم و پلی‌ساکاریدهای غیرنشاسته‌ای (NSP) هستند - مانند گندم، جو، چاودار و یولاف - به‌عنوان عوامل مستعدکننده برای بروز NE در پرندگان شناخته شده‌اند (Kaldhusdal و همکاران، ۱۹۹۹). جوجه‌های گوشتی که با جیره مبتنی بر گندم یا جیره گندمی همراه با کربوهیدرات‌های پیچیده و فیبر اضافی تغذیه شدند، ضایعات روده‌ای بیشتری نسبت به پرندگانی که جیره بر پایه ذرت دریافت کردند، نشان دادند (Annett و همکاران، ۲۰۰۲). این موضوع احتمالاً به وجود آرابینوزیلان‌ها و β -گلوکان‌ها مرتبط است؛ ترکیباتی که دستگاه گوارش طیور قادر به هضم کامل آن‌ها نیست، اما می‌توانند به‌عنوان بستر رشد برای میکروبیوتا و همچنین باکتری‌های بیماری‌زا مانند *C. perfringens* مورد استفاده قرار گیرند (Annett و همکاران، ۲۰۰۲).

گنجاندن مقادیر بالای غلات در جیره، که اغلب سرشار از پلی ساکاریدهای غیرنشاسته‌ای محلول در آب (NSP) هستند، یکی از عوامل مستعدکننده برای بروز NE محسوب می‌شود. افزایش غلظت کربوکسی متیل سلولز، به عنوان یک NSP، باعث کاهش سرعت عبور مواد غذایی از دستگاه گوارش و در نتیجه افزایش ویسکوزیته روده می‌گردد؛ شرایطی که محیطی بسیار مناسب برای عفونت کلستریدیایی فراهم می‌آورد (Timbermont و همکاران، ۲۰۱۱). همچنین حضور پروتئین‌های هضم‌نشده در بخش انتهایی روده جوجه‌های گوشتی با بروز NE مرتبط دانسته شده است. میزان پروتئین موجود در جیره و ماهیت آن نیز در ارتباط با شیوع NE گزارش شده است (Fernando و همکاران، ۲۰۱۱).

Fernando و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که پرندگانی که با جیره حاوی پروتئین سیب‌زمینی (که قابلیت هضم پایینی دارد) تغذیه شدند، تیر بالاتری از آنتی‌بادی آلفا-توکسین تولید کرده و افزایش معنی‌داری در ضایعات کبدی و بروز نکروز روده‌ای نسبت به پرندگانی که با پروتئین سویا تغذیه شدند، نشان دادند. همچنین مصرف پروتئین‌های با منشأ حیوانی به عنوان عامل مستعدکننده NE مطرح شده است. شمار *C. perfringens* در ایلئوم و سکوم جوجه‌های گوشتی تغذیه‌شده با جیره‌های حاوی پودر ماهی یا جیره‌های بر پایه پودر گوشت/استخوان بالاتر بود و با افزایش سطح پروتئین خام جیره نیز افزایش یافت (Williams، ۲۰۰۵). پودر ماهی منبع غنی از روی، گلیسین و متیونین است (Dahiya و همکاران، ۲۰۰۶).

حضور پروتئین‌های حیوانی می‌تواند سبب تحریک سنگدان و افزایش pH آن شود که این شرایط، محیط مطلوبی برای رشد *C. perfringens* فراهم می‌آورد. همچنین چربی‌های حیوانی مانند پیه یا دنبه در مقایسه با روغن‌های گیاهی، شمار *C. perfringens* در ایلئوم را بیشتر افزایش می‌دهند (Knarreborg و همکاران، ۲۰۰۲). کیفیت پروتئین موجود در این نوع جیره‌ها بالاست، اما همواره به‌طور کامل قابل هضم نیست و بخشی از آن به بخش‌های انتهایی دستگاه گوارش عبور می‌کند. منابع مختلف پروتئینی دارای غلظت‌های متفاوتی از اسیدهای آمینه هستند و برخی از این اسیدهای آمینه می‌توانند رشد *C. perfringens* را تسریع کرده و در نتیجه در بروز NE نقش

داشته باشند. افزایش سطح گلیسین در جیره جوجه‌های گوشتی باعث افزایش شمار *C. perfringens* در ایلئوم و سکوم می‌شود. همچنین تغذیه با پروتئین منبع ماهی می‌تواند پویایی میکروبیوتای روده جوجه‌ها را تغییر داده و شرایط مناسبی برای کلونیزاسیون *C. perfringens* در روده فراهم سازد (Wu و همکاران، ۲۰۱۴).

عوامل ضدتغذیه‌ای مانند مهارکننده‌های پروتئاز، لکتین‌ها و تانن‌ها می‌توانند حساسیت طیور به NE را افزایش دهند. آنتی‌تریپسین که به‌طور معمول در کنجاله سویا وجود دارند، با باقی‌گذاشتن پروتئین‌های هضم‌نشده در بخش انتهایی روده، محیطی ایده‌آل برای تکثیر باکتری‌ها فراهم می‌کنند (Clarke و Wiseman، ۲۰۰۷). علاوه بر ماهیت شیمیایی جیره، حضور میکروارگانیسم‌های روده‌ای می‌تواند به ماهیت فیزیکی خوراک نیز وابسته باشد (Smith و Macfarlane، ۱۹۹۸). استفاده از آسیاب غلتکی برای خردکردن گندم نشان داده است که مرگ‌ومیر ناشی از NE را در مقایسه با آسیاب چکشی کاهش می‌دهد. همچنین جیره‌های آردی درشت‌دانه می‌توانند ترشح اسیدکلریدریک را تحریک کرده و زمان ماندگاری خوراک در سنگدان و پیش‌معدة را افزایش دهند (Engberg و همکاران، ۲۰۰۴).

علاوه بر این، شکل فیزیکی جیره ارائه‌شده به جوجه‌های گوشتی نیز در رشد پاتوژن NE نقش دارد. Engberg و همکاران (۲۰۰۲) گزارش کردند که شمار *C. perfringens* در جوجه‌های تغذیه‌شده با جیره پلت کمتر از جوجه‌هایی بود که جیره مش دریافت کردند، هرچند در این مطالعه ضایعات روده‌ای ارزیابی نشد. همچنین در جوجه‌های گوشتی آلوده به *C. perfringens*، محدودیت تغذیه‌ای موجب کاهش معنی‌دار pH روده و شمار *C. perfringens* در سکوم (تغییر اکوسیستم روده‌ای) در مقایسه با گروه تغذیه آزاد (ad libitum) شد. مکانیسم‌های کاهش شدت ضایعات در پرندگان با تغذیه محدود به‌طور کامل مشخص نبود، اما این فرضیه مطرح شد که افزایش سطوح گلوکوکورتیکوئید ناشی از محدودیت غذایی می‌تواند منجر به کاهش پروستاگلاندین‌ها و در نتیجه سرکوب التهاب گردد (Tsiouris و همکاران، ۲۰۱۴). در یک گزارش اخیر مشخص شد که افزایش وزن بدن (BW) و افزایش وزن روزانه (BWG) در جوجه‌های گوشتی می‌تواند به‌عنوان یک عامل مستعدکننده در بروز NE مطرح

باشد. از آنجا که نتایج این مطالعه ارتباطی بین BWG و ایجاد ضایعات NE نشان داد، پژوهشگران بررسی کردند که آیا کاهش BWG (در مراحل خاصی از چرخه رشد) می‌تواند به‌عنوان بخشی از یک راهکار پیشگیرانه در برابر NE مورد استفاده قرار گیرد (Dierick و همکاران، ۲۰۱۹).

استرس و سرکوب ایمنی

استرس یکی از عوامل مهم مستعدکننده ابتلا به انتریت نکروتیک (NE) به شمار می‌آید. دلیل این موضوع می‌تواند تغییرات ایجادشده در دستگاه گوارش باشد (McDevitt و همکاران، ۲۰۰۶). عواملی مانند حضور آمونیاک در محیط، استرس‌های فیزیولوژیک، تراکم بالای پرند در سالن، استرس گرمایی و مسمومیت ناشی از مایکوتوکسین‌ها نشان داده‌اند که می‌توانند سیستم ایمنی را تضعیف کرده و زمینه را برای ابتلا به NE فراهم کنند (Tsiouris و همکاران، ۲۰۱۵). همچنین مشخص شده است که استرس‌های محیطی مثل استرس سرمایی هم می‌توانند با تضعیف ایمنی باعث بروز NE شوند. به همین شکل، Burkholder و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کرده‌اند که استرس گرمایی با تغییر در ساختار روده و برهم زدن تعادل میکروبی آن، به‌عنوان یک عامل مستعدکننده قبل از بروز عفونت عمل می‌کند (Lee و همکاران، ۲۰۱۱).

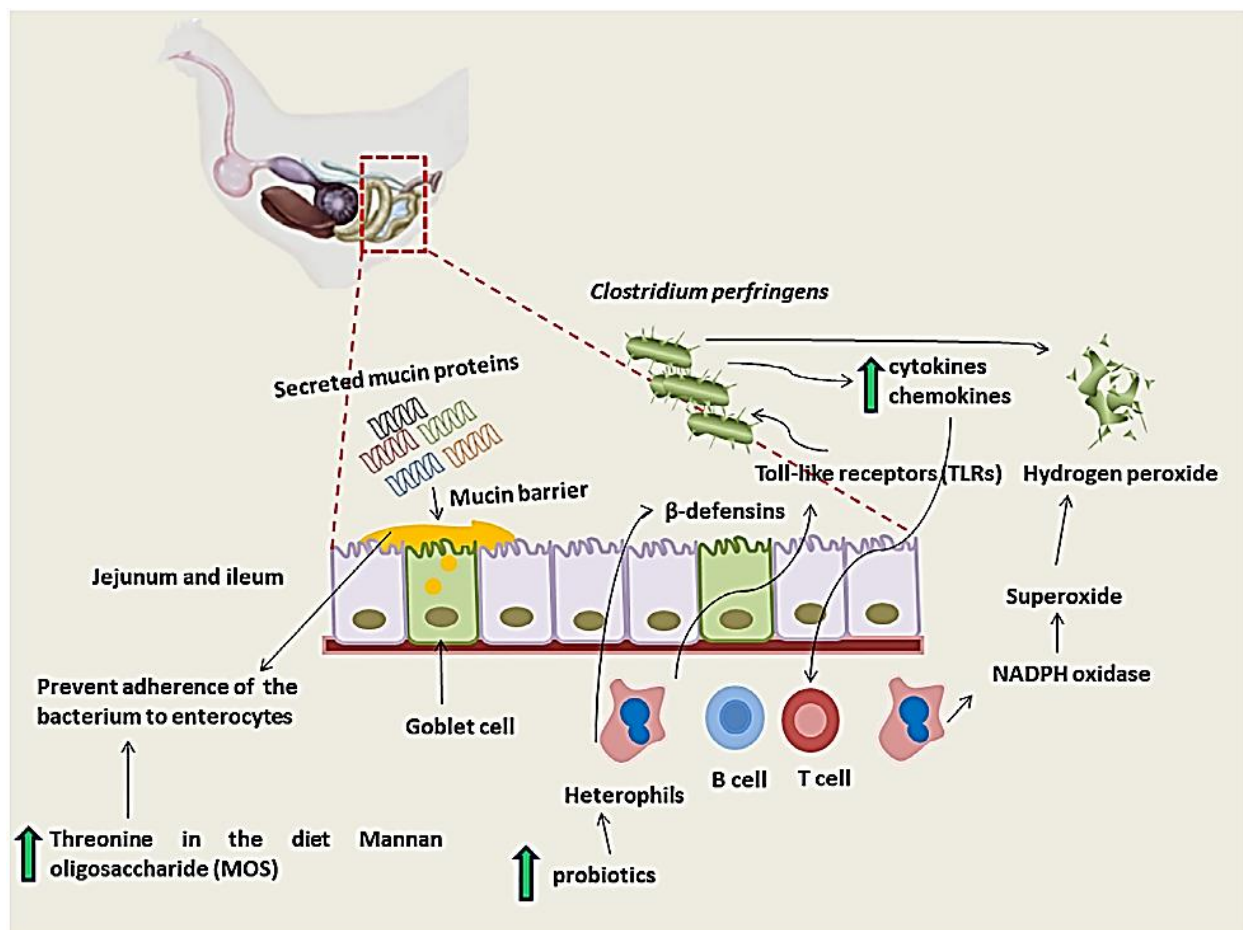
یک بررسی در مزارع گوشتی انگلستان نشان داد که مزارعی با بستر خیس، یا آن‌هایی که از آمونیاک به‌عنوان ماده ضدعفونی‌کننده استفاده می‌کردند، شیوع بالاتری از انتریت نکروتیک (NE) داشتند (Morgan و Hermans، ۲۰۰۷). همچنین تراکم بالای پرند (ازدحام) به‌عنوان یک عامل مستعدکننده مطرح شده که با کاهش رفاه طیور و آسیب به سلامت روده، شرایط را برای بروز NE فراهم می‌کند (Tsiouris و همکاران، ۲۰۱۵). علاوه بر این، بیماری‌های سرکوب‌کننده ایمنی مانند بیماری بورس عفونی، ویروس کم‌خونی عفونی جوجه‌ها (CIAV) و بیماری مارک، در تشدید روند ابتلا به NE ناشی از کلستریدیوم پرفرنزنس مؤثر دانسته شده‌اند (Lee و همکاران، ۲۰۱۱). ویروس بیماری مارک با تخریب سلول‌های B و دگرگونی سلول‌های T باعث بروز سرکوب ایمنی و ایجاد لنفوم‌ها می‌شود (Müller و همکاران، ۲۰۰۳). ویروس بیماری بورس عفونی نیز سلول‌های لنفاوی موجود در بورس

فابریسیوس را هدف قرار داده و در نتیجه، باعث کاهش جمعیت سلول‌های لنفاوی و تضعیف سیستم ایمنی در پرندگان می‌گردد و به این ترتیب، خطر ابتلا به سایر عفونت‌ها افزایش می‌یابد (Hailemariam و همکاران، ۲۰۰۸). کم‌خونی، آپلازی مغز استخوان (آپلازی مغز استخوان به حالتی گفته می‌شود که در آن فعالیت طبیعی مغز استخوان برای تولید سلول‌های خونی (شامل گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها) کاهش یافته یا کاملاً متوقف می‌شود)، آتروفی تیموس و سرکوب ایمنی از ویژگی‌های بارز ویروس کم‌خونی عفونی جوجه‌ها (CIAV) بوده و این عوامل در افزایش بروز NE نقش دارند (Flores-Diaz و همکاران، ۲۰۰۵).

پاسخ ایمنی جوجه‌های گوشتی در برابر انتریت نکروتیک (NE)

تا مدت‌ها تصور می‌شد که استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی و داروهای ضدکوکسیدیوز مانع از تبدیل NE به یک مشکل جدی در صنعت طیور شده است؛ به همین دلیل پاسخ ایمنی جوجه‌ها در برابر کلستریدیوم پرفرنزوس چندان مورد مطالعه و شناسایی دقیق قرار نگرفته بود (شکل ۴). مشابه پستانداران، جوجه‌ها نیز دارای دو بخش اصلی سیستم ایمنی، یعنی ایمنی ذاتی و اکتسابی هستند؛ با این حال، تفاوت‌هایی بین سیستم ایمنی پرندگان و پستانداران وجود دارد (Attia و Salem، ۲۰۲۱).

به‌طور کلی، سیستم ایمنی پرندگان به نظر می‌رسد گیرنده‌ها و مولکول‌های مؤثر کمتری نسبت به پستانداران داشته باشد. ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی در برابر پاتوژن‌ها را تشکیل می‌دهد و شامل گیرنده‌های شناسایی آنتی‌ژن، سلول‌های فاگوسیتی و مولکول‌های ترشحی سدّی است (Müller و همکاران، ۲۰۰۳). در مقابل، پاسخ ایمنی اکتسابی اختصاصی پاتوژن بوده و توسط سلول‌های T و B میانجی‌گری می‌شود.



شکل ۴. پاسخ ایمنی جوجه‌ها به عفونت ناشی از *Clostridium perfringens*

در ارتباط با NE، بیشترین اهمیت به سیستم ایمنی موجود در روده معطوف است. دستگاه گوارش جوجه در چند روز پایانی قبل از خروج از تخم و بلافاصله پس از هچ به سرعت رشد کرده و برای هضم و جذب مواد مغذی تکامل می‌یابد (Hailemariam و همکاران، ۲۰۰۸).

پس از هچ شدن، دستگاه گوارش جوجه‌ها به سرعت توسط باکتری‌ها کلونیزه می‌شود و باید میان دو وظیفه اصلی خود یعنی هضم مواد غذایی و محافظت میزبان در برابر پاتوژن‌ها تعادل برقرار کند. نخستین لایه‌های محافظتی

شامل موانع فیزیکی هستند که از اتصال پاتوژن‌ها به سلول‌های اپی‌تلیال جلوگیری می‌کنند و همچنین موانع شیمیایی که می‌توانند غشای سلول‌های میکروبی را تخریب نمایند (Tsiouris و همکاران، ۲۰۱۵).

کلونیزاسیون میکروبی دستگاه گوارش در پرندگان برای تکامل سیستم ایمنی ضروری است. پرندگانی که در شرایط عاری از میکروب نگهداری می‌شوند، در مقایسه با پرندگان پرورش‌یافته در شرایط معمولی، فولیکول‌های لنفاوی ضعیف‌تری در ناحیه لوزه سکومی دارند و در سن ۴ هفته‌گی هیچ سلول مثبت برای IgG یا IgA در آن‌ها شناسایی نمی‌شود. همچنین در پرندگان عاری از میکروب، شمار سلول‌های $T (CD3^+)$ در ناحیه پرزهای سکومی کمتر از پرندگان معمولی گزارش شده است (Honjo و همکاران، ۱۹۹۳).

بیان ژن $CD3$ که نشانگر حضور سلول‌های T است، در روزهای ابتدایی زندگی در سطح پایین قرار دارد اما از روز چهارم به بعد به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد که بیانگر رشد جمعیت سلول‌های T در روده طی گذر زمان است (Bar-Shira و همکاران، ۲۰۰۳). سیستم ایمنی روده باید توانایی تمایز میان باکتری‌های همزیست و باکتری‌های بیماری‌زا را به‌دست آورد تا پاسخ‌های مؤثر تنها علیه ارگانیسم‌هایی فعال شود که قابلیت تهاجم و تخریب بافت‌های میزبان را دارند (Bar-Shira و همکاران، ۲۰۰۳).

پاسخ‌های ذاتی (Innate Responses)

مولکول‌های سدّی (Barrier Molecules)

یکی از نخستین خطوط دفاعی در روده جوجه‌ها، لایه مخاطی (mucin barrier) است و این مولکول‌های موکوس احتمالاً از اولین مولکول‌هایی هستند که با *Clostridium perfringens* مواجه می‌شوند. در ژنوم جوجه‌ها هشت ژن موکوس شناسایی شده است که پنج مورد آن پروتئین‌های ترشحی ($Muc2$ ، $Muc5ac$ ، $Muc5b$ ، $Muc6$ و $ovomucin$) و سه مورد دیگر مولکول‌های **Transmembrane** ($Muc13$ ، $Muc16$ و $Muc1$) هستند (Lang و همکاران، ۲۰۰۶).

موکوس‌های ترشحی عمدتاً از سلول‌های گابلت آزاد می‌شوند. این سلول‌ها بخشی از لایه اپیتلیال هستند که لومن روده را از لامینا پروپریا جدا می‌کنند و لایه مخاطی تولید می‌کنند که عمدتاً از گلیکوپروتئین‌های موکوس تشکیل شده است. این موکوس‌ها می‌توانند از طریق ترشح (baseline secretion) یا وازیکول‌زدایی ترکیبی (compound exocytosis) آزاد شوند (Kim و Khan، ۲۰۱۳).

- ترشح: آزادسازی مداوم مولکول‌های موکوس در طول زمان.
- وازیکول‌زدایی ترکیبی: آزادسازی ذخایر مرکزی موکوس پس از تحریک توسط هورمون‌ها، نوروپپتیدها و واسطه‌های التهابی.

در مقابل، موکوس‌های غشایی (Transmembrane mucins) بر سطح انتروسیت‌ها قرار دارند و نقش محافظتی مستقیم دارند (Kim و Khan، ۲۰۱۳).

موکوس‌ها به‌عنوان بخشی از لایه مخاطی، از آسیب روده توسط محتویات لومن جلوگیری کرده و مانع چسبیدن پاتوژن‌ها به دیواره روده می‌شوند. ترکیب آن‌ها می‌تواند تحت تأثیر مواد مغذی و ترکیبات ضد میکروبی تغییر کند. برای مثال، مقدار موکوس خام (crude mucin) با افزایش میزان ترئونین در جیره غذایی افزایش می‌یابد (Horn و همکاران، ۲۰۰۹).

آزمایش‌های **in ovo** (اصطلاح "**in ovo**" به معنای داخل تخم است) نشان داده‌اند که تجویز مانان الیگوساکارید (MOS) سه روز قبل از هچ، سطح **Muc2** را افزایش می‌دهد (Cheled-Shoval و همکاران، ۲۰۱۱). نتایج مشابهی نیز در جوجه‌های گوشتی دریافت‌کننده جیره غذایی حاوی MOS مشاهده شده است؛ به‌طوری که بیان **Muc2** در ژژونوم پرندگانی که MOS دریافت کرده‌اند، نسبت به پرندگان بدون مکمل، بالاتر است.

برخی مطالعات به بررسی بیان mRNA موکوس پس از مواجهه با NE پرداخته‌اند و تغییراتی در **Muc2**، **Muc5ac** و **Muc13** در روزهای پس از عفونت گزارش شده، اگرچه این نتایج همیشه بین مطالعات یکسان نیست.

(Collier و همکاران، ۲۰۰۸). Collier و همکاران (۲۰۰۸) در روز پایانی عفونت و دو روز پس از آن، افزایش بیان **Muc2 mRNA** را در ایلئوم جوجه‌هایی که با *C. perfringens* و هم‌عفونت با ایمریا مواجه شده بودند، مشاهده کردند.

Forder و همکاران (۲۰۱۲) افزایش بیان **mRNA Muc5ac** را سه روز پس از مواجهه همزمان با NE گزارش کردند و در همان زمان کاهش بیان **Muc2** و **Muc13 mRNA** مشاهده شد Kitessa و همکاران (۲۰۱۴) نیز تغییراتی در بیان **Muc5ac** و **Muc13** در حضور عوامل مستعدکننده گزارش کردند، اما زمانی که *C. perfringens* به چالش تجربی اضافه شد، سطح mRNA مشابه گروه کنترل باقی ماند. این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از تفاوت در مدل‌های آزمایشی باشد؛ زیرا پرندگان در روزهای متفاوتی تلقیح شده‌اند، همه مطالعات از همان عوامل مستعدکننده استفاده نکرده‌اند و علاوه بر آن، احتمال تفاوت در بیان موکوس در مناطق مختلف روده باریک نیز وجود دارد.

سلول‌های اپیتلیال و ایمنی روده

پاتوژن‌هایی که می‌توانند لایه مخاطی را مختل کنند و از پپتیدهای ضد میکروبی فرار کنند، با اپیتلیوم روده جوجه مواجه می‌شوند. سلول‌های گابلت، انتروسیت‌ها و لنفوسیت‌های داخل اپیتلیال (IELs) بخشی از لایه اپیتلیال را تشکیل می‌دهند (Brisbin و همکاران، ۲۰۰۸). جمعیت IEL شامل سلول‌های NK، T و B است (Gobel و همکاران، ۲۰۰۱).

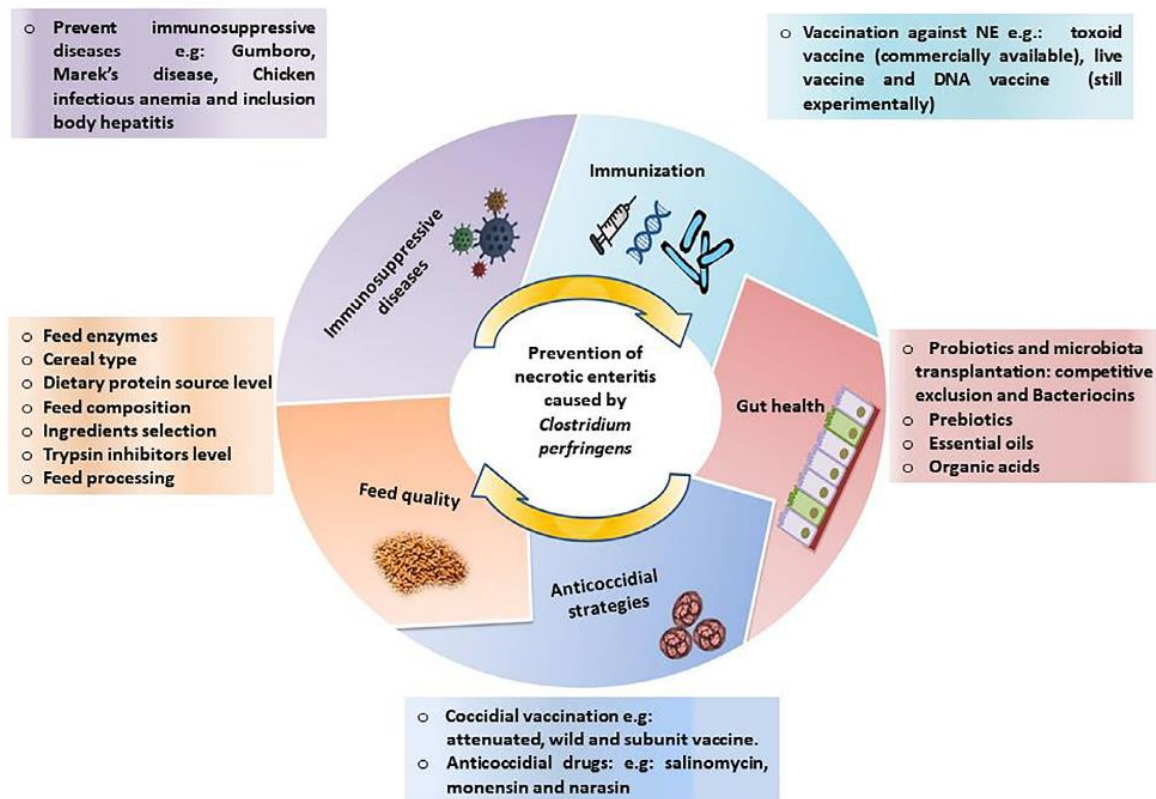
رو به رو شدن با اپیتلیوم روده می‌تواند گیرنده‌های شناسایی پاتوژن مانند **Toll-like receptors (TLRs)** را فعال کند. این گیرنده‌ها در انواع سلول‌ها مانند سلول‌های دندریتیک، هتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال یافت می‌شوند. TLRها نقش مهمی در شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (**PAMPs**) دارند که روی سطح باکتری‌ها قرار دارند. فعال شدن این مولکول‌ها مسیرهایی را تحریک می‌کند که بیان مولکول‌های التهابی را افزایش داده و باعث جذب سلول‌های التهابی بیشتری مانند سیتوکین‌ها و کموکین‌ها به محل عفونت می‌شوند (Kaiser، ۲۰۱۰).

ژن‌های TLR در کل روده بیان می‌شوند که نشان‌دهنده توانایی روده در شناسایی طیف گسترده‌ای از پاتوژن‌هاست (Iqbal و همکاران، ۲۰۰۵). بیان ژن‌های TLR در ایلئوم در چند روز اول پس از مواجهه با *C. perfringens* در روز ۱۸ زندگی تغییر می‌کند (Lu و همکاران، ۲۰۰۹).

راهبردهای کنترلی در برابر انتریت نکروتیک (NE)

اصول پیشگیری و کنترل NE عمدتاً بر پایه بیوسکیوریتی، بهداشت، مدیریت گله، استفاده از ضد میکروب‌ها و پیشگیری از عوامل مستعدکننده است (شکل ۵).

- شستشو و ضدعفونی: استفاده از ضدعفونی‌کننده‌های باکتری‌کش و اسپورکش یکی از مؤثرترین روش‌ها برای کاهش بار میکروبی کلی و سطح پاتوژن‌ها در مرغداری‌هاست.
- مدیریت بستر و تهویه: رعایت بهترین شیوه‌های مدیریت بستر و تهویه برای حفظ سلامت پرندگان ضروری است.
- کاهش استرس و رعایت رفاه حیوانات: تمامی روش‌ها باید به گونه‌ای اجرا شوند که استرس پرندگان کاهش یابد و اصول خوب دامپروری و مراقبت از طیور رعایت شود (Brennan و همکاران، ۲۰۰۱).



شکل ۵. راهبردهای پیشگیری از انتریت نکروتیک (NE)

نقش ضد میکروبها (Antimicrobials) در کنترل NE

ضد میکروبها در گذشته برای کنترل بیماریها و افزایش بهره‌وری به جیره غذایی یا آب طیور افزوده می‌شدند. این ترکیبات می‌توانند با کاهش تعداد پاتوژن‌های فرصت‌طلب در میکروفلور روده، خطر عفونت‌های تحت بالینی را کاهش داده و **هضم مواد مغذی** را بهبود بخشند (Dibner و Richards، ۲۰۰۵). اصطلاح ضد میکروب شامل مواد طبیعی، سنتزی و نیمه‌سنتزی است که برای مهار رشد یا کشتن میکروارگانیسم‌ها به کار می‌رود (Giguere، ۲۰۰۶).

مهم‌ترین نگرانی در مورد استفاده پیشگیرانه از آنتی بیوتیک‌ها، انتقال مقاومت میکروبی به پاتوژن‌های انسانی از پاتوژن‌های حیوانی است (سازمان جهانی بهداشت، ۲۰۰۱). علاوه بر این، محیط‌زیست‌گرایان هشدار می‌دهند که

فضولات طیور حاوی آرسنیک، فلزات سنگین و ضد میکروب‌ها می‌توانند در محیط پخش شده و باعث گسترش ژن‌های مقاومت میکروبی شوند (Osterberg و Wallinga، ۲۰۰۴).

سوئد در سال ۱۹۸۶ نخستین کشور شد که استفاده از محرک‌های رشد ضد میکروبی در دامپروری را ممنوع کرد (Wierup، ۲۰۰۱). کشورهای دیگر اتحادیه اروپا از جمله انگلیس و دانمارک نیز به دنبال این اقدام، ممنوعیت مشابهی اعمال کردند (Wierup، ۲۰۰۱).

در دهه ۱۹۹۰، استفاده از آوآپارستین (avoparcin) در جیره طیور باعث ایجاد ذخیره‌ای از انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین (VRE) در حیوانات شد و به همین دلیل، برخی کشورهای اتحادیه اروپا استفاده از گروه‌های ضد میکروب مشابه با داروهای انسانی را در دامداری‌ها ممنوع کردند (Bates و همکاران، ۱۹۹۴).

در سال ۱۹۹۹، اتحادیه اروپا تایلوزین، زینک باسیتراکسین، ویرجینیامایسین، اسپیرامایسین و آوآپارستین را ممنوع کرد (Casewell و همکاران، ۲۰۰۳). این ممنوعیت آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد باعث افزایش شیوع NE و به دنبال آن افزایش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های درمانی شد (Casewell و همکاران، ۲۰۰۳). پس از اجرای ممنوعیت آوآپارستین، آلمان، هلند و ایتالیا کاهش شیوع VRE در انسان‌ها را گزارش کردند (Emborg و همکاران، ۲۰۰۱).

حساسیت C. perfringens به آنتی‌بیوتیک‌ها (Antimicrobial Susceptibility)

حساسیت C. perfringens به آنتی‌بیوتیک‌ها با روش‌های مختلف تعیین شده است. برخی محققان از حداقل غلظت مهاری (MIC) برای توقف رشد ۵۰٪ یا ۹۰٪ از C. perfringens استفاده کرده و آن را به ترتیب MIC₅₀ و MIC₉₀ نامیده‌اند (Gharaibeh و همکاران، ۲۰۱۰؛ Slavic و همکاران، ۲۰۱۱). Gharaibeh و همکاران فعالیت هر آنتی‌بیوتیک روی جدایه‌ها را با رتبه‌بندی MIC₅₀ و MIC₉₀ از کوچک به بزرگ توصیف کردند. روش دیگر استفاده از مقادیر اپیدمیولوژیک حدی (cutoff) بود که با ارزیابی توزیع داده‌های MIC تعیین می‌شود (Johansson و همکاران، ۲۰۰۴؛ Slavic و همکاران، ۲۰۱۱).

- اگر توزیع MIC یک‌مدال (mono-modal MIC) بود، تمام جدایه‌ها به‌عنوان حساس یا مقاوم طبقه‌بندی می‌شدند.

- اگر توزیع دو مدال (bi-modal MIC) بود، جدایه‌های با MIC بالا مقاوم و جدایه‌های با MIC پایین حساس محسوب می‌شدند.

- در توزیع چند مدال (multi-modal MIC): در این حالت، برخلاف توزیع یک‌مدال یا دو‌مدال، یک گروه میانی وجود دارد که نمی‌توان آن‌ها را صرفاً حساس یا مقاوم دانست. این طبقه‌بندی به محققان کمک می‌کند تا سطح مقاومت واقعی باکتری‌ها را بهتر ارزیابی کنند و تصمیم‌گیری درمانی دقیق‌تری داشته باشند.

در بلژیک، MIC جدایه‌ها از خوک، گاو و مرغ بررسی شد. همه جدایه‌ها به آپارستین، فورازولیدون، موننسنین، نیتروفوران، پنی‌سیلین G، رونیدازول و تیامولین حساس بودند اما نسبت به فلاوومايسين مقاوم بودند. جدایه‌های مرغ نسبت به کاربادوکس، کلرامفنیکل، اریترومايسين و ویرجینیامایسین مقاوم بودند (Dutta و Devriese, ۱۹۸۰).

Watkins و همکاران (۱۹۹۷) بررسی کردند که ۴۸ جدایه *C. perfringens* از مرغ و بوقلمون به چه میزان به آنتی‌بیوتیک‌ها حساس هستند. در آمریکا، این جدایه‌ها از ۲۶ مرغداری جوجه‌گوشتی و ۲۲ مرغداری بوقلمون جمع‌آوری شدند. آن‌ها گزارش کردند:

- MIC پایین: آویلامایسین، آپارستین، موننسنین، ناراسین و پنی‌سیلین
- MIC متوسط: تیلیمیکوزین، تایلوزین و ویرجینیامایسین
- MIC بالا: باسیتراسین و لینکومايسين در جوجه‌های گوشتی (Watkins و همکاران، ۱۹۹۷).

Johansson و همکاران (۲۰۰۴) حساسیت ۱۰۲ جدایه *C. perfringens* از ۸۹ مرغ گوشتی سالم یا بیمار، ۹ مرغ تخم‌گذار و ۴ بوقلمون را بررسی کردند. جدایه‌ها از سوئد، دانمارک و نروژ بین سال‌های ۱۹۸۶ تا ۲۰۰۲ جمع‌آوری شدند. همه جدایه‌ها نسبت به آمپیسیلین، ناراسین، آویلایمیسین، اریترومایسین و وانکومایسین حساس بودند. همچنین ۳ درصد و ۱۵ درصد جدایه‌ها از سوئد و دانمارک به باسیتراسین مقاوم بودند و ۱۳ درصد جدایه‌ها از نروژ نسبت به ویرجینیامایسین مقاوم بودند.

Martel و همکاران (۲۰۰۴) مقاومت ۴۷ جدایه *C. perfringens* از ۳۱ مرغداری گوشتی در بلژیک را بررسی کردند. همه جدایه‌ها نسبت به مونیسیلین، لازالوسید، سالینومایسین، مادورامایسین، ناراسین، آویلایمیسین، تایلوزین و آموکسی‌سیلین حساس بودند، اما ۶۶ درصد جدایه‌ها مقاومت جزئی نسبت به کلرتراسایکلین و اوکسی‌تتراسایکلین نشان دادند.

در یک مطالعه، Chalmers و همکاران (2008a) دریافتند که ۲۸ از ۶۱ جدایه (۴۵,۹٪) نسبت به باسیتراسین مقاوم هستند؛ ۱۷ از ۴۱ جدایه (۴۱,۵٪) و ۱۱ از ۲۰ جدایه (۵۵٪) از پرندگان بیمار و سالم جمع‌آوری شدند. در مطالعه‌ای دیگر، Chalmers و همکاران (2008b) گزارش کردند که ۳۹ از ۴۱ جدایه (۹۵,۱٪) مقاوم به باسیتراسین بودند؛ تمام جدایه‌های مقاوم از پرندگانی که باسیتراسین دریافت کرده بودند به دست آمده بود و دو جدایه حساس از پرندگانی که باسیتراسین دریافت نکرده بودند. علت شیوع بالای مقاومت به باسیتراسین ناشناخته بود، اما ممکن است ژن‌های مقاومت به صورت افقی بین سویه‌ها منتقل شده یا سویه‌های مقاوم نسبت به غیرمقاوم مزیت انتخابی داشته باشند. همچنین ۱۶ از ۴۱ جدایه (۴۱,۴٪) نسبت به تتراسایکلین مقاوم بودند (با نقطه شکست ۴ میلی‌گرم/میلی‌لیتر طبق گفته Johansson و همکاران، ۲۰۰۴).

Gharaibeh و همکاران (2010) حساسیت آنتی‌بیوتیکی کلستریدیوم پرفرنز/انس را در ۱۵۵ مرغ گوشتی مبتلا به انتریت در اردن بررسی کردند. نتایج MIC نشان داد که حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها متغیر است. کاهش حساسیت برخی آنتی‌بیوتیک‌ها به مصرف آن‌ها در واحدهای پرورش طیور نسبت داده شد.

Gad و همکاران (2011) تعداد ۱۰۰ جدایه کلستریدیوم پرفرنز/انس را که بین مارس ۲۰۰۸ تا مارس ۲۰۰۹ از گله‌های بوقلمون در آلمان جمع‌آوری شده بود، از نظر حساسیت آنتی‌بیوتیکی آزمایش کردند. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و همچنین ترکیب لینکومایسین، اسپکتینومایسین و تایلوزین بر همه جدایه‌ها مؤثر بودند. بیشتر جدایه‌ها به انروفلوکساسین (۹۸٪)، اگزاسیلین (۸۳٪)، تیامولین (۸۰٪)، تیلمیکوزین (۸۰٪) و تری‌متوپریم/سولفامتوکسازول (۷۲٪) حساس بودند. اما بیشتر جدایه‌ها نسبت به اسپکتینومایسین (۷۴٪)، نئومایسین (۹۴٪) و کولیستین (۱۰۰٪) مقاوم بودند.

Slavic و همکاران (2011) MIC صد جدایه کلستریدیوم پرفرنز/انس به‌دست‌آمده از مرغ‌های گوشتی در انتاریو را بررسی کردند. نتایج نشان داد مقاومت به باسیتراسین (۶۴٪)، ویرجینیامایسین (۲۵٪)، تتراسایکلین (۶۲٪)، اریترومایسین (۲٪)، کلیندامایسین (۲٪) و مترونیدازول (۱٪). هیچ مقاومتی نسبت به سالینومایسین (۰٪) و فلورنیکل (۰٪) گزارش نشد. آن‌ها پیشنهاد کردند که الگویی از افزایش مقاومت کلستریدیوم پرفرنز/انس نسبت به برخی آنتی‌بیوتیک‌های رایج در پیشگیری و درمان بیماری‌ها وجود دارد. کاهش حساسیت نسبت به چندین آنتی‌بیوتیک گزارش شد.

Gad و همکاران (2012) تعداد ۴۶ جدایه کلستریدیوم پرفرنز/انس را که بین سال‌های ۲۰۰۸ و ۲۰۰۹ از گله‌های مرغ تخم‌گذار صنعتی جمع‌آوری شده بود، از نظر مقاومت به ۱۶ آنتی‌بیوتیک آزمایش کردند. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، تایلوزین، داکسی‌سایکلین، تتراسایکلین، انروفلوکساسین، تری‌متوپریم/سولفامتوکسازول، لینکومایسین و تیلمیکوزین بر همه جدایه‌ها مؤثر بودند. مقاومت نسبت به اریترومایسین (۱۷,۴٪) و تیامولین (۱۹,۶٪) مشاهده شد.

راهکارهای جایگزین برای کنترل نکروتیک انتریت (NE)

گزینه‌های مختلفی به‌عنوان جایگزین آنتی‌بیوتیک‌ها در خوراک پیشنهاد شده‌اند. Caly و همکاران (2015) مروری بر راهبردهای مختلف کنترل کلستریدیوم پرفرنز/نس ارائه کرده‌اند. به طور کلی، عفونت‌های میکروبی با کلونیزه کردن دستگاه گوارش، بر وزن نهایی بدن، سلامت روده و کیفیت گوشت جوجه‌های گوشتی تأثیر منفی گذاشته و در نهایت بهره‌وری پرورش طیور را کاهش می‌دهند (Abd El-Hack و همکاران، ۲۰۲۰a). آنتی‌بیوتیک‌ها به‌طور مؤثر از رشد و تکثیر میکروارگانیسم‌ها جلوگیری می‌کنند، اما مشکل زمانی آغاز می‌شود که باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک ظاهر شوند. استفاده از ترکیبات جایگزین سازگار با محیط‌زیست، می‌تواند این مشکل را برطرف سازد (Abd El-Hack و همکاران، ۲۰۲۰b,c؛ Abo Ghanima و همکاران، ۲۰۲۱). این جایگزین‌ها شامل عصاره‌های گیاهی (El-Saadony و همکاران، ۲۰۲۱b)، افزودنی‌های فیتوژنیک خوراک (Abdelnour و همکاران، ۲۰۲۰a,b؛ Ashour و همکاران، ۲۰۲۱؛ Raza و همکاران، ۲۰۲۱؛ Seidavi و همکاران، ۲۰۲۱a)، آنتی‌بادی‌های تخم‌مرغی (Wilkie و همکاران، ۲۰۰۶)، آنزیم‌های خوراکی (Llamas-Moya و همکاران، ۲۰۲۰)، واکسیناسیون (Kulkarni و همکاران، ۲۰۰۷)، و همچنین اصلاح جیره از طریق انتخاب مواد اولیه، نوع غلات، فراوری خوراک و سطح پروتئین جیره هستند (Caly و همکاران، ۲۰۱۵).

پروبیوتیک‌ها به‌عنوان «مکمل غذایی میکروبی زنده که با بهبود تعادل میکروبی روده بر میزبان اثر مفید دارد» تعریف می‌شوند (Fuller، ۱۹۹۹). پروبیوتیک‌ها نقش مهمی در متابولیسم، تحریک سیستم ایمنی و پیشگیری از بیماری‌ها دارند (Edens، ۲۰۰۳). همچنین می‌توانند با تعدیل میکروبیوتای روده، ضریب تبدیل خوراک، قابلیت هضم و جذب مواد مغذی را بهبود دهند (Kan و همکاران، ۲۰۲۱).

علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها از بروز بیماری‌های مختلف گوارشی در تولیدات دامی جلوگیری می‌کنند (La Ragione و همکاران، ۲۰۰۴). بنابراین یکی از گزینه‌های جایگزین مناسب برای

آنتی‌بیوتیک‌ها محسوب می‌شوند. پروبیوتیک‌ها را می‌توان از طریق آب آشامیدنی، خوراک یا اسپری به پرندگان داد. هرچند مکانیسم دقیق عملکرد آن‌ها کاملاً روشن نیست، اما احتمالاً به دو روش عمل می‌کنند:

۱. **مستقیم:** رقابت با باکتری‌های بیماری‌زا برای مواد مغذی و جایگاه کلونیزاسیون.

۲. **غیرمستقیم:** تحریک پاسخ ایمنی و تقویت سد مخاطی.

پروبیوتیک‌ها همچنین نشان داده‌اند که می‌توانند مورفولوژی سلول‌های روده‌ای را تغییر دهند؛ از جمله بزرگ‌تر شدن هسته سلول‌ها و افزایش فعالیت میتوزی (Kabir, ۲۰۰۹).

Chichlowski و همکاران (۲۰۰۷) مشاهده کردند که افزودن *Bacillus subtilis* به خوراک مرغ موجب افزایش طول پرزهای روده و تقسیم سلولی می‌شود. پرمصرف‌ترین پروبیوتیک‌ها برای طیور شامل گونه‌های *Bacillus*, *Aspergillus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Candida* و *Streptomyces* هستند. در این میان، *Bacillus* و *Lactobacillus* بیشترین کاربرد را علیه نکروتیک انتريت ناشی از کلستریدیوم پرفرنز/انس دارند (Jadamus و همکاران، ۲۰۰۱). پرندگانی که پروبیوتیک دریافت کرده بودند، تیترا آنتی‌بادی بالاتری نسبت به گروه کنترل داشتند. همچنین، پروبیوتیک‌ها می‌توانند با تولید باکتریوسین‌ها (مواد ضدباکتری) و مهار تولید سموم باکتریایی از عفونت جلوگیری کنند. برای مثال، ***Bacillus subtilis* PB6** توانسته است پرندگان را در برابر NE ناشی از کلستریدیوم پرفرنز/انس محافظت کرده و سلامت روده را بهبود دهد (Jayaraman و همکاران، ۲۰۱۳).

میکروبیوتا و متابولیت‌های آن

میکروبیوتا می‌تواند در پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف نقش داشته باشد. انتقال میکروبیوتا از پرندگان بالغ سالم به جوجه‌های دو روزه، توانسته است آن‌ها را در برابر کلونیزاسیون سکومی **سالمونلا اینفانتیس** محافظت کند (Rantala و Nurmi، ۱۹۷۳). در بیماری‌های گوارشی انسان نیز، مانند عفونت *Clostridium difficile*، انتقال میکروبیوتا به بدن بیمار درمان موفق‌تری به همراه داشته است (Lawley و همکاران، ۲۰۱۲).

میکروبیوتا از طریق مکانیسم‌های مختلفی مانع بروز یا پیشرفت بیماری‌ها در حیوانات می‌شود. یکی از این مکانیسم‌ها حذف رقابتی (Competitive Exclusion, CE) است که طی آن میکروبیوتا باکتری‌های بیماری‌زا را در رقابت برای مواد مغذی یا جایگاه‌های اتصال (کلونیزاسیون) کنار می‌زند. روی یکی از مواد معدنی حیاتی برای هر دو گروه، یعنی میکروبیوتای مفید و باکتری‌های پاتوژن، به شمار می‌آید. میکروبیوتای سالم در روده با رقابت برای مواد مغذی، از کلونیزاسیون باکتری‌های بیماری‌زا در جوجه‌های جوان جلوگیری می‌کند (Schneitz, ۲۰۰۵). مکانیسم دیگر در حذف رقابتی، تولید باکتریوسین است. باکتریوسین ترشح‌شده از میکروبیوتا خاصیت باکتری‌کشی دارد و بنابراین می‌تواند در پیشگیری و درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های بیماری‌زا به کار رود (Caly و همکاران، ۲۰۱۵). دستگاه گوارش میزبان — از جمله اپی‌تلیوم روده و سیستم ایمنی — بخشی از رشد و بلوغ خود را بدون فعالیت میکروبیوتای روده است؛ از طریق تشکیل اندام‌های لنفوئیدی، تولید پپتیدهای آنتی بیوتیکی و ایمونوگلوبولین A، و همچنین فعال‌سازی و تمایز لنفوسیت‌ها.

Forder و همکاران (۲۰۰۷) اثر میکروبیوتا بر ساختار سلول‌های گابلت و مخاطی پس از خروج از تخم را نشان دادند. در مقایسه با حیوانات عاری از میکروب، حیواناتی که به‌طور متعارف پرورش یافتند، تکامل بهتری در مورفولوژی روده شامل لایه مخاطی، لایه اپی‌تلیال، لامینا پروپریا، طول پرزها و عمق کریپت داشتند (Deplancke و Gaskins, ۲۰۰۱). افزون بر این، باکتری‌های مفید تأثیر چشمگیری بر ذخیره T سلول‌ها و بیان سیتوکین‌ها در روده نشان داده‌اند (Mwangi و همکاران، ۲۰۱۰). میکروبیوتای روده نقشی اساسی در رشد و کارایی حیوان دارد. هرچند هنوز بحث‌برانگیز است که آیا میکروبیوتا می‌تواند پیش از خروج از تخم وارد جنین شود یا خیر، مطالعات زیادی نشان داده‌اند که خوراک، آب، شرایط جوجه‌کشی و حمل‌ونقل بر ترکیب و کلونیزاسیون میکروبیوتای جوجه‌های پس از هچ اثرگذارند (Kers و همکاران، ۲۰۱۸).

میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن‌ها هضم، جذب و متابولیسم مواد مغذی را بهبود بخشیده و در نتیجه بهره‌وری پرورش جوجه‌های گوشتی را ارتقا می‌دهند. این اثر عمدتاً به تولید اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFAs) شامل

استات، پروپیونات، بوتیرات و لاکتات، به همراه اسیدهای آمینه و ویتامین‌های B و K نسبت داده می‌شود (Yadav و Jha، ۲۰۱۹). این اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر از تخمیر پلی‌ساکاریدها و ترکیبات غیرقابل هضم (NSP) حاصل می‌شوند و با تأمین انرژی برای سلول‌های اپی‌تلیال روده، موجب افزایش ارتفاع پرزها و بهبود جذب می‌گردند (De Vadder و همکاران، ۲۰۱۴). این یافته توسط مطالعاتی بر روی موش‌های عاری از میکروب و موش‌های معمولی تأیید شده است؛ موش‌های عاری از میکروب نسبت به موش‌های معمولی پرزهای کوتاه‌تر، سطح روده کمتر و رشد ناقص میکروویلی داشتند (Deplancke و Gaskins، ۲۰۰۱). افزون بر این، SCFAها در تنظیم گلوکز، متابولیسم انرژی و چربی نیز نقش ایفا می‌کنند (Den Besten و همکاران، ۲۰۱۳).

ترکیبات فیتوژنیک مورد استفاده در کنترل انتریت نکروتیک القاشده با *C. perfringens*

امروزه جایگزین‌های مؤثر زیادی برای آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد (جدول ۱) که در کنترل انتریت نکروتیک کاربرد دارند؛ از جمله عصاره‌های گیاهی (Abou-Kassem و همکاران، ۲۰۲۱؛ Reda و همکاران، ۲۰۲۱a)، پپتیدهای زیست‌فعال (El-Saadony و همکاران، ۲۰۲۱b؛ Saad و همکاران، ۲۰۲۱c)، افزودنی‌های گیاهی خوراک در جیره طیور (Ashour و همکاران، ۲۰۲۰a,b)، نانوذرات سنتز شده زیستی (Reda و همکاران، ۲۰۲۰؛ Sheiha و همکاران، ۲۰۲۰؛ Abd El-Ghany و همکاران، ۲۰۲۱)، پروبیوتیک‌ها (Abd El-Hack و همکاران، ۲۰۲۱c)، پری‌بیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها و آنزیم‌ها (Llamas-Moya و همکاران، ۲۰۲۰).

اثر بخشی بسیاری از ترکیبات فیتوژنیک در کاهش بروز و شدت انتریت نکروتیک مورد بررسی قرار گرفته است (جدول ۱). به عنوان نمونه:

- پودر زردچوبه (Ali و همکاران، ۲۰۲۰)،
- عصاره (Calik *Yucca schidigera* و همکاران، ۲۰۱۹)،
- روغن زنجبیل و کارواکرول،

• اولئورزین فلفل (*Capsicum*) یا زردچوبه (*Curcuma longa*) (Lee و همکاران، ۲۰۱۳).

• روغن نعنای فلفلی (Sorour و همکاران، ۲۰۲۱).

• و ترکیبات مخلوط روغن‌های اسانسی،

همگی توانسته‌اند به‌طور موفق از رشد *C. perfringens* جلوگیری کرده و کارایی پرورش جوجه‌های گوشتی را

بهبود بخشند (Gharaibeh و همکاران، ۲۰۲۱).

جدول ۱: تأثیر عصاره‌ها و روغن‌های ضروری گیاهان مختلف بر کلستریدیوم پرفرینجنس عامل ایجاد انتريت نكروتیک (NE)

نوع گیاه و روغن‌های اسانسی	دوز توصیه شده	الگوی بیماری	اثر اصلی	منابع
پودر زردچوبه (<i>Curcuma longa</i>)	۲ کیلوگرم در هر تن خوراک	بدون عفونت آزمایشی	به‌طور معنی‌داری بار <i>C. perfringens</i> و مرگ‌ومیر جوجه‌ها را کاهش می‌دهد. ضریب تبدیل خوراک را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد.	علی و همکاران، ۲۰۲۰ کالیک و همکاران، ۲۰۱۹
عصاره یوکا موجاوه (<i>Yucca schidigera</i>)	۵۶۷ گرم در هر تن برای جیره آغازین، ۴۵۴ گرم در هر تن برای جیره رشد، و ۳۴۰ گرم در هر تن برای جیره پایانی	مدل انتريت نكروتیک طبیعی با چالش غیرمستقیم از طریق واکسن B52 Coccivac-۷ در روز	در طول فاز چالش اولیه انتريت نكروتیک، عملکرد جوجه‌های گوشتی را به‌طور معنی‌داری بهبود می‌بخشد و همچنین در دوره رشد نیز مؤثر است، اما تأثیری بر ضایعات انتريت نكروتیک در روده کوچک ندارد.	کالیک و همکاران، ۲۰۱۹
انگور ماسکاداین (<i>Vitis rotundifolia</i>)	۵، ۲۰ و ۵۰ کیلوگرم در هر تن خوراک	2×10^7 CFU/mL در روزهای ۱۹، ۲۰ و ۲۱، که پیش از آن در روز ۱۴ با <i>Eimeria acervulina</i> و <i>Eimeria maxima</i> همراه بوده است.	عصاره‌ها در ۵ و ۲۰ کیلوگرم در هر تن خوراک، پس از چالش با <i>C. perfringens</i> موجب بهبود افزایش وزن بدن و کاهش مرگ‌ومیر و ضایعات پا می‌شوند.	مکدونالد و همکاران، ۲۰۱۸

Mitch, 2004	تعداد <i>C. perfringens</i> در دستگاه گوارش و مدفوع را کاهش می‌دهد.	بدون عفونت آزمایشی	۱۰۰ PPM	پونه کوهی (<i>Origanum vulgare</i>)
Lee et al., 2013	افزایش وزن بدن را به همراه دارد و پاسخ التهابی مرتبط با انتریت نکروتیک و نمره ضایعات ماکروسکوپی روده را کاهش می‌دهد.	1×10^9 CFU از <i>C. perfringens</i> به ازای هر پرنده در روز ۱۸، که پیش از آن در روز ۱۴ با <i>Eimeria maxima</i> به صورت خوراکی آلوده شده است.	۴ گرم در هر تن	آویشن (<i>Thymus vulgaris</i>)
Engberg et al., 2012	افزایش وزن بدن و مصرف خوراک را کاهش می‌دهد، اما ضریب تبدیل خوراک را بهبود می‌بخشد. نمره ضایعات ماکروسکوپی روده را کاهش می‌دهد و تعداد <i>C. perfringens</i> را کم می‌کند.	تجویز جیره‌های شامل آرد ماهی همراه با ۲۰۰ میلی‌لیتر از 10^6 <i>C. perfringens</i> در روزهای ۱۷، ۱۸، ۱۹ و ۲۰، همراه با تجویز دوز ۱۰ برابری واکسن Paracox-5.	۱۰ کیلوگرم در هر تن خوراک	مریم گلی شیرین (<i>Artemisia annua</i>)
Timbermont et al., 2010	نمره ضایعات ماکروسکوپی روده القا شده توسط <i>C. perfringens</i> را کاهش می‌دهد.	4.1×10^8 CFU از <i>C. perfringens</i> در روزهای ۱۹، ۲۰، ۲۱ و ۲۲ (۳ بار در روز)، با استفاده از جیره مبتنی بر گندم/چاودار (۷۵٪/۴۳٪) و با منبع پروتئین شامل آرد سویا و آرد ماهی (۳۰٪)، که در ادامه در روز ۲۰ دوز ۱۰ برابری واکسن Paracox-5 داده شده است.	۱۵۰ گرم در تن	ترکیبی از تیمول، سینام‌آلدئید و اکالیپتوس
Jerzcele et al., 2012	عملکرد رشد را بهبود می‌بخشد، نمره ضایعات ماکروسکوپی و میکروسکوپی روده را کاهش می‌دهد، و طول پرزهای اپی‌تلیال و نسبت پرز به کریپت را افزایش می‌دهد.	۲ میلی‌لیتر سوسپانسیون <i>C. perfringens</i> نوع A ($10^8 \times 10^6$ CFU) به صورت خوراکی در روزهای ۱۸، ۱۹، ۲۰ و ۲۱، سه بار در روز (۰۸:۰۰، ۱۲:۰۰ و ۱۶:۰۰)، که پیش	۱/۵ کیلوگرم در هر تن خوراک	روغن زنجبیل و کارواکرول ۱٪

		از آن در روز ۱۶ واکسن بیماری بورس از طریق آب آشامیدنی جهت القای نقص ایمنی داده شده و در ادامه در روز ۱۹ دوز ۱۰ برابری واکسن Paracox-5 تجویز شده است.		
Sorour et al., 2021	باعث کاهش ضایعات ماکروسکوپی و مرگ و میر می شود، تعداد واحدهای کلنی (CFU) را کاهش داده و عملکرد رشد را بهبود می بخشد.	۱ میلی لیتر (1 × 10 ⁸ CFU <i>C. perfringens</i> به صورت ۳ دوز متوالی در روزهای ۱۴، ۱۵ و ۱۶	روغن نعناع فلفلی (۰,۵ میلی لیتر در میلی لیتر آب) و میکروامولسیون آن (۰,۲۵ میلی لیتر در میلی لیتر آب)	روغن نعناع فلفلی و میکروامولسیون روغن نعناع فلفلی (۱۵٪) روغن آب)
Cross et al., 2007	عملکرد رشد را بهبود می بخشد.	بدون عفونت آزمایشی	۱۰ کیلوگرم در هر تن خوراک	پونه کوهی (<i>Origanum vulgare</i> زیرگونه <i>hirtum</i>)
Cross et al., 2007	تعداد باکتری های <i>C. perfringens</i> در سکوم و مدفوع را کاهش می دهد و تأثیری بر باکتری های اسید لاکتیک ندارد.	بدون عفونت آزمایشی	۱۰ کیلوگرم در هر تن خوراک	رزماری (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Pham et al., 2021	ضریب تبدیل خوراک را بهبود می بخشد، ارتفاع پرزها و نسبت پرز به کریپت را افزایش می دهد، تعداد <i>C. perfringens</i> روده، انتقال <i>C. perfringens</i> به کبد، نمرات ضایعات روده و میزان فلورسانس سرمی ایزوتیوسیانات دکسترن را کاهش می دهد.	۲,۲ × ۱۰ ⁸ CFU در روز به صورت خوراکی در روزهای ۱۸ تا ۲۰، که پیش از آن در روز ۱۴ با <i>Eimeria maxima</i> و <i>Eimeria necatrix</i> همراه بوده است.	۵۰۰ گرم در هر تن خوراک	روغن های اسانسی و اسیدهای آلی
Cross et al., 2007		بدون عفونت آزمایشی	۱۰ کیلوگرم در هر تن خوراک	بابونه وحشی یا یارو (<i>Achillea millefolium</i> <i>alba</i>) واریته

واکسیناسیون برای آنتریت نکروتیک (NE)

با وجود اینکه واکسیناسیون یک گزینه جایگزین برای داروهای آنتی بیوتیکی در کنترل بیماری است، ایمنی در برابر NE هنوز به طور کامل شناخته نشده است (Kulkarni و همکاران، ۲۰۰۷). آلفاتوکسین، که ایمن‌زاترین پروتئین تولید شده توسط *C. perfringens* است، سیستم ایمنی را تحریک کرده و موجب تولید آنتی‌بادی می‌شود (Kulkarni و همکاران، ۲۰۰۷). در مقایسه جوجه‌های سالم با جوجه‌های مبتلا به NE، جوجه‌های سالم سطح بالاتری از آنتی‌بادی‌ها (IgY) علیه هر دو **NetB** و α -توکسین نشان دادند (Lee و همکاران، ۲۰۱۲). این یافته نشان‌دهنده اهمیت این آنتی‌بادی‌ها در محافظت از جوجه‌های گوشتی در برابر NE است (Lee و همکاران، ۲۰۱۲). مطالعات متعددی برای پیشگیری از NE با استفاده از واکسن انجام شده است. برخی از این واکسن‌ها شامل: واکسن‌های توکسوئیدی (سم غیرفعال)، واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته. این واکسن‌ها می‌توانند از طریق خوراک، آب، اسپری در جوجه‌کشی و تزریق به داخل تخم‌مرغ **in ovo** تجویز شوند (Mot و همکاران، ۲۰۱۹).

Keyburn و همکاران (۲۰۱۳b) جوجه‌های گوشتی را به صورت زیرجلدی با **NetB** نوترکیب خالص (**rNetB**)، باکتری‌های کشته شده با فرمالین و توکسوئید بدون سلول یا همراه با مکمل rNetB ایمن‌سازی کردند. آن‌ها دریافتند که واکسیناسیون تنها با **NetB** پرندگان را در شرایط مزرعه در برابر NE محافظت نمی‌کند، اما می‌تواند هنگامی که با سایر آنتی‌ژن‌های سلولی ترکیب شود، از جوجه‌ها محافظت کند. ایمن‌سازی مادران با واکسن توکسوئیدی تقویت‌شده با **NetB** یک روش مفید برای کنترل NE در جوجه‌ها است (Keyburn و همکاران، ۲۰۱۳a).

Mishra و Smyth (۲۰۱۷) یک واکسن خوراکی برای جوجه‌های گوشتی علیه NE توسعه دادند که از سویه غیرمؤدی مثبت **NetB** نوع *A. C. perfringens* استفاده می‌کند و این واکسن ایمنی حفاظتی را در گروه واکسینه‌شده نسبت به گروه کنترل ایجاد کرد.

واکسیناسیون با توکسین تغییر شکل یافته یا سایر پروتئین‌های ایمن‌زای ترشح‌شده به نظر می‌رسد روش منطقی برای دفاع در برابر باکتری‌های تولیدکننده توکسین باشد. ایمن‌سازی نیازمند ترکیبی از آنتی‌ژن‌های ایمن‌زا و پروتئین‌های حفاظتی مختلف و برنامه‌های چنددوزی است که در صنعت جوجه‌کشی قابل اجرا نیست، زیرا واکسیناسیون تنها برای جوجه‌های یک‌روزه معمولاً محافظت‌کننده نیست. یک واکسن غیرفعال شامل توکسوئید *a*-توکسین نوع *A C. perfringens* همراه با افزودنی روغنی در جوجه‌ها (دو دوز در سن ۱۰-۱۴ روز و ۴-۱۰ هفته بعد) برای ایجاد حفاظت غیرفعال در جوجه‌ها علیه NE استفاده شد (Mot و همکاران، ۲۰۱۴). این واکسن در برابر چالش شدید داده‌شده در خوراک محافظتی ایجاد نکرد. مطالعات نشان داده‌اند که NE می‌تواند با واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته کنترل شود (Jiang و همکاران، ۲۰۱۵). واکسن‌های نو ترکیب زنده تخفیف حدت یافته *Salmonella* که به صورت خوراکی به جوجه‌ها داده می‌شوند، حفاظت مقرون‌به‌صرفه‌ای در برابر *C. perfringens* ارائه می‌دهند (Jiang و همکاران، ۲۰۱۵).

با وجود مطالعاتی که ایمنی جزئی توسط این واکسن‌ها نشان داده‌اند، هنوز هیچ واکسن تجاری مؤثری علیه NE القا شده توسط *C. perfringens* وجود ندارد. علاوه بر این، توسعه آینده واکسن باید حفاظت در برابر NE و توکسین‌ها را تأیید کند، عملکرد پرند را بهبود بخشد و روش‌های ارائه واکسن به جوجه‌های گوشتی را بهینه‌سازی نماید.

نتیجه‌گیری

عفونت انتريت نكروتيك (NE) تهديدى جدى براى صنعت طيور محسوب مى‌شود كه مى‌تواند خسارات اقتصادى شديدى به همراه داشته باشد. پس از ممنوعيت جهانى استفاده از آنتى‌بيوتيك‌ها، نياز فورى به يافتن جايگزين‌هاى مؤثر براى كنترل اين بيمارى وجود دارد.

پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها، روغن‌های اسانس، عصاره‌های گیاهی و واکسن‌های حفاظتی، جایگزین‌های مؤثری برای آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که می‌توانند همراه با رعایت اقدامات بهداشتی و امنیت زیستی، اثرات منفی NE در طیور را کاهش دهند.

دکتر پرستو شکری