

آنسفالوپاتی اسفنجی شکل یا بیماری جنون گاوی

● **تقی تقی پور باز رگانی**، دانشیار گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

سابقه بیماری

ظاهراً این بیماری از ۱۹۸۵ در جنوب کشور انگلیس نظر دامپزشکان را به عنوان یک بیماری جدید به خود جلب می‌کند و یک سال بعد براساس اطلاعات حاصل از مطالعات میکروسکوپ نوری تازه بودن بیماری مورد تأیید قرار می‌گیرد و در ۱۹۸۷ برای اولین بار گزارش می‌گردد. البته ادعاهایی مبنی بر آنکه با گاوهای دارای نشانه‌های مشابه با این بیماری به صورت تک مورد مثلاً یک ساله‌های قبل از ۱۹۸۵ برخورد می‌شده (قابل توجه آنکه مطالعه گذشته‌نگر روی بافت مغز گاوهای کشتار شده قبل از ۱۹۸۵ این ادعاها را تأیید نمی‌کند) نیز وجود دارد.

این بیماری در سالهای بعد محدود به انگلیس نشد بلکه در تمامی جزیره انگلیس نه تنها مورد شناسایی قرار گرفت بلکه بر جمعیت گاوهای مبتلا به صورت چشمگیری افزوده گردید (جدول شماره ۱). در نوشته آمده است که موارد بیماری در ۱۹۹۵ در مقایسه با سالهای ۱۹۹۴ و ۱۹۹۳ به ترتیب ۴۲/۶٪ و ۵۸/۴٪ کاهش یافته است به هر حال مسلم آن است که در انگلیس فراوانی این بیماری از ۱۹۹۳ به طور منظم رو به کاهش گذاشته است و علت این گرایش بعداً مورد توجه قرار می‌گیرد (جدول شماره ۱). قابل ذکر آنکه در نوشتندای آمده است که ارقام گزارش شده ۴۰٪ زیر اعداد

حقیقی است و علتی که برای آن ذکر شده آن است که دامداران موارد را به اطلاع دامپزشکان نمی‌رسانند و از طرف دیگر این ادعا مطرح است که ۱۶/۲-۱۱/۵٪ مواردی را که به عنوان جنون گاوی معدوم شده‌اند یافته هستوپاتولوژیک تشخیص را تأیید نکرده است (جدول شماره ۲) و لذا ممکن است رقم حقیقی بیماران پائین‌تر از آنچه که ثبت شده باشد. بیماری از ۱۹۸۸ در خارج از انگلیس در کشورهایی چون ایرلند (اعم از شمالی و جنوبی)، سوئیس، فرانسه، پرتغال، دانمارک، جزایر فالکلند، کانادا، عمان و عربستان، ایتالیا و آلمان نیز مورد شناسایی واقع شده‌است که از بین آنها در کشور انگلیس آنسفالوپاتی اسفنجی شکل تنها در گاوهای بومی رخ داده در حالیکه در ایرلند، سوئیس، فرانسه و پرتغال لااقل تعدادی از گاوهای بیمار وارداتی بوده و در بقیه کشورها همه بیماران وارداتی بودند.

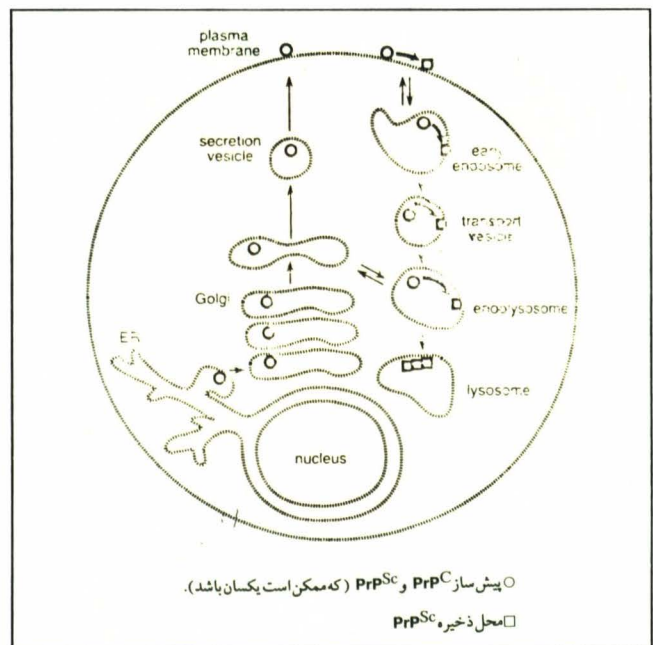
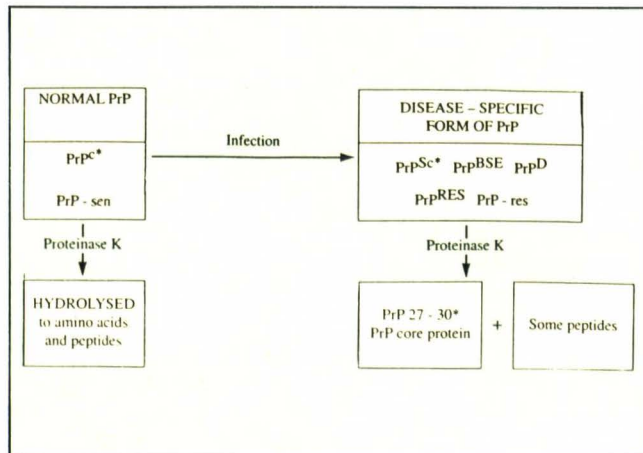
سبب‌شناسی

عده‌ای به عامل جنون گاوی، پراپون (ذره پروتئینی عفونی) برخی آنرا ویرینو (ذره کوچک اسیدنوکلئیک که پوشش پروتئینی خویش را از میزبان دریافت می‌کند نام نهاده‌اند). نهایتاً چون تاکنون در مقطع تهیه شده‌از نرونهای مبتلا برای میکروسکوپ الکترونی با اشکال رشته مانند (شکل شماره ۱) برخورد کرده به طوریکه

مشاهده آنها را با تشخیص قطعی بیماری یکی می‌دانند عده‌ای عامل بیماری اسفنجی شکل مغز را ویروسی رشته‌ای، بسیار کوچک یا غیر معمول می‌دانند. به هر حال در مطالعات تکمیلی به عمل آمده ماهیت ویروسی بودن عامل کاملاً منتفی دانسته شده (یعنی نظریه دوم و سوم تقریباً فاقد اعتبار است) و نیز آنکه مقایسه فراوانی حضور اشکال رشته‌ای و پروتئینی مقاوم به پروتئینازها در سلول‌های عصبی مبتلا از نواحی مختلف مغز با یک استثنا، غالبیت این پروتئین را نشان داده و لذا عده‌ای تصور می‌کنند که شاید این رشته‌ها حاصل مراحل عمل‌آوری سلول عصبی باشد. در همین رابطه نشان داده شده‌است که چنانچه مغز گاو مبتلا با دیترجنت مخلوط گردد و بعد استخراجی از آن به دست آید رشته‌های مورد اشاره توسط میکروسکوپ الکترونی قابل رؤیت خواهند بود. به هر حال جالب توجه آنکه اولاً در هر شان میکروسکوپ الکترونی چهار نوع از اشکال رشته‌ای به نامهای خمیده، کوچک، موازی و ترد مشاهده شده (شکل شماره ۱) و ثانیاً آن که نگهداری استخراج‌های مغزی در درجه حرارت ۴+ حتی به مدت ۵ روز ممکن است باعث به صفر رسیدن تعداد رشته‌ها گردد. قابل ذکر آن که اطلاعات اخیر بر پایه مطالعاتی که بر روی مغز گوسفندان مبتلا به آنسفالوپاتی اسفنجی شکل مغز بودند به دست آمده و به احتمال قوی این حالت برای تمام مغزهای مبتلا به چنین بیماری مغزی

⇒ شکل شماره ۱- نحوه شکل‌گیری PrPsc.Prp و طرز فرار گرفتن روی غشاء و داخل نرون دیگر

شکل شماره ۲- پیدایش PrPsc در بافتهای سیستم اعصاب مرکزی حیوانات به دنبال عفونت طبیعی یا عامل آنسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل قابل انتقال و بی‌آمد اثر پروتئیناز بر روی prpsc و PrPsc



7- Hartley. W.J., 1961, The pathology of *Brucella ovis* infection in pregnant ewe. N. Z Vet 9: 115-120.

8- Jones. L.M, Tomson. P.D and Allton. G.G., 1958, Production of immunity against experimental *B. melitensis* infection in goats. J. Comp. Pathol., 68: 275-287.

9- Gorham. S.L., Enright, F.M., Snider, T.G. and Roberts, 1986, Morphologic lesions in *Brucella abortus* infected ovine fetuse Vet. Path. 23: 331-332.

10- Jones T.C. Hunt, R.D., 1983, Veterinary Pathology, Lea and Febiger, Philadelphia.

11- Jubb. KVF, Kennedy, P.C. & N., Palmer 1985, Pathology of domestic animals, Academic Press. New York.

12- Molello. J.A. et al., 1963, Placental Pathology. II, Placental lesions of sheep experimentally infected with *Brucella melitensis*, Am. J. Vet Res. 24: 905-914.

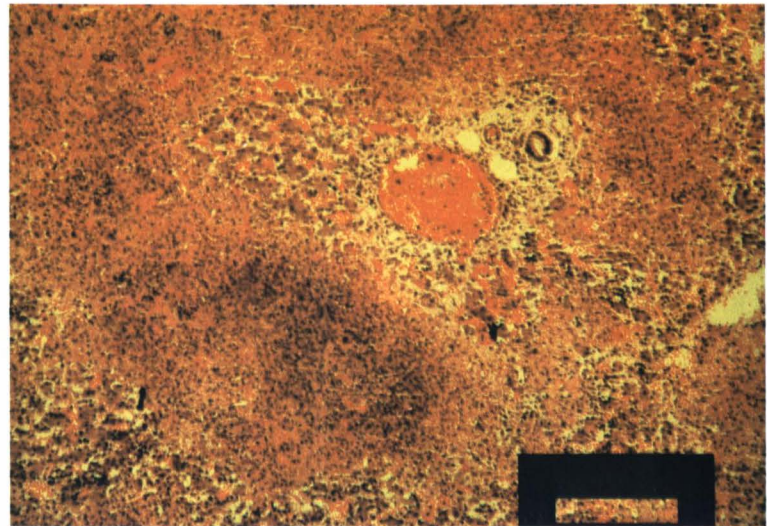
13- Payne. J.M., 1959, The pathogenesis of experimental brucellosis in the pregnant cow. J. Pathol. Bacteriol. 78; 447-463.

14- Sborn, B.I., and Kennedy, P.C., 1966, Pathologic and immunologic responses of the fetal lamb to *Brucella ovis*. Pathol. Vet 3: 110-139.

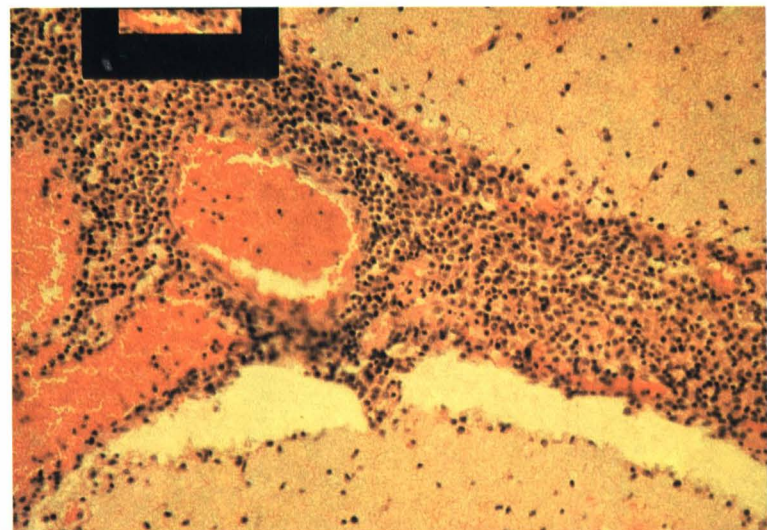
15- Shaw. WB, 1976, *Brucella abortus* infection in sheep. II, Experimental infection of ewe. Br. Vet. J 132: 143.

16- Smith, T., 1925, Pneumonia associated with *Brucella abortus* in fetuses and newborn calves J. Exp Med. 41. 639.

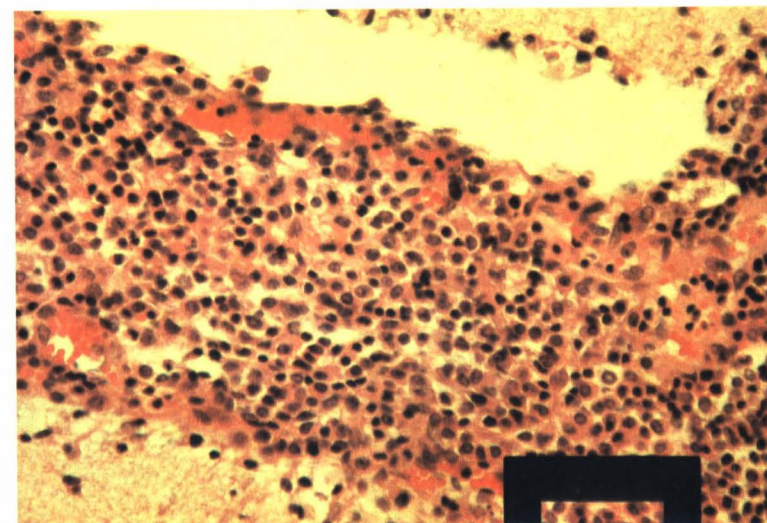
۳



۴



۵



عکس شماره ۳
کانونهای نکروزه بافت کبد همراه
با واکنش آماسی

عکس شماره ۴
مغز جنین، پرخونی عروق و
واکنش التهابی در پرده مننژ (مننژیت)

عکس شماره ۵
مننژیت با درشت نمائی بزرگتر
(نفوذ سلولهای آماسی بیشتر از نوع
ماکروفاز و تک هسته‌ای)

شدن از طریق دهان ۲۰۰۰۰۰ برابر مقدار آن از طریق تزریقی است). این که عامل جنون گاوی در مسیر لوله گوارش به سیستم رتیکولوآندوتلیال، خون، طحال، عقده‌های لنفاوی وارد می‌شود و در آنها توقف فعال یا غیر فعال دارد و بالاخره از چه راهی خود را به سیستم اعصاب مرکزی به خصوص مغز می‌رساند هنوز اطلاعاتی در دسترس نیست. قابل توجه آنکه تاکنون تنها حضور عفونت در انتهای ایلئوم، نخاع و مغز گاو آلوده، به عامل جنون به اثبات رسیده است در حالیکه اثر حضوری عامل جنون گوسفندی در سیستم رتیکولوآندوتلیال اعم از لوزه‌ها، عقده‌های لنفاوی ناحیه حلقی و اطراف روده، پلاکهای پی‌یر و طحال محرز بوده و اطلاعات مبنی بر آن که این عامل برای مدتها می‌تواند در این سیستم که به بافتهای خارج نرونی نام گرفته باقی بماند و باعث انتقال عفونت به محیط یا به جنین گردد، بدون آنکه خود دام درگیر دچار بیماری شود، وجود دارد. به هر حال در رابطه با جنون گوسفند احتمال داده می‌شود که عامل آن از بافتهای خارج نرونی از طریق شاخه سمپاتیک عصب اسپلانکتیک خود را به سیستم اعصاب مرکزی برساند بیماری‌زایی را آغاز کند.

بیماری‌زایی

در نرون آلوده در حضور RNA پیام بر نرمال بعد از ترجمه در ساخت سیالوگلیکوپروتئین غشاء نرون که به PrpC معروفیت دارد تغییری بوجود می‌آید که حاصل آن شکل‌گیری PrpC⁺ می‌باشد (شکل شماره ۲) بدون تردید در تولید و تنظیم PrpC که مخصوص پستانداران می‌باشد ژنی مسئول است و اعتقاد بر آن است که عامل اسفنجی‌شدن مغز قابل انتقال بعد از جایگزینی در نرون گاو حساس تغییری در عملکرد این ژن به وجود می‌آورد که شکل‌گیری PrpC تبدیل مشخص نیست و کسی نمی‌داند که آیا موتاسیون در پروتئین‌سازی نرون آلوده

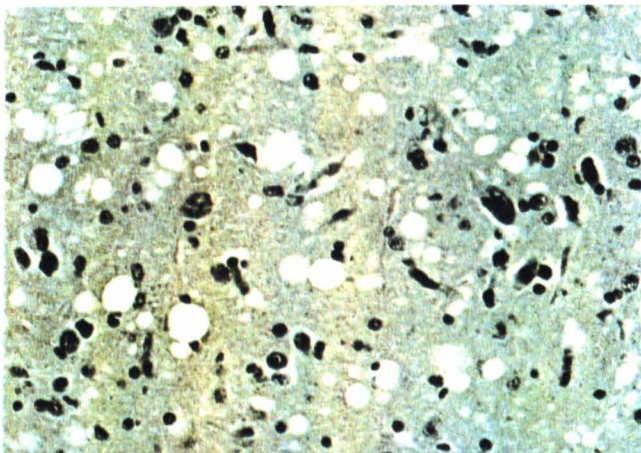
یا حالت تداخل پروتئین - پروتئین باعث این تبدیل می‌گردد. بدین ترتیب در سلول عصبی درگیر نه تنها به تعداد فراوان PrpC شکل می‌گیرد بلکه در این وضعیت نرون قدرت پاک‌سازی خود از PrpC را ندارد (شکل شماره ۳). از پیامدهای دیگر سلول عصبی درگیر تهانی شدن (واکونوله شدن) سیتوپلاسم عمداً در جسم سلول و حتی در زوائد نرون (شکل‌های شماره ۴ و ۵) می‌باشد که به دنبال آن دژنره شدن نرون مبتلا رخ می‌نماید. عده‌ای اسفنجی‌شدن مغز را به علت تهانی شدن سیتوپلاسم نرون می‌دانند و عده‌ای بدان علت که بعد از دژنره شدن و حذف شدن نرون تعویض سلولی انجام نمی‌گیرد و پارانشیم جاهای خالی از سلول عصبی دارد که به آن اسفنجی‌شدن مغز می‌گویند. به هر حال بدان علت که نرونها تنها در قسمت خاکستری یا قشر مغز حضور دارند گفته می‌شود که بیماری‌های انسفالوپاتی اسفنجی شکل تنها محدود به ماده خاکستری یا قشر مغز می‌باشد. قابل توجه آنکه همه قشر مغز به یک میزان درگیر نمی‌شود بلکه آخرین اطلاعات حکایت از آن دارد که بیشتر تأثیر را قشر مغز در قسمت پایه مغز نشان می‌دهد و نیز آنکه ضایعه مورد اشاره در بالا در هر ناحیه‌ای در قشر مغز معمولاً دو طرفه و قرینه می‌باشد.

تشخیص

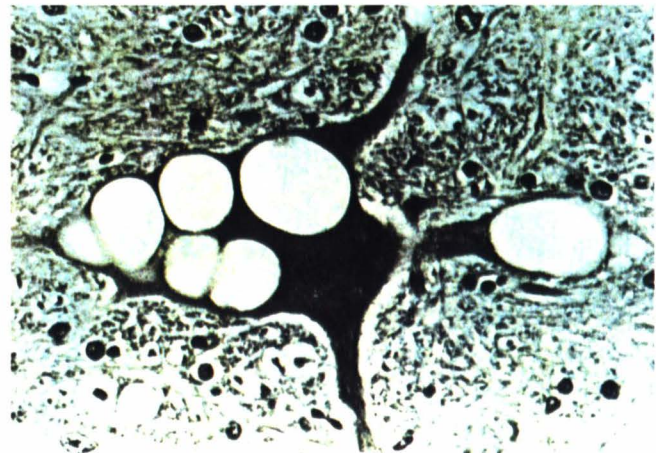
با توجه به آنکه ضایعه محدود به نرون در سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد لذا گفته می‌شود که این دسته از بیماریها تنها سیستم‌های غیر خودکار را درگیر می‌کنند و لذا علائم بالینی این دسته از امراض به شکل کلی اختلال در رفتار و اختلال در اعمال حرکتی خودنمایی می‌کند به همین دلیل گفته می‌شود که هر گاه گاوی دچار حساسیت و افزایش حساسیت نسبت به اعمال طبیعی محیط زندگی خویش شد و از طرف دیگر اختلال در حرکت (شکل شماره ۶)، عدم تعادل در حین حرکت و

بالاخره از پا افتادن و چنانچه سابقه بیمار از وقوع هیچ بیماری دیگر خبر نمی‌دهد باید انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاو مورد توجه قرار گیرد. در یک نوشته آمده‌است که گاو مبتلا تغییر در رفتار و اختلال در حرکت را به صورت خاصی ممکن است نشان دهد به همین جهت گفته شده‌است که چنانچه ریز نشانه‌ها ثبت گردد حاصل به صورت منظومه‌ای خودنمایی می‌کند. قابل توجه آنکه ۱۲ رأس گوسفند مبتلا به جنون را ۲۴ ساعت به طور مستمر تحت نظر قرار دارند و ریزنشانه‌ها ثبت شد و تا بلوی مربوطه حکایت از این دارد که درست است که اکثر دامها در بعضی از علائم مشترک بودند ولی هر یک تا بلوی بالینی مخصوص به خود را داشت (تا بلوی ۱). خاطر نشان می‌گردد که تنها انسفالوپاتی اسفنجی شکل مغز نیست که تغییر در رفتار و اعمال حرکتی را باعث می‌شود بلکه بیماری‌هایی چون هیپومنیومی، کتوزیس عصبی و به خصوص هاری نیز این حالت را موجب می‌شوند و شاید به همین دلیل بوده که در برخورد با اولین موارد بیماری به خصوص دو بیماری اول بیشتر مورد توجه قرار گرفته بود و نیز به همین علت است که گفته می‌شود از این به بعد به مواردی که قبلاً تنها هاری لقب داده می‌شد به این بیماری نیز باید اندیشید مگر آنکه آزمایشها وجود یکی از این دو بیماری را تأیید کند. بالاخره بدان علت که گاهی به خصوص در رابطه با گاوهایی که شبانه روز در سطح مرتع هستند اگر به گاو مبتلا به سندرم زمین‌گیری برخورد شد به این بیماری (اسفنجی‌شدن مغز گاو) نیز فکر شود تا خلاف آن ثابت گردد. خاطر نشان می‌گردد که در انگلیس در یک بررسی دو ساله بر روی ۲۵۰۰ مورد که از نظر بالینی جنون گاوی تشخیص داده شده بود بین ۸۹-۸۴٪ موارد از نظر یافته‌های هیستوپاتولوژیک تأیید گردید به هر حال تاکنون از نظر آزمایشگاهی در مایع خارج سلولی (خون یا مایع مغزی نخاعی) هیچ یافته اعم از ایمونولوژیک یا همانولوژیک و تغییرات آنزیماتیک و شیمیایی قابل

شکل شماره ۴- تهانی شدن زوائد نرون مبتلا



شکل شماره ۳- تهانی شدن شدید نرون مبتلا



مصداق داشته باشد. در همین جا ذکر این نکته را لازم می‌دانم که بیماری اسفنجی شدن مغز گوسفند از ۱۳۷۲ در انگلیس و بعدها در بعضی از کشورها در اروپا، آمریکا، آسیا (هند و خاورمیانه) تشخیص داده و بعلاوه بیماری مشابه در دو گونه از گوزن در شمال آمریکا، در سمور یا راسو در آمریکا و اکثر کشورهای اروپائی و نیز در انسان چون بیماری کروتزفولدت جاکوب، کورو و سندرم جرتسمن - استروسلر شناسائی شده که چون همه آنها از نظر تجربی بیماری‌های قابل انتقال می‌باشد در کل به نام آنسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل قابل انتقال خوانده می‌شود.

در مقابل این سؤال که عامل جنون گاوی چرا از ۱۹۸۵ آثار بیماری خود را بروز داده باید گفت که اولاً هر یک از بیماری‌های دیگر نیز تاریخ شناسایی دارند که شاید آخرین سندرم نارسایی ایمنی اکتسابی یا منشأ ویروسی می‌باشد که از ۱۹۸۱ رسماً به عنوان بیماری تازه به جهان معرفی گردید ثانیاً براساس اطلاعات اپیدمیولوژیک بیان می‌شود که از سالهای ۱۹۸۰-۱۹۷۰ به علت گرانی سوخت، افزایش تعداد گوسفند و نیز بالا رفتن تعداد گوسفندان مبتلا به جنون از یک طرف تغییراتی در روند تهیه پودر گوشت و استخوان داده شد و از طرف دیگر مصرف پودر گوشت و استخوان حاصل از گوسفند جنونی بالا رفت و لذا باور آن است که در این حالت قدرت عفونت‌زایی چنین پودری افزایش یافت و در عین حال مقدار مصرف عامل عفونت‌زا نیز فزونی و فرصتی برای اعمال پانویز عامل جنون گوسفند در گاو به وجود آمد و بیماری جنون گاوی واقعیت یافت. بعلاوه بعد از عادت یافتن این عامل در گاو و پودر گوشت و استخوان تهیه شده از نشخوارکنندگان اهلی منجمله گاوهای آلوده به عامل و یا مبتلا به جنون به روش مذکور در بالا تشدید عفونت‌زایی و لاجرم بروز فراوانی بیشتر موارد گردید. قابل ذکر آنکه در روش جدید عمل آوری پودر گوشت و استخوان از مرحله استفاده از

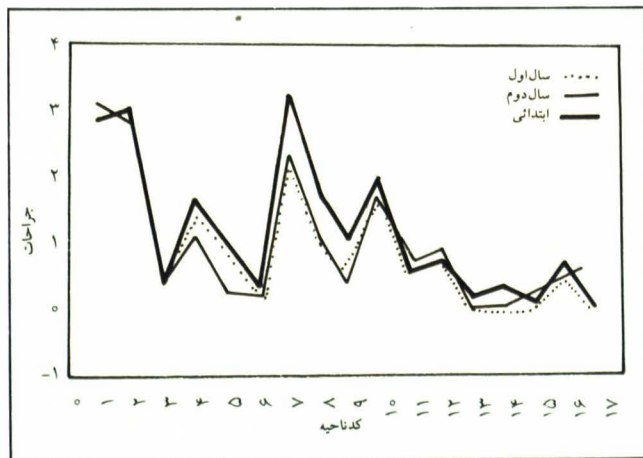
حلال برای استخراج چربی صرفنظر گردید. در یک آزمایش نشان داده شد که پودر گوشت و استخوان تهیه شده با اعمال مرحله حلال نتوانست عامل آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاو را به موش حساس تزریق شده از طریق داخل صفاقی و داخل مغزی انتقال دهد در حالیکه خود مغز آلوده رقیق نشده توانست ۱۰۰٪ موش‌ها را مبتلا نماید. البته زمانی که همین مغز تا ۱۰ رقیق شد باز عفونت‌زایی نمونه تزریق شده به صفر رسید در توجیه آمده است که چربی کشی از مخلوط استخوان و گوشت ممکن است به یک یا دو علت زیر مواد آلوده به عامل آنسفالوپاتی اسفنجی شکل را غیر عفونت‌زا کند؟

اول آنکه حلال روی عامل اثر کند و دوم دمایی که برای خارج کردن حلال (تبخیر حلال) از باقیمانده گوشت و استخوان بدون چربی ایجاد می‌شود باید چنین اثری از خود بگذارد.

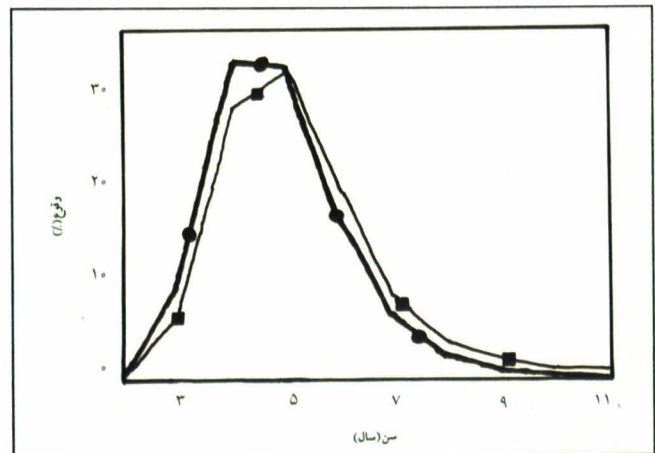
از طرفی وزارت کشاورزی انگلیس بر پایه اطلاعات اپیدمیولوژی مبنی بر انتقال عامل جنون گوسفندی از طریق پودر گوشت و استخوان به گاو، منع استفاده از پروتئین نشخوارکنندگان در تغذیه این دامها را از ۱۹۸۸ صادر و براساس اطلاعات آماری اخذ شده در سالهای بعدی نشان داده شد که این عمل کاهش چشمگیر موارد بیماری را که قبلاً از آن صحبت شد باعث گردید (جدول شماره ۱). ولی اعمال این روش حتی با شدیدترین مواظبت بخصوص از سال ۱۹۹۳ نتوانست موارد جنون گاوی را به صفر برساند بلکه بیماری در دامهایی که بعد از منع مصرف پروتئین نشخوارکنندگان به وسیله گاو متولد شدند بروز نمود و تا ماه مه ۱۹۹۶ تعداد آنها ۲۸۰۰۰ هزار مورد برآورد نموده و تخمین زده شده است که تا ۱۹۹۹ در حدود ۱۱۰۰۰ مورد دیگر وقوع خواهد یافت. وقوع این حالت را از یک طرف می‌توان به موارد تخلف از قانون یا سهل‌انگاری در اجرای آن دانست و از طرف دیگر ممکن است مربوط به جایجایی عامل

بیماری از طریق غیر از غذا باشد در رابطه با نکته اخیر بیان شده است که در یک مورد بیماری به طور عمودی به جنین گاوی منتقل شده و باعث گردید که بیماری در گاو بیست و دو ماهه بروز کند. قابل ذکر آنکه بر پایه اطلاعات اپیدمیولوژیک دوره کمون معمول این بیماری را ۳ تا ۸ سال ذکر کرده‌اند (منحنی شماره ۱). باید دانست که چه در مطالعه به روش کوهورت در داخل یک گله با سابقه از آنسفالوپاتی اسفنجی شکل (۳۱۶ گاو مبتلا در مقابل ۳۱۶ گاو سالم) و چه در مطالعه بر روی بافت جنینی و رحمی از نظر عفونت‌زایی و چه تلاش در انتقال بیماری از مادر به جنین با استفاده از ۳۴۷ تلیسه وارداتی از نیوزلند و نیز مطالعه آغوز و شیر از نظر عفونت‌زایی تا کنون نتیجه قطعی مبنی بر انتقال مادرزادی یا انتقال عمودی اتفاق می‌افتد به دست نیامده و مطالعه روی تلیسه‌های نیوزلندی تا سال ۲۰۰۱ ادامه خواهد داشت. آیا انتقال افقی نیز در گاوها همانند جنون در گوسفند مطرح است یا نه اطلاعات مثبتی در دست نیست. قابل ذکر آنکه جنون گوسفند ضمن آنکه به طور عمودی (انتقال از مادر به جنین یا به بره شیرخوار) انتقال می‌یابد خاک مراتع در مناطق آلوده شده به وسیله جفت آلوده تا ۳ سال می‌تواند عفونت‌زا باقی بماند. به علاوه در آوریل ۱۹۹۶ اعلام شد که بندپایان علف خشک به شدت به عامل جنون گوسفند آلوده می‌گردند و برای سالها آلودگی در آنها حضور دارد. خاطرنشان می‌گردد که اولاً به همین دلیل نه تنها جنین بلکه بالغین نیز به عامل جنون گوسفند آلوده می‌گردند و ثانیاً مهمترین وسیله جابه‌جایی عامل جنون گوسفند جفت و احتمالاً بندپایان می‌باشند. اگر اطلاعات اپیدمیولوژیک موجود مبنی بر چگونگی نفوذ عامل جنون گاو را به بدن دام پایه قرار دهیم آنگاه باید قبول کنیم که فعلاً در شرایط طبیعی تنها راه ورود این عامل لوله گوارش است. قابل توجه آن‌که (به طور تجربی در انتقال جنون گاوی به موش نشان داده شده است که میزان مغز مبتلا برای عفونت‌زا

منحنی شماره ۲- سیمای ضایعات آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاو در انگلیس، هر خط معرف متوسط امتیاز (۴-۰) از ۱۰۰ مورد است. در این مطالعه هر مغز مبتلا در ۱۷ ناحیه آناتومیک مختلف مورد آزمایش قرار گرفته است. سال اول ۱۲ ماه از ۳-۱۹۹۲، سال دوم ۱۲ ماه از ۴-۱۹۹۳ و سال مرجع ۱۲ ماه از ۹-۱۹۸۷



منحنی شماره ۱- درصد وقوع آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاو در سنین مختلف، علامت مربع: این وضعیت موارد بیماریها را از ۱۹۹۴-۱۹۸۹ دنبال می‌کند و علامت دایره دایره معرف این وضعیت در موارد بیماری از ۴-۱۹۹۳ می‌باشد.



گوسفندی بوده و دام حساس تلقی می‌شوند. آنهایی که دارای Sip SAPA هتروزیگوت می‌باشند و دوره کمون طولانی‌تر دارند ولذا دیرتر به بیماری مبتلا می‌شوند. گوسفندان با ال Sip SAPA دارای دوره کمون بسیار طولانی و چنین گوسفندان شاید هیچگاه نشانه‌های بیماری را بروز ندهند و به عنوان گوسفندان مقاوم تلقی کردند. از طرفی چه در موش و چه در انسان و بالاخره گوسفند نشان داده شده‌است که این ژن (Sip) همان ژن کنترل کننده تولید و تنظیم Prp می‌باشد و بر این اساس می‌توان ژن Prp را از خون حاوی EDTA استخراج و با کمک PCR به تشریح ملکول (Molecular dissection) این ژن و تسلسل اسیدهای آمینه DNA آن پرداخت. این مطالعه در گوسفندان سالم در مقایسه با مبتلا انجام گرفت و نتیجه آن که گوسفندان مبتلا از نژاد Swaledale در موضع ۱۷۱ دارای گلوتامین - گلوتامین و آنهایی که در همین موضع آرایش گلوتامین - آرژینین و به خصوص آرژینین - آرژینین داشتند به ترتیب از حساسیت کمتر و کمترین حساسیت برخوردار بودند. به هر حال اگر این یافته‌ها در رابطه با نژادهای مختلف گوسفند معتبر باشند و نیز اگر این یافته‌ها برای نوع گاو نیز کلید به حساب آید و بالاخره اگر این بیماری‌ها تنها جنبه اقتصادی داشته و برای بهداشت عمومی خطری نداشته باشند آنگاه می‌توان از این یافته برای کنترل بیماری انسفالوپاتی اسفنجی شکل در نوع حیوانات استفاده جست.

در پایان این نکته قابل اهمیت برای تذکر است که اولاً بیشترین پروتئین حیوانی (نخوارکنندگان) در ۱۲-۶ ماهگی به وسیله گوساله‌ها تغذیه می‌شود با وجود این تاکنون در بیشترین گله‌ها در انگلیس یک یا ۲ رأس گاو مبتلا شده که با اشارات بالا مبنی بر تفاوت حساسیت بین گاوها همخوانی دارد. ثانیاً تا ۲۹ مارس ۱۹۹۶ در انگلیس ۵۹/۶٪ گله‌های شیری و ۱۵/۳٪ از

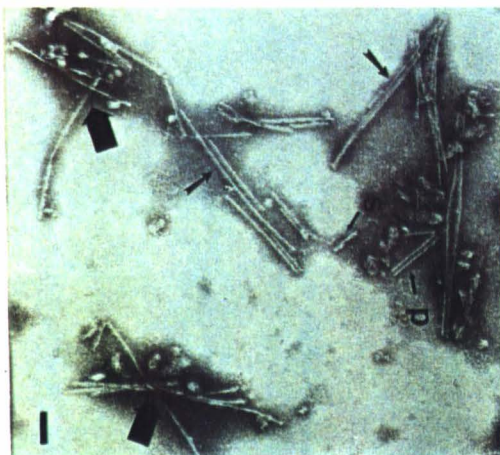
ابتلاء به انسفالوپاتی اسفنجی شکل بهتر است دام ذبح و مطالعه بعدی به شکلی که آمد دنبال شود آن است که تاکنون برای بیماری اسفنجی شکل مغز چه در دام چه در انسان از نظر درمان نتیجه حاصل نشده و لذا فعلاً باور بر آن است که مرگ دام مبتلا قطعی است.

مبارزه

فعلاً بر پایه اطلاعات اپیدمیولوژیک با محروم کردن نوع گاو و از مصرف پروتئین نخوارکنندگان و نیز معدوم کردن گاوهای مبتلا در کوتاه‌ترین زمان بعد از تشخیص با بیماری مبارزه می‌گردد. قابل ذکر آنکه امروزه به منظور اطلاع از اینکه آیا در مکمل یا کنسانتره گاو چنین پروتئینی (پروتئین نخوارکنندگان) حضور دارد یا نه از نوعی ELISA دارای کاربرد به این منظور استفاده می‌برند به علاوه اولاً اگر در جریان تهیه مواد از بافت آلوده به عامل جنون، دمای ۱۲۳ درجه سانتی‌گراد، فشار سه بار به مدت ۲۰ دقیقه رعایت شود خطری در زمینه جابجایی عامل اسفنجی شدن مغز وجود ندارد و ثانیاً اگر مواد مضمون به چنین آلودگی در هیپوکلرید دارای ۲٪ (۲۰۰۰۰ ppm) کلر به مدت یک ساعت در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد بماند به طور کامل این عامل عفونی غیر فعال می‌گردد. در گله گوسفندان آلوده به جنون، کشتار جمعی بدان علت که مدت‌ها محیط مربوطه می‌تواند عفونت‌زا باقی بماند ناموفق بوده‌است و ضمناً معیاری وجود ندارد که بعد از پاکسازی گوسفند غیر آلوده خریداری و جایگزین گردد به هر حال در گوسفندان ژنی با دو ال به نامهای Sip (Scrapie incubation period) شناخته شده و دو ال این ژن به SA و PA معروفیت یافته‌اند و چنین نتیجه گرفته شده‌است که گوسفندان صاحب SipsA هموزیگوت هستند دارای کوتاهترین دوره کمون جنون

اعتبار پیدا نشده‌است. البته در گزارشی از کاربرد الکتروانسفالوگرافی که در رابطه با بیماری مشابه در انسان استفاده می‌شود در گاو سخن به میان آمده و ادعا شده‌است که لاقط ۱۲ ماه قبل از بروز نشانه‌های بالینی الکتروانسفالوگرافی از درگیری مغز خبر می‌دهد ولی قطعاً چنین معیاری نمی‌تواند در دامپزشکی در عمل از کارایی برخوردار باشد. لذا بهترین راه آن است که دام مرزی که براساس سابقه و نشانه بالینی مضمون به جنون گاوی است ذبح و نیمی از مغز دام بلافاصله تکه تکه شده و در فرمالین ۱۰ درصد گذاشته شود و برای مطالعه هیستوپاتولوژیک به نزدیکترین مرکز فعال از این نظر ارسال گردد (اطلاعات اخیر نشان می‌دهد که نمونه‌برداری از مدولا در ۹۹/۶٪ موارد برای تایید تشخیص جنون گاوی کفایت مگر آنکه تغییرات در حداقل میزان بروز کرده باشد که در این حالت نواحی بیشتری از مغز باید مورد مطالعه قرار گیرد) و لاشه دام تا اعلام نتیجه از نظر تأمین پروت و سایر شرایط مناسب نگهداری گردد. البته اگر نیمه دیگر مغز برای مطالعه هاری در آزمایشگاه به کار گرفته شود بسیار به جا خواهد بود. یافته‌های هیستوپاتولوژیک چون فراوانی فقدان نرون، فراوانی نرونهای واگونوله، فراوانی واگونوله شدن در هر نرون و استروکلیوزیس را نام برده‌اند. البته باید دانست که موارد دیگر نیز می‌تواند باعث واگونوله شدن نرون گردد ولی هم فراوانی واگونوله شدن نرون‌ها و نیز بویزه، فراوانی تعداد واگونول در هر نرون (شکل شماره ۴) در این حالت‌ها با آنچه که در بیماری اسفنجی شدن رخ می‌دهد متفاوت است. به علاوه چنانچه میکروسکوپ الکترونی در دسترس باشد می‌توان مغز گاو مضمون را با دیتراجت مخلوط و بعد مقطع مناسب تهیه و به جستجوی فیبریل‌ها (اشکال رشته‌ای) گشت (شکل شماره ۱) و در صورت مشاهده آنها تشخیص بیماری را قطعی کرد. علت آن که گفته شد در صورت ظن قوی به

شکل شماره ۶- اشکال چهارگانه رشته‌ای که در مقاطع تهیه شده از استخراج مخچه در زیر میکروسکوپ الکترونی قابل رویت است. پیکان بزرگ رشته خمیده که ویژه‌تر از دیگران است را نشان می‌دهد. پیکان دم چلچله‌ای رشته ترد را نشان می‌دهد. S رشته کوتاه و P رشته موازی را نشان می‌دهد.



شکل شماره ۵- اختلال در حرکت گاو مبتلا



جدول شماره ۱ موارد انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوه که از ۱۹۹۶ تا ۱۹۸۷ در ۶ کشور اروپایی گزارش شده است.

کشور	۱۹۸۷	۱۹۸۸	۱۹۸۹	۱۹۹۰	۱۹۹۱	۱۹۹۲	۱۹۹۳	۱۹۹۴	۱۹۹۵	۱۹۹۶	جمع
انگلیس	۴۴۲	۲۴۷۳	۷۱۶۶	۱۴۲۹۴	۲۵۲۰۲	۳۷۰۵۵	۳۴۸۳۰	۲۴۲۸۸	۱۴۱۳۶	۱۲۳۰	۱۶۱۱۱۶
ایرلند شمالی		۴	۲۹	۱۱۳	۱۷۰	۳۷۵	۴۶۰	۳۴۴	۱۷۳	۳۰	۱۵۹۸
ایرلند جنوبی			۱۵	۱۴	۱۷	۱۸	۱۶	۱۹	۱۶	۱۰	۱۲۵
سوئیس				۲	۸	۱۵	۲۹	۶۴	۶۸	۲۵	۲۱۱
فرانسه					۵	۰	۱	۴	۳	۵	۱۸
پرتغال								۱۲	۱۴	۴	۳۰

جدول شماره ۲ آسیبهای هیستوپاتولوژیک مغز در گاوان بیماری که از نظر بالینی مبتلا به جنون تشخیص داده شدند ولی یافته‌های ریزبینی مغز آنها تأیید نکرده است (۴ مطالعه مختلف)

نوع آسیب	فراوانی تشخیص (%)					
	۱۹۹۰-۱	۱۹۹۱	۱۹۸۷-۹	۱۹۸۸-۹۳	۱۹۹۳-۴	۱۹۹۲-۳
آسیب مهمی وجود نداشت	۴۷	۵۴	۵۷/۵	۳۹/۰	۶۱/۷	۶۱/۱
اسفنجی شدن کلونونی در ماده سفید	غ.ق	۲۹/۰	۲۳/۰	۱۸/۰	۲۱/۰	۲۶/۷
اختلالات آماسی	۳۰/۰	۱۱/۰	۱۷/۰	۱۵/۰	۱۱/۱	۸/۱
تومورها	۲/۵	-	۲/۵	۲/۰	۰/۶	۱/۲
تکرور قشر مغز	غ.ق	۲/۰	۲/۰	۰/۵	۱/۲	۲/۰
دیسپلازی مادرزادی	غ.ق	۳/۰	-	۰/۵	-	-
میپلوپاتی	غ.ق	-	۱/۰	۰/۵	-	-
کروماتولیز نرئونی باعث نامشخص دریا به مغز	غ.ق	-	-	۷/۰	۰/۶	-
سایر اختلالات	غ.ق	۷/۰	۴/۵	۱۰/۰	۲/۴	۱/۲

غ.ق: غیر قطعی

جدول شماره ۳ انواعی از موجودات بیستادار که تاکنون انسفالوپاتی اسفنجی شکل در آنها گزارش شده است.

نوع موجود	اسم بیماری	کشور(های) مورد گزارش	اولین سال گزارش
انسان	کورو (kuru)	گینه نو	۱۹۷۵
انسان	سی جی دی (CJD) (۸۵٪ انفرادی کمتر از ۱۵٪ فامیلی و ۱٪ پزشکی)	نادر اما پراکنده در جهان	۱۹۲۰
انسان	جی اس اس (GSS) (فامیلی)	بسیار نادر اما پراکنده در جهان	۱۹۳۶
گوسفند و بز	اسکرپی (Scrapie)	جهانی، اما از نیوزیلند، استرالیا و بعضی از کشورهای جنوب آمریکا و برخی از کشورهای اروپایی گزارش نشده است	۱۷۳۲
گوزن فاطری و گوزن شمالی	بیماری تحلیل برنده مزمن	شمال آمریکا (کانونی)	
سمور پرورشی	انسفالوپاتی قابل انتقال	شمال آمریکا - تقریباً کل اروپا	
گاو	انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاو	انگلیس و چند کشور دیگر	۱۹۸۷
نایالا (Nyala)	انسفالوپاتی اسفنجی شکل	انگلیس	۱۹۸۷
اهوی آفریقایی	انسفالوپاتی اسفنجی شکل	انگلیس	۱۹۸۸
اهوی عربی	انسفالوپاتی اسفنجی شکل	انگلیس	۱۹۸۹
Greater kudau	انسفالوپاتی اسفنجی شکل	انگلیس	۱۹۸۹
گاو کوهی آفریقایی	انسفالوپاتی اسفنجی شکل	انگلیس	۱۹۸۹
گرپه	انسفالوپاتی اسفنجی شکل گرپه سانان	جزایر انگلیس	۱۹۹۰
گوسفند کوهی	اسکرپی	انگلیس	۱۹۹۲
نوعی یوزپلنگ (Puma)	انسفالوپاتی اسفنجی شکل گرپه سانان	انگلیس	۱۹۹۲
یوزپلنگ (Cheetah)	انسفالوپاتی اسفنجی شکل گرپه سانان	انتقال یافته از انگلیس به استرالیا	۱۹۹۲
اهوی شاخ شمشری	انسفالوپاتی اسفنجی شکل گرپه سانان	انگلیس	
گرپه پلنگی	انسفالوپاتی اسفنجی شکل گرپه سانان	انگلیس	۱۹۹۳
ببر	انسفالوپاتی اسفنجی شکل گرپه سانان	انگلیس	

انتقال است؟

اگر اطلاعات اپیدمیولوژیک در رابطه با جنون گاوی مبتنی بر آنکه لافل سوپیدی از عامل عفونی جنون کوسفند توانسته همراه پودر گوشت و استخوان به گاو برسد و به اصطلاح خود را با وضعیت بدن به خصوص بافت مغز گاو عادت دهد را بپذیریم آنکاد این سخن که عامل جنون کوسفند توانسته از سد نوع (Species)

کلپای گوشتی درگیر جنون شده و به علاوه مشخص شده است که بیش از ۸٪ از گاوهای گوشتی مبتلا منشأ گاوهای شیری داشتند. براساس نکته آخر می توان سجد گرفت که ارتباط بین بروز جنون گاوی و تغذیه غیر طبیعی قابل توجه می باشد. ایا انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاو به انسان قابل

barrier) گاو بگذرد را نیز پذیرا شده ایم. به علاوه با وجود آنکه تمامی اطلاعات حاصل از مطالعه سیمای ضایعات (Lesion profile) بافت مغز مبتلا از ۱۹۸۷ تا اوایل ۱۹۹۴ حکایت از تک سوپه بودن عامل جنون گاوی می کند (منحنی شماره ۲) و این سوپه نیز توانسته است از طریق آلودگی دهانی از سد نوع ۱۷ گونه دیگر منجمله تعدادی از انواع کوشتخوارهای اهلی و وحشی بگذرد (جدول شماره ۳) و بالاخره با توجه به آن که باور آن است که اولاً عامل انسفالوپاتی راسو (Mink) پرورشی و از گوزن فاطری نیز همان عامل جنون کوسفندی است که از طریق مصرف پودر گوشت و استخوان عفونی به این دامها انتقال یافته است و ثانیاً آنکه تاریخ تولد بیماری جنون کوسفند به ۱۷۳۲ بر می گردد که از انسفالوپاتی اسفنجی شکل دیگر دامها و منجمله CJD انسانی که از ۱۹۳۶ مورد توجه قرار گرفته قدمت بیشتر دارد و ثالثاً آن که همه این بیماریها به طور تجربی قابل انتقال بوده و ضایعات هیستوپاتولوژیک و یافته های میکروسکوپ الکترونی بسیار نزدیک به هم دارند و بخصوص آنکه ادعا شده است که تاکنون بیش از ۱۰ مورد CJD در انگلیس مورد توجه قرار گرفته که چه از نظر سنی و چه از نظر یافته الکتروانسفالوگرافی و بالاخره یافته های هیستوپاتولوژیک CJD انفرادی قبل تفاوت داشته همه و همه نه تنها خبرهای روزنامه ای داغی مثلاً مرک دامپرووری در اثر جنون گاوی را باعث شده و نیز نه تنها بحث های شدیدالحن پارلمانی را به دنبال داشته بلکه عده ای از پرفسورهای امر، میکروبیولوژیست پزشکی، نوروپاتولوژیست، مشاور پزشکی اجتماعی و پزشکان را به سوی چنین باوری کشانیده است. و حتی تخمین زده شده که موارد حقیقی BSE در انسان از سال ۲۰۰۰ آغاز و ۱۵ ساله بعد به ماکزیم تعداد خواهد رسید. در مقابل به دلیل آنکه اولاً CJD تقریباً در سطح جهان پراکنده است و در کشورهای جنوب آمریکا و برخی از کشورهای کوسفندی شناسایی نشده نیز رخ داده است و ثانیاً آنکه کلاستر (Cluster) CJD با کلاستر جنون کوسفندی هیچ همخوانی ندارد و ثالثاً آنکه هنوز مدرک مثبت یا منفی مستقیم در این رابطه بدست نیامده، نمیتوان چنین اندیشه ای را قبول کرد. در ارتباط با نکته سوم پرواضح است که نمی توان انسانها را جهت یافتن پاسخ این سنوال مورد تزریق مغز گاو جنونی قرار داد و تاکنون چنین آزمایشی نیز روی سایر پرماترها انجام نشده است ولی مدل انسانی نسبتاً خوبی در این اواخر تحت تست قرار گرفته است. این مدل مؤشهای به اصطلاح ترانسجنیک (Transgenic) هستند که تنها Prpc انسانی تولید می کنند عده ای به این موشها از حدود یکسال پیش مغز گاو مبتلا به جنون را به طریق داخل مغزی تزریق کرده و هنوز هیچ اثری از تزریق در موشها بروز نکرده است و قرار است تا ۶۰۰ - ۵۰۰ روز یعنی تا مرک طبیعی آنها به علت پیری این آزمایش را ادامه دهند. قابل ذکر آنکه اگر چنین موشهایی تحت تزریق مغز انسان مبتلا به CJD کردند در خلال ۲۰۰ روز به این بیماری مبتلا می شوند.

به عنوان آخرین تذکر این نکته ضروری است که بنایه توصیه کارشناسان OIE کشورهایی که تاکنون در آنها جنون گاوی تشخیص داده نشده است و در این ارتباط فاقد سیستم Surveillance نیز می باشد باید به عنوان کشورهای با وضعیت غیر مشخص تلقی گردند.

public health, J. Public Health Medicine, 17(3) 261-8.

33- Radostits, O.M. et al, 1994, Scrapie, Veterinary medicine 8th Ed. Bailliere Tindall. PP. 1112-1116.

34- Radostits, O.M. et al 1994, Bovine spongiform encephalopathy. Veterinary medicine. 8th Ed. Bailliere Tindall PP. 1116-1119.

35- Ridley, R., Baker, H. 1995, BMJ 25th November 1419.

36- Ridley, R., Baker, H. 1996, Aetiology of Scrapie in certain circumstances is not evidence against another aetiology in different circumstances, BMJ 20 Jan. 180.

37- Ridley, R.M. Baker, H., 1996, CJD and BSE BMJ, 132, 843.

38- Roberts, G.W. 1995, Furrowed brow over mad cow, BMJ, 25th November 1419.

39- Sargison, N. 1995, Scrapie in sheep and goats. In practice. November December 467-9.

40- SEAC, 1995; Transmissible spongiform encephalopathies, A summary of present knowledge and research, PP. 11-92.

41- Simmons, M.M.; et al, 1996, BSE in Great Britain: Consistency of the neurohistopathological findings in two random annual samples of clinically suspect cases Vet. Rec. 138, 175-77.

42- Stack, M.J. et al, 1995; Comparative study of electron microscopic techniques for the detection of scrapie associated fibrils, Rec. Vet. Sci, 59- 247-54.

43- Stekel, D.J. et al, 1996; Prediction of future BSE spread dept. Zoology, Univ. of Oxford, Oxford Ox1 3PS, U.K.

44- Steve, S. et al, 1996, Bovine spongiform encephalopathy identified in a cow imported to Canada from the United Kingdom, A case report. Can. Vet. J. 37, 38-40.

45- Tabrizi, S.J.; et al, 1996, Creutzfeldt-Jakob disease in a young woman. Lancet, 347: 945-48.

46- Taylor, D. M. 1996, CJD. Lancet May 11, 347, 1332/3.

47- Taylor, D.M. et al, 1995, Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedures Vet. Rec. 137, 605-10.

48- Taylor, D.M. et al, 1996; Absence of detectable infectivity in trachea of BSE-affected cattle. Vet. Rec. 138, 160-1.

49- Taylor, K., 1995, Origin of BSE. Vet Rec. December 23/30, 647-5.

50- Tylor, K., 1995, Risk of human exposure to BSE, BMJ, 25th November 1420.

51- Warner, J. 1996, Mad-cow disease panics the British newsweek, April 1, 37.

52- Wickham, E.A. 1996, Potential transmission of BSE via medicinal products. BMJ, 312, 988-9.

53- Wilesmith, J. 1996, Cohort study of cows is in progress. BMJ. 132. 843.

54- Will, R.G.; et al 1996, A new variant of creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet. 347: 921-25.

تابلو ۱- مشاهده بالینی ۱۲ رأس گوسفند مضمون به ابتلاء، به جنون و امتیازات یافته‌های هیستوپاتولوژیک در مدولا از مغز آنها

شماره گوسفند	نشانه‌های بالینی	امتیاز یافته‌های هیستوپاتولوژیک
۱	رفلکس گازگرفتن، لرزش بدن	۳
۲	لرزش سروگردن، کندی در حرکت، بازی کردن با آب، دندان غرچه، عدم تعادل اندامهای حرکتی خلفی	۳
۳	دندان غرچه	۲
۴	دندان غرچه، ترشح بینی، سرفه از نوعی که چیزی در مسیر تنفس (از گلوبه پائین) گیر کرده است	*
۵	دندان غرچه، تکان دادن سر و گردن، لرزش بدن، عدم تعادل از اندامهای حرکتی خلفی، خاراندن بدن به دیوار آغل	
۶	دندان غرچه، گازگرفتن پوشش خارجی، سرفه مرطوب عمیق، لگد زدن به شکم	۴
۷	دندان غرچه، خاراندن سروگوش به دیوار آغل، جویدن پهلو	۴
۸	گازگرفتن و جویدن پهلو و پشم، تکان و تاب دادن بدن در حالت ایستاده، خاراندن شدید پشم به دیوار آغل	۳
۹	گازگرفتن شکم، تکان و تاب دادن بدن در حالت ایستاده خاراندن پشم و سر به دیوار آغل	۲
۱۰	دندان غرچه، خاراندن اندامهای حرکتی، استفاده از شاخ برای خاراندن پهلو و پشت	۲
۱۱	دندان غرچه، خاراندن پشت به دیوار آغل	۲
۱۲	خاراندن سر به دیوار آغل	۳

* - نتیجه گیری ممکن نشد

Food. J. 97, 3-18.

16- Deslys, J.P. et al, 1996; CJD. Lancet May 11, 347, 1332/3.

17- Diringer, H. 1995, Proposed link between transmissible spongiform encephalopathies of man and animals lancet November 4, 1208-9.

18- Dringer, H. 1996, CJD. Lancet May 11, 347, 1332/3.

19- Edy, R.G. 1995, Origin of BSE Vet. Rec. December 16.648.

20- Foncin, J.F. 1996, CJD. Lancet May 11, 347, 1332-3.

21- Gore, S. 1995, More than happenstance: CJD in farmers and young adults. BMJ 25th November 1416-8.

22- Gore, S. 1996, Bovine CJD. BMJ 30 March 791-3.

23- Gracey, J.F., Collins, D.S. 1992, Meat hygiene, 9th Ed, Baillier Tindall. PP.325-9.

24- The Green Group 1996, Greens on mad cows disease the 27-28 March Mini - session of the European parliament in Brussels.

25- Krakauer, D.C. et al, 1996, Phylogenesis of prion protein, Nature 380 25th April, 675.

26- MAFF, 1996, Control of BSE: MAFF tightens up on feed production Vet. Rec. July 29, 107.

27- MAFF. 1995, Further tightening of controls on specified bovine offals Vet. Rec. December 9, 602-3.

28- MAFF. 1995, MAFF sets out the position on BSE vet. Rec. December 23/30, 651.

29- New Scientist, 1996; Scrapie theory fey BSE complacency. New scientist, 13 Apr. 4.

30- New Scientist, 1996; France wakes up to mad cow risk, New Scientist, 20th April.

31- New Scientist, 1996, A role at last for mad cow protein, New scientist, 20th Apr. 18.

32- Patterson, W.J.; Dealler, S. 1995, Bovine spongiform encephalopathy and

منابع مورد استفاده

۱- تنقی یور بازگانی، تنقی و فاطمی، احمد ۱۳۷۰، انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوان، پژوهش و سازندگی شماره ۱۲، ۹۱-۸۲.

۲- دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد، ۱۳۷۵، بیماری جنون گاوی (انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوان) سومین کنفرانس ملی بیماریهای قابل انتقال بین انسان و حیوان، مشهد، ۴-۶ اردیبهشت ۱۳۷۵، بیمارستان امام رضا (ع) - تالار ابن سینا، صفحه ۵.

۳- دوقی - اسماعیل و یساراحمدی - مهران ۱۳۷۵، یک بیماری جنجال برانگیز، روزنامه اطلاعات دوم اردیبهشت صفحه ۷.

۴- صفاریان - علیرضا، ۱۳۷۵، بیماری جنون گاوی از دریچه بهداشت و سلامت گوشت و سلامت جامعه، روزنامه اطلاعات پنجم اردیبهشت صفحه ۳.

۵- قایوسی - بهروز ۱۳۷۳، بررسی عوامل عفونی پریون و نقش بیماری‌زایی آنها در انسان و دام، پژوهش و سازندگی شماره ۲۲ صفحات ۱۲۹-۱۲۴.

6- Ad hoc Group, 1996, Supporting document on BSE (updated May 1996). The OIE international animal health code chapter 3.2.13 PP: 19-40.

7- Adjou, K.T. et al, 1996, Chemotherapeutic trials with a new plyene antibiotic derivative, MS-8209, in experimental prion disease, European congress of chemotherapy, Glasgow, 14-17 May.

8- Almond, J. 1995, Will BSE transmit to humans BMJ 25th November 1415-6.

9- ARRS, 1996, Farmer dies of mad cow disease.

10- Bennett, M. 1996, Incidence of BSE is higher in cows born after the feed ban, BMJ, 132, 843.

11- Brown, P. 1996, The jury is still out, BMJ, 25th November, 1416.

12- Brown, P. 1996, Bovine spongiform encephalopathy and CJD. BMJ 312, 709-1.

13- Collee, J.G. 1996, A dreadful challenge lancet, April 6, 917.

14- Dealler, S. 1995, IF BSE infects humans, when will we start to see cases. Fedration of infection societies, Manchester symposium, Novermer 29th.

15- Dealler, S.; Kent, J. 1995, BSE: An update on the statistical evidence. Brit.

اعتبار الکتر انسان شده، الکتر، قطعاً کارای مریض جنون تکدن مطال نظر نمو تشخ حدقا بیشت اعلاه نکهده هاری بود.

نروون در ۵ دانس نروون بویز (۴) د رخ الکته دیب جسم قله

شک

