

الجمهورية العربية السورية

جامعة حماة

كلية الطب البيطري

قسم أمراض الحيوان

التقصي الوبائي عن الإجهاض الوبائي الخيلي في

سورية

أطروحة مقدمة لنيل درجة الدكتوراه في العلوم الطبية البيطرية

اختصاص الوبائيات البيطرية

إعداد طالب الدراسات العليا

أحمد حسن مكي

إشراف

الدكتور طارق عبد الرحيم

مشرفاً مشاركاً

الدكتور ياسر العمر

مشرفاً علمياً

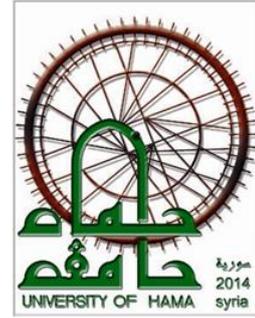
2025

Syrian Arab Republic

Hama University

Faculty of Veterinary Medicine

Dept. of Animal Diseases



**Epidemiological Investigation of Equine
Epizootic Abortion in Syria**

Thesis Presented by

Vet. Ahmad Hasan Makky

**For
PH Degree in Vet. Med. Sc.
“Epidemiology”**

Under the supervision of

Dr.

Tarek Abd Alrahim

Prof. Dr.

Yaser Alomar

2025



هاتف : 2510180 – 2510181 0096333 - فاكس : 00963332510514 - بريد الكتروني : vet-med@net.sy

التصنيف :

الرقم :

الموضوع :

التاريخ :

الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البيطري

بعد الاطلاع على الأطروحة المعدلة من رسالة الدكتوراه المقدمة من قبل المرشح لنيل درجة الدكتوراه في العلوم الطبية البيطرية الطبيب البيطري طالب الدراسات العليا أحمد مكي في قسم أمراض الحيوان اختصاص (الوبائيات البيطرية) الموسومة بعنوان :

/ التقصي الوبائي عن الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية /

نفيدكم بأن الأطروحة بشكلها الحالي قد استوفت التعديلات التي أشارت لها لجنة الحكم والمناقشة التي عقدت يوم الخميس بتاريخ 2025 / 7/10 لمناقشة الرسالة، ونعتبر أن الرسالة بهذه الصورة جاهزة للطباعة بشكلها النهائي.

2025/ /

جامعة حماة

يرجى الاطلاع

٢٥١
٢٠٢٥/٧/١٠

وتفضلوا بقبول فائق الاحترام والتقدير

رئيس اللجنة
أ.د. عبد الكريم قلب اللوز

عضو
أ.د. أنور العمر

عضو
أ.م.د. طارق عبد الرحيم

عضو
د. حازم الطويل

عضو
د. عمران فاعور

رئيس قسم أمراض الحيوان

الدكتور عمران فاعور

مصدق عميد الكلية تكليفاً

الدكتور أحمد النيري

Syrian Arab Republic

Hama Universit

Faculty of Veterinary.-Medicine



الجمهورية العربية السورية

جامعة حماة

كلية الطب البيطري

هاتف : ٢٥١٠١٨٠ - ٢٥١٠١٨١ - ٠٠٩٦٣٣٣ فاكس : ٠٠٩٦٣٣٣٢٥١٠٥١٤ - بريد الكتروني : vet-med@net.sy

التصنيف :

الرقم :

الموضوع :

التاريخ :

قرار لجنة الحكم والمناقشة

استناداً إلى قرار مجلس الشؤون العلمية رقم (١٩٢) المتخذ بالجلسة رقم (١٥) للعام الدراسي ٢٠٢٤/٢٠٢٥ المنعقدة بتاريخ ٩/ ذو القعدة ١٤٤٦ هـ الموافق ٢٠٢٥/٥/٧ وعلى كتاب نائب رئيس جامعة حماة للشؤون العلمية والبحث العلمي رقم ٤٨/م.ن.ع تاريخ ٢٠٢٥/٧/٧ القاضي بتعديل لجنة الحكم والمناقشة لرسالة الدكتوراه للطالب أحمد مكي الموسومة بعنوان:

/ التفصي البائي عن الإجهاض البائي الخبلي في سورية /

وبعد عرض الرسالة وسردها ومناقشتها، اجتمعت لجنة الحكم والمناقشة بتاريخ ٢٠٢٥/٧/١٠ وبعد المداولة قررت اللجنة ترشيح طالب الدراسات العليا أحمد مكي لنيل درجة الدكتوراه في العلوم الطبية البيطرية - اختصاص (البائيات البيطرية) بتقدير عام (جيد جداً) وبدرجة (٨٣.٨).
وتوصي اللجنة بصرف تكاليف طباعة الأطروحة على نفقة الجامعة نظراً للجهد الذي بذله الطالب والتكاليف التي تكبدها إضافة إلى تناولها موضوعاً حساساً من الناحية الاقتصادية في القطر.

أعضاء اللجنة :

أ. د. عبد الكريم قلب اللوز
اختصاص أمراض سارية
كلية الطب البيطري - جامعة حماة

أ. د. أنور العـمر
اختصاص علم الفيروسات
كلية العلوم - جامعة حمص

أ. م. د. طارق عبد الرحيم
اختصاص الإنتاج الحيواني الخاص
وتكنولوجيا تصنيع المنتجات الحيوانية
كلية الهندسة الزراعية - جامعة دمشق

د. حازم الطويل
اختصاص الأمراض المعدية
كلية الطب البيطري - جامعة إدلب

د. عمران فاعور
اختصاص وبائيات
كلية الطب البيطري - جامعة حماة

التوقيع

الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البيطري المحترم

لقد قمت بتدقيق الرسالة لغوياً والمعدة من قبل طالب الدراسات العليا: أحمد مكي
والموسومة بعنوان:

التقصي الوبائي عن الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية

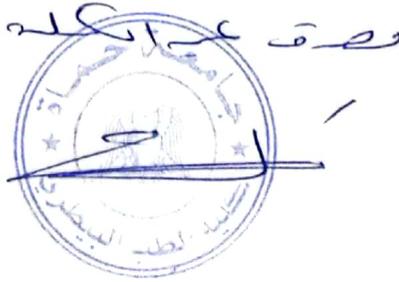
وتأكدت من خلوها من الأخطاء النحوية والإملائية والشائعة والطباعية، وهي صالحة
للمناقشة.

جامعة حمص
الكلية البيطرية
9/ 10/ 11

المدقق اللغوي
أمينه الحمصي



صفحة 1
جامعة حمص
الكلية البيطرية



شهادة

أشهد بأن العمل الموصوف في هذه الأطروحة هو نتيجة بحث قام به المرشح
طالب الدراسات العليا الطبيب البيطري أحمد حسن مكي بإشراف أ. د. ياسر
العمر في قسم أمراض الحيوان في كلية الطب البيطري في جامعة حماة
ود. طارق عبد الرحيم في قسم الإنتاج الحيواني في كلية الزراعة في جامعة
دمشق وأي رجوع لبحث آخر في هذا الموضوع موثق في النص.

المشرفين العلميين

المرشح

أ. د. ياسر العمر

د. طارق عبد الرحيم

أحمد حسن مكي

CERTIFICATE

It is hereby certified that the work described in this thesis is the result of author's own investigation **DVM. Ahmad Makky** specialization **Veterinary Epidemiology** under supervision of Prof. Dr. Yaser Al-Omar at the Department of Animal Diseases in Faculty of Veterinary Medicine, Hama University and Dr. Tarek Abdulrahim at the Department of Animal Production in Faculty of Agriculture, Damascus University and any reference to other researcher work has been acknowledged in the text.

Candidate

Supervisors

Ahmad Hasan Makky

Dr. Tarek Abdulrahim

Dr. Yaser Al-Omar

تصريح

أصرح بأن هذا البحث الموسوم بعنوان :

(التقصي الوبائي عن الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية)

لم يسبق أن قبل للحصول على شهادة ولا هو مقدم حالياً للحصول على شهادة أخرى.

المرشح

أحمد حسن مكي

DECLARATION

It is hereby declared that this work under title:

" Epidemiological Investigation of Equine Epizootic Abortion in Syria"

has not already been accepted for any degree, nor is being submitted concurrently for any other degree.

Candidate

Ahmad Hasan Makky

فهرس المحتويات

الصفحة	العنوان
IV	فهرس الجداول
V	فهرس الأشكال
VI	فهرس الصور
VI	المختصرات
2	الملخص العربي
3	Abstract
5	1- المقدمة
7	1-1- مبررات الدراسة
7	1-2- أهداف البحث
9	2- الدراسة المرجعية
9	1-2- لمحة عامة عن الخيول
10	2-2- إجهاض الخيول
10	2-3- مسببات إجهاض الخيول
12	2-4- فيروسات الهريس
15	2-5- مرض الإجهاض الوبائي الخيلي
15	2-5-1- تعريف المرض
16	2-5-2- العامل المسبب
21	2-5-3- وبائية المرض
23	2-5-3-1- عوامل الخطورة المرتبطة بمرض الإجهاض الوبائي الخيلي
26	2-5-3-2- خاصية الكمون وإعادة التنشيط لفيروسات الهريس
28	2-5-4- الأعراض السريرية والعلامات المرضية
32	2-5-6- الأمراض
36	2-5-7- التشخيص
36	2-5-7-1- القصة الوبائية
37	2-5-7-2- التشخيص المخبري بالطرق المباشرة

38	3-7-5-2- التشخيص المخبري بالطرق غير المباشرة
40	2-5-8- العلاج
41	2-5-9- الوقاية والتحكم
44	2-5-9-1- التحصين
45	2-5-9-2- أنواع اللقاحات المستخدمة في التحصين
46	2-5-9-2-1- التحصين باستخدام لقاحات الفيروسات الحية المضعفة
46	2-5-9-2-2- التحصين باستخدام لقاحات الفيروسات المعطلة
47	2-5-9-3- لقاحات فيروس الهربس الحالية المستخدمة في التحصين
50	3- مواد وطرائق العمل
50	3-1- مناطق الدراسة
52	3-2- جمع عينات الدم
53	3-3- إجراء اختبار الإليزا
56	3-4- طريقة الاختبار
57	3-5- تفسير النتائج حسب تعليمات الشركة المصنعة للعينة التشخيصية
58	3-6- الاستبيان الوبائي
62	3-7- إنشاء قاعدة بيانات عن خصائص الخيول المدروسة
63	3-8- دراسة مقاييس تكرار حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية
64	3-9- مقارنة نسب الانتشار المختلفة لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي إحصائياً في سورية
64	3-10- دراسة ترافق عوامل الخطورة الاحتمالية الكامنة مع حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي
67	3-11- حساب قيمة تناسب الأفضلية التراجعي
68	3-12- دراسة التوزيع الجغرافي لانتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق الدراسة باستخدام أنظمة التوضع الكوني الجغرافي GPS
69	3-13- التقييم الاقتصادي للمرض
71	3-14- التقييم المناعي للقاحات المستخدمة ضد المرض
71	3-15- التحليل الإحصائي لمخرجات الدراسة
74	4- النتائج
74	4-1- مقاييس تكرار حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية باستخدام الفحوصات المصلية

75	4-1-1- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية في سورية
76	4-1-2- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الفئات العمرية
78	4-1-3- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب مناخ المنطقة
79	4-1-4- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب وجود إجهاضات سابقة
81	4-1-5- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب نوع العمل
83	4-1-6- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الحالة الفيزيولوجية
85	4-2- دراسة العلاقة بين حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية مع عوامل الخطورة الاحتمالية الكامنة المرافقة
85	4-3-1- نتائج نموذج الانحدار اللوغارتمي لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي
90	4-3-2- نتائج اختبار G الإحصائي وقيم مستوى الاحتمالية (P)
91	4-3-3- قيم تناسب الأفضلية التراجعي (OR)
92	4-3- التقييم الاقتصادي لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية
93	4-4- التقييم المناعي للخيلول المحصنة ضد مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية
93	4-5- نتائج دراسة التوزيع الجغرافي لانتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق الدراسة باستخدام أنظمة التوضع الكوني الجغرافي GPS
93	4-3-1- المناطق التي شملتها الدراسة في سورية
97	5- المناقشة
97	5-1- مناقشة نسبة الانتشار العام لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي
101	5-2- مناقشة عوامل الخطورة المحتملة الكامنة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي
104	5-3- مناقشة التقييم الاقتصادي للمرض
104	5-4- مناقشة تقييم فعالية اللقاحات
108	6- الاستنتاجات
110	7- المقترحات والتوصيات
112	8- المراجع
112	8-1- المراجع العربية
112	8-2- المراجع الأجنبية

فهرس الجداول

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
21	الأنواع الرئيسية لفيروسات الهربس التي تصيب الخيول	1
50	العدد والنسبة المئوية لعينات الدم التي تم جمعها من الخيول في سورية حسب المحافظة	2
60	الاستبيان الوبائي عن مرض الإجهاض الوبائي الخيلي	3
75	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية في سورية	4
77	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الفئات العمرية	5
78	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب مناخ المنطقة	6
80	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب وجود إجهاضات سابقة	7
82	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب نوع العمل	8
84	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الحالة الفيزيولوجية	9
86	نتائج الانحدار اللوغارتمي المتعدد لتأثير عوامل الخطورة الاحتمالية الكامنة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية	10
90	قيم مستوى الاحتمالية (P) اعتماداً على نتائج اختبار G الإحصائي	11
91	قيم تناسب الأفضلية التراجحي لنتائج الانحدار اللوغارتمي لتأثير عوامل الخطورة الاحتمالية الكامنة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية	12

فهرس الأشكال

الصفحة	العنوان	رقم الشكل
20	رسم تخطيطي لفيروس الهربس الخيلي	1
51	النسبة المئوية لعينات الدم التي تم جمعها من الخيول في سورية	2
51	خارطة عامة لسورية تبين المناطق الإدارية التابعة لها والمناطق التي تم جمع العينات منها	3
63	قاعدة البيانات الرقمية المسجلة في البحث باستخدام برنامج Microsoft Excel	4
74	النسب المئوية لعينات الدم الإيجابية والسلبية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي	5
76	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية في سورية	6
77	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الفئات العمرية	7
79	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب مناخ المنطقة	8
81	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب وجود إجهاضات سابقة	9
82	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب نوع العمل	10
84	نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الحالة الفيزيولوجية	11
95	النقاط الجغرافية لانتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية باستخدام نظام التوضع الكوني (GPS) كنواة لخارطة وبائية	12

فهرس الصور

الصفحة	العنوان	رقم الصورة
52	جمع عينات الدم من الخيول	1
54	العتيدة التشخيصية لاختبار الإليزا	2
55	طبق الإليزا معد للقراءة	3
54	قراءة النتائج باستخدام شاشة قارئ الإليزا	4

قائمة المختصرات

الاختصار	المعنى باللغة الانكليزية	المعنى باللغة العربية
%	Proportion	نسبة مئوية
°C	Degree Centigrade	درجة مئوية
EEA	Equine Epizootic Abortion	مرض الإجهاض الوبائي الخيلي
RNA	Ribonucleic acid	الحمض النووي الريبسي
DNA	Deoxyribonucleic acid	الحمض النووي الريبسي منقوص الأكسجين
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	اختبار المقايسة المناعية المرتبط بالأنزيم
EHV	Equine Herpesvirus	فيروس الهربس الخيلي
OD	Optical density	الكثافة الضوئية
USD	United State dollars	دولار أمريكي
O-Ag	Somatic antigen	مستضد جسدي
PCR	Polymerase chain reaction	تفاعل البوليميراز المتسلسل
OIE	Office of International Epidemics	مكتب الأوبئة الدولي
FAO	Food and Agricultural Organization	منظمة الغذاء والزراعة
WHO	World Health Organization	منظمة الصحة العالمية
µl	Microlitre	ميكروليتر
HHV1	Human herpesvirus	فيروس الهربس البشري
gp2	Glycoproten	بروتين سكري

ملخص البحث

باللغتين العربية والانكليزية

Abstract

الملخص العربي

أجريت الدراسة على 300 عينة دم عشوائية من الخيول والتي تم جمعها من عدة مناطق جغرافية في سورية للكشف عن مدى انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي عند الخيول وذلك باستخدام طريقة العينة العنقودية.

باستخدام اختبار المقايسة المناعية المرتبطة بالإنزيم تبين أن 49 عينة من دم الخيول من أصل 300 عينة مأخوذة من عدة مناطق من سورية كانت إيجابية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي وبنسبة انتشار قدره 16.33%.

كما تبين بأن محافظة دمشق كان لها النسبة الأعلى في انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي حيث بلغت النسبة 27.50%. كما بينت الدراسة وجود ترافق بين حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي مع عدة عوامل خطورة وهي (أعمار الحيوانات $OR=2.29$ - الحالة الفيزيولوجية (الحمل) $OR=1.52$ - نوع العمل $OR=1.68$ - وجود إجهاضات سابقة $OR=2.61$ - المناخ $OR=1.56$ - المنطقة الجغرافية $OR=1.19$).

هذه النتائج تدل على وجود مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مزارع الخيول في سورية مما يدعو لاتخاذ الإجراءات الوقائية المناسبة للحد من انتشار المرض على مستوى القطر.

Abstract

The study was conducted on 300 random blood samples from horses which were collected from several geographical areas in Syria, to detect the extent of the spread of EHV in horses, using the cluster sampling method.

Using the enzyme-linked immunoassay test (ELISA), it was found that 49 samples of horses blood out of 300 samples taken from several areas of Syria were positive for Equine Epizootic Abortion, with a prevalence of 16.33%.

It was also found that Damascus governorate had the highest prevalence of Equine Epizootic Abortion, where the percentage reached 27.5%. The study also showed that there is an association between the occurrence of equine epizootic abortion with several risk factors, namely (age of the animals OR = 2.29- physiological condition (Pregnancy) OR = 1.52- type of work OR = 1.68- presence of previous abortions OR = 2.61- climate OR = 1.56 - geographic region OR = 1.19).

These results indicate the presence of Equine Epizootic Abortion (EHV) in horses farms in Syria, which calls for taking appropriate preventive measures to limit the spread of the disease at the country level.



الفصل الأول

Chapter One

المقدمة

Introduction

1- المقدمة Introduction:

تشكل تربية الخيول قطاعاً هاماً في الأعمال الزراعية حيث تستخدم الخيول في ممارسة النشاطات الرياضية كالسباقات ومن أجل عملية التكاثر وزيادة أعدادها ولقضاء وقت الفراغ (IBGE, 2016).

وعلى الرغم من الاستثمارات الكبيرة التي تم القيام بها بما في ذلك في التكنولوجيا الحيوية الإنجابية من أجل تعزيز الإنتاجية، لا تزال هناك عيوب في الإدارة الصحية للخيول تتسبب في خسائر اقتصادية كبيرة، بالإضافة إلى ذلك تؤثر الأوبئة بشكل متزايد على عملية التكاثر والإنجاب مثل حدوث جائحات الإجهاض (Nugent *et al.*, 2006; Diaz, 2013).

تتعرض الخيول إلى العديد من الأمراض الجرثومية والفيروسية والتي تؤثر على صحتها وأدائها، وتعد الأمراض الفيروسية ذات أهمية وبائية واقتصادية كبيرة في مجال تربية الخيول عالمياً وخاصة الأمراض المتعلقة بفيروسات الهربس، ومن أهم الأمراض التي تسببها مرض الإجهاض الوبائي الخيلي (Aguiar *et al.*, 2008).

يسبب مرض الإجهاض الوبائي الخيلي تأثيراً سلبياً بسبب الحالات السريرية التنفسية والتناسلية والعصبية، مثل الالتهاب الأنفي الرئوي في الأمهار وتفشي حالات الإجهاض في الأفراس واعتلال الدماغ والنخاع الشوكي كما يعد اكتشاف عدوى الهربس في الحيوانات غير المحصنة مؤشراً هاماً للتعرض السابق لهذا العامل (Lunn *et al.*, 2009).

يعد مرض الإجهاض الوبائي الخيلي من أكثر الأمراض التي تسبب الضرر لتربية الخيول خاصة عند حدوث حالات الإجهاض، إضافة لذلك فإن قدرة فيروسات الهربس على البقاء في جسم

الحيوان (الكمون) Lateny وهي سمة تتميز بها هذه الفيروسات تضمن بقاءها في المضيف وانتشارها الطبيعي بين العوائل، وإن إعادة تنشيط الفيروس الكامن يمكن أن يؤدي إلى الانتكاس وانتقال الفيروس إلى الأثوياء المعرضين للإصابة في القطيع (Grinde, 2013).

وعلى مدى ملايين السنين تطورت فيروسات الهربس الخيلية (EHVs) مع مضيفها إلى درجة أنها الآن منتشرة في كل مكان في مجموعات الخيول المحلية والبرية ولا تزال مسؤولة عن جائحات متكررة وخطيرة. يشكل التكيف الناجح والانتشار المرتفع لهذه المسببات تحدياً كبيراً لصحة الخيول في جميع أنحاء العالم، وبالتالي له آثار اقتصادية كبيرة على تربية الخيول (Lunn et al., 2009).

يشمل تأثير مرض الإجهاض الوبائي الخيلي على الخسائر الاقتصادية المرتبطة بالإجهاض وأمراض الأمهار حديثي الولادة المميتة وخسارة أيام العمل أو التدريب والآثار السلبية على صحة الخيول. إن الآثار الاقتصادية المرتبطة بالعلاج والتحصين واستراتيجيات مكافحة الأمراض الوقائية كبيرة، كما أنها تؤثر على تجارة الخيول الدولية نتيجة للهدر المرتبط بالأداء الرياضي الضعيف أو تقييد حركة الخيول المحلية والدولية المعدة لأغراض التربية والسباقات (Grinde, 2013).

إن القوة الاقتصادية الكبيرة المنسوبة إلى تربية الخيول لا تخفى على أحد، فهو قطاع مهم في الأعمال الزراعية التي تدر ملايين الليرات كل عام، ولذلك وباعتبار أن فترة حمل هذه الحيوانات طويلة نسبياً وأن بعضها ذو قيمة اقتصادية عالية فإنه من الأهمية بمكان دراسة الأمراض الرئيسية التي تسبب الإجهاض في هذا النوع والحصول على البيانات الوبائية الإقليمية بالإضافة إلى تحسين التقنيات المخبرية التي تمكن من تحديد العامل المسبب على المدى القريب (Silva, 2014).

1-1- مبررات الدراسة Justification of the study:

تعد هذه الدراسة من الدراسات الهامة عن إصابة الخيول بفيروس الهربس الخيلي (EHV) في سورية وبالنظر إلى التأثير الذي يسببه فيروس الهربس الخيلي على سلسلة إنتاج الخيول وخاصة على تكاثر الخيول وبسبب المعرفة الحالية المحدودة عن عدوى الهربس لدى الخيول في سورية فمن الضروري إجراء دراسة وبائية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي لتكون قادرين على اتخاذ التدابير الوقائية المناسبة.

1-2- أهداف البحث Aims of the study:

- 1- تحديد نسبة الانتشار المصلي لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية.
- 2- التقييم الوبائي لعوامل الخطورة المرافقة لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية.
- 3- التقييم الاقتصادي لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية.
- 4- التقييم المناعي للخيول المحصنة ضد مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية.
- 5- وضع خارطة وبائية للانتشار الجغرافي لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية.



الفصل الثاني

Chapter Two

الدراسة المرجعية

Literature Review

2- الدراسة المرجعية Literature Review:**2-1- لمحة عامة عن الخيول:**

تعد الخيول (*Equus caballus*) وهي نوع فرعي من (*Equus Ferrus*) واحدة من أهم الحيوانات في تطور المجتمع العالمي الحديث (Heuser, 2009; Wilson & Reeder, 2005). ووفقاً لعلماء الحيوان والآثار والمؤرخين بدأ الإنسان في استئناس الخيول حوالي 4000 قبل الميلاد، ويُعتقد أن استئناس الخيول كان منتشرًا على نطاق واسع في آسيا وأوروبا بحلول 3000 قبل الميلاد (Cassidy, 2009). تنتمي الخيول المستأنسة إلى السلالات الفرعية على الرغم من أن بعض الخيول المستأنسة كانت تعيش كخيول وحشية في البرية (Kavar & Dovč, 2008).

تختلف دورة التربية السنوية في تربية الخيول حسب البلد أو المنطقة (Aurich, 2011) حيث تشكل تربية الخيول قطاعاً مهماً من الأعمال الزراعية فعلى سبيل المثال في البرازيل تدر أنشطة الفروسية حوالي 7 مليارات جنيه برازيلي سنوياً مع تأمين دخل مباشر لحوالي 640 ألف شخص وعمالة غير مباشرة لـ 2.6 مليون شخص (CNA, 2010).

يتم تحليل الكفاءة التناسلية للفرس من خلال الإنتاج الحيوي للمهور سنوياً، ومع ذلك فإن العامل الأساسي هو قدرة الفرس على الحفاظ على الحمل مع بيئة الحمل الملائمة للحياة الجنينية (Beck & Cintra, 2011).

تساهم عدة عوامل في إجهاض الأفراس أو ولادة أمهار حية ضعيفة وهي العمر واختيار سلالات التكاثر والتوأمة وتشوهات المشيمة والإجهاض بسبب الأوبئة (Bailey, 1998).

2-2- إجهاض الخيول:

عادة ما يحدث الإجهاض المبكر في الأفراس في الفترة من 40 إلى 80 يوماً من الحمل، وقد يحدث الإجهاض في وقت متأخر يصل إلى 140 يوماً من الحمل. تبقى معظم الأفراس المصابة طبيعية سريراً مع ندرة ظهور علامات سريرية مثل المغص والحمى والإفرازات القيحية من المهبل. عادة يتم إجراء فحص باستخدام الموجات فوق الصوتية للعثور على العلامة الأولى للإجهاض أو الجنين الميت في الرحم ويتم إخراج الأجنة المجهضة خلال يومين إلى أسبوعين من النفوق. تحدث حالات الإجهاض المتأخر بعد حوالي 300 يوم من الحمل ولا تظهر على الفرس علامات الولادة. تقشل معظم الأفراس في الحمل إذا تم إعادة التلقيح في نفس العام ولكنها عادة ما تحمل خلال العام التالي (Ahmed, 2015; Ball & Woods, 1987; Ginther, 1992).

2-3- مسببات إجهاض الخيول:

يمكن أن يحدث الإجهاض بسبب عوامل مختلفة مثل العدوى الفيروسية والجراثومية وتناول النباتات السامة والسموم الفطرية وإجهاد الفرس والطفرات الجينية لدى الفرس وسوء التغذية (Ball, 1993; Wolfsdorf *et al.*, 2005). يمكن أن يحدث الإجهاض أيضاً بسبب تشوهات في الحبل السري فقد يصبح طول الحبل مفرطاً مما يخنق ويسبب التواء للجزء السلوي من الحبل السري بالترافق مع انسداد الأوعية الدموية (Whitwell, 2011).

تم إجراء العديد من الدراسات حول أسباب حدوث الإجهاض عند الخيول في جميع أنحاء العالم وتشير الدراسات إلى أن الأسباب المعدية تسبب ما بين 20 إلى 60% من حالات الإجهاض في الخيول، كما تشير هذه الدراسات أيضاً إلى أن الأسباب غير المعدية تسبب ما بين 36 إلى 72% من حالات الإجهاض، وتم تقدير حالات الإجهاض على أنها مجهولة السبب في 8-16% من

الحالات (Giles *et al.*, 1993; Smith *et al.*, 2003; Weber *et al.*, 2018). وضمن الأسباب المعدية تم تحديد فيروسات الهربس الخيلية -1 (EHV-1) كسبب رئيسي لإجهاض الخيول، ولكن ظهرت الجراثيم أيضاً كأسباب مهمة لإجهاض الخيول (Van Maanen, 2002)، وتم تحديد معظم أنواع المكورات العقدية كمسببات للإجهاض عند الخيول في دراسات أخرى (Giles *et al.*, 1993; Smith *et al.*, 2003; Weber *et al.*, 2018).

تدخل الجراثيم إلى الرحم عبر عنق الرحم أثناء التكاثر ويمكن أن يؤثر الإجهاض في الأفراس بعد الإصابة بالعدوى الجرثومية بعدم كفاءة عنق الرحم وحدوث الالتهاب في المهبل، كما يمكن للجراثيم أيضاً أن تصيب الجنين مما يؤدي إلى تلف أنسجة الجنين المختلفة ونفوق الجنين الذي يحدث بسبب تسمم الدم والتهاب المشيمة وقصورها (Snider, 2015; Timoney, 2004). إن احتباس المشيمة والتهاب بطانة الرحم والتهاب الرحم هو عرض شائع في الإجهاض الجرثومي ولذلك فإن مسحة من رحم الأفراس قبل عملية التكاثر يساعد في تحديد الجراثيم المسببة للأمراض في حالة وجودها (Sellon & Long, 2013).

بالإضافة إلى ذلك فإن بعض الأسباب المعدية المرتبطة بإجهاض الخيول هي أمراض حيوانية، حيث تم التعرف على الكلاميديا البيغائية *Chlamydia psittaci* الحيوانية المنشأ وهي في المقام الأول من مسببات أمراض الطيور كسبب للإجهاض في الأفراس على مستوى العالم (Jenkins *et al.*, 2018; Szeredi *et al.*, 2005)، وهناك مسببات الأمراض الأخرى الحيوانية المنشأ ومنها الكوكسيلا بورنيتي *Coxiella burnetii* وجراثيم البريميات *Leptospira* والمقوسات القندية *Toxoplasma* والتي يتم اكتشافها بشكل متكرر كأسباب للإجهاض في الأبقار والأغنام

والماعز أما في الخيول فارتبطت مسببات الأمراض هذه بحالات إجهاض متفرقة
(Canada *et al.*, 2002; Tenter *et al.*, 2001).

من أهم مسببات الإجهاض عند الخيل:

2-4- فيروسات الهربس Herpesviruses:

هناك تسعة فيروسات للهربس تم التعرف عليها في الفصيلة الخيلية من بينها فيروس الهربس الخيلي - 1 و 3 و 4 و 6 و 8 و 9 التي تنتمي إلى جنس Varicellovirus من تحت العائلة Alphaherpesvirinae، في حين تم وضع فيروسات الهربس الخيلي 2 و 5 و 7 ضمن تحت العائلة Gammaherpesvirinae (Roizman & Baines, 1991).

تعد الخيول المضيف الطبيعي للأنماط من EHV-1 إلى EHV-5 في حين أن الإتان هي المضيف الطبيعي للأنماط من EHV-6 إلى EHV-8 (Davison *et al.*, 2009; Fukushi *et al.*, 1997; Ma *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2012; Reed & Toribio, 2004).

يعتبر EHV-1 و EHV-4 من أهم مسببات فيروسات الهربس في الخيول عند النظر في الأهمية السريرية والاقتصادية والوبائية لفيروسات الهربس حيث يتمتع هذان الفيروسان بمستوى عالٍ من التشابه الجيني (Ma *et al.*, 2013; Osterrieder & Van de Walle, 2010).

وعلى الرغم من أن كلا الفيروسين يمكن أن يسببا أمراض الجهاز التنفسي والإجهاض في الخيول إلا أن EHV-1 يُعرف بأنه المسبب الرئيسي لإجهاض الخيول، في حين أن أمراض الجهاز التنفسي عادة ما تسببها EHV-4 (Timoney *et al.*, 2011).

كما يرتبط EHV-1 أيضاً باعتلال النخاع والدماغ (Henninger *et al.*, 2007) وإحداث مرض غير عصبي مميت يتجلى في التهاب الأوعية الدموية والوذمة الرئوية الشديدة والتهاب الأمعاء والقولون الخفيف (Del Piero & Wilkins, 2001).

تنتشر فيروسات الهربس بشكل رئيسي عن طريق الاتصال المباشر أو غير المباشر مع إفرازات الأنف أو الملتحمة والأجنة المجهضة وأغشية المشيمة وسوائل الحيوانات المصابة، كما يمكن أيضاً أن يحدث انتقال عبر المشيمة إلا أن هذا ليس شائعاً بالنسبة لـ EHV-4، وعادةً ما يؤدي انتقال الفيروسات عبر المشيمة إلى الإجهاض في الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل (Bryans & Allen, 1986).

يسبب فيروس الهربس الخيلي النمط المصلي 1 عادةً الإجهاض بين الشهر 8 و11 شهراً من الحمل، كما أنه من الممكن أن يحدث الإجهاض أيضاً في وقت مبكر. بعد الدخول إلى رحم الأفراس الحامل تحدث العدوى في الطبقة الوعائية الرحمية للخلايا البطانية مما يؤدي إلى التهاب الأوعية الدموية في بطانة الرحم وتتضرر بطانة الرحم والغشاء المشيمي للأفراس بسبب التهاب الأوعية الدموية في بطانة الرحم وتؤدي إصابة الأوعية الدموية في المشيمة إلى تجلط الدم (Edington *et al.*, 1991; Smith *et al.*, 2003).

يعتمد حدوث الإجهاض على شدة ومدى تجلط الدم، ويصيب الفيروس عادةً الأنسجة وينتشر في المناطق التي يكون فيها التخثر بؤرياً وغير منتشر، وفي الوقت نفسه ينفصل الغشاء المشيمي السقائي عن بطانة الرحم نتيجة لتطور وذمة محلية في الواجهة الأمومية للجنين مما يؤدي إلى الإجهاض وانتشار الفيروس في المشيمة. يحدث نقص تروية المشيمة مما يؤدي إلى الانفصال

المبكر للمشيمة والإجهاض بسرعة في حالة انتشار آفات التخثر، وبالتالي لا يتوفر للفيروس الوقت الكافي لغزو الجنين ونتيجة لذلك لا يمكن العثور عليه إلا في المشيمة (Smith *et al.*, 1992).

لا تتأثر الخصوبة اللاحقة للفرس عادة بالإجهاض بسبب EHV-1 أو EHV-4 ولا يمكن اكتشاف الفيروس في رحم الفرس إلا بعد 48 ساعة من الإجهاض، وتعد حالات الإجهاض بسبب الإصابة بفيروس EHV-1 في السنوات المتعاقبة أمراً نادراً ولكنها يمكن أن تحدث إذا تكررت العدوى مرة أخرى أثناء فترة الحمل (Bryans & Allen, 1986).

يعد فيروس الهربس الخيلي EHV-1 سبباً فيروسياً مهماً لنفوق أجنة الخيول ويمكن أن تؤدي الإصابة به إلى حدوث ما يسمى بـ "عواصف الإجهاض" حيث تتعرض العديد من الأفراس الموجودة في المزرعة للإجهاض (Allen, 1986; Gerst *et al.*, 2003; Lunn *et al.*, 2009; Slater *et al.*, 2006; Smith, 1997).

يمكن أن تشارك ما يقرب من ثلث الأفراس غير المحصنة في جائحات الإجهاض وقد يبلغ معدل الإجهاض نسبة 87% في هذه الأفراس (Carrigan *et al.*, 1991; Mumford, 1991)، وتم تقليل حدوث الإجهاض الناجم عن الإصابة بـ EHV-1 وجائحات الإجهاض في العديد من البلدان باتباع التحصين وتعزيز الوعي والإبلاغ الفعال عن الحالات (Damiani *et al.*, 2014; Lunn *et al.*, 2009).

أظهرت دراسات مركز كنتاكي لرصد أمراض الخيول أن تكرار حالات الإجهاض بسبب الإصابة بفيروس EHV-1 انخفض بشكل واضح خلال فترة الإبلاغ البالغة 51 عاماً. ومع ذلك يبقى فيروس EHV-1 سبباً مهماً للإجهاضات كما يستمر حدوث الأوبئة في المناطق التي يتم فيها تطبيق التدابير الوقائية والتحصينات بشكل أقل انتظاماً (Powell, 2008).

أثبتت دراسة استقصائية في بولندا استمرت 24 عاماً أن فيروس EHV-1 كان المسبب في 23% من إجمالي حالات الإجهاض التي تم تشخيصها (Bazanów *et al.*, 2012).

وفي أستراليا وجد أن EHV-1 هو المسؤول عن 97% من مجموع حالات الإجهاض التي تم تشخيصها في دراسة أجريت عام 1986 (Carrigan *et al.*, 1991).

وفي الآونة الأخيرة أفادت دراسة أجريت في نيو ساوث ويلز بأستراليا أن نسبة انتشار فيروس EHV-1 في إجهاض الخيول بلغت 4.5% فقط في عام 2016 (Jenkins *et al.*, 2018).

2-5- مرض الإجهاض الوبائي الخيلي Equine Epizootic Abortion:

2-5-1- تعريف المرض Definition:

يعرف مرض الإجهاض الوبائي الخيلي على أنه مرض فيروسي معدٍ حاد يصيب الخيول ويتصف بالحمى والتهاب رئوي للأغشية المخاطية للرأس والمجاري التنفسية العليا وإجهاض الإناث الحوامل وفي بعض الأحيان أعراض عصبية شللية ويسببه فيروسات الهربس Herpesvirus النمطين 1 و4 (EHV1, EHV4) مسبباً الإجهاض المتأخر عند الأفراس وتعد فيروسات الهربس من النمط 1 (EHV1) هي المسؤول الرئيس عن حالات الإجهاض (Smith *et al.*, 1996)، وينتج عن العدوى الفيروسية اللاحقة للخلايا البطانية في الرحم درجات متفاوتة من النخر وهو أمر مهم في تحديد نتيجة الحمل فكلما كان النخر منتشراً أكثر كلما زاد من فرصة حدوث الإجهاض بشكل مبكر وأسرع (Allen *et al.*, 1999).

تعد العدوى بفيروس الهربس EHV1 عدوى مستوطنة في جميع أنحاء العالم والعديد من الإصابات تكون بالشكل تحت السريري ولكن بعضها مرتبط بأمراض الجهاز التنفسي أو الإجهاض أو نفوق الأمهار حديثة الولادة أو تحدث أعراضاً عصبية (Mayr, 2007).

وفي إحدى الدراسات التي أجريت أجهضت ثمانية من بين 30 فرساً حاملاً وولدت واحدة مهراً ضعيفاً نفق خلال 72 ساعة بعد الولادة، وتم عزل EHV1 من جميع الحالات المجهضة وكذلك من المهر النافق وتتنمي جميع فيروسات الهربس المعزولة إلى النمط N752، وقد تزامن انتشار الإصابة بالمرض مع توقف التحصينات الدورية السنوية ضد EHV1/4 للأفراس (Stasiak et al., 2020).

2-5-2- العامل المسبب Aetiology:

تم التعرف على فيروس الهربس الخيلي لأول مرة في عام 1933 من قبل ديموك وإدواردز Dimock & Edwards اللذين لاحظا تفشي حالات الإجهاض الوبائي في الأفراس في ولاية كنتاكي (الولايات المتحدة الأمريكية) (Dimock & Edwards, 1933).

كان يُعتقد في البداية أن عمليات الإجهاض هي تبعات لأنفلونزا الخيول، حيث أن هذا العامل المسبب للمرض يمكن أن يسبب علامات سريرية تنفسية وإجهاضات في الأفراس، ومع ذلك فإن الآفات التي لوحظت في الأنفلونزا لدى الخيول لا يمكن أن تكون مرتبطة بتلك الناجمة عن تفشي حالات الإجهاض لأن هذه الآفات كانت نخرية وذات أجسام اشتمالية داخل النواة في أعضاء مثل الكبد والطحال والرئتين للأجنة المجهضة، إضافة إلى ذلك فإن حالات الإجهاض المرصودة عموماً لم يكن لها أي علامات سريرية سابقة، لذلك في عام 1939 اقترح الباحثون استناداً إلى النتائج التشريحية المرضية للجهاز التنفسي للمهور وبعض أعضاء الأجنة المجهضة التي تمت ملاحظتها

سابقاً إعادة تسمية الفيروس الذي يسبب إجهاض الخيول إلى فيروس التهاب الأنف والرئة الخيلي (Manninger & Csontos, 1941).

وفي عام 1963 صنف بلومر وواترسون فيروس التهاب الأنف والرئة الخيلي وفيروس الإجهاض على أنه فيروس الهربس الخيلي (EHV) في عائلة فيروسات الهربس بسبب تشابهه المجهرى مع فيروس الهربس البسيط، ونظراً لخصائصه المورفولوجية والمستضدية المتشابهة كان لفيروس الهربس الخيلي تصنيف واحد حتى عام 1981 وهو فيروس الهربس الخيلي من النوعين الفرعيين 1 و 2 (Studdert *et al.*, 1981).

تم إعادة التصنيف لاحقاً حيث كانت الأنواع الفرعية 1 و 2 مكافئين للنوعين 1 و 4 (EHV-1 و EHV-4) على التوالي وذلك نتيجة الدراسات التي مكنت من تحديد خصائصهما البيولوجية والوراثية وبالتالي التصنيفية (ICTV, 2016).

تحتوي رتبة فيروسات الهربس على ثلاث عائلات هي: فيروسات Herpesviridae وفيروسات Malacoherpesviridae وفيروسات Alloherpesviridae (Davison, 2010; King *et al.*, 2011).

تضم فيروسات الهربس أكثر من 100 نوع مع مجموعة واسعة من العوائل بما في ذلك البشر ومختلف الحيوانات ذوات الدم الحار والبرمائيات والزواحف واللافقاريات (Lacoste *et al.*, 2010).

تتنتمي فيروسات الثدييات والزواحف والطيور إلى عائلة فيروسات الهربس بينما تنتمي فيروسات الأسماك والبرمائيات إلى عائلة Alloherpesviridae وتنتمي فيروسات الرخويات ذات الصدفتين اللاقارية إلى عائلة Malacoherpesviridae (Davison *et al.*, 2009).

تحتوي عائلة Herpesviridae على مجموعة واسعة من مسببات الأمراض ومع الأخذ في الاعتبار نوع المضيف وطول الدورة التكاثرية وعلم الأمراض الخلوي وخصائص العدوى الكامنة فقد تم تجميعها في ثلاث تحت عوائل: Alphaherpesvirinae و Betaherpesvirinae و Gammaherpesvirinae (Roizman & Baines, 1991).

تتكون تحت العائلة Alphaherpesvirinae من خمسة أجناس هي: Varicellovirus و Simplexvirus و Scutavirus و Mardivirus و Iltovirus (King *et al.*, 2011).

هناك أجناس معروفة باسم الفيروس المضخم للخلايا والفيروس البروبوسي والفيروس الوردي الموجودة ضمن تحت العائلة Betaherpesvirina (Davison *et al.*, 2009; King *et al.*, 2011).

وبالمثل فإن تحت العائلة Gammaherpesvirina لديها أربعة أجناس تعرف باسم Rhadinovirus و Percavirus و Macvirus و Lymphocryptovirus (Davison *et al.*, 2009; King *et al.*, 2011).

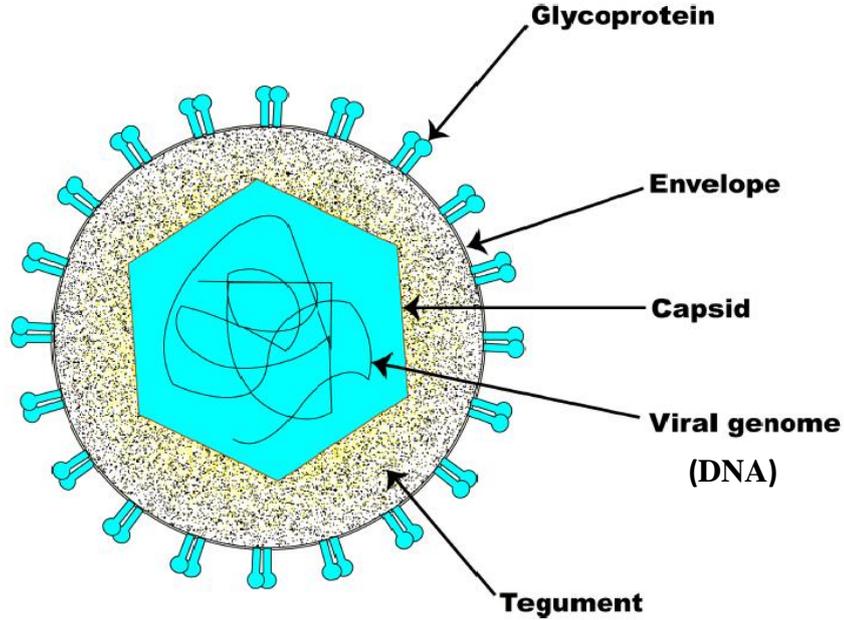
تسبب فيروسات الهربس الخيلي مرض الهربس الخيلي وهي عبارة عن فيروسات مغلفة يبلغ قطرها حوالي 150 نانومتر ولها حمض نووي DNA خطي مزدوج. يتكون تركيب البروتين لـ EHV-1

من ستة ببتيدات مرتبة لتشكيل وحدة فرعية وهي القفيصة النووية العشرينية الوجوه المحيطة بالحمض النووي في مركز الفيروس، ويتكون الغلاف ثلاثي الطبقات الذي يحيط بالقفيصة النووية من بروتين وطبقة دهنية ثنائية كما هو موضح في الشكل رقم (1) (Murphy *et al.*, 1999).

تشكل تسلسلات النيوكليوتيدات أو تسلسلات الأحماض الأمينية لأعضاء الفصيلة الفرعية سلالة متميزة داخل العائلة، وتحتوي منطقة الجينوم التي تشتمل على التسلسل القصير الفريد (US) والتكرارات العكسية الداخلية (IRS و TRS) على جينات متماثلة لتلك الموجودة في فيروس الهربس البسيط البشري Human Herpesvirus-1 (HHV-1) ومميزة للفصيلة الفرعية. تصيب الفيروسات الخلايا الليفية المستزرعة والخلايا الظهارية في الجسم الحي وتحدث في العديد من الأعضاء آفات ظهارية عادة ما تكون حويصلية في مضيفهم الطبيعيين (ICTV, 2016).

تبدأ عملية تكاثر الفيروس عن طريق امتزاز الفيروس على غشاء السيتوبلازما مع الدخول بمساعدة البروتينات السكرية الموجودة في غشاء الفيروس (Slater *et al.*, 2006)، إذ تم تصنيف 11 بروتيناً سكرياً غشائياً: gB و gC و gD و gE و gF و gG و gH و gI و gJ و gK و gL و gM و gN و gp2 (Paillot *et al.*, 2008)، ترتبط هذه البروتينات بالمستقبلات النوعية الموجودة على الغشاء السيتوبلازمي مما يسمح باندماج الغشائين. ينقسم النسخ إلى ثلاث مراحل أو ثلاث مجموعات من الجينات وهي المبكر الفوري (IE) والمبكر (E) والمتأخر (L) والتي يتم نسخها وترجمتها إلى بروتينات، وتقوم بروتينات (IE) بتجميع جزيئات DNA الفيروسي الجديدة. تشارك البروتينات المباشرة الأولية في مزيد من النسخ في حين تقوم بروتينات (L) بتجميع الكبسولات وتضم الحمض النووي الفيروسي، وبعد فترة وجيزة تتحرر القفيصات النووية من النواة عن طريق التبرعم وبالتالي تشكل الغلاف وتتجه إلى السيتوبلازما المحيطة بالنواة وأخيراً ترتبط الجزيئات الفيروسية

بالحوصلات الخارجية وتندمج مع الغشاء السيتوبلازمي مما يؤدي إلى تحرر فيروسات جديدة خارج الخلية (Soboll et al., 2003; Buczynski et al., 1999).



الشكل رقم (1): رسم تخطيطي لفيروس الهربس الخيلي

المصدر: (Oladunni et al., 2019)

تم تحديد 12 نوعاً من فيروسات الهربس التي يمكن أن تؤثر على الخيول، خمسة منها ذات صلة بالخيول كما هي موضحة في الجدول رقم (1) ولا سيما فيروس الهربس الخيلي من النوع المصلي 1 (EHV-1) والنوع المصلي 4 (EHV-4) (Mori, 2012; ICTV, 2016)، وتعد الخيول هي المضيف الطبيعي لفيروسات الهربس من النمط غاما من النوعين 2 و5 وأنواع فيروسات الهربس نمط ألفا 1 و3 و4 والتي لها أنواع ذات دورة تكاثرية قصيرة وانتشار سريع في المزارع الخلوية (Patel & Heldens., 2005; Davison et al., 2009).

إن فيروسات الهربس هي عوامل يسهل تخريبها وذلك لأنها مغلفة وحساسة لدرجات الحرارة المرتفعة والأثير ودرجة pH الحمضية والمطهرات القائمة على المواد الخافضة للتوتر السطحي واليود والفينولات (Carvalho, 2005).

الجدول رقم (1): الأنواع الرئيسية لفيروسات الهربس التي تصيب الخيول

المرض	النوع	الجنس	تحت العائلة	العائلة
الإجهاض	EHV-1	<i>Varicellovirus</i>	Alphaherpesvirinae	<i>Herpesviridae</i>
الإملاص، اعتلال النخاع والدماغ				
الطفح الجلدي				
الالتهاب الأنفي الرئوي	EHV-4			
التهاب الأنف والتهاب الملتحمة (الفيروس المضخم للخلايا الخيلي سابقاً)	EHV-2	<i>Rhadinovirus</i>	Gammaherpesvirinae	
غير محدد	EHV-5			

المصدر: اللجنة الدولية لتصنيف الفيروسات (ICTV, 2016) - www.ictv.com

2-5-3- وبائية المرض Epidemiology:

يسبب فيروس الهربس الخيلي المنتشر عالمياً معدلات إصابة عالية ومعدلات نفوق منخفضة في مزارع الخيول (Aguiar et al., 2008)، حيث يبقى حوالي 70% من الحيوانات حاملة للفيروس

طوال حياتها ويحدث إعادة تنشيط الفيروس في حال حدوث نقص مناعة الحيوان مما يؤدي إلى انتشار الفيروس من جديد (Sprayberry and Robinson, 2014).

يعد كل من EHV1 و EHV4 مستوطنان في جميع أنحاء العالم ويسببان خسائر اقتصادية فادحة فعلى سبيل المثال: في بريطانيا العظمى 6% من حالات إجهاض الخيول كانت بسبب فيروس EHV1 (Kydd *et al.*, 2006)، وفي الدراسة الأسترالية التي أجراها (Gilkerson *et al.*, 1999) بلغت نسبة انتشار EHV1 في الأفراس 26.2% وفي المهرات 11.4% (Patel & Heldens, 2005).

تنتقل فيروسات الهريس EHV-1 أفقياً من خلال استنشاق الهواء أو من خلال تناول الماء والعلف الملوث بالإفرازات، كما تنتقل العدوى عن طريق الأدوات الملوثة حيث تتم مشاركة نفس أدوات العمل مع العديد من الحيوانات (Allen, 2002). وأشارت بعض الأبحاث إلى أن أهم فترة انتقال لفيروسات الهريس EHV-1 يتم خلال فترة 14 يوم مابعد الولادة مع الإفرازات التناسلية والإناث التي تلحق على الدم كما يمكن أن تصبح ناقلة بشدة للمرض إلى الذكور وبالتالي يمكن اعتبار الذكور بؤرة للعدوى في المزارع (Carvalho *et al.*, 2000; Hebia-Fellah *et al.*, 2009).

تشمل المصادر الرئيسية للعدوى بفيروسات الهريس: الحيوانات المصابة التي تنشر الفيروس من خلال إفرازات الجهاز التنفسي وكذلك الأجنة وبقايا المشيمة بعد الإجهاض وإعادة التنشيط الداخلي للفيروس (Franco, 2012)، وأشارت بعض الدراسات السابقة إلى أن الحيوان المريض سريراً أو بشكل كامن يعد مصدراً للعدوى، حيث توجد الفيروسات في الدم والمفرزات الأنفية للحيوان المريض كما يتواجد المسبب بكميات كبيرة في الأغشية والسوائل الجنينية ويطرح مع البول عند حدوث الإجهاض أو قبله وبكميات قليلة (Goehring *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 1996).

وعلى الرغم من أن حالات الإجهاض شائعة في عدة بلدان إلا أن هناك تقارير قليلة مرتبطة بعدوى فيروسات الهربس (Vargas & Weiblen, 1991; Moreira *et al.*, 1998;) (Moreira *et al.*, 2000; Cunha *et al.*, 2009; Heinemann *et al.*, 2002; Silva, 2014). يمكن أن تحدث حالات الإجهاض إما بشكل فردي أو وبائي حيث تصل نسبة الإجهاضات إلى 10% على الأقل من إجمالي القطيع (Diaz, 2013).

2-5-3-1 - عوامل الخطورة المرتبطة بمرض الإجهاض الوبائي الخيلي:

إن عوامل الخطورة المرتبطة بعدوى فيروس الهربس في الخيول متعددة وتشمل العامل المسبب والثوي والبيئة مثل:

- وجود فيروس هربس الخيول والحيوانات الحساسة في نفس الاسطبلات - مصادر كامنة محتملة للعدوى (Goehring *et al.*, 2006).
- يتم الإبلاغ بشكل شائع عن إدخال حيوانات جديدة إلى المزرعة دون الحجر الصحي بعد ظهور حالات نقشي فيروس الهربس في الخيول (Goehring *et al.*, 2006; Henninger *et al.*, 2007).
- الحيوانات التي يتم نقلها بشكل متكرر للمشاركة في فعاليات الفروسية تكون عرضة لخطر الإصابة بالعدوى (Diel *et al.*, 2006).
- الاستخدام المشترك للأدوات بين الحيوانات السليمة والمشتبه بها المعزولين.
- عدم تنفيذ جدول التحصين ضد عدوى الهربس لجميع الحيوانات (Kydd *et al.*, 2006).

وجد الباحثون (Pourjafar *et al.*, 2013) أن معدل الإصابة يزداد في حال كانت ظروف التربية في الحظيرة غير ملائمة وعند عدم الاهتمام بنظافة الأعلاف والمياه المقدمة للخيول، وإهمال تنظيف الحظيرة وعدم التخلص الفوري من الأجنة المجهضة بشكل صحي وتنظيف وتطهير الحظيرة من السوائل الجنينية المفترزة من الأفراس المجهضة، وأشار الباحثون (Mekonnen *et al.*, 2017) إلى أن إدخال خيول جديدة دون التأكد من خلوها من المرض يزيد من معدل الإصابة، وقد تم تسجيل حدوث إصابات أكثر وبشكل متكرر بين الخيول الموجودة في الإسطبلات أكثر من تلك الموجودة في المراعي.

وفي دراسة أخرى في مصر أجراها الباحثون (Ata *et al.*, 2020) وجدوا أن معدل الإصابة يختلف تبعاً للموقع الجغرافي والظروف المناخية المحيطة بالخيول، وكان معدل الإصابة أعلى في الخيول التي يزيد عمرها عن 5 سنوات من الخيول التي عمرها دون السنتين.

أكد الباحث (Cruz, 2015) في دراسته التي أجراها أن معدل الإصابة يرتفع في الخيول التي تعرضت للإجهاد بشكل كبير نتيجة السباقات أو العمل، كما أنها كانت تزداد مع مراحل الحمل المتقدم وخاصة في الثلث الأخير من الحمل نتيجة الإجهاد وضعف المناعة.

قد تؤدي إصابة الأفراس بفيروس EHV1 في الأشهر الأخيرة من الحمل إلى إجهاض الجنين، ويعد EHV1 المسبب الفيروسي الأكثر شيوعاً للإجهاض، وهو السبب الأكثر أهمية لحالات الإجهاض في جميع أنحاء العالم، كما تم أيضاً عزل EHV4 من الأجنة المجهضة عشوائياً. عادة ما تحدث حالات الإجهاض بشكل متقطع ولكن من الممكن أيضاً حدوث جائحات إجهاض كبيرة إذا تعرضت العديد من الأفراس الحوامل لمسببات معدية، وغالباً ما يكون من الصعب العثور على

الناقل الأساسي لأن الوباء يمكن أن يندلع حتى في قطع معزول تماماً، وينتشر الفيروس من خلال الأجنة المجهضة والأغشية والسوائل التي تحيط بالجنين (Crabb & Studdert, 1995).

إن الشكل النادر من عدوى EHV1 هو التهاب الدماغ والنخاع وعادة ما ترتبط الحالات بالإجهاد أو أوبئة التهاب الرئة والأنف، أما من الناحية الوبائية فقد ثبت أن بعض سلالات EHV1 غالباً ما تكمن وراء الأعراض العصبية (Crabb & Studdert, 1995; Knowles, 2011).

يعتبر EHV4 السبب الأكثر أهمية على مستوى العالم لمرض الجهاز التنفسي الحاد لدى الأمهات حيث تصاب معظمها بالمرض خلال العامين الأولين من عمرها (Crabb & Studdert, 1995). تصاب الأمهات الصغيرة بالعدوى خلال الأسابيع الأولى من حياتها، وينتشر الفيروس بين المجموعات التي تتكون من الأفراس والمهرات في كثير من الأحيان في شكل تحت سريري (Knowles, 2011).

ركزت الدراسات الوبائية على EHV1 لفترة طويلة حيث لم يكن هناك إمكانية للتفريق المصلي بين EHV1 و EHV4 باستخدام تقنيات مصلية ممكناً إلا في أوائل التسعينيات (Patel & Heldens, 2005)، وفي إحدى الدراسات التي بحثت في وبائية فيروسات الهربس تبين أن الأفراس الإيجابية مصلياً تنقل العدوى إلى نسلها ومن ثم إلى مهورها الأخرى، ومن خلال مقارنة مجموعات من الخيول تمكن الباحثون أيضاً من استنتاج أن الزيادة في مستوى الأضداد لم تكن فقط نتيجة النقل السلبي للأضداد الأمومية ولكن نتيجة التعرض للفيروس (Gilkerson et al., 1999).

فيما يتعلق بانتشار الفيروس يعتبر الاتصال الوثيق بين الحيوانات أمراً ضرورياً حيث أن فيروسات الهربس لا تعيش بشكل جيد في البيئة (Gilkinson *et al.*, 1999)، كما أن هناك مؤشرات على انتشار الفيروس في الهواء عبر مسافات قصيرة على سبيل المثال بين الاسطبلات، ومن الممكن أن ينتقل عن طريق الأدوات والأيدي والأعلاف الملوثة.

يكون إفراز الفيروس من الطرق التنفسية العليا عن طريق المفرزات الأنفية في أعلى مستوياته في الأيام القليلة الأولى بعد الإصابة، وفي الحيوانات غير الممنعة يمكن أن يستمر إفراز الفيروس لمدة أسبوعين، أما في الخيول المصابة سابقاً تكون الأعراض أقصر وقد تمر دون أن يلاحظها أحد (Allen, 2002).

يصاب المهر عادة بالمرض في عمر الشهرين عندما تختفي المناعة الأمية التي توفرها الأضداد للأم، وغالباً ما تحدث عدوى المهرات المفطومة والحولية في الوقت الذي يتم فيه نقلهم إلى مجموعات جديدة (Knowles, 2011)، كما تبين أن المرض لدى الخيول الأكبر سناً ناجم عن عدوى كامنة مُعاد تنشيطها (Crabb & Studdert 1995).

وقد وجد أن معدل الإصابة بفيروس EHV-1 خلال فصل الشتاء كان الأعلى بين الخيول التي يبلغ عمرها حوالي 3 سنوات، ومن ناحية أخرى فإن EHV-4 ليس موسمياً ويمكنه أن يسبب العدوى طوال العام (Matsumura *et al.*, 1992).

2-3-5-2- خاصية الكمون وإعادة التنشيط لفيروسات الهربس:

قد يبقى EHV1 و EHV4 مثل فيروسات الهربس الأخرى كامنين في الخيول المصابة بشكل كامن لفترة طويلة وربما مدى الحياة ويصاب حوالي 80% من الخيول المصابة بالعدوى الكامنة

(Kydd *et al.*, 2006). تم الكشف عن وجود على كلا الفيروسين باستخدام اختبار الـ PCR في الأنسجة اللمفاوية للجهاز التنفسي والخلايا الليمفاوية التائية في الدم بعد 10 أسابيع من العدوى التجريبية (Crabb & Studdert 1995, Bazanov *et al.* 2014).

تم العثور على EHV1 الكامن في دراسة أخرى وباستخدام نفس الأساليب في العقد العصبية للعصب ثلاثي التوائم (Crabb & Studdert, 1995; Bazanov *et al.* 2014)، وتعتبر العقد العصبية أهم موقع لتخزين الفيروس الكامن، وبينت الدراسات أن الفيروسات التي تبقى في الأنسجة اللمفاوية أقل أهمية من الناحية الوبائية حيث يكون لدى الفيروسات ميل أضعف لإعادة التنشيط (Slater *et al.*, 1994)، وتم العثور على الحمض النووي الفيروسي أيضاً في أماكن أخرى ولكن لا توجد بيانات بحثية حول إعادة التنشيط في هذه الحالة (Bazanov *et al.* 2014).

لا تزال العوامل الفيزيولوجية التي تؤثر على تنشيط العدوى الكامنة غير مفهومة جيداً ولكن وجد أن الفطام والخصي وتغيير الأماكن واختلاط الخيول والأمراض الخطيرة لها علاقة وثيقة بإعادة تنشيط وطرح الفيروس، ويكون إعادة تنشيط العدوى الكامنة في الأفراس نتيجة للإجهاد المرتبط بالحمل والولادة أو زيادة إنتاج الحليب أو الشبق (Patel & Heldens, 2005; Gilkerson *et al.*, 1999; Bazanov, 2014).

تم إعادة تنشيط كلا الفيروسين تجريبياً باستخدام جرعات عالية وطويلة الأمد من الكورتيكوستيرويدات، وفي دراسة مخبرية استقر EHV1 على الخلايا اللمفاوية التائية وتم تنشيطه بشكل غير مباشر عن طريق الغدد التناسلية المشيمية الخيلية (Patel & Heldens, 2005).

تؤدي إعادة تنشيط الفيروس إلى إصابة الحيوان بالمرض مرة أخرى وبالتالي طرح الفيروس من الأغشية المخاطية في الجهاز التنفسي. تؤدي إعادة تنشيط EHV4 عادة فقط إلى طرح الفيروس من الجهاز التنفسي العلوي دون ظهور أعراض سريرية (Patel & Heldens, 2005).

تترافق إعادة تنشيط EHV1 عادة مع أعراض سريرية خفيفة وقد تُجهض الأفراس في أواخر فترة الحمل، وبالتالي يمكن للأفراس أن تلحق وتحمل بعد أسابيع أو أشهر من التعرض للفيروس عندما تكون مرحلة تقيس الدم قد انتهت بالفعل. قد يكون انتشار الفيروس بين الخيول البالغة مصحوباً في أغلب الأحيان بمرض ذو أعراض سريرية، ومن ناحية أخرى قد تكون الأفراس حاملة للفيروس دون اكتشاف تفشي فعلي للمرض (Bazanov *et al.*, 2014). وبعد الحالة الأولى للإجهاض يزداد خطر إصابة أفراس أخرى بشكل كبير حيث أن الجنين المجهض وأغشيته تكون شديدة العدوى (Patel & Heldens, 2005).

يلعب الكمون الخاص بفيروسات الهربس دوراً مهماً في وبائية كل من EHV1 و EHV4، وفي الخلايا المصابة بشكل كامن يكون الفيروس محمياً من الجهاز المناعي وفي مراحل إعادة التنشيط تقوم الحيوانات التي لا تظهر عليها الأعراض بنقل الفيروس إلى حيوانات جديدة وبالتالي يمكن للفيروس أن ينتشر بسهولة بين الخيول عاماً بعد عام (Patel & Heldens, 2005).

2-5-4- الأعراض السريرية والعلامات المرضية:

تبدأ العدوى عموماً من خلال استنشاق الهواء أو ملامسة الأدوات الملوثة، وفي بداية العدوى يحدث تكاثر أولي للفيروس في الجهاز التنفسي (الخلايا الظهارية للبلعوم الأنفي والقصبية الهوائية والشعب الهوائية) وما يترتب على ذلك من تخريب للخلايا (Ostlund, 1993)، وبعد فترة وجيزة ومن خلال الطرق اللمفاوية والدورة الدموية ينتشر فيروس الهربس بشكل جهازى ويصيب الخلايا الليمفاوية

التائية المنتشرة والخلايا البطانية مما يسبب تقيرس الدم ويصل إلى العقد الليمفاوية بعد يومين تقريباً (Paillot *et al.*, 2008).

قد تؤدي الإصابة بفيروس EHV1 في الأفراس الحوامل إلى الإجهاض، وأكثر من 95% من الإجهاضات تحدث في الثلث الأخير من الحمل. عادة ما يتم إجهاض الفرس دون أن يسبق ذلك ظهور أعراض ونادراً ماتحدث مضاعفات لاحقة، ويكون الجنين الذي يولد ميتاً إلا أن بعض الأجنة المصابة في الفترة الأخيرة من الحمل قد تولد حية وتبقى لبضعة أيام ثم تتفق وقد يكون نفوق الأمهار في الفترة المحيطة بالولادة هو العرض الرئيسي للكشف عن الإجهاض الوبائي الخيلي (Crabb & Studdert, 1995; Patel & Heldens, 2005).

تعد مرحلة العدوى الفيروسية أساسية بدءاً من انتقال الفيروس من داخل خلايا الجهاز التنفسي إلى الجهاز العصبي المركزي أو إلى الرحم والتي قد تتسبب في إحداث تبعات مهمة مثل الإجهاض والحالات العصبية (Goehring *et al.*, 2011).

تتواجد فيروسات الهريس في مجموعات الخيول المحلية والبرية ونظراً لقدرتها على تحفيز الكمون فإنها تتيح الانتشار الفعال للفيروس كونها تمثل شكلاً من أشكال التهرب من الجهاز المناعي للحيوان المضيف، وخلال هذه الفترة لا تظهر أعراض على الخيول وقد لا يكون هناك إفراز فيروسي (Greenwood *et al.*, 2012)، ويميل الفيروس إلى البقاء في حالة كمون في عقدة العصب ثلاثي التوائم لكنه يحافظ على قدرته على توليد دورات تكاثر فيروسي جديدة (Sáenz *et al.*, 2008).

قد تحدث عمليات الإجهاض بعد 14 إلى 120 يوماً من الحمل ولكنها تكون أكثر شيوعاً في الثلث الأخير من الحمل (Reed & Toribio, 2004)، وتحدث معظم حالات الإجهاض بعد حدوث

نخر في المشيمة ويمكن أن يؤدي نفوق الجنين إلى الإجهاض مع طرد الجنين من الرحم أو احتباس الجنين في الرحم سواء كان متعفنًا (مع تغيرات تنكسية بعد الاحتفاظ به في الرحم في بيئة غير عقيمة) أو محنطاً (عندما يكون هناك إعادة امتصاص من سوائل الجنين المحتجزة في بيئة الرحم العقيمة) (Smith, 2006).

لم يتضح بعد سبب حدوث حالات الإجهاض هذه عادة في الأشهر الأربعة الأخيرة من الحمل، ولكن من المرجح أن بعض الهرمونات المفرزة أثناء الحمل يمكن أن تؤثر على الحالة الالتهابية للعدوى حيث أن البروجستيرون له تأثير مثبط كبير للمناعة على وجه التحديد في مرحلة الحمل الأخيرة حيث أنه يقوم بتنشيط الخلايا المناعية المسؤولة عن مهاجمة الأنسجة الغريبة مما يساعد على منع رفض الجنين من قبل الجهاز المناعي للأم، بالإضافة إلى تنشيط استجابة الخلايا الليمفاوية بتركيزات عالية وكذلك الكورتيكوستيرويدات والإستروجين (Smith et al., 1996)، كما لوحظ أيضاً أن كلاً من التغيرات الوعائية في بطانة الرحم وبنفاذية الخلايا البطانية للمستضدات الفيروسية كانت أقل بشكل ملحوظ في الأفراس في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (Lunn et al., 2009).

ويعد تقيرس الدم عاملاً ضرورياً للحث على الإجهاض ولكن ليس في كل فرس وخلال هذه الفترة يتم إجهاضها. ويحدث الإجهاض بسبب التهاب الأوعية الدموية الشديد والتخثر متعدد البؤر وذلك بسبب التغيرات التي يسببها فيروس الهربس الخيلي في الأوعية الدموية في بطانة الرحم. لكن الجنين المجهض قد يصاب أو لا يصاب أثناء وجوده في الرحم، وإذا كان إقفار الدم حاداً لا يصاب الجنين بالعدوى ويتم طرحه من الرحم ولكن في المقابل إذا كانت العدوى معتدلة فإن الفيروس يتجاوز بطانة الرحم والمشيمة ويسبب إصابة الجنين (Patel and Heldens, 2005)،

ويحتوي هذا الجنين عند إجهاضه على كمية كبيرة من الفيروس ويصبح طريق انتقال عدوى للقطيع (Ostlund, 1993).

إن الأفراس التي تجهض بسبب الإصابة بـ EHV-1 نادراً ما تجهض مرة أخرى في العام التالي مما يشير إلى أن المناعة التي تم الحصول عليها ضد هذا العامل المسبب معقدة وربما تستمر لفترة أطول (Henninger et al., 2007).

يمكن أيضاً أن يحدث ما يسمى بالعدوى عبر المشيمة والتي تحدث قبل موعد الولادة بفترة قصيرة وتتسبب في ولادة أمهات مصابة تنفق في غضون أيام قليلة ويشار إلى هذه الحالات باسم نفوق الفترة المحيطة بالولادة أو ما يسمى بـ "متلازمة المهر الضعيف" (Patel and Heldens, 2005).

قد تبدو المشيمة طبيعية أو متوذمة قليلاً وتتميز الآفات العيانية التي يمكن ملاحظتها في الأجنة بالوذمة الرئوية وتحت الجلد واليرقان وتضخم الطحال وتراكم السوائل الجنينية والصفاقية، بالإضافة إلى بقع نخرية متعددة البؤر لونها أبيض رمادي قطرها من 1 إلى 5 ملم مرتبة عشوائياً (Donaldson, 2003).

تحدث حالات ذات علامات عصبية اعتماداً على السلالة المنتشرة، وتعتبر الخيول في جميع الأعمار معرضة لتطور العلامات العصبية الناتجة عن عدوى EHV-1 (Weiblen, 1998)، ويمكن لفيروس الهربس الخيلي داخل محاور العصب الثلاثي التوائم (الشكل الكامن) أن يصل إلى الجهاز العصبي المركزي ويؤدي إلى تغييرات سريرية خطيرة وسريعة التطور (Pusterla et al., 2009; Frampton et al., 2004).

إن الذكور بالإضافة إلى قدرتها على التأثر ونقل العامل المعدي من خلال إفرازات الجهاز التنفسي أو من خلال السائل المنوي يمكن أيضاً أن تتعرض وظيفتها التناسلية للخطر بسبب عدة عوامل بدءاً من الإصابات الجهازية إلى الإصابات الموضعية، ويمكن ملاحظة الآفات في الجهاز التناسلي أو في الحوافر (Hebia-Fellah *et al.*, 2009)، وقد يظهر الطفح الجلدي عند الخيول الذي يسببه فيروس الهربس الخيلي من النوع 3 حيث يسبب التهاب الجلد في المنطقة التناسلية للأفراس والفحول وبالتالي يمكن أن ينتقل عن طريق الاتصال التناسلي ويؤثر على القضيب والقلفة في الفحول (Smith, 2006).

وعند ملاحظة العلامات السريرية التنفسية تكون غير محددة مثل ارتفاع الحرارة (41 درجة مئوية) والإفرازات الأنفية المصلية واحتقان الأغشية المخاطية الأنفية وملتحة الجفن، وتؤثر بشكل عام على الحيوانات الأصغر سناً أما في الحيوانات المسنة تتميز الالتهابات بأنها تحت سريرية مما يجعلها مصادر كامنة للعدوى في الخيول (Lara *et al.*, 2003).

2-5-6- الأمراضية Pathogenicity:

يتكاثر الفيروس في المقام الأول في الخلايا الظهارية في الجهاز التنفسي العلوي والغدد الليمفاوية المحلية، ويحدث تغيرس الدم (حالة الفيبرمية) عندما يصيب الفيروس الكريات البيض وخاصة الخلايا اللمفاوية التائية وبدرجة أقل الوحيدات، وبعد مرحلة الكريات البيض قد يبدأ الفيروس في الاستنساخ في الخلايا البطانية للأوعية الدموية إما في الجهاز العصبي المركزي أو في رحم الفرس الحامل، ومن المحتمل أن تتكرر نفس الآلية المرضية في إعادة تنشيط العدوى (Knowles, 2011).

يحدث إجهاض جميع الأفراس المصابة في الثلث الأخير من الحمل، وسبب هذا التوقيت غير مفهوم تماماً ولكن قد يكون مرتبطاً بزيادة قابلية الخلايا البطانية الرحمية للإصابة بعدوى EHV-1 في أواخر الحمل (Smith *et al.*, 1996). تؤدي العدوى الفيروسية للخلايا البطانية للأوعية الدموية في الرحم الحامل إلى التهاب الأوعية الدموية الشديد والتخثر متعدد البؤر والتي يعتقد أنها مسؤولة عن الإجهاض (Edington *et al.*, 1986)، وتبدو الأجنة المجهضة دون وجود آفات جسمية واضحة ومن الممكن أن تكون الآفات الجسمية الخفيفة (إن وجدت) قد تم إغفالها حيث يتم إجراء التشريح بواسطة الطبيب البيطري للمربط بدلاً من أخصائي علم الأمراض المؤهل، وعند الشك بتورط EHV-1 يتم إجراء اختبار تشخيصي يؤدي إلى اكتشاف فيروسات الهربس في أنسجة الأجنة المجهضة والتي تؤكد تورط هذه الفيروسات في التسبب بالمرض (Gardiner *et al.*, 2012).

قد يحدث الإجهاض في بعض الأحيان بسبب قصور المشيمة الناجم عن الإصابة بالفيروس قبل أن ينتقل فيروس EHV-1 إلى الجنين، وفي تلك الحالات النادرة قد يكون الجنين سلبياً للفيروس (Prickett, 1970).

يُعتقد أن جائحات الإجهاض تنتج عن الانتقال الأفقي لـ EHV-1 بين الأفراس الحوامل ولكن غالباً ما يكون من الصعب تحديد مصدر العدوى الأولي للفيروس، فقد يكون خيلاً تم إدخاله حديثاً مصاباً بعدوى نشطة بفيروس EHV-1 ولكن بالمثل يمكن أن يكون فيروساً مُعاد تنشيطه من أحد الخيول المقيمة، ويعد الأخير هو المصدر الأكثر احتمالاً للفيروس عند تفشي المرض حيث أن الأفراس الحوامل مقيمة في المربط لسنوات ويديرها مرشدون ذوو خبرة ويتم فصلهم عن الخيول

الصغيرة والخيول الأخرى ومن ثم يتم الاحتفاظ بهم في ظروف تقلل من الإجهاد (Damiani *et al.*, 2014).

إن محفزات إعادة تنشيط EHV-1 من الكمون غير مفهومة جيداً ولكن يُعتقد عموماً أن الظروف المسببة للضغط مثل التغيرات في الروتين اليومي أو السفر أو المشاركة في السباقات التنافسية من المرجح أن تلعب دوراً في هذه العملية (Slater, 2007; Lunn *et al.*, 2009)، كما أن جميع تسلسلات EHV-1 التي تم الحصول عليها في أحد الدراسات كانت متطابقة مع بعضها البعض ومع تسلسلات EHV-1 التي تم الحصول عليها من حالات الإجهاض السابقة في نفس المزرعة وهذا يدعم أيضاً عودة العدوى الكامنة مع الانتشار الأفقي اللاحق كمصدر محتمل للفيروس عند تفشي المرض (Stasiak *et al.*, 2017).

غالباً ما يمكن العثور على تغيرات نخرية واسعة النطاق في أجزاء مختلفة من الجسم في الأجنة المجهضة حيث أنها لا تكون ذاتية التحلل في نهاية الحمل ولكن التغيرات يمكن أن تكون واضحة في الأجنة التي تم إجهاضها قبل الشهر السادس من الحمل (Crabb & Studdert, 1995; Knowles, 2011)، وغالباً ما يكون الجنين داخل أغشية الجنين السليمة وقد انفصلت المشيمة عنه (Bazanov *et al.* 2014)، ويمكن رؤية اليرقان وتصبغ العقي ونمشات على الأغشية المخاطية ويمكن رؤية وذمة في تجاويف الجسم وتحت الجلد مجهرياً، وقد تكون هناك مناطق شاحبة من النخر على السطح المقطوع للكبد، وغالباً ما تكون الرئتان متوذمتين كما توجد بصيلات لمفاوية واضحة في الطحال المتضخم (Crabb & Studdert, 1995; Knowles, 2011).

تشمل التغيرات التي يمكن اكتشافها مجهرياً التهاب القصيبات والتهاب الرئة الخلالي ونخر النواة البيضاء للطحال وبؤر نخر شاحبة في الكبد والغدد الكظرية (Crabb & Studdert, 1995; Knowles, 2011).

لقد ثبت تجريبياً أن الأفراس الإيجابية مصلياً لـ EHV1 يمكنها إجهاض جنين يكون سلبي مصلياً للفيروس وذلك لأن المجمعات التي تتكون من الأضداد والمستضدات الفيروسية تسبب تجلط الدم والتهاب الأوعية الدموية وحدوث إقفار في الأوعية الدموية في بطانة الرحم وبالتالي لا يكون هناك وقت لانتقال الفيروس من الأم إلى الجنين، أما في التغيرات المعتدلة يكون الفيروس قادراً على عبور حاجز الرحم المشيمي وبالتالي يكون الجنين المجهض إيجابياً للفيروس (Patel & Heldens, 2005).

إن التهاب الدماغ والنخاع الناجم عن EHV1 هو نتيجة لعدوى الشرايين التي تغذي الجهاز العصبي المركزي وبالتالي فإن الآلية المرضية تختلف عن تلك الخاصة بالفيروسات العصبية في المقام الأول (مثل فيروس داء الكلب الكاذب) التي تصيب الخلايا العصبية أو الخلايا الدبقية، ويؤدي تكاثر الفيروس في الخلايا البطانية إلى تجلط الدم والتهاب الأوعية الدموية ونتيجة لذلك يؤدي نقص التروية في مناطق الأنسجة العصبية المجاورة إلى تغيرات تنكسية، ومن المحتمل أن يكون سبب التهاب الأوعية الدموية هو التخثر الناجم عن المجمعات التي تتكون من الأضداد والمستضدات الفيروسية، وعند تشريح الجثة يمكن العثور على تغيرات نزفية متعددة البؤر في الدماغ والحبل الشوكي (Knowles, 2011; Crabb & Studdert, 1995).

2-5-7- التشخيص Diagnosis:

غالباً ما يبدأ الاشتباه في وجود عدوى ناجمة عن فيروس EHV-1 عندما تجهض الأفراس في المراحل الأخيرة من الحمل أو تلد مهوراً ضعيفة تموت بعد عدة أيام، وقد تكون الاختبارات المصلية للأفراس المجهضة والفحوصات التشريحية المرضية لعينات الأنسجة من الجنين المجهض مفيدة في كثير من الأحيان لتشخيص الإصابة بمرض الإجهاض الوبائي الخيلي (Knowles, 2011).

2-5-7-1- القصة الوبائية:

في الحالات ذات الأعراض السريرية كما هو الحال في حالات جائحات الإجهاض يمكن تشخيص عدوى فيروس الهريس الخيلي وفقاً للبيانات السريرية والأدلة الوبائية المتعلقة بالإدارة الصحية والتناسلية، وتكون فترة الحمل وخاصة الثلث الأخير من الحمل أكثر عرضة لحدوث الإجهاض، وتظهر العلامات السريرية والتي يتم ملاحظتها بشكل رئيسي في العدوى الأولية بعد ساعات قليلة من الاتصال أو في الحالات التي تؤدي إلى انخفاض في مناعة الحيوان مما يسبب إعادة تنشيط الفيروس (Ostlund, 1993; Pusterla et al., 2009)، ومن الضروري أيضاً النظر إلى عوامل الخطورة الإنجابية مثل معدل الإجهاض ومعدل نفوق الأمهات والفترات الفاصلة بين الولادات ومعدل خصوبة الإناث (Mendes, 2011)، ونظراً لعدم خصوصية الأعراض السريرية فيتوجب أن ترتبط هذه النتائج بالاختبارات المخبرية التأكيدية للحصول على تشخيص دقيق (Ostlund, 1993).

2-5-7-2- التشخيص المخبري بالطرق المباشرة:

يمكن إجراء التشخيص المخبري باستخدام التقنيات المباشرة عن طريق عزل الفيروس وتحديد استخدامه عينات مسحة من الأنف أو عينات من الرئة أو الكبد أو الطحال من الجنين المجهض، ويجب جمع هذه العينات بطريقة معقمة وتخزينها عند درجة حرارة 4 درجات مئوية حتى يمكن إجراء زراعة الفيروس على خلايا الزرع لاحقاً (OIE, 2008)، وتعد الخلايا من سلالات RK-13 (خلايا كلى الأرنب) وخلايا VERO (خلايا الكلى للقرود الأخضر الأفريقي) هي الأكثر استخداماً لإكثار فيروسات الهربس الخيلي، ويمكن أيضاً استخدام تقنيات مثل التآلق المناعي المباشر أو البيروكسيد المناعي القادرة على تحديد الفيروس من خلال استخدام الأضداد وحيدة النسيلة في الخلايا المصابة (Franco, 2012)، وتحدث النتائج السلبية الكاذبة بسبب عدة عوامل مثل سوء الحفظ الحراري للعينات المراد تحليلها (على سبيل المثال عندما يتم تجميدها بدلاً من تبريدها) أو تخزينها في الفورم ألديهايد (الذي يسبب تعطيل نشاط الفيروس ويمنع عزله) (Lunn *et al.*, 2009).

يمكن أيضاً أن يكون سبب فشل التشخيص هو توقيت أخذ العينات حيث أن إفراز الفيروس يكون قصير الأمد عند بداية أعراض الجهاز التنفسي، وقد يؤدي تأخير أخذ العينات إلى نتيجة سلبية بغض النظر عن الطريقة المستخدمة (Evara, 2014a).

إن تقنيات الكشف عن الحمض النووي الفيروسي تسهل التشخيص في العينات غير المناسبة للعزل ومن بينها تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) (Galosi *et al.*, 2001).

يعد تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) تقنية تشخيصية لتأكيد الحالات المجهضة بسبب فيروسات الهربس، ومن الممكن الكشف عن فيروس الهربس الخيلي من النوع المصلي I وتمييزه عن سلالاته المستضدية المماثلة وهو فيروس الهربس الخيلي من النوع المصلي 4.

يمكن استخدام عدة أنواع من العينات البيولوجية للتحليل مثل العينات السريرية ومزارع الخلايا والأجزاء النسيجية من البارافين للعينات المحضرة نسيجياً (Kirisawa *et al.*, 1993) والعينات المجمدة (Prado, 2011).

تُستخدم طريقة تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR على نطاق واسع في تشخيص الأمراض الفيروسية حيث أن ميزة تفاعل البوليميراز المتسلسل هي تسريع التشخيص بشكل كبير حيث أن نتيجة الدراسة تكون جاهزة في اليوم التالي (Varrasso *et al.*, 2001)، بالإضافة إلى ذلك تتمتع طريقة PCR بدقة عالية من حيث الحساسية والنوعية حيث أنه إذا كان هناك كمية صغيرة فقط من الفيروس نحصل على نتيجة إيجابية مع PCR (Lunn *et al.*, 2009).

تكمن المشكلة في تقنية PCR في العناية التي تتطلبها عند التعامل مع العينات حيث يؤدي التلوث بسهولة إلى نتيجة إيجابية كاذبة (MacLachlan & Dubovi, 2011b).

2-5-7-3- التشخيص المخبري بالطرق غير المباشرة:

يتم استخدام تقنيات المختبرات غير المباشرة بشكل روتيني مثل الاختبارات المصلية المختلفة القادرة على الكشف عن وجود الأضداد لفيروسات الهربس مثل اختبار المقايسة المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) واختبار تثبيت المتممة واختبار التعادل الفيروسي.

يتمتع اختبار ELISA غير المباشر بمزايا الحساسية العالية والنوعية والسرعة والقدرة على تحليل عدة عينات في نفس الوقت، وتشمل عيوب هذا الاختبار التكلفة العالية لبعض المجموعات والتي غالباً ما تكون مستوردة وإمكانية الحصول على نتائج إيجابية كاذبة بسبب عدم نوعية بعض الأضداد (Carvalho *et al.*, 2000).

تستخدم طريقة ELISA آلية ربط مستضد الفيروس المحدد مع الأضداد النوعية له في الدم ببعضها البعض، فإذا كانت هناك أضداد في عينة المصل التي تم فحصها فإنها ترتبط بالمستضد ويمكن إظهار الارتباط من خلال تفاعل اللون والذي يمكن اكتشافه إما بشكل مباشر أو بمساعدة مقياس الطيف الضوئي (MacLachlan & Dubovi, 2011b).

أما بالنسبة لاختبار تثبيط المتممة فإنه يسمح باكتشاف الأضداد بعد حوالي أسبوعين من الإصابة الأولية مثل الغلوبولين المناعي IgG بالإضافة إلى ذلك فإنه يتمتع بحساسية ونوعية جيدة ويسمح بإجراء عدة عينات في وقت واحد. ومن أهم عيوب هذا الاختبار أنه هناك احتمال كبير لحدوث تفاعلات متصالبة مما يسبب نتائج إيجابية كاذبة بسبب عدم كفاية التخفيفات أو فقدان النشاط المكمل أو نتائج سلبية كاذبة بسبب استخدام كريات الدم الحمراء القديمة والأمصال التي لم يتم تعطيلها بشكل كاف أو غير فعالة (Paillot *et al.*, 2008).

وبالنسبة لاختبار التعادل الفيروسي فيمكن من خلاله اكتشاف الأضداد الموجودة في المصل والتي يمكنها بشكل أساسي أن تعادل المستضد الفيروسي كونها تقنية عالية الحساسية والنوعية (Brum & Weiblein, 2012)، وعلى الرغم من كونها تقنية شاقة ولا تسمح بالتمايز المستضدي بين سلالات EHV-1 و EHV-4 فإنها تعطي تشخيصاً نهائياً باستخدام هذه التقنية من خلال معايير عالية من الأضداد مع جمع العينات المقترنة (في المرحلة الحادة ومرحلة النقاهة

بفارق 21 يوماً) وبشكل رئيسي إذا كانت عينات من حيوانات مثبت أنها سليمة أو غير محصنة (Foote *et al.*, 2006; Brum & Weiblein, 2012).

2-5-8- العلاج Treatment:

لا يوجد علاج سببي للمرض وتستخدم الصادات الحيوية للقضاء على العدوى الثانوية، حيث يوضع الحيوان المريض في مكان دافئ جيد التهوية وتقدم له علائق طرية ومياه نظيفة وذلك حسب ما ذكره الباحثان (Goehring and Lunn, 2008).

لا يوجد علاج محدد فعال ضد حالات مرض EHV1، ومع ذلك فإن إجراءات النظافة والإدارة الجيدة جنباً إلى جنب مع علاج أعراض الخيول المصابة قد تساعد في الحد من انتشار العدوى الفيروسية، وتشمل التوصيات الحالية لعلاج الخيول المصابة تقديم الرعاية الداعمة والرعاية الغذائية وإعطاء السيرومات وإعطاء مدرات البول لمنع المغص والحد من التهاب الجهاز العصبي المركزي (Goehring and Lunn, 2008)، وقد يكون علاج الأعراض بمضادات الالتهابات غير الستيرويدية كعلاج مساعد مفيداً في مثل هذه الحالة (Reed and Toribio, 2004; Lunn *et al.*, 2009) وكذلك يمكن استخدام المركبات الستيرويدية ورافعات المناعة لعلاج الأعراض المبكرة في حالات اعتلال الدماغ EHM. ومع ذلك لا توجد دراسة قائمة على الأدلة لدعم فعالية أي صنف أدوية ويجب توخي الحذر لعدم إعادة تنشيط تكاثر الفيروس في الخيول المصابة بالعدوى الكامنة (Lunn *et al.*, 2009; Rybachuk, 2009).

تعد المركبات الستيرويدية وقائية ضد الاستجابة الخلوية لعدوى الجهاز العصبي المركزي وبالتالي تمنع تطور النزف والوذمة والتهاب الأوعية الدموية والتخثر وهي علامات مبكرة شائعة لاعتلال

الدماغ EHM ويجب أن يقتصر استخدامها على الحالات الشديدة وبالمثل فإن إعطاء رافعات المناعة قبل تعرض الخيول لعوامل الضغط الإجهاد يمكن أن تساعد في منع إعادة تنشيط الفيروس وتكاثره (Lunn et al., 2009).

2-5-9- الوقاية والتحكم Prevention and Control:

يمكن السيطرة على مرض الإجهاض الوبائي الخيلي من خلال محاولة منع انتشار الفيروس، ويلعب تنفيذ الحماية من الأمراض في الإسطبلات دوراً رئيسياً، ومن أجل منع انتشار الفيروس ينبغي الحد من الاتصال بين الخيول عن طريق إبقاء الخيول التي تنتمي إلى المجموعة المعرضة للخطر منفصلة في مجموعات صغيرة وعزل الخيول الجديدة الوافدة لفترة كافية، كما يجب أن تبقى خيول السباق الصغيرة بشكل خاص منفصلة عن الأفراس الحوامل، ويمكن استخدام التحصينات التي تعطى في الوقت المناسب للتخفيف من أعراض المرض وكمساعدة في السيطرة على المرض لتقليل إفراز الفيروس في الخيول المصابة (Allen, 2002).

إن حجم القطيع يتناسب طردياً مع عدد الخيول المعرضة لخطر الإصابة، وعند تشكيل المجموعات يجب تجنب اختلاط الخيول الصغيرة بالخيول الأكبر سناً والاحتفاظ بالحوامل في مجموعات خاصة بها، ويجب تشكيل المجموعات خلال فترة الحمل المبكرة لتجنب الازدحام لاحقاً، كما يجب أن يكون تاريخ الولادة المتوقع في نفس الوقت المنتمين إلى نفس المجموعة، ولا ينبغي الاحتفاظ بالأمهار المولودة مع الأفراس الأكبر سناً. ويجب أن تكون هناك مسافة كافية بين المجموعات لمنع التلوث بالهواء الجوي، وينبغي تجنب جلب خيول جديدة إلى المجموعة أو على الأقل إبقاء القادمين الجدد معزولين لمدة ثلاثة أسابيع وخاصة تلك الخيول التي كانت على اتصال مع العديد

من الخيول من بلدان أخرى (على سبيل المثال في المسابقات وفي إسطبلات التدريب) والتي تشكل أكبر خطر للإصابة (Allen, 2002; Holyoak *et al.*, 2008).

يجب تقييد الخيول التي تبقى حاملة للمرض وعزلها عن الخيول الأخرى من أجل منع إعادة تنشيط الفيروس الكامن أي العدوى الداخلية، ويجب أن يكون الجهد الذي تتعرض له الخيول في أدنى حد ممكن، ويشمل ذلك تأمين ظروف معيشية واسعة بما فيه الكفاية ومستوى غذائي مناسب وظروف تربية هادئة خالية من التوتر، بالإضافة إلى ذلك تشمل الأسباب الهامة للإجهاد الفطام ورحلات النقل الطويلة والالتهابات الطفيلية الخطيرة وغيرها من الأمراض (Allen, 2002).

بالنسبة للعديد من الأمراض الأخرى يمكن تحقيق الوقاية أو السيطرة عليها عن طريق القضاء على العامل المعدى ولكن هذا غير ممكن بالنسبة لفيروس الهربس الخيلي، وفي ضوء ذلك يجب أخذ بعض العوامل في الاعتبار ووضعها موضع التنفيذ عند التخطيط للاستجابة لتفشي المرض. ويمكن تقسيم تدابير المراقبة إلى تدابير مصممة لمنع أو تقليل احتمالية انتشار المرض وتدابير مصممة للحد من انتشار العامل المسبب في حالات تفشي المرض حيث وصف (Allen *et al.*, 2004) بعض إجراءات الوقاية من الأمراض العصبية أو الإجهاض في الأفراس الحوامل والتي تم تلخيصها كما يلي:

- فصل الأفراس الحوامل عن جميع الخيول الأخرى الموجودة في الاسطبلات.
- عزل جميع الأفراس الداخلة إلى المنشأة لمدة لا تقل عن ثلاثة أسابيع، بما في ذلك العائدة إلى المنشأة بعد السفر.

- تقسيم الأفراس الحوامل إلى مجموعات صغيرة حسب فترة الحمل.
- الحد من الإجهاد لتجنب الإجهاد الفيزيولوجي من خلال تجنب النقل لفترات طويلة وإعادة التوطين وسوء إدارة التغذية والإصابة بالطفيليات والتعرض للظروف البيئية السيئة وتنفيذ الفطام في مجموعات من المهرات.

ويمكن توسيع هذه المبادئ الأساسية للتحكم في بالمرض حسب رأي (Ostlund, 1994; Allen, 2002) كما يلي:

1. إجراء التشخيص الصحيح في وقت مبكر.
2. تقسيم الخيول إلى مجموعات صغيرة معزولة وبائياً.
3. التقليل إلى أدنى حد من مخاطر ظهور المرض خارجياً (العدوى الأولية) وداخلياً (إعادة تنشيط الفيروس) بالإضافة إلى ذلك في حالات الإجهاد يجب حرق الجنين وأغشية الجنين مع تجنب ترك أي مواد ملوثة متبقية في البيئة.
4. الإدارة السريرية المناسبة للحيوانات المصابة.
5. رفع مناعة القطيع من خلال التحصين.

ويمكن استخدام استراتيجيات بديلة للحجر الصحي وخفض مدة الحجر إلى 14 يوماً وإجراء الفحوصات المخبرية على جميع الحيوانات لأيام متتالية، ومع ذلك فإن التكلفة مقابل الفائدة لهذا البديل قد لا تكون مفيدة، حيث أن تكاليف الاختبار قد تكون أكبر من تكلفة إجراء حجر صحي أطول وأكثر فعالية، كما يمكن إجراء عملية تطهير المنشآت بشكل رئيسي باستخدام المطهرات الفينولية ولكن يمكن استخدامها أيضاً على أساس الأمونيا الرباعية أو البيروكسيدات، إضافة لذلك فإن بقاء فيروس الهربس الخيلي في البيئة أمر مستبعد جداً بعد فترة تتراوح من 21 إلى 28 يوماً (Allen et al., 2004; Ainsworth & Cheetham, 2010).

2-5-9-1 التحصين Vaccination:

التحصين هو وسيلة المقاومة الأكثر فعالية لمنع انتشار العديد من الأمراض الفيروسية، والغرض من التحصين هو تعزيز وظيفة الجهاز المناعي بحيث يتم تخفيف الأعراض السريرية وتقليل إفراز الفيروس (Minke *et al.*, 2004)، ومع ذلك فإنه في مكافحة فيروسات الهربس يجب أن نضع في الاعتبار أن التحصينات توفر حماية جزئية فقط وأن الحماية من المرض في الإسطبلات لا تزال تلعب دوراً رئيسياً في نجاح مقاومة الأمراض (Allen, 2002; Holyoak *et al.*, 2008).

إن التحكم في المرحلة الفيروسية هو النقطة الأساسية في منع حالات الإجهاض ومن المفترض أيضاً الأمراض العصبية، ولذلك فإن هدف أي برنامج تحصين يجب أن يركز على تحفيز الاستجابات المناعية التي يمكن أن تقلل أو تثبط المرض في المرحلة الفيروسية (Kydd *et al.*, 2006). إن الأضداد الموجودة في الغشاء المخاطي تكون وقائية ويمكن زيادة إفرازها عن طريق التحصين، لذلك يمكن للتحصين أن يقلل من طرح الفيروس عبر الطريق البلعومي أثناء نقشي المرض وبالتالي الحد من انتشار الفيروس (Breathnach *et al.*, 2001).

وكإجراء وقائي لا يزال يوصى بالتحصين سواء باستخدام فيروس حي موهن أو جزيئات فيروسية معطلة، ولكن ما يجعل ممارسته صعبة في بعض الأحيان هو انخفاض قدرة اللقاح على تحفيز المناعة بالإضافة إلى عدم ضمان الحماية ضد جميع سلالات فيروس الهربس الخيلي لذلك يوصى بإعادة التحصين السنوي لجميع الحيوانات بما في ذلك الإناث الحوامل في الأشهر الخامس والسابع والتاسع من الحمل بالإضافة إلى الأمهات التي تولد من الأفراس المحصنة باتباع جدول التحصين العادي من عمر 3 إلى 4 أشهر (Bresgen *et al.*, 2012).

لاحظ (Wagner *et al.*, 2015) بعد تنفيذ برنامج مع اللقاحات التجارية المعطلة على فترات 20 و60 و90 يوماً في عدة مجموعات من الخيول أن استجابات اللقاح تباينت في هذه الحيوانات. ومثل الأنواع الأخرى من فيروسات الهربس طور فيروس الهربس الخيلي من خلال العديد من الطفرات الجينية العديد من استراتيجيات التهرب المناعي مما يحد من الاستجابات المناعية بوساطة الأضداد، ولذلك هناك حديث عن مناعة خاطئة قصيرة المدى بعد الإصابة الطبيعية ولذلك فإن مستقبل التحصين ضد EHV سيعتمد بشكل رئيسي على فهم مثل هذه الاستراتيجيات المراوغة التي يقوم بها EHV بشكل مستمر (Kopers-Lalic *et al.*, 2005; Van der Meulen *et al.*, 2006).

2-5-9-2- أنواع اللقاحات المستخدمة في التحصين:

تهدف التحصينات ضد فيروس الهربس الخيلي إلى تقليل شدة وتواتر أعراض الجهاز التنفسي السريرية خاصة في الخيول الصغيرة وتقليل تكرار حدوث الإجهاض في الأفراس الحوامل في حالة التعرض لـ EHV1، وإن الغرض المهم الآخر للقاحات هو تقليل انتشار الفيروس للمساعدة في السيطرة على تفشي الأمراض.

تحتوي اللقاحات الفيروسية عادة على فيروسات حية مضعفة أو معطلة كيميائياً، كما يوجد هناك جيل جديد من اللقاحات التي تستخدم تكنولوجيا الحمض النووي قيد التطوير. وتم طرح كل من اللقاحات المعدلة والمعطلة ضد عدوى فيروس الهربس في السوق ولكن لقاحات الحمض النووي ما تزال قيد البحث (Minke *et al.*, 2004).

2-5-9-2-1- التحصين باستخدام لقاحات الفيروسات الحية المضعفة:

تكون اللقاحات التي تحتوي على فيروسات حية مضعفة ذات فعالية كبيرة لأن الاستجابة المناعية التي تسببها هي نتيجة لتكاثر فيروس اللقاح وبالتالي تشبه العدوى تحت السريرية، وتتشكل الاستجابة المناعية التي تحدثها بشكل أسرع وتستمر لفترة أطول.

نادراً ما يتم تحقيق مناعة دائمة من خلال إجراء تحصين واحد ومن ناحية أخرى فهناك خطر ارتداد فيروسات اللقاحات غير المستقرة وراثياً إلى الفوعة وفي هذه الحالة يمكن أن تكون العواقب قاتلة، كما يؤدي التضعيف غير الناجح للفيروس إلى ظهور الأعراض السريرية في حين أن الفيروس المضعف بشكل مفرط غير قادر على التكاثر ورفع الاستجابة المناعية (MacLachlan & Dubovi, 2011a, Minke *et al.*, 2004).

لا يُنصح عموماً باستخدام اللقاحات الحية المضعفة في الحيوانات ذات نقص المناعة، أما في الحيوانات الحوامل فيوصى باستخدام اللقاحات المعطلة بدلاً من ذلك أو تحصين الإناث باللقاح الحي المضعف قبل حدوث الحمل حيث أن الفيروسات الحية المضعفة قد تكون مجهزة أو ماسخة (MacLachlan & Dubovi, 2011a, Minke *et al.*, 2004)

2-5-9-2-2- التحصين باستخدام لقاحات الفيروسات المعطلة:

إن فيروسات اللقاحات المعطلة إذا تم إعدادها بشكل صحيح فهي آمنة، ومع ذلك فإن الاستجابة المناعية التي تحدثها غالباً ما تكون أضعف لأنها لا تتكاثر في جسم الحيوان الملقح، وتكون مدة الاستجابة المناعية أقصر وكمية المستضدات أقل والاستجابة الخلوية الناجمة عنها أضعف. يجب أن يكون هناك عدد أكبر من المستضدات في اللقاح مقارنة بالفيروسات الحية المضعفة ومن

الضروري استخدام العديد من المعززات. إن استخدام المواد الكيميائية المساعدة في هذه اللقاحات قد تحدث آثار جانبية أكثر، ويمكن أن يتم التعطيل باستخدام درجة حرارة عالية أو مواد كيميائية، ومن المواد الكيميائية الأكثر استخداماً الفورمالديهايد و-بروبولاكتون وإيثيلين إيمين، وإن الفشل في التعطيل يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بمرض فيروس اللقاح (MacLachlan & Dubovi, 2011a, Minke *et al.*, 2004).

2-5-9-2-3 - لقاحات فيروس الهربس الحالية المستخدمة في التحصين:

بدأ تطوير لقاحات فيروسات الهربس المعطلة في السبعينيات وصولاً إلى اللقاحات المستخدمة حالياً في أوروبا اليوم للوقاية من الإجهاض الفيروسي والتي تكون معطلة كيميائياً.

بينت الدراسة التي أجراها (Kydd *et al.*, 2006) أن مدة المناعة التي تعطيها اللقاحات المعطلة ضد EHV1 بين 3 إلى 6 أشهر، وقد قلت هذه اللقاحات من حالات الإجهاض.

كان هناك أيضاً نقاش حول ما إذا كان اللقاح يجب أن يحتوي على مكونات EHV1 و EHV4 من أجل تحقيق أكبر استجابة مناعية ممكنة حيث قام (Heldens *et al.*, 2001) بالتحقيق في فعالية لقاح معطل يحتوي على مستضدات EHV1 و EHV4 في دراسة التعرض، حيث أظهرت هذه الدراسة أن الخيول المحصنة ظهرت عليها علامات سريرية أكثر اعتدالاً وطرحت فيروسات أقل لفترة زمنية أقصر مقارنة بالخيول غير المحصنة، بالإضافة إلى ذلك كان تكرار حالات الإجهاض في مجموعة الأفراس المحصنة أقل بشكل واضح منه في الأفراس غير المحصنة، وخلص الباحثون إلى أن اللقاح ثنائي التكافؤ ضد EHV1/4 قد يوفر حماية أفضل لأن EHV4 قد يسبب أيضاً حالات إجهاض متفرقة.

تم إجراء العديد من الدراسات لتحديد مدى فعالية لقاحات EHV1 التجارية إلا أن النتائج التي يتم الحصول عليها من نفس اللقاحات غالباً ما تكون متغيرة ومتناقضة (Kydd *et al.*, 2006)، وقد تنتج الاختلافات عن اختلاف مراحل حمل الأفراس أو الاختلافات بين السلالات ومع ذلك فإن نتائج الأبحاث متوافقة بشكل عام من حيث أن اللقاحات توفر حماية سريرية وفيروسية جزئية فقط ولا تمنع تماماً تطور تفيرس الدم أو الإجهاض المحتمل (Minke *et al.*, 2004).



الفصل الثالث

Chapter Three

المواد وطرائق العمل

Materials & Methods

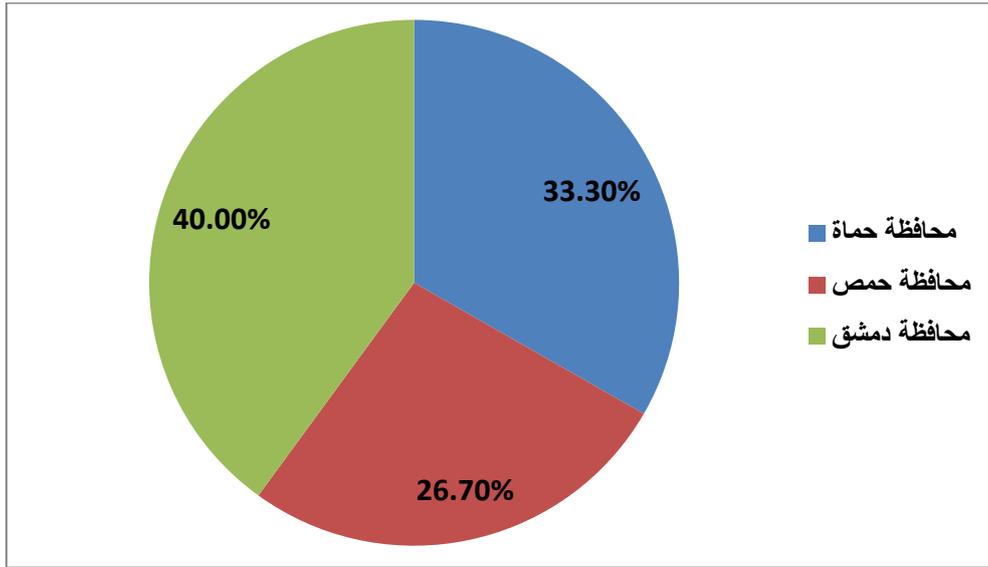
3- مواد وطرائق العمل Material and Methods:**3-1- مناطق الدراسة The study population:**

أجريت الدراسة على مزارع الخيول المتواجدة ضمن بعض المناطق الجغرافية لسورية (محافظة حماة - محافظة حمص - محافظة دمشق) كما هي موضحة في الجدول رقم (2) الذي يبين العدد والنسبة المئوية لعينات الدم التي تم جمعها من الخيول في سورية، وذلك باستخدام نمط العينات العشوائية العنقودية لتحديد المناطق الجغرافية المستهدفة في الدراسة، ومن ثم أخذت العينات بالطريقة العشوائية غير المهدفة. كما يوضح الشكل رقم (2) النسبة المئوية لعينات الدم التي تم جمعها من الخيول في سورية.

الجدول رقم (2): العدد والنسبة المئوية لعينات الدم التي تم جمعها من الخيول في سورية

حسب المحافظة

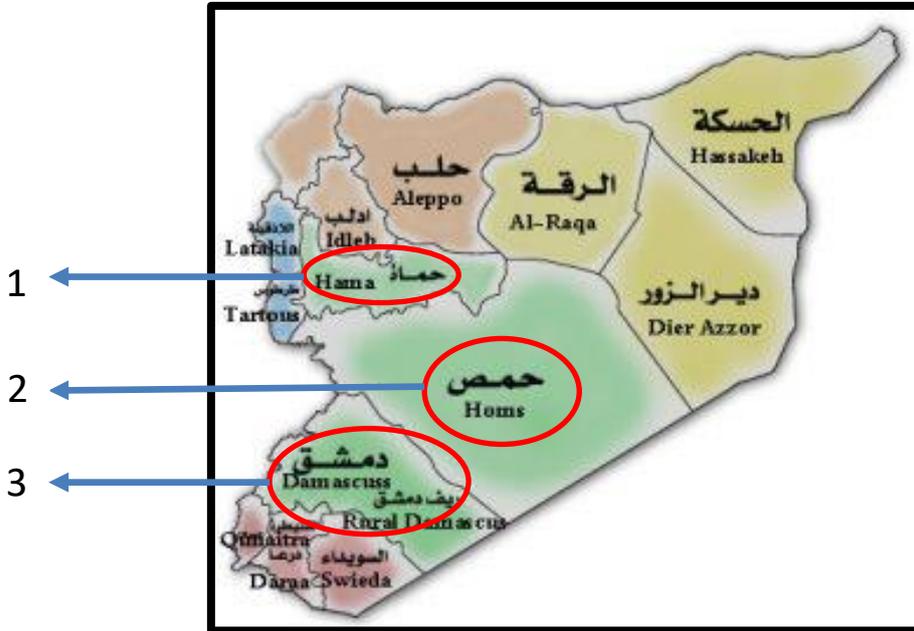
اسم المحافظة	عدد الخيول المفحوصة	النسبة المئوية للعينات %
محافظة حماة	100	33.3
محافظة حمص	80	26.7
محافظة دمشق	120	40.0
المجموع	300	100



الشكل رقم (2): النسبة المئوية لعينات الدم التي تم جمعها من الخيول في سورية

والشكل رقم (3) عبارة عن خارطة عامة لسورية تبين المناطق الإدارية التابعة لها والمناطق التي

تم جمع العينات منها.



المصدر: www.sia.gov.sy

الشكل رقم (3): خارطة عامة لسورية تبين المناطق الإدارية التابعة لها والمناطق التي تم جمع

العينات منها

3- 2 جمع عينات الدم Blood Samples Collection:

تم جمع عينات الدم من مزارع تربية الخيول في القطاعين الخاص والعام من سورية حيث تم جمع /300/ عينة دم، وبلغ حجم العينة (10مل) وسحبت العينات الدموية عن طريق الوريد الوداجي. أخذت عينات الدم عشوائياً بالطريقة العنقودية وبالطريقة العشوائية غير المهدفة Simple Random Sampling حسب الباحث (Cameron, 1999) بواسطة سرنجات طبية وتم إفراغها في أنابيب تحوي مادة مانعة لتخثر الدم ووضعت في درجة حرارة الغرفة من أجل زيادة فصل سائل المصل ومن ثم وضعت في حاوية خاصة مبردة بدرجة الحرارة المناسبة /4م°/ خلال عملية نقل العينات إلى المختبر ومن ثم وضعت العينات الدموية في مثقلة جهاز الطرد المركزي بسرعة دوران 1500 دورة/دقيقة ولمدة /10/ دقائق للحصول على مصل رائق والذي تم حفظه في أنابيب ابندورف Appenedrof tubes. وأغلقت الأنابيب تحت شروط معقمة خاصة في مكان العمل ومن ثم تم حفظها بمجمدات بدرجات تجميد حرارة (-30) م وذلك بعد تسجيل البيانات المطلوبة كما هو موضح في الجدول رقم (3). والصور التالية تبين طريقة جمع عينات الدم من الخيول المدروسة.



الصورة رقم (1): جمع عينات الدم من الخيول

3-3- إجراء اختبار الإليزا ELISA:

استخدم في التشخيص المصلي اختبار المقايسة المناعية المرتبطة بالأنظيم (الإليزا) غير المباشر لتقييم عدد الحالات الإيجابية مصلياً حسب (Simard, 2004) وتم استخدام عتيدة تشخيصية لاختبار المقايسة المناعية المرتبطة بالانظيم (الإليزا) والخاصة بمرض الإجهاض الوبائي عند الخيول. تم توريد العتيدة التشخيصية من شركة (Ingenasa) الإسبانية و التي ضمت المواد التالية:

- طبق الإليزا ELISA ومغطى بمستضد P26.
- محلول الإقتران لأضداد وحيدة النسيلة P26 AgPO.
- دارئ التخفيف 13 و 19 و (1) و (2).
- محلول الغسيل ويخفف بالماء المقطر بتركيز 20%.
- محلول الكاشف اللوني Substrate_solution والمكون من مادة tetramethylbenzidine بالإضافة إلى مادة الماء الأوكسجيني H2O2.
- محلول إيقاف التفاعل والذي يحتوي على حمض الكبريت Stop Solution .
- مصـل الشاهد الإيجابي Positive Control Serum مضاف له 0.05% merthiolate.
- مصـل الشاهد السلبي مضاف له 0.05% merthiolate.

المواد المطلوبة وغير المزودة بالعتيدة التشخيصية

:Material needed but not provided

- ماصة متعددة الرؤوس (بأحجام تتراوح من 4-200 ميكروليتر).
- رؤوس ميكروبيب (استعمال لمرة واحدة).

- ماء مقطر.
- حوجلة مخبرية واحدة (بحجم من 1-2 لتر).
- جهاز الطيف الضوئي وبطول موجة 450 nm /نانوميتر/ (قارئ الإليزا).
- نظام الغسيل الآلي أو يمكن استخدام اليدوي.



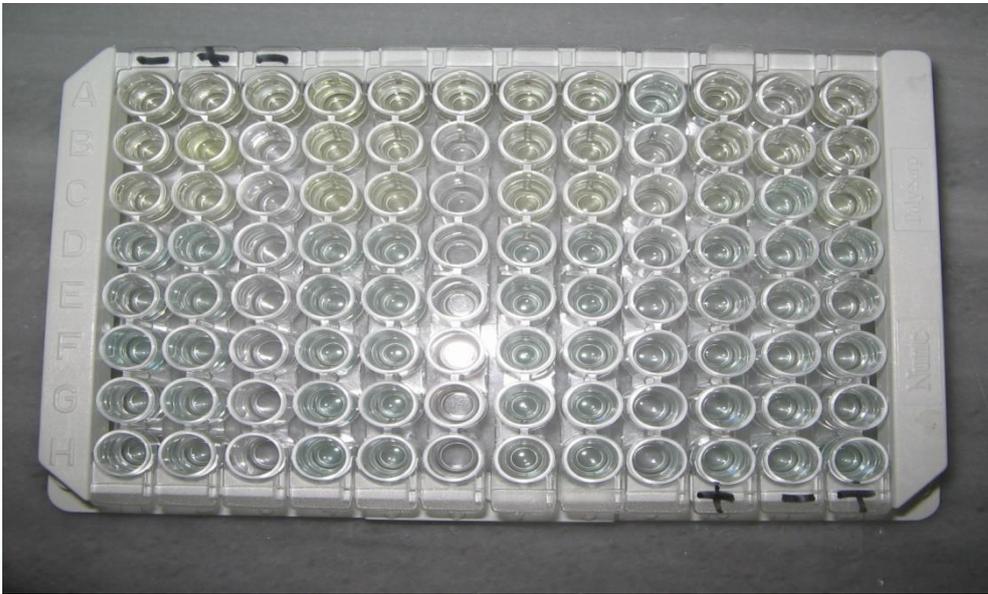
الصورة رقم (2): العتيدة التشخيصية لاختبار الإليزا

الوصف والمبدأ :Description and principle

إن حفر الطبق مغطاة بالمستضد المؤشب (P26, Gene Gag). تضاف العينات المراد فحصها والشواهد الإيجابية والسلبية إلى الحفر في الطبق وفي حال وجود أضداد لفيروس الهريس الخيلي

يتشكل معقد ضد - مستضد المتقارن إلى الحفر Gene Gag , P26. ومن ثم تغسل الأطباق ومن ثم يضاف محلول الركيزة بعد الغسيل.

وتعتمد درجة التلوين على كمية الأضداد المحددة الموجودة في العينات المراد فحصها وكذلك وجود أضداد نوعية، يظهر لون أزرق ويصبح بلون أصفر بعد إضافة محلول إيقاف التفاعل. وفي حال غياب الأضداد النوعية لا يظهر أي تلوين، ومن ثم تتم القراءة على قارئ الإليزا وبطول موجة 450 نانومتر.



الصورة رقم (3): طبق الإليزا معد للقراءة

المحاذير:

- محلول الركيزة يمكن أن يسبب تحسس في الجلد.
- إن محلول إيقاف التفاعل يمكن أن يسبب حروق خطيرة وفي حال التماس مع البشرة فيجب إجراء الغسيل فوراً بالمياه والاتصال بالطبيب.
- يجب عدم تعريض محلول الركيزة إلى الضوء الساطع أو العوامل المؤكسدة.

3 - 4 - طريقة الاختبار Test procedure:

وضعت كافة الكواشف المستخدمة في الاختبار بدرجة حرارة الغرفة والتي تتراوح ما بين 20-25/م قبل الاستخدام حسب توصيات الشركة المصنعة واستخدمت الطرق الموصى بها لإجراء الاختبار حسب توصيات مكتب الأوبئة الدولي (OIE, 2008) لإجراء الاختبار مع الالتزام بخطوات العمل لتوصيات الشركة المنتجة للمجموعة التشخيصية وتم إجراء الإختبار وفق المراحل التالية حسب:

- بدايةً توضع جميع مكونات العتيدة في درجة حرارة الغرفة (25 درجة مئوية) مع انحراف معياري 5 درجة في الحرارة، وقبل الاستخدام يتم تجانس الكواشف من خلال عملية قلب قمة - رأس.
- يوضع 50 ميكروليتر من محلول التمديد (دارئ التخفيف 13) لكل حفرة في الطبق باستثناء حفر الشاهد الإيجابي والسلبي.
- يوضع 6 ميكروليتر من المصل المراد اختباره في كل حفرة من حفر الاختبار باستثناء حفر الشاهد الإيجابي والسلبي.
- يتم التحضين في درجة حرارة الغرفة (25±5 درجة مئوية) ولمدة 4±45 دقيقة.
- تبدأ عملية الغسل لطبق الإليزا باستخدام محلول الغسيل حيث يتم تفريغ كامل محتويات طبق الإليزا جيداً، ثم إجراء عملية التنشيف بقلب الطبق على ورق التجفيف النظيف والجاف عدة مرات، ثم يضاف 300 ميكرو ليتر من محلول الغسيل في كل حفرة من حفر طبق الإليزا، ثم ننتظر ثلاثة دقائق لتعاد عملية الغسيل هذه ثلاث مرات حيث يضاف في كل مرة 300 ميكروليتر من محلول الغسيل لكل حفرة من حفر الطبق.

- يحضر محلول الاقتران بتركيز 10/1 من المحلول المنظم حيث يضاف 100 ميكرو ليتر من محلول الاقتران لكل حفرة من الطبقة.
- يتم التحضين في درجة حرارة الغرفة مدة 30 دقيقة.
- تعاد مرحلة الغسيل.
- يضاف 100 ميكروليتر من محلول الكاشف اللوني للأنظيم (الركيزة) في كل حفرة باستخدام ماصة متعددة الرؤوس ثم نغطي طبق الإليزا بورق السيلوفان وتحضن لمدة خمسة عشر دقيقة بدرجة حرارة الغرفة ويبدأ ضبط الوقت بعد صب أول حفرة من الحفر.
- نضيف 100 ميكروليتر من محلول إيقاف التفاعل (محلول التوقف) لكل حفرة اختبار.
- يوضع طبق الإليزا في قارئ الإليزا ويتم قراءة النتائج باستخدام الكثافة المرئية Optical Density (OD) وبطول موجة 450/ نانومتر والذي يقيس معدل الامتصاص الضوئي لكل حفرة.
- في اخر مراحل الاختبار ويعقب كل مرحلة من مراحل الاختبار الغسيل بالماء المقطر ثلاث مرات.

3 - 5 - تفسير النتائج حسب تعليمات الشركة المصنعة للعتيدة التشخيصية

Interpretation of results according to manufactured company of the diagnostic kit:

تم حساب المعيار الفاصل بين النتيجة الايجابية والسلبية لتفسير نتائج الكثافة المرئية في اختبار الإليزا من خلال حساب المعيار التالي:

$$A = OD \text{ Neg} \times 0.2$$

حيث أن:

OD: الكثافة المرئية لتحديد الحد الفاصل بين النتائج الايجابية والسلبية.

فإذا كانت الكثافة المرئية $OD \geq 0.12$ فتعتبر النتيجة إيجابية.

أما إذا كانت $OD < 0.12$ فتعتبر النتيجة سلبية.

الطريقة الثانية لتفسير نتائج الحالات الايجابية حسب توصيات الشركة المصنعة للعنيدة التشخيصية: اعتبار الحالات الايجابية هي الحفر التي يتحول لون محلول الركيزة (الكاشف اللوني) إلى اللون الأزرق وعند إضافة محلول التوقف يتحول إلى اللون الأصفر وبالتالي يمكن اعتبار اللون الأصفر المقارب للشاهد الايجابي حالات مصلية ايجابية في العينات المفحوصة.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.607	0.245	0.208	0.205	0.371	0.209	0.218	0.256	0	0	0	0
B	0.591	1.01	0.264	0.223	0.199	0.438	0.307	0.233	0	0	0	0
C	0.214	0.342	0.229	0.245	0.31	0.292	0.203	0.352	0	0	0	0
D	0.231	0.354	0.189	0.424	0.253	0.246	0.258	0.273	0	0	0	0
E	0.319	0.816	0.229	0.299	0.192	0.252	0.508	0.226	0	0	0	0
F	0.25	0.413	0.249	0.183	0.283	0.214	0.246	0.336	0	0	0	0
G	0.211	0.232	0.237	0.303	0.319	0.25	0.228	0.251	0	0	0	0
H	0.288	0.169	0.24	0.203	0.217	0.427	0.239	0.236	0	0	0	0

الصورة رقم (4): قراءة النتائج باستخدام شاشة قارئ الإليزا

3-6- الاستبيان الوبائي Epidemiological questionnaire:

أثناء جمع عينات الدم من الحيوانات المستهدفة تم ملء استبيانات وبائية لكل حيوان مدروس، حيث شمل الاستبيان الوبائي عدة أقسام وهي كما يلي:

A - قسم الخصائص الفردية Individual Characteristics Part:

ويشمل العمر - الجنس - نوع العمل - السلالة - الهجن - الحالة الفيزيولوجية (الحمل)

B- قسم الخصائص المرضية Diseased Characteristics Part:

ويشمل الإصابات المرضية السابقة- الإجهادات السابقة - أعراض تنفسية سابقة - أعراض تناسلية سابقة - مشاكل تناسلية سابقة - مشاكل عرج سابقة - استخدام لقاح متوفر في السوق - استخدام أدوية سابقة

C- قسم الخصائص البيئية Environmental Characteristics Part:

ويشمل نوع الحظائر - النظافة - وجود الحشرات الطائرة - نوع الأرضية - نوع السقف - المسرح - المنطقة الجغرافية - المناخ ضمن ظروف التربية - قطاع التربية - وجود حيوانات مجترة أو دواجن بالقرب من حظائر التربية- وجود حظائر تربية حيوانات بالقرب من مزارع التربية- نوع جغرافية التربية - وجود تيارات هوائية- طرق التخلص من الروث - بوكسات تربية حديثة - وجود ارتشاحات مائية أو هوائية من الأسقف أو الأبواب أو الأرضيات - وجود روائح غازات النشادر قريبة من المزرعة - وجود معامل كيميائية قريبة من مزارع التربية - عوامل أخرى يمكن أن تصادف بشكل فردي أثناء الزيارات الميدانية.

D- قسم الخصائص المتعلقة بالوقاية Prevention Characteristics Part:

ويشمل التحكم بعملية الدخول والخروج للمزرعة - اتباع استراتيجية النظافة والتطهير - عدم السماح بدخول خيول غريبة إلى داخل مزارع التربية- عملية التلقيح الطبيعي مع ذكور مفحوصة أنها سليمة من الإصابات التناسلية أو التنفسية - استخدام لقاح متوفر للمرض - استراتيجيات مختلطة بين البنود السابقة

يبين الجدول رقم (3) الاستبيان الوبائي عن مرض الإجهاض الوبائي الخيلي.

الجدول رقم (3): الاستبيان الوبائي عن مرض الإجهاض الوبائي الخيلي

A - قسم الخصائص الفردية Individual Characteristics Part

العمر
الجنس
نوع العمل	1- سباق 2- رفاهية 3- أعراض أخرى
السلالة
الهجن
الحالة الفيزيولوجية	حامل لا يوجد حمل

B - قسم الخصائص المرضية Diseased Characteristics Part

الإصابات المرضية السابقة	نعم لا
الإجهاضات السابقة	نعم لا
أعراض تنفسية سابقة	نعم لا
أعراض تناسلية سابقة	نعم لا
مشاكل تناسلية سابقة	نعم لا
مشاكل عرج سابقة	نعم لا
استخدام لقاح متوفر في السوق	نعم لا
استخدام أدوية سابقة	نعم لا

C - قسم الخصائص البيئية Environmental Characteristics Part

1- حظائر مغلقة ضمن بوكسات حديثة	2- حظائر نصف مفتوحة	3- تربية منزلية
النظافة	1- جيدة 2- سيئة	
وجود الحشرات الطائرة	1- يوجد 2- لا يوجد	
نوع الأرضية	1- صلبة إسمنتية 2- ترابية 3- نصف صلبة (ترابية+ إسمنتية)	
نوع السقف	1- توتياء 2- إسمنت 3- بوكسات حديثة	

المسرح	1- يوجد مسرح
المنطقة الجغرافية	2- الاعتماد على السير مع المرابي بشكل فردي 1- محافظة دمشق 2- محافظة حمص 3- محافظة حماة
المناخ ضمن ظروف التربية	1- رطب 2- جاف (حار) 3- معتدل
قطاع التربية	1- حكومي 2- خاص 3- مشترك
وجود حيوانات مجترة أو دواجن بالقرب من حظائر التربية	1- نعم 2- لا
وجود حظائر تربية حيوانات بالقرب من مزارع التربية	1- نعم 2- لا
نوع جغرافية التربية	1- سهل 2- وادي 3- جبلية
وجود تيارات هوائية	1- نعم 2- لا
طرق التخلص من الروث
بوكسات تربية حديثة	1- نعم 2- لا
وجود ارتشاحات مائية أو هوائية من الأسقف أو الأبواب أو الأرضيات	1- نعم 2- لا
وجود روائح غازات النشادر قريبة من المزرعة	1- نعم 2- لا
وجود معامل كيميائية قريبة من مزارع التربية	1- نعم 2- لا
عوامل أخرى يمكن أن تصادف بشكل فردي أثناء الزيارات الميدانية

D - قسم الخصائص المتعلقة بالوقاية Prevention Characteristics Part

لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد
التحكم بعملية الدخول والخروج للمزرعة	1 - نعم	2 - لا
اتباع استراتيجية النظافة والتطهير	1 - نعم	2 - لا
عدم السماح بدخول خيول غريبة إلى داخل مزارع التربية	1 - نعم	2 - لا
عملية التلقيح الطبيعي مع ذكور مفحوصة أنها سليمة من الإصابات التناسلية أو التنفسية	1 - نعم	2 - لا
استخدام لقاح متوفر للمرض	1 - نعم	2 - لا
استراتيجيات مختلطة بين البنود السابقة

3-7- إنشاء قاعدة بيانات عن خصائص الخيول المدروسة:

شملت قاعدة البيانات العديد من المتغيرات وقد رمزت البيانات الخاصة بهذه المتغيرات حسب طبيعة البيانات المسجلة سواءً ببيانات مستمرة أو منفصلة، كما احتوت قاعدة البيانات على 300 سجل منفصل لكل خيل من الخيول المدروسة، والشكل رقم (4) يبين قاعدة البيانات الرقمية المسجلة في البحث باستخدام برنامج Microsoft Excel.

رقم العينة	العمر	الجنس	نوع العمل	السلالة	الحالة الفيزيولوجية	إصابات مرضية سابقة	إجهادات سابقة	أعراض تنفسية سابقة	مشاكل تناسلية سابقة	استخدام لفاح متوفر في السوق	استخدام أدوية سابقة	نوع الحظائر
1	4	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1
2	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
3	5	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
4	3	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
5	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
6	4	2	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1
7	3	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
8	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
9	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
10	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
11	4	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1
12	4	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1
13	7	2	3	1	1	1	1	1	1	0	1	1
14	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
15	8	2	2	2	0	1	1	0	0	0	1	1
16	17	1	2	1	0	1	0	1	0	0	1	1
17	4	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	1

الشكل رقم (4): قاعدة البيانات الرقمية المسجلة في البحث باستخدام برنامج Microsoft

Excel

3-8- دراسة مقاييس تكرار حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية:

تم حساب نسبة انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب القوانين التالية (Thrusfield, 2007):

• نسبة الانتشار العام لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي = عدد العينات الإيجابية لمرض

الإجهاض الوبائي الخيلي خلال نقطة زمنية محددة/عدد العينات المفحوصة

كما تم حساب حد الثقة CI:95% للنسب المئوية للانتشار حسب القانون التالي:

$$CI:95\% = P \pm Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

n: حجم العينة المدروسة

Z = 1.96

حيث: P: نسبة الانتشار

3-9- مقارنة نسب الانتشار المختلفة لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي إحصائياً في سورية:

تمت مقارنة نسب الانتشار المختلفة لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية إحصائياً باستخدام اختبار مربع كاي Chi-Square Test المستخدم لمقارنة نسب الانتشار المئوية وذلك اعتماداً على القانون التالي:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

حيث: O: عدد الحالات المشاهدة

E: عدد الحالات المتوقعة

وذلك بالاعتماد على قيمة درجة الحرية الاحصائية (DF= n-1) و قيمة P الاحتمالية.

3-10- دراسة ترافق عوامل الخطورة الاحتمالية الكامنة مع حدوث مرض الإجهاض الوبائي

الخيلي:

تم إدخال بيانات المعطيات الميدانية والنتائج المخبرية إلى صفائح بيانات إكسل Excel ومن ثم تم تصديرها إلى البرنامج الإحصائي Statistix، حيث تم تقييم احتمالية تأثير بعض عوامل الخطورة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية.

حيث شمل التحليل الإحصائي استخدام تقنيات الإنحدار اللوغاريتمي المتعدد (Multiple Logistic Regression) والتي تضم مرحلتين أساسيتين للوصول للنموذج النهائي

وهي مرحلة تطابق النموذج (Fitting of the Model) وكذلك مرحلة قياس المعنوية (Measurement of Significance).

- أسباب استخدام الانحدار اللوغاريتمي **Reasons for Using Logistic Regression** -

يعرف الانحدار بشكل عام بأنه التحليل الذي يختص بدراسة اعتماد متغير واحد يعرف بالمتغير التابع على متغير واحد أو أكثر يعرف بالمتغير المستقل أو المتغيرات المستقلة (المتغيرات المفسرة) وذلك بغرض التقدير أو التنبؤ بمتوسط قيمة المتغير التابع بمعلومية المتغيرات المفسرة، وبناء على ذلك فإن أسلوب الانحدار يستخدم للتوصل إلى نموذج رياضي يوضح العلاقة الكمية بين المتغير التابع المراد التنبؤ بقيمته والمتغيرات المفسرة (Menard, 2002)

ويعد الانحدار الخطي من أبسط وأهم تطبيقات الانحدار حيث يشترط تحقيق بعض الافتراضات من أجل تطبيق النموذج الخطي، ويضع الباحث (Menard, 2002) في قائمة الافتراضات التي يتطلبها تحليل الانحدار الخطي أن يكون المتغير التابع متصلاً (مستمراً) وغير محدود unbounded وأن يقاس بالمستوى الفئوي أو النسبي. ولكن كما يرى (Cizek & Fitzgerald, 1999; Porter & Stephen, 1999; Woldbeck, 1998) وغيرهم من الباحثين أن توجد العديد من الحالات والظروف في العلوم المختلفة التي يكون فيها المتغير التابع ثنائياً (متغير اسمي) بدلاً من أن يكون متصلاً. ويرى الباحث (Menard, 2002) بأنه يمكن توسيع الانحدار الخطي ليشتمل على متغيرات مستقلة ثنائية أو أكثر من مستويين، لكن عندما يكون المتغير التابع هو الثنائي فإن تفسير معادلة الانحدار لن يصبح مباشراً.

توجد العديد من الطرق لترميز المتغيرات غير المتصلة (البيانات الاسمية) ولكن كما يرى الباحثون (Poston, 2004; Wolfe, 2002) وغيرهم بأنه من المفيد جداً في حالة المتغير الثنائي أن يتم

الترميز لذلك المتغير بالقيمتين صفر/واحد بحيث تمثل القيمة (صفر) غياب حدوث المرض والقيمة (واحد) حدوث المرض. حيث أن إحدى أهم مميزات ترميز المتغير التابع الثنائي ب صفر/واحد هو أن متوسط المتغير التابع ثنائي القيمة سوف يمثل ويساوي احتمال أن تكون المشاهدة تمتلك الخاصية $Y=1$ (Wolfe, 2002).

كما ذكر الباحث (Lea, 1997) فإن التنبؤ في حالة المتغير التابع الثنائي الذي يأخذ القيم صفر/واحد ليس هو قيمة المتغير التابع (صفر أو واحد) وإنما هو الاحتمال بأن تكون النتيجة إما صفرًا أو واحدًا، أي $P(Y=1)$ أو $P(Y=0)$ وبناءً على ذلك فإن المتغير التابع في هذه الحالة ليس هو المتغير التابع نفسه كما هو الحال عند استخدام الانحدار الخطي وإنما المتغير التابع هو عبارة عن احتمال أن تكون قيمة المتغير التابع تساوي واحدًا وهو الغالب في الاستخدام أو احتمال قيمة المتغير التابع تساوي صفرًا.

حسب ما ذكر الباحث (AL-Omar, 2000) أن طرق تحليل الانحدار قد أصبحت في علم الإحصاء المكون الأساسي في تحليل البيانات المتعلقة بوصف العلاقة بين المتغير المرضي والمتغيرات المتوقع أن تكون مؤثرة عليه. وخلال العقد الأخير أصبح نموذج الانحدار اللوغاريتمي يمثل الطريقة القياسية في تحليل مثل هذه الحالات في العديد من حقول البحث العلمي ومن المهم أن نفهم أن هدف التحليل باستخدام الانحدار اللوغاريتمي هو مشابه لبناء أي نموذج تقني إحصائي يهدف إلى إيجاد أفضل تطابق حيوي معقول للنتائج في النموذج لوصف العلاقة بين المتغير الناتج (المتغير غير المستقل أو المستجيب) والمتغيرات المستقلة (المفسرة)، وهذه المتغيرات المستقلة تدعى غالباً بعوامل الفروقات (Covariates).

إن العديد من الإحصائيين يقومون باستخدام طريقة التشابهات في الانحدار الخطي والمعتمدة على نظرية GLMs، والذي يبرر للباحثين استخدام نظرية GLMs هو كبر حجم العينة التقريبي، بينما يستخدم مجموعة أخرى من الباحثين الإحصائيين النظرية الطبيعية للانحدار الخطي أو بما يسمى "الكمال" (exact). إن التقدير القياسي لتطابق نظرية GLMs هو في الانحراف أو ما يسمى أحياناً بالتباعد (التحيز) Deviance وأيضاً تعرف باختبار G. statistic ومن خلال استخدام نظرية العدم في نموذج إحصائي معين، فإن الانحراف (التحيز) يتبع توزيع مربع كاي Chi-square distribution ومن ثم يؤدي دوراً مشابهاً في تقييم الخطأ الزائد في الانحدار الخطي لحساب الفرق بين النموذج المطابق والبيانات الفعلية، وهكذا كلما كان الفرق بين الانحراف ودرجة الحرية صغيراً كلما كان التطابق أفضل وعندما نستخدم التطابق التام للقياس بشكل عام، فإن مطابقة قيمة P يجب أن تفسر بحذر (McCullagh & Nelder, 1983).

3-11- حساب قيمة تناسب الأفضلية التراجحي (Odds Ratio (OR):

حسب الباحثين (Martin *et al.*, 1987) تم حساب قيمة تناسب الأفضلية التراجحي وهو أحد أشهر مقاييس قوة ترافق عوامل الخطورة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية من خلال استنتاج قيمة اللوغاريتم المضاد للشوابت الرياضية للعوامل المدروسة ضمن النموذج الرياضي المتشكل عن عملية تحليل البيانات في البرامج الاحصائية المتقدمة Statistix 18.0 والتي يمكن التعبير عنها من خلال معادلة خط الانحدار عند دراسة العلاقة بين المتغير التابع (وجود أو عدم وجود المرض) والمتغيرات المستقلة التي تم تحديدها في الدراسة والتي

تم ترميزها وتحديد نمطها القياسي، كما تم حساب حد الثقة 95% لقيم تناسب الأفضلية التراجحي والذي يعطى بالعلاقة التالية:

$$95\% \text{ CI of Ln(OR)} = \text{Coefficient} \pm 1.96 \times \text{SEM}$$

- Lower bound of 95% of OR = Antilog of lower bound of 95% CI of LnOR
- Upper bound of 95% of OR = Antilog of Upper bound of 95% CI of LnOR

حيث: Coefficient: معامل SEM: الخطأ المعياري

3-12- دراسة التوزيع الجغرافي لانتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق الدراسة باستخدام أنظمة التوضع الكوني الجغرافي GPS:

تم استخدام نظام تحديد المواقع "GPS" Global Position System ونظام المعلومات الجغرافية "GIS" Geographic Information System المُعتمدان من قبل المنظمة العالمية للصحة الحيوانية OIE في تقسيم مناطق الدراسة (محافظة حماة - محافظة حمص - محافظة دمشق) حسب التقسيم الجغرافي والإداري لسورية من أجل تسهيل إجراء الدراسة، ومن أجل إنشاء نواة لخارطة وبائية عن مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية، ومن هنا تمّ تحديد نقاط الدراسة وجمع البيانات اللازمة وإنشاء نواة الخارطة الوبائية التي من شأنها أن تعطي صورة واضحة وكاملة عن توزع المرض في مناطق الدراسة لتسهيل فهم المرض (Pfeiffer *et al.*, 2008).

والنقاط التي تم تحديدها باستخدام نظام الـ GPS هي مناطق الدراسة إذ تم تحديد خط الطول وخط العرض والارتفاع عن سطح البحر وذلك من أجل مقاطعة هذه المعلومات المحصول عليها من نظام الـ GPS مع البيانات المجموعة من قبل الباحث لإنشاء نواة لخارطة وبائية.

إذ يمكن من خلال هذه الخارطة إعطاء صورة عامة عن حدوث المرض في مناطق الدراسة وربما استثمارها في بحث علمي آخر قادم (Pfeiffer et al., 2008).

- تحديد نقاط الدراسة باستخدام نظام الـ GPS ومعالجة البيانات بواسطة نظام المعلومات الجغرافية الـ GIS:

تم استخدام جهاز مستقبل الـ GPS لتحديد النقاط التي أخذت منها البيانات بدقة وذلك لاستخدامها لاحقاً في إنشاء خارطة وبائية عن المرض، وتم تنزيل المعلومات حول نقاط الدراسة والتي جمعت بواسطة جهاز الـ GPS على جهاز الكمبيوتر لمعالجتها باستخدام نظام المعلومات الجغرافية الـ GIS مع البيانات التي تم جمعها من قبل الباحث لاستخراج نواة الخارطة الوبائية للمرض والنتائج التي يمكن أن تساعد في اتخاذ القرار وتبني خطوات عمل واضحة (Pfeiffer et al., 2008).

3-13- التقييم الاقتصادي للمرض:

تم إجراء التقييم الاقتصادي للإصابة بمرض الإجهاض الوبائي الخيلي باستخدام تحليل عملية

اتخاذ القرار : Economic Appraisal & Decision analysis

لنفترض أن هناك حالة نفوق كنتيجة للإصابة بمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مجموعة من الخيول ولدينا الاحتمالين التاليين:

1. الاحتمال الأول أن يحدث إجهاض إذا لم تحصن الخيول ضد الإصابة بفيروسات الهريس.
2. الاحتمال الثاني وهو حدوث الإجهاض وانتشار المرض بشكل حالات فردية وليس على شكل حالات وبائية.

إنّ عملية اتخاذ القرار لاستخدام لقاح ضد الإصابة بمرض الإجهاض الوبائي الخيلي لمنع حدوث الإصابة وبالتالي عدم حدوث الإجهاض في مجموعة من الخيول أو عدم استخدام هذا اللقاح لمجموعة مكونة من 100 رأس. وفي كلا البرنامجين كما ذكرنا سابقاً لدينا احتمالين:

▪ الاحتمال الأول: (نتيجة جيدة) : عدم حدوث الإجهاض.

▪ الاحتمال الثاني: (نتيجة سيئة) : حدوث الإجهاض.

لنفترض أنه في حال تم استخدام اللقاح ضد الإصابة بفيروسات الهربس عند الخيول في أحد مجموعات الخيول لم يحدث إجهاض ولنفترض أنه إذا لم نستخدم اللقاح ستحدث حالة إجهاض واحدة من إجمالي 100 رأس. ولنفترض أنه في الحالة الأولى تم استخدام جرعتين بتكلفة \$85 حسب أسعار السوق المحلية في سوريا لعام (2024) بما فيها أجور المستخدم الفني. علماً أن تكلفة الحصول على مهر جديد في مزرعة الخيول ضمن أسعار السوق المحلية في سوريا خلال عام 2024 هو القيمة \$500. ولنمثل أن الاحتمالات لكل حالة على شكل تفرع ورمز رقمي :

▪ رقم 1: للنتيجة الجيدة (عدم حدوث الإجهاض)

▪ رقم 0: للنتيجة السيئة (حدوث الإجهاض)

وبالتالي فإن هناك فرصة احتمالية 100% للنتيجة الجيدة عند استخدام التحصين وهناك فرصة احتمالية مقدارها 0% للنتيجة السيئة. أما عند عدم استخدام التحصين فهناك فرصة احتمالية مقدارها 99% للنتيجة الجيدة وهناك فرصة احتمالية مقدارها 1% للنتيجة السيئة. وبناءً عليه يمكن حساب تكلفة الخسائر الاقتصادية للإصابة بمرض الإجهاض الوبائي الخيلي باستخدام تحليل عملية اتخاذ القرار.

3-14- التقييم المناعي للقاحات المستخدمة ضد المرض:

تتمثل فكرة التأثير الوقائي من خلال إجراء تجربة على عينات عشوائية من الحيوانات حيث تقسم إلى مجموعتين: مجموعة تعطى اللقاح المراد تقييمه والمجموعة الأخرى لا تعطى وعندئذ يتم إجراء دراسة كوهورت Cohort Study أو ما يدعى بدراسة المتابعة خلال فترة زمنية محددة ومن ثم يتم تعداد أعداد الحالات المرضية وحساب معدلات الحدوث Incidence rates لكلا المجموعتين وتقسّم على أعداد الحالات المرضية (رأساً حيوانياً خلال مدة زمنية محددة) في كل مجموعة من مجموعات الدراسة (Smith et al., 1994).

وحسب الباحثين (Haber et al., 1991) إذا كان معدل الحدوث المرضي في المجموعة الملقحة Vaccinated group incidence (Iv) ومعدل الحدوث المرضي في المجموعة غير الملقحة Unvaccinated group incidence (Iu)، فإن فعالية اللقاح تحسب كما يلي:

$$VE = \frac{Iu - Iv}{Iu} \times 100 (\%)$$

فإذا كان اللقاح يعطي حماية كاملة ضد الإصابة فعندئذ يجب ألا يكون هناك أية حالات في المجموعات الملقحة، وهذا يعني أن الحدوث المرضي للمجموعة الملقحة يساوي الصفر Iv=0 وإذا كان اللقاح يعطي حماية منخفضة أو سيئة فإن معدل الحدوث سيكون متشابهاً في كلا المجموعتين وعندها قيمة الفعالية تساوي الصفر.

3-15- التحليل الإحصائي لمخرجات الدراسة Statistical analysis:

تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام أنظمة التحليل الأمريكية (STATISTIX, 2016) 18.0 "Anlytical Software" Statistix 18.0 النسخة 18.0

وباستخدام البرنامج الإحصائي SPSS 25 (Statistical Package for Social Science) النسخة 25.

كما تم استخدام القانون التالي لحساب قيمة بيرسون مربع كاي (Martin *et al.*, 1987) وذلك لمقارنة نسب الانتشار الوبائي المسجلة في النتائج وتم حساب قيمة P الاحتمالية وذلك عند مستوى المعنوية ألفا 0.05 مع الأخذ بعين الاعتبار قيمة درجة الحرية الإحصائية (DF= n-1)، حيث تدل الرموز a, b, c في جداول النتائج على وجود فروق معنوية بين نسب الانتشار المئوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود وذلك عند قيمة الاحتمالية (P<0.05) ومستوى المعنوية ألفا 0.05 .

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

حيث E : القيمة المتوقعة

O : القيمة المشاهدة

χ^2 : قيمة مربع كاي لبيرسون.



الفصل الرابع

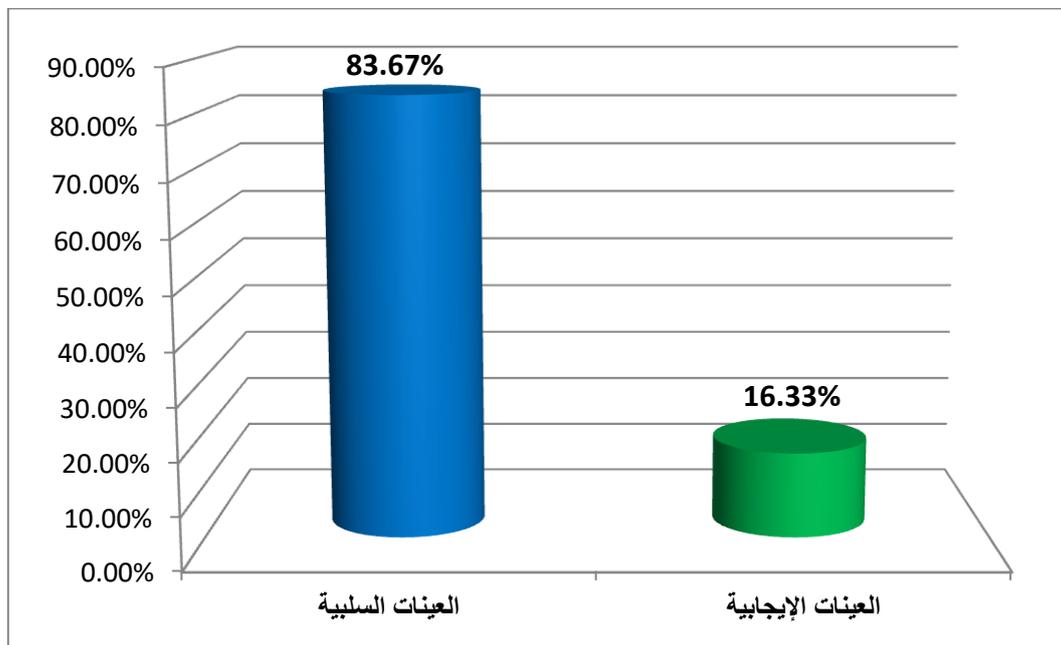
Chapter Four

النتائج

Results

4- النتائج Results:**4-1- مقاييس تكرار حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية باستخدام****الفحوصات المصلية:**

سجلت الدراسة نسبة انتشار إجمالية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي بلغت 16.33% حيث بلغ عدد الخيول الإيجابية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية 49 عينة من أصل 300 عينة دم تم إجراء الفحوصات المصلية عليها للكشف عن فيروسات الهربس وأدرجت النتائج المخبرية مع البيانات والمعطيات الميدانية لاستخلاص النتائج موضوع الدراسة. يبين الشكل رقم (5) النسبة المئوية لعينات الدم الإيجابية والسلبية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب النتائج التي حصلنا عليها.



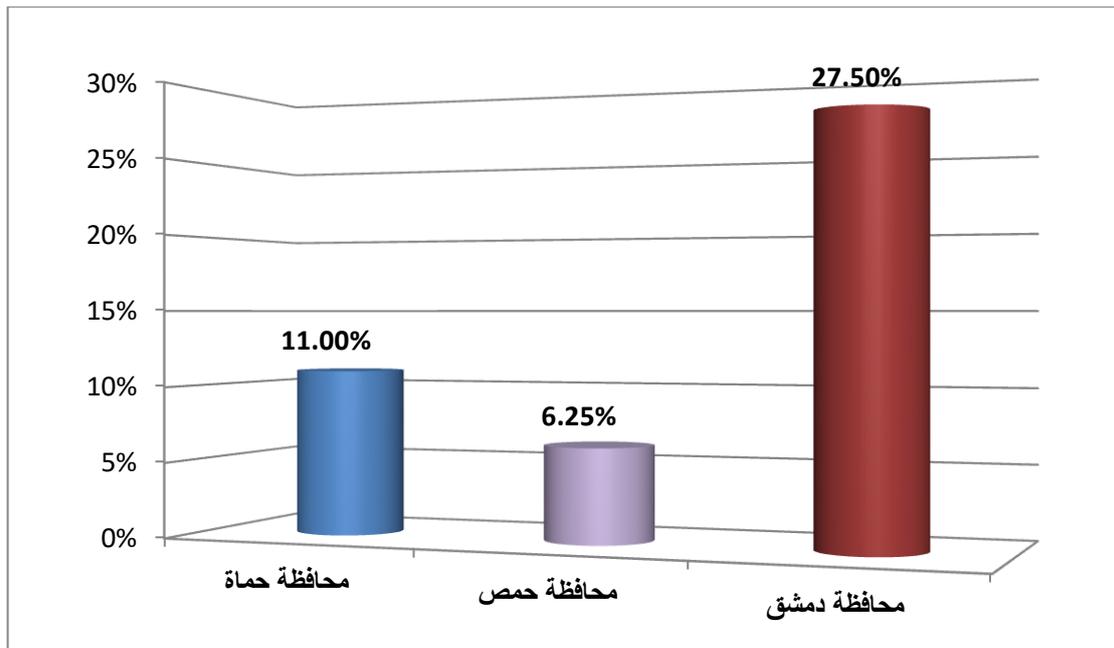
الشكل رقم (5): النسب المئوية لعينات الدم الإيجابية والسلبية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي

4-1-1- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية في سورية:

سجلت الدراسة نسب انتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية في سورية تراوحت ضمن المجال [6.25 – 27.5] % من إجمالي عينات الدم المدروسة وبمجال ثقة [32.55 – 3.51] %، حيث كانت أعلى نسبة انتشار في محافظة دمشق حيث بلغت النسبة 27.5 % وكانت أخفض نسبة انتشار في محافظة حمص حيث بلغت النسبة 6.25 %. يبين الجدول رقم (4) عدد عينات الدم المدروسة وعدد العينات الإيجابية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي وعدد العينات السلبية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي ونسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية المختلفة ضمن سورية، وكذلك الحد الأعلى والحد الأدنى لمجال الثقة عند الدرجة 95 % لنسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق الدراسة في سورية. ويبين الشكل رقم (6) نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية في سورية.

الجدول رقم (4): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية في سورية

اسم المنطقة الجغرافية	عدد العينات المدروسة	عدد العينات الإيجابية	عدد العينات السلبية	الانتشار %	حد الثقة 95% لنسبة الانتشار	
					الحد الأدنى %	الحد الأعلى %
محافظة حماة	100	11	89	11.00 ^a	7.46	14.54
محافظة حمص	80	5	75	6.25 ^b	3.51	8.99
محافظة دمشق	120	33	87	27.50 ^c	22.45	32.55
المجموع	300	49	251	16.33	12.15	20.52



الشكل رقم (6): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية في

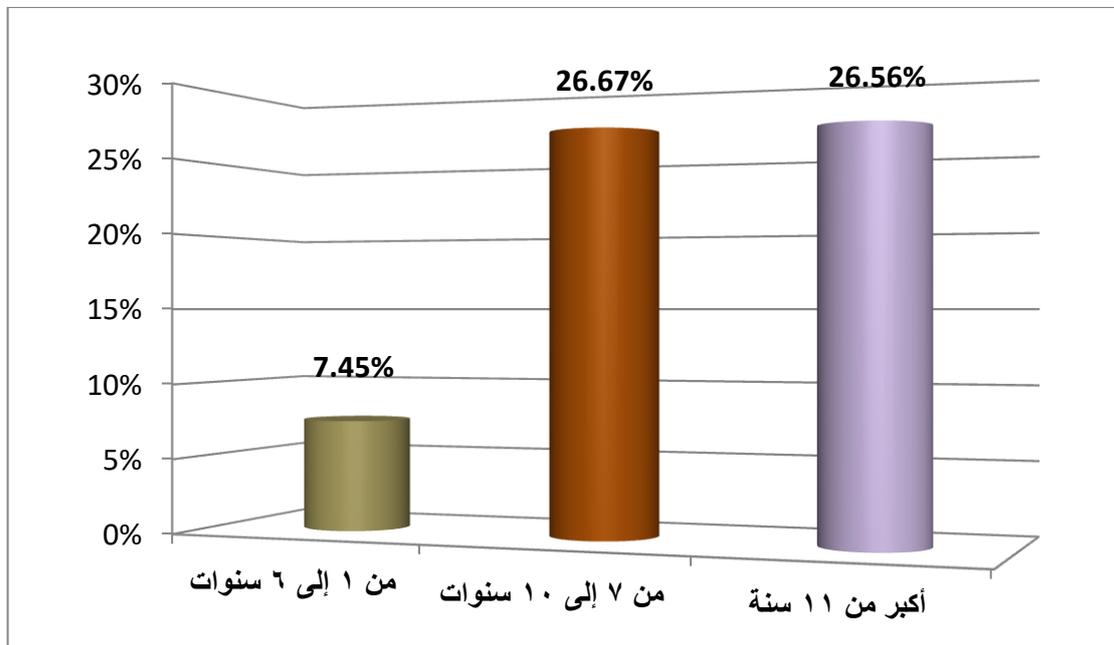
سورية

4-1-2- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الفئات العمرية:

سجلت الدراسة نسب انتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب الفئات العمرية في سورية تراوحت ضمن المجال [7.45 – 26.67] % من إجمالي عينات الدم المدروسة وبمجال ثقة [4.48 – 31.67] %، حيث كانت أعلى نسبة انتشار في الفئة العمرية (من 7 إلى 10 سنوات) حيث بلغت النسبة 26.67% وكانت أخفض نسبة انتشار في الفئة العمرية (من 1 إلى 6 سنوات) حيث بلغت النسبة 7.45%. يبين الجدول رقم (5) عدد عينات الدم المدروسة وعدد العينات الإيجابية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي وعدد العينات السلبية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي ونسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الفئات العمرية المختلفة، وكذلك الحد الأعلى والحد الأدنى لمجال الثقة عند الدرجة 95% لنسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق الدراسة في سورية، بالإضافة إلى الرموز الخاصة بالفروق المعنوية بين نسب الانتشار المسجلة في الدراسة. ويبين الشكل رقم (7) نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الفئات العمرية.

الجدول رقم (5): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الفئات العمرية

حد الثقة 95% لنسبة الانتشار		الانتشار %	عدد العينات السلبية	عدد العينات الإيجابية	عدد العينات المدروسة	الفئة العمرية
الحد الأدنى %	الحد الأعلى %					
4.48	10.43	7.45 ^a	149	12	161	من 1 إلى 6 سنوات
21.66	31.67	26.67 ^b	55	20	75	من 7 إلى 10 سنوات
21.56	31.56	26.56 ^b	47	17	64	أكبر من 11 سنة
12.15	20.52	16.33	251	49	300	المجموع



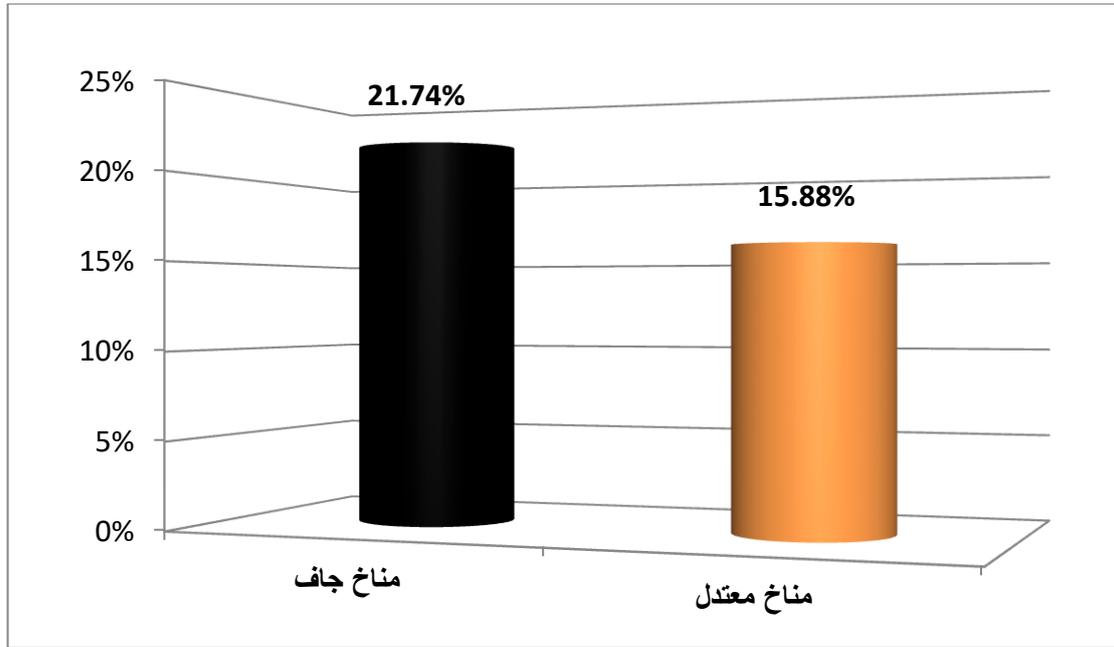
الشكل رقم (7): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الفئات العمرية

4-1-3- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب مناخ المنطقة:

سجلت الدراسة نسب انتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب مناخ المنطقة تراوحت ضمن المجال [15.88 – 21.74] % من إجمالي عينات الدم المدروسة وبمجال ثقة [11.75 – 26.41] %، حيث كانت أعلى نسبة انتشار في مناطق المناخ الجاف حيث بلغت النسبة 21.74 % وكانت أخفض نسبة انتشار في مناطق المناخ المعتدل حيث بلغت النسبة 15.88%. يبين الجدول رقم (6) عدد عينات الدم المدروسة وعدد العينات الإيجابية منها لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي وعدد العينات السلبية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي ونسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب مناخ المنطقة، وكذلك الحد الأعلى والحد الأدنى لمجال الثقة عند الدرجة 95% لنسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق الدراسة في سورية، بالإضافة إلى الرموز الخاصة بالفروق المعنوية بين نسب الانتشار المسجلة في الدراسة. ويبين الشكل رقم (8) نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب مناخ المنطقة.

الجدول رقم (6): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب مناخ المنطقة

حد الثقة 95% لنسبة الانتشار	الانتشار %	عدد العينات السلبية	عدد العينات الإيجابية	عدد العينات المدروسة	مناخ المنطقة
26.41	17.07	18	5	23	جاف
20.02	11.75	233	44	277	معتدل
20.52	12.15	251	49	300	المجموع



الشكل رقم (8): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب المناخ المنطقة

4-1-4- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب وجود إجهاضات

سابقة:

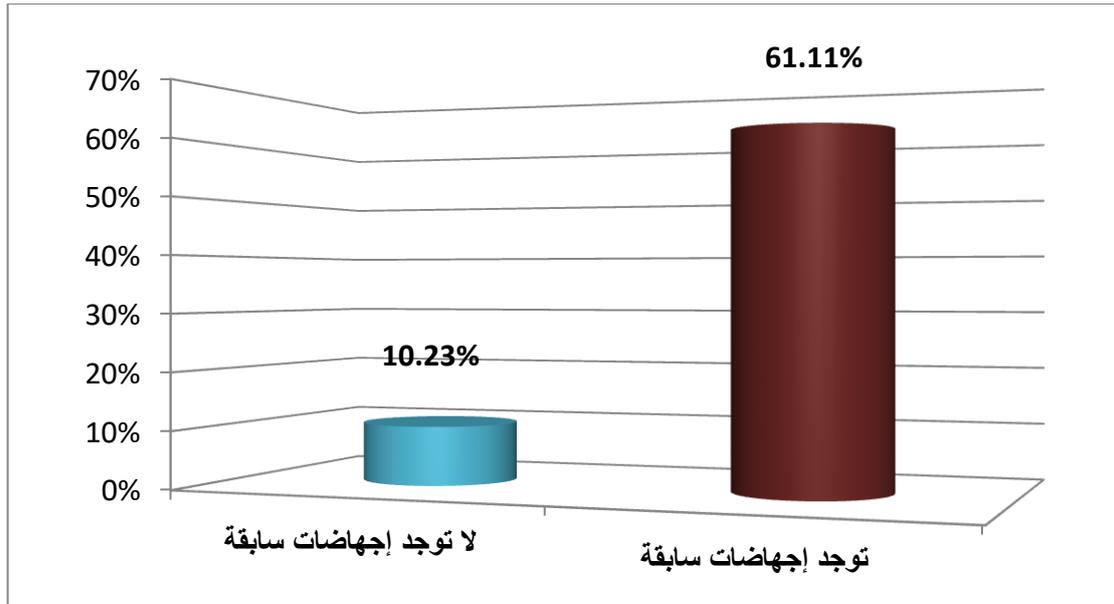
سجلت الدراسة نسب انتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب وجود إجهاضات سابقة تراوحت ضمن المجال [10.23 – 61.11] % من إجمالي عينات الدم المدروسة وبمجال ثقة [6.80 – 66.63] %، حيث كانت أعلى نسبة انتشار لدى الخيول التي لديها إجهاضات سابقة حيث بلغت النسبة 61.11 % وكانت أخفض نسبة انتشار لدى الخيول التي ليس لديها إجهاضات سابقة حيث بلغت النسبة 10.23 % . يبين الجدول رقم (7) عدد عينات الدم المدروسة وعدد العينات الإيجابية منها لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي وعدد العينات السلبية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي ونسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب وجود إجهاضات سابقة، وكذلك الحد الأعلى والحد الأدنى لمجال الثقة عند الدرجة 95% لنسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق الدراسة في سورية، بالإضافة

إلى الرموز الخاصة بالفروق المعنوية بين نسب الانتشار المسجلة في الدراسة. يبين الشكل رقم (9) نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب وجود إجهاضات سابقة.

الجدول رقم (7): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب وجود

إجهاضات سابقة

حد الثقة 95% لنسبة الانتشار		الانتشار %	عدد العينات السلبية	عدد العينات الإيجابية	عدد العينات المدروسة	إجهاضات سابقة
الحد الأدنى %	الحد الأعلى %					
6.80	13.66	10.23 ^a	237	27	264	لا توجد إجهاضات سابقة
55.59	66.63	61.11 ^b	14	22	36	توجد إجهاضات سابقة
12.15	20.52	16.33	251	49	300	المجموع



الشكل رقم (9): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب وجود

إجهاضات سابقة

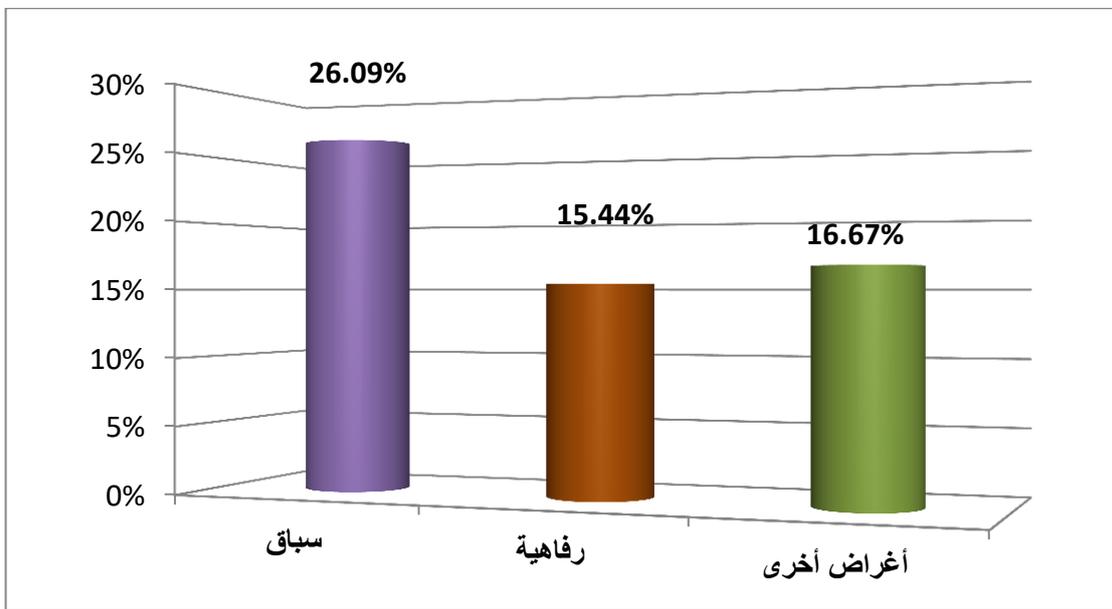
4-1-5- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب نوع العمل:

سجلت الدراسة نسب انتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب نوع العمل تراوحت ضمن المجال [15.44 – 26.09] % من إجمالي عينات الدم المدروسة وبمجال ثقة [31.06 – 11.35] %، حيث كانت أعلى نسبة انتشار لدى خيول الرفاهية حيث بلغت النسبة 26.09 % وكانت أخفض نسبة انتشار لدى خيول السباق حيث بلغت النسبة 15.44 % . يبين الجدول رقم (8) عدد عينات الدم المدروسة وعدد العينات الإيجابية منها لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي وعدد العينات السلبية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي ونسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب نوع العمل، وكذلك الحد الأعلى والحد الأدنى لمجال الثقة عند الدرجة 95% لنسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق الدراسة في سورية، بالإضافة إلى الرموز الخاصة بالفروق المعنوية بين نسب الانتشار المسجلة في الدراسة.

يبين الشكل رقم (10) نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب نوع العمل.

الجدول رقم (8): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب نوع العمل

نوع العمل	عدد العينات المدروسة	عدد العينات الإيجابية	عدد العينات السلبية	الانتشار %	حد الثقة 95% لنسبة الانتشار	
					الحد الأدنى %	الحد الأعلى %
سباق	23	6	17	26.09 ^a	21.12	31.06
رفاهية	259	40	219	15.44 ^b	11.35	19.53
أغراض أخرى	18	3	15	16.67 ^b	12.45	20.88
المجموع	300	49	251	16.33	12.15	20.52



الشكل رقم (10): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب نوع العمل

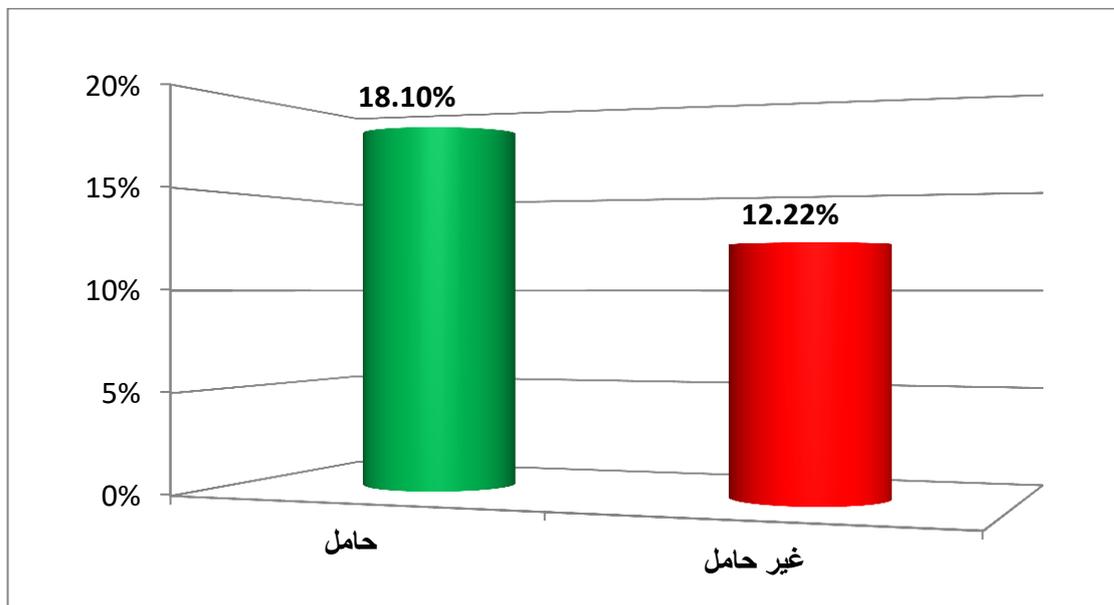
4-1-6- نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الحالة**الفيزيولوجية:**

سجلت الدراسة نسب انتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الحالة الفيزيولوجية تراوحت ضمن المجال [12.22- 18.10] % من إجمالي عينات الدم المدروسة وبمجال ثقة [8.52- 22.45] %، حيث كانت أعلى نسبة انتشار لدى الخيول غير الحاملة حيث بلغت النسبة 46.18% وكانت أخفض نسبة انتشار لدى الخيول الحاملة حيث بلغت النسبة 18.10%. يبين الجدول رقم (9) عدد عينات الدم المدروسة وعدد العينات الإيجابية منها لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي وعدد العينات السلبية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي ونسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الحالة الفيزيولوجية، وكذلك الحد الأعلى والحد الأدنى لمجال الثقة عند الدرجة 95% لنسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق الدراسة في سورية، بالإضافة إلى الرموز الخاصة بالفروق المعنوية بين نسب الانتشار المسجلة في الدراسة. يبين الشكل رقم (11) نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الحالة الفيزيولوجية.

الجدول رقم (9): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الحالة

الفيزيولوجية

حد الثقة 95% نسبة الانتشار		الانتشار %	عدد العينات السلبية	عدد العينات الإيجابية	عدد العينات المدروسة	الحالة الفيزيولوجية
الحد الأدنى %	الحد الأعلى %					
13.74	22.45	18.10 ^a	172	38	210	حامل
8.52	15.93	12.22 ^b	79	11	90	غير حامل
12.15	20.52	16.33	251	49	300	المجموع



الشكل رقم (11): نسب انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية حسب الحالة

الفيزيولوجية

4-2- دراسة العلاقة بين حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية مع عوامل**الخطورة الاحتمالية الكامنة المرافقة:**

تم استخدام نموذج الانحدار اللوغارتمي المتعدد لدراسة العلاقة ما بين حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية مع عوامل الخطورة الاحتمالية الكامنة المرافقة اعتماداً على نتائج الفحوصات المصلية، حيث أدرجت العديد من العوامل المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية كما هو موضح في فصل مواد وطرق العمل، وتم حساب مستوى المعنوية عند إضافة كل متغير جديد باستخدام اختبار G الإحصائي من خلال الحصول على قيمة مربع كاي ودرجة الحرية، ونظراً لأن بعض العوامل مرتبطة ببعضها بعضاً بشكل غير مباشر فقد ألغيت من النموذج تلقائياً أو أنها ألغيت من النموذج لعدم وجود معنوية كافية لتطابق النموذج من خلال حساب قيمة G وقيمة مستوى الاحتمالية P ضمن مستوى المعنوية ألفا 0.05

4-3-1- نتائج نموذج الانحدار اللوغارتمي لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي:

تم إجراء دراسة الانحدار اللوغارتمي من خلال ما يعرف بالدراسة المرحلية المستدرجة Step wise Analysis وذلك من خلال استخدام اختبار G الإحصائي. يوضح الجدول رقم (10) نتائج الانحدار اللوغارتمي المتعدد لتأثير عوامل الخطورة الاحتمالية الكامنة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية.

الجدول رقم (10): نتائج الانحدار اللوغارتمي المتعدد لتأثير عوامل الخطورة الاحتمالية

الكامنة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية

المرحلة الأولى			
المتغير المفسر	معامل المتغير	الخطأ المعياري	قيمة P الاحتمالية للمتغير
الثابت	-2.0761	0.1709	0.0000
العمر	1.0648	0.1019	0.0000
قيمة P الاحتمالية للمرحلة الأولى =		التحيز Deviance = 951.61	
0.0000			

المرحلة الثانية			
المتغير المفسر	معامل المتغير	الخطأ المعياري	قيمة P الاحتمالية للمتغير
الثابت	-1.8871	0.1423	0.0000
العمر	0.7801	0.1049	0.0000
الجنس	-0.5130	0.1107	0.0100
قيمة P الاحتمالية للمرحلة الثانية =		التحيز Deviance = 944.59	
0.0000			

المرحلة الثالثة			
المتغير المفسر	معامل المتغير	الخطأ المعياري	قيمة P الاحتمالية للمتغير
الثابت	-1.9206	0.1440	0.0000
العمر	0.7727	0.1889	0.0000
الجنس	-0.8957	0.2153	0.0001
نوع العمل	0.6027	0.1711	0.0009
قيمة P الاحتمالية للمرحلة الثالثة = 0.0000		التحيز Deviance = 931.59	
المرحلة الرابعة			
المتغير المفسر	معامل المتغير	الخطأ المعياري	قيمة P الاحتمالية للمتغير
الثابت	-2.1809	0.2116	0.0000
العمر	0.4425	0.2184	0.0000
الجنس	-0.3638	0.2253	0.0100
نوع العمل	0.6318	0.2281	0.0020
السلالة	0.5521	0.2532	0.0022
قيمة P الاحتمالية للمرحلة الرابعة = 0.0000		التحيز Deviance = 930.54	

المرحلة الخامسة			
المتغير المفسر	معامل المتغير	الخطأ المعياري	قيمة P الاحتمالية للمتغير
الثابت	-2.1410	0.1846	0.0000
العمر	0.7610	0.3102	0.0000
الجنس	-0.4687	0.3659	0.0119
نوع العمل	0.4811	0.1161	0.0000
السلالة	0.5057	0.1351	0.0843
الحالة الفيزيولوجية	-0.8438	0.1272	0.0000
قيمة P الاحتمالية للمرحلة الخامسة =		التحيز Deviance = 926.62	
0.0000			
المرحلة السادسة			
المتغير المفسر	معامل المتغير	الخطأ المعياري	قيمة P الاحتمالية للمتغير
الثابت	-2.0675	0.1869	0.0000
العمر	0.6745	0.1140	0.0003
الجنس	-0.2572	0.1778	0.1985
نوع العمل	0.6547	0.2088	0.0001
السلالة	0.3121	0.2079	0.0313
الحالة الفيزيولوجية	-1.1307	0.1943	0.0000
إجهادات سابقة	0.5321	0.1728	0.0015
قيمة P الاحتمالية للمرحلة السادسة =		التحيز Deviance = 922.97	
0.0000			

المرحلة السابعة			
المتغير المفسر	معامل المتغير	الخطأ المعياري	قيمة P الاحتمالية للمتغير
الثابت	-2.1562	0.2870	0.0000
العمر	-0.5814	0.1663	0.0707
الجنس	-1.2237	0.2369	0.0001
نوع العمل	0.6195	0.2552	0.0341
السلالة	-0.1637	0.2171	0.0050
الحالة الفيزيولوجية	-0.1840	0.1547	0.0005
إجهادات سابقة	0.1790	0.1321	0.0012
المناخ	1.1225	0.4336	0.0000
قيمة P الاحتمالية للمرحلة السابعة = 0.0000		التحيز Deviance = 759.33	
المرحلة الثامنة (النموذج النهائي)			
المتغير المفسر	معامل المتغير	الخطأ المعياري	قيمة P الاحتمالية للمتغير
الثابت	-1.7142	0.3344	0.0000
العمر	-1.4433	0.2509	0.0000
الجنس	-0.4741	0.2645	0.0221
نوع العمل	0.3412	0.2428	0.0520
السلالة	-0.1550	0.2452	0.0969
الحالة الفيزيولوجية	-0.4224	0.2329	0.0168

0.0006	0.3134	1.1252	إجهادات سابقة
0.0000	0.2235	2.1643	المناخ
0.0652	1.5713	-9.6470	المنطقة الجغرافية
Deviance = 743.14 التحيز		قيمة P الاحتمالية للمرحلة الثامنة = 0.0000	

4-3-2- نتائج اختبار G الإحصائي وقيم مستوى الاحتمالية (P):

الجدول رقم (11): قيم مستوى الاحتمالية (P) اعتماداً على نتائج اختبار G الإحصائي

قيمة الاحتمالية P	قيمة درجة الحرية DF	قيمة مربع كاي χ^2	اختبار G الإحصائي لمقارنة المعنوية بين النماذج
0.0081	1	7	الموديل الأول والثاني
0.0040	2	11	الموديل الثاني والثالث
0.0185	3	10	الموديل الثالث والرابع
0.0007	4	19	الموديل الرابع والخامس
0.0347	5	12	الموديل الخامس والسادس
0.0246	6	10	الموديل السادس والسابع
0.0000	7	44	الموديل السابع والثامن

ملاحظة:

$P > 0.05$ لا توجد فروق معنوية

$P < 0.05$ يوجد فروق معنوية

4-3-3- قيم تناسب الأفضلية التراجحي (OR):

يوضح الجدول رقم (12) قيم تناسب الأفضلية التراجحي لنتائج الانحدار اللوغارتمي لتأثير عوامل الخطورة الاحتمالية الكامنة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية، حيث نجد من خلاله أن أهم عامل خطورة هو الإجهاضات السابقة يليه عامل العمر

الجدول رقم (12): قيم تناسب الأفضلية التراجحي لنتائج الانحدار اللوغارتمي لتأثير عوامل

الخطورة الاحتمالية الكامنة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية

CI 95% of OR (Lower)	OR	CI 95% of OR (Upper)	عامل الخطورة المدروس
1.64	2.29	2.62	العمر
4.12	1.68	3.63	نوع العمل
0.53	0.87	1.44	السلالة
0.91	1.52	1.89	الحالة الفيزيولوجية (الحمل)
1.57	2.61	5.15	إجهاضات سابقة
0.60	1.56	1.96	المناخ
0.86	1.19	1.33	المنطقة الجغرافية

ملاحظة: قيمة $OR < 1$ هذا يعني أن هناك ترافق بين العامل المدروس وحدث المرض.
 قيمة $OR > 1$ هذا يعني أنه لا يوجد ترافق بين العامل المدروس وحدث المرض.
 قيمة $OR = 1$ هذا يعني أن هناك اشتباه بوجود ترافق بين العامل المدروس وحدث المرض.

4-3 - التقييم الاقتصادي لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية:

يمكننا تلخيص المعطيات باستخدام عملية اتخاذ القرار كما يلي:

في البرنامج الأول

- تحصين: نتيجة جيدة ، \$85 قيمة جرعتي اللقاح للرأس الواحد
- تحصين: نتيجة سيئة، خسارة \$585 حيث أن (\$85 قيمة جرعة اللقاح، \$500 قيمة استبدال المهر المجهض)

وفي البرنامج الثاني:

- لا يوجد تحصين: نتيجة جيدة - لا يوجد تكاليف
 - لا يوجد تحصين: نتيجة سيئة - دفع قيمة مبلغ \$500 كقيمة لاستبدال المهر المجهض.
- وبناء على القيمة التقديرية لكل تفرع في المخطط التفرعي الخوارزمي يمكن أن نحسب القيمة المتوقعة لكل تفرع من خلال عملية ضرب للقيم الموجودة في كل تفرع بالاحتمالية لكل حدث، وهكذا يمكن أن نحسب إجمالي القيمة التقديرية لكل تفرع كما يلي:

1. بالنسبة للبرنامج الأول (استخدام اللقاح):

$$[(1 \times 85) + (0 \times 500)] = 85\$$$

2. بالنسبة للبرنامج الثاني (عدم استخدام اللقاح):

$$[(99 \times 0) + (1 \times 500)] = 500\$$$

وبالتالي فإن القرار الأفضل هو استخدام برنامج التحصين والذي يكلف فقط \$85 حسب أسعار السوق المحلية لعام 2024 في سورية وذلك في كل 100 رأس بينما عند عدم استخدام التحصين فإن تكلفة الخسارة \$500 لكل 100 رأس في المزرعة.

4-4- التقييم المناعي للخيل المحصنة ضد مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية:

حيث قسمت مجموعة من الخيل إلى مجموعتين: مجموعة أعطيت اللقاح المراد تقييمه عددها 15 رأس والمجموعة الأخرى لم تعطى عددها 15 رأس، وتم إجراء دراسة كوهورت Cohort Study أو ما يدعى بدراسة المتابعة خلال فترة زمنية محددة ومن ثم تم تعداد أعداد الحالات المرضية وحساب معدلات الحدوث Incidence rates لكلا المجموعتين.

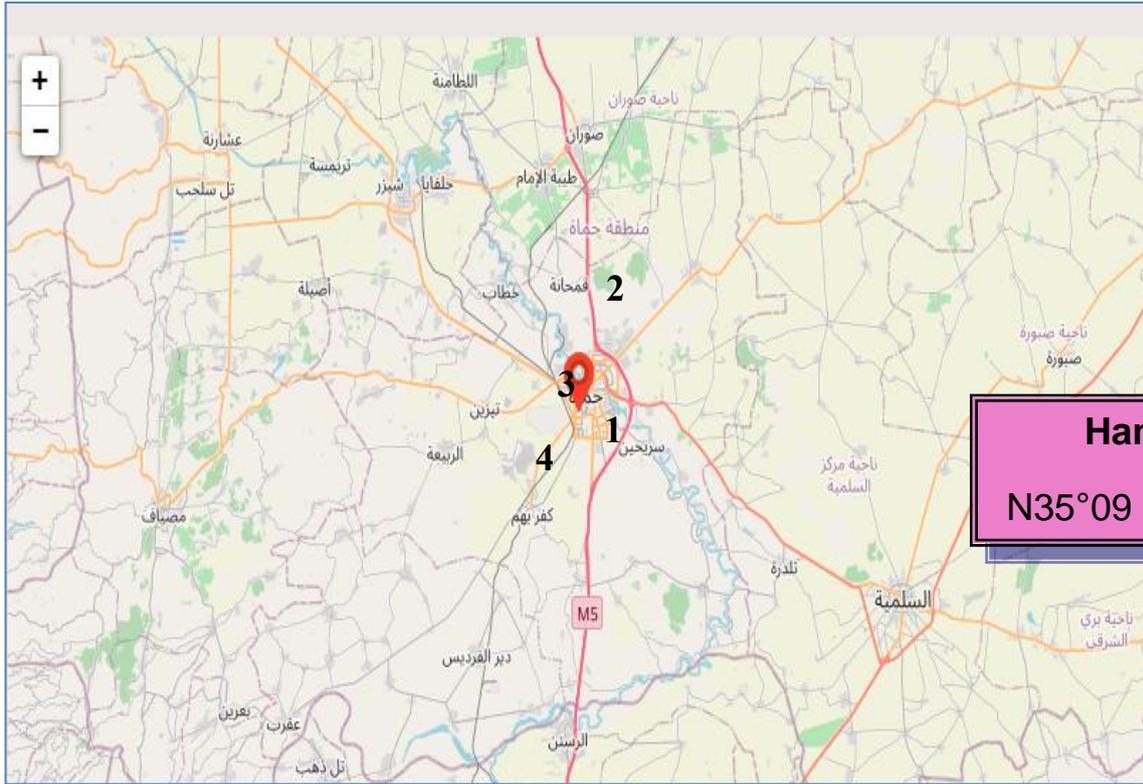
باستخدام قانون حساب فعالية اللقاح فقد كانت فعالية اللقاح المستخدم في قطاع الدراسة 15%.

4-5- نتائج دراسة التوزيع الجغرافي لانتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مناطق

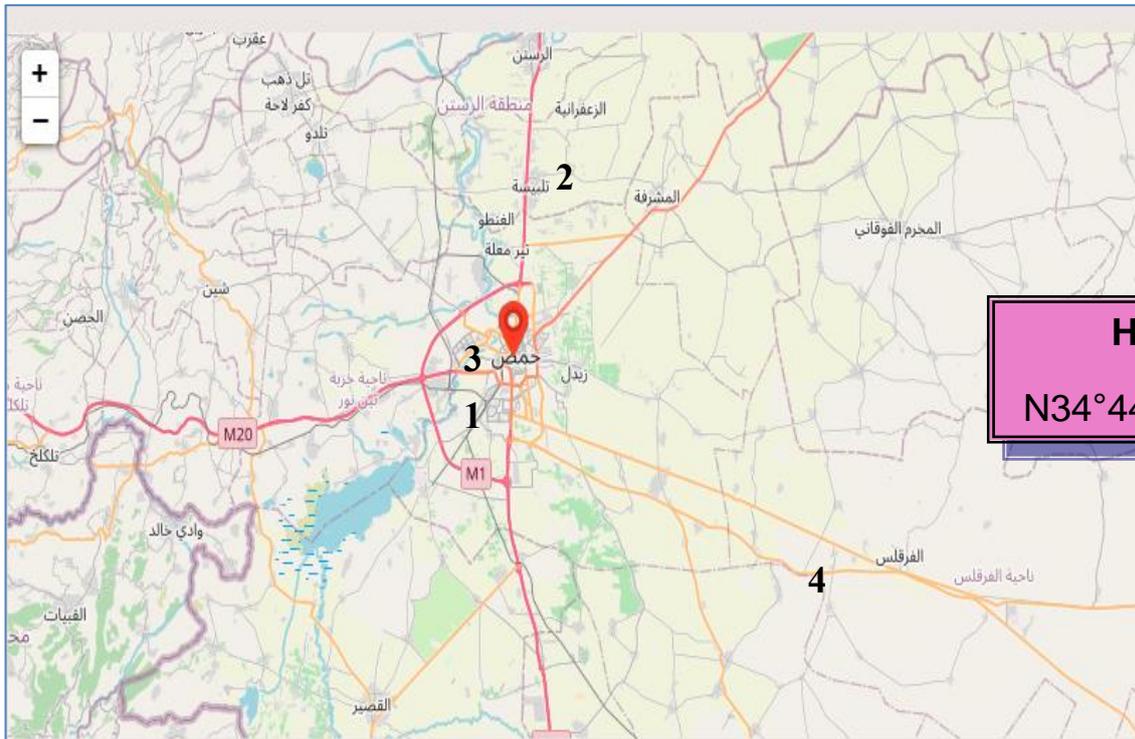
الدراسة باستخدام أنظمة التوضع الكوني الجغرافي GPS:

4-3-1- المناطق التي شملتها الدراسة في سورية:

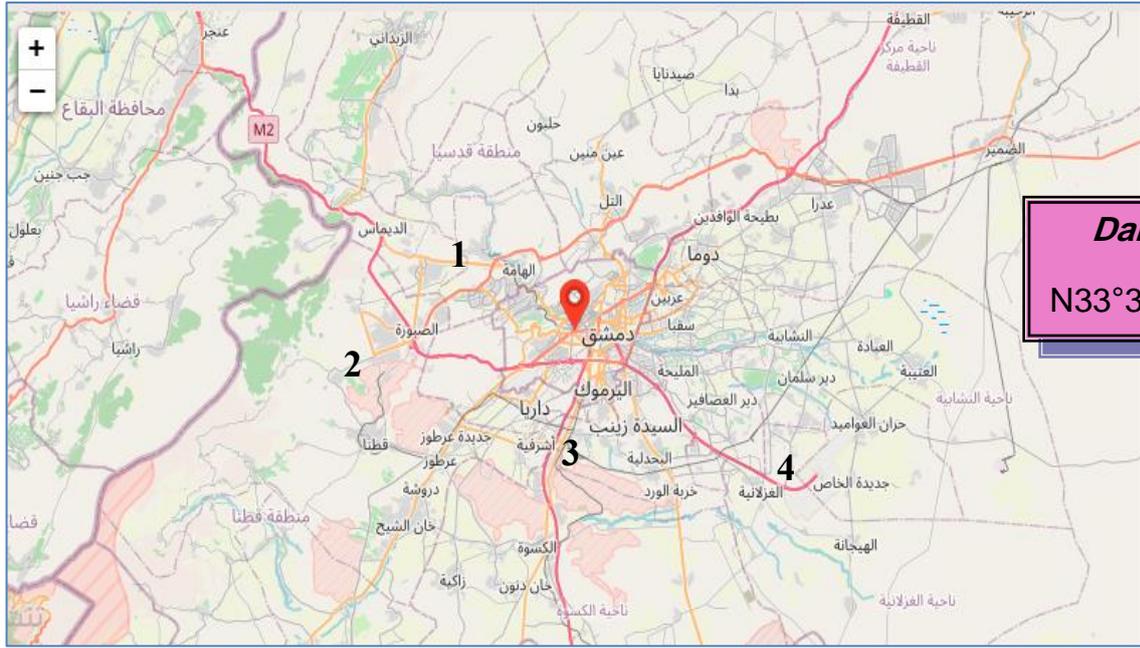
تم اختيار أربع مناطق جغرافية تابعة لكل محافظة من المحافظات السورية (حماة - حمص - دمشق) مختلفة المواقع الجغرافية والبيئية وبشكل عشوائي. ويعرض الشكل رقم (12) التوزيع الجغرافي لانتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي خلال فترة الدراسة الممتدة بين عامي 2020 - 2024 باستخدام نظام تحديد المواقع (GPS) كنواة لخارطة وبائية مستقبلية يستفاد منها في بحث علمي آخر.



مناطق محافظة حماة: 1- نادي الفروسية 2- قمحانة 3- البرازية 4- كفربو



مناطق محافظة حمص: 1- نادي الفروسية 2- تلبسية 3- غرب الملعب 4- العزيرية



مناطق محافظة دمشق: 1- الديماس 2- كفرقوق 3- صحنايا 4- الغزلانية

الشكل رقم (12): النقاط الجغرافية لانتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في سورية

باستخدام نظام التوضع الكوني (GPS) كنواة لخارطة وبائية



الفصل الخامس

Chapter Five

المناقشة

Discussion

5- المناقشة Discussion:

تعد فيروسات الهربس الخيلي أحد أكثر المسببات الممرضة التي تتسبب بحدوث الإجهاض لدى الخيول والتي قد تكون مصحوبة بأعراض تنفسية ومظاهر عصبية (OIE, 2017; Brosnahan *et al.*, 2009; Allen *et al.*, 2004) كما يعد فيروس الهربس

الخيلي - 1 أحد الأسباب الشائعة للإجهاض المعدي في الخيول (Smith *et al.*, 2003).

تم استخدام العديد من الطرق المصلية في عدة دراسات سابقة للكشف عن الأضداد المنتجة ضد EHV-1 و EHV-4 (Studdert *et al.*, 2003) وقد تم استبدال استخدام اختبارات تثبيت المتمة والتعادل الفيروسي باختبار ELISA شديد الحساسية وقد استخدم استخداماً واسعاً في الطب البيطري (Hartley *et al.*, 2005; Ataseven *et al.*, 2009).

وفي التقصي المصلي الذي أجراه (الطويل واخرون، 2011) في سورية تبين وجود الأضداد الخاصة بالنمطين EHV1 و EHV4 عند الخيل في مزارع التربية في سورية.

وتعد هذه الدراسة من الدراسات الهامة في مجال علم الوبائيات البيطرية عن إصابة الخيول بفيروس الهربس الخيلي (EHV) في سورية، وبحسب المعلومات الواردة من أصحابها لم يتم تحصين الخيول ضد العامل المسبب باستثناء بعض المزارع وبالتالي فإن جميع ردود الفعل تشير إلى الإصابة الطبيعية.

5-1 مناقشة نسبة الانتشار العام لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي:

سجلت دراستنا نسبة انتشار عام لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي حسب المناطق الجغرافية في سورية بلغت 16.33% (300/49) من إجمالي العينات المدروسة، وكانت أعلى نسبة انتشار في

محافظة دمشق حيث بلغت النسبة 27.5% وكانت أخفض نسبة انتشار في محافظة حمص حيث بلغت النسبة 6.25% كما هو موضح في الجدول رقم (4) في فصل النتائج.

لم تتوافق نتائجنا عن نسبة الانتشار العام للمرض مع بعض النتائج التي تم الإبلاغ عنها في العديد من البلدان لكنها توافقت جزئياً مع بعض النتائج بالنسبة لانتشار المرض في بعض المناطق المدروسة، ففي البرازيل سجلت نسبة انتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في ولاية ساو باولو حيث بلغت النسبة 27.2% (Cunha et al., 2002) و26% (Cunha et al., 2009) في الخيول، وفي ولاية ريو دي جانيرو بلغت النسبة 29.6% (Diaz et al., 2015). وفي ولاية روندونيا لوحظ أيضاً نسبة مماثلة، حيث كانت نسبة انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي 22.7% من بين الحيوانات المدروسة (Aguilar et al., 2008).

ولم تتوافق نتائجنا مع الدراسة التي أجراها (Altaweel et al., 2014) في سورية حيث بلغت أعلى نسبة انتشار 8% في المنطقة الوسطى وأخفض نسبة انتشار 2.2% في المنطقة الشمالية.

كما لم تتوافق نتائجنا بالانتشار العام مع دراسة أجريت على الحيوانات في المستشفى في ولاية ميشيغان (الولايات المتحدة الأمريكية) حيث لوحظ أن أياً من الخيول الـ 124 التي شملتها الدراسة لم تكن إيجابية لفيروس الهربس الخيلي (Carr et al., 2001). كما تم الإبلاغ عن نسبة انتشار قدرها 23.2% لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في تركيا (Ataseven et al., 2010)، أما في أثيوبيا فقد بلغت نسبة انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي 66.7% (Mekonnen et al., 2017).

توافقت نتائجنا جزئياً مع دراسات أجريت في مصر حيث كانت نسبة الانتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي 28% (Ata et al., 2020) و36.5% (Amer et al., 2011). كما تم تسجيل

نسبة انتشار مصلي أعلى في بلدان مختلفة يصل إلى 82% باستخدام اختبار ELISA (Lang *et al.*, 2013).

كانت نتائج بعض الدراسات التي أجريت في تركيا متقاربة مع نسبة الانتشار العام للمرض حيث قام (Ataseven *et al.*, 2009) بفحص عينات مصل الدم من 290 رأس خيل في ملكيات خاصة صغيرة في ثلاث مناطق مختلفة لوجود الأضداد EHV-1 باستخدام ELISA، وأظهر اختبار ELISA أن إيجابية المصل لـ EHV-1 كانت 14.5%. وقد أبلغ (Ataseven *et al.*, 2010) عن نسبة انتشار مصلي لـ EHV-1 يبلغ 23.2% بواسطة اختبار ELISA الذي تم إجراؤه على مصل 405 خيول تم جمعها من خمس مقاطعات في منطقة شرق الأناضول، وبالمثل أبلغ (Gur and Yapıcı, 2008) عن إيجابية مصلية بنسبة 3.7% للنوع 1 في وسط وغرب تركيا، كما كشفت دراسة (Yildirim *et al.*, 2015) عن نسبة انتشار مصلي إجمالي لـ EHV-1 يبلغ 52.48% في الخيول.

وأظهرت دراسة في المغرب أن نسبة الانتشار المصلي الإجمالي لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي بلغت 12.8% في الخيول غير المحصنة (El Brini *et al.*, 2021)، أما في الدراسة التي أجراها (Hmidouch *et al.*, 1997) في المغرب لوحظ أعلى نسبة انتشار في منطقة مراكش (39.07%)، في حين تم الإبلاغ عن أدنى نسبة انتشار في جهة الجديدة-الدار البيضاء (24.93%).

هذه النسب كانت مختلفة عن النسبة الإجمالية لانتشار المرض التي توصلنا لها ويرجع السبب في اختلاف نسبة الانتشار المصلي للمرض في هذه الدراسة مع الدراسات السابقة إلى عدد من العوامل بما في ذلك اختلاف الظروف الجوية وبيئات العمل عالية الضغط ووجود حالات عدوى كامنة

والدخول المستمر للحيوانات داخل وخارج هذه المناطق ووجودها ضمن الظروف المعيشية وحقبة أن الخيول والحمير يتم الاحتفاظ بها معاً في بعض البلدان.

تجدر الإشارة إلى أن المسوحات المصلية لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي كانت دائماً معقدة بسبب التصالب المصلي حيث لا يمكن التمييز بين الفيروسين EHV-1 و EHV-4 مستضدياً باستخدام الأمصال المضادة متعددة النسيلة (Dunowska, 2014).

ويمكن أن يفسر الاختلاف بين النتائج الحالية والدراسات الأخرى إلى عوامل عديدة بما في ذلك الاختلاف في وبائية فيروس الهربس بين مجموعات الخيول المختلفة والاختلاف في طرق الاختبار، إضافة إلى اختلاف المناخ والاختلاف في إجراءات الرقابة والحجر الصحي والدخول المستمر للحيوانات في هذه المناطق واختلاف ظروف التربية.

لم يتم ممارسة التحصين ضد فيروسات مرض الإجهاض الوبائي الخيلي في منطقة الدراسة وتشير النتائج الحالية إلى وجود عدوى طبيعية بالفيروس و/أو إعادة تنشيط الحالات الكامنة. يمكن أن يؤدي انتشار الفيروس على نطاق واسع وكمونه المصحوب بعبء كبير على هذه الحيوانات إلى استمرار انتشار الفيروس في البيئة (Lunn *et al.*, 2009)، وهذا يمكن أن يفسر نقشي العديد من الحالات ذات المظاهر التنفسية بين هذه الحيوانات في السنوات القليلة الماضية والتي قد يتم تشخيصها بشكل خاطئ مع أمراض الجهاز التنفسي الأخرى.

وإضافة إلى ذلك تشير الدراسات إلى أن إعادة التنشيط و/أو الإصابة مرة أخرى بفيروسات الهربس أقل شيوعاً وبالتالي من المحتمل أن تنخفض استجابة الأضداد بمرور الوقت (Crabb *et al.*, 1995).

5-2- مناقشة عوامل الخطورة المحتملة الكامنة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي**الخليي:**

سجلت دراستنا الحالية العديد من عوامل الخطورة المحتملة الكامنة المرافقة لحدوث مرض الإجهاض الوبائي الخليي وهي (عمر الحيوان- نوع العمل - الحالة الفيزيولوجية - إجهادات سابقة - المناخ - المنطقة الجغرافية) وهي كما هي موضحة في الجدول رقم (12).

بالنسبة لعامل الخطورة (نوع العمل) فقد سجلت دراستنا بأن خيول السباق أكثر عرضة للإصابة بفيروسات الهربس وهذه النتيجة تتوافق مع دراسات أخرى بينت أن خيول السباق لها أعلى نسبة انتشار حيث أن نوع النشاط الذي تقوم به الأنواع والسلالات المختلفة للخيول والحركة المتكررة قد يفسر فرضية أن خيول السباق أكثر عرضة للإصابة بالعدوى الفيروسية، وإن الحركة المتكررة لهذه الحيوانات عند المشاركة في فعاليات الفروسية يمكن أن تساهم بشكل كبير في انتشار الفيروس بالإضافة إلى الاتصال بالحيوانات الأخرى في الأحداث الرياضية مما يزيد من خطر التعرض والانتشار (Diel et al., 2006; Ataseven et al., 2009)، كما أنه من الأخطاء الشائعة والمستمرة في القطعان إدخال حيوان إلى القطيع دون إجراء الحجر الصحي الوقائي متبوعاً باختبارات مصلية على القطيع بأكمله (Van Galen et al., 2015).

يمكن أن يفسر ارتفاع نسبة الإصابة بمرض الإجهاض الوبائي الخليي في خيول السباق مقارنة مع غيرها من الخيول نتيجة الإجهاد والتعب التي تتعرض له من المشاركة بالسباقات مما يؤدي إلى إضعاف المناعة وتنشيط الفيروس من الكمون، وكذلك الاختلاط مع الخيول السباق الأخرى وانتقال العدوى فيما بينها عندما لا تطبق الإجراءات الوقائية بشكل صحيح.

بالنسبة لعامل الخطورة (عمر الحيوان) فقد تبين بأن الخيول بعمر أكبر من 7 سنوات أكثر عرضة للإصابة بمرض الإجهاض الوبائي الخيلي مقارنة بالأعمار الأصغر سناً وهذه النتيجة تتوافق مع عدة دراسات (de Souza *et al.*, 2010; de Alencar-Araripe *et al.*, 2014;) (Pusterla *et al.*, 2012) فقد تم الإبلاغ عن حدوث نسبة أعلى من الإصابة بـ EHV1 بين الخيول في الأعمار بين 3 و 8 سنوات (Mekonnen *et al.*, 2017) بالإضافة إلى حدوث أعلى بين الحيوانات التي تتراوح أعمارهم بين 5 و 9 سنوات (Traub-Dargatz *et al.*, 2013).

كما أن عمر الحيوان هو عامل خطورة هام يساهم في زيادة حدوث عدوى الهربس الكامنة (de Souza *et al.*, 2010)، كما أن المصادر الأكثر شيوعاً لعدوى الهربس هي الحيوانات البالغة، حيث تطرح الفيروس في إفرازات الأنف بعد إعادة تنشيط العدوى الكامنة (Henninger *et al.*, 2007).

كما توافقت نتائجنا مع عدة دراسات أظهرت بأن الانتشار المصلي لـ EHV-1 يزداد بشكل ملحوظ مع تقدم العمر (Goehring *et al.*, 2006; Henninger *et al.*, 2007;) (Allen, 2008)، وتم دعم النتيجة التي مفادها أن الخيول الكبيرة في السن التي يزيد عمرها عن 5 سنوات كانت أكثر عرضة لخطر الإصابة بعدوى EHV-1 مقارنة بالحيوانات الصغيرة من قبل (Donald, 1998) الذي ذكر أن الانتشار المصلي لـ EHV-1 بين السلالات الأصلية في نيوزيلندا يزداد مع تقدم العمر من 29% بين الخيول الفتية إلى حوالي 70% بين الخيول البالغة في نيوزيلندا (Dunowska *et al.*, 2002).

من ناحية أخرى تم الحصول على الأدلة المصلية لعدوى EHV-1 خلال الشهر الأول بعد الولادة في الأمهات المولودة لأفراس محصنة (Dunowska *et al.*, 2002)، كما أن نسبة انتشار العدوى

بفيروس EHV-1 بين الأمهار الصغيرة كان أعلى منه في الأفراس أو الحيوانات المسنة (Dunowska *et al.*, 2015).

يمكن أن يفسر ارتفاع نسبة الإصابة مع التقدم بالعمر إلى الإجهاد الناجم عن الولادات والسباقات والتي تضعف المناعة ووجود العدوى الكامنة في الخيول البالغة.

بالنسبة لعامل الخطورة (الحالة الفيزيولوجية - الحمل) فقد تبين بأن الأفراس الحوامل أكثر عرضة للإصابة بمرض الإجهاد الوبائي الخيلي وهذه النتيجة تتوافق مع دراسات سابقة والتي أوضحت أن الحمل قد ثبت أنه يؤدي إلى كبت المناعة الفيزيولوجية في الأفراس مما يوفر بيئة مناسبة لفيروسات الهربس في الأفراس الحوامل (Noronha & Antczak, 2012) حيث أن عزل الأفراس الحامل عن جميع الخيول الأخرى في مكان التربية يعد كإجراء وقائي من الإجهاد أو الأمراض العصبية في الأفراس الحوامل (Allen *et al.*, 2004). كما تم اقتراح أن الأفراس الحوامل معرضة لإعادة تنشيط EHV-1، والذي قد يكون مرتبطاً بتنشيط المناعة الفيزيولوجي الذي يحدث في الأفراس أثناء الحمل (Noronha & Antczak, 2012).

لقد ثبت أن الأفراس هي الخزان الرئيسي لـ EHV-1 (Gilkerson *et al.*, 1997) حيث أنهم يخضعون لضغط كبير خلال فترة التناسل والقطام مما يؤدي إلى إعادة تنشيط العدوى الكامنة بشكل متكرر (Lunn *et al.*, 2009).

5-3- مناقشة التقييم الاقتصادي للمرض:

فيما يتعلق بالتقييم الاقتصادي للمرض وتأثيره على معدلات الإنجاب و حدوث حالات الإجهاض لدى الأفراس الحوامل ونفوق الأمهات بعد الولادة فإنه على الرغم من معرفة أن العديد من العوامل يمكن أن تتداخل مع خصوبة الإناث، بما في ذلك التسبب في تفشي حالات الإجهاض وحالات النفوق للأمهات فلم يتم ملاحظة خسائر فعالة طويلة المدى في الأداء الإيجابي للأفراس التي يتم إجهاضها أو نفوق أمهاتها بسبب عدوى الهريس. ويمكن للأفراس عادة أن تتجرب مهراً سليماً وقابلاً للحياة في المواسم التي تلي حالات الإجهاض والنفوق، حيث توافقت نتائجنا مع دراسة أجريت في إيطاليا والتي تم فيها تشخيص 67 حالة إجهاض و 14 حالة نفوق في الفترة المحيطة بالولادة بسبب عدوى الهريس، ولم يلاحظ أي خلل وظيفي دائم في المشيمة لدى تلك الأفراس (Schulman *et al.*, 2013).

إن الخسائر الاقتصادية الناجمة عن المرض كبيرة والتي تتجلى في إجهاض الأفراس الحوامل أو نفوق أمهاتها بعد ولادتها بأيام، وبالتالي لابد من اتخاذ التدابير الوقائية والصحية للحد من هذه الخسائر قدر الإمكان وتحقيق الاستفادة المرجوة من تربية الخيول.

5-4- مناقشة تقييم فعالية اللقاحات:

سجلت دراستنا الحالية فعالية للقاحات المستخدمة لبعض رؤوس الخيل في مزارع التربية حيث بلغت قيمة فعالية اللقاح 15% وهذه النسبة تعد منخفضة حيث أن فعالية اللقاح يجب ألا تقل عن 70%، وهذه النتيجة لم تتوافق مع دراسة سابقة حيث تم إجهاض فرسين فقط (67/2) بنسبة 2.98% مرة أخرى في المواسم اللاحقة، ومع ذلك تم تحصينهم جميعاً بانتظام ضد عدوى الهريس وبالتالي تسليط الضوء على أهمية ممارسة التحصين المنتظم (Marenzoni *et al.*, 2012).

ولذلك يوصى بإجراء المزيد من الدراسات في السياقات الإنجابية والاقتصادية من أجل تحليل أفضل للميول المحتملة للفيروس إلى أنسجة الرحم وعواقبها على الإنجاب.

ولأن هذا المرض يعتبر من الأمراض التي تسبب أكبر ضرر لمزارع الخيول فإن الوقاية منه ومكافحته أمر ضروري، وإن القدرة على تحديد الكمون تضمن بقاءها في المضيف بالإضافة إلى الانتشار الآمن بين المضيفين المعرضين للإصابة في القطيع (Grinde, 2013)، ويجب ملاحظة بعض العوامل وإعادة تقييمها سواء في الإدارة الصحية أو الإنجابية مع العلم أن العديد من العوامل المتعلقة بالمضيف مثل العمر والحالة البدنية والحالة المناعية قد تكون مرتبطة أيضاً (Ma et al., 2013).

ويبقى التحصين هو الطريقة الأكثر فعالية لمنع العدوى في المضيفين المعرضين للإصابة، وفي إن هذه الممارسة الوقائية قادرة على الحد من انتشار المرض عبر الطريق البلعومي الأنفي أثناء تفشي المرض (Breathnach et al., 2001; Goehring et al., 2017).

إن تفشي المرض يتزامن مع انقطاع التحصين السنوي الروتيني للأفراس ضد EHV-1/4، كما أن تحصين الأفراس في مواسم التكاثر السابقة يؤدي إلى ظهور مناعة وقائية تقلل من احتمالية الإجهاض. وإن حدوث عاصفة الإجهاض في الموسم الأول في حال لم يتم تحصين الأفراس ضد EHV-1 يؤكد حقيقة أن مدة المناعة بعد التحصين EHV-1 يُعتقد أنها قصيرة (Kydd et al., 2006)، كما يسلط الضوء على أهمية إدراج التحصين كجزء من برنامج صحة القطيع لأنه يحد من شدة المرض السريري وكذلك مدة وكمية طرح فيروسات الهريس EHV-1 (Goehring et al., 2010). ومع ذلك فإن فعالية اللقاحات المتاحة تختلف فيما بينها ولا يمنع أي منها إحداث عدوى EHV-1 النشطة أو الكمون (Bresgen et al., 2012).

يمكن أن تحدث عمليات الإجهاض على الرغم من التحصين (Bresgen *et al.*, 2012; van Maanen *et al.*, 2000)، ومن ثم لا ينبغي النظر إلى التحصين كبديل لممارسات الإدارة الجيدة بما في ذلك التدابير المناسبة لمكافحة العدوى.

وعند تقييم فعالية اللقاحات في دراسة أجراها الباحثون (El Brini *et al.*, 2021) في المغرب فقد تبين أن نسبة الانتشار المصلي لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي في مجموعة الخيول الملقحة كان 21.1% فقط (242/51) بغض النظر عن الوقت منذ التحصين الأول أو تكراره.

في دراسة أجراها الباحثون (Yasunaga *et al.*, 1998; 2000) أبلغ عن عدم وجود فرق في معيار الأضداد باستخدام ELISA مقارنة مع اختبار تثبيط المتممة الذي كشف عن زيادة كبيرة في معيار الأضداد بعد التحصينات العضلية أو الأنفية المتكررة بلقاح EHV-1.

في المقابل ذكرت دراسة كراب وآخرون (Crabb *et al.*, 1995) أن اختبار ELISA الخاص بنوع فيروسات الهربس كان حساساً بدرجة كافية لاكتشاف استجابة الجسم المضاد الخاص بـ IgG بعد التحصين بلقاح EHV-1/4 المعطل.

واقترح الباحثون (Attili *et al.*, 2020) أن إعطاء اللقاح في الحيوانات التي لديها معيار مرتفع من الأضداد بسبب العدوى أو التحصين السابق يمكن أن يؤدي إلى انخفاض في معيار الأضداد بسبب التفاعل بين الأضداد واللقاح.

هناك علاقة عكسية بين وقت التحصين ومعيار الأضداد فكلما قل عدد الأيام بين وقت التحصين وأخذ العينات انخفض تركيز الأضداد، حيث يبدأ معيار الأضداد في الانخفاض بعد 3 إلى 6 أشهر من التحصين (Wagner *et al.*, 2015)، وبالتالي قد يحتاج برنامج التحصين المعتمد في سورية إلى إعادة تقييم من أجل دمج المزيد من التحصين المنتظم لحماية أفضل.



الفصل السادس

Chapter Six

الاستنتاجات

Conclusions

6- الاستنتاجات Conclusions:

من خلال نتائج الدراسة الحالية يمكننا التوصل إلى بعض النقاط التي يمكن تلخيصها على شكل استنتاجات محددة:

1- بلغت نسبة انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي الإجمالية 16.33% عند الخيول في سورية.

2- أظهرت الدراسة بأن أعلى نسبة انتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي كان في محافظة دمشق حيث بلغت نسبة الانتشار 27.5%.

3- بينت الدراسة بأن الخيول بأعمار من 7 إلى 10 سنوات لها أعلى نسبة انتشار لمرض الإجهاض الوبائي الخيلي وقدره 26.67%.

4- بينت الدراسة وجود ترافق بين حدوث مرض الإجهاض الوبائي الخيلي مع عدة عوامل خطورة وهي (أعمار الحيوانات - الحالة الفيزيولوجية - نوع العمل - وجود إجهاضات سابقة - المناخ - المنطقة الجغرافية).

5- بينت الدراسة من خلال وضع الخارطة الوبائية أن نسبة انتشار مرض الإجهاض الوبائي الخيلي كانت تزداد كلما اتجهنا نحو المناطق الجنوبية من سورية.

6- بينت الدراسة أن فعالية اللقاح المستخدم للوقاية من المرض كانت ضعيفة والتي بلغت 15%.



الفصل السابع

Chapter Seven

المقترحات والتوصيات

Suggestions and Recommendations

7- المقترحات والتوصيات Suggestions and Recommendations:

- 1- الحد من الاتصال بين الخيول عن طريق إبقاء الخيول التي تنتمي إلى المجموعة المعرضة للخطر منفصلة في مجموعات صغيرة وعزل الخيول الوافدة الجدد لفترة كافية بمقدار ثلاثة أسابيع.
- 2- استخدام التحصينات في الوقت المناسب لرفع مناعة الخيول والتخفيف من أعراض المرض وكمساعدة في السيطرة على المرض لتقليل طرح الفيروس من الخيول المصابة.
- 3- فصل الأفراس الحامل عن بقية الخيول الأخرى الموجودة في المبنى.
- 4- تقسيم الأفراس الحامل إلى مجموعات صغيرة حسب فترة الحمل.
- 5- الحد من الإجهاد وتجنب النقل لفترات طويلة وإعادة التوطين وسوء إدارة التغذية والإصابة بالطفيليات والتعرض للعوامل الجوية القاسية.
- 6- الإدارة السريرية المناسبة للحيوانات المصابة.



الفصل الثامن

Chapter Eight

المراجع

References

8- المراجع References:**8-1- المراجع العربية:**

- 1 . الطويل، حازم.، قلب اللوز، ع. ا.، عبد الكريم، زهير الأحمد، & محمد. (2011):
Serorevelation of antibodies of equine herpesvirus (EHV1/EHV4) in
.Syria. Assiut Veterinary Medical Journal, 57(130), 1-21

8-2- المراجع الأجنبية:**A**

1. Aguiar, D. M.; Cavalcante, G. T.; de Souza, M. D. C. C.; Lara, H.; Villalobos, E. M. C.; Cunha, E. M. S. & Gennari, S. M. (2008): Prevalência de anticorpos contra agentes virais e bacterianos em eqüídeos do Município de Monte Negro, Rondônia, Amazônia Ocidental Brasileira: Brazilian Western Amazon. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, 45(4), 269-276.
2. Ahmed, T. (2015): Abortion in horses. Retrieved from <https://www.msdivetmanual.com/reproductive-system/abortion-in-large-animals/abortion-in-horses>.
3. Ainsworth, D. M.; Cheetham, J. (2010): Equine herpesvirus types 1 and 4. In: Reed, S.M.; Bayly, W.M.; Sellon, D.C. Equine Internal Medicine, 3. Ed.; Saunders, 1485p.
4. Allen, G. (1986): Molecular epizootiology, pathogenesis, and prophylaxis of equine herpesvirus-1 infections. Prog Vet Microbiol Immunol, 2, 78-144.
5. Allen, G. P. (2002): Epidemic disease caused by Equine herpesvirus-1: recommendations for prevention and control. Equine Veterinary Education, 14 (3): 136-142.

6. Allen, G. P. (2008): Risk factors for development of neurologic disease after experimental exposure to equine herpesvirus-1 in horses. *American journal of veterinary research*, 69(12), 1595-1600.
7. Allen, G. P.; Kydd, J. H.; Slater, J. D. & Smith, K. C. (1999): Advances in understanding of the pathogenesis, epidemiology and immunological control of equine herpesvirus abortion. *Equine infectious diseases*, 129-146.
8. Allen, G. P.; Kydd, J. H.; Slater, J. D. & Smith, K. C. (2004): Equid herpesvirus 1 and equid herpesvirus 4 infections. *Infectious diseases of livestock*, 2, 829-859.
9. AL-Omar, Y. (2000): Epidemiological Methods to Estimate the Impact of Production Diseases on Dairy Farms .Ph.D. Thesis. Reading University, Veterinary Epidemiology and Economics Research Unit. England.
10. Altaweel, H.; Kahlb Alloz, A. K. & Alahmad, M. Z. (2014): Sero-comparative study of rhinopneumonitis (equine herpes serotypes 1/4) in some regions of north, middle and south of Syria. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 60(142), 1-6.
11. Amer, H. M.; Shaltout, A. K.; El-Sabagh, I. M.; El-Sanousi, A. A. & Shalaby, M. A. (2011): Prevalence of equine herpes viruses 1, 2 and 4 in Arabian horse population in Egypt. *African Journal of Microbiology Research*, 5(27), 4805-4811.
12. Ata, E. B.; Salama, A.; Zaghawa, A.; Ghazy, A. A.; Elsify, A.; Nayel, M. & Warda, S. (2020): Seroprevalence of equine herpes virus-1 in endemic area of Egypt with risk factors assessment. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 23(1).

13. Ataseven, V. S.; Dağalp, S. B.; Başaran, Z. & Keskin, S. (2010): Seroepidemiological studies of equine herpesviruses 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4) infections in working horses from the eastern Turkey. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 57(1), 39-42.
14. Ataseven, V. S.; Dağalp, S. B.; Güzel, M.; Başaran, Z.; Tan, M. T. & Geraghty, B. (2009): Prevalence of equine herpesvirus-1 and equine herpesvirus-4 infections in equidae species in Turkey as determined by ELISA and multiplex nested PCR. Research in veterinary science, 86(2), 339-344.
15. Attili, A. R.; Colognato, R.; Preziuso, S.; Moriconi, M.; Valentini, S.; Petrini, S. & Cuteri, V. (2020): Evaluation of three different vaccination protocols against EHV1/EHV4 infection in mares: Double blind, randomized clinical trial. Vaccines, 8(2), 268.
16. Aurich, C. (2011): Reproductive cycles of horses. Animal reproduction science, 124(3-4), 220-228.

B

17. Bailey, C. J. (1998): Wastage in the Australian Thoroughbred racing industry: Rural Indust Res Develop Corp.
18. Ball, B. (1993): Embryonic death in mares. Equine reproduction, 1, 517-531.
19. Ball, B. & Woods, G. (1987): Embryonic loss and early-pregnancy loss in the mare. Compend Contin Educ Pract Vet, 9(4), 459.
20. Bażanów, B. A.; Jackulak, N. A.; Frącka, A. B. & Staroniewicz, Z. M. (2014): Abortogenic viruses in horses. Equine Veterinary Education, 26(1), 48-55.
21. Bażanów, B.; Jackulak, N.; Florek, M. & Staroniewicz, Z. (2012): Equid herpesvirus-associated abortion in Poland between 1977-2010. Journal of Equine Veterinary Science, 32(11), 747-751.

22. Beck, S. L. & Cintra, A. G. (2011): Treinamento específico e/ou condicionamento físico. Beck, SL; Cintra, AG Manual de Gerenciamento Equestre.[SI]. Araucária, 107-147.
23. Breathnach, C. C.; Yeargan, M. R.; Sheoran, A. S. & Allen, G. P. (2001): The mucosal humoral immune response of the horse to infective challenge and vaccination with equine herpesvirus-1 antigens. *Equine veterinary journal*, 33(7), 651-657.
24. Bresgen, C.; Lämmer, M.; Wagner, B.; Osterrieder, N. & Damiani, A. M. (2012): Serological responses and clinical outcome after vaccination of mares and foals with equine herpesvirus type 1 and 4 (EHV-1 and EHV-4) vaccines. *Veterinary microbiology*, 160(1-2), 9-16.
25. Brosnahan, M. M.; Damiani, A.; Walle, G. V. D.; Perkins, G. A. & Osterrieder, N. (2009): Effect of siRNA on virus shedding, viremia, and clinical disease in experimental EHV-1 infection. *Proc. AAEP.*; 55: 180-180.
26. Brum, M. C. S. & Weiblein, R. (2012): Detecção, identificação e quantificação de vírus. In: FLORES, E. F. *Virologia Veterinária*, Cap. 3, p. 59-86. Ed. UFSM.
27. Bryans, J. & Allen, G. (1986): Control of abortigenic herpesviral infections. *Curr Therap Theriogenol*, 2, 711-714.
28. Buczynski, K.A., Kim, S.K., O'Callaghan, D.J. (1999): Characterization of the transactivation domain of the equine herpesvirus type 1 immediate-early protein. *Virus Res.* 65, 131-140.

C

29. Cameron, A. (1999): Survey ToolBox. A Practical Manual and Software Package for Active Surveillance of Livestock Diseases in Developing Countries. Australian Centre for International Agricultural Research (ACIAR)., Australia.
30. Canada, N.; Meireles, C. S.; Rocha, A.; Correia da Costa, J. M.; Erickson, M. W. & Dubey, J. P. (2002): Isolation of viable *Toxoplasma gondii* from naturally infected aborted bovine fetuses. *Journal of Parasitology*, 88(6), 1247-1248.
31. Carr, E.; Schott, H. & Pusterla, N. (2011): Absence of equid herpesvirus-1 reactivation and viremia in hospitalized critically ill horses. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(5), 1190-1193.
32. Carrigan, M.; Cosgrove, P.; Kirkland, P. & SABINE, M. (1991): An outbreak of equid herpesvirus abortion in New South Wales. *Equine veterinary journal*, 23(2), 108-110.
33. Carvalho, R. F. (2005): Caracterização genômica de isolados brasileiros do herpesvirus equino do tipo 1 (Doctoral dissertation.
34. Carvalho, R.; Passos, L. M. F.; Gouvea, A. M. G.; Resende, M.; Martins, A. S. & Franco, G. C. (2000): Use of an ELISA system for detection of equine herpesvirus 1 (EHV-1) antibodies in non-symptomatic pregnant mares and neonatal foals. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 52(3), 200-207.
35. Cassidy, R. (2009): The horse, the Kyrgyz horse and the 'Kyrgyz horse'. *Anthropology today*, 25(1), 12-15.
36. Cizek, G. J. & Fitzgerald, S. M. (1999): Methods, plainly speaking: An introduction to logistic regression. *Measurement and evaluation in counseling and development*, 31(4), 223.

37. CNA. (2018): CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL. A equinocultura brasileira inserida no agronegócio, 2010. Disponível em: <<http://www.cna.org.br>>. Acesso em: 11.Mar.2018.
38. Crabb, B. S. & Studdert, M. J. (1995): Equine herpesviruses 4 (equine rhinopneumonitis virus) and 1 (equine abortion virus). *Advances in virus research*, 45, 153-190.
39. Crabb, B. S.; MacPherson, C. M.; Reubel, G. H.; Browning, G. F.; Studdert, M. J. & Drummer, H. E. (1995): A type-specific serological test to distinguish antibodies to equine herpesviruses 4 and 1. *Archives of virology*, 140, 245-258.
40. Cruz, F. (2015): Equine Herpesvirus type 1 as a casude of neurological signs. *VISAVET Outreach Journal*.
41. Cunha, E. M. S.; Ferrari, C. D. L.; Lara, M. D. C. & Silva, L. D. (2002): Presença de anticorpos contra o herpesvírus eqüino 1 (HVE-1) em eqüinos do noroeste do Estado de São Paulo. *Arquivos do Instituto Biológico*, 69(1), 1-5.
42. Cunha, E. M. S.; Villalobos, E. M. C.; Nassar, A. F. C.; Lara, M. C. C. S. H.; Peres, N. F.; Palazzo, J. P. C.; Silva, A.; Stefano, E. & Pino, F. A. (2009): Prevalência de anticorpos contra agentes virais em equídeos no sul do estado de São Paulo. *Arquivos do Instituto Biológico*, 76(2), 165-171.

D

43. Damiani, A. M.; de Vries, M.; Reimers, G.; Winkler, S. & Osterrieder, N. (2014): A severe equine herpesvirus type 1 (EHV-1) abortion outbreak caused by a neuropathogenic strain at a breeding farm in northern Germany. *Veterinary microbiology*, 172(3-4), 555-562.

44. Davison, A. J. (2010): Herpesvirus systematics. *Veterinary microbiology*, 143(1), 52-69.
45. Davison, A. J.; Eberle, R.; Ehlers, B.; Hayward, G. S.; McGeoch, D. J.; Minson, A. C.; Pellett, P. E.; Roizman, B.; Studdert, M. J. & Thiry, E. (2009): The order herpesvirales. *Arch Virol*, 154(1), 171-177.
46. de Alencar-Araripe, M. G.; de Souza Collares, D. C. B.; Campelo, C. C.; Júnior, A. S.; Costa, M.; Dias, A. V. & Nunes-Pinheiro, D. C. S. (2014): Evidências sorológicas de EHV-1/EHV-4 em cavalos de vaquejada no estado do Ceará, Brasil. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, 8(2), 203-217.
47. de Souza, M. D. C. C.; Lara, H.; Torelli, C. S.; Cunha, E. M. S.; Villalobos, E. M. C.; Cunha, M. S. & Mori, E. (2010): Inquérito sorológico da infecção por herpesvírus equino no Estado de Minas Gerais. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 47(5), 352-356.
48. Del Piero, F. & Wilkins, P. A. (2001): Pulmonary vasculotropic EHV-1 infection in equids. *Veterinary pathology*, 38(4), 474.
49. Diaz, K. A. F. (2013): Ocorrência de anticorpos contra o herpesvírus equino e vírus da arterite equina em tropas do estado do Rio de Janeiro. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Veterinária. p73.
50. Diaz, K. A. F.; Hübner, S. D. O.; Vargas, G.; Fischer, G.; Lilenbaum, W. & Lima, M. D. (2015): Ocorrência de anticorpos contra o herpesvírus equino e vírus da arterite equina em rebanhos equinos do estado do Rio de Janeiro. *Ciência Animal Brasileira*, 16, 410-418.

51. Diel, D. G.; Almeida, S. R. D.; Weiblen, R.; Frandoloso, R.; Anziliero, D.; Kreutz, L. C. & Flores, E. F. (2006): Prevalência de anticorpos contra os vírus da influenza, da arterite viral e herpesvírus em eqüinos do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Ciência Rural*, 36, 1467-1473.
52. Dimock, W. W. & Edwards, P. R. (1933): Is there a filterable virus of abortion in mares. *Kentucky Agricultural Experiment Station Bulletin*, 333(Suppl.), 297-301.
53. do Prado, C. O. (2011): Padronização de uma Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) para detecção do herpesvírus equino tipo 1 em tecidos incluídos em parafina.
54. Donald, J. J. (1998): Epidemiology and diagnosis of Equid herpesviruses 1 and 4 in horses in New Zealand: a thesis presented in partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy at Massey University (Doctoral dissertation, Massey University):
55. Donaldson, M. T. (2003): Equine Herpesvirus. In *Current therapy in equine medicine* (pp. 38-42). WB Saunders.
56. Dunowska, M. (2014): A review of equid herpesvirus 1 for the veterinary practitioner. Part A: clinical presentation, diagnosis and treatment. *New Zealand veterinary journal*, 62(4), 171-178.
57. Dunowska, M.; Gopakumar, G.; Perrott, M. R.; Kendall, A. T.; Waropastrakul, S.; Hartley, C. A. & Carslake, H. B. (2015): Virological and serological investigation of Equid herpesvirus 1 infection in New Zealand. *Veterinary microbiology*, 176(3-4), 219-228.
58. Dunowska, M.; Wilks, C. R.; Studdert, M. J. & Meers, J. (2002): Viruses associated with outbreaks of equine respiratory disease in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 50(4), 132-139.

E

59. Edington, N.; Bridges, C. G. & Patel, J. R. (1986): Endothelial cell infection and thrombosis in paralysis caused by equid herpesvirus-1: equine stroke. *Archives of virology*, 90, 111-124.
60. Edington, N.; Smyth, B. & Griffiths, L. (1991): The role of endothelial cell infection in the endometrium, placenta and foetus of equid herpesvirus 1 (EHV-1) abortions. *Journal of comparative pathology*, 104(4), 379-387.
61. El Brini, Z.; Fassi Fihri, O.; Paillot, R.; Lotfi, C.; Amraoui, F.; El Ouadi, H. & Piro, M. (2021): Seroprevalence of equine herpesvirus 1 (EHV-1) and equine herpesvirus 4 (EHV-4) in the Northern Moroccan horse populations. *Animals*, 11(10), 2851.
62. Evira (Evira 2012a): Virusarteriitti (Equine Viral Arteritis, EVA): <http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elainten+terveys+ja+elaintaudit/elaintaudit/hevoset/virusarteriitti>, haettu 14.12.2014, päivitetty 16.4.2012.

F

63. Foote, C. E.; Raidal, S. L.; Pecenpetelovska, G.; Wellington, J. E. & Whalley, J. M. (2006): Inoculation of mares and very young foals with EHV-1 glycoproteins D and B reduces virus shedding following respiratory challenge with EHV-1. *Veterinary immunology and immunopathology*, 111(1-2), 97-108.
64. Frampton, A. R.; Smith, P. M.; Zhang, Y.; Grafton, W. D.; Matsumura, T.; Osterrieder, N. & O'Callaghan, D. J. (2004): Meningoencephalitis in mice infected with an equine herpesvirus 1 strain KyA recombinant expressing glycoprotein I and glycoprotein E. *Virus Genes*, 29, 9-17.

65. Franco, A. C. (2012): Herpesviridae. In: FLORES, E. F. *Virologia Veterinária*, 433-477.
66. Fukushi, H.; Tomita, T.; Taniguchi, A.; Ochiai, Y.; Kirisawa, R.; Matsumura, T. & Hirai, K. (1997): Gazelle herpesvirus 1: a new neurotropic herpesvirus immunologically related to equine herpesvirus 1. *Virology*, 227(1), 34-44.

G

67. Galosi, C. M.; Roza, M. V.; Oliva, G. A.; Pecoraro, M. R.; Echeverria, M. G.; Corva, S. & Etcheverrigaray, M. E. (2001): A polymerase chain reaction for detection of equine herpesvirus-1 in routine diagnostic submissions of tissues from aborted foetuses. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 48(5), 341-346.
68. Gardiner, D. W.; Lunn, D. P.; Goehring, L. S.; Chiang, Y. W.; Cook, C.; Osterrieder, N. & Hussey, G. S. (2012): Strain impact on equine herpesvirus type 1 (EHV-1) abortion models: viral loads in fetal and placental tissues and foals. *Vaccine*, 30(46), 6564-6572.
69. Gerst, S.; Borchers, K.; Gower, S. M. & Smith, K. C. (2003): Detection of EHV-1 and EHV-4 in placental sections of naturally occurring EHV-1-and EHV-4-related abortions in the UK: use of the placenta in diagnosis. *Equine veterinary journal*, 35(5), 430-433.
70. Giles, R. C.; Donahue, J. M.; Hong, C. B.; Tuttle, P. A.; Petrites-Murphy, M. B.; Poonacha, K. B. & Swerczek, T. W. (1993): Causes of abortion, stillbirth, and perinatal death in horses: 3,527 cases (1986–1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(8), 1170-1175.

71. Gilkerson, J. R.; Love, D. N. & Whalley, J. M. (1997): Serological evidence of equine herpesvirus 1 (EHV-1) infection in Thoroughbred foals 30–120 days of age. *Australian Equine Veterinarian*, 15(3),128-134.
72. Gilkerson, J. R.; Whalley, J. M.; Drummer, H. E.; Studdert, M. J. & Love, D. (1999): Epidemiological studies of equine herpesvirus 1 (EHV-1) in Thoroughbred foals: a review of studies conducted in the Hunter Valley of New South Wales between 1995 and 1997. *Veterinary microbiology*, 68(1-2), 15-25.
73. Ginther, O. (1992): *Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects (2 ed.)*: Cross Plains, WI: Equiservice.
74. Goehring, L. S. & Lunn, D. P. (2008): “Equine herpesvirus myeloencephalopathy,” in *Current Therapy in Equine Medicine*, 6th Edn, eds N. E. Robinson, and K. Sprayberry, (St Louis, MO: Saunders), 77–181.
75. Goehring, L. S.; Brandes, K.; Ashton, L. V.; Wittenburg, L. A.; Olea-Popelka, F. J.; Lunn, D. P. & Soboll Hussey, G. (2017): Anti-inflammatory drugs decrease infection of brain endothelial cells with EHV-1 in vitro. *Equine Veterinary Journal*, 49(5), 629-636.
76. Goehring, L. S.; Hussey, G. S.; Ashton, L. V.; Schenkel, A. R. & Lunn, D. P. (2011): Infection of central nervous system endothelial cells by cell-associated EHV-1. *Veterinary microbiology*, 148(2-4), 389-395.
77. Goehring, L. S.; Landolt, G. A. & Morley, P. S. (2010): Detection and management of an outbreak of equine herpesvirus type 1 infection and associated neurological disease in a veterinary teaching hospital. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), 1176-1183.

78. Goehring, L. S.; van Winden, S. C.; Van Maanen, C. & van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M. M. S. (2006): Equine herpesvirus type 1-associated myeloencephalopathy in the Netherlands: a four-year retrospective study (1999–2003). *Journal of veterinary internal medicine*, 20(3), 601-607.
79. Greenwood, A. D.; Tsangaras, K.; Ho, S. Y.; Szentiks, C. A.; Nikolin, V. M.; Ma, G. & Osterrieder, N. (2012): A potentially fatal mix of herpes in zoos. *Current Biology*, 22(18), 1727-1731.
80. Grinde, B. (2013): Herpesviruses: latency and reactivation–viral strategies and host response. *Journal of oral microbiology*, 5(1), 22766.
81. Gür, S. & Yapici, O. (2008): Equine herpesvirus type 1 and 4 in individually reared horses in central and western Turkey. *Acta Veterinaria Brno*, 77(4), 609-613.

H

82. Haber, M.; Longini J. R, I. M. & Halloran, M. E. (1991): Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population. *International journal of epidemiology*, 20(1), 300-310.
83. Hartley, C. A.; Wilks, C. R.; Studdert, M. J. & Gilkerson, J. R. (2005): Comparison of antibody detection assays for the diagnosis of equine herpesvirus 1 and 4 infections in horses. *American journal of veterinary research*, 66(5), 921-928.
84. Hebia-Fellah, I.; Léauté, A.; Fiéni, F.; Zientara, S.; Imbert-Marcille, B. M.; Besse, B. & Bruyas, J. F. (2009): Evaluation of the presence of equine viral herpesvirus 1 (EHV-1) and equine viral herpesvirus 4 (EHV-4) DNA in stallion semen using polymerase chain reaction (PCR): *Theriogenology*, 71(9), 1381-1389.

85. Heinemann, M. N.; Cortez, A.; Souza, M. C. C.; Gotti, T.; Ferreira, F.; Homem, V. S. F.; Ferreira Neto, J. S.; Soares, R. M.; Sakamoto, S. M.; Cunha, E. M. S.; Richtzenhain, L. J. (2002): Soroprevalência da anemia infecciosa equina, da arterite viral dos equinos e do aborto viral equino no município de Uruará, PA, Brasil. *Brazilian Journal Veterinary Research and Animal Science*, 39 (1): 50-53.
86. Heldens, J. G.; Hannant, D.; Cullinane, A. A.; Prendergast, M. J.; Mumford, J. A.; Nelly, M. & van den Hoven, R. (2001): Clinical and virological evaluation of the efficacy of an inactivated EHV1 and EHV4 whole virus vaccine (Duvaxyn EHV1, 4): Vaccination/challenge experiments in foals and pregnant mares. *Vaccine*, 19(30), 4307-4317.
87. Henninger, R. W.; Reed, S. M.; Saville, W. J.; Allen, G. P.; Hass, G. F.; Kohn, C. W. & Sofaly, C. (2007): Outbreak of neurologic disease caused by equine herpesvirus-1 at a university equestrian center. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 157-165.
88. Heuser, R. R. (2009): A horse, a horse, my kingdom for a horse. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 74(2), 371-372.
89. Hmidouch, A.; Harrak, M. E.; Chakri, A.; Ouragh, L.; Lotfi, C. & Bakkali-Kassimi, L. (1997): Epidemiological study of equines rhinopneumonia in Morocco. *Rev. Élev. Méd. Vét. Pays Trop*, 50, 191-196.
90. Holyoak, G. R.; Balasuriya, U. B. R.; Broaddus, C. C. & Timoney, P. J. (2008): Equine viral arteritis: Current status and prevention. *Theriogenology*, 70(3), 403-414.

I

91. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2016): Disponível em: < <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/economicas/agricultura-e-pecuaria/9107-producao-da-pecuaria-municipal.html?&t=material-de-apoio>>. Acesso em: 21. Dez. 2017.
92. ICTV – Comitê Internacional de Taxonomia Viral. (2016): Disponível em: < <https://talk.ictvonline.org/files/master-species-lists/m/msl/6776>>. Acesso em: 17. Jan. 2018.

J

93. Jenkins, A. M., Skinner, D., & North, J. (2018). Postherpetic isotopic responses with 3 simultaneously occurring reactions following herpes zoster. *Cutis*, 101(3), 195-197.

K

94. Kavar, T. & Dovč, P. (2008): Domestication of the horse: Genetic relationships between domestic and wild horses. *Livestock Science*, 116(1-3), 1-14.
95. King, A. M.; Lefkowitz, E.; Adams, M. J. & Carstens, E. B. (Eds.). (2011): *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (Vol. 9). Elsevier.
96. Kirisawa, R.; Endo, A.; Iwai, H. & Kawakami, Y. (1993): Detection and identification of equine herpesvirus-1 and-4 by polymerase chain reaction. *Veterinary Microbiology*, 36(1-2), 57-67.
97. Knowles, D. P.; MacLachlan, N. J. & Dubovi E. J. *Herpesvirales*. Teoksessa. Fenner's *Veterinary Virology*. 4th edition. Elsevier 2011: 179-202.

98. Koppers-Lalic, D.; Reits, E. A.; Rensing, M. E.; Lipinska, A. D.; Abele, R.; Koch, J. & Wiertz, E. J. (2005): Varicelloviruses avoid T cell recognition by UL49. 5-mediated inactivation of the transporter associated with antigen processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(14), 5144-5149.
99. Kydd, J. H.; Townsend, H. G. & Hannant, D. (2006): The equine immune response to equine herpesvirus-1: the virus and its vaccines. *Veterinary immunology and immunopathology*, 111(1-2), 15-30.

L

100. Lacoste, V.; Lavergne, A.; de Thoisy, B.; Pouliquen, J. F. & Gessain, A. (2010): Genetic diversity and molecular evolution of human and non-human primate Gammaherpesvirinae. *Infection, Genetics and Evolution*, 10(1), 1-13.
101. Lang, A.; de Vries, M.; Feineis, S.; Müller, E.; Osterrieder, N. & Damiani, A. M. (2013): Development of a peptide ELISA for discrimination between serological responses to equine herpesvirus type 1 and 4. *Journal of virological methods*, 193(2), 667-673.
102. Lara, M. C. C. S. H.; Cunha, E. M. S.; Nassar, A. F. C.; Gregory, L.; Birgel, E. H. & Fernandes, W. R. (2003): Ocorrência do herpesvírus equino 1 (HVE-1) em cavalos criados no Estado de São Paulo, Brasil. *Ars Veterinária*, 19(3), 254-259.
103. Lea, S. (1997): *Multivariate Analysis II: Manifest Variables Analysis. Topic 4: Logistic Regression and Discriminant Analysis.* University of EXETER, Department of Psychology. Revised 11th March, 1997. Available at: www.exeter.ac.uk/~SEGLea/multivar2/diclogi.html.

104. Lunn, D. P.; Davis-Poynter, N.; Flaminio, M. J. B. F.; Horohov, D. W.; Osterrieder, K.; Pusterla, N. & Townsend, H. G. G. (2009): Equine herpesvirus-1 consensus statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), 450-461.

M

105. Ma, G.; Azab, W. & Osterrieder, N. (2013): Equine herpesviruses type 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4) masters of co-evolution and a constant threat to equids and beyond. *Veterinary microbiology*, 167(1-2), 123-134.
106. MacLachlan, N. J. & Dubovi, E. J. (2011a): *Fenner's Veterinary Virology*. 4th edition. Elsevier 2011: 75-100.
107. MacLachlan, N. J. & Dubovi, E. J. (2011b): *Fenner's Veterinary Virology*. 4th edition. Elsevier 2011: 101-123.
108. Manninger, R. & Csontos, J. (1941): Virusabortus der Stuten. *Dtsch Tierartztl Wschr*, 49, 105-11.
109. Marenzoni, M. L.; Lepri, E.; Proietti, P. C.; Bietta, A.; Coletti, M.; Timoney, P. J. & Passamonti, F. (2012): Causes of equine abortion, stillbirth and neonatal death in central Italy. *The Veterinary Record*, 170(10), 262.
110. Martin, S. W.; Meek, A. H. & Willeberg, P. (1987): *Veterinary epidemiology Principles and Methods* Iowa State University Press. Ames First Edition. 265pp.
111. Matsumura, T.; Sugiura, T.; Imagawa, H.; Fukunaga, Y. & Kamada, M. (1992): Epizootiological aspects of type 1 and type 4 equine herpesvirus infections among horse populations. *Journal of Veterinary Medical Science*, 54(2), 207-211.

112. Mayr. (2007): Medizinische Mikrobiologie, Infektions-und Seuchenlehre (8., überarbeitete Auflage): Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 149(9), 419-419.
113. McCullagh, P. and Nelder, J. A. (1983): Generalized Linear models. Chapman Hall, London, UK.
114. Mekonnen, A.; Eshetu, A. & Gizaw, D. (2017): Equine herpesvirus 1 and/or 4 in working equids: seroprevalence and risk factors in North Shewa Zone, Ethiopia. Ethiopian Veterinary Journal, 21(2), 28-39.
115. Menard, Scott (2002): Applied Logistic Regression Analysis (Quantitative Applications in the Social Sciences). 2nd Edition, Volume 106, Beverly Hills, CA: Sage.
116. Mendes, B. S. D. S. M. (2011): Caracterização e análise de alguns parâmetros produtivos e reprodutivos de um sistema extensivo de produção de poldros (Master's thesis, Universidade Tecnica de Lisboa (Portugal).
117. Minke, J.; Audonnet, J. C. & Fischer, L. (2004): Equine viral vaccines: the past, present and future. Veterinary research, 35(4), 425-443.
118. Moreira, N.; Krüger, E. R.; Warth, J. F. G.; Biesdorf, S. M.; Goularte, M. M. & Weiss, R. R. (1998): Aspectos etiológicos e epidemiológicos do aborto equino. Archives of Veterinary Science, 3(1), 25-30.
119. Moreira, N.; Weiss, R. R. & Krüger, E. R. (2000): Frequência de anticorpos neutralizantes contra o herpesvírus equino tipo 1. Scientia agraria, 1(1), 9-14.
120. Mori, C. M. C. (2012): Avaliação da etiopagenia da encefalite causada pelo herpesvírus equino tipo 1 utilizando um modelo murino de neuroinfecção.

121. Mumford, J. A. (1991): The epidemiology of equid herpesvirus abortion: a tantalising mystery.
122. Murphy, F. A.; Fauquet, C. M.; Bishop, D. H.; Ghabrial, S. A.; Jarvis, A. W.; Martelli, G. P. & Summers, M. D. (Eds.). (2012): Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses (Vol. 10). Springer Science & Business Media.
123. Murphy, F. A.; Gibbs, E. P. J.; Horzinek, M. C. & Studdert, M. J. (1999): Veterinary Virology. 3^a ed. EUA. Ed. Elsevier, 629p

N

124. Noronha, L. E. & Antczak, D. F. (2012): Modulation of T-cell Reactivity During Equine Pregnancy is Antigen Independent. American Journal of Reproductive Immunology, 68(2), 107-115.
125. Nugent, J.; Birch-Machin, I.; Smith, K. C.; Mumford, J. A.; Swann, Z.; Newton, J. R. & Davis-Poynter, N. (2006): Analysis of equid herpesvirus 1 strain variation reveals a point mutation of the DNA polymerase strongly associated with neuropathogenic versus nonneuropathogenic disease outbreaks. Journal of virology, 80(8), 4047-4060.

O

126. OIE. Office International des Epizooties (OIE). Terrestrial Manual chapter 2.5.9 (May 2017): Equine rhinopneumonitis infection with equid herpesvirus-1 and -4. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.05.09_EQUINE_R_HINO.pdf (12 December 2017; date last accessed).

127. OIE. World Organization For Animal Health. (2008): Equine rhinopneumonitis – Terrestrial Manual, Chapter 2.5.9. Disponível em:
<http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.05.09_EQUINE_RHINO.pdf>. Acesso em: 22. Dez. 2017.
128. Oladunni, F. S.; Horohov, D. W. & Chambers, T. M. (2019): EHV-1: A constant threat to the horse industry. *Frontiers in microbiology*, 10, 2668.
129. Osterrieder, N. & Van de Walle, G. R. (2010): Pathogenic potential of equine alphaherpesviruses: the importance of the mononuclear cell compartment in disease outcome. *Veterinary microbiology*, 143(1), 21-28.
130. Ostlund, E. N. (1993): The equine herpesvirus. In: Sellon, D.C. *The Veterinary Clinics of North America, Equine Practice*, W. B. Saunders Company, 1^a ed.
131. Ostlund, E. N. (1994): The equine herpesviruses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 9: 283-294.

P

132. Paillot, R.; Case, R.; Ross, J.; Newton, R. & Nugent, J. (2008): Equine herpes virus-1: virus, immunity and vaccines. *Open Vet. Sci. J*, 2(1), 268-291.
133. Patel, J. R. & Heldens, J. (2005): Equine herpesviruses 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4)—epidemiology, disease and immunoprophylaxis: a brief review. *The Veterinary Journal*, 170(1), 14-23.
134. Pfeiffer, D. U.; Robinson, T. P.; Stevenson, M.; Stevens, K. B.; Rogers, D. J. & Clements, A. C. (2008): *Spatial Analysis in Epidemiology*. Published in the United States, by Oxford University Press Inc New York.

135. Porter & Stephen, R. (1999): Viewing One-Year Retention as a Continuum: The Use of Dichotomous Logistic Regression, Ordered Logit and Multinomial Logit. Paper Presented at the Annual Meeting of the Association of Institutional Research. Seattle, WA.
136. Poston, Duley L. (2004): Sociological Research: Quantitative Methods (Lecture notes, Lecture 7). Spring.
137. Pourjafar, M.; Badiei, K.; Ansari-Lari, M.; Hajimohammadi, A.; Ghane, M. & Samimi, A. S. (2013): Risk factors for equine herpes virus EHV-1 and EHV-4 in horses. Online Journal of Veterinary Research, 17(2), 106-112.
138. Powell, D. (2008): Equine herpesvirus abortions. Equine Dis Quart, 2, 2.
139. Prickett, M. E. (1970): The pathology of disease caused by equine herpesvirus 1. In Proc. 2nd Int. Conf. Equine Infectious Diseases (pp. 24-33). Karger.
140. Pusterla, N.; Hussey, S. B.; Mapes, S.; Johnson, C.; Collier, J. R.; Hill, J. & Wilson, W. D. (2010): Molecular investigation of the viral kinetics of equine herpesvirus-1 in blood and nasal secretions of horses after corticosteroid-induced recrudescence of latent infection. Journal of veterinary internal medicine, 24(5), 1153-1157.
141. Pusterla, N.; Mapes, S.; Wademan, C.; White, A.; Estell, K. & Swain, E. (2012): Investigation of the role of mules as silent shedders of EHV-1 during an outbreak of EHV-1 myeloencephalopathy in California. The Veterinary record, 170(18), 465.
142. Pusterla, N.; Wilson, W. D.; Madigan, J. E. & Ferraro, G. L. (2009): Equine herpesvirus-1 myeloencephalopathy: a review of recent developments. The Veterinary Journal, 180(3), 279-289.

R

143. Reed, S. M. & Toribio, R. E. (2004): Equine herpesvirus 1 and 4. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 20(3), 631-642.
144. Roizman, B. & Baines, J. (1991): The diversity and unity of Herpesviridae. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 14(2), 63-79.
145. Ruíz Sáenz, J.; Góez, Y. & López Herrera, A. (2008): Detección de DNA de herpesvirus equino tipos 1 y 4 en mononucleares de sangre periférica y ganglio trigémino de equinos. Infección, latencia y una aproximación a la neuropatogénesis de la cepa circulante. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 21(3), 372-386.
146. Rybachuk, G. V. (2009): Antiviral chemotherapeutic agents against equine herpesvirus type 1: the mechanism of antiviral effects of porphyrin derivatives. Louisiana State University and Agricultural & Mechanical College.

S

147. Schulman, M. L.; Kass, P. H.; Becker, A. & Van der Merwe, B. (2013): A predictive model for reproductive performance following abortion in Thoroughbred mares. *Veterinary Record*, 172(2), 44-44.
148. Sellon, D. C. & Long, M. T. (Eds.). (2013): *Equine Infectious Diseases E-Book: Equine Infectious Diseases E-Book*. Elsevier Health Sciences.
149. Silva, A. A. D. (2014): Gestão sanitária do abortamento e mortalidade perinatal em equinos: *Leptospira* e *Herpesvírus* equino-1 como agentes causais.

150. Simard, J. C. (2004): Comparision of Commercial Enzeme-Linked Immunosorbent Assys and Agar Gel Immunodiffusion Tests for the Sero-Diagnosis of Equine Infectious Anemia. Candian Journal Veterinary Research, 68: 254-258.
151. Slater, J. (2007): Equine herpesvirus in Equine infectious disease. Section II. Saunders-Elsevier publisher ·Philadelphia ·pp. 134-153.
152. Slater, J. D.; Borchers, K.; Thackray, A. M. & Field, H. J. (1994): The trigeminal ganglion is a location for equine herpesvirus 1 latency and reactivation in the horse. Journal of General Virology, 75(8), 2007-2016.
153. Slater, J. D.; Lunn, D. P.; Horohov, D. W.; Antczak, D. F.; Babiuk, L.; Breathnach, C. & Wilson, W. D. (2006): Report of the equine herpesvirus-1 Havermeier Workshop, San Gimignano, Tuscany, June 2004. Veterinary immunology and immunopathology, 111(1-2), 3-13.
154. Smith, B. P. (2006): Medicina Interna de Grandes Animais. Ed. Manole, 3^a ed.
155. Smith, K. C. (1997): Herpesviral abortion in domestic animals. The Veterinary Journal, 153(3), 253-268.
156. Smith, K. C.; Blunden, A. S.; Whitwell, K. E.; Dunn, K. A. & Wales, A. D. (2003): A survey of equine abortion, stillbirth and neonatal death in the UK from 1988 to 1997. Equine veterinary journal, 35(5), 496-501.
157. Smith, K. C.; Mumford, J. A. & Lakhani, K. (1996): A comparison of equid herpesvirus-1 (EHV-1) vascular lesions in the early versus late pregnant equine uterus. Journal of comparative pathology, 114(3), 231-247.

158. Smith, K. C.; Whitwell, K. E.; Binns, M. M.; Dolby, C. A.; Hannant, D. & Mumford, J. A. (1992): Abortion of virologically negative foetuses following experimental challenge of pregnant pony mares with equid herpesvirus 1. *Equine Veterinary Journal*, 24(4), 256-259.
159. Smith, K. C.; Whitwell, K. E.; Blunden, A. S.; Bestbier, M. E.; Scase, T. J.; Geraghty, R. J. & Cardwell, J. M. (1994): Equine herpesvirus-1 abortion: atypical cases with lesions largely or wholly restricted to the placenta. *Equine veterinary journal*, 36(1), 79-82.
160. Snider, T. A. (2015): Reproductive disorders in horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 31(2), 389-405.
161. Soboll, G., Whalley, J.M., Koen, M.T., Allen, G.P., Fraser, D.G., Macklin, M.D., Swain, W.F., Lunn, D.P. (2003): Identification of equine herpesvirus-1 antigens recognized by cytotoxic T lymphocytes. *J. Gen. Virol.* 84, 2625–2634
162. Sprayberry, K. A. & Robinson, N. E. (2014): *Robinson's current therapy in equine medicine*. Ed. Elsevier Health Sciences, 7^a ed.
163. Stasiak, K.; Dunowska, M. & Rola, J. (2020): Outbreak of equid herpesvirus 1 abortions at the Arabian stud in Poland. *BMC veterinary research*, 16, 1-8.
164. Stasiak, K.; Dunowska, M.; Hills, S. F. & Rola, J. (2017): Genetic characterization of equid herpesvirus type 1 from cases of abortion in Poland. *Archives of virology*, 162, 2329-2335.
165. Statistix, (2016): *Analytical software, Manual Guide, Version 18.0*, New York, USA.

166. Studdert, M. J.; Hartley, C. A.; Dynon, K.; Sandy, J. R.; Slocombe, R. R.; Charles, J. A. & El-Hage, C. (2003): Outbreak of equine herpesvirus type 1 myeloencephalitis: new insights from virus identification by PCR and the application of an EHV-1-specific antibody detection ELISA. *Veterinary record*, 153(14), 417-423.
167. Studdert, M. J.; Studdert, V. P. & Wirth, H. J. (1981): Isolation of chlamydia psittaciform cats with conjunctivitis. *Australian veterinary journal*, 57(11), 515-517.
168. Szeredi, L.; Hotzel, H. & Sachse, K. (2005): High prevalence of chlamydial (*Chlamydia psittaci*) infection in fetal membranes of aborted equine fetuses. *Veterinary research communications*, 29, 37-49.

T

169. Tenter, A. M.; Heckeroth, A. R. & Weiss, L. M. (2001): Erratum to "Toxoplasma gondii: from animals to humans"[*Int. J. Parasitol.* 30 (2000) 1217–1258]. *International Journal for Parasitology*, 31(2), 217-220.
170. Thrusfield, M. (2007): *Veterinary Epidemiology*, 3rd edn, Wiley-Blackwell.
171. Timoney, J. (2004): The pathogenic equine streptococci. *Veterinary research*, 35(4), 397-409.
172. Timoney, J. F.; Kalimuthusamy, N.; Velineni, S.; Donahue, J. M.; Artiushin, S. C. & Fettingner, M. (2011): A unique genotype of *Leptospira interrogans* serovar Pomona type kennewicki is associated with equine abortion. *Veterinary microbiology*, 150(3-4), 349-353.

173. Traub-Dargatz, J. L.; Pelzel-McCluskey, A. M.; Creekmore, L. H.; Geiser-Novotny, S.; Kasari, T. R.; Wiedenheft, A. M. & Bjork, K. E. (2013): Case-control study of a multistate equine herpesvirus myeloencephalopathy outbreak. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(2), 339-346.

V

174. van der Meulen, K. M.; Favoreel, H. W.; Pensaert, M. B. & Nauwynck, H. J. (2006): Immune escape of equine herpesvirus 1 and other herpesviruses of veterinary importance. *Veterinary immunology and immunopathology*, 111(1-2), 31-40.
175. Van Galen, G.; Leblond, A.; Tritz, P.; Martinelle, L.; Pronost, S. & Saegerman, C. (2015): A retrospective study on equine herpesvirus type-1 associated myeloencephalopathy in France (2008–2011): *Veterinary microbiology*, 179(3-4), 304-309.
176. Van Maanen, C. (2002): Equine herpesvirus 1 and 4 infections: an update. *Veterinary Quarterly*, 24(2), 57-78.
177. Vargas, A. C. & Weiblen, R. (1991): Prevalência de anticorpos contra herpesvírus equino tipo 1 (HVE 1) em equinos de alguns municípios do Estado do Rio Grande do Sul. *A Hora Veterinária*, 10 (59): 5-8.
178. Varrasso, A.; Dynon, K.; Ficorilli, N.; Hartley, C. A.; Studdert, M. J. & Drummer, H. E. (2001): Identification of equine herpesviruses 1 and 4 by polymerase chain reaction. *Australian Veterinary Journal*, 79(8), 563-569.

W

179. Wagner, B.; Goodman, L. B.; Babasyan, S.; Freer, H.; Torsteinsdóttir, S.; Svansson, V. & Perkins, G. A. (2015): Antibody and cellular immune responses of naïve mares to repeated vaccination with an inactivated equine herpesvirus vaccine. *Vaccine*, 33(42), 5588-5597.
180. Weber, R.; Hospes, R. & Wehrend, A. (2018): Causes of abortion in horses-overview of the literature and own evaluations. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 46(1), 35-42.
181. Weiblen, R. (1998): Infecções por herpesvírus equinos. In: Riet-Corrêa, F.; Schild, A. L.; Méndez, M. C. *Doenças de Ruminantes e Equinos*. Editora Universitária.
182. Whitwell, K. (2011): Abortions and stillbirths: A pathologist's overview. *Equine reproduction*, 2, 2339-2349.
183. Wilson, D. E. & Reeder, D. M. (Eds.). (2005): *Mammal species of the world: a taxonomic and geographic reference (Vol. 1)*. JHU press.
184. Woldbeck, T. (1998): *A Primer on Logistic Regression*. Paper Presented at the Annual Meeting of the Southwest Educational Research Association. Houston, TX.
185. Wolfe, R. A. (2002): *Logistic Regression*. Unpublished Classic Lectures in Statistics. October 22.
186. Wolfsdorf, K.; Rodgerson, D. & Holder, R. (2005): How to manually reduce twins between 60 and 120 days gestation using cranio-cervical dislocation. Paper presented at the Proceedings of the 51st Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Seattle, Washington, USA, 3-7 December, 2005.

Y

187. Yasunaga, S.; Maeda, K.; Matsumura, T.; Kai, K.; Iwata, H. & Inoue, T. (1998): Diagnosis and sero-epizootiology of equine herpesvirus type 1 and type 4 infections in Japan using a type-specific ELISA. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60(10), 1133-1137.
188. Yasunaga, S.; Maeda, K.; Matsumura, T.; Kondo, T. & Kai, K. (2000): Application of a type-specific enzyme-linked immunosorbent assay for equine herpesvirus types 1 and 4 (EHV-1 and-4) to horse populations inoculated with inactivated EHV-1 vaccine. *Journal of Veterinary Medical Science*, 62(7), 687-691.
189. Yildirim, Y.; Yilmaz, V. & Kirmizigul, A. H. (2015): Equine herpes virus type 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4) infections in horses and donkeys in northeastern Turkey. *Iranian journal of veterinary research*, 16(4), 341.