

تعداد ۴ رأس خرگوش از یک مرکز کنترل دارو جهت تشخیص علت بیماری و مرگ و میر به بخش پاتولوژی مؤسسه رازی ارسال شدند. در کالبدگشایی و آزمایش هیستوپاتولوژی رسوب املاح کلسیم در احشاء، کلسیفیکاسیون قسمت میانی سرخرگها و کلسیفیکاسیون متاستاتیک در همه اندامهای بدن به خصوص در کلیه، ریه، آنورت و دستگاه گوارش مشاهده گردید. ضمن مرور و بررسی اتیولوژی کلسیفیکاسیون متاستاتیک و بررسی وضعیت نگهداری و تغذیه خرگوشها مشخص گردید این ضایعه پی‌آمد تجویز مکرر و طولانی بیش از دز معمولی داروی Gentamycin و ایجاد هیپریپاراتیروئیدیسم ثانویه وابسته به کلیه (Renal Secondary Hyperparathyroidism) انجام شده بود.

مروری بر اتیولوژی کلسیفیکاسیون متاستاتیک و گزارش یک مورد از ایجاد این ضایعه در اثر مصرف دز بالا و طولانی داروی Gentamycin در خرگوش

دکتر محمدرضا غلامی، دکتر پرویز اهورایی و دکتر عباس عزى - اعضاء هیات علمی مؤسسه رازی

مشاهده گردید که تعداد زیادی خرگوش در چند سالن جداگانه و با شرایط یکسان و جیره غذایی مشابه نگهداری می‌شوند اما خرگوشهای یک سالن به طور مرتب جهت تست دارویی تب‌زایی (Pyrogeny test) هر ۴۸ ساعت یک بار به ازای هر کیلو وزن حیوان ۱ سی‌سی داروی Gentamycin (۱۰ mg/ml) داخل وریدی به طور مرتب دریافت می‌داشتند و تا زمانی که حیوان زنده بود و تحمل دارو داشت مرتب تحت تزریق قرار می‌گرفت.

مسمومیت کلیوی با Gentamycin به علت مصرف فراوان این دارو در دامپزشکی معمول است.

مواد و روش کار

در مهر ماه ۱۳۷۱ از یک مرکز کنترل دارو تعداد ۴ رأس خرگوش جهت تشخیص علت مرگ به بخش پاتولوژی مؤسسه رازی ارجاع گردید. برای مطالعه علت مرگ از مرکز فوق بازدید به عمل آمد و

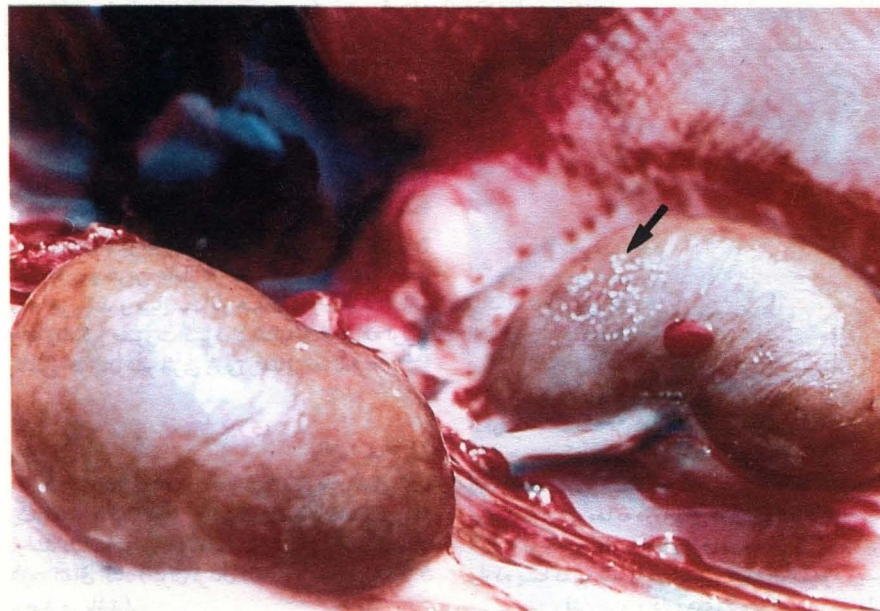
مقدمه

بعضی از داروها نفروتوکسیک هستند و هنگامی که با دز بالا و مکرر تزریق شوند سبب نکروز توبولهای کلیوی می‌شوند. آمینوگلیکوزیدها مثل Kanamycin, Neomycin, Gentamycin و Streptomycin از آنتی‌بیوتیکهای نفروتوکسیک به حساب می‌آیند و حیوانات مختلف حساسیت متفاوتی نسبت به مسمومیت کلیوی (نفروتوکسیسی) این دارو دارند که این حساسیت بستگی به اختلاف در حساسیت توبولهای کلیوی و نیمه عمر دارو در انواع حیوانات دارد (۲۷).

انواع آمینوگلیکوزیدها سبب تغییر در نقل و انتقال مواد در سلولهای توبولهای کلیوی می‌شوند. بدین ترتیب که سبب محدود کردن عمل سدیم - پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز (ATPase) شده و در نتیجه در داخل سلول یون H (هیدروژن) بالا رفته و یون K (پتاسیم) از سلول دفع می‌شود که این حالت تورم شدید سلول و میتوکندری و نکروز سلول را سبب می‌شود. مکانیسم دیگر بخصوص پی‌آمد مصرف Gentamycin سبب محدود نمودن فعالیت فسفولیپاز و تجمع فسفولیپید در داخل سلول می‌باشد. که ضایعات در سطح میکروسکوپ الکترونی با تغییر در لیزوزومها و تشکیل Cytosegrosomse و ایجاد نکروز سلول مشخص می‌گردد (۲۷).

مطالعات جدید بیانگر این نکته است که آنتی‌بیوتیکهای خانواده آمینوگلیکوزید بخصوص Gentamycin نفروتوکسیک بوده و سبب نارسایی حاد کلیه در انسان می‌شود. نارسایی حاد کلیه در اثر مصرف آمینوگلیکوزیدها در بیمارانی که در یک دوره از این دارو استفاده کردند به میزان ۲۰-۱۰٪ اتفاق می‌افتد (۱۲).

عکس ۱- سطح کلیه نامنظم، رنگ پریده و ذرات شفاف بلورهای املاح کلسیم در سطح



کلسیفیکاسیون در جدار میانی سرخرگها و در بافتهای پوششی بعضی نواحی اندامهای فوق دیده شد.

روده و معده

کلسیفیکاسیون در قسمتهای مختلف مخاط و بیشتر قسمت‌های زیر مخاطی و در جدار سرخرگها مشاهده گردید (عکس ۷ و ۸).

ریه‌ها

در مشاهده میکروسکوپی کلسیفیکاسیون در جدار بعضی آئولوها، جدار برونشولها و عروق مشاهده گردید. جدار برونشولها ضخیم شده و سلولهای جدار آن دچار استحاله شده و رسوب کلسیم در آن مشهود است، به طور کلی می‌توان گفت رسوب املاح کلسیم بخصوص در بافتهای نرم بدن و جدار سرخرگهای همه بدن بجز عروق نسج مغز مشاهده گردید.

استخوان

فک‌ها مختصر بزرگ شده بود، در هنگام برش فک خیلی نرم‌تر از استخوان معمولی بود. در مشاهده میکروسکوپی ضایعه استنودیسترونی فیبروزا (Osteodystrophy fibrosa) ایجاد شده و کاهش مواد معدنی استخوان مشهود و به جای آن بافت همبند جایگزین و آثار سیستم هوروسی باقی مانده بود.

بحث

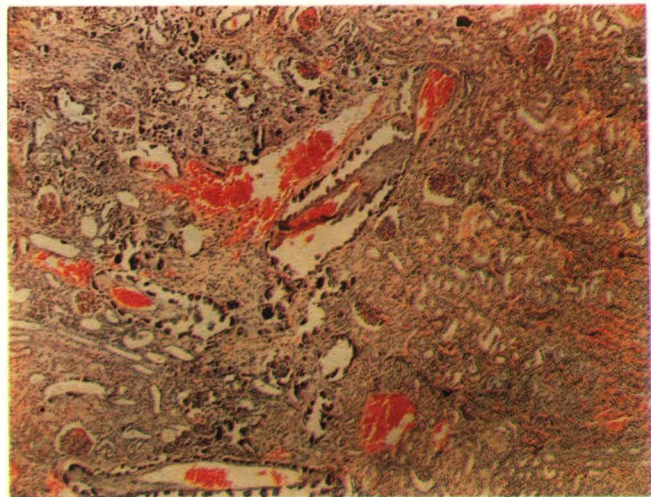
فیزیولوژی هورمون پاراتیروئید

رابطه نزدیکی با عوامل زیر دارد

۱- فیزیولوژی متابولیسم کلسیم و فسفر.

۲- اعمال ویتامین (D).

عکس ۲-
نکروز، فیبروز
و رسوب املاح
کلسیم در
بافت کلیه



ساختمان طبیعی و هماهنگی خود را از دست داده و کلاً دیواره آن ضخیم شده بود (عکس ۴ و ۵).

آنورت

سرخرگ آنورت کاملاً برجسته و سفت و خاصیت الاستیک نداشته و سطح خارجی و داخلی آن خشن و کمی سفید آهکی مانند و در مشاهده میکروسکوپی رسوب کلسیم به میزان زیادی در جدار آن مشهود بود (عکس ۶).

ضایعات عروقی اندامهای مختلف

در نمونه برداری اندامهای مختلف (پوست، عضلات، دستگاه گوارش، زبان) ضایعه

پس از گذشت مدت زمانی بسته به مقاومت حیوان به تدریج تعداد زیادی از خرگوشها تلف شدند و تنها ۴ رأس توسط مسئول مربوطه جهت تشخیص ارسال گردید. خرگوشهای بیمار به شدت لاغر و به سختی حرکت می‌کردند.

پس از کالبد گشایی خرگوشها، از همه اندامها و استخوان نمونه‌برداری و در فرمالین ۱۰٪ فیکسه گردید. نمونه‌های استخوان نیز در محلول اسید قرار گرفت. پس از آماده شدن، نمونه‌ها به قطر ۵ میکرون بریده و به روش هماتوکسیلین انوزین رنگ آمیزی گردیدند. آزمایش میکروب شناسی جهت جستجوی عامل باکتریایی منفی بود. ضایعات ماکروسکوپی و میکروسکوپی اندامهای مختلف به شرح زیر می‌باشد:

کلیه‌ها

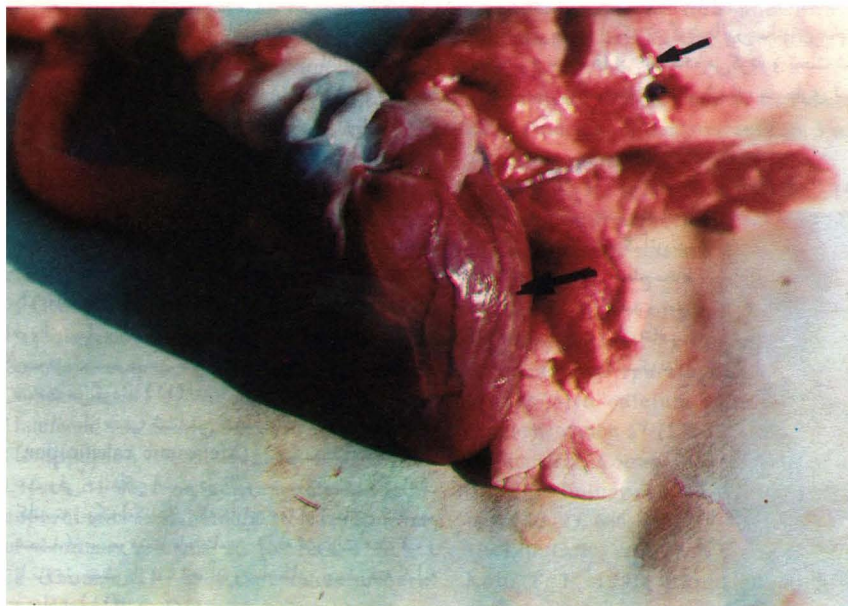
کلیه‌ها بزرگتر از اندازه طبیعی، به شدت رنگ‌پریده (سفید متمایل به خاکستری) و دارای سطح نامنظم و در ملاسمه سفت و خشن و در حالت پیشرفته حاوی ذرات آهکی در سطح می‌باشند.

در مشاهده میکروسکوپی نکروز وسیع توبولهای کلیوی همراه با جایگزین شدن بافت همبند و رسوب کلسیم که بیشتر در غشاء پایه اپیتلیوم توبولهای نکروزه و در جدار سرخرگهای کلیوی مشاهده گردید (عکس ۱ و ۲).

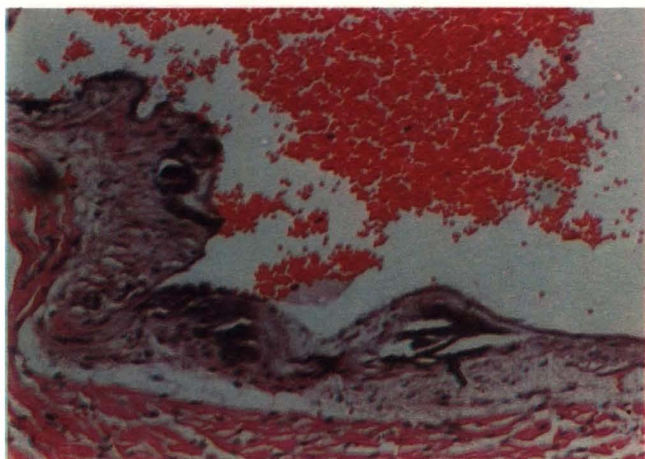
قلب

عروق عضله قلب به صورت لوله‌ای برجسته و برآمده از سطح قلب مشاهده می‌گردد (عکس ۳). همچنین در ۲ مورد ذرات ریز رسوب آهکی مانند در سطح خارجی آنورت و قلب مشاهده گردید.

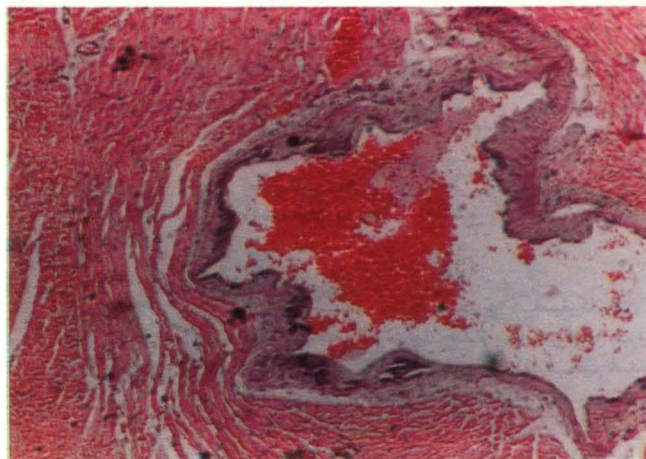
در مشاهده میکروسکوپی در برشهای تهیه شده از عضله قلب، کلسیفیکاسیون قسمت میانی همه سرخرگهای قلب و کلسیفیکاسیون اندوکارد و ابتدای آنورت مشاهده گردید. جدار عروق



عکس ۳- عروق سطح قلب برجسته (اسکلروز) و رسوب شفاف بلورهای املاح کلسیم در سطح و اطراف



عکس شماره ۵- مقطع عضله قلب، رسوب کلسیم در قسمت میانی با درشت‌نمایی بالاتر



عکس ۴- مقطع عضله قلب- اسکروز سرخرگها و رسوب کلسیم در قسمت میانی

خرگ‌گشای تحت تزریق Gentamycin ایجاد شده بود. بنابراین ضایعات مشروح فوق (کلسیفیکاسیون متاستاتیک) را می‌توان ناشی از نارسایی شدید و پیشرفته کلیه در اثر مسمومیت با Gentamycin نسبت داد.

کلسیفیکاسیون منتشر در بافت‌های نرم بدن (Calcinosis) در انواع مختلف حیوانات گزارش شد. در سال ۱۹۵۵ توسط Arnold و Finchman و در سال ۱۹۷۳ توسط Newman و همکاران در بزرگ‌گزارش شد. در سنگ کلسینوزیس اغلب در اثر مسمومیت با ویتامین D و همچنین در اثر نفریت مزمن گزارش گردید. در انسان نیز کلسیفیکاسیون متاستاتیک در اثر نارسایی مزمن کلیه و مسمومیت با ویتامین D گزارش گردیده است (۱۲).

عوامل نفروتوکسیک از جمله Gentamycin در صورت مصرف دراز مدت سبب نارسایی مزمن کلیه می‌گردد (۲۵). ۱۱ مورد کلسیفیکاسیون متاستاتیک در خرگوش در سال ۱۹۸۹ توسط Ngatia و همکاران گزارش گردید.

با دوز بالا و مدت طولانی مصرف Gentamycin نارسایی پیشرفته کلیه عارض شد و در خرگوش‌های مبتلا به نارسایی کلیه به علت عدم توانایی کلیه در دفع فسفات احتمالاً میزان آن در خون بیش از حد طبیعی بوده (هیپر فسفاتیسم) و در نتیجه میزان ذخیره کلسیم استخوان‌های بدن کاهش می‌یابد.

همچنین در نارسایی کلیه تولید فرم فعال ویتامین D (1,25. dihydroxy cholecalciferol) دچار اختلال شده و کاهش جذب کلسیم از روده را باعث می‌شود در این حالت هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه در اثر نارسایی کلیه (Renal secondary hyperparathyroidism) ایجاد شده و افزایش هورمون پاراتیروئید سبب فراخوانی (جذب مجدد) کلسیم از استخوان‌ها می‌شود که در حالت پیشرفته سبب رسوب املاح کلسیم بخصوص در اندام‌های نرم بدن و جدار عروق می‌شود (Metastatic calcification).

با توجه به اینکه خرگوش‌ها در سال‌های مختلف از یک نوع جیره غذایی استفاده می‌کرده و تحت شرایط یکسانی نگهداری می‌شدند، بیماری تنها در

۳- تشکیل استخوان و دندان. عمل جذب و دفع کلسیم و فسفر از استخوان‌ها و کلیه و روده تحت تأثیر هورمون پاراتیروئیدی می‌باشد. این نکته مسلم است که یک مکانیسم پس‌خور (Feed back mechanism) عمل جذب و برداشته شدن کلسیم را از استخوان‌ها تنظیم می‌کند. به طور کلی عمل تنظیم جذب و دفع کلسیم و فسفات از دستگاه گوارش و لوله‌های ادراری و تنظیم میزان این یونها در خون تحت تأثیر هورمون پاراتیروئید می‌باشد. اثر هورمون پاراتیروئید بر دفع فسفات از کلیه برعکس اثر آن بر روی کلسیم است.

کلسیفیکاسیون قسمت میانی شریان

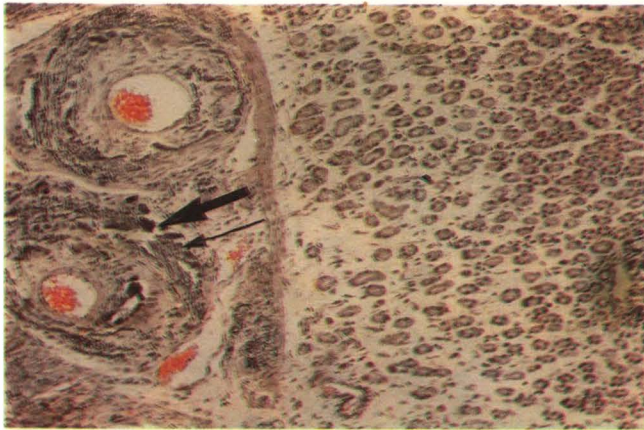
این ضایعه به فراوانی در حیوانات دیده می‌شود و ممکن است عروق مختلف بخصوص (Muscular Artery) را مبتلا نماید. امکان وقوع همزمان رسوب کلسیم در اندودکارد قلب (Endocardial mineralization) نیز وجود دارد. همچنین بالا بودن میزان کلسیم ممکن است سبب رسوب این ماده در بافت‌های نرم بدن شود (۳۶).

رسوب کلسیم در جدار سرخرگ‌ها در طب انسانی نیز در بعضی بیماری‌ها از جمله نارسایی مزمن کلیه و مسمومیت با ویتامین D تحت عنوان (Nonatheromatous forms of arteriosclerosis) یا (Monckeberg's sclerosis) نامیده می‌شود. در این فرم از بیماری سلول‌های عضلانی جدار استحاله شده و رسوب کلسیم در آن مشاهده می‌گردد و عروق سفت و سخت می‌گردند (۱۱).

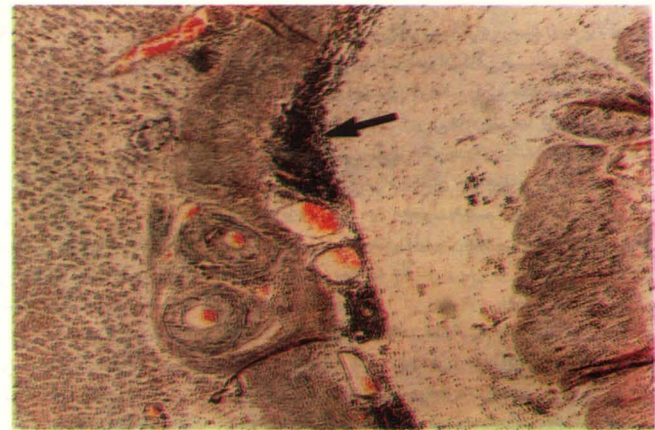
از نظر سبب شناسی کلسیفیکاسیون متاستاتیک (Metastatic calcification) و کلسیفیکاسیون عروقی ممکن است در اثر مسمومیت با گیاهان کلسینوزیک (گیاهانی که دارای مقدار زیادی کلسیم هستند)، مسمومیت با ویتامین D به صورت مصرف یا تزریق بیش از اندازه آن و نارسایی پیشرفته کلیه می‌باشد (۱۱). در خرگوش‌های مورد مطالعه به علت تزریق مکرر



عکس شماره ۶
سرخرگ آئورت،
سطح مخاط
سفید و خشن
ورگ خاصیت
الاستیک ندارد



عکس شماره ۸- مقطع معده با درشت‌نمایی بزرگتر رسوب در جدار سرخرگها



عکس شماره ۷- مقطع معده، رسوب املاح کلسیم در قسمت‌های مختلف مخصوص در قسمت زیر مخاط و در جدار رگ

college of agricultural national Taiwan university 30 (4) 47-57.

20- Meyer, O, and Blom, L. 1982, The influence of mineral and protein of the nephrocalcinosis potential for rats of semisynthetic diets SC nadergard, D laboratory animal 16 (3) 271 - 273.

21- Nakammra, T, Hiryu, K, Machida, N, iwata, T, Oikawa, M, Kaneko, M. 1992, Histological feature of the carotid artery trifurcation in throughbreds, American journal of veterinary research 53(3) 288 - 290.

22- Nelson, W. B, Kiaassen, J. K, 1985, Chronic renal failure with nephrocalcinosis in a badger (*Toxideataxus*). journal of Zoo animal medicine 16 (4) 127 - 129.

23- Ngatia, T. A, Mugera, G. M, Njiro, S. M, Kuria, J. K. N, Carles, A. B, 1989, Arteriosclerosis and related lesions in rabbit. Journal of comparative pathology 101 (3) 179 - 286.

24-Okawa, H, Dli, K, Fujita, T, Okanima, A; 1982, Pathology of experimental arteriosclerosis, arterial lesions of chronic phase in rats loaded with vitamin D2 and cholestrol 44 (2) 241 - 248.

25- Robbins, S, Cotran, R, Kumar, V, 1984, Pathologic basis of disease 3 rd. Ed. W. B Saunders company. philadelphia page 36.

26-Schmmacher, J. Wilson, R. C, Spano, J. S, Hammond, L. S, Mc Guire, J, Duran, S. H, Kempainen, R. J, Hughes, F. E, 1991, Effect of diet on gentamycin induced nephrotoxicosis in horse. American Journal of vererinary research. 25. (8) 1274. 1278.

27- Thomson, R; 1988, Special veterinary pathology. B. C. Decker Inc, Toronto pages (334, 116, 445, 439).

Urinary & glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamycin induced nephrotoxicity, American journal of veterinary research 46 (11) 2332 - 2335.

11- Gupta, P. P, Singh, S. P, 1989, Metastatic calcification in a Kangaroo. Indian veterinary journal 66 (9) 871.

12- Harrison's 1987, Principal of internal medicine, McGraw Hill, New York, 11th Ed, PP 1148, 1159 1-16.

13- Iwasaki, K, Okada, K, Ohshima, K. I, Numakunai, S, Kanematsu. 1987, Systemic metastatic calcification in a race horse with bone fracture [renal hyperparathyroidism]. Journal of the faculty of agriculture, Iwate university. 18 (3) 313 - 322.

14- Jones, T. C, Hunt, R. D.; 1983, Veterinary pathology, 5 ed, Lea and Febiger. philadelphia pages 1488, 1496, 1055, 1063. 1170.

15- Jubb, K. V. F, Kenedy, P. C, Palmer, N, 1985, Pathology of domestic animals. 3 rd, Ed Academic press, INC, Orlando.

16- Kaul, P. L. Prasad, M. C., 1988, Experimental arteriosclerosis in goats. Indian veterinary research institute Izatnagar (3) 383 - 385.

17- Kenzie, R. A, Gartner, R. J, W, Blaney B. J, Glanville, R. J., 1981, Control of nutritional secondary hyperparathyroidism in grazing horses with calcium plus phosphorus supplementation 57 (12) 554 - 557.

18- kumar, V, Cotran, R.S, Robbins, S., 1992, Basic pathology 5th. ed. W. B. Saunders. pages 22, 23, 666, 684, 277, 457.

19- Liu, C. K, WU, H. L, Wang, C. H, and Kou, T. F, 1990, Blood chemical and pathological changes in pigs treated with overdosed gentamycin. Memories of the

منابع مورد استفاده

1- Ahourai, P, Baharsefat, M, Amjadi, A and Akbarzadeh, J, 1976, Archive Razi Institute 28, 101-112.

2- Arnold R. M, and Finchman I. H. 1950; Cardiovascular and pulmonary calcification apparently associated with dietary imbalance in Jamaica. Journal of comparative pathology 60, 51-64.

3- Barten, S. L, 1982, Fatal metastatic mineralization in a red footed tortoise veterinary medicine and small animal clinician 77 (4) 571 - 572.

4- Bray . N. C, 1984, Nutritional secondary hyperparathyroidism in kitten. Feline practice 14 (4) 31 - 35.

5- Bundza, A, stevenson, O. A, 1987, Arteriosclerosis in seven cattle. Canadian Veterinary Journal 28 (1-2) 49 - 51.

6- Cho, I. S, Kim, T. J, yoon, H. J, 1986, Studies on gentamycin induced nephrotoxicity in rats. Korean Journal of Veterinary Research 26 (1) 125 - 138.

7- Delmar, R. F, Scott, A. B, Wayne, A. C, Carlotta, A. G, Robert, D. J, Jeanne, A. B, 1992, Effect of phosphorus / calcium restructured and phosphorus calcium replete %32 protein diets in dog with chronic renal failur.

8-Gialamas J, Hoger, H, Adamikes, D, 1983, Soft tissue calcification in guineapigs, Reitschrift für versuchstierkunde. 25 (4) 227 - 230.

9- Gilka, F, Sngden, E. A, 1984, Ectopic mineralization and nutritional hyperparathyroidism in boar. 48 (1) 102 - 107.

10-Greco, D. S, Turnwald, G. H, Adams, R, Gossett, K. A, Keatney, M, Casey, H, 1985.