

گزارش موارد هیپاتوآنسفالوپاتی ناشی از مسمومیت با آفلاتوکسین در یکی از گاو‌داریهای اطراف شیراز

تاریخچه

در اواخر شهریور ماه ۱۳۷۱، در گوساله‌های زیر ۶ ماه متعلق به یکی از گاو‌داریهای اطراف شیراز که جمعیت آن ۸۰۰ رأس گاو و گوساله هولشتاین بود، موارد مشکوک به مسمومیت با تظاهرات عصبی مشاهده شد. دامهای این گله شامل ۲۵۵ رأس ماده گاو شیری، ۹۵ رأس ماده گاو خشک، ۹۸ رأس گوساله نر پروراری بالای شش ماه، ۹۲ رأس تلیسه آبستن، ۵۲ رأس تلیسه غیر آبستن، ۱۱۲ رأس گوساله ماده زیر ۶ ماه و ۱۲۳ رأس گوساله نر زیر ۶ ماه بود.

جیره غذایی مورد استفاده در این واحد دامپروری شامل یونجه، سیلوی ذرت، کاه و کنسانتره بود که کنسانتره شامل جو (۵۵ درصد)، سیوس (۳۳ درصد)، کنجاله پنبه دانه (۱۱ درصد) و نمک (۱ درصد) بود. هر دسته از این دامها به صورت مجزا نگاهداری و به صورت زیر تغذیه می‌شدند:

۱- یونجه ۴ کیلو	۲- کاه ۴ کیلو	ماده گاوهای دوشا
۳- سیلو ۱۵ کیلو	۴- کنسانتره ۱۰ کیلو	
۱- یونجه ۲ کیلو	۲- سیلو ۲۰ کیلو	ماده گاوهای خشک و تلیسه‌های آبستن
۳- کنسانتره ۲ کیلو	۱- یونجه ۲ کیلو	تلیسه‌های غیرآبستن و گاوهای پروراری
۲- سیلو آزاد	۳- کنسانتره ۳ کیلو	
۱- تا یک ماهگی	از شیر مادر	گوساله‌ی نر و ماده
۲- از یک ماهگی تا سه ماهگی	شیر مادر	شیر خوار و علف خوار
۳- از چهار ماهگی تا شش ماهگی	یونجه	
۴- از هفت ماهگی تا یک سالگی	یونجه	

روند پیشرفت بیماری در گله به این صورت بود که ابتدا نشانه‌های بالینی بیماری در بین گوساله‌های نر ۳ تا ۶ ماه به صورت تک و تک مشاهده شد، سپس گوساله‌های ماده ۳ تا ۶ ماه نیز درگیر شدند و پس از گذشت حدود ۲ هفته مواردی از

بسیاری در گوساله‌های نر بالای ۶ ماه نیز مشاهده شد. به طور کلی در عرض سه هفته پس از شروع بیماری ۹ رأس گوساله نر و ماده بین سه تا شش ماه، ۱۵ رأس گوساله نر و ماده بالای شش ماه، ۳ رأس گاو شیری و یک رأس تلیسه مبتلا و تلف شدند.

نشانه‌های بالینی

نشانه‌های ابتدایی بیماری شامل بی‌بوست و متعاقب آن اسهال، کم‌اشتهایی، خشکی پوست و تغییر رنگ موهای بدن (از سیاه به قهوه‌ای) بدون تغییر درجه حرارت بدن بود. علی‌رغم درمان توسط داروهای ملین (زولاکس و پارافین)، آنتی‌بیوتیک، ویتامین AD3E و B_۱، گوساله‌ها و گاوهای بیمار نهایتاً با نشانه‌هایی شامل بی‌اختیاری در حرکت و چرخش بدور بهاریند، دندان‌گرچه، کوری، درد شکم، زور و پیچ (Tenismus) و در مواردی بیرون زدن راست روده و اسهال موکونیدی خون آلود تلف شدند و تنها در یک رأس تلیسه تشنج قبل از مرگ مشاهده شد.

بیماریهای دیگری که همزمان در گاو‌داری مشاهده شد کچلی، زگیل و پنومونی در میان گوساله‌ها، پنومونی و ورم پستان در گاوهای شیری و وقوع کاهش تولید شیر در گله بود.

یافته‌های پس از مرگ

در کالبدگشائی بیماران، گاستروانتریت، خیز شدید مخاط شیردان، خونریزی‌هایی از تیپ اکیموز در مری، پیش معده‌ها و شیردان، روده‌ها و رنگ پریدگی در کبد جلب توجه شد. در مشاهدات ریز بینی دژنرسانس چربی در داخل هیپاتوسیت‌ها، فیبروز کبد و در یک مورد کولانژوکار سینوما کبد تأیید شد.

آزمایش خون

از بیماران قبل از مرگ، خون همراه با هیپارین گرفته شد که در شمارش کلی گلبولهای سفید و تفریق آنها موارد غیر طبیعی مشاهده نشد. همزمان نیز خون بدون ضد انعقاد اخذ شد که آنزیمهای AST و ALP نیز اندازه‌گیری شد که در هیچ مورد میزان این آنزیمها از میزان طبیعی بالاتر نبود.

تشخیص

با توجه به نشانه‌های بالینی و کالبدگشائی و نتایج

آزمایشات، به وقوع مسمومیت که منجر به درگیری کبد و در نتیجه هیپاتوآنسفالوپاتی شده مورد شک قرار گرفت. بدنبال چنبنی ظنی تک تک مواد غذایی مورد استفاده با دقت بررسی شد. در سنگ نمک قطعات سیاهرنگی از ناخالصی مشاهده شد که با یافتن این قطعات در دستگاه گوارش دامهای تلف شده احتمال مسمومیت توسط این ناخالصی‌ها مطرح شد، لذا از سنگ نمک نمونه‌هایی جهت تجزیه و بررسی احتمالی وجود سرب و یا آرسنیک به آزمایشگاه فرستاده شد که نتیجه آن منفی بود.

همچنین همزمان از غذاهای مصرفی جهت کشت قارچ، نمونه‌هایی به آزمایشگاه ارسال گردید که از کنجاله پنبه قارچهای آسیرزیلویس و پنی‌سیلیوم جدا گردید. نمونه کنجاله پنبه جهت تعیین وجود آفلاتوکسین باردیگر به آزمایشگاه فرستاده شد که وجود ۵۰ ppm آفلاتوکسین G_۱ در نمونه ارسالی به اثبات رسید و وقوع مسمومیت با آفلاتوکسین تأیید شد. لازم به ذکر است که مدتی پس از بروز بیماری در این گاو‌داری بیماری مشابهی در یکی از گاو‌داریهای دیگر استان فارس نیز مشاهده شده که با حذف غذای آلوده به آفلاتوکسین در ابتدای واگیری، مشکل رفع گردید.

بحث

آفلاتوکسین‌ها از قوی‌ترین سموم قارچی هستند که سبب آلودگی بسیاری از انواع مواد غذایی از جمله ذرت، بادام زمینی، برنج، گندم، جو، پودر ماهی، سویا و کنجاله پنبه می‌گردند (۹ و ۱۱). بررسی و بحث مسمومیت با آفلاتوکسین از نقطه نظر بیماریزائی آن در انسان و دام و مسائل اقتصادی ناشی از آن، از اهمیت فراوانی برخوردار است، به ویژه آنکه سم مذکور به عنوان یکی از عوامل سرطان‌زا در انسان مطرح می‌باشد (۸). تاکنون بیش از ۱۲ نوع آفلاتوکسین شناخته شده است که اهمیت ۶ نوع آن به نامهای B_۱, B_۲, G_۱, G_۲, M_۱ و M_۲ در صنایع غذایی بیش از بقیه می‌باشد (۲). آفلاتوکسین B_۱ سمی‌ترین نوع در میان آفلاتوکسین‌ها است (۶).

حیوانات حساس به آفلاتوکسین عبارتند از: پرندگان، خرگوش، موش، گربه، خوک، سگ، ماهی قزل‌آلا، خوکچه‌هندی، میمون، گاو، گوسفند و اسب (۲). حساسیت گوساله از گاو و حساسیت گاو از گوسفند نسبت به این مسمومیت بیشتر است (۱۰).

مکانیزم‌های ایمنی سلولی اصلی شامل عمل لنفوسیت‌های نوع T و ازدیاد حساسیت تأخیری می‌تواند

- تقی تقی پوربازرگانی، دانشیار گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران
- مهرداد پورجعفر، متخصص بیماریهای درونی دامهای بزرگ
- محمدجواد پناهنده، متخصص بیماریهای درونی دامهای بزرگ
- فرهنگ ساسانی، استادیار بخش پاتولوژی گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

منابع مورد استفاده

- 1- Blood, D. C., and Radostits O.M. 1989. Veterinary Medicine, Seventh Edition. Bailliere-Tindall, London, PP: 1316-1317.
- 2- Booth, N. H., Mcdonold, L.E. 1982. Veterinary pharmacology and therapeutics. The Iowa State.
- 3- Debra, D.M., and Michelle, M. H., 1991, Hepatic encephalopathy, Compendium on continuing education for the practicing veterinarian, 13: 1153-1161.
- 4- Edds, G.T. 1979, In confrence on mycotoxins. Animal feeds and grains related to animal health, Spring fields, National technical information service, P:80.
- 5- Edds, G.T. 1976, Aflatoxin B₁ increases infectious disease losses in food animals. Proceeding of the annual meeting of the United States. Animal health association. 80: 434-441.
- 6- Goldblatt, L.A. 1969. Effects of heat on aflatoxins. Food Science and Technology. Academic Press. New York, P: 368.
- 7- Howard J.L. 1986, Carrent Veterinary Therapy W.B. Saunders Company, Philadelphia, PP: 363-367.
- 8- Isselbacher, K.J. and Raymod, D.A. 1983. Horrison's principles of internal medicine. McGraw Hill Book Company, New York. P: 753.
- 9- Purchase, I.F.H. 1974. Mycotoxins. Elsevier scientific pub. company. New York PP: 3-6.
- 10- Smith B.P. 1990. Large Animal Internal Medicine, First Edition, The C.V. Masby Company. Philadelphia PP: 837-844.
- 11- Wilcox R. 1977. Moldy grain and feedstuffs, Feed additive, Miller publishing Company, London P: 78.



با زنجیره کوتاه و فنلها می باشد. در اختلالات کبدی غلظت این مواد در خون افزایش می یابد و سبب مهار کردن پمپ سدیم - پتاسیم وابسته به ATP می شوند که به دنبال آن اختلال در پیام رسانی عصبی بوجود می آید. همچنین افزایش آمونیاک خون همراه با اختلال در تولید انرژی در سیستم عصبی مرکزی است. تغییر و اختلال در چرخه کربن، سبب کاهش ساخت آلفاکتوگلو تارات و افزایش تولید گلو تامین می شود (۳).
 ۳- پیدایش واسطه های عصبی کاذب متعاقب عدم تعادل آمینواسیدهای پلازما: در اختلالات کبدی غلظت آمینواسیدهای آروماتیک (فنیل آلانین، تیروزین و تریپتوفان) افزایش و غلظت آمینواسیدهای با زنجیره جانبی شاخه ای (والین، لوسین و ایزولوسین) کاهش می یابد. افزایش غلظت آمینواسیدهای آروماتیک همراه با افزایش غلظت گلو تامین در مغز منجر به ورود این آمینواسیدها به مغز از طریق روند انتقال معاوضه ای از سد خونی مغزی می گردد. با افزایش غلظت این آمینواسیدها در مغز، تولید واسطه های عصبی کاذب (اکتاپامین، فنیل اتانل آمین و سروتونین) افزایش یافته و منجر به کاهش انتقال پیامهای عصبی می شود (۳).
 ۴- تشدید فعالیت گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) که یک بازدارنده عصبی است در مغز حیوانات مبتلا به اختلالات کبدی (۳).

بوسیله آفلاتوکسین تحت تأثیر قرار گیرد. بنابراین آفلاتوکسینها به عنوان مختل کننده عمل سیستم ایمنی سبب کاهش مقاومت گوساله ها به انگل های کبدی، عفونت های کلتیری دایمی و عفونت های تنفسی و قارچی می شوند (۵). به نظر می رسد نکرور و تومورهای کبدی با باند شدن آفلاتوکسینها به ماکرومولکولهای حیاتی و اساسی داخل سلولی ارتباط داشته باشد. آفلاتوکسین B₁ با DNA هسته ای متصل شده و سنتز اسیدر یبونوکلئیک (RNA) و پس از آن آنزیمها را مهار می کند (۴). اختلال در انعقاد خون به دلیل نارسایی کبد ممکن است بوجود آید زیرا کبد مسئول ساختن فاکتورهای انعقادی (I, II, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII), فیبرینوژن، پروتئین C، آنتی ترومبین III، پلازمینوژن، آلفا II آنتی پلازمین، آلفا I آنتی تریسین و آلفا II ماکرو گلوبولین می باشد. نشانه های اختلال در انعقاد به صورت خونریزیهای پتشی و یا اکیموز، خونریزی پس از وارد آمدن ضربه یا خونریزیهای خود بخودی ظاهر می یابد (۳).
 به علت فیبروز کبد نشانه های هیپاتوآنسفالوپاتی بروز می کند که شامل کوری، بدون هدف راه رفتن، افتادن و عدم تعادل، خارش، دندان گرچه، اسهال، نیستاموس، بیرون زدن راست روده، زور پیچ و تشنج می باشد (۱۰).

پاتوژن هیپاتوآنسفالوپاتی تاکنون کاملاً شناخته نشده است اما فرضیه هایی را پیشنهاد نموده اند که به قرار زیر است (۳ و ۱۰):
 ۱- پائین بودن میزان گلوکز خون.
 ۲- ایجاد مسموم عصبی در دستگاه گوارش.
 این فرضیه یکی از قدیمی ترین و معتبرترین فرضیه ها در مورد پاتوژن آنسفالوپاتی کبدی می باشد. این سموم شامل آمونیاک، مرکاپتانها، اسیدهای چرب