

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



**دکتر بهروز نقیلی**

**استاد دانشکده پزشکی – دانشگاه علوم**

**پزشکی تبریز**

**مایکوتوکسیکوز اولیه و ثانویه**

**علایم بالینی، تشخیص، پیشگیری و درمان**

## اثرات مایکوتوکسین ها بر سیستم های مختلف بدن حیوانات در مایکوتوکسیکوز های حاد اولیه

| سیستم     | نوع مایکوتوکسین   | عوارض مایکوتوکسینی  |
|-----------|---|---|
| عروقی     | آفلاتوکسین، دی کومارین  | افزایش آسیب پذیری عروق، خونریزی های بافتی                                 |
| گوارشی    | آفلاتوکسین، سم T2-<br>اسپوری دسمین                              | اسهال، خونریزی روده ای، نکروز کبدی تحریک مخاط گوارشی، انسداد مجاری صفراوی |
| تولید مثل | زرانون، سم T-2  | ناباروری، طولانی شدن مرحله فحلی   |
| تنفسی     | 4 - ایپومنول  | آدنوماتوز ریوی  |
| عصبی      | مایکوتوکسین های<br>رعشه آور، ارگوتامین و<br>الکالونیدهای وابسته | لرزش های عضلانی، عدم تعادل و هماهنگی، جنون و اغما                         |
| جلدی      | اسپوری دسمین،<br>سموم ارگوت                                     | حساسیت در مقابل نور، کروزو از بین رفتن بخش های انتهایی بدن                |
| کلیوی     | اواخراتوکسین، سیتیرینین   | نفروز، اورمی  |

## مایکوتوکسیکوزهای مرتبط با بیماری‌های اولیه حاد در چهارپایان و طیور

| مایکوتوکسیکوز                            | گونه‌های حیوانی         | سندرم اولیه                                  |
|--|-------------------------|--|
| آفلاتوکسیکوز                             | طیور، خوک، گاو، سگ      | هپاتیت حاد، خونریزی و مرگ                    |
| ارگوتیسم                                 | گاو، گوسفند، مرغ و خروس | نکروز قانقاریایی، اختلالات عصبی و تولید مثلی |
| آگزمای صورت                              | گوسفند، گاو             | کلانژیوهپاتیت، حساسیت به نور                 |
| مسمومیت ناشی از ومی توکسین               | خوک                     | آنتریت، استفراغ                              |
| مسمومیت ناشی از سم T2-                   | خوک، گاو، طیور          | نکروز جلدی، گاستروانتریت                     |
| مسمومیت ناشی از دی استوکسی-سیرپنول       | خوک                     | نکروز مخاطات دستگاه گوارش، خونریزی           |
| لوکواسنفالومالاسی                        | اسب                     | اختلالات عصبی، عدم تعادل                     |
| مسمومیت ناشی از سم F2-                   | خوک                     | استروژنیسم                                   |
| مسمومیت ناشی از اوخراتوکسین              | خوک، بوقلمون            | نفروپاتی                                     |
| پاسپالوم استاگرز                         | گاو، گوسفند، اسب        | عدم تعادل                                    |
| مسمومیت ناشی از اسلا فرامین              | گاو، گوسفند             | ترشح بزاق، اسهال، افزایش ادرار               |
| مسمومیت ناشی از استاکی بوتریس            | اسب                     | نکروز جلدی، گاستروانتریت سرکوب سیستم خون ساز |
| مسمومیت ناشی از مایکوتوکسین های رعشه‌آور | گاو، گوسفند، سگ         | انقباض موضعی عضلات، عدم تعادل، خستگی مفرط    |



# واکنش آفلاتوکسین با DNA

به طور کلی ، اتصال آفلاتوکسین  $B_1$  به DNA در گونه‌های مختلف حیوانی و نیز در بافت‌های مختلف ، متأثر از عواملی نظیر فعالیت کمی و کیفی انواع ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P-450 است.

میزان تشکیل فرم اتصالی آفلاتوکسین با DNA ، در گونه‌های حیوانی و در بافت‌های مختلف متفاوت می‌باشد.

تمایز سلولی در بافت هدف در زمان در معرض قرار گرفتن موجود زنده با افزایش سرطان‌زایی آفلاتوکسین همراه است، زیرا منجر به تثبیت آسیب وارده به DNA پیش از ترمیم شدن آن می‌گردد.

# استریگماتوسیستین و کانسر

استریگماتوسیستین به دلیل نقش احتمالی در اتیولوژی سرطان کبد در آفریقا مورد توجه بسیاری از اپیدمیولوژیست‌ها قرار گرفته است.

مواردی از وقوع طبیعی این ترکیب در رابطه با پنیرهای آلوده به اسپرژیلوس ورسی کالر و سایر اغذیه انسانی و حیوانی گزارش گردیده است. حضور این ترکیب در اغذیه گاوهای شیری در آمریکا با عوارض بالینی نظیر اسهال خونی و مرگ و میر همراه بوده است.

استریگماتوسیستین در اغذیه حیوانی مخلوط و جو نیز یافت شده است.

# اواخراتوکسین A

قارچ‌های مولد اواخراتوکسین A اغلب در خاک و ضایعات کشاورزی حضور دارند و باعث آلودگی شدید بسیاری از محصولات کشاورزی انباری می‌شوند.

اواخراتوکسین A یک ترکیب نفروتوکسیک قوی به حساب می‌آید و عامل آسیب‌های کلیوی در حیوانات اهلی است.

این سمّ در بروز بیماری معروف به نفروپاتی اندمیک بالکان *Balkan endemic nephropathy* در انسان نقش مهمی دارد.

از کارافتادگی کلیه‌ها در افرادی که در مناطقی از رومانی، بلغارستان و یوگسلاوی در معرض غذای آلوده به اواخراتوکسین قرار گرفته‌اند را به این بیماری نسبت داده‌اند.

اواخراتوکسین B ندرتاً به عنوان یک آلوده کننده طبیعی مطرح می‌باشد. این ترکیب در غلظت 6/0 میلی گرم به ازای هرکیلوگرم وزن خشک در نان کپک زده به همراه اواخراتوکسین A یافت شده است و سمّیت کمتری نسبت به اواخراتوکسین A دارد.

اواخراتوکسین A را می‌توان با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک براساس ایجاد فلئورسانس را مجاورت اشعه ماوراء بنفش مورد شناسایی قرار داد.

# فوزاریوتوکسین

برخی از گونه‌های جنس قارچی فوزاریوم *Fusarium spp* قادرند متابولیت‌های سمّی مختلفی را تحت شرایط آزمایشگاهی و محیطی مناسب تولید کنند که عبارتند از:

1- ترایکوتسن‌ها *Trichothecenes*

2- زرالنون *Zearalenone*

3- مونیلی فورمین *Moniliformin*

4- بوتنولید *Butenolide*



# Alimentary toxic aleukia (ATA)

براساس مطالعات انجام گرفته بر روی بیماریهای آلوکیای سمی گوارشی ناشی از ترایکوتسن در انسان دوره بیماری در 4 مرحله مشخص گزارش شده است که عبارتند از :

مرحله اول: تحریک موضعی غشاهای مخاطی دهان که منجر به هیپرنیای مخاط دهان همراه با ضعف ، تب ، تهوع و اختلال در خواب می شود.

مرحله دوم: بروز تغییراتی نظیر لوکوپنی، گرانولوپنی و لنفوسیتوز پیشرونده در طی مرحله لوکوپنی .

مرحله سوم: ایجاد جوش های نقطه ای بر روی پوست تمامی بدن، التهاب حلق و تغییرات اولسراتیو حنجره همراه با خونریزی بینی، دهان، معده و مخاط روده (مرحله خونریزی).

مرحله چهارم: ظهور عفونت های ثانویه (مرحله بهبود یا نقاهت).

# سیتترینین - 1

سیتترینین معمولاً به عنوان یک مایکوتوکسین در ارتباط با بیماری برنج زرد "oo-hen-mai" Toxic yellowed rice در ژاپن مطرح است.

سیتترینین یک آلوده کننده طبیعی برنج در ژاپن، گندم، جو و جو دو سر در کانادا و جو و جو دو سر در دانمارک می باشد. در بسیاری از کشورها، این سم به عنوان آلوده کننده طبیعی غلات و گوجه فرنگی در حال فساد مطرح می باشد.

پنی سیلیوم سیتترینوم در هندوستان از روغن کنجد جداسازی شده و توانایی تولید سیتترینین آن نیز به اثبات رسیده است.

سیتترینین به عنوان مسبب بیماری کلیوی و مرگ در میان چهارپایان، طیور و انسان مطرح می باشد.

سیتترینین و قارچ های مولد آن به همراه 5 مایکوتوکسین دیگر در تعداد زیادی از نمونه های خوراک دامی در رومانی مورد شناسایی قرار گرفته اند.

سیتترینین عمدتاً همراه با اوخراتوکسین A در نمونه های طبیعی یافت می شود. این دو مایکوتوکسین به عنوان عامل نفروپایی خوک ها در دانمارک شناخته شده و از نظر ویژگی های ساختمانی و عملکردی به اختلال کلیوی کشنده انسانی، مشهور به نفروپاتی اندمیک بالکان شباهت دارد.

این بیماری در مناطقی از یوگسلاوی سابق، بلغارستان و رومانی شیوع بالایی دارد.

# مایکوتوکسین استروژنیک

ترکیبات استروژنیک گیاهی نظیر فورمونتین Formonetin ، جنیستئین Genistein و بیوکانین A ، Biochanin A به وسیله گیاهان تولید می‌شوند و دارای طیف وسیعی از اثرات استروژنیک در انسان و حیوانات هستند.

زرالنون Zearalenone یک مایکوتوکسین استروژنیک است که به وسیله گونه‌های مختلف جنس قارچی فوزاریوم بر روی محصولات نظیر جو، ذرت، جو دوسر، گندم و ذرت خوشه‌ای تولید می‌شود.

در خلال سال‌های 1927 تا 1971 (کشف زرالنون) گزارشات متعددی مبنی بر شیوع استروژنیسم Oestrogenism در خوک‌ها در ایالات متحده و استرالیا ارائه گردید.

این اختلال را در آن زمان به مصرف ذرت آلوده به قارچ نسبت دادند. در سال 1952، اختلالات مشابهی در حیوانات در ایرلند گزارش شد و در همان سال، محققین توانستند قارچ مولد زرالنون، یعنی فوزاریوم گرامیناروم، را از جو آلوده جداسازی کنند.

# زرالنون

قارچ‌های مولد زرنون جزو قارچ‌های انباری محسوب می‌شوند و در شرایط مناسب از نظر حرارت و رطوبت به خوبی بر روی محصولات انبار شده رشد می‌کنند.

زرالنون و سایر میکوتوکسین‌های تولید شده توسط گونه‌های فوزاریوم، به ویژه ترایکوتسن‌ها، جزو آلوده‌کننده‌های طبیعی غلات و خوراک دام تجارتي محسوب می‌شوند.

. مصرف اغذیه‌الوده به این سموم با وقوع موارد متعددی می‌شوند. مصرف اغذیه‌الوده به این سموم با وقوع موارد متعددی از فوزاریوتوکسیکوزیس در انسان و حیوانات همراه بوده است که عبارتند از :

1 آلوکایای سمی گوارشی (ATA) *Alimentary toxic aleukia*

1 پای فسکیو *Fescue foot*

2 سندرم نان مست *Inebriant bread syndrome*

3 مسمومیت کپکی سیب زمینی شیرین *Moldy sweet potato tixicosis*

مسمومیت غله پوسته شده (اکاکابی – بایو) *Scabby grain intoxication (Akakabi- bio)*

میزان وقوع سالیانه موارد مسمومیت با زرنون برحسب شرایط آب و هوایی محیط متغیر است. برای مثال ، ولوواژینیت *Vulvovaginitis* در خوک‌ها، که معمولاً با زرنون در ارتباط است ، اکثراً در فصول سرد و مرطوب رخ می‌دهد.

حضور مقادیر 200 و کمتر از 10 قسمت در میلیون (ppm) از زرنون به ترتیب در شرایط آب و هوای بارانی و خشک در نمونه‌های ذرت آلوده با جیبرلا را گزارش شده است.

# سایتوکالاسان‌ها

این مایکوتوکسین‌ها واجد اثرات بیولوژیک گوناگون بر روی سلول‌های حیوانی، باکتری‌ها، میکروارگانیسم‌های یوکاریوت Eukaryotic microorganisms و گیاهان هستند.

این ترکیبات قادر به مهار حرکت و تقسیم سیتوپلاسم Cytokinesis بوده و در مقادیر بالا، فرایند دفع هسته در فیبربلاست موشی سویه "Earle s" L در کشت سلول را القا می‌کنند.

سیتوکالازین‌ها ترکیبات مهارکننده تقسیم سیتوپلاسم بدون هر گونه تأثیری بر تقسیم هسته می‌باشند. سایر اثرات سایتوکالازین‌ها بر روی سلول‌های حیوانی و ساختمان‌های سلولی شامل تأثیر بر فرایندهایی نظیر فاگوسیتوز Phagocytosis و پینوسیتوز Pinocytosis در ماکروفاژها، تجمع پلاکت‌ها، تثبیت لخته خون، پاسخ‌های ایمنی لمفوئیدی، تشکیل میکروتوبول‌ها و میکروفیلان‌ها، مهاجرت سلول‌های اپیدرمی، تخمک‌گذاری در دوزیستان، انتقال پیام‌های عصبی، انقباض عضلات صاف، مهار حرکت سلول، مهار فرایندهای میتوز، تغییر خواص اتصال سطحی سلول و سرکوب سنتز و جذب ترکیبات غشایی می‌باشد.

سایتوکالازین B و در برخی موارد سایتوکالازین‌های A، D و E قادر به ایجاد تغییرات ساختمانی در سلول‌ها بوده، ایجاد سلول‌های چند هسته‌ای و دفع هسته در سلول‌ها را القا کرده و سیالیت غشاء سلولی را به شدت کاهش می‌دهند.

# مایکوتوکسین های رعشه آور

مایکوتوکسین های رعشه آور شناخته شده عمدتاً به وسیله گونه های مشخصی از جنس های قارچی اسپرژیلوس، پنی سیلیوم و کلاوی سپس تولید می شوند و منجر به بروز بیماری عصبی گیجی چراگاه Ryegrass staggers در دامها می گردد.

مایکوتوکسین های رعشه آور به استثنای تری ترم ها، وروکولوتوکسین وروکوزیدین واجد یک بخش اندول Indole moiety هستند که در برخی از آنها به فرم تغییر یافته حضور دارد.

این مایکوتوکسین ها به روش های مختلف طبقه بندی شده اند. در روش های اولیه، طبقه بندی براساس تعداد اتم های نیتروژن موجود در ساختمان ترکیب انجام گرفته و مایکوتوکسین های رعشه آور را در دو گروه اصلی قرار داده اند که عبارتند از:

1- ترکیباتی که در هر ملکول دارای یک اتم نیتروژن می باشند که شامل پنی ترم های A، B و C و پاکسی لین می باشد.

2- ترکیباتی که دارای دو یا چند اتم نیتروژن به ازای هر ملکول هستند. این گروه خود به دو دسته تقسیم می شوند.



# پاتولین

پاتولین اولین بار به عنوان يك آنتي بيوتيك واجدفعاليت شديد ضدباكتري هاي گرم مثبت و گرم منفي شامل مايكوباکتریوم توبرکولوزیس *Mycobacterium tuberculosis* توصیف گردید.

پاتولین دارای خواص ضد قارچی نیز می باشد و برای گیاهان و سلولهای حیوانی موش ، موش صحرائی ، جوجه و جنین جوجه سمی است.

میزان  $LD_{50}$  این سم در موش در تزریق زیر جلدی یا داخل صفاتی ، داخل رگی و تجویز خوراکی به ترتیب  $3/0$  ،  $5/0$  و  $7/0$  میلی گرم به ازای هر 20 گرم وزن بدن باعث تغییرات پاتولوژیکی نظیر خونریزی و التهاب بافت های کبد، طحال ، کلیه و بافت مغزی و تلف شدن موش های صحرائی در عرض 4 روز می شود.

پاتولین علاوه بر اثرات سمی بر روی بسیاری از تک یاخته ها، قارچ ها، پستانداران، گیاهان، ویروس ها و سلول های هلا، واجد خواص ضد میتوزی و سرطان زایی نیز میباشد.

تزریق زیر جلدی  $2/0$  میلی گرم از این ترکیب به صورت دوبار در هفته منجر به ایجاد تومورهای بد خیم در محل تزریق در موش صحرائی می گردد. ولی تجویز مقادیر غیر کشنده آن به صورت خوراکی فاقد هرگونه اثر سرطان زایی در موش و موش صحرائی است.

پاتولین سنتز ملکولهایی نظیر *DNA*، *RNA*، پروتئین و برخی آنزیم های واجد گروه سولفیدریل را مهار می کند اما ترکیبات حاصل از اتصال پاتولین با ملکول های واجد گروه سولفیدریل نظیر گلوکاتیون و سیستئین دارای اثرات سمی اندک و یا غیر سمی هستند و خواص جهش زایی نیز ندارند.

# جنبه‌های محیطی آلودگی به پاتولین

پاتولین به عنوان یک مایکوتوکسین آلوده کننده مواد غذایی شناخته شده است.

قارچ‌های مولد پاتولین نظیر پنی سیلیوم اکسپانزوم در فساد کپکی میوه‌ها دخیل می‌باشند و همیشه بررسی میوه‌های مختلف مستعد گندیدگی خود بخودی قهوه‌ای رنگ و فرآورده های آنها شامل سیب، گلابی، موز، آناناس، انگور، هلو و زردآلو از نظر وجود پاتولین اجتناب‌ناپذیر می‌باشد.

تولید پاتولین در آب میوه‌ها، کمپوت‌ها و سبزیجات در درجه حرارت 5 تا 25 درجه سانتی گراد صورت می‌گیرد. نتایج بررسی نمونه‌های آب سیب نشان داده است که 37 درصد نمونه‌های بررسی شده فاقد پاتولین بوده، 63 درصد باقی مانده به طور متوسط دارای 5/56 میکروگرم در لیتر از این ترکیب بودند و بالاترین میزان برابر 115 میکروگرم در لیتر گزارش گردید.

پس از گذشت 5 ماه از زمان نگه‌داری، میزان متوسط پاتولین در نمونه‌های بررسی شده از 84 به 5/17 میکروگرم در لیتر کاهش یافت. پاتولین از نمونه‌های نان و اغذیه آلوده به قارچ‌های مولد نیز جداسازی شده است.

گزارشات متعددی دال بر عدم حضور پاتولین در مواد غذایی نظیر پنیر و سوسیس خام وجود دارد که دلیل احتمالی آن تشکیل ترکیبات شیمیایی جدید غیر قابل تشخیص به دنبال واکنش سم با گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌های موجود در اغذیه مذکور می‌باشد.

# اسپوری دسمین‌ها

اسپوری دسمین‌های D، C و F فاقد پل دی سولفید و فاقد فعالیت بیولوژیک هستند.

اسپوری دسمین‌های واجد فعالیت بیولوژیک، نسبت فعالیت انواع مونو، دی، تری و تترا سولفیدی بر علیه باسیلوس سوبتیلیس وسلول‌های هلا به صورت 1 به 30 به 120 به 30 می‌باشد.

نتایج تحقیقات انجام گرفته نشان داده است که اسپوری دسمین قادر به تولید ضایعات کبدی مشابه ضایعات ناشی از گلیوتوکسین در مسمومیت‌های طبیعی و تجربی است. این ضایعات چند هفته پس از مصرف سم در خرگوش و گوسفند مشاهده شده است.

حیوانات مختلف، حساسیت متفاوتی در برابر این ترکیب از خود نشان می‌دهند و به نظر می‌رسد که اختلاف در میزان کارایی سیستم متابولیسم کبدی اسپوری دسمین یکی از فاکتورهای تعیین کننده حساسیت و یا مقاومت در گوسفند باشد.

# فومونیسین ها Fumonisin

این مایکوتوکسین ها عمدتاً در ذرت و برنج فراورده های آنها یافت می شوند و به وسیله گونه های مختلفی از جنس قارچی فوزاریوم تولید می شوند که در این میان انواع فوزاریوم مونیلی فرم، فوزاریوم پرولیفراتوم و فوزاریوم نیگامایی از اهمیت بیشتری برخوردارند.

کشف فومونیسین ها در سال 1988 به دنبال مرگ تعداد قابل توجهی اسب در اثر بیماری لوکوانسفالومالاسی اسبی ( Equine leukoencephalomalacia (ELEM) بر اثر آلودگی غذایی اسب های تلف شده به قارچ فوزاریوم مونیلی فرم صورت گرفت.

در تحقیقات، یکنوع مشتق دی استر از پروپان -1، 2، 3- تری کربوکسیلیک اسید دارای تشابه ساختمانی با اسفنگوزین Sphingosine از فاز آبی عصاره حاصل از مواد غذایی آلوده به دست آمد که فومونیسین B<sub>1</sub> نام گذاری شد.

متعاقباً فومونیسین های F2, F3, F4 از غذایی آلوده جداسازی شدند.

# فومونیسین ها Fumonisins

گسترده‌گی جهانی فرمونیسین‌ها در فراورده‌های ذرت و سمیت آنها در حیوانات، ضرورت بررسی و تعیین مقدار این ترکیبات را در ذرت و فراورده‌های آن در سطح جهان اجتناب ناپذیر ساخته است. براساس مطالعات انجام شده، فومونیسین‌ها تقریباً از تمامی نمونه‌های غذایی انسانی و حیوانی تهیه شده از ذرت و برنج و فراورده‌های آنها عموماً در مقادیر کمتر از 1 قسمت در میلیون جداسازی شده‌اند.

موارد وقوع مسمومیت ناشی از مصرف اغذیه آلوده به انواع فومونیسین در حیوانات اندک بوده و به صورت موردی گزارش شده است.

با اینکه سطوح بالایی از این گروه از متابولیت‌های قارچی در این اغذیه یافت شده است، تعریف روشنی در رابطه با سطوحی از سم که قادر به ایجاد سمیت باشند در دسترس نیست.

# اثرات بیولوژیک فومونیسین‌ها

فومونیسین‌ها در سال‌های اخیر به عنوان عامل بیماری‌هایی نظیر لوکوانسفالومالاسی اسبی و سندرم ادم ریوی در خوک مطرح گردیده‌اند.

قارچ اصلی مولد این ترکیبات، یعنی فوزاریوم مونیلی فرم، از سال‌های قبل شناخته شده بود؛ با این حال، تولید فومونیسین‌ها به وسیلهٔ آن تا سال‌های اخیر ناشناخته بود.

این قارچ همواره با ذرت و برنج آلوده و فراورده‌های آنها همراه می‌باشد و به عنوان یک عامل تهدید کننده سلامت انسان و حیوانات مطرح است.



# سرطان مری و فومونیسین‌ها - 1

بروز سرطان مری در انسان در مناطقی از آفریقای جنوبی و چین را به آلودگی شدید مواد غذایی به فومونیسین‌ها نسبت داده‌اند.

بررسی‌های انجام شده بر روی موش صحرائی مؤید اثرات سرطان‌زایی فومونیسین‌ها در بافت کبدی است.

مکانیسم بیوشیمیایی این عوارض مهار بیوستنز اسفنگوزین در سلول‌های کبدی موش صحرائی می‌باشد.

فومونیسین  $B_1$  احتمالاً تنها یک القا کننده ساده تومورهای کبدی است، زیرا کانون‌های مثبت گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز *glutamyl transpeptidase* و کانون‌های هیپاتوسلولار *Hepatocellular nodules* تنها به دنبال تیمار خوراکی طولانی مدت 1/0 درصد فومونیسین  $B_1$  در موش‌های صحرائی گزارش شده است.

# روبر اتوکسین ها

کبد عضوي است که به شدیدترین وجهي به وسیله روبر اتوکسین ها تحت تأثیر قرار می گیرد. در سال 1972 شواهدی بر تجمع رادیواکتیویته در کبد موش هایی که روبر اتوکسین نشاندار دریافت کرده بودند، ارائه شد.

در سال 1973 مشخص شد که روبر اتوکسین اثرات مهاری کمتری بر روی آنزیم های چرخه کربس در کبد موش در مقایسه با مغیز و بخش ایلئوم روده حیوان دارد و فاقد هرگونه اثر مهار آنزیمی بر روی کبد کبوتر می باشد.

تغییراتی که در سطح برخی پارامترهای سرمی به دنبال تجویز روبر اتوکسین B اتفاق می افتد عمدتاً ناشی از دژنره شدن سلول های کبد توسط این سم می باشد. ناقص الخلقه زایی و سقط جنین از اثرات روبر اتوکسین B در موش ها است.

روبر اتوکسین B قادر به ایجاد شکستگی و حتی تخریب کامل کروموزومی در سلول های هلا می باشد که منجر به تولید سلول های هلاي چند هسته ای می شود. مقادیر  $LC_{50}$  این ترکیب برای لاروارتمیاسالینا *Artemia salina* براساس دو گزارش مختلف ارائه شده در سال های به ترتیب برابر 42 و 3/239 میکروگرم در میلی لیتر تعیین شده است.

در اوایل دهه 1960 در انگلستان، غذای برزیلی حاوی بادام زمینی به هزاران بوقلمون داده شد که باعث کاهش اشتها، ضعف عمومی و نهایتاً مرگ گردید. از آنجایی که علت بیماری نامشخص بود، به نام "بیماری ناشناخته بوقلمون" Turkey Disease X معروف شد. طی بررسی‌هایی به عمل آمده مشخص گردید که غذای بوقلمونها آلوده به کپک اسپرژیلوس فلاووس بوده که سمی به نام آفلاتوکسین تولید میکند. در سال 1974 در هندوستان 397 نفر در اثر مصرف ذرت آلوده به آفلاتوکسین مسموم شدند که از این میان 106 نفر فوت کردند. علایم بیماری شامل بی‌اشتهایی، استفراغ، زردی شدید، آب آوردن شکم و خونریزی دستگاه گوارش بود. تعداد تلفات در مردان دو برابر زنان گزارش شد. پس از بررسی‌هایی به عمل آمده تخمین زده شد که بیماران به طور روزانه 2 تا 6 میلی‌گرم آفلاتوکسین برای چندین هفته مصرف نموده بودند.

در سال 1991 در مالزی در نتیجه مصرف ماکارونی آلوده به آفلاتوکسین، 40 نفر بیمار شده و 13 کودک فوت کردند. علایم بیماری استفراغ، اسهال، تب و دل درد بوده و کما پس از 8 ساعت بعد از مصرف غذا رخ داد. مرگ 2 تا 9 روز پس از بروز علایم بیماری به وقوع پیوست. پس از بررسی‌هایی به عمل آمده آفلاتوکسین به میزان زیاد در کبد، ریه، کلیه، قلب، مغزو طحال افراد فوت شده ردیابی شد. در سال 2004 در کنیای شرقی و مرکزی در اثر مصرف ذرت آلوده به آفلاتوکسین، 317 مورد مسمومیت و نارسایی حاد کبدی و 125 مورد مرگ رخ داد. انبارداری نامناسب ذرت تازه تحت شرایط گرم و مرطوب علت اصلی مسمومیت گزارش شد. طبق گزارش مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)، 3 انبار ذرت در آفلاتوکسین 103 ppb - 20 - 8 شده یافت شد

## انواع آفاتوکسیکوز:

بیماری آفاتوکسیکوز به دو صورت مزمن و حاد وجود دارد، ولی نوع شایع آن حالت مزمن بیماری است. نوع حاد آفاتوکسیکوز در اثر مصرف زیاد سم در یک زمان رخ میدهد که اغلب در آفریقا و آسیای جنوب شرقی به وقوع می پیوندد. علایم آن شامل تهوع، اسهال، دل درد، تب، بی اشتهایی، خواب آلودگی، کما و در نهایت مرگ بوده و میزان زیادی سم در کبد، کلیه، قلب، ریه، طحال و مغز یافت میشود. نوع مزمن آفاتوکسیکوز در اثر مصرف کم سم به دفعات مکرر رخ میدهد و علایم آن سرطان کبد، هپاتیت مزمن، زردی، هپاتومگالی، تورم کیسه صفرا، سیروز کبدی و کبد چرب میباشد. سرطان کبد در آفریقای مرکزی و قسمتهایی از آسیای جنوب شرقی احتمالاً با این بیماری مرتبط است. علاوه بر این آفاتوکسینها به علت واکنش با سلول های T و کاهش فعالیت ماکروفاژها، دارای خاصیت تضعیف کنندگی سیستم ایمنی در حیوانات و احتمالاً کودکان میباشد.

**نحوه بیماریزایی آفلاتوکسین:** عضو اصلی که مورد حمله آفلاتوکسین قرار میگیرد کبد است و اثر سم DNA در آن، صدمات بافتی و در نهایت سرطانزایی مییابد. این سموم پس از ورود به سلول کبدی، به میتوکندری متصل می شوند. در آنجا آفلاتوکسین با ایجاد جهش، خصوصاً جهش DNA هسته و نهایتاً DNA را تغییر میدهد. این تغییرات ژنتیکی منجر به اختلال در ساخت DNA نقطه‌های، پیام پروتئین مربوطه می شود.

در میتوکندری سلول کبدی توسط آنزیم اکسیداز متابولیزه ( CYP (P-در سیتوکروم B1 450 آفلاتوکسین . فعال آن است AFB1-2,3-Epoxyde (AFBO) یا AFB1-8,9-epoxyde شده و به فرم اپوکسید شکل که پروتئین را دارد. در DNA تبدیل می شود. فرم اپوکسید آفلاتوکسین قابلیت بسیار زیادی جهت اتصال به متصل شده و با تغییر آن - Gua در موقعیت 7 به گوانین موجود AFBO , p53 موجود در ژن 249 کدون باز دیگر باعث تخریب فرآیند همانند سازی و تولید مواد جهشزا و N- AFB1 , DNA به تیامین یا 7 در اثر هیدرولیز به ترکیبی به نام دی B1 سرطانزا می شود. علاوه بر این، فرم اپوکسید آفلاتوکسین تبدیل می شود که توان اتصال به پروتئین و ایجاد مسمومیت را دارد. دی dihydrodiol هیدرودیول دارد. (2-4،9،11،12). هیدرودیول در مقایسه با فرم اپوکسید سمیت کمتری

آفلاتوکسین ها در بسیاری از حیوانات عامل فعال سرطانزایی در کبد بوده و حتی با تزریق مقدار کمی از آن امکان بروز غده سرطانی وجود دارد. آفلاتوکسین B1 در حیوانات باعث کاهش سرعت رشد و کاهش جذب مواد غذایی شده و آنها را نسبت به بیماریهای ویروسی، باکتریایی، قارچی و انگلی مستعد می سازد. علاوه بر این قدرت زاد و ولد، تخمگذاری و شیردهی را کاهش داده و مسمومیت شدید کبدی به وجود می آورد. حیوانات نر و جوان نسبت به این سموم حساس تر بوده و این علائم در آنها شدیدتر می باشد. در حیوانات این سموم باعث بروز سرطان کبد، روده و کلیه می شوند. مقاومترین حیوانات نسبت به آفلاتوکسیکوز موش و خوکچه هندی می باشد، در حالی که اردک، میمون، خرگوش، ماهی قزل آلا و موش صحرائی نسبت به آن حساس هستند. بقای موجود زنده در برابر آفلاتوکسیکوز به سیستم سم زدایی کبد، ساختمان ژنتیکی، سن و فاکتورهای تغذیه ای آن بستگی دارد.



# تشخیص مایکوتوکسیکوز

معرفی یکی سم مشخص به عنوان عامل قطعی وقوع یک مایکوتوکسیکوز، کار بسیار دشواری است. با این حال، همواره سعی بر این بوده است که رابطه بین یک نوع مسمومیت با حضور مایکوتوکسین درجیره غذایی در سطح مزرعه مورد ارزیابی قرار گیرد. دلایل مختلفی که شناسایی صحیح و دقیق عامل مایکوتوکسیکوز را دشوار می‌سازد عبارتند از:

در اغلب موارد، مقدار مایکوتوکسین بسیار ناچیز بوده و اندازه‌گیری آن مشکل است و به علل مختلف، از جمله حضور سموم ناشناخته، امکان بررسی دقیق سمیت جیره غذایی وجود ندارد.

غذای آلوده غالباً تا زمان بروز مایکوتوکسیکوز مصرف شده است و یا اینکه در دسترس نیست.

تظاهرات بالینی میزبان و یا علائم بیماری در بسیاری از موارد نامشخص می‌باشد.

بعضاً دامپزشکان با علل مایکوتوکسیکوز آشنایی کافی ندارند.

پاسخ وابسته به دوز که از اصول مهم سم‌شناسی است، در تشخیص مایکوتوکسیکوزها کاربردی ندارد.

# تشخیص مایکوتوکسیکوز

در کلیه موارد وقوع مایکوتوکسیکوز، نکات مشترکی به شرح زیر وجود دارد که می‌توان به عنوان مبنای تشخیص مورد استفاده قرار داد:

- 1- بیماری بدون تردید با تغذیه در ارتباط است.
- 2- میکرونیسم‌های پاتوژن قابل توجه و با اهمیتی در مواد غذایی مشکوک حضور ندارند.
- 3- بیماری واگیردار و قابل انتقال نیست.
- 4- بیماری از نوع عفونی نیست
- 5- با قطع مصرف غذای آلوده، روند بهبودی حیوانات مبتلا آغاز می‌شود.
- 6- حداقل یک نوع از یک مایکوتوکسین شناخته شده در مقادیر قابل توجه از غذای حیوان جداسازی می‌شود.
- 7- ارتباط بین نوع مایکوتوکسین و علائم بیماری به وضوح مشاهده می‌شود.
- 8- تغذیه سایر حیوانات با جیره غذایی آلوده با ایجاد علائم مسمومیت در آنها همراه است.

## پیشگیری و کنترل آفاتوکسیکوز:

برخی مواد غذایی آلوده به آفاتوکسین تحت پرتو فرابنفش فلورسنت می شوند ولی از آنجایی که بعضی مواد غذایی مانند بادام زمینی در هر صورت، حتی بدون آلودگی به آفاتوکسین فلورسنت هستند، بنابراین این روش مناسبی جهت تشخیص آلودگی نمی باشد. بی سولفیت سدیم، مواد قلیایی (آمونیاک، سود) و اکسید کننده ها در غیرفعال نمودن آفاتوکسین ها مؤثر هستند. ترکیبات اکسید کننده مانند ازن و پراکسید هیدروژن باعث کاهش میزان آفاتوکسین در برخی مواد غذایی می شوند. در برخی کشورها مانند آمریکا و فرانسه از گاز آمونیاک تحت دما و فشار زیاد برای تخریب آفاتوکسین در غذای دام استفاده میشود. مواد غذایی خصوصاً غلات و خشکبار را باید در محیط سرد و خشک نگهداری نمود. انبارداری دانه ها در کمتر از 5 درجه سانتی گراد و اتمسفر 20 درصد اکسیژن، 60 درصد دی اکسید کربن و 20 درصد نیتروژن، احتمال تولید سم را کاهش می دهد. استفاده از مواد ضد قارچ مانند اسید سوربیک، سوربات پتاسیم و اسید پرو پیونیک نیز از رشد آسپرژیلوس جلوگیری می کند. در روغن حاصل از دانه های روغنی، معمولاً با تصفیه روغن سم خارج میگردد، در کشورهایی که از روغن های تصفیه نشده استفاده می شود، احتمال خطر مسمومیت با آفاتوکسین وجود دارد. مطالعات نشان داده است رژیم غذایی سرشار از پروتئین مقاومت در برابر مسمومیت با آفاتوکسین را در برخی حیوانات افزایش میدهد. افزودن آنتی اکسیدان Butylated Hydroxy Toluene BHT به غذای ماکیان با مکانیسمی ناشناخته آنها را در برابر عوارض آفاتوکسیکوز محافظت میکند. این احتمال وجود دارد که BHT مانع فعالیت CYP شده و یا از تبدیل B1 به فرم فعال آن پیشگیری میکند.

# انتخاب روش‌های مناسب برای تخریب انواع آفاتوکسین در محیط‌ها و شرایط مختلف

| محیط                       | آفاتوکسین‌های مورد نظر  | روش تخریب  | کارایی (کاهش سم)                              |
|----------------------------|-------------------------|--|---|
| بلغور بادام زمینی          | $B_1$                   | مجاورت با گاز آمونیاک بی‌آب (10 تا 30 گرم در کیلوگرم) در دما و فشار بالا در 30 تا 60 دقیقه                           | 97 درصد                                       |
| بلغور بادام زمینی          | $G_2, B_1, B_2$         | تأثیر توأم فرمالدئید و هیدروکسید کلسیم در دمای 116 درجه سانتی‌گراد و رطوبت 20 درصد                                   | کاهش سطح سم به کمتر از 20 میکروگرم در کیلوگرم |
| بلغور پنبه دانه            | انواع آفاتوکسین         | مجاورت با آمونیاک 4 درصد بمدت 65 دقیقه در حضور رطوبت   | 98 درصد                                       |
| ذرت                        | $B_1$ و $B_2$           | مجاورت با آمونیاک 4 درصد در دمای 11- تا 16 درجه سانتی‌گراد بمدت 179 روز  | بیش از 96 درصد                                |
| بلغور دانه‌های روغنی       | $B_1$ و $G_2$           | مجاورت با هیدروکسید کلسیم با قطر متوسط ذرات برابر 50 میکرون در دمای 80 درجه سانتی‌گراد بمدت 10 دقیقه                 | 100 درصد                                      |
| روغن خام بادام زمینی و ذرت | $B_1$                   | مجاورت با هیدروکسید سدیم   | غلظت نهایی قابل تعیین نبود                    |
| محلولها (ترکیبات محلول)    | $B_1, B_2, G_1$ و $G_2$ | مجاورت با یکی از عوامل :-<br>هیپوکلریت سدیم 8/6 مولار، پرمنگنات سدیم 63/0 مولار، کربنات سدیم 34/0 مولار              | تخریب کامل                                    |
| صفحات TLC                  | -                       | مجاورت با: سود، هیپوکلریت سدیم، پرمنگنات پتاسیم، فنل کلرو هیدرو کینون، رورسینول، تیو سولفات سدیم،                    | تخریب سریع                                    |
| سطوح کار                   | -                       | شستشوی سطح با پارچه آغشته به محلول رقیق هیپوکلریت سدیم   | -   |
| پرسنل                      | -                       | درمورد دست‌ها استفاده از محلول 5 تا 6 درصد هیپوکلریت سدیم و درمورد هان، غرغره کردن با پریورات و بیکربنات سدیم 1 درصد | کاهش سم به زیر سطح قابل شناسایی               |
| وسایل یکبار مصرف           | -                       | غوطه ور کردن در محلول سفید کننده رقیق نشده به مدت 30 دقیقه   | -   |



از

توجه

شما

سپاسگزارم