

رازیانا

گاهنامه علمی دامپزشکی

شماره یازدهم ■ سال چهارم ■ ۱۴۰۰

فهرست

سخن سردبیر	۲
اختلاف میزان فاصله QT در نوار قلب های بدست آمده از نژاد های مختلف اسب های مسابقه ای در حین استراحت و تمرین	۳
بیماری BVD درگاو	۱۵
مروری بر بهترین روش های تشخیص و درمان سندرم کبد چرب	۲۳
مقاومت های آنتی بیوتیکی	۲۸
جایگزین های حیوانات آزمایشگاهی	۳۹

مدیر مسئول : نوید احسانی پور

سردبیر : سارا کاشی

طراح و صفحه آرا : سارا کاشی

نویسندگان : احسان محمدی ،حسین موهبتی ، زهرا عبدلی ، فاطمه قادری ، علی دانشورنیا، محمدرضا قدرتی ، مهرنوش شعبانی ، یگانه حیدرخانی.

سخن سردبیر

همراهان عزیز نشریه ی رویش ... سلام

امیدوارم در این روزهای سرد، دلتان گرم باشد و سلامتی میهمان همیشگی دل و جانتان.

در این شماره از نشریه سعی شده است مجموعه ای از زمینه های مختلف علم دامپزشکی فراهم شود. امید داریم مطالب گردآوری شده مورد شما توجه خوانندگان عزیز قرار گیرد.

در پایان وظیفه ی خودم می دانم از اساتید گرامی و اعضای محترم هیات تحریریه کمال تشکر و قدردانی را داشته باشم.

سارا کاشی



اختلاف میزان فاصله QT در نوار قلب های بدست آمده از نژاد های مختلف اسب های مسابقه ای در حین استراحت و تمرین

علی دانشورنیا

چکیده

اهداف: اندازه گیری کمّی رپولاریزاسیون قلبی که با فاصله QT در نوار قلب نشان داده می شود، دارای ارزش تشخیصی بالایی در انسان است چراکه بهم ریختگی های آن احتمالا منجر به ایجاد تاکی آریتمی[1] کشنده بطنی خواهد شد. رپولاریزاسیون قلبی هم در انسان و هم در اسب ها تا حدودی تحت تاثیر عواملی مانند ضربان قلب، سن، وزن بدن، جنسیت، نیروی عضلانی ارادی و عوامل محیطی قرار می گیرد. نژاد های مختلف اسب ها از لحاظ اندازه و میزان تمرین بسیار متنوع هستند به همین دلیل این مطالعه قصد دارد بهترین مدل را برای توصیف رابطه QT با RR در انواع نژاد های اسب های ورزشی تعیین کرده و اختلافات موجود در فاصله QT را بررسی کند.

حیوانات: ۱۰ اسب ایسلندی، ۱۰ اسب عربی، ۱۰ اسب اصیل (نژاد عالی)، ۱۰ اسب ارابه ران، ۶ اسب یورتمه رو خون سرد، ۱۰ اسب خون گرم (به کار رفته در نمایش های اسب سواری) و ۱۰ اسب خون گرم (به کار رفته در نمایش های پرش) مطالعه شدند. همه اسب ها اخته شده بودند.

روش ها: فواصل QT از حالت استراحت تا سطح بیشینه تمرین اندازه گیری شده و نمودار آن در مقابل فواصل RR رسم شد. نقاط مرتبط با داده ها در مدل های رگرسیون مربوطه جای داده شد و میزان اثر نژاد اسب، وزن و شدت تمرین بررسی شد.

نتایج: فاصله QT در تمام نژاد های بررسی شده در این مطالعه به بهترین شکل با مدل رگرسیون خطی چند ضابطه ای و با کمک فاصله RR توصیف شده است. متغیر های وزن و میزان برآورد شده شدت تمرین اثر نظام مندی نداشتند اما این متغییر ها دارای تنوع زیادی بین اسب ها بودند.

نتیجه گیری: فاصله QT اسب سانان ترجیحا باید با ضربان قلب آن ها با توجه به نوع نژادشان مطابقت پیدا کند. از این گذشته نتایج ما نشان می دهند که باید درباره فاصله QT اسب سانان مطالعاتی انجام شود تا بدین وسیله بتوان تاثیر تنوع بالای میان اسب ها را حذف کرد.

کلیدواژه ها: اسب سان، قلب، نوار قلب، رپولاریزاسیون و سندرم QT های طولانی (LQTS)

مخفف ها

AIC: معیار اطلاعاتی Aikaike

BW: وزن بدن

BMP: تعداد تپش بر دقیقه

ECG: الکتروکاردیوگرام (نوار قلب)

HR: ضربان قلب

LQTS: سندرم QT طولانی

QT: فاصله زمانی بین موج Q و موج T

QT_c: فاصله QT منطبق شده با ضربان قلب

RR: فاصله زمانی بین یک موج R تا یک موج R دیگر (طول مدت یک چرخه قلبی)

R^2: ضریب تعیین کننده

W_i: وزن Aikaike

مقدمه

در طب انسانی، اندازه گیری کمّی رپولاریزاسیون قلبی که با فاصله QT در نوار قلبی نشان داده می شود، دارای ارزش تشخیصی بالایی است [1]. نقش بهم ریختگی های رپولاریزاسیون قلبی در ایجاد تاکی کاردی بطنی به شکل تاکی کاردی بطنی پلی مورفیک[2] و نهایتا مرگ ناگهانی به خوبی توصیف شده است [2]. شایع ترین اختلالی که در انسان ها دیده می شود یک رپولاریزاسیون تاخیری است که منجر به ایجاد سندرم QT طولانی می شود. جهش های ارثی یا داروهای مسدود کننده ای که روی کانال های پتاسیمی قلبی اثر می گذارند عامل ایجاد LQTS شناخته شده اند. تا به حال در اسب ها LQTS مادرزادی دیده نشده است اما مرگ ناگهانی قلبی حین تمرینات بسیار شدید به کرّات گزارش شده است [3]،[4 که امکان دارد مانند انسان ها به آریتمی های شدید (بی نظمی ضربان قلب) مربوط باشد [2]،[5. از این گذشته بسیاری از داروهایی که به عنوان القا کننده LQTS در انسان ها شناخته شده اند در طب

[1] بالا رفتن ضربان قلب به طور نامنظم

[2] Torsade de pointes: معنی لغوی آن پیچش نقاط است.

اسب سانان هم به کار می روند و ممکن است اثرات جانبی قلبی شدیدی ایجاد نمایند. تغییرات آسیب زا یا ساختمانی قلب هم می تواند باعث طولانی شدن فاصله QT گردد [7]. با این وجود لازم است پیش از تشخیص دقیق LQTS، تعریف دقیقی از مدت زمان QT و تنوع طبیعی آن میان اسب ها معین شود. شناخت مدت زمان فیزیولوژیک QT برای بررسی اثر دارو های ضد آریتمی بر رپولاریزاسیون و هم چنین پیش بینی اثرات جانبی آن روی قلب برای انجام مطالعاتی که به دنبال گسترش روش های درمانی در اسب های مبتلا به فیبریلاسیون[۳] دهلیزی هستند، ضروری است [8]. با این حال علی رغم شباهت های موجود بین کانال های پتاسیمی Kv7.1 و Kv11.1 درگیر در رپولاریزاسیون قلبی در انسان و اسب سانان، استفاده از فاصله QT به عنوان نشانگری برای سلامت قلب و عروق، در طب اسب سانان چندان مورد توجه قرار نگرفته است [6]،[9]. این کانال ها احتمالا تحت تاثیر جهش ها، مسدود کننده ها یا تغییرات شکلی قلبی مشابهی قرار می گیرند و همان پیامد هایی را که در انسان دیده شده است، در پی دارند. دلیل غفلت از فاصله QT در طب اسب سانان می تواند کمبود داده هایی باشد که تنوع های فیزیولوژیک معمول در زمان رپولاریزاسیون آن ها را توصیف می کند. فاصله QT در انسان ها و اسب سانان به تعداد ضربان قلب بسیار وابسته است و باید با آن منطبق باشد تا امکان مقایسه کردن آن در هر تعدادی از ضربان قلب وجود داشته باشد [10]،[11]. از این گذشته عواملی مانند سن، وزن، جنسیت، نیروی عضلانی ارادی، میزان تمرینات جسمانی و عناصر روانشناسانه و اجتماعی همگی به درجات مختلف بر فاصله QT در انسان و اسب موثر هستند [11-21]. تنها تعداد کمی از مطالعات انسانی، تفاوت های بین قومی را در میزان فاصله QT توصیف کرده و اکثر آن ها تنوع بسیار کمی در این زمینه یافته اند [22-25]. هیچ یک از این مطالعات تفاوت های موجود در قد یا توده بدون چربی بدن را در گروه های قومی مطالعه شده، مستند نکرده اند. تفاوت های میان نژادی فراوانی در اندازه و میزان توده بدون چربی بدن بین گونه های مختلف وجود دارد. به همین دلیل هدف این مطالعه، تعیین بهترین مدل برای توصیف رابطه QT با RR در نژاد های گوناگون اسب های ورزشکار با اندازه های مختلف و هم چنین بررسی تفاوت های بالقوه در مقادیر بدست آمده برای فاصله QT از مدل های منفرد بوده است. علاوه بر این، ما اثر احتمالی وزن و شدت تمرین در رشته های سوارکاری مختلف را بر مقادیر برآورد شده ی QT بررسی نمودیم.

حیوانات، مواد و روش ها

اسب ها

نژاد، جنس، وزن (برآورد شده با نوار وزنی)، سن و رشته ای که اسب ها در آن به رقابت می پرداختند در جدول ۱ فهرست شده است. نژاد خون گرم بسیار ناهمگون است و اسب های متعلق به این نژاد که تعمدا برای نمایش های اسب سواری یا پرش تربیت شده بودند، به صورت گروه های جداگانه در نظر گرفته شدند. وزن اسب های یورتمه روی خون سرد و پرش کننده خون گرم برآورد نشده بود. پیش از گرفتن نوار قلب، اسب ها توسط یک دامپزشک تحت معاینه جسمانی با تمرکز بر سیستم قلبی عروقی، قرار گرفتند. دمای بدن، ضربان قلب و تعداد تنفس اسب ها اندازه گرفته شد. سمع ریه ها و قلب انجام شد. فقط اسب هایی که یک معاینه جسمانی عادی را با صداهای غیرطبیعی قلبی[۴] درجه ۲ (از ۶) پشت سر گذاشتند و هیچ گونه آریتمی بیماری گونه ای در حین سمع یا گرفتن نوار قلب نشان ندادند، در مطالعه شرکت کردند. علاوه بر این، از تربیت کنندگان یا صاحبان این اسب ها پرسش هایی درباره سلامت جسمانی اسب شان در ۶ ماه گذشته پرسیده شد. اسب هایی که در۶ ماه گذشته تحت درمان قرار گرفته یا دارای سابقه کاهش فعالیت بدنی بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

نوار قلب های ثبت شده

نوارهای قلب به وسیله یک دستگاه الکتروکاردیوگرام فاصله سنج دامپزشکی دیجیتال ثبت شدند. الکترود های سطحی بر مبنای لید های قاعده ای-سطحی تغییر یافته قرار داده شدند. برخی انطباقات فردی برای جلوگیری از اختلالاتی که ارابه یا زین متصل به اسب می توانست در روند کار ایجاد کند، انجام شد. نواحی پوستی پوشیده شده با الکترودها، با الکل پاکسازی شد و برای اتصال ایمن تر الکترود ها به پوست از فوم های چسبان استفاده

[۳] انقباض بی نظم رشته های عضلانی

[۴] Cardiac murmur

شد. نوار های قلب با فرکانس نمونه برداری ۵۰۰ هرتزی روی یک صفحه دیجیتالی استوار ثبت شده و بر یک رایانه ساکن بارگزاری می شد. داده ها توسط نرم افزار نصب شده روی دستگاه نگارنده که از یک فیلتر تامین نیروی ۵۰ هرتزی بهره می برد، بارگیری و خوانده می شدند. فواصل QT با استفاده از ابزاری الکتروکاردیوگرامی که روی صفحه قرار گرفته بود، اندازه گیری می شد.

تمرین

نوار های قلب به طور مداوم حین استراحت، گرم کردن، تمرین کردن و دوره بازیابی پس از تمرین ثبت می شدند. مدت زمان هر جلسه بر اساس نوع رشته اسب سواری، متفاوت بود. برای اسب های نمایشی این مدت زمان برابر بود با مدت تمرین نمایشی که حدودا ۱۵ دقیقه طول می کشید و برای اسب های پرشی هم با مدت زمان تمرین هایی شامل گرم کردن با ۱۰ تا ۲۰ پرش به مدت ۱۵ دقیقه و پرش نمایشی از روی ۱۰ تا ۲۰ مانع تقریبا به مدت ۲ دقیقه برابر بود. نوار قلب اسب های مسابقه ای (اسب های ارابه ران، اصیل و یورتمه روهای خون گرم) هنگام انجام یک تمرین آزمایشی در میدان مسابقه با همان سرعت و دوره های گرم و سرد کردنی که در مسابقات وجود دارد به ثبت رسید. تمرین اسب های عرب شامل یک جلسه تمرین استقامتی به مدت یک ساعت و نیم بوده و تمرین اسب های ایسلندی از یک جلسه تمرین سی دقیقه ای یورتمه روی تشکیل شده بود که شامل یک تمرین شبه مسابقه ای کوتاه هم بود. حین جلسات ثبت نوار قلب، از سوارکاران درخواست می شد شدت تمرین را تا جایی بالا ببرند که ضربان قلب اسب شان با مقادیر آن در رشته سوارکاری مربوطه و سطح تمرین اسب سازگار باشد. جلسات تمرینی در شرایط آب و هوایی متعادل صورت گرفتند.

به منظور انجام بررسی های بیشتر، شدت تمارین به ترتیب در جدول۱ دسته بندی شده است. به رشته هایی که در طی آن ها بیشینه ضربان قلب به کمتر از ۱۵۰ تپش در دقیقه می رسید (BPM) که در نمایش های اسب سواری معمول است امتیاز (+) داده شد [27]؛ امتیاز (++) به رشته هایی اختصاص داشت که ضربان قلب را حداکثر به ۱۵۰ تا ۲۰۰ BPM می رساندند که اسب های پرشی حین مسابقات [28]، اسب های استقامتی در آزمایش های داخل میدان [29] و اسب های ایسلندی حین تمرینات یورتمه روی [30] جزء این دسته گزارش شده اند؛ امتیاز (+++) هم همان طور که در اسب های مسابقه ای دیده می شود ضربان قلب را به بیش از ۲۰۰ BPM می رساندند [31].

تحلیل نوار قلب

نوارهای قلبی همان طور که پیش تر توضیح داده شد، مورد تحلیل قرار گرفتند [11]؛ نمونه ای از اندازه گیری QT حین استراحت و تمرین در تصویر ۱ نشان داده شده است. از نوار قلب هر اسبی در سطوح مختلف ضربان قلب (از حالت استراحت تا بیشینه ضربان قلب حین تمرین)، ۷ دوره که در آنها تعداد ضربان های قلب ثابت نزیک به یکدیگر بود، برگزیده شدند. میانگین تعداد ضربان قلب در طی ۱۰ تپش، مشخص شده و با تبدیل آن، طول چرخه قلبی (از یک قله R تا قله ی بعدی آن) با رابطه RR =۶۰ تقسیم بر تعداد ضربان قلب، تعیین گردید. فواصل QT در ۵ تپش متوالی (به دنبال ۱۰ تپش اولی که برای محاسبه تعداد ضربان قلب استفاده شده بودند) اندازه گیری و میانگین آن محاسبه شد. اندازه گیری ها با لید شماره ۲ که بنابر اصول نشان داده شده در تصویر ۱، دارای بهره ای[5] برابر با ۴۰ میلی متر بر میلی ولت و منبع تغذیه ای[6] ۲۰۰ میلی متر بر ثانیه ای انجام شد. تنوع میان شاهدی دارای ضریب تکرار پذیری مساوی با ۸.۷۶ میلی ثانیه و ضریب تنوع ۲.۷۶٪ بوده اما مقادیر به دست آمده در کل طیف فواصل QT بررسی شده برای همین ضرایب در تنوع درون شاهدی به ترتیب ۵.۶۴ میلی ثانیه و ۱.۷۷٪ بود.

تحلیل داده ها

نمودار های QT به RR به منظور بررسی تناسب، با مدل های Bazett (QT اصلاح شده (QT_c) = QT تقسیم بر جذر RR)، Fridericia ($QT = Qt_c$ تقسیم بر جذر سوم RR)، خطی ($QT = a^*RR + b$)، تک نمایی ($QT = a + b^*e^{\wedge}[c^*RR]$) و رگرسیون خطی چند ضابطه ای ($QT = a +$ ضریب زاویه ۱ $*(RR - RR_{خمیده})$ برای هنگامی که RR کوچکتر یا مساوی با $RR_{خمیده}$ باشد و $QT = a +$ ضریب زاویه۲ $*(RR - RR_{خمیده})$

[5] gain

[6] feed

برای مواقعی که RR بزرگتر از RRخمیده است) مورد آزمایش قرار گرفتند. معیار اطلاعاتی Aikaike (AIK) با اصلاح سوگیری ها (n*ln (مجذور خطای استاندارد بخش بر تعداد) + ۲*K + ۲*K* (K + ۱) تقسیم بر (n – K – ۱) که K همان تعداد شاخصه های مدل و n اندازه نمونه می باشد) برای محاسبه کیفیت نسبی مدل ها استفاده شد تا امکان انتخاب مناسب ترین شاخصه را در میان انواع متعدد شاخصه ها فراهم سازد. از این گذشته وزن Aikaike (W_i) (که نشان دهنده احتمال آن است که مدل مورد بررسی مناسب ترین مدل باشد) با معادله ی Wi = مجذورِ (-0.5 ضربدر تفاضل AIC کمینه از AIC بدست آمده) تقسیم بر مجموع مجذورات (0.5- ضربدر تفاضل AIC کمینه از AIC بدست آمده) محاسبه شد. تناسب و میزان اثر نژاد اسب ها، وزن و شدت سختی رشته سوارکاری آن ها براساس شاخصه های مدل بررسی شده با کمک یک مدل ترکیبی تحلیل کوواریانس ارزیابی گردید. علاوه بر این پراکندگی (واریانس) ایجاد شده در اثر اندازه گیری های مکرر انجام شده روی اسب های مختلف و هر کدام از انواع این اسب ها در طول زمان در این مدل ارزیابی شد. مقدار باقی مانده (یعنی تفاضل فاصله QT اندازه گیری شده از مقدار پیش بینی شده آن) به تصویر کشیده شد تا محدوده ۹۵٪ مقبولیت را ارزیابی نماید.

از طرف دیگر قیاس هر دو گروه مطالعه شده با استفاده از آزمون t دو طرفه نا هم جفت صورت گرفت. پس از بررسی توزیع طبیعی اسب ها با آزمون Kolmogrov-smirnov، مقایسه چند گروهی با کمک آزمون Anova یک طرفه با تست bonferroni post hoc انجام شد.

نتایج به صورت مقدار میانگین ± انحراف از معیار استاندارد گزارش شده اند. محاسبات آماری با نرم افزار SAS انجام گرفت. مقادیر کمتر از ۰.۰۵ برای P، از نظر آماری معنادار محسوب می شدند.

نتایج

رابطه میان طول QT و فاصله RR در هفت نژاد از اسب ها در تصویر ۲A ترسیم شده است. فاصله QT در تمام نژاد های این مطالعه، به بهترین شکل با استفاده از عملکرد RR و مدل رگرسیون خطی چند ضابطه ای و پس از آن با مدل های تک نمایی، Bazett، Fridericia و مدل خطی، بر اساس نتایج بدست آمده از مقادیر AIC توصیف شده است. احتمال بهینه بودن مدل رگرسیون خطی چند ضابطه ای در تمام نژاد ها به غیر از اسب های ارابه ران که در آن ها این احتمال به ۷۶.۷٪ می رسید (و آن ۲۳.۷٪ باقی مانده به مدل تک نمایی تمایل داشت)، ۱۰۰٪ بود. مدل رگرسیون خطی چند ضابطه ای در تمام نژاد ها دارای شیبی تند در فواصل RR کوتاه و نقطه خمشی نزدیک به فاصله RR یک ثانیه ای (۶۰ تپش بر دقیقه) بود و در فواصل RR بلند تر از نقطه خمش، شیبی ملایم تر را نشان می داد. ضریب تعیین کننده یا R^2، عموما بسیار بالا بوده و شباهت زیادی بین نژاد ها از این نظر وجود داشت (R^2 بین ۰.۰۹۴ تا ۰.۹۶ با مقدار P کوچک تر از ۰.۰۰۱). خطوط رگرسیون مربوط به هر نژاد در تصویر ۲A و جواب های برآورد شده در جدول ۲ نمایش داده شده است. نتایج تحلیل کوواریانس، تطابق مناسب مدل به کار رفته را تائید و اثر معنادار نژاد اسب را بر شیب خطوط (با p کوچک تر از ۰.۰۰۱) و نقطه خمش (با p کوچکتر از ۰.۰۰۱) نمایان کرد. وزن بدن (با مقادیر p مساوی با ۰.۶۵ و ۰.۸۱ به ترتیب برای شیب خطوط و نقطه خمش) و شدت تمرین (با مقادیر p مساوی با ۰.۴۴ و ۰.۷۲ به ترتیب برای شیب خطوط و نقطه خمش) هیچ گونه تاثیر نظام مندی نشان ندادند. شیب خط ۲ در اسب های عرب و اسب های ارابه ران نسبت به سایر نژاد ها مسطح تر به نظر می آمد و هم چنین اسب های عرب نقطه خمش متمایزی را نشان می دادند. بررسی چشمی نشان داد که فواصل QT در اسب های ایسلندی در شرایطی که طول فواصل RR بیشتر از ۱.۱ ثانیه (و ضربان قلب کمتر از ۵۵ تپش در دقیقه بود) در مقایسه با سایر نژاد ها، طویل تر بودند.

انحراف از معیار استاندارد باقی مانده ها (که در تصویر ۲B نشان داده شده است) چندان بین گروه ها متفاوت نبود (p = ۰.۱۶) به همین دلیل خطوط محدوده ۹۵ درصدی مقبولیت، با کمک میانگینی که از تمام اسب ها گرفته شده بود ترسیم شد. از طرف دیگر، تعداد مواردی که در آن فواصل RR کوتاه تر از ۰.۱ ثانیه بود هم در تصویر ۲B نشان داده شده است.

هم بستگی پیاپی هر کدام از اسب ها در طول زمان، ۳۸.۹٪ از تنوع مشاهده شده در میزان فواصل QT اندازه گیری شده را ایجاد کرده بود و تنوع فردی میان اسب ها هم مسئول ایجاد ۵۷.۹٪ از این تنوع بود و ۳.۲٪ آن هم باقی ماند.

بحث

مطالعه حاضر نشان می دهد که در نژاد های مختلف اسب، فاصله QT را می توان به بهترین شکل با مدل رگرسیون خطی چند ضابطه ای توصیف کرد [11]. این یافته ها با یافته هایی که به طور مرسوم در مدل های انسانی به کار می روند، تطابق ندارند [32] اما پیشتر توصیه شده بود که مدل های مختلف برای گونه های مختلف حیوانی (مثلا میمون ها، انسان ها و سگ ها) کاربرد دارند [33]. از این گذشته، به نظر می رسد که رابطه مدت زمان QT با فواصل RR اسب ها در مقایسه با انسان ها، پریمات ها و گوشت خواران، کاملا منحصر به فرد باشد. با این حال مقایسه الکتروکاردیوگرام های سطحی بین گونه های مختلف جانوران، کاری چالش برانگیز است؛ به ویژه بین گوشتخواران و جانوران سُم دار چراکه پراکندگی فعالیت الکتریکی در قلب جانوران سم دار خیلی خاص است [34]. با این همه، نتایج به دست آمده از تفسیر نوار قلب حین استراحت و تمرین برای متخصصان قلب اسب سانان و هم چنین طب ورزشی اسب سانان اهمیت بالینی دارد.

علی رغم این حقیقت که فواصل QT تمام نژاد های بررسی شده در این مطالعه، به بهترین شکل با مدل رگرسیون خطی چند ضابطه ای توصیف شده اند، بین نژاد های مختلف تفاوت های معنادارای از نظر آماری وجود داشت. این مسئله نشان می دهد که فاصله QT نه تنها باید بر اساس جنسیت که قبلا شرح داده شده بود [11] بلکه بر اساس نوع نژاد هم اصلاح شود. تفاوت فاصله QT بین نژاد های مختلف اسب ها بیشتر از این تفاوت بین نژاد های انسانی است [23-25]. برای بررسی علت این مسئله که ممکن است ناشی از تنوع ژنتیکی اسب ها باشد، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

به همین ترتیب ارزش آماری نقطه خمش و اهمیت تنوع این نقطه خمش بین نژاد های مختلف به خوبی مشخص نشده است و مطالعات بیشتری برای روشن ساختن این نقطه لازم است.

جواب های برآورد شده برای مدل QT به RR مختص هر نژاد، هیچ اثرگذاری نظام مندی را برای متغیر های وزن بدن و شدت تمرین نشان ندادند. در انسان ها، همبستگی مثبتی میان شاخصه توده بدنی و فاصله QT در بیماران چاق دیده شده است [14]،[35. با این حال در این مطالعه به دلیل عدم وجود یک سیستم امتیاز دهی برای بررسی چاقی اسب ها، مقایسه کردن دشوار بود [36]. برای تعیین میزان اثر گذاری متغییر های وزن و شدت تمرین بر فواصل QT حین استراحت یا تمرین، لازم است طیفی گسترده تر از وزن وارد مطالعه شود و نژاد های دیگری هم مورد مطالعه قرار بگیرند تا جمعیت مطالعه شامل اسب های پونی کوچک تر و خون سرد های بزرگ تر هم بشود. علاوه بر این، ارزیابی اثر وزن یا امتیاز وضعیت بدنی در یک نژاد خاص می تواند جالب باشد.

افزایش تعداد اسب ها در جمعیت مطالعه محدودیت دیگری را هم می تواند برطرف کند. کم بودن تعداد اسب های هر گروه به ویژه با در نظر گرفتن تنوع بسیار بالای میان اسب ها می تواند اهمیت آماری بین آن ها را کاهش دهد. با این وجود، تنوع میان نژادی به سطح معناداری از لحاظ آماری رسیده است و برای شفاف سازی علت وجود تنوع زیاد میان اسب ها باید مطالعات بیشتری انجام بگیرد.

از آنجاییکه تمام اسب های مطالعه شده در این پژوهش میان سال بودند (۳ تا ۱۳ ساله)، ارزیابی اثر سن ممکن نبود. پیشتر نشان داده شده بود که سن کره اسب ها یا اسب های جوان و هم چنین اسب های پیر می تواند بر فاصله QT آنان تاثیر بگذارد [12]؛ البته مطالعات بیشتری باید به این حل مسئله بپردازند.

از لحاظ تاثیر وضعیت تمرینی پیشنهاد شده است که انسان های ورزشکار نسبت به شاهد های غیر ورزشکار فواصل QT بلند تری دارند [37]؛ هر چند سایر مطالعات نتوانسته اند این نتیجه را تائید کنند [38]،[39. هیچ گروه شاهدی از اسب های تمرین نکرده در این مطالعه، وجود نداشت و دسته بندی کردن اسب ها بنابر شدت تمرین شان بیشتر از آن که بر اساس شکلی استاندارد شده از تمرینات باشد، با توجه به تعداد ضربان قلب معلوم برای هر رشته سوار کاری انجام شد. با این روش دسته بندی، تفاوت شدت تمارین دارای تاثیر نظام مندی بر فاصله QT نبود. به کار بردن شاخصه های عینی دیگر برای ارزیابی حجم کاری هوازی یا بی هوازی و هم چنین ثبت دقیق مدت زمان تمرین می تواند امکان بررسی دقیق تری از شدت تمرین و تناسب اندام اسب ها فراهم آورد اما این کار در مطالعه حاضر امکان پذیر نبود.

شاید انجام مطالعه ای طولی که در آن، فاصله QT جمعیتی از اسب ها در طی دوره های تمرینی طولانی تر (از اسب های تمرین

داده نشده تا اسب های ورزشکار حرفه ای) بررسی می گردد، کارآمد ترین روش تحقیق برای آزمودن تاثیر تمرین بر فاصله QT به صورت مجزا باشد. این روش هم چنین می تواند تفاوت های موجود بین انواع تمرینات را در اسب های ورزشکار از میان بردارد.

محدوده ۹۵ درصدی مقبولیت بین مقادیر بدست آمده از مدل ها برای فواصل QT اسب سانان، گسترده بود (± 0.047ثانیه). با در نظر گرفتن مطالعات انسانی، نتایج حاضر دلالت بر این دارد که به دلیل تنوع بین موارد مطالعه شده، هیچ مدلی نمی تواند به طور دقیق اندازه فاصله QT را پیشگویی کند [40]. در این مطالعه، تنوع مقادیر بدست آمده برای QT با تنوع بین اسب ها ارتباط زیادی داشت (۳۸.۹٪). از این گذشته، درصد تنوع درون اسب ها (۵۷.۹٪) که توسط مدل برآورد شده بود بیشتر از مقدار واقعی است و در واقع قسمتی از تنوع بین اسب ها را هم در بر می گیرد. این مسئله ناشی از تغییر فواصل QT بر اساس فواصل RR و هم چنین شباهت ذاتی فواصل QT حین دوره استراحت و حین دوره های تمرین می باشد. از آن جاییکه ما مقادیر بدست آمده در حین تمرین و استراحت را مورد مطالعه قرار داده ایم، تغییرات مشاهده شده در فواصل QT که با RR کاهش یابنده مرتبط بودند از نظر مدل مورد استفاده به عنوان تنوع درون اسبی در نظر گرفته شدند در حالیکه به واقع باید درصد تنوع بالاتری برای توصیف تنوع میان اسبی بکار رود. همان طور که قبلا گفته شد، تنوع در بین موارد مطالعه شده از لحاظ اندازه فاصله QT در انسان ها هم چشمگیر است اما تنوع درون موردی دارای ثبات بیشتری است [41]. تنوع ژنتیکی انسان ها توجیه کننده بیش از ۶۰٪ از طول فاصله QT در یک فرد است [42]. وجود این سطح از تنوعات ژنتیکی برای تنظیم فاصله QT در اسب ها هنوز مشخص نشده است اما تنوع بالای میان اسب ها می تواند گویای وجود چند شکلی ژنتیکی در آن ها باشد.

علاوه بر این، وجود این سطح بالا از تنوع بین اسب ها لزوم وجود مطالعاتی با هدف ارزیابی اختلالات دارویی بالقوه در فاصله QT اسب ها (مثلا ایجاد درمانی نو برای فیبریلاسیون دهلیزی) را به منظور حذف این تنوع همان طور که در مطالعات انسانی QT هم مورد نیاز است، روشن می سازد [43]. این مسئله در انسان ها بسیار حائز اهمیت است چراکه تغییرات ایجاد شده در فاصله QT در اثر مصرف دارو حتی به اندازه ۱۰ میلی ثانیه هم می تواند خطر ابتلا به آریتمی را افزایش دهد [44]. با این وجود مطالعات دیگر باید در آینده بررسی کنند که آیا تغییراتی تا این حد کوچک در فاصله QT اسب سانان دارای ارزش بالینی است یا می تواند خطر حوادث قلبی را بالا ببرد یا خیر.

تفاوت های اندک در محل قرار دادن الکترود ها روی بدن اسب های مختلف می تواند منشا تنوع بیشتر در اندازه فواصل QT آن ها باشد. در طب انسانی تفاوت های موجود در فواصل QT، در منحنی های ۱۲ لید الکتروکاردیوگرامی توصیف شده و تحت عنوان پراکندگی QT شناخته می شود. برخی محققان این مسئله را یک پدیده فیزیولوژیک می دانند که می تواند اهمیت بالینی داشته باشد [45]. توضیح دیگری که بیشتر مورد پذیرش واقع شده، این مسئله را ناشی از تفاوت های موجود در منحنی های وکتورکاردیوگرافی[۷] امواج T صادر شده به الکترود ها می دانند [46]. زاویه با تغییر محل قرار گیری الکترود ها تغییر خواهد کرد که می تواند منجر به ایجاد فواصل QT با مدت زمان های متفاوت شود. از این گذشته، تفاوت ساختار بدنی اسب هایی با نژاد های مختلف و میزان توده عضلانی اطراف قفسه سینه آن ها ممکن است بر منحنی های نوار قلب و فواصل QT اثر بگذارد. در موارد شدیدی که سینه با عضلات دو بطنی فراگرفته شده است، شدت امواج قلبی بسیار کمتر بوده و فواصل QT در مقایسه با مواردی که عضلات طبیعی داشتند، کوتاه تر بودند [47]. با این وجود، در مطالعه ما امتیاز وضعیت بدنی یا محیط قفسه سینه بررسی نشده است. در این مطالعه، تفاوت های موجود در منحنی های نوار قلب بین نژاد های مختلف، با بررسی چشمی سنجیده شده است. این مسئله که آیا این تنوع ها به دلیل تفاوت های اندک در قرارگیری الکترود ها بوده اند یا بر تعیین اندازه QT تاثیر گذاشته اند یا خیر یک گمانه زنی است.

باید با توجه به داده ها این نکته را در نظر داشت که هر چه فاصله RR کوتاه تر باشد، تعداد فواصل QT بدست آمده بیشتر خواهد بود. این مسئله ناشی از تناسب معکوس بین اندازه RR و تعداد ضربان قلب و این حقیقت که مقادیر بدست آمده برای QT به ترتیب از ضربان قلب کم تا زیاد توزیع شده بودند، می باشد. مشاهدات کمتر در شرایطی که فواصل RR بلند بودند به این

[۷] روشی است که برای ثبت میزان قدرت و جهت امواج الکتریکی نشات گرفته از قلب استفاده می شود.

معناست که شیب خط ۲ نسبت به شیب خط ۱ در تمام مدل ها دارای فاصله اطمینان ۹۵ درصدی گسترده تری بود. از طرف دیگر، در مقادیر باقی مانده اندکی ناهمسانی واریانس مشاهده شد که در آن مقادیر باقی مانده کوچک تر در طیف RR کوچک تری از نقاط خمش قرار داشتند. مطالعاتی که اثر انسدادی بتا آدرنرژیک ها را روی تعداد اندکی اسب بررسی کردند نشان دادند که تاثیرات بتا آدرنرژیک در اسب سانان (برخلاف آن چه در انسان مشاهده می شود) تا زمانی که ضربان قلب آن ها به ۱۱۰ تپش در دقیقه نرسیده باشد، آغاز نخواهد شد (RR کمتر از ۰.۵۴۵ ثانیه) [48]. این مسئله احتمالا باعث فعالیت تاخیری و عمدتا نا به جای جریان کند تاخیری پتاسیم (I_{Ks}) شود که مسئول فعال سازی گیرنده های بتا آدرنرژیک است [49]. پیشتر هم پیشنهاد کردیم که این پدیده می تواند بر زمان بندی رپولاریزاسیون تاثیر گذار باشد و علت تغییرات ناگهانی نسبت QT به RR را در اسب ها حتی با ضربان قلبی برابر با ۶۰ تپش در دقیقه (RR = ۱ ثانیه) روشن می کند. اگر این اثر بین اسب ها تنوعی داشته باشد، می تواند مقادیر باقی مانده بزرگ تری در نزدیکی نقاط خمش ایجاد کند چراکه شیب خط مدل ها در این مکان به طور چشمگیری تغییر می نماید. ما اخیرا کاهش ناگهانی انحراف RR را در طیف های بزرگ آن توضیح دادیم که می تواند از یک جریان رپولیزه کننده دیگر که توسط I_{Ks} ایجاد می شود نشأت گرفته باشد. از این گذشته، انحراف کاهش یافته RR می تواند کاهش یافتن باقی مانده های مدل QT به RR را در فواصل کوتاه تر RR توجیه کند. لازم به ذکر است که فاصله QT با تمام کاربرد هایش، فقط یک جنبه ی رپولاریزاسیون را اندازه می گیرد و به سایر جنبه ها مثل شکل موج T توجهی نمی کند[۵۰] .

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که وابستگی QT به RR در نژاد های مختلف اسب های ورزشکار، به بهترین شکل با مدل رگرسیون خطی چند ضابطه ای توصیف پذیر است. متغییر نژاد دارای تاثیر نظام مند قابل توجهی بر مدل های بدست آمده بود که نشان می دهد فاصله QT در هر تعدادی از ضربان قلب باید با نوع نژاد تطبیق داده شود. وزن بدن یا شدت تمرین تاثیری بر طول فواصل QT نداشتند. محدوده مقبولیت به دلیل وجود تنوع زیاد میان اسب ها، گسترده بود اما در عین حال در همه نژاد ها قابلیت مقایسه را داشت. به همین دلیل مطالعات دیگری که عوامل بالقوه تاثیر گذار بر QT را ارزیابی می نمایند باید به این مسائل پاسخ داده و با انتخاب یک روش تحقیق مناسب از میزان این تنوع های بین موردی بکاهند یا آن را حذف نمایند؛ همان طور که امروزه در مطالعات انسانی شاهد آن هستیم.

جدول ۱. نژاد، تعداد، جنس، رشته ی سوارکاری، وزن بدن و سن اسب های مورد مطالعه

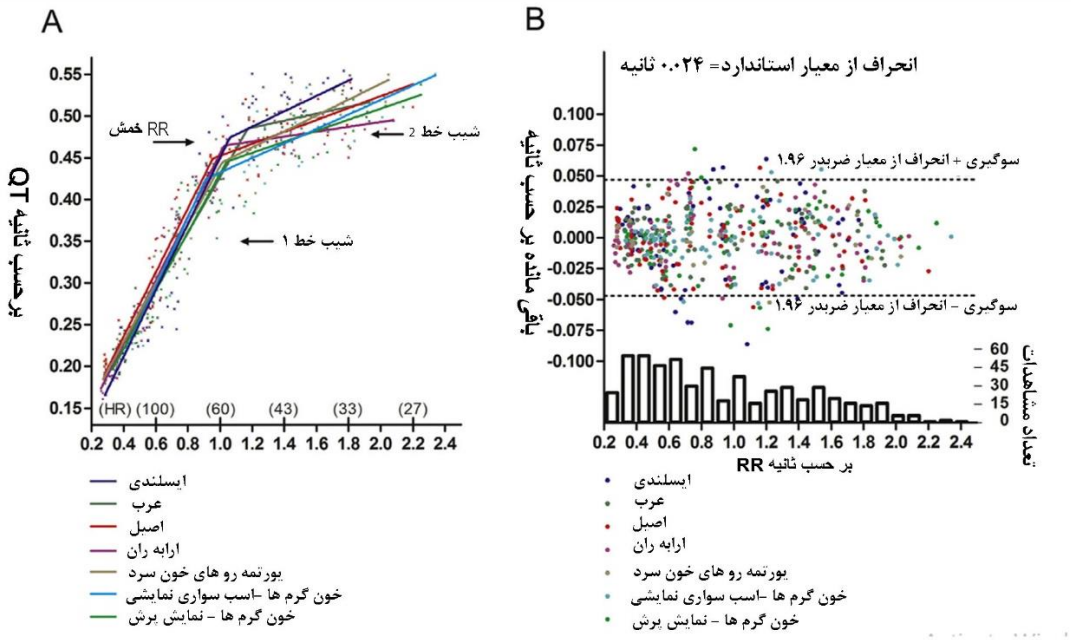
نژاد	تعداد	جنسیت	رشته سوارکاری و شدت سختی آن	وزن بدن (به کیلوگرم)	سن (به سال)
اسب های ایسلندی	۱۰	اخته شده	مسابقه و یورتمه روی (++)	۳۵۵±۱۸.۶	۸.۱±۳.۸
اسب های عرب	۱۰	اخته شده	استقامت (++)	۴۲۳±۴۸.۸	۹.۶±۲.۷
اسب های اصیل	۱۰	اخته شده	مسابقات روی زمین مسطح (++)	۵۰۵±۲۴.۶	۴.۹±۲.۰
اسب های ارابه ران	۱۰	اخته شده	مسابقات ارابه رانی (++)	۵۱۷±۲۴.۳	۵.۳±۰.۹
یورتمه رو های خون سرد	۶	اخته شده	مسابقات ارابه رانی (++)	اندازه گیری نشده	۶.۳±۱.۰
خون گرم (نمایش اسب سواری)	۱۰	اخته شده	اسب سواری نمایشی (++)	۶۶۸±۳۸.۱	۹.۴±۱.۸
خون گرم (نمایش پرش)	۱۰	اخته شده	نمایش پرش (++)	اندازه گیری نشده	۹.۰±۱.۹

به شدت سختی رشته های سوارکاری با علامت (+) با کمتر از ۱۵۰ ضربان قلب در دقیقه ،(++) با ۱۵۰ تا ۲۰۰ ضربان قلب در دقیقه و (+++) با بیش از ۲۰۰ ضربان قلب در دقیقه نمره داده شده است.

داده ها به صورت مقدار میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده است.



تصویر ۱. نوار های قلب یک اسب (لید ۲، با بهره ۴۰ میلی متر بر میلی ولتی و منبع تغذیه ی ۲۰۰ میلی متر بر ثانیه ای) با نمایش فاصله QT در حالت استراحت (تصویر A و B) و تمرین (تصویر C). شکل نشان می دهد که فاصله QT چطور روی یک موج T تک فازی (تصویر A) و یک موج T دو فازی (تصویر B) اندازه گرفته شده است. HR یا ضربان قلب بر اساس ۱۰ تپشی که قبل از ۵ تپش مورد استفاده برای تعیین میانگین فاصله QT وجود دارد، معین شد. (BPM در تصاویر به معنای تعداد تپش در دقیقه است)



تصویر ۲. شکل A) فاصله QT در تمام نژاد های این مطالعه به بهترین شکل با کمک فاصله RR و مدل رگرسیون خطی چند ضابطه ای بر اساس معیار اطلاعاتی Aikaike توصیف شده است ($QT = a + \text{ضریب زاویه}_1 * (RR - RR_{\text{خمیده}})$ برای هنگامی که RR کوچکتر یا مساوی با $RR_{\text{خمیده}}$ باشد و $QT = a + \text{ضریب زاویه}_2 * (RR - RR_{\text{خمیده}})$ برای مواقعی که RR بزرگتر از $RR_{\text{خمیده}}$ است). ضریب تعیین کننده ی نژاد ها یا R^2 بین ۰.۹۴ و ۰.۹۶ قرار داشت (p کمتر از ۰.۰۰۱). خطوط رگرسیون هر نژادی با منحنی های QT/RR مربوط به آن ترسیم شده است. تصویر B) منحنی باقی مانده ها برای تمام نژاد ها دارای محدوده های مقبولیت ۹۵ درصدی مشابه اما گسترده ای بودند (توجه کنید که فقط انحراف از معیار و محدوده مقبولیت تمام مقادیر باقی مانده نمایش داده شده است). به نظر می رسد که اندکی ناهمسانی واریانسی در داده ها وجود داشته باشد (مقادیر باقی مانده در طیف RR که شامل نقاط خمش ($RR_{\text{خمیده}}$) می باشند، بزرگتر هستند). تعداد موارد مشاهده شده که فواصل RR را به تصویر کشیده اند، به ازای هر ۰.۱ ثانیه گروه بندی شده اند.

جدول ۲. جواب های برآورد شده با ۹۵٪ فاصله اطمینان در مدل رگرسیون خطی چند ضابطه ای

نژاد	شیب خط ۱		شیب خط ۲		خمش RR		a	
اسب های ایسلندی	0.396	[0.376; 0.416]	0.092	[0.066; 0.119]	1.063	[1.014; 1.112]	0.474	[0.461; 0.488
اسب های عرب	0.334	[0.322; 0.346	0.042	[0.026; 0.057	1.173	[1.139; 1.207]	0.485	[0.477; 0.493
اسب های اصیل	0.384	[0.369; 0.398]	0.071	[0.059; 0.084]	0.955	[0.924; 0.986	0.449	[0.440; 0.458
اسب های ارابه ران	0.380	[0.368; 0.393]	0.019	[0.006; 0.032]	1.024	[0.997; 1.050]	0.466	[0.459; 0.474]
یورتمه رو های خون سرد	0.350	[0.334; 0.365]	0.066	[0.053; 0.079	1.042	[1.006; 1.077]	0.445	[0.431; 0.458]
خون گرم (نمایش اسب سواری)	0.415	[0.396; 0.434]	0.087	[0.079; 0.095]	0.910	[0.886; 0.934]	0.425	[0.418; 0.431]
خون گرم (نمایش پرش)	0.351	[0.333; 0.368]	0.095	[0.079; 0.112]	1.013	[0.961; 1.065]	0.446	[0.437; 0.455]

منابع

[1] Al-Khatib SM، LaPointe NM، Kramer JM، Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. JAMA 2003; 289:2120e2127.

[2] Zhang Y، Post WS، Blasco-Colmenares E، Dalal D، Tomaselli GF، Guallar E. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. Epidemiology 2011;22: 660e670.

[3] Boden LA، Charles JA، Slocombe RF، Sandy JR، Finnin PJ، Morton JM، Clarke AF. Sudden death in racing Thoroughbreds in Victoria، Australia. Equine Vet J 2005;37:269e271.

[4] Lyle CH، Uzal FA، McGorum BC، Aida H، Blissitt KJ، Case JT، Charles JT، Gardner I، Horadagoda N، Kusano K، Lam K، Pack JD، Parkin TD، Slocombe RF، Stewart BD، Boden LA. Sudden death in racing Thoroughbred horses: an international multicentre study of post mortem findings. Equine Vet J 2011;43:324e331.

[5] Priori SG، Schwartz PJ، Napolitano C، Bloise R، Ronchetti E، Grillo M، Vicentini A، Spazzolini C، Nastoli J، Bottelli G، Folli R، Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003;348:1866e1874.

[6] Finley MR، Lillich JD، Gilmour Jr RF، Freeman LC. Structural and functional basis for the long QT syndrome: relevance to veterinary patients. J Vet Intern Med 2003;17:473e488.

[7] Moss AJ، Schwartz PJ. Delayed repolarization (QT or QTU prolongation) and malignant ventricular arrhythmias. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1982;51:85e90.

[8] Haugaard MM، Pehrson S، Carstensen H، Flethoj M، Hesselkilde EZ، Praestegaard KF، Diness JG، Grunnet M، Jespersen T، Buhl R. Antiarrhythmic and electrophysiologic effects of flecainide on acutely induced atrial fibrillation in healthy horses. J Vet Intern Med 2015;29:339e347.

[9] Finley MR، Li Y، Hua F، Lillich J، Mitchell KE، Ganta S، Gilmour Jr RF، Freeman LC. Expression and coassociation of ERG1، KCNQ1، and KCNE1 potassium channel proteins in horse heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;283: H126eH138.

[10] Luo S، Michler K، Johnston P، Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. J Electrocardiol 2004;37 Suppl:81e90.

[11] Pedersen PJ، Kanters JK، Buhl R، Klaerke DA. Normal electrocardiographic QT interval in race-fit Standardbred horses at rest and its rate dependence during exercise. J Vet Cardiol 2013;15:23e31.

[12] Ayala I، Montes A، Bernal LJ، Sandoval JA، Gutierrez C. Electrocardiographic values in Spanish-bred horses of different ages. Aust Vet J 1995;72:225e226.

[13] Browne KF، Prystowsky E، Heger JJ، Chilson DA، Zipes DP. Prolongation of the Q-T interval in man during sleep. Am J Cardiol 1983;52:55e59.

[14] el-Gamal A، Gallagher D، Nawras A، Gandhi P، Gomez J، Allison DB، Steinberg JS، Shumacher D، Blank R، Heymsfield SB. Effects of obesity on QT، RR، and QTc intervals. Am J Cardiol 1995;75:956e959.

[15] Extramiana F، Maison-Blanche P، Badilini F، Pinoteau J، Deseo T، Coumel P. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: gender and age differences. J Electrocardiol 1999;32:33e43.

[16] Friedlander Y، Lapidos T، Sinnreich R، Kark JD. Genetic and environmental sources of QT interval variability in Israeli families: the kibbutz settlements family study. Clin Genet 1999;56:200e209.

[17] Jensen BT، Larroude CE، Rasmussen LP، Holstein-Rathlou NH، Hojgaard MV، Agner E، Kanters JK. Beat-tobeat QT dynamics in healthy subjects. Ann Noninvasive Electrocardiol 2004;9:3e11.

[18] Merri M، Benhorin J، Alberti M، Locati E، Moss AJ. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. Circulation 1989;80:1301e1308.

[19] Reardon M، Malik M. QTinterval change with age in an overtly healthy older population. Clin Cardiol 1996;19:949e952.

[20] Schwarzwald CC، Kedo M، Birkmann K، Hamlin RL. Relationship of heart rate and electrocardiographic time intervals to body mass in horses and ponies. J Vet Cardiol 2012;14:343e350.

[21] Pedersen PJ، Moeller SB، Flethøj M، Kanters JK، Klaerke DA، Buhl R. Diurnal modulation and sources of variation affecting ventricular repolarization in Warmblood horses. J Vet Cardiol 2014;16:256e276.

[22] Bourdillon PJ. Not another formula for heart rate correction of QT interval. Ann Noninvasive Electrocardiol 2009; 14:80e85.

[23] Macfarlane PW، McLaughlin SC، Devine B، Yang TF. Effects of age، sex، and race on ECG interval measurements. J Electrocardiol 1994;27 Suppl:14e19.

[24] Mansi IA، Nash IS. Ethnic differences in electrocardiographic intervals and axes. J Electrocardiol 2001;34: 303e307.

[25] Rautaharju PM، Prineas RJ، Kadish A، Larson JC، Hsia J، Lund B. Normal standards for QT and QT subintervals derived from a large ethnically diverse population of women aged 50 to 79 years (the Women's Health Initiative [WHI]). Am J Cardiol 2006;97:730e737.

[26] Buhl R، Meldgaard C، Barbesgaard L. Cardiac arrhythmias in

Gelderen EM. Importance of subject-specific QT/RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. J Electrocardiol 2012;45:571e581.

[41] Batchvarov VN، Ghuran A، Smetana P، Hnatkova K، Harries M، Dilaveris P، Camm AJ، Malik M. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H2356eH2363.

[42] Dalageorgou C، Ge D، Jamshidi Y، Nolte IM، Riese H، Savelieva I، Carter ND، Spector TD، Snieder H. Heritability of QT interval: how much is explained by genes for resting heart rate? J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19:386e391.

[43] Guidance for Industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs. U.S. Department of Health and Human Services، Food Drug Administration; 2005.

[44] Morganroth J، Gussak I. Cardiac safety of noncardiac drugs: practical guidelines for clinical research and drug development. Totowa، NJ: Humana Press; 2005.

[45] Sahu P، Lim PO، Rana BS، Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological holy grail or fool's gold? QJM 2000;93:425e431.

[46] Kors JA، van Herpen G، van Bemmel JH. QT dispersion as an attribute of T-loop morphology. Circulation 1999;99: 1458e1463.

[47] Amory H، Rollin FA، Genicot BC، Beduin JM، Lekeux PM. Comparative study of the body surface electrocardiogram in double-muscled and conventional calves. Can J Vet Res 1993;57:139e145.

[48] Hamlin RL، Klepinger WL، Gilpin KW، Smith CR. Autonomic control of heart rate in the horse. Am J Physiol 1972;222: 976e978.

[49] Marx SO، Kurokawa J، Reiken S، Motoike H، D'Armiento J، Marks AR، KassRS. Requirement of amacromolecular signaling complex for beta adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. Science 2002;295: 496e499.

[50] Graff C، Matz J، Christensen EB، Andersen MP، Kanters JK، Toft E، Pehrson S، Hardahl TB، Nielsen J، Struijk JJ. Quantitative analysis of T-wave morphology increases confidence in drug-induced cardiac repolarization abnormalities: evidence from the investigational I-Kr Inhibitor Lu 35-138. J Clin Pharmacol 2009;49:1331e1342.

clinically healthy showjumping horses. Equine Vet J Suppl 2010:196e201.

[27] Williams RJ، Chandler RE، Marlin DJ. Heart rates of horses during competitive dressage. Comp Exerc Physiol 2009;6: 7e15.

[28] Art T، Amory H، Desmecht D، Lekeux P. Effect of show jumping on heart rate، blood lactate and other plasma biochemical values. Equine Vet J Suppl 1990:78e82.

[29] Fraipont A، Van Erck E، Ramery E، Fortier G، Lekeux P، Art T. Assessing fitness in endurance horses. Can Vet J 2012;53:311e314.

[30] Stefa´nsdo´ttir G، Ragnarsson S، Gunnarsson V، Roepstorff L، Jansson A. A comparison of the physiological response to to¨lt and trot in the Icelandic horse. J Anim Sci 2015;93: 3862e3870.

[31] Buhl R، Petersen EE، Lindholm M، Bak LR، Nostell K. Cardiac arrhythmias in Standardbreds during and after racingdpossible association between heart size، valvular regurgitations and arrhythmias. J Equine Vet Sci 2013;33: 590e596.

[32] Funck-Brentano C، Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. Am J Cardiol 1993;72:17Be22B.

[33] Soloviev MV، Hamlin RL، Barrett RM، Chengelis CP، Schaefer GJ. Different species require different correction factors for the QT interval. Cardiovasc Toxicol 2006;6: 145e157.

[34] Hamlin RL، Smith CR. Categorization of common domestic mammals based upon their ventricular activation process. Ann N Y Acad Sci 1965;127:195e203.

[35] Fraley MA، Birchem JA، Senkottaiyan N، Alpert MA. Obesity and the electrocardiogram. Obes Rev 2005;6: 275e281.

[36] Carter RA، Geor RJ، Burton Staniar W، Cubitt TA، Harris PA. Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. Vet J 2009;179:204e210.

[37] Sharma S، Whyte G، Elliott P، Padula M، Kaushal R، Mahon N، McKenna WJ. Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. Br J Sports Med 1999;33:319e324.

[38] Braschi A، Francavilla VC، Abrignani MG، Todaro L، Francavilla G. Behavior of repolarization variables during exercise test in the athlete's heart. Ann Noninvasive Electrocardiol 2012;17:95e100.

[39] Rajappan K، O'Connell C، Sheridan DJ. Changes in QT interval with exercise in elite male rowers and controls. Int J Cardiol 2003;87:217e222.

[40] Malik M، Hnatkova K، Kowalski D، Keirns JJ، van



بیماری BVD در گاو

محمدرضا قدرتی

مقدمه

اکثر عفونت های ناشی از ویرس BVDV تحت درمانگای هستند، ولی شدت عفوونت به حدت سویه و حساسیت میزبان بستگی دارد. اگر چه عفنت های ناشی از ویروس BVD درجاتی از تخفیف سیستم ایمنی را ایجاد می کند که به حدت سویه درگیر کننده بستگی دارد. اگر حیوان مبتلا به BVDV به عفونت های دیگر مبتلا شود، مرگ و میر ناشی از بیماری افزایش میابد. عفونت اولیه در مخاط دستگاه تنفس و واژن ایجاد میشود، که در ادامه تکثیر ویروس و گسترش عفونت را در دستگاه های ایمنی و گوارشی (روده ها) داریم. گاو مبتلا به بیماری BVD ویروس BVD را در مایعات و بافت های مختلف بدن مانند بزاق، ترشحات بینی، خون مدفوع، ادرار و بافت های جنینی سقط شده دارد و منتقل میکند. حیوانات دارای عفونت پایدار ویروس را به میزان بیشتر و برای مدت زمان بیشتری نسبت به حیواناتی که به صورت حاد درگیر شده اند دفع میکنند.

تعریف بیماری

اسهال ویروسی گاو (BVD) نوعی عفونت ویروسی است که به عنوان یک سندرم اولین بار در سال ۱۹۴۶ مورد شناسایی قرار گرفت .این سندرم بر اساس سویه ویروس، سطح ایمنی و سن گاو متفاوت است و به اشکال تحت بالینی تا حاد و کشنده رخ می دهد. علایم بیماری شامل تب ، اسهال ، زخم و اروزیون در مخاط دستگاه گوارشی، ترشح زیاد بزاق، علایم تنفسی، لکوپنی ، سقط و آنومالی(ناهنجاری های) مادر زادی می باشد.

عامل بیماری

عامل ایجاد کننده بیماری BVD، ویروس اسهال ویروسی گاو (BVDV) میباشد . این ویروس عضوی از جنس پستی ویروس از خانواده فلاوی ویریده بوده و در طبقه‌بندی اپیدمیولوژیک جز خانواده ی Arbovirusها و در طبقه بندی نوع اسید نوکلئیک جز ویروس‌های RNAدار دسته‌بندی می شود .

این ویروس دارای دو بیوتیپ سیتوپاتیک (Cytopathic) و غیر سیتوپاتیک (Noncytopathic) می باشد . تیپNCP شایع‌تر بوده و از اهمیت بیشتری برخوردار است و فقط این تیپ توانایی عبور از جفت را دارد و مسئول سقط جنین ، آنومالی‌های مادرزادی و تولد جنین‌های PI (Persistent Infection) می‌باشد.

به نظر می رسد که سویه‌های سیتوپاتیک سبب بیماری در گاوهای مبتلا به بیماری مخاطی می‌گردد. گاوهای PI (Persistent Infection)وقتی در معرض عفونت سویه‌های سیتوپاتیک قرار می‌گیرند ، بیماری حاد و کشنده‌ای که بیماری مخاطی نامیده می‌شود را بروز می‌دهند .

ویروس سیتوپاتیک BVD در جمعیت‌های گاوی عمر کوتاهی دارد ، فقط سویه‌های غیر سیتوپاتیک با ایجاد دام‌های عفونی مستمر (PI =Persistent Infection) قادر به ادامه‌ی بقاء در جمعیت‌های گاوی می‌باشند. ویروس BVD دارای دو ژنوتیپ نوع BVDV۱ ونوع BVDV۲ است. در هر دو گروه سویه های سیتوپاتیک و غیر سیتوپاتیک یافت میشود .

این ویروس در PH پایین و بالا و حرارت‌های بالا ثابت نبوده و ویروس نسبت به مواد ضد عفونی کننده‌ی معمولی مثل کلرهگزیدین ،لیزول ، یدوفور ، آلدئید و هیپو کلریت حساس است.

ویروسBVD در ترشحات و مواد دفعی حیوانات مبتلا به PIبه میزان بسیار و در ترشحات حیوانات مبتلا به عفونت حاد به میزان کمتری حضور دارد .این ویروس ارتباط نزدیکی با ویروس بیماری مرزی گوسفند دارد.

علایم بالینی

اکثر عفونت های اولیه BVDV در گاو های حساس به صورت مخفی یا خفیف هستند و تشخیص داده نمی‌شوند .

سندرم هایی که در گاو رخ می دهد را می توان به BVD حاد ، عفونت‌های داخل رحمی و بیماری در دام‌های عفونی مستمر (Persistent Infection) تقسیم کرد :

۱- اسهال ویروسی گاو حاد

اسهال ویروسی حاد در ۷۰ تا ۹۰ درصد از مبتلایان بصورت تحت بالینی رخ می دهد. بیماری معمولاً در گاو های با ایمنی کافی و غیر PI رخ می دهد . این سندرم در گاوهای ۶ تا ۲۴ ماهه رخ

می‌دهد و تصور می شود که اساساً در گاوهای سرم منفی اتفاق می افتد.

دوره‌ی کمون BVD حاد ۵ تا ۷ روز است که با علایم تب (۴۱-۴۰درجه سانتی گراد)، لکوپنی، افسردگی، بی‌اشتهایی ، ترشح چشمی-بینی ،اروزیون‌های دهانی ،اسهال(که ممکن است غیر قابل درمان باشد) و کاهش تولید شیر در دام های شیرده پس از عفونت همراه است . گاهی زخم ها بسیار گسترده ،سطحی و به هم چسبیده هستند و مناطق قرمز رنگ وسیعی را که عاری از بافت پوششی هستند ایجاد می‌کنند .

در شکل فوق حاد BVD تیپ ۲ ویروس BVD با سندرم هموراژیک کشنده همراه است و در عرض ۴۸ ساعت منجر به مرگ می‌گردد . در شکل فوق حاد BVD درصد بالایی از گوساله‌های زیر ۶ ماه علایم گوارشی نداشته و نشانه‌های بیماری تنفسی دارد.

سندرم هموراژیک با کمبود پلاکت های خون ،ملنا ،مدفوع خونی و خونریزی های پتشی مشخص می‌گردد. عفونت های ناشی از نوع ۲ ویروس BVD که اخیراً در کانادا و ایالات متحده گزارش شده است در گله‌هایی که واکسن زده نشده و یا مایه‌کوبی کامل و مناسب نبوده است رخ می دهد . میزان مرگ و میر در گله‌های کانادایی مبتلا به نوع ۲ ویروس BVD صفر تا ۲۶٪ در بالغین و ۱۳ تا ۱۰۰ ٪ در گوساله‌های کمتر از یک سال می باشد . رخدادهای نوع ۲ ویروس اسهال ویروسی گاو غالباً تا دو ماه پس از ظهور اولیه‌ی بیماری طول می‌کشد .

نکته‌ی قابل توجه این است که عفونتهای BVDV در اسهال نوزادان و ترومبوسیتوپنی حاد نیز نقش داشته اند(ترومبوسیتوپنی حاد منجر به بروز خونریزی های سرسوزنی و منتشر ، خونریزی از بینی و اسهال خونی می‌شود).

تشخیص تفریقی BVD حاد

تشخیص تفریقی موارد حاد BVD در دوره نوزادی شامل سایر موارد اسهال در گوساله‌های جوان مثل روتاویروس ،کروناویروس ،کریپتوسپوریدیوز، اشرشیا کُلی ، سالمونلوز و کوکسیدیوز می باشد . سایر علل پنومونی گوساله‌ها شامل ویروس سینسیشیال تنفسی گاو ، سالمونلوز ، پاستورلوز، هموفیلوز یا مایکوپلاسما را نیز باید در تشخیص تفریقی در نظر گرفت . مواردی که در اسهال ناشی از عفونت ویروس BVD در بالغین مطرح است ، عبارتند از سالمونلوز ، اسهال زمستانی ، بیماری مخاطی ، انگل‌های روده‌ای تب نزله‌ایی بدخیم ، مسمومیت با آرسنیک و کمبود مس .علاوه بر این بیماری‌هایی که ضایعات دهانی ایجاد می‌کنند ، مثل تب نزله‌ایی بدخیم ،تورم دهان تاولی ،طاعون گاوی،تب برفکی، تورم دهان پاپولی ،و بیماری زبان آبی را نیز باید در تشخیص تفریقی در نظر گرفت . بیماری‌هایی که ممکن است مشابه سندرم هموراژیک باشند ، شامل مسمومیت با شبدر شیرین و مسمومیت با سرخس عقابی می باشد .

۲- عفونت های داخل رحمی

ویروس BVD می تواند طیفی از اختلالات تولید مثلی را ایجاد کند . این ویروس از مایع منی گاوهای نر PI جداشده و نه تنها کیفیت منی متأثر می‌گردد ، بلکه در طی جفتگیری طبیعی به عنوان منبع عفونت نیز مطرح است . تلقیح مصنوعی در هنگام ویرمی با ویروس BVD منجر به کاهش موارد آبستنی می‌شود.

ویروس BVD همچنین می تواند سبب سقط جنین در طی سه ماهه‌ی نخست آبستنی (روزهای ۵۰ تا ۱۰۰)، شود . این ویروس می‌تواند از جفت عبور کرده ،جنین را آلوده کند و منجر به سقط جنین یا مومیایی شدن آن گردد. جنین‌هایی که در ۱۰۰ تا ۱۵۰ روزگی دوران آبستنی مبتلا می‌شوند ، ممکن است دچار آنومالی‌های مادرزادی گردند . ویروس میتواند منجر به نارسایی های چشمی مانند کوچکی غیر طبیعی چشم ، کاتاراکت ،التهاب عصب بینایی و استحاله‌ی بافت شبکیه ،هیپوپلازی شبکیه شود ،نارسایی های عصبی مثل هیدروسفالوس، هیپوپلازی مخچه، کوچک بودن مغز و کاهش ساخت میلین نیز ممکن است ایجاد شود . در طی ثلث دوم آبستنی ، جنین گاو به شکلی فزاینده در برابر BVDV مقاوم می‌شود ؛ به طوری که عفونت در جنین های ثلث سوم به استثنای یک پاسخ ایمنی طبیعی به ویروس و پاک شدن آشکار جنین از ویروس بدون هر گونه حادثه‌ی مهمی خواهد بود .

جنین‌هایی که در طی آبستنی آلوده می‌شوند ، ممکن است دچار تحمل ایمنی شده و PI شوند. مرحله‌ی دقیق آبستنی که براساس تعیین زمان دقیق آبستنی صورت گرفته ،نشان می دهد که عفونت باید از ۱۲۵ روزگی جنین رخ دهد تا دام های PI به وجود

آیند . گوساله های PI دارای تحمل ایمنی ممکن است در رحم تلف شوند یا در هنگام تولد ضعیف باشند و یا سالم متولد شوند . گوساله‌هایی که در هنگام تولد سالم به نظر می‌رسند ، ممکن است در زمانی دیگر در اثر ابتلا به بیماری مخاطی تلف شوند.

پس از اینکه جنین به کفایت ایمنی رسید (بین ۱۵۰ تا ۲۰۰ روزگی)، دستگاه ایمنی جنینی با ایجاد پادتن های خنثی کننده‌ی سرم می تواند به عفونت های با ویروس BVD پاسخ مثبت دهد .البته ممکن است در این مراحل نیز جنین به علت آسیب اندامی (مثل میوکاردیت) ناشی از ویروس پیش از تولید پادتن بمیرد و سقط گردد . تکثیر ویروس در جنین‌های با کفایت ایمنی همچنین ممکن است منجر به تولد گوساله های ضعیف شود. .

تشخیص تفریقی سقط جنین

تشخیص تفریقی متداول سقط جنین گاو شامل هرپس ویروس - ۱ عفونی گاو، لپتوسپیروز، بروسلوز، تریکومونیاز و سقط جنین قارچی می‌باشد .

۳- بیماری در گاوهای عفونی مستمر(Persistent Infection=PI)

ویروس BVD ممکن است از راه عمودی از مادر به فتوس منتقل گردد. هنگامی که در اواسط آبستنی اتفاق بیافتد فتوس زنده مانده ، اما پادتن بر ضد ویروس تولید نمیکند و دارای عفونت با دوام (Infection Persistent) می باشد .

گاوهای PI معمولاً دارای یک ویرمی اکتسابی در اثر انتقال داخل رحمی هستند و قادر به تولید پادتن های جریانی قابل شناسایی نمی باشند . این نقصان پادتن به دلیل تحمل ایمنی اختصاصی است. سیستم ایمنی حیوان قادر به شناسایی آنتی ژن های ویروس BVD به عنوان آنتی‌ژن بیگانه نیست ؛ زیرا این آنتی‌ژن ها در طی زمان تشکیل سیستم ایمنی جنین در اواسط آبستنی حضور داشته و به عنوان آنتی‌ژن های خودی شناخته شده‌اند.

اهمیت گاوهای عفونی مداوم (PI) به علت توان بالقوه‌ی آنها در آلوده سازی دام های دیگر از طریق دفع ویروس خیلی زیاد است.

گوساله ها PI در هنگام تولد دارای ویروس در خون می‌باشند ، ولی برعلیه این ویروس پادتنی در خون وجود ندارد این گوساله ها پس از دریافت آغوز سرم مثبت می‌شوند ، ولی این اعتقاد وجود دارد که پادتن های ناشی از آغوز در گوساله های PI خیلی سریعتر از گوساله‌های غیر PI از بین می‌روند و این نتیجه‌ی حضور میزان زیادی ویروس در گردش خون است که پادتن را مصرف می‌کنند.

گوساله‌های PI در ۱۲ ماه نخست زندگی درصد مرگ و میر ۵۰ ٪ را نشان می دهند . باور براین است که کمتر از ۱۰ ٪ تلیسه‌های PI به مرحله‌ی شیرواری میرسند . خیلی از گوساله‌های PI در هنگام تولد ضعیف و کوچک هستند یا رشد ضعیفی داشته و برخی دیگر ممکن است ظاهراً سالم باشند

بارزترین بیماری بالینی در گاوهای PI ، بیماری مخاطی است و همان طور که قبلاً گفته شد ، هنگامی که یک دام با ویروس سیتوپاتیک BVD ، که از نظر پادگنی با ویروس غیر سیتوپاتیک غیر قابل تمایز است ، آلوده شوند ، نتیجه بیماری مخاطی است .بیماری مخاطی گاو یک بیماری پیشرونده و غیر قابل کنترل است .

بیماری مخاطی BVD-MD

دوره‌ی این بیماری (۱۴ تا ۲۱ روز) اغلب طولانی تر از دوره‌ی اسهال ویروسی است .رخداد بیماری مخاطی کشنده و تک گیر بوده و در یک گله‌ی ،مبتلا کمتر از ۵٪ می‌باشد . به ندرت در طی همه‌گیری های بیماری تا ۲۵٪ گله ممکن است مبتلا شود ، ولی در چنین مواردی تعداد زیادی دام PI باید در گله وجود داشته باشد . میزان مرگ و میر مبتلایان بیماری مخاطی نزدیک ۱۰۰٪ است . بیماری مخاطی غالباً به اشکال حاد و مزمن طبقه‌بندی می‌گردد .شکل مزمن به گاوهایی اطلاق می‌گردد که در اثر شکل حاد تلف نشده‌اند .

بیماری مخاطی حاد با دوره ی کمون ۱۰ تا ۱۴ روز پس از این که در معرض ویروس قرار گرفتند مشخص می گردد . علایم بالینی بیماری مخاطی شامل کاهش آب بدن ، لاغرشدن ، آبریزش از بینی و زخم شدگی دهان و مجرای گوارشی ،تب دو مرحله‌ایی، بی اشتهایی، پلی‌پنه ، کاهش تولید شیر، اسهال آبکی (گاهی اوقات حاوی خون واضح ،کاست های فیبرینی و بوی تعفن)

مشخص می گردد تهی شدن بافتهای لنفاوی از سلول ، بخصوص در پلاک های پی‌یر یکی از خصوصیات این بیماری است .

پرزهای مخاطی دهان ممکن است رأس خود را از دست داده باشند و اپی تلیوم زبان ،کام ، سطوح دهانی و حلق ممکن است دارای اروزیون باشد . ضایعات اروزیون در فضای بین سُم ، روی سرپستانک ها و فرج نیز ممکن است مشاهده شود . همه‌ی ضایعات اروزیونی ممکن است بسته به طول مدت ضایعات به زخم تا شکل‌گیری غشای دیفتریک تبدیل گردند. سایر نشانه‌های بالینی ممکن است شامل ترشح بینی و چشم ، کدورت قرنیه ، افزایش ترشح بزاق و کاهش حرکات شکمبه و نفخ باشد . دام های مبتلا ممکن است آماس ناحیه‌ی تاج سُم و در برخی موارد تورم بافت مورق سُم را بروز دهند .

این دام‌ها ممکن است دچار کم خونی مداوم ، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی شوند . گاوهای مبتلا به شکل مزمن بیماری مخاطی به ندرت بیش از ۱۸ ماه زنده می‌مانند و نهایتاً به علت ناتوانی شدید تلف می‌شوند.

پاتوفیزیولوژی

ویروس BVD با آسیب رساندن به بافت اپی تلیال گوارشی ،جلدی و تنفسی در دام های آلوده سبب بیماری می گردد . پادگن ویروسی در اپی تلیال زبان ، مری ، کریپت ها و ویلی‌های روده، برونش و لایه‌ی بازال پوست گاو مبتلا به شکل حاد BVD یا بیماری مخاطی یافت می‌گردد . در دام های آلوده ، پادگن های ویروسی را همچنین ممکن است در سلول های فاگوسیت کننده‌ی تیموس ، عقده‌های لنفاوی ، پلاک های پی‌یر ، لوزه ها و طحال ردیابی کرد . مطالعات آزمایشگاهی نیز آلودگی سلولهای فاگوسیت‌کننده را نشان داده‌اند . سلول های فاگوسیت‌کننده احتمالاً سلول‌ها ساختارهای لنفوئیدی که پادگن را به دام می‌اندازد مثل سلول های تیموس ، عقده‌های لنفاوی ، پلاک پی‌یر ، لوزه‌ها و طحال را عرضه می‌کنند .

تشخیص آزمایشگاهی

یافته های آزمایشگاهی که ممکن است همراه با ویروس BVD رخ دهد ، شامل لکوپنی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی می‌باشد . در مراحل اولیه‌ی غفونت ممکن است یک لکوپنی مشخص وجود داشته باشد .شمارش تام سلول‌های خونی چند هفته پس از تماس به سطوح عادی بر می‌گردد. این اتفاق ممکن است قبل از تشخیص بیماری روی دهد؛ به طوری که در اوج نشانه های بالینی سطوح عادی یا حتی لکوسیتوز وجود داشته باشد . وجود لکوپنی در بیمارانی که در مراحل اولیه‌ی بیماری هستند و یا در اعضای به ظاهر سالم گله ، به تقویت تشخیص کمک می کند .

دام‌های مبتلا به شکل مزمن بیماری مخاطی دچار کم خونی می گردند . سایر تغییرات که ممکن است در بیوشیمی خون رخ دهد شامل تغیراتی است که در بیماری‌های اسهالی دیده می شود ، مثل اسیدوز، هیپوناترمی، هیپوکالمی و سایر مواردی که ممکن است همراه کم آبی دیده شود ؛ مثل افزایش تام پروتئین‌های پلاسما ، نیتروژن اوره‌ی خون (BUN) و کراتینین .

از آزمایشات سرمی، الیزا، ایمونوفلورسنت و ایمونوپراکسیداز می توان برای ردیابی ویروس استفاده کرد.

علائم کالبدگشایی

یافته های معاینه‌ی پس از مرگِ دام هایی که از ویروس BVD تلف می شوند ، بسته به شکل بیماری ، متغیر است گاوهایی که در اثر MD تلف می شوند ، معمولاً لاغر ، به شدت کم آب و کم خون‌اند . معمولاً (اما نه همیشه) شواهدی از اسهال شدید وجود دارد و پوشش مویی حیوان غالباً کثیف است . مخاط فرج گاهی دارای زخم است و ممکن است در محل اتصال مخاطی پوستی فرج زخم های در حال التیام وجود داشته باشند . منافذ بینی عموماً کبره بسته‌اند و شواهدی از ترشح زیاد و مداوم اشک وجود دارد. جراحات مهم این بیماری شامل اروزیون های شدید گوارشی شامل دهان ، زبان ، مری ، پرزهای شکمبه ، هزارلا ،شیردان ، و روده ها و سکوم بروز می کند . پلاک های پی‌یر غالباً خیزدار ، نکروتیک و دارای خونریزی و یا تخلیه‌ی این پلاک ها از سلولهای لنفاوی هستند . این جراحات ممکن است وجود نداشته باشند ، یا التیام یافته باشند و یا به دلیل کوچک بودن یا تعداد کم آنها ، مورد توجه قرار نگیرند . محتویات روده‌ی بزرگ آبکی و متعفن میباشد .

دام هایی که از شکل حاد عفونت ویروس BVD تلف می شوند، ضایعات کمتر شدیدی دارند ولی برخی یا همه‌ی علایم ذکر شده

در بیماران مبتلا به بیماری مخاطی ممکن است حضور داشته باشند . غالباً عفونتهای باکتریایی ثانویه مثل پنومونی و ورم پستان وجود داشته و ممکن است سبب مرگ دام گردد.

جنین های سقط شده به ندرت دارای جراحات معنی داری هستند ؛ با این حال آنها ممکن است دارای جراحاتی در مخاط دهان باشند.

دام هایی که از سندرم تلف می شوند ، دارای خونریزی های پتشی روی لاشه می باشند و ممکن است خونریزی مخاط گوارشی و تنفسی را بروز دهند. علاوه بر این خونریزی قابل توجهی در زیر مخاط دستگاه گوارش و پلاک های پی‌یر ممکن است مشاهده شود . شکل فوق حاد ناشی از عفونت نوع ۲ ویروس BVD ممکن است ضایعات واضح ظاهری را روی لاشه ی دامهای مبتلا خصوصاً گوساله های زیر ۶ ماه ایجاد نکند . دام های بیش از ۶ ماه احتمالاً اروزیون های دهانی، مری و نکروز روده‌ای را بروز می دهند .

اپیدمیولوژی

عفونت ویروس BVD در جمعیت‌های گاوی به طور وسیعی پراکندگی دارد، به طوری که ۷۰ تا ۹۰ درصد سرم مثبت می باشند . این ویروس از نظر جغرافیایی به طور وسیعی گسترش داشته و در خیلی از کشورها یافت می‌شود . این ویروس نه تنها برای گاو بیماریزا است ، بلکه در گوسفند ، بز و نشخوارکنندگان وحشی نیز ایجاد بیماری می‌کند . خوک نیز ممکن است به شکل غیر بالینی این عفونت مبتلا شود .

راه های انتقال

انتقال اغلب از طریق تماس گاو با گاو است . عفونت می تواند توسط افرادی که با گاوهای آلوده تماس مستقیم داشته اند ، از مزرعه‌ای به مزرعه‌ی دیگر منتقل گردد اما منبع اصلی عفونت ویروس BVD،گاو مبتلا به شکل حاد بیماری یا دام های PI است که ویروس را از طریق ترشحات بینی ، بزاق ، خون، مدفوع و ادرار پخش می کنند . ویروس این بیماری همچنین از اسپرم ، ترشحات رحمی ، مایعات جنینی در هنگام تولد و جفت جدا شده است گاوهایی که PI هستند ، منبع مهمی برای پخش ویروس به شمار می روند ، چرا که این دام ها می توانند حجم زیادی از ویروس را از طریق مایعات بدن ، که قبلاً ذکر شد ، دفع کنند . حضور گاوهای PI در یک گله ممکن است بروز بیماری در گله را تحت تأثیر قرار دهند .

ویروس به طور افقی از طریق انتقال مستقیم به واسطه‌ی خوردن یا استنشاق اجرام ویروسی نیز قادر به گسترش است. انتقال غیرمستقیم از طریق ناقلین مثل حشرات خونخوار یا ناقلین مکانیکی مثل غذا ، اشیا یا مراقبین دام نیز صورت می گیرد .

انتقال عمودی از مادر به جنین از طریق جفت در مادران PI یا با کفایت ایمنی نیز اتفاق می افتد .در بسیاری از موارد عفونت در یک گله در اثر ورود تلیسه ای که دارای عفونت پایدار است ایجاد شده که جنین آنها نیز دارای این عفونت می باشد که حتماً می‌بایست آنها را حذف نمود زیرا مادران دارای عفونتهای پایدار ، ایجاد جنین هایی با عفونت های پایدار می کنند .

گاوهای نر با عفونت پایدار هم دائماً ویروس را از طریق اسپرم دفع می کنند .

یکی از مهمترین راه‌های انتقال بیماری به گاوان نگهداری توأم گاو و گوسفندان در یک محل میباشد .

راه دیگر انتقال ، استفاده از سر سوزنهای آلوده و مصرف واکسن های BVD در دوران آبستنی گاوان است .

هنگامی که جمعیت های حساس برای اولین بار با سویه‌های حاد BVDVتماس می یابند حیوانات تمام گروه‌های سنی آلوده می‌شوند وممکن است نشانه های بالینی را که شدت آن بسته به پادتن های سرمی تغییر می‌کند ، نشان بدهند .

در نواحی بومی ، غالب بودن نشانه های بالینی در میان گاو های جوان (بین ۴و ۲۴ ماه) ، بیش از آن که به دلیل حساسیت وابسته به سن باشد ، احتمالاً منعکس کننده‌ی شیوع بالای پادتن در میان گاوهای بالغ و مزایای موقتی پادتن‌های اکتسابی آغوز در گوساله های جوان است .

ظاهراً عفونت با BVD و یا تظاهرات بالینی ، در بین نژادها و جنس ها پراکندگی ویژه ای ندارند ، به استثنای این که عفونت های جنینی تنها در اثر آلودگی ماده های آبستن بروز می کنند.

عفونت در میان گاوهای حساس و در تماس نزدیک به سرعت منتشر می شود ، اما ظهور نشانه های بالینی به دلیل دوره‌ی

نهفته‌ی نامنظم و فواصل متغیر میان عفونت مادری و سقط جنین و یا تولد گوساله های ناهنجار یا PI به تعویق می افتد .

کنترل و پیشگیری

روش های کنترلی جهت پیشگیری از ورود ویروس BVD به دامداری فقط در دامداری های وابسته قابل اجرا است و در پرواربندی ها قابل استفاده نیست .با بررسی وضعیت اکثر مزارع نشان داده شده است که تلاش برای بسته نگه داشتن گله به منظور پیشگیری ازعفونت با BVDV کافی نمی باشد. بنابراین اقدامات پیشگیری کننده اساساً بر مبنای شناسایی و حذف حیوانات PI یا واکسن ها می باشند.

سیستم های حفاظتی شدید با جداسازی و آزمایش همه ی دام هایی که وارد گاوداری می شوند برای اطمینان از این که هیچ ویروسی وارد نمی شود ضروری است ؛البته انجام این عمل ممکن است برای اغلب دامداری های شیری یا پرواربندی های گاو وگوساله دشوار باشد.

برنامه ی پیشگیری

۱- محدود سازی رفت و آمد دام ها فقط در موارد ضروری

۲- پرهیز از جابجایی دام های آبستن

۳- خرید دام های جایگزین از گله هایی که ثبت درست و دقیقی از سابقه ی بیماری و برنامه ی مایه کوبی دارند می باشد .

۴- جدا کردن دام های جدید به مدت ۳ هفته باید از انتقال ویروس از گاوهای شدیداً آلوده (غیر PI)پیشگیری شود. اگر تعداد گاوهای جانشین گله کم باشد ، ممکن است بتوان همه ی دام ها را پیش از خرید آزمایش کرد تا مطمئن شد که عفونی مستمر نیستند . این مورد خصوصاً در گاوهای نر که برای تلقیح استفاده میشوند حایز اهمیت است .

۵- مایع منی که برای تلقیح مصنوعی استفاده می شود باید از گاوهای نری که از نظر عفونت ویروس BVD آزمایش شده اند تهیه گردد. همچنین مایع منی از نظر وجود ویروس BVD باید آزمایش شود.

۶- دام های دریافت کننده ی جنین در انتقال جنین نیز باید از نظر این که عفونت مستمر (PI) نداشته باشند، آزمایش شوند.

۷- تماس گاو با نشخوارکنندگان کوچک یا وحشی باید از طریق ایجاد جایگاه های بسته ی جداگانه برای گوسفند و بز و ایجاد حصارهای مناسب برای جلوگیری از تماس با گوزن کاملاً محدود گردد.

۸- برنامه های مایه کوبی برای کاهش بیماری ناشی از عفونت ویروس BVD باید به طور مرتب انجام گیرد . هدف از برنامه ی مایه کوبی ویروس BVD ایجاد ایمنی جهت کاهش تکثیر ویروس پس از عفونت و پیشگیری از اثرات بعدی عفونت ویروسی است . در گاوهای شیری و در پرواربندی های گاو وگوساله ،حصول اطمینان از ایمنی کافی در دامهای ماده هدف پیشگیری از عفونت های داخل رحمی و نتایج (ناباروری، سقط جنین، ناقص الخلقه زایی مادرزادی ، تولد گوساله های ضعیف و عفونت مستمر) می باشد. فایده ی دیگر مایه کوبی سالیانه ی دام های آبستن ،افزایش سطح ایمنی آغوز و ایمنی غیر فعال گوساله ی نوزاد است.

در گاوهای دچار استرس ،عفونت ویروسی BVD تضعیف ایمنی ناشی از استرس را وخیم تر می کند . روش های مدیریتی که منجر به تضعیف ایمنی می گردد، مثل عملیات پروار بندی ، غالباً منجر به افزایش انتقال عوامل بیماریزا شامل ویروس BVD می گردد.

مایه کوبی علیه ویروس BVD پیش از رخداد بیماری تنفسی قابل پیش بینی ممکن است تضعیف ایمنی را که به تکثیر سویه های طبیعی ویروس BVD کمک می کند ، به حداقل برساند . از طرف دیگر ،این مایه کوبی شدت عفونت سایر عوامل بیماری زا را که در مجموعه ی بیماری تنفسی نقش دارند ، کاهش می دهد.

درمان و پیش آگهی

هیچ درمان خاصی برای دام هایی که علایم بالینی عفونت BVDرا بروز می دهند ، در دسترس نیست . اهداف درمانی حمایت و پیشگیری از عفونت باکتریایی ثانویه است .

هنگامی که نشانه های بالینی واضح یا تلفات جنینی مشاهده می شوند، عفونت معمولاً در تک تک حیوانات و گله ها به خوبی تثبیت شده است . بیماران مبتلا به MD معمولاً تلف می شوند.

اگر چه ، مایع درمانی ، تجویز آنتی بیوتیک و ترکیبات ضد اسهال و داروهای ضد آماس استروئیدی انجام می شوند ، اما عواقب کشنده ی بیماری به میزان زیادی تحت تأثیر درمان یا اقدامات نگهدارنده قرار نمی گیرند . انتقال خون از گاوهای سرم مثبت ممکن است به طور موقت موجب بهبودی شود ،اما هنگامی که انتقال خون متوقف می شود ، بیماری اغلب عود کرده و حیوان می میرد .

در حیوانات مبتلا به ABVD خفیف ، ظاهراً آنتی بیوتیک ها ممکن است در کنترل عفونت ثانویه مفید بوده و استفاده از ویتامین ها مانند AD3E و همچنین در گوساله خوراندن کلستروم مادرانی که به خوبی در برابر این بیماری ایمن شده اند نیز به درمان کمک می کند .

هنگامی که در گله ای BVD تشخیص داده می شود ، دامدار باید نسبت به پیش آگهی نامطلوب بیماری آگاه گردد. این آگاهی باید شامل پیشگویی احتمال وقوع سقط در گاوهای آبستن یا تولد گوساله هایی با ناهنجاری های مادر زادی باشد . دامدار باید آگاه شود که دام های شدیداً مبتلا ممکن است دچار بیماری مخاطی باشند که درصد مرگ و میر آن خیلی بالا ست . اگر گاوهای بیمار ضایعات شدید و وسیع دهانی بروز دهند و به مدت ۳-۴ روز مبتلا باشند ، به احتمال قوی دچار بیماری مخاطی می باشند . گاوهایی که دچار کاهش نوتروفیل یا ترومبوسیت هستند ، ولی علایم واکنش های رژنراتیو (تجدید شونده) را در طی ۳ تا ۴ روز نشان می دهند ، ممکن است فقط شکل حاد BVD را بروز داده و زنده بمانند . دام هایی که از BVD زنده می مانند ، طی ۳الی ۴ هفته بعد دوباره آزمایش شوند تا اطمینان حاصل شود که آنها PI نیستند. دامدار باید آگاه گردد که فاصله ی میان ظهور موارد جدید بیماری گاهی چندین ماه است و دیگر آن که گاوهای شدیداً بیمار غالباً علی رغم درمان تلف می شوند و گاوهای بهبود یافته ممکن است ضعیف و بدون بهره باشند .

منابع

1.www.zoetisus.com

2.www.nadis.org.uk

3.Peterhans; et al. (2010). Cytopathic bovine viral diarrhea viruses (BVDV): emerging pestiviruses doomed to extinction. Veterinary Research 41:44.

4. Gillespie; et al. (1962). Cellular resistance induced by ،in tissue culture to a cytopathogenic ،noncytopathogenic strains strain of virus diarrhea virus of cattle. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 110،248–250 .

5. Qi; et al. (1998). Insertion of a bovine SMT3B gene in NS4B and duplication of NS3 in a bovine viral diarrhea virus genome correlate with the cytopathogenicity of the virus. Virus Research 57 (1)،1–9 .

6. Moennig; et al. (2005). BVD control in Europe: current status and perspectives. Animal Health Research Reviews 6 (1): 63–74.

7. Anon (2005). EU Thematic network on control of bovine viral diarrhoea virus (BVDV). Position Paper.

8. Wolfmeyer; et al. (1997). Genomic (50- UTR) and serological differences among German BVDV field isolates. Arch. Virol. 142،2049–2057 .

9.Brownlie; et al. (1987). Pathogenesis and epidemiology of bovine virus diarrhoea virus infection of cattle. Annales de Recherches Veterinaires 18 (2)،157–166 .

10.www.sid.ir



مروری بر بهترین روش های تشخیص و درمان سندرم کبد چرب

یگانه حیدرخانی

چکیده

سندرم کبد چرب نوعی اختلال متابولیکی شایع است که عمدتاً در گاوهای تازه زا به شکل های خفیف، متوسط و یا شدید دیده می شود. هدف از انجام این تحقیق مروری بر علل وقوع سندرم کبد چرب در گاوهای تازه زا و روش های درمانی استفاده شده می باشد. با توجه به ضرورت سلامت گاوها در مزارع، جلوگیری از بیماری سندرم کبد چرب از اهمیت زیادی برخوردار است. زیرا این بیماری در بیشتر موارد سبب تلف شدن دام می شود. در نتیجه مطلع بودن از علل وقوع و روش های پیشگیری و درمانی می تواند از پیشرفته شدن این بیماری و از دست رفتن دام جلوگیری نماید.

کلمات کلیدی: سندروم کبد چرب، گاو شیری، اجسام کتونی، گلوکز و اسید چرب

مقدمه

سندرم کبد چرب یک بیماری متابولیکی درگاو های شیرده می باشد. این بیماری زمانی ایجاد می شود که جذب چربی ها توسط هپاتوسایت ها از اکسیداسیون و ترشح آنها از کبد بیشتر شوند (۶). این بیماری در همه سنین در گاوهای شیری قابل مشاهده است. به دلیل کاهش گلوکز خون و افزایش تجمع اجسام کتونی و اسید های چرب غیر استریفیه در کبد سبب آسیب کبدی و در نهایت بروز اختلالات متابولیک، عفونی و تولید مثل مانند کتوز، تب شیر، ورم پستان و جفت ماندگی می شود(۴). این بیماری می تواند به علل مختلفی مثل چاقی قبل از زایمان، خوردن غذا های پرانرژی، عدم دسترسی به غذا و یا فاصله زیاد بین دو زایمان اتفاق بی افتد. جهت پیشگیری از این بیماری بهتر است فاصله دو زایمان دوازده تا سیزده ماه باشد (۱).

قابل ذکر است روش های تشخیص بیماری فوق مختلف می باشد. از آنجایی که روش بیوپسی روشی پر هزینه و تهاجمی برای مزارع لبنی می باشد، بنابراین بالا بردن حساسیت آزمایش خون می تواند مفید واقع شود. بررسی نتایج تحقیقات اخیر نشان می دهد که اندازه گیری PON1 از جمله پارامتر هایی است که می تواند حساسیت آزمایش را تا حد زیادی بالا ببرد (۱۰).

روش های تشخیص

روش تشخیص این بیماری معمولاً کار ساده ای نمی باشد. یکی از روش های تشخیص، ارزیابی مشکلات گله و بررسی وضعیت جسمانی گاوها به خصوص گاوهای شیری است (۷).

روش دیگرتشخیص بیماری، آزمایش و اندازه گیری سطح SDH، SGOT و آلبومین می باشد. به طوری که سطح SDH، SGOT افزایش و سطح آلبومین کاهش می یابد. باید توجه کرد که زمان احتباس BST نیز افزایش می یابد. هایپرگلیسمی همراه با عدم تحمل گلوکز، هیپوکالمی و کاهش سطح گلوکوکورتیکوئید سرم همه یافته های آزمایشگاهی رایج هستند. روش دیگر انجام بیوپسی از پوست کبد گاو می باشد. که با توجه به مقدار چربی موجود در آن می توان این بیماری را تشخیص داد (۷). متأسفانه این اتفاقات معمولاً بعد از تلف شدن دام از این بیماری یا بیماری های جانبی (که به سبب کبد چرب ایجاد می شوند) انجام می شود. در این بیماری برای تشخیص راحت تر می توان میزان PON1 را اندازه گیری کنیم (۱۰). با افزودن اندازه گیری PON1 سرم به سایر پارامتر های اندازه گیری شده در آزمایش، تا حد زیادی حساسیت آزمایش را جهت تشخیص بیماری افزایش می دهد. توانایی PON1 در هیدرولیز پاراکسون عامل اندازه گیری است همچنین فعالیت لاکتوناز خوبی دارد و لاکتون ها را تجزیه می کند. از آنجایی که سنتز PON1 توسط کبد انجام می شود در نتیجه فعالیت PON1 سرمی با اختلالات کبدی مرتبط است. به طوری که در گاوهای دارای کبد چرب مقدار این PON1 کمتر می باشد. با توجه به اینکه بایوپسی روشی تهاجمی و پرهزینه است، برای مزارع لبنی مناسب نمی باشد و بنابراین اندازه گیری PON1 روشی غیر تهاجمی و مناسب تر برای این مزارع است. باتوجه به تحقیقات انجام شده بر روی اثر PON1 در گاوهای تازه زایمان کرده، میزان پاراکساناز ، لاکتاناز و اریلستراز به قدر قابل توجهی کاهش می یابد. میزان کلسترول کل نیز به اندازه زیادی کاهش یافته است (۱۰). AST،GGT، T.BILL، NEFA، BHBA به مقدار قابل توجهی افزایش پیدا کرده است. هم چنین میزان HDL ،VLDL، LDL نیز کاهش یافته است. لازم به ذکر است کاهش شدید HDL دال بر بیماری التهابی شدید کبد دارد.

با استفاده از پارامتر TAG یا چربی کل که از بایوپسی سلول های کبدی به دست می آید، می توان این بیماری را تشخیص

داد. اگر شدت تجمع در آنها به صورتی باشد که کمتر از یک درصد سلول بر اساس وزن مطلوب به چربی انباشته باشد، طبیعی، یک تا پنج درصد، خفیف یا ملایم (mild)، پنج تا ده درصد متوسط (moderate) و اگر از ده درصد بیشتر باشد شدید (sever) می باشد. در مطالعه "بررسی مقادیر تری گلیسیرید سلول های کبدی و بیلی روبین تام و گلوکز سرم در گاو های شیری دو رگ در کشتارگاه اهواز" مشاهده می شود که ۶۹/۴ درصد از گاوهای تازه زا دارای کبد چرب متوسط ،۱۰/۲ درصد آنها کبد چرب شدید دارند. طبق این مطالعه ، عقیده بر این است که کبد چرب شدید به خاطر تجمع TAG در کبد بعد از زایمان و بالانس منفی انرژی در این زمان است که به خاطر کاهش دریافت غذا قبل از زایمان و نیاز زیاد به انرژی جهت تولید شیر در بعد از زایمان می باشد (۵).

بر اساس این تحقیق می توان گفت علت عمده وقوع این بیماری محرومیت طولانی مدت از غذا قبل از زایمان و غذا هایی با کیفیت پایین بعد از زایمان می باشد.

طبق تحقیق «بل» در سال ۱۹۹۵ و «جی ام» در سال ۱۹۸۶، مشخص می شود که مصرف کاه به مدت ۵روز در گاو های چاق قبل از زایمان می تواند باعث این بیماری شود. در صورتی که گاو در محرومیت غذایی باشد (مدت طولانی گرسنگی بکشد) طبق تحقیق «برامبی و همکاران» در سال ۱۹۷۵، میزان اسید چرب آزاد خون پنج برابر و چربی کل دو برابر می شود. طبق تحقیق بالار و همکاران در سال ۱۹۵۸، گفته می شود که در اثر گرسنگی اسید چرب و اجسام کتونی در خون زیاد شده و سیترات کاهش می یابد. در مورد رابطه بین گلوکز و کبد چرب می توان گفت در صورتی که در هپاتوسایت ها TG تجمع پیدا کرده باشد ظرفیت سلول برای تولید اوره کم شده و در نتیجه آمونیاک سبب کاهش ظرفیت سلول های کبدی جهت سنتز گلوکز از پروپیونات شود. (اورتون و همکاران، ۱۹۹۹).

طبق مطالعه «مورو» در سال ۱۹۷۶ بیلی روبین افزایش یافته در گاوهای دارای کبد چرب از نوع غیر کونژوگه می باشد و این افزایش در مراحل پایانی بیماری دیده می شود.

درمان

از آن جایی که درمان قطعی برای این بیماری وجود نداشته و بیشتر دام ها تلف می شود، بهترین کار پیشگیری از این اتفاق تا ۷ روز بعد از زایمان می باشد تا درصد احتمال به ابتلا کاهش یابد. طبق تحقیقات تا حداقل ۱ هفته بعد از زایمان میزان بیلی روبین و اسیدچرب غیر استریفیه خون به حداکثر خود در گاوهای شیری می رسد و تقریباً با همین روند میزان گلوکز خون کاهش می یابد (۲). (کاهش گلوکز سرمی به خاطرتعادل منفی انرژی می باشد). بنابراین نتیجه گرفته می شود که در حداقل یک ماه پس از زایمان بیشترین احتمال ابتلا به کبد چرب وجود دارد (۲).

تغذیه نامناسب در زمان خشکی نیز در وقوع این بیماری موثر است در نتیجه اصلاح رژیم غذایی گاو میتواند از بروز این بیماری ممانعت به عمل آورد (۸).

کوتاه کردن دوره خشکی در حالی که از رژیم غذایی با انرژی بالا استفاده شود، می تواند استراتژی سازش مناسبی برای جلوگیری از بروز عارضه باشد (۹).

نتایج حاصل از بررسی (مرادی و همکاران، ۱۳۹۷) نشان می دهد که دانه کتان به خاطر کاهش اوره و افزایش توتال پروتئین خون، و همچنین به دلیل قند ساز بودن آن سبب می شود، بدن به سراغ منابع غیر قندی نرود و در نتیجه احتمال بروز این بیماری کاهش پیدا کند. CLA به دلیل افزایش بتا اکسداسیون اسید های چرب و در نتیجه کاهش تجمع اجسام کتونی و تری گلیسیریدها سبب بهبود عملکرد کبد و کاهش احتمال ابتلا به کبد چرب شود (۱).

استفاده از گلوکز بسیار اصل مهمی می باشد. انسولین و کلرید پتاسیم برای افزایش حساسیت به گلوکز یا کاهش تحمل گلوکز سلولی تجویز می شود. هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک که برای تحریک آزادسازی کورتیکواستروئید اندوژنوس نسبت به اگزوژنوس ترجیح داده می شود. ACTH از دیگر مواردی است که برای درمان تجزیه می شود. البته پروپلین گلیکول به عنوان پیش ماده گلوکز با ACTH تجزیه می شود (۶).

انواع ویتامین ها، لیپوتروف ها، آمینو اسیدها، مواد معدنی، محرک های اشتها و سایر مواد مغذی و غیر مغذی برای درمان بحران کبد چرب آزمایش و توصیه شده است. کلینرکلراید برای حذف چربی کبد استفاده می شود. سلنیوم و ویتامین E به عنوان آنتی اکسیدان می توانند مفید واقع بشوند (۳). سولفات کبالت و ویتامین B1 برای افزایش اشتها استفاده می شود. باید توجه داشت به خاطر اینکه دام در این بیماری در معرض انواع بیماری

های عفونی است به طور مرتب از داروهای آنتی بیوتیک استفاده کرد. البته توجه به این موضوع که استفاده از آنتی بیوتیک هایی که به کبد آسیب نمی زنند بهتر است قابل تأمل است.

یکی دیگر از کارهایی که می شود انجام داد کاهش کربوهیدرات های تصفیه شده، فروکتوز و ساکارز می باشد. هم چنین افزایش امگا ۳ در روند بهبودی بسیار تأثیر گذار است. استفاده از آنتی اکسیدانها به بهبود عملکرد کبد کمک می کند. در واقع جایگزین کردن امگا ۳ با چربی های موجود در وعده های غذایی بسیار می تواند مفید واقع شود چون امگا ۳ در بهبود حساسیت به انسولین نقش داشته و کاهش تریگلیسرید خون را باعث می شود. ویتامین E نیز به دلیل کاهش التهاب کبد باعث بهبود می شود. در واقع چون در روند این بیماری حساسیت به انسولین کاهش یافته و بدن مجبور به استفاده از اسید های چرب آزاد و در نتیجه تولید و تجمع اجسام کتونی و اسید های چرب غیر استریفیه در کبد شده و کبد را چرب می کنند، استفاده از داروهایی که حساسیت به انسولین را بالا می برد در نتیجه تجمع چربی در هپاتوسایت ها کاهش پیدا می کند، بسیار مفید واقع می شود (۳).

نتیجه گیری

طبق تحقیقات انجام شده بیشترین زمان احتمال ابتلا به بیماری در حداقل یک ماه بعد از زایمان رخ می دهد(۲). مهم ترین راه های تشخیص این بیماری اندازه گیری پارامتر هایی در خون است. این پارامتر ها شامل SGOT، SDH، AST، GGT، NEFA، GLU می باشد. اندازه گیری POX1 یکی از راه هایی است که در تشخیص سریع تر این بیماری نقش دارد.

در این بیماری یکی از راه های درمان، استفاده از گلوکز، انسولین و پتاسیم کلرید است، که برای افزایش حساسیت به گلوکز می تواند به عنوان درمان استفاده شود.

سلنیوم، ویتامین E و امگا سه نیز می توانند در کاهش علایم این بیماری نقش داشته باشند (۳).

همانطور که گفته شد استفاده از دانه کتان به عنوان منبع غذایی به دلیل قندساز بودن و کاهش اوره و هم چنین CLA به دلیل افزایش بتا اکسیداسیون، در جلوگیری از ابتلا به این بیماری تاثیر گذار است (۱).

به طور کل لازم به ذکر است بهترین کار، پیشگیری از وقوع این بیماری با تنظیم رژیم غذایی مناسب و مراقبت درست از گاو ها در قبل و بعد از زایمان و مناسب بودن خوراک آنها است.

منابع

۱- مرادی هادی ،گنج خانلو مهدی، زالی ابوالفضل و دهقان بنادکی مهدی، (۱۳۹۷)، "تأثیر منابع مختلف چربی بر عملکرد و شاخصهای فعالیت کبدی گاوهای شیری هلشتاین در دورهٔ انتقال". علوم دامی ایران، دوره چهل و نهم، شماره دوم، صفحات ۲۰۳-۱۹۳.

۲- رضایی صابر امیر پرویز، "ارزیابی ارتباط مقادیر سرمی اسیدهای چرب غیر استریفیه (NEFA) ، بیلی روبین (TB)، و گلوکز(Gluc) با فراوانی سندرم کبد چرب بر اساس وضعیت رحم در گاوهای شیری منطقه تبریز"، (۱۳۹۰)، مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، دوره پنجم، شماره یکم، پیاپی هفدهم، صفحات ۱۰۳۵-۱۰۴۲.

۳- شاه ابراهیمی کارون ، ذوالنوریا شکوفه، الماسی افشین ، شریفی اعظم، کشاورزعلی اصغر، فرشچیان نازنین ، شهریور۱۳۹۶، "مقایسه اثرات درمانی متفورمین، پیوگلیتازون و ویتامین E در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی" مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل دوره نوزدهم، شماره نهم، صفحات ۳۲-۳۸.

۴- رئوفی افشین، تقی پور بازرگانی تقی، حسنی طباطبایی عبدالمحمد، (۱۳۷۶)، "بررسی کشتارگاهی فراوانی وقوع سندرم کبد چرب در گاوهای نژاد شیری در گاوداری های اطراف تهران" پژوهش و سازندگی، شماره سی و چهارم. صفحات ۱۴۰-۱۴۲.

۵- نوری محمد، رضایی صابر امیر پرویز ، (۱۳۸۸)، "بررسی مقادیر تریگلیسرید سلولهای کبدی و بیلیروبین تام و گلوکز سرم در گاوهای شیری دورگ کشتارشده در کشتارگاه اهواز" مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، دوره سوم، شماره یکم، صفحات ۳۲۷-۳۳۶.

6. G. Bobe, J. W. Young, and D. C. Review: Pathology, Etiology, "BeitzInvited, Prevention, and Treatment of Fatty Liver in Dairy Cows".

7. Cheryl L. Haass, BS, DVM Paul G. Eness, ."Bovine Fatty Liver Syndrome"

H. M. Dann, D. E. Morin, G. A. Bollero, M. 8. Prepartum "R. Murphy, and J. K. Drackley. Intake, Postpartum Induction of Ketosis, and Periparturient Disorders Affect the Metabolic ."Status of Dairy Cows

Nutritional and"9 .Ric R. Grummer , management strategies for the prevention of ."fatty liver in dairy cattle

10. Ayman Samir Farid, Kazuyuki Honkawa, Eman Mohamed Fath, Nariaki Nonaka and paraoxonase- as "Serum Yoichiro Horii biomarker for improved diagnosis of fatty liver "in dairy cows

11. J. K. DRACKLEY, J. J. VEENHUREN,3 M. J. RICHARD, and J. W. YOUNG4 Metabolic Changes in Blood and Liver of " Dairy Cows During Either Feed Restriction or ."Administration of 1,3-Butanediol

12. R. F. Cooke, N. Silva del Rı´o, D. Z. Caraviello, S. J. Bertics, M. H. Ramos, and R. Supplemental Choline for "R. Grummer Prevention and Alleviation of Fatty Liver in "Dairy Cattle



مقاومت های آنتی بیوتیکی

زهرا عبدلی . فاطمه قادری . مهرنوش شعبانی . احسان محمدی

چکیده

به مقاومت یک میکروارگانیسم (شامل باکتری، قارچ، ویروس و انگل) در برابر داروهای ضد میکروبی که برای درمان عفونت ناشی از آن استفاده می شود مقاومت ضد میکروبی گفته می شود. هم چنین مقاومت به آنتی بیوتیک یعنی میکروب‌های بیماری‌زا که برای مبارزه با آنان از آنتی‌بیوتیک استفاده می‌شوند، با جهش ژنی (موتاسیون) نسبت به این داروها مقاومت پیدا کنند و نسل‌های جدیدی به وجود بیایند که نتوان با آن‌ها مبارزه کرد. از مهم‌ترین عوامل این نوع مقاومت دارویی، مصرف خودسرانه یا بیش از حد آنتی بیوتیک‌ها است.

مقاومت باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک ها معمولا بر اساس مکانیسم هایی نظیر تولید آنزیم های تخریب کننده ی دارو در سطح باکتری، تغییر در ساختار دیواره ی سلولی باکتری و دستیابی به مسیر های متابولیکی فرعی که جبران کننده ی واکنش مهار شده توسط دارو هستند صورت می گیرد که یا به شکل موتاسیون خود به خودی روی ژن های کنترل کننده ی حساسیت باکتری یا از راه انتقال پلازمید، از یک باکتری به باکتری دیگر منتقل می شوند.

مقاومت در برابر آنتی بیوتیک به یک معضل جهانی بدل شده و همین امر کارشناسان سازمان جهانی بهداشت را به ایجاد کمپینی برای مقابله با این معضل واداشته است. از این رو و به دلیل اهمیت بالای این موضوع تصمیم گرفتیم تا در این مقاله به بررسی مختصری درباره مقاومت های آنتی بیوتیکیِ مهم بپردازیم .

مقدمه

آنتی بیوتیک ها مواد شیمیایی هستند که میکروارگانیسم ها را از بین می برند و یا مانع از رشد آنها می شوند. در سال ۱۹۲۹ الکساندر فلمینگ اولین ماده ی آنتی بیوتیکی یعنی پنی سیلین را کشف کرد و پس از تخلیص و تحقیق روی آن، سرانجام این ماده در سال ۱۹۴۴ مورد استفاده ی گسترده در درمان عفونت های باکتریال قرار گرفت. اما پس از مدت کوتاهی، حدود سه سال بعد،که باکتری ها خود را به سیستم های دفاعی مختلفی در برابر آنتی بیوتیک ها مجهز کردند و در برابر آن ها مقاوم شدند به گونه ای که اولین مقاومت آنتی بیوتیکی در سال ۱۹۴۷ گزارش شد.

زمانی که این میکروارگانیسم ها نسبت به داروهای ضد باکتری، ضد قارچ و ضد ویروس مقاوم شوند، داروهای استاندارد بی اثر می شوند، عفونت در بدن باقی می ماند و به راحتی منتقل می شود. تکامل گونه های مقاوم یک پدیده طبیعی است و زمانی رخ می دهد که میکروارگانیسم به اشتباه تکثیر شود یا صفات مقاوم بین چند میکروارگانیسم رد و بدل شود. استفاده مکرر و نابجا از آنتی بیوتیک، یکی از مهمترین دلایل افزایش باکتری های مقاوم به دارو هستند. باید درنظر داشت که آنتی بیوتیک فقط قادر به درمان عفونت های باکتریایی است و به هیچ عنوان در برابر عفونت های ویروسی مانند سرماخوردگی، گلودرد و آنفلوآنزا موثر نیست.

مقاومت باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک ها معمولا بر اساس مکانیسم هایی نظیر تولید آنزیم های تخریب کننده ی دارو در سطح باکتری، تغییر در ساختار دیواره ی سلولی باکتری و دستیابی به مسیر های متابولیکی فرعی که جبران کننده ی واکنش مهار شده توسط دارو هستند صورت می گیرد که یا به شکل موتاسیون خودبه خودی روی ژن های کنترل کننده ی حساسیت باکتری یا از راه انتقال پلازمید، از یک باکتری به باکتری دیگر منتقل می شوند. بنابر دلایل گوناگون مثل استفاده ی بی رویه ی آنتی بیوتیک ها توسط انسان، استفاده از آنتی بیوتیک ها در درمان عفونت های ویروسی، کامل نکردن دوره ی درمانی آنتی بیوتیکی، استفاده از رژیم های درمانی تک دارویی به جای چند دارویی، فقدان تست های تشخیصی سریع جهت تعیین عوامل عفونت و استفاده نابجای آنتی بیوتیک ها به عنوان مکمل های غذایی یا پروفیلاکسی در صنعت دامپروری(صنعت پرورش آبزیان، دامداری) و کشاورزی، مقاومت های آنتی بیوتیک ها به سرعت گسترش یافته است. درصورت عدم کنترل و گسترش روزافزون مقاومت آنتی بیوتیکی با مشکلات متعدد روبرو می شویم؛ بعنوان مثال منجر به طولانی شدن دوره ی بیماری و به موازات آن افزایش احتمال انتقال بیماری به سایر افراد جامعه، افزایش طول مدت زمان بستری در بیمارستان، افزایش نیاز به دارو هایی گران تر و در عین حال با عوارض بیشتر برای درمان و افزایش مرگ و میر می شود. برای کنترل مقاومت به آنتی بیوتیک ها باید در درمان عفونت های ویروسی از آنتی بیوتیک ها استفاده نکنیم، آنتی بیوتیک ها را طبق تجویز پزشک معالج مصرف کنیم، دوره ی درمانی مصرف دارو را زودتر از زمان تجویز شده مصرف نکنیم و مصرف دارو را زودتر از زمان تجویز شده، حتی در صورت احساس بهبودی، قطع نکنیم، در موارد لزوم از رژیم های درمانی

چند دارویی استفاده کنیم و درنهایت در صنایع دامپروری و کشاورزی مصرف آنتی بیوتیک ها را به حداقل برسانیم.(۱)

در این مقاله مکانیسم های کلی مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک ها و عوامل ایجاد مقاومت های هر کدام از دسته های آنتی بیوتیکی ذیل به طور خلاصه شرح داده می شود.

این دسته بندی به ترتیب زیر است:

بتالاکتام ها که خود شامل پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، کاربا‌پِنِم ها و مونوباکتام ها می شوند(۲)، تتراسایکلین ها، آمینوگلیکوزید ها، کلرامفنیکول ها، فلورکینولون ها، اکسی زولیدون ها، ماکرولید ها و لیپوپپتید ها.

بحث

انواع مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری

باکتری های مختلف مکانیسم های مختلفی دارند که بر اساس آن بر علیه یک آنتی بیوتیک مقاومت می کنند یعنی ما یا حیوان یک دارویی را مصرف کرده اما هیچ تاثیری از آن نمی بینیم.

تولید یکسری ترکیبات آنزیمی

بعضی باکتری ها آنزیم هایی را ترشح می کنند که آنتی بیوتیک را تخریب و تجزیه می کند مثلا آنزیم بتالاکتاماز که توسط بعضی باکتری ها تولید می شود .پس باکتری هایی که آنزیم بتالاکتاماز داشته باشند ، آنتی بیوتیک های بتالاکتام را تجزیه کرده و نسبت به آن مقاوم هستند.

مقاومت در ساختار یک باکتری

مثلا آنتی بیوتیک های گروه پنی سیلین یا سفالوسپورین جزء آنتی بیوتیک هایی هستند که روی دیواره ی سلولی باکتری ها تاثیر می گذارند و آن را تخریب می کنند قاعدتا اگر باکتری کلا جدار نداشته باشد مثل مایکوپلاسما ها.

تبدیل شدن به اشکال L

بسیاری از باکتری های دارای جدار برای مقاومت در برابر آنتی بیوتیک از آن استفاده می کنند .(اگر باکتری تمام جدارش را از دست بدهد به آن پروتوپلاست و اگر باکتری قسمت هایی از جدارش را از دست بدهد اسپوروپلاست گفته می شود . به هر حال در هر دو حالت اگر باکتری بتواند به حالت اولیه اش برگردد و جدارش را کامل کند به آن اشکال اِل می گویند.)

عدم وجود گیرنده های آنتی بیوتیک در سطح باکتری

اگر به نحوی پروتئین های خاصی که مسئول ورود و خروج مواد هستند دچار تغییر بشوند یا در اثر جهش ساختار آنان تغییر کند، آنتی بیوتیک دیگر نمی تواند وارد باکتری شده و اثر خود را بگذارد.

تغییر پروتئین های گیرنده ی آنتی بیوتیک در داخل باکتری

یک آنتی بیوتیک وقتی وارد باکتری می شود باید به یک پروتئین خاصی متصل شده تا عمل خودشان را انجام بدهند.

یکسری باکتری هایی که آنزیمی تولید می کنند و باعث تخریب آنتی بیوتیک ها می شوند، دارای ژن های مقاومت هستند. عمدتا این ژن ها بر روی پلازمید قرار می گیرند و پلازمید هم چون جزء قطعاتی از دی ان اِی است که قابل انتقال بین باکتری هاست. یک باکتری می تواند به واسطه ی مکانیسم هایی مثل هم یوغی ،جفت گیری ، ترنسفورماسیون و...این ژن ها را به باکتری های دیگری هم منتقل کرده و مقاومت دارویی را منتشر می کنند (در یک مجموعه).

دلیل اینکه می گویند خودسرانه آنتی بیوتیک مصرف نشود این است که با مصرف آن ، باکتری های حساس از بین می روند و باکتری های مقاوم باقی می مانند و از طریق مکانیسم های گفته شده ژن های مقاومت را بین باکتری های دیگر گسترش می دهند.

مقاومت های دارویی در انواعی از آنتی بیوتیک ها

در این قسمت از مقاله ، چند مثال از مهم ترین دارو های آنتی بیوتیکی و نحوه ی مقاومت باکتری ها نسبت به آن ها به صورت مختصر شرح داده می شود.

۱)مقاومت باکتری به تتراسایکلین ها

تتراسایکلین ها جزو آنتی‌بیوتیک‌های ارزان و با طیف اثر گسترده

می‌باشد و این امر باعث شده تا مصرف بالایی در جنبه‌های درمان و بهداشت مواد غذایی را به خود اختصاص دهد. اشریشیاکلی یک گونه باکتریایی شاخص در بحث سلامت غذا، انسان و دام می‌باشد و این امر باعث شده مدلی مناسب برای مطالعه مقاومت آنتی‌بیوتیکی باشد. هدف از این مطالعه، بررسی وضعیت و میزان مقاومت به تتراسایکلین در سویه‌های اشریشیاکلی موجود در موادغذایی، جمعیت‌های انسانی و دامی تا سال ۱۳۹۷ است. بحث پیرامون موادغذایی به عنوان فصل مشترک جمعیت انسان، دام و محیط‌زیست محسوب شده و به عنوان یکی از عوامل انتقال سویه‌های مقاوم در این چرخه دارای اهمیت خاصی است. نتایج بررسی یافته‌های تحقیقات صورت گرفته در ایران حاکی از میانگین مقاومت ۸۶/۷۴ درصدی طیور مبتلا به کلی‌باسلوز، مقاومت ۶۴/۱۱ درصدی اشریشیاکلی‌های عامل عفونت‌های انسانی و هم‌چنین مقاومت ۶۰/۹ درصدی سویه‌های جدا شده از مواد غذایی به تتراسایکلین می‌باشد. با توجه به این میزان از مقاومت، توصیه می‌شود تا توزیع و مصرف تتراسایکلین در کشور برای مدتی به طور کامل قطع گردد تا جمعیت سویه‌های مقاوم توسط آنتی‌بیوتیک‌ها و روش‌های دیگر کاهش یابد و هم-چنین سیمای اپیدمی مولکولی و عوامل موثر بر ایجاد مقاومت نیز مورد ارزیابی قرار گیرد.(۱۱)

در آزمایشی دیگر ، به بررسی وجود ژن های مقاوم به تتراسایکلین در پروتئوس، انتروباکتر، و کلبسیلای جدا شده از نمونه های ادرار می پردازیم : امروزه مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکها در میان باکتریهای پاتوژن موضوعی است که پزشکان سراسر دنیا را با مشکلات فراوانی مواجه کرده است، ازجمله در درمان عفونت های دستگاه ادراری که یکی از شایع ترین عفونتها در تمام گروههای سنی است. در این مطالعه توصیفی، تعداد ۲۳۰ نمونه مشکوک به عفونت ادراری از بیماران جدا شد. سپس توسط تستهای بیوشیمیایی مورد آزمایش قرار گرفت و با انجام تستهای آنتی بیوگرام برای آنتی بیوتیکهای مختلف میزان مقاومت و حساسیت آنتی بیوتیکی به دست آمد. سپس پلاسمیدی استخراج شد و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی، ژنهای کدکننده مقاومت به تتراسایکلین بررسی شدند.(۱۲) DNA

در نمونه های ادراری، ۱۲۰ اکتری به عنوان باکتری مورد نظر در این تحقیق جدا شدند که ۸۸ مورد کلبسیلا، ۲۰ مورد پروتئوس و ۱۲ مورد انتروباکتر بودند . .در بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی برای تتراسایکلین، در کلبسیلا حساسیت ۳۸٪ و مقاومت ۳۴.۹۹٪ و در انتروباکتر حساسیت ۶.۶۶٪ و مقاومت ۳.۳۳٪ و در پروتئوس حساسیت ۲.۵٪ و مقاومت ۱۴.۱۶٪ به دست آمد . ۲۵ مورد ژن کد کننده ی tetA و ۳۶ مورد ژن کد کننده ی tetB کشف شد. مقایسه بین نتایج کشت و PCR برای ژنهای TetA و TetB نشان میدهد که روش PCR نتایج تستهای آنتی بیوگرام را تایید می کند، ولی برای رسیدن به نتایج دقیق تر، باید ژنهای دیگر کد کننده مقاومت به تتراسایکلین مورد مطالعه قرار گیرند.(۱۲)

۲)مقاومت باکتری به بتالاکتام ها

آنتی‌بیوتیک‌های بتا-لاکتام (β-Lactam antibiotic) گروه گسترده‌ای از آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که در ساختمان مولکولیشان حلقه بتالاکتام وجود دارد.از آنتی‌بیوتیک‌های بکاربرنده این ترکیب می‌توان به پنی سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، مونوباکتام‌ها و کارباپنم‌ها اشاره نمود.

اغلب آنتی‌بیوتیک‌های بتا-لاکتام با اثر بر دیواره سلولی باکتری‌ها اثر می‌کنند .ساخت آنزیم بتالاکتاماز توسط باکتری‌ها یکی از راههای دفاعی برضد دارو و همچنین از دلایل ایجاد مقاومت به این گروه از آنتی بیوتیک‌ها است.

یکی از معمولترین روشهای عملکرد بتالاکتام ها به شرح زیر است :

۱)اتصال به پروتئین‌هایی در دیواره سلولی باکتری به نام پروتئین متصل شونده به پنی‌سیلین.(PBP)

۲)مهار ترانس پپتیدازها می‌شوند در نتیجه ترانس‌پپتیداسیون که به معنی ایجاد اتصال متقاطع در ساخت پپتیدوگلیکانهای دیواره سلولی باکتری است،مختل می‌شود.

۳)در نهایت آنزیم‌های اتولیتیک که هیدرولازهای مورین نام دارند، (مورین مترداف پپتیدو گلیکان می‌باشد) و در باکتری‌هایی که در معرض پنی سیلین قرار گرفته‌اند فعّال شده و موجب تخریب پپتیدو گلیکان می‌شوند.

نتیجه این فرایند تخریب دیواره باکتری و از بین رفتن سلول باکتری است.(۲)

مکانیسم اصلی مقاومت باسیل‌های گرم منفی به عوامل ضد میکروبی بتالاکتام، تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز است. بتالاکتامازها پروتئین‌های گلوبولاری هستند که دارای ۱۱ هلیکس آلفا و۵ صفحه بتا می‌باشند و تاکنون ساختمان سه بعدی تعدادی از آن‌ها تعیین شده‌است. این آنزیم‌ها پیوند آمیدی حلقه بتالاکتام را شکسته و آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را برای باکتری بی اثر می‌کنند، در نتیجه درمان آنتی‌بیوتیکی را با شکست مواجه می‌کنند .

مکانیسم‌های مقاومت باکتریایی در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها، متفاوت بوده و یکی از مهم‌ترین آن‌ها تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز توسط باکتری‌هاست که عامل مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام است. این آنزیم‌ها از طریق هیدرولیز هسته مرکزی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام باعث از بین رفتن اثرات آن‌ها و غیر فعال شدن آن‌ها می‌شوند.(۳)

طبقه بندی بتالاکتاماز:

با پیدایش آنزیم‌های بتالاکتاماز در میان باکتری‌ها پدیده مقاومت در بسیاری ازآنها، بخصوص باکتری‌های ایجادکننده عفونت‌های بیمارستانی در حال افزایش است. در نتیجه درمان عفونت‌های ناشی از آن‌ها را با مشکلات جدی روبرو ساخته است. بتالاکتامازها به دو صورت مولکولی (Ambler) و عملکردی (Bush-Jacoby- Medeiros) طبقه‌بندی می‌شوند. طبقه‌بندی مولکولی توسط Ambler در سال ۱۹۸۰، هنگامی که فقط سکانس چهار اسید آمینه از بتالاکتامازها شناسایی شده بود، صورت گرفت. بتالاکتامازها براساس ساختاراولیه به چهار کلاس مولکولی A تا D تقسیم می‌شوند.

کلاسA : باعث هیدرولیز پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها می‌شود.

کلاسB : متالوبتالاکتامازهای وابسته به روی (zn) می‌باشد که قادر به هیدرولیز کارباپنم‌ها بوده و در باکتری‌هایی مانند سراشیامارسسنس و سودوموناس آئروژینوزا گزارش شده‌اند. کلاس B بر اساس تفاوت آمینواسیدی که در جایگاه فعال این آنزیم‌ها وجود دارد به ۳ زیر کلاسB3 ، B2، B1تقسیم می‌شود.

کلاس C: که از آن‌ها می‌توان به Ampc بتالاکتامازها اشاره نمود که توانایی هیدرولیز سفالوسپورین‌ها و سفومایسین‌ها را دارند.

کلاسD : بتالاکتامازهایی با قدرت هیدرولیز فراوان مثل اوکساسی لیناز علیه کلوکسازین ها و اکساسیلین‌ها هستند.

در طبقه‌بندیBush ، که در سال ۱۹۹۵ ارائه شد بتالاکتامازها براساس پروفایل سوبسترایی و پروفایل مهارکنندگی به سه گروه و چندین زیر گروه تقسیم می‌شوند:

گروه۱: سفالوسپورینازهایی هستند که توسط مهارکننده‌های بتالاکتامازی مانند کلاولانیک اسید مهار نمی‌شوند.

گروه۲: پنی سیلینازها یا سفالوسپورینازها یا هر دو را شامل می‌شود. توسط مهارکننده‌های بتالاکتامازی مهار می‌شوند. بر اساس سوبسترای خود به ۸ زیر گروه۲ f ،۲e ،۲d،۲c ،۲ br ،2be ،۲b ،۲aتقسیم می‌شوند.

گروه۳: شامل متالوبتالاکتامازهایی هستند که در سایت فعال آن‌ها فلز روی وجود دارد که برای تخریب حلقه بتالاکتام مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آنزیم‌ها طیف سوبسترائی وسیعی دارند و قادر به هیدرولیز تمام بتالاکتام‌ها به جز منوباکتام (آزترئونام) هستند. این آنزیم‌ها داخل اینتگرون قرار گرفته و می‌توانند در پلاسمیدها یا کروموزوم ادغام شوند. لذا قابلیت انتقال به سایر سویه‌های سودوموناس و باکتری‌های دیگر از جمله انتروباکتریاسه‌ها را دارند. متالوبتالاکتامازها توسط مهارکننده‌های بتالاکتامازی مهار نمی‌شوند. بلکه توسط شلاته کننده‌های فلزی از قبیل اتیلن دی آمین ترا استیک اسید (EDTA) و گروه تیول مهار می‌شوند.(۳)

متالوبتالاکتامازها:

یکی از مهم‌ترین دستاوردهای علم پزشکی، کشف و معرفی آنتی-بیوتیک‌های بتالاکتام بود که در اواخر جنگ جهانی دوم صورت گرفت. ظهور مقاومت در میان باکتری‌ها نسبت به داروها، به ویژه آنتی‌بیوتیک‌های خانواده بتالاکتام به زمان استفاده بی‌رویه پنی‌سیلین در جنگ جهانی دوم برمی‌گردد. در آن دوران، پنی‌سیلین به عنوان داروی اعجاز قرن معرفی شد اما در اثر مصرف بیش از حد این دارو گزارش‌هایی مبنی بر مقاومت افراد نسبت به این دارو در نقاط مختلف جهان گزارش شده‌است. یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌هایی که، باکتری‌ها علیه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به کار می‌برند تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز است. از آنزیم‌های بتالاکتاماز، می‌توان به متالوبتالاکتامازها اشاره کرد که توسط برخی باکتری‌های مقاوم ترشح شده و باعث مقاومت به اکثر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می‌شود. متالوبتالاکتامازها طیف

سوبسترایی وسیعی دارند و قادر به هیدرولیز تمام بتالاکتام‌ها به جز منوباکتام‌ها هستند. ژن این آنزیم‌ها داخل اینتگرون قرار گرفته و می‌توانند در پلاسمید یا کروموزوم ادغام شوند، لذا قابلیت انتقال به سایر سویه‌های سودوموناس و باکتری‌های دیگر از جمله خانواده انترو باکتریاسه‌ها را دارند. اما به‌طور برجسته و شاخص ژن این آنزیم در سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا به وفور مشاهده می‌شود . آنزیم‌های متالوبتالاکتاماز، اولین بار سال ۱۹۹۱ در ژاپن از باکتری سودوموناس آئروژینوزا گزارش شد. پس از آن از نواحی مختلف دنیا شامل آسیا، اروپا، استرالیا، امریکای شمالی و جنوبی نیز گزارش شده‌است. در حال حاضر سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا مولد متالوبتالاکتامازها از سراسر دنیا گزارش می‌شود.(۳)

مهارکننده‌های متالوبتالاکتامازها:

در سال ۱۹۸۰ آموکسی سیلین-کلاولانات معرفی شد این دارو، حاوی یک بتالاکتام (آمپی سیلین) و مهارکننده بتالاکتامازی (کلاولانیک اسید) است. و در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به ESBL مورد استفاده قرار می گیرد. . مهار کننده‌هایی از این قبیل و یا مهار کننده‌هایی مثل سولباکتام و تازوباکتام که برای مهارESBL ها بکار می‌رود، در موردMBL ها کاربردی ندارد. بلکه این آنزیم‌ها توسط شلاته کننده‌های فلزی از قبیل اتیلن دی آمین ترا استیک اسید(EDTA) ، سدیم مرکاپتو استیک اسید، ۲ مرکاپتو پروپیونیک اسید و گروه تیول مهار می‌شوند.(۳)

درمان باکتری‌های مولد متالوبتالاکتامازها:

ژن‌های کدکننده آنزیم‌های MBL بیشتر روی پلاسمیدها قرار دارند. از باکتری‌هایی که حامل این ژن‌های پلاسمیدی هستند، می‌توان به سودوموناس آئروژینوزا و اسینتو باکتر اشاره کرد و به مقدار کمتر گروه انتروباکتریاسه نیز دارای این ژن‌ها می‌باشند. این باکتری‌ها به علت دارا بودن بتالاکتامازهای وسیع الطیف، به اکثر کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی مقاومت طبیعی پیدا کردند. سویه‌های مولدMBL ، به دلیل پیوستگی ژنتیکی، به اکثر خانواده‌های آنتی‌بیوتیکی از جمله سولفانامیدها، کینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها مقاومت نشان می‌دهند.کارباپنم‌ها از جمله ایمی‌پنم و مروپنم از مهم‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های ضدمیکروبی هستند که برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مولد MBLبه کار می‌روند. اما به دلیل افزایش مقاومت برخی باکتری‌ها به ایمی‌پنم و مروپنم، امروزه بیشتر از آزترئونام با دوزهای بالا استفاده می‌شود که داروی مؤثری علیه این باکتری‌ها محسوب می‌شود. مهارکننده های متالو آنزیمی که در آزمایشگاه مورد استفاده قرار می‌گیرند در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها کاربردی ندارند. همچنین برای درمان این عفونت‌ها از پلی‌میکسین B و کلسیتین نیز می‌توان استفاده کرد .(۳)

اپیدمیولوژی متالوبتالاکتامازها:

متالوبتالاکتامازهای پلاسمیدی اولین بار از سویه GN17203سودوموناس آئروژینوزا در ژاپن سال ۱۹۹۸ شناسایی گردید. آنزیم IMP انتشار و گسترش وسیعی در شرق دور بخصوص ژاپن، اروپا (ایتالیا)، امریکای جنوبی دارد. امروزه ژن‌های VIM گسترش و پراکندگی وسیعی در سراسر دنیا دارند و باعث مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی شده‌اند. این آنزیم بیشتر در کشورهایی نظیر ایتالیا، کره جنوبی، یونان، ژاپن و تایوان مشاهده می‌شود SPM .از برزیل و امریکای جنوبی و GIMاز آلمان گزارش شده‌اس

برخی از این آنزیم‌ها ناشی از نوعی جهش بوده و آنزیم در عضوی به نام پلاسمید باکتری ساخته می‌شود. جهت جلوگیری از گسترش این گونه‌ها باید از مصرف بی رویه آنتی‌بیوتیک‌ها خودداری نمود و در مواجه با این گونه‌ها برای درمان از آنتی‌بیوتیک‌های مقاوم به بتالاکتاماز استفاده می‌شود.(۳)

۳)مقاومت باکتری به آمینوگلیکوزید ها

آمینوگلیکوزیدها یک رده مهم از آنتی‌بیوتیک‌ها هستند مانند آمیکاسین، استرپتومایسین، توبرامایسین، نئومایسین و جنتامایسین. همه آمینوگلیکوزیدها با اتصال به ریبوزوم مانع سنتز پروتئین در باکتری می‌شوند در نتیجه اثر باکتریسیدی دارند. نفوذ این داروها به درون پوشش سلول‌های باکتریایی وابسته به اکسیژن می‌باشد و به همین دلیل بر روی بی هوازی های مطلق اثر ناچیزی دارند. مهارکننده‌های سنتز دیواره سلولی مانند پنی سیلین‌ها انتقال آمینوگلیکوزیدها را افزایش می‌دهند.(۴)

اهمیت بالینی آمینوگلیکوزیدها از آن جهت است که علیه طیف وسیعی از باکتری های هوازی خصوصاً باکتریهای گرم منفی، بسیاری از استافیلوکوکها و برخی استرپتوکوکها مؤثر می باشند و

بیشترین کاربرد را در درمان عفونتهای ناشی از باسیل های گرم منفی هوازی و بیهوازی اختیاری نشان میدهند. ترکیب یک آمینوگلیکوزید با یک عامل ضد دیواره مانند بتالاکتام و یا گلیکوپپتیدها ایجاد اثر سینرژیستی روی ایزوله های حساس نموده و می تواند در درمان عفونت ها مؤثر باشد.امروزه باکتریها، مقاومت چندگانه ای را نسبت به برخی از آنتی بیوتیکها ازجمله آمینوگلیکوزیدها نشان میدهند. مقاومت اکتسابی به آمینوگلیکوزیدها هم در باکتری های گرم منفی و هم در باکتری های گرم مثبت گزارش شده است. سه مکانیسم مقاومت شامل تغییر در جایگاه ریبوزومی اتصال دارو، کاهش در نفوذپذیری دارو و غیر فعالسازی آنزیماتیک دارو، مسئول مقاومت به آمینوگلیکوزیدها می باشند. از این بین غیر فعالسازی آنزیماتیک آمینوگلیکوزیدها توسط آنزیمهای تغییردهنده ی آنها، اصلی ترین مکانیسم مقاومت به این داروها در باکتری ها می باشد سویه های مقاوم توانایی تغییردر ساختار بیوشیمیایی آمینوگلیکوزیدها را توسط آنزیم های تغییردهنده آمینوگلیکوزیدها (Aminoglycosides Modifying Enzymes: AMEs) را دارا هستند. گزارش های بسیاری از AMEهای گوناگون در سراسر دنیا وجود دارند. توسعه مقاومت آنتی بیوتیکی خصوصاً مقاومت به آمینوگلیکوزیدهائی که باواسطه پلاسمید عمل می کنند سریعاً باعث انتقال ژن مقاومت به سایر باکتریها ازجمله باکتریهای گرم منفی گردیده و ارگانیزم ها را نسبت به درمان مقاوم می کند. بنابراین، شناسایی مکانیسم مقاومت آن و یافتن گروه های عاملی جدید در کاهش مقاومت حائز اهمیت می باشد.(۵)

آمینو گلیکوزیدها در آب حل شده در حالی که قابلیت حل شدن در محلول های ارگانیک را ندارند و به همین جهت عبور این داروها از غشاهای حاوی چربی محدود است. فعالیت ضد باکتریال این داروها در PH قلیایی افزایش می یابد. سه آنزیم فسفوترانسفراز، نوکلئوتیل ترانسفراز و استیل ترانسفراز که در باکتری های پاتوژن گرم مثبت و منفی وجود دارد فعالیت ضد باکتریال آمینوگلیکوزیدها را از بین می برند. البته آنزیم های فوق الذکر تاثیرات کمتری روی آمیکاسین دارند به همین جهت حداقل مقاومت در مورد آمیکاسین و Isepamicin مشاهده می شود.(۶)

به طورکلی مکانیسمهای مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها به دو صورت مکانیسم مقاومت ذاتی و مکانیسم مقاومت اکتسابی مشاهده می شود.(۵)

۱ .مقاومت ذاتی

اثر آمینوگلیکوزیدها مستقیماً بستگی به میزان دارویی دارد که می تواند در داخل باکتری انباشته شود. برخلاف بتالاکتام ها که اثرآنها بیشتر بستگی به سرعت رشد باکتری دارد، انتقال آمینوگلیکوزیدها در عرض غشای سیتوپلاسمی، توسط حامل ویژه ای صورت می گیرد که به وسیله ی نیروی محرکه پروتونی (PMF) تولید می شود. باکتری هایی که قدرت PMF آنها ضعیف باشد و یا قادر به تولیدPMF نباشند، به طور طبیعی به آمینوگلیکوزیدها مقاوم می باشند. در باکتری های بی هوازی PMF ضعیف بوده و در باکتری های تخمیرکننده ی مطلق (نظیر استرپتوکوک ها) که PMF تولید نمی شود، آمینوگلیکوزیدها قدرت ورود به داخل سلول را نداشته و درنتیجه باکتری نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم می باشد . ازاین جهت عفونت های حاصل از باکتری های بی هوازی و یا استرپتوکوکها را نمی توان به خوبی توسط آمینوگلیکوزیدها درمان نمود.(۴)

۲. مقاومت اکتسابی

امروزه بروز و ظهور مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها تأثیر عمیقی در کاربرد بالینی شان داشته است. به طورکلی مقاومت به آمینوگلیکوزیدها به سه روش ایجاد میشود که عبارتند از: ۱)تغییر اهداف دارو، شاملRNA های ریبوزومی و پروتئین های ریبوزومی، ۲)تغییر در انتقال آمینوگلیکوزیدها (ورود و دفع) یا به عبارت دیگر کاهش در جذب و غلظت داخل سلولی آنتی بیوتیک، ۳)غیرفعالسازی آنزیماتیک دارو به وسیله ی تولید آنزیم های تغییردهنده آمینوگلیکوزید. از میان این سه مکانیسم مقاومت، غیر فعالسازی آمینوگلیکوزیدها توسط آنزیم های تغییردهنده، شایعترین مکانیسم در بین اغلب ایزوله های بالینی مقاوم میباشد ولی امروزه مکانیسم های دیگر نیز در حال ظهور بوده و اهمیتشان افزایش یافته است. مقاومت اکتسابی برعلیه آمینوگلیکوزیدها غالباً به دلیل وجود نوعی پلاسمید (فاکتور R) می باشد. پلاسمید مزبور آنزیمی را کد می کند

که بااتصال به یک گروه استیل، فسفات یا آدنیل به این آنتی بیوتیکها سبب غیرفعال کردن آمینوگلیکوزیدها می گردد.(۴)

آنزیم های تغییردهنده آمینوگلیکوزید ها(AMEs)

تاکنون بیش از ۷۰ ژن کد کننده این آنزیم ها شناخته شده و کلون شده اند و تعدادی نیز همچنان ناشناخته باقی مانده اند. ولی از این تعداد تنها یک مجموعه از ژنها ازلحاظ بالینی دارای اهمیت می باشند. به دلیل اینکه این مجموعه، آمینوگلیکوزیدهایی را غیرفعال می سازند که کاربرد بالینی و درمانی دارند.استیل ترانسفرازها با استفاده از استیل کوآنزیمA به عنوان دهنده، گروه استیل را به گروه های آمینوی آمینوگلیکوزیدها منتقل می کنند در مقابل نوکلئوتیدیل ترانسفرازها و فسفوترانسفرازها هر دو با استفاده از مولکول ATP به عنوان دهنده به ترتیب گروه آدنیل و فسفوریل را به گروه های هیدروکسیل آمینوگلیکوزیدها انتقال می دهند و منجر به غیرفعال شدن آن ها می شوند. (۴)

۴)مقاومت باکتری به فلورکینون ها(کینولون ها)

داروهای کینولون مواد ضدمیکروبی صناعی و از آنتی بیوتیک های رایج مصرفی در دنیا هستند که در درمان عفونت های متعدد بالینی مورد استفاده قرار می گیرند. از دلایل اهمیت بالینی کینولون ها به عنوان آنتی بیوتیک های ایده آل می توان؛ اثربخشی بالا، وسیع الطیف بودن، فراهمی زیستی بالا وعوارض دارویی کم را نام برد. این عوامل ضدمیکروبی فاقد منشأ بیولوژیکی می باشند. علاوه بر جهش های کروموزومی در ژن های هدف که مقاومت نسبت به این داروها را به همراه دارد، در سال های اخیر مقاومت به واسطه حضور ژن های پلاسمیدی خانواده qnr نیز بروز نموده و درمان عفونت های ناشی از ارگانیسم های مقاوم را مشکل نموده است. مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید (PMQR)به دلیل گسترش سریع در بین باکتری ها نقش بسیار مهمی در مقاومت به این داروها ایفا میکند. تا به حال سه نوع مقاومت کینولونی وابسته به پلاسمید شناسایی شده که شامل ؛پروتئین Ib-cr ،aac(۶′-) ،پمپ پروتئینی qepA و پروتئین های qnr می باشد. کینولون ها از داروهای ضدباکتریایی مهمی هستند که برای درمان عفونت های مختلف بالینی استفاده می شوند. این آنتی بیوتیک ها ابتدا توسط جورج لشر و همکاران معرفی شدند. به علت استفاده بیش از حد، میزان مقاومت های باکتریایی نسبت به این داروها از دهه۱۹۹۰ روندی رو به افزایش داشته است. اولین کینولون مورد استفاده در بالین، نالیدیکسیک اسید بود که در سال ۱۹۶۲ جهت درمان عفونت های پیچیده مجاری ادراری مورد استفاده قرار گرفت و به سرعت مقاومت نسبت به این آنتی بیوتیک گزارش شد. اوایل دهه ۱۹۸۰ ،همزمان با معرفی نسل دوم کینولون ها، نقش مهم آنها جهت فعالیت مؤثر علیه آنزیم DNAژیراز، نفوذ بهتر به درون باکتریهای گرم مثبت و خصوصیات دارویی بهتر آشکارتر شد. مهمترین تغییرات تغییر در اسکلت اصلی کینولون بود؛ به این صورت که جایگزین کردن فلورین در موقعیت شماره ۶ کینولون منجر به تولید فلوروکینولون ها شد که با معرفی نورفلوکساسین در سال ۱۹۸۶ و سیپروفلوکساسین در سال۱۹۸۷همراه بود که این آنتی بیوتیک ها بیش تر روی باکتریهای گرم منفی مؤ ثر بودند و پس از آن فلوروکینولون های دیگری مانند لووفلوکساسین و موکسی فلوکساسین با فعالیت بیشتری علیه باکتری های گرم مثبت معرفی شدند. (۷)

۵)مقاومت باکتری به کلرامفنیکل ها

کلرامفنیکل (Chloramphenicol) نوعی آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های باکتریایی است که در سال ۱۹۴۹ عرضه شد. این دارو ساختمان ساده‌ای دارد و اولین بار از میکروبی به‌نام Streptomyces venequelae جدا گردید. هیچ داروی ضد میکروبی دیگری در این کلاس دارویی کشف نشده‌است.(۸) این دارو جزو نخستین انواع آنتی‌بیوتیک‌ها محسوب می‌شود که علیه طیف متنوعی از باکتری‌ها مؤثر است و به همراه تتراسایکلین از انواع ساده و ارزان آنتی‌بیوتیک محسوب می‌شود و به همین دلیل در کشورهای در حال توسعه از انتخابی‌ترین انواع آنتی‌بیوتیک است. اما در کشورهای توسعه‌یافته، به جز درمان موضعی التهاب ملتحمه چشم به صورت قطره چشمی، کلرامفنیکل درمان رده اول هیچ نوع عفونتی نیست.

مقاومت به کلرامفنیکل(chi) به دو روش آنزیماتیک و غیر آنزیماتیک بروز می کند. غیر فعال شدن آنزیمی بسیار شایع تر از نوع غیر آنزیماتیک می باشد. کلرامفنیکل استیل ترانسفراز CAT)

(با استیالسیون آنتی بیوتیک سبب ناتوانی آنتی بیوتیک در فرایند ترجمه می شود. ژن cat نوعی ژن ترانسپوزونی بوده Tn916) (که با کد نمودن آنزیم CAT سبب بروز مقاومت به کلرامفنیکل می شود.(۹)

بیشترین و کمترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی اشریشیا کلی نسبت به کلرامفنیکل (۹۵/۱)٪و تتراسایکلین (۴۴/۴)٪بود. با آنالیز مولکولی فراوانی ژن های مورد مطالعه، cat1 ۹۲/۱درصد(بیشترین)، tetB ۲۵/۴ درصد(کمترین) به دست آمد.(۹)

در خانواده انتروباکتریاسه و به خصوص جنس سالمونالا ژن های tetA، tetB، tetC، cat3و floRبه ترتیب موجب مقاومت سالمونلا نسبت به آنتی بیوتیک های تتراسایکلین و کلرامفنیکل می شوند. مقاومت به آنتی بیوتیک ها در خانواده انتروباکتریاسه می تواند به وسیله هم یوغی به دیگر گونه ها منتقل گردد. مقاومت به صورت سلول-سلول و به کمک فاکتور مقاومت (Resistance factor) منتقل می شوند.(۱۰)

۶)مقاومت باکتری به لیپوپپتید ها

داپتومایسین یک آنتی بیوتیک لیپوپپتیدی است که با ایجاد اختلال در پتانسیل غشا باکتری های گرم مثبت حساس را می کشد.این ماده به طور طبیعی در باکتری خاک استرپتومایسس روزئوپروس وجود دارد.آنتی بیوتیک ها در درمان عفونت های باکتریایی استفاده می شوند. آن ها یا باکتری را می کشند یا مانع از رشدشان می شوند.

داپتومایسین برای سرماخوردگی، آنفولانزا یا سایر عفونت های ویروسی تاثیری ندارد.ایمنی آن مشابه سایر داروهای مصرفی برای باکتری های گرم مثبت است.داپتومایسین با اتصال یا ورود به غشای خارجی باکتری های گرم مثبت عمل می کند.اتصال و ورود داپتومایسین به غشا وابسته به کلسیم است.یون کلسیم موجب تغییر کانفورماسیون داپتومایسین می شود و آمفی پاتیسیتی (سر آب دوست و دم آب گریز) آن را تقویت می کند و موجب ورود آن به غشای سلول می شود. این اتصال موجب دپلاریزاسیون سریع و کاهش پتانسیل غشا و در نتیجه مهار سنتز پروتئین، دی ان ای وآر ان ای و مرگ سلول می شود.(۱۳)

مکانیسم های اکتسابی مقاومت به داپتومایسین بطور کامل مشخص نیست اما میتوان به منتشر و کم تراکم شدن داپتومایسین در اثر ضخیم شدن دیواره سلولی باکتری بعلت تاثیر ونکومایسین اشاره کرد.در باکتری هایی همچون گونه های انتروکوکوس موارد مورد احتیاج برای ایجاد مقاومت ، پلازمید های رمز گذار هستند.در مطالعات دو راه ممکن برای مقاومت در برابر داپتومایسین بر اثر موتاسیون دیده شده: الف)جهش نقطه ای ژنوم ب) غیر فعال کردن داپتومایسین . فشار مقاومتی در برخی باکتری ها موجب جهش در برخی ژن های سازنده پروتئین ها و آنزیم ها و آر ان ای می شود.(۱۴)

۷)مقاومت باکتری به ماکرولید ها

ماکرولیدها گروهی ازآنتی بیوتیک‌های حاوی یک حلقه بزرگ ماکروسیکلیک لاکتونی (حلقه ماکرولید) هستند. از مهمترین داروهای این خانواده می‌توان از اریترومایسین, آزیترومایسین و کلاریترومایسین نام برد.

اریترومایسین به عنوان جایگزین پنی سیلینها در بیمارانی که به این دارو حساسیت مفرط دارند، مصرف می‌شود.(۱۵)

اریترومایسین از طریق نفوذ به دیوار سلولی باکتری عمل می کند و بطور قابل برگشت به زیرمجموعه s ۵۰ متصل میشود و جایگاه tRNA را مسدود میکند و متعاقبا سنتز پروتئین و رشد باکتری را متوقف می کند.(۱۳)

اولین مکانیسم مقاومت متیلاسیون آدنین است.آنزیم متیلاز عامل متیلاسیون است که توسط ژن ermB کد می شود و موجب مقاومت به ماکرولید ها میی شود. مکانیسم دیگر در استرپتوکوکوس نومونیه پمپ یونی است. این پمپ در غشای باکتری تسهیل کننده خروج داروهای گوناگون از درون سلول به محیط است که باکتری را از سموم خارجی محافظت می کند.(۱۶)

۸)مقاومت باکتری به اکسی زولیدونین ها

گروه اکسی زولیدونین ها از سنتز پروتئین در باکتری و در نتیجه از رشد باکتری جلوگیری میکنند. هیچ گونه مقاومت میکروبی نسبت به آن ها وجود ندارد و لینزولید اولین آنتی بیوتیک از این

گروه می باشد. لینزولید در درمان عفونتهای گرم مثبت مهم همچون استرپتوکوک' استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و دیگر باکتری‌های همانند که سبب بیماری‌هایی چون سینه‌پهلوی باکتریایی و عفونت‌های پوست در بیماران مقاوم به دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شود. دوره مصرف کوتاه‌مدت لینزولید در بیشتر بیماران حتی دارای بیماری‌های کبدی یا نارسایی کلیه هیچ خطر ویژه‌ای بجز سردرد و اسهال بدنبال ندارد اما در مصرف درازمدت این دارو می‌توان به خطر نارسایی مغز استخوان و ترومبوسیتوپنی اشاره نمود.با اتصال به ساب یونیت ۵۰ sریبوزوم، مانع شدن ازتشکیل Initiation complex در پروتئین سازی می شود. استفاده از لینزولید تنها در برابر باکتری‌های خطرناک گرم-مثبت مقاوم شده پیشنهاد می‌شود زیرا مقاومت باکتریایی نسبت به آن وجود ندارد. در برابر باکتری‌های حساس به آنتی‌بیوتیک با طیف ظریف‌تر همچون پنی‌سیلین و سفالوسپورین هرگز نباید استفاده شود و لینزولید را یک آنتی‌بیوتیک زاپاس در نظر گرفته و در آخرین مرحله مبارزه با عفونت باید استفاده شود.(۱۵)

نتیجه گیری

همانطور که پیش تر ذکر کردیم ، به مقاومت یک میکروارگانیسم (شامل باکتری، قارچ، ویروس و انگل) در برابر داروهای ضد میکروبی، برای درمان عفونت ناشی از آن مقاومت ضد میکروبی گفته می شود. و مقاومت آنتی بیوتیکی نیز نوعی از مقاومت ضد میکروبی علیه باکتری هاست. در این نوع از مقاومت باکتری ها توسط مکانیسم های مختلفی نظیر تولید آنزیم های تخریب کننده ی دارو در سطح باکتری، تغییردر ساختاردیواره ی سلولی باکتری، تبدیل شدن به اشکال اِل، تغییر در گیرنده های آنتی بیوتیکی در داخل و سطح باکتری و... در برابر دارو های مختلف مقاوم شده و این ژن مقاومت به آنتی بیوتیک را از طریق پلازمید به باکتری های حساس دیگر نیز منتقل کرده و مقاومت را انتشار می دهند. بنابراین اثر درمانی از آن دارو یا آنتی بیوتیک مشاهده نمی شود و این ماجرا باعث نگرانی می شود. مقاوت در برابر آنتی بیوتیک به یک معضل جهانی بدل شده و همین امر کارشناسان سازمان جهانی بهداشت را به ایجاد کمپینی برای مقابله با این معضل واداشته است. و از آنجا که از مهم‌ترین عوامل این نوع مقاومت دارویی، مصرف خودسرانه یا بیش از حد آنتی بیوتیک‌ها است از مصرف آنتی بیوتیک ها به صورت خودسرانه و بدون نسخه فرد متخصص چه برای دام چه برای انسان پرهیز شود.

منابع

۱) کلیات سخنرانی مقاومت های آنتی بیوتیکی،مکانیسم ایجاد و گسترش و راه های مقابله و پیشگیری از آن در نیروی راهبردی نیروی دریایی ارتش جمهوری اسلامی ایران/دکتر محمد درویشی و همکاران.

۲) **https://fa.wikipedia.org/wiki/%D8%A2%D9%86%D8%AA%DB%8C%E2%80%8C%D8%A8%DB%8C%D9%88%D8%AA%DB%8C%DA%A9%E2%80%8C%D9%87%D8%A7%DB%8C_%D8%A8%D8%AA%D8%A7-%D9%84%D8%A7%DA%A9%D8%AA%D8%A7%D9%85**

۳) **https://fa.wikipedia.org/wiki/%D8%A8%D8%AA%D8%A7%D9%84%D8%A7%DA%A9%D8%AA%D8%A7%D9%85%D8%A7%D8%B2**

۴) فرهنگ جیبی داروهای ژنریک ایران، دکتر حجت الله اکبرزاده پاشا، چاپ اول، صفحه ۱۹۱.

۵) سلیمانی ندا(۱۳۹۶)، بیولوژی مولکولی آمینوگلیکوزیدها و ارتباط ژن های آنزیمهای تغییردهنده آمینوگلیکوزیدی با بروز مقاومت، *نشریه دانشگاه علوم پزشکی البرز*، پاییز ۱۳۹۶،سال ۶،شماره ۴، ص ۲۲۷-۲۴۰.

۶) ممیشی ستاره(۱۳۸۱)، ساختمان شیمیایی، مکانیزم عملکرد و نحوه تجویز آمینوگلیکوزیدها، *مجله بیماریهای کودکان ایران*، دوره ۱۳.

۷) امیدوار پناه مریم، نجفی مریم، پیمانی امیر(۱۳۹۷)، مقاومت به کینولون ها به واسطه پلاسمید در باکتری های با اهمیت بالینی، *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین*، سال ۲۲، شماره ۲، ص ۹۹-۹۱.

۸) Anthony J. Trevor, Bertram G. Katzung, Marieke Kruidering-Hall (2015). Katzung & Trevor Pharmacology Examination & Board Review. McGraw-Hill (11 edition). Ch:44. P:378. ISBN 978-0-07-182635-8. MHID: 0-07-182635-1.

۹) سیاسی الهام، رفیعی طباطبایی رباب، یاسری الهام(۱۳۹۵)، بررسی وجود ژن های مقاومت چند دارویی در سویه های اشریشیا کلی اوروپاتوژنیک با روش Multiplex-PCR، *فصلنامه بیماری های عفونی و گرمسیری وابسته به انجمن متخصصین بیماری های عفونی و گرمسیری*، سال ۲۱، شماره ۷۵ ، ص ۵۵-۳۴.

۱۰) دوستی الهام، دوستی عباس، رحیمی ابراهیم(۱۳۹۵)، بررسی فراوانی و ارتباط ژن های tetA، tetB، tetC، cat3 و floR با مقاومت چند دارویی درسالمونلا انتریتیدیس جدا شده از پنیرهای سنتی، *مجله دنیای میکروبها*، سال نهم شماره اول (پیاپی ۶۲)، ص ۶۱-۵۳.

۱۱) سهرابی فرد مریم، نوربخش فاطمه، الیکایی آمنه، بررسی وجود ژن های مقاوم به تتراسایکلین(TetA, TetB) در پروتئوس، انتروباکتر و کلبسیلای جداشده از نمونه ادرار.

۱۲) نوری سحر، نودرگاه محمد، زنگ خطر مقاومت بالا به تتراسایکلین در ایران.

۱۳) موسسه خدمات دارویی رضوی.

۱۴) Acc.asm.org.

۱۵) Wikipedia.

۱۶) www.sid.ir.



جایگزین های حیوانات آزمایشگاهی

حسین موهبتی

مقدمه

جایگزینهای آزمایش روی جانوران به منظور ارتقاء سطح کیفی آموزش و پژوهش پزشکی، داروسازی، زیست‌شناسی، دامپزشکی و دیگر رشته‌های مرتبط، مورد استفاده قرار می‌گیرد.ملاحظات اخلاقی پیرامون آزمایش روی جانوران و نواقص متعدد در روند فعلی تحقیقات اکتشاف دارو، پژوهشگران را به سوی استفاده از جایگزین‌های آزمایش روی جانوران سوق داده‌است

در واقعیت آزمایش حیوانات، آزمایش روی صدها میلیون حیوان بی‌گناهی است که هر ساله در بدترین وضعیت ممکن به دنیا می‌آیند یا زنده گیری می‌شوند، به بدترین صورت آزار و شکنجه می‌شوند و بدترین مرگ ممکن را تجربه می کنند. خودتان گوشه ای از این واقعیت ها را تجسم کنید:

- موش‌های تلنبار شده در قفس برای اینکه سمی روی آنها امتحان شود، دست و پای آنها بریده شود یا سلول‌های سرطانی به آنها تزریق شود!
- حیوانات خانگی مثل سگ و گربه که آب جوش روی آنها ریخته می شود، با یک پتک دست و پایشان له می‌شود، قطع نخاع می‌شوند یا عمل جراحی روی آنها انجام می شود تا به دیابت، چاقی و ...مبتلا شوند و اثر داروهای این بیماری ها روی آنها تست شود!
- شامپانزه‌هایی که ویروس ایدز وارد بدن آنها می شود و به این دلیل چندین سال سر خود را به دیوارها و میله‌های قفس بتونی که در آن محبوس می باشند، می‌کوبند!
- بچه میمون‌هایی که به محض تولد کور شده یا پلک‌هایشان به هم دوخته می‌شود تا در مورد داروهای کوری تحقیقاتی انجام شود!
- میمون های ماده بارداری که ماسک‌های نیکوتین به آنها وصل می‌شود و تمام طول مدت روز مجبورند به خاطر آزمایش اثرات نیکوتین بر خودشان یا کودکانشان، دود نیکوتین را وارد ریه هایشان کنن!!
- میمون‌هایی که توسط صنعت دخانیات، مجبور می شوند تا مسمومیت ناشی از مواد سمّی موجود در ورژن های جدید سیگارها را به جان بخرند تا مواد افزودنی جدید استفاده شده در آنها خطرناک‌تر از سیگارهای قبلی نباشند!
- خرگوش‌هایی که چندین روز و حتی چند هفته مجبورند چشم‌هایشان را به زور گیره باز نگه دارند تا مواد شیمیایی موجود در لوازم آرایشی مثل ریمل، مواد شوینده و صابون روی چشم های آنها یا مواد شیمیایی موجود در شامپوها، کرم‌ها، مواد شوینده و ...روی پوست آنها آزمایش شود. این خرگوش های زبان بسته فقط به خاطر زیبایی ظاهری انسان چندین هفته از عفونت شدید و زخم‌های چشم و پوست رنج می‌برند و در نهایت با درد و رنج می میرند.
- حیواناتی که در مؤسسات آموزشی، دبیرستان‌ها یا دانشگاه‌ها بدون اینکه بی حس یا بیهوش شوند، به صورت زنده تشریح می شوند.

در سال ۱۳۸۸ توسط جمعی از دانش آموختگان رشته‌های مختلف علوم پزشکی و همچنین شماری از گیاهخواران و فعالان حقوق حیوانات ایران گروهی به نام ایرانیان مخالف آزمایش روی حیوانات راه اندازی گردید. به لطف تلاش‌های این گروه، مسئله استفاده از روش‌های جایگزین آزمایش روی حیوانات، هم‌اینک به عنوان یکی از مباحث داغ و از جمله دغدغه‌های مهم آموزش پزشکی و دامپزشکی کشور مطرح می‌باشد.به‌کارگیری موفقیت‌آمیز روش‌های جایگزینی از قبیل استفاده از اجساد حیوانی تهیه شده به روش اخلاقی، نرم‌افزارها، شبیه‌سازها و مانکن‌های حیوانی در کلاس‌های آناتومی، پاتولوژی، فیزیولوژی و فارماکولوژی دامپزشکی کشور از جمله دستاوردهای این گروه محسوب می‌شود

روش ها و ابزار جایگزین آزمایش روی حیوانات کدامند؟

پیشرفت هایی که در تکنولوژی شبیه سازی پزشکی بوجود آمده و افزایش آگاهی در مورد مسائل اخلاقی موجب شده است که روش های جایگزین حیوانات به کار گرفته شوند. حتی مهارت های جراحی مانند بخیه زدن را نیز می توان توسط شبیه ساز آموخت.

۱- فیلم‌های ویدئویی (Video movies)

ویدئوهای تهیه شده از کالبدشکافی‌های حرفه‌ای می توانند اطلاعات بیشتری به دانشجویان دهند.

۲- آدمک ها (manikin)

آدمک‌هایی که از سیلیکون تهیه شده اند می‌توانند جایگزینی برای آموزش پزشکی و دیگر رشته های مرتبط باشند.نوعی از انها به این شکل است که اعضای حیوان را با سیلیکون پر میکنند و تا زمان نا محدودی قابل استفاده می شود و به جای تشریح و کشتن حیوان زنده استفاده می شود.

۳- لاشه ی جانوران مرده (The carcass of dead animals)

از جسد تهیه‌شده جانوران به روش اخلاقی مثل جسد حیوانات فوت شده به‌طور طبیعی یا در طی تصادف می توان به جای آزمایش حیوانات زنده می توان استفاده کرد.

۴- کشت سلولی (Cell culture)

کشت سلولی فرآیندی است که طی آن سلول‌ها تحت شرایط کنترل شده و بیرون از محیط طبیعی شان رشد داده می‌شوند و بیشتر در مورد کشت یاخته‌های جانوران پر یاخته‌ای کاربرد دارد.

۵- میکرودوزینگ (Microdosing)

Microdosing روشی است که انقلاب بزرگی در داروسازی ایجاد کرده است. اساس ان بر این عقیده است که بهترین مدل برای انسان خود انسان است. در این روش مقادیر زیر ۱ در صد دوز نرمال داروی جدید را مصرف کرده و اثراتش را در بدن انسان بررسی می کنند. ثابت شده که این روش بسیار دقیق است و جانشین تستهای گمراه کننده و غیر قابل اطمینان روی حیوان خواهد شد.

۶- آزمایش روی گیاهان (Test on plants)

جایگزینی استفاده از بافت حیوانی در برخی کارهای عملی با مواد گیاهی. مثلاً برای مطالعه تنفس سلولی، میتوکندری‌های مورد نیاز می‌تواند از مخمر، سیب‌زمینی یا چغندر به جای روش مرسوم استفاده از کبد موش تهیه شود.

۷- مدار میکروفلوئیدی (Microfluidic circuit)

مدار میکروفلوئیدی یک تراشه می‌باشد که مجراهای ظریفی از یاخته‌های مرتبط با اندام‌های مختلف بدن انسان را توسط جریان خون به هم مرتبط می‌کند و مشابه‌ترین روش به بدن انسان بوده و داروهای جدید را می‌توان روی آن آزمایش کرد.

۸- تحقیقات آزمایشگاهی (In-vitro research)

آزمایش روی اندام‌ها، بافت‌ها، سلول‌ها، اجزاء سلولی، پروتئین‌ها یا بیومولکول‌های انسانی در محیط‌های مصنوعی مانند لوله‌های آزمایش می باشد.

۹- شبیه‌سازی کامپیوتری (computer simulation)

شبیه‌سازی کامپیوتری به استفاده از مدل‌های کامپیوتری برای تست مواد دارویی یا شیمیایی، کالبدشکافی مجازی توسط دانشجویان، ابزارهای سه بعدی و لمس کردنی اشاره دارد.

۱۰- توموگرافی کامپیوتری (Computer tomography)

به مشاهده عملکرد اندام خاصی از مریض به صورت تصویر سه‌بعدی گفته می شود.

۱۱- تحقیقات کلینیکی (Clinical research)

تحقیقات کلینیکی به استفاده از داوطلبان برای مشاهده، جلوگیری و درمان بیماری‌ها اشاره دارد.

۱۲- تحقیقات اپیدمیولوژی (Epidemiological research)

به استفاده از روش‌های آماری برای کشف رابطهٔ میان بیماری و فاکتورهای مختلف گفته می شود. اپیدمیولوژی، مطالعه جمعیتهای انسانی می باشد. علم پزشکی در پی یافتن علت بیماریها و پیشگیری از انهاست. علت ایجاد بیماری و مکانسم ان در مدلهای حیوانی با شرایط انسانی فرق دارد. مطالعه جمعیتهای انسانی بسیار پر ثمر تر است. برای مثال تشخیص علل اصلی بیماریهای قلبی عروقی مانند سیگار کشیدن، کلسترول و فشار خون بالا از مطالعات اپیدمیولوژِی حاصل شده است. در اپیدمیولوژی مولکولی، محققان خصوصیات مولکولی و سلولی را در کسانی که از سرطان یا نقص مادر زادی رنج میبرند بررسی کرده و مکانیسم و علت صدمه DNAرا مشخص میکنند.

با مشاهده مستقیم بیماران، محققان قلب دریافتند که رژیم گیاهی کم چربی و ورزش منظم و قطع مصرف سیگار و کنترل استرس میتواند بیماری قلب را از بین برد.

۱۳- کالبدشکافی (autopsy)

تحقیق روی اجساد افراد فوت شده بر اثر بیماری یا سوانح را کالبد شکافی می نامند.

۱۴- بیوپسی(Biopsy)

به آن تکه‌برداری و نمونه‌برداری نیز می‌گویند، یک آزمایش پزشکی است که معمولاً توسط یک جراح یا متخصص رادیولوژی انجام می‌شود و شامل برداشتن نمونه‌ای از سلول‌ها یا بافت‌ها برای بررسی وجود یک بیماری یا تعیین وسعت آن است. بافت برداشته‌شده معمولاً توسط متخصص آسیب‌شناسی زیر میکروسکوپ بررسی می‌شود، اما می‌تواند به شکل شیمیایی نیز آنالیز شود. وقتی کل یک توده یا ناحیهٔ مشکوک برداشته می‌شود، این عمل بافت‌برداری برداشتی نامیده می‌شود. در بافت‌برداری برشی یا بافت‌برداری با سوزن ضخیم قسمتی از بافت ناهنجار را بدون تلاش برای خارج کردن تمام ضایعه یا تومور برمی‌دارند. وقتی نمونه ی بافت یا مایع به وسیله ی سوزن و به شکلی برداشته می‌شود که سلول‌ها بدون حفظ ساختار بافتی آنها خارج می‌شوند، این عمل را بافت‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف می‌نامند. بافت‌برداری‌ها بیش از همه برای بررسی و تشخیص عارضه‌های محتمل سرطانی یا التهابی انجام می‌شوند.

۱۵- Microfluidic circuit

یک چیپ میباشد که کانالهای ظریفی از سلولهای ارگانهای مختلف انسان را توسط جریان خون به هم مرتبط میکند و مشابه ترین روش به بدن انسان است و داروهای جدید را میتوان روی ان امتحان کرد. اثر دارو را روی تمام سیستم بدن انسان نشان می دهد و سنسورهای ان اطلاعات را برای انالیز به کامپیوتر منتقل میکنند.

مدلهای کامپیوتری آنقدر پیشرفته شده اند که دانشمندان میتوانند ازمایشی را که ماهها یا سالها زمان میبرد تا روی حیوان انجام شود، در عرض چند دقیقه یا چند ساعت انجام دهند.

وسایل مدرنی مانند CAT ، MRI، PET، SPECT SCANS؛ مشاهدات کلینیکی را دچار انقلاب کرده اند. بیوپسی اندوسکوپیک نشان داده است که سرطان روده از توده های خوش خیم ادنوما سرچشمه می گیرد. در صورتی که در مدلهای حیوانی این ارتباط دیده نمی شود. بیوپسی های کوچک پوستی که به همراه عروق باشند میتوانند وسیله ای جهت امتحان دارو ها ی جدید باشند.

کشتهای سلولی و بافتی، قابل اطمینانو کم هزینه هستند و صدمات DNAرا خیلی راحت تر مشخص میکنند. نتایج امتحان داروهای جدید روی بافتهای انسانی بسیار قابل اطمینان تر هستند. واکسنهایی که از کشتهای بافتهای انسانی به دست می ایند نه تنها موثر تر و ارزانتر از واکسنهایی هستند که از بافت میمون بدست میایند بلکه خطرات عفونت با ویروسهای حیوانی را هم ندارند.

سازمانهایی مانند PCRMو interniche برای کسانی که ابداعاتی در این زمینه انجام دهند، جوایزی اختصاص داده است.

۱۶-مطالعات و مشاهدات حیوان در محیط طبیعی زندگی او

۱۷-اتوپسی (autopsy)

معاینه پس از مرگ به کالبد شکافی نیز معروف است. هدف از اتوپسی تعیین علت مرگ است.پس از مرگ اتوپسی توسط پاتولوژیست (پزشکان متخصص در درک ماهیت و دلایل بیماری) انجام می شود.

اتوپسی از بافت انسان پس از مرگ اطلاعات مفیدی در مورد چگونگی ، زمان و دلیل فوت شخص فراهم می کند. این اطلاعات پاتولوژیست ها را قادر می سازد تا درک بهتری از نحوه انتشار بیماری ها بدست آورند.

یادگیری بیشتر در مورد بیماری ها و شرایط پزشکی به نفع بیماران نیز است ، زیرا آنها در آینده درمان موثرتری دریافت خواهند کرد.

معایب استفاده از حیوانات برای آزمایش شدن

شاید شما قربانی بعدی باشید!

آزمایش بر روی حیوانات، صدمات وحشتناکی به انسان ها وارد کرده است. مدل های حیوانی با نظیر انسانی خود متفاوت اند. نتایج حاصل از تحقیقات حیوانی، ممکن است پیشرفت را به تأخیر انداخته، گمراه کننده بوده و به بیمار آسیب بزنند. در زیر ۴ دارو برای شما نام برده ایم که بر روی حیوانات جواب مثبت داده اما هزاران انسان را به کام مرگ کشانده اند.

۱- OPREN

این دارو به عنوان دارویی شگفت انگیز در درمان ورم مفاصل

خوانده می شد. پس از ۶۲ مورد مرگ و ۳۵۰۰ اثر جانبی جدی (تنها در انگلستان) از جمله صدمات پوستی، چشمی، کبد و کلیه، سرانجام در سال ۱۹۸۲ کنار گذاشته شد.

۲ - CLIOQUINOLیا Entero-Vioform

به عنوان داروی ضد اسهال تجویز می شد. که باعث ۳۰ هزار مورد کوری و فلج فقط در ژاپن و صدها هزار مورد مرگ در سراسر جهان شد. همچنین موجب بیماری جدیدی به نام SMONنیز شد.

۳- THALIDOMIDE

به عنوان مسکن برای خانم های باردار تجویز می شد و از جانب Chemie-Gruenenthalبه عنوان آرامبخشی بی ضرر برای زنان باردار و کاملا ایمن برای جنین معرفی می شد. این دارو در سرتاسر جهان موجب ده ها هزار مورد نقص بدو تولد شد. در بزرگسالان نیز آسیب های عصبی دائمی ایجاد کرد که در آزمایشات حیوانی شناسایی نشده بودند.

۴- ERALDIN

یک داروی قلبی که به مدت ۴ سال برای بیماران تجویز میشد تا اینکه اثرات جانبی اش شامل کوری، مشکلات معده، درد در مفاصل و غده شناسایی شد.

ضروری و بایسته است که آزمایشات حیوانی را متوقف کنیم و راه را برای تحقیقات با معنا، التیام و حفاظت، هموار کنیم و در نتیجه باور و احترام را به حرفه پزشکی باز گردانیم.

شرکت های دارویی ادعا دارند که داروهای جدید باید روی حیوانات آزمایش شوند تا از ایمنی شان قبل از تجویز برای بیماران اطمینان حاصل شود اما مدارک نشان میدهد که آزمایشات حیوانی نه تنها بی ارزش هستند بلکه بطرز خطرناکی غیر قابل پیش بینی اند. از زنده شکافی استفاده میکنیم که به خطاهای وحشتناکی می انجامد، خطاهایی که میلیون ها تن را کشته یا مصدوم می سازد.

هزینه بوتاکس شما به چه بهایی تمام می شود؟

بوتاکس نام تجاری یک سم خطرناک به نام بوتلین است می باشد که به وسیله باکتری های موجود در گوشت آلوده کنسروی به نام باکتری کلستریدیوم بوتولینوم تولید می شود. حتی ۱۰۰ میکروگرم از این سم می‌تواند یک انسان را بکشد.

در صورتی که این سم در دوز بسیار پایین به کار برده شود می‌تواند در درمان برخی از بیماری‌ها مانند کژگردنی، انقباض پلک‌ها، هیپرهیدروز، انحراف چشم و میگرن موثر باشد. در بوتاکس، دوز کمی از این سم در تعدادی از ماهیچه‌های صورت تزریق می‌شود و با این کار، ماهیچه‌ها برای ۲ تا ۶ ماه فلج شده و چین و چروک صورت در این مدت از بین می روند ولی بعد گذشت حدود ۶ ماه با ترمیم عصب‌ها، چین و چروک بر می‌گردد.

چون بوتاکس تزریقی است، جزو داروها محسوب شده و از قوانین مربوط به تست داروها پیروی می کند. با فشار سازمان‌های حامی حقوق حیوانات، دو شرکت معروف تولید کننده بوتاکس به نام های »آلرگان «و »مرز «مجبور شدند در ۷۰ تا ۸۵ درصد تست‌ها از روش‌های جایگزین استفاده کنند ولی بازهم برای تمام مراحل، روش جایگزین کاربرد ندارد و قانون این شرکت ها را ملزم به آزمایش حیوانات استفاده می کند.

برای این کار دوزهای مختلفی از سم را به شکم موش‌ها تزریق کرده تا به دوزی دست بیابند که با تزریق آن، نصف موش‌ها می‌میرند. موش‌ها به خاطر این تزریق، فلج می شوند، بینایی شان مشکل پیدا می کند و به شدت درد می کشند و نهایتاً بعد از سه تا چهار روز رنج بی‌امان می‌میرند.

خودتان قضاوت کنید بر اساس کدام منطق و طرز فکر، می‌توان شکنجه و کشتار این همه حیوان را برای تولید یک محصول زیبایی توجیه کرد؟

توصیه مجمع فعالان زیست محیطی کشور به شما چیست؟

توصیه ما به شما این است به خانواده چندین هزار نفری ما ملحق شوید و کارت شناسایی خود را دریافت کنید.

مجمع فعالان زیست محیطی کشور (انجمن حمایت از حیوانات و محیط زیست)که انجمن مردمی غیردولتی است که با شماره ثبت ۱۱۴ از ابتدای سال ۹۳ آغاز به کار نموده و از نظر قانونی به تأیید وزارت کشور رسیده است.

مجمع فعالان زیست محیطی که با نام eafworldبه جهانیان معرفی شده؛ یک انجمن ایرانی رسمی با هدف حمایت از حیوانات

مورد آزار، بی پناه و در حال انقراض است که در تلاش برای ایجاد شرایط مطلوب تر زندگی برای حیوانات می باشد.

منابع

1. Anderson JB, Webb AJ (1987). "Fine-needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer". *The British Journal of Surgery*. **74** (4): 292–296. doi:10.1002/bjs.1800740422. PMID 3580805. S2CID 45618809.
2. ^ "biopsy". *Online Etymology Dictionary*.
3. ^ Zerbino DD (1994). "Biopsy: Its history, current and future outlook". *Likars'ka Sprava / Ministerstvo Okhorony Zdorov'ia Ukrainy* (3–4): 1–9. PMID 7975522.
4. ^ Sausville, Edward A. and Longo, Dan L. "Principles of Cancer Treatment: Surgery, Chemotherapy, and Biologic Therapy", *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Ed. Kaspar, Dennis L. et al., eds. p.446 (2005).
5. ^ *a b* Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin SF, Dunning MJ, Gale D, Forshew T, Mahler-Araujo B, Rajan S, Humphray S, Becq J, Halsall, Wallis M, Bentley D, Caldas C, Rosenfeld N (2013). "Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer". *The New England Journal of Medicine*. 368 (13): 1199–1209. doi:10.1056/NEJMoa1213261. PMID 23484797. S2CID 12659213.
6. ^ Pachmann, Katharina; Camara, Oumar; Kohlhase, Annika; Rabenstein, Carola; Kroll, Torsten; Runnebaum, Ingo B.; Hoeffken, Klaus (2010-08-08). "Assessing the efficacy of targeted therapy using circulating epithelial tumor cells (CETC): the example of SERM therapy monitoring as a unique tool to individualize therapy". *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 137 (5): 821–828. doi:10.1007/s00432-010-0942-4. ISSN 0171-5216. PMC 3074080. PMID 20694797.
7. ^ Pachmann, K.; Stein, E.; Spitz, G.; Schill, E.; Pachmann, U. (2009-12-15). "Chemosensitivity Testing of Circulating Epithelial Cells (CETC) in Breast Cancer Patients and Correlation to Clinical Outcome". *Poster Session Abstracts*. American Association for Cancer Research: 2044. doi:10.1158/0008-5472.sabcs-09-2044.
8. ^ *a b* Oxnard GR, Paweletz CP, Sholl LM (October 7, 2016). "Genomic Analysis of Plasma Cell-Free DNA in Patients With Cancer". *JAMA Oncology*. 3 (6): 740–741. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2835. PMID 27541382.
9. ^ Marrinucci D, Bethel K, Luttgen M, Bruce RH, Nieva J, Kuhn P (Sep 2009). "Circulating tumor cells from well-differentiated lung adenocarcinoma retain cytomorphologic features of primary tumor type". *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 133 (9): 1468–71. doi:10.1043/1543-2165-133.9.1468 (inactive 2021-01-14). PMC 4422331. PMID 19722757.
10. ^ Lebofsky R, Decraene C, Bernard V, Kamal M, Blin A, Leroy Q, Rio Frio T, Pierron G, Callens C, Bieche I, Saliou A, Madic J, Rouleau E, Bidard FC, Lantz O, Stern MH, Le Tourneau C, Pierga JY (Apr 2015). "Circulating tumor DNA as a non-invasive substitute to metastasis biopsy for tumor genotyping and personalized medicine in a prospective trial across all tumor types". *Molecular Oncology*. 9 (4): 783–90. doi:10.1016/j.molonc.2014.12.003. PMC 5528781. PMID 25579085.
11. ^ *a b* Nieva JJ, Kuhn P (Aug 8, 2012). "Fluid biopsy for solid tumors: a patient's companion for lifelong characterization of their disease". *Future Oncology*. 8 (8): 989–998. doi:10.2217/fon.12.91. PMC 3658625. PMID 22894671.
12. ^ *a b* Nieva J, Wendel M, Luttgen MS, Marrinucci D, Bazhenova L, Kolatkar A, Santala R, Whittenberger B, Burke J, Torrey M, Bethel K, Kuhn P (Feb 2012). "High-definition imaging of circulating tumor cells and associated cellular events in non-small cell lung cancer patients: a longitudinal analysis". *Physical Biology*. 9 (1): 016004. Bibcode:2012PhBio...9a6004N. doi:10.1088/1478-3975/9/1/016004. PMC 3388002. PMID 22306961.
13. ^ Hekimian K, Meisezahl S, Trompelt K, Rabenstein C, Pachmann K (2012). "Epithelial Cell Dissemination and Readhesion: Analysis of Factors Contributing to Metastasis Formation in Breast Cancer". *ISRN Oncology*. 2012: 601810. doi:10.5402/2012/601810. PMC 3317055. PMID 22530147.
14. ^ Rolle A, Günzel R, Pachmann U, Willen B, Höffken K, Pachmann K (2005). "Increase in number of circulating disseminated epithelial cells after surgery for non-small cell lung cancer monitored by MAINTRAC(R) is a predictor for relapse: A preliminary report".

Tepper, Joel E. (2013-09-12). *Abeloff's clinical oncology* (Fifth ed.). Philadelphia, Pennsylvania. ISBN 9781455728817. OCLC 857585932.

24. ^ Baim, Donald S. (2006). *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 9780781755672.
25. ^ Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A, Spina L, Tontini GE, Cavallaro F, Ciscato C, de Franchis R, Sardanelli F, Vecchi M (2007). "Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques". *World J. Gastroenterol*. 13 (24): 3279–87. doi:10.3748/wjg.v13.i24.3279. PMC 4172707. PMID 17659666.
26. ^ Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz E, Lozano-Leon A, Abdulkader I, Larino-Noia J, Antunez J, Forteza J (2007). "Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses". *World J. Gastroenterol*. 13 (2): 289–93. doi:10.3748/wjg.v13.i2.289. PMC 4065960. PMID 17226911.
27. ^ Jabbar, Karolina S.; Arike, Liisa; Verbeke, Caroline S.; Sadik, Riadh; Hansson, Gunnar C. (2018-02-01). "Highly Accurate Identification of Cystic Precursor Lesions of Pancreatic Cancer Through Targeted Mass Spectrometry: A Phase IIc Diagnostic Study". *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 36 (4): 367–375. doi:10.1200/jco.2017.73.7288. ISSN 0732-183X. PMC 5805478. PMID 29166170.

World J Surg Oncol. 3 (1): 18. doi:10.1186/1477-7819-3-18. PMC 1087511. PMID 15801980.

15. ^ Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A (Aug 2013). "Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood". *Nature Reviews Clinical Oncology*. 10 (8): 472–484. doi:10.1038/nrclinonc.2013.110. PMID 23836314. S2CID 25537784.
16. ^ Carl, S; Camara, O; Plaschke-Schluetter, A; Kroll, T; Pachmann, K. (2010-12-15). "Abstract P3-10-37: Molecular Analysis of Single Circulating Tumor Cells for Characterization of the Targets of Systemic Breast Cancer Therapy as Chance to Individualize Therapy". *Poster Session Abstracts*. American Association for Cancer Research: P3–10–37. doi:10.1158/0008-5472.sabcs10-p3-10-37.
17. ^ Jenks, Susan (Sep 2016). "Tracking Tumor Resistance: The Early Promise of "Liquid" Cancer Tests". *Journal of the National Cancer Institute*. 108 (9): djw220. doi:10.1093/jnci/djw220. PMID 27628661. Retrieved October 7, 2016.
18. ^ *a b c* Regalado, Antonio (August 11, 2014). "Spotting Cancer in a Vial of Blood". *MIT Technology Review*. Retrieved 2016-04-23.
19. ^ Pachmann, Katharina; Dengler, Robert; Lobodasch, Kurt; Fröhlich, Frank; Kroll, Torsten; Rengsberger, Matthias; Schubert, Rene; Pachmann, Ulrich (2007-07-05). "An increase in cell number at completion of therapy may develop as an indicator of early relapse". *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 134 (1): 59–65. doi:10.1007/s00432-007-0248-3. ISSN 0171-5216. PMID 17611779. S2CID 19839081.
20. ^ Pachmann, Katharina; Camara, Oumar; Kavallaris, Andreas; Krauspe, Sabine; Malarski, Nele; Gajda, Mieczyslaw; Kroll, Torsten; Jörke, Cornelia; Hammer, Ulrike (2008-03-10). "Monitoring the Response of Circulating Epithelial Tumor Cells to Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Allows Detection of Patients at Risk of Early Relapse". *Journal of Clinical Oncology*. 26 (8): 1208–1215. doi:10.1200/jco.2007.13.6523. ISSN 0732-183X. PMID 18323545. S2CID 20074388.
21. ^ Friedman, S. and Blumberg, R.S. "Inflammatory Bowel Disease", *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Ed. Kaspar, Dennis L. et al., eds. pp.1176-1789, 2005.
22. ^ Mens health - Testicular Biopsy
23. ^ Niederhuber, John E.; Armitage, James O.; Doroshow, James H.; Kastan, Michael B.;