

مطالعه اثرات پاتولوژیک متیلن ایمین در ریه گوساله

دکتر فرهنگ ساسانی^۱ دکتر رضا نقشینه^۱

Pathological study of Methylene Immine in the lung of Calves

Sasani, F.¹, Naghshineh, R.¹

¹Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran - Iran.

Objective: Oral administration of L-tryptophan with a toxic effect, produces acute bovine pulmonary edema and emphysema. In rumen tryptophan is metabolized to indole acetic acid and then by lactobacilli it will be changed to 3-methyl indole.

Design: Interventional study.

Animals: 4 calves (one calf tryptophan, 3 calves 3MI) and 2 calves for controls.

Procedure: Experimentally, 0.64 gr/kg BW of tryptophan tablets were orally administrated to one male calf of 6 month of age, and 3 calves. were received 100, 150 mg/kg of 3MI orally respectively.

Statistical analysis: Descriptive statistics.

Results: After 4 days all calves were affected by ARDS dyspnea with oral and nasal discharge and tachypnea.

Conclusion: Pathophysiologic mechanism of edema is related to increasing endothelial and alveolar permeability due to the injury of endothelial cells, type I pneumocyte and clara cells. The important role is cytochrome dependent-mixed function oxidase (MFO) activity and delivery of methylen immine a kind of free radical. The nucleophilic material like GSH, L-cysteine and N-acetyl L cysteine, prevent covalent combination of reactive metabolite of 3MI to microsomal proteins. Some other substances like Phenobarbital which induces cytochrome P-450, would be able to evacuate 3MI from plasma and therefore prevents the pulmonary tissue from injury. *J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran. 57, 1: 93-95, 2002.*

Key words: Calves, Lung, Pathology, Methylen Immine, 3MI, Edema, Emphysema.

هدف: در گوساله تجویز خوراکی ماده ال-تریپتوفان می تواند با اثر توکسیک باعث ایجاد ادم و آمفیزم حاد ریوی و مرگ گردد. تریپتوفان در شکمبه تبدیل به ایندول استیک اسید می شود و سپس توسط لاکتوباسیلوس ها اسکاتول یا 3MI را بوجود می آورد.

طرح: مطالعه مداخله ای.

حیوانات: ۶ رأس گوساله نر و ماده هلشتاین.

روش: به صورت تجربی به یک رأس گوساله نر ۶ ماهه مقدار ۰/۶۴ گرم به ازای هر کیلوگرم از کپسولهای ژلاتینی ۲۵۰ میلی گرمی از ماده تریپتوفان به صورت خوراکی و به ۳ رأس گوساله مشابه میزان ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۵۰ میلی گرم از ماده تری متیل ایندول تجویز گردید. دو رأس گوساله نر و ماده نیز به عنوان شاهد انتخاب گردیدند.

تجزیه و تحلیل آماری: آمار توصیفی.

نتایج: پس از گذشت ۴ روز ناگهان دیسترس حاد تنفسی حادث گردید که با تنگی نفس و ریزش کف از دهان و بینی و افزایش تعداد تنفس توأم بود. پاتوفیزیولوژی بروز بیماری تنفسی ایجاد ادم در ریه ها می باشد که سپس با آمفیزم همراه می شود.

نتیجه گیری: علت بروز ادم آسیب به سلولهای آندوتلیال، پنوموسیت های تیپ یک جدار آئینولها و نیز سلولهای کلارا در جدار برونشولها می باشد که باعث افزایش نفوذ پذیری جدار کیسه های هوایی می گردد. مکانیزم بیوشیمیایی ضایعات فوق به صورتی است که پس از ورود تری متیل ایندول به بافت ریه، تحت تأثیر سیستم MFO وابسته به سیتوکروم P-450 تبدیل به رادیکال آزاد متیلن ایمین می گردد که این ماده با اثر پراکسیداسیون غشای سلولهای آندوتلیال نفوذپذیری جدار عروق را افزایش داده و ادم ریوی را باعث می گردد. این رادیکال آزاد می تواند به صورت کووالانسی به ماکروگلوبولهای بافتی متصل شده و پراکسیداسیون لیپیدها را به وجود آورد. در بررسیهای انجام شده توسط محققین مشخص شده که ترکیبات نوکلئوفیلیک قوی حاوی تیول از قبیل گلو تاتیون، L-cysteine (GSH) و N-acetyl-L-cysteine مانع از اتصال کووالانسی متابولیت راکتیو تری متیل ایندول به پروتئینهای میکروزومی می شوند و نیز مشخص شده است که بعضی ترکیبات از قبیل فنوباربتال که باعث تقویت فعالیت سیتوکروم P-450 می شوند، باعث زدودن تری متیل ایندول از پلاسما می گردند. لذا ترکیبات ذکر شده می توانند از اثرات تخریب کنندگی رادیکال آزاد بر بافت ریه جلوگیری نموده و از بروز خطرات بیماری و مرگ بکاهند. *مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، ۱۳۸۱، دوره ۵۷، شماره ۱، ۹۵-۹۳.*

واژه های کلیدی: گوساله، ریه، پاتولوژی، متیلن ایمین، تری متیل ایندول، ادم، آمفیزم.

در گاو تجویز خوراکی ۰/۵۷ تا ۰/۷ گرم از ماده DL-تریپتوفان و ۰/۲۵ گرم از ماده L-تریپتوفان به ازای هر کیلوگرم وزن زنده باعث ایجاد دیسترس حاد تنفسی می گردد که شبیه به بیماری ادم و آمفیزم حاد ریوی (Acute bovine pulmonary edema and emphysema) یا Fog fever در گاو است (۱). در داخل شکمبه گاو تریپتوفان به مواد اندول، اسید ایندول استیک و تری متیل ایندول یا اسکاتول تبدیل می گردد. تری متیل ایندول از شکمبه جذب خون شده و توسط سیستم MFO متابولیزه می شود و به ماده ای واسطه ای و پنوموتوکسیک یعنی متیلن ایمین تبدیل می گردد (نمودار ۱). این ماده باعث تخریب سلولهای پوششی جدار برونشولها، پنوموسیت های تیپ یک و سلولهای آندوتلیال می گردد که این

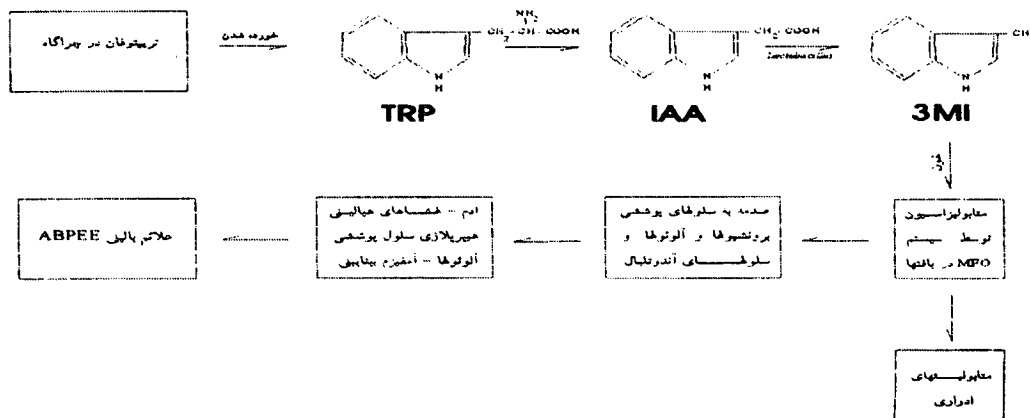
(۱) گروه آموزشی آسیب شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

ضایعات باعث به وجود آمدن ادم و آمفیزم حاد ریوی خواهد شد. تری متیل ایندول در داخل شکمبه گاو، روده بزرگ انسان، خوک و اسب تولید می شود و به مقدار قابل ملاحظه ای در دود سیگار وجود دارد (۴). لازم به ذکر است که با تغییر جیره غذایی گاووان از علوفه خشک به علوفه آبدار بخصوص در پاییز، دسترس حاد تنفسی و مرگ حادث می گردد که به اثر توکسیک متابولیت اسید آمینه تریپتوفان نسبت می دهند.

مواد و روش کار

به روش تجربی مقدار ۰/۶۴ گرم به ازای کیلوگرم از ماده تریپتوفان به یک رأس گوساله نر ۶ ماهه خوراندید. به ۳ رأس گوساله مشابه دیگر از ماده کریستاله تری متیل ایندول به صورت محلول در حلال پروپیلن گلیکول از راه خوراکی تجویز گردید. دو گوساله نر و ماده نیز به عنوان شاهد انتخاب گردیدند که به هر کدام به میزان ۲/۵ میلی لیتر به ازای کیلوگرم از ماده پروپیلن گلیکول یعنی به ترتیب مقادیر ۴۱۲/۵ و ۴۵۰ میلی لیتر از طریق لوله معدی خوراندید. پس از گذشت ۴ روز و با بروز علائم بیماری دامها





نمودار ۱- ارتباط متابولیسم تری متیل ایندول در شکمبه و پانوتوز ادم و آمفیروزه حاد ریوی در گاو.

نتیجه گیری و بحث

آسیب وارده به ریه حاصل فعال شدن تری متیل ایندول توسط سیستم MFO وابسته به سیتوکروم P-450 و تبدیل آن به یک رادیکال آزاد است که می‌تواند به صورت کووالانسی به ماکرو مولکولهای بافتی متصل شود و یا باعث پراکسیداسیون غشای شود (۴). بعضی از رادیکالهای آزاد مانند نیتریک اکساید (NO) که از اسید آمینه L- آرژینین ایجاد می‌شود، پس از ترکیب می‌تواند باعث ایجاد پراکسیداسیون غشای شود و موجب مرگ سلول گردد (۵) (نمودار ۳).

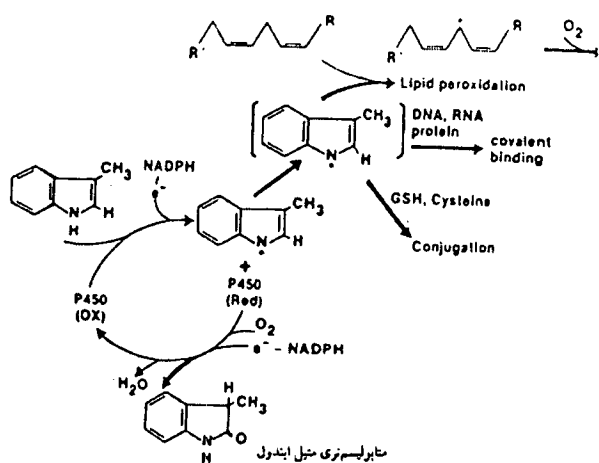
شدت بروز ضایعات بستگی به مقدار تجویز ماده 3MI و نیز حیوان مورد آزمایش دارد. همچنین می‌توان شدت بروز ضایعات توکسیک مربوط به 3MI را از نظر فارماکولوژیک با تجویز قبلی محرکها و یا مهار کننده‌های فعالیت MFO و یا سیتوکروم P-450 و یا ترکیبات محافظت کننده نوکلئوفیلیک و یا لاشخورهای رادیکالهای آزاد تغییر داده و یا تعدیل نمود. به طور مثال تجویز فنوباریتال باعث تقویت فعالیت سیتوکروم P-450 در ریه می‌شود و از طریق زدودن 3MI از پلاسما ضایعات شدیدتری را بوجود می‌آورد. سیتوکروم P-450 در شبکه آندوپلاسمیک هیاتوسیتها بیشترین مقدار را دارد و نیز در کلیه، بافت پوششی بینی، ریه و مخاط روده‌ها هم وجود دارد. رادیکال آزاد حاصل از 3MI می‌تواند توسط گلوکوتائون در ریه می‌گردد و ضایعات شدیدتری را ایجاد می‌کند. ماده

کشتار گردیدند و از نظر ماکروسکوپیکی و میکروسکوپیکی مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌های بافت ریه در محلول ۱۰ درصد فرمالین خنثی پایدار و سپس برشهایی با ضخامت ۵ میکرون و به روش هماتوکسیلین-انوزین رنگ آمیزی گردیدند.

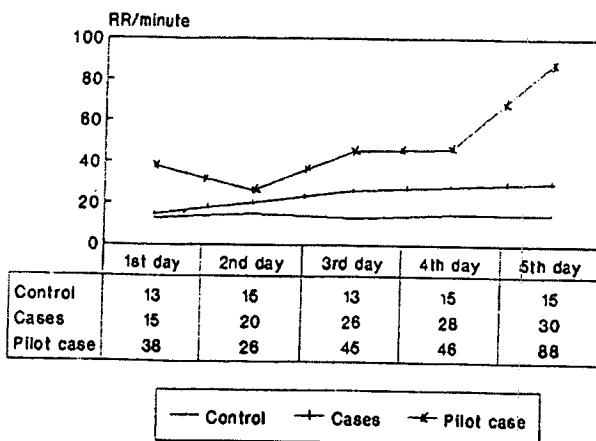
نتایج

علامت بالینی عبارت بود از افزایش تعداد تنفس، نامنظم بودن ریتم تنفس بخصوص دیسپنه، خشونت صدای تنفس بازدمی، ریزش کف از دهان و بینی (نمودار ۲).

علامت ماکروسکوپیکی ضایعات عبارت بودند از ادم و آمفیروزه بینابینی، کانولهای پتشی و اکیموز بر روی ریه، لاستیکی شدن قوام ریه‌ها و عدم کلاپس آنها، هیدروتوراکس، وجود مایعات کف آلود داخل نای و برونشها و تورم و ادماتوز شدن عقده‌های لنفاوی. علامت میکروسکوپیکی ریه‌ها عبارت بود از ادم در داخل کیسه‌های هوایی و بین لبولها و آمفیروزه بینابینی و آلونولی، برونشیت و برونشولیت، تشکیل پرده‌های هیالین در جدار آلونولها و هیپرپلازی پنوموسیتهای تیپ ۲ (اپیتلیالیزیشن) که در نمودار ۱ بعضی از خصوصیات آن دیده می‌شود (تصویر ۱). ضمناً ضایعات مربوط به 3MI شدیدتر از ضایعات حاصل از تجویز اسید آمینه تریپتوفان بود اما از نظر نوع ضایعات ریوی ایجاد شده، هر دو شبیه به هم بودند. همچنین هیچ‌گونه ضایعاتی در اثر مصرف پروپیلن گلیکول ایجاد نگردیده بود.



نمودار ۳- متابولیسم تری متیل ایندول.



نمودار ۲- تعداد تنفس دامها در روزهای بعد از تجویز خوراکی تریپتوفان و 3MI





تصویر ۱- ادم و آمفیژم در ریه دام مبتلا به دیسترس حاد تنفسی ناشی از تجویز ماده 3MI بزرگنمایی (۱۰۰×).

References

1. Carlson, J.R., Dyer, A., Johnson, R.T. (1968): Tryptophan induced interstitial pulmonary emphysema in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 22, 1983-1989.
2. Hanafy, M.S.M., Bogan, J.A. (1982): Pharmacological modulation of the pneumotoxicity of 3MI. *Bioch. Pharm.* 31: 1795-1771.
3. Keeler, R.F. (1991): Toxicology of plant and fungal compounds. Vol 6. Marcel Dekker. Co: 353-365.
4. Kubow, S., Janzen, E.G., Bray, T.M. (1984): Spin trapping of free radicals formed during in vitro and in vivo metabolism of 3MI. *J. Bio. Chem.* 259:4447-4451.
5. Sadeghi, H.G. (1996): Nitric oxide and airway responsiveness. A Pharmacologic Approach. Utrecht Universiteit Utrecht, Facultateit Farmacie. Ph.D. Thesis: 5-26.

پیپرونیل بوتوکساید متابولیسم MFO ریوی را مهار نموده و به سیتوکروم P-450 می‌شود و مانع از اتصال کووالانسی متابولیت‌های 3MI با میکروزوم‌های ریوی در بز می‌گردد (۳). ماده راکتیو متیلن ایمین، مسئول آلکیلاسیون بافتها می‌باشد و از این طریق ادم ریوی و ضایعات سلولی اندوتلیوم و پنوموسیت آلوئولی تیپ یک را بوجود می‌آورد (۳).



