



بررسی عوارض ناشی از افلاتوکسین‌ها در انسان و حیوانات

پوهنوال سید عارف احمدی^{۱۱}

تقریظ‌دهنده: پوهنوال دکتور نسرین استانکزی

مجله علمی-تحقیقی حوزه علوم
طبیعی پوهنتون کابل، ۱ (۳) ۱۳۹۹

چکیده

افلاتوکسین‌ها سموم قارچی هستند که بیماری افلاتوکسیکوزیس را در حیوانات اهلی و انسان ایجاد می‌نمایند و از عوامل ایجادکننده سرطان‌زا می‌باشند، طوری که از اثر میتابولیزم در کبد حیوان B₁ از مشتقات هایدروکسیلیت شده افلاتوکسین M₁ تولید و خرابی‌های مادرزادی و سرطان‌زا را به وجود می‌آورند و از همین مجرا وارد شیر می‌شود. این مطالعه مروری سیستماتیک از مطالعه‌های نشر شده در مراکز مختلف تحقیقاتی و آموزشی است که در اکثر کشورهای جهان مطالعه گردیده و در موارد آلودگی مواد غذایی به افلاتوکسین‌ها با منشأ حیوانی، انسان‌ها و تأثیرات سوء آن‌ها با استفاده از روش‌های مختلف شبکه‌ها و بانک مقاله‌ها گزارش شده و به بحث گرفته شده است. یافته‌ها و بررسی‌ها نشان‌دهنده آلودگی افلاتوکسین ۱۰۰ درصد شیرهای مصرفی است، ولی در گوشت و سایر فرآورده‌ها با منشأ حیوانی مصرفی میزان در حد جزئی افلاتوکسین B₁ می‌باشد.

اصطلاحات کلیدی: مرور سیستماتیک؛ افلاتوکسین M₁؛ آلودگی؛ اثر سرطان‌زایی؛ انسان؛ حیوان

Assessment the Side effects of Aflatoxin in humans and animals

Asstt. Prof. Sayed Arif Ahmadi

Abstract

Aflatoxins are forms of mycotoxins that cause aflatoxicosis in both domestic animals and human population and are both teratogenic and carcinogenic. Aflatoxin M₁ (AFM₁) is a hydroxylated metabolite of aflatoxin B₁ which is produced in the liver of animals and can be excreted in the milk and meat. The aim of this study was to review systematically previous studies of the aflatoxin contamination in the products of animal origin. This systematic review was conducted on all research published studies that studied side effect of aflatoxin be excreted animal origin. The studies reveal that 100% of milk (pasteurized) samples, animals and human being were contaminated by AFM₁ in. The different level of AFM₁.

Keywords: Systematic review; AFM₁; Contamination; Carcinogenic effect; Animals; Human.

ارجاع

احمدی، سید عارف، (۱۳۹۹). بررسی عوارض ناشی از افلاتوکسین‌ها در انسان و حیوانات. مجله علمی-تحقیقی حوزه علوم طبیعی پوهنتون کابل، شماره ۱ (۳)، صص ۱۳۷ - ۱۴۹.

^{۱۱} استاد پوهنخی علوم وترنری، پوهنتون کابل

مقدمه

افلاتوکسین ها، زهری استند که به وسیله سه نوع اسپرجیلوس، قارچ اسپرجیلوس فلاوس (A.flavus) و اسپرجیلوس (A.parasiticus) پارازیتیکوس و اسپرجیلوس نومیوس (A.nomius) تولید می شوند. این سموم که بیماری آفلاتوکسیکوزیس را در حیوان های اهلی و انسان ایجاد می کنند، از عوامل مهم ایجادکننده خرابی های، جنینی و سرطانزا (تأثیر بر روی جین سرکوب گر^{۵۳} P اثرات متقابل با، RNA و DNA داشته و سبب کاهش ترشح و تولی پروتیین ها و چربی ها و تغییرات ساختاری هستند) محسوب می شوند.

این سموم در شیر، پنیر، مپلی، جواری، تخم پنبه، مغز بادام، چاشنی ها، انجیر، سورگوم، نان خشک و در انواع مختلف خوراک های انسانی و حیوانی یافت می شوند و قابل اندازه گیری هستند. گاهی تخم مرغ و محصولات گوشتی به علت استفاده از خوراک آلوده، آلودگی به افلاتوکسین را نشان می دهند. میزان اثرات کارسینوجینی افلاتوکسین B₁ به مراتب بیشتر از افلاتوکسین M₁ است و شکل هیدروکسیلیت آن به میزان ۰،۱۷-۳،۳ در صد از هضم روزانه این توکسین تو سط حیوان وارد شیر می شود. PH مطلوب برای تبدیل افلاتوکسین B₁ به M₁ در کبد موجودات زنده ی مانندی موش، گاو، مرغ و انسان در سیستم انزایم NADPH حدود ۸،۹ است.

عضویت اصلی مورد حمله افلاتوکسین های کبد است و در انسان موجب اختلال های شدید کبدی می شوند. در حیوان ها نیز موجب اختلال در سیستم هضمی، جلوگیری از فعالیت سیستم ایمنی، کاهش تولید مثل، افزایش ضریب تبدیل غذا، کاهش تولید شیر و تخم مرغ، کم خونی، یرقان و کاهش رشد می شوند.

اثرهای سرطانزایی افلاتوکسین ها به خصوص در انسان موجب افزایش توجه محققان فعال در زمینه ی بهداشت مواد غذایی به کنترل و کاهش میزان آن ها در مواد غذایی شده است. از طرفی زهرشناسان و کارسینولوژیست ها را به تکاپو واداشته است تا برای شناخت میکانیزم سرطانزایی افلاتوکسین ها و نحوه ی بلاک کردن مسیرهای فعالیت آن ها را شناسایی کنند.

برخی از انواع افلاتوکسین ها در غذای انسان و برخی در خوراک حیوان اهمیت بیشتری دارند. گروپی از آن ها از طریق فرآورده های حیوانی به انسان منتقل می شوند. در عین حال انواع مختلف افلاتوکسین ها از نظر قدرت زهری بودن و دیگر ویژه گی ها تفاوت عمده ی باهم دارند.

جدول ۱: فورمول‌های شیمیایی، نقاط ذوب و میزان سمیت چهار افلاتوکسین مشترک و مضر برای انسان و حیوان [۱۴]

نوع توکسین	فورمول مولیکولی	مولیکولی	اوسط نقطه ذوب	LD ۵۰ میلی گرام بر کیلوگرام
B ₁	C17H12O6	۳۱۲	۲۶۸.۵	۵۰-۱۲
B ₂	C17H14O6	۳۱۴	۲۸۷.۵	۸۵
M ₁	C17H12O7	۳۲۸	۲۹۹	۱۷
M ₂	C17H12O7	۳۳۰	۲۹۳	۶۲

افلاتوکسین و اثرات سمی آن: در غذای انسانی و خوراک حیوان برابر ۵ میکروگرام در کیلوگرام، افلاتوکسین‌ها مخلوط و در B₂، B₁ و G₁، G₂ در غذای انسانی ۱۵ خوراک حیوان ۲۰ میکروگرام در کیلوگرام. این گروه از سموم فصل مشترکی را بین حیوان دکتوران (به عنوان مسئولین کنترل کیفیت فرآورده‌های غذایی با منشأ حیوانی و سلامت خوراک حیوان) با متخصصان تغذیه و دکتوران (به عنوان مسئولین درمان بیماری‌های انسانی) ایجاد کرده اند (FAO/WHO, 2003). با توجه به اثبات آسیب‌ها اثرات سرطان‌زایی افلاتوکسین‌ها و نتایج حاصل از مطالعه‌های مختلف مبنی بر بالا بودن مقادیر این توکسین در فرآورده‌های غذایی با منشأ حیوانی در کشور، کنترل آلودگی این توکسین امری ضروری به نظر می‌رسد [۲۰].

پیشینه تحقیق

در اوایل دهه ۱۹۶۰ در انگلستان، مصرف ممیلی وارداتی از کشور برازیل باعث کاهش اشتها، ضعف عمومی و نهایتاً مرگ هزاران چوپه فیل مرغ گردید. از آنجایی که علت بیماری نامشخص بود، تحت عنوان بیماری ناشناخته فیل مرغ معروف شد. طی بررسی‌های اولیه که به عمل آمده مشخص گردید که غذای فیل مرغ‌ها آلوده به قارچ اسپرجیلوس فلاووس بود [۴]. در ادامه ماده سمی عامل مرگ و میر از غذای آلوده جداسازی گردید که تحت عنوان افلاتوکسین نام‌گذاری شد. در سال ۱۹۷۴ در هندوستان ۳۹۷ نفر در اثر مصرف جواری آلوده به افلاتوکسین مسموم شدند که از این میان ۱۰۶ نفر فوت کردند. علائم بیماری شامل بی‌اشتهایی، استفراغ، زردی شدید، جمع شدن آب در شکم و خون‌ریزی دستگاه هضمی بود. تعداد تلفات در مردان دو برابر زنان گزارش شد. پس از بررسی‌های به عمل آمده تخمین زده شد که بیماران به طور روزانه ۲ تا ۶ میلی‌گرام افلاتوکسین برای چندین هفته دریافت کرده بودند. در سال ۱۹۹۱ در مالزی در نتیجه مصرف مکرونی آلوده به افلاتوکسین ۴۰ نفر بیمار شده و ۱۳ کودک فوت کردند [۵]. علائم بیماری شامل استفراغ، اسهال، تب و دل درد بود و کوما پس از ۸ ساعت از مصرف غذا رخ داد. مرگ ۲ تا ۹ روز پس از بروز علائم بیماری به وقوع

پیوست. پس از بررسی‌های به عمل آمده افلاتوکسین به میزان زیاد در کبد، شش، کلیه، قلب، مغز و تیلی افراد فوت شده ردیابی شد. در سال ۲۰۰۴ در کنیای شرقی و مرکزی در اثر مصرف جواری آلوده به افلاتوکسین، ۳۱۷ مورد مسمومیت و نارسایی حاد کبدی و ۱۲۵ مورد مرگ رخ داد. انبارداری نامناسب جواری تازه تحت شرایط گرم و مرطوب علت اصلی مسمومیت گزارش شد. طبق گزارشات افلاتوکسین در جواری انبار شده یافت شد، مقادیر 1.3×10^{-3} ppb 8-20 راپور مرکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری‌ها (CDC) موارد متعدد دیگری از مسمومیت به وسیله‌ی افلاتوکسین در کشورهای مختلف مانند تایوان، اوگاندا، تایلند، نیویلند، چک سلواکیا، ایالات متحده، کنیا و هند گزارش شده است. در تایوان ۲۶ نفر بر اثر تغذیه برنج پوپنک زده به مدت ۳ هفته شدیداً بیمار شده و سه کودک ۴ تا ۶ ساله در همان ابتدا جان خود را از دست دادند. در اوگاندا نیز تعدادی از پسران ۱۵ ساله بر اثر تغذیه از مواد پوپنک زده جان باخته و یک خانواده نیز بر اثر تغذیه از لوبیا و ماهی پوپنک زده جان خود را از دست دادند. رژیم غذایی اصلی‌ترین راهی است که انسان‌ها و حیوانات را در معرض افلاتوکسین قرار می‌دهد. صرف نظر از این، آلودگی نیز رخ دهد. تماس‌های شغلی با افلاتوکسین‌ها در امور زراعت، می‌تواند از طریق مصرف شیر حاوی آلوده به افلاتوکسین AFM₁ افرادی که در مراحل تولید پرو سس ذخیره دانه‌های روغنی نقش دارند و نیز کارگران شغلی در انبارهای غله مشاهده شده است. در رابطه با آلودگی طبیعی حیوانات با افلاتوکسین‌ها اطلاعات مستند چندانی در دسترس نیست [۱۷].

اگر انسان روزانه برای مدت طولانی کمتر از ۱۰ میکروگرام در برابر هر کیلوگرام وزن بدن افلاتوکسین B₁ دریافت نماید به عوارض زودگذر و موقتی مبتلا می‌شود اما چنانچه این میزان به ۵۰ میکروگرام برسد اثرات کلینیکی مهمی رخ خواهد داد و تظاهرات اپیدمیولوژیکی اتفاق می‌افتد. مطالعات انجام شده در آسیا و آفریقا نشان می‌دهد که جیره‌های غذایی حاوی افلاتوکسین از عوامل ایجاد سرطان کبد در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی سراسر جهان در جست‌جو و تلاش برای مشخص نمودن علل سرطان کبد می‌باشند. آن‌ها پس از بررسی‌های زیادی پی برده اند افرادی که در معرض فاکتورهای خطر مانند هپاتیت، سیروز کبدی، افلاتوکسین‌ها، پیری و عوامل ارثی قرار دارند احتمال مبتلا به سرطان کبد در آن‌ها بیشتر است. فاکتورهای خطر عواملی استند که چانس مبتلا شدن انسان را به یک بیماری افزایش می‌دهند [۱۶].

توکسین‌های موجود در غذای حیوانات و طیور با میکانیزم‌های متعددی باعث ایجاد ناراحتی‌های مختلف تظاهر می‌نماید. در نتیجه از اثر تداخل در چرخه تولید انرژی در سلول، باعث ایجاد مرگ

سلولی می شوند. هم چنین می توانند باعث تداخل در سوخت و ساختن کاربوهایدریت و شحمیات شوند و یا با تداخل در اسیدهای نوکلئیک حجرویی، باعث عدم تولید پروتئین های مورد نیاز سلول شوند و به این ترتیب عوارض مختلفی از جمله ایجاد سرطان، ناقص الخلقه زائی، نفروز کلیوی، نکروز انساج کبد، عوارض عصبی، تداخل در پروسه خون سازی و کاهش فعالیت سیستم ایمنی را باعث گردند [۱۹].

حیوانات مصرف کننده سموم قارچی به علت اختلال حاصله در دستگاه ایمنی، بیشتر به بیماری های گوناگون مبتلا می شوند و عموماً شناسائی نقش این سموم در روند بیماری های ایجاد شده در خفای سایر عوامل مربوط به وقوع بیماری، بسیار مشکل می باشد. تحقیقات متعدد تأثیر سموم قارچی بر ایمنی سلولی می باشند هر چند تأثیر آن ها توسط ایمنی هومورال، خنثی نمی گردید، گزارش گردیده است. معمولاً حیوانات جوان، بیشتر در مقابل آسیب های ناشی از این ترکیبات قرار دارند که با ظهور علایمی چون اختلال در سیستم هضمی، جلوگیری از فعالیت سیستم ایمنی، کاهش تولید مثل، افزایش ضریب تبدیل غذا، کاهش شیر و تخم مرغ، کم خونی، یرقان و کاهش رشد می باشد. ایجاد سرطان توسط افلاتوکسین به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و کبد عضو اصلی است که در بیشتر گونه ها آسیب می بیند [۳۱].

اثرات سمی افلاتوکسین ها

عوارض ناشی از مصرف افلاتوکسین ها در انسان و حیوانات به دو صورت شامل سمیت حاد و مزمن (سرطان زایی) گزارش گردیده است. مطالعات اپیدمیولوژیکی، کلینیکی و آزمایشگاهی نشان داده اند که غلظت های بالای افلاتوکسین (بیشتر از ۶۰۰۰ میلی گرام) ممکن است باعث سمیت حاد و نهایتاً مرگ گردد. در حالی که آلودگی با غلظت های کم تر برای مدت های طولانی سرطان زا است [۱۷]. سمیت حاد به دنبال بلع مقادیر زیادی افلاتوکسین در یک دوره زمانی تقریباً کوتاه رونما می گردد که در میان حیوانات اهلی اضافه تر در میان اسب، خر و قاطر معمول است. عضو اصلی هدف برای افلاتوکسین ها کبد است. پس از تهاجم افلاتوکسین ها به کبد، مایعات و لیپیدها به سلول های کبدی نفوذ کرده و منجر به نکروز یا مرگ سلولی می شوند. میتابولیت های افلاتوکسین انواع مختلفی از پروتئین های سلولی را به درجات متفاوت متأثر ساخته و منجر به مهار سنتز پروتئین ها و اختلال در میتابولیزم کاربوهایدریت ها و لیپیدها می شوند. در ارتباط با کاهش عمل کبد، اختلال در میکانیزم های لخته شدن خون، زردی و کاهش در پروتئین های تهوع، (edema) اختلال در سیستم سیروم که در نتیجه فرط فعالیت کبد در بدن رونما می گردد [۲۲]. سایر علائم عمومی افلاتوکسیکوز

حاد شامل پروز ناگهانی اسهال، دل‌دردی، تب، بی‌اشتهائی، خواب‌آلودگی، کوما و در فرا رسیدن مرگ است. تحت این شرایط، مقادیر زیادی زهر در کبد، کلیه، قلب، شش، تیلی و مغز حیوانات درگیر یافت می‌شود. شدیدترین مورد مسمومیت حاد افلاتوکسینی در سال ۱۹۷۴ در شمال غرب هند گزارش شد که ۲۵ درصد جمعیت در معرض خطر به دنبال بلع جواروی پوپنک‌زده با افلاتوکسین بین ۶-۲ میلی‌گرم در هر کیلوگرام جان خود را از دست دادند. در شرایط امروزی اغلب موارد افلاتوکسیکوز حاد انسانی در کشورهای فقیر جهان به دلیل فقر اقتصادی و حفظ‌الصحوی در آفریقا و آسیای جنوب شرقی به وقوع می‌پیوندد [۲۳].

سمیت مزمن در نتیجه تماس‌های دوام‌دار با غلظت‌های اندک افلاتوکسین ایجاد می‌شود. علایم آن شامل سرطان کبد، مزمن کبد، (یرقان)، هپاتومیگالی، تورم کیسه صفرا، سیروز کبدی، چربی کبد، کاهش سرعت رشد و کاهش تولید شیر یا تخم مرغ در پرندگان همراه می‌باشد. مطالعات نشان داده شده است که بروز سرطان کبد در آفریقای مرکزی و قسمت‌هایی از آسیای جنوب شرقی احتمالاً با افلاتوکسیکوز مزمن AFB₁ در ارتباط است. ضمن تأثیر منفی بر فعالیت سلول‌های T و ویتامین K عمل کرد فاگوستیوزی ماکروفاژها را نیز تضعیف نموده و بدین ترتیب سیستم ایمنی میزبان را سرکوب می‌کند. این اثرات بازدارندگی سیستم ایمنی حیوانات جوان و احتمالاً کودکان را به بسیاری از عفونت‌های دومی ناشی از سایر قارچ‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها مستعد می‌کند [۱، ۲۷].

سرطان‌زایی

تحقیقات متعدد گزارش می‌دهند که اگر مقدار نسبتاً بالای از ممپلی آلوده به اسپرگیلوس فلاووس به طوری تجربوی به رژیم غذایی موش‌ها افزوده شود، احتمال بروز تومورهای کبدی، متناسب با غلظت افلاتوکسین تولید شده در غذا وجود دارد. چنانچه به جای ممپلی آلوده به قارچ، افلاتوکسین به صورت خالص به غذا افزوده شود، نتایج مشابهی حاصل خواهد شد. هرچه حیوان جوان‌تر باشد، در مقابل خاصیت سرطان‌زایی افلاتوکسین حساس‌تر خواهد بود. ایجاد تومور در حیوانات تازه از شیرگرفته شده، با مصرف مقادیر ۰.۲-۰.۵ میلی‌گرم افلاتوکسین در هر کیلوگرام غذا به طور غیر قابل برگشت اتفاق می‌افتد، گزارش شده است [۲، ۳، ۲۹]. مصرف روزانه ۵ میلی‌گرم افلاتوکسین، موجب افزایش و تشکل توده‌های با رشد غیرعادی بروز نمی‌کند. حتی پس از یک سال به نظر می‌رسد که حیوانات از نظر سلامت عمومی در وضع بسیار خوبی استند، لیکن باز هم در ۵۰-۶۰ درصد از موش‌هایی که تحت این اثر غذایی قرار گرفته بودند، نهایتاً غده‌های سرطانی ظاهر می‌گردد. برخلاف مقدار بیشتری خوردن (۲۰) میکروگرام افلاتوکسین در روز، ۶۰-۷۰ هرچند که در

ابتدا هیچ ضایعه‌ی ایجاد نمی‌کند، اما پس از گذشت یک سال موجب ضعف مزاجی حیوان شده و درصدی موارد هم به ایجاد تومورهای خبیث می‌انجامد. بنابراین، افزایش میزان مصرفی روزانه افلاتوکسین بدون این که موجب ظاهر شدن تعداد خیلی بیشتری تومور گردد، تغییراتی را در وضعیت کلی سلامتی حیوان باعث می‌شود. به دنبال مشاهده یک مورد سرطان معده ناشی از افلاتوکسین در موش، این احتمال وجود دارد که افلاتوکسین قادر اند ایجاد سرطان در اعضای به جز کبد مثلاً شش‌ها را القاء کند و نیز در اعضای هم جوار ارتشاح بدهد. مسلم است که ترکیب رژیم غذایی سهم مهمی را در بروز سرطان به عهده دارد. بدین ترتیب که اگر رژیم غذایی که از نظر لیپیدها ناقص باشد، برای رشد و گسترش سرطان مساعد است [۲۵].

پس از تجربیات گسترده روی بسیاری از انواع حیوانات چون موش‌های صحرایی و ماهی قزل، افلاتوکسین‌ها به‌ویژه AFB₁ به‌عنوان یک سرطان‌زای بالقوه تأیید شدند. میتابولیزم زهر در بدن موجود زنده یک نقش اساسی در میزان سمیت ایفا می‌کند. پس از بلع، افلاتوکسین توسط آنزیم‌های گرو سایتوکروم p-450 در کبد میتابولیز شده و محصولات میتابولیکی بسیاری آفلاتوکسیکول چون AFM₁، AFQ₁ و AFP₁، بسته به استعداد جنتیکی نوع حیوانی درگیر تولید می‌شوند.

علاوه بر ترکیبات فوق، میتابولیت دیگری به نام 8-AFM₁ و ۹ اپوکساید نیز تشکیل می‌شود که با جای‌گیری در بین بازهای DNA به بازهای گوانینی متصل می‌شود و محصول افزایشی Gau--AFB₁ N شکل می‌گیرد. تولید این محصول افزایشی در اغلب موارد (۷۴ درصد) باعث ایجاد میوتیشن نقطه‌ای از نوع ترانسورشن و تبدیل بازهای G به T در کدگذاری ۲۴۹ جین سرکوب‌کننده در سلول‌های کبدی می‌شود که ممکن است منجر به سرطان کارسینومای کبدی گردد. این پدیده در اکثر مدل‌های توموری p⁵³ لابراتواری به اثبات رسیده و به‌عنوان دلیل عمده سرطان‌زایی افلاتوکسین پذیرفته شده است [۲۸].

اثرات بیوکیمیایی

در حال حاضر مطالعات بی‌شماری برای پی‌بردن به میکانیزم اثرات بیوکیمیایی افلاتوکسین‌ها در سطوح آزمایش‌گاهی و در داخل بدن موجودات زنده در حال انجام است. در موجود زنده عمل متقابل توکسین با اجزای متشکله سلولی، به‌خصوص نوکلئیک اسید و واسطه‌های میتابولیزم پروتیین، حایز اهمیت فراوان است. افلاتوکسین می‌تواند به‌عنوان یک بازدارنده بیوسنتز ترکیبات مختلف عمل کند، به‌طوری که دوزهای بالای آن باعث بازدارندگی کلی شده و دوزهای کم‌تر آن به تدریج بر

سیستم‌های مختلف اثرگذار است. هم‌چنین می‌توان تأثیر افلاتوکسین را بر سلول‌های کبدی به صورت زیر طبقه‌بندی نمود، به طوری که هر مرحله نتیجه مرحله قبلی است [۳۰]:

- عکس‌العمل متقابل با DNA و ممانعت از عمل پلی‌مرازهای مسؤول سنتز RNA و DNA؛
- جلوگیری از سنتز DNA؛
- جلوگیری از سنتز RNA و مهار RNA پیام‌رسان (mRNA)؛
- تغییر دادن مورفولوژی یا شکل هسته؛
- کاهش بیوسنتز پروتئین.

اثرات افلاتوکسین روی سیستم ایمنی

بسیاری از مطالعه‌های انجام گرفته روی پرندگان، خوک‌ها و موش‌های صحرایی (بزرگ) نشان داده‌اند که آلودگی افلاتوکسینی این‌گونه‌ها از طریق مصرف غذای فاسد با سرکوب پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلولی همراه است. تیموس و بورس‌ال رفته‌رفته کوچک شده و لنفوبلاستوجنز متوقف می‌شود. تعداد سلول‌های CD₃ (helper T) تیلی و تولید انترلوکین ۲ (IL-2) نیز کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد که اختلال عمل‌کرد سلولی ناشی از افلاتوکسین به علت تأثیر منفی زهر بر فاکتورهایی نظیر تولید لنفوکین‌ها (Lymphokines) و پروسه‌ی انتی‌جن توسط ماکروفاژها باشد.

ماکروفاژها به‌عنوان یکی از استحکامات دفاعی میزبان نقش عمده‌ی در برابر عفونت‌ها ایفا می‌کنند. در طی فعالیت ایمنی اختصاصی، این سلول‌ها انتی‌جن را به لمفوسایت‌ها رها کرده و به‌عنوان سلول‌های کمکی حمایت‌کننده در عضویت عمل می‌کنند. علاوه بر این ماکروفاژها فعالیت فاگوسیتوز خود را افزایش داده و تولیدات فعال‌گوناگونی از قبیل سیتوکاین‌ها و حد واسط‌های فعال‌سازی عکس‌العمل‌کننده را آزاد می‌کنند که پاسخ‌های ایمنی غیر اختصاصی را شامل می‌شوند [۶، ۷].

گزارشات متعددی نشان می‌دهد که افلاتوکسین‌ها عملکرد ماکروفاژها را در انواع حیوانات نشخوارکننده کوچک به شدت متأثر می‌سازند. علاوه بر اثرات افلاتوکسین در کاهش فعالیت فاگوسیتوزی ماکروفاژها، اخیراً مشاهده شده است که افلاتوکسین در محیط *in vitro* عملکرد فاگوسیتوزی مونوسایت‌های انسانی را مهار می‌کند در غلظت‌های بالاتر از ۱۰۰ پیکوگرام در میلی‌لیتر برای مونوسایت‌ها سایتوتوکسیک بوده است و غلظت‌های ۰.۵ - ۱ آن فعالیت فاگوسیتوزی آن فعالیت فاگوسیتوزس نداشته است [۱۱، ۳۱].

افلاتوکسین و هپاتیت

ارتباط ایکولوژیکی گسترده‌ی در بین مناطق با ریسک بالای آلودگی با افلاتوکسین مانند چین، آسیای جنوب شرقی و قسمت‌هایی از افریقا با ویروس هپاتیت B (HBV) وجود دارد. به طوری که آزمایشات متعددی در مناطق مختلف به خصوص در چین و در کشورهای افریقایی نشان داده اند. در آن عده مناطقی که آلودگی به افلاتوکسین‌ها شایع است، درصد آلودگی با HBV نیز فریکانس بالایی داشته است. تحقیقات متعدد نشان داده است که دو عامل افلاتوکسین و HBV به صورت همکاری مشترک (Synergy) خطر مبتلا شدن به سرطان کبد را افزایش می دهند. افلاتوکسین میکائیزم‌های ترمیمی DNA را سرکوب کرده و HBV نیز از زهرزدایی افلاتوکسین جلوگیری می کند [۱۲، ۱۳، ۱۵].

افلاتوکسین در حیوانات

هیچ‌گونه حیوانی در برابر اثرات زهری حاد افلاتوکسین مقاوم نیست. پراکندگی گسترده‌ی از مقادیر LD₅₀ در انواعی حیوانی که در معرض افلاتوکسین عینی میزان و دوز واحد قرار گرفته اند به دست آمده است. برای اکثر انواع میزان LD₅₀ زهر در محدوده‌ی ۰٫۵ - ۱ میلی گرام در برابر هر کیلوگرام از وزن بدن قرار دارد میزان حساسیت انواعی حیوانات نشخوارکننده کوچک به سمیت حاد و مزمن افلاتوکسینی متفاوت است. فاکتورهای محیطی، میزان آلودگی و مدت در معرض بودن در کنار فکتورهای دیگری نظیر سن، سلامتی و شرایط تغذیه‌ی می توانند روی شدت سمیت افلاتوکسینی تأثیرگذار باشند [۷، ۹، ۲۴].

خوک

افلاتوکسیکوز در خوک عمدتاً به این دلیل ایجاد می شود که غله‌ها قسمت بزرگی از رژیم غذای این حیوان را تشکیل می دهد. مطالعات نشان داده اند که میزان ۰٫۴ ppb از زهر در رژیم غذایی اثرات منفی روی سلامتی و سرعت رشد خوک‌ها به خصوص چوجه خوک‌های مذکر دارد. چوجه‌های خوک‌ها نسبت به بالغین حساس تر اند. دوزهای بالای افلاتوکسین باعث نکروز کبدی در خوک‌ها می شوند. اثرات افلاتوکسیکوز می تواند با استرس وارد شده بر حیوان همراه شده و منجر به اتالکسیا یا ناهماهنگی در حرکتی حیوان و خون‌ریزی همراه است. خون‌ریزی به علت طولانی شدن زمان لخته شدن خون که آن هم ناشی از عدم به‌کارگیری ویتامین K است، اتفاق می افتد. درمان با ویتامین K اثربخش و حتی استفاده از مکمل‌های پروتئینی اثرات پیش‌گیرانه‌ی در کاهش تأثیر افلاتوکسیکوز در خوک دانسته شده است [۸، ۲۱].

پرنده گان

اثرات زهری افلاتوکسین ها در پرنده گان مشابه پستان داران است. میزان ۰,۲۵ حصه در بلیون افلاتوکسین، رشد فیل مرغ و چوچه مرغابی را به شدت کاهش می دهد و مقدارهای ۱,۵ حصه در بلیون در چوچه های گوشتی و ۴ حصه در بلیون در بونده تأثیر منفی روی رشد دارد. افلاتوکسین ها قابلیت دست رسی به نمک های صفاوی را از بین برده که در نتیجه تولید ویتامین D3 کاهش می یابد. افلاتوکسین هم چنین تولید ویتامین A را در کبد کاهش می دهد. کاهش ویتامین A اثرات دومی چون کاهش سطح کلسیم خون، کاهش استحکام استخوانی و کاهش سطح ویتامین E سیرومی را در پی دارد. کاهش سطوح ویتامین E خود می تواند منجر به کمبود ویتامین های A و E گردد [۱۸، ۱۰].

نشخوار کنندگان

اثرات افلاتوکسیکوز در نشخوار کنندگان کوچک مشابه سایر حیوانات است. گو ساله ها نسبت به بالغین بسیار حساس تر اثرات افلاتوکسیکوز در نشخوار کنندگان کوچک مشابه سایر حیوانات است. گو ساله ها نسبت به بالغین بسیار حساس تر است. ۰,۲ میلی گرام در کیلوگرام از افلاتوکسین B1 می تواند باعث کاهش وزن در گو ساله ها شود. این کاهش وزن می تواند ناشی از کاهش مصرف غذا و افزایش چشم گیر فعالیت انزیم الکالین فسفاتاز در شکمبه باشد. افلاتوکسیکوز مزمن در نشخوار کنندگان بالغ باعث بی اشتها، خشکی و پوستک شدن در ناحیه بینی و دهن بند، بیرون کشیدن طرف راست روده غیر معمول شود. افلاتوکسیکوز هم چنین باعث کاهش باروری، سقط جنین و کاهش وزن تولد در گو سفندان می گردد. برخی شواهد چون کاهش تجزیه سلولوز و تولید امونیم تأیید شده است که افلاتوکسیکوز روی فلورای میکروبی شکمبه نیز تأثیر می گذارد [۹].

افلاتوکسین در کودکان

شرایط جنینی و کودکی مانندی وضعیت تغذیوی مادر باردار و کودک به واسطه رشد و خطر بیماری در مراحل اولیه زندگی دارای اهمیت ویژه است. سوء تغذیه یکی از مسایل معمول در کشورهای در حال توسعه محسوب می شود. در کشورهای در حال توسعه مانند هند و چین شرایط محیطی مطلوبی برای تولید افلاتوکسین مهیا است. یک مطالعه در غرب آفریقا نشان داده است که رابطه معناداری بین آلودگی افلاتوکسینی و کندی رشد در در اطفال مذکر که در مراحل نوزادی در معرض زهر قرار گرفته اند، وجود داشته است. علاوه بر این، افلاتوکسین قابلیت عبور از سد خونی میان مادر و جنین را دارد. بنابراین، می تواند منجر به نقایص جنتیکی در مراحل جنینی گردد [۳۱].

افلاتوکسیکوز در انسان

مطالعات متعدد اپیدمیولوژیکی انجام گرفته در آسیا و آفریقا نشان داده اند که AFB₁ مسلماً با سرطان سلول‌های کبدی مرتبط است. عواملی چون سن، جنس، شرایط تغذیوی، شرایط حفظ‌الصحوی و سطح و مدت در معرض قرارگیری می‌توانند در استعداد مبتلا به سندرم کلینیکی افلاتوکسیکوز تأثیرگذار باشند. قرارگیری طولانی مدت در معرض سطح‌های پایین از افلاتوکسین‌ها ممکن است تأثیرات ناخواسته‌ی روی انسان داشته باشد. بروز بیماری در انسان با مصرف محصولات غذایی آلوده به زهر مانند حبوبات، خشک‌باب و شیر در ارتباط است.

علائم افلاتوکسیکوز شدید در انسان شامل از دست دادن اشتها، کم‌بود وزن، زردی، تکثیر سریع سلول‌های مجرای صفراوی و افزایش ترشحات آن، ادیما، خستگی و نکروز هیموراژیک کبد است. علاوه بر احتمال رخ دادن افلاتوکسیکوز مزمن و بروز سرطان کبد در انسان، امکان آلودگی با سطوح بالای افلاتوکسین و وقوع نوع حاد بیماری نیز وجود داد. به‌طوری‌که شدیدترین مورد مسمومیت حاد افلاتوکسین در شمال غرب هند در سال ۱۹۷۴ گزارش شده است که در طی آن، ۲۵ درصد جمعیت در معرض خطر به‌دنبال بلع جواری پوپنک زده با سطوح افلاتوکسین بین ۲-۶ میلی‌گرم در کیلوگرام جان خود را از دست دادند. اغلب موارد افلاتوکسیکوز حاد انسانی در آفریقا و آسیای جنوب شرقی به‌وقوع می‌پیوندد [۲۶ و ۳۱].

نتیجه‌گیری

در کشور ما با توجه به تنوع اقلیم انواع متعددی اسپرجیلوس توکسین‌زای قادر اند مواد غذایی را آلوده نموده و خسارت‌های مالی و جانی هنگفتی به‌بار آورند. هم‌چنین به‌دلیل شرایط متنوع آب و هوایی، احتمال حضور طیف وسیعی از قارچ‌های مؤلّد مایکوتوکسین به همراه سموم مربوطه در محیط وجود دارد، و باید اصول بهداشتی و پیش‌گیرانه و هم‌چنین رعایت ستندهای جهانی در خصوص نگه‌داری و انبارداری محصولات و جیره‌های غذایی صورت گیرد. مشاهده‌ی آلودگی بالا در شیر و فرآورده‌های آن ضرورت تجدید در تبیین ستندهای افلاتوکسین در فرآورده‌های لبنی با منشأ حیوانی و خوراک حیوان را نشان می‌دهد. استفاده از روش‌های مناسب جهت خنثی‌سازی این زهرها در صنعت شیر و لبنیات باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد.

- [1]. Abou-Bakr S. Effect of some plant extracts on fungal and aflatoxin production. *International Journal of Academic Research* 2011 Jul; 3 (4), p 11.
- [2]. *Aspergillus rambellii* sp. Nov. *Syst Appl Microbiol* Jul; 28 (5). Pp 44-53.
- [3]. Bhat RV, Vasanthi S. Mycotoxin food safety risk in developing countries. In: Unnevehr LJ, editors. *Food Safety in food security and food trade. 2020 vision, Focus 10.* Washington DC, USA: International Food Policy Research Institute; 2003 Sep. Brief 3.
- [4]. Bhatnagar D, Cary JW, Ehrlich K, Yu J, Cleveland TE. (2006). Understanding the genetics of regulation of aflatoxin production and *Aspergillus flavus* development. *Mycopathologia*, 162, pp155-166.
- [5]. Bu R, Sathiapalan RK, Ibrahim MM, Al-Mohsen I, Almodavar E, Gutierrez MI, Bhatia K. (2005). Monochrome Light Cyler PCR assay for detection and quantification of five common species of *Candida* and *Aspergillus*. *J Med Microbiol* 54, pp 243-248.
- [6]. Chakrabarti A, Jatana M, Sharma SC. (1997). Rabbit as an animal model of paranasal sinus mycoses. *J Med Vet Mycol* 35, pp 295-297.
- [7]. Chan D, MacDonald S, Boughtflower V, Brereton P. (2004). Simultaneous determination of aflatoxins and ochratoxin A in food using a fully automated immunoaffinity column clean-up and liquid chromatography fluorescence detection. *J Chromatogr A* 1059, pp 13-16.
- [8]. Choudhury MR, Sarma DK, Rahman T. (1998). Immunosuppressive effect of aflatoxin on pigs against swine fever virus vaccination. *Indian J Comp Microbiol Immunol Infect Dis* 19, p 132.
- [9]. Code of practice for the reduction of aflatoxin B1 in raw materials and supplemental feedingsuffs for milk produsing animals. *CAC/RCP*, pp 45-1997
- [10]. Cotty P. (1989). Virulence and cultural characteristics of two *Aspergillus flavus* strains pathogenic on cotton. *Phytopathology* 79, pp 808-814.
- [11]. Daly SJ, Keating GJ, Dillon PP, Manning BM, O'Kennedy R, Lee HA, Morgon MRA. (2000). Development of surface plasmon resonance-based immunoassay for aflatoxin B1. *J Agric Food Chem* 48, pp 5097-5104.
- [12]. De Lucca AJ. (2000). Antifungal peptides: potential candidates for the treatment of fungal infections. *Exp Opin Invest Drugs* 9, pp 273-299.
- [13]. Dendis M, Horvath R, Michalek J, Ruzicka F, et al. (2003). PCR-RFLP detection and species identification of fungal pathogens in patients with febrile neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 9, pp 1191-1202.
- [14]. Diaz-Guerra TM, Mellado E, Cuenca-Estrella M, Gaztelurrutia L, Navarro JIV, Tudela JLR. (2000). Genetic similarity among one *Aspergillus flavus* strain isolated from a patient who underwent heart surgery and two environmental strains obtained from the operating room. *J Clin Microbiol* 38, pp 2419-2422.
- [15]. Dorner JW. (2008). Management and prevention of mycotoxins in peanuts. *Food Addit Contam* 25, pp 203-208.

- [16]. Eaton DL, Groopman JD. (1994). the Toxicology of Aflatoxins: Human Health, Veterinary, and Agricultural Significance. London: Academic Press, pp 1-26.
- [17]. Frisvad JC, Skouboe P, Samson RA. (2005). Taxonomic comparison of three different groups of aflatoxin producers and a new efficient producer of aflatoxin B1, sterigmatocystin and 3-Omethylsterigmatocystin, *Aspergillus rambellii* sp. Nov. *Syst Appl Microbiol* 28, pp 442-453.
- [18]. Frisvad JC, Skouboe P, Samson RA. (2005). Taxonomic comparison of three different groups of aflatoxin producers and a new efficient producer of aflatoxin B1, sterigmatocystin and 3-Omethylsterigmatocystin,
- [19]. Heinemann S, Symoens F, Gordts B, Jannes H, Nolard N. (2004). Environmental investigations and molecular typing of *Aspergillus flavus* during an outbreak of postoperative infections. *J Hosp Infect* 57, pp 149-155.
- [20]. Jodie A. (2008). Aflatoxin M1 in Milk; Agriculture and Natural Resources. University of Arkansas, United States Department of Agriculture, and County Governments Cooperating. FSA 4018 9. Yakhvani H. Aflatoxin and food security of pistachio. Iran: Pistachio Research Institute of Iran: 2-3 [In Persian]
- [21]. Joint FAO/WHO food standards programme. Codex committee on food additives and contaminants. Thirty-third session. 2001 Mar 12-16; The Netherlands
- [22]. Klich MA. (2007). Environmental and developmental factors influencing aflatoxin production by *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. *Mycoscience* 48.
- [23]. Lee SE, Mahoney NE, Campbell BC. (2002). Inhibition of aflatoxin B1 biosynthesis by piperlongumine isolated from *Piper longum* L. *J Microbiol Biotechnol* 12, pp 679-682.
- [24]. Mahmoudi R, Norian R, Katirae F, Pajohi Alamoti MR. (2013). Total aflatoxin contamination of maize produced in different regions of Qazvin-Iran. *IFRJ*; 20 (5)
- [25]. [Nagasawa H, Sakuda S. (2007). Diocatin A is a strong inhibitor of aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. *Microbiology* 153, pp2774-2780
- [26]. Nakajima M, Tabata S, Akiyama H, et al. (2004). Occurrence of aflatoxin M1 in domestic milk in Japan during the winter season. *Food Addit Contam May*; 21 (5).
- [27]. Price MS, Connors SB, Tachdjian S, Kelly RM, Payne GA. (2005). Aflatoxin conducive and non-conducive growth conditions reveal new gene associations with aflatoxin production. *Fungal Genet Biol* 42, pp 506-518.
- [28]. Roze LV, Beaudry RM, Keller NP, Linz JE. (2004). Regulation of aflatoxin synthesis by *FadA/cAMP/protein kinase A*. signaling in *Aspergillus parasiticus*. *Mycopathologia* 158, pp 219-232.
- [29]. Weissinger A, Wu M, Cleveland TE. (2003). Expression in transgenic peanut of maize RIP1, a protein with activity against *Aspergillus* spp. *Proceedings of the USDA-ARS Aflatoxin Elimination Workshop*, p 100.
- [30]. Wu F. (2006). Mycotoxin reduction in BT corn: potential economic, health and regulatory impacts. *Transgenic Res* 15, pp 277-289.
- [31]. Yu J, Cleveland TE, Nierman WC, Bennett, JW. (2005). *Aspergillus flavus* genomics: gateway to human and animal health, food safety, and crop resistance to diseases. *Rev Iberoam Micol* 22, pp 194-202.