

یافته‌های هیستوپاتولوژیک در مغز جنین‌های سقط شده و ارتباط احتمالی آنها با عوامل ایجادکننده سقط جنین در گوسفند، بز و گاو

پروانه صیفوری^{۱*}، فرهنگ ساسانی^۱، جمال نجفی^۲

(۱) گروه پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

(۲) گروه پاتوبیولوژی مرکز تشخیص سازمان دامپزشکی کشور، تهران - ایران.

(دریافت مقاله: ۱۰ تیر ماه ۱۳۸۴، پذیرش نهایی: ۱۹ مرداد ماه ۱۳۸۵)

چکیده

یافته‌های هیستوپاتولوژیک در مغز جنین‌های سقط شده به شرح و فراوانی زیر مشاهده گردید: گلیوز ۵۲ درصد، نکروز نورونی ۳۷ درصد، تجمع اطراف عروقی سلول‌های آماسی با غالبیت تک هسته‌ای (perivascular cuffing) ۵/۴ درصد، پر خونی و خونریزی در نسج مغز ۳۲/۹ درصد، پر خونی و خونریزی در مننژ ۱۹/۲ درصد، افزایش فضای اطراف عروق و نورون‌ها و سلول‌های گلیال (ادم مغزی) ۵۲ درصد، ادم مننژ ۱۶/۴ درصد، واکوئل در نورون ۲۷/۷ درصد، واکوئل در نوروپیل ۸/۲ درصد و حضور کیست تک یاخته‌ای در نسج مغز ۵/۴ درصد. فراوانی انواع آسیب‌های مغزی در جنین‌های سقط شده مورد بررسی شامل: مننژیت ۹/۶ درصد، انسفالیت ۵۰/۷ درصد (انسفالیت غیر چرکی ۳۸/۳ درصد و انسفالیت چرکی ۱۲/۳ درصد)، مننگوانسفالیت ۸/۲ درصد، انسفالومالاسی ۱/۴ درصد و آنومالی‌های مادر زادی (هیدروسفالی و هیدرانسفال) ۶/۸ درصد بود. انسفالیت غیر چرکی شایع‌ترین یافته هیستوپاتولوژیک در مغز جنین‌های سقط شده می‌باشد که این امر می‌تواند به علت سقط‌های ویروسی و تک یاخته‌ای رخ داده باشد. ۷۱ درصد انسفالیت‌های غیر چرکی از نوع انسفالیت غیر چرکی نکروتیک چند کانونی بودند، لذا باید در بررسی‌های آتی علل بروز سقط‌ها را به طور دقیق‌تر همراه با آزمایش‌های تکمیلی مورد توجه خاص قرار داد.

واژه‌های کلیدی: سقط جنین، هیستوپاتولوژی، گوسفند، بز، گاو.

۳۴/۴ درصد نیز سقط عفونی (باکتریایی، ویروسی، قارچی و انگلی) محرز گردید (۵). در سال ۲۰۰۲ نیز محققین امریکایی در بررسی‌های انجام شده خود در ۶/۲ درصد موارد انسفالیت غیر چرکی ویروسی و ۷/۴ درصد آنومالی مادرزادی و ۱/۱ درصد مننگوانسفالیت تک یاخته‌ای و ۱۳/۳ درصد آنسفالیت چرکی و ۹/۸ درصد انسفالیت قارچی را عامل سقط گزارش نمودند (۱۵). در بررسی‌های انجام شده در طی سال‌های ۱۹۹۱ الی ۲۰۰۳ موارد متعددی از سقط‌هایی با عامل نئوسپورایی گزارش گردیده است (۶، ۷، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۷). Anderson در سال ۱۹۹۵ در آمریکا ۴۲/۵ درصد از موارد سقط را نئوسپورا که سبب مننگوانسفالیت غیر چرکی نکروتیک چند کانونی در مغز جنین‌های سقطی گردیده، گزارش نمود (۴، ۶).

لذا بررسی ضایعات هیستوپاتولوژیک مغز جنین‌های سقطی ضمن مشخص نمودن نوع ضایعات هیستوپاتولوژیک رخ داده می‌تواند رهیافتی بر اتیولوژی احتمالی سقط باشد.

مواد و روش کار

تعداد ۱۱۰ نمونه از مغز جنین‌های سقط شده که در بررسی‌های باکتری شناسی اولیه در مراکز استان‌ها، باکتری خاصی به عنوان عامل سقط از آنها جدا نگردیده بود از استان‌های مختلف کشور در طی سال‌های ۱۸۱ الی ۸۴ جمع‌آوری و به بخش پاتولوژی آزمایشگاه فرانس سازمان دامپزشکی کشور ارسال گردید.

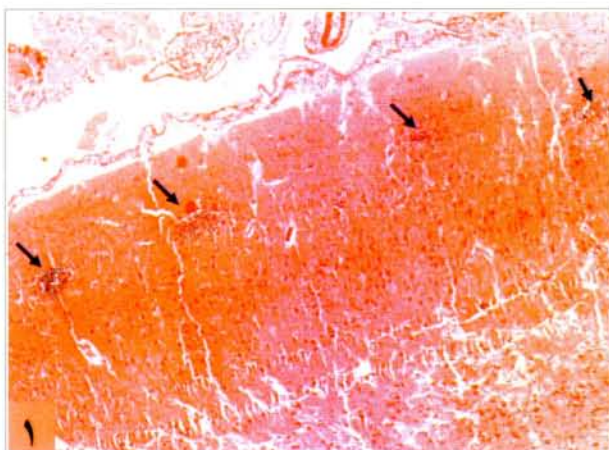
مغز موارد سقطی که عمدتاً گوسفند و تعدادی بز و گوساله را شامل

مقدمه

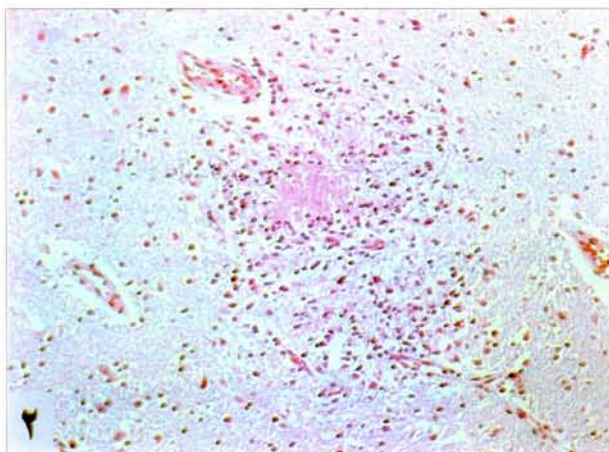
سقط جنین از معضلات بزرگ سیستم‌های دامپروری در همه جای دنیا می‌باشد که به میزان ۴-۲۰ درصد در اغلب سیستم‌های دامپروری بروز می‌کند. ولیکن سقط جنین‌های متعدد و متناوب با میزان بالاتر در دام‌ها به علل مختلف از قبیل عوامل: توکسیک، ارثی، بیماری‌های عفونی (ویروسی، باکتریایی، قارچی و انگلی) و نیز عوامل تغذیه‌ای و عوامل تروماتیک بروز می‌نماید. بسیاری از عوامل پاتوژن علاوه بر درگیری و آسیب به پلاستاتو جنین که موجب سقط می‌گردند (۲، ۹، ۱۶)، در بافت‌های جنینی به ویژه مغز نیز ضایعات هیستوپاتولوژی بر جای می‌گذارند که می‌توانند تا حدودی گویای اتیولوژی سقط باشند (۹). Anderson و همکارانش در سال ۱۹۹۰ طی بررسی در جنین‌های سقط شده گاو ۵/۶ درصد آنها را با عوامل ویروسی و ۳/۲ درصد را با عوامل تک یاخته‌ای مرتبط دانسته و در ۱۷ درصد موارد عوامل باکتریایی را مسئول سقط دانسته‌اند (۳). در بررسی مشابه دیگر در دانمارک ۶۶/۷ درصد از دام‌ها دچار سقط عفونی با ضایعات هیستوپاتولوژیک مرتبط با آن و ۵/۰ درصد سقط‌ها نیز همراه با ناهنجاری‌های مادرزادی بودند (۱).

Compero و همکارانش نیز در بررسی‌های خود بر روی موارد سقط جنین گاو در آرژانتین در سال ۲۰۰۳ در بررسی هیستوپاتولوژی انجام شده مشاهده نمودند که ۷۹/۲ درصد موارد دارای ضایعات هیستوپاتولوژیک مختلف در مغز می‌باشند که ۲۸/۵ درصد از آنها واجد ضایعه هیستوپاتولوژیک بوده اما اتیولوژی آنها غیر قابل تشخیص بوده و در

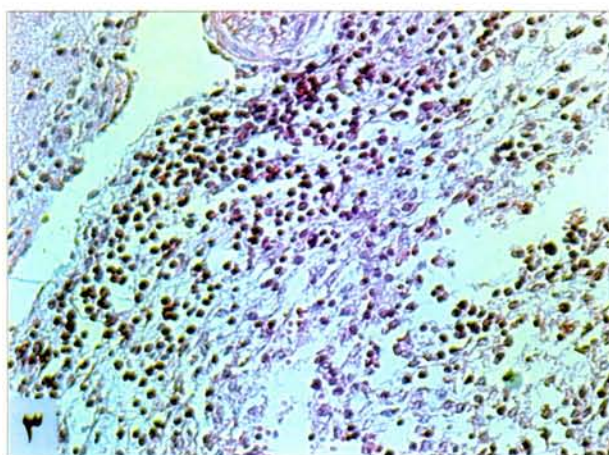




تصویر ۱- گلیوزیس چندکانونی، رنگ آمیزی H&E با بزرگنمایی ۱۰۰ برابر.



تصویر ۲- نکروز و گلیوز کانونی در ماده سفید مغز، رنگ آمیزی H&E با بزرگنمایی ۲۰۰ برابر.



تصویر ۳- منگوانسفالیت چرکی، نفوذ شدید سلولهای آماسی با غالبیت نوتروفیل در منژ مغز، رنگ آمیزی H&E با بزرگنمایی ۴۰۰ برابر.

مغزی) ۲۸ مورد (۵۲ درصد) و واکوئل در نورون ۲ مورد (۲/۷ درصد) مشاهده گردید.

یافته‌های هیستوپاتولوژی دیگر شامل: نفوذ سلول‌های آماسی با غالبیت نوتروفیل در نسج مغز و نیز حضور فراوان رشته‌های فیبرین در منژ

جدول ۱- درصد فراوانی مغزهای ارجاع شده بر حسب نوع دام.

نوع دام	درصد موارد مغز ارسال شده
گوسفند	۸۴/۴
گاو	۸
بز	۷/۶

جدول ۲- فراوانی بروز انواع آسیب‌های مغزی در جثین‌های سقط شده.

انواع آسیب‌های مغزی	تعداد موارد	درصد
انسفالیت:	۳۷	۵۰/۷
۱- انسفالیت غیر چرکی	۲۸	۳۸/۳
۲- انسفالیت چرکی	۹	۱۲/۳
مننژیت	۷	۹/۶
مننگوانسفالیت	۸	۸/۲
آنومالی مادرزادی (هیدروسفالی و هیدرانسفال)	۵	۶/۸
انسفالومالاسی	۱	۱/۴

می‌شد پس از کالبدگشایی به طور کامل از مجموعه خارج و با استفاده از فرمالین بافر ۱۰ درصد فیکس شده و به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال گردید.

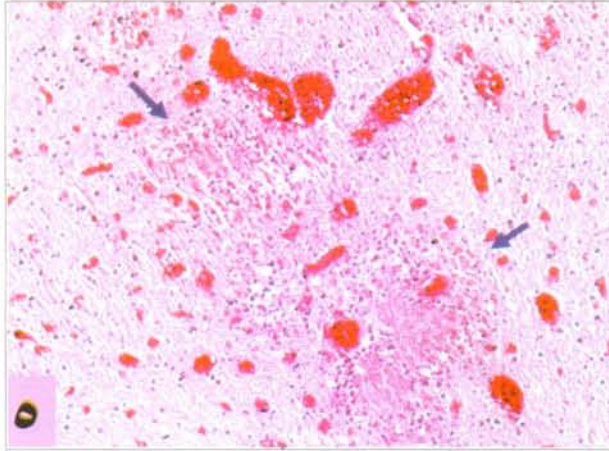
از قسمت‌های مختلف مغز برش‌های عرضی در نواحی: لب پیشانی، هسته‌های تالاموس، کیاسما اپتیک، لب پس سری، هیپوکامپ، مغز میانی در نواحی برجستگی چهار گانه قدامی، پایک‌های مخچه، و مخچه ایجاد نموده و نمونه‌هایی از آنها برداشت می‌شد، در سایر نواحی و در صورت مشاهده هر ضایعه و تغییر رنگ و قوام و حالت نیز نمونه‌هایی برداشت می‌شد. از نمونه‌های برش داده شده پس از طی مراحل آماده‌سازی بافت و سپس تهیه بلوک‌های پارافینه، برش‌هایی به قطر ۵ میکرون آماده و بر روی اسلاید منتقل می‌گردید. اسلایدها با رنگ آمیزی معمول هماتوکسیلین و اتوزین رنگ و در پایان مونته می‌گردیدند. اسلایدهای آماده شده توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی هیستوپاتولوژیک قرار گرفتند.

نتایج

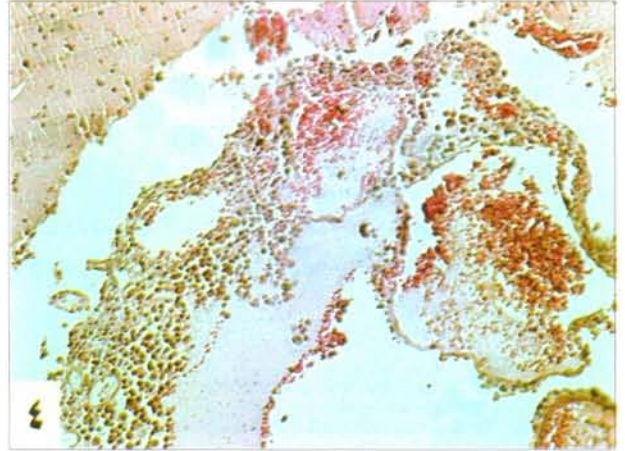
در بررسی انجام شده بر روی اسلایدهای میکروسکوپی در ۳۷ مورد از مغزهای مورد بررسی هیچ ضایعه هیستوپاتولوژی مشاهده نگردید. لازم به توضیح است که بیشتر موارد نمونه‌های ارسالی مربوط به سقط‌های ثلث انتهایی آبستنی دام‌ها بودند.

در بررسی هیستوپاتولوژی، ضایعاتی شامل: گلیوز ۲۸ مورد (۵۲ درصد) (تصویر ۱)، نکروز نورونی ۲۷ مورد (۳۷ درصد)، تجمع اطراف عروقی سلول‌های آماسی (Perivascular cuffing) ۹ مورد (۱۲/۳ درصد)، پرخونی (تصویر ۲) و خونریزی نسج مغز ۲۴ مورد (۳۲/۹ درصد)، پرخونی و خونریزی منژ ۱۴ مورد (۱۹/۲ درصد)، حضور کیست تک یاخته‌ای ۴ مورد (۵/۴ درصد) (تصویر ۳) و واکوئل در نوروپیل ۶ مورد (۸/۲ درصد)، ادم منژ ۱۲ مورد (۱۶/۴ درصد)، افزایش فضای اطراف عروق، نورون‌ها و گلیال (ادم

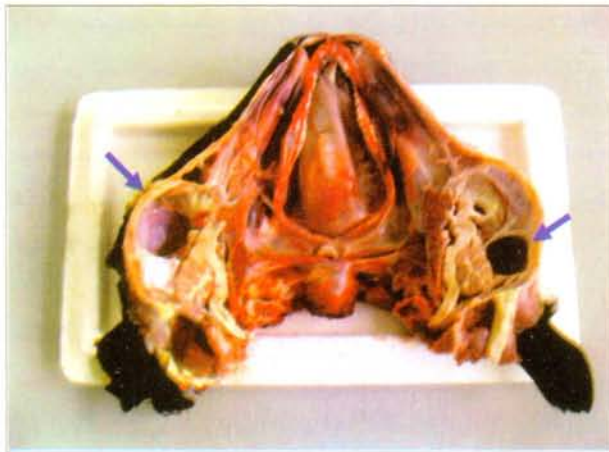




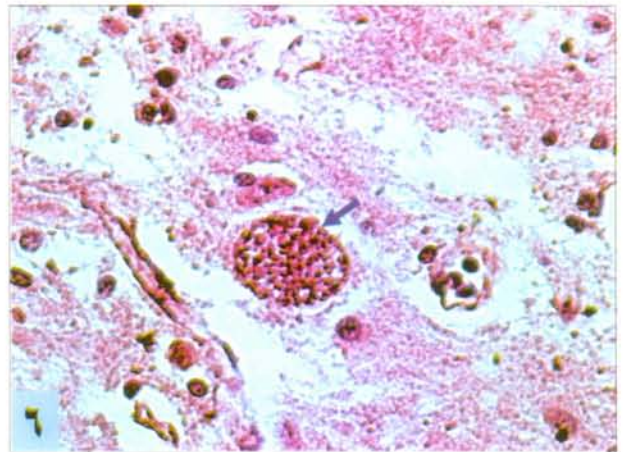
تصویر ۵- نکروز و گلیوز چندکانونی و پرخونی، رنگ آمیزی H&E با بزرگنمایی ۲۰۰ برابر.



تصویر ۴- مننژیت چرکی، ادم و نفوذ سلولهای آماسی با غالیبت نوتروفیل در مننژ، رنگ آمیزی H&E با بزرگنمایی ۲۰۰ برابر.



تصویر ۷- آنومالی مادرزادی، هیدرانسفالای در جنین سقط شده گاو.



تصویر ۶- کیست تک یاخته‌ای در نسج مغز جنین سقط شده گوسفند، رنگ آمیزی H&E با بزرگنمایی ۱۰۰ برابر.

در گوسفندان این کشور می‌نماید (۱) که با توجه به سیستم پرورشی سنتی در ایران می‌توان علت بیشتر بودن این سقط را در کشور ما توجیه نمود. در مطالعه انجام شده در اسکاتلند (Chock 2000) ۵۸ درصد از مغز جنین‌های مورد بررسی فاقد هر گونه ضایعه هیستوپاتولوژی بودند (۱۹).

در بررسی حاضر، ضایعات بافتی در ۵۰/۷ درصد از موارد بیانگر آنسفالیت بوده که ۱۲/۳ درصد آنسفالیت چرکی و ۳۸/۳ درصد آنها حکایت از آنسفالیت غیر چرکی می‌نمودند. با توجه به آنکه تک یاخته‌هایی چون توکسوپلازما، نئوسپورا و عوامل ویروسی همچون Akabane; Bovin Viral Diarrhea; Border; Bluteongue; با ایجاد ضایعات عمده‌ای مانند آنسفالیت غیر چرکی و باکتری‌هایی مانند کمپیلوباکتر و بروسلا و نیز کلامیدیا با ایجاد ضایعاتی از قبیل آنسفالیت چرکی از معمول‌ترین علل سقط جنین به شمار می‌روند (۱۹، ۲۰۹۱۰). لذا آنسفالیت‌های چرکی مشاهده شده در این بررسی می‌تواند بیشتر به عوامل باکتریایی و آنسفالیت‌های غیر چرکی نیز غالباً به عوامل ویروسی و یا تک یاخته‌ای منتسب گردند.

نئوسپوراها از عوامل بسیار مهم سقط در دنیا و احتمالاً کشور ما

و انجام رنگ آمیزی‌های گرم بافتی و مشاهده ارگانیزم‌ها، منجر به تشخیص، سقط با عامل باکتریایی در ۹ مورد (۱۲/۳ درصد) گردید.

در این بررسی الگوهای مختلف ضایعات مغزی از جمله: مننژیت (تصویر ۴)، آنسفالیت، منگوانسفالیت (تصویر ۳)، انسفالومالاسی و ناهنجاریهای مادرزادی در مغز جنین‌های سقط شده (تصویر ۷) مشاهده گردید. الگوهای مختلف آسیب‌های مغزی با بیان میزان بروز به تفکیک در جدول ۲ ذکر گردیده‌اند.

بحث

در بررسی به عمل آمده در ۳۷ مورد (۳۳/۶ درصد) ضایعه خاصی از نظر هیستوپاتولوژی مشاهده نگردید. با توجه به اینکه ۹۲ درصد از نمونه‌های ارسالی متعلق به گوسفند و بز بوده و متأسفانه سیستم غیر استاندارد در اغلب موارد بر پرورش این گونه‌ها حاکم می‌باشد، لذا سقط‌های مکانیکی در اینگونه موارد می‌تواند مد نظر قرار گیرد. در مطالعات انجام شده در دانمارک (Agerholm 2006) نتایج حکایت از احتمال ۱۴/۳ درصدی سقط مکانیکی



References

1. Agerholm J., Albasek, B. (2006) Veterinary and medical aspects of abortion in Danish sheep. *Acta Pathologica Microbiologica ET Immunologica Scandinavia*. 114: 146.
 2. Alcand, H.M. (2001) Reproductive system: *Thampsons special veterinary pathology*. Mc Gavin; Carlton WW. Zachary J. (3thed.) 615-621.
 3. Ayers, V.K. (1989) Use of 06 in situ hybridization with a biotinylated probe for the detection of bovine herpesvirus-1 in aborted fetal tissue. *J. Vet. Diag Invest*. 1:231-236.
 4. Baszler, V., Gay, L., Maureen, T. (1999) Detection by PCR of *Neospora Caninum* in fetal tissue from spontaneous bovine abortion. *J. Clin. Microbiol.* 37: 4059-4064.
 5. Compero, C.M., Moore, D.P., Odeon, AC. (2003) Etiology of abortion in Argentina. *Vet. Res. Com.* 27: 329-369.
 6. Dubey, J. (2003) Review of *Neospora Caninum* and Neosporosis in animals. *Korean J. Parasitol.* 41: 1-16
 7. Eleni, C., Crott, S., Manuali, E., Costarelli, S., Fillippini, G., Moscati, L. and Mognino, S. (2004) Detection of *Neospora Caninum* in an aborted goat fetus. *Vet. Parasitol.* 123: 271-272.
 8. Hassig, M., Sager, H., Reitt, K., Ziegler, D., Strable, D. and Gottstein, B. (2003) *Neospora Caninum* in sheep: a herd case report. *Vet. Parasitol.* 117: 213-220
 9. Maxie, M.G. (2007) Pathology of Domestic Animals. (5thed.) Vol. 3:514-517.
 10. Kirkbride, C.A. (1993) Diagnoses of 1784 ovine abortion and stillbirth. *J. Vet. Invest. Diag.* 5: 398-402.
 11. Koyama, T., Kobayash, Y., Omata, Y., Yomda, M., Furaok, A., Maeda, R., Matusi, T., Saito, A. and Mikami, T. (2001) Isolation of *Neospora caninum* from the brain of a pregnant sheep. *J. Parasitol.* 84:1486-1488.
 12. Maley, S., Buxton, D., Rae, A. (2003) The pathogenesis of Neosporosis in pregnant cattle. *J. Comp. Pathol.* 129: 186-195.
 13. Morales, E., Trigo, F.G., Ibarra, F., Puente, E. and Santacruz, M. (2001) Neosporosis in Mexican dairy herds: Lesions and Immunohistochemical detection
- می‌باشند. در بررسی حاضر تنها در دو مورد کیست انگلی قابل انتساب به تک یاخته مشاهده گردید که البته احتمال دارد در صورت تهیه مقاطع سریال متعدد، به توان تعداد کیست بیشتری را مشاهده نمود، لازم به ذکر است که نئوسپوراها اغلب آسیب‌های بافتی را در حالت تاکی زوئیت ایجاد نموده و منجر به سقط می‌گردند و لذا عمدتاً فرصت تشکیل کیست را نمی‌یابند (۱۸، ۱۲، ۱۳). بنابراین مشاهده کیست انگلی در مغز جنین‌های سقطی از موارد نادر می‌باشد. ولزوم استفاده از روش‌های دقیق‌تر مانند ایمونو هیستوشیمی و PCR را به طور همزمان طلب می‌نماید (۱۳). از سوی دیگر مطالعات دقیق‌تر می‌تواند اهمیت این تک یاخته‌ها را مشخص نماید که خود در رد و یا حضور این عوامل و اهمیت آنها در ایجاد سقط و سایر ضایعات تعیین کننده خواهد بود.
- آنومالی‌های مادر زادی (۶/۸ درصد) شامل ۳/۴ درصد هیدروسفالی و ۳/۴ درصد هیدرانسفالو بود که این عوارض اغلب متناسب به عوامل ویروسی (بیشترین احتمال) و مشکلات مادرزادی و وراثتی (کمترین احتمال) باشد. درصد اندک این ضایعات گواهی بر احتمال کمتر بودن نقش عوامل ویروسی و ژنتیکی در بروز سقط می‌باشد که این امر با مطالعات انجام شده در داممارک که سهم آنومالی‌های مادرزادی در سقط ۰/۵ درصد گزارش گردیده است همخوانی دارد (Agerholm 2006) (۱).
- با توجه به اینکه بیماری‌های ذکر شده ویروسی (Viral Diarrhea) با توجه به این که باشند و بر اساس یافته‌های بافتی الگوی آسیب مغزی در مورد آنها درصد جزئی را نشان می‌دهد می‌توان استنباط نمود که درصد بیشتر عوارض بافتی ناشی از الگوی آنسفالیت‌های غیر چرکی که در ۷۱ درصد واجد ضایعات نکروتیک نیز می‌باشند (تصویر ۲)، احتمالاً در اثر تک یاخته‌ها ایجاد شده باشند. آنسفالیت غیر چرکی نکروتیک چند کانونی ایجاد شده در مغز جنین‌های مورد بررسی از نوع آسیب‌های مغزی می‌باشد که اغلب در سقط‌های تک یاخته‌ای (به ویژه نئوسپورا) مشاهده می‌گردند (۶، ۹، ۱۲، ۱۶، ۳).
- از آن رو که در مطالعات انجام شده در نقاط مختلف دنیا احتمال بروز سقط‌های نئوسپورایی در گوسفند و بز نیز علاوه بر گاو به وفور مطرح گردیده است (۱، ۶، ۷، ۸، ۱۴، ۱۶)، از امکان بروز سقط‌هایی با عامل نئوسپورا در گوسفندان و بز نیز نباید غافل گردید.
- لذا می‌توان نتیجه گرفت که درصد قابل توجهی از سقط‌های مورد بررسی می‌تواند با اتیولوژی تک یاخته‌ای بروز نموده باشد که در بررسی‌های آتی باید مورد توجه خاص قرار گیرند و تست‌های تکمیلی از قبیل ایمونو هیستوشیمی و PCR در کنار سایر آزمایش‌های ویروس شناسی، باکتری شناسی، سرولوژی و پاتولوژی به طور همزمان در تشخیص دقیق‌تر عوامل سقط لحاظ گردند (۴، ۱۳، ۱۸).



- of *Neospora Caninum* in fetuses. *J. Comp. Pathol.* 125:58-63.
14. Jolly, W., Mc Allister, M., Mc Guir, A., Wills, R. (1999) Repetitive abortion in *Neospora* -infected ewes. *Vet. Parasitol.* 82 : 251-257.
 15. Pople, N. (2003) Diagnosis in bovine abortion; *Anim. Heal. Expos.* 5: 1-3.
 16. Radostis, O.M., Gay, C.C., Blood, D.C., Hinchdiff K.W. (2000) *Veterinary medicine A Text book of the disease of cattle, sheep, pig, goat and horses.* (9thed.) 885.
 17. Sadre bazzaz, A., Haddad zadeh, H., Esmailnia, K., Habibi, G., Vojgani, M., Hashemifesharaki, R. (2004) Serological prevalence of *Neospora caninum* in healthy and aborted dairy cattle in mashhad. Iran. *Vet. Parasitol.* 124:201-204.
 18. Schetter, S. T. (2004) Intervet symposium: Bovine Neosporosis. *Vet. Parasitol.* 125: 137-146
 19. Shock, A., Buyton, D., Spence, J.A., Low, J.C., Baird, A. (2000) Histopathological survey of aborted bovine fetuses in Scotland with special references to *Neospora caninum*. *Vet. Rec.* 147: 687-688.



HISTHOPATHOLOGICAL STUDY OF BRAINS IN ABORTED FETUSES OF SHEEP, GOAT AND CATTLE AND THEIR POSSIBLE ETIOLOGIES

Seifori, P.^{1*}, Sasani, F.¹, Najafi, J.²

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

²Veterinary Organization of Iran, Tehran-Iran.

(Received 30 June 2005, Accepted 9 August 2006)

Abstract:

The histopathological findings include as following: Gliosis (52%), Neuronal necrosis (37%), Perivascular cuffing (5.4%), hyperemia and hemorrhage in cerebral tissues (32.9%), hyperemia and hemorrhage in meninge(19.2%), prevascular and preneuronal edema (52%), Meningial edema (16.4%), Vacuole in neurons (2.7%), Vacuole in neuropil (8.2%), protozoal cyct (5.4%). Frequency of fetal brain lesions consists of: meningitis (9.6%), encephalitis (50.7%), (nonsuppurative encephalitis 38.3%, suppurative encephalitis 12.3%), meningoencephalitis (8.2%), Encephalomalacia (1.4%), congenital anomalies (6.8%)(hydrocephaly and hydranencephaly). Non purulent encephalitis was the most common lesion in fetal brains that could be caused by viral and protozoal agents. 71% of non-supporative encephalitis consisted of multifocal necrotic encephalitis which are mostly caused by protozoa. The etiology of abortion should be considered in future studies.

Key words: Abortion, Histopathology, Sheep, Goat, Cattle.

*Corresponding author's email: parvane_seifory@yahoo.com, Tel: 021, -6693748, Fax: 021-66933222

