ارزیابی تغییرات تروپونین I قلبی سرم در گاوهای شیری مبتلا به متریت سپتیک

مجید فرتاش‌وند*[1]، علی درنگیان[2]، امیرعلی کاوه[1]

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، دانشکده دامپزشکی، استادیار گروه علوم درمانگاهی، تبریز، ایران.
۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، دانشجوی دکترای دامپزشکی، تبریز، ایران.
نویسنده مسئول مکاتبات: fartashvand@iaut.ac.ir
(دریافت مقاله: ۹۲/۹/۱۲ پذیرش نهایی: ۹۲/۱۲/۱۲)

چکیده

متریت یکی از بیماری‌های مهم صنعت گاوداری است که بالاخص فرم سپتیک آن باعث ایجاد خسارات و تحمیل هزینه‌های قابل توجهی می‌شود. یکی از عوارض این بیماری بروز سپتی‌سمی و متعاقب آن شوک اندوتوکسیک و مرگ دام‌های مبتلا است. در این مطالعه که روی ۵۰ راس گاو هلشتاین مبتلا به متریت سپتیک و ۵۰ راس گاو ماده سالم انجام گرفت، اهمیت این بیماری از لحاظ ایجاد آسیب قلبی با استفاده از اندازه‌گیری شاخص‌های سرمی مورد ارزیابی گرفت. نتایج حاصل نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و دمای راست روده‌ای در گاوهای مبتلا به متریت سپتیک نسبت به گاوهای سالم بود (p=۰/۰۰۰). همچنین میزان سرمی تروپونین I قلبی (cTnI) در گاوهای بیمار مبتلا به متریت سپتیک بیشتر از گاوهای تازه‌زا سالم بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۲۱). سایر شاخص‌های سرمی آسیب قلبی در گاوهای مبتلا به متریت سپتیک در مقایسه با گاوهای سالم بیشتر بود ولی تنها افزایش AST و CK-MB معنی‌دار بود و اختلاف آماری معنی‌داری از لحاظ میزان فعالیت سرمی LDH بین دو گروه سالم و بیمار مشاهده نشد. به طور کلی افزایش شاخص‌های سرمی آسیب قلبی در گاوهای مبتلا به متریت سپتیک موید بروز درجاتی از آسیب عضله قلب است که می‌تواند نتیجه درمان را تحت تاثیر قرار دهد.

کلید واژه‌ها: متریت پس از زایش، متریت سپتیک، تروپونین I قلبی

مقدمه

متریت در گاو شیری یکی از بیماری‌های مهم محسوب می‌شود که عمده خسارات آن شامل کاهش تولید شیر، افزایش فاصله زایمان تا آبستنی و تحمیل هزینه‌های درمانی می‌باشد (Bruun *et al*., 2002). متریت سپتیک پس از زایش عمدتاً در گاوهای شیری در عرض ۱۰ – ۲ روز پس از زایش رخ می‌دهد و از لحاظ بالینی با توکسمی شدید همراه با ترشحات رحمی زیاد و بدبو مشخص می‌شود که ممکن است همراه یا بدون جفت ماندگی باشد (Radostits *et al*., 2007).

علایم عمومی توکسمی را می‌توان در گاوهای مبتلا به متریت پس از زایش دید که به همین دلیل به آن متریت توکسیک نیز می‌گویند؛ چون اندوتوکسین‌ها، اگزوتوکسین‌ها و سایر واسطه‌ها در پاتوفیزیولوژی علایم عمومی دخیلند (Divers and Peek, 2008). تب بالا (۴۱-۴۰ درجه سانتی‌گراد)، افزایش تعداد ضربان قلب (حدود ۱۰۰ ضربه در دقیقه) و تعداد تنفس از علایم کاملاً مشهود است. البته در تعداد قابل توجهی از گاوهای مبتلا تب مخفی می‌ماند. دام‌ها بی‌اشتها بوده و اغلب اسهال ناشی از توکسمی و علایم شوک را نشان می‌دهند (Noakes *et al*., 2009). ترشحات آبکی و بدبو از رحم به رنگ قهوه‌ای تا زرد مایل به خاکستری از مشخصه‌های بارز است. معمولاً اکثر گاوهای مبتلا به متریت سپتیک در تاریخچه خود، سابقه سخت‌زایی، دو قلوزایی یا جفت‌ماندگی دارند. عفونت شدید می‌تواند منجر به ضعف، زمین‌گیری، اختلالات متابولیک و مرگ گردد (Divers and Peek, 2008).

تروپونین یک پپتید منفرد نیست و از سه جزء مختلف تشکیل شده است. تروپونین‌های T، I و C سه نوع تروپونین قلبی هستند که تشکیل کمپلکس تروپونین را می‌دهند (Ohtsuki and Morimoto, 2008). تروپونین‌ها، پروتئین‌های ساختاری عضلات قلبی و اسکلتی هستند که مسئول تنظیم و هماهنگی اتصال اکتین- میوزین می‌باشند و نقش اساسی در تنظیم تحریک- انقباض در قلب دارند (Adin *et al*., 2005; Coudrey, 1998). تروپونین I (cTnI) از بروز انقباض در مرحله استراحت جلوگیری می‌کند؛ تروپونین C (cTnC) به کلسیم متصل می‌شود و تنظیم فعالیت فیلامان‌های نازک را بر عهده دارد و تروپونین T (cTnT)، تروپونین را به تروپومیوزین و فیلامان‌های نازک میوفیبریلار متصل می‌کند (Coudrey, 1998). تروپونین‌های مختلف توسط ژن‌های متفاوتی کد می‌شوند و در عضلات اسکلتی و قلبی یافت می‌شوند. cTnI و cTnT توسط ژن‌های خاصی کد می‌شوند و ایزومرهای اختصاصی عضله قلبی هستند (Sharma *et al*., 2004). cTnI در خارج از میوکارد شناسایی نشده است اما cTnT در مقادیر اندک در عضلات بیان می‌شود ولی شیوه‌های رایج اندازه‌گیری cTnT قادر به شناسایی تروپونین‌های عضلانی نیستند (O'Brien *et al*., 1997). تروپونین C علاوه بر عضله قلبی در عضلات اسکلتی نیز بیان می‌شود، بنابراین کاربرد بالینی آن را محدود می‌سازد (Coudrey, 1998). هر دو تروپونین I و تروپونین T شاخص‌های با حساسیت و ویژگی بالا برای آسیب‌های قلبی هستند و به طور گسترده بدین منظور استفاده می‌شوند و اندازه‌گیری آنها در سرم به منظور شناسایی آسیب عضله قلبی از لحاظ حساسیت و ویژگی نسبت به آنزیم‌های عضله قلبی ارجحیت دارد (Adin *et al*., 2005). امروزه افزایش میزان تروپونین قلبی به عنوان شاخص بیوشیمیایی استاندارد جهت تشخیص آسیب میوکارد و انفارکتوس حاد میوکارد پذیرفته شده است (Varga *et al*., 2009). سطح سرمی تروپونین‌های قلبی را می‌توان با استفاده از پادتن‌های منوکلونال بر علیه اپی‌توپهای cTnI و cTnT تعیین نمود. این پادتن‌ها برای تروپونین‌های قلبی بسیار اختصاصی هستند و تنها واکنش متقاطع ناچیزی با تروپونین‌های عضلات اسکلتی دارند. ساختار مولکولی cTnI در بین گونه‌ها به میزان زیادی حفظ می‌شود (Radostitis *et al*., 2007; Adin *et al*., 2005). نشان

داده شده است که توالی اسیدآمینه‌های cTnI انسان، ۹۶٫۴ درصد با قلب گاو، ۹۲٫۸ درصد با قلب موش صحرایی و موش، ۹۱٫۴ درصد با قلب خرگوش و ۷۱٫۵ درصد با قلب جوجه همخوانی دارد (O'Brien *et al.*, 1997). بنابراین، تصور بر آن است که آنتی‌بادی‌های ضد cTnI انسانی که به صورت تجاری در دسترس قرار دارند، با cTnI گاوی واکنش متقاطع نشان می‌دهند (Varga et al., 2009).

لذا با توجه به اهمیت بیماری سپتیک پس از زایش و احتمال بروز مرگ ناشی از این بیماری در دام‌های مبتلا، در این مطالعه تغییرات سرمی cTnI در این دسته از حیوانات مورد مطالعه قرار گرفت تا اهمیت این شاخص سرمی آسیب قلبی در پیشگویی وضعیت حیوان مورد ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق که روی ۵۰ رأس گاو هلشتاین مبتلا به متریت سپتیک و ۵۰ رأس گاو ماده سالم انجام گرفت، پس از انجام معاینه بالینی و اخذ تاریخچه، مشخصات هر بیمار از قبیل تاریخچه زایش، تعداد ضربان قلب، دمای بدن و تعداد تنفس، مدت بیماری، سن و ... ثبت گردید. سپس قبل از هر گونه اقدام درمانی نمونه خون وداجی اخذ شد و پس از انعقاد و تشکیل لخته، نمونه‌های سرمی جدا و در میکروتیوب‌های دربدار منجمد شدند. در نمونه‌های سرمی، مقادیر تروپونین با استفاده از روش کمی لومینسانس نسل دوم و شیوه مرسوم برای بیماران انسانی (LIASOIN®) اندازه‌گیری شد.در نهایت جهت تحلیل آماری داده‌ها و بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین گاوهای مبتلا و سالم از لحاظ تروپونین I قلبی سرم از آزمون *t* و نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ استفاده شد. سطح معنی داری در این تحقیق $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از انجام معاینه بالینی و ارزیابی علایم حیاتی دام‌ها شامل تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و دمای راست روده‌ای در جدول ۱ خلاصه شده است. مقایسه آماری میانگین تعداد ضربان قلب در هر دقیقه بین گاوهای سالم و گاوهای مبتلا به متریت سپتیک نشان دهنده وجود اختلاف معنی‌دار بود ($p=۰/۰۰۰$). همچنین میانگین تعداد تنفس در هر دقیقه، در گاوهای مبتلا به متریت سپتیک نسبت به گاوهای سالم افزایش معنی‌داری را نشان می‌داد ($p=۰٫۰۰۰$). مقایسه میانگین دمای راست روده‌ای که یکی از اولیه‌ترین شاخص‌های ارزیابی وضعیت عمومی و بالینی حیوان محسوب می‌شود، مشخص نمود بین گروه سالم و گاوهای مبتلا به متریت سپتیک اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد ($p=۰٫۰۰۰$).

جدول ۱- نتایج حاصل از ارزیابی علایم حیاتی گاوهای مبتلا به متریت سپتیک و سالم (Mean ± SD)

	ضربان قلب	تعداد تنفس	دمای بدن
گاوهای سالم	۶۶٫۰۶ ± ۶٫۶	۱۷٫۹۲ ± ۳٫۰	۳۸٫۵۳ ± ۰٫۳
گاوهای مبتلا به متریت سپتیک	۸۸٫۲۳ ± ۳٫۵	۲۸٫۹۵ ± ۲٫۷	۳۹٫۷۷ ± ۰٫۳
عدد *p*	۰٫۰۰۰	۰٫۰۰۰	۰٫۰۰۰

سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ می‌باشد.

همان گونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، میزان سرمی cTnI در گاوهای بیمار مبتلا به متریت سپتیک بیشتر از گاوهای تازه‌زای سالم بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۲۱). همچنین سایر شاخص‌های سرمی آسیب قلبی در گاوهای مبتلا به متریت سپتیک در مقایسه با گاوهای سالم بیشتر بود ولی تنها افزایش AST و CK-MB معنی‌دار بود و اختلاف آماری معنی‌داری از لحاظ میزان فعالیت سرمی LDH بین دو گروه سالم و بیمار مشاهده نشد.

جدول ۲- مقادیر سرمی cTnI، AST، CK-MB و LDH در گاوهای مبتلا به متریت سپتیک و سالم (Mean ± SD)

	cTnI	AST	CK-MB	LDH
گاوهای سالم	۰/۰۰۵۰ ± ۰/۰۰۰	۶۰/۱۱ ± ۱۸	۸۲/۰۶ ± ۲۸	۱۲۹۴/۷ ± ۷۶
گاوهای مبتلا به متریت سپتیک	۰/۰۰۷۱ ± ۰/۰۰۸	۷۸/۹۲ ± ۲۷	۱۴۸/۹ ± ۵۴	۱۳۲۲/۰۲ ± ۱۱۲
عدد p	۰/۰۲۱	۰/۰۴۷	۰/۰۰۰	۰/۴۵۴

سطح معنی داریp<۰/۰۵ می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

هرچند که انفارکتوس میوکارد در دامپزشکی شایع نیست ولی در برخی از بیماری‌هایی که آسیب میوکارد را به همراه دارند، همچون کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (Connolly *et al*., 2003; Herndon *et al*., 2002) و کاردیومیوپاتی غیر طبقه‌بندی شده (Baumwart *et al*., 2007) در سگ‌ها و گربه‌ها، تنگی زیر آئورتی در اسب (Cornelisse *et al*., 2000)، دژنراسیون دریچه میترال، اتساع و پیچ‌خوردگی معده در سگ (Schober *et al*., 2002)، بابزیوز سگ (Lobetti *et al*., 2002) و اسب (Diana *et al*., 2007)، شوک اندوتوکسیک (Peek *et al*., 2008) افزایش مقدار cTnI دیده شده است. در گاو افزایش سطح سرمی cTnI در موارد پریکاردیت ایدیوپاتیک (Jesty *et al*., 2005)، تورم ضربه‌ای شکمبه- نگاری (Mellanby *et al*., 2007; Gunes *et al*., 2008)، تب برفکی (Tunca *et al*., 2008; Gunes *et al*., 2005)، تیلریوز (Fartashvand *et al*., 2013) و گوساله‌های مبتلا به اندوتوکسمی تجربی (Peek *et al*., 2008) اندازه‌گیری شده است. در همه این مطالعات از انواع روش‌های انسانی برای اندازه‌گیری cTnI استفاده شده است (Varga *et al*., 2009).

تروپونین I قلبی به دو روش آزاد می‌شود: ۱) افزایش موقتی ناشی از آزاد شدن cTnI از منبع ذخیره سیتوزولی متعاقب افزایش نفوذپذیری عروق به دلیل کمبود قابل برگشت اکسیژن در سلول‌های عضلانی قلب، چنانچه در التهاب یا آسیب توکسیک به قلب اتفاق می‌افتد. تقریباً ۲/۸ تا ۸/۳ درصد تروپونین I در سیتوپلاسم انسان آزاد و غیر متصل است. ۲) افزایش دایمی cTnI متعاقب آسیب غیرقابل برگشت عضله قلب. از بین رفتن انسجام سلول‌های عضلانی قلب ناشی از نکروز ایسکمیک منجر به آزاد شدن پایا و طولانی مدت cTnI متصل به میوفیبریل می‌شود که غلظت آن ۱۲-۵ برابر cTnI سیتوزولی است. معتقدند افزایش مختصر cTnI بیانگر وقوع آسیب قابل برگشت به قلب است ولی تا کنون هیچ نقطه برشی (Cutoff

point) برای گاو برآورد نشده است (Varga *et al.*, 2013).

در مطالعه مشابهی که اخیراً روی ۶ گاو مبتلا به متریت انجام شد، هیچ تفاوت معنی‌داری از لحاظ مقدار سرمی cTnI بین گاوهای سالم و بیمار مشاهده نشد. اما در گاوهایی که به طور همزمان به متریت و LDA مبتلا بودند، این تفاوت معنی‌دار ($p<۰/۰۵$) گزارش شد. در مطالعه مذکور در دو رأس از ۶ گاو مبتلا به متریت مقدار cTnI سرم بیشتر از ۰/۰۲ ng/mL (به روش i-STAT) بود که در کالبدگشایی یک گاو مبتلا به متریت، خونریزی‌های زیر آندوکارد و زیر اپیکارد گزارش شد (Varga *et al.*, 2013). همچنین هاگمن و همکاران در سال ۲۰۰۷ سطح cTnI سرم را با استفاده از Immulite® در سگ‌های مبتلا به پیومترا ۰/۳-۰/۹ µg/l و در سگ‌های گروه سالم ۰/۳ µg/l گزارش کردند. سطح سرمی تروپونین I قلبی در ۲۸ درصد (۱۳ از ۴۶ قلاده) از سگ‌های مبتلا به پیومترا بیشتر از حد طبیعی (بالای ۰/۲ µg/l) بود ولی در هیچ یک این مقدار بیشتر از µg/l ۱۳/۲ نبود که نشان می‌داد میزان cTnI در سگ‌های مبتلا به پیومترا در حد جزیی افزایش یافته است.

برتری اندازه‌گیری تروپونین‌های قلبی نسبت به سایر شاخص‌های رایج مورد استفاده، باعث شده که به عنوان استاندارد طلایی (gold standard) جهت تشخیص انفارکتوس میوکارد مطرح شوند. تروپونین‌ها شاخص‌های حساس و ویژه‌ای حتی در مورد مقادیر کوچک نکروز میوکارد هستند. هرچند اندازه‌گیری ایزوآنزیم عضلانی- مغزی کراتین کیناز (CK-MB) بیش از ۳ دهه استفاده می‌شود، بر خلاف باور اولیه، افزایش CK-MB اختصاصی آسیب میوکارد نیست و باید توجه نمود که برخی آسیب‌های غیرقلبی نیز می‌توانند منجر به افزایش CK-MB در خون محیطی شوند (Coudrey, 1998). سطوح CK-MB در خلال ۶-۳ ساعت پس از انفارکتوس قلبی افزایش می‌یابند، در۲۴-۱۲ ساعت به اوج رسیده و طی ۱۲ تا ۴۸ ساعت به حد طبیعی برمی‌گردند. سطح AST به عنوان آنزیمی که در بافت‌های مختلف بدن وجود دارد، ۸ ساعت پس از آسیب سلولی بالا می‌رود و در مدت ۳۶-۲۴ ساعت به اوج می‌رسد و در عرض ۷-۳ روز به حد طبیعی برمی‌گردد. LDH نیز تقریباً در کلیهٔ سلول‌های دارای متابولیسم بالا وجود دارد و در عرض ۴-۳ روز به حد طبیعی بر می‌گردد. تروپونین‌های قلبی تا چهار ساعت پس از وقوع حادثه حاد کرونری قابل شناسایی نیستند (Sharma, 2004) ولی افزایش سطح سرمی تروپونین I قلبی به دنبال آسیب میوکارد پایاست و محدوده تشخیصی متعاقب انفارکتوس میوکارد در انسان حداقل ۹ روز است که طولانی‌تر از CK-MB می‌باشد (O'Brien, 1997). شواهد جدیدتر از مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که متعاقب بروز ایسکمی، تروپونین به سرعت و در عرض ۲۰ دقیقه از سلول‌های عضلانی قلب آزاد می‌شود (Peek, 2008).

یافته‌ها نشان می‌دهد که در ۴۸ ساعت اول، CK-MB و cTnI حساسیت و ویژگی مشابهی در تشخیص آسیب میوکارد دارند. منتها cTnI در بیماری حاد و مزمن عضلات اسکلتی افزایش نمی‌یابد در حالی‌که CK-MB این افزایش را نشان می‌دهد که حاکی از ویژگی بالای cTnI برای عضله قلبی است (Adams, 1994). بنابراین، حضور مقادیر بیشتر از حد طبیعی تروپونین I قلبی در جریان خون بسیار اختصاصی

آسیب میوکارد است و در بیماران دچار آسیب حاد یا مزمن اسکلتی یا در بیماران دچار نارسایی کلیه، تا زمانی که آسیب قلبی رخ نداده باشد، افزایش نمی‌یابد (Coudrey, 1998). در حقیقت مزیت اصلی استفاده از تروپونین‌های قلبی به جای سایر شاخص‌های مرسوم همچون CK-MB این است که بسیار اختصاصی قلب است و مقدار تروپونین قلبی در جریان خون تا زمان‌های طولانی قابل تشخیص باقی می‌ماند (Adin*et al*., 2005).

مکانیسم دقیق اختلال عملکردی میوکارد در عفونت خونی(sepsis) نامشخص است. مطالعات اولیه حیوانی نشان می‌دهد که ایسکمی سراسری میوکارد ناشی از کاهش جریان خون عروق کرونر مکانیسم احتمالی آن است (Elkins *et al*., 1973). ولی مطالعات انسانی در خصوص جریان خون و متابولیسم میوکارد در بیماران مبتلا به شوک سپتیک موافق این یافته نبود. فرضیه‌های مشابه مبنی بر متابولیسم غیرطبیعی سلولی همچون اکسیژن رسانی ناکافی یا مقادیر ناکافی فسفات پرانرژی در پاتوژنز اختلال عملکرد میوکارد نیز تایید نشده‌اند. در مطالعه‌ای روی مدل سگ مبتلا به عفونت خونی، نقش کاتکول آمین‌ها نشان داده شده است. همچنین در آزمایشات *in vitro*، حضور مواد تضعیف کننده میوکارد را روی سلول‌های میوکارد تپنده موش صحرایی نشان داده‌اند. اخیراً نشان داده شده است که مواد تضعیف کننده میوکارد با اینترلوکین-۱ و TNF-α اثر هم‌افزایی دارند. احتمالاً این سیتوکین‌ها با مکانیسم مرتبط با نیتریت اکسید موجب تضعیف میوکارد می‌شوند (Mehtaa *et al*., 2004).

یکی از علل احتمالی افزایش مقدار cTnI سرم می‌تواند ناشی از وقوع اندوتوکسمی باشد. اندوتوکسین‌ها به گیرنده‌های غشاء سلولی متصل شده و سبب بروز التهاب و تولید سیتوکین می‌شوند. بر اساس شدت آزاد سازی اندوتوکسین، بروز بالینی التهاب از آسیب سلولی موضعی تا عمومی متفاوت خواهد بود که می‌تواند به طور بالقوه سلول‌های میوکارد را تحت تاثیر قرار داده و بنابراین موجب افزایش cTnI سرم شود (Pelander *et al*., 2008).

نشان داده شده است که در گوساله‌های نوزاد دچار اندوتوکسمی حاد، تعداد ضربان قلب، کارآیی مکانیکی، قابلیت انقباض و سفتی بطن چپ افزایش و فشار خون شریانی متوسط، برون ده قلبی و نیروی مکانیکی کاهش می‌یابد. اندوتوکسین آزاد سازی بسیاری از سیتوکین‌ها (همچون TNF و اینترلوکین-۱ بتا) و متابولیت‌های اسید آراشیدونیک (همچون ترومبوکسان A_2 و پروستاسایکلین) را تحریک می‌کند. TNF از دو مسیر مجزا سبب تضعیف میوکارد می‌شود: اختلال آزاد شدن کلسیم به واسطه اسفنگوزین (sphingosine) در مراحل اولیه و کاهش حساسیت میوفیلامانها نسبت به کلسیم به واسطه نیتریت اکسید در مراحل بعدی (Constable, 1999).

باور عمومی بر این است که ۶-۴ ساعت پس از تزریق اندوتوکسین، اختلال عملکرد انقباضی در قلب رخ می‌دهد ولی مشخص نیست که چرا فعالیت سیستم عصبی سمپاتیکی توسط اندوتوکسین با افزایش قابلیت انقباض قلبی در دام‌های دچار اندوتوکسمی حاد ارتباط دارد. تزریق اندوتوکسین همیشه موجب افزایش تعداد ضربان قلب می‌شود که نشان‌دهنده فعالیت سیستم

عصبی سمپاتیکی است که عمدتاً ناشی از فعال شدن بارورفلکس (baroreflex) متعاقب کاهش فشار خون است. با وجود این‌که رفلکس موجب آزاد شدن اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین می‌شود که آنها نیز تضعیف میوکارد ناشی از اندوتوکسین را در شرایط *in vivo* برطرف می‌کنند، تنها در سه مطالعه افزایش قابلیت انقباض قلب در حین اندوتوکسمی حاد نشان داده شده است. همچنین معتقدند میزان سفتی بطن چپ در اندوتوکسمی حاد افزایش می‌یابد (Constable, 1999).

مکانیسم افزایش cTnI در عفونت خونی و ارزش تشخیصی آن ناشناخته است. سیتوکین‌ها و اندوتوکسین‌های مشتق از باکتری‌های گرم منفی ممکن است منجر به تضعیف میوکارد و اتساع بطنی گردد. در برخی موارد افزایش cTnI نشان‌دهنده میوکاردیت باکتریایی یا آسیب ایسکمی ناشی از افزایش مصرف اکسیژن، کاهش فشار خون و کاهش اکسیژن‌رسانی به عضله قلب است.مشخص شده است متعاقب دوره کوتاهی از ایسکمی میوکارد، cTnI از پروتئین اصلی (۲۶ کیلودالتون) به اجزاء کوچکتر شکسته می‌شود. وجود ایسکمی آستانه اندازه پروتئین را که از میوکارد متعاقب آسیب قابل برگشت آزاد می‌شود، کم می‌کند. آنتی‌بادی‌هایی که در روش‌های تجاری خاصی برای تروپونین استفاده شده‌اند، اجزاء با وزن مولکولی پایین را نیز شناسایی نموده‌اند (Ammann *et al*., 2001). افزایش میزان cTnI سرم در گاوهای مبتلا به بیماری‌های غیرقلبی شاید حاکی از تاثیر غیرمستقیم ایسکمی روی قلب است که به واسطه تغییرات متابولیک، تاکیکاردی و افزایش تون سمپاتیکی، باعث آزاد شدن cTnI می‌شود (Varga *et al*., 2013).

به غیر از ایسکمی، چندین عامل ممکن است در آسیب وارده به سلول‌های میوکارد در حین شوک سپتیک نقش داشته باشند. تاثیر مستقیم و احتمالی اندوتوکسین‌ها، سیتوکین‌ها یا رادیکال‌های آزاد اکسیژن تولید شده توسط نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال در روندهای عفونی، روی سلول‌های عضله قلبی از این جمله‌اند (Mehtaa *et al*., 2004). آزاد شدن آنزیم‌های میوکارد در مقادیر نسبتا کم، علی‌رغم تضعیف شدید میوکارد، حاکی از وجود مکانیسم‌های دیگر دخیل در افزایش مقدار cTnI است. عامل نکروز تومور آلفا (TNF-α) و اینترلوکین-۱ به عنوان تضعیف کننده میوکارد شناخته شده‌اند (Ammann *et al*., 2001). نشان داده شده است TNF-α باعث افزایش نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال به ماکرومولکول‌ها و مواد با وزن مولکولی پایین در سطح غشای سلولی میوکارد می‌شود و بنابراین منجر به نشت cTnI می‌شود (Mehtaa *et al*., 2004). در یک مطالعه اخیر نشان داده شد که TNF-α موجب افزایش نفوذپذیری دیواره اندوتلیال به مولکول‌های بزرگ و ذرات محلول با وزن مولکولی پایین می‌شود. این احتمال وجود دارد نفوذپذیری سلول‌های میوکارد نیز دچار اختلال می‌شود، لذا منجر به نشت و آزاد شدن cTnI می‌شود. این فرضیه به صورت تجربی با نشان دادن تشکیل قابل برگشت حباب‌های غشایی در سلول‌های عضله قلبی موش صحرایی در طی دوره‌های محدود هیپوکسی ثابت شده است که متعاقب آن آزاد شدن آنزیم‌های میوکارد را به دنبال داشته است. آسیب ناشی از ایسکمی و بازخونرسانی نیز ممکن است دخیل باشد (Bessiere *et al*., 2013)، که باعث افزایش فشار پرشدن قلبی و

افزایش استرس دیواره‌ای می‌گردد که شاید در آسیب سلول‌های عضلانی در شوک سپتیک نقش داشته باشد (Ammann *et al*., 2001).

مشخص نشده است که cTnI بالا در شوک سپتیک، نشانگر آسیب قابل برگشت یا غیرقابل برگشت میوکارد است. در کالبدگشایی بیماران cTnI مثبت، شواهدی از نکروز غیرقابل برگشت سلول‌های عضلانی دیده نشده است و معتقدند که cTnI متعاقب آسیب قابل برگشت آزاد می‌شود (Ammann *et al*., 2001).

اختلال در عملکرد سیستولی بطن چپ یکی از عوارض شناخته شده شوک سپتیک محسوب می‌شود. تضعیف میوکارد در خلال روزهای اول شوک سپتیک با اتساع بطن چپ و کاهش نیروی خروجی بطن چپ مشخص می‌شود. این اختلال عملکردی میوکارد با ایسکمی سراسری، عامل تضعیف کننده میوکارد و افزایش کاتکول آمین‌ها و واسطه‌های آماسی قابل توجیه است. با این وجود، پاتوژنز دقیق تضعیف میوکارد در شوک سپتیک به خوبی معلوم نشده است (Mehtaa *et al*., 2004).

به هر حال افزایش شاخص‌های سرمی آسیب قلبی در گاوهای مبتلا به متریت سپتیک موید بروز درجاتی از آسیب عضله قلب است که می‌تواند نتیجه درمان را تحت تاثیر قرار دهد. هر چند به نظر می‌رسد این آسیب موقتی و قابل برگشت باشد.

منابع

- Adams, J.E., Schechtman, K.B., Landt, Y., Ladenson, J.H. and Jaffe, A.S. (1994). Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. Clinical Chemistry, 40(7): 1291-1295.
- Adin, D.B., Oyama, M.A., Sleeper, M.M. and Milner, R.J. (2005). Comparition of canine cardiac troponin I concentrations as determined by 3 analyzers. Journal of Veterinary Internal Medicine, 20(5): 1136-1142.
- Ammann, P., Fehr, T., Minder, E.I., Gunter, C. and Bertel, O. (2001). Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. Intensive Care Medicine, 27(6): 965-969.
- Baumwart, R.D., Orvalho, J. and Meurs, K.M. (2007). Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. American Journal of Veterinary Research, 68(5): 524-528.
- Bessiere, F., Khenifer, S., Dubourg, J., Durieu, I. and Lega, J.C. (2013). Prognostic value of troponins in sepsis- a meta-analysis. Intensive Care Medicine, 39(7): 1181-1189.
- Bruun, J., Ersboll, A.K. and Albana, L. (2002). Risk factors for metritis in Danish dairy cows. Preventive Veterinary Medicine, 54(2): 179-190.
- Connolly, D.J., Cannata, J., Boswood, A., Archer, J., Groves, E.A. and Neiger, R. (2003). Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of Feline Medicine and Surgery, 5(4): 209-216.
- Constable, P.D.(1999). Acute endotoxemia increases left ventricular contractility and diastolic stiffness in calves. Shock, 12(5): 391-401.

- Cornelisse, C.J., Schott, H.C., Olivier, N.B., Mullaney, T.P., Koller, A., Wilson, D.V. andDerksen, F.J. (2000). Concentration of cardiac troponin I in a horse with a ruptured aortic regurgitation jet lesion and ventricular tachycardia. JAVMA, 217(2): 231- 236.
- Coudrey, L. (1998). The Troponins. Archive International Medicine, 158(8): 1173-1180.
- Diana, A., Guglielmini, C., Candini, D., Pietra, M. and Cipone, M. (2007). Cardiac arrhythmias associated with piroplasmosis in the horse: A case report. The Veterinary Journal, 174: 193-195.
- Divers, T.J. and Peek, S. (2008). Rebhun's Diseases of Dairy Cattle. 2nd ed., Elsevier Inc., pp:404-408.
- Elkins, R.C., McCurdy, J.R., Brown, P.P. and Greenfield, L.J. (1973). Effects of coronary perfusion pressure on myocardial performance during endotoxic shock. Surgery, gynecology & obstetrics, 137(6): 991-996.
- Fartashvand, M., Nadalian, M.G., Sakha, M. and Safi, S. (2013). Elevated serum cardiac troponin I in cattle with theileriosis. Journal of Veterinary Internal Medicine, 27(1):194-199.
- Gunes, V., Atalan, G., Citil, M. and Erdogan, H.M. (2008). Use of cardiac troponin kits for the qualitative determination of myocardial cell damage due to traumatic reticuloperitonitis in cattle. Veterinary Record, 162(16): 514-517.
- Gunes, V., Erdogan, H.M.,Citil, M. and Ozcan, K. (2005). Assay of cardiac troponins in the diagnosis of myocardial degeneration due to foot-and-mouth disease in a calf. Veterinary Record, 156 (22): 714-715.
- Hagman, H., Lagerstedt, A.S., Fransson, B.F., Bergström, B. and Häggström, J. (2007). Cardiac troponin I levels in canine pyometra. Acta Veterinaria Scandinavica, 49(1): 6.
- Herndon, W.E., Kittleson, M.D., Sanderson, K., Drobatz, K.J., Clifford, C.A., Gelzer, A., *et al*. (2002). Cardiac Troponin I in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. Journal of Veterinary Internal Medicine, 16(5): 558-564.
- Jesty, S.A., Sweeney, P.W., Dolente, B.A. and Reef, V.B. (2005). Idiopathic pericarditis and cardiac tamponade in two cows. JAVMA, 226(9): 1555-1558.
- Lobetti, R., Dvir, E. and Pearson, J. (2002). Cardiac Troponins in Canine Babesiosis. Journal of Veterinary Internal Medicine, 16(1): 63-68.
- Mehtaa, N.J., Khana, I.A., Gupta, V., Jani, K., Gowda, R.M. and Smith, P.R. (2004). Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. International Journal of Cardiology, 95(1): 13-17.
- Mellanby, R.J., Henry, J.P., Cash, R., Ricketts, S.W., Bexiga, R. and Mellor D.J. (2007). Serum cardiac troponin I concentrations in cattle with pericarditis. Veterinary Record, 161(13): 454-455.
- Noakes, D.E., Parkinson, T.J. and England, G.C.W.(2009). Arthurs Veterinary reproduction and obstetrics. 9th ed., Oxford:Elsevier Publishing, pp:399-404.
- O'Brien P.J., Landt Y. and Ladenson J.H. (1997). Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. Clinical Chemistry,43(12): 2333-2338.
- Ohtsuki, I. and Morimoto, S. (2008). Troponin: regulatory function and disorders. Biochemical and Biophysical Research Communications, 369(1): 62-73.
- Peek, S.F., Apple, F.S., Murakami, M.A., Crump, P.M. and Semrad, S.D. (2008). Cardiac isoenzymes in healthy Holstein calves and calves with experimentally induced endotoxemia. The Canadian Journal of Veterinary Research, 72(4): 356-361.
- Pelander, L., Hagman, R. and Häggström, J. (2008). Concentrations of cardiac Troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra. Acta Veterinaria Scandinavica, 50(1): 35.
- Radostitis, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W. and Constable, P.D. (2007). Veterinary Medicine, a text book of the disease of cattle, sheep, pigs and horses. 10th ed., Oxford: Elsevier Publishing, pp: 1526-1532.
- Schober, K.E., Cornand, C., Kirbach, B., Aupperle, H. and Oechtering, G. (2002). Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. JAVMA, 221(3): 381-389.

- Sharma, S., Jackson, P.G. and Makan, J. (2004). Cardiac troponins. Journal of Clinical Pathology, 57(10): 1025-1026.
- Tunca, R., Sozmen, M., Erdogan, H., Citil, M., Uzlu, E., Ozen, H., *et al*. (2008). Determination of cardiac troponin I in the blood and heart of calves with foot-and-mouth disease. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 20(5): 598-605.
- Varga, A., Angelos, J.A., Graham, T.W. and Chigerwe, M. (2013). Preliminary Investigation of Cardiac Troponin I Concentration in Cows with Common Production Diseases. Journal of Veterinary Internal Medicine, 27(6): 1613-1621.
- Varga, A., Schober, K.E., Walker, W.L., Lakritz, J. and Michael D. (2009). Validation of a Commercially Available Immunoassay for the Measurement of Bovine Cardiac Troponin I. Journal of Veterinary Internal Medicine, 23(2): 359-365.

Evaluation of cardiac troponin I alterations in dairy cattle with septicmetritis

Fartashvand, M.[1*], Derangian, A.[2], Kaveh, A.A.[1]

1- Assistant Professor, Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
2- Student of Veterinary Medicine, Scientific Association, College of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
[*]Corresponding author email: fartashvand@iaut.ac.ir
(Received: 2013/12/3 Accepted: 2014/3/3)

Abstract

Metritis is an important disease in dairy cattle which causes economical loses including decrease in milk yield, increase calving interval, treatment costs and death of ill cases. Septic metritis usually occurs within 2-10 days after parturition, and characterized clinically with sever toxemia associated with purulent odorous uterine discharge with or without retained placenta. In this study, serum levels of cTnI were measured in 50 female Holstein cattle with septic metritis and compared with normal cows. cTnI of serum in disease and control groups were 0.017 ± 0.008 and 0.005 ± 0.000 ng/dl, respectively. Heart rate, respiratory rate and rectal temperature in disease cases were significantly higher than normal cattle. There was significant correlation with cTnI and heart rate and rectal temperature. Endotoxemia is one of possible reasons of elevation of serum cTnI. Cytokines and endotoxins originated from gram negative bacteria that cause myocardium depression and ventricular dilatation. Furthermore impairment of left ventricle function is a significant effect of septic shock.

Key words: Post-parturient metritis, Septic metritis, Cardiac troponin I