



ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NÔNG LÂM

TS. PHẠM ĐỨC CHƯƠNG (Chủ biên)
TS. TRẦN TỐ, PGS.TS. NGUYỄN QUANG TUYÊN, TS. NGUYỄN VĂN SỬ

ĐỘC CHẤT HỌC THÚ Y



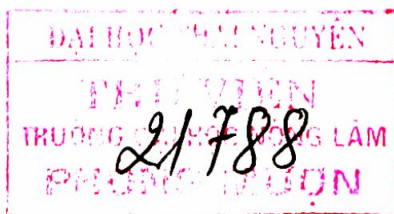
NHÀ XUẤT BẢN NÔNG NGHIỆP

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NÔNG LÂM

TS. PHẠM ĐỨC CHƯƠNG (Chủ biên)
TS. TRẦN TỐ, PGS.TS. NGUYỄN QUANG TUYẾN, TS. NGUYỄN VĂN SỬU

ĐỘC CHẤT HỌC THÚ Y

(Tài liệu sử dụng cho học viên cao học và sinh viên đại học ngành thú y)



NHÀ XUẤT BẢN NÔNG NGHIỆP
Hà Nội - 2008

LỜI NÓI ĐẦU

Giáo trình độc chất học thú y do tập thể tác giả biên soạn nhằm hệ thống hóa nội dung về các độc chất trong chuyên ngành thú y. Nội dung được biên soạn theo 2 phần cơ bản.

Phần 1. Độc chất học Đại cương gồm chương 1

Phần 2. Độc chất học chuyên khoa gồm 9 chương (từ chương 2 đến chương 10)

Trong quá trình biên soạn, chúng tôi đã cố gắng sắp xếp một cách hệ thống các độc chất theo nguồn gốc và độc tính của chúng đối với cơ thể động vật, bên cạnh đó đề cập sâu tới cơ chế tác dụng và động độc học của các độc chất diễn ra trong cơ thể, trên cơ sở đó giúp cho các học viên hiểu biết sâu hơn về cách phòng ngừa và xử trí các trường hợp ngộ độc ở động vật.

Trong quá trình biên soạn, mặc dù chúng tôi đã rất cố gắng song không tránh khỏi những thiếu sót nhất định. Tập thể tác giả rất mong được sự tham gia góp ý của quý độc giả để khi tái bản giáo trình được hoàn thiện hơn

Xin chân thành cảm ơn!

Tập thể tác giả

Phần 1

ĐỘC CHẤT HỌC ĐẠI CƯƠNG

Chương 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ CHẤT ĐỘC

1. KHÁI NIỆM VỀ ĐỘC CHẤT HỌC

Mọi chất đều có tác dụng độc, không có chất nào là hoàn toàn không độc. Độc chất học là một khoa học nghiên cứu về các chất độc và ảnh hưởng của chúng đến các chức năng sinh lý bình thường của cơ thể, bao gồm nguồn các chất độc, tính chất lý hoá, độc tính, liều gây chết trung bình (LD50), LD100, liều gây chết tối thiểu (minimum lethal dose MLD), nồng độ gây chết trung bình (LC50) thường được sử dụng để xác định mức độ độc của các chất trong không khí và nước, các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng độc, động học của độc chất, cơ chế tác dụng của chất độc, triệu chứng lâm sàng, số liệu mô khám tử thi, bệnh lý tổ chức, chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt, nguyên tắc điều trị. Độc chất học cũng nghiên cứu tác dụng đặc biệt của một số chất độc như các chất gây quái thai, các chất gây khối u, các chất ức chế miễn dịch, sự biến đổi bất thường trong di truyền, tương tác giữa các chất độc. Như vậy cũng giống như dược lý, độc chất học rất phức tạp. Chất độc là bất kỳ những chất nào gây ra những tác dụng có hại đối với tổ chức sống. Các chất thức ăn bổ sung hoặc thuốc trừ sâu khi sử dụng hợp lý không gây những tác dụng có hại đối với tổ chức. Như vậy người ta dùng khái niệm ngộ độc khi tác dụng gây độc làm cho con vật ốm hoặc chết. Độc tố (*toxin*) được các sinh vật sản sinh và không được xác định rõ về mặt hóa học, các độc tố do thực vật sản sinh được gọi là *phytotoxin*, độc tố do vi khuẩn sản sinh được gọi là *bacterial toxin* và nội độc tố được gọi là *endotoxin* được sản sinh trong các tế bào vi khuẩn. Độc tố được sản sinh từ một số loại nấm được gọi là *mycotoxin*. Độc tố từ các động vật thấp hơn được gọi là *zootoxin* và có thể đặt tên có tiền tố phía trước như *Bufotoxin* là độc tố lấy từ cóc (*bufo*). Nếu *zootoxin* được truyền do đốt hoặc cắn được gọi là nọc (*venom*). Sau khi *toxin* đã được hoàn toàn xác định cả về cấu trúc hóa học người ta đặt tên nó theo cấu trúc hóa học như alkaloid, glycoside, polypeptide, amine và các chất khác tìm thấy trong các vi sinh vật sống. Tác dụng sinh lý của các chất độc rất khác nhau, các chất độc như độc tố botulinum chỉ cần một lượng nhỏ tính theo microgram (μg) có mặt trong cơ thể cũng đủ giết chết động vật. Một số tác giả cố gắng phân loại chất độc thành các chất rất độc, các chất có độc tính cao, các chất có độc tính trung bình, các chất có độc tính nhẹ và các chất gần như không độc. Tuy nhiên khái niệm này không chính xác vì nó không phù hợp với lượng chất độc gia súc thu nhận trong thực tế và các giá trị này cũng không phản ánh được khoảng thời gian tiếp xúc với độc tố hoặc là vô số các yếu tố làm thay

đôi đáp ứng của cơ thể. Nói một cách khác một chất có tác dụng độc nhẹ trong một số điều kiện có thể trở thành vô cùng độc, dưới điều kiện khác lại tương đối không độc. Độc tính của thuốc có thể tương quan với LD50. Các chất độc không phải có độc tính như nhau khi điều kiện thay đổi. Chắc chắn có một số chất hoá học gây nguy hiểm hơn các chất khác nhiều. Ngộ độc có thể cấp tính hoặc mãn tính. Ngộ độc cấp tính do thu nhận một lượng lớn chất độc trong khoảng một số phút, một số giờ hoặc một số ngày. Ngộ độc thường nặng, tử vong có thể xảy ra nhanh. Ngộ độc mãn tính xảy ra khi ăn phải một lượng nhỏ chất độc hoặc hấp thu chất độc vào cơ thể trong một số ngày, một số tuần một số tháng hoặc một số năm, khởi đầu ngộ độc từ từ, thường xuất hiện các triệu chứng đầu tiên là giảm ăn, sút cân. Triệu chứng lâm sàng tiến triển từ từ, có thể không xảy ra tử vong. Thường trong thú y gặp ngộ độc cấp tính nhiều hơn, điều trị cần nhanh và chắc chắn. Sự có mặt của một chất hoá học trong thức ăn hoặc trong cơ thể không có nghĩa là gia súc đã ngộ độc. Sự có mặt của một chất hoá học ở các khu vực nhốt gia súc cũng không có nghĩa là gia súc đã ngộ độc, cán bộ thú y cần xác định gia súc có tiếp xúc hoặc ăn nó hay không.

2. ĐỘNG HỌC CỦA ĐỘC CHẤT

Động học của độc chất đề cập đến cơ chế độc chất hấp thu và phân phối trong cơ thể (kể cả khi đóng vai trò là chất mang như gắn với protein huyết tương hoặc hồng cầu). Động học của độc chất cũng đề cập đến môi tương tác của chất độc với các chất đích. Thuật ngữ receptor cần sử dụng thận trọng trong độc chất học vì nhiều chất độc không có cơ chế tự giải độc có thể đẩy được chất độc ra khỏi vị trí hoạt động và ở nhiều chất độc người ta cũng hiểu hầu như rất ít về các chất đích của chúng. Người ta cũng không hiểu hết các rối loạn sinh hoá học nào có thể làm cho con vật tử vong. Động học của độc chất cũng tính cả môi tương tác giữa chất độc và các chất của tế bào hoặc dưới mức tế bào (có nghĩa là các màng và các enzyme) và sự tồn tại kéo dài của các chất độc có hoạt tính trong tuần hoàn máu (không gắn vào protein huyết tương), sự chuyển chất độc vào và rời khỏi các vị trí gắn của cơ thể như chất béo, xương, cách thải trừ và tốc độ thải trừ của chất độc ra khỏi cơ thể.

2.1. Hấp thu

Hấp thu là quá trình vận chuyển một chất từ vị trí sử dụng đến hệ tuần hoàn, máu.

Có 2 cơ chế:

* Cơ chế hấp thu nhờ khuếch tán thụ động: phụ thuộc vào các yếu tố:

- Khả năng thấm qua màng tế bào của chất độc
- Màng tế bào có cấu trúc ngăn cản không cho hầu hết các cấu trúc có kích thước lớn đi qua.
- Màng tế bào chứa lớp lipid kép với nhiều khe và các protein nằm bên ngoài và xuyên qua màng.

Đặc điểm sự hấp thu nhờ khuếch tán thụ động:

- Là phương thức xâm nhập của nhiều dược phẩm và chất độc
- Không cần năng lượng
- Không có trạng thái bão hòa
- Các chất hòa tan trong lipid có tốc độ xâm nhập nhanh.
- Các chất không bị ion hóa, không phân cực trong dịch cơ thể cũng có khả năng xâm nhập nhanh. Tỷ lệ tương đối giữa phần bị ion hóa và không bị ion hóa của chất độc phụ thuộc vào pH của dịch thể và pKa của chất độc.

* Cơ chế hấp thu nhờ vận chuyển chủ động

- Yêu cầu năng lượng (đòi hỏi phải có ATP - adenosine triphosphate) để vận chuyển các chất ngược với gradient nồng độ hay màng điện hóa.
- Cần các protein vận chuyển (protein mang)
- Có trạng thái bão hòa
- Vận chuyển có chọn lọc

Do đa số chất độc được chuyển qua đường miệng nên hấp thu qua đường ruột có vai trò quan trọng nhất mặc dù hấp thu ở các con đường khác cũng thích hợp với một số chất độc nhất định

2.1.1 Hấp thu ở ruột

Từ dạ dày và ruột, chất độc phải qua được nhiều hệ thống cấu tạo của cơ thể trước khi có mặt trong hệ tuần hoàn. Khuếch tán thụ động là cơ chế đầu tiên của quá trình xâm nhập qua biểu mô thành dạ dày-ruột. Các chất không phân cực hòa tan trong lipid dễ xâm nhập qua đường này. Một vài chất (như sắt, thallium, cholecalciferol, chì) cũng được hấp thu nhờ hệ thống vận chuyển của chính đường tiêu hóa.

Hấp thu ở ruột chịu ảnh hưởng lớn của pH ở ruột, pKa và khả năng tan trong lipid của chất hấp thu. Các yếu tố khác như sự có mặt của thức ăn, thời gian không có thức ăn ở dạ dày, thời gian vận chuyển thức ăn ở ruột và hệ vi sinh vật đường ruột cũng có thể có vai trò quan trọng trong việc hạn chế sự hấp thu của các chất chưa được biến đổi. Sự hấp thu các chất hoá học cần phải chuyển qua màng lipid nhờ sự khuếch tán thụ động qua màng tế bào, lọc qua các lỗ màng và vận chuyển nhờ carrier (chất vận chuyển)

Tốc độ khuếch tán qua màng tế bào tỷ lệ với sự chênh lệch nồng độ, diện tích bề mặt của màng và hệ số thấm của chất được hấp thu. Hệ số thấm phụ thuộc vào sự khuếch tán của phân tử đó qua màng tế bào, hệ số phân chia của màng ở môi trường lỏng và độ dày của màng. Nhiều chất dinh dưỡng ở môi trường (Thường là những chất có tính bazơ yếu) được hấp thu ở ruột non do ruột non có diện tích bề mặt lớn. Đối với acid và bazơ yếu hệ số phân chia màng môi trường lỏng thay đổi theo pH của môi trường đó. Đối với chất như vậy sự khuếch tán và hệ số phân chia của loại phân tử ion

hoá có thể xem là không đáng kể so với loại không ion hoá. Do các phân tử không ion hoá dễ dàng khuếch tán qua màng nên hấp thu nhanh hơn trong các điều kiện mà sự ion hoá bị ức chế có nghĩa là pH thấp đối với acid và cao đối với bazơ. Khi hai bộ phận được ngăn cách bởi màng lipid có giá trị pH khác nhau, ở điều kiện cân bằng nồng độ tổng số khác nhau trong mỗi bộ phận. Mức độ ion hoá của một acid yếu có thể phụ thuộc vào pH của môi trường và pKa của nó theo phương trình Henderson- Hassebalch

$$pH = pKa + \lg \frac{(\text{liên hợp bazơ})}{(\text{liên hợp acid})}$$

Ở điều kiện cân bằng, nồng độ của dạng không ion hoá ở mỗi phía là như nhau, nồng độ của dạng ion hoá được biểu thị bằng phương trình Henderson- Hassebalch. Qua đó cho thấy các acid yếu hấp thu mạnh và nhanh ở điều kiện pH thấp của dạ dày, trong khi các bazơ yếu hấp thu chủ yếu ở ruột. Nói chung sự hấp thu ở dạ dày rất ít ngay cả các acid đơn giản, có thể là do diện tích bề mặt của niêm mạc dạ dày không lớn. Các acid và bazơ mạnh hấp thu không hoàn toàn ở ruột do chúng bị ion hoá ở tất cả các giá trị pH của ruột. Sự hấp thu của các chất hoá học bằng cách lọc qua lỗ màng có đường kính khoảng 4Å có thể áp dụng cho các phân tử nhỏ tan trong nước có trọng lượng phân tử dưới 200 Dalton. Sự vận chuyển nước qua màng có thể có tác dụng là động lực vận chuyển và mang theo các phân tử nhỏ. Khi các chất có liều cao tan trong nước, liều cao ở thể tích lớn các dung dịch ưu trương có thể làm tăng sự hấp thu. Điều này ngược lại với sự hấp thu nhờ chất vận chuyển (carrier) vì trong trường hợp liều cao, carrier có thể bị bão hoà và mức độ hấp thu giảm. Thức ăn cũng có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu nhờ chất vận chuyển, do cạnh tranh trên chất vận chuyển (carrier). Các chất lạ hấp thu theo con đường vận chuyển tích cực thường hiếm gặp, chỉ gặp trong một số trường hợp chất hoá học đó giống như chất dinh dưỡng (thí dụ levodopa). Một số yếu tố có thể hạn chế lượng một chất hoá học đi vào tuần hoàn máu.

- Sự khác nhau về pH có thể ảnh hưởng đến tính bền của một chất. Thí dụ sự khác nhau về pH dạ dày giữa các loài (pH ở dạ dày chuột cống là 3,8- 5,0, pH ở dạ dày thỏ là 1,9).

- Các enzyme thuỷ phân: Ruột có các protease và lipase không đặc hiệu, có thể ảnh hưởng đến chất hấp thu.

- Hệ vi sinh vật đường ruột:

Hệ vi sinh vật đường ruột có thể thực hiện nhiều phản ứng chuyển hoá giáng hoá các chất lạ làm giảm lượng hấp thu hoặc dẫn đến hình thành các sản phẩm chuyển hoá có độc tính.

Sự chuyển hoá của vách ruột: Vách ruột có khả năng làm bất hoạt một số chất, do chuyển hoá trước khi đến tĩnh mạch cửa (tác dụng đến lần thứ nhất qua gan).

Chuyển hoá của gan: Gan loại bỏ một cách có hiệu quả một số chất thông qua tĩnh mạch cửa

Sự có mặt của thức ăn trong ruột có thể ảnh hưởng đến hấp thu, pH của dạ dày hoặc nhu động ruột cũng ảnh hưởng đến hấp thu.

2.1.2. Hấp thu ở xoang mũi

Xoang mũi mặc dù có diện tích bề mặt tương đối nhỏ nhưng niêm mạc có khả năng thấm cao vì vậy thậm chí các hợp chất khó hấp thu qua đường ruột như các muối monium bậc 4, clofilium tosylate ($C_{21}H_{37}Cl - N. C_7H_7O_3S$) có thể hấp thu qua con đường này và đạt được nồng độ trong máu xấp xỉ với nồng độ sử dụng qua đường tĩnh mạch. Mặt khác do bản chất của khu vực này và do các chất hoá học vào khu vực này có thể theo tĩnh mạch trực tiếp vào tuần hoàn máu, sự hấp thu các chất chuyển hoá mạnh ở gan (thí dụ propanolon) và ruột (thí dụ protein) có thể hấp thu tốt qua con đường này.

2.1.3. Hấp thu ở phổi

Phổi là một hàng rào chắn yếu đối với các chất hoá học đi vào hệ tuần hoàn. Màng phổi có diện tích bề mặt rộng và mỏng, có khả năng chuyển hoá đối với các chất lạ. Phổi được cung cấp nhiều máu. Khuếch tán thụ động là cơ chế khởi đầu của đường xâm nhập này. Chất độc (thường là các khí độc: CO , H_2S , NO_2 , $CO_2 \dots$) xâm nhập tại các nhánh phế quản nhỏ và các phế nang. Các phế nang có diện tích tiếp xúc lớn với không khí đồng thời tiếp xúc trực tiếp với thành của các mao mạch, ít cấu trúc phòng vệ nên khí độc dễ xâm nhập vào hệ tuần hoàn. Tế bào biểu mô có khả năng thấm hạn chế, chỉ có thể hấp thu chậm các chất tan mạnh trong nước mặc dù tỷ lệ hấp thu cao hơn ở đường tiêu hoá. Phổi là nơi chủ yếu làm bất hoạt các hormone cục bộ trong hệ tuần hoàn như các peptide và prostaglandin. Tuy nhiên không thể thử nghiệm các chất tương tự như vậy qua con đường này do khó phân tích số lượng và xác định mức độ hấp thu. Các chất đặc biệt bị các lông rung giữ lại và chuyển trả lại hấp thu qua ruột. Các chất khí chỉ được hấp thu một phần và phần còn lại được thải trừ qua luồng không khí thở ra, tốc độ và mức độ thải trừ tỷ lệ nghịch với khả năng hoà tan của chất khí trong máu.

2.1.4. Hấp thu qua da

Là con đường xâm nhập phổ biến ở động vật. Da cũng là một cấu trúc phòng vệ cho cơ thể nhờ lớp tế bào biểu bì với vô số tế bào và ít mạch quản chi phổi. Khả năng bảo vệ của da sẽ giảm nếu da bị trầy xước, tổn thương, viêm hay tiếp xúc với các dung môi hữu cơ (dung môi hữu cơ là chất mang cho một số thuốc trừ sâu). Chất độc có thể xâm nhập nhanh hơn qua các lỗ chân lông. Khuếch tán bị động là cơ chế ban đầu của quá trình xâm nhiễm qua da. Mức độ hấp thu qua da phụ thuộc chủ yếu vào khả năng tan trong lipid của chất đó bởi vì lớp sừng của da đóng vai trò là màng chắn có hiệu quả. Con đường này quan trọng đối với cả việc sử dụng các thuốc điều trị có khả năng tan mạnh trong lipid, chuyển hoá mạnh khi qua gan lần thứ nhất (như các nitrate hữu cơ dùng ở viêm họng) và tiếp xúc của công nhân với môi trường khi sử dụng khí dung. Nghiên cứu ở người và động vật cho thấy rằng bước hạn chế tốc độ hấp thu là sự thấm đầu tiên qua lớp sừng có thể dẫn đến thay đổi động học tiếp theo.

2.2. Sự phân phối

Các chất được hấp thu chủ yếu qua tuần hoàn máu, mặc dù hệ bạch huyết có thể quan trọng đối với sự phân phối ban đầu một số chất tan trong lipid sử dụng cho uống. Mức độ hấp thu của các tổ chức đối với các chất có thể bị hạn chế bởi tốc độ khuếch tán hoặc tốc độ lọc.

- Tốc độ khuếch tán

Nếu sự khuếch tán của chất hoá học qua màng tế bào chậm, tốc độ di chuyển của chất hoá học đó vào trong các tổ chức bị hạn chế bởi tính chất này của phân tử đó.

- Tốc độ lọc

Nếu sự khuếch tán của một chất hoá học qua màng tế bào nhanh, tốc độ xâm nhập của chất đó bị giới hạn bởi tốc độ lọc.

Nói chung, ở hệ thống lọc chậm như các tổ chức mỡ, tốc độ khuếch tán của các chất hoà tan trong nước rất hạn chế, trong khi tốc độ lọc của các chất hoà tan trong lipid lại hạn chế. Mức độ rời khỏi máu và đi vào tổ chức của một chất phụ thuộc vào ái lực tương đối của chúng đối với từng hệ thống. Các chất gắn mạnh vào protein huyết tương nhưng không gắn mạnh vào các tổ chức thường có nồng độ tương đối cao trong máu, trong khi các chất có ái lực mạnh với các thành phần của tổ chức như protein hoặc chất béo có nồng độ thấp trong máu. Tuy nhiên khái niệm này chỉ là tương đối, thí dụ thuốc nhuộm Evans blue có ái lực mạnh đối với protein huyết tương và phân phối rất hạn chế trong máu, trong khi propanol, chất ức chế β cũng là chất gắn mạnh vào protein huyết tương (95%), gắn mạnh hơn ở tổ chức và còn lại ít ở trong máu.

Các chất có thể phân phối ở một mức độ nào đó đối với một số tổ chức có chọn lọc. Như vậy một chất có thể hoà tan trong toàn bộ dịch lỏng của cơ thể nhưng có thể phân phối khác nhau ở các tổ chức trong cơ thể.

Rất nhiều các chất lạ gắn vào protein huyết tương theo cách có thể phân ly, thường quan trọng nhất là gắn vào albumin. Tuy nhiên acid glyco protein có thể có vai trò quan trọng đối với một số bazơ hữu cơ. Các hợp chất lạ gắn theo kiểu có thể bão hoà và phân ly còn các chất ở trạng thái kết hợp với protein huyết tương ở dạng dự trữ và không có tác dụng dược lý hoặc tác dụng độc. Gắn mạnh vào protein huyết tương làm giảm nồng độ các chất hoá học tự do trong máu. Có thể làm tăng sự chênh lệch nồng độ và như vậy làm tăng tốc độ khuếch tán từ ruột hoặc ống thận vào máu.

2.3. Chuyển hoá

Chuyển hoá hoặc nói chính xác hơn, làm tăng hoạt tính hoặc làm mất hoạt tính của chất độc có sự tham gia của cơ quan chuyển hoá và các enzyme chuyển hoá.

Hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450 có vai trò trung tâm trong chuyển hoá các chất lạ. Hệ thống enzyme này có nhiều tên. Các tên thường gặp là:

- Oxidase có chức năng hỗn hợp

- Hệ thống cytochrome P- 450

- Hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrome P- 450

Hệ thống này là monooxygenase vì đưa một nguyên tử oxygen vào trong cơ chất. Hệ thống cytochrome P-450 được Klingenberg và Garfinkel mô tả đầu tiên năm 1948 ở microsome phân lập từ trong dịch gan đồng nhất của chuột cống và của lợn. Tên cytochrom P-450 bắt nguồn từ một sắc tố khi khử và xử lý bằng carbon monoxide dưới quang phổ kế tạo thành một dải băng 450 nm. Omura và Sato (1964) đã mô tả cytochrome P-450 là hemocytocrome typ b ở trong microsome của gan và được tạo thành từ lưới nội mô.

Trước khi phát hiện ra cytochrome P-450 Julius, Axcelrod và cộng sự ở phòng thí nghiệm hoá dược thuộc viện tim (Mỹ) đã nhận thấy rằng sự chuyển hoá oxy hoá của amphetamine (1-phenylpropan-2-amine) cần đồng yếu tố NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase) và sự có mặt của oxygen. Rõ ràng là mặc dù cytochrome P-450 đóng một vai trò quan trọng trong hoạt động của monooxygenase, nó không hoạt động một mình. Năm 1950 Horecker đã phân lập được flavoprotein ở gan nhưng chưa xác định được chức năng của nó, sau đó được gọi là NADPH- cytochrome c reductase. Tuy nhiên không có cytochrome c trong lưới nội mô. Tên hiện nay được sử dụng là NADPH- cytochrome-P-450 reductase. Như vậy thành phần chủ yếu của hệ thống monooxygenase là cytochrome P-450 và cytochrome-P-450 reductase. Các thành phần khác cũng tham gia vào chuyển hoá các chất lạ sinh học đặc hiệu. Cytochrome b₅ được cho là tham gia vào hoạt động của monooxygenase thông qua sự vận chuyển điện tử. Cytochrome b₅ có thể gây ảnh hưởng đối với sự chuyển hoá các chất lạ sinh học do cytochrome-P-450 điều hành bằng cách chuyển các điện tử đến P-450 hoặc chuyển các điện tử khỏi P-450.

- Sự đặc hiệu cơ chất

Hoạt động xúc tác của hệ thống monooxygenase đòi hỏi hai protein: cytochrome P-450 và cytochrome-P-450 reductase. Hệ thống này có khả năng tiến hành nhiều phản ứng khác nhau với số lượng cơ chất rất lớn. Khả năng này không chỉ dựa vào các isozyme khác nhau của cytochrome P-450 mà còn dựa vào cơ chế phản ứng cơ bản của cytochrome P-450 và tính không đặc hiệu đối với cơ chất của enzyme này. Tính không đặc hiệu đối với cơ chất của monooxygenase làm cho các sinh vật có khả năng chuyển hoá các chất lạ sinh học một cách linh hoạt, nhưng con số quay vòng và hiệu suất của hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450 được cho là thấp và kém hiệu quả hơn nhiều enzyme khác, có lẽ do thiếu khả năng gắn vào cơ chất, hoạt hoá oxygen. Mặc dù vậy khả năng chuyển hoá yếu được bù lại nhiều hơn bằng khả năng chuyển hoá rất rộng nhiều loại cấu trúc hoá học và khả năng xúc tác rất nhiều loại phản ứng. Một yếu tố bổ sung bù lại cho con số quay vòng tương đối thấp là nồng độ cao của hệ thống này ở các cơ quan rất quan trọng cho việc giải độc.

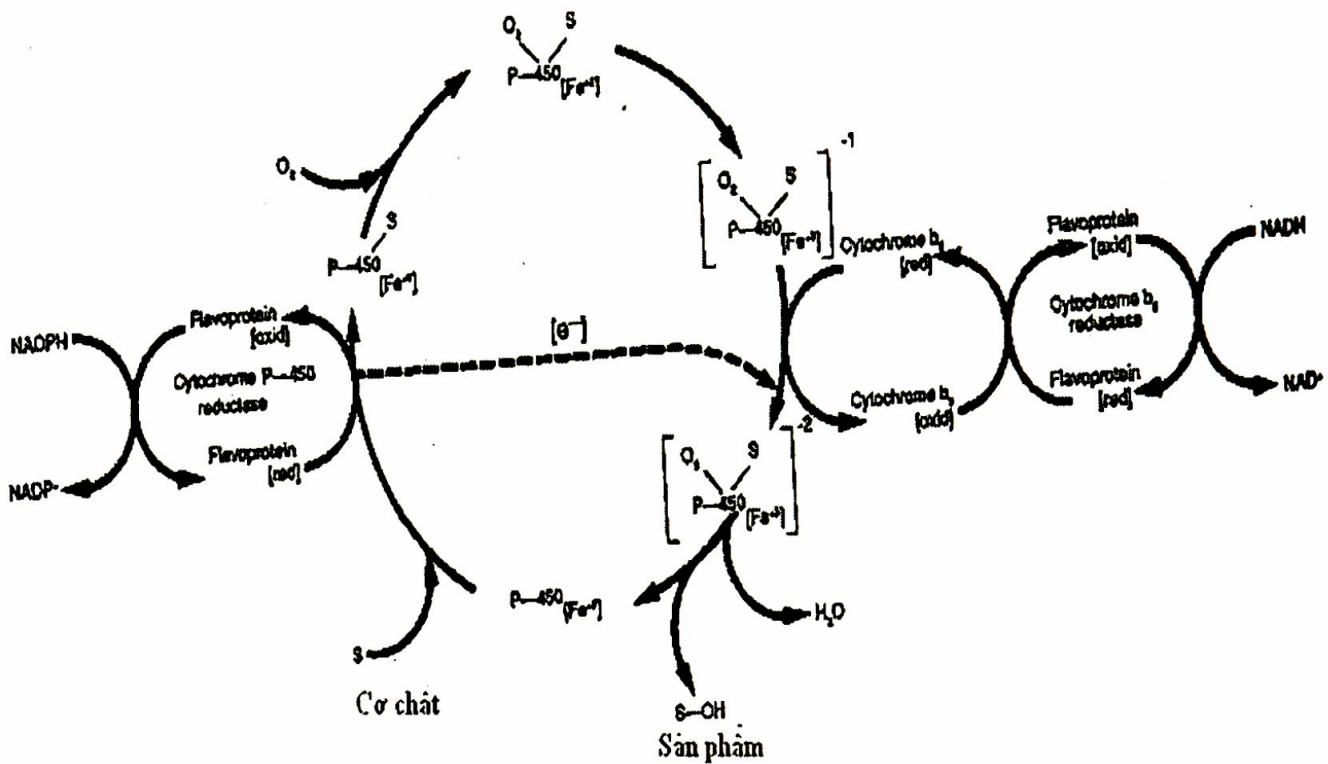
Vòng xúc tác của hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450

Phản ứng do hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450 xúc tác được minh hoạ ở hình 1:



Một phân tử của cơ chất phản ứng với một phân tử oxygen và NADPH tạo thành cơ chất oxy hoá có chứa một nguyên tử oxygen từ phân tử oxygen, nước (chứa nguyên tử oxygen khác) và NADPH oxy hoá. Đưa một nguyên tử oxygen từ phân tử oxygen vào trong cơ chất, đồng thời khử một nguyên tử oxygen thành nước là nguồn gốc của tên gọi oxydase có tác dụng hỗn hợp.

Vòng xúc tác của chuỗi phản ứng được thể hiện ở hình 2.



Hình 1. Vòng xúc tác của monooxygenase phụ thuộc P - 450

Bước khởi đầu của vòng này là gắn cơ chất (ký hiệu là S) vào cytochrome P-450. Như đã đề cập ở trên, cytochrome P-450 là protein có chứa nhóm hem (hemoprotein) có hàng loạt isozyme có quan hệ gần gũi, mỗi isozyme thể hiện một mức độ đặc hiệu cơ chất. Sự đặc hiệu cơ chất này không tuyệt đối và một số chồng chéo nhau. Bất kỳ ở thời điểm nào một số isozyme của cytochrome P-450 cũng tồn tại trong lưới nội mô, phụ thuộc vào điều kiện môi trường và điều kiện sinh lý của sinh vật đó. Như vậy gắn cơ chất vào vị trí hoạt động của cytochrome P-450 là gắn cơ chất vào một isozyme chiếm ưu thế nhưng không phải là độc nhất. Hoạt động của quá trình xúc tác, cũng như các chất chuyển hoá được sản sinh ra là chức năng của isozyme đặc biệt. Về mặt bản chất hoá học của cơ chất chuyển hoá, vị trí hoạt động có bản chất là kỵ nước. Tuy nhiên vị trí hoạt động không đơn thuần là một tập hợp chất béo mà ở đó các cơ chất ưa lipid có thể gắn vào, bởi vì chuyển hoá có tính đặc hiệu vị trí đối với cơ chất, không phải ngẫu

nhien. Vì vậy cơ chất phải có xu hướng đặc hiệu đối với vị trí gắn. Cũng như đối với nhiều enzyme khác, gắn cơ chất với hemoprotein gây ra sự biến đổi về hình thể ở enzyme, hỗ trợ cho hoạt động xúc tác. Thí dụ gắn cơ chất làm cho cytochrome P-450 dễ dàng bị khử bởi cytochrome P-450 reductase. Số liệu thu được cho thấy rằng nhóm hem của hemoprotein ở rất gần với vị trí gắn của cơ chất, nó cũng là thành phần của vị trí hoạt động. Khi gắn vào vị trí hoạt động người ta phát hiện thấy có sự thay đổi phổ hấp thụ của cytochrome P-450.

Bước tiếp theo trong vòng xúc tác sau khi gắn cơ chất là khử một điện tử của phức hợp cơ chất P-450. Như đã đề cập ở trên, gắn cơ chất và đồng thời biến đổi ở cytochrome P-450 có thể tạo điều kiện thuận lợi cho bước khử tiếp theo, phức hợp cơ chất-hemocytochrome P-450 có chứa Fe^{+3} được khử bởi một điện tử chuyển thành phức hợp cơ chất hemocytochrome P-450 có chứa Fe^{+2} . Điện tử này được NADPH cung cấp thông qua hoạt động của flavoprotein, NADPH cytochrome P-450 reductase. Flavoprotein này có hai dạng: flavin adenin dinucleotide (FAD) và flavin mononucleotide (FMN).

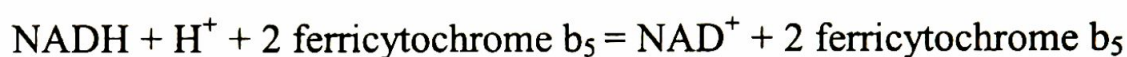
Flavoprotein có ít nhất hai khu vực, một khu vực gắn vào màng tế bào và một khu vực nằm trên mặt màng tế bào. Khu vực hoà tan trong màng tế bào bao gồm chủ yếu các amino acid kỵ nước. Sự tương tác với NADPH và sự oxy hoá khử có lẽ diễn ra ở bên ngoài màng tế bào. Cytochrome P-450 reductase có số lượng P-450 vượt rất nhiều số lượng của reductase (nhiều gấp 20 lần hoặc hơn phụ thuộc vào điều kiện). Điều đó có nghĩa là mỗi flavoprotein phải khử một số phân tử cytochrome P-450, cho thấy rằng mối tương tác giữa reductase và P-450 là rất quan trọng. Khi phức hợp cơ chất hemocytochrome P-450 có chứa Fe^{+3} được reductase khử để chuyển thành dạng chứa Fe^{+2} , phức hợp này gắn với oxygen tạo thành phức hợp bậc ba: cơ chất- hemocytochrome P-450 oxygen có chứa Fe^{+2} được thể hiện ở hình 2. Oxygen gắn với chất gắn tự do của sắt nhóm hem và được cho là có xu hướng gắn trên phạm vi rộng với phần gắn vào cơ chất của vị trí hoạt động. Trong nhiều điều kiện yếm khí và trong sự có mặt của carbonmonoxide, phức hợp P-450 carbonmonoxide được hình thành thay thế phức hợp P-450-oxygen. Làm mất hoạt động của vòng xúc tác ở thời điểm này (làm gián đoạn dòng điện tử) có thể sản sinh cytochrome P-450 oxy hoá chứa Fe^{+3} và dạng khử của oxygen, gốc superoxide. Ở giai đoạn này của vòng xúc tác các phản ứng diễn ra rất mạnh, chưa hoàn toàn hiểu rõ. Sự kiện chủ yếu là hoạt hoá phân tử oxygen. Phức hợp bậc ba tiếp nhận một điện tử thứ hai, nguồn của nó là NADPH hoặc NADH phụ thuộc vào chất điều hành điện tử. Tuy nhiên như đã đề cập ở trên, cytochrome b_5 cũng có thể điều hành việc chuyển điện tử, sử dụng lượng khử tương đương từ NADH thông qua NADH cytochrome b_5 reductase. Dù điện tử thứ hai được lấy từ nguồn nào, sau đó oxygen hoạt hoá, phản ứng với cơ chất đưa vào cơ chất một nguyên tử oxygen, cơ chất oxy hoá được hình thành đồng thời nước được sản sinh. Cytochrome P-450 có chứa Fe^{+3} được tái tạo có thể khởi xướng lại vòng xúc tác.

Vòng xúc tác đã mô tả này là phổ biến đối với hoạt động của hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450, liên quan đến chuyển hoá nhiều chất lạ

sinh học ở nhiều cơ quan trong các loài khác nhau. Tuy nhiên một số trong các monooxygenase này, đặc biệt là các dạng có tính đặc hiệu cao hơn tham gia trong chuyển hoá đồng hoá và dị hoá có các chất điều hành vận chuyển điện tử khác nhau, thí dụ hệ thống ty lạp thể (mitochondria) của miền vỏ tuyến thượng thận sử dụng protein chứa sắt không phải của nhóm heme ngoài cytochrome P-450 reductase trong chuỗi vận chuyển điện tử.

Hệ thống P-450 không hoàn toàn độc lập và hoạt động của nó chịu ảnh hưởng của một số nhân tố. Monooxygenase chủ yếu phụ thuộc vào NADPH và phụ thuộc ở mức độ thấp hơn vào NADH. NADPH được sản sinh từ pentose phosphate, isocitrate dehydrogenase. Trong nhiều điều kiện các con đường này cung cấp NADPH ở lượng bão hoà. Tuy nhiên một số điều kiện có thể làm khó khăn cho việc cung cấp NADPH và như vậy hạn chế tỷ lệ NADPH có mặt. Trong điều kiện monooxygenase có hoạt tính mạnh, trạng thái đó có thể làm giảm hoạt tính đối với một số cơ chất do giảm hàm lượng NADPH.

Nhân tố khác ảnh hưởng đến hoạt tính của monooxygenase là màng của lưới nội mô, NADPH cytochrome P450- reductase, NADH cytochrome b₅ reductase và cytochrome b₅ gắn vào màng bởi đuôi của các amino acid kỵ nước.



Hydroxyl hoá các chất béo

Kiểm tra các phản ứng hydroxyl hoá có một số khía cạnh quan trọng về hoạt tính của monooxygenase. Cơ chế của phản ứng có thể là phổ biến đối với một số loại phản ứng khác của monooxygenase xảy ra bởi cơ chế tách một gốc hoá học. Hoạt hoá oxygen làm sản sinh peroxide sắt ở nhóm hem của cytochrome P-450. Hoạt hoá oxygen tạo ra gốc hydroperoxide tự do ($\text{OOH}^\cdot$) và ion carbonium (R_5C^+). Gốc tự do này tương tác với cơ chất để tạo ra cơ chất hydroxyl hoá. Một khía cạnh quan trọng khác là cơ chế tách các gốc hoá học có tính chọn lọc vị trí, làm cho sự hydroxyl hoá không có tính ngẫu nhiên mà có tính chọn lọc. Các vị trí hydroxyl hoá đặc hiệu được xác định bởi cấu trúc của cơ chất và hướng không gian đặc hiệu của cơ chất ở vị trí hoạt động.

Các isozyme khác nhau thể hiện mức độ chọn lọc vị trí khác nhau. Sự hydroxyl hoá nói chung là có tác dụng giải độc do các sản phẩm tạo thành tan mạnh hơn trong nước, nhưng cần thận trọng khi các sản phẩm này sản sinh quá mức, bởi vì các sản phẩm có độc tính cao hơn có thể được sản sinh do sự chuyển hoá tiếp theo.

Oxy hoá nhóm thơm

Oxy hoá nhóm thơm có thể xảy ra theo hai cơ chế, đưa oxygen trực tiếp vào trong liên kết C-H và bổ sung oxygen vào nối đôi C = C (thí dụ sự tạo thành epoxide). Cơ chế bổ sung oxygen vào nối đôi C = C dường như là cơ chế chiếm ưu thế.

Một thí dụ về một hợp chất được hydroxyl hoá bằng cả hai cơ chế, đưa oxygen trực tiếp vào trong liên kết C-H và bổ sung oxygen vào nối đôi C = C là p- chlorobenzene.

Cả 3- và 4- chlorobenzene oxide được tạo thành bằng các phản ứng bổ sung để tạo ra arene epoxide. Các epoxide này tự xếp đặt lại để tạo ra o- chlorophenol và p- chlorophenol.

Sự hình thành chất chuyển hoá m- chlorophenol là một thí dụ về phản ứng đưa trực tiếp oxygen vào liên kết C – H. Các epoxide cũng có thể được tạo thành trong các hệ thống không có nhóm thiom tạo ra các sản phẩm của phản ứng như đã mô tả bởi chuyển hoá của aflatoxin B₁ (C₁₇H₁₂O₆). Loại độc tố nấm này được chuyển hoá thành một số sản phẩm hydroxyl hoá như 2,3 epoxide. Epoxide này là sản phẩm của aflatoxin gây ung thư.

Vai trò của monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450 trong giải độc

Độc tính của bất kỳ chất nào cũng phụ thuộc vào nồng độ của nó và đích tác dụng. Đây là chức năng của nhiều nhân tố bao gồm đường tiếp xúc, độc động học của chất độc, sự thải trừ của cả chất mẹ và chất chuyển hoá, sự miễn cảm của vị trí đích. Khả năng thanh lọc chất độc của sinh vật thông qua thải trừ có ảnh hưởng lớn đến nồng độ ở vị trí đích. Sự liên quan trực tiếp với khả năng thanh lọc nhiều chất độc là khả năng chuyển hoá các chất độc thành dạng tan mạnh hơn trong nước.

Chắc chắn là monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450 đóng một vai trò then chốt trong chuyển hoá các chất độc. Nó là con đường chủ yếu trong chuyển hoá các chất lạ sinh học, tác động trực tiếp đến giải độc hoặc gián tiếp bằng cách khởi động đối với các chất độc để chuyển hoá tiếp theo thông qua việc tạo ra các nhóm chức năng. Mặc dù hệ thống P-450 có khả năng chuyển hoá các loại thuốc, làm giảm cả độc tính và thời gian tác động nhưng trong một số trường hợp hệ thống enzyme này biến đổi một số chất không có hoạt tính về mặt tác dụng dược lý thành dạng có hoạt tính. Thí dụ về hoạt hoá các chất độc như sự biến đổi *in vivo* thuốc trừ sâu parathion ở dạng không có hoạt tính thành paraxon có hoạt tính và sự hoạt hoá benzopyrene (BP) như thể hiện trong hình 3.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng sự hoạt hoá do chuyển hoá đóng một vai trò quan trọng trong độc tính của nhiều chất.

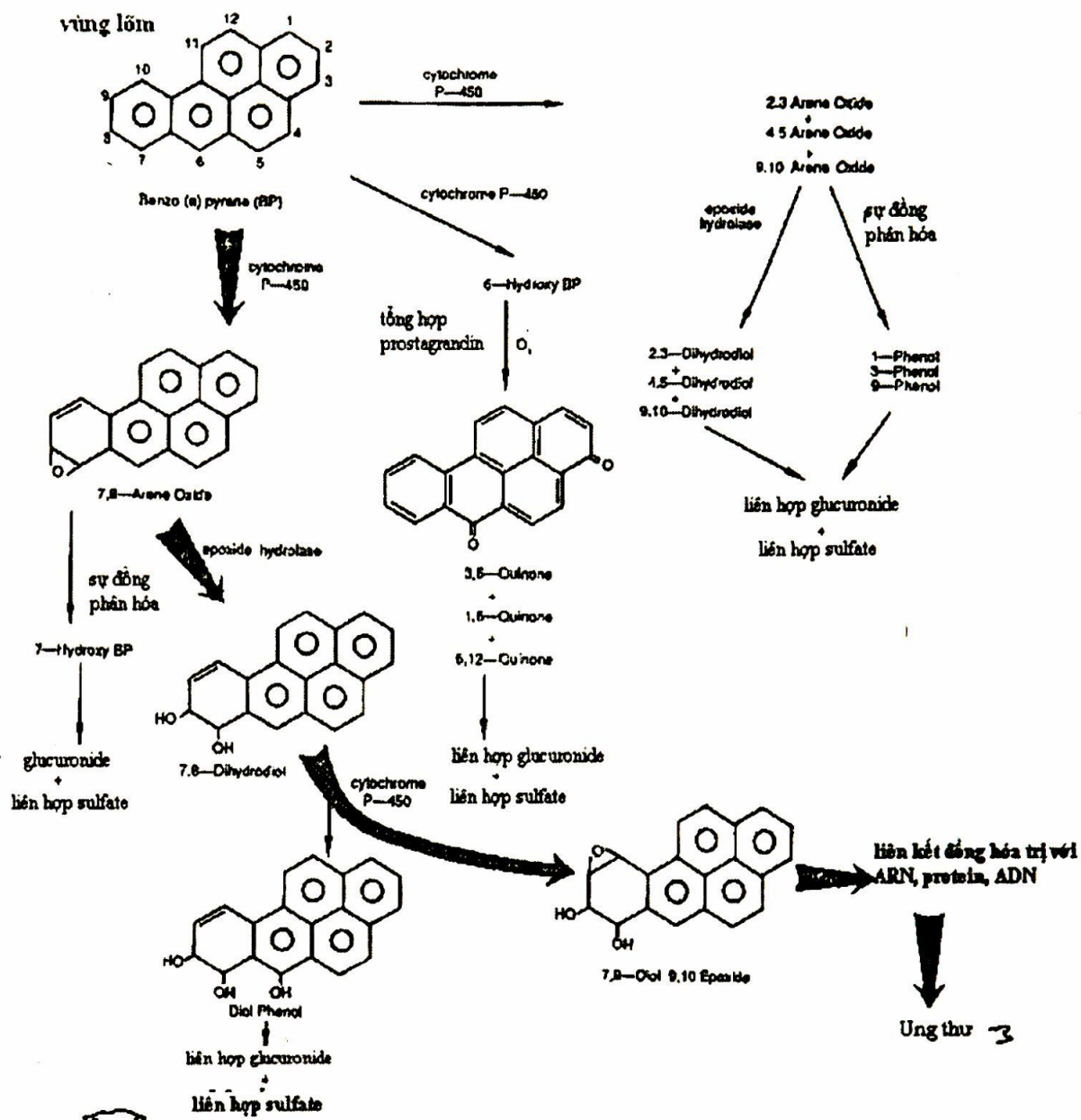
Sự khác nhau về loài trong chuyển hoá.

Bởi vì hoạt tính của monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450. Enzyme này đóng một vai trò quan trọng trong việc bộc lộ độc tính của nhiều chất độc. Nghiên cứu hoạt tính của enzyme này rất cần thiết.

Nói chung các phản ứng cơ bản và các sản phẩm chuyển hoá của các chất lạ tương tự nhau giữa các loài. Tuy nhiên những sự khác nhau rất nhỏ trong chuyển hoá cũng có thể dẫn đến sự khác nhau rất lớn về sự miễn cảm của động vật với độc tính của các chất độc. Rất nhiều yếu tố có quan hệ đến sự khác nhau về loài trong đáp ứng đối với chất độc. Các yếu tố này là:

- Sự hấp thu
- Phân phối

- Sự khác nhau về khả năng chuyển hoá của cơ quan
- Sự khác nhau về mặt số lượng trong chuyển hoá
- Thái trừ
- Mẫn cảm của cơ quan đích hoặc vị trí đích



Hình 3. Sự biến đổi chuyển hóa và hoạt hóa của chất gây khối u Benzo pyrene (BP)

Mặc dù các yếu tố này quan trọng ít hoặc nhiều, một trong các yếu tố có tầm quan trọng nhất là sự chuyển hoá các chất độc. Các yếu tố sau đây có thể giải thích đối với sự khác nhau về loài.

- Thiếu hoặc khiếm khuyết về di truyền trong con đường chuyển hoá.
- Có nhiều isozyme khác nhau và tỷ lệ các isozyme đặc hiệu của các enzyme quan trọng khác nhau, thí dụ như ở hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450.
- Khác nhau về hoạt tính của từng enzyme hoạt động cùng với nhau trong chuyển hoá chất độc.

Hoặc thiếu con đường chuyển hoá đặc hiệu hoặc khiếm khuyết trong con đường chuyển hoá sẽ làm cho các cá thể sinh vật mẫn cảm với chất độc mà qua con đường đó chất độc này được khử độc.

Ngược lại khi chất độc được hoạt hoá qua chuyển hoá loài vật sẽ trở nên kháng độc.

Một số loài có thể thiếu enzyme trong chuyển hoá thí dụ mèo thiếu enzyme để tiến hành quá trình glucuro hợp.

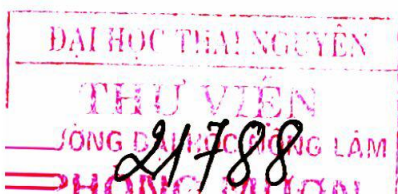
Biểu hiện sự khác nhau về loài cũng thường gặp là tính đặc hiệu cơ chất của isozyme tham gia chuyển hoá chất độc. Ở liều thấp hoặc tiếp xúc với môi trường, những sự khác nhau này sẽ được biểu thị ở sự khử độc và tính mẫn cảm của loài. Tuy nhiên ở liều thấp dưới mức bão hoà của enzyme có thể không thể hiện có sự khác nhau về loài nhưng khi liều tăng và bắt đầu bão hoà khả năng khử độc của enzyme, độc tính của chất độc có thể thể hiện rõ ràng ở các loài khác nhau. Cần chú ý thận trọng khi điều tra sự khác nhau này in vitro vì tác dụng này có thể không phản ánh in vivo do một số lý do: Khi một chất chuyển hoá tiêu biểu cho dạng hoạt hoá chuyển hoá và chất chuyển hoá khác lại tiêu biểu cho dạng khử độc.

Tỷ lệ các chất chuyển hoá này có thể được phản ánh ở sự mẫn cảm của loài đối với các chất độc. Kiểu khác nhau về loài này thường gặp nhất khi hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450 hoạt động trong sự phối hợp với các con đường khác. Loài có thể thể hiện khác nhau trong phản ứng được khởi động lúc ban đầu hoặc được hoạt hoá của con đường thứ phát tiếp theo.

Điều này được minh hoạ bởi sự hoạt hoá chuyển hoá của BP (hình 3) ở chuột cống thí nghiệm. Sự hoạt hoá chuyển hoá đòi hỏi epoxide hoá bởi monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450, tiếp theo bởi sự hydrate hoá epoxide bởi epoxide hydrolase để tạo ra 7,8 dihydrodiol. Dihydrodiol lại được tái epoxide hoá bởi monooxygenase tạo ra dihydrodiol 9,10 oxide, sản phẩm của BP gây ung thư.

Khi microsome của gan chuột được sử dụng ở phản ứng Ames về hoạt hoá chuyển hoá để kiểm tra đột biến, BP là chất gây đột biến mạnh, cho thấy hoạt hoá chuyển hoá ở mức độ cao, nhưng khi microsome của gan chuột cống được sử dụng ở cùng phản ứng, BP chỉ thể hiện gây đột biến nhẹ. Điều đó cho thấy khả năng hoạt hoá BP do chuyển hoá invitro ở chuột cống thấp hơn một cách đáng kể. Mặc dù chuột chuyển hoá BP ở mức độ lớn hơn chuột cống, chuột cống có hoạt tính epoxide hydrolase cao gấp 6,7 lần. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng ở cả hai loài, monooxygenase đều có đủ hoạt tính để hoạt hoá chuyển hoá BP và hoạt tính epoxide hydrolase cao hơn ở chuột cống có thể đã có tác dụng đối với sự đột biến thấp hơn. Vì vậy sự khác nhau về loài trong con đường thứ phát, epoxide hydrolase có thể đã điều khiển sự đột biến trái với sự khác nhau ở hoạt tính của monooxygenase.

Cũng như loài thể hiện sự khác nhau trong chuyển hoá làm biến đổi độc tính, các chủng khác nhau trong cùng một loài cũng khác nhau trong chuyển hoá và mẫn cảm với độc tính. Thí dụ nếu các chủng chuột khác nhau được sử dụng trong thí nghiệm có thể



số liệu thu được sẽ khác nhau. Nhận ra sự khác nhau về chủng rất quan trọng trong bố trí thí nghiệm nghiên cứu về độc chất. Các nhân tố liên quan đến sự khác nhau về chủng sinh vật rất đa dạng. Các hoạt động có tính di truyền trong chuyển hoá không phải là ít gặp. Tuy nhiên các động vật phòng thí nghiệm thường được nhân giống trong các nhóm xác định, không nhân giống xa, sự khác nhau về chủng có thể phát triển khá nhanh. Ở động vật hoang dại có thể ít có khả năng gặp sự khác nhau như vậy về chủng nhưng có sự khác nhau rất lớn về cá thể.

Sự khác nhau về loài trong chuyển hoá và hậu quả là khác nhau về tính miễn cảm dẫn đến khái niệm về độc chất học. Đó là khái niệm về độc tính chọn lọc.

Thí dụ trong điều kiện lý tưởng cần sử dụng thuốc trừ sâu chỉ gây độc đối với sinh vật mà con người cần tiêu diệt nó. Khái niệm về độc tính chọn lọc này đã dẫn đến sự cố gắng để phát triển các thuốc trừ sâu có chọn lọc.

Sự cảm ứng cytochrome P-450

Khi gia súc tiếp xúc với một số chất độc, khả năng của chúng trong chuyển hoá nhiều chất độc tăng lên. Hiện tượng này tạo ra sự kháng độc trong một khoảng thời gian ngắn nhiều chất độc. Tuy nhiên hiện tượng này không xảy ra trong trường hợp các chất độc cần sự hoạt hoá trong chuyển hoá. Hậu quả nhiễm độc của chất chuyển hoá tăng độc tính này phụ thuộc vào chất độc xác định và con đường chuyển hoá đặc hiệu của nó. Bởi vì hậu quả của ngộ độc do tiếp xúc với chất độc có thể phụ thuộc vào sự cân bằng giữa các phản ứng tiêu biểu cho khử độc và các phản ứng tiêu biểu cho sự hoạt hoá, tăng khả năng chuyển hoá có thể gây ra các kết quả không dự đoán được. Khả năng tăng chuyển hoá do tiếp xúc với chất độc cho thấy rằng có thể làm tăng khả năng sống sót của con vật. Người ta đã nghiên cứu sự chuyển hoá của thuốc nhuộm aminoazo có chứa nhóm methyl và nhận thấy rằng monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450, làm tăng sự khử methyl của các hợp chất này trong thức ăn gia súc. Những gia súc chăn thả tự do có thể ăn nhiều loại thức ăn chứa các thành phần có độc tính. Nếu gia súc đó có thể đáp ứng nhanh chóng đối với các hợp chất có tác dụng độc này bằng cách phát triển sự kháng độc, nó có thể tiếp tục sử dụng nguồn thức ăn đó. Một cơ chế phát triển nhanh sự kháng độc là thông qua sự tăng nhanh khử độc do kích thích hoạt tính của enzyme. Coney (1967) đã cho thấy rằng hơn 200 chất hoá học đã gây kích thích chuyển hoá của enzyme monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450 và nhiều trong số các chất hoá học này là cơ chất của monooxygenase. Sự tăng hoạt tính của cytochrome P-450 này đã được gọi là cảm ứng.

Monooxygen có chứa flavin của microsome

Từ những năm 1960 người ta đã thấy rằng monooxygenase của microsome không phải cytochrome P-450 có thể xúc tác sự oxy hóa nitrogen ura nhân và các hợp chất chứa sulfur (lưu huỳnh) của nhiều chất độc.

Làm tinh khiết và đồng nhất cho thấy đó là monooxygenase chứa flavin không có cytochrome, cần NADPH. Enzyme này là amine oxidase, dimethyl amine monooxidase và monooxygenase chứa flavin.

Enzyme này ở microsome của gan xúc tác sự oxy hóa ở nitrogen ưa nhân và nguyên tử lưu huỳnh của nhiều chất độc. Trước đây người ta nghĩ rằng oxy hóa các amin thơm bậc ba của chất béo được tiến hành bởi monooxygenase chứa flavin và các amin thơm bậc một hay các nitrogen có tính acid của amide được tiến hành xúc tác của cytochrome P-450 trong khi các amine bậc hai được oxy hóa bởi cả hai enzyme. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng các enzyme đã được làm tinh khiết không có sự phân chia ranh giới rõ ràng giữa hai loại cơ chất độc với hai loại enzyme này. Vì vậy sự chuyển hóa của mỗi chất độc chứa nitrogen cần phải được xem xét dựa vào cá thể.

Sự không bền với nhiệt của monooxygenase không có NADPH đã giúp dễ dàng tách hoạt tính của enzyme này với hoạt tính của cytochrome P-450 invitro.

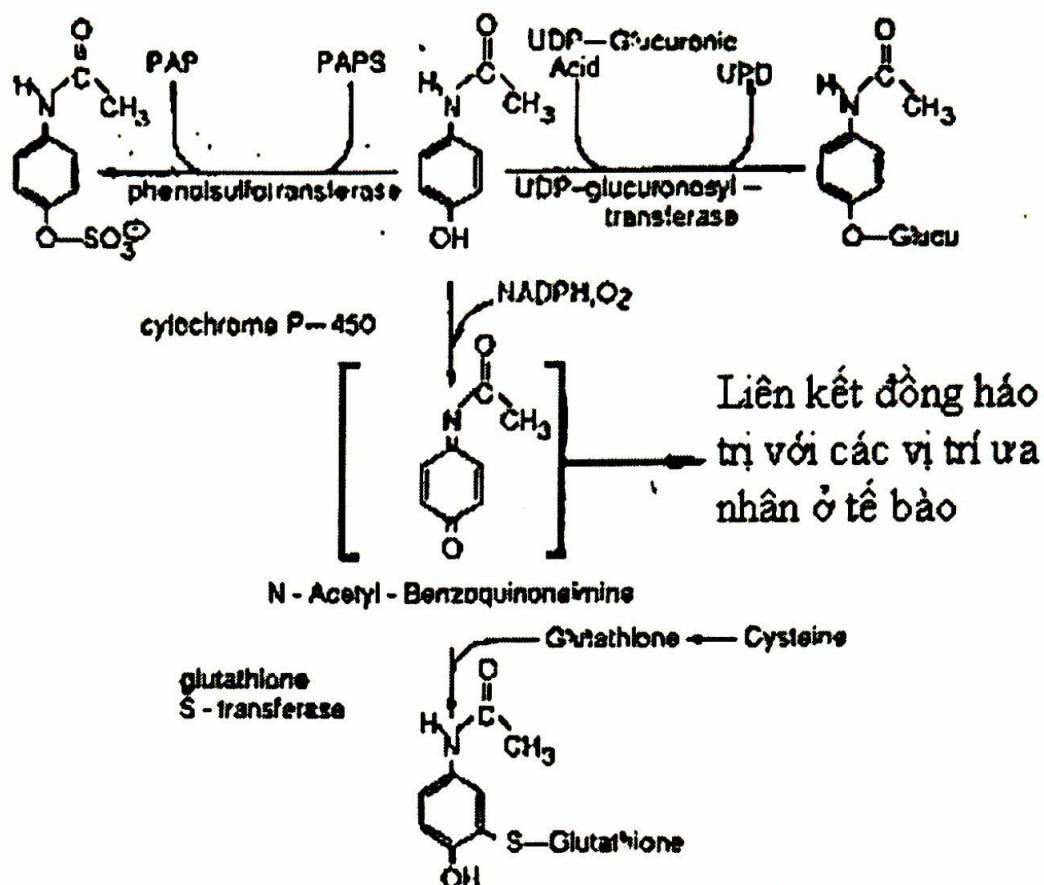
Rất nhiều chất độc chứa nitrogen và lưu huỳnh được chuyển hóa của enzyme pha 1 này. Oxy hóa nitrogen của amine bậc ba tạo ra oxide amine ($R_3N=O$). Oxide amine này tạo ra ion N-hydroxy ammonium.

Các amine bậc một và bậc hai được oxy hóa tạo thành hydroxylamine.

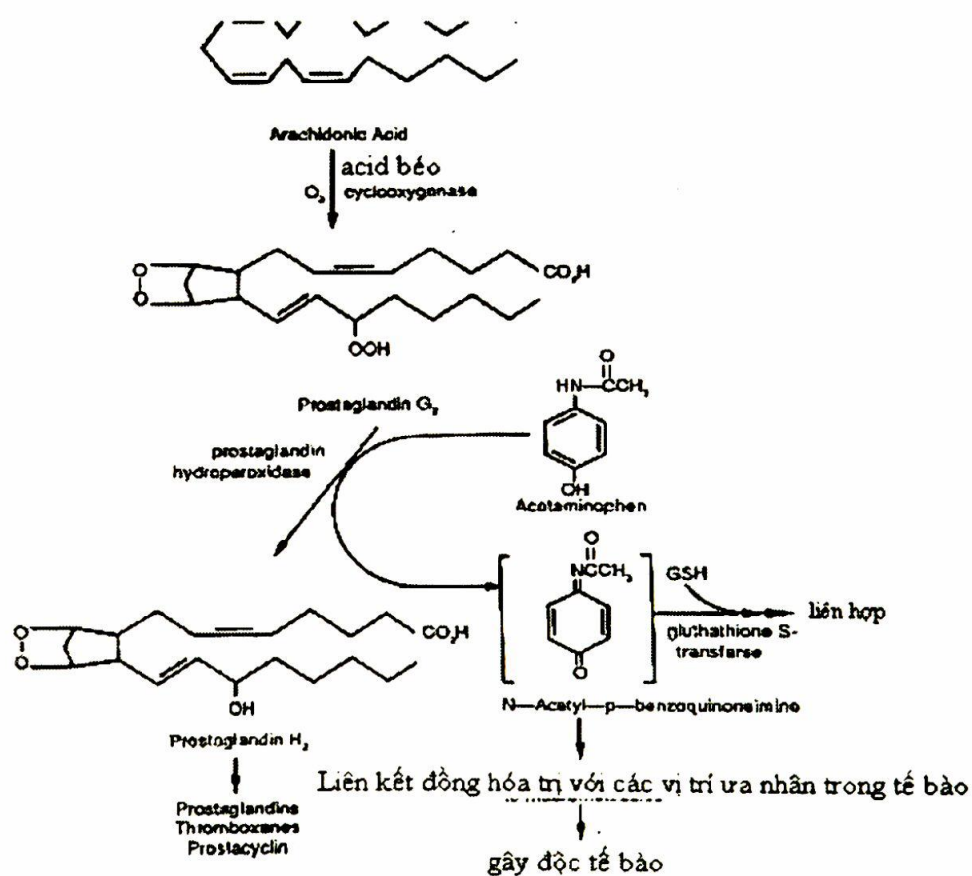
Sự đồng oxy hóa chất độc bởi prostaglandin Endoperoxide synthetase.

Các con đường khác với monooxygenase của microsome có thể tham gia oxy hóa chất độc. Manett và cộng sự (1975) đã chứng minh rằng 6-prostaglandin synthetase, một hệ thống enzyme có tác dụng đối với tổng hợp prostaglandin không có khả năng oxy hóa Bp thành quinone. Sự oxy hóa là do cách một điện tử tham gia vào chất oxy hóa được sản sinh trong quá trình khử prostaglandin G_2 do hydroperoxidase xúc tác để sản xuất hydroxyperoxide trong quá trình chuyển hóa bình thường.

Các tổ chức có chứa prostaglandin synthetase có khả năng oxy hóa một số chất độc, thậm chí là các tổ chức này có hàm lượng cytochrome P.450 thấp. Trong thực tế các acetaminophen được chuyển hóa thành chất trung gian phản ứng bởi cytochrome P.450 (hình 4a) cũng có thể được hoạt hóa bởi prostaglandin synthetase trong miền tủy của thận (hình 4b)



Hình 4a. Sự chuyển hóa của chất giảm đau acetaminophene



Hình 4b. Sự đồng ôxy hoá chất giảm đau acetaminophen bởi prostaglandin synthetase

Tổ chức này có hoạt tính cytochrome P- 450 thấp nhưng có mặt acid arachidonic, miễn tùy này hoạt hóa acetaminophen thành chất trung gian liên kết đồng hóa trị với các phân tử lớn.

Bàng quang cũng có hoạt tính prostaglandin synthetase cao. Mattamal và cộng sự (1981) đã dự kiến rằng một số chất gây khối u thận và bàng quang có cấu trúc đa dạng được hoạt hóa chuyển hóa bởi prostaglandin synthetase. Thí dụ chất gây khối u bàng quang 2 amino-4- (5 nitro-2-furyl) thiazole được cho là được hoạt hóa bởi sự oxy hóa do prostaglandin synthetase trong biểu mô của bàng quang có khả năng gắn chất chuyển hóa vào ARN và ADN. Cho chuột cống ăn aspirin sẽ ức chế sự biến đổi bệnh lý ở bàng quang do chất gây khối u 5-nitrofurantoin gây ra, cho thấy rằng prostaglandin synthetase tham gia hoạt hóa 5-nitrofurantoin, bởi vì aspirin có tác dụng ức chế prostaglandin synthetase.

P-phenetidine đã giảm sử dụng do nhiều thông báo về gây tổn thương thận ở người sau khi sử dụng kéo dài. Phenetidine được prostaglandin của thận hoạt hóa nitrogen ở amine bậc một của phenetidine qua oxy hóa một điện tử tương tự. Sự oxy hóa thể hiện ở hình 5 đối với acetaminophen dẫn đến tách hydrogen tạo thành gốc nitrenium phản ứng.

Phản ứng liên hợp sinh hóa

Loài có vú có thể tổng hợp các chất liên hợp với chất độc có cực nhiều hơn và dễ thải trừ hơn chất mẹ. Sự liên hợp được kiểm soát thông qua các thông tin phản hồi. Hai chất cần thiết cho phản ứng liên hợp là các chất có các nhóm chức phù hợp và đồng cơ chất có thể liên hợp với chất độc. Nếu các chất độc không có sẵn nhóm chức có thể tạo điều kiện cho phản ứng liên hợp như nhóm hydroxyl, nó cần phải được cytochrome P.450 oxy hóa. Sản phẩm oxy hóa và đồng cơ chất cần phải có mặt để sử dụng được cho phản ứng liên hợp. Cả hai phần phải kết hợp chặt chẽ để thải trừ chất độc nhanh chóng.

Phản ứng glucuro hợp

Uridine Diphospho Glucuronyl transferase.

Monooxygenase phụ thuộc cytochrome P.450 là enzyme oxy hóa chủ yếu ở pha I. Tương tự như vậy uridine diphospho (UDP)- glucuronyl transferase là enzyme chủ yếu ở pha II. Glucuronyl transferase có thể sử dụng các sản phẩm của monooxygenase để tạo glucuronide. Tuy nhiên không nhất thiết đối với cơ chất của glucuronyl transferase phải là sản phẩm của monooxygenase. Một số chất độc và một số chất nội sinh có chứa các nhóm chức cần thiết cho phản ứng glucuro hợp và không cần phải tạo ra các nhóm chức. Trong khi phức hợp nhiều enzyme của monooxygenase gọi là hệ thống các enzyme được liên kết chặt chẽ với nhau, các enzyme tham gia phản ứng glucuro hợp độc lập và không liên kết với nhau. Cơ chế chung của các enzyme tham gia phản ứng liên hợp là hoạt hóa phân tử nội sinh để tạo ra dạng có năng lượng cao. Phản ứng tiếp theo của dạng năng lượng cao đã được hoạt hóa này của phân tử nội sinh với chất độc làm sản sinh ra chất liên hợp như trong phản ứng glucuro hợp. Mặc dù các sản phẩm

của monooxygenase phụ thuộc cytochrome P- 450 tan trong nước mạnh hơn chất mẹ, một số vẫn còn hòa tan một cách đáng kể trong lipid. Các chất liên hợp sau đó tạo ra các chất chuyển hóa tan nhanh hơn trong nước. Các chất chuyển hóa này dễ thải trừ qua mật và nước tiểu. Cách bổ sung mà phản ứng glucuro hợp tạo ra các chất chuyển hóa có độc tính thấp hơn là bổ sung một phần có khối lượng lớn chiếm 1/2 khối lượng chất độc. Như vậy tạo vỏ bao bao bọc bộ phận phản ứng của chất độc và phong tỏa các phản ứng giữa chất độc với receptor của chất độc có tác dụng tạo ra các chuỗi phản ứng gây độc.

Mặc dù trong một số trường hợp sản phẩm của phản ứng glucuro hợp có hoạt tính sinh học mạnh hơn chất mẹ và có thể xem là được hoạt hóa do chuyển hóa nhưng các trường hợp này ít gặp hơn nhiều so với các sản phẩm chuyển hóa của monooxygenase.

Đặc điểm sinh hóa của phản ứng glucuro hợp

Phản ứng glucuro hợp đòi hỏi có ba chất phản ứng:

- Acid UDP- α -D- glucuronic được tạo ra trong tế bào chất (UDPGA).
- UDP-glucuronic transferase gắn vào màng của lưới nội mô.
- Cơ chất thích hợp có các nhóm chức cần thiết.

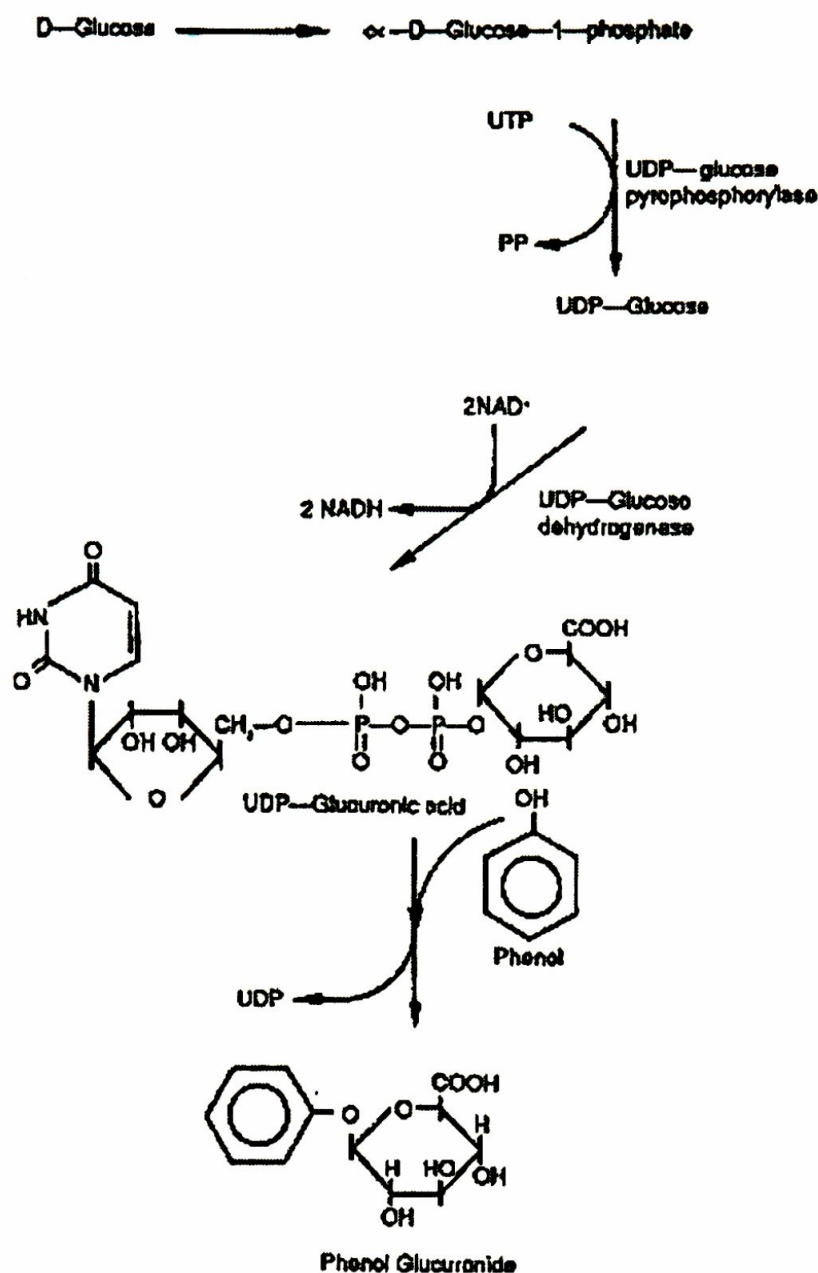
Hoạt tính tối đa của enzyme đạt được, phụ thuộc vào nồng độ tối ưu của các chất phản ứng này ở vị trí xúc tác trên màng.

D-glucose là tiền chất ban đầu của UDPGA. Trong quá trình chuyển hóa D-glucose được chuyển thành α -D-glucose 1-phosphate. Chất này làm cơ chất cho UDP-glucose pyrophosphorylase xúc tác phản ứng của nó với uridine triphosphate để tạo thành UDP-D-glucose chứa phosphate có năng lượng cao và pyrophosphate (hình 5).

Sau đó UDP-D-glucose phản ứng với nicotine adenine dinucleotide (NAD) do UDP-glucose-dehydrogenase xúc tác tạo ra acid UDP-D-glucuronic, hoàn thành hoạt hóa glucose.

Chất độc được gọi theo thuật ngữ là aglycone thể hiện nguồn của nó. Sự hoạt hóa glucose diễn ra trong lưới nội mô.

Sự tạo thành acid UDP-glucuronic trong tế bào chất và khả năng tan trong nước của nó đặt ra một câu hỏi là bằng cách nào nó có thể thâm nhập vào môi trường lipid của màng tế bào để phản ứng với enzyme. Một số giả thiết cho rằng đó là nhờ chất vận chuyển (carrier) gắn ở màng tế bào hoặc sự chuyển 1/2 lượng acid glucuronic thành các sản phẩm trung gian khác. Dù bằng cơ chế nào UDP-glucose và aglycone, cơ chất cần phải có mặt để khởi xướng phản ứng. Như đã đề cập trước đây, trong nhiều trường hợp cơ chất gây độc đối với quá trình glucuro hợp là sản phẩm thủy phân của sự chuyển hóa do monooxygenase. Điều đó gợi ý rằng có một mối liên hệ trực tiếp giữa monooxygenase với transferase. Mặc dù điều này sẽ làm tăng hiệu quả xúc tác của khử độc, hầu như chưa có bằng chứng về kiểu liên hệ này.



Hình 5. Glucuro hợp của Phenol. Thí dụ về sự tạo thành acid Glucuronide

Mặt khác cả hai enzyme gắn vào chất cơ bản lipid- protein của màng và có thể ở rất gần nhau. Sản phẩm của monooxygenase không cần phải khuếch tán từ màng tế bào để tham gia phản ứng glucuro hợp tiếp theo để làm tăng hiệu quả của chuyển hóa. Có thể là sản phẩm của monooxygenase là vector hướng đến transferase. Không cần có mối liên kết của hai enzyme nhưng sẽ làm tăng toàn bộ hiệu quả của phản ứng.

Số lượng các chất độc thể hiện là cơ chất cho UDP-glucuronyl transferase rất nhiều và vẫn tiếp tục tăng lên. Các nhóm chức chủ yếu tham gia tạo thành glucuronide là hydroxyl (-OH), carboxyl (-COOH), sulfhydryl (-SH). Các thành phần thay thế ở vị trí các nhóm chức gắn vào có thể rất khác nhau. Cũng tương tự như cơ chất cần thiết đối với monooxygenase, aglycone cần phải tan trong lipid để làm cơ chất cho transferase. Điều này có thể rất có ý nghĩa đối với vị trí hoạt động của enzyme và cũng phản ánh một cách đơn giản sự cần thiết hòa tan trong lưới nội mô của cơ chất. Các hợp chất nội sinh tham gia vào sự chuyển hóa bình thường và hằng định nội mô cũng là cơ chất đối

với transferase. Các cơ chất nội sinh bao gồm bilirubin, các catechol như 3-o-methyladrenaline serotonin, các 17-hydroxy steroid. Một thí dụ về phản ứng glucuro hợp của chất nội sinh là ở bệnh di truyền của người gọi là hội chứng Crigler- Najjar. Ở thể nặng của bệnh có đặc điểm là hàm lượng bilirubin trong máu cao và bilirubin không được UDP-glucuronyl transferase chuyển hóa ở gan. Hàm lượng bilirubin trong máu tăng cao gây ra tử vong ở trẻ mới sinh. Thể nhẹ hơn có thể cảm ứng transferase bởi phenobarbital. Tính chất lý hóa quan trọng của glucuronide ảnh hưởng đến khử độc là tăng sự phân cực và hòa tan trong nước so với chất gốc. Một nhân tố bổ sung cho glucuronide là các acid tương đối mạnh có pKa là 3 - 4 ($K_a = 10^{-3} - 10^{-4}$). Do nhóm carboxyl trong phần glycone của phần tử này không bị ion hóa ở điều kiện pH sinh lý, các muối có khả năng tan mạnh trong nước được tạo thành làm tăng khả năng thải trừ của chúng. Cũng như monooxygenase, UDPGA, glucuronyl transferase là một phần hòa nhập trong lưới nội mô và gắn rất sâu vào lưới này hơn cả monooxygenase. Cũng như monooxygenase, sự tương tác của nó với phospholipid của màng ảnh hưởng rất lớn đến hoạt tính của nó. Cách liên kết của nó với màng tế bào như thế nào, một giả thiết cho rằng transferase bị lipid của màng giữ lại. Lý thuyết khác cho rằng enzyme này thực sự đã trở thành một phần trong màng tế bào.

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng các protein transferase tiêu biểu cho một họ bao gồm các isozyme khác nhau về đặc hiệu cơ chất. Tính không đồng nhất có thể giải thích là do các nhân tố không đặc hiệu như sự khác nhau về loài và chủng trong các phản ứng glucuro hợp và sự ảnh hưởng của các yếu tố môi trường đến chuyển hóa. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy sự phụ thuộc lipid của transferase. Những nghiên cứu về enzyme gắn vào microsome cho thấy rằng có mối liên hệ chặt chẽ của phospholipid với enzyme này. Thay đổi phospholipid ở màng tế bào làm thay đổi hoạt tính của enzyme transferase gắn sâu vào màng. Có thể sự tương tác giữa lipid-protein glucuronyl transferase và cytochrome P-450 là các thí dụ về enzyme gắn vào màng tế bào. Hoạt tính của nó được kiểm soát một phần bởi sự tương tác lipid-protein trong màng. Ở các phản ứng do UDP glucuronyl transferase xúc tác, cũng giống như nhiều enzyme có tác dụng khử độc, glucuronyl transferase có mức độ đặc hiệu cơ chất thấp, làm cho chúng là các enzyme rất lý tưởng cho việc khử độc. Các enzyme này chỉ có ở các sinh vật bậc cao. Glucuronyl transferase được tìm thấy ở tất cả các động vật có vú, chim và bò sát. Mặc dù tính đặc hiệu đối với các cơ chất được chọn lọc, nhưng có sự khác nhau ở các loài và các chủng khác nhau. Không giống như monooxygenase, không phát hiện thấy glucuronyl transferase ở vi khuẩn và các sinh vật chưa phát triển cao. Các glucuronide có thể chứa các nhóm chức khác nhau. Các nhóm chức này có các tính chất khác nhau trong đó tính bền là tính chất quan trọng nhất đối với khử độc. Phân giải glucuronide có thể dẫn đến sự tái tạo chất mẹ và ở một số trường hợp, sản sinh ra các phần tử có phản ứng cao, ưa điện tử. Các phần tử có phản ứng cao này có thể có tác dụng gây ra cả các tác dụng độc cấp tính và mãn tính bằng cách liên kết đồng hóa trị với các vị trí ưa nhân ở trên các phân tử lớn. Trong số các glucuronide thường gặp nhất là các glucuronide có

mối liên kết của acid glucuronic với chất độc thông qua nguyên tử oxygen. Các o-glucuronide này được tạo thành cùng với các loại chất hóa học như aryl, alkyl và acyl. Aryl-o-glucuronid được tạo thành thông qua liên kết -O- và là hợp chất rất bền. Tác dụng gây cảm ứng của các nhóm chức năng trên aglycone ảnh hưởng đến tính bền của các glucuronide này. Các aryl-o-glucuronide rất bền trong điều kiện acid hoặc kiềm. Tính bền tạo điều kiện thuận lợi cho thải trừ, giảm khả năng phân giải của nó và giảm tái tạo aglycone. Alkyl-glucuronide là các glucuronide có liên kết -o- có thể tạo thành từ rất nhiều rượu: bậc một, bậc hai và bậc ba.

Nói chung mặc dù bền ở các điều kiện sinh lý nhưng chúng vẫn có thể bị thủy phân trong các điều kiện acid. Enolic glucuronide có thể được tạo thành từ các aglycone không có nhóm hydroxyl. Các glucuronide được tạo ra từ nhóm xeto được enol hóa, các liên hợp này không bền như -o- glucuronide và rất mẫn cảm với điều kiện acid hoặc kiềm. Chúng bền ở điều kiện môi trường trung tính và kiềm hơn là ở môi trường acid. Các -o- glucuronide có thể được sản xuất từ acid carboxylic bao gồm các acid béo bậc một, bậc hai và bậc ba gồm cả các hợp chất aryl và các hợp chất vòng khác, chúng bền trong điều kiện acid nhưng dễ bị thủy phân trong môi trường kiềm.

N-glucuronide có tính chất hóa học khác với O-glucuronide. Một tính chất quan trọng nhất của các glucuronide này là tính không bền, chúng đặc biệt không bền ở giá trị pH dưới trung tính. Tính không bền của các hợp chất này có thể gây ra các hiệu quả sinh học quan trọng.

S-glucuronide không gặp nhiều như O-glucuronide nhưng nó tiêu biểu cho con đường giải độc các hợp chất chứa lưu huỳnh. Tính không bền của nó tương tự O-glucuronide.

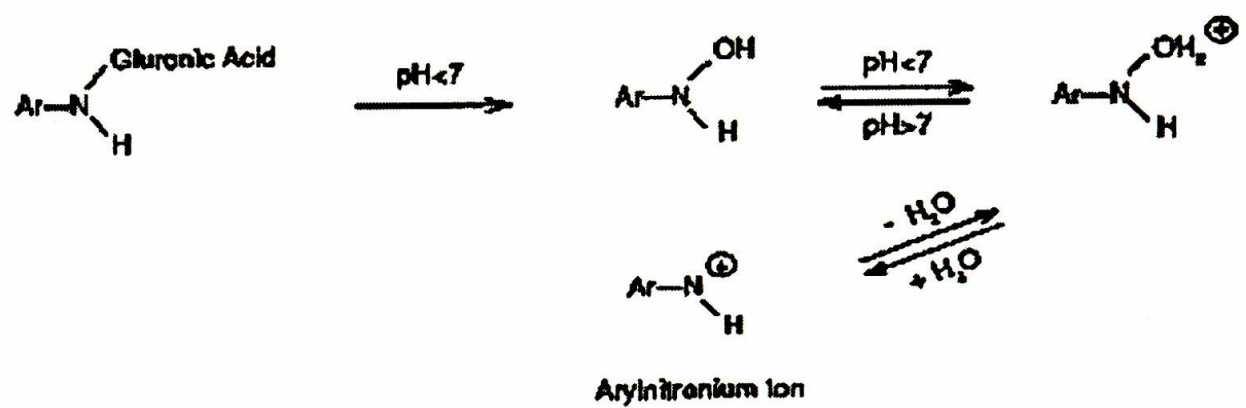
C-glucuronide là liên hợp mới được xác định trong thời gian gần đây. Nhìn chung chúng được tạo ra nhờ transferase nhưng người ta cho rằng còn có thể có cơ chế khác.

Vai trò của glucuronyl transferase trong giải độc và hoạt hóa chuyển hóa.

UDP glucuronyl transferase đóng một vai trò quan trọng trong giải độc và chuyển hóa chất độc. Có rất nhiều cơ chất cần monooxygenase để hình thành các nhóm chức năng trước khi được transferase chuyển hóa, trong khi một số cơ chất khác tạo thành liên hợp trực tiếp với transferase. Các liên hợp này là các hợp chất tan trong nước hơn các chất mẹ và dễ dàng tạo thành các muối. Bổ sung glycone có kích thước tương đối lớn có thể che khuất hoặc ngăn cản phản ứng sinh học của các nhóm chức đặc biệt trên chất độc. Gắn chất độc vào receptor có tác dụng gây độc cũng có thể bị phong tỏa. Mặt khác phản ứng glucuro hợp của một số chất tạo điều kiện cho hoạt hóa chuyển hóa bằng cách vận chuyển chất chuyển hóa phản ứng đến vị trí đích.

Các amine thơm là ví dụ rõ ràng nhất về vai trò của phản ứng glucuro hợp trong hoạt hóa chuyển hóa các chất gây khối u. Các glucuronide vận chuyển chất gây khối u đến vị trí đích, ở vị trí này nó phân hủy thành loại phản ứng với các phân tử lớn trong tế bào, gây ra các tổn thương về sinh hóa làm phát sinh ra các biến đổi bệnh lý. Một số

arylamine là các chất gây khối u ở bàng quang như 4-aminobiphenyl, 1-naphthylamine và benzidin. Sự hoạt hóa chuyển hóa các chất gây khối u này thành các sản phẩm cuối cùng gây khối u cần xúc tác của UDP glucuronyl transferase. Sự chuyển hóa hoạt hóa bắt đầu bằng sự hoạt hóa arylamine của monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450 thành chất gây khối u, N-hydroxylarylamine. Các dạng oxy hóa khác có vòng đặc biệt có thể được sản xuất và tiêu biểu cho các sản phẩm bền hơn. N-hydroxylarylamine không bền, sau đó được chuyển hóa thành glucuronide bền hơn. Các N-glucuronide này của N-hydroxylarylamine sau đó được chuyển đến bàng quang. Ở bàng quang N-glucuronide chịu tác dụng của β glucuronidase phân giải glycone. Các glucuronide này cũng bị thủy phân trong môi trường acid của nước tiểu làm sản sinh N-hydroxylamine, N-hydroxylamine này tự chuyển thành ion arylnetrinium ưa điện tử được minh họa ở.



Hình 6. Sự chuyển hóa hoạt hóa của các amine thơm thông qua glucuro hợp

Các ion arylnetrinium ưa điện tử này sau đó có thể phản ứng với các trung tâm ưa nhân trên các phân tử lớn của tế bào biểu mô bàng quang, đặc biệt là ADN, bắt đầu gây ra khối u. Nồng độ glucuronide trong bàng quang kết hợp cùng với thời gian glucuronide ở bàng quang có thể làm biến đổi khả năng tạo khối u. Glucuronide có thể hoạt động theo kiểu này đối với một số chất gây khối u và rất quan trọng để giải thích tại sao một số cơ quan đích lại rất mẫn cảm đối với chất gây khối u đặc hiệu mà các cơ quan khác lại không mẫn cảm. Trong ví dụ trên phản ứng glucuro hợp có thể bảo vệ gan nhưng lại làm cho bàng quang cơ quan đích mẫn cảm.

— Sự khác nhau về loài và tính biệt đối với hoạt tính của glucuronyl transferase.

Nghiên cứu sự khác nhau về loài, chủng, tính biệt trong các phản ứng glucuro hợp có thể bị ảnh hưởng của một số nhân tố: Cơ chất, các phản ứng dùng kiểm tra, tuổi, tình trạng hormone, tiếp xúc với chất độc, dinh dưỡng của thức ăn và môi trường. Tuy nhiên nhiều thông báo cho thấy phần lớn sự khác nhau trong phản ứng glucuro hợp liên quan tới loài, chủng và tính biệt. Cũng có một số thông báo về các động vật thấp hơn có thể tạo glucuronide như các động vật có nhân sơ và các động vật không xương sống nhưng chưa có thông báo nào về thực vật. Cá và bò sát thể hiện có phản ứng glucuro hợp với các chất độc nhưng hoạt động rất khác nhau, có thể thấp hơn loài có vú gấp 10 lần hoặc hơn nữa. Chim có khả năng glucuro hợp giống như loài có vú. Sự khác nhau ở các loài

có vú trong phản ứng glucuro hợp rất lớn. Nhìn chung chuột lang có phản ứng này mạnh hơn các động vật phòng thí nghiệm khác. Hoạt động mạnh hơn có thể là do hoạt tính của enzyme thể hiện rõ hơn bởi vì UDP glucuronyl transferase có thể được hoạt hóa bởi nhiều cách hơn các loại enzyme khác. Mèo có hoạt tính transferase thấp, mặc dù có khả năng tạo glucuronide với các chất nội sinh nhưng hàm lượng glucuronide ở mèo rất thấp hoặc không có. Sự khác nhau về chủng sinh vật thể hiện ở chủng chuột Gunn. Chuột này gần như thiếu hoàn toàn phản ứng glucuro hợp với bilirubin. Giống chuột này có phản ứng glucuro hợp hoạt động yếu hơn đối với một số chất độc nhưng lại bình thường với các chất độc khác. Sự khác nhau về giới tính có liên quan đến hormone và có thể phụ thuộc cơ chất. Mặc dù người ta cho rằng con đực có các phản ứng glucuro hợp mạnh hơn ở con cái, điều này phụ thuộc cơ chất và chưa có sự phân loại rõ rệt.

Sự cảm ứng của glucuronyl transferase.

Glucuronyl transferase có khả năng bị cảm ứng giống như cytochrome P-450. Chúng có thể bị cảm ứng bởi cùng nhiều loại chất gây cảm ứng. Nghiên cứu của Pfeil và Bock (1983) cho thấy tăng số lượng transferase sau khi sử dụng chất cảm ứng thể hiện ở receptor điều chỉnh chung cho cả monooxygenase và transferase cho thấy có một sự cảm ứng thật sự. Rất ít chất gây cảm ứng đặc hiệu transferase mà không gây cảm ứng monooxygenase. Tuy nhiên cũng có chất cảm ứng chỉ gây cảm ứng một loại enzyme, ví dụ transtilbene oxide và ethoxyquin chỉ gây cảm ứng transferase.

Đồng thời với monooxygenase có hai loại chất gây cảm ứng transferase chủ yếu là phenobarbital và 3-methylcholanthrene nhưng cũng có thể còn các loại khác.

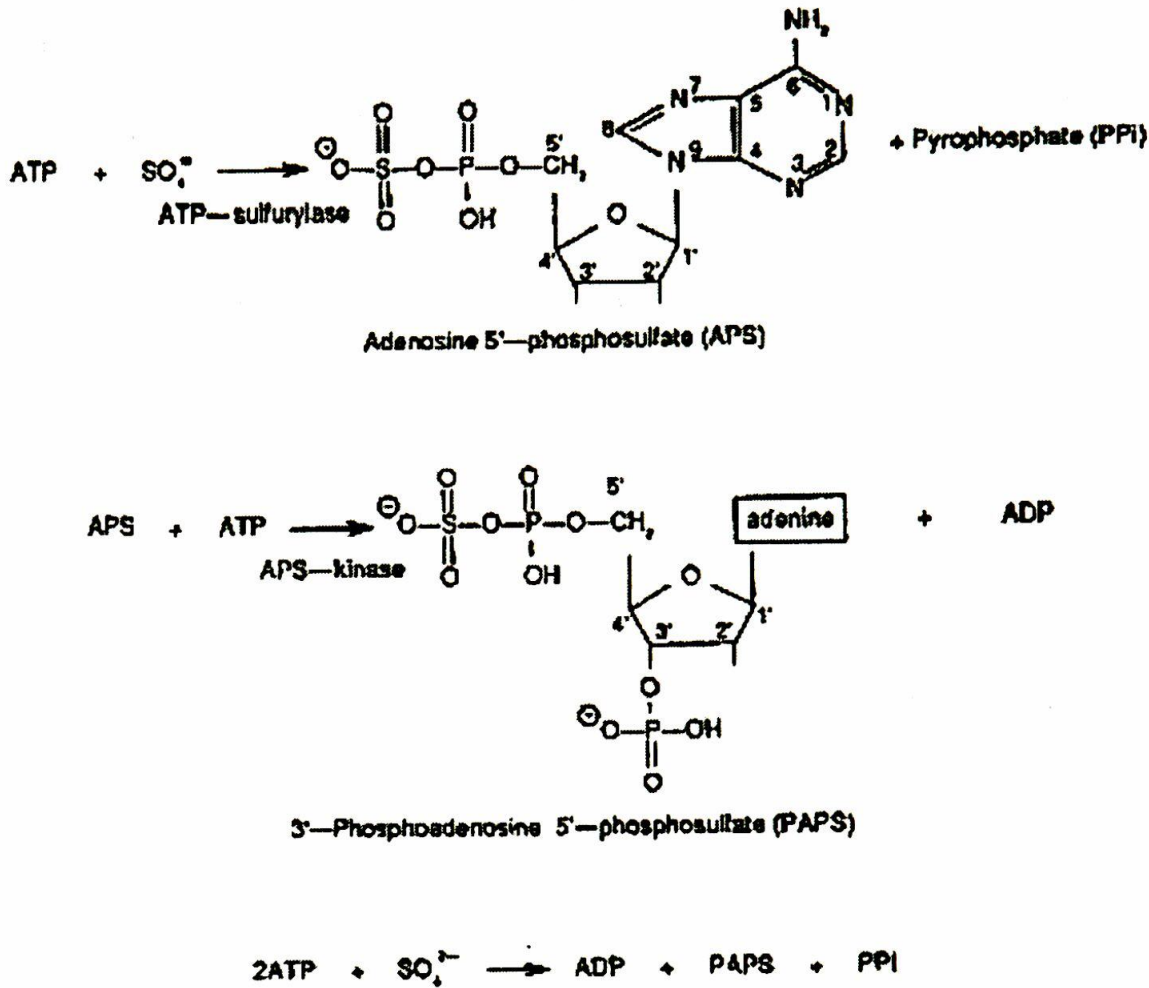
Cảm ứng transferase làm thay đổi độc tính của chất độc tương tự như cảm ứng monooxygenase.

Phản ứng sulfo hợp

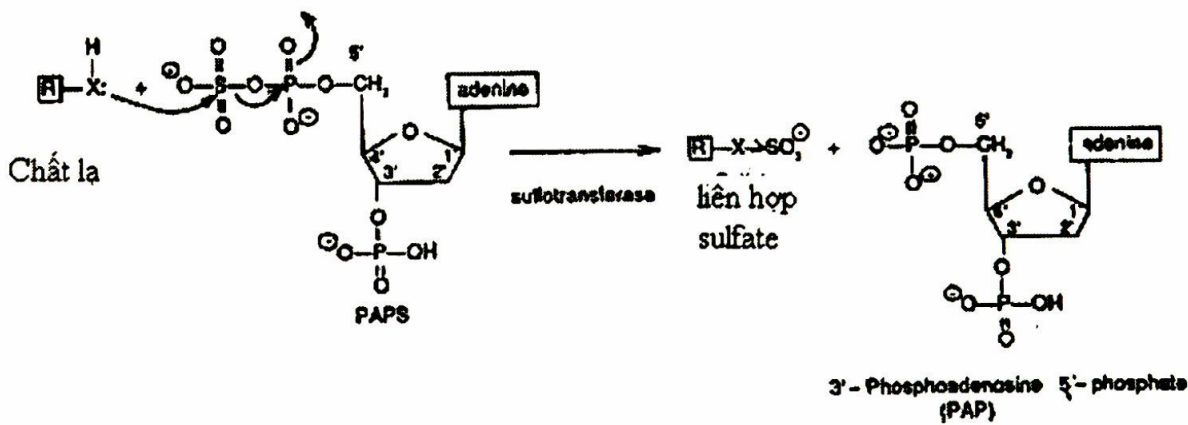
Ngay từ năm 1815 người ta đã nhận thấy rằng loài có vú thải trừ sulfate trong nước tiểu. 50 năm sau đó mới phát hiện ra rằng các sulfate hữu cơ là các este được sản sinh do liên hợp các chất nội sinh với sulfate vô cơ. Những nhà nghiên cứu đầu tiên cho rằng liên hợp sulfate là ete tạo thành giữa các hợp chất aryl và sulfate vô cơ, do vậy họ đặt tên các chất chuyển hóa này là sulfate ete. Các chất chuyển hóa này thực sự là este của acid sulfuric nên sulfate ete chỉ mang tính lịch sử. Liên hợp với sulfate vô cơ sử dụng một đồng cơ chất 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS). Sulfate vô cơ được chuyển hóa thành PAPS trong hàng loạt phản ứng thể hiện ở hình 7.

Adenosine triphosphate (ATP) sulfurylase xúc tác việc tạo thành adenosine 5'-phosphosulfate (APS) từ ATP và sulfate. Vì đây là một phản ứng sản sinh năng lượng, giải phóng pyrophosphate, APS cần phải được tái hoạt hóa bằng cách phosphoryl hóa với một phân tử ATP bổ sung. Phản ứng này được xúc tác của APS phosphokinase, tạo ra PAPS và adenosine diphosphate (ADP). Sulfotransferase xúc tác sự di chuyển điện tử vào ion lưu huỳnh hoạt hóa của PAPS thuộc nhóm hydroxyl, N-hydroxylamine, phenol

hoặc nitrogen của amine của arylamine để tạo ra o-sulfate và N- sulfate tương ứng. Sự di chuyển điện tử vào ion lưu huỳnh của phân tử PAPS được thể hiện ở hình 8.



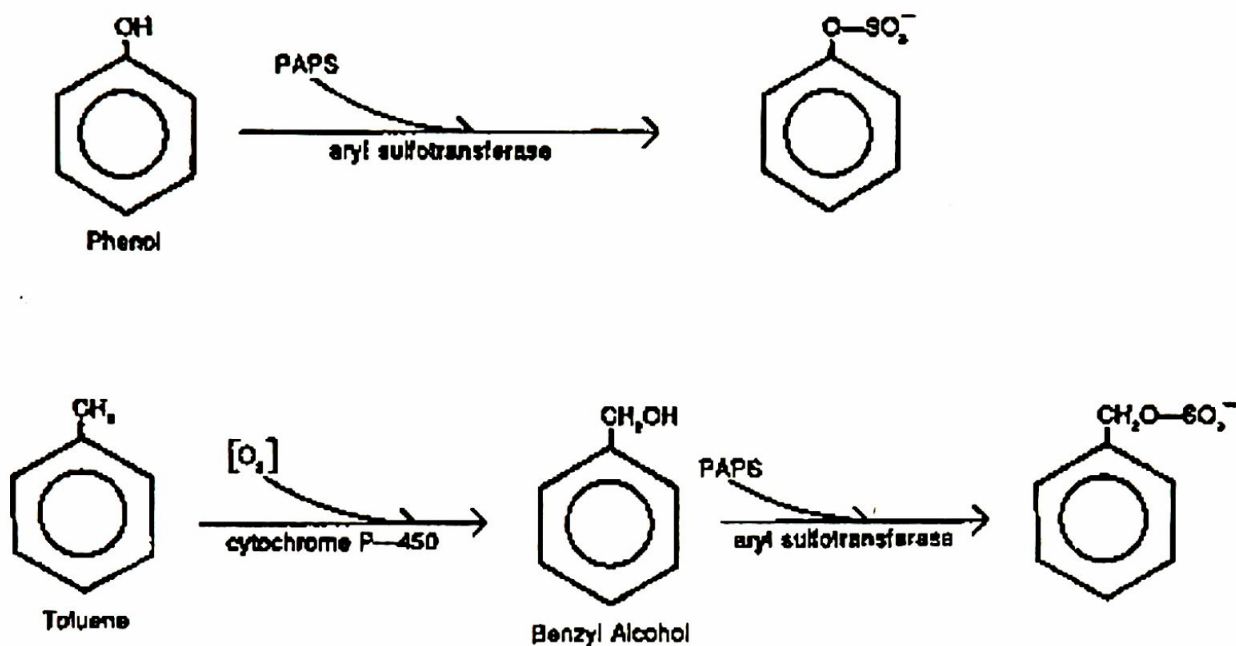
Hình 7. Phản ứng xúc tác sự tạo thành PAPS từ sulfate vô cơ với ATP



Hình 8. Tổng hợp một liên hợp sulfate từ một chất lạ nhờ sulfotransferase

Sulfotransferase este hóa rất nhiều chất nội sinh như steroid, carbonhydrate và protein. Các sản phẩm sulfate là các thành phần quan trọng của tế bào, ví dụ condroiton sulfate là thành phần chủ yếu của tổ chức liên kết và cerebroside sulfate được phát hiện thấy ở tổ chức thần kinh. Ngoài là các thành phần của tế bào, các sulfate đóng vai trò quan trọng trong phân phối các hormone. Sulfate hóa làm tăng thải trừ các hormone steroid từ tuyến thượng thận.

Các liên hợp tạo ra giữa chất độc và sulfate là con đường quan trọng để chuyển hóa các chất độc tan trong lipid thành các chất chuyển hóa có cực dễ thải trừ. Tạo sulfate giữa chất độc với các nhóm hydroxyl của chất béo hoặc các nhóm thiom rất dễ xảy ra. Thường cần có chuyển hóa ở pha I để tạo ra các nhóm chức ở chất độc, thí dụ như nhóm hydroxyl trước khi nó được tạo thành sulfate. Ví dụ toluen được oxy hóa thành benzyl alcohol trước khi tạo liên hợp sulfate.



Hình 9. Phản ứng sulfo hợp của Phenol và toluen do sulfomerase xúc tác

- Chuyển hóa ở gan

Gan là cơ quan chủ yếu chuyển hóa chất độc do kích thước của nó và do gan nằm ở trung tâm trong hệ thống tuần hoàn. Máu ở tĩnh mạch cửa mang các sản phẩm độc từ ruột được chuyển qua gan trước khi vào hệ tuần hoàn. Tuy nhiên sự tạo liên hợp sulfate rất quan trọng trong chuyển hóa các chất nội sinh. Các sulfate phân phối rất rộng trong các tổ chức. Ví dụ ở khi tính hoạt động đặc hiệu để tạo sulfate với isoprenalin bởi các tổ chức chọn lọc như phổi, thận, ruột non và gan.

- Sự khác nhau về loài

Có sự khác nhau rất lớn về tạo sulfate giữa các loài, thí dụ về hai chất mẫu isoprenalin và harmol. Ở chuột hoạt tính tạo sulfate với isoprenalin ở gan cao gấp 10 lần gan khi. Sự tạo thành sulfate xảy ra ở nhiều loài bao gồm động vật có vú, chim, bò sát, lưỡng cư và động vật không xương sống. Đáng chú ý nhất là lợn, chúng có hoạt tính sulfate thấp. Các động vật thuộc họ mèo thiếu hoạt tính glucuronyl transferase nhưng lại có hoạt tính sulfotransferase cao. Sự cân bằng giữa glucuronyl transferase và sulfo transferase cần phải luôn ghi nhớ khi đánh giá hoạt tính của hai enzyme này. Thiếu hụt một con đường có thể làm thay đổi sự chuyển hóa bởi vì các nhóm chức tương tự được liên hợp nhờ hai loại enzyme này. Ngoài ra tạo sulfate dường như có ái lực cao nhưng

công suất thấp đối với phenol trong khi phản ứng glucuro hợp có ái lực thấp và công suất cao đối với chất này.

- Các nhân tố ảnh hưởng đến chuyển hoá

Không giống như các enzyme khử độc khác, sulfotransferase không bị cảm ứng bởi các chất gây cảm ứng bình thường như phenolbarbital và 3-cholanmethyltrene.

Tuy nhiên một số chất ức chế sulfotransferase đã được phát hiện và khai thác sử dụng trong thí nghiệm để nghiên cứu các enzyme này. Pentachlorophenol ($\text{CCl}_5\text{-OH}$) và 2,6 dichloro-4-nitro phenol là các chất ức chế mạnh sulfotransferase và là các chất ức chế có hiệu quả do vị trí para và ortho của vòng thơm được thay thế bằng các nhóm khử điện tử. Tác dụng ức chế này giống như sulfomerase với cơ chế tạo điều kiện khử điện tử của oxygen trong nhóm hydroxyl bởi lưu huỳnh.

- Sự khác nhau về giới tính và phát triển

Có sự khác nhau chủ yếu về giới tính ở sự liên hiệp sulfate của hormone steroid, ví dụ chuột cống cái có hoạt tính cao hơn 5 lần so với chuột cống đực đối với chuyển hóa cortisol. Sự khác nhau này về giới tính trong chuyển hóa cortisol rõ ràng là do hormone sinh dục đực ức chế sulfotransferase mạnh hơn hoạt tính của hormone kích thích buồng trứng.

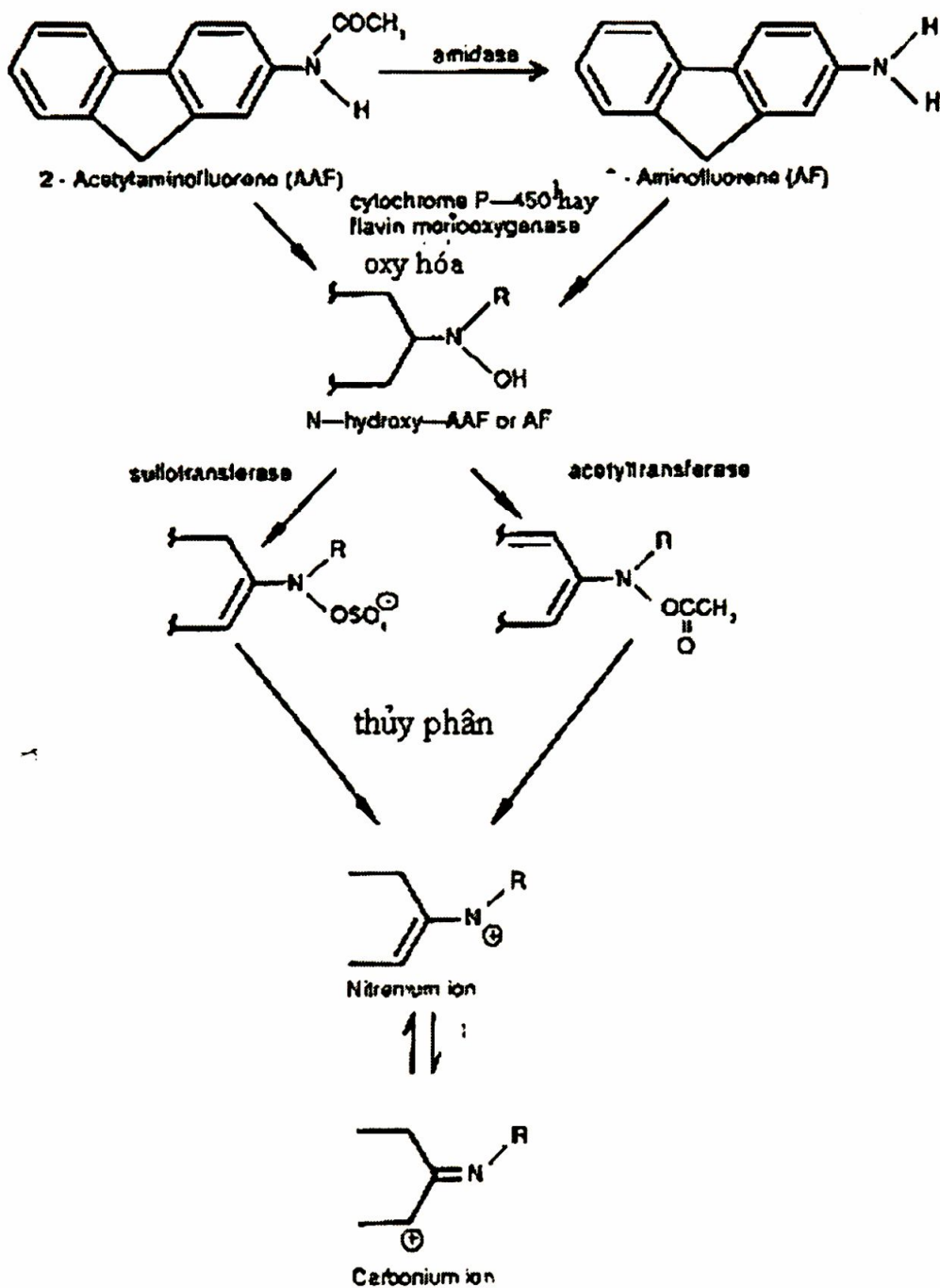
Người ta đã phân lập được ba sulfotransferase từ gan chuột cống và khối lượng tương đối của các izozyme này giải thích cho sự khác nhau rất lớn giữa các loài. Hoạt tính sulfotransferase thấp quan sát thấy ở động vật sơ sinh là do chưa thành thực về tính bởi vì khi tuyến sinh dục phát triển hoạt tính sulfotransferase tăng lên. Tuy nhiên phản ứng tạo sulfate không phải ở con cái luôn mạnh hơn ở con đực, ví dụ 2 acetylaminofluorene tạo sulfate ở chuột cống đực ở mức độ cao hơn.

- Vai trò của sự tạo thành sulfate trong chuyển hóa hoạt hóa

Một trong những ví dụ nghiên cứu về hoạt hóa chuyển hóa do tạo sulfate là hoạt hóa 2-acetylaminofluorene (2-AFF) được minh họa ở (hình 10).

N-hydroxyl hóa của nitrogen trong amide bởi monooxygenase phụ thuộc cytochrome P-450, tiếp theo bởi sự sulfate hóa nhóm n-hydroxyl (phản ứng chuyển hóa pha II). Este N-O sulfate không bền và phân hủy thành ion nitrenium-carbonium ưa điện tử do sự liên hợp p- π , có thể tạo liên kết đồng hóa trị nội phân tử ở vị trí ưa nhân trên các phân tử lớn. Cũng có giả thiết cho rằng liên hợp sulfate của 2-AAF là chất chuyển hóa phản ứng, vì có các thí nghiệm cho thấy rằng các nhân tố làm biến đổi hoạt tính sulfotransferase cũng làm biến đổi sự phát sinh khối u của 2-AAF. Chuột cống đực có hoạt tính sulfotransferase cao hơn và phát triển các khối u do 2-AAF gây ra nhiều hơn chuột cống cái. Giảm hoạt tính sulfotransferase do thiếu, cắt tuyến yên, cắt tuyến giáp trạng hoặc giảm hormone steroid làm giảm liên kết đồng hóa trị khép kín của 2-AAF. Các kết quả này nhất quán với giả thiết là phản ứng liên hợp sulfate của 2-AAF cần sự

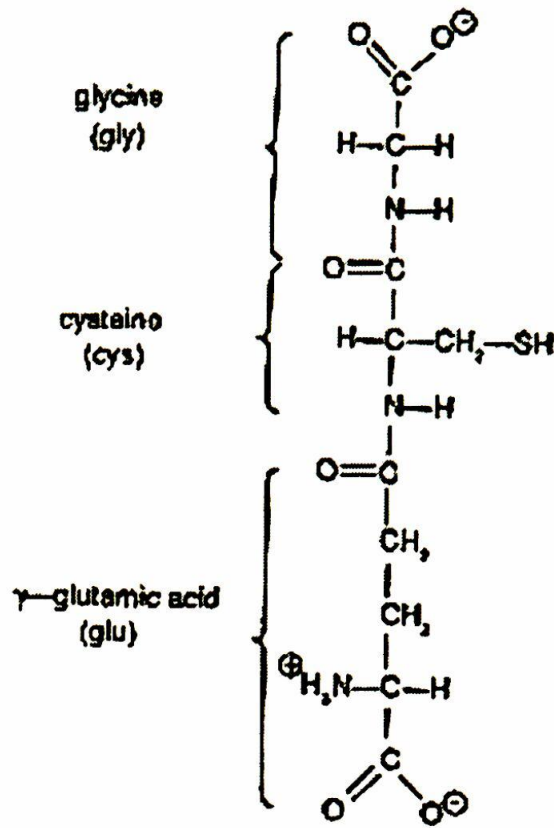
biến đổi đồng hóa trị của ADN. Cơ chế này ít nhất có một phần tác dụng đối với sự hoạt hóa một số chất khác như amine thơm, mono và di nitrotoluen, N-hydroxyl phenacetin, 1-hydroxylsafrole, N₃-hydroxyl anthine với chất chuyển hóa của 7,12 dimethylbenzaltracene thể hiện sản sinh một chất chuyển hóa phản ứng có khả năng liên kết khép kín với glutathion và protein.



Hình 10. Hoạt hóa tạo sulfate của acetylaminofluorene (2-AFF)

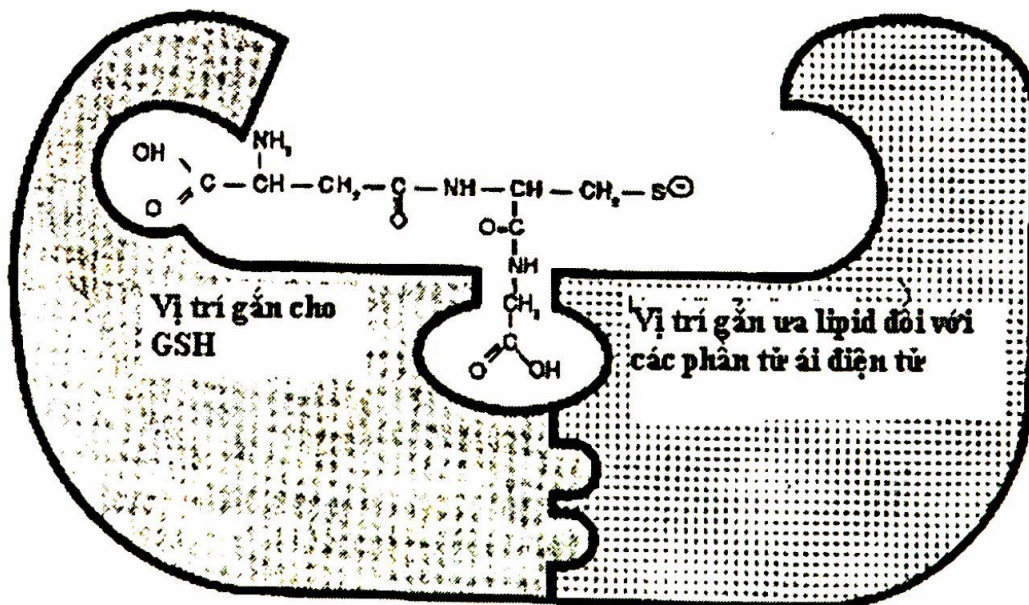
Glutathion-S-transferase

Một nhóm các enzyme trong dịch tế bào gọi là glutathion-S-transferase có khả năng liên hợp các phân tử ưa điện tử tương đối kỵ nước với glutathion bị khử bởi phân tử ưa nhân (hình 11).



Hình 11. Công thức cấu tạo của glutathion dạng khử

Liên hợp này ít tan trong lipid, tan mạnh trong nước và có khả năng thải trừ qua nước tiểu. Một ưu điểm khác của glutathion là: chất liên hợp là một phân tử lớn hơn chất mẹ có khả năng thải trừ qua mật vào phân, nó cũng ít có khả năng phản ứng với đích tác dụng của chất độc. Glutathion-S-transferase của tế bào xúc tác phản ứng liên hợp giữa glutathion với chất mang nguyên tử ái điện tử. Transferase này tạo điều kiện thuận lợi cho việc tác động đến ion glutathion thiolate (GS^-) trên nguyên tử thiếu điện tử của chất độc ái điện tử kỵ nước (hình 12).

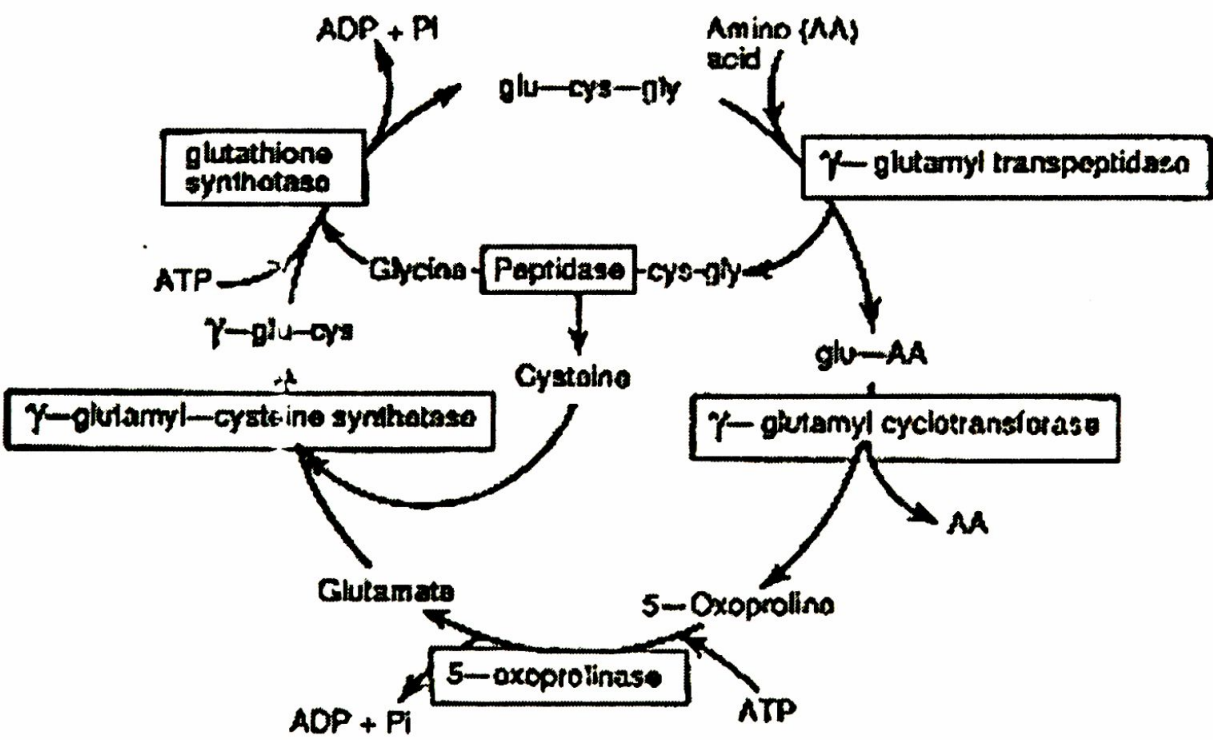


Hình 12. Vị trí hoạt động của glutathion S-transferase

Hầu như có rất ít tính đặc hiệu ở vị trí hoạt động đối với chất độc. Ngoài tác dụng xúc tác tạo liên hợp giữa chất độc với glutathion, glutathion-S-transferase còn có khả năng gắn chất độc trên bề mặt của enzyme. Gắn như vậy có thể có tác dụng ức chế hoặc không đối với tác dụng xúc tác của enzyme nhưng ngăn cản được sự tương tác của chất độc với các vị trí rất quan trọng trong tế bào như protein và acid nucleic. Glutathion-S-transferase có tính chất này được gọi là ligandalin. Glutathion-S-transferase có thể tạo các liên kết đồng hóa trị giữa chất độc phản ứng, với vị trí hoạt động của enzyme. Sự liên kết như vậy làm bất hoạt enzyme nhưng cũng làm bất hoạt cả chất độc phản ứng và đây là cơ chế giải độc bổ sung. Quá trình này gọi là bất hoạt tự chết và cũng đã được thể hiện ở các enzyme giải độc khác. Glutathion-S-transferase có khả năng giải độc một phổ rộng các chất độc mà động vật gặp trong môi trường hoặc phát sinh trong quá trình chuyển hóa. Mặc dù hệ thống này hoạt động không có hiệu quả cao, hoạt động chỉ khi chất độc có nồng độ cao nhưng nó có khả năng xúc tác hoặc phản ứng với một số nhóm chất phản ứng.

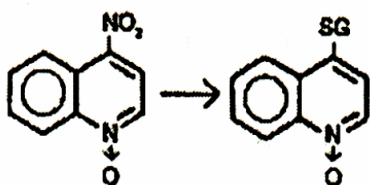
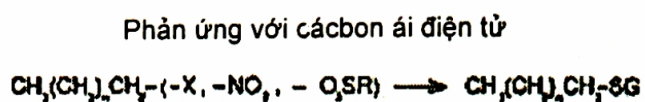
Con đường giải độc

Mặc dù chất chuyển hóa qua nước tiểu của liên hợp glutathion là acid mercapturic, lần đầu tiên được mô tả vào thế kỷ 19 nhưng mãi đến những năm 1950 glutathion mới được xác định là nguồn cysteine trong acid mercapturic. Nồng độ glutathion dạng khử trong tế bào tương đối cao trong nhiều tổ chức (1-10 μ mol/ g tổ chức ướt). Nó được tổng hợp trong dịch tế bào thông qua chu trình glutamyl, thông qua hàng loạt phản ứng được xúc tác của enzyme, được kiểm soát chặt chẽ (hình 13).

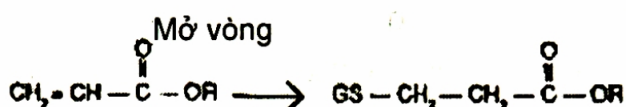
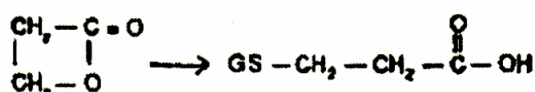
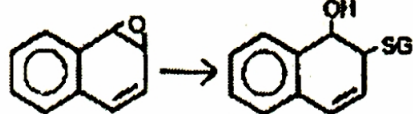


Hình 13. Chu trình γ glutamyl có tác dụng tổng hợp sinh học.

Các chất độc có tác dụng làm cơ chất cho glutathion-S-transferase được phân làm bốn loại và được thể hiện ở hình 14.

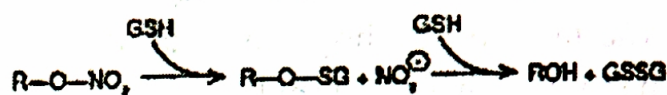


Phản ứng chuyển vị

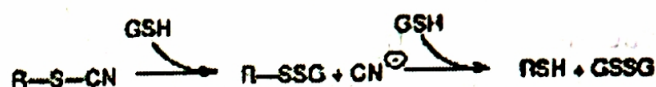


Bổ sung cho các nối đôi được hoạt hóa

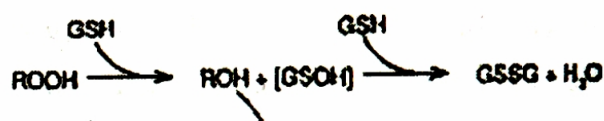
Phản ứng với nitrogen ái điện tử



Phản ứng với lưu huỳnh ái điện tử



Phản ứng với oxygen ái điện tử



Hình 14. Thí dụ về các phản ứng được glutathion S-transferase xúc tác

(a)-phản ứng với carbon (b)-phản ứng với nitrogen (c) phản ứng với lưu huỳnh
(d) phản ứng với oxygen ái điện tử

Sự hình thành acid mercapturic

Acid mercapturic là liên hợp của chất độc với glutathion, N-acetyl hóa và được thay thế ở vị trí S.

Liên hợp glutathion được tạo thành trong gan và các tổ chức khác có cực, được phân cắt trong dịch lỏng của tế bào và máu. Do 25% dòng máu được chuyển qua thận nên liên hợp glutathion được vận chuyển đến thận. Ở đó phức hợp glutathion với chất độc trải qua hàng loạt phản ứng dẫn đến hình thành acid mercapturic.

Bước đầu tiên trong tổng hợp acid mercapturic là tách acid glutamic với cysteine được γ -glutamyl transpeptidase xúc tác. Enzyme này nằm trong diềm bàn chải của ống lượn gần của thận. Người ta đã quan sát thấy ở bệnh nhân thiếu enzyme tham gia vào sự giáng hóa glutathion tăng cao trong máu và nước tiểu. Enzyme này không chỉ thủy phân glutathion mà còn chuyển nhóm γ -glutamyl thành nhiều amino acid và dipeptide, sau đó nhóm glycine tách ra từ phức hợp cysteinylglycine tạo thành nhờ aminopeptidase M tạo ra phức hợp có chứa cysteine được thay thế ở vị trí S. Phức hợp có chứa cysteine này là cơ chất cho N-acetyl transferase có tác dụng acetyl hóa nhóm amino tự do của cysteine tạo ra acid mercapturic. Hai enzyme glutamyl transpeptidase và aminopeptidase này cũng có tác dụng đối với sự quay vòng bình thường của glutathion trong các tế bào của loài có vú như đã thể hiện ở hình 14.

- Vai trò của glutathion-S-transferase trong khử độc

Các chất trung gian phản ứng ưa điện tử của chất độc có thể gây tổn thương các thành phần quan trọng của tế bào. Glutathion dạng khử và glutathion-S-transferase bảo

vệ tế bào khỏi bị phá hủy bằng cách bắt giữ lại các phần ưa điện tử trước khi chúng phản ứng ở các vị trí ưa nhân rất quan trọng với khả năng sống của động vật.

Sự chuyển hóa các acetaminophen, thuốc hạ sốt, giảm đau ở liều cao có thể gây hoại tử gan thể hiện rõ rệt ở sự bảo vệ này. Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy những con đường chủ yếu mà acetaminophen gây độc cho gan là thông qua các chất trung gian phản ứng N-acetyl-p-benzoquinone imine thể hiện ở hình 4. Đây là chất trung gian ưa điện tử, phản ứng dễ dàng với glutathion ưa nhân. Với điều kiện là glutathion có mặt đủ ở vị trí hoạt động của acetaminophen để gắn với chất trung gian phản ứng, tác dụng độc không xảy ra. Tuy nhiên, thí nghiệm của Michell J.R và cộng sự (1973) cho thấy khi glutathion bị mất do xử lý trước với diethyl malate, benzoquinone imine liên kết đồng hóa trị với các protein của tổ chức và gây hoại tử tổ chức.

- Sự khác nhau về loài

Glutathion-S- transferase đã được phát hiện ở nhiều động vật sống ở cạn bao gồm bò sát, chim, côn trùng, lưỡng cư và thực vật. Thiếu glutathion-S-transferase ở cá cho thấy enzyme này phát triển để bảo vệ các loài sinh vật ở cạn kháng lại các chất độc ở không khí và thức ăn. Các sinh vật thủy sinh ở trong nguồn có nhiều chất liệu ưa nhân và nước, có thể thủy phân rất nhiều chất phản ứng làm giảm độc tính của chúng. Chúng cũng không cần hệ bài tiết phát triển cao như sinh vật ở cạn.

- Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường đến chuyển hoá

Các yếu tố ảnh hưởng một cách nghiêm trọng đến sự có mặt của glutathion dạng khử, làm thay đổi hiệu quả của glutathion-S-transferase. Như đã đề cập trước đây, độc tính của acetaminophen bị làm biến đổi khi có mặt của glutathion dạng khử. Nhiều chất độc phản ứng với glutathion không cần enzyme, có thể làm chúng bị loại bỏ. Các yếu tố khác cũng có thể làm giảm sự có mặt của glutathion dạng khử. Thí dụ một số cá thể có khiếm khuyết về di truyền trong chu trình γ -glutamyl dẫn đến nồng độ glutathion trong các tổ chức thấp. Các cá thể này nói chung bị thiếu máu do thiếu glutathion và gây ra hồng cầu bị phá hủy do oxy hoá.

Các yếu tố dinh dưỡng hạn chế sự có mặt các amino acid chứa lưu huỳnh có thể làm giảm hoạt tính glutathion - S- transferase bằng cách giảm sự có mặt của glutathion. Methionine là một amino acid chủ yếu có thể sử dụng để tổng hợp cysteine và cystine thông qua con đường chuyển lưu huỳnh. Nếu cho ăn thức ăn có hàm lượng thấp các amino acid chứa lưu huỳnh, sự có mặt của glutathion để tạo liên hợp với các chất trung gian phản ứng của chất độc có thể giảm xuống.

- Sự khác nhau về sự phát triển và giới tính

Hoạt tính của glutathion-S-transferase ở gan thấp ở cả chuột cống đực và cái chưa thành thục về tính. Bởi vì chuột cống thành thục về tính ở độ tuổi khoảng giữa 30 và 50 ngày tuổi, hoạt tính tạo liên hợp của glutathion với dichloronitrobenzene ở con đực cao hơn ở con cái 2 đến 3 lần. Sự khác nhau này về hoạt tính của glutathion -S- transferase không bị ảnh hưởng của hormone steroid sinh dục nhưng phụ thuộc sự tiết của tuyến

yên. Khi cắt tuyến yên ở cả con đực và con cái, hoạt tính glutathion-S- transferase tăng lên. Khi ghép lại tuyến yên ở chuột cống thí nghiệm đã bị cắt tuyến yên, hoạt tính glutathion -S- transferase giảm trở lại mức bình thường. Prolactin có thể làm biến đổi hoạt tính của glutathion-S- transferase nhưng các hormone sinh trưởng có thể làm ổn định hoạt tính của glutathion-S- transferase.

Các hormone sinh trưởng rất quan trọng trong việc điều chỉnh hàm lượng của glutathion-S- transferase ở chuột cống trưởng thành, nhưng dường như là các yếu tố khác cũng có thể có vai trò trong tác dụng này.

Chất độc có thể tác động đến sinh vật bằng nhiều cách. Thí dụ glutamate natri gây tổn thương vùng dưới đồi (hypothalamus) có thể làm giảm hoạt tính của glutathion -S- transferase ở chuột cống đực. Như vậy có thể làm tăng sự miễn cảm của sinh vật đối với các chất hoá học ái điện tử.

- Vai trò của glutathion-S- transferase trong hoạt hoá do chuyển hoá

Liên hợp với glutathion không phải luôn luôn tạo ra chất chuyển hoá dễ thải trừ và không gây hại đối với cơ thể. Một số chất chỉ có độc tính sau khi tạo phản ứng liên hợp với glutathion hoặc cysteine. Thí dụ ở các liên hợp glutathion và cysteine được tạo ra ở gan có thể được tiết vào mật. Liên hợp glutathion có thể được thủy phân thành liên hợp cysteine nhờ peptidase của tuyến tụy ở trong ruột non. Liên hợp cysteine có nguồn gốc ở mật và liên hợp cysteine được tạo thành do thủy phân của liên hợp glutathion là cơ chất tốt cho β - lyase của hệ vi sinh vật. β - lyase, một enzyme có ở gan, thận và hệ vi sinh vật, tách liên kết este lưu huỳnh trong liên hợp cysteine của chất độc. Hợp chất chứa lưu huỳnh tạo thành có tính chất kỵ nước nhiều hơn liên hợp và có thể dễ dàng hấp thu ở ruột non. Các chất chuyển hoá có lưu huỳnh này theo tĩnh mạch cửa trở lại gan, làm cơ chất cho thiol- S-methyltransferase. Enzyme này có tác dụng methyl hoá nhóm chứa lưu huỳnh. Một phần các sản phẩm chuyển hoá tạo thành trong ruột non được thải trừ qua phân. Các phản ứng liên hợp glutathion và liên hợp cysteine đóng một vai trò quan trọng trong gây độc thận của một số chất. Thí dụ liên hợp cysteine của trichloroethylene, S-1,2- dichlorovinyl-L- cysteine (DCVC) là chất gây độc mạnh đối với thận và là cơ chất của β - lyase. Ức chế β - lyase bởi acid aminoaxylacetic có thể bảo vệ thận kháng lại tác dụng độc do DCVC gây ra.

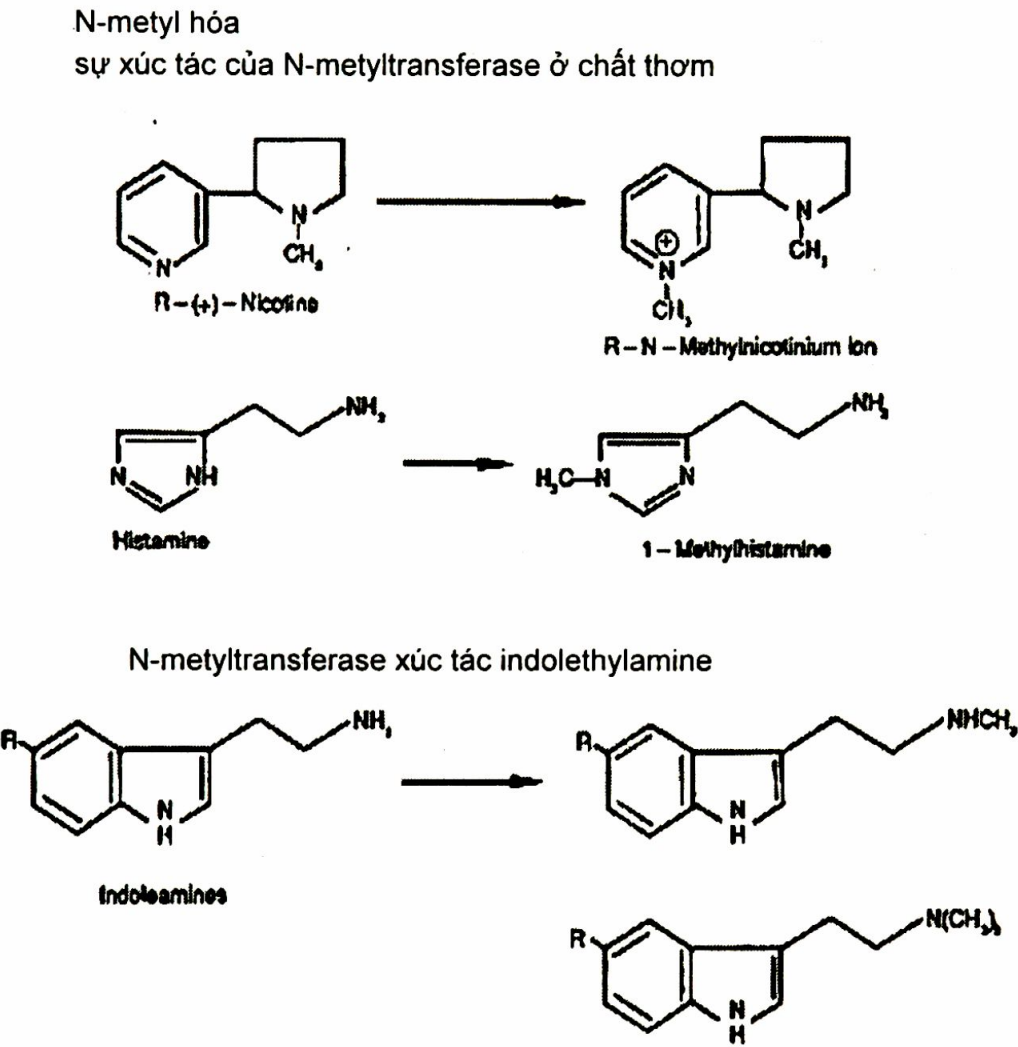
Nói chung tổng hợp liên hợp glutathion tạo ra các chất chuyển hoá có cực dễ thải trừ. Tuy nhiên trong một số trường hợp, thời gian lưu lại của liên hợp glutathion lâu trong cơ thể có thể dẫn đến hình thành các chất chuyển hoá có phản ứng mạnh hơn chất mẹ hoặc liên hợp glutathion. Nếu các chất chuyển hoá này tương tác với các vị trí quan trọng của tế bào có thể gây ra tác dụng độc.

- Sự methyl hoá

Methyl hoá chất độc là con đường nhỏ đối với thải trừ các sản phẩm chuyển hoá khỏi cơ thể, bởi vì nó rất ít khi tạo ra các chất chuyển hoá có cực nhiều hơn. Methyl hoá

các chất nội sinh như histamine, amino acid, protein, polyamine, carbohydrate rất quan trọng trong điều chỉnh chuyển hoá bình thường của tế bào. Chỉ khi các chất gây độc tác động phù hợp với các enzyme tham gia phản ứng bình thường này, methyl hoá mới trở thành quan trọng trong chuyển hoá chất độc. Methyl hoá có thể đạt được bằng hai con đường: Trước hết là phản ứng methyl hoá do transferase xúc tác cần S-adenosylmethionine (SAM) làm đồng cơ chất.

Nhiều phản ứng methyl hoá sinh học cần SAM làm cơ chất cho methyl. Tuy các methyltransferase cần SAM làm cơ chất nhưng hoạt tính tối ưu của nó có yêu cầu rất khác nhau. Các phản ứng có sự tham gia của 4 trong số methyltransferase phụ thuộc SAM được thể hiện ở hình 15.



Hình 15. Các phản ứng methyl hóa

Hai enzyme xúc tác methyl hoá nitrogen: N- methyltransferase liên kết với các gốc thơm khác nhau và idolethylamine N- methyltransferase. Methyl hoá oxygen được xúc tác chủ yếu của catechol o- methyltransferase và methyl hoá lưu huỳnh được xúc tác bởi thiol S- methyltransferase. Nguồn thứ hai của methyl hoá là sự methyl hoá được xúc tác bởi N₅-methyl-tetrahydrofolate (5-CH₃-THF). Sự methyl hoá này rất quan trọng trong tổng hợp acid nucleic. Tuy nhiên, 5-CH₃-THF có phản ứng yếu hơn SAM đối với các

chất ưa nhân thể hiện ở (hình 15), cho thấy rằng nó có vai trò ít quan trọng hơn trong methyl hoá chất độc.

Sự methyl hoá nicotine là con đường chủ yếu đối với chuyển hoá nicotine ở chuột lang. Enzyme này là N- methyltransferase liên kết với nhiều gốc thơm, bình thường methyl hoá histamine (hình 15). Chuột lang là động vật có khả năng methyl hoá histamine vì vậy nó là mô hình mẫu động vật để nghiên cứu sự methyl hoá. Nicotine là một thí dụ về chất gây độc có thể bị chuyển hoá bởi một enzyme chuyển hoá bình thường của tế bào. Bởi vì nicotine là bazơ yếu, methyl hoá nitrogen của pyridyl làm ion hoá cả hai nitrogen ở điều kiện pH sinh lý, làm tăng khả năng hoà tan trong nước và thải trừ qua nước tiểu.

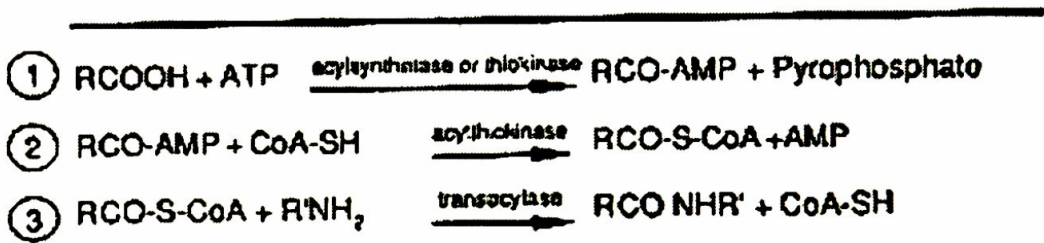
- Tổng hợp amide

Tổng hợp amide có thể thông qua hai con đường chủ yếu.

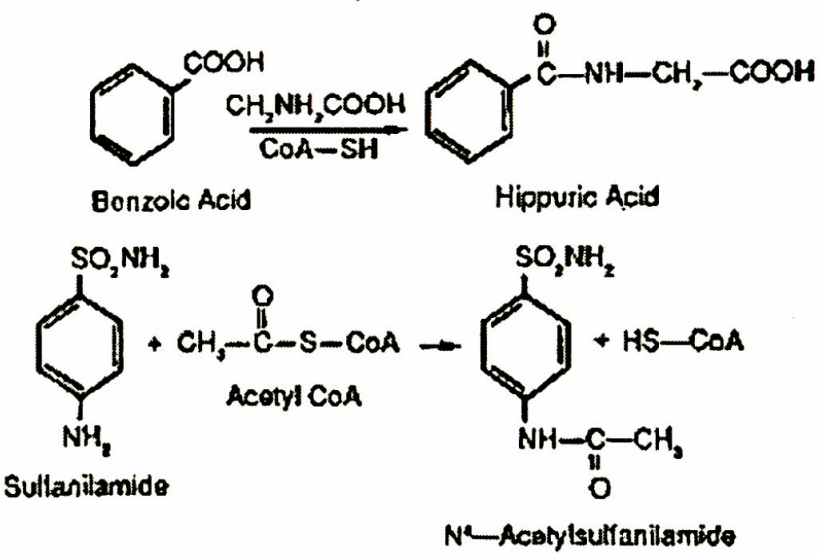
- Liên hợp chất gây độc có chứa acid carboxylic với nhóm amino tự do như glycine.

- Acetyl hoá chất gây độc có chứa amine bậc 1 (-NH₂). Tổng hợp amide bằng cả hai con đường cần sự tham gia của dạng hoạt động của nhóm acid carboxylic, acetyl coenzyme A (CoA). Khi chất gây độc là acid carboxylic, acid này cần phải được hoạt hoá trong phản ứng cần năng lượng như thể hiện ở phản ứng 1 và 2 của (hình 16).

Hoạt hóa nhóm carboxyl



Các thí dụ về tổng hợp amide



Hình 16. Hàng loạt phản ứng tạo thành amide hoặc từ chất lạ có chứa chức carboxylic R- COOH hoặc từ nhóm amine bậc 1 (R-NH₂)

Thí dụ acid carboxylic của acid benzoic được hoạt hoá thành sản phẩm trung gian CoA có chứa liên kết thio este (S-COO-). Sản phẩm trung gian này phản ứng với amine bậc 1 của glycine tạo ra amide, acid hippuric. Khi một chất gây độc có chứa amine bậc 1 (thí dụ sulfanilamide ở hình 20), nhóm acetyl hoạt hoá có nguồn gốc từ CoA.

Acetyl hoá là con đường chủ yếu tạo amide cho các amine thơm bậc 1, các amine bậc 1 của chất béo nội sinh, các acid amine không có tác dụng dinh dưỡng, hydrazine và hydrazide. Sự tạo thành acid mercapturic ở thận là thí dụ về sự acetyl hoá. Ở phản ứng này nhóm amine bậc 1 của liên hợp cysteine của chất độc được acetyl hoá để tạo thành acid mercapturic (chú ý rằng đuôi uric thể hiện chất chuyển hoá ở nước tiểu có tính acid, acid mercapturic, acid hippuric và acid salicyluric có chung đuôi uric bắt nguồn từ thực tế là các acid này có đặc điểm tương tự và đều đã được phân lập từ nước tiểu).

Con đường chuyển hoá chủ yếu của isoniazid, thuốc điều trị lao sử dụng ở người là tạo liên hợp với acetyl CoA để tạo thành chất chuyển hoá amide. Isoniazid được thải trừ nhanh hơn một khi được acetyl hoá. Có sự khác nhau về thải trừ về tốc độ thải trừ thuốc ở cá thể. Thí nghiệm cho thấy có hai quần thể khác nhau, loại acetyl hoá nhanh và loại acetyl hoá chậm.

Acetyl hoá chậm thừa hưởng tính trạng allenle lặn đồng hợp tử.

Trước khi sử dụng kéo dài một số loại thuốc cần sự acetyl hoá để giải độc và chỉ số điều trị của các loại thuốc này thấp, hiểu được con bệnh thuộc loại acetyl hoá chậm hay nhanh là rất quan trọng.

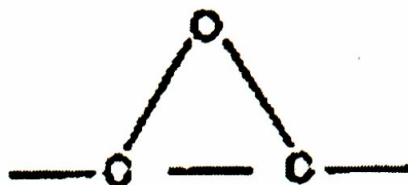
- Phản ứng thuỷ phân

Rất nhiều chất gây độc và các sản phẩm chuyển hoá ở pha I có chứa liên kết carboxyl este hoặc liên kết amide hoặc một nhóm epoxide che khuất các nhóm chức năng tan trong nước như rượu. Tốc độ mà một sinh vật có thể thuỷ phân các liên kết này và làm lộ ra các nhóm chức năng này có thể ảnh hưởng đến độc tính của chúng.

Phản ứng thuỷ phân bình thường cạnh tranh với các phản khử độc khác. Một thí dụ về sự cạnh tranh này là sự chuyển hoá este acrylate. Phần lớn este acrylate hoặc là phản ứng với glutathion nhờ xúc tác của glutathion-S- transferase hoặc bị thuỷ phân nhờ xúc tác của β - esterase tạo ra acid acrylic và rượu.

- Epoxide hydrolase

Sinh vật có thể tiếp xúc với epoxide từ môi trường trong thức ăn, không khí, nước hoặc epoxide, cũng có thể được tạo thành từ các chất chuyển hoá của một số chất lạ nhất định. Epoxide nói chung phản ứng với các chất ưa điện tử do có vòng oxirane biến dạng (hình 17).



Hình 17. Vòng oxiran biến dạng của epoxide

Phản ứng sinh học và kết quả của tác dụng sinh học của epoxide chịu ảnh hưởng của các thành phần gắn vào carbon của vòng oxirane. Epoxide tồn tại ở dạng đồng phân hình học. Phản ứng của epoxide với các chất ưa nhân bằng một trục không đối xứng sẽ tạo ra các đồng phân không lập thể có các hướng không gian khác nhau chung quanh trục carbon. Tạo ra các đồng phân có chiều hướng không gian khác nhau này rất quan trọng đối với hoạt tính sinh học cả trong phản ứng ở các vị trí sinh hoá học quan trọng và cả sản phẩm chuyển hoá tiếp theo.

- Sự chuyển hoá tiếp theo khi so sánh với đồng phân khác

Mặc dù không phải luôn luôn, các epoxide được tạo thành in vivo dường như quan trọng hơn các epoxide tạo ra ở trong môi trường. Các epoxide có phản ứng mạnh sẽ tương tác với các vị trí ưa nhân trong thức ăn, trong môi trường như protein và không hấp thu ở dạng hoạt động. Epoxide tạo thành in vivo được tạo ra gần các vị trí hoạt động và chỉ cần khuếch tán hoặc vận chuyển một quãng đường ngắn đến vị trí đích. Epoxide tạo thành in vivo phần lớn tiêu biểu cho anken oxide và arene oxide. Sự giải độc có hiệu quả của chúng rất quan trọng đối với sự tồn tại của tế bào.

Sự giải độc epoxide có thể theo một số con đường sau:

- Phân giải một cách tự nhiên
- Phản ứng với glutathione không cần enzyme xúc tác
- Phản ứng với glutathione có sự xúc tác của glutathion- S- transferase
- Thủy phân nhờ epoxide hydrolase
- Các cơ chế nhỏ như thủy phân của cytochrome P-450

Con đường biến đổi chuyển hoá của epoxide là sự thủy phân nhờ có epoxide hydrolase (trước đây được gọi là hydrase hoặc hydratase) Enzyme này của microsome xúc tác sự biến đổi chuyển hoá các arene oxide và các epoxide béo thành dihydrodiol. Trong nhiều trường hợp con đường do các enzyme xúc tác này tạo ra các sản phẩm chuyển hoá có phản ứng yếu hơn dễ dàng thải trừ ở dạng diol hoặc liên hợp glucuronide hoặc sulfate của diol.

Epoxide hydrolase là protein gắn vào màng tế bào ở trong lưới nội mô của phần lớn tế bào loài có vú. Cơ chế phản ứng do hydrolase xúc tác là tác động ưa nhân bởi nước hoặc ion hydroxyl ở phía phân tử đối diện với vòng epoxide.

Epoxide hydrolase đã được phát hiện thấy ở rất nhiều tổ chức như gan, thận, phổi, da, ruột, kết tràng, dịch hoàn, buồng trứng, lách, tuyến ức, tim và não. Hoạt tính của enzyme này ở chuột cống sơ sinh tương đối thấp, tăng lên trong quá trình phát triển từ sơ sinh đến trưởng thành ở con đực cao gấp đôi con cái. Sự khác nhau về giới tính này tương tự như ở chuột cống đối với cytochrome P-450. Mặc dù trans-stillbene oxide thể hiện là chất cảm ứng đối với epoxide hydrolase, chưa có chất cảm ứng đặc hiệu nào của enzyme này được thông báo. Hai chất ức chế enzyme này được sử dụng rộng rãi là trichloropropane oxide và cyclohexene oxide.

Nằm trong lớp nội mô, enzyme này có vị trí lý tưởng để xúc tác khử độc các epoxide tan trong chất béo được tạo thành nhờ cytochrome P-450. Đối với các phân tử lớn kỵ nước như hydrocarbon nhiều gốc thơm, dihydrodiol được tạo thành nhờ có thể là cơ chất cho phản ứng oxy hoá bổ sung do cytochrome P-450 xúc tác. Chuỗi phản ứng epoxide hoá, thủy phân, epoxide hoá có thể làm sản sinh các sản phẩm chuyển hoá có tính gây đột biến cao.

Một trong các thí dụ về hoạt hoá do chuyển hoá là sự biến đổi chuyển hoá của benzopyrene thành ra benzopyrene trans-7,8- dihydrodiol-9,10-oxide được thể hiện ở (hình 3). Các diol epoxide này là cơ chất yếu cho chuyển hoá tiếp theo như epoxide hydrolase và phản ứng với các phân tử lớn quan trọng của tế bào.

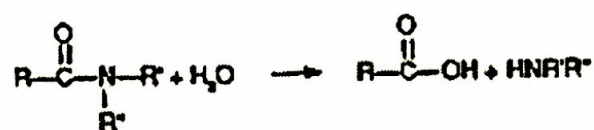
- Esterase và amidase

Thủy phân một số chất lạ có liên kết este và amide được xúc tác của một nhóm enzyme có tính đặc hiệu cơ chất rộng. Nói chung các enzyme này có vai trò chức năng quan trọng đối với các chất nội sinh và chuyển hoá các chất lạ có cấu trúc tương tự các chất nội sinh.

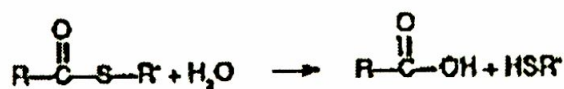
Các phản ứng được tiến hành bởi nhóm enzyme đa dạng này được thể hiện ở hình 18.



Thủy phân carboxylester



Thủy phân carboxylamide



Thủy phân carboxylester

Hình 18. Các phản ứng do esterase và amidase xúc tác

Gần đây người ta đã hiểu rõ rằng tính đặc hiệu của carboxylesterase phụ thuộc vào bản chất của các nhóm R chứ không phải phụ thuộc vào nguyên tử ở cạnh carbon của carboxyl (O, N, hoặc S). Các esterase được phân làm ba nhóm dựa vào khả năng phản ứng của chúng với các hợp chất phospho hữu cơ. Các esterase ưa thích carboxyleste có các nhóm aryl ở vị trí R và có thể sử dụng các este phosphate hữu cơ làm cơ chất được phân loại là A-esterase. Các esterase ưa thích este có các nhóm alkyl ở vị trí R và bị các este phosphate hữu cơ ức chế được phân loại là B-esterase. Nhóm esterase khác ưa thích acetate este hơn và không tương tác với các hợp chất phospho hữu cơ được phân loại là C-esterase. Cơ chế tác dụng gây độc của các loại thuốc trừ sâu phospho hữu cơ và carbamate là ức chế acetyl cholinesterase, một esterase typ B. Các loại thuốc trừ sâu phospho hữu cơ như malathion được khử độc nhờ sự thủy phân bởi A-esterase. Rất nhiều côn trùng có hàm lượng A-esterase thấp hơn ở loài có vú. Tác dụng lựa chọn của malathion ở chim và côn trùng có thể giải thích là do hoạt tính thấp của bởi A-esterase so với loài có vú.

- Chuyển hoá do vi sinh vật

Chuyển hoá các chất lạ do vi sinh vật có thể phân chia thành các phản ứng xảy ra ở môi trường bên ngoài và các phản ứng xảy ra trong cơ thể sinh vật. Các vi sinh vật cư trú ở loài có vú. Các phản ứng chuyển hoá do các vi sinh vật này tiến hành phụ thuộc vào các chất và môi trường chúng sinh trưởng. Các vi sinh vật sinh trưởng trong môi trường hiếu khí có khả năng tách các nhân thơm và có thể sử dụng nguồn carbon cho các phản ứng tổng hợp sinh học và sinh trưởng. Các vi sinh vật sinh trưởng trong môi trường yếm khí có khả năng tiến hành các phản ứng khử tốt hơn. Đặc điểm chuyển hoá của các vi sinh vật cư trú ở đường ruột của động vật là phản ứng khử. Hệ vi sinh vật đường ruột có thể làm thay đổi sinh khả dụng của các chất lạ bằng cách chuyển hoá chất mẹ thành sản phẩm chuyển hoá có thể hấp thu ở mức độ tốt hơn hoặc kém hơn. Hệ vi sinh vật đường ruột cũng có thể chuyển hoá các sản phẩm biến đổi chuyển hoá của một chất tiết trực tiếp từ máu vào ruột hoặc qua mật, nước bọt hoặc các chất nhầy từ đường hô hấp được nuốt vào. Chuyển hoá các chất chuyển hoá được thải trừ ra là cơ chế chung mà hệ vi sinh vật gây ảnh hưởng đến độc tính của một chất.

- Sự biến đổi chuyển hoá bởi các vi sinh vật cư trú ở động vật có vú

Đường tiêu hoá của loài có vú có rất nhiều vi sinh vật, nơi cư trú, số lượng và sự đa dạng về loài của hệ vi sinh vật rất khác nhau ở các động vật có vú biến động từ động vật nhai lại đã tiến hoá phụ thuộc vào sự chuyển hoá của vi sinh vật để có năng lượng cần thiết đến loài có dạ dày đơn có số lượng vi khuẩn rất lớn chỉ ở ruột già. Do sự khác nhau về nơi cư trú trong đường tiêu hoá, các loại vi sinh vật có mặt và vì vậy sự chuyển hoá của vi sinh vật cũng rất khác nhau giữa các loài động vật có vú. Một nhân tố khác có liên quan đến nơi cư trú của hệ vi sinh vật là sự phân bố của các chất lạ và sản phẩm chuyển hoá do vi sinh vật của nó. Các chất hoá học được hệ vi sinh vật chuyển hoá nằm trong dạ dày sẽ được phân phối khác nhau nhiều hơn các chất chuyển hoá trong ruột già.

Phần lớn loài có vú có hệ vi sinh vật tăng lên về số lượng tính từ phần ruột phía trước đến phần ruột phía sau.

- Vai trò của thức ăn trong biến đổi chuyển hóa của hệ vi sinh vật

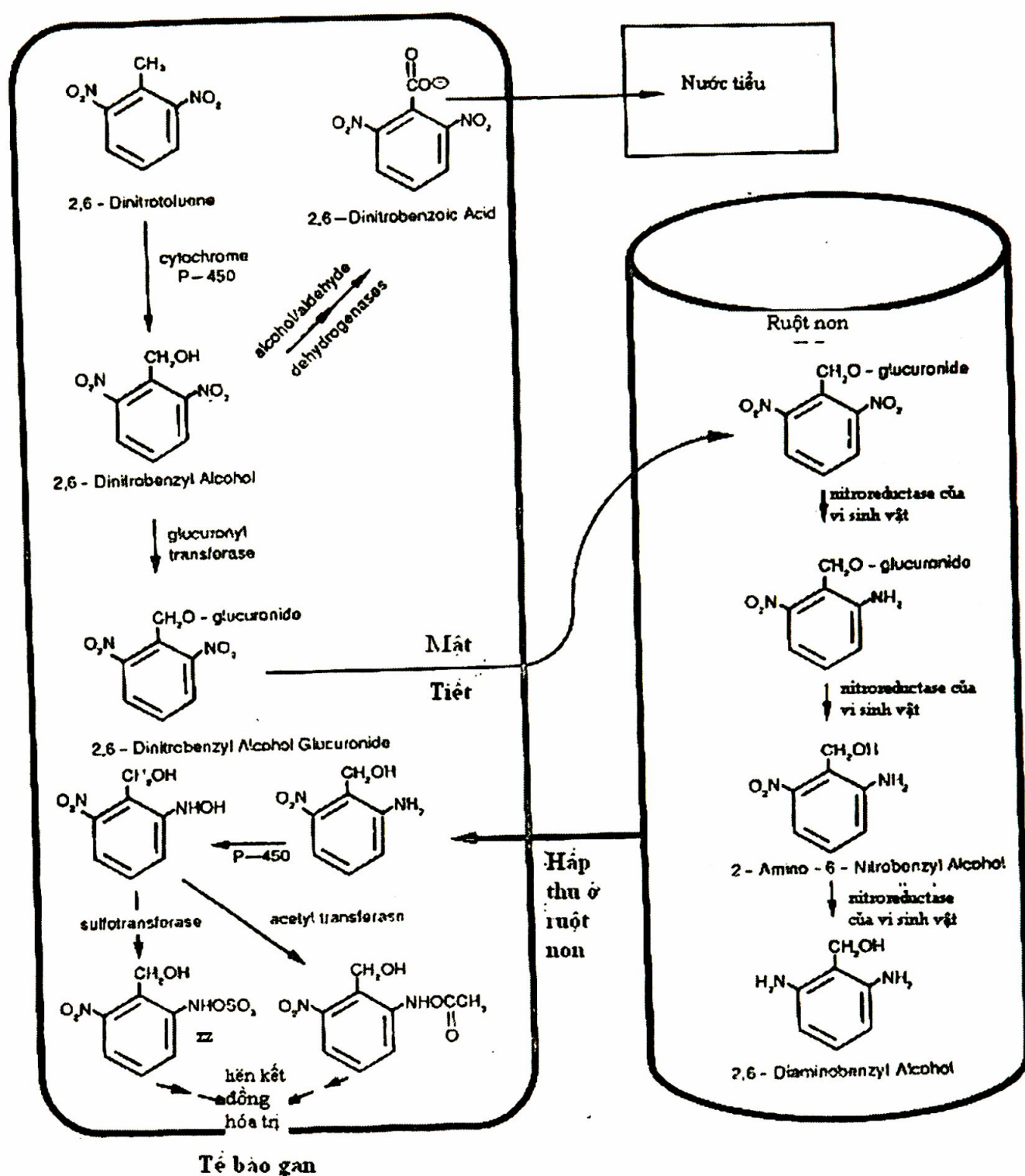
Hệ vi sinh vật cư trú trong đường tiêu hóa của loài có vú đóng một vai trò quan trọng trong tiêu hóa các thành phần của vách tế bào thực vật có thể tiêu hóa nhờ enzyme của loài có vú. Các chất xơ trong các loại thức ăn thực vật này cung cấp các chất có năng lượng hỗ trợ cho các quần thể vi sinh vật trong ruột. Các nguồn năng lượng này cũng ảnh hưởng đến sự chuyển hóa các chất. Một số loại chất xơ trong thức ăn như carbohydrate pectin có thể ảnh hưởng tới độc tính của các chất lạ. Lượng vi khuẩn do thức ăn này gây ra làm tăng khả năng chuyển hóa của ruột. Sự chuyển hóa cần sự hoạt hóa chuyển hóa của hệ vi sinh vật bằng cách tăng số lượng vi khuẩn yếm khí cư trú ở ruột già. Tăng số lượng vi khuẩn do thức ăn này làm tăng khả năng chuyển hóa của ruột già đối với chuyển hóa các chất lạ.

Thí dụ về các chất lạ, độc tính của nó phụ thuộc vào sự chuyển hóa của hệ vi sinh vật.

Độc tính của nhiều chất thơm có chứa nitro phụ thuộc vào sự chuyển hóa của hệ vi sinh vật. Một trong các chất thơm có chứa nitro được nghiên cứu nhiều nhất là 2,6 dinitrotoluene (DNT) là chất gây khối u ở gan. Long và Rickert (1982) cho thấy DNT được chuyển thành liên hợp 2,6 dinitrobenzylalcohol glucuronide tiết chủ yếu vào mật của chuột cống đực (hình 19).

Liên hợp glucuronide này được thủy phân nhờ β -glucoronidase của hệ vi sinh vật đường ruột và một hoặc cả hai nhóm nitro được khử bởi nitroreductase thành aglucone dạng khử. Dinitrobenzylalcohol tạo thành tương đối không có cực và được tái hấp thu ở ruột. Ở đó chất này theo tĩnh mạch cửa trở lại gan. Ở gan aglycone này được hoạt hoá thành chất có khả năng gây khối u do N-hydroxyl hoá nhóm chức amine. Bằng chứng cho thấy rằng hoạt hoá DNT cần thiết cho vi sinh vật. Thí nghiệm của Mirsall và Butterworyh (1982) cho thấy tác dụng gây độc đến gene của DNT tới các tế bào gan phân lập từ chuột cống đực thí nghiệm sử dụng DNT phụ thuộc vào sự có mặt của vi khuẩn đường ruột. Thí nghiệm của Long và Rickert (1982) đã cho thấy rằng tính phóng xạ liên kết đồng hoá trị với DNA, RNA và protein phân lập từ chuột cống đực thí nghiệm sử dụng DNT cũng phụ thuộc vào sự có mặt của hệ vi sinh vật đường ruột. Xử lý thức ăn làm tăng khả năng chuyển hoá của vi sinh vật ở ruột già của chuột cống cũng làm tăng liên kết đồng hoá trị của tính phóng xạ có nguồn gốc DNT với các phân tử lớn của gan.

Một bằng chứng bổ sung cho vai trò của hệ vi sinh vật trong hoạt hoá chuyển hoá DNT là quan sát thấy rằng nó không có tính độc với gene khi kiểm tra in vivo ở các tế bào gan phân lập. Các kết quả này cho thấy rằng sự chuyển hoá ở gan không đủ để hoạt hoá phân tử này dẫn tới việc hình thành khối u. Tác dụng gây độc ở gene của DNT đối với tế bào gan chỉ xảy ra khi các hợp chất này được sử dụng cho động vật và để trải qua tuần hoàn gan ruột có sự tham gia của hệ vi sinh vật.



Hình 19. Con đường giả định về sự phân phối của 2,6 nitrotoluen

2.4. Sự thải trừ

Hai con đường thải trừ chủ yếu là qua nước tiểu và phân và trong trường hợp đối với các chất bay hơi thải trừ chủ yếu qua luồng không khí thở ra.

2.4.1. Thải trừ qua nước tiểu

Có 3 quá trình chủ yếu ảnh hưởng tới thải trừ ở thận

2.4.2. Lọc qua cầu thận

Màng của cầu thận có các lỗ màng có kích thước 70-80Å^o, trong điều kiện cân bằng nước dương tính ở trong cầu thận tất cả các phân tử nhỏ hơn 2000 Dalton được lọc qua. Như vậy các protein và các chất gắn vào protein ở lại trong huyết tương và chỉ 20% các chất tự do không kết hợp với protein huyết tương được 20% nước trong mang theo và lọc qua cầu thận

2.4.3. Sự tái hấp thu

Do phần lọc qua cầu thận có chứa các thành phần quan trọng đối với cơ thể (thí dụ glucose), có quá trình hấp thu chủ động đối với các chất này. Rất nhiều các chất tan trong lipid không hấp thu bằng quá trình vận chuyển tích cực, chúng khuếch tán từ ống thận trở lại máu đặc biệt là khi nước tiểu trở nên đậm đặc hơn do nước được tái hấp thu. pH của nước tiểu ở loài ăn thịt có tính acid, nói chung có khuynh hướng làm tăng tái hấp thu các acid yếu. pH của nước tiểu có thể thay đổi một cách đáng kể nếu xử lý nước tiểu gia súc bằng amonium chloride (làm giảm pH) hoặc natri carbonate (làm tăng pH). Như vậy dễ dàng ảnh hưởng đến sự chênh lệch pH của các chất lạ giữa ống thận và huyết tương và hoặc làm tăng hoặc làm giảm tốc độ thải trừ.

2.4.4. Thải trừ ở ống thận

Các chất lạ có thể thải trừ vào trong ống thận bằng quá trình vận chuyển tích cực ngược chiều gradient nồng độ các anion và cation. Các quá trình này có khả năng bão hoà và có tính đặc hiệu thấp. Rất nhiều acid và bazơ và các chất chuyển hoá của chúng (đặc biệt là các chất liên hợp chuyển hoá ở pha 2). Tốc độ tách khỏi các phức hợp với protein huyết tương tương đối nhanh, các chất gắn mạnh với protein huyết tương có thể thanh lọc qua thận.

2.4.5. Thải trừ qua ruột

Bộ phận quan trọng nhất có tác dụng để cho các chất lạ từ trong tuần hoàn máu đi vào ruột là mật. Mật được xem là con đường bổ sung cho nước tiểu, các phân tử nhỏ được thải trừ qua nước tiểu và các phân tử lớn được thải trừ qua mật. Như vậy mật là con đường thải trừ quan trọng đối với các chất liên hợp. Có sự khác nhau về loài về trọng lượng phân tử cần thiết đối với thải trừ qua mật. Thí dụ ở chuột cống các phân tử nhỏ (dưới 350 Dalton) không thải trừ qua mật và các phân tử lớn (trên 450 Dalton) không thải trừ qua nước tiểu. Các chất có trọng lượng phân tử trung bình (350-450 Dalton) có thể thải trừ cả qua hai con đường.

Các chất lạ cũng có thể khuếch tán trực tiếp vào ruột hoặc bài tiết qua vách ruột, qua nước bọt, qua tuyến tụy. Phần lớn các trường hợp này ít quan trọng, mặc dù chúng có thể đóng vai trò quan trọng trong tác dụng gây độc bằng cách để cho các chất lạ trải qua một quá trình chuyển hoá do hệ vi sinh vật ở đường tiêu hoá.

3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG ĐỘC

Tác dụng độc của chất độc có thể chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố: Con đường chất độc đi vào máu, trạng thái vật lý của chất độc (thí dụ được chia thành các phần nhỏ mịn dễ hoà tan hơn dạng cục và hấp thu vào cơ thể nhanh hơn). Các môi trường hoà tan hoặc tạo thành dịch treo (thí dụ dạng dầu có thể làm cho một số chất dễ dàng thấm qua da nhưng có thể làm chậm hấp thu qua ruột của một số chất), các dạng chất độc (dạng rắn, dạng dịch treo, dạng dung dịch, dạng khí, dạng bay hơi) và độ acid hoặc kiềm của đường tiêu hoá (trong đó tốc độ hấp thu của chất độc có quan hệ trực tiếp với tỷ lệ của phần ion hoá của chất độc có mặt). Những ảnh hưởng khác là liều lượng của chất độc, khoảng thời gian tiếp xúc với chất độc, sự tiếp xúc với chất độc của con vật trước đó (có nghĩa là thể nhiễm độc cấp tính hay mãn tính, hoặc chất độc được cất giữ ở các nơi dự trữ, gắn vào máu, các tế bào tổ chức, protein huyết tương), tốc độ làm mất hoạt tính khi chuyển hoá, tốc độ thải trừ, sự có mặt của thuốc hoặc các chất hóa học khác, trạng thái sức khoẻ và dinh dưỡng của con vật, mật độ gia súc và các yếu tố khác như thay đổi thời tiết, khí hậu và cách chăn nuôi cũng ảnh hưởng đến độc tính của các chất. Ngoài ra các yếu tố như tuổi, giống, loài, tính biệt và trạng thái sinh sản cũng ảnh hưởng đến tác dụng độc. Sự khác nhau về cá thể cũng ảnh hưởng đến độc tính của chất độc do chúng khác nhau về đặc điểm sinh hoá học. Điều này có thể xảy ra ngay cả đối với các con vật sinh đôi có khác nhau rất ít về di truyền.

Nói chung trong thực tế không có chất nào hoàn toàn không độc, xâm nhập vào cơ thể theo con đường phù hợp và liều phù hợp bất kỳ chất nào cũng có thể gây độc. Gia súc nói chung có thể nhiễm độc qua đường tiêu hoá nhưng cũng có thể thấm qua da, qua niêm mạc, cũng như hít qua đường hô hấp, hoặc theo con đường tiêm. Một khi vào trong cơ thể chất độc không tác động ở nơi chúng đi vào mà được vận chuyển đến tuần hoàn máu đến các cơ quan đích. Nồng độ chất độc trong máu có thể tương quan với mức độ nặng của triệu chứng lâm sàng hoặc không, đôi khi biểu hiện lâm sàng có thể rất nặng nhưng nồng độ chất độc trong máu có thể rất thấp do chất độc được cất vào các khu vực dự trữ hoặc đã thải trừ ra khỏi cơ thể sau khi gây tổn thương ở các tổ chức mà nó tác động. Trong một số trường hợp khác triệu chứng lâm sàng thể hiện nhẹ nhưng nồng độ chất độc trong máu rất cao do nó gắn vào protein huyết tương, hoặc chưa phân bố rộng trong cơ thể. Nói chung gia súc thường có thể bị ngộ độc do những sai lầm của con người thí dụ ăn phải thức ăn bị nhiễm thuốc trừ sâu hoặc nấm mốc.

4. CHẨN ĐOÁN NGỘ ĐỘC

Các thủ tục chẩn đoán giống như trong các trường hợp bệnh thông thường, có thể thu thập các chi tiết về bệnh sử, quan sát và kiểm tra sức vật ốm, chú ý cả các tổn thương mổ khám. Sờ nắn, nghe tim, phổi và dạ cỏ, kiểm tra niêm mạc là rất quan trọng. Đôi khi chỉ các xuất huyết lấm tấm ở giác mạc mắt hoặc ở miệng cũng có tầm quan trọng rất lớn trong chẩn đoán. Cũng tương tự như vậy, số liệu mổ khám cũng hỗ trợ cho chẩn đoán chính xác, thí dụ có thể phát hiện được mùi cyanide hoặc ammonia trong chất

chứa dạ cỏ. Cần xem xét các triệu chứng lâm sàng, lịch sử bệnh và các tổn thương có nhất quán không. Chẩn đoán ngộ độc có thể được khẳng định nếu có kết quả phòng thí nghiệm từ các mẫu bệnh phẩm lấy đúng và bảo quản đúng. Tuy nhiên cũng có trường hợp kết quả thể hiện rất ít sự có mặt của chất độc hoặc kết quả âm tính mặc dù gia súc đã ngộ độc chất đó, có thể là do con vật rất miễn cảm hoặc mẫu chẩn đoán lấy không đúng. Đôi khi kiểm tra mẫu xét nghiệm cho thấy có một lượng chất độc đáng kể nhưng con vật không bị ngộ độc. Các chất độc có thể là các chất tự nhiên trong cơ thể (Nitrate, urea, ammonia) hoặc con vật kháng được tác dụng độc vì vậy chẩn đoán ngộ độc cần tổng hợp lịch sử bệnh, triệu chứng lâm sàng, tổn thương bệnh lý, kết quả xét nghiệm, đáp ứng đối với điều trị và kinh nghiệm của người chẩn đoán.

Đơn vị tính trong nghiên cứu độc chất

ppm (parts per million)=0,000001 và ppb (parts per billion)=0,000000001 thường sử dụng khi tính toán và phân tích chất độc.

$$1\text{ppm} = 1\text{mg/kg} = 1\mu\text{g/g}$$

$$1\text{ppb} = 1\mu\text{g/kg}$$

Phần 2

ĐỘC CHẤT HỌC CHUYÊN KHOA

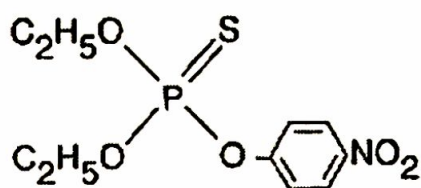
Chương 2

THUỐC TRỪ SÂU VÀ THUỐC DIỆT CỎ

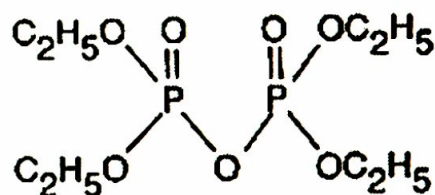
1. NGỘ ĐỘC CÁC THUỐC TRỪ SÂU CHỨA PHOSPHO HỮU CƠ

1.1. Nguồn

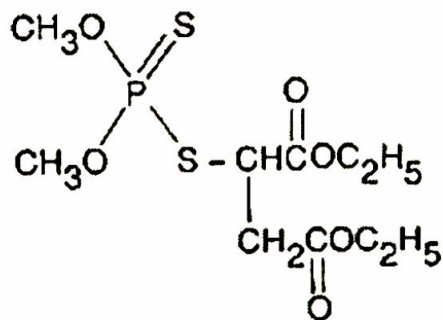
Các hợp chất phosphate hữu cơ được sử dụng làm thuốc trừ sâu, thuốc diệt ghê và thuốc chống ký sinh trùng, các thuốc diệt nấm và diệt cỏ. Sử dụng rộng rãi các chất này có thể gây ngộ độc ở gia súc theo nhiều con đường. Thực vật có thể bị nhiễm trong quá trình chế biến, dự trữ, bảo quản ở trại. Các cây thức ăn có thể bị bám các hạt bụi thuốc trừ sâu. Các khu vực nuôi gia súc có thể bị nhiễm hoặc gia súc có thể bị dính quá nhiều thuốc trừ sâu. Các thuốc tẩy giun sán sử dụng qua con đường toàn thân có thể có tác dụng bổ sung hoặc có tác dụng hiệp đồng với các thuốc trừ sâu mà gia súc đã tiếp xúc. Nước uống cũng có thể bị nhiễm do dội rửa các thùng tưới thuốc trừ sâu. Đôi khi nguồn gây nhiễm không xác định được, có thể các thuốc trừ sâu này có trên đồng cỏ hoặc vườn cây ăn quả hoặc các hạt thuốc trừ sâu đổ ra và được rửa trôi nhiễm vào cây thức ăn gia súc. Các thùng chứa thuốc trừ sâu đã hết thuốc không phải là thực sự không còn dính thuốc. Gia súc có thể bị ngộ độc nếu chúng uống nước hoặc ăn ở các dụng cụ chứa thuốc trừ sâu này hoặc chúng tiếp xúc với các đồng rác có các dụng cụ loại bỏ đựng các thuốc trừ sâu.



parathion



TEPP



malathion

Hình 20. Công thức hóa học của một số thuốc trừ sâu phospho hữu cơ

1.2. Tính chất

Phần lớn các chất phosphate hữu cơ không tồn tại lâu trong môi trường, chúng thường mất đi sau 2 - 4 tuần, trừ fensulfothion, prophos và trichloronate (có thể tồn tại trong đất hơn 4 tuần và chlorfenvinphos, phospholan, dichlorfenthion và oxydisulfoton có thể tồn tại kéo dài trong đất hơn 36 tuần). Các chất phosphate hữu cơ ít tan trong nước, chúng thường được sử dụng ở dạng bụi, dạng bột ướt hoặc dạng nhũ tương. Sử dụng không đúng có thể làm cho gia súc tiếp xúc quá liều thuốc trừ sâu. Các hợp chất này hoà tan trong dung môi hữu cơ, trong chất béo và trong dầu, vì vậy có thể thấm vào lá hoặc quả và hấp thu trực tiếp qua da người và gia súc. Môi trường dầu hoặc dung môi hữu cơ có thể làm cho các chất này dễ dàng thấm qua da.

1.3. Độc tính

Ở trâu bò trường thành liều gây độc tối thiểu của các chất phosphate hữu cơ nằm trong khoảng 1 - 125mg/kg và nồng độ gây độc tối thiểu ở da là 0,5-3%. Tuy nhiên con số này không thật chính xác vì một số các nhân tố vật lý hoá học ảnh hưởng rất nhiều đến độc tính của các chất thuốc trừ sâu phosphate hữu cơ. Độc tính của chúng giảm đi do tác dụng của ánh sáng mặt trời, nước, kiềm, ion kim loại như sắt, đồng. Độc tính tăng lên có thể do hoạt hoá trong thời kỳ bảo quản bởi vì các đồng phân gây độc được hình thành một cách tự phát trong dung môi có cực hoặc nước. Phosphorothionate và phosphorothiolothionate có thể một phần được đồng phân hoá thành các thiolate và dithiolate tương ứng có tác dụng độc hơn chất mẹ. Phản ứng này tăng lên do nhiệt. Các chất có thể được hoạt hoá do bảo quản gồm có parathion, malathion, fenthothion, fenthion, abate, chlorpyrifos, diazino, carbophenothion, coumaphos, dimethoate, demeton và methyl demeton. Loại hoạt hoá khác trong bảo quản là sự biến đổi hoá học thành thuốc trừ sâu độc hơn. Thí dụ trichlorofon (Dipterex) có thể chuyển thành dichlorovos trong dung dịch có pH 7-8. Nhiệt độ rộng là yếu tố ảnh hưởng đến độc tính của các hợp chất phosphate hữu cơ. Nhiệt độ cao làm tăng độc tính của parathion ở chuột, nhiệt độ thấp làm tăng độc tính của malathion ở chuột cống. Sự bay hơi của một số chất xông khói như dichlorvos độc tính tăng lên ở nhiệt độ cao như vậy làm tăng hít khí này vào phổi, gây nguy hiểm. Các dung môi cũng ảnh hưởng đến thuốc trừ sâu loại này, các dung môi dính làm dính thuốc trừ sâu vào lá hoặc gia súc. Hơn nữa các dung môi hữu cơ hoặc dầu có thể mang thuốc trừ sâu qua da và gây độc. Các yếu tố sinh học cũng ảnh hưởng đến tác dụng độc của phosphate hữu cơ. Loài có ảnh hưởng rất đáng kể, bò mẫn cảm hơn cừu đối với dimethoate, ronnel, crufomate và phosmet, mẫn cảm hơn lợn đối với phorate và kháng lại với parathion tốt hơn nhiều loài khác. Bò Brahman mẫn cảm hơn các giống bò châu Âu khác đối với famfur, dioxathion và crotoxyphos. Lợn và ngựa ít mẫn cảm hơn bò đối với crufomate. Chó kháng được chlorfenvinphos và tương đối kháng được crufomate và ronnel. Chuột cống mẫn cảm cao đối với chlorfenvinphos. Chuột mẫn cảm hơn chuột cống và chuột lang đối với fenthion. Nethylazinphos có tác dụng độc đối với chuột, lợn và mèo nhiều hơn chuột lang. Nhiều

sự khác nhau giữa các loài là do sự khác nhau về hoạt hoá hoặc giáng hoá của các enzyme thuốc trừ sâu gây ra. Tuổi cũng là yếu tố sinh học làm thay đổi tác dụng độc của các thuốc trừ sâu phosphate hữu cơ. Các hợp chất phosphate hữu cơ không cần sự hoạt hóa của enzyme độc hơn ở gia súc non do trong những tuần đầu sau khi sinh thiếu các enzyme hoạt hoá. Tính biệt cũng làm thay đổi độc tính của các thuốc trừ sâu phosphate hữu cơ. Bò đực giống Brahman mẫn cảm hơn bò cái Brahman hoặc Hereford đối với dioxathion. Chuột cống đực trưởng thành kháng lại được độc tính của các phosphate hữu cơ bị enzyme microsomal ở gan giáng hoá tốt hơn con cái và kháng các thuốc phosphate hữu cơ bị các enzyme ở gan hoạt hoá kém hơn con cái và mẫn cảm đối với các thuốc không bị chuyển hoá trong cơ thể giống như con cái. Sự có mặt của các chất hoá học khác cũng làm thay đổi tác dụng độc của các phosphate hữu cơ. Kết hợp hai loại phosphate hữu cơ có thể có tác dụng hiệp đồng (thí dụ kết hợp giữa malathion với EPN, coumaphos hoặc trichlorfon (dipterex), acethion hoặc dimethoate kết hợp với EPN, methylazinhphos kết hợp với EPN) hoặc có tác dụng đối kháng (malathion với parathion, hoặc methylazinhphos, carbophenothion với trichlorfon). Các thuốc có tác dụng phong tỏa cơ thần kinh cũng có thể làm tăng tác dụng độc của phosphate hữu cơ hoặc ngược lại. Các thuốc như vậy bao gồm các thuốc mê bay hơi, ion magnesium, các kháng sinh (streptomycin, dihydrostreptomycin, kanamycin, neomycin, gentamycin, polymyxin B). Các thuốc cạnh tranh với phosphate hữu cơ đối với esterase cũng có thể làm tăng độc tính của phosphate hữu cơ hoặc ngược lại. Các thuốc này bao gồm succinylcholine, phenothiazine, novocaine. Methyl thuỷ ngân làm tăng hoạt tính kháng cholinesterase của parathion ở chim cú. Một số thuốc ức chế thần kinh có thể làm tăng độc tính của parathion ở chuột cống. Về lý thuyết bất kỳ loại thuốc nào gây độc cũng làm tăng tác dụng của các phosphate hữu cơ và bất kỳ bệnh nào cũng được xem là có tác dụng làm tăng độc tính của phosphate hữu cơ. Các chất gây cảm ứng enzyme (phenobarbital, loại thuốc sâu hydrocarbon có chứa clo) cũng có thể làm tăng, giảm hoặc không làm thay đổi tác dụng độc của các phosphate hữu cơ, tùy thuộc vào loại phosphate hữu cơ, loài, tuổi của gia súc. Người ta có thể phân loại sơ bộ các phosphate hữu cơ dựa theo LD50 của chúng trên chuột cống. Có một số thuốc nằm giữa các loại phosphate hữu cơ gây độc và các thuốc tương đối an toàn. Một số chất có khuynh hướng gần với nhóm nguy hiểm là chradan, dichlorvos, dichrotophos, methidathion. Các chất có khuynh hướng gần với nhóm an toàn bao gồm dicapthon, bromophos và phencapton. Tuy nhiên sự phân loại này chỉ là dựa vào số liệu thí nghiệm trên chuột cống trong điều kiện phòng thí nghiệm, không phải ở điều kiện thực tế trên gia súc.

1.4. Độc động học

Sau khi hấp thu ở đường tiêu hoá, da hoặc phổi, các thuốc trừ sâu phosphate hữu cơ phân phối trong hầu hết các bộ phận của cơ thể. Chúng không tích lũy trong cơ quan đặc biệt nào. Hầu hết các hợp chất này chỉ ức chế mạnh enzyme esterase khi chúng được hoạt hoá trong gan, chủ yếu là nhờ các enzyme oxy hoá ở microsomal của gan. Một

số loại phosphate và phosphorothiolate không cần sự hoạt hoá và ức chế ngay esterase khi chúng đi vào cơ thể. Các chất này là: diclorvos, chlorfenvinphos và propophos; các chất phosphorothiolate như acetofos, cyanthoate. Một số chất phosphate hữu cơ trong cơ thể được chuyển thành các hợp chất bậc 4, chúng không thấm dễ dàng vào não. Sự tương tác giữa các phosphate hữu cơ với esterase là cách duy nhất cơ thể cố gắng để giải độc các phosphate hữu cơ. Trong gan và ở một mức độ nào đó trong các tổ chức khác, nhiều enzyme có thể tác động đến các thuốc trừ sâu, tốc độ tùy thuộc vào loại thuốc trừ sâu, loài và tuổi gia súc. Các chất chuyển hoá tan trong nước có thể nhanh chóng hình thành và nhanh chóng thải trừ qua nước tiểu. Tốc độ giáng hoá thuốc trừ sâu cũng có thể nhanh chóng, vì vậy có thể không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng gặp trong một số loại thuốc trừ sâu ở một số loài. Khi một gia súc tiếp xúc kéo dài với một lượng nhỏ thuốc trừ sâu phosphate hữu cơ, gia súc đó có thể dần dần dung nạp với thuốc do cảm ứng của thuốc đối với các enzyme oxy hoá của gan, tổng hợp tiếp tục esterase hoặc thích ứng đối với tình trạng giảm hàm lượng esterase và thích ứng của các receptor cholinergic đối với liều lượng cao của acetylcholine. Các enzyme có khả năng khử độc các phosphate hữu cơ cũng có thể bị cảm ứng của các chất hoá học khác được các enzyme này khử độc. Như vậy có thể có sự dung nạp chéo giữa một số chất phosphate hữu cơ với các hydrocarbon có chứa clo. Tuy nhiên không có sự dung nạp hoặc dung nạp chéo đối với tất cả các phosphate hữu cơ và chúng ta không nên bỏ qua các trường hợp tiếp xúc lâu dài với phosphate hữu cơ với lượng nhỏ. Các phosphate hữu cơ cần được hoạt hoá trong cơ thể là các chất ức chế mạnh esterase và như vậy làm giảm sự kháng độc đối với thuốc trừ sâu này trong một khoảng thời gian. Như vậy tác dụng của một hợp chất phosphate hữu cơ phụ thuộc vào nhiều yếu tố: sự hấp thu, các enzyme hoạt hoá, tốc độ khử độc và tốc độ thải trừ của nó. Đôi khi biểu hiện của một hợp chất phosphate hữu cơ không hoàn toàn nhất quán với cơ chế tác dụng của chúng.

1.5. Cơ chế tác dụng

Tác dụng độc cấp tính là do phong toả enzyme acetylcholinesterase. Do phong toả acetylcholinesterase, acetylcholine được tích lũy lại ở phần nối thần kinh ở đầu mút các sợi sau hạch của thần kinh phó giao cảm, ở trong cơ trơn, cơ tim và các tuyến, ở trong các hạch thần kinh tự động và synap cholinergic trong hệ thần kinh trung ương. Các receptor muscarinic và nicotinic đều bị acetylcholine kích thích quá mức. Nếu sự ngộ độc không quá nặng gia súc có thể không chết, bởi vì acetylcholinesterase có thể không bị phong toả 100% và do enzyme này được neuron thần kinh tổng hợp thường xuyên.

Liều gây chết của phosphate hữu cơ gây tử vong gia súc bằng cả kết hợp tác dụng nicotinic và muscarinic và tác dụng kích thích quá mức thần kinh trung ương hoặc gây liệt receptor. Gia súc biểu hiện triệu chứng tim đập chậm, giảm huyết áp, co thắt phế quản, dịch phế quản bị tích lũy lại, mất trương lực cơ, cơ thể tím tái và ức chế trung khu hô hấp. Gia súc chết do ngạt thở. Các phosphate hữu cơ gây các triệu chứng suy hô hấp rõ rệt. Tuy nhiên các triệu chứng thường gặp là kích thích vận động, kích thích hoạt

động cơ và thay đổi hành vi biểu hiện. Suy hô hấp là đặc điểm gây tử vong của bất cứ nguyên nhân nào và là tác dụng thứ phát của các tác dụng kích thích và tác dụng gây liệt của acetylcholine. Như vậy các phosphate hữu cơ được phân loại là các chất gây tác dụng kích thích thần kinh bằng cách tác dụng trên các receptor xác định ở vị trí kết hợp của acetylcholine. Các phosphate hữu cơ cũng tác động đến các esterase không phải acetylcholinesterase của các chỗ nối với cơ quan phản ứng thần kinh và synap. Các esterase typ A (arylesterase) thuỷ phân các phosphate hữu cơ nhưng không bị ức chế trong quá trình này. Chúng giúp khử độc các phosphate hữu cơ. Các esterase typ B trong đó có acetylcholinesterase và cũng bao gồm cả carboxyesterase và các cholinesterase bị các phosphate hữu cơ ức chế. Các cholinesterase thuộc typ B có trong phần nối cơ quan phản ứng thần kinh với synap, các cholinesterase giả (pseudocholinesterase) có trong huyết thanh, tuyến tụy, tim, gan. Carboxyesterase (Alesterase) có trong gan. Tầm quan trọng của các esterase không phải cholinesterase vẫn chưa hiểu rõ trừ tác dụng thuỷ phân của chúng với các este không phải acetylcholine. Tác dụng ức chế các cholinesterase trong huyết thanh của các phosphate hữu cơ có thể ngăn cản thuỷ phân các thuốc như succinylcholine, novocaine và các chất cùng loại. Như vậy dẫn đến các tác dụng có hại hoặc kéo dài nồng độ của thuốc trong máu. Ức chế các esterase của huyết thanh và gan có thể cố định một số phosphate hữu cơ và có thể làm giảm lượng thuốc trừ sâu có thể sử dụng để phong toả acetylcholinesterase. Vai trò của các esterase ở gan và của huyết thanh trong ngộ độc cấp tính phosphate hữu cơ còn cần phải xác định thêm. Ngoài ngộ độc cấp tính phosphate hữu cơ còn có dạng ngộ độc muộn thần kinh có thể xảy ra một số ngày hoặc một số tuần sau khi tiếp xúc với một lượng nhỏ phosphate hữu cơ. Các loài mẫn cảm với dạng này là người, gà, bê, lợn, mèo, cừu, thỏ. Các loài khác như chó, chuột cống và khỉ có khả năng kháng độc nhiều hơn. Gà dưới 55 ngày tuổi không mẫn cảm. Tổn thương ở thể thần kinh muộn là thoái hóa các sợi trục của neuron vận động trong tủy sống. Mất myeline sau khi sợi trục thoái hoá và xuất hiện triệu chứng lâm sàng. Cơ chế tác dụng gây huỷ hoại sợi trục của các phosphate hữu cơ vẫn chưa hiểu rõ. Người ta cho rằng phức hợp gây độc đối với thần kinh được hình thành khi một số phosphate hữu cơ gắn vào vị trí hoạt động của esterase. Phức hợp này có thể kéo dài và không phân ly được và ngăn cản sự giải toả ức chế enzyme của các chất giải độc. Các phosphate gây độc thần kinh muộn được liệt kê dưới đây:

1. Trialcyl, triaryl, alkylphenyl phosphate như trixylyl phosphate, triethyl phenol phosphate, cresyl diphenyl phosphate và tri-p-ethylphenyl phosphate.
2. Haloxon, carbophenothion, 2-dichloroethyl phosphate và các chất cùng loại.
3. Fenitrothion, các phosphorothiolate có họ hàng với parathion.
4. 2,2.dichlorovinylmethyloctyl phosphate, chất có họ hàng gần gũi với dichlorvos.
5. EPN và các phosphorothiolate có quan hệ họ hàng như leptophos, cyanofenfos và EPBP.

6. Butifos chất gây rụng lá và chất cùng loại merphos.

7. Chất diệt cỏ DMPA và một số hợp chất phosphoramidothionate.

Một số chất không phải phosphate hữu cơ có tác dụng gây tổn thương sợi trục của neuron thần kinh như phenurone, acrylamide, bromophenyl, isothiocynate, Natri diethyldithiocarbamate, carbon disulfide và 2,5-hexadione (chất chuyển hoá có hoạt tính của N-hexane và methyl -n- butylketone). Rất nhiều phosphate hữu cơ gây độc thần kinh muộn nếu đủ liều và thời gian tác dụng. Atropine sulfate có thể sử dụng điều trị trong trường hợp này.

Các phosphate hữu cơ cũng có thể gây bệnh lý ở cơ. Hoại tử ở cơ xương có thể xảy ra trong trường hợp ngộ độc phosphate hữu cơ cấp tính. Ở chó thí nghiệm cho uống hoặc tiêm tĩnh mạch dichlorvos có thể gây hoại tử cơ vân. Hoại tử cơ vân được cho là do ức chế acetylcholinesterase dẫn đến rung cơ, xuất huyết nặng và rối loạn chuyển hoá và cuối cùng gây hoại tử. Ở chuột cống parathion, paraoxon, phospholene có thể là các chất ức chế cholinesterase có khả năng gây hoại tử cơ xương do tác dụng kích thích quá mức cơ của acetylcholine.

Một số phosphate hữu cơ gây ra quái thai. Các chất này bao gồm cis-dicrotophos, diazinon, methamidophos, phosphamidon, mevinphos, dichlorvos, DEF, DEF phosphate, parathion và 30 chất khác. Tất cả đều làm cho gà con bị biến dạng khi tiêm vào trứng. Tác dụng này không phải là do ức chế acetylcholinesterase mà có thể do giảm nồng độ nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). Tiêm parathion, dichlorvos, diazinon, apholate hoặc tepa vào phúc mạc chuột cống có thai 11 ngày, gây biến dạng, tiêu hút bào thai, hoặc làm giảm trọng lượng nhau thai hoặc bào thai. Các tác dụng khác của phosphate hữu cơ có thể là làm giải phóng các hormone steroid của tuyến thượng thận và các catecholamine.

1.6. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng kích thích quá mức muscarinic bao gồm chảy nước bọt nhiều, chảy nước mắt, chảy nước mũi, tiết quá nhiều dịch tiết phế quản, đau bụng, ỉa chảy do tăng nhu động đường tiêu hoá, tim đập chậm, co đồng tử, toát mồ hôi, ho, nôn mửa và tăng số lần tiểu tiện. Các triệu chứng muscarinic thường xuất hiện đầu tiên. Các triệu chứng kích thích nicotinic thường xuất hiện ngay sau khi khởi đầu của các triệu chứng muscarinic và bao gồm rung cơ, run, co thắt và tăng trương lực cơ gây ra trạng thái cứng đờ. Các triệu chứng thần kinh là do tích lũy acetylcholine, thể hiện lo lắng, bồn chồn, tăng trương lực cơ và có thể co giật hoặc không. Không phải tất cả các gia súc đều thể hiện tất cả các triệu chứng này và cũng không phải tất cả các phosphate hữu cơ đều gây ra một chuỗi triệu chứng lâm sàng như nhau và cũng không phải tất cả các loài đều có phản ứng giống nhau đối với một chất phosphate hữu cơ nhất định. Tuy nhiên trong một đàn hoặc trong một nhóm bị ngộ độc phosphate hữu cơ có thể gặp một số các triệu chứng đề cập ở trên. Khi ngộ độc tiến triển, các tác dụng kích thích nicotinic có thể gây khử cực, phong toả cơ thần kinh và đưa đến liệt cơ. Ngoài ra, liệt có thể xảy ra ở thần

kinh trung ương liên quan đến sự điều chỉnh hô hấp, vận mạch, hành vi và mức độ nhận biết. Do vậy có thể có triệu chứng ức chế thần kinh, kiệt sức, hôn mê, khó thở, cơ thể tím tái và chết do trụy hô hấp. Nếu con vật sống sót được, có thể có hiện tượng ngộ độc thần kinh muộn phụ thuộc vào loại phosphate hữu cơ và loài bị ngộ độc. Triệu chứng biểu hiện trong trường hợp này là yếu cơ, rối loạn vận động, đặc biệt là ở chi sau. Ngộ độc có thể tiến triển, con vật có thể không đứng hoặc nằm ở tư thế bình thường được và không thể ăn hoặc uống nước được. Tùy thuộc vào loại phosphate hữu cơ, tình trạng này có thể kéo dài (thoái hoá sợi trục, mất myelin) hoặc có thể hồi phục sau một số tuần.

1.7. Biến đổi bệnh lý

Đôi khi tổn thương không biểu hiện trong trường hợp gia súc chết nhanh do ngộ độc phosphate hữu cơ. Ở những gia súc chết sau một số giờ có phù và sung huyết phổi, tím tái, xuất huyết ở tim, trong các cơ quan khác hoặc trong cơ, sung huyết trong các cơ quan khác nhau kể cả não và các màng hoại tử trong cơ xương có thể xảy ra. Nếu chết muộn, các neuron vận động ngoại biên và tuỷ sống có thể biểu hiện thoái hoá, mất myelin.

1.8. Chẩn đoán

Nếu lịch sử bệnh, triệu chứng lâm sàng, biến đổi bệnh lý phù hợp và đáp ứng tốt với các biện pháp điều trị đặc hiệu ngộ độc phosphate hữu cơ, có khả năng con vật bị ngộ độc loại thuốc trừ sâu này. Chẩn đoán cũng dễ nhầm với ngộ độc carbamate vì carbamate hữu cơ cũng là chất ức chế enzyme acetylcholinesterase. Nếu bệnh sử và điều trị đặc hiệu không đủ xác định chẩn đoán cần phải xét nghiệm ở phòng thí nghiệm. Chẩn đoán khó khăn định do một số phosphate hữu cơ gây ngộ độc không đáp ứng rõ đối với điều trị đặc hiệu. Một số các chất khác có thể bắt chước tác dụng độc của phosphate hữu cơ hoặc một số phosphate hữu cơ (thí dụ crufomate, coumaphos) có thể không gây ngộ độc phosphate hữu cơ điển hình. Trong thực tế cán bộ thú y có thể loại trừ được những tình trạng gây giảm hô hấp, vận động mất phối hợp nhưng tương đối khó loại trừ được các chất gây tác dụng kích thích thần kinh. Thường vấn đề quan tâm chủ yếu là phân biệt giữa ngộ độc phosphate hữu cơ với các hydrocarbon có chứa clo. Triệu chứng lâm sàng của ngộ độc hai chất này có sự giống nhau một cách đáng kể. Tuy nhiên hydrocarbon chứa clo không gây ra một loạt các triệu chứng kích thích thần kinh phó giao cảm và chúng gây nhiều tác dụng kích thích thần kinh và co giật nặng hơn.

Xét nghiệm

Các phosphate hữu cơ không tồn tại lâu trong tổ chức sau khi tiếp xúc. Gan có thể phá huỷ chúng. Có thể kiểm tra tổ chức còn tươi sự có mặt của phosphate hữu cơ nhưng kết quả có thể âm tính. Tương tự như vậy máu, nước tiểu và sữa cũng có thể cho kết quả âm tính. Hoạt tính của acetylcholinesterase trong máu là chỉ số đối với ngộ độc phosphate hữu cơ. Nếu hoạt tính của acetylcholinesterase trong máu dưới mức bình thường 25% có thể khẳng định là nồng độ phosphate hữu cơ hoặc các chất ức chế

acetylcholinesterase quá nhiều trong cơ thể. Kiểm tra acetylcholinesterase rất khó, đòi hỏi thiết bị rất tinh tế và người thực hiện được huấn luyện cẩn thận có kỹ năng thành thạo

1.9. Điều trị

Rất nhiều tác dụng ngoại biên và trung ương của các phosphate hữu cơ có thể bị atropine sulfate, chất có tác dụng huỷ muscarinic cholinergic phong toả. Thuốc này có tác dụng chống co giật do một số phosphate hữu cơ gây ra. Liều lượng cần thiết là 0,2 - 0,5mg/kg, liều dùng tiêm tĩnh mạch, phần còn lại tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Hàm lượng atropine có khuynh hướng giảm xuống do cạnh tranh của acetylcholine. Vì vậy cần tiêm nhắc lại sau 3-6 giờ, dùng trong thời gian một ngày hoặc hơn. Khi đồng tử đã giãn và tiết nước bọt ngừng như vậy là đã dùng đủ liều. Dùng quá liều atropine có thể gây kích thích thần kinh, vận động quá mức và có triệu chứng mê sảng. Các triệu chứng này có thể làm tình trạng con vật nặng lên và có thể dẫn đến tử vong. Mặc dù atropine có thể làm cho gia súc bị ngộ độc phosphate hữu cơ tiến triển tốt hơn nhưng không phong toả được tác dụng nicotinic cholinergic. Về mặt lý thuyết chất phong toả nicotinic cholinergic có thể chỉ định, nhưng trong thực tế chống chỉ định vì có nguy cơ kết tủa hoặc làm cho tác dụng liệt hô hấp nặng hơn. Tubocurarine hoặc gallium triethiodide hoặc các chất gây dẫn cơ không nên sử dụng. Nếu run cơ, co giật, co thắt hoặc co cứng nặng có thể sử dụng oxime, chất phản ứng với cholinesterase. Các chất này là diacetylmonoxime (DAM), monoisonitrosoacetone (MNA), muối của N-methyl-2-pyridinium aldoxime, như 2-pyridine-aldoxime methiodide (2-PAM), pralidoxime chloride, protopam), 2-pyridine-aldoxime methchloride (2-PAM chloride, pralidoxime chloride, prrotopam chloride) và 2-pyridine-aldoxime methanesulfate (P2S), trimedoxime bromide (TMB-4) và obidoxime chloride. Trong các oxime, 2-PAM chloride là thuốc được lựa chọn sử dụng tốt nhất do tan mạnh và tương đối bền trong nước, ít tác dụng phụ và đã được sử dụng rộng rãi để điều trị ngộ độc phosphate hữu cơ ở người, P2S và obidoxime được sử dụng nhiều ở các nước châu Âu. Oxime có tác dụng tốt nhất khi có mặt của atropine và vì vậy nên sử dụng ở gia súc sau khi dùng atropine. Liều của 2-PAM chloride ở gia súc nhỏ là 20- 50mg/kg trong dung dịch 30% truyền tĩnh mạch trong 6 phút hoặc liều tối đa 100mg truyền tĩnh mạch nhỏ giọt. Nếu triệu chứng tái phát có thể tiêm nhắc lại. Dùng oxime cẩn thận trọng. Thuốc không có tác dụng làm mất ngay triệu chứng ngộ độc vì cấu trúc phân tử đặc biệt của các phosphate hữu cơ có thể cản trở tốc độ gắn vào vị trí cholinesterase của oxime và quá trình phản ứng với esterase cần có thời gian vì vậy điều trị có tác dụng chậm. Oxime có thể không có tác dụng đối với một số phosphate hữu cơ (thí dụ schradan) và cũng có thể có tác dụng chậm đối với các phosphate hữu cơ đang được hấp thu hoặc hoạt hoá trong cơ thể. Thuốc cũng có xu hướng tăng tác dụng độc do hoạt tính kháng cholinesterase của chính bản thân chúng khi sử dụng liều cao. LD50 tiêm tĩnh mạch ở chuột là 115mg/kg, ở chó là 190mg/kg, ở thỏ là 95mg/kg. Triệu chứng ngộ độc của 2-PAM thể hiện ở chó là bồn chồn, cơ cổ yếu, rối loạn vận động, nôn, yếu cơ, kiệt sức, co giật liên tục, có thể ngừng hô hấp và chết. Oxime tác dụng theo hai cách: Tác dụng trực tiếp với

phosphate hữu cơ và hình thành phức chất tương đối không độc, thải trừ qua nước tiểu và chúng cũng loại phosphate hữu cơ khỏi acetylcholinesterase, như vậy hoạt hoá enzyme trở lại. Oxime làm vỡ mỗi liên kết ở vị trí gắn trên enzyme acetylcholinesterase với nhóm phosphoryl của thuốc trừ sâu phosphate hữu cơ. Các biện pháp điều trị khác có thể áp dụng là sử dụng oxy nếu có triệu chứng tím tái và khó thở rõ. Ở gia súc nhỏ có thể cạo rửa bằng thuốc tẩy và nước nếu da bị dính thuốc trừ sâu, cho uống dầu khoáng để làm chậm hấp thu thuốc trừ sâu ở ruột và giúp thải trừ chúng khỏi đường tiêu hoá, giúp cho con vật yên tĩnh nhưng không được dùng thuốc an thần, thuốc ngủ hoặc thuốc trấn tĩnh, có thể dùng các loại thuốc bổ trợ như dịch lỏng, chất điện giải và kết hợp các loại vitamin. Gia súc có thể hồi phục sau một số ngày. Nếu ngộ độc thần kinh muộn xảy ra trong hoặc sau quá trình điều trị, không có chất giải độc. Gia súc có thể sống sót nếu được chăm sóc cẩn thận tuy nhiên các triệu chứng yếu cơ hoặc liệt có thể kéo dài một số tuần.

2. NICOTINE

Gia súc có thể ăn phải nicotine sulfate do thuốc trừ sâu đổ ra hoặc lá cây, thức ăn đã bị phun thuốc. Lá cây thuốc lá cũng là nguồn chứa nicotine.

Nhóm thuốc trừ sâu có nguồn gốc các sản phẩm tự nhiên là nicotine, rotenone và pyrethrum. Nicotine là một trong các thuốc bảo vệ thực vật cũ nhất. LD50 cho uống của nicotine sulfate ở chuột cống là 83mg/kg. Nicotine tác dụng trên receptor nicotinic cholinergic. Tác dụng gây độc của nicotine là kích thích quá mức thần kinh cholinergic, không phải do ức chế hoạt tính của enzyme cholinesterase mà là do tác dụng trực tiếp đến các receptor sau synap ở một số vị trí của thần kinh trung ương và thần kinh ngoại biên và phần nối cơ thần kinh của cơ vân bình thường bị acetylcholine chiếm chỗ. Tác dụng hoạt hóa đồng thời cả các nhánh thần kinh giao cảm và phó giao cảm của thần kinh thực vật làm cho tác dụng gây độc điển hình là hạ huyết áp và gây co giật. Tác dụng gây tử vong ngay của nicotine là làm trụy hô hấp.

Số liệu thu được do mổ khám tử thi con vật chết do nicotine cho thấy không có tổn thương trừ mùi hắc đặc biệt của nicotine ở chất chứa dạ cỏ. Mùi của nicotine giống mùi của các mẫu thuốc lá còn thừa hoặc mùi của nước bọt còn lại ở tàu của người hút thuốc láo.

Nicotine dễ dàng hấp thu qua tất cả bề mặt niêm mạc và qua hàng rào chắn của da.

Rất khó điều trị kịp thời để cứu súc vật bị ngộ độc nicotine. Ở giai đoạn vừa mới ngộ độc, có thể sử dụng thuốc ức chế không khử cực hạch thần kinh thực vật như mecamlamine. Thuốc qua được hàng rào máu não và có thể có tác dụng tốt.

Atropine sulfate có thể không có tác dụng vì không bảo vệ được các receptor nicotinic ở đường hô hấp và hệ thần kinh trung ương khỏi bị tác dụng khử cực của nicotine. Nếu con vật đã ở tình trạng ức chế và cơ đã ở trạng thái mềm nhũn, không có thuốc nào có thể điều trị được. Phương tiện duy nhất để cứu sống con vật là làm hô hấp nhân tạo.

3. THUỐC TRỪ SÂU LOẠI CARBAMATE

3.1. Nguồn

Thuốc trừ sâu carbamate là dẫn xuất tổng hợp của acid carbamic (NH_2COOH) có công thức hóa học tương tự physostigmine (eserine) sử dụng trong điều trị. Gia súc ngộ độc do ăn phải thức ăn bị nhiễm hoặc thuốc trừ sâu đổ ra ngoài. Một số carbamate sử dụng bôi ngoài da có thể gây độc do hấp thu qua da. Nói chung thuốc trừ sâu carbamate và thuốc trừ sâu loại phospho hữu cơ có nguồn gốc và tác dụng độc tương tự nhau.

3.2. Tính chất

Các chất này tương đối giống các chất phospho hữu cơ. Chúng bền trong môi trường và rất tan trong nước. Các dung môi hữu cơ và dầu có thể mang các hợp chất này qua các hàng rào chắn của cơ thể.

3.3. Độc tính

Liều gây chết của carbamate rất khác nhau có thể do các nguồn tài liệu khác nhau và do tính biệt khác nhau. Carbaryl là loại carbamate có độc tính thấp nhất có thể sử dụng bôi ở dạng dịch treo lỏng 1-4% ở trâu bò, 1-2% ở cừu và 1% ở dê. Bò sữa có thể ăn 50-200 ppm carbaryl ở thức ăn trong thời gian một tháng và 450ppm trong 2 tuần không bị ảnh hưởng gì. Ở lợn liều cho uống 750mg/kg gây ngộ độc cấp tính. Liều thấp hơn (150-300mg/kg) có thể gây teo cơ kèm theo phù màng não. Ở chó carbaryl có thể gây khối u.

Carbafural có độc tính mạnh hơn, có thể sử dụng phun vào cơ thể gia súc hoặc chung quanh chúng. Bò một năm tuổi bị nhiễm ve ngộ độc carbafural khi sử dụng bôi ở nồng độ 0,1%. Sữa bị nhiễm độc carbafural khi bò một năm tuổi cho uống liều 01mg/kg nhưng không bị ảnh hưởng khi sử dụng cho uống ở liều 0,5mg/kg. Liều lượng gây chết đối với bò một năm tuổi là 18mg/kg. Ở cừu sử dụng liều 1mg/kg không ảnh hưởng nhưng liều 2,5mg/kg gây ngộ độc. Khởi đầu ngộ độc rất nhanh và khoảng thời gian ngộ độc ngắn (khoảng 6 giờ). Sử dụng phun đồng cỏ (0,28kg/ha) có thể gây ngộ độc đối với gia súc chăn thả trên đồng cỏ.

Một số thuốc trừ sâu loại carbamate có thể gây yếu chân ở gà do tác dụng gây độc thần kinh. Carbaryl ở liều 1600mg trở lên có thể gây triệu chứng liệt chân ở gà. Sau 1-24 ngày, triệu chứng này mất đi. Các loại carbamate như aldicard, mexacarbate, aminocard, methiocard hoặc propoxur mặc dù có độc tính cao hơn nhưng lại không gây tình trạng yếu chân ở gà. Các thuốc trừ sâu loại carbamate như carbaryl, carbofuran, meobal, metalkamate là các chất gây khối u ở thai gà. Tác dụng này giống tác dụng của các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ có thể là do làm giảm nồng độ NAD.

3.4. Cơ chế tác dụng

Cũng giống như các thuốc trừ sâu loại phospho hữu cơ, cơ chế tác dụng chủ yếu của các thuốc trừ sâu carbamate là ức chế hoạt tính của enzyme cholinesterase nhưng tác

dụng ức chế gây ra là do carbamyl hóa ở vị trí este của enzyme acetylcholinesterase (AChE) chứ không phải là phosphoryl hóa ở vị trí này. Sự tích lũy của acetylcholine ở synap thần kinh và ở phần nội cơ thần kinh gây ra triệu chứng ngộ độc tương tự các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ, nhưng tác dụng yếu hơn và khoảng thời gian tác dụng ngắn hơn. Như vậy khoảng cách giữa liều gây độc tối thiểu và liều gây chết xa nhau hơn so với các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ. Carbamate ức chế hai enzyme acetylcholinesterase (AChE) hay cholinesterase thật ở hồng cầu và ở hệ thống thần kinh, butylcholinesterase (pseudocholinesterase) hay cholinesterase giả có trong huyết thanh. AChE có khả năng thủy phân carbamate, mặc dù tác dụng thủy phân không nhanh. Như vậy carbamate là chất phong tỏa có khả năng hồi phục AChE. Gia súc bị ngộ độc khi lượng thuốc sâu trong cơ thể nhiều, tốc độ carbamyl hóa AChE vượt quá khả năng thủy phân thuốc trừ sâu của enzyme này. Liệt chân ở gà, thoái hóa cơ, hoại tử và phù não ở lợn do carbaryl có thể không phải là do ức chế AChE.

3.5. Độc động học

Các thuốc trừ sâu loại carbamate được hấp thu qua da, phổi, đường tiêu hóa và được phân phối khắp cơ thể. Chúng không tích lũy ở tổ chức đặc biệt nào. Các esterase có xu hướng làm mất hoạt tính của phần carbamate trong tuần hoàn máu. Các enzyme ở microsom của gan phân giải các hợp chất này một số giờ sau khi tiếp xúc. Carbamate không cần các enzyme ở gan hoạt hóa, vì vậy nó có tác dụng độc hơn đối với gia súc non mà hệ thống các enzyme giáng hóa độc chất còn chưa đầy đủ. Carbamate qua được nhau thai của chuột cống, ức chế AChE của bào thai và không chuyển hóa ở bào thai.

3.6. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng biểu hiện tác dụng kích thích muscarinic và nicotinic quá mức, tương tự như các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ nhưng nhẹ hơn và khoảng thời gian kích thích ngắn hơn.

3.7. Biến đổi bệnh lý và chẩn đoán

Chẩn đoán lâm sàng giống như đã đề cập ở thuốc trừ sâu phospho hữu cơ

Xét nghiệm

Thuốc trừ sâu này có thể không phát hiện được trong các tổ chức, máu hoặc dịch tiết vì bị cơ thể phá hủy nhanh chóng. Hoạt tính của AChE trong máu có thể bị ức chế nhưng tác dụng này cũng có thể mất đi do carbamate ức chế có khả năng hồi phục enzyme này. Chẩn đoán dựa vào triệu chứng lâm sàng, bệnh sử, tổn thương bệnh lý và đáp ứng tốt với điều trị bằng atropine.

3.8. Điều trị

Sử dụng atropine sulfate có tác dụng tốt, nhưng khác với điều trị ngộ độc do phospho hữu cơ, sử dụng oxim không có hiệu quả thậm chí có hại. Tiên lượng thường là

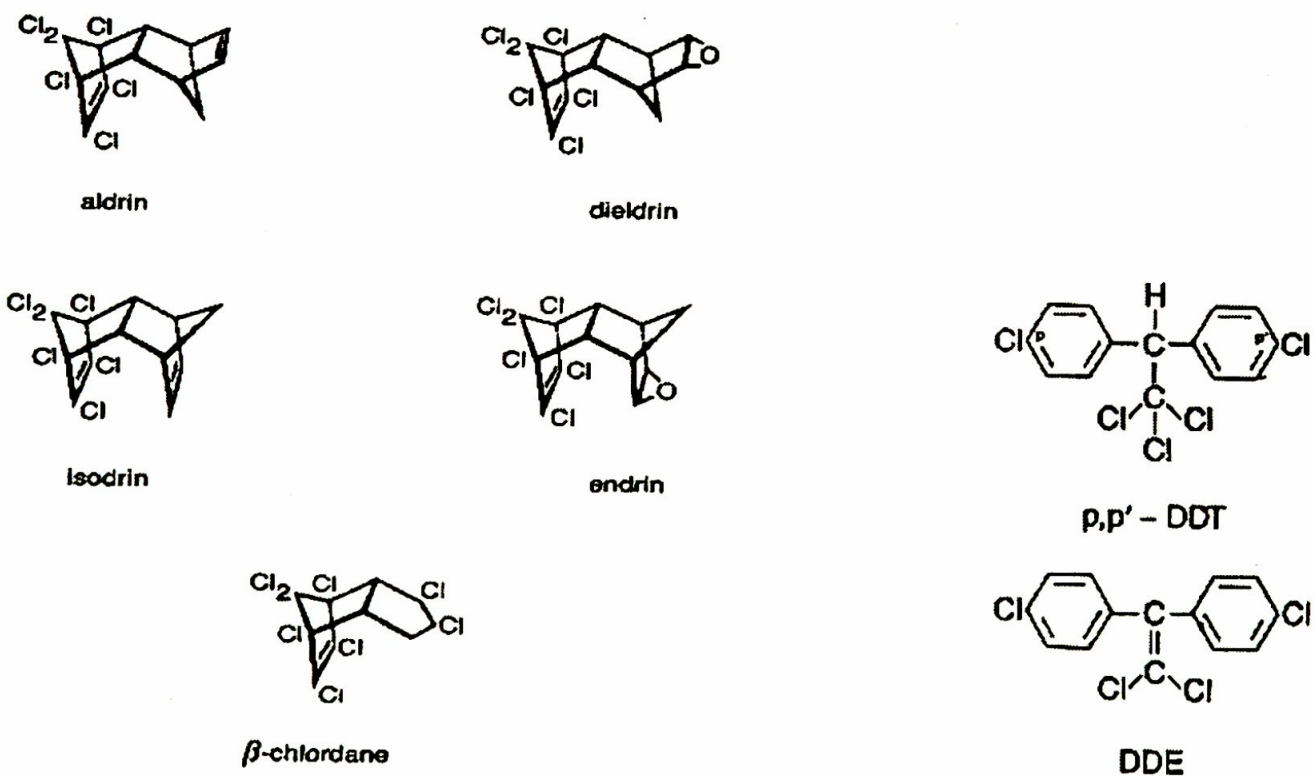
tốt nếu gia súc được điều trị kịp thời ngay khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng. Gia súc cũng có thể sống sót ngay cả khi không điều trị, do carbamate chuyển hóa rất nhanh.

4. THUỐC TRỪ SÂU LOẠI HYDROCARBON CÓ CHỨA CLO

Có ba loại carbonhydro có chứa clo chủ yếu: DDT và các chất tương tự, các đồng phân của benzene hexachloride và các hợp chất cyclodien. DDT hay dichlorodiphenyltrichloroethane là thuốc trừ sâu tổng hợp cũ nhất và có tác dụng trừ sâu hiệu quả nhất. Mặc dù được tổng hợp từ thế kỷ 19 nhưng đến năm 1939 người ta mới phát hiện được tác dụng của nó trên côn trùng. Thuốc lần đầu tiên được sử dụng để khống chế côn trùng và các bệnh do côn trùng mang mầm bệnh như thương hàn, sốt rét trong suốt thời kỳ chiến tranh thế giới thứ hai. Sau chiến tranh việc sản xuất và sử dụng loại thuốc này tăng lên nhưng đến những năm 1960 thì giảm xuống. Các nhân tố góp phần làm sử dụng thuốc này giảm xuống là: Thứ nhất, có các bằng chứng cho thấy một số quần thể côn trùng, đặc biệt là ruồi kháng lại thuốc. Thứ hai, con người tiếp xúc với lượng tồn dư của thuốc trong thức ăn và môi trường có chứa chất này có thể tích lũy trong các tổ chức mỡ của cơ thể. Thứ ba, người ta cũng quan ngại về ảnh hưởng của DDT đến hệ sinh thái. Ba nhân tố này đã góp phần vào việc hạn chế sử dụng DDT cũng như các thuốc trừ sâu hydrocarbon có chứa clo khác.

Chất đại diện quan trọng nhất của các đồng phân benzene hexachloride là đồng phân gamma của hexachlorocyclohexane, thường gọi là lindane.

Các thuốc trừ sâu cyclodien có chứa clo là một trong các loại thuốc trừ sâu có độc tính cao nhất và tồn tại lâu trong môi trường. Trong số này có hai cặp đồng phân lập thể, adrin và dieldrin, isodrin và endrin. Chất đầu tiên của mỗi đôi chuyển hóa rất nhanh, do vậy tác dụng độc chủ yếu là do dieldrin và endrin. Các chất quan trọng khác tiêu biểu cho nhóm này là chlordane và toxaphene.



Hình 21. Công thức hoá học của một số thuốc trừ sâu hydrocarbon chứa clo

4.1. Nguồn

Gia súc có thể bị ngộ độc do ăn phải thức ăn bị nhiễm, lá cây bị phun thuốc, nước từ các dụng cụ đựng thuốc sâu đã hết thuốc hoặc thuốc sâu đổ ra ngoài. Gia súc cũng có thể ngộ độc do hít phải thuốc hoặc hấp thu thuốc từ da do bôi thuốc.

4.2. Tính chất

Các thuốc trừ sâu hydrocarbon có chứa clo là các chất ít tan trong nước nhưng tan trong dầu và dung môi hữu cơ. Các hợp chất này thường sử dụng ở dạng bột ướt, dạng bụi hoặc dạng dịch treo. Môi trường dầu hoặc dung môi hữu cơ tạo điều kiện thuận lợi cho thuốc khuếch tán qua da nguyên vẹn. Ngộ độc thường theo cách này. Bốc hơi là đặc điểm của thuốc trừ sâu nhóm này. Trừ endosulfan và perthane, các thuốc trừ sâu có chứa clo hữu cơ này tồn tại lâu trong môi trường. Chúng không bị các chất hóa học hoặc vi sinh vật phân hủy, đặc biệt khi chúng được các lớp đất bảo vệ. Thời gian bán thải (năm): adrin 1-4; dieldrin 1-7; lindane 2; chlordane 2-4; DDT 3-10; endrin 4-8; heptachlor 7-12; toxaphene 10 (Theo Brook 1974). Các chất liệu thực vật có vỏ ngoài nhớt có thể giữ các thuốc trừ sâu loại này cũng giống như đối với các chất phospho hữu cơ.

4.3. Độc tính

Thuốc trừ sâu chứa clo hữu cơ an toàn nhất đối với bê là methoxychlor, perthane, DDT và DDE. Endosulfan cũng tương đối an toàn đối với loài có vú bởi vì các loại thuốc trừ sâu này không tích lũy trong cơ thể và thải trừ nhanh chóng sau khi tiếp xúc. Bò trưởng thành có khả năng kháng thuốc trừ sâu loại này mạnh gấp 2 đến 10 lần so với bê. Dê cừu có thể kháng thuốc giống như bò trưởng thành thậm chí cao hơn. Đối với chó, chlordane tương đối an toàn (LD50 là 200-700mg/kg). Endrin, dieldrin và toxaphene rất độc đối với nhiều loại gia cầm (bao gồm cả gà), chim cũng như loài có vú. Các loại thuốc trừ sâu này tác dụng đến hệ thần kinh. Ngoài tác dụng đối với thần kinh thuốc trừ sâu DDT và nhiều chất hydrocarbon chứa clo hữu cơ khác làm biến đổi tổ chức ở gan loài gặm nhấm, gây cảm ứng enzyme microsom ở gan. Tiếp xúc kéo dài với liều cao DDT gây khối u ở chuột.

Một đặc điểm đặc biệt của hexachlocyclohexane là các đồng phân khác nhau có tác dụng dược lý khác nhau. Các đồng phân gamma có tác dụng kích thích thần kinh trung ương trong khi các đồng phân beta và delta có tác dụng ức chế. Cũng như DDT, các chất cyclodien có chứa clo có khả năng gây cảm ứng các enzyme ở gan và ngộ độc gan là đặc điểm nổi bật. Một số tác giả kết luận rằng dieldrin và adrin gây khối u, trong khi một số tác giả khác không đồng ý với kết luận này. Nghiên cứu dieldrin và adrin cho thấy rằng chúng gây ảnh hưởng đến sinh sản. Theo Treon và Cleveland, dieldrin làm giảm khả năng thụ thai và tăng tỷ lệ chết của chuột, giảm sự cốt hóa xương và số lượng xương sườn ở chuột tăng quá mức bình thường. Một số nhân tố ảnh hưởng đến tác dụng độc của thuốc trừ sâu loại này là:

- Tuổi: Gia súc non mẫn cảm hơn gia súc trưởng thành.

- Tính biệt: Thí nghiệm cho thấy rằng chuột cống cái mẫn cảm hơn chuột cống đực đối với dieldrin, endrin, heptachlor và toxaphene, chuột cống đực mẫn cảm hơn đối với chlordan.

Lượng chất béo của cơ thể: gia súc gầy yếu, không tiết sữa mẫn cảm với lindane và toxaphene hơn so với gia súc béo, tiết sữa.

- Stress và bệnh tật làm tăng tác dụng độc.

Theo Keplinger và Deichmann, có mặt các loại thuốc trừ sâu khác, các chất độc và một số thuốc làm tăng tác dụng của endrin, aldrin và parathion.

- Đường sử dụng và khoảng thời gian tiếp xúc với thuốc: Các hợp chất này sẽ có tác dụng độc thấp hơn nếu hấp thu chậm như khi qua da hoặc qua đường tiêu hóa với liều thấp.

- Kích thước của các hạt trong nhũ tương sử dụng tắm hoặc phun: Hạt lớn dính vào da và lông nhiều hơn các hạt nhỏ.

4.4. Cơ chế tác dụng

Các thuốc trừ sâu hydrocarbon có chứa clo là các chất có tác dụng kích thích thần kinh trung ương. Các chất này có khả năng tan trong lipid có thể dễ dàng khuếch tán vào màng neuron thần kinh. Sau khi vào màng, DDT kéo dài khoảng thời gian mà một số kênh natri trong màng mở ra trong quá trình khử cực. Đồng thời dòng kali đi ra khỏi tế bào bị trở ngại. Sự mất cân bằng về ion làm giảm điện thế nghỉ qua màng tế bào. Như vậy làm giảm ngưỡng kích thích và làm tăng hưng phấn của neuron thần kinh.

Người ta cũng nhận thấy rằng nồng độ của ammonia và glutamine (được tổng hợp từ ammonia và glutamate) trong não tăng lên khi tiếp xúc với một số thuốc trừ sâu hydrocarbon chứa clo. Nồng độ ammonia cũng tăng lên ở một số chất gây co giật không phải thuốc trừ sâu như m-fluorotyrosine, fluoroacetate, urea và methionine sulfoxamine. Người ta không hiểu có phải tăng nồng độ ammonia trong não là do mất cân bằng của dòng ion natri và kali hay không. Tuy nhiên triệu chứng co giật xuất hiện và mất đi ở các gia súc ngộ độc m-fluorotyrosine và các thuốc trừ sâu có chứa clo tương quan với sự tăng giảm nồng độ ammonia trong não. Như vậy co giật do các chất này gây ra có thể là do sản xuất hoặc sử dụng ammonia của não. Người ta cũng nhận thấy rằng ngộ độc các chất khác (urea, fluoroacetate, các muối ammonium) làm tăng nồng độ ammonia trong tổ chức cũng gây ra triệu chứng lâm sàng giống như các thuốc trừ sâu có chứa clo.

Matsumura và Ghiasuddin đã phát hiện ra rằng tác dụng gây hưng phấn thần kinh của lindane là do khả năng bắt chước tác dụng của picrotoxin, chất có tác dụng dược lý gây co giật ức chế tác dụng của acid gamma aminobutyric (GABA). GABA bình thường là chất ức chế dẫn truyền xung động thần kinh. Các chất đối kháng với GABA làm kích thích thần kinh tăng lên.

Một số các thuốc trừ sâu có chứa clo có tác dụng ức chế thần kinh là do ức chế khử cực nhanh neuron thần kinh của hệ thống lưới hoạt hóa. Sự khử cực quá mức các neuron trong hành tủy có thể gây ra trụy hô hấp và là nguyên nhân gia súc chết đột ngột do ngộ độc các thuốc trừ sâu chứa clo.

Ở động vật phòng thí nghiệm, một số thuốc trừ sâu có chứa clo gây rối loạn nhịp tim và rung tâm thất đột ngột. Rung tâm thất là do cảm ứng của cơ tim với catecholamine và với sự phóng điện của thần kinh giao cảm. Không phải tất cả các thuốc trừ sâu có chứa clo đều gây rung tim. Fluoroacetate và các muối ammonium cũng gây rung tâm thất ở một số loài, có thể là do tác dụng của ammonia ở trên tim. Tác dụng gây rung cơ một phần là do tác dụng trung ương, một phần là do tác dụng khử cực trực tiếp các neuron thần kinh vận động ngoại biên. Nghiên cứu ở ty lạp thể (mitochondria) của chuột cống cho thấy nồng độ thấp của các thuốc trừ sâu carbonhydro chứa clo ức chế hô hấp của ty lạp thể bằng cách ngăn cản dòng ion chuyển qua màng ty lạp thể. Nồng độ cao của thuốc trừ sâu loại này gây dung giải ty lạp thể, loại bỏ quá trình phosphoryl oxy hóa và ức chế hệ thống vận chuyển điện tử (Abokhatwa và Hollingworth 1974; Nelson 1975).

Các thuốc trừ sâu chứa clo kích thích làm tăng sự phân giải glycogen ở gan và làm tăng lượng glucose trong máu do tác dụng kích thích hệ thống cyclic adenosine monophosphate adenylate cyclase. Não bị ngộ độc các thuốc trừ sâu này có sử dụng hiệu quả glucose để tạo đủ ATP cho việc sử dụng năng lượng hay không vẫn là vấn đề còn phải xác định. Tác dụng của các thuốc trừ sâu này gây tổn thương gan và làm mỏng vỏ trứng. Cơ chế vẫn chưa rõ.

Rối loạn hành vi do tiếp xúc kéo dài với dieldrin có thể là do mất serotonin, noradrenaline và dopamine ở não. Thí nghiệm trên khỉ cho tiếp xúc với nồng độ thấp dieldrin của Vangelder và Cunningham (1975) cho thấy sự rối loạn hành vi tương quan với sự thay đổi về điện não đồ. Sự biến đổi không bình thường trên điện não đồ có thể kéo dài 1 năm sau khi ngừng sử dụng dieldrin ở khỉ và 60 ngày sau khi ngừng sử dụng chlordane ở chuột cống.

4.5. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng ngộ độc cấp tính tương đối giống nhau ở tất cả các loài nhưng có sự khác nhau về khởi đầu của ngộ độc, mức độ nặng nhẹ và khoảng thời gian biểu hiện triệu chứng ở các cá thể gia súc, phụ thuộc vào loại và lượng thuốc trừ sâu và các nhân tố ảnh hưởng đến các chất này. Khởi đầu của các triệu chứng lâm sàng có thể sau một số phút hoặc sau một số ngày. Một số triệu chứng kết hợp có thể quan sát thấy:

- Sự thay đổi hành vi bắt đầu với trạng thái lo lắng, sợ sệt hoặc hung hăng, điên cuồng hoặc đáng vẻ không bình thường, đầu nằm kẹp giữa hai chân hoặc đầu gối quỳ xuống, mông chống ngược lên.

- Các triệu chứng thần kinh bắt đầu với sự tăng mẫn cảm quá mức, co giật các cơ vùng mặt và cơ mi mắt, sau đó cơ cổ, các cơ của nửa trước và nửa sau của cơ thể co cứng. Có thể có các cơn co giật tiếp diễn, kèm theo sốt. Nếu con vật không chết ở cơn co giật đầu tiên, nó có thể ở tình trạng hôn mê hoặc trạng thái ủ rũ. Có thể có các cơn co giật nhiều hơn sau đó do tác động của các kích thích bên ngoài.

- Ở các gia súc có thể nôn, con vật bị nôn, chảy nhiều nước bọt, dẫn dòng tử, ỉa chảy, đi tiểu nhiều, nhịp tim chậm (dieldrin, aldrin) hoặc nhịp tim nhanh và loạn nhịp.

- Rối loạn vận động: đầu tiên ở dạng cứng đờ, về sau vận động ở trạng thái mất phối hợp sau đó vận động quá mức (quay vòng vận động như trong bệnh viêm não) kèm theo tình trạng hung dữ.

- Nhịp thở sâu và tần số hô hấp tăng, nghe tiếng dịch lỏng di chuyển trong phổi (dịch tiết phế quản và bọt do khó thở). Con vật có thể chết sau một số phút, một số giờ hoặc sau một số ngày hoặc không chết.

- Ngộ độc mãn tính triệu chứng lâm sàng tương tự như ngộ độc cấp tính có thể ngộ độc mãn tính là do giải phóng thuốc trừ sâu từ nguồn dự trữ trong mỡ của cơ thể. Trước khi khởi đầu của triệu chứng thần kinh, chu kỳ động dục có thể bị ngừng lại, sút cân, giảm tính thèm ăn, giảm sản lượng sữa hoặc sản lượng trứng hoặc rối loạn về sinh sản. Các triệu chứng này không đặc hiệu và có thể gặp ở nhiều ngộ độc khác nhau.

4.6. Động động học

Sau khi vào tuần hoàn máu, các thuốc trừ sâu chứa clo có thể gắn vào lipoprotein huyết thanh. Chúng là các chất tan trong lipid, dễ dàng khuếch tán vào màng hồng cầu và bạch cầu gắn có thể phân ly với các khu vực ưa lipid của albumin huyết thanh và dễ dàng vào trong các hạt nhũ trắng. Như vậy trạng thái mang các thuốc trừ sâu chứa clo trong máu có thể phân phối vào nhiều cơ quan trong cơ thể. Nồng độ thuốc trừ sâu này trong các cơ quan khác nhau có sự cân bằng động học. Cân bằng này bị ảnh hưởng của lượng thuốc trừ sâu hấp thu thêm từ phổi, da hoặc ruột và lượng thuốc trừ sâu mất đi ở máu do sự phân phối lại ở các tổ chức của cơ thể (chủ yếu là trong các chất béo nhưng cũng có thể ở não và bào thai, sự phân giải thuốc trừ sâu của các enzyme ở microsomal của gan) sự thải trừ và chuyển hóa của thuốc trừ sâu loại này qua nước tiểu, mật, sữa và phân. Như vậy cân bằng động học của trạng thái mang thuốc trừ sâu này trong máu là sự cân bằng động giữa thu nhận, phân phối, chuyển hóa và thải trừ chúng.

Trong điều kiện thu nhận ổn định, nồng độ của thuốc trừ sâu này trong cơ thể đạt đến trạng thái cân bằng. Nếu sự thu nhận thuốc trừ sâu này ngừng lại, lượng thuốc trừ sâu trong tổ chức giảm xuống, phụ thuộc vào lượng thuốc, bản chất hóa học của thuốc trừ sâu đó, tốc độ chuyển hóa, thải trừ và bản chất của tổ chức. Mỡ là tổ chức dự trữ chủ yếu các loại thuốc trừ sâu này. Do các tổ chức này ít được máu cung cấp có thể giữ lại các thuốc trừ sâu này (dieldrin, DDT, lindane). Do vậy các thuốc trừ sâu này tồn dư trong sữa và trong các tổ chức chỉ sau khi tiếp xúc một lần và chẩn đoán ngộ độc các

chất này có thể phân tích hàm lượng của nó trong các tổ chức mỡ của cơ thể. Người ta nhận thấy DDT và chất chuyển hóa ưa lipid chủ yếu của nó, dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) được dự trữ ở nồng độ cao trong các tổ chức mỡ. Phát triển kháng thuốc ở một số loài côn trùng có thể là do khả năng chuyển hóa của DDT thành chất chuyển hóa có tác dụng yếu hơn (DDE).

Thí nghiệm cho thấy rằng ở người cũng như ở chuột cống ngộ độc do tiếp xúc qua đường da ít hơn qua đường tiêu hóa do hấp thu qua da kém hơn. Chính vì vậy người ta đã sử dụng bôi DDT ở da để diệt ghẻ và rận.

Do sự huy động chậm thuốc trừ sâu từ chất béo, thời kỳ thứ hai loại bỏ các thuốc trừ sâu loại này từ máu và sữa cũng xảy ra chậm. Thời kỳ thứ nhất xảy ra nhanh 3, 4 ngày đầu sau khi tiếp xúc và có thể chiếm đến 40-50% lượng thuốc thải trừ. Thời kỳ tiếp theo, thuốc thải trừ chậm có thể kéo dài hàng tháng vì vậy thời gian bán thải của các thuốc trừ sâu loại này rất dài. Hơn nữa ngay cả khi 1/2 lượng thuốc đã được thải trừ, 1/2 lượng thuốc còn lại có thể tồn dư trong thịt, sữa, trứng hàng tháng hoặc có khi hàng năm.

Stress như đói, lạnh đột ngột hoặc các hoạt động bị cưỡng bức có thể làm giải phóng adrenalin từ tuyến thượng thận. Một trong các tác dụng chuyển hóa của adrenalin là phân giải lipid. Nếu như chất béo của cơ thể có chứa một lượng lớn thuốc trừ sâu loại này, chúng có thể được giải phóng vào tuần hoàn máu và gây các triệu chứng ngộ độc và có thể làm con vật chết.

4.7. Biến đổi bệnh lý

Xác chết có thể tím bầm, rách nát và bầm do hậu quả của co giật. Tổn thương nổi bật là xác chết cứng đờ. Nếu con vật sốt, tim và ruột có màu nhợt nhạt. Ở một số cơ quan có hiện tượng sung huyết và phù. Có thể quan sát thấy xuất huyết ở tim và phổi. Dịch ngoại tâm mạc có máu. Chất chứa ở ruột trở nên lỏng. Tổn thương gan có thể xảy ra do ngộ độc DDT hoặc mirex.

Theo Kendall (1974) các tổn thương vi thể ít quan sát thấy, trừ xuất huyết và phù ở một số cơ quan. Ngộ độc DDT và mirex có thể tích lũy nhiều lipid ở cửa gan, tế bào gan phì đại và mất glycogen.

Ngộ độc mãn tính xác chết có thể gây mòn không còn mỡ. Gan và thận biểu hiện biến đổi thoái hóa.

Các tổn thương do các thuốc trừ sâu hydrocarbon chứa clo không đặc hiệu. Trong một số trường hợp gia súc chết nhanh, đang khỏe nhưng bị chết trong ngày tiếp theo đó không quan sát thấy tổn thương.

4.8. Chẩn đoán

Chẩn đoán có thể dựa vào bệnh sử, gia súc tiếp xúc với các thuốc trừ sâu loại này, các triệu chứng lâm sàng và các tổn thương biểu hiện. Cần loại trừ các bệnh truyền

nhiễm và bệnh não thông qua mổ tử thi và các kiểm tra về biến đổi vi thể bệnh lý. Ngộ độc muối ăn có thể có các triệu chứng tương tự nhưng có thể chẩn đoán phân biệt dựa vào bệnh sử và trạng thái không sốt của con vật. Strychnine có thể gây co giật nhưng không gây ra sự thay đổi hành vi trước đó. Fluoroacetate có thể gây ra triệu chứng tương tự nhưng co giật không biểu hiện khi có các kích thích từ bên ngoài. Hơn nữa fluoroacetate thường gây ra sự biến đổi không bình thường trên tim nhiều hơn. Nicotine gây ra các triệu chứng về thần kinh nicotinic cholinergic không phải các triệu chứng như ở các thuốc trừ sâu chứa clo như đã mô tả. Các nấm mốc, thức ăn bị hỏng hoặc các chất phế thải có thể gây ra các triệu chứng thần kinh nhưng không giống các triệu chứng do thuốc trừ sâu này gây ra.

Ngộ độc các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ chủ yếu gây ra nhiều triệu chứng kích thích thần kinh phó giao cảm và không có các thay đổi về hành vi. Không có triệu chứng co giật hoặc co giật không nặng và nhiệt độ cơ thể không tăng. Hơn nữa điều trị bằng atropine có tác dụng tốt trong khi thuốc này không có tác dụng trên thuốc trừ sâu chứa clo, chì hoặc urea. Ngộ độc chì thường không làm thay đổi hành vi, co giật ít thấy hơn và thường không sốt. Ngộ độc chì cũng thường gây mù nhưng ngộ độc thuốc trừ sâu chứa clo không gây ra triệu chứng này.

Trong trường hợp ngộ độc urea không có các triệu chứng về biến đổi hành vi. Co giật do urea gây ra thường nặng và bản chất là do tăng trương lực cơ. Giữa các cơn co giật con vật thường có triệu chứng cứng đờ chứ không phải là ức chế. Cơn đau bụng là triệu chứng điển hình của ngộ độc urea nhưng triệu chứng này không có ở ngộ độc các thuốc trừ sâu chứa clo. Urea không gây tình trạng vận động quá mức như chì và các thuốc trừ sâu chứa clo. Mùi ammonia có thể phát hiện thấy ở dạ cỏ của con vật ngộ độc urea.

Xét nghiệm

Mặc dù các thuốc trừ sâu chứa clo không phải là chất chuyển hóa bình thường của cơ thể, người ta cũng phát hiện thấy chúng có trong tổ chức mỡ của cơ thể khi tiếp xúc với một lượng nhỏ thuốc trừ sâu loại này trong môi trường. Như vậy các phản ứng kiểm tra chất này trên cơ thể trong phòng thí nghiệm cho kết quả dương tính không có nghĩa là gia súc đã bị ngộ độc các chất này. Nói chung, nồng độ các chất này trong cơ thể tính theo ppm có thể chỉ là dấu hiệu nghi ngờ. Tuy nhiên khi nồng độ các chất này ở ppm với các triệu chứng lâm sàng, bệnh sử, mổ khám sau khi chết đều thể hiện ngộ độc thuốc trừ sâu loại này, có thể chẩn đoán là ngộ độc. Nồng độ các thuốc trừ sâu này ở não có tương quan với ngộ độc nhiều hơn là nồng độ thuốc trong tổ chức mỡ. Kiểm tra thận và gan ở con vật chết, sữa và máu ở con vật sống có giá trị cao trong chẩn đoán. Các mẫu này có thể chứa nồng độ thuốc trừ sâu tính bằng ppm nếu gia súc vừa mới tiếp xúc với thuốc và với liều cao. Ngoài ra, nồng độ thuốc này trong các mẫu máu hoặc sữa lấy hàng tuần giảm xuống tương quan với khỏi về triệu chứng lâm sàng, tăng trọng và tính thèm ăn và như vậy cho thấy ngộ độc là do thuốc trừ sâu loại này gây ra. Nghi ngờ

độc thuốc trừ sâu loại này cũng có thể kiểm tra chất chứa dạ cỏ, thức ăn gia súc nôn ra hoặc phân dịch rửa dạ dày.

Endosulfan là thuốc trừ chứa clo không dự trữ trong tổ chức mỡ. Vì vậy các mẫu kiểm tra thuốc trừ sâu loại này cần lấy cùng ngày ở gia súc có biểu hiện trúng độc. Công nghiệp có xu hướng sản xuất các thuốc trừ sâu ít dự trữ trong tổ chức mỡ của cơ thể.

4.9. Điều trị

Không có thuốc đối kháng đặc hiệu để giải độc các thuốc trừ sâu loại này. Điều trị chủ yếu là chữa triệu chứng. Dùng pentobarbital điều trị co giật ở chó và thiopental điều trị mèo. Các thuốc này sử dụng tiêm tĩnh mạch cẩn thận. Chú ý rằng ức chế sau khi co giật có thể xảy ra do tác dụng của thuốc gây mê. Gia súc có thể bị ức chế thần kinh do sử dụng thuốc mê quá liều. Nếu con vật đã ở trạng thái ức chế thần kinh do thuốc trừ sâu, thuốc gây mê chống chỉ định. Các thuốc kích thích thần kinh cũng chống chỉ định bởi vì tác dụng ức chế thần kinh do các thuốc trừ sâu chứa clo gây ra có thể là do hậu quả kích thích não quá mức. Bổ sung các thuốc kích thích thần kinh có thể làm tình trạng ngộ độc nặng thêm. Chú ý điều trị kịp thời tình trạng co giật hoặc ức chế thần kinh vì nhiều con vật có thể bị co giật hoặc ức chế nặng. Tác dụng của barbiturate có thể không chế các triệu chứng biến đổi hành vi, các triệu chứng thần kinh và vận động. Atropine có thể không cần thiết sử dụng sau khi có tác dụng an thần của barbiturate nhưng cũng có thể sử dụng nó ở liều thấp để không chế các triệu chứng kích thích thần kinh phó giao cảm. Tác dụng an thần cũng có thể làm cho nhiệt độ cơ thể giảm xuống từ từ. Nếu con vật sốt cao (nhiệt độ cơ thể trên $41-42^{\circ}\text{C}$ có thể cho con vật tắm nước mát để hạ nhiệt độ). Gia súc sốt cao 42°C hoặc cao hơn có thể có tổn thương não không hồi phục, các enzyme tế bào và các thành phần protein của tế bào bị biến tính. Các thuốc an thần thường ngừng sử dụng sau 24-48 giờ.

Nếu con vật tiếp xúc với thuốc trừ sâu loại này qua đường da có thể cọ rửa bằng xà phòng và nước. Nếu ngộ độc là do tiếp xúc với thuốc qua đường tiêu hóa có thể dùng các thuốc tẩy muối rửa dạ dày. Buck và cộng sự (1976) cho thấy có thể sử dụng than hoạt tính + phenobarbital để điều trị ngộ độc các chất này ở gia súc nhai lại. Than hoạt tính có thể hút phần thuốc thải qua mật vào ruột và như vậy làm gián đoạn chu kỳ gan ruột của thuốc. Phenobarbital làm cảm ứng các enzyme của gan và như vậy làm tăng cường chuyển hóa một số thuốc trừ sâu. Morgan và cộng sự (1977) cho thấy rằng ở lợn than hoạt tính, dầu khoáng, dầu thầu dầu đều không ngăn cản được sự hấp thu của lindane qua đường tiêu hóa. Theo Boylan và cộng sự (1978), sử dụng nhựa cholestyramine có tác dụng trao đổi các anion cơ bản có khả năng gắn với chordecone ở ruột làm tăng thải trừ chordecone qua phân và làm giảm nồng độ chất này trong các tổ chức của chuột cống. Có thể cholestyramine có tác dụng trong điều trị ngộ độc và làm giảm sự tồn dư của các thuốc trừ sâu chứa clo và các chất độc ưa lipid trong các tổ chức. Cũng giống như ngộ độc các chất khác, điều trị cần tìm cách thải trừ các thuốc trừ sâu này ra khỏi cơ thể. Các triệu chứng ngộ độc cấp tính thường giảm đi sau 1, 2 ngày nhưng có thể mất hàng tuần hoặc hàng tháng gia súc mới hồi phục hoàn toàn.

5. THUỐC TRỪ SÂU PYRETHRUM

Pyrethrin

Pyrethrin là một nhóm thuốc trừ sâu tự nhiên có quan hệ họ hàng gần gũi, là các thành phần có hoạt tính của thuốc trừ sâu pyrethrum. Pyrethrum được chiết xuất từ hoa của cây *Chrysanthemum cinerariaefolium* và đã được sử dụng làm thuốc trừ sâu trong nhiều năm có hiệu quả tốt. Có 4 chất có quan hệ họ hàng gần gũi: Pyrethrin I là este của acid Chrysanthemic bao gồm: (Pyrethrin I, cinerin I và jamodin I), Pyrethrin II là este của acid pyrethric bao gồm: (Pyrethrin II, cinerin II và jamodin II). Bổ sung các chất có tác dụng hiệp đồng như piperonyl butoxide, sesamex, piperonyl cyclonene làm tăng thêm tính bền và tác dụng của thuốc này.

Pyrethroid

Pyrethroid là các dẫn xuất tổng hợp của pyrethrin tự nhiên có các chất thường được sử dụng là: cypermethrin, decamethrin, deltamethrin fenvalerate, fluvalinate, permethrin và tetramethrin. Allethrin là chất đầu tiên trong số các chất này được tổng hợp vào năm 1949 không bền với ánh sáng và có hiệu lực kém hơn pyrethrin tự nhiên đối với côn trùng. Tetramethrin là dẫn xuất 3,4,5,6-tetrahydro của N-hydroxymethylphthalimide có hiệu lực cao đối với ruồi. Các nghiên cứu về sau đã tổng hợp được các chất tương tự: permethrin, deltamethrin, cypermethrin, decamethrin, fenvalerate, fluvalinate. Nói chung các chất này có hiệu lực tốt hơn và ít độc hơn các pyrethrin tự nhiên đối với động vật có vú.

5.1. Cơ chế tác dụng

Người ta nhận thấy rằng có một số triệu chứng tương tự giữa các pyrethroid và các chất phi pyrethroid: DDT gây ra các triệu chứng giống pyrethroid type I trong khi một số alkaloid thực vật gây ra một số triệu chứng ngộ độc giống pyrethroid type II. Các alkaloid loại veratrine như veratradine và cevine gây ra các triệu chứng ngộ độc của cả pyrethroid type I và type II tương ứng. Tương tự về triệu chứng ngộ độc cho thấy pyrethroid gây ra cả các triệu chứng type I và type II thông qua tác dụng trên kênh natri của thần kinh; kéo dài thời gian dòng natri đi vào, bằng cách làm chậm đóng một tỷ lệ nhỏ các kênh natri, mà các kênh này sẽ mở lại khi khử cực. Ngoài tác dụng chính trên kênh natri, thuốc trừ sâu loại này cũng tác dụng đến các thành phần khác của tế bào: Thí nghiệm đã cho thấy allethrin ức chế dòng kali đi ra. Sự mất cân bằng về ion dẫn đến tình trạng thần kinh bị kích thích. Cypermethrin và deltamethrin ức chế calmodulin invitro, một protein gắn với canxi. Allethrin ức chế hoạt tính của Ca-ATPase, trong khi permethrin, cypermethrin và deltamethrin ức chế Ca, Mg-ATPase. Ức chế Ca, Mg -ATPase làm tăng canxi trong tế bào. Tác dụng này không quan trọng bằng tác dụng trên kênh natri. Ngoài các tác dụng trên, các pyrethroid cũng gắn với receptor của GABA. Thuốc trừ sâu loại này cũng đã được báo cáo là tương tác với receptor nicotinic cholinergic.

5.2. Độc tính

Pyrethroid cũng giống như các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ, carbamate và các thuốc trừ sâu chứa clo hữu cơ, tác động đến chức năng của hệ thần kinh trung ương. Các triệu chứng biểu hiện của ngộ độc pyrethroid được phân thành hai type: type I và type II. Khả năng gây độc và tính đặc hiệu tương đối về loài của pyrethroid một phần là do chuyển hóa. Pyrethroid có chứa một hoặc nhiều nhóm este có khả năng dễ bị thủy phân ở các liên kết este này. Ngoài ra tất cả các pyrethroid bị oxy hóa của hệ thống oxidase có chức năng hỗn hợp. Các esterase và oxidase ở gan của loài có vú có khả năng giải độc pyrethroid nhanh hơn các enzyme này ở côn trùng và gan cá, có thể là do mức độ đặc hiệu cao về loài. Sử dụng các chất ức chế esterase và oxidase (thí dụ như DEF (S,S,S-tributyl phosphorotrithioate và pyperonyl butoxide) tương ứng làm tăng tác dụng độc của nhiều pyrethroid.

5.3. Độc động học

Nhìn chung các chất này khó hấp thu qua da. Tuy nhiên ở người thường có biểu hiện dị ứng khi tiếp xúc qua da và hít phải các loại thuốc này qua đường hô hấp

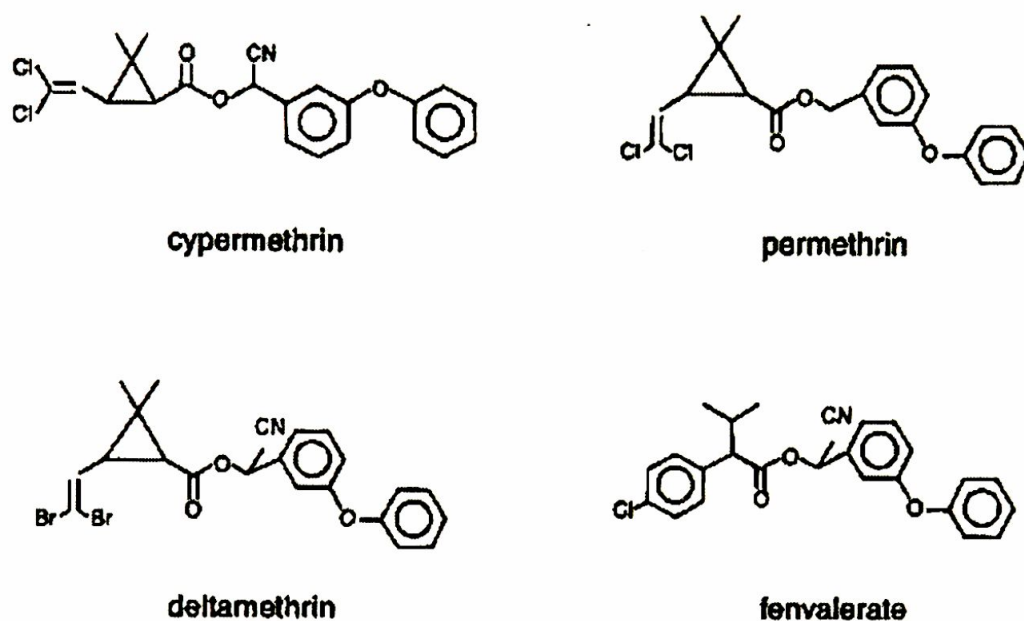
5.4. Triệu chứng lâm sàng

Nói chung các gia súc bị ngộ độc ở giai đoạn đầu thường biểu hiện chảy nước bọt, nôn, ỉa chảy, run nhẹ, tăng kích thích hoặc ức chế. Các triệu chứng này rất dễ nhầm với ngộ độc các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ. Tuy nhiên triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vào type ngộ độc.

Thí nghiệm cho thấy rằng động vật thí nghiệm bị ngộ độc type I thường biểu hiện run nhẹ các chi giống như triệu chứng quan sát thấy ở ngộ độc DDT. Các pyrethroid (cismethrin, permethrin bromophenothrin) gây ra triệu chứng type I còn gọi là hội chứng T. Các cyanoxybenzyl pyrethroid (fenvalerate, deltamethrin và cypermethrin) gây chảy nước bọt, co giật hay hội chứng type II. Ở chuột cống cả type I và type II biểu hiện các triệu chứng ban đầu là hung hăng, run rẩy các chi, sau đó lan rộng đến toàn thân. Con vật có thể sốt. Sốt có thể là do tăng cường hoạt động của các cơ. Cismethrin làm tăng tiêu thụ oxygen kèm theo tăng hàm lượng lactate trong máu. Các tác dụng này có thể là do tăng vận động. Khi ngộ độc tiến triển chuột có thể biểu hiện các giai đoạn hoạt động quá mức, trong khi chuột cống có thể chết. Ở chuột thường chết do co giật. và suy hô hấp. Người ta cho rằng các pyrethroid type I gây ra các triệu chứng chủ yếu là thông qua tác dụng trực tiếp đến thần kinh ngoại biên. Các pyrethroid type II gây chảy nhiều nước bọt, run toàn bộ cơ thể, lan rộng ra các chân sau, co giật và chết. Ngược lại với type I, các pyrethroid type II làm giảm nhiệt độ cơ thể ở chuột cống thí nghiệm. Người ta cho rằng các pyrethroid type II tác động trực tiếp đến hệ thống thần kinh trung ương. Deltamethrin làm tăng rõ rệt hàm lượng glucose trong máu, tác dụng trên hệ tuần hoàn làm tăng tần số mạch đập, tăng co bóp tim.

5.5. Điều trị

Nói chung không cần thiết điều trị sau khi uống phải pyrethrin hoặc chế phẩm pyrethroid loãng. không được gây nôn cho con vật. Sử dụng than hoạt tính 2-8 g/kg, sau đó dùng các thuốc tẩy muối (magnesium hoặc natri sulfate dung dịch 10% liều 0,5 mg/kg). Cần tránh sử dụng các loại dầu thực vật hoặc các loại mỡ làm tăng khả năng hấp thu của pyrethrum qua ruột. Nếu con vật tiếp xúc với các chất này qua da có thể dùng các chất tẩy nhẹ và nước mát để rửa. Cần rửa rất nhẹ nhàng để tránh kích thích tuần hoàn máu làm tăng hấp thu thuốc qua da. Đánh giá ban đầu tình trạng hoạt động của hệ hô hấp và tuần hoàn là rất quan trọng. Các điều trị tiếp theo là chữa triệu chứng và các biện pháp chăm sóc hộ lý. Có thể sử dụng diazepam (0,2-2 mg/kg, tiêm tĩnh mạch) hoặc methocarbamol (55-220 mg/kg, tiêm tĩnh mạch, không được vượt quá 200 mg/phút). Có thể sử dụng Phenobarbital hoặc pentobarbital tiêm tĩnh mạch nếu diazepam hoặc methocarbamol tác dụng quá ngắn.



Hình 22. Công thức hoá học của một số thuốc trừ sâu pyrethrum

6. METALDEHYDE

Metaldehyde được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất khác như arsenic, thuốc trừ sâu loại carbamate, thuốc trừ sâu loại phospho hữu cơ để diệt ốc và ốc sên ở các vùng trũng. Các vùng này có độ ẩm thích hợp cho các loại nhuyễn thể sống ở cạn. Nhuyễn thể sống nhờ vào rau, cây ăn quả và cây cảnh. Metaldehyde cũng được sử dụng làm nhiên liệu cho một số loại bếp lò ở trang trại của một số nước.

6.1. Nguồn

Gia súc thường ăn phải bã sử dụng metaldehyde ở dưới dạng thức ăn hoặc dạng viên đặt chung quanh các cây trồng hoặc cây cảnh. Một số bã này có vị ngon đối với chó. Làm thay đổi vị ngon ở các loại bã này có thể làm giảm bớt các trường hợp ngộ độc metaldehyde.

6.2. Tính chất

Metaldehyde là polyme của acetaldehyde có công thức hóa học là $(C_2H_4O)_n$, là dạng tinh thể có màu trắng hoặc dạng bột, dễ bắt cháy, bay hơi ở nhiệt độ khoảng $44^\circ C$ nhưng phân giải chậm ở nhiệt độ $26^\circ C$. Acid hydrochloric ở dạ dày làm tăng nhanh phân giải metaldehyde. Metaldehyde ít tan trong nước, tan ít trong cồn và ête, dễ tan trong benzen và chloroform. Sự hòa tan trong dầu có thể giải thích cho tác dụng điều trị các gia súc bị ngộ độc metaldehyde bằng dầu khoáng.

6.3. Độc tính

LD50 cho uống của metaldehyde ở chuột cống là 630-690mg/kg, ở chó là 210-1000mg/kg và cũng có thể có trường hợp thấp 60-100mg/kg. Liều lượng cho uống gây nguy hiểm ở một số loài (tính bằng mg/kg) là: Bò 200 (ở bê có thể thấp hơn), cừu 300, dê 780, thỏ 1250, chuột lang 400-700, gà 2000, vịt 500, ngỗng 800. Ngựa dường như miễn cảm hơn chó. Liều gây chết có thể có biến động rất lớn ở các loài. Liều thấp cũng có trường hợp có thể gây ngộ độc.

6.4. Độc động học

Metaldehyde hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa có thể do các phân có kích thước khác nhau của polyme của acetaldehyde. Một số acetaldehyde cũng được hấp thu. Các chất này dễ dàng qua được hàng rào máu não thể hiện ở tác dụng của metaldehyde đến mức độ nhận biết của con vật.

6.5. Cơ chế tác dụng

HCl ở dạ dày thủy phân metaldehyde và giải phóng acetaldehyde ở nồng độ có thể vượt quá khả năng oxy hóa metaldehyde của cơ thể. Các phân khác của polyme cũng góp phần vào sự ngộ độc metaldehyde. Thí nghiệm cho thấy rằng LD50 của acetaldehyde ở chuột cống là 1900mg/kg gấp 3 lần LD50 của metaldehyde ở loài này. Tuy nhiên ở các loài gia súc có dạ dày đơn, HCl có thể có tác dụng thủy phân nhanh và hoàn toàn metaldehyde lại không miễn cảm hơn loài nhai lại đối với ngộ độc metaldehyde.

6.6. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của gia súc ngộ độc metaldehyde rất giống nhau ở các loài có vú. Chó thường hay bị ngộ độc nhất. Khởi đầu các triệu chứng thường từ một vài phút đến 3 giờ.

Gia súc thường biểu hiện các triệu chứng như: Ở ngựa nôn, tăng tần số hô hấp, thở dốc, có thể có triệu chứng khó thở, tim đập nhanh, chảy nhiều nước bọt, toát nhiều mồ hôi, dẫn đông tử, giật mi mắt, ỉa chảy, có cơn đau bụng, sốt. Các triệu chứng thần kinh rất rõ dễ nhầm với ngộ độc strychnine. Các triệu chứng thần kinh thường biểu hiện là tăng cảm giác quá mức, rung cơ, co giật từng cơn ở ngựa, co giật lan truyền từ mõng

đến đầu ở bò, các chân co cứng sau đó tiếp tục co giật, cong người ra sau với động tác giống như chèo thuyền. Ở chó các cơn co giật không thể hiện khi có kích thích bên ngoài nhưng các cơn co giật này thể hiện ở mèo. Các cơn co giật sau đó nhường chỗ cho triệu chứng ức chế thần kinh và trạng thái mê. Con vật không biểu hiện các triệu chứng về thay đổi hành vi mặc dù ngựa trở nên hoảng sợ và tức giận. Các triệu chứng vận động thường biểu hiện là rối loạn vận động, vận động mất phối hợp. Ở bò không thấy có triệu chứng co giật. Các triệu chứng khác có thể là sốt, da xanh tím (ở trạng thái mê sâu hoặc hôn mê), miệng sùi bọt mép (chảy nước bọt, tăng kích thích hô hấp). Gia súc có thể hồi phục nếu con vật mê không quá sâu.

Gia súc có thể bị tái phát với các triệu chứng suy gan do gan bị tổn thương ở những gia súc sống sót sau một số ngày. Chết sớm sau một số giờ hoặc 1 ngày thường là do trụy hô hấp. Chết muộn thường là do suy gan.

6.7. Biến đổi bệnh lý

Sự biến đổi bệnh lý ở tổ chức của các gia súc bị ngộ độc metaldehyde biểu hiện sung huyết gan, thận và phổi, phù phổi và xuất huyết ở các tế bào kẽ, xuất huyết lâm tảo và xuất huyết thành vệt tím bầm ở niêm mạc đường tiêu hóa, xuất huyết ở dưới nội tâm mạc và dưới lá tạng của ngoại tâm mạc. Những gia súc sống lâu hơn biểu hiện thoái hóa ở gan và các tế bào hạch thần kinh của não. Chất chứa dạ cỏ có thể có mùi formaldehyde. Các hạt hoặc bã metaldehyde có thể quan sát thấy trong chất chứa dạ dày. Ở cừu các tổn thương bệnh lý thường là phù dưới da cổ, gan có màu nhợt nhạt và dễ nát. Ở khí quản và phế quản có bọt, xuất huyết lâm tảo ở bàng quang và phổi, xuất huyết thành vệt tím bầm ở tim và niêm mạc ruột non. Khoang ruột có máu và giá trị pH ở dạ cỏ nằm trong khoảng 6.

6.8. Chẩn đoán

Cần phân biệt triệu chứng lâm sàng trong ngộ độc metaldehyde và loại trừ các ngộ độc khác gây các triệu chứng về bệnh não trong chẩn đoán như chì, urea, thuốc trừ sâu phospho hữu cơ, thuốc trừ sâu chứa clo, ngộ độc strychnine, phosphide kẽm, ethylene glycol và fluoroacetate. Mỗi loại ngộ độc có sự khác nhau về một số triệu chứng cần phải so sánh và phân biệt. Thường các triệu chứng như co giật, kích thích đồng tử, mùi của thức ăn nôn ra hoặc chất chứa dạ dày là các yếu tố quan trọng để chẩn đoán ngộ độc.

*** Xét nghiệm**

Có mặt các aldehyde trong thức ăn nôn ra hoặc trong chất chứa dạ dày là chỉ tiêu ngộ độc metaldehyde ở những gia súc có các triệu chứng và biến đổi bệnh lý như đã mô tả ở trên. Phân tích về số lượng aldehyde không phải là chỉ tiêu cho thấy về mức độ ngộ độc nặng nhẹ ở gia súc do tỷ lệ giải phóng aldehyde từ metaldehyde và sự hấp thu các phần gây độc của polyme này có sự biến động rất lớn. Hơn nữa chúng ta cũng không hiểu chính xác phần nào của polyme là có tác dụng gây độc.

6.9. Điều trị

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần chữa các triệu chứng như làm giảm nhiệt độ cơ thể bằng nước mát. Không chế trạng thái kích thích bằng thuốc an thần. Ở chó dùng pentobarbital hoặc acepromazine, ở mèo acepromazine hoặc thiobarbiturate. Ở ngựa acepromazine kết hợp với xylazine. Cần loại bỏ chất độc khỏi đường tiêu hóa bằng thuốc gây nôn apomorphine, rửa dạ dày hoặc sử dụng dầu khoáng và thuốc tẩy. Dầu khoáng có thể làm giảm hấp thu metaldehyde hoặc có tác dụng giữ cho metaldehyde không bị thủy phân tiếp trong đường tiêu hóa.

Co giật ở chó có thể điều trị bằng diazepam tiêm tĩnh mạch liều 0,3mg/kg. Cũng có thể sử dụng methocarbamol cho tác dụng tốt. Các thuốc gây mê thông thường có thể sử dụng trong trường hợp co giật nặng. Đường thở cần được duy trì trong suốt quá trình gây mê. Sử dụng các dịch lỏng để tăng thải nước tiểu và chống nhiễm độc acid.

Về mặt này, sử dụng natri lactate 22ml/kg truyền tĩnh mạch cách 12 giờ một lần trong suốt thời gian gây mê. Nếu con vật đã bị ức chế sâu chống chỉ định các thuốc ức chế thần kinh. Có thể sử dụng oxygen và các chất rửa dạ dày kết hợp với dầu khoáng. Cần thận trọng không để con vật hít dầu khoáng vào đường hô hấp.

Nếu ngộ độc metaldehyde là do acetaldehyde, sử dụng kết hợp L-cystein, L-ascorbic acid và thiamine hydrochloride có tác dụng bảo vệ chuột công kháng độc đối với acetaldehyde. Cystein và ở mức độ thấp hơn penicillamine có tác dụng hồi phục chức năng đã bị ức chế của mitochondria ở gan.

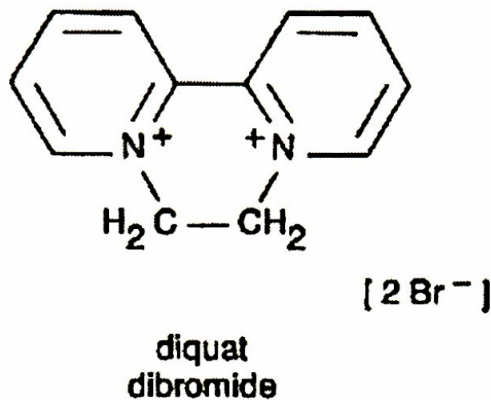
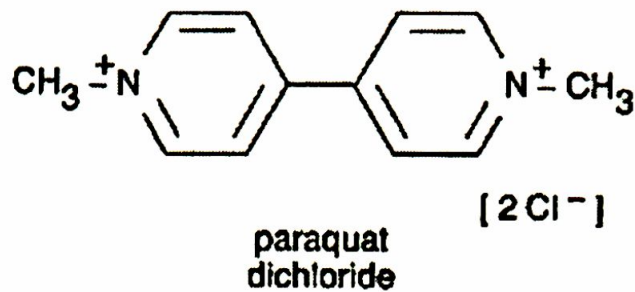
7. PARAQUAT VÀ DIQUAT

Paraquat và chất cùng loại diquat là các chất diệt cỏ được sử dụng rộng rãi trong nông nghiệp.

Gia súc có thể liếm các lá bị phun thuốc hoặc ăn phải thuốc diệt cỏ này do bảo quản không đúng, làm đổ ra. Paraquat cũng đã được sử dụng làm bả để bẫy thú.

7.1. Tính chất

Paraquat (ion 1,1'-dimethyl 4,4'-bipyridilium) có thể sử dụng ở dạng muối dichloride và dimethylsulfate. Các muối này tan trong nước, tan ít trong cồn và không tan trong các dung dịch hydrocarbon. Các dung dịch bền trong môi trường trung tính và acid nhưng bị phá hủy ở môi trường kiềm. Paraquat được đất hấp thu và làm bất hoạt nhanh chóng và bị ánh sáng phá hủy. Diquat là 6,7-dihydrodipyrrido (1,2a;2',1'-a) pyrazinedium sử dụng ở dạng muối dibromide có đặc tính hoá học giống paraquat.



Hình 23. Công thức hoá học của paraquatdichloride và diquatdibromide

7.2. Độc tính

LD50 của paraquat tính bằng mg/kg ở các loài là: Bò: 30-75, cừu: 50-100, lợn: 75, chó và mèo: 25-50, gia cầm: 200-380, vịt: 199, chuột cống: 40-200, chuột: 30-120 chuột lang: 22-80, khỉ: 50 và người: 40. Đối với diquat bò: 30, chó: 100-200, gia cầm: 200-400 và chuột cống: 400-440.

Tiếp xúc của chó kéo dài với liều 3mg/kg paraquat không gây triệu chứng ngộ độc. Động vật thí nghiệm tiến triển chứng xơ hoá ở phổi khi sử dụng thức ăn có chứa 0,3% paraquat. Tỷ lệ chết sau khi sinh tăng lên ở con cháu của chuột cái có chứa 100ppm trong nước bắt đầu vào ngày thứ 8 trong thời kỳ có thai và tiếp tục cho đến ngày 42 sau khi sinh. Năng suất trứng và khả năng ấp nở không bị ảnh hưởng khi nước uống có chứa 40ppm paraquat trong 14 ngày, nhưng có tỷ lệ 7% trứng ở dạng không bình thường, trứng có chứa 0,1ppm paraquat, phôi vẫn bình thường. Nếu tiêm vào trứng 0,3 ppm paraquat, phôi bị chết.

Trâu bò ăn cỏ trên đồng cỏ vừa mới phun paraquat có thể không bị ngộ độc. Ngựa có thể có tổn thương ở miệng khi ăn trên đồng cỏ như vậy, có thể là do tác nhân kích thích trong dung dịch paraquat sử dụng phun. Các nhà nghiên cứu không khuyến cáo để cho gia súc ăn trên đồng cỏ vừa mới phun paraquat, diquat hoặc bất kỳ hoá chất nào khác. Ngộ độc tăng lên khi thiếu vitamin E- selen, điều trị bằng oxygen, hoặc glutathion trong tổ chức bị diethyl dismutase loại bỏ. Tác dụng độc giảm xuống do xử lý trước oxygen hoặc sử dụng superoxide dismutase.

7.3. Độc động học

Diquat rất khó hấp thu qua đường tiêu hoá và gây ra nhiều tác dụng có hại ở đó. Paraquat có thể hấp thu qua da nguyên vẹn và gây độc. Chỉ 2% paraquat ăn vào hoặc ít hơn được hấp thu qua đường tiêu hoá. Sau khi hấp thu nó được phân phối khắp cơ thể. Paraquat không gắn vào protein huyết tương. Nó được các tế bào khí thu nhận và đạt nồng độ cao trong tổ chức phổi. Có thể có receptor đặc hiệu cho việc gắn paraquat vào tổ chức phổi bởi vì gắn vào tổ chức phổi có thể bị các phần tử siêu lọc hoặc diquat ức chế. Paraquat được thải trừ trong vòng 48 giờ. Ở chuột cống chất này được thải trừ ở dạng nguyên vẹn qua nước tiểu. Ở bò, các chất chuyển hoá của paraquat xuất hiện trong nước tiểu và trong sữa.

7.4. Cơ chế tác dụng

Diquat làm mất nhiều các dịch lỏng và chất điện giải. Sau một số ngày có thể phát triển triệu chứng kích thích thần kinh trung ương, mất nước, các triệu chứng suy thận, con vật có thể chết. Cơ chế tác dụng của diquat chưa rõ.

Paraquat có khởi đầu tác dụng chậm (18 giờ-3 ngày). Tổn thương phổi là do các tế bào khí bị huỷ hoại. Trao đổi khí sau đó bị trở ngại do về sau con vật bị xơ ở phế nang (2-19 ngày sau), tăng sinh các tế bào biểu mô. Chết là do không có đủ oxygen và khí carbonic chuyển qua được nhu mô phổi giữa phế nang và các mao quản bị tổn thương, bị phù và dày lên.

Cơ chế của gây độc phổi do paraquat gây ra có thể là do sản sinh các ion superoxide (O_2^-) dẫn đến phá huỷ tế bào. NADPH cytochrome reductase có thể khử paraquat. Dạng khử của paraquat lại khử O_2 thành O_2^- . Bình thường một lượng nhỏ superoxide được sản xuất trong tổ chức và được superoxide dismutase, một enzyme chuyển superoxide thành $H_2O_2 + O_2$ thu dọn đi H_2O_2 được catalase khử độc. Tổ chức phổi thiếu superoxide dismutase, vì vậy mẫn cảm đối với superoxide thừa do paraquat tạo ra. Superoxide nhanh chóng chuyển thành oxy nguyên tử, tác động đến lipid có chuỗi acid béo không bão hoà mạch dài để tạo thành lipid hydroperoxide. Lipid hydroperoxide hình thành các gốc tự do, phản ứng với các phân tử lipid không bão hoà mạch dài khác tạo thành nhiều gốc tự do hơn làm cho quá trình này nhân rộng. Kết quả cuối cùng là sự peroxide hoá lipid lan rộng, mất toàn bộ chức năng của màng tế bào và tế bào bị chết do màng bị huỷ hoại. Kết hợp sự hấp thu chủ động của các tế bào ở phổi và sự tạo ra các gốc tự do, do paraquat có thể giải thích cho tác dụng độc có tính chất chọn lọc của paraquat ở phổi.

7.5. Triệu chứng lâm sàng

Thường triệu chứng lâm sàng quan sát thấy 3 ngày sau khi tiếp xúc với paraquat, khi nó không còn được phát hiện thấy trong tổ chức và nước tiểu nữa.

Triệu chứng quan sát thấy trên chó, mèo và lợn là nôn, bỏ ăn, con vật ở trạng thái ức chế thần kinh trung ương, nhiệt độ cơ thể vẫn bình thường, đau ở phần bụng, hoàng đản, khó thở rất nặng. Những gia súc sống sót trong một số ngày đầu, cơ thể bị mất

nước, xanh xao hoặc xanh tím, tiếng hô hấp nghe thô, chiếu X quang cho thấy phổi có các sợi fibrin, phù, khí thũng phổi.

7.6. Biến đổi bệnh lý

Quan sát thấy phù, sung huyết và xuất huyết phổi, có thể quan sát thấy loét ở lưỡi, Giải phẫu mở xoang ngực có thể quan sát thấy dẫn động mạch, xuất huyết, có các sợi fibrin, gan, thận và lách có thể bị sung huyết và to ra. Các biến đổi vi thể nhất quán với biến đổi đại thể. Các tổ chức phổi thể hiện mất các tế bào khí, thoái hoá các tế bào biểu mô phế quản, hoại tử các ống thận và các tế bào vùng cầu trong miền vỏ của thận, hoại tử cơ tim và động mạch vành, gan thoái hoá mỡ, các chất trắng của não ở trạng thái xốp thể hiện trạng thái bệnh não do gan gây ra.

7.7. Chẩn đoán

Cần sử dụng chiếu X quang và kiểm tra lâm sàng để loại trừ viêm phổi bình thường, loại trừ các phản ứng dị ứng, cần chẩn đoán phân biệt với ngộ độc ANTU (Alpha-Naphthyl-Thiourea). Ở ngộ độc ANTU thể hiện trạng thái cấp tính rõ rệt hơn và ở trạng thái nguy kịch hơn ở ngộ độc paraquat. Hơn nữa, ANTU gây ra các biến đổi bệnh lý khác ở phổi và gây tổn thương các cơ quan khác. Các chất khác kích thích phổi như các chất khí, các chất bay hơi, bụi cũng cần xem xét để loại trừ. Ngộ độc paraquat ở bò không thể hiện rõ rệt, rất dễ nhầm với phù phổi. Ở ngựa có thể có triệu chứng thờ hờn hển. Bệnh sử về sử dụng paraquat có thể làm cơ sở cho chẩn đoán.

* Xét nghiệm

Các nguồn nghi ngờ có thể xét nghiệm để xác định paraquat như máu, chất chứa ruột, các tổ chức, nước tiểu. Các mẫu xét nghiệm từ gia súc bị ngộ độc có thể âm tính nếu mẫu thu được lấy 48 giờ sau khi tiếp xúc với paraquat. Paraquat không có trong thành phần của các tổ chức hoặc nước tiểu bình thường vì vậy bất kỳ nồng độ nào của paraquat phát hiện được đều có ý nghĩa chẩn đoán nếu bệnh sử, biến đổi bệnh lý, các triệu chứng lâm sàng đều nhất quán với ngộ độc paraquat.

7.8. Điều trị

Không có các chất giải độc đặc hiệu cho ngộ độc paraquat. Nói chung oxygen chống chỉ định, vì có thể làm sản sinh nhiều oxygen nguyên tử. Các chất có hoạt tính bề mặt được cho là có tác dụng bảo vệ động vật phòng thí nghiệm chống ngộ độc paraquat nhưng đây còn là vấn đề còn phải xem xét. Thí nghiệm cho thấy sử dụng superoxide dismutase kéo dài thời gian sống sót của chuột cống thí nghiệm, nhưng tác dụng này không thể hiện ở người. Vitamin E có thể có tác dụng nếu sử dụng ngay sau khi tiếp xúc. Tuy nhiên không sử dụng selenium điều trị vì có thể gây độc. Vấn đề quan trọng trong điều trị là phải loại bỏ paraquat khỏi cơ thể hoặc làm chậm sự hấp thu của nó: Sử dụng các chất gây nôn và thuốc tẩy để đẩy các chất chứa ra khỏi đường tiêu hoá. Đất sét hoặc bentonit ở dạng dịch treo có thể sử dụng cho uống một số lần trong ngày, trong 24-48 giờ để hấp phụ paraquat ở ruột. Các chất hấp phụ khác thể hiện tác dụng kém hơn ở

động vật thí nghiệm. Điều trị bằng truyền dịch rất nguy hiểm trong các trường hợp phổi bị tổn thương do có thể làm cho tình trạng phù phổi nặng hơn. Tuy nhiên có thể dùng thuốc lợi niệu manitol trong 24 giờ đầu kèm theo truyền dịch cẩn thận, có thể hỗ trợ thải trừ paraquat qua nước tiểu. Các biện pháp điều trị khác là rửa ruột, truyền máu. Tuy nhiên không có biện pháp nào trên đây có hiệu quả nếu không bắt đầu điều trị sớm trong vòng 24 giờ sau khi tiếp xúc với paraquat. Tiên lượng có thể tốt nếu điều trị sớm, nhưng tình trạng gia súc trở nên trầm trọng nếu điều trị muộn.

8. CHLORATE

Chlorate được sử dụng trong thuốc diệt cỏ và làm rụng lá, tồn tại ở dạng muối khô hoặc dạng dung dịch vẩy.

8.1. Nguồn

Gia súc có thể ăn phải lá được vẩy natri hoặc kali chlorate. Gia súc cũng có thể ăn phải các cục chlorate đổ ra trên đất.

8.2. Tính chất

Muối chlorate trông giống muối ăn. Gia súc có thể ăn phải nó do có vị mặn. Chlorate là chất oxy hoá mạnh và có thể gây cháy hoặc nổ nếu trộn lẫn với chất hữu cơ, acid sulfuric, lưu huỳnh, phospho, hypophosphite, hoặc các ion khử.

8.3. Tác dụng độc

Ở người ngộ độc và gây chết do ăn khoảng 5g kali chlorate, ở ngựa liều gây chết là 250g (khoảng 500mg/kg). Thí nghiệm đã cho bê ăn 260 và 525mg/kg không gây độc nhưng chỉ sử dụng 60mg/kg hàng ngày trong 3 ngày có thể làm bò ốm và kiệt sức. Liều lượng cao hơn gây ra hemoglobin niệu và methemoglobin huyết ở bò, liều gây chết là 1000mg/kg. Ở cừu liều gây chết là 1,5-2,5g, ở gia cầm liều gây chết là 5g/kg. Ở chó MLD của kali chlorate cho uống là khoảng 2g/kg, chó có thể có khả năng bị chết nhiều hơn khi bị viêm kế thận mãn tính. Ở chó cho liều hàng ngày natri chlorate 300mg/kg hoặc nhiều hơn có thể làm chó ốm và chết. Ở chó uống tự do dung dịch natri chlorate 2% chết sau 24 giờ, ở chuột cống LD50 là 1,2g/kg.

8.4. Độc động học

Chlorate hấp thu rất nhanh ở ruột. Thải trừ dưới dạng nguyên vẹn.

8.5. Cơ chế tác dụng

Chlorate có 3 tác dụng: Kích thích trực tiếp đường tiêu hoá, oxy hoá hemoglobin thành methemoglobin, tác dụng này chậm hơn tác dụng của ion nitrite nhưng chlorate không được sử dụng hết và không bị mất hoạt tính và tiếp tục hình thành methemoglobin chừng nào nó còn có trong máu. Cơ chế chính xác về sự tương tác của chlorate với hemoglobin vẫn chưa được hiểu rõ. Cơ chế thứ ba là gây dung huyết nghiêm trọng bằng cách tác động đến màng hồng cầu. Kết hợp giữa tác động gây

methemoglobin huyết và dung huyết làm giảm mạnh khả năng gắn với oxy của máu và gia súc chết do thiếu oxy.

8.6. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng tương tự triệu chứng ngộ độc nitrate nhưng triệu chứng tiêu hoá chiếm ưu thế trong các giai đoạn đầu của ngộ độc (nôn mửa, lão đảo, ỉa chảy, đau bụng). Cũng có thể tiêu tiện có máu.

8.7. Tổn thương

Tổn thương tương tự tổn thương do ngộ độc nitrate gây ra nhưng tổn thương ở đường tiêu hoá nhiều hơn. Máu thấm ra từ các lỗ của cơ thể có màu đen của hắc ín.

8.8. Chẩn đoán

Cần loại trừ ngộ độc do nitrate. Ở ngộ độc chlorate sau khi chết máu tiếp tục chuyển thành màu nâu, hiện tượng này không có ở ngộ độc nitrate. Cũng cần phân biệt với các chất khác tạo methemoglobin. Cũng cần phân biệt với ngộ độc do một số chất gây dung huyết khác bao gồm đồng, bromate, iodate, hơi arsine, dimethyl sulfate, dimethyl sulfoxide, dinitrophenol, naphtalene, mephenesin, nitrofurantoin, phenylhydrazine, sulfamid, N- propyldisulfide gossypol (trong hạt bông, trong bột hạt bông) và một số nọc rắn. Chẩn đoán cũng cần phân biệt với chảy máu và thiếu máu dung huyết do vi khuẩn và ký sinh trùng. Ở người dùng một lượng thuốc lớn có thể gây dung huyết nếu cá thể gia súc thiếu glucose- 6- phosphate dehydrogenase trong hồng cầu (G-6-PD) hoặc thiếu sự tổng hợp hoặc khử glutathion trong hồng cầu. Một số trong các thuốc này là các thuốc chống sốt rét, sulfamid, xanh methylene, vitamin K, acid acetylsalicylic, nitrofurantoin, quinidine, probenecid, acetanilid, acetophenetidin và chloramphenicol. Nhiều loại thuốc khác cũng có thể gây dung huyết, ở những người bị nhiễm khuẩn hoặc nhiễm virus thiếu hụt G-6-PD. Một số thuốc cũng có thể gây dung huyết do sự tác động giữa kháng nguyên và kháng thể. Gia súc cũng có khuynh hướng bị dung huyết di truyền do hoá chất gây ra thí dụ cừu có nồng độ glutathion 30% trong hồng cầu bình thường không miễn cảm với dung huyết do hoá chất.

Ngộ độc chlorate cũng cần phải phân biệt với ngộ độc CO, ngộ độc do các chất gây chảy máu (nhờ warfarin và các chất cùng loại), ngộ độc do các chất làm giảm huyết áp (phosphide kẽm và các chất có tác dụng tương tự), các thuốc gây độc đối với tim (đã đề cập đến trong ngộ độc nitrate). Tất cả các chất này cũng gây triệu chứng suy hô hấp không có tổn thương nổi bật ở phổi nhưng không có chất nào trong số này làm cho máu có màu nâu sô cô la.

8.9. Điều trị

Ngộ độc chlorate nặng hơn và khó điều trị hơn ngộ độc nitrate. Mặc dù được điều trị gia súc vẫn có thể chết, tuy nhiên có thể áp dụng các biện pháp điều trị sốc do dung huyết và methemoglobin để điều trị.

Chương 3

THUỐC DIỆT CHUỘT

1. WARFARIN VÀ CÁC CHẤT CÙNG LOẠI

Warfarin và các chất cùng loại có tác dụng chống đông máu và sử dụng làm thuốc diệt chuột. Nhóm các chất này bao gồm warfarin, pindone (pival) diphacinone (diphacin), chlorophacinone (Drat, Rozol), coumafuryl (fumarin), naphthylindandione (Radione), coumatetralyl (Endox, Racumin), diphenadione (dipaxin), các chất coumarin tổng hợp khác và các dẫn xuất của indandione. Thuốc được sử dụng làm bả chuột. Một số hợp chất loại này được trộn lẫn với sulfamid ức chế tổng hợp vitamin K của vi sinh vật ở ruột chuột.

Một số dẫn xuất của coumarin và indandione được sử dụng cho uống làm thuốc chống đông máu trong nhân y.

1.1. Nguồn

Gia súc có thể ăn phải các phần thừa của thuốc chuột bị đổ ra hoặc cất giữ ở những nơi không an toàn, thuốc rỉ ra ngoài và gây ngộ độc. Nói chung, lợn, chó, mèo có thể bị trúng độc do ăn phải chuột bị chết do các loại chất này. Warfarin và các chất cùng loại là các chất được sử dụng rất phổ biến, bả chuột thường không phải lúc nào cũng an toàn đối với vật nuôi trong nhà hoặc trẻ em. Hơn nữa gia súc có thể ăn phải những miếng thịt do trộn với bả chuột để ở góc nhà hoặc sân để đánh bả chuột.

1.2. Tính chất

Warfarin và các chất cùng loại là chất không màu và không mùi vì vậy không làm cho chuột sợ. Tác dụng độc thường rất chậm khoảng hơn một tuần vì vậy bả chuột có thể đưa đến ổ chuột và những chuột khác có thể ăn phải và chết ở những nơi khuất và như vậy gây ra mùi khó chịu.

1.3. Độc tính

Các thuốc diệt chuột chống đông gây độc mạnh khi chuột ăn hàng ngày trong khoảng thời gian 5 đến 7 ngày.

Chuột rất mẫn cảm với warfarin, chúng chết sau khi ăn phải liều 1mg/kg/ngày trong 6 ngày hoặc ăn một lần liều 50-150mg/kg. Gia cầm có khả năng kháng độc mạnh đối với warfarin. Gia cầm và chim chỉ có thể trúng độc khi ăn một lượng thức ăn bằng cả trọng lượng cơ thể của chúng. Ngựa có khả năng kháng độc tốt đối với warfarin.

Loài nhai lại có thể kháng độc đối với warfarin, tử vong chỉ xảy ra ở liều 200mg/kg/ngày trong 12 ngày, chó và mèo rất mẫn cảm với warfarin. Tiêm

diphenadione liều 1mg/kg vào dạ cỏ ở bò trưởng thành tương đối an toàn nhưng cũng liều như vậy có thể gây chết ở bê dưới 4 tháng tuổi và rất khó dùng vitamin K₃ (menadione) để giải độc. Liều 20-50mg/kg dùng một lần ở chó và 5-50mg cho mèo có thể gây chết chó và mèo. Chó và mèo có thể tử vong khi sử dụng liều 0,2mg/kg/ngày trong một thời gian dài hoặc 1-5mg/kg/ngày trong thời gian 5-15 ngày. Lợn mẫn cảm với warfarin hơn chuột. Khi ăn liều 0,05-0,4mg/kg/ngày trong 7 ngày có thể giết chết lợn. Các thuốc chuột chống đông khác warfarin có tác dụng độc tương tự warfarin ở các loài.

Các yếu tố có thể làm tăng tác dụng độc của warfarin là:

- Thiếu vitamin K do sử dụng kháng sinh hoặc sulfamid kéo dài, hoặc hàm lượng chất béo trong thức ăn cao, gan bị bệnh hoặc các tổn thương trong các tổ chức làm sản sinh các yếu tố đông máu.
- Có mặt các chất độc khác làm tăng tính thấm của mao mạch hoặc gây rối loạn đông máu, chảy máu, thiếu máu, dung huyết.
- Có mặt các loại thuốc (phenylbutazone, oxyphenybutazone, phenytoin, salicylate) đẩy các chất chống đông khỏi albumin.
- Sử dụng các hormone steroid (ACTH) hoặc thyroxin có thể làm tăng ái lực của receptor đối với chất chống đông.
- Chấn thương, bao gồm phẫu thuật ngoại khoa ở các động vật đã tiếp xúc với thuốc diệt chuột chống đông máu.
- Suy thận.
- Trạng thái sốt: Các gia súc yếu rất mẫn cảm với các chất thuốc diệt chuột chống đông, ngược lại gia súc cho sữa lại có khả năng kháng độc.

1.4. Động động học

Các thuốc chuột chống đông máu hấp thu chậm nhưng hấp thu hoàn toàn ở ruột non. Ở trong máu các chất này đạt được nồng độ cao nhất sau 6-12 giờ và gắn mạnh vào albumin huyết tương. Chất độc khi gắn vào albumin huyết tương không có hoạt tính, nhưng mức độ gắn có thể giảm xuống do các chất khác hoặc có thể do một số chất (như acid béo) được giải phóng do stress có thể làm tăng sự tương tác giữa Warfarin và các receptor của nó trong gan. Các chất như (barbiturate, các thuốc trừ sâu loại hydrate carbon có clo) có thể làm tăng tổng hợp enzyme của gan và có thể làm giáng hoá các dẫn xuất của coumarin nhanh hơn. Thời gian giáng hoá bình thường khoảng 2-4 ngày.

1.5. Cơ chế tác dụng

Các gia súc bị trúng độc Warfarin chết do thiếu oxygen ở tổ chức, do xuất huyết nội. Xuất huyết là do tăng tính thấm mao mạch và giảm khả năng đông máu. Nguyên nhân chính xác gây tổn thương thành mạch vẫn chưa hiểu rõ.

Giảm đông máu là do hàm lượng protein làm đông máu trong máu giảm: yếu tố II (prothrombin), yếu tố VII (provertin, antithrombin I), yếu tố IX (yếu tố chritmast, autiprothrombin II) và yếu tố X (yếu tố stuart, autoprothrombin III). Các yếu tố đông máu này giảm do sự tổng hợp của chúng ở trong gan bị ức chế. Sự tổng hợp các protein đặc biệt này bị giảm do mỗi một yếu tố này đều cần vitamin K để tổng hợp nhưng các loại thuốc diệt chuột này tác động đến chức năng bình thường của vitamin K.

Đặc biệt người ta cho rằng sự hoạt hoá bằng cách carboxyl hoá các yếu tố đông máu được các chất chuyển hoá của vitamin K kích thích (hydroquinone hay hydroperoxide), các chất chuyển hoá này sau đó được chuyển thành vitamin K epoxide, bình thường epoxide lại được chuyển hoá lại thành vitamin K nhờ enzyme vitamin K epoxide reductase vì vậy vitamin K được tái sử dụng. Warfarin và các chất thuốc diệt chuột chống đông máu tương tự cạnh tranh với vitamin K epoxide ở vị trí hoạt động trên reductase, như vậy ngăn cản tạo vitamin K. Dự trữ của vitamin K bị cạn kiệt và chẳng bao lâu sau đó không thể cung cấp đủ chất chuyển hoá để kích thích hoạt hoá các yếu tố đông máu. Các yếu tố đông máu không đủ khả năng để tham gia quá trình đông máu bình thường khi chảy máu, sự vận động bình thường của các cơ (cơ xương, cơ trơn) và các cơ quan gây ra tổn thương các mao mạch làm thấm máu ra ngoài. Chảy máu cũng có thể xảy ra một cách tự phát do cơ chế cầm máu không còn hoạt động.

1.6. Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng chảy máu nhiều, chảy máu ở các lỗ của cơ thể, tụ máu ở dưới da chung quanh khớp, nổi ban xuất huyết, khó thở, suy nhược và các triệu chứng sốc có thể dẫn đến tử vong, gia súc cái có thể sảy thai (trâu, bò).

1.7. Biến đổi bệnh lý

Xuất huyết nhiều. Xuất huyết có thể ở bất kỳ vị trí nào trong cơ thể.

Thường máu được phát hiện thấy trong đường tiêu hoá, ngực, khớp, các tổ chức dưới da, xoang bụng, cơ và tim. Gan hoại tử (do thiếu oxy) có thể quan sát thấy ở thể á cấp tính.

1.8. Chẩn đoán

Cần phân biệt mức độ xuất huyết do các chất trúng độc khác gây ra. Một số trong các chất này là arsenic, thủy ngân, sắt, phosphide kẽm, ricin (từ cây thầu dầu), saponin và các chất độc của nấm mốc (rubratoxin, aflatoxin, T-2 toxin) và nọc rắn...

Cần loại trừ phản ứng phản vệ cũng như các bệnh nhiễm khuẩn, phóng xạ. Tương tự các chấn thương này, xuất huyết lan rộng cũng là đặc điểm của dicumarol. Thiếu vitamin K cũng giống trúng độc warfarin, đặc biệt ở lợn và gia cầm.

Cần loại bỏ các trường hợp thiếu vitamin K và trúng độc dicumarol.

Các chất chống đông khác (như heparin) cũng có thể làm xuất huyết lan rộng nếu tiêm tĩnh mạch liều cao nhưng hiện tượng này ít xảy ra trong thú y.

Hàm lượng vitamin A cao quá cũng có thể gây xuất huyết do tác dụng kháng vitamin K nhưng hiện tượng này cũng không xảy ra trong thú y.

*** Xét nghiệm**

Warfarin cũng như các thuốc diệt chuột chống đông máu khác không phải là thành phần của cơ thể vì vậy nồng độ của nó trong huyết tương, thận hoặc lách có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán nếu lịch sử bệnh, triệu chứng lâm sàng và tổn thương biểu thị nhất quán của trúng độc chất này. Có thể khẳng định chẩn đoán khi có đáp ứng tốt với vitamin K₁ trong điều trị. Tuy nhiên khi không đáp ứng tốt với vitamin K₁ không có nghĩa là không phải do trúng độc thuốc chuột chống đông. Các chất chuyển hoá của thuốc diệt chuột có thể phát hiện một số ngày sau khi ăn phải thuốc diệt chuột.

1.9. Điều trị

Các mao quản bị tổn thương không thể hàn gắn nhưng các biện pháp có thể sử dụng là:

- Làm an thần và trấn tĩnh gia súc, có thể làm yên tĩnh con vật, giảm vận động và như vậy giảm nhu cầu oxy gen. Cung cấp oxy gen cho con vật, có thể chọc dò xoang ngực để làm giảm khó thở.

- Các yếu tố đông máu cần được cung cấp bằng cách truyền máu. Tiêm vitamin K chậm tĩnh mạch để đối kháng với Warfarin. Ở chó và mèo tiêm liều 0,5mg/kg, liều này được tiêm lặp lại sau 2 ngày. Các gia súc lớn hơn dùng liều 0,5 - 1mg/kg cho uống. Vitamin K không tác dụng ngay nhưng dần dần làm bệnh thuyên giảm do các yếu tố đông máu dần dần được gan tổng hợp, vitamin K₃ không có tác dụng tốt bằng vitamin K₁ trong điều trị trúng độc warfarin. Các triệu chứng què hoặc triệu chứng thần kinh do chảy máu cục bộ có thể mất đi do máu thoát mạch dần dần được hấp thu. Tổn thương gan có thể được bù lại do các tế bào gan tái sinh.

2. PHOSPHIDE KẼM

Phosphide kẽm (Zn_3P_2) là thuốc diệt chuột, dùng nồng độ 2,5 – 3% trộn làm bả chuột với thịt hoặc đường.

2.1. Nguồn

Gia súc gia cầm ăn phải thuốc chuột có chứa phosphide kẽm trúng độc có thể xảy ra.

2.2. Tính chất

Zn_3P_2 là tinh thể màu xám có mùi đất đèn (acetylen) có mùi khó chịu với người nhưng không khó chịu đối với chuột. Bột này bền khi ở dạng khô nhưng bị phân huỷ chậm ở không khí ẩm hoặc ở dạng bả ẩm vì vậy khả năng tác dụng giảm hoặc mất sau 2

tuần. Ở điều kiện acid chất này giải phóng hơi phosphin (PH_3) có thể dễ bắt cháy và gây độc. Phản ứng rất mạnh với các acid mạnh và các chất oxy hoá.

2.3. Độc tính

Trúng độc cấp tính là do PH_3 được giải phóng khỏi Zn_3P_2 vào trong dạ dày và ruột non. Ở chuột LD_{50} của Zn_3P_2 là 45,7mg/kg, ở các loài khác bị chết ở liều 20 -40mg/kg. Acid chlohydric trong dạ dày làm tăng tác dụng độc của Zn_3P_2 chó có thể sống sót khi ăn 300mg/kg vào lúc đói nhưng nếu trong dạ dày có thức ăn hoặc bả sẽ kích thích dạ dày tăng tiết HCl và tăng mạnh sự hấp thu đối với chất độc. Trúng độc mãn tính có thể do cả Zn_3P_2 và PH_3 .

Cả Zn_3P_2 và PH_3 được hấp thu ở đường tiêu hoá. Zn_3P_2 là chất gây kích thích trực tiếp ruột gây nôn, một đáp ứng bảo vệ ở các loài có thể nôn. Tác dụng kích thích một phần là do viêm dạ dày ruột. Trúng độc cấp tính là do PH_3 được hấp thu không phải do kẽm hoặc phospho. Ở người triệu chứng hít phải PH_3 là khó thở, ngất, giảm huyết áp, tim đập chậm, buồn nôn và nôn, co giật hoặc liệt, hôn mê, ngạt thở do carbonic. Tổn thương sau khi mổ tử thi quan sát thấy sung huyết, phù phổi, có cục máu đông, dung huyết. Các triệu chứng và tổn thương này cùng với sự khởi đầu nhanh có thể là loại gây độc tác dụng đến màng mạch quản và hồng cầu. Ở một số gia súc các triệu chứng và tổn thương phản ánh suy hệ tim mạch. Con vật có thể chết do thiếu oxy. Ở những súc vật sống sót một số giờ, gan và thận có thể có tổn thương. Hiện tượng này được xem là do tác dụng trực tiếp của Zn_3P_2 .

2.4. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng trúng độc bắt đầu xảy ra sau khoảng 30 phút, các triệu chứng thể hiện là giảm ăn, lơ đãng mệt mỏi, nôn ra máu, thở sâu và nhịp thở tăng, đau vùng bụng, rối loạn vận động, suy nhược, thở dốc, co giật và chết sau 3- 48 giờ. Ở chó có thể triệu chứng thần kinh chiếm ưu thế, thần kinh ở trạng thái kích thích, nhiệt độ lên đến 41°C thể hiện kêu rú lên, giậm giữ giống như chó điên, co cứng các cơ đuôi, co giật. Các triệu chứng này cho thấy Zn_3P_2 là loại chất độc gây kích thích thần kinh.

2.5. Biến đổi bệnh lý

Triệu chứng và tổn thương cho thấy trúng độc Zn_3P_2 ở gia súc gây chết nhanh đột ngột sau khi tiếp xúc với chất này, sung huyết và phù phổi, tràn dịch màng phổi và chảy máu dưới màng, sung huyết ở gan, thận, viêm dạ dày ruột, có thể có mùi acetylen trong dạ dày, gan có thể có các đốm màu vàng ở những con vật sống kéo dài và gan có thể bị tổn thương.

2.6. Chẩn đoán

Nếu không có mùi acetylen cán bộ thú y có thể xem xét các chất khác như acetanilid, thuốc mê, nọc rắn, các hợp chất salicylate, các chất ăn mòn, các chất gây dị

ứng, sắt, thủy ngân, nitrate, nitrit. Các chất gây chảy máu như warfarin, các chất gây phù phổi như naphthylthiurea cần được loại trừ, ở chó có triệu chứng kích thích thần kinh mạnh cần phân biệt với trúng độc strychnine, fluoroacetate, chì, bệnh dại.

*** Xét nghiệm**

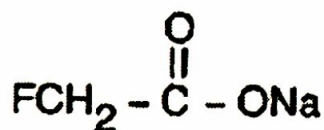
Không có phương pháp nào có thể kiểm tra PH_3 nhưng sự có mặt của nó được phát hiện do mùi acetylen trong chất chứa dạ dày, có thể kiểm tra Zn_3P_2 trong gan, thận. Chất hoá học này bình thường không có trong tổ chức. Như vậy sự có mặt của nó thể hiện trúng độc chất này nếu hỏi bệnh, triệu chứng và tổn thương phù hợp với trúng độc Zn_3P_2 .

2.7. Điều trị

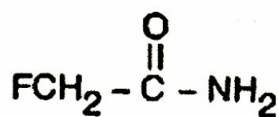
Không có chất giải độc đặc hiệu cho trúng độc Zn_3P_2 , cần thiết rửa dạ dày bằng bicarbonate 5%. Dung dịch này hạn chế thủy phân của Zn_3P_2 . Trạng thái nhiễm độc toan có thể xử lý bằng calcium gluconate, có thể điều trị theo phương pháp truyền thống, thờ khó điều trị giống như điều trị trúng độc alpha naphthylthiurea, giảm tổn thương thận đến mức tối thiểu bằng cách tiêm tĩnh mạch glucose 5%, co giật có thể điều trị bằng barbiturate

3. FLUOROACETATE VÀ FLUOROACETAMIDE

3.1. Natri fluoroacetate (FNH_2COONa)



Natri fluoroacetate



fluoroacetamide

Hình 24. Công thức hoá học của natri fluoroacetate và fluoroacetamide

3.1.1. Nguồn

Natri fluoroacetate còn gọi là hợp chất 1080 đặc biệt độc với loài gặm nhấm. Gia súc có thể ngộ độc do ăn phải bã chuột có chứa chất này. Người ta thường nhuộm đen để nhận ra bã chuột loại này và để phân biệt với thức ăn. Tuy nhiên gia súc không để ý đến màu sắc nên thường ăn phải.

3.1.2. Tính chất

Thuốc chuột loại này không mùi, không vị và tan trong nước. Để ở ngoài trời có thể giảm độc tính do bị rửa trôi.

LD50 rất biến động phụ thuộc vào loài. Tính theo mg/kg: Ở ngựa 0,35-0,55, bò 0,39, bê 0,22, cừu 0,25-0,5, lợn 0,4-1, chó 0,05-1, chuột cống 2,1-3; chuột 8, bồ câu 4,24, người 2-10.

Người ta chưa hiểu tại sao tác dụng độc của loại thuốc chuột này lại khác nhau giữa các loài. Sự khác nhau này không phải là do kích thước gia súc cũng không phải do khác nhau về hệ tiêu hóa hoặc tốc độ chuyển hóa cơ bản, có thể là do tốc độ thải trừ hoặc tốc độ phản ứng trùng hợp của chất độc này với oxaloacetate. Chó mèo hoặc lợn ăn phải chuột bị ngộ độc loại này có thể bị ngộ độc nguy hiểm.

3.1.3. Cơ chế tác dụng

Tác dụng độc của fluoroacetate là ức chế chu trình Krep bằng cách đó tác động đến sự chuyển hóa năng lượng. In vivo fluoroacetate liên kết với coenzyme A tạo nên fluoroacetyl-CoA. Fluoroacetyl-CoA đi vào chu trình Krep bằng phản ứng trùng hợp với oxaloacetate nhờ tác dụng của enzyme citrate synthase. Do vậy tạo ra fluorocitrate, chất ức chế enzyme, aconitase. Ức chế aconitase phong tỏa sự chuyển citrate thành isocitrate do vậy làm citrate tích lũy lại, làm chu trình Krep bị chậm lại và làm giảm hô hấp của tế bào. Tác dụng này xảy ra ở tất cả tế bào nhưng tim và não bị ảnh hưởng nặng nhất.

Ammonia tích lũy lại ở não và có thể gây ra co giật.

Khoảng thời gian tiềm ẩn của ngộ độc loại chất này là 30 phút đến 2 giờ từ khi ăn phải chất độc cho đến khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng. Khi các triệu chứng xuất hiện ngộ độc tiến triển rất nhanh. Natri fluoroacetate tác động chủ yếu trên các tổ chức đòi hỏi năng lượng cao đặc biệt là hệ thống thần kinh và cơ tim.

3.1.4. Độc động học

Fluoroacetate dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hóa, phổi và vết thương nhưng không qua được da nguyên vẹn. Hợp chất này được tuần hoàn máu chuyển đến khắp cơ thể nhưng không tích lũy ở cơ quan đặc biệt nào.

3.1.5. Triệu chứng lâm sàng

Tại sao ức chế aconitase lại có tác dụng khác nhau trên các loài có vú khác nhau trong khi có thể là enzyme này có chức năng sinh hóa giống nhau ở các loài trong chu trình Krep. Có thể giải thích là do mức độ độc của các chất trung gian hóa học hoặc các sản phẩm của chu trình Krep ở các cơ quan của các loài khác nhau có sự khác nhau. Cũng có thể các cơ quan của các loài khác nhau tích lũy một lượng ammonia khác nhau.

Có 3 loại biểu hiện về triệu chứng lâm sàng của ngộ độc fluoroacetate. Ở chó và chuột lang bị kích thích thần kinh nhưng không ảnh hưởng đến hoạt động của tim. Sau một thời gian bồn chồn, nôn, ỉa chảy, đi tiểu nhiều và bị kích thích quá mức, chó thể hiện triệu chứng vận động quá mức, chạy điên cuồng về phía trước, sủa và kêu ăng ẳng, sùi bọt mép, không ngừng có các cơn co giật rung. Các cơn co giật không thể hiện khi

có các kích thích bên ngoài. Các kích thích yếu đi khi năng lượng cung cấp của tế bào giảm xuống. Cuối cùng con vật hôn mê, thở dốc và thường chết sau 2-12 giờ.

Ở ngựa, cừu, bò, dê, thỏ, khỉ và người triệu chứng lâm sàng thể hiện là suy tim, không bị kích thích thần kinh. Các loài này biểu hiện run, đi lảo đảo rồi loạn nhịp tim, tim đập nhanh cuối cùng rung tim và con vật thường chết do triệu chứng này. Cuối cùng có thể xuất hiện các cơn co giật nhưng đây là triệu chứng kế phát do thiếu oxygen ở não. Ở lợn và mèo triệu chứng ngộ độc fluoroacetate thường kết hợp cả triệu chứng thần kinh và suy tim thường không quan sát thấy tình trạng điên cuồng và vận động quá mức như ở chó nhưng thường quan sát thấy triệu chứng kích thích thần kinh và loạn nhịp tim.

3.1.6. Biến đổi bệnh lý

Tổn thương phụ thuộc vào gia súc chết đột ngột do rung tim hay co giật kết hợp với trụy hô hấp. Gia súc chết do rung tim có thể không có tổn thương trừ viêm ruột nặng. Chết do co giật và trụy hô hấp có thể làm cho xác con vật bị tím tái, máu có màu thẫm, sung huyết các cơ quan, xuất huyết ở tim. Ngoài viêm ruột còn có biến đổi ở phổi. Quan sát vi thể cho thấy não có thể bị phù, thâm nhiễm các tế bào lympho nhưng các tổn thương này không phải là đặc trưng của ngộ độc do fluoroacetate.

3.1.7. Chẩn đoán

Một số trường hợp có thể nhầm lẫn với ngộ độc fluoroacetate. Chẩn đoán cần dựa vào triệu chứng lâm sàng và tổn thương bệnh lý. Ở chó ngộ độc fluoroacetate có thể biểu hiện giống bệnh viêm não nặng, một số triệu chứng ngộ độc strychnine, phosphide kẽm, thuốc trừ sâu hydrocarbon có chứa clo hoặc độc tố của vi khuẩn trong thức ăn. Các bệnh có triệu chứng hạ canxi huyết, hạ magiê huyết, bệnh ở tuyến tụy, hoại tử gan, tổn thương não, các ngộ độc khác gây suy hô hấp.

Không có chất giải độc đặc hiệu đối với loại ngộ độc.

*** Xét nghiệm**

Fluoroacetate làm tích lũy citrate ở tế bào. Có thể kiểm tra hàm lượng citrate thừa ở thận nhưng nồng độ citrate cao không đủ chứng minh gia súc bị ngộ độc fluoroacetate. Fluoroacetate bình thường có mặt trong tế bào. Hợp chất monofluorine bình thường không có trong tế bào. Sự có mặt của chất này có thể là do tiếp xúc với fluoroacetate hoặc các chất tương tự nhưng xét nghiệm chất này rất phức tạp và mất nhiều thời gian.

3.1.8. Điều trị

Có thể điều trị triệu chứng: sử dụng barbiturate để khống chế co giật, cung cấp oxygen, rửa dạ dày bằng sữa, sử dụng glyceryl monoacetate tiêm bắp (chất ức chế cạnh tranh với fluoroacetate). Có thể sử dụng citrate nếu nó không tạo chelate với canxi của máu gây ra hạ canxi huyết.

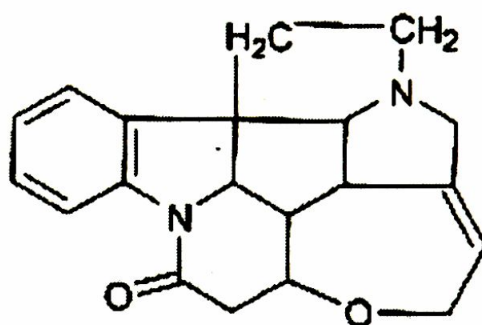
Như vậy có thể tiêm canxi citrate vào tĩnh mạch và kiểm tra theo dõi tim về triệu chứng ngộ độc canxi. Cũng có thể sử dụng procainamide để điều trị rối loạn nhịp tim.

3.2. Fluoroacetamide

Fluoroacetamide ($\text{FCH}_2\text{CONH}_2$) còn gọi là hợp chất 1081 có cơ chế tác dụng tương tự fluoroacetate nhưng tác dụng gây độc yếu hơn. LD₅₀ trên chuột cống là 15mg/kg. Fluoroacetamide chuyển hóa chậm thành fluoroacetate. Fluoroacetamide gây độc đối với tế bào biểu mô ở dịch hoàn trong thời kỳ bào thai. Thí nghiệm cho thấy rằng chuột cống tiêu thụ thức ăn có chứa 50 ppm fluoroacetamide chưa đạt được 1/3 khối lượng dịch hoàn của chuột ở lô đối chứng.

Cơ chế tác dụng và triệu chứng lâm sàng của fluoroacetamide tương tự như fluoroacetate và cách điều trị cũng tương tự như vậy.

4. STRYCHNINE



Hình 25. Công thức hoá học của strychnine

4.1. Nguồn và tính chất

Strychnine là alkaloid lấy từ hạt cây mã tiền (*strychnos nux vomica*) có nhiều ở Ấn Độ, Đông Nam Á, miền bắc Úc. Alkaloid này cũng có trong hạt cây leo *Strychnos ignatii* có ở Đông Nam Á, đặc biệt là Phillipine. Ngoài strychnine hạt mã tiền còn chứa brucine, loganin, acid cafeotannic và protein. Strychnine có vị đắng, thường dùng dưới dạng muối sulfate, nitrate, hydrochloride. Các dạng muối này tan trong nước nhiều hơn dạng bazơ. Sulfate là dạng muối thường sử dụng nhiều nhất. Đó là dạng tinh thể màu trắng không tan trong ête nhưng tan trong cồn và chloroform. Strychnine bị kiềm, carbonate, bicarbonate, benzoate, dichromate, bromide, iodide, acid tannic, acid picric, borax, salicylate và protein làm kết tủa. Strychnine gắn vào màng tế bào, giấy lọc, bông vì vậy gây khó khăn cho việc phân tích trong phòng thí nghiệm.

4.2. Độc tính

LD₅₀ tiêm phúc mạc chuột cống đực là 2,3mg/kg và chuột cống cái là 1,4mg/kg. LD₅₀ cho uống ở chuột cống là 3, ngựa và bò là 0,5mg/kg, lợn là 0,5 - 1, chó là 0,75, mèo là 2. Ở người là 1mg/kg. Vị đắng và tác dụng gây kích thích ở các loài có thể gây

nôn. Như vậy có mặt của thức ăn trong dạ dày có thể ngăn cản con vật nôn và như vậy làm tăng thêm tác dụng gây độc. Tuy nhiên không có thức ăn trong dạ dày không bảo đảm cho chó, mèo hoặc lợn sống sót khi ăn phải một lượng lớn strychnine bởi vì alkaloid này hấp thu rất nhanh ở ruột. Tác dụng độc có thể bị ảnh hưởng của sự tiêu hóa thức ăn. Liều thấp và được tiêu hóa kéo dài không gây tác dụng xấu vì strychnine thải trừ nhanh chóng khỏi cơ thể. Đáp ứng cá thể đối với strychnine rất thay đổi ở các loài. Hatch và Funell (1968) cho thấy ở 44 chó chết do ngộ độc strychnine, nồng độ ở gan biến động trong khoảng 0 đến 52 ppm. Người ta cho rằng nếu tất cả chó mắc cảm như nhau với strychnine nồng độ của strychnine sẽ như nhau ở các chó bị chết.

Thời điểm chết khởi đầu không tương quan với nồng độ strychnine trong gan hoặc chất chứa dạ cỏ. Các loài khác cũng thể hiện có sự khác nhau về đáp ứng của cá thể đối với strychnine.

4.3. Cơ chế tác dụng

Strychnine tác động đến sự ức chế sau synap của các neuron ở não và tủy sống. Đặc biệt nó tác động đến tế bào Renshaw. Khi tác dụng ức chế của tế bào Renshaw bị phong tỏa, ngưỡng kích thích đối với các neuron sau synap của tủy sống giảm xuống dẫn đến trạng thái kích thích quá mức. Kích thích đột ngột từ bên ngoài kèm theo trạng thái hưng phấn quá mức của tủy sống có thể gây ra các cơn co giật nặng. Đáp ứng rõ rệt nhất của ngộ độc strychnine là các cơn co giật, khi có các kích thích bên ngoài như tiếng động, ánh sáng hoặc sờ mó vào con vật. Ngộ độc strychnine thường gặp nhất ở chó. Chó bị ngộ độc strychnine thể hiện bồn chồn, thở hỗn hển, có thể buồn nôn hoặc nôn. Các cơ mặt bắt đầu co rúm lại, cơ mi mắt co lại. Chó có thể có đáp ứng quá mức với các kích thích về thính giác và xúc giác. Các cơ cổ, ngực và bụng bắt đầu cứng lại. Nếu vỗ vào lưng, con vật có phản ứng quá mức, run rẩy và các cơ co rúm lại. Con vật ở trạng thái cứng đờ, có thể phân hoặc nước tiểu bắn ra. Sau đó một số các kích thích nhỏ có thể gây ra các cơn co giật điển hình bằng cách gây co cứng toàn bộ các cơ, con vật suy sụp, tăng trương lực các chi và hô hấp khó khăn. Các cơ đuôi bị ảnh hưởng nhiều hơn khi strychnine được hấp thu nhiều nhất vì các cơ này khỏe hơn các cơ gấp. Con vật không bị mất ý thức trong thời kỳ đầu của co giật vì strychnine không ức chế cơ chế thần kinh tác động đến nhận biết. Cơn co giật ban đầu có thể kết thúc sau 2 đến 3 phút. Con vật nằm yên và thở hỗn hển. Tuy nhiên strychnine tiếp tục được hấp thu qua ruột và không lâu sau đó các cơn co giật lại xảy ra do một số các kích thích hoặc do vận động của con vật. Lần này co giật có thể nặng hơn. Các cơ hô hấp không còn khả năng hoạt động vì chúng bị co cứng. Khó thở gây ra thiếu oxy ở não. Các tế bào thiếu oxy ở não làm giảm mạnh các hoạt động vận động ly tâm gây dẫn các cơ vân.

Nếu hô hấp hồi phục, não lại được cung cấp oxy và con vật lại có khả năng nhận biết trở lại và hoạt động vận động ly tâm cũng được hồi phục. Vào thời gian này con vật có thể hấp thu đủ lượng strychnine vì vậy cơn co giật tiếp theo làm ngừng hô hấp quá lâu. Chó chết do thiếu oxy não. Số lượng các cơn co giật và thời gian gây chết con vật

rất biến động tùy thuộc vào liều strychnine. Liều cao cho uống có thể gây chết con vật sau 20-30 phút và chỉ gây ra co giật. Các liều thấp chỉ gây ra 3-4 cơn co giật trong khoảng thời gian một giờ hoặc hơn.

Mèo có thể biểu hiện các triệu chứng giống như ở chó. Tuy nhiên mèo ít nuốt miếng bả lớn như chó. Hơn nữa mèo thường không ăn bả có mùi vị kém vì vậy ít gặp mèo bị ngộ độc strychnine hơn chó.

Các loài vật nuôi khác hiếm khi bị ngộ độc strychnine, chỉ đôi khi gặp ở lợn có thể do ăn phải chuột chết do ngộ độc strychnine. Meck và Keatts (1971) đã báo cáo một trường hợp ngộ độc strychnine ở ngựa do ăn phải yến mạch có chứa strychnine sử dụng để không chế chuột túi. Ngựa bị ngộ độc toát mồ hôi, rên rỉ, vận động mất phối hợp, mệt lả, không đứng dậy được, co giật và chết sau 2 giờ.

4.4. Biến đổi bệnh lý

Các tổn thương có thể không biểu hiện rõ. Nếu các cơn co giật kéo dài có thể có xuất huyết ở tim và phổi. Lông có thể bị nhiễm bẩn bùn và đất trong quá trình co giật. Các chất lạ có thể đi vào các phế quản. Xung huyết các cơ quan, tím tái và các triệu chứng khác của ngạt thở có thể biểu hiện rõ. Dạ dày có thể không chứa thức ăn nhưng cũng có thể chứa các mẫu thức ăn thừa.

4.5. Chẩn đoán

Thường chẩn đoán không khó dựa vào bệnh sử, triệu chứng lâm sàng, các số liệu mô khám, loại ngộ độc và hồi phục nhanh nếu điều trị kịp thời là các đặc điểm của ngộ độc strychnine. Phân tích trong phòng thí nghiệm gan, thận, chất chứa dạ cỏ và bả chuột nghi ngờ có thể khẳng định số liệu chẩn đoán. Cán bộ thú y cần chú ý phân biệt các triệu chứng co giật khác. Chú ý là trong các cơn co giật này, số gây ra khởi đầu ngộ độc nhanh, chết nhanh là không nhiều. Cần phân biệt với ngộ độc các thuốc trừ sâu chứa clo, thuốc trừ sâu chứa phospho hữu cơ, fluoroacetate, phosphide kẽm, nicotine, fluoride và thuốc diệt cỏ 2,4D, độc tố uồn ván, cocain, oxyt carbon, insulin, metaldehyde. Cần chú ý rằng strychnine không gây ra co giật theo kiểu động kinh.

*** Xét nghiệm**

Strychnine không phải là thành phần bình thường của cơ thể. Như vậy bất kỳ nồng độ nào của chất này trong mẫu xét nghiệm lấy từ súc vật có bệnh sử, triệu chứng và tổn thương của ngộ độc strychnine có thể nghi con vật bị ngộ độc strychnine. Đôi khi kết quả xét nghiệm âm tính ngay cả khi con vật đã bị ngộ độc chất này. Xét nghiệm chất chứa dạ dày và gan có thể cho kết quả âm tính khi bị ngộ độc chất này, do vậy cán bộ thú y cần chú ý gửi nhiều loại mẫu xét nghiệm khi nghi con vật ngộ độc chất này. Nước tiểu cũng có thể cho kết quả âm tính nếu mẫu xét nghiệm lấy sau hơn 24 giờ vì strychnine thải trừ rất nhanh. Các mẫu máu cũng như vậy bởi vì máu không chứa nhiều strychnine do nó gắn vào màng tế bào. Nước rửa dạ dày có thể cho kết quả âm tính do bị hòa loãng trong quá trình rửa. Tốt nhất nên kiểm tra nước rửa đầu tiên.

4.6. Độc động học

Strychnine dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hóa và phân phối khắp cơ thể, không tích lũy ở cơ quan nào. Nồng độ đáng kể được tìm thấy ở gan và thận. Strychnine được chuyển hóa ở gan và cũng thải trừ cả ở dạng nguyên vẹn qua nước tiểu. Thải trừ rất nhanh sau 24 giờ. Thực tế này là cơ sở cho việc điều trị. Nếu con vật sống được qua ngày thứ nhất không cần điều trị tiếp.

4.7. Điều trị

Mục tiêu của điều trị là ngăn cản co giật để cho con vật có thể thở và giữ cho con vật thở đủ thời gian đủ để loại thải strychnine ra khỏi cơ thể. Rửa dạ dày bằng dung dịch acid tannic 2% hoặc natri bicarbonate hoặc cồn iode 1/250 sau đấy rửa lần cuối bằng nước sạch. Tuy nhiên theo Wallace Hayer (1989) rửa dạ dày chống chỉ định, chỉ tiến hành ngay khi chất độc vừa mới vào đường tiêu hóa; do strychnine hấp thu rất nhanh vì vậy rửa dạ dày có thể gây co giật. Có thể dùng than hoạt tính để làm chậm hấp thu.

Truyền tĩnh mạch nhỏ giọt glucose đẳng trương hoặc muối để làm tăng tốc độ hình thành nước tiểu và thải trừ strychnine khỏi máu. Chú ý chăm sóc con vật cẩn thận và tránh các kích thích về thính giác cũng như xúc giác. Thuốc điều trị thường lựa chọn để điều trị ngộ độc strychnine ở chó là natri pentobarbital. Có thể sử dụng tiêm phúc mạc hoặc xoang lồng ngực nếu chó tăng phản xạ quá mức. Ở mèo có sử dụng thiobarbiturate (thiopental hoặc thiamylal tiêm tĩnh mạch. Ở mèo nếu sử dụng pentobarbital hoặc các barbiturate có tác dụng ngắn khác làm mèo ngủ lâu quá. Ở mèo sử dụng thiopental hoặc thiamylal tiêm phúc mạc hoặc xoang lồng ngực cần sử dụng liều cao và cũng có thể làm mèo ngủ lâu quá. Có thể sử dụng các thuốc khác như diazepam có tác dụng an thần và dẫn cơ. Cũng có thể sử dụng xylazine, guaiafenesin tiêm tĩnh mạch.

Các chế phẩm thuốc phiện ức chế hô hấp và kích thích tủy sống. Ketamine có tác dụng kích thích vận động của não. Các chất ức chế cơ thần kinh ở ngoại biên có thể gây liệt các cơ có tác dụng hô hấp. Các chất này không được sử dụng để điều trị ngộ độc strychnine. Có thể sử dụng succinylcholine, dtubocurarine chloride.

Khi con vật đã tỉnh khỏi tác dụng của các thuốc mê, cần quan sát cẩn thận. Nếu con vật vẫn còn xu hướng bị co giật cần chỉ định bổ sung thêm thuốc an thần. Thuốc an thần nên sử dụng nhẹ. Nếu sau 24 giờ con vật vẫn sống thì tiên lượng tốt, con vật có khả năng hồi phục hoàn toàn. Cần thận trọng để không chuyển ngộ độc strychnine thành ngộ độc quá liều thuốc mê. Con vật vẫn còn co giật một số ngày nếu không loại bỏ chất độc khỏi đường tiêu hóa kịp thời vào lúc khởi đầu của ngộ độc.

5. BROMETHALIN

5.1. Nguồn

Bromethalin được đưa vào sử dụng năm 1985 để khắc phục vấn đề khó khăn đối với các động vật gặm nhấm đã kháng lại các loại thuốc chuột chống đông máu loại warfarin. Bromethalin không có tác dụng chống đông máu nhưng là loại thuốc chuột có tác dụng mạnh có thể gây ra ngộ độc cấp tính hoặc mãn tính.

Bromethalin là tinh thể có màu trắng nhạt, không mùi thuộc họ diphenylamine. Ngộ độc cấp tính có thể xảy ra sau khi sử dụng $\geq 5\text{mg/kg}$.

5.2. Cơ chế tác dụng

Bromethalin là độc tố tác động đến thần kinh làm mất sự phosphoryl oxy hóa ở trong ty lạp thể của hệ thần kinh trung ương dẫn đến giảm sản xuất ATP. Hàm lượng ATP thấp ức chế hoạt tính của Na/K ATPase và tiếp sau đó dẫn đến tăng dịch não tủy, làm tăng áp suất trong sọ phá hủy các sợi trục thần kinh dẫn đến giảm dẫn truyền xung động thần kinh làm gia súc liệt, co giật và chết.

5.3. Độc tính

Ở chó liều $4,7\text{mg/kg}$ và ở mèo $1,8\text{mg/kg}$ có tác dụng gây độc, $2,5\text{mg/kg}$ (25g bã/kg gây chết chó và $4,5\text{g/kg}$ gây chết mèo).

5.4. Triệu chứng lâm sàng

Gia súc bị tăng kích thích, rung cơ, co giật rung, tăng phản xạ chi sau. Các triệu chứng ức chế thần kinh và chết có thể xuất hiện 10 giờ sau khi ăn phải thuốc chuột này. Ngộ độc mãn tính thường gặp với liều thấp hơn và thường xuất hiện 24-86 giờ sau khi ăn phải. Các triệu chứng thường gặp là nôn, ủ rũ, rối loạn vận động, run rẩy, nằm nghiêng một bên. Các triệu chứng này có thể mất đi nếu không tiếp tục sử dụng bromethalin. Có thể chẩn đoán là ngộ độc bromethalin khi có phù não hoặc liệt phần sau của cơ thể.

5.5. Biến đổi bệnh lý

Biến đổi đại thể có thể quan sát thấy là phù não, sung huyết nhẹ ở phổi. Sự biến đổi về vi thể chiếm ưu thế ở não, thoái hóa dạng xốp ở chất trắng và hình thành các hốc ở myelin như được quan sát thấy ở thần kinh thị giác.

5.6. Điều trị

Điều trị cần ngăn cản hấp thu của thuốc qua ruột và làm giảm phù não. Sử dụng manitol làm thuốc lợi niệu thẩm thấu và corticoid nhưng các chất này thể hiện rất ít tác dụng ở chó bị ngộ độc bromethalin. Sử dụng than hoạt tính trong một số ngày có thể làm tăng tỷ lệ khỏi bệnh.

6. CHOLECALCIFEROL

6.1. Đặc điểm chung

Mặc dù thuốc diệt chuột này ít độc đối với các loài khác hơn so với loài gặm nhấm. Thực nghiệm cho thấy rằng các loại thuốc chuột có chứa cholecalciferol ảnh hưởng rõ rệt đến sức khỏe của chó và mèo. Cholecalciferol gây tăng canxi huyết, làm canxi hóa các tổ chức, dẫn đến suy thận, rối loạn tim mạch, tăng huyết áp, ức chế thần kinh và rối loạn tiêu hóa.

6.2. Triệu chứng

Triệu chứng thường tiến triển sau 18-36 giờ, Gia súc bị ngộ độc có các triệu chứng ủ rũ, kém ăn, đi tiểu nhiều, uống nước nhiều. Khi nồng độ canxi trong máu tăng triệu chứng lâm sàng trở nên nặng hơn. Nồng độ canxi trong máu $>16\text{mg/dl}$ không phải là ít gặp. Tính hưng phấn của cơ trơn đường tiêu hóa giảm xuống và biểu hiện bằng kém ăn, nôn và táo bón, nôn có máu và ỉa chảy phân có lẫn máu do rối loạn canxi ở đường tiêu hóa. Do tăng canxi huyết kéo dài, lắng đọng chất khoáng trong thận dẫn đến suy thận.

6.3. Chẩn đoán

Chẩn đoán dựa vào bệnh sử, triệu chứng lâm sàng và tăng canxi huyết. Cần phân biệt với các trường hợp khác gây tăng canxi huyết như ưu năng tuyến cận giáp, tăng canxi huyết bình thường ở động vật non, nồng độ protein cao trong máu, loãng xương.

6.4. Biến đổi bệnh lý

Biến đổi đại thể biểu hiện, thận hình thành các vết lõm, đốm lấm tấm; xuất huyết ở đường tiêu hóa, các mạch quản lớn, bề mặt phổi và các cơ quan nội tạng ở bụng xù xì.

6.5. Điều trị

Thụt rửa dạ dày sau đó dùng than hoạt tính $2-8\text{mg/kg}$. Thải canxi qua nước tiểu bằng $\text{NaCl } 0,9\%$. Có thể sử dụng furosemide (lúc đầu dùng dạng viên 5mg/kg sau đó truyền tĩnh mạch 5mg/kg/giờ), sử dụng corticoid (prednisolone $1-2\text{mg/kg}$. Furosemide và prednisolone cần sử dụng liên tục trong 2-4 tuần. Nồng độ canxi trong huyết thanh cần kiểm tra vào lúc 24 giờ, 48 giờ và 2 tuần sau khi ngừng điều trị.

Ngoài ra có thể sử dụng calcitonin $2-6 \text{ UI/kg}$ tiêm dưới da 2-3 giờ một lần cho đến khi nồng độ canxi trong huyết thanh ổn định $<12\text{mg/dl}$. Dùng các chất tạo chelate với canxi như Na-EDTA nhưng cách điều trị này mới sử dụng trong thí nghiệm và cần phải kiểm tra nồng độ canxi trong máu để đề phòng hạ canxi huyết. Liều prednisolone nên giảm dần dần và sau đó ngừng lại nếu đã sử dụng > 2 tuần để đề phòng suy tuyến thượng thận. Cần cho ăn thức ăn có hàm lượng canxi thấp trong các trường hợp sử dụng thuốc diệt chuột có cholecalciferol.

Gần đây người ta đã sử dụng dinatri pamidronate, sử dụng trong nhân y để điều trị tăng canxi huyết trong bệnh paget (một bệnh về xương ở người già) cho kết quả tốt trong điều trị ngộ độc cholecalciferol ở chó và cho thấy thuốc có nhiều triển vọng trong điều trị. Thuốc được truyền chậm tĩnh mạch $1,3-2 \text{ mg/kg}$ trong 2- 4 giờ, truyền 2 lần cách nhau 4 ngày. Lượng canxi trong huyết thanh cần kiểm tra ở thời điểm 2 và 4 ngày sau lần truyền cuối cùng.

Chương 4

CÁC NẤM MỐC

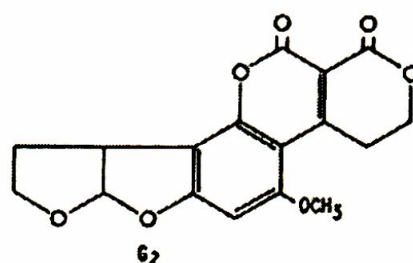
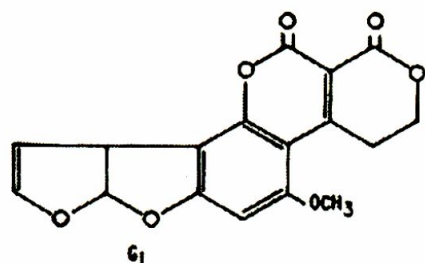
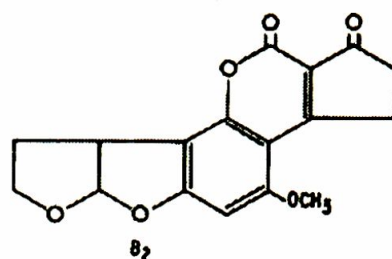
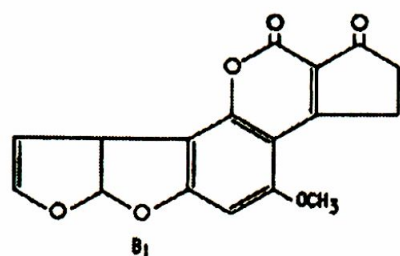
1. AFLATOXIN

1.1. Nguồn

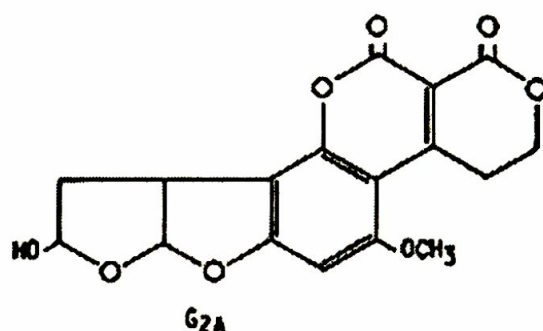
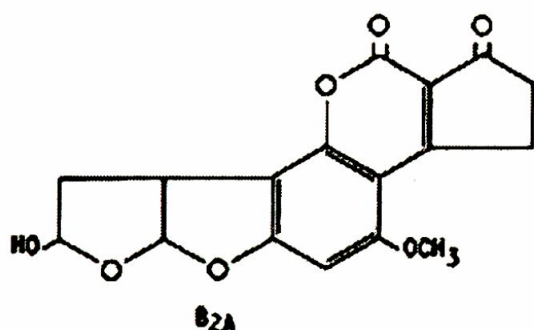
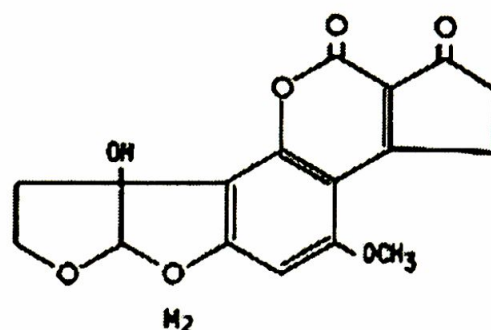
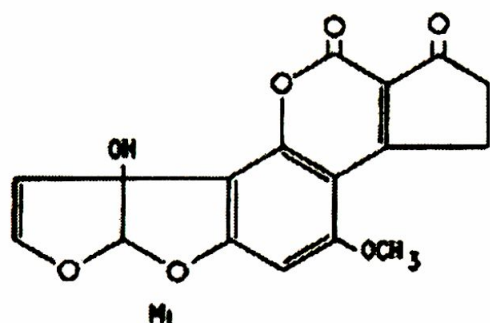
Aflatoxin là các chất chuyển hóa có tác dụng độc do các loại nấm mốc *Aspergillus flavus* và *A. parasiticus* gây ra. Các loại nấm này phân bố rất rộng trong tự nhiên và có thể phát hiện thấy trong một số loại hạt và các thức ăn bảo quản. Aflatoxin được phát hiện đầu tiên năm 1950 trong một vụ phát bệnh ở gà tây ở Anh gọi là bệnh X. Trong vụ phát bệnh này có hơn 100.000 gà tây con bị chết. Nguyên nhân gây bệnh được phát hiện là do nhiễm độc tố từ bột lạc và độc tố này được đặt tên là aflatoxin. Trong tự nhiên các loại thức ăn nhiễm aflatoxin bao gồm các loại ngũ cốc (ngô, gạo, lúa mì, lúa miến, cao lương), các hạt có dầu (lạc, đỗ tương, hạt hướng dương, hạt bông, các loại hạt gia vị (hạt rau mùi, ớt, hạt tiêu, nghệ, gừng), một số loại hạt ở cây thân gỗ, hạt quả hồ trăn (pistachio), hạt quả óc chó, dừa. Có 4 loại aflatoxin chủ yếu là: aflatoxin B₁ (AFB₁), aflatoxin B₂ (AFB₂), aflatoxin G₁ (AFG₁), aflatoxin G₂ (AFG₂), 4 loại aflatoxin khác là aflatoxin M₁, aflatoxin M₂, aflatoxin B₂A, aflatoxin G₂A cũng được sản xuất với một số lượng rất ít. Một số hợp chất có quan hệ gần gũi là aflatoxin GM₁, parasiticol và aflasiticol cũng được *A. flavus* sản xuất. Aflatoxin M₁, aflatoxin M₂ là sản phẩm chuyển hóa chủ yếu của aflatoxin B₁ và aflatoxin B₂ tương ứng trong sữa của gia súc ăn thức ăn bị nhiễm aflatoxin.

1.2. Tính chất

Về cấu tạo aflatoxin là hợp chất difuranocoumarin không bão hòa có nhiều vòng, có nhân coumarin và một hệ thống hai vòng furan có phản ứng mạnh ở một bên và hoặc là pentenone (B toxin) hoặc lactone (G toxin) ở phía bên kia. Như vậy aflatoxin được phân loại thành 2 nhóm lớn dựa theo công thức hóa học của chúng: Nhóm difurocoumarocyclopentenone gồm có (AFB₁, AFB₂, AFM₁, AFM₂, AFB₂A và aflatoxicol) và nhóm difurocoumarolactone gồm có AFG₁, AFG₂, AFG₂A, AFGM₁, AFG M₂, AFGM₂A và AFB₃, AFB₁ và AFB₂ phát quang màu xanh da trời trong khi AFG₁ và AFG₂ phát quang màu xanh lá cây dưới ánh sáng của tia tử ngoại. Aflatoxin tương đối chịu nhiệt. Bổ sung các thuốc nhuộm có tác dụng diệt nấm (thí dụ tím gentian) có thể ngăn cản sản sinh độc tố ở thực phẩm nhưng không phá hủy được aflatoxin hiện có mặt.



Hình 26. Công thức cấu tạo của aflatoxin B1, B2 và G1, G2



Hình 27. Công thức hoá học của aflatoxin M1, M2, B2a và G2a

1.3. Độc tính

Aflatoxin là độc tố có khả năng gây khối u, đột biến và gây tổn thương gan. Độc tố quan trọng nhất trong các aflatoxin là AFB₁ có thể gây ngộ độc cấp tính, LD₅₀ là 0,3-9,0mg/kg ở tất cả các loài gia súc, gia cầm và cá. Chó, mèo, thỏ, vịt con, gà tây, lợn con và cá hồi mẫn cảm nhất đối với độc tố, trong khi cừu, chuột gà giống Rhode island và gà Leghorn 16 tuần tuổi có khả năng kháng độc tốt nhất. Ngựa, trâu bò, dê, lợn lớn và chuột lang mẫn cảm trung bình và ngộ độc ở liều cao hơn. Độc tính của aflatoxin xếp theo trình tự là AF B₁ > AF G₁ > AF B₂ > AF G₂.

Nhìn chung, ngộ độc mãn tính do aflatoxin thường phổ biến hơn. Ngoài các yếu tố như giống, tuổi, tính biệt, các yếu tố khác ảnh hưởng đến ngộ độ aflatoxin là: vitamin B2 làm tăng độc tính của aflatoxin. Thí nghiệm cho thấy vitamin K, vitamin B12 trong thức ăn không có khả năng bảo vệ chuột cống kháng độc. Khả năng kháng độc tăng lên nhờ protein, lipid và caroten trong thức ăn.

1.4. Độc động học

Gia súc ăn phải aflatoxin từ thực phẩm. Một phần aflatoxin ăn vào được chuyển thành một liên hợp hòa tan trong nước nhờ có hệ vi sinh vật trong dạ cỏ. Liên hợp này cũng có thể bị thủy phân trong môi trường acid của dạ dày để phục hồi lại dạng aflatoxin ban đầu. Aflatoxin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và gắn với albumin huyết tương. Gan loại bỏ phần lớn độc tố từ tuần hoàn máu. Ở trong tế bào gan, aflatoxin gắn với các phân tử lớn như ADN, các vị trí gắn với steroid trong nội bào tương và rất nhiều enzyme. Rất nhiều chất chuyển hóa được hình thành, tỷ lệ phụ thuộc vào loài gia súc. Các chất chuyển hóa này có thể là các liên hợp hòa tan trong nước hoặc là các dạng tan trong lipid. Các chất chuyển hóa tạo thành được thải trừ qua mật. Một số chất chuyển hóa có chu trình gan mật trong hấp thu và thải trừ. Các chất chuyển hóa M_1 có độc tính, gây khối u được tiết vào trong sữa. Bê con bú sữa có thể bị ngộ độc nếu khẩu phần của bò mẹ chứa 400 ppm aflatoxin hoặc nhiều hơn. Các chất chuyển hóa khác của AFB_1 được đặt tên là Q_1 , P_1 , B_2A và aflatoxicol. Aflatoxin tạo liên hợp rõ rệt với GSH. Aflatoxin và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua phân và nước tiểu. Thải trừ hoàn toàn độc tố này phải mất một số ngày, tuy rằng các độc tố này không được dự trữ trong tổ chức đặc biệt nào.

1.5. Cơ chế tác dụng

Rất nhiều công trình nghiên cứu về hoại tử ở gan do aflatoxin gây ra đã được tiến hành trên chuột cống thí nghiệm và người ta cho rằng hoại tử và khối u ở gan có liên quan đến sự gắn của độc tố với các phân tử lớn ở bên trong tế bào. AFB_1 gắn vào ADN của nhân tế bào, ức chế hoạt tính của ARN polymerase phụ thuộc AND, ức chế tổng hợp ARN thông tin (mARN) và tổng hợp protein. AFB_1 cũng gắn vào các vị trí gắn ở ribosom của steroid trong nội mô bào tương làm mất khả năng kết hợp của ribosom. Các chất chuyển hóa của AFB_1 cũng gắn vào các phân tử lớn của tế bào. Trên thực tế hầu hết các tác dụng gây độc tế bào và tác dụng gây khối u của AFB_1 không phải do chính bản thân AFB_1 mà là do 2,3 epoxide của AFB_1 và 2,3 epoxide của các chất chuyển hóa Q_1 , P_1 , M_1 và aflatoxicol. Ở chuột cống thí nghiệm AFB_1 epoxide (dạng hoạt hóa của AFB_1) được tạo thành nhờ hệ thống enzyme oxy hóa cytochrom P450 có chức năng hỗn hợp của microsom ở gan và ở mức độ ít hơn hệ thống enzyme oxy hóa cytochrom P450 có chức năng hỗn hợp của nhân tế bào gan. Epoxide bình thường tồn tại ngắn do được giải độc nhờ liên hợp với GSH (glutathion) do xúc tác của GSH-S transferase (con đường chính) hoặc được chuyển thành aflatoxicol nhờ xúc tác của epoxide hydratase (ít hơn). Tuy nhiên aflatoxin tồn tại kéo dài hoặc với số lượng lớn có thể sản xuất đủ

epoxide với lượng đủ để vượt qua được cơ chế giải độc (có nghĩa là loại bỏ GSH hoặc vượt quá khả năng của các enzyme tham gia). Aflatoxinol có thể được chuyển trở lại thành AFB₁. Như vậy có thể tạo điều kiện thuận lợi cho ngộ độc tiến triển.

Ở loài nhai lại, GSH dường như đóng vai trò chủ yếu trong giải độc AFB₁ hoặc các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó. Một số biến đổi sinh hóa có thể là thứ phát đối với tác dụng gây độc tế bào của aflatoxin. Các biến đổi này bao gồm tăng GOT và GPT huyết thanh, tăng phosphatase kiềm, isocitric dehydrogenase và bilirubin trong máu, giảm protein huyết thanh, nitrogen phi protit và urea trong máu. Aflatoxin cũng gây ra ức chế miễn dịch. Như vậy nhiễm aflatoxin có thể làm cho tiêm vaccine không đạt hiệu quả hoặc làm cho nhiều bệnh có thể nổi ra trong đàn, thậm chí sau khi đã ngừng tiếp xúc với aflatoxin.

Nhiều kim loại, thuốc trừ sâu, iodide và độc tố nấm cũng là các chất ức chế miễn dịch và có thể làm phức tạp thêm tác dụng gây độc của aflatoxin. Tổng hợp các yếu tố đông máu cũng bị aflatoxin ức chế. Đây là cơ sở cho các biến đổi xuất huyết gặp ở mổ khám gia súc sau khi chết. Các tế bào gan chuột cống thí nghiệm thể hiện có biến đổi đầu tiên về siêu cấu trúc do AFB₁ là sự biến đổi trong cấu trúc của nhân. Sự phá hủy cấu trúc của nhân nhất quán với sự gắn của AFB₁ vào ADN của nhân. Sự biến đổi siêu cấu trúc tiếp theo là làm mất khả năng kết hợp của ribosom và làm giảm số lượng ribosom, làm tăng sinh lưới nội mô trơn, mất glycogen, thoái hóa ty lạp thể (mitochondria).

1.6. Triệu chứng lâm sàng

Ngộ độc cấp tính có đặc điểm là gia súc có thể chết đột ngột hoặc thể hiện các triệu chứng như kém ăn, ủ rũ, ho, khó thở, chảy nước mũi, thiếu máu, chảy máu cam, phân có lẫn máu, có thể có triệu chứng co giật và chết nhanh. Ở ngộ độc á cấp tính, gia súc có thể thể hiện hoàng đản, giảm prothrombin trong máu, tụ máu, viêm ruột xuất huyết giống như ngộ độc warfarin. Ở ngộ độc mãn tính, gia súc dần dần giảm hiệu suất sử dụng thức ăn, giảm năng suất sản xuất và giảm tăng trọng, lông xù, thiếu máu, bụng to ra, hoàng đản nhẹ, ủ rũ và giảm ăn. Các triệu chứng có thể hơi khác nhau giữa các loài, nhưng trong các thể cấp tính và á cấp tính thường gặp là các triệu chứng về tổn thương gan và giảm đông máu.

1.7. Biến đổi bệnh lý

Nói chung các biến đổi bệnh lý bao gồm hoàng đản, có các đốm xuất huyết lan rộng, có các vết tím bầm, viêm dạ dày ruột, gan hoại tử và xuất huyết, trong ngộ độc mãn tính gan to, xơ gan, tràn dịch xoang bụng, tích nước xoang ngực và phù ở vách túi mật. Các biến đổi vi thể nhất quán với các biến đổi đại thể. Tăng sản ống mật thường xảy ra nếu gia súc sống kéo dài một số ngày sau khi bị ngộ độc. Có thể có khối u ở gan. Hoại tử và xuất huyết ở gan không phải thường gặp ở trâu bò bê và cừu hoặc gà.

1.8. Chẩn đoán

Rất khó chẩn đoán phân biệt. Nếu gia súc ăn phải thức ăn nhiễm nấm mốc và sau đó tiến triển các triệu chứng điển hình và các biến đổi bệnh lý về tổn thương gan và thiếu hụt về đông máu có thể nghi là ngộ độc nấm mốc. Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm có thể phát hiện được một lượng nhỏ aflatoxin. Các độc tố nấm mốc khác có thể gây ra các triệu chứng và biến đổi bệnh lý tương tự aflatoxin. Trên thực tế các loại độc tố nấm mốc khác như rubratoxin, ochratoxin A có thể có mặt trong cùng thức ăn với aflatoxin. Có thể phải sử dụng nhiều phương pháp chẩn đoán trong phòng thí nghiệm để xác định loại độc tố nào có mặt trong thức ăn.

Các loại ngộ độc khác có thể có những điểm giống với aflatoxin như ngộ độc warfarin, dicumarol (chủ yếu là gây thiếu hụt đông máu), ngộ độc nhựa than đá (gan xuất hiện các vết đốm màu khác nhau), ngộ độc đồng (hemaglobin niệu, có triệu chứng dung huyết) và ngộ độc các độc tố tác động đến gan như carbon tetrachloride, các alkaloid pyroizilidin từ cây cỏ lưỡi chó (senecio), hoặc các độc tố gây độc đối với gan từ tảo xanh lục (blue green algae), cần kiểm tra để loại trừ các chất này và cần xét nghiệm để kiểm tra aflatoxin. Cũng cần kiểm tra các bệnh như leptospirosis và viêm gan để loại trừ các bệnh này.

**Xét nghiệm*

Sự có mặt của aflatoxin trong thức ăn, sữa và nước tiểu là chỉ số nhiễm độc aflatoxin ở các gia súc ăn thức ăn có chứa nấm mốc và sau đó có tiến triển các triệu chứng và biến đổi bệnh lý của ngộ độc aflatoxin.

1.9. Phòng trừ ngộ độc

Tránh các nhân tố stress đối với gia súc, sử dụng các giống có khả năng kháng nấm, tránh làm tổn thương cơ giới thức ăn hạt, phơi khô hạt để thức ăn hạt chứa ẩm độ <12%. Kiểm tra nghiêm ngặt độ ẩm khi bảo quản thức ăn có tác dụng quan trọng trong việc đề phòng sản xuất AFB₁.

Gia súc bị ngộ độc mãn tính cần cho ăn thức ăn dễ tiêu hóa có hàm lượng chất béo thấp và đủ protein. Phối hợp sử dụng nhiều loại vitamin. Cần tránh cho ăn các thức ăn bị nhiễm bằng cách kiểm tra giám sát hàm lượng aflatoxin ở các mẻ thức ăn. Các gia súc non, gia súc vừa mới cai sữa, gia súc có thai và gia súc đang tiết sữa nuôi con cần được bảo vệ tránh sử dụng các thức ăn nghi nhiễm độc aflatoxin. Đối với gia súc bị ngộ độc á cấp tính và cấp tính điều chỉnh thức ăn không có tác dụng vì gia súc không chịu ăn. Cần sử dụng các loại thuốc làm chậm hoặc phong tỏa tác dụng gây độc của aflatoxin.

Natri calcium aluminosilicate hydrat hóa 5kg/tấn thể hiện có triển vọng trong việc giảm tác dụng của aflatoxin trong thức ăn của lợn và gia cầm, có khả năng bảo vệ gia súc kháng lại aflatoxin trong thức ăn. Chất này có tác dụng giảm nhưng không loại trừ được aflatoxin M₁ tồn dư trong sữa ở bò sữa ăn phải thức ăn nhiễm AFB₁.

2. RUBRATOXIN

2.1. Nguồn

Rubratoxin A và B là các độc tố gây độc gan do các nấm mốc *Penicillium rubrum* và *P. purpurfogenum* sản xuất. Các nấm mốc này thường sinh trưởng trên thực phẩm cùng với *Aspergillus* sp. Rubratoxin và aflatoxin có thể cùng tồn tại trong các loại hạt hoặc thức ăn. Điều đó có nghĩa là ngộ độc aflatoxin có thể bị rubratoxin làm biến chứng và các điều kiện thuận lợi cho sản xuất aflatoxin ở thức ăn bảo quản cũng thuận lợi cho rubratoxin.

2.2. Tính chất

Rubratoxin B có công thức là $C_{26}H_{30}O_{11}$, rubratoxin A có công thức là $C_{26}H_{32}O_{11}$. Độc tính là do có vòng α, β lactone, không bão hòa. Các hợp chất có vòng lactone thường có khả năng alkyl hóa acid nucleic. Các độc tố này tan kém trong nước, không tan trong các dung môi dầu hoặc chloroform, tan trong cồn, este và đặc biệt là trong acetone. Toxin A thường tan nhiều hơn ở trong cồn, trong khi toxin B tan nhiều hơn trong ethyl acetate. Các độc tố này bền ở nhiệt độ phòng. Đun nóng $85-100^{\circ}C$ trong 2 giờ có thể làm biến đổi độc tố này trong thực phẩm.

2.3. Độc tính

Thường không xảy ra ngộ độc rubratoxin riêng lẻ trong thú y. Các độc tố nấm mốc khác, đặc biệt là aflatoxin luôn có mặt cùng với rubratoxin trong thức ăn. Rubratoxin làm tăng khả năng ngộ độc aflatoxin. Thí nghiệm cho thấy chúng có khả năng gây hủy hoại gan và gây hiện tượng xuất huyết.

LD50 cho uống gây ngộ độc cấp tính của rubratoxin B₁ (rubratoxin chủ yếu và có độc tính cao nhất) ở chuột cống thí nghiệm là 400-480mg/kg khi dung môi là dimethyl sulfoxide, dung môi này làm tăng độc tính của rubratoxin. Ở dung môi là dầu ngô, LD50 ở chuột cống con thí nghiệm 2 ngày tuổi là 6,4-6,9mg/kg. Lợn mẫn cảm hơn các động vật phòng thí nghiệm đối với rubratoxin. Chó, mèo, dê, ngựa cũng mẫn cảm với rubratoxin. Rubratoxin có độc tính thấp hơn aflatoxin. Ở chuột thí nghiệm, rubratoxin gây quái thai, làm chết bào thai và ức chế sinh trưởng nhưng không gây ung thư.

Ăn một lượng nhỏ rubratoxin kéo dài có thể không gây độc, nhưng cũng có trường hợp chuột cống thí nghiệm ăn một lượng nhỏ rubratoxin trong nhiều tuần sau đây bị ngộ độc đột ngột và chết sau 3 ngày. Như vậy có một ngưỡng dung nạp cho rubratoxin.

2.4. Độc động học

Gan chuyển hóa rubratoxin. Ở chuột cống thí nghiệm rubratoxin tạo liên hợp với acid glucuronic hoặc acid sulfuric và được thải trừ qua mật, được thủy phân ở ruột non, các độc tố nguyên vẹn chưa chuyển hóa được tái hấp thu qua chu trình gan ruột. Phần lớn các độc tố nguyên vẹn được thải trừ qua phân và nước tiểu. Thời gian bán thải của rubratoxin B có thể là 2,5 giờ (nhẹ) và 60 giờ (chậm).

2.5. Cơ chế tác dụng

Ở chuột thí nghiệm, rubratoxin ức chế hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrom P450 của gan có thể bằng cách tác động đến các vị trí gắn của cơ chất (barbiturate) hoặc bằng cách phá hủy các vị trí gắn ở màng tế bào của P450. Sự cảm ứng của P450 với pentobarbital làm giảm độc tính của rubratoxin B ở chuột nhưng cảm ứng của P448, biến thể của P450 lại làm tăng độc tính của độc tố này. Như vậy hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrom P450 có thể tạo ra các chất chuyển hóa có độc tính thấp hơn, trong khi hệ thống monooxygenase phụ thuộc cytochrom P448 có thể tạo ra các chất chuyển hóa có độc tính cao hơn. Rubratoxin B được GSH giải độc giống như aflatoxin. Có thể là độc tố này và các chất chuyển hóa của chúng gây ngộ độc khi GSH bị suy yếu hoặc nói một cách khác khi GSH mất khả năng loại bỏ các độc tố này nhanh chóng khỏi tế bào.

Sau đó rubratoxin gắn vào các phân tử lớn của tế bào (ADN, ARN hoặc các phân tử khác) giống như aflatoxin, có thể là do sự có mặt của phân lactone trong phân tử rubratoxin. Gắn của rubratoxin có thể làm biến đổi chức năng của ADN, ARN polymerase hoặc protein, biểu thị là làm mất khả năng kết hợp của ribosom. Cơ chế này nói chung tương tự như ở aflatoxin. Người ta chưa hiểu rõ mối liên quan giữa gắn rubratoxin vào các phân tử lớn với tác dụng gây độc các tế bào gan và tác dụng gây chết của rubratoxin B. Một số hiện tượng sinh hóa xảy ra ở trong các tế bào bị nhiễm độc. Ty lạp thể không phải là nơi đầu tiên bị tác động của rubratoxin B. Tuy nhiên có sự ức chế citrate, malate và pyruvate có thể là do rubratoxin hoặc các chất chuyển hóa của nó phong tỏa chuỗi vận chuyển điện tử giữa cytochrom c_1 hoặc c . Aflatoxin phong tỏa chuỗi hô hấp giữa cytochrom b và c_1 hoặc c invitro. Các hiện tượng quan sát được này có thể giải thích cho tác dụng hiệp đồng giữa aflatoxin và rubratoxin.

2.6. Triệu chứng lâm sàng

Gan viêm, hoại tử xuất huyết, lách cũng có thể hoại tử, thận tổn thương nhẹ hoặc không có tổn thương. Ở mèo có thể quan sát thấy phù trong vách của ống mật, chướng bụng. Ở ngựa có thể có xuất huyết não.

Chẩn đoán giống như ở ngộ độc aflatoxin, cần sử dụng chẩn đoán trong phòng thí nghiệm.

2.7. Phòng trị ngộ độc

Không sử dụng thức ăn bị nhiễm nấm mốc, chăm sóc cho con vật và sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng. Trong các trường hợp phát hiện thấy rubratoxin nhưng ngộ độc bị làm biến chứng do sự có mặt của aflatoxin có độc tính mạnh hơn, nếu áp dụng các biện pháp điều trị ngộ độc aflatoxin có tác dụng tốt cũng có tác dụng tốt đối với gia súc bị ngộ độc kết hợp cả aflatoxin và rubratoxin.

2.8. Xét nghiệm

Có thể phát hiện rubratoxin bằng phương pháp sắc ký. Chẩn đoán có thể dựa vào bệnh sử, các triệu chứng và biến đổi bệnh lý điển hình; rubratoxin tìm thấy trong nước tiểu và thức ăn, cần sử dụng các phản ứng kiểm tra độc tố nấm gây độc gan, không phải chỉ tiến hành riêng với rubratoxin.

3. ĐỘC TỐ CỦA NẤM MỐC T-2 VÀ CÁC CHẤT CÙNG LOẠI

3.1. Nguồn

Ngô bị mốc có thể là nguồn chủ yếu T-2 và các độc tố nấm mốc trichothecene. Các loại thức ăn hạt hoặc thực phẩm khác cùng loại cũng có thể bị mốc và nhiễm độc tố nấm này. Thân cây ngô ở trên cánh đồng có thể bị mốc, chứa độc tố T-2 và các độc tố nấm khác. Các nấm mốc được xem là nguồn sản xuất T-2 và các độc tố có quan hệ gần gũi là các loài *Fusarium*, các loài *Tricoderma*, *Myrotherium*, *Nigrospora*, *Epicoccum*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Stachybotrys* và *Calonectria* cũng có thể sản xuất trichothecene nhưng không phải tất cả đều sản xuất T-2.

Các loại nấm tàng trữ được phân bố rất rộng nhưng không phải tất cả các chủng đều có độc tính. Tuy nhiên, nếu ngô thành thực chậm hoặc độ ẩm cao và dự trữ ở trong nhà nhỏ tiếp xúc với nhiệt độ thay đổi, nhiệt độ lạnh và thay đổi nhiệt độ đóng băng, có thể làm cho các nấm mốc bình thường không có hại phát triển tạo ra các độc tố nguy hiểm như trichothecene. Bốn loại độc tố trichothecene có ở thực phẩm là T-2, deoxynivalenol, nivalenol và diacetoxyscirpenol.

Các độc tố có thể kết hợp với nhau và gây ngộ độc thể hiện triệu chứng rõ rệt hoặc không rõ rệt và được gọi là T-2 toxicosis và fusariotoxycosis.

3.2. Tính chất

Trichothecene có cấu trúc hình vòng, chúng tan ít trong nước, tan trong dung môi hữu cơ và chất béo, có thể thâm nhập qua da nguyên vẹn. Các độc tố này có khả năng kháng lại sự phân hủy hóa học và môi trường, tồn tại trong thức ăn với thời gian không xác định. Chúng kích thích viêm da, niêm mạc và gây hoại tử da ở động vật thí nghiệm. Tính chất này là cơ sở cho các phản ứng kiểm tra sinh học đối với da, miệng bị loét và các tổn thương ở đường tiêu hóa phát hiện thấy ở gia súc.

3.3. Độc tính

Phần lớn các số liệu thu được là về ngộ độc T-2, LD50 qua đường tiêu hóa, đối với T-2 khác nhau ở các loài; ở chuột cống 3,8 mg/kg; chuột lang 3,06 mg/kg; gà con 1 ngày tuổi 3,82 mg/kg; lợn LD50 qua đường tĩnh mạch là 0,376 mg/kg. Đối với deoxynivalenol LD50 qua đường tiêu hóa là 4,6 mg/kg ở chuột; LD50 qua đường tiêm dưới da là 27 mg/kg ở vịt Bắc Kinh. Độc tố T-2 trong thức ăn có thể làm con vật lớn chậm, giảm năng suất; mèo cho uống 0,06 mg/kg T-2 hai ngày một lần chết sau 28- 40

ngày, bò cho uống 0,1 mg/kg/ngày chết sau 65 ngày. Các độc tố này cũng gây quái thai, gây độc bào thai và ức chế miễn dịch ở động vật phòng thí nghiệm nhưng khả năng gây khối u còn là vấn đề cần xem xét.

Độc tính của các hạt hoặc thức ăn bị mốc phụ thuộc vào các yếu tố như nhiệt độ, độ ẩm, hàm lượng nước của hạt, thời gian ủ và mức độ hiếu khí. Độc tố T-2 thường đi kèm với các trichothecene khác, độc tố F-2 (zearalenone) và có thể một số độc tố chưa biết. Như vậy, triệu chứng lâm sàng và biến đổi bệnh lý của ngộ độc T-2 có thể khác ở các thực phẩm khác nhau và ở các vùng khác nhau, ở các loài khác nhau.

Rất may mắn là một số loài gia súc không ăn các thức ăn bị nhiễm một lượng lớn T-2, đặc biệt là lợn không chịu ăn thức ăn có chứa trên 13 ppm độc tố T-2, bò không chịu ăn thức ăn có chứa 50 ppm.

Tính chất kích thích của trichothecene có tác dụng gây nôn ở các loài có khả năng nôn. Hiện tượng từ chối thức ăn và nôn giúp cho gia súc bảo vệ kháng độc.

3.4. Độc động học

Các độc tố trichothecene được hấp thu ở ruột non và phân phối khắp cơ thể. Chúng không tích lũy ưu tiên ở cơ quan nào, nhưng thận, cơ và gan chứa một lượng lớn nhiều hơn các tổ chức khác. Các enzyme microsome của gan chuyển hóa trichothecene rất nhanh. Một số trong các chất chuyển hóa này có độc tính. Độc tố này và một số chất chuyển hóa của nó nhiễm vào trứng gà và sữa bò. Tuy vậy, không khuyến cáo sử dụng sản phẩm có nhiễm độc của loại nấm này. Ở gia cầm việc thải độc tố trichothecene chủ yếu qua mật đến phân và qua nước tiểu.

Cơ chế tác dụng, tính chất kích thích của trichothecene có thể là nguyên nhân gây tổn thương da, miệng và niêm mạc đường tiêu hóa. Cũng có thể có hiện tượng tăng tính thấm của mao mạch và giảm sự đông máu. Cơ chế tác dụng của các độc tố này là ức chế tổng hợp acid deoxyribonucleic, protein và các enzyme, phá hủy các vi cấu trúc chủ yếu diễn ra ở nhân và ribosome của lưới nội mô.

3.5. Triệu chứng lâm sàng

Gia súc bị ngộ độc nấm trichothecene có thể biểu hiện chứng giảm tính thèm ăn, chán ăn (bỏ ăn), lúc đầu thân nhiệt giảm sau đó sốt, giảm tăng trọng, chảy nước mũi, giảm năng suất sữa, gây yếu sảy thai, ỉa rữa, giảm bạch cầu, rụng lông, không có khả năng thụ thai, nôn mửa, có các cơn đau bụng, ỉa chảy lẫn dịch nhầy hoặc máu, run rẩy, nước tiểu có máu, tổn thương da và miệng, thở sâu và thở nặng nhọc, nhịp tim nhanh, phần sau của cơ thể yếu hoặc liệt nhẹ, sốc. Ở gà có thể bỏ ăn, ỉa chảy, thở dốc giảm tăng trọng và năng suất trứng, giảm khả năng ấp nở, vỏ trứng dày lên, lông phát triển kém, co giật và rối loạn phản xạ.

3.6. Biến đổi bệnh lý

Ở gia súc có thể có tổn thương ở miệng, thực quản, dạ cỏ, dạ múi khế. Niêm mạc, cơ quan phủ tạng trong xoang ngực, xoang bụng cũng như trong khoang ruột có thể có xuất huyết lấm tấm, có thể gặp hoại tử gan, ruột. Ở gà có thể có các vạch casein màu trắng vàng ở rìa mỏ, ở vòm khẩu cái, ở góc lưỡi và miệng hoặc dọc theo rìa lưỡi, cũng có thể có cục máu hoặc tụ máu ở gan.

3.7. Chẩn đoán

Ngộ độc độc tố T-2 rất khó phân biệt với các độc tố nấm mốc khác như Aflatoxin và rubratoxin. Tất cả đều gây ra các tổn thương không đặc hiệu, xuất huyết và tổn thương gan, thận. Tuy nhiên, da và niêm mạc bong ra là đặc điểm của các độc tố dạng T-2. Các phản ứng kiểm tra của phòng thí nghiệm có thể hỗ trợ khẳng định chẩn đoán. Trong khi chờ kết quả xét nghiệm cần loại trừ các nguyên nhân khác gây xuất huyết như nhiễm trùng và tổn thương các cơ quan như các bệnh nhiễm khuẩn, nhiễm virus, tổn thương do các chất ăn mòn, các chất gây xuất huyết (wafarin).

3.8. Điều trị

Không có thuốc điều trị đặc hiệu cho ngộ độc độc tố T-2. Điều trị gia súc ngộ độc độc tố T-2 bằng cách chữa triệu chứng đối với các triệu chứng về đường tiêu hóa, tổn thương da và miệng, nhiễm độc huyết và sốc. Tiên lượng xấu ở các gia súc tình trạng ngộ độc nặng. Những gia súc sống sót không cho ăn thức ăn bị nhiễm nấm mốc mà cần kiểm tra các yếu tố có thể góp phần gây ngộ độc T-2 nấm mốc.

4. MỘT SỐ LOẠI NẤM MỐC GÂY KÍCH THÍCH THẦN KINH

Một số nấm có thể gây tác dụng kích thích thần kinh như các alkaloid của nấm cự gà (ergot), tremortin A và satratoxin.

4.1. Nguồn

Kết hợp nhiều loại alkaloid của ergot được tìm thấy ở hạch nấm (sclerotia) trưởng thành hoặc ở một số nấm ký sinh của giống claviceps. *Claviceps purpurea* là loại nấm mốc chứa ergot thường gặp nhất. Nó phá hoại các hạt lúa mạch đen, hạt sồi, hạt lúa mạch, lúa mì, cỏ đại, cỏ lam Kentucky, cỏ đuôi trâu cao cây (*festuca elatior*). Đầu hạt của các cây bị bệnh bị thay thế bởi một cấu trúc hình bầu dục cứng màu nâu, đỏ tía hoặc đen lớn hơn các hạt bình thường. Loại nấm mốc khác có chứa ergot, *Claviceps paspali* nhiễm vào đầu hạt của cỏ dallis (*Paspalum dilatatum*), cỏ thường gặp ở đồng cỏ Nam Mỹ. *C.paspali* cũng phá hoại cỏ Bahia (*Paspalum notatum*) của Argentina. Các đầu hạt bị bệnh có thể bị méo mó. Một số hạt có thể bị thay thế bởi các hạch nấm cứng hình cầu không có hình thể rõ rệt, thô có thể có màu vàng hoặc nâu. *C.cinerea* là nấm mốc chứa ergot có thể ký sinh ở cỏ tobosa (*Hilasia mutica*) và cỏ galetta (*Hilaria jamesii*) Thời tiết nóng ẩm ảnh hưởng rõ rệt đến nhiễm *Claviceps* vào cỏ và hạt.

Tremortin A gây run cơ. Lúa mì, thức ăn ủ chua hoặc các thức ăn gia súc khác có penicillium sinh trưởng có thể gây độc cho vật nuôi.

Tremortin A có thể không phải là nguyên nhân chính gây ngộ độc, nhưng người ta nghi rằng nó đã giết chết cừu cho ăn lúa mì mốc và ngựa cho ăn các thức ăn viên bị mốc.

Satratoxin C, D, F, G và H là thành viên của nhóm 12,13-epoxy delta-trichothecene, cũng là nhóm nấm mốc có chứa độc tố T-2 và diacetoxyscirpenol. Gia súc bị ngộ độc loại này là do ăn rơm, hạt, cỏ khô bị nhiễm nấm *Stachybotrys atra*.

4.2. Tính chất

Các độc tố của ergot là các alkaloid có tính chất lý học và hóa học nói chung của alkaloid. Sự không tương hợp với acid tannic, albumin và một số muối có thể là cơ sở cho điều trị nhiễm các loại nấm này. Các alkaloid của ergot có tác dụng dược lý, có tính chất kích thích cơ trơn và đã được sử dụng trong điều trị như ergotamine, ergonovine. Các alkaloid của ergot có chứa acid lygeric. Acid này có chứa Indol. Điều này giải thích cho tác dụng kích thích thần kinh của các chất này vì indol có tác dụng kích thích thần kinh trung ương.

Tremortin A có khả năng hòa tan trong cồn nhưng không hòa tan trong nước. Công thức hóa học là $C_{37}H_{44}O_6NCl$.

Tính chất quan trọng nhất ngoài sự tồn tại kéo dài của satratoxin trong thức ăn là tác dụng kích thích mạnh ở da và niêm mạc, gây ra một số tổn thương và tính chất này cũng là cơ sở để chẩn đoán bằng các phản ứng kiểm tra da ở phòng thí nghiệm.

4.3. Độc tính

Các độc tố của ergot có thể gây tác dụng ngộ độc cấp tính (tác dụng thần kinh gây co giật) hoặc mãn tính (gây hoại thư sinh hơi). Thê hoại thư sinh hơi xảy ra khi gia súc ăn phải các alkaloid ergot với lượng nhỏ trong một số ngày hoặc một số tuần.

Tác dụng trên thần kinh của ergot thường gặp nhất ở loài ăn cỏ, ngựa nhưng hiếm khi xảy ra ở bò. Lượng hạch nấm cần thiết để gây ra triệu chứng thần kinh rất thay đổi tùy thuộc vào khí hậu, địa phương và lượng thức ăn có độc tố được ăn vào. Hàm lượng tổng số alkaloid và số lượng tương đối của các alkaloid khác nhau và các chất chuyển hóa của nấm mốc trong hạch nấm cũng ảnh hưởng đến độc tính. Người ta chưa xác định được LD50 của ergot ở các loài. Nếu gia súc ăn phải hạt hoặc cỏ bị nhiễm ergot và có triệu chứng thần kinh tiến triển, như vậy các hạt và cỏ này có độc tính. Ở Mỹ hàm lượng ergot cho phép trong thức ăn là 0,3% trọng lượng thô.

Tremortin A gây độc với bò, chuột, chuột cống, gà, thỏ, chuột lang, cừu và ngựa. Người ta đã tiêm vào phúc mạc chuột liều 0,25mg/kg tremortin A gây ra triệu chứng run cơ ở con vật. Liều cao hơn gây ra các triệu chứng nặng hơn. Liều 0,5mg/kg gây ngộ độc thận làm con vật đi tiểu nhiều mất nhiều chất điện giải và glucose.

Satratoxin gây độc với hầu hết động vật có vú và gia cầm. Ngộ độc cấp tính và chết có thể xảy ra ở ngựa cho ăn với tỷ lệ 0,227 kg rom bị nhiễm nấm mốc. Lượng độc tố ít hơn cũng có thể gây chết nhưng gia súc chết có thể là do kết hợp các tác dụng giảm quá trình đông máu, hoại tử và nhiễm khuẩn chứ không phải chết do rối loạn thần kinh.

4.4. Cơ chế tác dụng

Các alkaloid có tác dụng kích thích thần kinh trung ương bằng cách làm rối loạn dẫn truyền xung động thần kinh của não, có tác dụng đối kháng với serotonin, làm giảm đáp ứng của não với adrenaline, có tác dụng tăng cường kích thích cơ trơn làm co thắt mạch quản và cơ tử cung giống như oxytocin.

4.5. Triệu chứng lâm sàng

Các ergot tác dụng thần kinh do ăn phải *Claviceps purpurea* hoặc *C. paspali* có đặc điểm là khởi đầu triệu chứng sau 1-7 ngày có biểu hiện các triệu chứng sau đây: Cơ thể yếu, nằm nghiêng một bên, run rẩy, co giật, tăng trạng thái hưng phấn, kích thích thần kinh, hung dữ, đi lắc lư, vận động mất phối hợp, rối loạn vận động, đầu rũ xuống trạng thái lảo đảo, ngã, phản xạ của các chi tăng quá mức khi đi hoặc chạy, co giật, cơ thể ngã về phía sau, liệt phần sau cơ thể. Con vật có thể khởi hoặc chết sau 10-14 ngày. Chết có thể do thiếu oxy trong quá trình co giật hoặc do tai biến trong quá trình ngộ độc.

Ngộ độc do tremortin A biểu hiện ở bê run cơ nhẹ và trở nên nặng hơn nếu bắt buộc gia súc làm việc hoặc tập luyện hoặc gia súc bị kích thích, tư thế cứng đờ, cơ thể lắc lư, vận động mất phối hợp, nằm một bên, ngã, cơ thể ngã về phía sau. Đôi khi giật mí mắt và chảy nước bọt.

Ở gà khó thở, rối loạn vận động, mất các phản xạ đúng, tăng mẫn cảm với các kích thích bên ngoài, con vật ở trạng thái ủ rũ và run rẩy.

Satratoxin liều cao gây co giật và các rối loạn thần kinh khác.

4.6. Biến đổi bệnh lý

Một lượng lớn alkaloid ergot, tremortin A hoặc satratoxin không gây biến đổi bệnh lý về đại thể. Với tình trạng co giật thể tích dịch màng não tăng lên, xác chết cứng đờ được xem là do hậu quả của co giật.

Ngộ độc do tremortin A xác chết cứng đờ rõ rệt và gan nhiễm mỡ.

Satratoxin gây ra các biến đổi hoại tử ở da và niêm mạc, viêm dạ dày ruột xuất huyết.

4.7. Chẩn đoán

Chẩn đoán cần loại trừ các bệnh nhiễm khuẩn, chấn thương, khối u, áp xe và có thể cả các căn bệnh gây tình trạng kích thích thần kinh trung ương.

Khi nghi ngờ độc các chất này cần kiểm tra nguồn ngộ độc bao gồm cả đồng cỏ, cỏ, rom, thức ăn hạt, thức ăn ủ chua. Nếu trong thức ăn có nấm mốc và gia súc đã ăn phải các thức ăn này. Các triệu chứng lâm sàng và tổn thương thể hiện điển hình do các độc tố loại này gây ra có thể chẩn đoán là ngộ độc các độc tố loại này.

*** Xét nghiệm**

Các mẫu thức ăn cần phải kiểm tra các hạch nấm. Nếu hạch nấm đã xay nhỏ có thể chiết suất và kiểm tra. Có thể sử dụng chất chiết suất cho súc vật phòng thí nghiệm ăn hoặc tiêm phúc mạc. Không cần thiết nuôi cấy nấm bởi vì bình thường nấm mốc luôn luôn được phát hiện thấy trong thức ăn. Các tổ chức của gia súc cũng rất khó kiểm tra để xác định ngộ độc.

4.8. Điều trị

Không có thuốc đặc hiệu cho điều trị ngộ độc các loại nấm này. Thức ăn hoặc thức ăn xanh bị nhiễm cần phải loại bỏ không cho gia súc ăn. Điều trị chủ yếu là chữa triệu chứng.

Có thể dùng chlorpromazine hoặc diazepam có tác dụng tốt với các triệu chứng co giật, run, thay đổi hành vi. Sử dụng các loại thuốc mê sâu như barbiturate không khuyến cáo sử dụng. Có thể sử dụng magnesium sulfate cho uống để thải trừ thức ăn độc trong ruột.

5. ZEARALENONE

5.1. Nguồn

Zearalenone (F2 toxin) là độc tố loại estrogen, một trong các sản phẩm chuyển hóa gây độc của nấm mốc *Fusarium* spp. *Fusarium* spp. thường gây nhiễm các cây trồng đang lớn và thức ăn gia súc bảo quản. Ngô, lúa mì và yến mạch thường bị nhiễm. Trong các điều kiện nhiệt độ trung bình, điều kiện thời tiết ẩm, *F. graminearum* có thể sản xuất zearalenone. Zearalenone (trước đây được gọi là F2 toxin) là estrogen phi steroid và là độc tố nấm duy nhất có tác dụng của estrogen, thường thường, zearalenone được sản xuất đồng thời với deoxynivalenol. Triệu chứng giảm hấp thu thức ăn, hay rối loạn sinh sản chiếm ưu thế phụ thuộc vào tỷ lệ giữa 2 độc tố nấm này, nhưng sự có mặt của deoxynivalenol có thể làm hạn chế sự tiếp xúc với zearalenone và như vậy làm giảm thực sự tác dụng của chất này.

5.2. Cơ chế tác dụng

Zearalenone gắn với receptor cho estradiol-17- β và phức hợp này được chuyển đến nhân và gắn với các vị trí gắn estradiol trên ADN. Sự sao chép có tính chọn lọc của ARN gây ra các tác dụng biến đổi về sinh hóa như làm tăng lượng nước, giảm hàm

lượng lipid ở cơ, tăng tính thấm của tử cung với glucose. Zearalenone gây ra các biến đổi ở hormone LH nhưng không làm biến đổi FSH ở huyết thanh. Zearalenone là estrogen yếu hơn estradiol 2-4 lần.

5.3. Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng ngộ độc do estrogen được mô tả đầu tiên ở lợn nái hậu bị chưa thành thực về tính cho ăn thức ăn bị mốc, gây ra viêm âm hộ, âm đạo. Zearalenone cũng đôi khi gây ngộ độc ở bò sữa, cừu, gà và gà tây. Gây ngộ độc ở bò và cừu cần liều cao và ở gà cần liều rất cao. Triệu chứng lâm sàng rất khó phân biệt với sử dụng estrogen quá liều. Các triệu chứng về động dục ở lợn nái hậu bị với liều thấp 1ppm trong bữa ăn. Ở lợn zearalenone, chủ yếu gây ngộ độc ở lợn nái hậu bị cai sữa và trước giai đoạn thành thực về tính, gây sung huyết và làm âm hộ to ra, tuyến vú và tử cung to ra, trong trường hợp nặng có hiện tượng sa tử cung. Ở lợn nái đã đẻ nhiều con có triệu chứng thể hiện là giảm khả năng thụ thai, không động dục, giảm số lượng con trong ổ, con đẻ ra nhỏ hơn, hoặc có thể thai bị tiêu hút, có thể động dục liên tục hoặc chữa giả. Zearalenone gây ngộ độc ở cơ quan sinh sản ở lợn nái thành thực về tính bằng cách ức chế tiết và giải phóng follicle-stimulating hormone (FSH) làm cho các nang trứng không chín được trước khi rụng. Tác dụng đến sinh sản phụ thuộc vào thời gian sử dụng zearalenone. Cho ăn zearalenone 3-10 ppm vào ngày 12-14 của vòng động dục ở lợn nái hậu bị làm thể vàng tồn tại và kéo dài thời gian không động dục (chửa giả) đến khoảng 40-60 ngày. Zearalenone cho ăn liều ≥ 30 ppm ở giai đoạn chửa đầu (7-10 ngày sau khi phối) làm thai không làm tổ được và gây chết phôi. Ở trâu bò, nồng độ trong thức ăn >10 ppm có thể gây rối loạn sinh sản ở bò tơ hướng sữa, trong khi bò đã thành thực về tính có thể dung nạp ở nồng độ 20 ppm. Các triệu chứng lâm sàng thể hiện là sút cân, chảy dịch âm đạo, rối loạn động dục, tử cung to ra và ở bò cái tơ có thai có thể bị sảy thai 1-3 tháng sau khi chửa. Ở con đực non cả lợn và trâu bò có thể bị vô sinh và dịch hoàn bị teo nhỏ lại. Ở cừu cái biểu hiện giảm năng suất sinh sản (giảm tỷ lệ rụng trứng và số lượng trứng thụ tinh, kéo dài rõ rệt thời gian động dục, sảy thai hoặc đẻ non).

5.4. Biến đổi bệnh lý

Ở lợn bao gồm teo buồng trứng, tử cung bị phù, thoái hóa các tuyến ở nội mạc tử cung, tế bào phình to ra ở tất cả các lớp của tử cung, các ống của tuyến vú biểu hiện tăng sản và các tế bào biểu mô phình to ra, đóng vảy ở cổ tử cung và âm đạo.

5.5. Chẩn đoán

Dựa vào năng suất sinh sản trong đàn các triệu chứng lâm sàng và bệnh sử có liên quan đến thức ăn, phân tích hóa học thức ăn nghi ngờ để kiểm tra. zearalenone, kiểm tra

cẩn thận các cơ quan sinh sản khi mổ xác kiểm tra, thử nghiệm về sinh học cho thấy chuột chưa thành thục về tính chưa giao phối cho ăn thức ăn hoặc chất chiết của thức ăn bị nhiễm zearalenone từ cung bị to ra âm đạo bị sừng hóa điển hình của estrogen. Cần chẩn đoán phân biệt với nhiễm khuẩn cơ quan sinh sản và các nguyên nhân khác làm giảm khả năng sinh sản như diethylstilbestrol ở gia súc nuôi nhốt ở chuồng. Đối với gia súc chăn thả đặc biệt là cừu cần chú ý đến một số thực vật có chứa estrogen như cỏ ba lá đỏ, linh lăng.

5.6. Điều trị

Nếu gia súc không bị nặng hoặc bị ngộ độc mãn tính các chức năng sinh sản có thể hồi phục và giảm các triệu chứng 1-4 tuần sau khi ngừng thu nhận zearalenone. Tuy nhiên lợn nái đẻ nhiều con có thể ngừng động dục 8-10 tuần. Cần thay đổi ngay thức ăn hạt. Cần làm ngừng các triệu chứng trong vòng 1 tuần, chữa các triệu chứng sa âm đạo, trực tràng hoặc tổn thương bộ phận sinh dục ngoài cho gia súc. Đối với lợn nái đã thành thục về tính vẫn không động dục sử dụng prostaglandin F_{2α} 10mg hoặc liều 5mg trong 2 ngày liên tiếp có thể làm vòng động dục trở lại bình thường.

Chương 5 **MỘT SỐ LOẠI PHÂN BÓN**

1. KHÍ AMONIAC VÀ CÁC HỢP CHẤT AMMONIUM

Khí ammoniac (NH_3) và các hợp chất ammonium được sử dụng chủ yếu làm phân hoá học. Khí NH_3 được thấm vào trong đất. Các dạng muối amonium nitrate, carbonate, phosphate có thể sử dụng cho đất ở dạng dung dịch.

1.1. Nguồn

Khí NH_3 được sử dụng làm phân không gây độc nguy hiểm, vì nó được bảo quản trong các bình chứa và được thấm trực tiếp vào trong đất ít khi thoát ra. Các hợp chất ammonium được sử dụng làm phân hoá học có khả năng gây độc nguy hiểm khi gia súc tiếp cận với các chất này tồn dư hoặc các dung dịch còn lắng đọng lại trên đồng cỏ. Trong trường hợp này, ammonium nitrate có thể là hợp chất gây nhiều tác dụng độc nhiều nhất, do bản thân nó gây ra ngộ độc ammoniac, ngoài ra nó còn dễ dàng gây ra ngộ độc nitrate.

Cho ăn các thức ăn bổ sung có chứa nitrogen phi protit có thể gây ra một dạng ngộ độc NH_3 ở gia súc nhai lại, các triệu chứng biểu hiện chủ yếu là các triệu chứng về đường tiêu hoá.

Nồng độ của NH_3 gây độc có thể được giải phóng từ sự phân huỷ phân trong hồ hoặc chuồng gà. Gia súc hoặc gia cầm nhốt trong các khu vực này có thể hít phải khí này.

1.2. Tính chất

Khí NH_3 có mùi hắc khó chịu. Ở một mức độ nồng độ thấp nhất định mùi ammoniac nông dân có thể cảm nhận được khi đầu tiên đi vào khu vực đó nhưng sau đó thì không cảm nhận được nữa. Khí NH_3 nặng hơn không khí và vì vậy có thể từ hồ chứa toả xuống dưới đồi vào trong các chuồng nhốt gia súc và nhà ở, cũng giống như các chất khí khác, dễ dàng kết hợp với các ion hydroxyl trong các dịch lỏng bao phủ niêm mạc và có tác dụng kích thích và bào mòn niêm mạc

1.3. Độc tính

Chuột lang tiếp xúc liên tục với NH_3 ở nồng độ 0,02% trong không khí có thể bị các tổn thương. Gà con mới nở tiếp xúc với NH_3 nồng độ 0,2% trong 2 tuần có thể bị viêm kết giác mạc mắt nặng. Con người có thể phát hiện được NH_3 ở nồng độ 15 ppm trong không khí và mắt bị bỏng ở nồng độ 25-35 ppm. Tổn thương giác mạc mắt có thể xảy ra ở gà dò với nồng độ 60-75 ppm. Bệnh hô hấp có thể xảy ra ở nồng độ 50 ppm. Năng

suất trứng giảm xuống ở nồng độ NH_3 20 ppm. Từ các con số này có thể cho thấy rằng không nên để gia súc và gia cầm tiếp xúc kéo dài với nồng độ NH_3 mà con người có thể phát hiện được và nồng độ đủ để làm bỏng mắt con người có thể gây ra các tổn thương ở mắt và phổi của gia súc và gia cầm.

1.4. Độc động học

Ngoài khả năng có thể chuyển thành các chất kích thích mạnh, ở niêm mạc, NH_3 có thể qua phổi đi vào tuần hoàn máu gây ra nhiễm độc kiềm. Nó cũng có thể được mang đến các tế bào tổ chức và ức chế chu trình acid citric

1.5. Cơ chế tác dụng

Tổn thương kết giác mạc mắt, chảy nước mắt, ho, ngạt mũi, hoặc hắt hơi là do tính chất kích thích của NH_3 . Tăng mẫn cảm đối với bệnh hô hấp có thể là do tác dụng kích thích trực tiếp của NH_3 đến tế bào biểu mô của phổi. Hít vào một lượng lớn NH_3 gây ra phù và sung huyết phổi nặng là do tăng tính thấm của các mao mạch phổi. Tác dụng này được cho là do cơ chế điều khiển của thần kinh adrenergic.

1.6. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng biểu hiện là: các niêm mạc đỏ lên, chảy nước mắt, ho, hắt hơi, giảm năng suất trứng ở gia cầm, chảy nước mũi và khó thở do phù phổi gây ra. Có thể phát hiện thấy âm óc ách của dịch lỏng trong phổi. Chết có thể một phần là do ngạt thở, một phần là do tác dụng trao đổi điện giải và tế bào của NH_3 . Các triệu chứng sau cùng là xanh tím, có thể đẩy dụa mạnh, kêu rống lên và co giật từng cơn.

1.7. Biến đổi bệnh lý

Nồng độ cao NH_3 gây ra phù và sung huyết phổi, sung huyết trong các cơ quan khác, xanh tím, xuất huyết rải rác trong nhiều cơ quan: Phổi, gan, tim, thận. Viêm phế quản và viêm phổi thường xảy ra ở các gia súc sống sót sau khi bị ngộ độc cấp tính.

1.8. Chẩn đoán

Mùi của NH_3 trong khu đó có thể xác định chẩn đoán rõ ràng. Các hồ bùn cũng có thể giải phóng một lượng lớn khí H_2S . Khí này có thể bắt chước tác dụng độc của NH_3 hoặc làm biến chứng ngộ độc NH_3 .

1.9. Điều trị

Điều trị chủ yếu là tìm cách loại bỏ nguồn NH_3 . Các khu chăn nuôi gia súc cần phải giữ vệ sinh sạch sẽ và thoáng khí. Có thể sử dụng các loại thuốc mỡ để nhỏ mắt. Có thể sử dụng kháng sinh để đề phòng nhiễm khuẩn kế phát. Không khí trong lành là phương pháp điều trị tốt triệu chứng khó thở. Nếu con vật có các cơn đau bụng, đẩy dụa mạnh hoặc có các triệu chứng tương tự ngộ độc urea, có thể sử dụng các biện pháp điều trị

giống điều trị ngộ độc urea. Tuy nhiên cần lưu ý rằng ngộ độc do hít thở một lượng lớn khí NH_3 không hoàn toàn giống như ngộ độc các hợp chất của NH_3 .

2. NITRATE

Nitrate được sử dụng rộng rãi trong phân bón. Việc sử dụng này cũng có thể gây ra trúng độc nitrate. Nitrate cũng được sử dụng bổ sung cho sữa để ngăn cản lên men trong sản xuất pho mát và sản xuất thuốc nổ. Các nitrate hữu cơ (nitroglycerin, polynitrate) được sử dụng làm chất dẫn mạch hạ huyết áp. Gia súc có thể ăn phải bất kỳ chất nào trong số các loại kể trên.

2.1. Nguồn

Nitrate có trong đất, nước mạch, cây thức ăn gia súc, cỏ, thức ăn ủ tươi, trong các tổ chức và chất tiết của gia súc. Sự phân bố rộng rãi này là do nitrate tham gia trong chu trình của nitrogen. Nitrogen trong khí quyển-nitrate được vi khuẩn cố định trong đất - đưa vào trong protein của thực vật, các chất thải và giáng hoá trong quá trình trao đổi chất của gia súc và thực vật chuyển thành nitrate, urea hoặc ammonia - vi sinh vật chuyển nitrate, nitrite hoặc ammonia giải phóng nitrogen vào trong khí quyển. Ngộ độc nitrate thường xảy ra khi gia súc ăn các thực vật, thức ăn hoặc sử dụng nước có chứa một lượng nitrate quá mức hoặc khi chúng ăn phải các phần thừa của phân hóa học có chứa nitrate đánh đổ ra. Gia súc cũng có thể ăn phải nitrite khi trong thức ăn hoặc nước có chứa nhiều nitrate đã bị vi sinh vật phân huỷ. Hiện tượng này cũng xảy ra ở những đồng cỏ khô ẩm ướt, trong các ao, trong thức ăn ủ tươi, trong nước uống của lợn, trong máng nước cho gia súc, trong nước sữa đã khử bơ. Nitrite cũng có thể được sử dụng tiêm tĩnh mạch cùng với natri thiosulfate trong điều trị ngộ độc cyanide. Câu hỏi đặt ra là thực vật và nước uống chứa một lượng nitrate gây độc như thế nào. Khi một lượng nitrate quá nhiều trong đất, được thực vật tích lũy và cũng được rửa trôi vào trong ao hoặc giếng nước. Nồng độ nitrate của cây tăng lên nhờ mưa làm thuận lợi cho sự thu nhận nitrate, pH của đất thấp, hàm lượng molybdenum, lưu huỳnh hoặc phospho trong đất thấp, nhiệt độ của đất thấp (13°C), hạn hán, không đủ ánh sáng để duy trì hoạt tính thích hợp của enzyme nitrate reductase và sử dụng 2,4 D hoặc các chất diệt cỏ khác loại acid phenoxycetic. Sự tích lũy nitrate trong ao và giếng nước là do nước từ trong đất giàu nitrate hoặc do nhiễm trực tiếp nitrate hoặc nitrite. Nguồn khác làm tăng hàm lượng nitrate và nitrite trong đất và nước là phân bón, chất hữu cơ thối rữa, chất thải của gia súc, chất thải công nghiệp và các nguồn tự nhiên trong đất như đá vôi, canxi.

2.2. Tính chất

Nitrate là chất dễ tan trong nước và vì vậy rất dễ đưa vào trong các mẫu thức ăn, chuồng lợn, thức ăn ủ tươi, các phần thừa của phân hóa học trong đất và từ đó vào trong cây, giếng nước và ao. Nitrate và nitrite là nguồn khí nitrogen oxide gây độc trong thức ăn ủ tươi. Phân hóa học có chứa nitrate có vị mặn gia súc cũng có thể ăn phải. Tính chất

quan trọng nhất của nitrate là dễ dàng được vi sinh vật chuyển thành nitrite và chính nitrite là nguyên nhân thực sự gây trúng độc nitrate.

2.3. Độc tính

Ở bò (loại thường bị ngộ độc) liều gây chết tối thiểu khi sử dụng cho uống là 500mg/kg hoặc 2% trong khẩu phần thức ăn, liều gây chết tối thiểu của natri nitrate sử dụng cho uống là 650 – 750mg/kg và của natri nitrite là 150 - 170 mg/kg. Liều gây chết của kali nitrate là 1000mg/kg. Ở cừu liều tổng số gây độc khi cho uống của nitrate là 454g trong điều kiện này nhưng có thể không gây độc trong điều kiện khác. Liều gây chết cho uống là 1000mg/kg, liều gây chết của nitrite là 40-50 mg/kg tiêm vào dạ cỏ nhưng cũng liều như vậy cho ăn không thấy có tác dụng có hại. Rõ ràng là hệ vi sinh vật trong dạ cỏ có khả năng giảm hoá nhanh nitrite đủ để ngăn cản ngộ độc trong một số trường hợp.

Ở ngựa thí nghiệm liều cho uống 1000mg/kg kali nitrate làm ngựa ốm nhưng không gây chết. Tuy nhiên trong thực tế người ta đã quan sát thấy ngựa chết do trúng độc nitrate. Ở lợn MLD của natri nitrite là 70 -75mg/kg, liều gây độc là 88mg/kg. Lợn khó bị trúng độc nitrate do nó chuyển nhanh trong đường tiêu hoá qua ruột non, nhanh chóng chuyển thành ammonia và do hemoglobin của lợn bị oxy hoá chậm của ion nitrite. Tuy nhiên lợn cũng có thể ngộ độc nitrite nếu trong thức ăn hoặc nước uống có chứa một lượng nitrite quá mức. Thí nghiệm ở trường đại học Purdue Luân đôn năm 1967 cho thấy rằng có thể gây bệnh cho lợn với liều 12,2- 19,8mg/kg kali nitrite dùng cho uống và gây chết lợn ở liều 21,3mg/kg hoặc cao hơn. Triệu chứng lâm sàng thể hiện khi 20% hemoglobin chuyển thành methemoglobin, chết xảy ra 90-150 phút sau khi cho thuốc, khi đó 76 - 82% hemoglobin chuyển thành methemoglobin. Rider và Oehme, 1974 cho biết 1-2% nitrate trong khẩu phần ở chó và mèo không gây ra tác dụng gì. Ở mèo sử dụng 30mg/kg nitrite cho uống gây ra 64% methemoglobin trong máu sau 1 giờ (Schumann và Borzelleca 1978). Ngộ độc mãn tính do nitrate xảy ra trong một số trại trong một số điều kiện nhất định nhưng người ta chưa xác định được ngộ độc nitrate trong thí nghiệm. Ridder và Oehme đã báo cáo triệu chứng thiếu vitamin A ở gia súc khi sử dụng liều quá cao nitrate trong nước nhưng cũng không đề cập gì về ngộ độc mãn tính nitrate. Nitrate có gây độc mãn tính, không vẫn là vấn đề còn tranh luận. Horn và cộng sự (1975) cho thấy rằng cây thức ăn có chứa một lượng ít nitrate 0,21% có thể làm giảm sinh trưởng và thiếu hụt vitamin A ở loài nhai lại. Ở Georgia cỏ khô chỉ chứa 1200 -1500 ppm nitrate hoặc cao hơn đã gây ra sảy thai và các triệu chứng khác của ngộ độc nitrate mãn tính, vì vậy cây thức ăn hoặc cỏ khô có chứa 1000 ppm không sử dụng trong thức ăn ở trâu bò. Liều không độc tối đa của nitrate trong thức ăn cần được xác định.

Tác dụng độc của nitrate tăng lên do một số yếu tố: Đưa vào một lượng lớn nitrate trong một khoảng thời gian ngắn, cho ăn thức ăn nghèo dinh dưỡng, chức năng của dạ cỏ hoạt động kém, gia súc đói ăn một lượng thức ăn nhanh quá, chất lượng thức ăn carbohydrate trong khẩu phần kém dẫn đến sự phân huỷ tác dụng độc của nitrite do vi

sinh vật dạ cỏ kém, thay đổi pH ở dạ cỏ, thiếu molybdenum, đồng, hoặc sắt trong dạ cỏ, sự chuyển nitrate thành nitrite chiếm ưu thế trong thức ăn và nước uống (nitrite độc gấp 10 lần nitrate), trạng thái thiếu máu, methemoglobin cao trong máu và bất kỳ chất hoá học hoặc bệnh nào cũng có thể làm giảm lượng hemoglobin hoặc số lượng hồng cầu. Gia súc còn non mẫn cảm với ngộ độc nitrate hơn gia súc trưởng thành. Những gia súc ngộ độc nitrate cấp tính có thể bị chết trong trường hợp chẩn đoán nhầm là trúng độc cyanide và vì vậy sử dụng natri nitrite tiêm tĩnh mạch để điều trị.

2.4. Độc động học

Nitrite được tạo thành từ nitrate trong đường tiêu hoá nhanh chóng được hấp thu vào tuần hoàn máu. Một số nitrate cũng được hấp thu và có thể được khử thành nitrite trong một số tổ chức. Một khi ở trong tuần hoàn máu ion nitrite tiếp xúc trực tiếp với thành động mạch và hồng cầu. Ion này tác động trực tiếp đến cơ trơn mạch quản và dễ dàng đi vào trong hồng cầu để trao đổi với ion clo. Nitrite cũng có thể qua được hàng rào nhau thai để đi vào hồng cầu bào thai. Hemoglobin của bào thai đặc biệt mẫn cảm với nitrite. Ở chó, cừu thời gian bán thải của nitrate trong máu là 44,7 và 4,2 giờ tương ứng, ở nitrite là 0,5 và 0,57 giờ tương ứng. Chỉ một lượng nhỏ nitrate gắn với protein huyết tương.

2.5. Cơ chế tác dụng

Ngộ độc cấp tính là do hai tác dụng của ion nitrite: Tác dụng thứ nhất là trực tiếp làm dẫn cơ trơn, đặc biệt là cơ trơn mạch quản, cơ chế tác dụng trực tiếp làm dẫn cơ trơn vẫn chưa hiểu rõ. Needleman và Joshnon (1973) đưa ra bằng chứng là receptor cho nitrate hữu cơ (được xem là có tác dụng giống nitrate và nitrite vô cơ trong gây dẫn mạch) có thể liên quan đến nhóm Sulfhydryl. Trong bất kỳ tác động nào những biến đổi sinh lý do tác dụng dẫn mạch của nitrite mang lại bao gồm giảm huyết áp động mạch toàn thân, động mạch phổi và tĩnh mạch trung tâm, giảm cung lượng của tim. Những tác động này có thể góp phần gây thiếu oxy do tác dụng thứ hai của ion nitrite gây ra.

Tác dụng thứ hai của nitrite là tương tác với hemoglobin, một phân tử nitrite tương tác với hai phân tử hemoglobin. Sự tương tác là oxy hoá hemoglobin có chứa sắt hai (Fe^{+2}) thành hemoglobin chứa sắt ba (Fe^{+3}) gọi là methemoglobin. Đồng thời nitrite được khử thành oxyt nito (NO), vai trò của nó trong trúng độc nitrite vẫn chưa hiểu rõ. Theo thời gian nhất định methemoglobin lại được chuyển lại thành hemoglobin chứa sắt hai nhờ có hai hệ thống enzyme có tác dụng khử trong máu: diaphorase I phụ thuộc NAD và diaphorase II phụ thuộc NADP. Tuy nhiên không phải lúc nào sự chuyển đổi trở lại này cũng xảy ra. Methemoglobin không mang oxy. Nếu 20 -40% hemoglobin tồn tại ở dạng methemoglobin (phụ thuộc vào loài và mức độ hoạt động của gia súc), tiền triệu chứng lâm sàng thiếu oxy. Các triệu chứng này trở nên nặng hơn khi có nhiều methemoglobin được hình thành. Tử vong xảy ra do thiếu oxy trong máu khi 80 - 90% hemoglobin tồn tại ở dạng methemoglobin (tử vong cũng có thể xảy ra những gia súc hoạt động chỉ ở mức 50 - 60% methemoglobin).

Ngộ độc mãn tính vẫn chưa được hiểu rõ. Ở những gia súc nuôi dưỡng tốt có thể không bị ngộ độc, sảy thai và thai bị tiêu hút đi được xem là do ngộ độc nitrate không gắn liền với tăng methemoglobin trong máu hoặc hàm lượng nitrite hoặc nitrate cao ở con cái. Lượng nitrate gây bệnh ở thể cấp tính là thiếu vitamin A và E, rối loạn chức năng tuyến giáp trạng, giảm tỷ lệ thụ thai và giảm tăng trọng. Vai trò của oxyt nito hemoglobin cũng không loại trừ trong trường hợp ngộ độc mãn tính nitrate.

2.6. Triệu chứng lâm sàng

Khởi đầu của các triệu chứng sau 0,5- 4 giờ hoặc dài hơn, khởi đầu con vật đi tiểu nhiều lần hơn, nôn, ỉa chảy, đau bụng nếu đủ nồng độ nitrate sau đó có các triệu chứng về suy hô hấp như khó thở, tím tái, mạch đập nhanh và yếu, run, suy sụp, hôn mê và có thể có các cơn co giật rung, tử vong xảy ra trong vòng 1 ngày hoặc đôi khi trong vòng một số giờ. Ngộ độc mãn tính ở trâu bò có thể bắt đầu giảm ăn trong một số ngày, giảm tăng trọng hoặc sút cân, giảm sản xuất sữa, yếu rệu rệt, sảy thai, thai gổ, thai sinh ra yếu, bê sinh ra còi cọc, tử vong xảy ra nếu tiếp tục cho ăn thức ăn không hợp lý nhưng gia súc có thể thêm ăn trở lại và hồi phục một cách từ từ nếu được cung cấp thức ăn tươi. Ở lợn trúng độc mãn tính nitrate có thể bao gồm rối loạn chức năng tuyến giáp trạng, thiếu vitamin A, tăng trọng kém, viêm khớp, sảy thai, viêm hạch lâm ba, tăng hồng cầu thứ phát.

2.7. Biến đổi bệnh lý

Methemoglobin có màu nâu sô cô la vì vậy máu có thể có màu từ nâu đỏ đến nâu và các tổ chức có thể nhuộm màu nâu. Máu có màu nâu không thể hiện rõ trong mọi trường hợp ngộ độc nitrate, tuy nhiên các cơ quan có thể biểu hiện sung huyết do tác dụng gây dẫn mạch của nitrite, bề mặt các cơ quan có thể lấm tấm xuất huyết. Niêm mạc có màu nâu. Thường không có tổn thương rõ trong ngộ độc cấp tính và mãn tính nitrate.

2.8. Chẩn đoán

Triệu chứng nổi bật của ức chế hô hấp không có biểu hiện tổn thương phổi luôn cho thấy rằng có sự thiếu hụt trong khả năng mang oxy của máu hoặc các tế bào tổ chức thiếu khả năng sử dụng oxy. Thường ngạt thở do các trường hợp các chất khí chiếm chỗ của oxy có thể loại trừ được. Các chất ức chế sử dụng oxy của tế bào tổ chức (cyanide, hydrogen sulfide) làm cho tĩnh mạch có màu đỏ tươi (cyanide) hoặc đỏ sẫm (hydrogen sulfide không có màu nâu sô cô la).

Rất nhiều chất có thể gây ra tình trạng thiếu khả năng mang oxy của máu. Oxyt carbon gây ra tác dụng này bằng cách biến hemoglobin thành carboxyhemoglobin có màu đỏ tươi không phải màu nâu. Các chất gây dung huyết gây ra tác dụng này bằng cách làm vỡ hồng cầu. Sự dung huyết có thể phát hiện bằng cách kiểm tra huyết tương còn tươi không phải ở huyết thanh cũ, có thể có màu đỏ do các nhân tố khác. Các chất

gây xuất huyết cũng có thể làm rối loạn sự phân phối oxy ở tổ chức các chất này gây xuất huyết nhiều và làm tăng tính thấm của mao mạch. Các chất gây hạ huyết áp cũng có thể bất chức tác dụng độc của nitrate nhưng bệnh sử và máu không có màu nâu có thể giúp loại trừ các loại chất này. Các chất như vậy làm cho máu tụ lại trong phủ tạng vì vậy máu không đủ để có thể sử dụng vận chuyển oxy. Một số trong các chất này là loại phosphide kẽm, sốc do các nguyên nhân khác cũng cần được loại trừ. Các chất gây độc đối với tim có thể ngăn cản sự vận chuyển oxy do làm tim đập yếu hoặc không bình thường, tổ chức không được cung cấp máu có oxy. Trong các trường hợp này máu không có màu nâu và nhịp đập không bình thường của tim không phát hiện thấy trong ngộ độc nitrate. Các chất có tác dụng này thường là các loại thuốc như digitoxin, magnesium, sulfate, calcium gluconate, hoặc các chất độc trong thực vật như cây trúc đào hoặc cũng có thể là mủ cóc (bufotoxin) hoặc một số chất hoá học như fluroacetate ở loài ăn cỏ, hoặc kali. Các chất gây methemoglobin nói chung có nhiều hơn nitrate nhưng ít khi gây ra methemoglobin huyết trong thú y, các chất làm cho máu có màu nâu và tất cả các triệu chứng khác của trúng độc nitrate. Một số chất này cũng gây dung huyết. Các chất này bao gồm chlorate, thuốc nhuộm aniline, nitrobenzene, acetanilid, acetaminophen, acetophenetidin, bromate, indate, hydroquinone, nitrate hữu cơ, β naphthylamine, p-aminophenol, pyrogallol, toluidine, bismuth, sulfamid, trinitrotoluene, phenylhydrazine, acid ascorbic, ion feri cyanide, ion Cu^{++} , benzocain, alloxan và các chất oxy hoá khác. Chẩn đoán ngộ độc nitrate và gần như bất kỳ chất nào gây methemoglobin huyết có thể dễ dàng hơn nếu quan sát thấy đáp ứng dương tính đối với điều trị đặc hiệu.

*** Xét nghiệm**

Nước giếng có chứa 10ppm được xem là nguy hiểm đối với người. Nước uống có chứa 500ppm (theo Ridder và oehme 1974) và 1500ppm (theo Buck và cộng sự 1976) gây trúng độc nitrate cấp tính ở loài nhai lại.

Ở trong thực vật, 0,5% nitrate là nồng độ an toàn tối đa đối với ngộ độc cấp tính nitrate, nồng độ 1% có thể gây độc. Theo Kingsbury (1964) nồng độ nitrate dưới mức gây chết ở gia súc ăn phải thực vật có chứa 0,5 - 1,5% kali nitrate (tính theo trọng lượng khô) và nồng độ này trên 5% có thể gây tử vong. Nồng độ nitrate trên 1% (trọng lượng khô) ở trong cây thức ăn được xem là gây độc cấp tính. Buck và cộng sự đã quan sát thấy rằng cỏ tươi trên đồng cỏ có chứa nồng độ cao nitrate cũng có thể chứa đủ một lượng nitrite gây ra ngộ độc nitrite mãn tính trong một số trường hợp. Có thể enzyme nitratereductase có vai trò trong sự có mặt của nitrite trong trường hợp này. Trong bất kỳ trường hợp nào thực vật cần được kiểm tra nitrate hoặc nitrite bất kỳ lúc nào nghi là ngộ độc nitrate. Nitrate trong các nguồn thức ăn khác nhau (nước, cây thức ăn, thức ăn) có thể góp phần vào tác dụng gây độc. Sử dụng 2,4 D ở thực vật có thể làm tích lũy nitrate đến 4,5% dưới dạng kali nitrate tính theo trọng lượng khô. Ở cỏ khô ngộ độc cấp tính có thể không xảy ra, nếu nồng độ của kali nitrate là 1,5% nhưng nếu cỏ khô chứa

2% có thể làm chết cừu sau 6 – 10 tuần. Thức ăn ngộ độc nitrate cấp tính ở gia súc nhai lại khi nồng độ nitrate là 0,5%. Cần lưu ý khi cho trâu bò ăn một lượng lớn cỏ khô hoặc cây thức ăn có chứa trên 1000 ppm nitrate vì có khả năng gây ra ngộ độc nitrate mãn tính. Nitrate và nitrite là thành phần của cơ thể phụ thuộc vào loại tổ chức và khả năng dự trữ của chúng. Nói chung huyết thanh hoặc huyết tương không chứa quá 2,5 ppm nitrate hoặc 0,75ppm nitrite ở loài nhai lại. Nồng độ nitrate có thể bình thường trong ngộ độc mãn tính. Máu tươi không đông có thể kiểm tra methemoglobin. Máu người chỉ chứa 1-3%. Máu ở gia súc chần thả có thể chứa một lượng rất biến đổi. Trúng độc nitrate thường gắn liền với nồng độ methemoglobin dao động trong khoảng 20 -40% (nồng độ dưới mức gây chết và 50- 90% (nồng độ gây chết). Thời gian bán thải sinh học của nitrite chỉ khoảng 0,5 giờ ở chó, cừu. Nồng độ methemoglobin cũng tăng hoặc giảm trong các nguyên nhân khác không phải nitrite. Như vậy các mẫu máu thu được cần phải làm đông lạnh nhanh. Đọc kết quả xét nghiệm cần kết hợp với bệnh sử, tổn thương bệnh lý và đáp ứng đối với điều trị

2.9. Điều trị

Điều trị ngộ độc cấp tính (methemoglobin huyết) bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm dung dịch xanh methylene 1% trong dung dịch nước muối đẳng trương theo tỷ lệ 8,8mg/kg ở trâu bò và cừu và 4,4mg/kg ở các loài khác. Có thể tiêm nhắc lại cẩn thận sau 15-30 phút nếu đáp ứng lâm sàng chưa rõ rệt. Trong máu xanh methylene được hệ thống phụ thuộc NADPH_2 chuyển thành chất khử xanh leucomethylene khử methemoglobin thành hemoglobin có thể mang oxy. Xanh leucomethylene có thể được oxy hoá trở lại thành xanh methylene nhưng có thể được chuyển lại thành xanh leucomethylene cho đến khi đủ NADPH_2 . Hệ thống NADPH_2 có thể bão hoà nếu có quá nhiều xanh methylene cùng với hậu quả xanh methylene nhiều quá mức có thể oxy hoá trực tiếp hemoglobin thành methemoglobin nhiều hơn. Xanh methylene có thể gây thiếu máu dung huyết ở chó và mèo.

Truyền máu và điều trị bằng oxy có thể thúc đẩy nhanh hồi phục do ngộ độc nitrate. Thí nghiệm ở chuột điều trị kết hợp xanh methylene và cung cấp oxy có tác dụng bảo vệ chống tử vong do ngộ độc nitrate tốt hơn điều trị riêng từng loại. Các biện pháp khác bao gồm các thuốc tẩy muối làm rộng đường tiêu hoá, sử dụng dầu khoáng để làm dịu đường tiêu hoá và cho uống kháng sinh có phổ tác dụng rộng trong 8- 19 lít nước lạnh để ức chế sự chuyển nitrate thành nitrite của vi khuẩn. Nếu hạ huyết áp là vấn đề nghiêm trọng có thể tiến hành điều trị sốc. Cần lưu ý rằng các chất cường α adrenergic cũng có thể làm tăng nhu cầu oxy và các chất huỷ α adrenergic gây hạ huyết áp. Các chất này không nên sử dụng trừ khi hemoglobin có đủ để mang oxy đến cho tổ chức sống và chúng có thể sử dụng một cách cẩn thận. Ngộ độc nitrate được điều trị bằng bổ sung vitamin A, D, E trong thức ăn và bổ sung các muối iốt và khoáng vi lượng, chú ý cung cấp nhiều nước trong suốt thời gian điều trị để tránh trúng độc muối. Quá nhiều muối iốt có thể gây tình trạng nhiễm độc iốt. Nguồn nitrate và nitrite có thể phát hiện và loại bỏ hoặc tránh cho tiếp xúc với gia súc.

3. UREA

3.1. Nguồn

Urea và nguồn nitrogen phi protit như biuret và amonium phosphate là nguồn thức ăn nitrogren phi protit được bổ sung trong khẩu phần ăn của loài nhai lại. Urea cũng còn được sử dụng làm phân để bón cho cây trồng.

Gia súc nhai lại thường thu nhận lượng urea thừa trong thức ăn hoặc trong hỗn hợp ri đường với urea. Đôi khi urea có nồng độ quá cao hoặc hỗn hợp thức ăn trộn không đúng tỷ lệ. Trong những trường hợp khác, urea có nồng độ thích hợp nhưng gia súc không quen ăn urea hoặc ăn quá nhiều. Đánh đổ phân đạm hoặc bảo quản phân bón không đúng có thể dẫn đến ngộ độc urea.

3.2. Tính chất

Tính chất quan trọng của urea và các nguồn nitrogen phi protit thường sử dụng là khả năng giải phóng ammonia. Urea trong trường hợp này gây tác dụng có hại do sự thủy phân của nó được xúc tác của enzyme urease. Urease có mặt trong nhiều thực vật (đặc biệt trong các sản phẩm của đỗ tương) và vì vậy có mặt ở dạ cỏ của gia súc nhai lại. pH kiềm làm tăng nhanh sự thủy phân của urea. Lượng urea thừa có thể giải phóng ion amonium với một lượng đủ để làm cho chất chứa dạ cỏ có tính kiềm nhiều hơn và bằng cách đó làm tăng giải phóng ion amonium nhiều hơn nữa.

3.3. Độc tính

Nồng độ bình thường của urea trong khẩu phần loài nhai lại thường là 3% khẩu phần thức ăn hạt hoặc 1% trong toàn bộ khẩu phần. Tuy nhiên nồng độ cao hơn cũng đã được sử dụng nếu gia súc đã quen sử dụng urea, thí dụ cừu có thể tiêu thụ đến 6% trong khẩu phần (100g urea/ngày).

Ở những gia súc không quen sử dụng urea ăn 0,3- 0,5g urea/kg có thể gây độc Clarke (1975) cho biết liều gây độc ở trâu bò không quen sử dụng urea là 0,45g/kg nhưng nếu tăng liều dần dần ở các súc vật đó có thể gia súc vẫn chịu được liều cao hơn.

Ở trong thức ăn của loài nhai lại, urea thường được đưa vào với nồng độ thấp và tăng dần lên sau một số ngày hoặc một số tuần để cho gia súc có thời gian làm quen, có nghĩa là để cho hệ vi sinh vật trong dạ cỏ có thời gian điều chỉnh lượng nitrogen cung cấp và cơ chế giải độc của gan có thời gian để điều chỉnh đối với lượng ammonium tăng lên trong máu. Cừu không quen sử dụng urea có thể ngộ độc ở liều thấp urea cho uống (liều tổng số 8 g) hoặc 0,5mg/kg (liều tổng số 10-15 g)/ngày.

Trâu bò đã quen sử dụng urea có thể ăn 1g urea/kg/ngày nhưng liều này được xem là tối đa. Nếu cao hơn có thể dẫn đến tử vong. Trên thực tế liều gây chết ở gia súc nhai lại là 1-1,5g/kg.

Gia súc dạ dày đơn mẫn cảm với tác dụng độc của các muối ammonium nhưng chúng không mẫn cảm với tác dụng độc của urea khi cho uống vì không có quá trình thủy phân do pH kiềm hoặc do không có urease trong dạ dày đơn.

Ở ngựa kết tràng có thể chứa một ít urease và có môi trường kiềm tốt, urea có thể gây tử vong ở liều 4g/kg. Các muối amonium gây chết ở loài này ở liều 1,5g/kg. Độc tính cũng giống như ở loài nhai lại, liều lượng gây chết của urea và các muối ammonium là 1-2g/kg.

Các muối ammonium vô cơ gây độc tương tự nhưng khác nhau về mức độ đáp ứng đối với chất độc.

Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến độc tính của urea. Những gia súc thích nghi với việc sử dụng urea có thể dung nạp với liều 1g/kg/ngày nhưng nếu gia súc bỏ ăn một số ngày sau đó ăn lại và thu nhận một lượng urea như lúc đầu, có thể bị ngộ độc vì sự thích nghi với urea có thể mất đi rất nhanh.

Những gia súc nhai lại còn non có thể xem như gia súc có dạ dày đơn, có thể dung nạp liều cao urea. Khi hệ vi sinh vật trong dạ cỏ phát triển và thức ăn thay đổi, sự mẫn cảm với tác dụng độc của urea tăng lên. Chúng mẫn cảm với tác dụng độc của urea hơn cả gia súc nhai lại trưởng thành.

Các yếu tố khác làm tăng độc tính của urea là ăn nhanh urea hoặc gia súc ở tình trạng đói, thức ăn nghèo năng lượng và protein nhưng có hàm lượng chất xơ cao, ăn thức ăn chứa urea có khẩu vị ngon như hỗn hợp rỉ mật đường với urea, pH cao trong dạ cỏ, nhiệt độ cơ thể cao, thiếu nước và thức ăn giàu urea.

3.4. Độc động học

Ở dạ cỏ bình thường của động vật nhai lại, ammonium được giải phóng từ các nguồn nitrogen phi protit ở dạng ion ammonium. Ion này có khả năng hòa tan và sự tích điện của nó làm cho nó không hấp thu được qua màng tế bào trong niêm mạc dạ cỏ. Nếu pH tăng lên đến khoảng 11 khi ăn quá nhiều urea và giải phóng quá nhiều ammonia, ammonia cũng có thể ở dạng NH_3 hòa tan. Do không phải dạng ion nó dễ dàng hấp thu qua vách dạ cỏ và đi vào tuần hoàn máu.

Ở máu hệ thống đệm cố gắng duy trì pH máu khoảng 7,4. Ở giá trị pH này rất nhiều ammonium ở dạng ion và vì vậy không thể thấm qua được màng tế bào. Như vậy đến một thời điểm nhất định trạng thái kiềm do urea gây ra được bù lại.

Ammonia, sản phẩm thừa bình thường của chuyển hóa trong tổ chức được gan loại khỏi máu. Ở trong tế bào gan NH_3 bình thường được chuyển thành urea nhờ chu trình urea hoặc đưa vào trong thành phần của acid glutamic để tổng hợp glutamine. Cả hai quá trình khử độc này là nhờ xúc tác của enzyme và phụ thuộc vào cơ chất do chu trình acid citric cung cấp.

Ion ammonium trong tuần hoàn máu cân bằng với NH_3 . NH_3 có thể qua được hàng rào máu não ở tỷ lệ phụ thuộc vào tốc độ phân ly của NH_3 từ NH_4^+ ở màng tế bào. Urea

có thể tích lũy ở bào thai nhiều hơn con mẹ do các tổ chức của chúng có nồng độ cao hơn ở tổ chức của con mẹ khi con mẹ bị ngộ độc urea. Ngộ độc urea, con mẹ có thể chết nhưng bào thai vẫn có thể sống.

3.5. Cơ chế tác dụng

Tác dụng độc của urea và các nguồn nitrogen phi protit khác là do ammonia được hấp thu ở dạ dày. Nếu ammonium được hấp thu chậm ở một tốc độ nhất định, gia súc có thể giải độc được nhưng nếu ammonium được hấp thu quá nhanh, con vật có thể chết đột ngột không biểu hiện các triệu chứng điển hình của ngộ độc urea.

Ở nồng độ cao tới hạn trong máu, gia súc không thể giải độc được ammonia nhanh để vượt được tốc độ hấp thu ở dạ dày. Nói một cách khác urea ở gan và cơ chế tổng hợp glutamine bị bão hòa, ammonia tích tụ lại trong máu và càng nhiều NH_3 tích lũy lại trong tế bào tổ chức.

Cơ chế tác dụng chủ yếu của ngộ độc ammonia là ức chế chu trình acid citric, tăng sự phân giải hiêm khí glycogen, glucose huyết và lactate huyết, thể hiện trạng thái nhiễm độc toan. Người ta cho rằng sự bão hòa ammonia của hệ thống tổng hợp glutamine làm chậm chu trình citrate, giảm các sản phẩm trung gian của nó, giảm sản sinh năng lượng và hô hấp tế bào dẫn đến co giật. Giảm các sản phẩm trung gian của chu trình citrate được cho là do tái tạo các nhóm amin của acid pyruvic, acid ketoglutaric và acid oxaloacetic. Do chu trình citrate không hoạt động được. Hoạt động của tế bào bắt đầu rối loạn. Có thể là hoạt động của hệ thống thần kinh rối loạn đầu tiên do nó đòi hỏi nhiều năng lượng. Các triệu chứng về rối loạn hành vi và triệu chứng thần kinh xuất hiện đầu tiên.

Hệ thống tổng hợp urea phụ thuộc vào chu trình citrate cũng bắt đầu không hoạt động được. Tuy nhiên tổng hợp urea vẫn tiếp tục đến một mức độ nào đấy và nồng độ urea trong máu tăng lên. Giảm năng lượng và suy hô hấp tế bào gây ra hủy hoại các siêu cấu trúc và các biến đổi thoái hóa, kali và phospho trong máu tăng, tăng glutamic oxaloacetic transferase (GOT) và glutamic pyruvic transferase (GPT) trong huyết thanh, giảm lượng nước tiểu. Ở ngộ độc urea và các hợp chất ammonia, nguyên nhân gây chết thường không nhất quán. Một số gia súc có thể chết do tăng kali huyết, một số chết do ngừng tim, một số khác có thể chết bởi rung tâm thất do tác động trực tiếp của ammonia. Chết cũng có thể do liệt hô hấp, gia súc vẫn cố gắng hô hấp nhưng các cơ hô hấp không đáp ứng. Nhịp đập của tim không bị ảnh hưởng. Các cơn co giật cũng có thể gây ra tử vong. Ở ngộ độc urea co giật biểu hiện giống strychnine. Thiếu oxy nghiêm trọng có thể xảy ra trong quá trình co giật kéo dài vì các cơ hô hấp không có khả năng dẫn ra. Gia súc cũng có thể chết do ngạt thở, đặc biệt là nếu gia súc bị phù phổi.

Nếu gia súc bị phù phổi là do tác động của thần kinh adrenergic làm tăng tính thấm của các mao quản.

Thí nghiệm cũng cho thấy rằng ammonia làm giảm sự ức chế sau synap các neuron thần kinh vận động của vỏ não, tủy sống. Tác động này nhất quán với các cơn co giật biểu hiện ở ngộ độc urea.

3.6. Triệu chứng lâm sàng

Cũng giống như ở các ngộ độc khác, gia súc biểu hiện rất khác nhau về số lượng và cường độ triệu chứng lâm sàng ở ngộ độc urea. Đôi khi gia súc chết. Các trường hợp khác khởi đầu triệu chứng hơi muộn, nhưng gia súc thường chết rất nhanh sau khi biểu hiện các triệu chứng chủ yếu, khó thở, đau bụng nặng và cuối cùng có các cơn co giật. Cũng có những trường hợp khởi đầu của triệu chứng sau một số giờ và có thể quan sát thấy nhiều triệu chứng biểu hiện về rối loạn hành vi như bồn chồn, bứt rứt khó chịu, uể oải, sau đó có thể có các triệu chứng kích thích thậm chí hung dữ trong một khoảng thời gian ngắn. Các triệu chứng như dáng điệu không bình thường, nhảy qua các đồ vật không nhìn thấy, hành vi điên cuồng chỉ quan sát thấy ở ngộ độc thuốc trừ sâu chứa clo, không quan sát thấy ở gia súc bị ngộ độc urea. Tuy nhiên giai đoạn gần cuối có thể quan sát thấy cơn vật dấy dựa mạnh, kêu rống lên.

Có các biểu hiện về thần kinh như đầu tiên ở trạng thái rất bồn chồn, run rẩy, co giật và co thắt các cơ mi mắt, môi, cổ, sau đó lan đến thân, tứ chi và đuôi. Ở giai đoạn cuối có các cơn co giật ngắt quãng. Co giật ngã người về sau và tăng lên khi có các kích thích bên ngoài. Giữa các cơn co giật gia súc ở trạng thái cứng đờ.

Có các triệu chứng chảy nước bọt, chậm nhịp tim, tăng huyết áp và cơn đau bụng nặng.

Các triệu chứng về tiêu hóa có thể là các đặc điểm nổi bật của ngộ độc urea. Các triệu chứng biểu hiện là liệt dạ cỏ, nghiền răng, rên rỉ, đá chân vào bụng, có cơn đau bụng. Ỉa chảy không phải là triệu chứng điển hình của ngộ độc urea như ở ngộ độc chì, arsen hay thuốc trừ sâu. Giai đoạn cuối gia súc có thể nôn và hít chất chứa dạ cỏ trong thời gian co giật. Gia súc bị rối loạn vận động, đầu tiên vận động mất sự phối hợp, về sau đi lảo đảo, vấp ngã nhưng tăng vận động một cách miễn cưỡng là điển hình ở ngộ độc chì, không quan sát thấy ở ngộ độc urea.

Cuối cùng có thể có các triệu chứng như tăng nhiệt độ ở tai và da, sờ có cảm giác nóng (sốt) do co giật, hô hấp tăng, thở nặng nhọc do nhiễm độc toan, phù phổi, rối loạn nhịp tim (thay đổi chất điện giải và pH, giải phóng adrenaline, tác dụng trực tiếp của ammonia), sùi bọt mép, có tiếng rên phé quản cuối cùng cơ thể xanh tím.

Khởi đầu của ngộ độc urea có thể dao động từ 10 phút đến 4 giờ và tử vong có thể xảy ra sau một số giờ hoặc một số ngày. Không phải tất cả gia súc bị ngộ độc urea đều biểu hiện tất cả các triệu chứng đã đề cập ở trên mà có thể quan sát thấy kết hợp một số triệu chứng. Các triệu chứng về tiêu hóa cuối cùng nổi bật là co giật.

3.7. Biến đổi bệnh lý

Mức độ nặng nhẹ và biến đổi bệnh lý rất khác nhau. Sự biến đổi đại thể, vi thể nhiều và nặng ở những con vật bị ngộ độc kéo dài. Tăng ammonia, chết nhanh có thể gây ra ít biến đổi bệnh lý hoặc biến đổi bệnh lý nhẹ hơn ở những con vật ngộ độc có các triệu chứng lâm sàng kéo dài một số ngày trước khi chết. Các biến đổi bệnh lý nặng và lan rộng ở những gia súc bị ngộ độc có nồng độ ammonia trong máu cao nhất.

Ở ngộ độc urea có thể không có các biến đổi bệnh lý đặc trưng. Một số gia súc có thể chỉ biểu hiện phù phổi nhẹ, cùng với sung huyết và xuất huyết lấm tấm ở phổi. Chất chứa dạ cỏ có thể có mùi hắc của ammonia. Một số trường hợp khác biểu hiện phù phổi nặng hơn, tích nước trong xoang ngực và trong ngoại tâm mạc, xuất huyết ở tim, phổi, ruột, thoái hóa mỡ ở gan, thận và có mùi rất hắc của ammonia ở dạ cỏ. Não có thể biểu hiện thoái hóa các neuron, sung huyết và xuất huyết trong màng mềm của não.

3.8. Chẩn đoán

Nghi là ngộ độc urea ở trâu bò và dê cừu khi có cơn đau bụng nặng không ỉa chảy, chảy nước bọt, thở nhanh và khó, cuối cùng co giật giống như co giật do strychnine gây ra và các biến đổi bệnh lý cho thấy mạch quản bị tổn thương. Có mùi ammonia ở dạ cỏ có thể hỗ trợ cho chẩn đoán.

Ngộ độc có thể nhầm với các chất khác gây ra cơn đau bụng, thí dụ arsen nhưng arsen thường gây ỉa chảy, không có các triệu chứng về rối loạn hành vi, các triệu chứng thần kinh hoặc vận động. Chì, metaldehyde, các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ có nhiều triệu chứng giống triệu chứng ngộ độc urea nhưng có nhiều triệu chứng và biến đổi bệnh lý khác với ngộ độc urea. Các loại thuốc trừ sâu phospho hữu cơ gây ra nhiều triệu chứng kích thích thần kinh phó giao cảm và ít hoặc không có biến đổi bệnh lý. Hơn nữa atropine sulfate có thể giảm nhẹ triệu chứng của ngộ độc các chất này. Có thể mổ xác gia súc bị ngộ độc sau khi chết và sử dụng chẩn đoán trong phòng thí nghiệm để phân biệt bệnh não, nhiễm khuẩn huyết các độc tố của vi khuẩn đường ruột, ngộ độc nitrate và nitrite.

*** Xét nghiệm**

Phân tích dịch lỏng của chất chứa dạ cỏ và các mẫu máu đã chống đông. Mẫu xét nghiệm cần mới vì nồng độ ammonia có thể tăng lên trong các mẫu xét nghiệm trong quá trình phân hủy. Dịch lỏng của dạ cỏ cần để đông lạnh. Thức ăn hoặc rỉ mật đường nghi nhiễm độc cũng cần để đông lạnh.

Ngộ độc nitrogen phi protit thể hiện khi chất lỏng của chất chứa dạ cỏ có chứa 800ppm ammonia hoặc cao hơn và máu chứa 20ppm hoặc cao hơn.

Nồng độ ammonia trong dạ cỏ không tương quan chặt chẽ với các triệu chứng ngộ độc bởi vì sự hấp thu ammonia từ dạ cỏ phụ thuộc vào pH của dạ cỏ. Cần kiểm tra pH dạ cỏ. Các triệu chứng khởi đầu của ngộ độc có thể quan sát thấy khi nồng độ ammonia

trong máu khoảng 8,4-13 ppm. Rối loạn vận động có thể xảy ra ở nồng độ 20 ppm và tử vong ở nồng độ 50 ppm. Nồng độ trong máu ở các loài gia súc khác nhau có sự khác nhau một cách đáng kể. Vì vậy chẩn đoán cuối cùng phải dựa vào bệnh sử, các triệu chứng và biến đổi bệnh lý quan sát được.

3.9. Điều trị

Có thể truyền acid acetic vào dạ cỏ (0,5-2 lít ở dê cừu và 2- 8 lít ở trâu bò). Các mẫu lấy từ dịch lỏng ở dạ tổ ong để phân tích cần lấy trước khi điều trị bằng acid acetic. Đồng thời có thể cho nước lạnh (0-4°C) 40l ở trâu bò. Tỷ lệ này có thể sử dụng ít hơn ở dê, cừu. Acid acetic làm giảm pH ở dạ cỏ và ngăn cản sự hấp thu tiếp tục NH_3 . Điều trị có thể nhắc lại nếu con vật vẫn biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Acid acetic cũng làm bất hoạt NH_3 trong dạ cỏ và nhanh chóng tạo thành ammonium acetate. Chất này có thể được hệ vi sinh vật trong dạ cỏ sử dụng nhưng không giải phóng NH_3 . Nước lạnh làm giảm nhiệt độ của dạ cỏ, hòa loãng chất chứa dạ cỏ và làm giảm tác dụng của urea. Ở các gia súc có giá trị, chất chứa dạ cỏ bị loại bỏ cần được thay thế bằng chất chứa dạ cỏ từ con vật khỏe. Chọc dò dạ cỏ nếu chỉ định cần thao tác chính xác. Phù phổi rất khó điều trị, mặc dù có thể sử dụng các chất phong tỏa α - adrenergic để làm giảm huyết áp.

Có thể dùng các biện pháp điều trị hỗ trợ: Sử dụng dung dịch magnesium và gluconate để làm giảm nhẹ co giật.

3.10. Phòng và không chế ngộ độc

Không nên cho ăn urea vượt quá nồng độ 2-3% trong khẩu phần thức ăn hạt và nên không chế ở mức $\leq 1\%$ của toàn bộ khẩu phần ăn. Nitrogen phi protit đưa vào không nên quá 1/3 tổng số nitrogen trong khẩu phần ăn của loài nhai lại. Một khi quyết định sử dụng nitrogen phi protit, gia súc cần có thời gian thích nghi với nó, cần cho ăn với tỷ lệ ổn định trong một khoảng thời gian, không nên thay đổi đột ngột. Nếu gia súc thích nghi sử dụng urea có thể dung nạp được liều 1g/kg

Chương 6

CÁC KIM LOẠI NẶNG

1. ĐỒNG

1.1. Nguồn

Gia súc có thể ăn phải đồng trong cây thức ăn, trong cỏ bị phun thuốc trên đồng cỏ, liếm các muối đồng, ăn các thức ăn có bổ sung đồng, thức ăn bị nhiễm đồng trong các vùng gần mỏ đồng hoặc trong nước chảy ra từ các ống bằng đồng, các ao được xử lý bằng sunphat đồng để diệt rong. Đồng cũng có thể được sử dụng cho uống làm thuốc tẩy giun sán ở gà với liều lượng cao. Phân gà được xem là nguồn nito phi protit dùng cho gia súc nhai lại và có thể trộn với thức ăn ủ tươi hoặc các loại thức ăn khác. Nếu trong phân gà có chứa một hàm lượng đồng quá mức, thức ăn ủ tươi hoặc thức ăn có thể gây trúng độc đồng. Đồng cỏ có phủ rác độn chuồng gà có chứa đồng có thể gây độc ở dê cừu gặm phải chúng. Sự thiếu hụt molybdenum có thể gây các triệu chứng và tổn thương của ngộ độc đồng.

1.2. Tính chất quan trọng của ngộ độc

Sunphat đồng có tính ăn da, trúng độc cấp tính là do tính chất này. Đồng có thể tồn tại ở dạng đồng hoá trị hai và đồng hoá trị một. Các dạng này phù hợp với việc gắn các ion đồng vào tổ chức, cơ chế của trúng độc và điều trị bằng các chất tạo chelate.

1.3. Độc tính

Ở bò liều 50-100 ppm ở trong thức ăn thay thế sữa có thể gây chết. Một khẩu phần có chứa 259 ppm gây nguy hiểm. Hiện tượng hoàng đàn xảy ra ở bò cho ăn 20-125ppm trong 20 tuần. Ở lợn cho ăn 250 – 400 ppm đồng có thể gây độc và 1000 ppm có thể gây chết. Ở gà con 325 ppm đồng có thể gây triệu chứng trúng độc, mặc dù nó có mặt ở dạng oxyt đồng. Gà con có thể dung nạp 500 ppm không gây tác dụng xấu, gà đang lớn sẽ bị chậm lớn khi hàm lượng đồng trong thức ăn cao hơn 225 ppm. Tuổi và loài, đói, giảm dinh dưỡng, thiếu hụt molybdenum là các nhân tố ảnh hưởng lớn đến trúng độc.

1.4. Độc động học

Đồng được hấp thu ở ruột và đi vào máu ở dạng carrier ở hồng cầu cũng như huyết thanh. Gan loại bỏ phần lớn đồng khỏi máu nhưng các tổ chức nhu mô khác có thể giữ lại nhiều đồng hơn. Gan lợn có thể tích lũy đồng với nồng độ trong thức ăn 120-128 ppm (lợn choai) hoặc 60 ppm (ở lợn trưởng thành).

Đồng gắn chặt vào các nơi có ái lực cao hơn (với các enzyme trong lysosom, ty lạp thể (mitochondria) và nhân). Ở những nơi này có thể đồng gắn với sulfhydryl (SH), chất chelatin với protein trong tế bào, ở đó đồng được giải phóng nhờ các chất oxy hoá. Đồng có thể làm tăng tổng hợp chelatin.

Các protein khác ái kim loại có chứa nhóm SH (thí dụ metallothionein) cũng có thể gắn với đồng. Gan của các loài gia súc dự trữ đồng với mức độ khác nhau. Gan tiết đồng vào mật nhưng được tái hấp thu ở ruột. Đồng rất dễ chuyển qua nhau thai của các loài khác nhau và dự trữ trong gan bào thai.

1.5. Cơ chế tác dụng

Cơ chế sinh hoá học chính xác qua đó đồng gây ra các triệu chứng và tổn thương vẫn chưa hiểu rõ. Người ta biết rằng gan không thể dự trữ một lượng đồng vô hạn. Nó tiếp nhận một nồng độ lớn để ức chế các enzyme chuyển hoá. Ức chế của các enzyme ở gan có thể làm suy giảm chức năng gan và có thể làm gan mất khả năng tiết, vì vậy dự trữ đồng tăng lên. Do vậy tăng oxalate glutamic transaminase, lactic dehydrogenase, arginase huyết tương, bilirubin huyết tương và chức năng gan giảm một số ngày và một số tuần trước khi chết. Sự tổn thương ở gan bao gồm sự thay đổi vi cấu trúc trong lưới nội mô và ty lạp thể (mitochondria, bộ máy golgi). Sau đó gan giải phóng một lượng lớn đồng và các chất oxy hoá vào trong máu. Tuần hoàn máu bị rối loạn dẫn đến mất dịch lỏng, tăng áp suất thẩm thấu thể keo và thể tích hồng cầu đặc. Hồng cầu được huy động từ nơi dự trữ. Tiến triển tan máu, bên trong hồng cầu hemoglobin chuyển thành methemoglobin do sắt II được chuyển thành sắt III.

Oxy hoá tăng lên trong máu, do peroxide được sản xuất trong tế bào. Các peroxide của acid béo trong hồng cầu có thể được sản xuất do phagocytosis glycerol đi vào trong hồng cầu. Sự peroxide hoá dẫn đến thay đổi cấu trúc và chức năng màng tế bào và làm cho nó bị biến dạng. Kết hợp giữa sự thay đổi chức năng và cấu trúc màng tế bào và sự biến dạng của chúng làm cho các hồng cầu bị ảnh hưởng nhiều nhất và mất cảm với sự dung giải. Các nhân tố gây ngưng kết sau đó làm dung giải một khối lượng lớn hồng cầu sự nguy kịch do dung giải hồng cầu. Sự nguy kịch này thường không xảy ra ở loài không nhai lại có thể là do chúng dự trữ ít đồng hơn. Trong suốt quá trình khủng hoảng do tan máu, thận suy do tắc các ống thận với hemoglobin và hoại tử trong cầu thận làm giữ lại một khối lượng đồng quá mức trong thận. Sự nguy kịch do tan máu đi kèm với nồng độ creatinine.

Phosphokinase tăng trong huyết tương biểu thị về tổn thương cơ xương được cho là do giảm oxy ở mô bào và một số yếu tố được giải phóng trong quá trình tan máu. Tổn thương não gặp ở một số cừu chết do trúng độc đồng có thể là do tăng nồng độ urea và amonium trong máu, giải phóng một số yếu tố trong quá trình tan máu hoặc thay đổi cơ chế vận chuyển trong mô thần kinh đệm do ức chế adenosine triphosphate do sự biến đổi chuyển hoá trong mô thần kinh đệm. Nếu con vật sống sót qua thời kỳ nguy kịch do tan máu sau đó chúng có thể chết do urê huyết. Chuỗi các sự kiện trên đây là trúng độc

đồng mẫn tính, dạng thường gặp của trứng độc tăng tính thấm thấu của máu do tăng protein đi kèm với đồng. Thuật ngữ mẫn tính còn chưa thật đúng. Đưa đồng vào trong đường tiêu hoá có thể kéo dài nhưng khởi đầu của trứng độc là cấp tính vì giải phóng đồng đột ngột từ gan. Trứng độc cấp tính trong đó gia súc ăn vào một khối lượng lớn đồng trong cùng một lúc. Ở lợn trứng độc mẫn tính tồn tại dưới hai dạng trùng nhau phụ thuộc khối lượng và tốc độ ăn vào. Ở dạng thứ nhất tích lũy đồng trong gan gây ra hoại tử và các tổn thương khác, con vật có thể chết do suy gan và thận, thiếu máu, xuất huyết trong đường tiêu hoá. Dạng thứ hai tích lũy đồng ở gan nhưng có thể tiến triển thiếu máu do thiếu sắt vì đồng ức chế sự hấp thu sắt ở đường tiêu hoá, kết hợp của thiếu máu hồng cầu nhỏ và nhược sắc tương tự như thiếu máu ở lợn sơ sinh nhưng không có triệu chứng xuất huyết.

Thiếu máu do thiếu sắt nguyên nhân do trứng độc đồng gây ra ở loài nhai lại. Chưa được thông báo mặc dù đồng ảnh hưởng đến sự sử dụng lại sắt của ferritin ở cừu.

1.6. Triệu chứng lâm sàng

Ở bê 1-2 tháng tuổi được tiêm thí nghiệm phức hợp đồng hữu cơ khởi đầu triệu chứng đột ngột, xảy ra trong một số ngày. Bê ngừng bú, mất nước, lông xù, tích nước trong ngực và bụng vàng da. Trong 12-24 giờ cuối rất khát, ủ rũ. Chết một cách lặng lẽ 1-12 ngày sau khi tiêm đồng.

Lợn có thể chết đột ngột ở những con bê ngoài khỏe mạnh. Lợn cũng có thể chán ăn, ức chế hô hấp vàng da, trạng thái ủ rũ, yếu, phân có lẫn máu hoặc đại tiện có máu đen. Trong các trường hợp khác thiếu máu rõ, tăng trọng kém.

1.7. Biến đổi bệnh lý

Biến đổi ở bê 1-2 tháng bị trứng độc khi tiêm phức hợp đồng hữu cơ tiến triển phụ thuộc thời gian bê sống được bao nhiêu lâu. Nếu tử vong xảy ra sớm tổn thương bao gồm hoại tử, xuất huyết ở gan, phù, hoại tử ống thận và sung huyết trong ruột. Sau một số ngày tổn thương thận và gan giảm. Thay vì có hemoglobin niệu, chứa nhiều dịch lỏng màu đỏ trong các xoang của cơ thể, biến đổi màu trong bao tim và thận, từ màu nhợt nhạt đến màu nâu. Sau một số ngày nữa xuất huyết lan rộng, hoàng đản, hemoglobin niệu và tổn thương nhẹ ở gan và thận. Ở lợn tổn thương bao gồm hoàng đản, gan có màu vàng nhợt hoặc da cam, loét chung quanh phần thực quản nối với dạ dày hoặc ở dạ dày ruột và phù phổi. Nếu thiếu máu do thiếu sắt chiếm ưu thế có thể không có phù phổi hoặc vàng da hoặc không có máu trong đường tiêu hoá nhưng vẫn có hiện tượng tổn thương gan và loét dạ dày. Xác súc vật thiếu máu, cơ có màu nhợt nhạt, máu loãng. Tổn thương ở các dạng lâm sàng có thể giống nhau. Tổ chức bệnh lý có thể có hoại tử ở thùy giữa của gan, có các sợi fibrin ở gan, tăng sinh ống mật. Có thể có tổn thương thận, từ các hốc nhỏ tạo thành trong tế bào đến hoại tử ống thận. Tổn thương thận có thể không xảy ra ở dạng thiếu máu do thiếu sắt của bệnh. Có thể có biến đổi bất thường trong phần tuỷ của lách.

1.8. Chẩn đoán

Có thể nghi trùng độc đồng cấp tính ở loài nhai lại có khởi đầu đột ngột hemoglobin niệu vàng da, sốt, giảm hô hấp. Các tình trạng khác có thể giống trùng độc này là các bệnh làm tan máu, viêm gan và trùng độc các chất khác làm tan máu như các chlorate. Ở lợn cần phải loại trừ trùng độc các kim loại khác (thí dụ arsenic) hoặc các chất gây độc đối với gan như aflatoxin, pyrolizidine... ở dạng thiếu máu của bệnh nồng độ đồng trong máu bình thường nhưng sắt trong huyết thanh giảm, khả năng kết hợp sắt trong huyết thanh tăng lên. Nồng độ glutathion trong hồng cầu tăng, hồng cầu nhỏ và nhược sắc. Thiếu sắt do trùng độc đồng cần phải phân biệt với các nguyên nhân khác gây thiếu sắt ở lợn như mất nhiều máu (ký sinh trùng, loét dạ dày), thiếu đồng, thiếu pyridoxin, thiếu sắt nguyên phát.

* Xét nghiệm

Ở lợn nồng độ đồng bình thường tính bằng ppm, trọng lượng ướt ở máu là 1,2 – 1,9, ở huyết thanh hoặc huyết tương là 1,5- 2,9, ở gan 5,7, thận 6-12,6. Các giá trị này có thể thay đổi ở các vùng khác nhau. Ở lợn trùng độc đồng có thể không tăng nồng độ đồng trong máu, chỉ đến giai đoạn cuối mới tăng lên vào giai đoạn cuối giá trị này có thể lên đến 14 ppm. Nồng độ đồng ở gan có thể chứa 87-1777 ppm và thận có thể chứa 5,7-1512 (trọng lượng ướt) ở lợn trùng độc. Lợn có thể rất khác nhau ở các cá thể về miễn dịch đối với đồng. Lợn có thể trùng độc với nồng độ thấp ở một số cá thể nhưng có thể không trùng độc ở một số cá thể khác với nồng độ cao hơn.

Ở ngựa trưởng thành nồng độ bình thường của đồng là 31 ± 16 ppm, ở bào thai ngựa là 317 ± 153 ppm và ở ngựa con là 219 ± 196 ppm (trọng lượng khô). Bê chết sau khi tiêm dưới da 0,8 -3,6 mg đồng có 290 -1190ppm ở trong gan và 15-97 ppm ở trong thận và 1 -3,2 trong huyết tương (trọng lượng khô). Đồng là thành phần bình thường trong các tổ chức và máu, vì vậy chẩn đoán dựa vào nồng độ đồng cao trong tổ chức ở những gia súc có tiền sử, triệu chứng lâm sàng và tổn thương của trùng độc đồng. Chẩn đoán không khó ở những vùng có chứa quá nhiều đồng và thiếu molybdenum.

1.9. Điều trị

Dimercaprol chất tạo chelate có chứa dithiol có thể tạo phức với đồng hoá trị một và nhanh chóng thải trừ đồng qua nước tiểu ở gia súc, chất tạo chelate ethylenediamine tetraacetate (EDTA) có ái lực mạnh với đồng hoá trị hai và có thể có khả năng loại bỏ đồng hoá trị hai ra khỏi cơ thể gia súc nếu chất tạo chelate này có thể làm vỡ mối liên kết mạnh giữa đồng và các vị trí gắn ở trong tế bào gan và tế bào các tổ chức khác, D penicillamine có thể sử dụng để làm giảm nồng độ đồng ở tổ chức trong suy gan ở người. Ở chuột sự thải đồng tăng lên khi sử dụng D- penicillamine, 2,3 acid dimercaptopropane-1-sulfonate và triethylenetetramine. Dùng glucose đẳng trương hoặc natri chloride để làm giảm lượng máu và bằng cách đó làm giảm ảnh hưởng của sự thẩm thấu và tác dụng hoá học đến màng hồng cầu vỡ. Tìm cách để ngăn cản tái hấp thu đồng

tiết qua mật. Ở lợn choai cho ăn molybdenum hoặc sulfat sắt có thể cản trở tích lũy đồng ở gan. Dự trữ sắt ở gan không bị đồng làm cạn kiệt nếu lợn được sử dụng sunphat sắt. Người ta chưa hiểu liệu rằng các cách điều trị này có tác dụng đối với lợn đã thể hiện triệu chứng trúng độc đồng hay không. Thiếu sắt do cho ăn đồng kéo dài ở lợn choai có thể điều trị bằng các chế phẩm sắt sử dụng tiêm nhưng điều này chưa được chứng minh rõ. Người ta đã báo cáo rằng 5% vitamin C trong thức ăn có thể làm tăng hấp thu sắt và làm giảm hấp thu đồng ở lợn. Nói chung điều trị thành công trúng độc dựa vào sự loại bỏ nguồn đồng.

2. SẮT

Sắt được sử dụng chủ yếu làm thuốc chống thiếu máu ở lợn con.

2.1. Nguồn

Nguồn trúng độc sắt là các phức hợp carbohydrate sử dụng tiêm, Dextran Fe, Polysaccharide, sorbitol hoặc các muối sắt dùng cho uống như các dạng muối sulfate, chloride, glutamate, lactate, fumarate, hoặc carbonate, sulfate sắt III, citrate hoặc amonium citrate hoặc phosphate sắt cùng với natri citrate. Bất kỳ dạng nào trong các loại này cũng có thể gây phản ứng toàn thân.

2.2. Tầm quan trọng của trúng độc sắt

Sắt được hấp thu ở đường tiêu hoá chịu sự kiểm soát sinh lý và phụ thuộc vào lượng sắt đã có trong cơ thể. Liều cho uống cao có thể phá hoại quá trình điều khiển hấp thu sắt. Sắt có thể kết tủa phosphate ở trong đường tiêu hoá. Ở trong niêm dịch ruột, sắt có thể tạo ferritin, một phức hợp chứa natri sắt – albumin chứa 6% sắt.

2.3. Độc tính

Tất cả các gia súc đều có thể mẫn cảm với trúng độc sắt nhưng thường gặp ở lợn sơ sinh. Liều bình thường (Liều tổng số 100- 150 mg) của phức hợp sắt dạng tiêm thường không có tác dụng có hại. Tuy nhiên đôi khi lợn có thể biểu hiện phản ứng giống như phản ứng quá mẫn và chết đột ngột. Nồng độ 5000 ppm sắt trong khẩu phần thức ăn ở lợn con sơ sinh có thể gây còi cọc chậm lớn. Trúng độc sắt có thể tiến triển với liều cho uống trên 150 mg/kg. Liều gây độc của sulfate sắt II ở lợn con là 0,6 mg/kg sắt. Số liệu này là vấn đề còn tranh luận vì liều điều trị của sulfate sắt ở lợn là 0,5 -2 g (liều tổng số). Ở các cá thể trúng độc sắt rất thay đổi theo lượng sắt có trong cơ thể.

2.4. Độc động học

Lượng sắt thừa trong tuần hoàn máu không dễ dàng thải trừ vì tốc độ bài tiết vô cùng chậm. Sắt tương tác với các enzyme oxy hoá của tế bào và cũng tạo chất ferritin làm dẫn mạch.

2.5. Cơ chế tác dụng

Phản ứng giống như quá mẫn đối với phức hợp sắt tiêm là phản ứng có hại giống như một số loại thuốc và chế phẩm có khả năng giải phóng histamine từ tế bào Mast khi đưa vào con đường tĩnh mạch hoặc động mạch. Trúng độc sắt thực sự là:

- Do gây tổn thương trực tiếp và tiếp theo đó là hấp thu lượng sắt vượt quá nhu cầu của cơ thể.

- Gây tổn thương trực tiếp gan (có thể bằng cách ức chế các enzyme oxy hoá) cùng với nhiễm độc toan

- Giảm huyết áp và tăng tính thấm thành mạch có thể là do tác dụng dẫn mạch trực tiếp của ferritin và tác động đến đông máu.

Chết là do các cơ quan không đủ lượng máu cung cấp.

2.6. Triệu chứng lâm sàng

Phản ứng quá mẫn đối với phức hợp sắt tiêm có thể xảy ra một số phút sau khi tiêm. Lợn có thể bị lão đảo, đột quỵ, xanh tím, khó thở và các triệu chứng khác của sốc. Triệu chứng trúng độc khi sử dụng cho uống bao gồm nôn, ỉa chảy có lẫn máu, xanh xao, yếu sau đó kiệt sức, xanh tím và các triệu chứng khác của trục hệ tim mạch.

2.7. Biến đổi bệnh lý

Phản ứng quá mẫn, tím tái, sung huyết các cơ quan chủ yếu, sưng nơi tiêm rất rõ, chảy máu ở tim. Trúng độc có đặc điểm hoại tử gan, phù và có thể tổ chức chuyển thành màu nâu hoặc vàng đặc biệt là ở chỗ tiêm.

2.8. Chẩn đoán

Chẩn đoán dễ dàng hơn ở những con bệnh có tiền sử sử dụng các chế phẩm sắt và các triệu chứng sốc rõ rệt cũng như các tổn thương biểu hiện. Các chất có thể gây xuất huyết (như wafarin) và các chất gây hạ huyết áp như phosphate kẽm có thể không thể hiện rõ ở lợn con sơ sinh, trúng độc do các chất gây độc tế bào gan gây ra ít xảy ra ở lợn con sơ sinh.

2.9. Điều trị

Các phản ứng sốc có thể điều trị bằng adrenaline, các chất kháng histamine, oxygen, chăm sóc, hộ lý nhưng thường lợn không sống được lâu đủ thời gian cho cán bộ thú y đến kịp để điều trị.

Trúng độc sắt thể hiện nặng, điều trị khó do hoại tử gan, xuất huyết và sốc. Sốc có thể điều trị bằng các phương pháp tiêu chuẩn. Ở chó sắt ở trong tuần hoàn máu có thể giữ lại trong phức hợp hoá học (tạo chelate) bằng cách truyền tĩnh mạch nhỏ giọt chậm 0,75mg/kg/phút desferrioxamine (Desferal) nhưng chất này gây hạ huyết áp và người ta chưa xác định được liều lượng ở gia súc trong điều kiện thực tế. Thí nghiệm ở trên

chuột cho thấy 2,3 acid dihydroxybenzoic thể hiện là chất tạo chelate có hiệu quả với sắt. Nó tác động trên sắt ở các xoang của cơ thể rõ rệt hơn desferrioxamine. Cho uống L. histidin hoặc acid cholylyl hydroxamic làm tăng loại bỏ sắt ở chuột. Vitamin C cho uống liều cao có thể làm tăng gấp đôi hoặc gấp ba sự thải trừ sắt ở người sau khi dùng ferrioxamine. Nói chung trúng độc sắt thường tiên lượng không tốt.

3. THỦY NGÂN

3.1. Ngộ độc thủy ngân ở chó mèo và bê

Ngộ độc thủy ngân ở gia súc thường ít gặp. Trước đây người ta thường sử dụng thủy ngân để xử lý nấm mốc trong bảo quản hạt và gia súc ăn phải các hạt này có thể bị ngộ độc nhưng hiện tại ít sử dụng thủy ngân với mục đích này. Tuy nhiên, ô nhiễm môi trường hiện nay là vấn đề phổ biến và thủy ngân có trong chất thải công nghiệp. Như vậy ngộ độc thủy ngân vẫn có khả năng xảy ra. Gia súc có thể thu nhận một lượng thủy ngân gây độc vào đường tiêu hóa nếu chúng uống nước bị ô nhiễm hoặc ăn thịt hay thức ăn đã chế biến trong đó thủy ngân được tích lũy ở dạng methyl thủy ngân hoặc alkyl thủy ngân. Triệu chứng kích thích thần kinh gặp ở chó mèo và bê ngộ độc thủy ngân hữu cơ. Các loài khác (trâu bò trưởng thành, lợn, gia cầm) biểu hiện ức chế thần kinh, cừu biểu hiện triệu chứng tiêu hóa. Ở chó và mèo liều gây độc của methyl thủy ngân là 0,4 - 1 mg Hg/kg khi ăn nhiều lần trong khoảng thời gian 10-90 ngày, liều tích lũy 10-20 mg/kg. Ở mèo 2- 3 mg hợp chất ethyl thủy ngân hoặc diethyl thủy ngân/kg/ngày có thể biểu hiện triệu chứng lâm sàng sau 2-3 tuần và chết trong khoảng hơn 2 tuần, mèo ăn 0,25mg/kg Hg tinh khiết hoặc cá có nhiễm methyl thủy ngân thể hiện triệu chứng lâm sàng rõ rệt sau 55- 96 ngày khi liều tổng số là 14- 24mg Hg/kg. Ngộ độc tiến triển trong 14 tuần ở mèo ăn 0,176 mg/kg và 0,074mg/kg trong 40 tuần, 0,046mg/kg trong 60 tuần nhưng không bị ngộ độc ở liều 0,02mg/kg trong 2 năm. Ở bê liều độc của methyl thủy ngân là khoảng 0,4mg/kg khi ăn trong khoảng thời gian 35 ngày, liều tổng số là 11,7mg Hg/kg. Trong một thí nghiệm khác thời gian này với ethyl thủy ngân mất 35 ngày để gây bệnh ở bê khi cho liều hàng ngày theo tỷ lệ 4,72mg/kg (theo Oliver và Platonow 1960). Triệu chứng trúng độc alkyl thủy ngân tương tự ở chó, mèo, người, linh trưởng và chuột cống. Triệu chứng gặp ở chó là mù, co giật, ở mèo thường gặp là yếu chân sau, vận động mất điều hòa, dần dần rối loạn vận động, cứng chân sau, run, sau đó có thể bị mất các phản xạ bình thường, co giật rung, chảy nước bọt nhiều, giảm thị lực và các giác quan khác, đi tiêu tiện không kìm chế được, nhiệt độ có thể thay đổi và thay đổi hành vi biểu hiện. Ở bê ăn phải thủy ngân trong một số ngày hoặc một số tuần có thể biểu hiện rối loạn vận động đột ngột, vận động mất phối hợp, chuyển choạng, cơ thể lắc lư, đầu, mí mắt, tai và cơ cổ co giật, đầu ngoẹo từ bên này sang bên khác, tăng mẫn cảm đối với kích thích bên ngoài, nhiệt độ cơ thể bình thường hoặc dưới mức bình thường, ăn vẫn ngon miệng nhưng không thể giữ chắc và nuốt được thức ăn, chảy nước bọt, run rẩy, rối loạn tiêu hóa, mù, co giật rung hoặc co cứng, cơ thể vẹo về phía sau, hôn mê và chết. Mô khám ở chó quan sát thấy thần kinh não tủy mất myelin,

biến đổi thoái hoá ở trong neuron thần kinh của vỏ não, trong trường hợp ngộ độc á cấp tính methyl thủy ngân tổn thương ở mèo có thể là mất màu xám của phần màng não mềm, các biến đổi vi thể có thể quan sát thấy là các neuron thị giác, thính giác và các neuron cảm giác khác của vỏ não bị phá huỷ, sưng và mất myelin của sợi trục, bạch cầu trung tính hình thành các không bào, mất các tế bào hạt, cũng có thể có phì đại và tăng sản các tế bào nội mô, viêm màng mềm của não và hoại tử ở mạch quản, không có tổn thương ở tuỷ sống, thần kinh ngoại biên và thận hoặc các cơ quan khác. Tổn thương do ngộ độc thủy ngân hữu cơ ở bê bao gồm phù và xuất huyết ở vỏ não, neuron thần kinh có thể thoái hoá và nhuyễn não ở phần trung tâm của não. Tuỷ sống thể hiện phù và xuất huyết trong vỏ bao myelin ở vùng lưng của tuỷ sống. Sự biến đổi cũng có thể xảy ra ở cơ tim. Thận có thể viêm do nhiễm độc ở trong các ống lượn gần. Các sợi cơ vân ở những vùng này bị nhợt nhạt, hoại tử, vỡ ra thành từng mảnh, trong suốt. Sự biến đổi ở máu rất ít và không đặc hiệu. Theo nghiên cứu của Oliver và Platonow, 1960 nồng độ thủy ngân trong vỏ thận khi chết nằm trong khoảng 30 - 107 ppm, ở các tổ chức khác rất thay đổi và lượng này thấp hơn. Herigstad và cộng sự nhận thấy nồng độ thủy ngân ở lông của cơ thể là chỉ số rõ nhất đối với gia súc tiếp xúc với methyl thủy ngân. Alkyl thủy ngân dường như gây tử vong ở chó, mèo và bê do phá huỷ các neuron ở não và vỏ não. Cơ chế này vẫn chưa rõ. Người ta cho rằng các neuron bị huỷ hoại là do kết hợp tác dụng độc của máu loại ra từ não và do cơ chế vận chuyển của hàng rào máu não bị thủy ngân ức chế hoặc phá huỷ không cung cấp được các amino acid và các chất khác cho các neuron. Có thể sự tổng hợp protein không đầy đủ là nguyên nhân khởi đầu sự tổn thương về sinh hoá ở neuron thần kinh do ngộ độc thủy ngân hữu cơ. Ở chó cho một liều lớn methyl thủy ngân tổng hợp protein của não bị ức chế trước khi có triệu chứng thần kinh. Triệu chứng lâm sàng ở ngộ độc thủy ngân cũng đi kèm với những biến đổi cấu trúc trong ribosom của neuron thần kinh ở các vị trí tổng hợp protein. Ở ty lạp thể (mitochondria) tổn thương xảy ra rõ sau khi tổng hợp protein bị ức chế. Ksuya, 1975 phát hiện ra rằng tác dụng làm ổn định màng tế bào của vitamin E có tác dụng bảo vệ các tế bào não nuôi cấy của chuột cống sơ sinh kháng lại tác dụng độc của methyl thủy ngân và ethyl thủy ngân. Có thể là thủy ngân hữu cơ phá vỡ các màng của các siêu cấu trúc tế bào như lysosom và ribosom, như vậy ảnh hưởng đến sự tổng hợp protein và sự lành mạnh của tế bào. Các thủy ngân hữu cơ có thể giải phóng một số ion hữu cơ vào trong cơ thể nhưng người ta cho rằng tác dụng độc của methyl và ethyl thủy ngân không phải là tác dụng chủ yếu của các ion thủy ngân. Alkyl thủy ngân có thể thấm qua hàng rào nhau thai. Động vật phòng thí nghiệm tiếp xúc với thủy ngân hữu cơ gây rối loạn biểu hiện hành vi của bố mẹ tiếp xúc với nó và con sinh ra của chúng. Thủy ngân hữu cơ cũng gây ảnh hưởng xấu đến bào thai và gây quái thai. Nếu chó cái tiếp xúc với alkyl thủy ngân trong thời kỳ có thai chó con có thể bị tổn thương rất tinh tế ở não và rất khó huấn luyện. Không có thuốc điều trị thoả mãn cho gia súc. Một khi tiến triển tổn thương não rất khó điều trị. Các chất tạo chelate thông thường như dimercaprol có rất ít tác dụng có lẽ vì có ái lực thấp với thủy ngân hữu cơ, sử dụng acid dimercapto succinic, chất tạo chelate với thủy ngân hữu cơ được xem là tốt nhất, cũng có thể dùng các chất

như mercaptodextran, acid phthalyl tetrathioacetic, glutaraldehyde-butamedithiol, glutathione, 2, 3 dimercaptopropane, N-acethyl-dl-penicillamine. Các chất này cũng tương tác với các chất thủy ngân hữu cơ. Vitamin E cũng có tác dụng kháng lại tác dụng độc của thủy ngân được sử dụng ở chuột thí nghiệm, cũng có thể sử dụng selen và spiro lactone nhưng các chất này không làm thải trừ thủy ngân ra khỏi cơ thể.

3.2. Ngộ độc thủy ngân hữu cơ ở trâu bò, lợn và gia cầm

Methyl và ethyl thủy ngân làm tổn thương não và gây kích thích thần kinh ở chó, mèo, linh trưởng, bê, người. Tuy nhiên ở trâu bò trưởng thành, lợn và gia cầm nó gây ức chế thần kinh. Ức chế thần kinh cũng quan sát thấy ở ngựa sử dụng methyl thủy ngân trong thời gian 10 tuần. Thủy ngân hữu cơ gây ra những biến đổi bệnh lý khác nhau ở các loài, thậm chí ngay trong một loài như sự khác nhau giữa bò trưởng thành và bê. Ở lợn methyl và phenyl thủy ngân chuyển hoá rất nhanh. Thủy ngân hữu cơ sản sinh ra gây tổn thương thận và gia súc chết thể hiện các triệu chứng điển hình của thủy ngân. Liều gây độc của thủy ngân hữu cơ rất thấp. LD50 ở lợn khoảng 13,4 mg/kg, ở trâu bò liều gây độc là 1mg Hg/kg/ngày. Triệu chứng trúng độc ở trâu bò là bỏ ăn, sút cân, yếu, ủ rũ, vận động mất phối hợp, co thắt cơ mặt, chảy nước bọt, chảy nước mắt, tăng số lần đại tiện và tiểu tiện, ỉa chảy có thể có lẫn máu, đau bụng, sốt, hạch lâm ba to ra, tim đập không bình thường, niêm mạc nhợt nhạt hoặc xuất huyết, chảy máu mũi, các triệu chứng hô hấp như ho, khó thở, chảy dịch viêm ở mũi và có các biểu hiện ở da giống như eczema, ngứa, xuất hiện các mụn mủ, loét, sừng hoá, rụng lông ở phần đầu của đuôi, ít khi có triệu chứng co giật, gia súc có thể nằm ngửa và có thể chết sau một số tuần ăn phải thủy ngân, cũng có thể hồi phục sau 3-6 tháng, khả năng từ vong nhiều hơn nếu sốt, xuất huyết và có các biểu hiện ở da. Ở lợn triệu chứng thể hiện ngộ độc cấp tính cũng giống như mãn tính và triệu chứng tiêu hoá biểu hiện nhiều hơn, chết xảy ra nhanh hơn, các triệu chứng thường gặp là sút cân, bỏ ăn, yếu, ức chế thần kinh, vận động mất sự phối hợp, run, co thắt cơ, lão đảo, cứng đờ, vận động một cách miễn cưỡng sau khi làm việc, mù, liệt chân sau và có thể chảy nước bọt, ỉa chảy, ho, có các nốt đỏ ở da, sừng hoá, da xanh tím, sốt, nôn mửa, có lấm tẩm xuất huyết ở các niêm mạc, đi tiểu nhiều, nước tiểu và phân có thể có lẫn máu. Nồng độ thủy ngân ở các tổ chức ở các gia súc trúng độc nặng methyl hoặc ethyl hữu cơ có sự khác nhau một cách đáng kể, ở trâu bò trưởng thành gan có thể chứa 0-74,5ppm và ở thận là 2-112 ppm, ở lợn ngộ độc cấp tính gan có thể chứa 2,7- 125ppm và vỏ thận chứa 3,6-105 ppm, ở lợn ngộ độc mãn tính gan có thể chứa 5,8 -59 ppm và thận chứa 59,7-39,5 ppm, các tổ chức khác và các dịch lỏng của cơ thể nồng độ này cũng rất biến động và nói chung chứa một lượng nhỏ hơn. Nồng độ của thủy ngân của các tổ chức bình thường ở gia súc và chim ở não là 0,1, ở thận là 2,75 gan là 0,3, cơ là 0,15 và ruột già là 0,05. Trong một số trường hợp nồng độ này ở gia súc ngộ độc thủy ngân hữu cơ và gia súc bình thường như nhau. Hiện tượng này cũng gặp ở ngộ độc một số kim loại khác như chì, arsenic. Đôi khi nồng độ cao các

kim loại này ở các tổ chức có thể lại không gây ngộ độc, phụ thuộc vào thời gian tác động, sự tích lũy, sự dung nạp và sự miễn cảm cá thể đối với tác dụng độc. Tổn thương do ngộ độc thủy ngân ở bò trưởng thành rất khác với bê. Ở bò trưởng thành ít thể hiện tổn thương não nhưng có thể quan sát thấy viêm miệng, thận to và nhợt nhạt, hạch lâm ba to, viêm phế quản, phổi, viêm ruột (có thể có xuất huyết), xuất huyết lâm tẩm ở tim. Quan sát biến đổi vi thể có thể thấy viêm thận kẽ á cấp tính, viêm phế quản cata á cấp tính, lách sưng và hoại tử ở phần trung tâm gan. Các tổ thương cho thấy bò trưởng thành có thể tử vong do cơ chế khác chứ không phải tổn thương não. Ở lợn quan sát những biến đổi vi thể có thể thấy có những biến đổi ở hệ thống thần kinh như hình thành các không bào trong vỏ não, thoái hoá sợi trục của neuron thần kinh, viêm màng mềm của não. Những tổn thương này có thể là do thiếu máu cục bộ vì có thể có tổn thương ở các mạch quản của não như ở vỏ ngoài của thành tĩnh mạch và đôi khi ở phần giữa của các động mạch ở màng mềm, ở thần kinh ngoại biên có thoái hoá các sợi trục. Những tổn thương khác ở lợn có thể là loét hoặc hoại tử toàn bộ niêm mạc kết tràng, xuất huyết lâm tẩm ở bàng quang, bề mặt thận và hạch lâm ba, sung huyết và thoái hoá thận. Các triệu chứng và bệnh tích khác nhau ở các loài không giúp chúng ta hiểu được cách tác động của các kim loại này như thế nào, tổn thương não có thể là nhân tố gây chết của thủy ngân hữu cơ ở chó, mèo, linh trưởng, người nhưng các tổn thương do chuyển hoá ở tế bào có thể là quan trọng đối với tác dụng độc ở tất cả các loài. Các tổn thương khác nhau giữa các loài thể hiện sự khác nhau rất lớn về sinh hoá giữa các loài và ngay cả sự khác nhau giữa những gia súc ở tuổi khác nhau trong cùng một loài. Ngoài cơ chế gây độc thần kinh, các thủy ngân hữu cơ có thể tác động đến chuyển hoá bằng cách ức chế sulfhydryl hoặc các nhóm disulfide chứ không phải tác động bằng cách giải phóng các ion thủy ngân. Có thể glutathione rất quan trọng đối với ngộ độc thủy ngân vì hàm lượng glutathione ở thận tương quan với nồng độ methyl thủy ngân thí nghiệm ở trên chuột cống. Hơn nữa glutathione cũng thúc đẩy thải trừ thủy ngân hữu cơ qua mật. Ở chuột cống sử dụng chloride thủy ngân tế bào thận bị huỷ hoại trước khi có biến đổi một chuỗi các siêu cấu trúc như ribosom, màng tế bào và chất nhuộm sắc của nhân. Ức chế chức năng ty lạp thể có thể không phải là nguyên nhân gây chết tế bào do chloride thủy ngân. Điều trị giống như điều trị cho chó mèo đã đề cập ở trên.

4. CHÌ

Chì thường là thành phần của nhiều sản phẩm sử dụng ở gia đình. Chì kim loại được sử dụng làm đạn chì, đường ống, dự trữ pin và các sử dụng khác.

4.1. Nguồn

Ngộ độc chì có thể do gia súc ăn phải sơn có chứa chì có thể từ sơn cũ đã khô hoặc ở thùng sơn đã dùng hết, chất bột đánh bóng của thợ lắp kính, các chất liệu dùng để bít lỗ khoan, các chất liệu sử dụng lợp mái nhà, nhựa đường hoặc các chất thải công nghiệp

nh nhiễm vào suối vào thức ăn. Cỏ gần các đường quốc lộ xe cộ đi lại nhiều có thể chứa một lượng chì từ động cơ thải ra và có thể gây ngộ độc.

Ngộ độc cũng có thể do gia súc liếm các cục pin đã loại bỏ có chứa chì. Các nguồn chì trong tự nhiên như chì có chứa trong khoáng chất, trong đất thường không độc nhưng có khi có thể góp phần gây độc đối với cơ thể. Sữa của các gia súc mẹ bị ngộ độc chì có thể gây nguy hiểm cho con con. Sơn có chứa chì là nguồn ngộ độc thường gặp ở gia súc. Trâu bò và bê nghé còn bị ngộ độc do dầu thải từ động cơ đốt cháy. Các đồng rác thải có chứa chì ở các trang trại có thể là nguồn ngộ độc do gia súc ăn phải.

Liều lượng cho uống gây chết cấp tính của chì ở các loài, ở bê: 50- 600mg/kg chì hoặc muối chì, bò liều tổng số 50g acetate chì hoặc 600-800mg/kg muối chì, ngựa: liều tổng số 500- 750g acetate chì, dê cừu liều tổng số 20 -40g acetate chì hoặc 600-800mg/kg muối chì, lợn liều tổng số 10-25g acetate chì, chó liều tổng số 10-25g acetate chì (ở chó con liều thấp hơn. Gia cầm 160-600mg/kg muối chì).

Ngộ độc mãn tính: Sử dụng chì kéo dài trong một khoảng thời gian một số ngày, một số tuần hoặc một số tháng. Liều cho uống gây chết mãn tính khác nhau ở các loài: Ở bê liều tổng số: 1-3g/ngày, bò 6-7mg/kg acetate chì/kg/ngày trong 8 ngày, ngựa 1-7mg chì/kg/ngày cừu 8 mg acetate chì /kg/ngày, cừu có thai 1mg/kg acetate chì/kg/ngày gây sảy thai trước khi chết, dê: 0,62mg/kg trong 18 ngày đến 0,94mg/kg/ngày trong 49 ngày, chó 0,32mg chì/kg trong 6 tháng, gia cầm: 320- 640mg acetate chì/ kg/ngày.

Ăn kéo dài một lượng chì nhỏ cũng có thể gây bệnh từ nhẹ cho đến nặng ở gia súc. Liều thấp gây ngộ độc khác nhau giữa các loài: Ở lợn 64mg/kg acetate chì sử dụng 6 ngày/tuần trong 13 tuần.

Lượng chì thu nhận vào không gây độc ở cừu là khoảng 0,1mg/kg/ngày nhưng nếu thu nhận 0,3mg/kg có thể gây ra các rối loạn về sinh hoá ở loài này.

Mèo ít bị ngộ độc chì do mèo ít nhai các vật lạ và ít liếm các bề mặt có sơn chứa chì. Mèo chỉ bị ngộ độc chì nếu thức ăn hoặc nước uống của chúng bị nhiễm chì hoặc khi chúng liếm các dầu nhờn trên lông có chứa chì.

Một số nhân tố ảnh hưởng đến ngộ độc chì:

- Tuổi: Gia súc non mẫn cảm hơn gia súc trưởng thành
- Loài: Dê, lợn và gà đề kháng tốt hơn với tác dụng độc của chì
- Trạng thái sinh sản: Cừu cái có thai mẫn cảm hơn cừu không có thai
- Tốc độ ăn: Lượng lớn chì ăn vào trong 1, 2 ngày có thể gây chết gia súc nhưng lượng nhỏ hơn ăn kéo dài nhiều tuần hoặc nhiều tháng có thể không gây chết.
- Dạng chì: Chì ở dạng rắn không độc bằng chì ở dạng muối có khả năng hoà tan hấp thu dễ hơn.
- Đường thu nhận: Chì 1-2% lượng chì ăn vào có thể được hấp thu. Chì vô cơ khó thấm qua da nhưng dạng muối như tetraethyl chì và tetramethyl chì có thể hấp thu qua da nguyên vẹn.

- Có mặt các chất độc khác hoặc bị các bệnh gây suy nhược cơ thể
- Lượng các chất tiêu hoá có mặt và điều kiện của đường tiêu hoá. Các chất tiêu hoá có thể hoà tan chỉ nhưng niêm mạc ruột tổn thương có thể làm chỉ hấp thu tốt hơn.
- Tình trạng chung của gia súc: Những gia súc nuôi dưỡng kém, nhiễm ký sinh trùng mẫn cảm hơn với ngộ độc.
- Thiếu các chất như calci, sắt và kẽm trong khẩu phần ăn làm tăng khả năng ngộ độc chì.
- Tiếp xúc với chì trước đây: Tiếp xúc với chì ở lượng nhỏ kéo dài có thể làm tăng khả năng dung nạp đối với tác dụng của chì.
- Ngộ độc cấp tính trước đó làm giảm liều cần thiết gây ngộ độc.
- Có sự khác nhau giữa các cá thể về tính mẫn cảm và tốc độ loại thải chất độc.
- Hormone ảnh hưởng đến tác dụng độc của chì, đặc biệt là bất kỳ tác dụng nào của hormone đến sự hình thành hoặc phân huỷ xương.

4.2. Độc động học

Sau khi hấp thu ở ruột, phần lớn chì được mang đến màng hồng cầu (85-90% ở máu cừu và 63- 70% ở máu bò). Phần còn lại gắn vào protein huyết tương và chỉ một lượng nhỏ ($< 1\%$) là thực sự ở dạng tự do trong máu. Tuy nhiên dạng chì không kết hợp có sự cân bằng động với dạng chì kết hợp gắn vào hồng cầu và albumin huyết tương. Sự phân phối chì ở nhiều tổ chức trong cơ thể do phần chì ở dạng không kết hợp. Dạng này có tác dụng gây độc đối với cơ thể. Do tuần hoàn của tĩnh mạch cửa mang chì qua gan (có thể bằng cách gắn vào protein methallothionein của bào tương), chì dần dần được thải trừ qua mật. Gắn vào protein của bào tương là cơ chế bảo vệ. Như vậy gan chứa chì nhiều hơn một số tổ chức khác. Thận thải trừ chì. Chì được tìm thấy ở vỏ thận có nồng độ cao hơn ở gan, có thể do chì được giữ lại trong nhân của tế bào biểu mô ống thận. Chì cũng được giữ ở tế bào gan giống như vậy. Nhiều tác giả cho rằng mật là con đường chủ yếu thải trừ chì ở động vật. Như vậy ở phân không những có chứa chì ở dạng không hấp thu mà cả chì được thải trừ qua gan và cả chì được thải trừ lại qua chu kỳ gan ruột (Clarke, 1975). Dạng chì không kết hợp cũng được thải trừ từ máu qua sữa ở nồng độ gây độc. Chì dễ dàng qua được hàng rào chắn của cơ thể như hàng rào máu não và nhau thai. Sự phân phối ở các tổ chức khác không đáng kể trừ xương. Do dòng máu chảy qua xương, dạng chì không kết hợp được gắn vào xương và giữ lại ở đó đặc biệt là các khu vực xương đang phát triển. Xương được xem là bể chứa chì. Xương có thể chứa 90-98% lượng chì mà cơ thể có. Tác dụng giữ lại chì không xảy ra ngay sau khi nhiễm độc chì cấp tính. Đó là một quá trình xảy ra chậm làm phân phối lại chì trong các tổ chức của cơ thể. Như vậy xương có tầm quan trọng trong sự giải độc chì trong điều kiện cơ thể tiếp xúc kéo dài với chì ở liều thấp.

Xương không thể giữ một lượng chì vô hạn. Khi xương chứa một lượng chì đã bão hoà triệu chứng ngộ độc có thể đột nhiên mất đi do tăng nồng độ chì trong máu và tổ

chức trong quá trình tiếp xúc với chì. Nếu gia súc ngừng tiếp xúc với chì trước khi bị ngộ độc nặng, chì trong xương dần dần mất đi. Nồng độ chì có thể tăng lên ở máu 1-2 tháng trong thời gian chì được loại bỏ khỏi xương.

4.3. Tác dụng gây độc và cơ chế tác dụng

Cũng giống như các kim loại khác, chì ức chế nhóm sulfhydryl của các enzyme chủ yếu trong trao đổi chất của tế bào. Chì có tác dụng sinh lý và sinh hoá có hại đối với hầu hết các tổ chức và cơ quan của cơ thể.

Ở các loài thường bị ngộ độc chì như bê, bò, chó triệu chứng ngộ độc rất giống với triệu chứng trúng độc khác gây bệnh ở não như các thuốc trừ sâu chứa clo, urea, metaldehyde và các chất thuỷ ngân hữu cơ. Các triệu chứng chủ yếu là rối loạn thần kinh. Chì phá huỷ các tế bào nội mô mạch quản dẫn đến phù và xuất huyết não. Tác dụng gây độc thần kinh của các hợp chất chì hữu cơ là do làm thay đổi sự phân phối của chloride/hydroxide chuyển qua màng tế bào thần kinh do sự trao đổi các anion gây ra. Ở động vật thí nghiệm quan sát thấy ức chế chức năng của thần kinh cholinergic, rối loạn thu nhận dopamine và làm biến đổi chức năng của PABA.

Chì cũng gây tác dụng có hại đến cơ quan tạo máu, hậu quả gây ra thiếu máu do làm rối loạn tổng hợp nhóm hem và làm giảm tuổi thọ của hồng cầu (do tăng phá vỡ màng hồng cầu). Tác dụng của chì đối với tổng hợp nhóm hem chủ yếu là do tác dụng ức chế của chì đối với các enzyme có chứa nhóm sulfhydryl. Một số các enzyme tham gia tổng hợp nhóm hem bị tác động. Enzym mẫn cảm nhất là Delta amino levulinic acid dehydrogenase. Tác dụng này của chì cũng như thông tin phản hồi kích thích của amino levulinic acid synthase (ALA synthase) do giảm tổng hợp nhóm hem dẫn đến tăng tích lũy amino levulinic acid trong máu cũng như trong nước tiểu. Chì cũng ức chế hoạt tính của enzyme ferrochelatase, làm giảm tổng hợp nhóm hem và làm tích lũy protoporphyrin, tạo chelate với kẽm và chiếm chỗ của hemoglobin trong hồng cầu của tuần hoàn máu. Tăng corprotoporphyrin ở nhiều cá thể tiếp xúc với chì cho thấy rằng corprotoporphyrin oxidase cũng bị tác động. Sự biến đổi về sinh hoá như ALAD (amino levulinic acid dehydrogenase) trong máu, ALA (amino levulinic acid) trong nước tiểu, protoporphyrin kẽm trong tế bào máu tương quan với hàm lượng chì trong máu và là chỉ tiêu sinh hoá về nhiễm chì của cơ thể. Tuy nhiên thiếu máu chỉ xảy ra khi con vật đã ngộ độc rõ rệt. Các cơ quan như gan, thận, ruột cũng bị chì tác động và các siêu cấu trúc bị phá huỷ. Ở ngỗng bị nhiễm chì tăng nồng độ SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase và SGPT (serum glutamic pyruvic transaminase) trong 3 tuần trước khi chết (Sileo và cộng sự 1973). Sự biến đổi này cùng với giảm phosphatase kiềm cũng đã được thông báo ở vịt (Rozman và cộng sự, 1974). Ở chó cho ăn chì acetate làm tăng SGOT, SGPT và giảm phosphatase kiềm.

Chì gây biến đổi bệnh lý về đại thể và vi thể ở gan, thận, ruột. Sự biến đổi này không xuất hiện đột ngột mà có cơ sở về biến đổi sinh hoá. Các cơ sở này là:

- Ức chế nhóm sulfhydryl ở các enzyme quan trọng trong trao đổi chất của tế bào.

- Giảm nồng độ của các kim loại thiết yếu như đồng, sắt và kẽm. Chì tác động đến các kim loại này trong các nhóm ghép của các enzyme ở ty lạp thể, làm ảnh hưởng đến hô hấp tế bào, quá trình phosphoryl oxy hoá, ATP synthase. Konan và Clausen (1974) cho rằng thiếu myelin ở tế bào não do triethyl chì gây ra ở chuột cống thí nghiệm là do ức chế chuyển hoá năng lượng.

- Tác dụng gây độc tế bào của các chất hoà tan bình thường được não loại bỏ. Tổn thương hàng rào máu não làm cho các chất hoà tan này thấm được vào não.

- Các lysosom của tế bào vỡ ra và giải phóng phosphatase acid.

- Chì gắn vào màng nhân, chromatin và các phân tử lớn khác.

- Tác động đến các dòng ion hoặc các chất hoà tan chủ yếu đi vào não và từ não đi ra. Ở chuột lang chì tích lũy ở đám rối mạch quán và màng não. Chì làm thay đổi tính thấm của màng hồng cầu, gắn vào các vị trí thấm của kali và ức chế Na^+ , K^+ ATPase vận chuyển Kali. Chì cũng ức chế Na^+ , K^+ ATPase ở các tổ chức khác.

- Ức chế tổng hợp nhóm hem. Thiếu hụt nhóm hem dẫn đến thiếu các hemoprotein quan trọng như các hệ thống cytochrom hô hấp ở mô bào như cytochrom b_5 và P450.

- Sự rối loạn về hành vi, về vận động và rối loạn về trí nhớ do chì với các liều thấp gây ra ở gia súc non có thể là vì tổn thương gây ra do ức chế adenyl cyclase và acetyl cholinesterase và do sự mất cân bằng giữa các chất dẫn truyền thần kinh trong não như adrenaline và acetylcholine. Sự rối loạn này cũng có thể do ức chế trao đổi năng lượng hay ức chế sự hình thành myelin ở não đang phát triển.

- Chuột cống con bị nhiễm chì từ sữa mẹ, não phát triển không bình thường: giảm khối lượng não, độ dày của vỏ não, giảm chiều dài và sự phân nhánh của các sợi nhánh ở vỏ não và số lượng synap. Sự khuyết tật này trong sự phát triển không xảy ra ở gia súc trưởng thành. Chì cũng làm chậm sự phát triển ở não chuột. Thỏ con sử dụng một liều nhỏ chì cho uống, tăng cường hoạt động quá mức và hồng cầu có các hạt nhỏ ưa bazơ nhưng trên kính hiển vi nền đen không thấy có tổn thương ở não, có thể do não thỏ đã gần như phát triển đầy đủ khi sinh ra. Một số trường hợp nhiễm độc chì biểu hiện yếu cơ có thể là do tác dụng của chì đến sự dẫn truyền thần kinh ở cơ. Ngoài ra sự mất myelin từng đoạn ở dây thần kinh ngoại biên do tác dụng ức chế chuyển hoá của chì cũng góp phần vào các triệu chứng cơ thần kinh.

- Tác dụng quan trọng khác của chì là ức chế miễn dịch.

- Chì có thể ức chế sự sản sinh kháng thể đối với một số virus và vi khuẩn.

- Chì cũng có tác dụng gây đột biến về di truyền và gây khối u ở người và gia súc. Tác dụng gây khối u của chì có thể là do ức chế các enzyme ở microsom của gan.

4.4. Triệu chứng lâm sàng

Khởi đầu của triệu chứng lâm sàng do ngộ độc chì có thể sau một số giờ, một số ngày hoặc một số tuần phụ thuộc vào lượng chì ăn vào, loài bị ngộ độc. Ngộ độc chì

mãn tính có thể kéo dài nhiều tháng hoặc nhiều năm. Triệu chứng lâm sàng có thể có sự khác nhau ở các loài nhưng triệu chứng biểu hiện bệnh về não thường đến trước và kèm theo là rối loạn chức năng tiêu hoá. Triệu chứng biểu hiện tương đối giống với triệu chứng ngộ độc thuốc trừ sâu chứa clo và urea. Ngộ độc các chất này cũng gây ra các triệu chứng về bệnh ở não và ở đường tiêu hoá.

Sự rối loạn về hành vi được biểu hiện đầu tiên ở sự lo lắng của con vật, tiếp theo là sự kích thích quá mức, bò kêu rống lên, con vật có thể trở nên hung dữ, húc đầu vào tường hoặc cột, cố trèo lên tường hoặc nhảy chồm lên. Chì có thể gây ra các rối loạn về sự nhận biết và trí nhớ ở chuột cống thí nghiệm ở cả con non và con trưởng thành và ở cừu con sinh ra từ con mẹ bị nhiễm chì.

Có thể có các triệu chứng thần kinh, như ủ rũ (đặc biệt ở ngựa và cừu bị ngộ độc chì mãn tính), tai co rúm, chớp mắt liên tục, co giật cơ, co giật đầu và cổ, hàm nhai trệu trạo, liệt hầu làm ngựa kêu rống lên, liệt một bên thanh quản, lưỡi thè ra, co giật nhãn cầu, mù làm cho gia súc dễ vấp vào các đồ vật, cơ thể uốn cong về phía sau, vẹo cổ. Nhiệt độ cơ thể phần lớn trường hợp là bình thường nhưng đôi khi tăng lên đến 41-42°C, chết một cách lặng lẽ hoặc chết với biểu hiện bị co giật.

Chảy nước bọt, khó nuốt, chảy nước mắt, toát mồ hôi, đau bụng, nghiến răng, rên rỉ, khát, ỉa chảy hoặc táo bón, liệt dạ cỏ, đi tiểu không kìm chế được và có thể nôn. Các triệu chứng về rối loạn vận động có thể từ các dáng điệu cứng đờ vận động mất phối hợp, lắc lư, cơ lúc đầu cứng đờ sau đó yếu đi, vận động quá mức: chạy, quay vòng. Ở chuột thể hệ con cháu của những chuột cho ăn chì với liều lượng thấp tiến triển triệu chứng vận động quá mức. Tình trạng này rất giống với sự hoạt động quá mức ở trẻ em (vận động quá mức, mất nhận thức). Mất khả năng nhận thức ở trẻ em có thể là do nhiễm chì trước hoặc sau khi sinh. Sự nhiễm chì như vậy có thể gây rối loạn về hành vi, nhận thức, vận động quá mức, gây khó khăn trong việc huấn luyện chó, ngựa. Một số các triệu chứng chung có thể là thờ ơ nặng nhọc, kém ăn, sút cân, giảm sản lượng sữa, mất nước, gầy yếu, thai chết do bị tiêu hút hoặc sảy thai.

Có những trường hợp gia súc ăn rất nhiều chì có thể bị chết nhưng không quan sát thấy triệu chứng.

4.5. Biến đổi bệnh lý

Trong trường hợp ngộ độc cấp tính ở bê, bò, cừu (các gia súc thường bị ngộ độc chì nhiều nhất) có thể không có tổn thương bệnh lý. Cừu có thể bị viêm đường tiêu hoá và tổn thương thận nặng. Ở bò gan nhợt nhạt, thận bị sung huyết. Dạ dày có thể có chứa sơm, dầu động cơ có màu đen hoặc các chất liệu lạ khác.

Trên kính hiển vi, gan bê và bò có thể biểu hiện hoại tử ở giữa tiểu thùy. Các tế bào gan và tế bào biểu mô ống thận có thể chứa các thể vùi trong nhân bên với acid và ura eosine. Ở não có thể biến đổi từ tăng hoạt động khuếch tán của mao mạch đến các ổ hoại tử rải rác ở trong vỏ não.

Ở bê và bò bị ngộ độc chì á cấp tính hầu như rất ít có tổn thương bệnh lý. Tuy nhiên có thể quan sát thấy cơ, gan, thận có màu nhợt nhạt. Xác chết cứng đờ nếu con vật bị sốt hoặc co giật trước khi chết. Tổn thương có dịch rỉ viêm trong các xoang cơ thể hoặc màng bao tim hoặc trong dịch màng não. Có thể quan sát thấy phù phổi và phù não. Hoạt động của mạch quản suy giảm có thể biểu hiện ở dung huyết, sung huyết ở thận, phổi, não, niêm mạc dạ mũi khế và ruột, xuất huyết lấm tấm hoặc thành vệt tím bầm ở dưới cơ tim (đặc biệt dọc theo rãnh mạch vành), dưới nội mạc cơ tim, tuyến ức và thận. Có thể quan sát thấy các biến đổi thoái hoá như mềm vỏ thận, mềm vỏ não và hình thành các lỗ hồng ở trong đó. Có thể có các thể vùi bên với acid và ưa eosine ở tế bào biểu mô ống lượn gần, hoại tử ở ống thận, thoái hoá tế bào thần kinh và tăng sinh các mạch quản. Biến đổi bệnh lý vi thể ở não rất khó phân biệt với chứng nhuyễn não xám (Mella và cộng sự 1976).

Ở bò và bê ngộ độc mãn tính 2 tuần hoặc lâu hơn có rất ít tổn thương. Xác chết có thể rất gầy và rất ít mỡ: Ngộ độc á cấp tính, có thể quan sát thấy tình trạng biến đổi bệnh lý nhiều hơn như dung huyết, các tổn thương xuất huyết lan rộng bao gồm viêm dạ dày ruột xuất huyết, thường gặp nhất là ở dạ mũi khế và ruột non. Có thể có viêm màng não. Thận có thể biểu hiện xơ hoá. Não có thể mềm rõ rệt, màu vàng và hoại tử đặc biệt là ở phần đầu của khúc cuộn não. Sự biến đổi vi thể có thể là thiếu máu do mất máu và hồng cầu có các hạt nhỏ bắt màu kiềm, quan sát thấy các dạng hồng cầu non. Sự biến đổi thoái hoá ở thận và não rõ hơn. Số lượng thể vùi trong tế bào biểu mô ống thận có thể tăng lên. Hồng cầu có các hạt nhỏ bắt màu kiềm và các thể vùi bên với acid và ưa eosine không phải là biến đổi bệnh lý điển hình ở ngộ độc kiềm, tuy nhiên các biến đổi này thường quan sát thấy.

Ở chó, ngộ độc chì cấp tính do ăn phải sơn có chứa chì có thể không gây ra biến đổi đại thể về bệnh lý. Có thể phát hiện thấy sơn trong dạ dày hoặc ruột. Ở chó đã có biểu hiện các triệu chứng ngộ độc trong một số ngày hoặc một số tuần. Sự biến đổi vi thể hoặc đại thể có thể quan sát thấy. Các tổn thương đại thể có thể là sung huyết màng não, tuỷ xương màu rất đỏ, gan nhiễm mỡ, phì đại, lách phì đại, não sung.

Các biến đổi vi thể ở chó có thể quan sát thấy sự biến đổi ở máu: Hồng cầu có các hạt nhỏ bắt màu kiềm, có các dạng hồng cầu non, tăng bạch cầu, bạch cầu trung tính tăng, giảm bạch cầu ái toan và bạch cầu đơn nhân. Trong trường hợp ngộ độc mãn tính giảm bạch cầu trung tính. Có thể có các thể vùi trong nhân bên với acid, ưa eosine ở các tế bào ống thận và tế bào gan. Có thể có hoại tử trong các sợi cơ vân, biến đổi bệnh lý ở thần kinh ngoại biên, gan nhiễm mỡ, hoại tử các ống lượn gần ở phía trung tâm, phù thoái hoá các nguyên bào tinh và có các hạt ở trong thận.

Ở não chó, biến đổi bệnh lý vi thể có thể quan sát thấy là dẫn mạch, sung huyết cùng với sung và hoại tử các tế bào nội mô mạch quản, tăng sinh các mao mạch trong các chất xám của miền vỏ, tăng sinh thần kinh đệm, hyalin hoá và hoại tử một số động mạch, có huyết khối trong một số mao mạch, phù chung quanh mạch quản, lắng đọng

fibrin, xuất huyết và hoại tử trong các neuron miền vỏ. Điện não đồ biến đổi không bình thường.

Trong nhiều tổ chức, sự biến đổi về siêu cấu trúc tế bào xảy ra trước biến đổi bệnh lý về đại thể và vi thể.

Ở ngộ độc chì mãn tính có các biến đổi thoái hoá bệnh lý về vi thể và đại thể trong cơ tim trước khi có các biểu hiện không bình thường về điện tâm đồ. Các tổn thương về bệnh lý bao gồm: Ở phần trên của đường tiêu hoá được nén chặt bởi các chất liệu thực vật, con vật gầy yếu, mật sung, tim nhão và xuất huyết, gan màu không bình thường, dễ nát, viêm ruột.

Ở vẹt trời nhiễm độc chì bị huỷ hoại các tế bào biểu mô của dạ dày tuyến, các tế bào sinh xương ở miền tuỷ của xương và các tế bào cơ ngực. Ống lượn gần có chứa các thể vùi trong nhân. Vẹt trời cũng bị bệnh não và ở thần kinh ngoại biên.

4.6. Chẩn đoán

Nghi là ngộ độc chì khi gia súc đã tiếp xúc với chì có biểu hiện một số triệu chứng điển hình: Kém ăn, ỉa chảy, có các cơn đau bụng, mù, run rẩy, tăng vận động quá mức, kêu rống, nhiệt độ cơ thể bình thường và có các biến đổi bệnh lý (viêm dạ mũi khế, dạ dày và ruột non). Xuất huyết lâm tẩm ở tim, thận mềm, màu cơ nhợt nhạt). Chẩn đoán có thể được hỗ trợ nếu kết quả xét nghiệm về máu cho thấy gia súc bị thiếu máu hồng cầu có các hạt nhỏ nhuộm màu kiềm, có các hồng cầu non trong máu. Các bệnh về não và rối loạn ở não do khối u, xuất huyết chấn thương hoặc áp xe có thể gây ra các triệu chứng giống như ở ngộ độc chì. Cần phân biệt với các trường hợp này bằng cách quan sát, kiểm tra lâm sàng và vi sinh vật.

Cần chẩn đoán phân biệt với ngộ độc các thuốc trừ sâu có chứa clo hữu cơ. Ngộ độc các chất này có thể có các triệu chứng tương tự ngộ độc chì, nhưng các thuốc trừ sâu loại này làm tăng nhiệt độ cơ thể và có các triệu chứng về cơ thần kinh rõ rệt, đáng điệu không bình thường, co giật nặng, không có triệu chứng mù.

Triệu chứng ngộ độc urea cũng tương đối giống ngộ độc chì. Tuy nhiên ngộ độc urea không có triệu chứng đáng điệu không bình thường và triệu chứng mù. Có cơn đau bụng rõ rệt. Triệu chứng ỉa chảy không điển hình. Triệu chứng co giật giống triệu chứng ngộ độc strychnine tiếp theo là triệu chứng cứng đờ chứ không phải là triệu chứng ủ rũ.

Ngộ độc các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ và carbamate cũng có một số triệu chứng giống triệu chứng ngộ độc chì nhưng chúng gây ra nhiều triệu chứng kích thích thần kinh phó giao cảm, có triệu chứng cơ thần kinh rõ rệt và có rất ít hoặc không có các triệu chứng về rối loạn hành vi hoặc co giật. Ngoài ra sử dụng atropine có tác dụng làm giảm rõ rệt các triệu chứng do các thuốc trừ sâu phospho hữu cơ và carbamate gây ra.

Khi chẩn đoán cũng cần loại bỏ các ngộ độc khác như ngộ độc metaldehyde, ngộ độc nấm mốc, strychnine, muối ăn, fluoroacetate, nicotine, nấm mốc, arsen, thủy ngân, thiếu vitamin A, aceton huyết gây triệu chứng thần kinh, viêm não xám ở bò. Cần xét

ngiệm máu và kiểm tra biến đổi bệnh lý để chẩn đoán phân biệt với các loại ngộ độc này.

*** Xét nghiệm**

Các mẫu thức ăn xanh bình thường có thể chứa 3-7 ppm hoặc thấp hơn. Thức ăn ủ chua chứa 140 ppm có thể gây ngộ độc bò. Cỏ có chứa chì ở nồng độ 216-914 ppm có thể giết chết bê. Nhìn chung thức ăn có chứa chì có thể giết chết bê ở liều chưa đủ để gây ngộ độc ở bò trưởng thành. Chì được phân bố rộng rãi trong tự nhiên. Một lượng nhỏ có thể có trong nước ngầm, trong chất liệu thực vật và ngay cả trong tổ chức động vật. Nồng độ có ý nghĩa chẩn đoán trong tổ chức rất khó xác định vì các cá thể miễn cảm đối với chì rất khác nhau. Một số tác giả cũng phát hiện thấy nồng độ chì rất thấp ở gan, thận và thức ăn trong đường tiêu hóa của một số bò bị ngộ độc chì. Điều đó cho thấy rằng ngộ độc chì không thể khẳng định khi nồng độ chì ở gan < 10ppm trừ khi các tổ chức khác cũng chứa một lượng chì đáng kể. Các hạt của hồng cầu nhuộm màu bazơ, giảm aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) trong hồng cầu, tăng ALA trong huyết tương hoặc nước tiểu hoặc tăng lượng chì trong máu sau khi sử dụng Ca-EDTA cũng có thể là các chỉ tiêu sử dụng để khẳng định chẩn đoán ngộ độc chì.

Trong phần lớn các tổ chức nồng độ chì trong máu và trong tổ chức không thấp để gây nhầm lẫn trong chẩn đoán. Ở gia súc nhai lại nồng độ chì trong máu 0,35 ppm hoặc hơn, 10 ppm hoặc hơn ở trong gan, 15 ppm hoặc nhiều hơn ở vỏ thận, 35 ppm hoặc nhiều hơn ở trong phân hoặc trong chất chứa dạ cỏ có thể góp phần hỗ trợ trong chẩn đoán ngộ độc chì nếu có các biến đổi về tổ chức bệnh lý, triệu chứng và lịch sử bệnh nhất quán. Ở ngộ độc chì mãn tính nồng độ chì trong tổ chức có thể rất thấp nhưng nồng độ chì trong xương có thể là 100 ppm hoặc hơn hoặc có thể lượng chì tăng lên nhiều trong nước tiểu 24 giờ sau khi sử dụng Ca-EDTA.

Ở chó bị ngộ độc chì có thể chứa 88 ppm trong lông. Máu chứa ít nhất 0,35 ppm (đôi khi 0,2 ppm), gan chứa trung bình 17,4 ppm (biến động trong khoảng 3,6- 50 ppm) và lượng chì trong nước tiểu tăng lên rõ rệt 24 giờ sau khi điều trị bằng Ca-EDTA.

Ở gà bị ngộ độc chì máu chứa khoảng 13 ppm chì, gan chứa >10 ppm và phân có thể chứa 1-2910 ppm. Nồng độ thấp hơn các nồng độ này thường không gây ngộ độc.

Ở ngựa nồng độ chì bình thường trong tổ chức (tính theo trọng lượng ướt bằng ppm) là: gan 0,0023-0,75, thận 0,013-1, lách: 0,1-0,25, cơ 0,2-0,5, xương: 3-12, máu <0,2, sữa hoặc sữa đầu < 0,005. Ở ngựa bị ngộ độc chì (nồng độ tính theo trọng lượng ướt bằng ppm) là: gan 9-98, thận 4,5-48, xương 28-260 (cao nhất ở ngộ độc mãn tính), máu > 0,2 và nước tiểu 0,14- 2,3.

Lợn ít bị ngộ độc chì. Bình thường chì ở trong tổ chức (tính theo trọng lượng ướt bằng ppm) là: gan: 0-2, thận 0 - 2,3, cơ 0- 0,1, não 0, xương 2-3, máu 0,07- 0,25. Ở ngựa ngộ độc chì mãn tính (tính theo trọng lượng ướt bằng ppm) là: gan 37-41, thận 26-38, cơ 6-14, não 2-8, xương 47-67 và máu có thể lên tới 143

4.7. Điều trị

Cũng giống như ngộ độc kim loại nói chung cần sử dụng các chất tạo chelate gắn với kim loại tạo thành phức hợp không hoà tan, ion hoá nhiều hơn, ít độc hơn và dễ dàng thải trừ qua nước tiểu.

Đối với chì chất tạo chelate tốt nhất là di natri calcium ethylenediamine (Ca-EDTA). Các phức hợp chứa canxi này thường được sử dụng chứ không sử dụng ETA acid hoặc natri EDTA để calci trong máu không bị tạo chelate.

Ở gia súc, Ca-EDTA tạo chelate với chì dự trữ trong xương nhiều hơn chì ở các tổ chức. Chì được huy động từ các thể vùi trong nhân ở các tế bào thận. Tuy nhiên Ca-EDTA không tạo chelate với chì trong hồng cầu, có thể là Ca-EDTA không có khả năng qua được màng tế bào. Loại bỏ chì khỏi các tổ chức ở những gia súc sử dụng Ca-EDTA trong điều trị là do chì chủ yếu được tuần hoàn máu phân phối lại ở xương.

Ở bê Ca-EDTA có thể gây độc nếu cho liều vượt quá 220mg/kg/ngày sử dụng trong 3 ngày (ở chó liều gây chết là 12g/kg). Trên thực tế ngộ độc chì có thể nặng hơn nếu sử dụng Ca-EDTA không thận trọng. Thận có thể không có khả năng thải một lượng lớn chì đã được tạo chelate ra nước tiểu nhanh chóng. Chế độ điều trị ngộ độc chì ở bê, bò và các gia súc lớn khác là tiêm phúc mạc hoặc tiêm dưới da dung dịch Ca-EDTA trong 5% glucose 110mg/kg ngày 2 lần, nghỉ 2 ngày để phân phối lại chì ở xương sau đó điều trị nhắc lại từ 2 ngày trở lên. Có thể ngừng điều trị sau 10- 14 ngày. Điều trị tiến triển tốt nếu nồng độ chì trong máu dưới 1 ppm và triệu chứng thần kinh giảm đến mức tối thiểu. Ca-EDTA không có tác dụng hàn gắn các tổn thương do chì gây ra. Gia súc bị ngộ độc cấp tính hoặc á cấp tính không có nhiều chì trong xương vì vậy nó không phải là thuốc điều trị tối ưu. Thuốc điều trị khác sử dụng ở trâu bò là thiamine HCl. Người ta đã sử dụng vitamin này tiêm bắp liều 200mg/kg cách ngày một lần. Thường sử dụng thiamine HCl điều trị bệnh ở bò có biểu hiện triệu chứng thần kinh. Bệnh có triệu chứng thần kinh có thể là nhuyễn não xám. Bệnh này rất khó phân biệt với ngộ độc chì nhưng bệnh đáp ứng tốt với thiamine HCl.

Ở chó dung dịch Ca-EDTA 1% trong glucose 5% 25mg/kg sử dụng 4 lần trong ngày trong 5 ngày, không vượt quá liều 2 g/ngày. Nhắc lại điều trị nếu triệu chứng vẫn còn thể hiện. Các chất tạo chelate khác có thể sử dụng là BAL. d-penicillamine được sử dụng kết hợp với EDTA trong điều trị ngộ độc chì ở người nhưng chưa thấy có thông tin trong thú y. Liều 100- 300mg/kg có thể có tác dụng tốt trong điều trị ngộ độc chì cấp tính ở chó.

Ở chuột và chuột cống sử dụng 2,3-dimercaptosuccinic có tác dụng tốt hơn d-penicillamine hoặc Ca-EDTA một cách rõ rệt trong việc huy động chì từ xương và các tổ chức. Dimercaptosuccinic acid cũng có tác dụng điều trị tốt đối với ngộ độc các kim loại khác. Kết hợp cho uống vitamin C với tiêm Ca-EDTA có tác dụng tốt gấp 2 lần làm loại bỏ nhanh chóng chì khỏi cơ thể. Sự kết hợp điều trị này có tác dụng tốt khi sử dụng từng loại thuốc riêng rẽ để loại bỏ chì khỏi hệ thần kinh.

Các phương pháp điều trị không đặc hiệu có thể sử dụng là sử dụng thuốc an thần để khống chế các triệu chứng thần kinh và rối loạn hành vi. Ở chó có thể rửa dạ dày, cho uống magnesium sulfate để làm kết tủa chì và tẩy loại bỏ chất độc. Có thể sử dụng các chất lỏng và chất điện giải. Tuy nhiên các chất này chống chỉ định nếu có triệu chứng thần kinh nặng do có thể làm tăng phù não gây nguy hiểm. Có thể sử dụng các loại corticosteroid và kháng sinh để ngăn ngừa nhiễm khuẩn. Cần giữ gia súc ở nơi yên tĩnh.

Tiền lượng không tốt ở ngộ độc cấp tính khi có các triệu chứng thần kinh và rối loạn hành vi nặng.

5. ARSEN (As)

5.1. Arsen vô cơ

5.1.1. Nguồn

Các hợp chất chứa arsen trước đây được sử dụng trong các thuốc trừ sâu, thuốc diệt cỏ, thuốc diệt chuột và thuốc tiêm tĩnh mạch ký sinh trùng đường máu. Dung dịch chì arsen còn được sử dụng làm thuốc tẩy ve và nếu dung dịch đặc có thể gây ngộ độc. Arsen cũng còn được sử dụng làm chất bảo quản gỗ.

Các chất này bao gồm natri arsenic trioxide, arsenic pentoxide, natri và kali arsenate, natri và kali arsenite, calcium arsenite. Các arsenic chứa arsen hóa trị 3 có khả năng hòa tan nhiều hơn và có độc tính cao hơn arsen có hóa trị 5 và như vậy arsenite có độc tính cao hơn các arsenate. Liều gây chết của arsenite ở phần lớn các loài là 1-25 mg/kg. Mèo mẫn cảm hơn các loài khác. Các arsenate có độc tính thấp hơn arsenite 5-10 lần. Hiện tại ngộ độc arsen ít hơn vì người ta không còn sử dụng nó làm thuốc trừ sâu hoặc bả chuột hay bảo quản gỗ như trước đây. Các arsenate đôi khi còn được dùng tẩy để diệt ve cho gia súc.

Arsenic có thể tồn tại dưới dạng hóa trị 3 và hóa trị 5. Arsen phản ứng với nhóm sulfhydryl. Tính chất này rất quan trọng trong cơ chế gây ngộ độc của arsen. Arsen bốc hơi dễ dàng khi đun nóng. Do vậy khó khăn cho việc phân tích trong phòng thí nghiệm để xác định về mặt số lượng các mẫu phân tích có chứa arsen.

5.1.2. Độc tính

Một số yếu tố ảnh hưởng đến độc tính. Arsen hóa trị 3 có độc tính cao hơn arsen có hóa trị năm. Tác dụng độc của arsen hóa trị 5 chủ yếu là do chuyển thành dạng hóa trị 3.

Các dạng hợp chất chứa arsen hòa tan có độc tính cao hơn dạng thô ít hòa tan vì các dạng khó hòa tan hấp thu kém hơn.

Tốc độ thải trừ cũng ảnh hưởng đến tác dụng độc. Ở các gia súc ốm, mất nước thải trừ arsen có thể bị chậm và tác dụng độc tăng lên.

Dung nạp của chất độc: Tiếp xúc thường xuyên với arsen có thể đưa đến một mức độ dung nạp nào đó đối với gia súc.

5.1.3. Độc động học

Các dạng hòa tan của các hợp chất chứa arsen dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hóa. Sau khi hấp thu, arsen được gắn vào tế bào máu. Các hợp chất này được phân phối nhiều trong một số tổ chức của cơ thể như gan, thận, tim. Arsen hóa trị 5 có thể được chuyển thành arsen hóa trị 3 ở gan. Chúng cũng được tích lũy trong tuyến mồ hôi, da, lông, móng. Ở gia súc arsen không tồn tại lâu trong các tổ chức. Phần lớn được thải trừ dưới dạng arsen vô cơ hoặc dạng methyl hóa do một phần arsen được methyl hóa ở gan. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Ngoài ra còn được thải trừ qua phân, sữa, nước bọt và mồ hôi. Arsen có thể qua được hàng rào nhau thai nhưng số lượng rất ít vào được hệ thần kinh trung ương. Các triệu chứng ngộ độc arsen cho thấy arsen không thấm tốt qua hàng rào máu não. Sữa ở bò mẹ bị ngộ độc arsen có thể gây độc cho người, nhưng thịt ở gia súc qua khỏi bệnh có thể an toàn đối với người.

Sự dung nạp này có thể là do sự methyl hóa và khả năng arsen được chuyển từ hóa trị 3 sang hóa trị 5.

5.1.4. Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng của ngộ độc arsen thay đổi tùy theo loại. Nhìn chung các tổ chức chứa nhiều các enzyme oxy hóa như gan, thận, phổi, các tế bào nội mô và thượng bì được coi là dễ bị tác dụng hủy hoại của arsen. Các hợp chất arsen tương tác với các enzyme chứa nhóm sulfhydryl gây rối loạn trao đổi chất tế bào. Các arsen hóa trị 3 tác động chủ yếu bằng cách kết hợp với hai nhóm sulfhydryl của acid lipoic. Acid này là coenzyme chủ yếu của các enzyme có tác dụng loại bỏ nhóm carboxyl của các xeto acid như pyruvate, ketoglutarate và ketobutyrate bằng cách làm bất hoạt acid lipoic, arsen ức chế sự hình thành acetyl, succinyl và propionyl-coenzyme A. Các quá trình oxy hóa khác khử nhóm carboxyl sử dụng acid lipoic cũng bị ức chế. Hậu quả của sự ức chế này là ức chế hoặc làm chậm phân giải glycogen. Tác dụng thứ yếu của arsen hóa trị 3 là làm bất hoạt nhóm sulfhydryl của các enzyme oxy hóa và làm bất hoạt nhóm sulfhydryl của glutathione. Các hợp chất chứa arsen hóa trị 5 có thể loại bỏ quá trình oxy hóa và phosphorin hóa bằng cách tạo thành các este arsenate không bền thay thế các este phosphate cần thiết cho việc cung cấp năng lượng. Arsen ưa các tổ chức có chứa các enzyme oxy hóa như gan, thận, ruột hơn các tổ chức khác. Tế bào mẫn cảm nhất với arsen là tế bào nội mô mao quản. Ở các cơ quan này vì tác dụng chủ yếu của arsen có hóa trị 3 ở mức độ tế bào tác động là làm dẫn mao quản và làm tăng tính thấm của mao quản. Các cơ trơn của thành mạch dẫn ra. Niêm mạc đường tiêu hóa lồi lên hoặc bong ra do tích lũy nhiều các dịch ở dưới niêm mạc. Các tác dụng về chuyển hóa và tác dụng ở mạch quản giải thích cho các triệu chứng biểu hiện ở ngộ độc kim loại này.

5.1.5. Triệu chứng lâm sàng

Tác dụng gây độc thường là cấp tính, gây độc chủ yếu đối với hệ tiêu hóa và hệ tuần hoàn, tác dụng trực tiếp đến mao quản gây tổn thương các mao quản, làm tăng tính thấm gây mất máu, sốc do giảm lưu lượng máu, ỉa chảy phân rất loãng đôi khi có máu, đau bụng nặng mất nhiều nước, con vật ở trạng thái yếu, ủ rũ, mạch đập yếu, suy tim, khởi đầu của ngộ độc rất nhanh. Thường quan sát thấy triệu chứng sau một số giờ, cũng có khi đến 24 giờ và có thể kéo dài từ một số giờ đến một số tuần, phụ thuộc vào số lượng thâm nhập qua đường tiêu hóa. Ở thể quá cấp tính con vật thường chết.

5.1.6. Biến đổi bệnh lý

Ở thể quá cấp không quan sát thấy biến đổi bệnh lý đáng kể, có thể quan sát thấy viêm, đỏ ở niêm mạc đường tiêu hóa, phù, vỡ các mạch quản, hoại tử ở các tổ chức biểu mô và dưới biểu mô. Hoại tử có thể tiến triển gây thủng vách dạ dày hoặc ruột. Chất chứa của đường tiêu hóa thường lỏng và có lẫn máu, có mùi hôi, có thể chứa các tổ chức biểu mô bong ra. Viêm có thể lan tràn ở gan, thận và các cơ quan phủ tạng khác. Gan có thể thoái hóa, nhiễm mỡ và hoại tử. Các ống thận của thận bị hủy hoại Trong trường hợp tiếp xúc với da, da bị khô.

5.1.7. Chẩn đoán

Khởi đầu các con đau bụng nặng, ỉa chảy có lẫn máu, phân rất loãng có chứa các niêm dịch bong ra. Mô xác sau khi chết có viêm dạ dày ruột xuất huyết và biến đổi thoái hóa ở gan, thận, có thể chẩn đoán là ngộ độc arsen. Gia súc đã tiếp xúc với arsen trước đó có thể hỗ trợ cho việc chẩn đoán.

Chẩn đoán cần loại trừ nhiều loại ngộ độc gây ra ỉa chảy và đau bụng như urea, chlorate, thuốc trừ sâu và các bệnh đường ruột có khả năng gây ra các triệu chứng đường tiêu hóa giống như ngộ độc arsen. Ngộ độc chì nếu nặng có thể có một số triệu chứng giống ngộ độc arsen nhưng ngộ độc chì có nhiều triệu chứng khác như các triệu chứng về thần kinh, thay đổi hành vi. Các triệu chứng này ít quan sát thấy hoặc không có ở gia súc ngộ độc arsen nhưng lại rõ rệt ở ngộ độc chì và thuốc trừ sâu.

*** Xét nghiệm**

Xác định được arsen trong các tổ chức như gan, thận hoặc trong chất chứa của đường tiêu hóa có thể giúp khẳng định chẩn đoán. Gan và thận ở gia súc khỏe mạnh bình thường hiếm khi chứa đến >3ppm. Xác định được arsen trong chất chứa dạ dày chỉ có giá trị chẩn đoán trong vòng 24- 48 giờ sau khi ăn phải arsen. Nồng độ arsen trong nước tiểu thường cao trong một số ngày sau khi ăn phải arsen. Nước uống chứa trên 0,25% có khả năng gây ngộ độc, đặc biệt là đối với gia súc lớn.

5.1.8. Điều trị

Ở gia súc vừa mới tiếp xúc với arsen và chưa biểu hiện triệu chứng có thể gây nôn (ở những loài có khả năng nôn), sau đó dùng than hoạt tính và thuốc tẩy rồi sử dụng cho

uống các chất bảo vệ niêm mạc như Kaolin-pectin (đối với gia súc nhỏ 1-2 giờ sau khi sử dụng than hoạt tính) và cần điều trị bằng truyền dịch, truyền máu nếu cần, tiêm bắp dimercaprol 4-7 mg/kg trong 2-3 ngày cho đến khi gia súc khỏi bệnh. Ở gia súc lớn có thể dùng acid lipoic hoặc α lipoic 50mg/kg dung dịch 20% tiêm bắp, sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với dimercaprol 3mg/kg. Ở gia súc lớn sử dụng dimercaprol còn là vấn đề phải xem xét. Thiosulfate cũng được sử dụng cho uống: 20-30 mg trong 300ml nước ở ngựa và trâu bò. Ở dê cừu dùng 1/4 liều này. Ở gia súc nhỏ 0,5-3 g hoặc 30-40mg/kg trong dung dịch 20% tiêm tĩnh mạch 2-3 lần trong 1 ngày trong 3-4 ngày. Các chất tương tự dimercaprol như dimercaptopropane và acid dimercaptosuccinic được xem là ít độc hơn, có hiệu lực tốt hơn có thể sử dụng cho uống. D-penicillamin đã được thông báo là chất có tác dụng tạo chelate tốt với arsen, có thể sử dụng ở gia súc 10-50mg/kg cho uống 3-4 lần/ngày trong 3-4 ngày.

Các biện pháp điều trị hỗ trợ có tác dụng tốt đặc biệt khi sắp bị trụy tim mạch và cần truyền dịch để phục hồi dung tích máu và chống mất nước, chức năng gan thận cần kiểm tra theo dõi trong quá trình điều trị.

5.2. Arsen hữu cơ

Các chất arsen hữu cơ phenylarsonic ít độc hơn các hợp chất arsen vô cơ hoặc các arsen hữu cơ ưa chất béo và các hợp chất thơm hữu cơ khác.

Các arsen hữu cơ ưa chất béo bao gồm acid cacodylic và acid acetarsonic, thường được sử dụng làm chất kích thích ở gia súc lớn nhưng hiện tại không còn được sử dụng phổ biến như trước. Một số arsen ưa chất béo như natri methanearsonate và dinatri methanearsonate, đôi khi được sử dụng làm chất rụng lá ở cây bông hoặc thuốc diệt một số loại cỏ đặc biệt. Các chất này có thể tồn tại lâu trong đất và có xu hướng tích lũy trong cây trồng và tạo khả năng gây ngộ độc arsen đặc biệt là ở gia súc chăn thả trên bãi chăn. Các triệu chứng lâm sàng, biến đổi bệnh lý và điều trị giống với các chất arsen hữu cơ. Các hợp chất thơm chứa arsen hữu cơ như thiacecetarnamide, arphenamide được sử dụng để điều trị bệnh gây ra do giun chỉ trưởng thành ở chó. Các chất này không còn được sử dụng phổ biến đặc biệt là khi melarsomine dihydrochloride được đưa vào sử dụng. Các hợp chất phenylarsonic được sử dụng làm thức ăn bổ sung vào khẩu phần ăn của lợn và gia cầm để làm tăng năng suất sản phẩm ở lợn và gia cầm và cũng được sử dụng để điều trị bệnh hồng lỵ ở lợn. Ba chất chủ yếu trong loại này là acid arsanilic, roxarsone (acid 4-hydroxy-3-nitrophenylarsonic) và nitarsonic (acid 4-nitrophenylarsonic).

5.2.1. Độc tính

Ngộ độc là do bổ sung quá mức thức ăn bổ sung chứa arsen. Mức độ ngộ độc phụ thuộc vào liều lượng chất độc. Ngộ độc có thể muộn sau một số tuần nếu sử dụng bằng 2-3 lần liều khuyến cáo sử dụng (100 ppm) hoặc có thể xảy ra sau một số ngày nếu sử dụng liều cao gấp 10 lần liều khuyến cáo. Gà có thể dung nạp acid arsanilic, tuy nhiên

roxarsones có thể gây ngộ độc ở gà tây chỉ với liều gấp đôi liều khuyến cáo 50 ppm). Roxarsones có độc tính cao hơn ở lợn so với các phenylarsonic khác.

5.2.2. Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng xuất hiện sớm nhất có thể là vận động mất phối hợp, liệt phần sau của cơ thể và cuối cùng liệt cả 4 chân. Gia súc vẫn còn tỉnh táo và vẫn ăn ngon miệng. Mù là triệu chứng ngộ độc acid arsanilic, triệu chứng này không gặp ở các hợp chất arsen hữu cơ khác. Ở loài nhai lại triệu chứng ngộ độc phenylarsonic tương tự như ngộ độc arsen vô cơ.

5.2.3. Biến đổi bệnh lý

Ngộ độc tương tự như ngộ độc arsen vô cơ. Thường không có biến đổi bệnh lý đặc hiệu trong ngộ độc phenylarsonic, thường các sợi thần kinh ngoại biên bị mất myelin. Biến đổi bệnh lý vi thể cho thấy tăng thần kinh đệm ở các sợi thần kinh ngoại biên, thần kinh thị giác.

5.2.4. Chẩn đoán

Dựa vào triệu chứng, bệnh sử và xét nghiệm thức ăn. Nếu thức ăn có mặt phenylarsonic hàm lượng cao có thể hỗ trợ để khẳng định chẩn đoán. Ở lợn ngộ độc các hợp chất arsen hữu cơ cần chẩn đoán phân biệt với ngộ độc muối, ngộ độc thuốc trừ sâu, bệnh giả dại.

Ở trâu bò cần phân biệt với ngộ độc thuốc trừ sâu, các bệnh truyền nhiễm như bệnh do virus gây tiêu chảy bò và ngộ độc các kim loại nặng như chì.

5.2.5. Điều trị

Không có thuốc điều trị đặc hiệu nhưng các tác dụng gây độc thần kinh có thể loại bỏ nếu ngừng sử dụng thức ăn trong vòng 2, 3 ngày khi khởi đầu triệu chứng rối loạn vận động. Một khi xuất hiện triệu chứng liệt, mù thần kinh đã bị tổn thương rất khó điều trị. Tuy nhiên gia súc vẫn có thể ăn uống bình thường và vẫn tăng trọng tốt nếu loại bỏ thức ăn bị nhiễm. Khả năng hồi phục không chắc chắn.

Chương 7

CÁC KHÍ ĐỘC

1. NITROGEN DIOXIDE

Các khí nitrogen dioxide (NO_2) và nitrogen tetroxide (N_2O_4) được sản sinh do nitrate được khử không hoàn toàn, xảy ra trong quá trình lên men ở bề mặt thức ăn và có thể xảy ra trong dạ cỏ trâu bò. Cỏ giàu nitrate tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản sinh khí nitrogen oxide gây độc. Nồng độ nitrate trong cây thức ăn gia súc phụ thuộc vào điều kiện môi trường trong mùa cây thức ăn gia súc phát triển, bón phân chứa nitrate hoặc bón quá nhiều nitrate và cũng có thể là do sử dụng thuốc diệt cỏ 2,4D có thể làm cho nhiều cây trồng chứa nhiều nitrate.

1.1. Tính chất

NO_2 có màu hơi đỏ, N_2O_4 không màu. Cả hai loại khí này dễ dàng chuyển đổi lẫn nhau, lượng NO_2 tăng lên ở nhiệt độ thấp hơn. Hỗn hợp này rỉ ra từ nơi ủ thức ăn có màu vàng hoặc màu nâu vàng. Các khí này có mật độ giống như không khí và vì vậy có thể di chuyển vào các khu vực nuôi gia súc hoặc nhà ở. Ở trong nước các khí này tạo thành acid nitric (HNO_3) và oxide nitric (NO). Môi trường kiềm chuyển các khí này thành nitrate và nitrite. Hỗn hợp khí này có mùi giống clo và có tính chất kích thích. Trong sương khói ánh sáng mặt trời chuyển NO và oxygen thành ozone. Ozone góp phần gây tổn thương phổi như khí thũng phổi do sương khói. Trong các giáo trình, người ta thường chỉ đề cập đến tác dụng độc của NO_2 , không đề cập đến N_2O_4 nhưng trong thực tế hai khí này tồn tại trong trạng thái cân bằng về hoá học và góp phần gây ngộ độc. Ở người bệnh viêm tắc phế quản do hít phải NO_2 - N_2O_4 . Bệnh thường gây tử vong. Nồng độ 100ppm trong không khí gây nguy hiểm cho người thậm chí chỉ tiếp xúc, trong thời gian ngắn, 200ppm có thể gây chết. Giới hạn an toàn cho sự tiếp xúc lâu với khí này đối với người là 0,6ppm. Nồng độ 8-12 ppm sử dụng cho thỏ trong 12 tuần gây chết khoảng một nửa số thỏ. Gia súc tiếp xúc nhanh với nồng độ 200ppm không gây ngộ độc nhưng nếu tiếp xúc kéo dài chỉ với nồng độ vài ppm làm giảm sức đề kháng đối với nhiễm khuẩn đường hô hấp. Lợn tiếp xúc với 250-300 ppm nitrogen oxide trong khu vực ủ thức ăn trong 10 phút có thể chết sau 21-72 phút.

Các khu vực chăn nuôi gia súc có mùi kích thích của NO_2 - N_2O_4 hoặc không khí có chứa khói màu hơi vàng, không được đi vào khu vực đó ngay cả khi cần vào để cứu gia súc. Thay vì có thể làm thông gió, sau đó chuyển gia súc và tất cả những người tiếp xúc với nơi đó cần đưa đi bệnh viện.

Thức ăn ủ chua từ nơi ủ thức ăn có toả mùi nitrogen oxide có thể rất nguy hiểm vì có chứa nồng độ cao nitrate và có thể gây ra ngộ độc nitrate.

1.2. Độc động học

Tiếp xúc với niêm mạc, NO_2 - N_2O_4 có thể tạo thành HNO_3 . Ngoài ra hoặc acid hoặc các khí này có thể xâm nhập vào các tế bào biểu mô đường hô hấp và gây tổn thương tế bào.

1.3. Cơ chế tác dụng

Khởi đầu chảy nước mắt, niêm mạc đỏ có thể là do tác dụng kích thích của HNO_3 được tạo thành từ các khí này. Các triệu chứng này có thể giảm xuống nhanh chóng nếu chuyển gia súc ra khỏi khu vực bị nhiễm. Tuy nhiên điều này không thể ngăn cản được tổn thương phổi. Khó thở nặng là do ức chế hấp thu oxygen từ phế nang có thể là do kết hợp phù phổi nặng, tổn thương các màng phế nang do tác dụng trực tiếp của HNO_3 được tạo thành từ các khí này, peroxide hoá lipid của phổi và có mặt các tổn thương. Bằng các phương tiện chính xác nào các chất này gây ra tổn thương phổi vẫn còn chưa rõ. Khởi đầu phù phổi chậm một số giờ sau khi tiếp xúc cho thấy rằng phù có thể là do một số sản phẩm phụ có độc tính của các phản ứng hoá học giữa NO_2 - N_2O_4 hoặc HNO_3 với các thành phần của tế bào.

1.4. Triệu chứng lâm sàng

Ở bò quan sát thấy đầu tiên ho, thở hỗn hển, hô hấp không đều đặn, niêm mạc đỏ, chảy nước mắt và chảy nước bọt, giảm ăn uống dẫn đến trạng thái thiếu nước, cơ thể hao mòn. Khó thở khi phù phổi tiến triển. Có thể nghe thấy tiếng dịch lỏng trong phổi, sốt, chết là do thiếu oxygen 3-25 ngày sau khi tiếp xúc. Bò tiếp xúc với nồng độ thấp khí này trong một khoảng thời gian có thể lâu chết hơn. Ở các gia súc này triệu chứng truy hô hấp có thể tăng lên do tiến triển viêm phổi và các tổn thương khác do nhiễm khuẩn. Ở lợn nhiễm độc cấp tính được thể hiện bởi ho, hắt hơi, nhịp thở tăng, khó thở, há hốc miệng để thở và có thể chết nhanh sau khoảng 20 phút.

1.5. Biến đổi bệnh lý

Có thể có phù phổi, sung huyết, xuất huyết, cũng có thể có lắng đọng fibrin, nhồi huyết và khí thũng phổi, khí quản bị viêm có chứa các tổ chức hạt. Ngoài ra có thể có các biểu hiện cơ thể xanh tím, methemoglobin huyết, hoại tử cơ vân, thận có màu đỏ sẫm. Ở người tổn thương phổi khi kiểm tra X quang giống với thể lao kê.

1.6. Chẩn đoán

Chủ yếu dựa vào bệnh sử về tiếp xúc của con vật với nitrogen oxide.

1.7. Điều trị

Không có thuốc điều trị đặc hiệu, có thể sử dụng thuốc gây nôn như apomorphine đối với loại gia súc có thể gây nôn được hoặc rửa dạ dày để loại bỏ chất độc, có thể sử dụng thuốc an thần cho gia súc để giảm bớt nhu cầu oxygen và giảm khó thở. Đặt gia súc

nằm nghiêng để dịch lỏng có thể thoát ra khỏi phế quản. Có thể ấn ngực để tạo điều kiện thuận lợi cho chất lỏng thoát ra.

2. KHÍ OXYT LƯU HUỖNH (SULFUR DIOXIDE)

Sulfurdioxide và Sulfurtrioxide có trong các luồng khí công nghiệp. Các khói toả ra có thể chứa các khí này kết hợp với acid Sulfuric.

2.1. Tính chất

Các khí này kích thích mạnh niêm mạc, do khả năng hình thành acid sulfuric và các hợp chất chứa lưu huỳnh khi tiếp xúc với nước. Các khí này gây ra ho, ngạt thở khi hít vào.

2.2. Độc tính

Nồng độ gây chết cấp tính của SO_2 ở chuột cống thí nghiệm là 1000 ppm trong không khí. Ở người nồng độ SO_3 1 ppm gây ho và ngạt thở. SO_2 ở nồng độ 500- 600 ppm có thể gây chết mèo. Nồng độ 600-800 ppm gây chết chuột, chuột lang và chó trong vòng sau 10 phút đến 6 giờ. Chuột và chuột lang tiếp xúc với 65 ppm SO_2 kéo dài, gây sưng dạ dày cấp tính, sau 9 ngày gây chết hơn 1/3 các động vật thí nghiệm này. Tiếp xúc với 300 ppm gây loét kèm theo xuất huyết nhiều nơi ở dạ dày và có thể gây thủng dạ dày ở chuột và chuột lang sau 3 ngày. Gia súc nhốt gần các khu vực nhà máy điện hoặc các nhà máy sử dụng một lượng than lớn để đốt đặc biệt là nếu than đó có chứa nhiều lưu huỳnh và sự kiểm tra chống ô nhiễm ở đó không chặt chẽ, các gia súc chăn thả trên bãi chăn tiếp xúc với SO_2 nồng độ 500 ppm trong 1 giờ rất nguy hiểm. Lợn tiếp xúc với SO_2 ở nồng độ 5-40 ppm sẽ bị ngộ độc. Theo Buck và cộng sự (1976) cỏ bị SO_2 làm hỏng có thể vẫn an toàn cho bò sữa, nhưng nếu cỏ có chứa 1700-2500 ppm acid sulfuric gây độc đối với gia súc chăn thả. Tiếp xúc trong thời gian ngắn với 5 ppm SO_2 gây ra kích thích niêm mạc. Xuất huyết và khí thũng phổi có thể xảy ra trong vòng 1 ngày sau 8 giờ tiếp xúc với 40 ppm SO_2 . Lợn tiếp xúc với 40 ppm SO_2 trong 8 giờ có thể gây ra lắng đọng các sợi fibrin ở phổi. Các khói có chứa acid sulfuric có độc tính cao hơn. Nồng độ 22 ppm có thể làm chết chuột lang sau khi tiếp xúc 3 giờ.

2.3. Độc động học

Sulfur oxide tạo thành các hợp chất chứa lưu huỳnh và acid sulfuric khi tiếp xúc với niêm mạc ẩm ướt.

2.4. Cơ chế tác dụng

Các hợp chất chứa lưu huỳnh và acid sulfuric được tạo thành từ sulfur oxide có tác dụng kích thích niêm mạc. Các triệu chứng lâm sàng và các số liệu mô khám sau khi chết thể hiện là do các tác dụng này. Kích thích niêm mạc cũng gây ra sự co thắt khí quản một cách phản xạ do các sợi thần kinh vagus ngoại biên điều khiển. Có thể sử dụng atropine để ngăn cản tác dụng này.

2.5. Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng bao gồm niêm mạc đỏ, chảy nước mắt, chảy nước bọt và ho, đầu tiên thở không đều, sau đó thở khó. Nếu nồng độ khí này cao có thể có triệu chứng khó thở nặng do phế quản co thắt, phù phổi xuất huyết và khí thũng phổi. Chết là do hấp thu oxygen không đủ từ phổi bị phù và tổn thương.

2.6. Biến đổi bệnh lý

Mổ khám sau khi chết có thể quan sát thấy có các biến đổi sau: xác chết xanh tím, phù, sung huyết, xuất huyết và khí thũng phổi, phổi bị xẹp, màng ngoài niêm mạc thể hiện các triệu chứng bị kích thích. Có thể quan sát thấy viêm phổi kẽ phát do nhiễm khuẩn ở những gia súc tiếp xúc một thời gian dài với sulfur oxide. Có thể có lắng đọng fibrin trong một số tháng sau khi tiếp xúc.

2.7. Chẩn đoán

Cần dựa vào bệnh sử của gia súc tiếp xúc với SO_2 và SO_3 . Khói và các luồng khí có chứa các hợp chất lưu huỳnh cũng có thể có chứa một lượng H_2S (mùi trứng thối). Khí này có thể làm nặng thêm tình trạng ngộ độc của oxyt lưu huỳnh và ngược lại.

2.8. Điều trị

Gia súc cần được chuyển khỏi khu vực bị nhiễm. Không khí trong lành có thể hỗ trợ để ngăn cản các hậu quả nghiêm trọng do tiếp xúc với một lượng nhỏ khí này nhưng rất ít khả năng thực hiện được đối với gia súc tiếp xúc với một lượng lớn oxyt lưu huỳnh.

3. OXYT CARBON

Oxyt carbon - Carbon monoxide (CO) được sản sinh do sự đốt cháy không hoàn toàn của bất kỳ chất hữu cơ nào. Nó là thành phần quan trọng trong không khí bị ô nhiễm ở các thành phố lớn, được thải vào trong bầu khí quyển với khối lượng lớn trong các vùng công nghiệp từ các động cơ máy móc. Tác dụng của khí này rất độc và có thể gây chết.

Gia súc nuôi nhốt có thể bị trúng độc ngẫu nhiên do CO được toả ra từ động cơ, lò sưởi. Những trường hợp này thường ít xảy ra trong thú y. Cán bộ thú y ít khi điều trị ngộ độc CO vì gia súc thường bị chết do ngộ độc khí này. CO kết hợp với hemoglobin tạo thành carboxy hemoglobin không thể gắn với oxy. Phản ứng này rất có tác dụng. Ngoài ra carboxy hemoglobin tác động đến bất kỳ oxy nào gắn với hemoglobin bình thường, gia súc thường chết do thiếu oxy trước khi có thể tiến hành điều trị. Máu có màu đỏ tươi và niêm mạc có màu hồng do carboxyhemoglobin có màu đỏ tươi và do gia súc tự làm tăng thông khí trước khi chết. Không có tổn thương đáng kể trong trường hợp ngộ độc cấp tính.

Nếu cán bộ thú y gặp ngộ độc CO cấp tính ở gia súc trước khi chết, có thể sử dụng oxy hoặc carbonic 5%. Oxy dùng để bão hoà dịch huyết tương và có thể đẩy CO ra khỏi

hemoglobin. Tuy nhiên điều này rất khó có hiệu quả vì CO có ái lực mạnh hơn oxy 200 lần. Có thể truyền máu tĩnh mạch để cung cấp cho gia súc một lượng hemoglobin bình thường. Gia súc phục hồi nhanh hoặc không thể hồi phục phụ thuộc vào mức độ nặng nhẹ và khoảng thời gian ngộ độc.

4. KHÍ HYDROGEN SULFIDE

4.1. Nguồn

Hydrogen sulfide (H_2S) cùng với NH_3 , CO_2 , methane (CH_4) được giải phóng từ các hồ bùn, cống rãnh và chất hữu cơ có chứa lưu huỳnh, nó là sản phẩm độc của lưu huỳnh tiêu hoá và sự làm sạch của vi sinh vật đường ruột. Các khí này cũng được phát hiện thấy trong khói, trong chất thải công nghiệp hoặc có thể được giải phóng từ than, giếng khí đốt. Nó cũng được tạo nên trong dạ cỏ và ruột từ sulfate.

4.2. Tính chất

H_2S có mùi trứng thối. Khí này bắt cháy và có thể cảm nhận được trong không khí ở nồng độ 0,002 ppm. Nồng độ gây chết không có mùi nặng hơn nồng độ dưới mức gây chết vì khí này làm liệt thần kinh khứu giác. Khí này gây kích thích niêm mạc một phần do tính acid của nó, một phần do hình thành natri sulfide khi tiếp xúc với niêm mạc ẩm ướt, có thể thấm qua da và gây độc ở những người tiếp xúc với một lượng khí lớn trong một thời gian dài. H_2S phản ứng với bạc, chì, sắt và các kim loại khác là tạo thành các hợp chất có màu đen hoặc sẫm trong đường tiêu hóa và tổ chức.

4.3. Độc tính

Tốc độ khởi đầu của ngộ độc H_2S và cường độ gây độc của nó gần giống với cyanide. H_2S không kém nguy hiểm hơn HCN. Do vậy sẽ không an toàn khi đến một khu vực có mùi trứng thối. Con người có thể dễ dàng phát hiện H_2S trong không khí ở nồng độ 0,005- 0,1ppm, ở nồng độ 20ppm gây kích thích mắt, 50 ppm gây triệu chứng nặng và 1000 ppm gây bất tỉnh và chết trong khoảng 1 giờ. Ở những con vật tiếp xúc đột ngột với 400 ppm H_2S ở khu vực gần đó có thể gây nguy kịch rất nhanh, nồng độ như vậy có thể có ở trong chuồng gia súc, toả ra từ các hồ bùn đặc biệt khi các hồ này được khuấy lên. NH_3 , CH_4 và CO_2 cũng được giải phóng từ các hồ bùn. Hai chất khí sau thường ít gây hại. H_2S là chất khí gây nguy hiểm nhưng NH_3 cũng có thể bắt chước và làm nặng thêm ngộ độc H_2S , các chất khác trong khói có thể có tác dụng hiệp đồng với H_2S .

4.4. Độc động học

Ngoài tác dụng kích thích đối với niêm mạc, H_2S dễ dàng hấp thu qua da, phổi và đường tiêu hóa, ở trong tuần hoàn máu H_2S được chuyển thành muối sulfide kiềm. Gốc

hydrosulfide được thải trừ qua phổi và nước tiểu. Một phần sulfide được oxy hoá thành sulfate và thiosulfate thải trừ qua nước tiểu. Một số sulfide có thể ở trong máu được các cầu sulfide (glutathion) giữ lại và một số sulfide cũng được thải trừ qua phân ở dạng sulfide sắt.

4.5. Cơ chế tác dụng

Hydrogen sulfide gây ra hai tác dụng: kích thích trực tiếp niêm mạc kể cả niêm mạc đường hô hấp và ức chế hô hấp tế bào. Kích thích trực tiếp có thể là nguyên nhân chủ yếu gây ra phù phổi, sung huyết và khó thở. Như vậy H_2S được phân loại là một trong các chất có thể tác động đến sự thu nhận oxy của phế nang, cơ chế chính xác gây phù phổi vẫn chưa được hiểu rõ. Chết đột ngột do hít một lượng lớn H_2S là ức chế hô hấp tế bào ở các tổ chức sống, đặc biệt là não. Chắc chắn là sự ức chế này cũng xảy ra ở một mức độ nào đó đối với những gia súc tiếp xúc với một nồng độ H_2S thấp hơn. Vì vậy H_2S cũng được phân loại cùng với HCN là chất có khả năng ngăn cản sử dụng oxy của tổ chức. Cơ chế ngăn cản hô hấp tế bào của H_2S chưa sáng tỏ như HCN. Cả hai chất này có tác dụng ức chế cytochrom oxidase và như vậy ức chế sự vận chuyển điện tử, tuy nhiên cách ức chế enzyme này của hai chất khác nhau. HCN tác động bằng cách tạo phức ở các vị trí của ion sắt ba của cytochrom oxidase. H_2S cũng tác dụng như vậy, ngoài ra còn làm vỡ cầu, disulfide cần thiết cho hoạt tính của enzyme cytochrom oxidase. Do vậy tế bào tổ chức không có khả năng sử dụng oxy dù có rất nhiều oxy trong tuần hoàn máu. Hô hấp nhận tạo không có khả năng cứu sống con vật trúng độc cấp tính hoặc do H_2S hoặc do HCN. H_2S biến màu của máu thành màu sẫm và làm cho tổ chức mất màu hoặc có màu xanh tím. Cơ chế này chưa hiểu rõ, có thể màu sẫm là do hình thành muối sulfide của kim loại.

4.6. Triệu chứng lâm sàng

Nếu tiếp xúc không nhiều con vật có thể biểu hiện các triệu chứng ho, chảy nước mắt, chảy nước mũi, khó thở, ỉa rữa, có dịch lỏng trong phổi, cuối cùng xanh tím và có thể co giật. Nồng độ cao H_2S có thể làm con vật suy sụp đột ngột, xanh tím, khó thở, co giật do thiếu oxy và chết nhanh.

4.7. Biến đổi bệnh lý

Có thể có phù phổi, phù trong ruột và não. Máu có màu sẫm và không đông. Chảy máu có thể xảy ra trong các cơ quan khác nhau. Gan và thận có thể biểu hiện biến đổi thoái hoá, các tổ chức có thể có màu sẫm hoặc nhợt nhạt, trong các trường hợp cấp tính có thể có ít tổn thương trừ có xuất huyết trong tim và phổi. Xác chết có thể có mùi H_2S . Nếu H_2S được tiêu hoá chất chứa dạ cỏ có thể có màu xám đậm hoặc đen và có mùi công rãnh.

4.8. Chẩn đoán

Nếu có phù phổi và các tổn thương khác do kích thích phổi cần trước hết loại trừ các bệnh nhiễm khuẩn. Mùi H_2S , màu của máu và tổ chức cùng với bệnh sử có tiếp xúc với H_2S có thể làm cho chẩn đoán chính xác hơn.

** Xét nghiệm*

H_2S có mùi rất đặc biệt có thể phân biệt với các mùi khác. Sự xuất hiện mùi này ở xác súc vật mới chết là chỉ số thể hiện ngộ độc H_2S nếu tổn thương bệnh lý, triệu chứng lâm sàng và bệnh sử nhất quán. Cần nhớ rằng ruột bình thường có chứa một lượng nhỏ H_2S không đủ gây ra màu đen của chất chứa ở ruột và mùi cống rãnh.

4.9. Điều trị

Nguồn H_2S cần được thải trừ, không có chất giải độc đặc hiệu cho H_2S nhưng các gốc sulfide hydrat hoá có thể kết hợp với methemoglobin cho thấy rằng điều trị ngộ độc HCN có thể có phần nào hiệu quả đối với ngộ độc H_2S và các anion sulfide hydrat hoá có thể tương tác với cầu disulfide. Ở súc vật phòng thí nghiệm, nitrite có tác dụng đối với sulfide nhưng không có tác dụng đối với người tiếp xúc với H_2S .

Chương 8

CÁC CHẤT ĐỘC CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

1. CÁC CHẤT ĐỘC CÓ NGUỒN GỐC THỰC VẬT

1.1. Cyanide

1.1.1. Nguồn

Ngộ độc HCN ở gia súc nói chung là do ăn phải một số cây cần cỗi, héo, sương muối hoặc xử lý bằng 2,4D. Các cây này có chứa các glycoside (được gọi là các cyanogenic glycoside) có thể giải phóng một lượng chất độc HCN do thủy phân của các enzyme giáng hoá được giải phóng sau khi các tế bào thực vật bị phá huỷ. Ở trong dạ dày HCN trong cây dễ dàng được hấp thu, các glycoside tiếp tục thủy phân (Do vi sinh vật hoặc acid) làm giải phóng HCN nhiều hơn. Các cây thường gây ra ngộ độc HCN là các loại cỏ như cỏ Sudan, cỏ Johnson, cây dái ngựa, cây lúa miến, cây chẽ ba chân chim, cỏ ba lá trắng. Cyanide có nhiều trong sắn, đào, mận, mơ, táo, ngô, bắp cải. Ở nước ta ngộ độc chủ yếu từ sắn Cyanide được sử dụng làm thuốc diệt chuột. Phân hoá học calcium cyanimide cũng là nguồn cyanide. Các muối vô cơ của cyanide không gây ngộ độc. Thiocyanate hoặc thiocyanate glycoside trong mầm cải bruxen, trong bắp cải, trong cải củ, trong đỗ tương có thể là chất gây bướu cổ; cyanate và thiocyanate có thể gây tác dụng đối với thần kinh và tuyến nội tiết nhưng chúng không quan trọng đối với thú y.

1.1.2. Tính chất

HCN là chất bay hơi có tác dụng kích thích niêm mạc khá nhanh. Khi lá khô, HCN trong chất chứa dạ cỏ cũng sẽ mất đi (hoặc cũng có thể tăng lên nếu trong dạ cỏ có chứa nhiều glycoside) và nhanh chóng thải khỏi cơ thể gia súc. Gốc CN^- tạo phức với một số gốc hoá học khác (trong tổ chức) và có ái lực mạnh với coban.

1.1.3. Độc tính

MLD gây độc cấp tính cho uống là khoảng 2- 2,3 mg HCN/kg. Các cây có chứa cyanide có độc tính rất thay đổi, các cây đang non và đang lớn có chứa nhiều glycoside hơn. Các yếu tố làm tăng khả năng ngộ độc của HCN khi ăn phải các cây có chứa cyanide bao gồm: Khối lượng lớn HCN tự do và các cyanogenic glycoside trong cây, tiêu hoá nhanh, tiêu hoá một khối lượng thực vật lớn có chứa chất này, pH và hệ vi sinh vật tiếp tục thủy phân glycoside. Đưa vào một lượng chất liệu thực vật có khoảng 4mg/kg HCN được xem là có tác dụng gây chết của chất liệu thực vật. HCl của dạ dày phá huỷ enzyme của thực vật có tác dụng thủy phân cyanogenic glycoside, tuy nhiên acid của dạ dày lại có tác dụng thủy phân các chất này ở một mức độ nhất định. Gia súc

nhai lại mẫn cảm đối với các cây có chứa cyanide hơn ngựa và lợn. Cừu hơi kém mẫn cảm hơn trâu bò và một số giống trâu bò có thể ít mẫn cảm hơn giống khác. Ở ngựa tiếp xúc với 150ppm trong 30 -60 phút có thể tử vong, tiếp xúc với 300 ppm có thể chết sau một số phút.

1.1.4. Độc động học

HCN hấp thu dễ dàng ở đường tiêu hoá hoặc phổi, ở gan và các tổ chức khác. thiosulfate phản ứng với gốc CN^- để tạo ra thiocyanate tương đối không độc thải trừ ra nước tiểu. Phản ứng này được enzyme rhodanese xúc tác. Dự trữ của thiosulfate có thể bị cạn kiệt nhờ có phản ứng khử độc này. HCN cũng có thể bị làm mất hoạt tính ở trong máu do tạo phức với ion Fe^{+3} của methemoglobin, tuy nhiên trong máu không có nhiều methemoglobin. Một lượng HCN có thể được thải trừ qua phổi.

1.1.5. Cơ chế tác dụng

Gốc CN^- tạo phức với ion Fe^{+3} của hệ thống cytochrom oxidase, như vậy hệ thống vận chuyển điện tử bị phong toả và các tế bào chết do không sử dụng được oxy, mặc dù có nhiều oxy trong tuần hoàn máu. Tất cả các tổ chức bị ảnh hưởng nhưng tử vong xảy ra chủ yếu do tổ chức ở trong não thiếu oxy. Suy tim gặp trong ngộ độc HCN có thể là kết quả của thiếu oxy ở tổ chức trong não, tim và mạch quản và của sự rối loạn điện giải do thiếu oxy tổ chức. Cyanide làm giảm kali ở bên trong tế bào và làm tăng kali ở bên ngoài tế bào.

1.1.6. Triệu chứng lâm sàng

Gia súc có thể chết. Nếu một số gia súc trong đàn ăn phải các cây có chứa cyanide, triệu chứng lâm sàng có thể thay đổi từ tăng nhịp tim nhẹ đến thở nhanh, thở dốc và hốt hoảng. Các triệu chứng khác bao gồm chảy nước bọt nhiều, run cơ, chảy nước mắt, tăng cường đại tiện và tiểu tiện, đau bụng nặng, nôn, kiệt sức, niêm mạc có màu đỏ tươi do oxy tăng nhiều trong máu, co giật rung, đồng tử giãn và chết rất nhanh. Nhịp tim chậm hơn và tim ngừng đập một số phút trước khi ngừng thở. Các triệu chứng xảy ra ở các loài gia súc tương tự như nhau, cho đến khi kiệt sức gia súc mới bị ngất, có thể nhiều phút hoặc thậm chí nhiều giờ sau khi ăn phải các cây có chứa cyanide mặc dù ngộ độc cyanide được xem là khởi đầu tác dụng rất nhanh, đôi khi gia súc có thể chết không biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

1.1.7. Biến đổi bệnh lý

Niêm mạc có màu hồng tươi máu có màu đỏ và có thể không đông. Màu đỏ là do oxy tăng trong khi gia súc hấp hối. Có thể có chảy máu ở tim. Hệ thống tiêu hoá và phổi có thể có sung huyết và có xuất huyết lâm tẩm, chất chứa dạ dày có thể có mùi cyanide.

1.1.8. Chẩn đoán

Khởi đầu nhanh, niêm mạc và máu có màu đỏ tươi và mùi HCN là biểu thị trúng độc HCN. Ngộ độc CO cũng làm cho máu màu đỏ tươi nhưng xác suất trúng độc chất này rất thấp. H_2S gây chết nhanh bằng cách phong toả enzyme cytochrom oxidase

nhưng máu và tổ chức có màu sẫm và xác súc vật có mùi của khí này, nitrite có thể gây chết nhanh và có ít tổn thương, máu có thể có màu nâu. Urea có thể gây chết nhanh không có nhiều tổn thương nhưng gây đau bụng nặng và có thể biểu hiện triệu chứng thần kinh, thay đổi hành vi và có mùi ammonia trong dạ cỏ. Rất nhiều chất độc làm chết gia súc nhanh không kịp quan sát thấy gia súc ốm. Cần xem xét bệnh sử một cách chi tiết để loại trừ các nguyên nhân khác.

*** Xét nghiệm**

Thực vật có chứa 200 ppm HCN hoặc cao hơn có khả năng gây độc. Bình thường trong chất chứa dạ cỏ có chứa một lượng nhỏ HCN. Ngộ độc HCN thể hiện nếu chất chứa dạ cỏ còn tươi có chứa trên 10 ppm HCN hoặc nếu gan tươi có chứa 1,4ppm hoặc cao hơn. Cần kết hợp lịch sử bệnh, triệu chứng lâm sàng, tổn thương bệnh lý và đáp ứng đối với điều trị đặc hiệu để hỗ trợ cho chẩn đoán cuối cùng được chính xác.

1.1.9. Điều trị

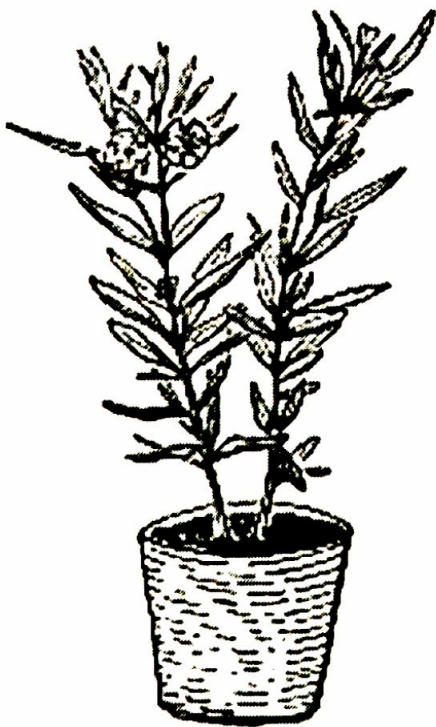
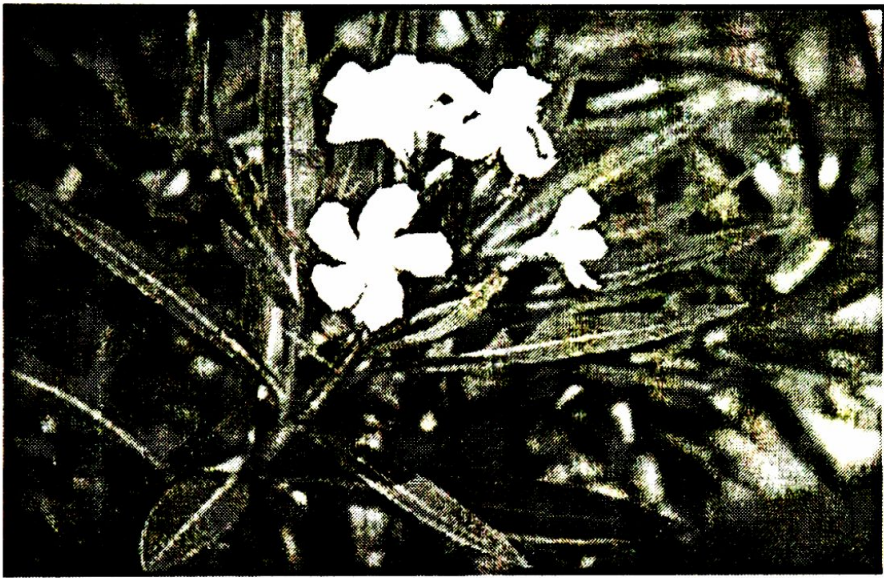
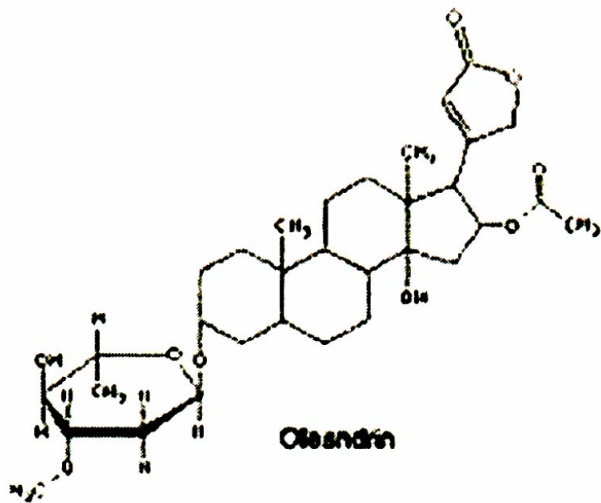
Mục tiêu chủ yếu của điều trị là tách CN^- ra khỏi ion Fe^{+3} của hệ thống cytochrom oxidase và thay thế thiosulfate sẵn có trong tuần hoàn máu. Các mục tiêu này có thể thực hiện bằng cách tiêm tĩnh mạch natri nitrite (15-25mg/kg) làm biến đổi hemoglobin có chứa sắt hai thành methemoglobin chứa sắt ba. Methemoglobin cạnh tranh CN^- với cytochrom oxidase và làm giải phóng cytochrom oxidase đồng thời hình thành cyanmethemoglobin. Điều trị như vậy cần thận trọng khi tiêm nhắc lại vì có thể gây trúng độc nitrite, có thể tiêm thiosulfate (1,25g/kg). Thiosulfate phản ứng với CN^- trong tuần hoàn máu hoặc được giải phóng từ cyanmethemoglobin. Ngoài thiosulfate liều cao có thể dùng liều cao vitamin B_{12} . Coban trong các chế phẩm này có thể phản ứng với cyanide trong tuần hoàn máu. Coban chloride và coban EDTA (Ethylene diamine tetraacetate) cũng có thể sử dụng. Tuy nhiên sử dụng điều trị như vậy cũng có thể gây ngộ độc coban, làm rối loạn nhịp tim, có thể gây rung tim. Nhiều tác giả đã thí nghiệm và nhận thấy rằng dùng kết hợp methionine và coban chloride điều trị kém hiệu quả hơn kết hợp giữa natri nitrite và thiosulfate để cứu chuốt khỏi bị chết do HCN. Người ta đã sử dụng liều 15-25mg natri nitrite và 1,25mg natri thosulfate có hiệu quả điều trị ở các loài, không gây ngộ độc nitrite. Các biện pháp khác bao gồm làm lạnh, hoà loãng và acid hoá chất chứa dạ cỏ bằng cách đưa 4 lít dấm trong 12- 20 lít nước lạnh để làm chậm sự thủy phân cyanogenic glycoside của vi sinh vật. Có thể sử dụng dầu khoáng để làm dịu kích thích đường tiêu hoá. Nếu con vật sống sót được qua một ngày không cần tiếp tục điều trị.

1.2. Oleandrin và các độc tố khác của cây trúc đào

1.2.1. Nguồn

Cây trúc đào là một trong các cây có độc tính cao nhất. Cây được trồng nhiều ở các vùng khí hậu ẩm áp, ở Việt Nam cây cũng được trồng ở nhiều nơi, nhiều khi được trồng ở dạng bụi nhỏ để làm cảnh, lá dày hình lưỡi mác và mọc đối, hoa mọc thành khóm lớn ở đầu cuối của các cành có màu hồng hoặc đỏ. Toàn bộ các bộ phận của cây đều có độc tính. Cả cây còn tươi và khô đều gây độc, nhựa có màu trắng như sữa và có hàm lượng

độc tố cao nhất. Tác dụng độc gây ra có thể là kích thích đường tiêu hóa, gây rối loạn nhịp tim và làm gia súc bị tử vong.



Hình 28. Hình dạng của cây trúc đào và công thức hoá học của oleandrin

1.2.2. Độc tính

Cây trúc đào có chứa các độc tố oleandrin và nerioside có tác dụng tương tự các độc tố digitalis ở cây dương địa hoàng, có cả tác dụng có lợi và tác dụng gây độc đối với tim. Cây không có vị ngon đối với gia súc, nhưng gia súc đói có thể ăn phải và bị ngộ độc. Độc tính của cây trúc đào được xem là rất mạnh. Vỏ cây có chứa rosagenin có tác dụng giống strychnine. Tất cả các loài gia súc và người nếu ăn phải đều có thể bị ngộ độc. Khoảng một nhúm 10-20 lá có thể gây độc đối với một người trưởng thành, gây chết một đứa trẻ và 100 g (khoảng 30-40 lá) đủ giết chết một con ngựa trưởng thành.

1.2.3. Cơ chế tác dụng

Oleandrin cũng giống như các glycoside khác có tác dụng trên tim. Chúng gắn vào một vị trí trên tế bào làm ức chế bơm $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ làm tăng Na^+ và giảm K^+ bên trong tế bào. Ở các tế bào cơ, nồng độ Na^+ tăng, làm tăng nồng độ calcium thông qua trao đổi Na^+ và Ca^{++} (Bình thường hệ thống này sau mỗi điện thế hoạt động sẽ đẩy 1 ion Ca^{++} ra và nhập 4 ion Na vào trong tế bào). Dưới ảnh hưởng của các glycoside, nồng độ Na tăng trong tế bào sẽ cản trở trao đổi này và làm tăng Ca^{++} trong màng tế bào. Do lượng calcium tăng quá mức bên trong tế bào làm tăng co bóp của tim. Oleandrin cũng như các glycoside khác tác dụng trên tim cũng tác dụng đến thần kinh vagus của tim làm tim đập chậm lại. Ức chế bơm $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ ở cơ vân dẫn đến tăng K^+ bên ngoài màng tế bào và góp phần làm tăng kali huyết. Oleandrin cũng như các glycoside khác tác dụng trên tim chủ yếu ảnh hưởng đến hệ tiêu hóa, hệ tim mạch và hệ thần kinh, trong đó tác dụng quan trọng nhất là đối với hệ tim mạch. Tác dụng gây độc trên tim chủ yếu là do kéo dài thời kỳ trơ ở nút nhĩ thất, rút ngắn thời kỳ trơ ở tâm thất và tâm nhĩ, làm giảm điện thế nghỉ ở màng tế bào (gây hưng phấn, kích thích).

1.2.4. Triệu chứng lâm sàng

Các gia súc ăn cỏ như trâu bò dê cừu, ngựa dễ ăn phải và bị ngộ độc. Triệu chứng lâm sàng tiến triển rất nhanh và nhiều trường hợp gia súc chết nhanh chưa kịp biểu hiện triệu chứng. Trong các trường hợp khác, gia súc ủ rũ kèm theo các triệu chứng rối loạn về tiêu hóa như nôn (đối với các gia súc có khả năng nôn), ỉa chảy có thể có lẫn máu hoặc không, đau ở vùng bụng, ngựa có thể bị các cơn đau bụng, chảy nhiều nước bọt, tim đập rời rạc, loạn nhịp, nhịp tim có thể nhanh hoặc chậm lại. Khi ngộ độc tiến triển các chi trở nên lạnh, niêm mạc nhợt nhạt. Độc tố có thể tác động đến thần kinh trung ương, con vật có thể ở trạng thái uể oải run các cơ, co giật, cơ thể suy sụp, hôn mê và chết sau một số giờ. Nhựa cây trúc đào có thể kích thích da, gây viêm da dị ứng, viêm mắt.

1.2.5. Điều trị

Nếu quan sát thấy gia súc ăn cây trúc đào, ngộ độc xảy ra rất nhanh và có thể chết do ăn phải một lượng rất nhỏ. Cần sử dụng các biện pháp cấp cứu: Rửa dạ dày để loại bỏ các chất độc ra khỏi dạ dày, có thể sử dụng than hoạt tính để hấp phụ chất độc. Mặc

dù sử dụng các biện pháp cấp cứu nhiều trường hợp vẫn không cứu được gia súc. Tuy nhiên càng điều trị sớm tiên lượng sẽ tốt hơn.

1.2.6. Đề phòng ngộ độc

Cần nhận ra cây trúc đào và thận trọng không để gia súc gần các cây này. Cần chú ý các cây ở gần nơi nhốt gia súc có thể rụng lá xuống, hoặc đồng cỏ có lẫn các lá trúc đào rơi xuống gia súc ăn phải có thể bị ngộ độc. Không sử dụng các nhánh trúc đào khô để xiên thức ăn.

2. CÁC CHẤT ĐỘC CÓ NGUỒN GỐC KHÔNG PHẢI THỰC VẬT

2.1. Ethylene glycol

2.1.1. Nguồn

Ethylene glycol được sử dụng chủ yếu làm chất bổ sung chống đóng băng trong hệ thống làm nguội động cơ. Các chất khác có chứa ethylene glycol là các loại sơn và mực. Mặc dù là dung môi tốt và là chất lỏng hút ẩm, tính chất gây độc làm cho nó không thể sử dụng được trong y học. Nguồn gia súc thường nhiễm độc ethylene glycol là do uống nước từ bộ tản nhiệt của máy kéo, xe tải, xe ô tô hoặc do uống trực tiếp chất chống đông lạnh này từ bình chứa để ngỏ.

2.1.2. Tính chất

Ethylene glycol có vị ngọt và trông giống như nước, rất hấp dẫn đối với một số gia súc. Sản phẩm chống đông này có thể có màu và con người không thể nhầm lẫn nó với nước hoặc nước ngọt nhưng gia súc và trẻ em rất dễ uống nhầm.

Nước chảy ra từ bộ tản nhiệt và cũng chứa bụi bẩn, vì vậy trông bên ngoài giống như nước chứa bụi bẩn. Ethylene glycol là 1,2- ethanediol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), là dạng rượu có chứa 2 phân tử hydro, có thể hoà tan trong nước, các loại rượu khác, glycerol, acid acetic, các andehyde có chuỗi ngắn và xêton, nhưng gần như không tan trong benzen, các dung dịch hydrocacbon có chứa clo, ête và dầu. Như vậy, để loại bỏ nó khỏi đường tiêu hóa cần phải dựa vào tính chất hoà trong nước mặc dù nó có tính chất hơi giống dầu.

2.1.3. Độc tính

LD50 qua đường cho uống của ethylene glycol ở chuột cống và chuột là 5,8 và 12 mg/kg tương ứng và rất khác nhau ở các loài gia súc nhỏ từ 3- 13 mg/kg, liều gây độc tối thiểu cấp tính qua đường cho uống (ml/kg) ở mèo: 1- 2,5; người trưởng thành: 1,4 (nhưng một số có thể sống sót ở liều cao gấp 4 lần các liều này; chó 4-5; bò 2-10); chim 7-8 (bồ câu và ngỗng có sức đề kháng mạnh hơn). Rõ ràng là một lượng nhỏ ethylene glycol cũng đủ giết chết gia súc, ngay cả một lượng tồn dư trong bình chứa đã hết cũng có thể gây độc cho chó, mèo hoặc bê. Bệnh gan và thận, điều kiện nuôi dưỡng kém, làm tăng độc tính của chất này. Những gia súc có khả năng nôn sẽ bị nôn sau khi nuốt phải

ethylene glycol. Nôn có thể tạo điều kiện thuận lợi cho con vật sống sót, mặc dù chất này hấp thu rất nhanh và con vật có thể chết (một phần do nôn mửa nặng và kéo dài), có thể sự khác nhau về tuổi và loài về hoạt tính của alcohol dehydrogenase ảnh hưởng đến độc tính của ethylene glycol, bê chưa nhai lại hẳn cảm hơn bò.

Độc tính là do bản thân ethylene glycol hoặc do các sản phẩm chuyển hóa còn là vấn đề đang thảo luận.

2.1.4. Độc động học

Ethylene glycol được hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa và phân phối khắp cơ thể. Triệu chứng lâm sàng của ngộ độc ethylene glycol có thể là do chính bản thân ethylene glycol, có tác dụng độc cao hơn ở các loài tiết oxalate nhiều nhất và thải trừ nguyên vẹn ethylene glycol qua nước tiểu. Độc tính của nó biểu hiện thấp hơn ở các loài có thể chuyển hóa chất này thành H_2O và CO_2 . Ethylene glycol bị alcohol dehydrogenase và các enzyme khác giáng hóa ở gan, các sản phẩm chuyển hóa là glyoxylate (acid formyl formic), glycoaldehyde glycolate (acid hydroxy acetic), acid oxalic, acid formic, glycine, CO_2 và H_2O . Một số trong các chất này có độc tính và có thể góp phần vào sự ngộ độc ethylene glycol, một phần acid oxalic được tạo thành từ ethylene glycol kết hợp với canxi trong máu tạo thành calcium oxalate, hiện tượng này nếu tích nước tiểu nhỏ hòa lẫn lượng acid oxalic trong nước tiểu tương đối lớn sẽ kết tinh lại trong ống thận gây ra các triệu chứng viêm thận và gây ra những biến đổi bệnh lý ở thận.

2.1.5. Cơ chế tác dụng

Cán bộ thú y thường đã nghĩ rằng ngộ độc ethylene glycol hoàn toàn là do suy thận hậu quả của sự làm tắc nghẽn thận bởi các tinh thể calcium oxalate. Tuy nhiên, tắc nghẽn xảy ra tương đối muộn trong trường hợp này và nguyên nhân gây chết con bệnh không phải hoàn toàn do chỉ riêng tắc nghẽn thận.

Nôn mửa ban đầu quan sát thấy ở chó và mèo một phần là do tác dụng kích thích trực tiếp của ethylene glycol đến niêm mạc dạ dày và vùng nhạy cảm hóa học ở hành tủy. Các triệu chứng ỉn rũ, vận động mất sự phối hợp và cơ thể suy sụp có thể do tác dụng ức chế trực tiếp của ethylene glycol hoặc các chất chuyển hóa của nó đến não. Người ta biết rõ rằng rượu là chất ức chế thần kinh trung ương. Nhiễm độc acid là do ethylene glycol gây nhiễm độc acid, cùng với nhiễm độc acid do chuyển hóa PO_2 (phân áp oxy trong máu) tăng sau đó giảm, nhiệt độ cơ thể giảm, tăng kali, phosphate, urea và creatine trong máu. Không có sự biến đổi nào trong những biến đổi này có thể làm cho chúng ta hiểu rõ được cơ chế chính xác mà bằng cơ chế đó ethylene glycol gây tử vong gia súc. Tử vong sớm có thể là do tác dụng ức chế trực tiếp đến trung khu hô hấp và do biến chứng bởi liệt các cơ, nhiễm độc acid do chuyển hóa và các biến đổi bệnh lý khác. Có thể chết muộn là do urê và sau đó ngừng tim do giảm canxi và tăng kali huyết.

Có giết xảy ra được cho là do lắng đọng các tinh thể calci oxalate trong vách tĩnh mạch và các khoảng trống chung quanh mạch máu ở não. Tổn thương thận thường là nặng được cho là do tác dụng gây độc tế bào của ethylene glycol và các sản phẩm chuyển hóa.

2.1.6. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng thể hiện giống nhau ở tất cả các loài và diễn ra ở hai pha.

- Ở pha đầu hay pha cấp tính của ngộ độc (5-6 giờ sau khi ăn phải ethylene glycol) và nôn mửa, ngộ độc tiến triển nhanh chóng, biểu hiện là ủ rũ, rối loạn vận động, liệt nằm yên một chỗ, giảm các đáp ứng phản xạ, thở nhanh, thân nhiệt giảm cuối cùng con vật có thể bị co giật sau đó hôn mê.

- Có thể xảy ra sau một số giờ hoặc nửa ngày.

- Có thể con vật sống qua được thời kỳ cấp tính và dường như phục hồi. Tuy nhiên các biến đổi bệnh lý vẫn còn và các tinh thể calcium oxalate được tạo thành trong ống thận. Hậu quả của quá trình này là suy thận. Suy thận biểu hiện rõ ràng 24 giờ sau khi ăn phải ethylene glycol. Triệu chứng lâm sàng của pha thứ hai trong quá trình ngộ độc bao gồm nôn, mất nước, sút cân, khát, cơ thể yếu, nước tiểu có máu hoặc vô niệu, rối loạn vận động, có thể có triệu chứng co giật từng cơn, hôn mê và chết sau 1-3 ngày. Ở lợn pha mãn tính thể hiện vận động miễn cưỡng, có tiếng dịch lỏng trong ngực và bụng, tiếng tim bị nghẹt lại, con vật nằm nghiêng, tất cả các triệu chứng này là do dịch lỏng tích lại trong xoang ngực và xoang phúc mạc.

2.1.7. Biến đổi bệnh lý

Mổ xác sau khi chết cho thấy toàn bộ các tổ chức sung huyết, viêm dạ dày hoặc viêm ruột xuất huyết, phù phổi, tim dẫn ra, thận màu tái nhợt có các vạch xám hoặc vàng đặc biệt là ở phần nối giữa miền vỏ và miền tủy. Những biến đổi ở thận rõ nhất ở những con vật sống sót lâu nhất.

Quan sát biến đổi vi thể có thể thấy các tinh thể calcium oxalate màu vàng nhạt ở ống thận; ống thận sưng phồng lên, các tế bào biểu mô ống thận dẹt ra và biểu thị các mức độ thoái hóa khác nhau từ các biến đổi phù đến hoại tử. Sự thoái hóa ở thận không tương quan với lượng calcium oxalate có mặt. Ở não, các tinh thể oxalate có thể phát hiện thấy trong các vách mạch quản và chung quanh vách mạch quản.

Ở lợn ngoài các biến đổi bệnh lý mô tả ở trên còn có thể có các biểu hiện tích nước trong lòng ngực, tràn dịch xoang bụng, phù ở vách xoang bụng, phù quanh thận, phù ở phần cuối kết tràng, ở dây chằng bên của bóng đại và dây chằng tử cung. Ở thận có thể phát hiện thấy xuất huyết lâm tẩm hoặc xuất huyết thành vệt tím bầm.

2.1.8. Chẩn đoán

Các chất chống đông lạnh thường chảy ra từ các hệ thống làm nguội. Gia súc có biểu hiện các triệu chứng ủ rũ, liệt, dường như có vẻ hồi phục sau đó tiến triển urê huyết

và chết, nếu bệnh sử có tiếp xúc với chất chống đông lạnh có thể nghi là ngộ độc ethylene glycol. Cần phân biệt với ngộ độc methaldehyde có một số triệu chứng tương tự. Rất nhiều bệnh gây ra suy thận. Cần loại trừ bằng cách kiểm tra cẩn thận cặn nước tiểu và xét nghiệm máu. Ở ngộ độc ethylene glycol, nước tiểu có chứa nhiều tinh thể oxalate, kiểm tra máu loại trừ các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính.

Các biến đổi đại thể ở ngộ độc ethylene glycol không đặc trưng cho ngộ độc này. Ở lợn các biến đổi phù quanh thận và các biến đổi gây phù khác có thể do một số loại thực vật khác gây ra như cây rau muôi, *quercus* sp. (sồi) và một số độc tố nấm như độc tố của *penicillium viridicutum*. Tuy nhiên các loại này không gây ra tích lũy tinh thể calcium oxalate quá mức ở thận.

Một số loài thực vật có chứa một nồng độ acid oxalic hòa tan làm lắng đọng tinh thể ở thận cùng với các triệu chứng khác tương tự như ở ngộ độc ethylene glycol. Các thực vật này là cây củ cải (*Beta* sp.), cây rau sam (*portulaca oleracea*), cây chút chít (*Rumex*)... Chẩn đoán cần phân biệt với các chất này. Tuy nhiên các loài khác như chó và mèo thường ngộ độc ethylene glycol không ăn các loại cây có chứa oxalate này. Như vậy ngộ độc ethylene glycol có thể xảy ra ở bất kỳ loài nào.

*** Xét nghiệm**

Xét nghiệm máu tìm ethylene glycol. Bình thường chất này không có trong máu. Như vậy khi xét nghiệm ethylene glycol cho kết quả dương tính có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán nếu kết hợp với bệnh sử, triệu chứng và biến đổi bệnh lý là biểu hiện của ngộ độc ethylene glycol. Chẩn đoán có thể được khẳng định khi dưới kính hiển vi phân cực tìm thấy các tinh thể calcium oxalate phát quang.

2.1.9. Điều trị

Điều trị ngộ độc ethylene glycol chủ yếu là chữa triệu chứng, có thể dùng các chất trấn tĩnh như phenothiazine hoặc các chất kháng histamine để không chế nôn, rửa dạ dày bằng dung dịch natri bicarbonate 5%. Nhiễm độc acid có thể tiêm tĩnh mạch dung dịch natri bicarbonate 1%. Ở mèo có thể không chế co giật bằng barbiturate có tác dụng cực ngắn, ở các loài khác có thể dùng barbiturate có tác dụng ngắn. Các chất kích thích không khuyến cáo sử dụng vì có thể gây co giật và gây ra nhiễm độc acid hoặc không có tác dụng đối với hô hấp. Sử dụng bicarbonate tạo điều kiện thuận lợi cho việc thải trừ natri và citrate, kiềm hóa nước tiểu và kết hợp của citrate nước tiểu với calci. Như vậy có thể làm giảm lượng calci có thể sử dụng để tạo như các tinh thể oxalate có thể làm ngừng tim do làm nặng thêm trạng thái tăng kali huyết và giảm calci huyết. Một biện pháp điều trị quan trọng là cần phải ức chế enzyme đích alcohol dehydrogenase. Nếu enzyme này bị ức chế sự hình thành các chất chuyển hóa có độc tính của ethylene glycol giảm xuống. Ethanol đã được sử dụng trong thí nghiệm để điều trị ngộ độc ethylene glycol ở chó và mèo do ethanol cạnh tranh enzyme dehydrogenase với ethylene glycol. Thí nghiệm cho thấy rằng điều trị đạt hiệu quả nhất khi liều thấp ethylene glycol và bất

đầu điều trị 4 giờ sau khi sử dụng ethylene glycol thí nghiệm. Điều trị đạt hiệu quả kém hơn khi sử dụng ethylene glycol liều cao và điều trị sau 6 giờ. Tuy nhiên, trong thực tế dùng ethanol điều trị ngộ độc ethylene glycol còn là vấn đề phải xem xét vì người ta không biết rõ lượng ethylene glycol ăn vào và có thể không điều trị được gia súc sớm. Ethanol sử dụng tiêm tĩnh mạch liều 5,5ml/kg dung dịch 20% trong muối đẳng trương tiêm 4-6 giờ một lần trong 40 giờ. Mỗi lần dùng ethanol, sử dụng bicarbonate dung dịch 5% trong nước muối đẳng trương liều 8ml/kg tiêm phúc mạc.

Ở mèo, dùng ethanol kết hợp bicarbonate điều trị bằng cách tiêm phúc mạc 5ml dung dịch ethanol 20% trong muối đẳng trương đồng thời tiêm 6 ml dung dịch bicarbonate trong muối đẳng trương 6-8 giờ một lần trong khoảng 56 giờ hoặc lâu hơn.

Các chất ức chế alcohol dehydrogenase là pyrazole và 4 bromo hoặc 4 methylpyrazole. Steer và cộng sự (1975) đã cho thấy rằng một tỷ lệ cao chó thí nghiệm sống sót ở liều 10-12ml/kg ethylene glycol nếu chúng được điều trị trong vòng 6 giờ với chế độ điều trị bao gồm natri bicarbonate, vitamin B complex, vitamin C, hydrocortisone, dung dịch glucose 5% và pyazole. Pyazole sử dụng tiêm tĩnh mạch liều đầu tiên 60mg/kg, sau đó 35mg ở thời điểm sau 6 giờ và 30 giờ. Tiên lượng xấu nếu 30 giờ sau khi tiếp xúc con vật bị nhiễm độc acid, sốt, giảm calci huyết, tăng phospho huyết, tăng nồng độ nitrogen trong máu và xét nghiệm có creatine trong máu.

2.2. Các sản phẩm dầu

Các sản phẩm dầu được sử dụng chủ yếu làm dầu bôi trơn và nhiên liệu.

2.2.1. Nguồn

Trại và gia đình thường có các sản phẩm dầu ở dạng xăng, dầu hoả, dầu bôi trơn và dầu diesel. Dầu có thể đổ ra bất kỳ chỗ nào khi vận chuyển. Đôi khi dầu được sử dụng làm dung môi cho thuốc trừ sâu, hoặc được sử dụng bôi trực tiếp lên da để diệt các ngoại ký sinh trùng. Thường có khi các dụng cụ đựng dầu để ngỏ hoặc các dầu khoan chảy ra từ máy kéo hoặc để trong các khu nhà, dễ dàng làm cho gia súc tiếp cận. Bò đặc biệt dễ nuốt các chất liệu để ở sân chuồng hoặc uống hết lượng dầu chảy ra từ động cơ máy kéo.

2.2.2. Tính chất

Các sản phẩm dầu có tính chất kích thích niêm mạc. Do đặc tính tự nhiên của dầu, rất khó loại dầu ra khỏi da và niêm mạc, càng không thể loại nó khỏi các màng của các cơ quan nội tạng như màng phổi. Ngoài ra dầu thô giàu các chất chung cất ở nhiệt độ thấp như dầu hoả, xăng, naptha có độc tính cao hơn dầu chứa lưu huỳnh nhưng có ít các chất chung cất ở nhiệt độ thấp. Xăng có chứa chì có độc tính nguy hiểm hơn. Một số loại dầu trước đây có thể có chứa naphthalene có clo có thể làm da bị cứng.

2.2.3. Độc tính

LD50 của dầu hoả đưa vào khí quản có độc tính cao gấp 140 lần LD50 cho uống. Liều 1,25 ml/kg dầu của máy kéo không gây độc cho bò nhưng liều 2mg/kg làm chết bò sau 32 ngày. Các loại gia súc khác có thể bị ngộ độc các sản phẩm dầu. Mèo có thể bị ướt dầu và có thể bị ngộ độc khi liếm lông. Thuỷ cầm nếu lông bị dính dầu không thể bay hoặc nổi lên trên mặt nước. Chúng có thể bị chết đuối hoặc ăn phải một lượng dầu gây nguy hiểm khi cố gắng làm sạch lông của chúng.

2.2.4. Động học

Một khi bị hít vào phổi rất khó thải dầu ra khỏi cơ thể bằng cơ chế bảo vệ bình thường.

2.2.5. Cơ chế tác dụng

Ăn phải dầu có tính chất kích thích gây ra nôn (hoặc ở loài nhai lại ợ hơi không bình thường), làm cho các chất chứa của dạ dày có chứa dầu đi vào khí quản và phế quản. Kết hợp chất chứa dạ dày có tác dụng kích thích với vi khuẩn tác động đến phổi và gây viêm phổi. Hô hấp trở nên khó khăn khi viêm lan rộng trên các tổ chức phổi làm cho chức năng trao đổi khí không thực hiện được. Chết là do thiếu oxygen ở máu và có thể cả do nhiễm độc huyết vì phổi bị nhiễm khuẩn. Nếu dầu có chứa một lượng lớn chì gia súc có thể chết do ngộ độc chì cấp tính nhiều hơn là do viêm phổi. Nếu dầu ăn vào có xăng hoặc naptha, một số triệu chứng lâm sàng có thể thể hiện tổn thương đường tiêu hoá, gan, thận và thần kinh trung ương. Ăn phải xăng có chứa chì có thể làm súc vật chết do ngộ độc chì cấp tính và do làm huỷ hoại nhiều cơ quan chứ không phải do viêm phổi mặc dù ở một số gia súc có thể có viêm phổi.

2.2.6. Triệu chứng lâm sàng

Có thể nhiều triệu chứng lâm sàng nhất quán với viêm phổi. Gia súc biểu hiện run, vận động mất phối hợp, giảm ăn, sút cân, sốt, tiếng phổi không bình thường, ho, thở khó và có thể có dầu trong phân. Hơi thở có thể có mùi dầu hoặc dầu hoả. Nếu dầu hoặc xăng có chứa chì con vật thể hiện triệu chứng ngộ độc chì gây suy hô hấp và viêm phổi càng ngày càng nặng, con vật có thể chết do thiếu oxygen trong máu.

2.2.7. Biến đổi bệnh lý

Mổ khám sau khi chết có các tổn thương điển hình của viêm phổi, có thể có viêm màng phổi, tích nước trong lồng ngực, có thể phát hiện thấy dầu trong phế quản, loét hoặc có các vạch màu xanh vàng ở mặt bụng khí quản. Có thể phát hiện thấy dầu trong đường tiêu hoá.

2.2.8. Chẩn đoán

Viêm phổi do hít phải dầu cần phân biệt với các trường hợp viêm phổi khác. Bệnh sử kèm theo phát hiện thấy dầu trong đường tiêu hoá có thể hỗ trợ cho việc chẩn đoán dễ dàng hơn.

*** Xét nghiệm**

Có thể trộn chất chứa đường tiêu hoá với nước rồi lắc lên, các sản phẩm dầu sẽ nổi lên bề mặt. Các sản phẩm dầu là hỗn hợp phức tạp các hydrocarbon nên không phải phòng thí nghiệm nào cũng đủ khả năng để xác định chính xác sản phẩm dầu.

2.2.9. Điều trị

Tương tự các trường hợp viêm phổi khác. Trong trường hợp phát hiện sớm có thể dùng các biện pháp đẩy chất chứa dạ dày ra khỏi đường tiêu hoá. Cần thận không để chất chứa dạ dày tràn vào khí quản. Dùng xà phòng và nước để làm sạch dầu trên bề mặt cơ thể. Ở mèo có thể dùng ketamine, ở chó có thể dùng xylazine trấn tĩnh để tiến hành tắm rửa cho con vật. Không gây nôn cho con vật vì có thể gây nguy hiểm do có thể làm cho chất chứa dạ dày được tiếp tục hít vào phổi. Tiên lượng thường là không tốt do dầu tồn tại kéo dài trong phổi.

2.3. Muối ăn

Muối ăn là thành phần dinh dưỡng quan trọng bổ sung vào khẩu phần ăn để tăng tính ngon miệng của gia súc.

2.3.1. Nguồn

Muối bình thường có nồng độ khoảng 0,5-1% trong thức ăn. Muối do gia súc liếm hoặc nước uống có chứa muối là nguồn muối đưa vào cơ thể. Ngoài ra có thể có các nguồn chứa natri khác có khả năng là nguồn gây ngộ độc muối.

2.3.2. Tính chất

Tính chất của muối là vị mặn của nó gây sự chú ý đối với gia súc. Tính chất khác của muối là kích thích nhẹ niêm mạc. Gia súc có thể ăn vào một lượng muối lớn và không biểu hiện buồn nôn, nôn hoặc có các kích thích khác đối với dạ dày. Tuy nhiên các triệu chứng này có thể tiến triển nếu ăn vào một lượng muối lớn trong một khoảng thời gian ngắn.

2.3.3. Tác dụng gây độc

Lợn và gia cầm mẫn cảm nhất đối với ngộ độc muối, tuy nhiên các loài khác cũng bị ngộ độc. Các yếu tố ảnh hưởng đến ngộ độc muối là gia súc thiếu muối và lượng muối có trong nước uống, có nghĩa là gia súc thiếu muối trong cơ thể sẽ tiêu thụ một lượng muối lớn. Nếu gia súc được cung cấp đủ nước, nồng độ muối lớn có thể được dung nạp không gây tác dụng ngộ độc.

2.3.4. Độc động học

Muối hấp thu rất nhanh qua đường ruột và được phân phối khắp cơ thể. Các ion natri và clo có một số chức năng quan trọng. Tác dụng quan trọng của ion natri là duy trì sự cân bằng nước giữa tế bào và các khe tế bào. Nếu sự thu nhận muối trong khẩu

phần ăn lớn, lượng natri hấp thu vượt quá bình thường thông thường được thải trừ qua thận với điều kiện là có đủ nước để cùng với các ion natri thẩm thấu qua nước tiểu. Gia súc thường tiêu thụ đủ nước để cung cấp nước cần thiết cho việc thải trừ natri. Nếu gia súc không tăng tiêu thụ nước để đáp ứng với khát do lượng natri vượt quá mức bình thường, gây ra trạng thái máu ưu trương. Lượng muối tăng quá mức trong máu có thể có hàng loạt ảnh hưởng, gây ngộ độc.

2.3.5. Cơ chế tác dụng

Ăn một lượng muối vượt quá mức bình thường trong điều kiện cơ thể bị mất nước hoặc không đủ nước do trời nóng, có gió hoặc gia súc hoạt động nhiều. Trong các điều kiện đó cơ thể gia súc bị mất nước qua các con đường thải trừ

- Kích thích nhẹ đường tiêu hóa gây ra một số triệu chứng nhẹ về đường tiêu hóa. Sự có mặt một lượng muối lớn ở trong đường tiêu hóa có thể gây ỉa chảy giống như thuốc tẩy muối. Sau đó gia súc bị mất nước có thể hấp thu nước từ kết tràng, trực tràng và biểu hiện bị táo bón.

- Hấp thu muối ở ruột dẫn đến tình trạng tăng áp suất thẩm thấu trong máu.

- Rất khát do cơ chế hoạt hóa các receptor ở trong não.

- Đồng thời các tế bào ống thận co lại do sức hút thẩm thấu kéo nước từ trong các tế bào ống thận vào trong máu làm mở rộng các đường dẫn nước tiểu và máu ở trong thận.

- Có hiện tượng đa niệu nhất thời do muối được bài tiết vào nước tiểu. Nước sẽ theo muối do sức hút thẩm thấu nhưng tác dụng này chẳng bao lâu sau đó bị hạn chế do tăng áp suất thẩm thấu trong máu.

- Đồng thời lượng muối trong tuần hoàn máu vượt quá giới hạn bình thường có xu hướng làm co các tế bào nội mô mao quản trong não và màng não. Như vậy làm mở rộng các khoảng trống chung quanh mạch quản. Tác dụng này rất rõ ở não và màng não do các bộ phận này được cung cấp một lượng máu rất lớn. Các cơ quan khác cũng có thể biểu hiện co tế bào nội mô mạch quản.

- Muối có thể rời khỏi máu đi vào các dịch tiết như nước bọt, niêm dịch, thanh dịch. Nước đi theo muối và làm tăng tiết nước bọt, nước mũi, tích nước ở ngoại tâm mạc, tích nước trong lồng ngực và tràn dịch ổ bụng thường gặp trong ngộ độc muối. Tổn thương các tế bào biểu mô mao quản làm tăng tích lũy các dịch lỏng này.

- Co các tế bào nội mô mao quản làm tăng tính thấm của các mao quản và để cho nước rời khỏi máu đi vào các khoảng trống trong các kẽ tế bào. Có hiện tượng phù não do cơ quan này được rất nhiều mạch quản phân bố. Tuy nhiên phù cũng có thể xảy ra ở các cơ quan và tổ chức khác.

- Natri được phân phối với nồng độ lớn khắp cơ thể, nhưng dịch não tủy có chứa một nồng độ lớn hơn huyết tương do não được cung cấp nhiều máu và do tăng tính thấm của các mao mạch ở não. Điều đó đã thể hiện ở lợn chết vì ngộ độc muối có nồng độ muối ăn ở dịch não tủy cao hơn trong huyết tương.

- Nồng độ natri cao vượt quá mức bình thường ở trong não khuếch tán vào các tế bào não làm cho ở đây có áp suất thẩm thấu cao so với dịch não tủy. Nước sẽ đi vào các tế bào não và làm cho chúng chứa một lượng nước cao quá mức bình thường. Uống nước trong trường hợp này có thể thúc đẩy nhanh chóng phù não và ngộ độc. Phù do ngộ độc muối ăn cũng có thể là do nước thẩm từ các mao quản bị tổn thương và cũng do sức hút thẩm thấu kéo nước vào trong dịch não tủy và tế bào não.

- Các triệu chứng rối loạn thần kinh rõ rệt gặp trong ngộ độc muối ăn có thể chủ yếu là do các tế bào não chứa quá nhiều nước. Các triệu chứng như vậy cũng có thể gây ra ở chó do truyền urea gây phù não, hoặc gây tích nước ở não chuột bằng cách tiêm nước hoặc dung dịch glucose đẳng trương vào phúc mạc. Sự tích nhiều nước trong các tế bào não do sức hút thẩm thấu muối gây ra là tác dụng được xem là không thể hồi phục, có thể là sự loại bỏ natri khỏi các tế bào bị kích thích đòi hỏi năng lượng, nhưng điều này không thể xảy ra do natri ức chế sự phân giải glycogen của tế bào. Con vật bị chết do ngộ độc muối ăn có thể là hậu quả của kết hợp các biến đổi bệnh lý do chuyển hóa trong một số cơ quan quan trọng (tác dụng gây tích nhiều nước và tác dụng ngăn cản phân giải glycogen của natri) với các tổn thương do các dịch phù trong não gây ra.

- Ở lợn có biến đổi bệnh lý rất khác thường và các tổn thương này chỉ gặp ở lợn. Các biến đổi này là tăng bạch cầu ái toan ở các khoảng trống chung quanh mạch quản của não và màng não gọi là viêm não- màng não tăng bạch cầu ái toan. Sự biến đổi bệnh lý đặc trưng này ở lợn bị ngộ độc muối ăn rất khó giải thích. Người ta cho rằng tổn thương gây ra ở tổ chức não làm giải phóng một yếu tố hóa học khác thường ở loài lợn và sau đó các tế bào ái toan đi vào các khoảng trống chung quanh mạch quản qua các lỗ mao quản phòng lên do quá trình hướng động hóa học. Sau đó các bạch cầu ái toan biến mất khỏi các khoảng trống chung quanh mạch quản có thể do các chất hướng động hóa học ngừng được giải phóng, bị rửa trôi hoặc pha loãng trong quá trình phù. Hướng động hóa học không phải là hiện tượng bất thường vì nó xảy ra khắp toàn bộ cơ thể bất kỳ khi nào cần thiết bạch cầu ở tổ chức (thí dụ khi bị viêm). Hiện tượng bất thường gặp trong biến đổi bạch cầu ở lợn bị nhiễm độc muối ăn là tăng các bạch cầu ái toan và chỉ hạn chế trong các khoảng trống chung quanh mạch quản của não và màng não.

2.3.6. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng tương đối giống nhau ở tất cả các động vật có vú, mặc dù không phải tất cả gia súc đều biểu hiện tất cả các triệu chứng. Về phân loại các triệu chứng ngộ độc muối ăn được xếp vào loại triệu chứng ngộ độc gây bệnh não giống như ngộ độc các thuốc trừ sâu chứa clo, chì, urea, metaldehyde, mặc dù có sự khác nhau về nhiều triệu chứng ở từng loại ngộ độc.

Ở ngộ độc muối ăn, các triệu chứng có thể gặp là chảy nước bọt, chảy nước mũi loãng, đi tiểu không kìm chế hoặc đa niệu sau đó có thể vô niệu, ỉa chảy, muộn hơn có thể táo bón, có các cơn đau bụng. Chó, lợn có thể có triệu chứng nôn, nhiệt độ cơ thể bình thường.

Các triệu chứng thần kinh có thể là tăng cảm giác, mù, câm, rung cơ, run rẩy, co giật từng cơn hoặc co giật rung, cơ thể uốn cong về phía sau, co giật mí mắt, hàm nhai lạo xạo. Cơ thể con vật có thể cứng đờ khi ở tư thế nằm nghiêng. Các triệu chứng rối loạn vận động có thể là quay vòng miễn cưỡng, đi vòng tròn, đi giật lùi, tì khuỷu xuống đất, vận động mất phối hợp, vấp, cơ thể lắc lư và ngã.

Có thể có các triệu chứng về rối loạn hành vi: đầu tiên khát sau đó bỏ uống nước, không thể ăn hoặc uống, không nhận ra nước hoặc thức ăn, lúc đầu tăng hưng phấn kích thích thần kinh sau đó lơ đãng mệt mỏi, không có phản ứng đối với kích thích của môi trường bên ngoài, dúi đầu vào góc tường hoặc đứng, đầu cúi xuống, cổ duỗi ra, lưng cong lại.

Có thể có sốt (nếu gia súc co giật hoặc tăng cường vận động). Tiếng tim và tiếng phổi bị nghẹt lại do có dịch lỏng trong ngoại tâm mạc. Ở các gia súc khỏi bệnh có thể để lại di chứng về thị lực, vận động. Con vật có thể chết sau một số giờ hoặc sau một số ngày. Gia cầm có khuynh hướng cơ thể yếu hoặc bị liệt nhiều hơn là ở trạng thái hưng phấn thần kinh.

2.3.7. Biến đổi bệnh lý

Mổ khám sau khi chết có sung huyết hoặc viêm dạ dày cùng với các vết loét, phân lỏng, màu đen, phù ở các cơ quan và tổ chức, có dịch lỏng trong các xoang của cơ thể và ngoại tâm mạc, có thể quan sát thấy nhuễn não hoặc hoại tử ở não. Quan sát biến đổi vi thể ở não biểu hiện tăng sinh các tế bào nội mô mạch quản. Các khoảng trống chung quanh mạch quản phồng lên. Ở lợn có thể chứa đầy các bạch cầu ái toan, có các khoảng trống và tổn thương ở các khu vực giữa miền vỏ và chất trắng, viêm các mô bào trong các chất trắng ở dưới vỏ não. Một số bò có tổn thương nhuễn não xám. Ở gà con, gan bị sung huyết. Nếu gà con bị ngộ độc muối hạt, hiện tượng phù trong các tổ chức chiếm ưu thế. Nếu gà con bị ngộ độc nước muối, viêm thận có urate chiếm ưu thế.

2.3.8. Chẩn đoán

Bệnh sử về ăn muối (hoặc các hợp chất có natri và cho uống ít nước hoặc bị mất nước cùng với các triệu chứng về bệnh não và các số liệu thu được ở mổ khám sau khi chết) có thể cho thấy gia súc bị ngộ độc muối, đặc biệt là ở lợn. Các triệu chứng lâm sàng cũng dễ nhầm lẫn với một số bệnh truyền nhiễm. Cần dựa vào kiểm tra biến đổi bệnh lý về lâm sàng và các phản ứng về vi sinh vật học để loại trừ các trường hợp này. Các triệu chứng do ngộ độc muối ăn cũng tương tự triệu chứng của ngộ độc chì cũng như ngộ độc các kim loại nặng khác (các ngộ độc này thường biểu hiện có các triệu chứng rối loạn tiêu hóa nặng, các thuốc trừ sâu có chứa clo (gây sốt nhưng gia súc không khát), các thuốc trừ sâu chứa phospho (gây các triệu chứng kích thích thần kinh phó giao cảm). Bất kỳ tác dụng nào làm tổn thương não đều gây ra các triệu chứng về bệnh não. Như vậy cũng cần phân biệt ngộ độc này với chấn thương, khối u, thiếu vitamin, đột quy do nóng. Các chất khác có thể gây ra triệu chứng kích thích thần kinh

bao gồm các dung dịch, carbon monoxide, các chất gây ngạt, penicillin sử dụng quá liều ở lợn sơ sinh, cyanide, metaldehyde, nicotine, urea, các thuốc trấn tĩnh dùng quá liều, các chất độc của nấm ergot, fluoride và nhiều loại chất độc thực vật khác. Gia súc chết đơn giản do khát có thể biểu hiện cơ thể yếu, thờ ơ dẫn suy sụp, chết không có hiện tượng co giật. Mô khám có thể có xuất huyết não ngoài hiện tượng mất nước.

*** Xét nghiệm**

Thức ăn của lợn có chứa 2-5% muối có thể gây chết nếu hạn chế nước. Ở bò thu nhận một lượng muối tổng số trong thức ăn an toàn là 900g/ngày, nước uống có thể chứa 0,9-1,1% nhưng cả hai nguồn thức ăn và nước uống có thể có tác dụng làm tăng khả năng ngộ độc. Nếu thức ăn có nhiều muối không nên dùng nước uống có muối. Cừu có thể an toàn khi khẩu phần ăn có 1% muối. nếu cho uống đủ nước không có muối. Đối với cừu nước uống có thể chứa 0,9-1,7% muối nhưng thức ăn không được chứa muối. Đối với ngựa nước uống có thể chứa 0,5-0,9% muối nếu khẩu phần ăn không có muối. Ở gà trưởng thành thức ăn khô có thể nguy hiểm nếu khẩu phần ăn có chứa 20-30% muối nhưng vịt có thể bị ngộ độc biểu hiện sinh trưởng giảm, giảm trứng có phôi và khả năng ấp nở nếu thức ăn khô chứa 2% muối. Đối với gà con nồng độ an toàn của muối trong nước uống là 0,25%.

Nói chung nồng độ muối ở trong thức ăn hoặc nước uống có ý nghĩa trong chẩn đoán nếu bệnh sử, triệu chứng lâm sàng và biến đổi bệnh lý tương hợp. Ở lợn có thể củng cố thêm cho chẩn đoán nếu dịch não tủy có chứa nồng độ natri lớn hơn huyết tương và nếu HCl vượt quá 0,51; 0,26 hoặc 0,16% trong dạ dày, ruột non, ruột già tương ứng, hoặc nếu nồng độ chloride trong gan vượt quá 0,33-0,35%. Ở loài nhai lại nồng độ chloride >0,36% trong ruột non có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán.

2.3.9. Điều trị

Phương pháp điều trị lý tưởng là loại natri ra khỏi các tế bào não, dịch não tủy và các tổ chức để cho natri và nước đi vào máu và thải qua nước tiểu. Một khi lượng muối vượt quá bình thường được thải trừ khỏi cơ thể, phần lớn các triệu chứng lâm sàng và biến đổi bệnh lý sẽ mất đi. Tuy nhiên trên thực tế không có phương pháp điều trị như vậy. Sử dụng các loại thuốc lợi niệu có tác dụng thải trừ natri qua nước tiểu, không có khả năng làm hồi phục chu kỳ phân giải glycogen đã bị natri ức chế và loại bỏ natri khỏi các tế bào não. Sử dụng nước với một lượng lớn có thể sẽ giết chết con vật do làm tăng triệu chứng phù não. Các chất chống co giật cũng không điều trị được các nguyên nhân gây co giật.

Nếu con vật vẫn đi lại được có thể tự khỏi nếu được cho nước uống. Tỷ lệ khỏi có thể 50% hoặc thấp hơn. Nếu con vật ở tình trạng nằm nghiêng và bị co giật, tiên lượng không tốt, rất khó cứu chữa.

2.4. Nọc rắn

2.4.1. Đặc điểm chung

Các rắn độc được chia thành 2 loại: Họ *Elapine* gồm có rắn hổ mang bành, rắn san hô, rắn độc châu phi (mamba), họ *Viperine* có rắn hổ lục, rắn chuông, rắn hổ mang, rắn hổ mang cá.

Rất nhiều vết cắn của rắn hổ lục được thông báo là không đưa vào một số lượng nọc độc đáng kể. Nọc độc của họ *viperine* gây độc điển hình đối với hệ tuần hoàn, gây hoại tử và làm máu không đông được, mặc dù độc tố gây độc thần kinh có mặt trong thành phần của độc tố nọc độc ở một số loài. Rắn cắn thường gây nguy hiểm ở chó nhiều hơn bất kỳ gia súc nào, do chó tương đối nhỏ, kích thước của nó tỷ lệ với độc tính của nọc độc, ngay cả rắn có kích thước nhỏ cắn cũng có thể gây tử vong. Do trâu bò và ngựa có kích thước lớn, ít khi chúng bị chết do vết cắn trực tiếp, nhưng chúng có thể bị chết sau khi bị cắn vào mõm, đầu hoặc cổ khi bị ngạt thở do bị sưng quá mức, gia súc bị cắn ở vành móng có thể bị bong móng.

Nọc rắn là tuyến nước bọt đã bị biến đổi ở mức độ cao được sản sinh ở một số loài rắn đặc biệt. Tuyến nước bọt tiết zootoxin này có thể xem là sự biến đổi tuyến dưới tai của các loài động vật có xương sống khác và thường nằm ở mỗi bên đầu, phía dưới và sau mắt, được bao bọc trong màng cơ. Nọc rắn là một hỗn hợp nhiều loại protein và enzyme khác nhau. Rất nhiều trong số protein này là các độc tố (toxin). Nọc rắn không gây độc khi ăn vào.

2.4.2. Tính chất hoá học của nọc rắn

Nọc rắn là hỗn hợp độc tố và các enzyme khác nhau được sử dụng làm tăng sự thu nhận độc tố ở người hoặc động vật bị rắn cắn. Có ba loại độc tố của nọc rắn có tác dụng khác nhau đến cơ thể: Độc tố gây độc tuần hoàn (*Hemotoxic venom*) Tác dụng đến tim và hệ thống tuần hoàn, độc tố thần kinh (*Neurotoxic venom*) tác dụng đến hệ thần kinh và não, độc tố tế bào (*cytotoxic venom*) có tác dụng cục bộ tại nơi bị cắn.

2.4.3. Cơ chế tác dụng

- Phosphodiesterase tác dụng đến hệ tuần hoàn chủ yếu là làm giảm huyết áp

Nọc rắn ức chế enzyme cholinesterase làm cho người hoặc vật bị rắn cắn mất khả năng điều khiển các cơ.

- Hyaluronidase làm tăng tính thấm của tổ chức làm tăng tỷ lệ hấp thu các enzyme khác ở người hoặc vật bị rắn cắn.

- Amino acid oxidase và protease có tác dụng kích thích một số enzyme khác và ở một số loài làm cho nọc có màu vàng. Nọc rắn thường chứa các ATPase có tác dụng phân giải ATP để làm phá huỷ việc sử dụng các nhiên liệu cho năng lượng ở con vật hoặc người bị rắn cắn.

- Receptor của acetylcholine bị nọc rắn hổ mang phong toả. Tác dụng này cũng tương tự tác dụng ở liều cao của cuare hoặc nicotine.

Gia súc bị rắn cắn cần cấp cứu kịp thời, cần kiểm tra nhanh và có biện pháp điều trị hết sức khẩn trương. Chủ gia súc cần giữ cho con vật yên tĩnh, hạn chế cử động nhiều.

2.4.4. Triệu chứng

Vết cắn ngay lập tức sau đó bị đau, có đặc điểm giống như bị bỏng, chân chẳng bao lâu sau sưng, bị biến màu và sau 1-3 giờ, một lá đi kèm theo nôn, ỉa chảy, lạnh, toát mồ hôi lạnh, con vật trở nên rất yếu, hơi lơ đãng, nằm bất động. Trong trường hợp nặng mạch của con vật có thể yếu không sờ thấy, con vật bị hôn mê. Sau 20-24 giờ các triệu chứng này thường mất đi nhưng vết cắn sưng và biến màu lan rộng, chân bị viêm tấy và đôi khi bị mưng mủ, thường con vật có thể hồi phục đột ngột nhưng có thể chết do bị ức chế thần kinh nghiêm trọng hoặc do tác dụng của mưng mủ.

2.4.5. Chẩn đoán

Trong nhiều trường hợp thấy rõ vết cắn và chẩn đoán không khó. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp chủ gia súc lại nghĩ là do gãy xương, hoặc là các phản ứng dị ứng do côn trùng đốt. Có trường hợp nghi ngờ và rắn đã bị đánh chết cần hướng dẫn chủ gia súc mang rắn đã chết lại cùng với gia súc bị rắn cắn, không làm dập đầu rắn vì hình thái của đầu có thể hỗ trợ cho việc chẩn đoán. Rất nhiều rắn không độc khi cắn không gây độc. Các vết cắn điển hình của rắn hổ lục gây tổn thương tổ chức cục bộ có thể lan rộng ra từ nơi cắn, tổ chức mất màu rõ rệt sau một số phút. Dịch lỏng có máu có thể rỉ ra từ từ chỗ vết thương bị răng nọc cắn, nếu không ngăn cản được vết thương sưng lên, lông có thể che khuất vết cắn. Đôi khi chỉ có một vết cắn hoặc nhiều vết bị đâm thủng. Ở rắn họ Elapine vết cắn rất ít sưng và đau, nhưng các triệu chứng về thần kinh chiếm ưu thế.

2.4.6. Điều trị

Các biện pháp điều trị kết hợp cần tiến hành càng sớm càng tốt bởi vì nọc độc gây ra tác dụng ngay và khó phá huỷ được tác dụng của độc tố. Gia súc bị rắn cắn có thể điều trị bằng kháng nọc rắn (nhiều nước đã sử dụng Antivenin- sản xuất từ huyết thanh ngựa) và sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ như thuốc chống co giật nếu cần thiết.

Tiến triển sau khi bị rắn hổ lục cắn được chia thành 3 pha: 2 giờ đầu, 24 giờ tiếp theo và một thời kỳ rất thay đổi thường là 10 ngày sau đó. 2 giờ đầu là giai đoạn cấp tính nếu không điều trị con vật bị trúng độc nặng, thường bị chết. Nếu không chết trong thời gian này, con vật không điều trị không bị sốc hoặc ở tình trạng ức chế, tiên lượng thường là tốt. Pha cấp tính có thể kéo dài trong một số giờ bằng cách sử dụng corticosteroid và nếu sử dụng corticosteroid cần đánh giá tiên lượng bệnh. Nếu con vật vẫn hoạt động và tỉnh táo sau 24 giờ, con vật thường không chết do tác dụng trực tiếp của nọc độc. Thời kỳ thứ 3 là thời kỳ hồi phục. Trong thời kỳ này con vật có thể bị nhiễm khuẩn, có thể là nhiễm khuẩn yếm khí. Nếu hoại tử đã lan rộng, da chỗ đó có thể bị bong ra và cổ thể nặng do bị ở toàn bộ các chi. Cần phải đánh giá được mức độ nặng

của ngộ độc. Cần xem xét kích thước của rắn và của con vật bị cắn và có thể xem đây là chỉ số về số lượng nọc độc tiêm vào. Ở chó và mèo tỷ lệ chết thường là cao hơn khi bị cắn ở ngực và bụng hơn là vết cắn ở các chi và đầu. Tuy nhiên bị rắn cắn còn do kích thước của súc vật bị cắn và tính chất tổn thương của con vật bị cắn bởi vì các gia súc nhỏ hơn thường dễ bị cắn vào thân nhiều hơn. Sự miễn cảm đối với nọc độc của rắn hổ lục rất khác nhau ở các loài gia súc. Theo trật tự giảm dần ở các loài gia súc là: Ngựa, cừu, dê, chó, thỏ, lợn và mèo. Nếu con vật trước đây đã bị rắn cắn có thể phát triển kháng thể dịch thể ở một mức độ nhất định và ít bị tác dụng gây hại hơn đối với tác dụng độc của nọc độc. Điều trị ngộ độc do rắn hổ lục cắn cần phải trực tiếp đề phòng và không chế sốc, trung hoà nọc độc, ngăn cản không cho đông máu lan rộng trong tĩnh mạch, làm giảm tối thiểu hoại tử, đề phòng nhiễm khuẩn继发. Bất kỳ chó hoặc mèo nào bị rắn cắn trong 24 giờ thể hiện các triệu chứng ngộ độc nọc độc của rắn hổ lục, yêu cầu phải tập trung điều trị tích cực, bắt đầu truyền dịch vào tĩnh mạch để đề phòng hạ huyết áp. Sử dụng các loại corticoid còn là vấn đề phải xem xét vì sử dụng nó riêng lẻ không thay đổi được kết quả cuối cùng. Tuy nhiên chúng hỗ trợ kéo dài sự chịu đựng của con vật trong thời gian điều trị vì vậy có thời gian nhiều hơn để xác định biện pháp điều trị. Các corticoid tác dụng nhanh có thể hỗ trợ không chế sốc, bảo vệ con vật tránh tổn thương tổ chức và giảm tối thiểu khả năng xảy ra các phản ứng dị ứng đối với kháng nọc rắn. Kháng nọc rắn có hiệu quả cao vì tác dụng trực tiếp đến cơ chế đặc hiệu của nọc rắn để trung hoà tác dụng độc của nó. Các gia súc nhỏ hơn nhận một liều nọc độc lớn hơn gia súc lớn (tính theo liều/đơn vị khối lượng cơ thể) vì vậy cần liều kháng nọc độc cao hơn. Có thể sử dụng đến 100ml kháng nọc rắn cho chó bị rắn lớn cắn, 5-10ml có thể tiêm vào tổ chức chung quanh chỗ bị cắn và phần còn lại tiêm tĩnh mạch. Hiệu quả của kháng nọc độc giảm xuống nếu chó đã bị cắn > 24 giờ. Trong trường hợp có phản ứng quá mẫn đối với huyết thanh khác loài trong thành phần của kháng nọc rắn, tiêm dưới da 0,5-1ml adrenaline dung dịch 1:1000.

Sử dụng kháng sinh phổ tác dụng rộng để đề phòng nhiễm khuẩn ở vết cắn và nhiễm khuẩn继发. Một số vi khuẩn gây bệnh như *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp. và *Staphylococcus* đã phân lập được ở miệng rắn chuông. Kháng sinh cần sử dụng cho đến khi vết thương liền lại. Cần dùng kháng độc tố uốn ván và sử dụng thêm các biện pháp điều trị hỗ trợ khác nếu cần (thí dụ truyền máu trong trường hợp nọc độc gây dung huyết, máu không đông).

2.5. Mủ cóc

2.5.1. Nguồn

Tất cả cóc đều tiết ra chất dịch nhầy qua da không có vị dễ chịu cho các loài động vật khác. Chó và ở mức độ ít hơn mèo, có thể bị ngộ độc khi tiếp xúc với nhiều loại cóc. Một số cóc thực sự rất độc. Những loại cóc này bao gồm các loại cóc nhiệt đới *Bufo alvarius* phát hiện thấy ở miền sa mạc tây nam và *Bufo marinus* được phát hiện thấy ở Hawaii và Florida. Độc tố được sản xuất ở tất cả các loại cóc, ở một loại tuyến ở da cóc.

Chất độc có tác dụng như thuốc điều trị bệnh tim digoxin. Chó, mèo thường tiếp xúc với da cóc qua miệng. Độc tố cũng được hấp thu qua vết thương hoặc vết xước ở da.

2.5.2. Độc tính

Tiếp xúc qua miệng với *Bufo manius* rất nguy hiểm. Mức độ nặng nhẹ phụ thuộc vào mức độ tiếp xúc, loại cóc và nơi phân bố các loại cóc. Độc tố của cóc có tác dụng bảo vệ được tiết ra ở một tuyến ở da nằm phía lưng và sau mắt và bởi các cấu trúc khác ở da kể cả mụn cóc. Độc tố là chất kem màu trắng có tác dụng kích thích mạnh có thể tiết ra rất nhanh do co bóp của các cơ ở da chung quanh tuyến. Nhiều thành phần của độc tố bao gồm bufagin có tác dụng giống digitalis, catecholamine và serotonin. Con vật có thể chết sau 15 phút.

2.5.3. Triệu chứng lâm sàng

Nọc độc kích thích cục bộ làm đầu lắc lư, chảy nước bọt, kêu thét, có vết xước ở miệng, nôn khan hoặc nôn, ỉa chảy, co giật. Niêm mạc trở nên đỏ. Trường hợp nặng gây loạn nhịp tim, mù, co giật, cơ thể suy sụp và chết nếu không kịp thời cứu chữa.

2.5.4. Chẩn đoán

Dễ dàng và nhanh nếu người chủ trước đó quan sát thấy vật nuôi chơi đùa với cóc

2.5.5. Điều trị

Miệng và các khu vực khác tiếp xúc với cóc cần dùng một lượng nước lớn để rửa. Tốt nhất nên gây mê để rửa toàn bộ miệng và họng. Sử dụng phenytoin, procainamid, lidocain để điều trị nếu nhịp tim nhanh, sử dụng atropine hoặc dopamine nếu nhịp tim chậm. Atropine còn có tác dụng không chế chảy nước bọt và ngăn cản con vật hít độc tố vào đường hô hấp nếu không có sự thay đổi không bình thường về tim. Cần sử dụng thuốc an thần nếu có triệu chứng thần kinh bị kích thích. Các thuốc có thể sử dụng là các loại thuốc mê pentobarbital, diazepam hoặc kết hợp cả hai. Các thuốc gây mê khác như thiamylan, halothane và các dạng thuốc mê khác chống chỉ định vì có thể gây rung tim. Nếu có hiện tượng tím tái và khó thở cần phải để thông khí và cung cấp oxygen.

Tiền lượng tốt nếu vật nuôi được cứu chữa kịp thời, tuy nhiên ngộ độc *Bufo manius* có thể rất nguy hiểm.

Chương 9
ĐỘC TỔ VI KHUẨN

1. SỰ SẢN SINH ĐỘC TỔ

Nhiều vi khuẩn có khả năng sản sinh độc tố gây bệnh cho người và động vật. Về mặt cấu tạo hóa học, độc tố được chia ra hai loại: Các lipopolysaccharide (LPS) ở vách của tế bào vi khuẩn gram âm và các protein được tế bào vi khuẩn giải phóng ra dịch ngoại bào: Các lipopolysaccharide (LPS) được gọi là nội độc tố (endotoxin) và các độc tố do vi khuẩn tiết ra ở dịch ngoại bào được gọi là ngoại độc tố (exotoxin). Các nội độc tố là các thành phần cấu tạo màng ngoài của vi khuẩn gram âm. Tuy nhiên chúng cũng có thể được giải phóng từ tế bào vi khuẩn đang phát triển hoặc từ các tế bào bị phân giải do cơ chế bảo vệ của vật chủ. Các ngoại độc tố thường do vi khuẩn tiết ra, nhưng trong một số trường hợp chúng được giải phóng do sự phân giải của tế bào vi khuẩn. Vì vậy tác dụng của độc tố vi khuẩn liên quan chặt chẽ đến các tế bào sản sinh ra độc tố, cả ở các vị trí của các tổ chức xa với điểm đầu tiên vi khuẩn xâm nhập hoặc sinh trưởng. Một số độc tố vi khuẩn cũng có thể tác động đến nơi vi khuẩn khu trú và đóng một vai trò quan trọng trong sự xâm nhập của vi khuẩn.

Các độc tố protein của vi khuẩn

1.1. Tính chất

Các ngoại độc tố là các protein có khả năng hòa tan do vi khuẩn tiết ra trong quá trình sinh trưởng nhân lên. Sự sản sinh độc tố có tính đặc hiệu đối với các loài vi khuẩn gây ra bệnh do tác động của độc tố (thí dụ chỉ vi khuẩn uốn ván - *Clostridium tetani* sản sinh độc tố uốn ván- tetanus toxin, *Corynebacterium diphtheriae* sản sinh độc tố bạch hầu - diphtheria toxin). Thường các vi khuẩn có độc lực sản sinh độc tố, trong khi các vi khuẩn không có độc lực không sản sinh độc tố. Độc tố là thành phần chủ yếu quyết định độc lực (thí dụ độc tố uốn ván, độc tố bạch hầu). Vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm đều sản sinh các ngoại độc tố. Các độc tố protein của vi khuẩn là các chất có độc tính cao và vẫn giữ tác dụng độc ở nồng độ rất loãng. Tác dụng gây độc nguy hiểm của chúng có thể so sánh với độc tính của strychnine, nọc rắn và nội độc tố ở trong bảng dưới đây:

Độc tố	Liều (mg)	Vật chủ	Nội độc tố	Strychnine	Nọc rắn
Độc tố của vi khuẩn độc thịt (Botulism) Type D	$0,8 \times 10^{-8}$	Chuột	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}
Độc tố uốn ván	4×10^{-8}	Chuột	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}
Shigella neurotoxin	$2,3 \times 10^{-6}$	Thỏ	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}
Bạch hầu (Diphtheria)	6×10^{-5}	Chuột lang	2×10^{-4}	2×10^{-3}	2×10^{-2}

Tên độc tố	Vi khuẩn	Hoạt tính
Anthrax toxin (EF)	Bacillus anthracis	Yếu tố gây phù- Edema Factor (EF) là một adenylate cyclase làm tăng hàm lượng cyclic AMP trong các tế bào thực bào và hình thành các lỗ có thể thấm các ion trên màng tế bào (dung huyết)
Cholera enterotoxin (Độc tố ruột)	Vibrio cholerae	Kích thích adenylate cyclase và làm tăng cAMP trong các tế bào đường tiêu hóa gây tiết nước và chất điện giải
E. coli LT toxin (Độc tố không chịu nhiệt)	Escherichia coli	Tương tự cholera toxin
E. coli ST toxin (độc tố chịu nhiệt)	Escherichia coli	Kích thích guanylate cyclase và làm tăng tiết nước và chất điện giải từ tế bào biểu mô ruột
Shiga toxin	Shigella dysenteriae	Tác dụng như enzyme làm phân cắt rRNA dẫn đến ức chế tổng hợp protein ở các tế bào miễn dịch
Perfringen enterotoxin	Clostridium perfringen	Kích thích adenylate cyclase làm tăng cAMP ở các tế bào biểu mô
Độc tố uốn ván (Tetanus toxin)	Clostridium tetani	Là protease phụ thuộc Zn^{++} ức chế dẫn truyền thần kinh ở các synap ức chế dẫn đến liệt cơ cứng
Độc tố của vi khuẩn độc thịt (Botulinum toxin)	Clostridium botulinum	Là protease phụ thuộc Zn^{++} ức chế dẫn truyền thần kinh ở synap thần kinh cơ, gây liệt
Exotoxin A	Pseudomonas aeruginosa	Ức chế tổng hợp protein
Độc tố của vi khuẩn nhiệt thán - Anthrax toxin (LF)	Bacillus anthracis	Yếu tố gây chết (Lethal Factor- LF) là protease phụ thuộc Zn^{++} làm giải phóng cytokin và gây độc tế bào, chưa rõ cơ chế
Staphylococcus enterotoxin	Staphylococcus aureus	Hoạt hóa hệ thống miễn dịch bao gồm cả các tế bào lympho và đại thực bào dẫn đến nôn
Độc tố gây hội chứng sốc (Toxic shock syndrome toxin -TSST-1)	Staphylococcus aureus	Tác dụng đến hệ thống mạch quản gây viêm, sốt và sốc
Exfoliatin toxin	Staphylococcus aureus	Phân cắt bên trong các tế bào biểu mô
Erythrogenic toxin (streptococcal pyrogenic exotoxin- SPE)	Streptococcus pyogenes	Tác dụng giống TSST – gây viêm, sốt và sốc, có thể gây phản ứng nổi ban đỏ cục bộ

Các độc tố protein giống các enzyme ở một số khía cạnh: Cũng giống như các enzyme của các ngoại độc tố vi khuẩn đều bị nhiệt, acid và các enzyme phân giải protein làm biến tính. Chúng có hoạt tính mạnh và tác dụng đặc hiệu. Cũng như các enzyme, có đặc điểm là tác dụng đặc hiệu trên cơ chất, các độc tố có tính đặc hiệu cao trên cơ chất sử dụng và có cơ chế tác dụng đặc hiệu. Cơ chất có thể là các thành phần của tế bào tổ chức. Thường thì nơi bị độc tố hủy hoại cũng là vị trí khu trú của cơ chất. Các thuật ngữ như enterotoxin, neurotoxin, leukocidin, hemolysin được sử dụng để biểu thị các vị trí đích của các độc tố tác động. Một số các độc tố protein có các tác dụng đặc hiệu đối với tế bào, thí dụ độc tố của vi khuẩn uốn ván hoặc độc tố của vi khuẩn độc thịt chỉ tác động đến neuron thần kinh, nhưng một số các độc tố khác, thí dụ như độc tố của tụ cầu khuẩn (*Staphylococcus*), liên cầu khuẩn (*Streptococcus*), các vi khuẩn yếm khí họ *Clostridium* có tác dụng gây độc tế bào tương đối rộng và gây chết không đặc hiệu ở

tất cả các loại tế bào tổ chức dẫn đến hoại tử tế bào. Các độc tố là phospholipase tác dụng theo cách này, chúng phân cắt các phospholipid là các thành phần cấu tạo bình thường của màng tế bào vật chủ và làm các tế bào chết do tác động làm cho các chất chứa của tế bào thẩm ra ngoài. Một số các độc tố gây chết (lethal toxin), các hemolysin và leukocidin của nha bào cũng tác động theo kiểu này.

Do các độc tố protein của vi khuẩn có tính kháng nguyên mạnh vì vậy In vivo, các kháng độc tố (antitoxin) trung hòa độc tính của các độc tố này. Tuy nhiên in vitro, các kháng độc tố đặc hiệu có thể không có khả năng ức chế hoàn toàn hoạt tính enzyme của chúng. Hiện tượng này cho thấy rằng các quyết định kháng nguyên của độc tố có thể có sự khác biệt với phần có hoạt tính enzyme của phân tử protein đó. Mức độ trung hòa ở vị trí enzyme có thể phụ thuộc vào khoảng cách từ vị trí có tính kháng nguyên trên phân tử đó. Tuy nhiên in vivo, độc tố hoàn toàn bị trung hòa, cho thấy rằng có thể có sự tác động của các yếu tố khác của vật chủ. Các độc tố protein không bền, theo thời gian chúng mất các tác dụng độc, nhưng vẫn giữ các đặc tính kháng nguyên. Hiện tượng này lần đầu tiên đã được Ehrlich phát hiện và ông đã đặt tên cho sản phẩm này là giải độc tố (toxoid). Giải độc tố là các độc tố đã được làm mất độc tính nhưng vẫn giữ đặc tính kháng nguyên và khả năng gây miễn dịch. Có thể làm tăng nhanh sự hình thành giải độc tố bằng cách xử lý độc tố với nhiều chất phản ứng như formalin, iodine, pepsin, acid ascorbic, ketone. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 37°C với pH nằm trong khoảng 6 – 9. Các giải độc tố tạo thành có thể để gây miễn dịch chống các bệnh do vi khuẩn mà độc lực của vi khuẩn này chủ yếu là do sản sinh các độc tố. Giải độc tố đã được sử dụng chống uốn ván, bạch hầu.

1.2. Sự sắp xếp các tiểu phần A + B của các độc tố protein

Rất nhiều độc tố protein, nhất là các độc tố tác động bên trong tế bào bao gồm hai tiểu phần, tiểu phần A có hoạt tính enzyme và tiểu phần B có tác dụng gắn vào receptor đặc hiệu trên màng của tế bào vật chủ và chuyển enzyme qua màng tế bào. Tiểu phần có hoạt tính enzyme chỉ có hoạt tính khi được giải phóng ra khỏi độc tố (A+B). Các tiểu phần B có thể gắn vào các tế bào đích nhưng không gây độc. Các tiểu phần của độc tố có thể tổng hợp và sắp xếp theo nhiều cách. Các tiểu phần này được tiết ra riêng rẽ và tương tác với bề mặt của tế bào đích. Các tiểu phần A+B hay A+5B cho thấy rằng các tiểu phần A và B được tổng hợp riêng rẽ nhưng liên kết với nhau bằng liên kết đồng hóa trị trong quá trình tiết ra và gắn với tế bào đích của chúng. Phần 5B cho thấy rằng khu vực liên kết của protein bao gồm 5 tiểu phần giống nhau. A/B biểu thị độc tố được tổng hợp là polypeptide và được chia thành hai khu vực A và B nhờ sự phân cắt protein

1.3. Cơ chế xâm nhập của các độc tố

Có ít nhất hai cơ chế xâm nhập của độc tố vào các tế bào đích: Một cơ chế được gọi là xâm nhập trực tiếp, tiểu phần B của độc tố (A+B) gắn vào receptor đặc hiệu trên tế bào đích và hình thành một lỗ (pore) trên màng tế bào qua đó tiểu phần A được thu nhận vào trong bào tương. Trong một cơ chế khác, độc tố gắn vào tế bào đích và cấu trúc A+B được đưa vào trong tế bào do quá trình nhập bào thụ quan (nhờ receptor). Độc tố

được đưa vào trong tế bào trong một nang được màng tế bào bao bọc gọi là endosome. Các ion H^+ đi vào endosome làm giảm pH bên trong, làm cho A+B phân chia. Tiểu phần B tác động làm ảnh hưởng đến giải phóng tiểu phần A từ endosome để nó đến được tế bào đích trong bào tương, tiểu phần B vẫn ở lại trong endosome và quay trở lại bề mặt tế bào. Trong cả hai trường hợp, một phân tử protein lớn được cài vào bên trong qua lớp màng lipid kép (hoặc là màng tế bào hoặc là màng endosome). Một số độc tố vi khuẩn có thể sử dụng cả hai cơ chế xâm nhập thí dụ độc tố của vi khuẩn bạch hầu có thể xâm nhập vào cơ thể bằng cả con đường trực tiếp hoặc nhập bào. Các độc tố vi khuẩn có cơ chế tác dụng enzyme tương tự cũng có thể xâm nhập vào các tế bào đích theo các cơ chế khác nhau, thí dụ độc tố của vi khuẩn bạch hầu và ngoại độc tố A của trực khuẩn mủ xanh *Pseudomonas* có hoạt tính enzyme giống nhau nhưng có thể xâm nhập vào cơ thể vật chủ theo các cách khác nhau. Độc tố của vi khuẩn *Bordetella pertussis* và độc tố (yếu tố gây phù) của vi khuẩn nhiệt thán có tác dụng tương tự trong xúc tác sản sinh cAMP của vật chủ từ ATP dự trữ trong tế bào. Tuy nhiên độc tố của vi khuẩn nhiệt thán xâm nhập vào tế bào bằng phương thức nhập bào thụ quan, trong khi vi khuẩn *pertussis* vào tế bào bằng cách xâm nhập trực tiếp. Các receptor đặc hiệu cho tiểu phần B của độc tố trên các tế bào hoặc tổ chức đích thường là siloglycoside (glycoprotein) gọi là protein G trên màng tế bào. Thí dụ độc tố cholera sử dụng ganglioside GM1, độc tố uốn ván sử dụng các receptor ganglioside GT1 hoặc GD1b trên tế bào của vật chủ.

1.4. Kiểm soát sự tổng hợp và giải phóng các độc tố protein

Sự điều chỉnh tổng hợp và tiết nhiều độc tố vi khuẩn được một số yếu tố điều chỉnh kiểm soát chặt chẽ. Các yếu tố này rất mẫn cảm đối với các tín hiệu của môi trường. Thí dụ sự sản xuất các độc tố của vi khuẩn bạch hầu hoàn toàn bị ngăn cản do sự có mặt của một khối lượng ion sắt trong môi trường sinh trưởng của vi khuẩn. Chỉ trong điều kiện hạn chế lượng sắt trong môi trường sinh trưởng, sự sản xuất độc tố trở lại bình thường.. Độc tố cholera và các yếu tố độc lực tương tự được kiểm soát của nhiệt độ và nồng độ của môi trường.

Gene mã hóa cho sản xuất độc tố vi khuẩn thường nằm ở plasmid hoặc ở các phage tiềm tàng của vi khuẩn. Như vậy sự trao đổi thông tin di truyền của vi khuẩn, nhất là thông qua tiếp hợp và tải nạp có thể huy động các yếu tố di truyền này giữa các chủng vi khuẩn và vì vậy có thể đóng vai trò quyết định trong khả năng gây bệnh của vi khuẩn. Sự truyền ngang các yếu tố di truyền mã hóa cho độc lực cũng xảy ra giữa các loài vi khuẩn. Như vậy có thể giải thích được tại sao, độc tố gây ỉa chảy giữa *E.coli* và *Vibrio cholera* tương đối giống nhau. Tại sao một số vi khuẩn lại có khả năng sản sinh ra các độc tố có tác dụng mạnh vẫn còn là vấn đề chưa giải thích được

2. MỘT SỐ VI KHUẨN GÂY BỆNH TIẾT ĐỘC TỐ THƯỜNG GẶP

2.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus là cầu khuẩn gram dương, không sản sinh nha bào, phân bố rất rộng trong môi trường. Người là nguồn chứa nhiều vi khuẩn này trong dịch mũi và các vết thương. Ngoài ra vi khuẩn còn có nhiều trong sữa của bò bị viêm vú, trong thịt

gia cầm bị viêm khớp. Vi khuẩn tiết ra các độc tố đường ruột là A, B, C, D, E và F. Ngoài các độc tố này, *Staphylococcus aureus* còn sản sinh một số chất khác như coagulase, DNase, hemolysin, lipase, hyaluronidase gây độc đối với gia súc. Tất cả các chủng *S. aureus* đều có khả năng gây bệnh. Sự sản xuất độc tố có quan hệ chặt chẽ với sản xuất DNase và coagulase. *S. aureus* là một trong các vi khuẩn gây nhiễm thức ăn và người ăn phải bị mắc bệnh.

2.2. *Clostridium botulinum*

Clostridium botulinum là vi khuẩn độc thịt sản sinh neurotoxin. Vi khuẩn có nhiều trong đất và trong đường tiêu hoá của động vật. *Clostridium botulinum* là trực khuẩn yếm khí gram dương, di động có khả năng hình thành nha bào có sức đề kháng với nhiệt. Độ ẩm, pH > 4,6 và thức ăn bị nhiễm dự trữ trong một khoảng thời gian ở điều kiện yếm khí có thể làm tích lũy một lượng độc tố gây độc. Nếu ăn thức ăn đó không đun lại có thể làm tăng khả năng gây ngộ độc. Type E của vi khuẩn này thường được phân lập từ cá và type F được phân lập từ gan động vật, type A, B thường được phân lập ở các loại rau đậu đóng hộp. Các type này gây độc ở người. Các type C và D gây độc ở gia súc và gia cầm, không gây độc ở người. Đun nóng 80°C trong 30 phút hoặc đun sôi trong 3 phút phá huỷ độc tố của vi khuẩn.

Độc tố của vi khuẩn độc thịt gần không phân ly với phần nổi thần kinh cơ và ngăn cản giải phóng acetylcholin ở đầu mút thần kinh cholinergic, không tác dụng đến hệ thống thần kinh trung ương. Triệu chứng ban đầu của nhiễm vi khuẩn độc thịt là buồn nôn, nôn, ỉa chảy, sau đó các triệu chứng thần kinh chiếm ưu thế, nhìn không rõ, mất phản xạ với ánh sáng, liệt hầu và khó nuốt, suy hô hấp dẫn đến tử vong. Con vật thường chết sau 3-10 ngày. Ở những con vật sống sót, có thể có triệu chứng liệt từng phần kéo dài trong khoảng 6-8 tháng và con vật khỏi bệnh thường kèm theo hình thành các sợi fibrin mới ở phổi cạnh các khu vực có các sợi fibrin cũ.

Bệnh do nhiễm vi khuẩn độc thịt có thể đề phòng bằng cách nấu chín thức ăn. Đối với rau đun sôi ít nhất trong 3 phút. Đối với thức ăn đóng hộp loại bỏ các phần bị hỏng. Ở nhiều nước đã sử dụng giải độc tố để đề phòng nhiễm bệnh trong khi nghiên cứu và thí nghiệm.

2.3. *Clostridium perfringen*

Clostridium perfringen có thể gây bệnh ở hầu hết gia súc bao gồm ngựa, trâu bò, dê cừu, chó mèo, gia cầm, người và động vật hoang dại. Vi khuẩn này cũng thường phát hiện thấy trong ruột của động vật máu nóng, trong các môi trường ở trên cạn và dưới nước. Khi cân bằng của vi khuẩn ở trong ruột bị phá vỡ, *Clostridium perfringen* có cơ hội nhiễm vào đất, thức ăn và rác rưởi hoặc có thể lây truyền trực tiếp từ con vật bị mắc bệnh sang con khỏe.

Người ta đã định type dựa vào bốn loại độc tố chủ yếu là alpha (α) beta (β), epsilon (ϵ) và iota (ι). Độc tố gây ra hoại thư sinh hơi là α toxin làm rối loạn chức năng tế bào. Các chủng thuộc type A sản sinh độc tố α gây ngộ độc thức ăn ở người

và nhiễm độc huyết ở gia súc, type B gây bệnh hồng ly ở cừu con và độc tố chủ yếu là β toxin type C gây viêm ruột hoại tử và gây dung huyết đặc biệt là lợn con, sản sinh độc tố chủ yếu là β . Type D gây nhiễm độc huyết ở dê cừu và sản sinh độc tố chủ yếu là ϵ . Type E gây nhiễm độc huyết, độc tố chủ yếu là i. Triệu chứng thường thể hiện 6-24 giờ sau khi ăn phải thức ăn bị nhiễm vi khuẩn này. Gia súc biểu hiện đau đột ngột ở vùng bụng, tiếp theo là buồn nôn, ỉa chảy nhưng con vật thường không sốt và không nôn mửa.



a. Hình thái của vi khuẩn *Clostridium perfringens*



b. Ruột bị hoại tử do độc tố của vi khuẩn *Clostridium perfringens*

Hình 29.

Điều trị: không có thuốc điều trị đặc hiệu, có thể sử dụng penicillin nhưng kết quả không chắc chắn.

Chẩn đoán bệnh do *Clostridium perfringens* gây ra cần phân lập được vi khuẩn và xác định được độc tố liên quan. Các phương pháp truyền thống thường sử dụng là:

- Nuôi cấy vi khuẩn trên môi trường lỏng, loại bỏ vi khuẩn và tìm độc tố.
- Tìm các độc tố trong ruột gia súc nghi bệnh đã chết.
- Tiêm độc tố vào chuột hoặc chuột lang và trung hòa chúng bằng kháng thể đặc hiệu. Các phương pháp này hiện nay được cho là không nhạy cảm và người ta đã sử dụng phương pháp PCR cho kết quả chính xác hơn
- Không có miễn dịch thu được để kháng lại vi khuẩn khi bệnh tái phát.

Các biện pháp phòng bệnh:

- *Clostridium perfringens* tồn tại ở dạng vi khuẩn và ở dạng nha bào trong thức ăn
- Có thể sử dụng giải độc tố và kháng độc tố

2.4. Salmonella

Người ta đã xác định được 1800 serotype salmonella. Salmonella có các kháng nguyên thân O, kháng nguyên vỏ Vi, kháng nguyên lông H. Có 50 serotype thường gặp. Salmonella gây bệnh ở người, gia súc, gia cầm và cũng là căn bệnh gây nhiễm thức ăn ở người. Nguồn lây nhiễm là phân của gia súc, gia cầm, người, của động vật hoang dại, các sản phẩm sữa và thịt bị nhiễm khuẩn. Vi khuẩn gây ra các triệu chứng nặng ở đường tiêu hóa, kèm theo sốt và nhiễm khuẩn huyết. Mặc dù viêm ruột ỉa chảy là do tác dụng trực tiếp của vi khuẩn, các độc tố đường ruột do vi khuẩn tiết ra cũng đóng góp một vai trò quan trọng. Người ta đã xác định được các độc tố đường ruột ở salmonella là độc tố thẩm suất nhanh (Rapid permeable factor - RPF) chịu nhiệt và độc tố thẩm suất chậm (Delayed permeable factor - DPF) là độc tố không chịu nhiệt. Độc tố thẩm suất nhanh chịu được nhiệt độ 100°C trong vòng 4 giờ và bền ở nhiệt độ thấp. Độc tố không chịu nhiệt bị phá hủy ở nhiệt độ 70°C trong vòng 30 phút và ở 56°C trong vòng 4 giờ. Độc tố thẩm suất nhanh làm tăng cường nhu động ruột, tăng tính thấm thành mạch phá hủy các tổ chức tế bào và biểu mô, hỗ trợ cho vi khuẩn xâm nhập vào thành ruột, nhân lên và tiếp tục sản sinh độc tố làm rối loạn cân bằng nước và chất điện giải, làm nặng thêm quá trình tiêu chảy. Độc tố thẩm suất chậm có hai thành phần: tiểu phần B gắn vào receptor và tiểu phần A hoạt hóa các enzyme nội bào làm tăng cAMP, gây tăng bài xuất nước và chất điện giải. Ngoài các ngoại độc tố, salmonella còn tiết nội độc tố (endotoxin). Thành phần chủ yếu của nội độc tố là lipopolysaccharide (LPS). Nội độc tố được giải phóng từ tế bào vi khuẩn trong quá trình phát triển hoặc do tế bào vi khuẩn bị phân giải. Triệu chứng sốt là do tác động của nội độc tố.

- Điều trị

Điều trị bệnh do salmonella ở dạng nhiễm khuẩn huyết hoặc nhiễm khuẩn đường ruột, mục tiêu của điều trị đều cần làm giảm nhẹ các triệu chứng lâm sàng và ngăn cản bệnh lây lan, ngăn cản bệnh tái phát trong đàn. Điều trị bệnh tương đối khó khăn do vi khuẩn kháng lại rất nhiều loại kháng sinh, vi khuẩn lại nằm sâu bên trong tế bào rất khó cho các thuốc kháng khuẩn thông thường thấm vào. Tuy nhiên các thuốc kháng vi khuẩn gram âm như các kháng sinh aminoglycoside (gentamicin, amikacin, apramycin..) hoặc sulfamid kết hợp với trimethoprim. Có thể sử dụng các thuốc chống viêm để ngăn cản tác dụng của nội độc tố

- Phòng bệnh

Phòng bệnh tương đối khó. Các nguồn mang vi khuẩn có thể là gia súc, phân, thức ăn và môi trường bị nhiễm khuẩn. Stress tạo điều kiện cho bệnh phát sinh. Vì vậy đảm bảo vệ sinh chuồng trại, môi trường là rất quan trọng, ngoài ra cần phải giảm tối đa các yếu tố stress bằng cách để chuồng trại khô ráo, thông gió, đảm bảo mật độ gia súc thích hợp trong chuồng nuôi.

Chương 10

CÁC LOẠI VITAMIN VÀ THUỐC ĐIỀU TRỊ

Nhiều loại thuốc khi sử dụng trong điều trị hoặc bổ sung vào thức ăn để thúc đẩy tăng trọng như hormone, kháng sinh và một số thuốc khác có thể tồn dư trong thức ăn và gây các tác hại cho gia súc và người.

1. CÁC THUỐC KHÁNG KHUẨN

Các vấn đề đáng ngại nhất về việc sử dụng kháng khuẩn ở gia súc là:

- Sự phát triển kháng thuốc ở vi khuẩn có thể thông qua plasmid truyền cho các vi khuẩn khác làm cho các kháng sinh hiện tại được sử dụng trong điều trị mất tác dụng.

- Các phản ứng dị ứng đối với tồn dư của kháng sinh trong sữa và có thể cả các sản phẩm động vật khác. Kháng sinh thường tồn dư trong sữa do sử dụng thuốc để điều trị viêm vú. Tuy nhiên sử dụng các con đường khác cũng có thể làm kháng sinh này tồn dư trong sữa, trong các tổ chức động vật làm thức ăn cho người, các thuốc kháng khuẩn đều có tác dụng phụ và độc tính. Các thuốc kháng khuẩn được chia thành một số nhóm chính như sau: Nhóm β lactam, nhóm aminoglycoside, nhóm tetracycline, nhóm phenicol, nhóm macrolide, nhóm lincosamide và nhóm fluoroquinolone và một số kháng sinh khác.

1.1. Nhóm kháng sinh β lactam.

Nhóm β lactam về mặt cấu tạo hóa học có vòng β lactam. Các kháng sinh này được chia làm 2 nhóm chính: nhóm penicillin và nhóm cephalosporin. Nhóm kháng sinh này có tác dụng ức chế tạo vách của vi khuẩn.

Penicillin

Độc tính và tác dụng phụ

Các kháng sinh này nhìn chung ít độc. Tác dụng có hại chủ yếu là gây phản ứng dị ứng: nôn, tiết nước bọt, nổi mẩn đỏ nhưng phản ứng dị ứng chủ yếu gặp ở người, rất ít khi gặp ở gia súc. Tuy nhiên ở gia súc cũng có thể có các trường hợp bị giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ái toan, giảm huyết tiểu cầu, thiếu máu. Cho uống penicillin nhiều trường hợp có thể làm cho gia súc kém ăn và có thể ỉa chảy do kháng sinh này làm biến đổi hệ vi khuẩn đường ruột của gia súc.

Cephalosporin

Các kháng sinh này có tác dụng độc đáng kể so với các kháng sinh khác trong nhóm β lactam. Cephalosporin có thể gây đau, áp xe ở nơi tiêm. Tuy nhiên các tác dụng này

thường là nhẹ. Khi sử dụng liều cao có thể gây độc đối với thận. Ở người có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối và có thể gây phản ứng dị ứng giống penicillin. Ở những người bị dị ứng penicillin cũng bị dị ứng cephalosporin. Một số các kháng sinh trong nhóm này như cefamandole, cefoperazone ức chế vitamin K tổng hợp các yếu tố đông máu gây giảm huyết tiểu cầu và rối loạn quá trình đông máu.

1.2. Nhóm aminoglycoside

Đây là nhóm kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn. Các kháng sinh thường được sử dụng trong nhóm này là streptomycin, dihydrostreptomycin, kanamycin, gentamicin, neomycin. Công thức hóa học có phần đường gắn vào vòng aminocyclitol và các đường nối glycoside. Đây là nhóm kháng sinh ion hóa nhiều nhất. Độc tính phụ thuộc vào số lượng nhóm ion hóa, thí dụ neomycin có số lượng nhóm ion hóa nhiều nhất (6 nhóm) có độc tính cao nhất nên chỉ sử dụng chủ yếu trong các chế phẩm bôi vết thương điều trị nhiễm khuẩn cục bộ.

Độc tính và tác dụng phụ

Các aminoglycoside tích điện dương được hút vào màng tế bào tích điện âm. Aminoglycoside tích lũy cả trong dịch nội bào và dịch ngoại bào của tai trong và gây độc cả đối với thính giác và tiền đình, gây điếc và rối loạn thăng bằng của cơ thể do thuốc gây tổn thương mê đạo ốc tai và tiền đình. Chó thường bị tác dụng độc về thính giác và mèo thường bị rối loạn tiền đình. Tác dụng độc do các kháng sinh này gây ra thường là do sử dụng liều cao hoặc sử dụng kéo dài. Thuốc tương kỵ với cephalosporin, khi sử dụng kết hợp hai loại kháng sinh này sẽ làm tăng tác dụng gây độc. Vì vậy trong điều trị cần thận trọng để hạn chế tác dụng có hại.

1.3. Nhóm tetracycline

Về cấu tạo hóa học, các kháng sinh thuộc nhóm này đều có 4 vòng 6 cạnh, chỉ khác nhau về một số các gốc hóa học ở trên vòng. Nhóm tetracycline có tác dụng kìm khuẩn. Các kháng sinh thường được sử dụng trong nhóm này là tetracycline, oxytetracycline, chlortetracycline, doxycycline, minocycline, demeclocycline.

Độc tính và tác dụng phụ

Các kháng sinh nhóm này có tác dụng kháng khuẩn tương đối rộng, tuy nhiên có thể gây ra một số tác dụng phụ sau đây:

- Các kháng sinh này có tác dụng độc đối với thận và con đường thải trừ chủ yếu của nhiều kháng sinh trong nhóm là lọc qua cầu thận, do vậy các gia súc bị suy thận rất dễ bị ngộ độc. Trong điều trị cho các con vật bị suy thận cần chọn các kháng sinh không thải trừ qua con đường thận (thí dụ doxycycline) để hạn chế tác dụng gây độc.

- Tác dụng phụ thường gặp nhất là rối loạn tiêu hóa, gây buồn nôn, nôn, ỉa chảy do chúng có tác dụng kích thích dạ dày và phần trên ruột non. Sử dụng cho uống ở gia súc

nhai lại và ngựa có thể gây rối loạn hệ vi sinh vật ở đường tiêu hóa. Doxycycline rất độc đối với ngựa.

- Tiêm tetracycline vào tĩnh mạch có thể làm gia súc đột quy do tăng nồng độ kháng sinh này trong máu hoặc do tạo chelate với calcium trong máu. Vì vậy nếu tiêm các kháng sinh này vào tĩnh mạch cho gia súc cần phải tiêm chậm kéo dài khoảng vài phút. Khi tiêm bắp các kháng sinh nhóm này kích thích gây đau (trừ oxytetracycline. Tetracycline cũng có thể gây viêm da.

- Tetracycline gây biến màu răng khi sử dụng ở gia súc non hoặc ở con mẹ trong thời kỳ thai nghén vì vậy không nên sử dụng cho các gia súc này.

Các kháng sinh tetracycline có thể làm bội nhiễm một số vi khuẩn mới và lại phải sử dụng các kháng sinh khác để điều trị.

1.4. Nhóm kháng sinh fluoroquinolone

Về cấu tạo hóa học các kháng sinh này là dẫn xuất của acid nalidixic do gắn thêm fluoro vào vị trí thứ 6. Các kháng sinh này có hai thế hệ: Thế hệ 1 bao gồm norfloxacin, enrofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin và các fluoroquinolone thế hệ 2 (gatifloxacin, levofloxacin, trovafloxacin. Các kháng sinh này có tác dụng diệt khuẩn và ít gây độc, tuy nhiên chúng có thể gây hủy hoại các đĩa sụn ở khớp của gia súc non và gây què. Ở trên người có thể gây các triệu chứng rối loạn về tiêu hóa.

1.5. Nhóm phenicol

Trước đây chloramphenicol được sử dụng nhiều trong thú y. Thuốc có tác dụng kìm khuẩn, hiện tại là kháng sinh đã bị cấm sử dụng trong thú y do thuốc có thể tồn dư ở trong thịt sữa của gia súc và gây độc cho người khi người ăn phải. Các tác dụng gây độc do kháng sinh này gây ra rất nguy hiểm:

- Gây suy tủy: Thường phụ thuộc vào liều dùng, khi nồng độ kháng sinh này trong máu $>25\mu\text{g/ml}$ xuất hiện thiếu máu nặng, giảm hồng cầu non và bạch cầu, tác dụng này có thể hồi phục

- Gây thiếu máu bất sản: Loại thiếu máu này không phụ thuộc vào liều dùng và thường gây ra tử vong ở người do làm giảm hồng cầu mạnh và gây suy tủy không hồi phục, tủy xương mất khả năng sản xuất các tế bào máu.

1.6. Các sulfamid (sulfonamide)

Các sulfamid là các thuốc kháng khuẩn có tác dụng kìm khuẩn, phổ tác dụng rộng, các sulfamid đều là dẫn xuất của sulfanilamide do thay thế ở nhóm $\text{SO}_2\text{-NH}_2$. Do công thức hóa học của sulfamid gần giống với PABA nên cạnh tranh với PABA trong tổng hợp acid folic. Ngoài ra sulfamid còn ức chế enzyme dihydrofolate synthase làm ức chế tổng hợp acid dihydrofolic, giai đoạn đầu trong quá trình tổng hợp acid folic nên có tác dụng kìm khuẩn. Sulfamid có tác dụng rộng trên nhiều loại vi khuẩn, tuy nhiên sulfamid có nhiều tác dụng có hại:

- Hình thành tinh thể trong nước tiểu lắng đọng lại trong đường dẫn niệu gây sỏi niệu do sulfamid bị acetyl hóa vì vậy khi sử dụng sulfamid nên sử dụng nhiều nước và phối hợp nhiều loại sulfamid để làm tăng khả năng hòa tan.

- Tác động đến tuyến lệ gây viêm khô kết mạc và giác mạc mắt (thường gặp ở chó)

- Sulfaquinoxaline ức chế mạnh epoxide reductase của vitamin K làm giảm prothombin

- Sulfamid cạnh tranh với bilirubin để gắn vào protein huyết tương, đẩy bilirubin ra khỏi protein huyết tương gây vàng da.

- Sulfamid có thể tồn dư trong thực phẩm người ăn phải có thể bị ung thư. Hiện tại sulfamid ít sử dụng riêng lẻ, người ta thường sử dụng kết hợp sulfamid với các chất diaminopyrimidine (trimethoprim, ormethoprim, diaveridine..). Sự phối hợp như vậy tác động vào cả hai giai đoạn tổng hợp acid folic của vi khuẩn nên có hiệu quả hơn trong điều trị. Các chế phẩm phối hợp như vậy vẫn có đầy đủ các độc tính của sulfamid.

2. CÁC VITAMIN VÀ KHÁNG VITAMIN

Vitamin rất cần thiết cho động vật và người. Tuy nhiên nếu sử dụng thiếu có thể gây bệnh nhưng nếu sử dụng quá mức có thể gây tình trạng ngộ độc.

2.1. Vitamin

2.1.1. Vitamin A

Sử dụng vitamin A để điều trị các tình trạng thiếu vitamin A như quáng gà, có mỡ trong phân, khô mắt. Khi sử dụng thừa vitamin A có thể gây ra ngộ độc. Giới hạn an toàn của vitamin A cao gấp 4-10 lần nhu cầu dinh dưỡng ở gia súc không nhai lại và gấp 40 lần ở gia súc nhai lại. Nếu sử dụng liều cao quá có thể gây ngộ độc. Ngộ độc là do tác dụng trực tiếp của vitamin A làm biến đổi tế bào tổ chức do thẩm quá mức vitamin A hoặc do tác động gián tiếp của vitamin A làm biến đổi các chức năng tạo xương, đông máu, chống oxy hóa của các vitamin khác tan trong chất béo như vitamin D, vitamin E, vitamin K. Các triệu chứng ngộ độc vitamin A biểu hiện là xương biến dạng, dễ gãy, lùn, sút cân, viêm da, thiếu máu, sinh sản không bình thường, viêm ruột. Ở người, ngộ độc cấp tính biểu hiện bơ phờ, mệt mỏi, đau đầu, rối loạn tiêu hóa, mất ngủ. Tăng nồng độ vitamin A trong máu ($>200\mu\text{g/dL}$) có thể chẩn đoán là ngộ độc.

2.1.2. Vitamin D

Chức năng của vitamin D là kết hợp với hormone của tuyến cận giáp trạng làm tăng sự hấp thu canxi và phospho ở ruột và ở xương. Thiếu vitamin này gây còi xương ở gia súc non và mềm xương ở gia súc trưởng thành. Các steroid, ergosterol của thực vật được ánh sáng mặt trời chuyển thành ergocalciferol (vitamin D₂). Dưới ánh sáng của tia tử ngoại 7-dehydrocholesterol được chuyển thành cholecalciferol (vitamin D₃). colecalciferol được chuyển thành 25-OH cholecalcifeol ở gan sau đó được chuyển thành

dạng vitamin D₃ hoạt động (hợp chất 1,25-OH)₂D. Một số thực vật có chứa một nồng độ (1,25-OH)₂D tự nhiên, gây độc như *Cestrum diurnum* và *Solanum* spp., khi gia súc ăn phải có thể ngộ độc. Ngoài ra khi sử dụng cholecalciferol liều cao làm thuốc diệt chuột, có thể làm tăng khả năng ngộ độc vitamin D ở gia súc (Đã đề cập trong ngộ độc cholecalciferol). Hàm lượng vitamin D tăng cao có thể gây các tác dụng có hại trực tiếp và cũng có thể gây tác dụng có hại gián tiếp đến các vitamin tan trong chất béo như vitamin A, vitamin E, vitamin K. Tác dụng có hại trực tiếp là do huy động quá mức canxi và phospho từ các nơi dự trữ gây lắng đọng chất khoáng trong các tổ chức mềm làm hoại tử các tế bào tạo xương. Hàm lượng canxi tăng cao cũng gây co mạch, tổn thương gây thiếu máu cục bộ, đa niệu, khát nước, mệt mỏi, nôn, rối loạn nhịp tim. Các tác dụng gián tiếp phụ thuộc vào các vitamin khác hòa tan trong chất béo. Chẩn đoán ngộ độc vitamin D có thể dựa vào hàm lượng các chất chuyển hóa tăng cao một cách đáng kể trong máu. Nồng độ 25-OH vitamin D trong máu > 1000ng/mL ở lợn và nồng độ 50ng/mL 1,25- (OH)₂D trong máu ở ngựa có thể chẩn đoán là ngộ độc.

2.1.3. Vitamin E

So với vitamin A và vitamin D, vitamin E tương đối ít độc. Tuy nhiên khi sử dụng liều cao quá mức có thể gây độc. Liều cao quá mức vitamin E gây tình trạng máu khó đông ở chuột cống, gà con, chó và người, làm nặng thêm tình trạng máu không đông trong trường hợp thiếu vitamin K. Hàm lượng vitamin E cao làm ức chế sinh trưởng ở gà con, chuột cống, làm canxi hóa ở xương không bình thường liên quan đến thiếu canxi và vitamin D. Trong nhiều thí nghiệm cho thấy kết hợp bổ sung vitamin A và vitamin E làm giảm khả năng bảo vệ chống nhiễm khuẩn của gia súc so với khi sử dụng các vitamin này riêng lẻ cho thấy rằng có thể có sự đối kháng giữa hai vitamin này.

2.1.4. Vitamin K

Các vitamin K tự nhiên tương đối không độc nhưng vitamin K tổng hợp (K₃) liều cao có thể gây thiếu máu dụng huyết, hemoglobin niệu. Liều tiêm gây chết chuột, chuột cống, gà con, thỏ, chó là 75-200mg/kg, ở ngựa là 2,1-8,3mg/kg.

2.1.5. Vitamin C

Vitamin C được sử dụng điều trị sâu răng, viêm lợi ở người, điều trị viêm lợi chảy mủ và các tình trạng chảy máu. Vitamin C tương đối không độc, ở phần lớn súc vật liều có thể cao gấp 1000 lần giới hạn dinh dưỡng, tuy nhiên khi liều cao quá có thể gây ra hấp thu sắt quá mức, ỉa chảy, dị ứng, tăng oxalate niệu. Thí nghiệm cho thấy liều cao vitamin C cũng gây ảnh hưởng có hại đến việc sử dụng β-caroten, hấp thu vitamin B₁₂ và chuyển hóa vitamin B₆ ở động vật thí nghiệm.

2.2. Các chất kháng vitamin

Các chất kháng vitamin bao gồm các chất làm giảm tác dụng hoặc làm mất tác dụng của vitamin và như vậy gây ra tình trạng thiếu vitamin. Vitamin E có tác dụng đối

kháng với vitamin A, enzyme lipoxidase (enzyme oxy hóa và phá hỏng caroten) có trong đồ tương chưa chế biến. Ở bê bữa ăn có 30% đồ tương chưa chế biến làm giảm hàm lượng caroten và vitamin A trong máu. Một số các chất trong tự nhiên như các hợp chất chứa steroid của cuống và lá rau xanh tươi, các yếu tố hòa tan chất hữu cơ trong gan lợn có hoạt tính kháng vitamin D.

Yếu tố chịu nhiệt, yếu tố hòa tan trong cồn và yếu tố tương đối không chịu nhiệt không tan trong cồn: Cả hai loại yếu tố chịu nhiệt và không chịu nhiệt này có trong đậu tây (*Phaseolus vulgaris*) có khả năng ngăn cản tác dụng của vitamin E trong bảo vệ chống lại sự teo cơ dinh dưỡng và hoại tử gan. Hàm lượng cao các acid béo bão hòa mạch dài trong bữa ăn của gia súc cũng làm tăng nhu cầu vitamin E.

Dicoumarol 3,3'-methylene-bis (4-hydroxycoumarin) có trong thành phần cỏ ba lá bị mốc gây bệnh xuất huyết nguy hiểm ở trâu bò. Trong quá trình hoạt hóa (carboxyl hóa) các yếu tố đông máu II, VII, IX và X, dạng hydroquinone của vitamin K được chuyển thành dạng epoxide không hoạt động, được epoxide reductase khử lại thành vitamin K. Coumarin, chất kháng vitamin K ức chế cạnh tranh enzyme epoxide reductase làm cho phản ứng khử này không thực hiện được.

3. CÁC THUỐC HẠ SỐT CHỐNG VIÊM PHI STEROID

Các loại thuốc nhóm này có tác dụng giảm đau hạ sốt chống viêm do ức chế enzyme cyclooxygenase (còn gọi là prostaglandin synthetase) có tác dụng tổng hợp prostaglandin. Ức chế enzyme này phong tỏa sản xuất prostaglandin (PG). Phần lớn các thuốc hạ sốt giảm đau phi steroid thông qua tác dụng ức chế enzyme này. Ngoài ra còn có các cơ chế hoạt động khác.

3.1. Ibuprofen

Ibuprofen, acid 2- (4-isobutylphenyl) propionic được sử dụng làm thuốc giảm đau và chống viêm ở gia súc và người. Ở chó, thuốc này được hấp thu nhanh khi cho uống và nồng độ đạt cao nhất trong máu sau 30 phút đến 3 giờ. Thời gian bán thải trung bình là 4-6 giờ. Có mặt thức ăn có thể làm chậm sự hấp thu và thời gian đạt nồng độ cao nhất trong máu. Ibuprofen được chuyển hóa ở gan. Các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Con đường chuyển hóa chủ yếu là thông qua phản ứng liên hợp với acid glucuronic. Liều khuyến cáo sử dụng Ibuprofen ở chó là 5 mg/kg. Tuy nhiên sử dụng kéo dài ở liều này có thể gây loét và thủng dạ dày. Dạ dày bị kích thích, loét, đường tiêu hóa bị xuất huyết là tác dụng gây độc thường gặp nhất ở chó khi cho uống thuốc này. Ngoài ra có thể gặp triệu chứng ức chế thần kinh, hạ huyết áp, rối loạn vận động, rối loạn nhịp tim và co giật. Ibuprofen có giới hạn an toàn hẹp ở chó. Chó sử dụng ibuprofen cho uống liều 8-16 mg/kg/ngày trong 30 ngày dạ dày bị loét và có các triệu chứng rối loạn tiêu hóa. Liều 100-125 mg/kg có thể gây nôn, ỉa chảy, đau ở vùng bụng và bỏ ăn. Liều 175-300 mg/kg gây suy thận. Liều >400 mg/kg, ngoài các triệu chứng rối loạn tiêu hóa và suy thận có thể gặp các triệu chứng thần kinh (co giật, rối loạn vận động, ủ rũ, hôn mê). Liều >600 mg/kg có thể gây chết ở chó. Mèo rất mẫn cảm với ngộ độc thuốc này do mèo thiếu khả năng tạo phản ứng glucuro hợp.

3.2. Aspirin

Aspirin (acetylsalicylic acid) là este salicylate của acid acetic, tiền chất của salicylate. Thuốc này có tính acid yếu có nguồn gốc từ phenol. Sinh khả dụng của thuốc có thể rất thay đổi do khác nhau trong công thức pha chế. Aspirin ức chế enzyme cyclooxygenase làm giảm tổng hợp prostaglandin và thromboxane. Các salicylate cũng có tác dụng loại bỏ sự phosphoryl hóa ở mitochondria (ty lập thể) và có tác dụng ức chế dehydrogenase. Huyết tiểu cầu mất khả năng tổng hợp cyclooxygenase mới, làm cho tiểu cầu bị kết tụ lại. Ở động vật dạ dày đơn, aspirin được nhanh chóng hấp thu ở dạ dày và phần đầu của ruột non. Tỷ lệ hấp thu tùy thuộc vào chất chứa trong dạ dày, tốc độ phân hủy của viên thuốc và pH của dạ dày. Nồng độ salicylate đạt cao nhất 0,3-3 giờ sau khi uống. Acid salicylic sử dụng bôi có thể hấp thu vào cơ thể. Aspirin được esterase trong gan thủy phân thành acid salicylic và ở mức độ thấp hơn ở niêm mạc dạ dày, huyết tương hồng cầu và hoạt dịch. Acid salicylic gắn 50-70% vào protein huyết tương, đặc biệt là albumin. Acid salicylic phân phối trong các dịch ngoại bào, thận, gan, phổi và tim, chuyển hóa bằng cách liên hợp với acid glucuronide và glycine ở gan. pH kiềm làm tăng sự thanh lọc của thận. Có sự khác nhau đáng kể trong chuyển hóa và thải trừ salicylate giữa các loài. Thời gian bán thải dao động trong khoảng 1-37,6 giờ ở gia súc. Ngộ độc aspirin thường biểu hiện ỉa chảy, sốt, thở nhanh, co giật, nhiễm độc kiềm đường hô hấp, hôn mê, dạ dày bị kích thích hoặc loét, gan hoại tử hoặc thời gian chảy máu kéo dài. Co giật có thể xảy ra trong trường hợp ngộ độc nặng. Mèo thiếu glucuronyl transferase và thải aspirin kéo dài (thời gian bán thải là 37,5 giờ). Tác dụng độc phụ thuộc vào liều và khoảng thời gian sử dụng, khi cho liều 25 mg/kg ở mèo 48 giờ một lần cho đến 4 tuần, không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng của ngộ độc. Liều 325 mg có thể gây chết mèo. Chó dung nạp aspirin tốt hơn mèo, tuy nhiên sử dụng kéo dài có thể dẫn đến loét dạ dày. Thí nghiệm cho thấy rằng cho chó uống 35 mg/kg aspirin, 66% chó bị loét dạ dày ở ngày 30. Liều 450-500 mg/kg gây rối loạn tiêu hóa, thân nhiệt tăng, thở nhanh, co giật và hôn mê. Nhiễm độc kiềm do kích thích trung khu hô hấp có thể xảy ra sớm trong quá trình ngộ độc.

3.3. Naproxen

Naproxen, dẫn xuất của acid propionic, là thuốc hạ sốt giảm đau chống viêm phi steroid được chế ở dạng acid hoặc muối natri, thường được sử dụng ở dạng viên 200-500mg, hoặc ở dạng dịch treo. Công thức cấu tạo và tác dụng dược lý của naproxen tương tự carprofen và ibuprofen. Ở người và chó thuốc được sử dụng để làm thuốc chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Cho uống hấp thu naproxen ở chó rất nhanh, đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương sau 0,5-3 giờ. Thời gian bán thải ở chó là 34-72. Naproxen gắn mạnh vào protein huyết tương (>99,0%). Ở chó, naproxen chủ yếu thải trừ qua mật, trong khi ở các loài khác, con đường thải trừ chủ yếu là qua thận. Thời gian bán thải kéo dài của naproxen ở chó là do tái hấp thu qua chu trình gan ruột kéo dài. Một số trường hợp ngộ độc ở chó đã được mô tả: Ở liều 5,6-11,1 mg/kg cho uống trong thời gian 3-7 ngày chó đại tiện có máu, phân màu đen, thường bị nôn, đau ở vùng bụng, loét và thủng tá tràng, cơ thể yếu, vấp ngã, niêm mạc màu nhợt nhạt, thiếu máu, tăng

bạch cầu trung tính, bạch cầu nghiêng tả, tăng creatine, giảm protein tổng số. Liều 35 mg/kg gây ngộ độc cấp tính.

Mèo mẫn cảm hơn chó đối với ngộ độc naproxen do thiếu khả năng tạo phản ứng glucuro hợp.

3.4. Acetaminophen

Acetaminophen là dẫn xuất của p-aminophenol được sử dụng làm thuốc hạ sốt và giảm đau. Nó được sử dụng rộng rãi thay thế cho các thuốc loại salicylate để làm giảm nguy cơ loét dạ dày.

Acetaminophen hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa, nồng độ đạt được cao nhất trong huyết tương khoảng sau 1 giờ nhưng cũng có thể muộn hơn đối với loại viên giải phóng chậm. Acetaminophen được phân phối không đều ở các tổ chức cơ thể, gắn yếu vào protein huyết tương (khoảng 5-20%). Chuyển hóa của acetaminophen theo hai con đường chính ở hầu hết các loài thông qua các phản ứng glucuro hợp hoặc sunpho hợp. Cả hai con đường đều có sự tham gia chuyển hóa của cytochrome P-450 ở giai đoạn đầu, sau đó tạo các phản ứng glucuro hợp hoặc sunpho hợp.

Mèo rất mẫn cảm với ngộ độc acetaminophen do thiếu glucuronyl transferase và vì vậy khả năng tạo glucuro hợp của thuốc này hạn chế. Ở mèo chủ yếu thuốc được chuyển hóa thông qua sunpho hợp. Ở chó thường chỉ quan sát thấy ngộ độc cấp tính khi liều acetaminophen vượt quá 100 mg/kg. Các triệu chứng methemoglobin huyết đã được thông báo ở chó sử dụng liều 200 mg/kg. Ngộ độc có thể xảy ra ở liều thấp hơn nếu sử dụng nhắc lại. Ở mèo ngộ độc có thể xảy ra ở liều 10-40 mg/kg.

4. HEXACHLOROPHENE

Hexachlorophene được sử dụng làm thuốc diệt trùng ở dạng xà phòng hoặc dầu tắm gội, làm dung dịch tẩy uế, thuốc tẩy giun sán ở gia súc nhai lại, thuốc diệt nấm, diệt khuẩn ở cây trồng và thuốc diệt ve.

4.1. Nguồn

Chó và mèo có thể ngộ độc do hấp thu hexachlorophene qua da từ xà phòng và dầu tắm gội. Chó có thể ăn xà phòng có chứa hexachlorophene. Loài nhai lại có thể ngộ độc do sử dụng quá liều khi tẩy sán lá. Các gia súc ăn cỏ có thể ngộ độc do ăn phải lá cây có phun thuốc. Gia súc cũng có thể ngộ độc do uống nước bị nhiễm hoặc uống nước trong dụng cụ đựng thuốc đã hết thuốc. Bò sữa có thể ngộ độc thuốc do hấp thu hexachlorophene từ dung dịch sát trùng sử dụng để rửa sạch bầu vú. Bê cũng có thể bị ngộ độc do uống phải chất này trong thùng bị nhiễm.

4.2. Tính chất

Hexachlorophene là một phenol tên hóa học là 2,2- methylenebis (3,4,6-trichlorophenol). Hợp chất này không tan trong nước nhưng tan trong dung môi hữu cơ. Thuốc bền trong môi trường, thể hiện khi sử dụng phun lá và đất. Hexachlorophene giữ

lại ở da và tiếp tục giữ tác dụng diệt khuẩn. Lượng thuốc tồn dư này có thể được hấp thu hoặc bị gia súc liếm.

4.3. Độc tính

LD50 (tính bằng mg/kg): Ở chuột cống đực là 66, chuột cống cái là 56, chuột 80-187, loài nhai lại 30- 80, chó con 2-3 tuần tuổi 15-30. Chó trưởng thành bị giết chết ở liều 36-50mg/kg. Bôi hàng ngày dầu hexachorophene 3% 7g/240cm² làm chó bị mù sau 3 tuần. Cừu có thể chịu được liều thứ nhất của hexachorophene (20mg/kg) nhưng sử dụng liều thứ 2 và liều thứ 3 trong một, hai ngày tiếp theo có thể gây nguy hiểm. Bê có thể bị ngộ độc nếu uống nước trong thùng trước đây đựng hexachorophene rửa không sạch. Lợn con sơ sinh có thể bị ngộ độc.

Các hợp chất (dieldrin, biphenyl chứa clo) gây cảm ứng enzyme microsom của gan có thể làm giảm rõ rệt tác dụng độc của hexachorophene ở chuột cống. Hexachorophene có độc tính cao hơn ở chuột cống thí nghiệm 10-13 ngày tuổi (tuổi myelin phát triển tốt nhất) so với chuột non hơn hoặc ở độ tuổi cao hơn. Hiện tượng tương tự như vậy cũng đã quan sát thấy ở lợn.

4.4. Độc động học

Hexachorophene dễ dàng hấp thu qua da và ruột. Ở chuột cống thí nghiệm đến 55% hexachorophene sử dụng bôi ở da được hấp thu sau 24 giờ. Viêm da, trầy da hoặc các chất như dimethylsulfoxide làm tăng sự hấp thu của chất này qua da.

Hexachorophene được chuyển hóa trong cơ thể và thải trừ chủ yếu qua phân. Một lượng nhỏ thải qua nước tiểu. Ở mèo hàm lượng thuốc đạt được cao nhất vào lúc 12 giờ sau khi sử dụng và giảm xuống rất thấp 34 giờ sau khi sử dụng. Ở chuột cống thuốc qua được nhau thai, gây ra khối u và xuất hiện ở trong sữa. Phần lớn được thải trừ khỏi cơ thể sau một số ngày.

4.5. Cơ chế tác dụng

Một số tác dụng sinh học của hexachorophene là loại bỏ sự phosphorin oxy hóa làm thân nhiệt tăng cao và ức chế cytochrom oxidase, lactichydrogenase và succinoxidase của các tế bào gan, thận. Hexachorophene cũng phá hủy trực tiếp tế bào. Ở chuột cống đang lớn, hexachorophene dường như không ảnh hưởng đến nồng độ ATP, phospholipid hoặc protein, sterol, acid ribonucleic. Hexachorophene làm căng phòng hồng cầu do làm thay đổi tính thấm với natri và kali. Ở não chuột cống, hexachorophene làm hình thành các hốc nhỏ lỗ chỗ do các phiến mỏng myelin tách ra xen kẽ theo thời gian.

4.6. Triệu chứng lâm sàng

Ở chó con khởi đầu của triệu chứng là run rẩy, hàm trễ ra, nhai trệu trạo, rên rĩ, co giật từng cơn, cong người về phía sau, con vật bị hôn mê rất nhanh, có thể chết sau một số giờ. Một số chó con có thể khỏi.

Ở mèo nôn mửa xuất hiện sớm, con vật uể oải, mệt nhọc, cơ thể yếu, rối loạn vận động chân sau, rối loạn phản xạ, lúc đầu tăng phản xạ xương bánh chè về sau phản xạ giảm, vô niệu, con vật có thể liệt hoàn toàn, cơ mềm nhũn.

Cửu biểu hiện buồn rầu, uể oải, rối loạn vận động, lảo đảo và co giật theo kiểu uốn ván.

4.7. Biến đổi bệnh lý

Biến đổi bệnh lý quan trọng là trạng thái phù và hình thành các khoảng trống lỗ chỗ trong chất trắng của não ở tất cả các loài. Các biến đổi này xuất hiện đầu tiên trong các sợi myelin lớn hơn, đặc biệt là các sợi thần kinh thị giác. Thần kinh thị giác bị chèn ép nặng và teo lại do áp lực trong dịch não tủy tăng và nghẽn lỗ thị giác. Sự biến đổi hình thành hốc có thể xảy ra trong các sợi myelin ở phần còn lại của não, tủy sống, thần kinh ngoại biên nhưng ở ngoại biên biến đổi nhẹ hơn.

Biến đổi bệnh lý có thể giảm đi nếu ngừng tiếp xúc với hexachlorophene.

Tổn thương ở gan, thận và xuất huyết ở một số cơ quan phủ tạng có thể xảy ra đặc biệt là ở chó.

4.8. Chẩn đoán

Chú ý đến bệnh sử. Nếu khởi đầu của triệu chứng thần kinh nhanh, co giật và sốt có thể nghĩ là ngộ độc hexachlorophene. Cần dựa vào triệu chứng lâm sàng, biến đổi bệnh lý và các số liệu xét nghiệm để hỗ trợ chẩn đoán.

Hình thành các hốc nhỏ ở não không phải chỉ xảy ra ở ngộ độc hexachlorophene. Các biến đổi tương tự cũng xảy ra ở ngộ độc muối ammonia, chì, đồng, ngộ độc nấm, aflatoxin các alkaloid của pyrolizidin, bệnh sài chó.

Tổn thương ở gan cần phân biệt với bệnh sán lá gan, suy tim sung huyết và thiếu máu (có thể gây ra biến đổi bệnh lý, hình thành các hốc nhỏ ở não).

*** Xét nghiệm**

Hexachlorophene không có trong thành phần bình thường của cơ thể. Nếu tìm thấy chất này trong phân, trong thức ăn nôn ra hoặc trong chất chứa dạ dày, máu hoặc các tổ chức của cơ thể, bệnh sử, triệu chứng và biến đổi bệnh lý biểu hiện là ngộ độc hexachlorophene có thể khẳng định chẩn đoán.

4.9. Điều trị

Không có chất đối kháng đặc hiệu. Có thể rửa bằng nước lạnh để giảm sốt. Co giật ở chó không khống chế được bằng barbiturate nhưng có thể giảm nhẹ co giật bằng các thuốc ức chế thần kinh. Có thể rửa dạ dày bằng các thuốc tẩy muối. Có thể sử dụng các dịch lỏng để tăng cường thải trừ chất độc. Nếu tổn thương ở não không quá nặng, con vật có thể khỏi và các biến đổi bệnh lý ở não có thể hết.

Ở mèo thí nghiệm có thể tiêm tĩnh mạch chậm urea 30% trong dung dịch đường glucose 10% liều 2g/kg tiêm nhắc lại 4 giờ một lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Tử An. Môi trường và độc chất môi trường. Trung tâm thư viện Đại học Dược Hà Nội, 2000.
2. Phạm Đức Chương, Cao Văn, Từ Quang Hiền, Nguyễn Thị Kim Lan. Giáo trình Dược lý học thú y. Nhà xuất bản Nông nghiệp Hà Nội, 2005.
3. Đậu Ngọc Hào. Độc chất học thú y. Nhà xuất bản Nông nghiệp Hà Nội, 2007.
4. Đậu Ngọc Hào, Lê Thị Ngọc Diệp. Nấm mốc và độc tố aflatoxin trong thức ăn chăn nuôi. Nhà xuất bản Nông nghiệp Hà Nội, 2003.
5. Đậu Ngọc Hào. Bệnh do chất độc ở gia súc, gia cầm, chó, mèo và thú cảnh. Nhà xuất bản Nông nghiệp Hà Nội, 2003.
6. Phạm Khắc Hiếu. Độc chất học thú y. Nhà xuất bản Nông nghiệp Hà Nội, 1998.
7. Đào Văn Phan, Nguyễn Trọng Thông, Nguyễn Trần Giáng Hương. Dược lý học lâm sàng. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2004.
8. Trịnh Thị Thanh. Độc học, môi trường và sức khỏe con người. Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội, 2006.
9. Wallace Hayes. Principles and Methods of Toxicology. New York (second edition).
10. Roger C. Hatch. Veterinary Toxicology. Section 17 of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (fifth edition)
11. Susan EAllelo. The merck Veterinary Manual. Eight Edition, 1998
12. http://vetmedicine.about.com/od/toxicology/Toxicology_Poisons.htm
13. http://vetmedicine.about.com/od/toxicology/Toxicology_Poisons.htm
14. <http://www.upei.ca/~toxinfo/news.htm>
15. http://www.agls.uidaho.edu/asl/veterinary_diagnostic_toxicology.htm
16. http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2004_6/Page1.htm
17. http://news.nationalgeographic.com/news/2004/06/0601_040601_tvsnakes1.html
18. <http://www.textbookofbacteriology.net/proteintoxins.html>
19. <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no2/schmitt.htm>

MỤC LỤC

LỜI NÓI ĐẦU	3
Phần 1. ĐỘC CHẤT HỌC ĐẠI CƯƠNG	5
Chương 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CHẤT ĐỘC	5
1. KHÁI NIỆM VỀ ĐỘC CHẤT HỌC	5
2. ĐỘNG HỌC CỦA ĐỘC CHẤT	6
2.1. Hấp thu	6
2.2. Sự phân phối	10
2.3. Chuyển hoá	10
2.4. Sự thải trừ	44
3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG ĐỘC	46
4. CHẨN ĐOÁN NGỘ ĐỘC	46
Phần 2. ĐỘC CHẤT HỌC CHUYÊN KHOA	48
Chương 2. THUỐC TRỪ SÂU VÀ THUỐC DIỆT CỎ	48
1. NGỘ ĐỘC CÁC THUỐC TRỪ SÂU CHỨA PHOSPHO HỮU CƠ	48
1.1. Nguồn	48
1.2. Tính chất	49
1.3. Độc tính	49
1.4. Độc động học	50
1.5. Cơ chế tác dụng	51
1.6. Triệu chứng lâm sàng	53
1.7. Biến đổi bệnh lý	54
1.8. Chẩn đoán	54
1.9. Điều trị	55
2. NICOTINE	56
3. THUỐC TRỪ SÂU LOẠI CARBAMATE	57
3.1. Nguồn	57
3.2. Tính chất	57
3.3. Độc tính	57
3.4. Cơ chế tác dụng	57
3.5. Độc động học	58
3.6. Triệu chứng lâm sàng	58
3.7. Biến đổi bệnh lý và chẩn đoán	58
3.8. Điều trị	58
4. THUỐC TRỪ SÂU LOẠI HYDROCARBON CÓ CHỨA CLO	59
4.1. Nguồn	60
4.2. Tính chất	60
4.3. Độc tính	60
4.4. Cơ chế tác dụng	61
4.5. Triệu chứng lâm sàng	62
4.6. Độc động học	63
4.7. Biến đổi bệnh lý	64
4.8. Chẩn đoán	64
4.9. Điều trị	66
5. THUỐC TRỪ SÂU PYRETHRUM	67

5.1. Cơ chế tác dụng	67
5.2. Độc tính	68
5.3. Độc động học	68
5.4. Triệu chứng lâm sàng	68
5.5. Điều trị	69
6. METALDEHYDE	69
6.1. Nguồn	69
6.2. Tính chất	70
6.3. Độc tính	70
6.4. Độc động học	70
6.5. Cơ chế tác dụng	70
6.6. Triệu chứng lâm sàng	70
6.7. Biến đổi bệnh lý	71
6.8. Chẩn đoán	71
6.9. Điều trị	72
7. PARAQUAT VÀ DIQUAT	72
7.1. Tính chất	72
7.2. Độc tính	73
7.3. Độc động học	74
7.4. Cơ chế tác dụng	74
7.5. Triệu chứng lâm sàng	74
7.6. Biến đổi bệnh lý	75
7.7. Chẩn đoán	75
7.8. Điều trị	75
8. CHLORATE	76
8.1. Nguồn	76
8.2. Tính chất	76
8.3. Tác dụng độc	76
8.4. Độc động học	76
8.5. Cơ chế tác dụng	76
8.6. Triệu chứng lâm sàng	77
8.7. Tổn thương	77
8.8. Chẩn đoán	77
8.9. Điều trị	77
Chương 3. THUỐC DIỆT CHUỘT	78
1. WARFARIN VÀ CÁC CHẤT CÙNG LOẠI	78
1.1. Nguồn	78
1.2. Tính chất	78
1.3. Độc tính	78
1.4. Độc động học	79
1.5. Cơ chế tác dụng	79
1.6. Triệu chứng lâm sàng	80
1.7. Biến đổi bệnh lý	80
1.8. Chẩn đoán	80
1.9. Điều trị	81
2. PHOSPHIDE KẼM	81
2.1. Nguồn	81
2.2. Tính chất	81
2.3. Độc tính	82
2.4. Triệu chứng lâm sàng	82
2.5. Biến đổi bệnh lý	82
2.6. Chẩn đoán	82
2.7. Điều trị	83
3. FLUOROACETATE VÀ FLUOROACETAMIDE	83
3.1. Natri fluoroacetate (FNH ₂ COONa)	83

3.2. Fluoroacetamide	86
4. STRYCHNINE	86
4.1. Nguồn và tính chất	86
4.2. Độc tính	86
4.3. Cơ chế tác dụng	87
4.4. Biến đổi bệnh lý	88
4.5. Chẩn đoán	88
4.6. Độc động học	89
4.7. Điều trị	89
5. BROMETHALIN	89
5.1. Nguồn	89
5.2. Cơ chế tác dụng	90
5.3. Độc tính	90
5.4. Triệu chứng lâm sàng	90
5.5. Biến đổi bệnh lý	90
5.6. Điều trị	90
6. CHOLECALCIFEROL	90
6.1. Đặc điểm chung	90
6.2. Triệu chứng	91
6.3. Chẩn đoán	91
6.4. Biến đổi bệnh lý	91
6.5. Điều trị	91
Chương 4. CÁC NẤM MỐC	92
1. AFLATOXIN	92
1.1. Nguồn	92
1.2. Tính chất	92
1.3. Độc tính	93
1.4. Độc động học	94
1.5. Cơ chế tác dụng	94
1.6. Triệu chứng lâm sàng	95
1.7. Biến đổi bệnh lý	95
1.8. Chẩn đoán	96
1.9. Phòng trừ ngộ độc	96
2. RUBRATOXIN	97
2.1. Nguồn	97
2.2. Tính chất	97
2.3. Độc tính	97
2.4. Độc động học	97
2.5. Cơ chế tác dụng	98
2.6. Triệu chứng lâm sàng	98
2.7. Phòng trị ngộ độc	98
2.8. Xét nghiệm	99
3. ĐỘC TỔ CỦA NẤM MỐC T- 2 VÀ CÁC CHẤT CÙNG LOẠI	99
3.1. Nguồn	99
3.2. Tính chất	99
3.3. Độc tính	99
3.4. Độc động học	100
3.5. Triệu chứng lâm sàng	100
3.6. Biến đổi bệnh lý	101
3.7. Chẩn đoán	101
3.8. Điều trị	101
4. MỘT SỐ LOẠI NẤM MỐC GÂY KÍCH THÍCH THẦN KINH	101
4.1. Nguồn	101
4.2. Tính chất	102

4.3. Độc tính	102
4.4. Cơ chế tác dụng	103
4.5. Triệu chứng lâm sàng	103
4.6. Biến đổi bệnh lý	103
4.7. Chẩn đoán	103
4.8. Điều trị	104
5. ZEARALENONE	104
5.1. Nguồn	104
5.2. Cơ chế tác dụng	104
5.3. Triệu chứng lâm sàng	105
5.4. Biến đổi bệnh lý	105
5.5. Chẩn đoán	105
5.6. Điều trị	106
Chương 5. MỘT SỐ LOẠI PHÂN BÓN	107
1. KHÍ AMONIAC VÀ CÁC HỢP CHẤT AMMONIUM	107
1.1. Nguồn	107
1.2. Tính chất	107
1.3. Độc tính	107
1.4. Độc động học	108
1.5. Cơ chế tác dụng	108
1.6. Triệu chứng lâm sàng	108
1.7. Biến đổi bệnh lý	108
1.8. Chẩn đoán	108
1.9. Điều trị	108
2. NITRATE	109
2.1. Nguồn	109
2.2. Tính chất	109
2.3. Độc tính	110
2.4. Độc động học	111
2.5. Cơ chế tác dụng	111
2.6. Triệu chứng lâm sàng	112
2.7. Biến đổi bệnh lý	112
2.8. Chẩn đoán	112
2.9. Điều trị	114
3. UREA	115
3.1. Nguồn	115
3.2. Tính chất	115
3.3. Độc tính	115
3.4. Độc động học	116
3.5. Cơ chế tác dụng	117
3.6. Triệu chứng lâm sàng	118
3.7. Biến đổi bệnh lý	119
3.8. Chẩn đoán	119
3.9. Điều trị	120
3.10. Phòng và không chế ngộ độc	120
Chương 6. CÁC KIM LOẠI NẶNG	121
1. ĐỒNG	121
1.1. Nguồn	121
1.2. Tính chất quan trọng của ngộ độc	121
1.3. Độc tính	121
1.4. Độc động học	121
1.5. Cơ chế tác dụng	122
1.6. Triệu chứng lâm sàng	123
1.7. Biến đổi bệnh lý	123

1.8. Chẩn đoán	124
1.9. Điều trị	124
2. SẮT	125
2.1. Nguồn	125
2.2. Tầm quan trọng của trũng độc sắt	125
2.3. Độc tính	125
2.4. Độc động học	125
2.5. Cơ chế tác dụng	126
2.6. Triệu chứng lâm sàng	126
2.7. Biến đổi bệnh lý	126
2.8. Chẩn đoán	126
2.9. Điều trị	126
3. THỦY NGÂN	127
3.1. Ngộ độc thủy ngân ở chó mèo và bê	127
3.2. Ngộ độc thủy ngân hữu cơ ở trâu bò, lợn và gia cầm	129
4. CHỈ	130
4.1. Nguồn	130
4.2. Độc động học	132
4.3. Tác dụng gây độc và cơ chế tác dụng	133
4.4. Triệu chứng lâm sàng	134
4.5. Biến đổi bệnh lý	135
4.6. Chẩn đoán	137
4.7. Điều trị	139
5. ARSEN (As)	140
5.1. Arsen vô cơ	140
5.2. Arsen hữu cơ	143
Chương 7. CÁC KHÍ ĐỘC	145
1. NITROGEN DIOXIDE	145
1.1. Tính chất	145
1.2. Độc động học	146
1.3. Cơ chế tác dụng	146
1.4. Triệu chứng lâm sàng	146
1.5. Biến đổi bệnh lý	146
1.6. Chẩn đoán	146
1.7. Điều trị	146
2. KHÍ OXYT LƯU HUỖNH (SULFUR DIOXIDE)	147
2.1. Tính chất	147
2.2. Độc tính	147
2.3. Độc động học	147
2.4. Cơ chế tác dụng	147
2.5. Triệu chứng lâm sàng	148
2.6. Biến đổi bệnh lý	148
2.7. Chẩn đoán	148
2.8. Điều trị	148
3. OXYT CARBON	148
4. KHÍ HYDROGEN SULFIDE	149
4.1. Nguồn	149
4.2. Tính chất	149
4.3. Độc tính	149
4.4. Độc động học	149
4.5. Cơ chế tác dụng	150
4.6. Triệu chứng lâm sàng	150
4.7. Biến đổi bệnh lý	150

4.8. Chẩn đoán	151
4.9. Điều trị	151
Chương 8. CÁC CHẤT ĐỘC CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN	152
1. CÁC CHẤT ĐỘC CÓ NGUỒN GỐC THỰC VẬT	152
1.1. Cyanide	152
1.2. Oleandrin và các độc tố khác của cây trúc đào	154
2. CÁC CHẤT ĐỘC CÓ NGUỒN GỐC KHÔNG PHẢI THỰC VẬT	157
2.1. Ethylene glycol	157
2.2. Các sản phẩm dầu	161
2.3. Muối ăn	163
2.4. Nọc rắn	168
2.5. Mù cóc	170
Chương 9. ĐỘC TỐ VI KHUẨN	172
1. SỰ SẢN SINH ĐỘC TỐ	172
1.1. Tính chất	172
1.2. Sự sắp xếp các tiểu phần A + B của các độc tố protein	174
1.3. Cơ chế xâm nhập của các độc tố	174
1.4. Kiểm soát sự tổng hợp và giải phóng các độc tố protein	175
2. MỘT SỐ VI KHUẨN GÂY BỆNH TIẾT ĐỘC TỐ THƯỜNG GẶP	175
2.1. Staphylococcus aureus	175
2.2. Clostridium botulinum	176
2.3. Clostridium perfringens	176
2.4. Salmonella	178
Chương 10. CÁC LOẠI VITAMIN VÀ THUỐC ĐIỀU TRỊ	179
1. CÁC THUỐC KHÁNG KHUẨN	179
1.1. Nhóm kháng sinh β lactam.	179
1.2. Nhóm aminoglycoside	180
1.3. Nhóm tetracycline	180
1.4. Nhóm kháng sinh fluoroquinolone	181
1.5. Nhóm phenicol	181
1.6. Các sulfamid (sulfonamide)	181
2. CÁC VITAMIN VÀ KHÁNG VITAMIN	182
2.1. Vitamin	182
2.2. Các chất kháng vitamin	183
3. CÁC THUỐC HẠ SỐT CHỐNG VIÊM PHI STEROID	184
3.1. Ibuprofen	184
3.2. Aspirin	185
3.3. Naproxen	185
3.4. Acetaminophen	186
4. HEXACHLOROPHENE	186
4.1. Nguồn	186
4.2. Tính chất	186
4.3. Độc tính	187
4.4. Độc động học	187
4.5. Cơ chế tác dụng	187
4.6. Triệu chứng lâm sàng	187
4.7. Biến đổi bệnh lý	188
4.8. Chẩn đoán	188
4.9. Điều trị	188
TÀI LIỆU THAM KHẢO	189

Chịu trách nhiệm xuất bản
NGUYỄN CAO DOANH

Phụ trách bản thảo
BÍCH HOA - HOÀI ANH

Trình bày, bìa
THANH BÌNH

NHÀ XUẤT BẢN NÔNG NGHIỆP

167/6 Phương Mai - Đống Đa - Hà Nội

ĐT: (04) 5761075 - 8521940 Fax: 04.5760748

CHI NHÁNH NXB NÔNG NGHIỆP

58 Nguyễn Bình Khiêm - Q1 - Tp. Hồ Chí Minh

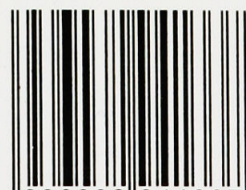
ĐT: (08) 8.299521 - 8.297157 Fax: 08.9101036

In 215 bản khổ 19×27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Nông nghiệp. Quyết định in số 338-2007/CXB/82-57/NN Cục Xuất bản cấp ngày 9 tháng 5 năm 2007. In xong và nộp lưu chiểu quý I/2008.

M $\frac{571}{21788}$

$\frac{63-630}{NN-2007} - 82 / 57 - 07$

Độc chất học Thú y



8 936032 941337