

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد علوم و تحقیقات

رساله دکتری رشته بهداشت و بیماریهای آبزیان (Ph.D)

موضوع

بررسی نئوپلازیهای ماهیان قزل آلائی رنگین کمان در منطقه هراز

اساتید راهنما

دکتر مینا رستمی

دکتر بهیار جلالی

اساتید مشاور

دکتر ایرج سهرابی

دکتر فرهاد امینی

نگارش

شهاب نوتاش

سال تحصیلی ۸۵-۱۳۸۴

تشکر و سپاس تمامی اساتید بزرگوار و برجسته را که مایه افتخار ملی جامعه دانشگاهی ایران می باشند.

استاد و سرور گرامی جناب آقای دکتر ایرج سهرابی از اینکه مرا در تهیه این پایان نامه یاری نمودید کمال تقدیر و تشکر را از حضرتعالی دارم.

بدین وسیله از استادان ارجمندم سرکار خانم دکتر مینا رستمی، جناب آقای دکتر بهیار جلالی و دکتر فرهاد امینی با تمام وجود قدردانی می کنم.

با تشکر از پرسنل آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

با تشکر از آقای فرهاد دستمالچی و رضا نجاری

تقدیم به روح بزرگوار پدر دامپزشکی ایران پروفیسور نقشینه

تقدیم به تمامی اساتید در دوره دکتری و تخصصی که در پرورش علمی اینجانب نقش بسزای داشتند.

تقدیم به پدر و مادر گرانقدرم که همواره همچون دو کبوتر مهربان مایه امید و سرورم می باشند.

تقدیم به همسر مهربان و صبورم
که او را بسیار دوست دارم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱.....	خلاصه
۲.....	مقدمه
۳.....	فصل اول: مروری بر تحقیقات گذشته.....
۴.....	۱- واژه های بکار رفته در مورد نئوپلاسمها.....
۵.....	۲- منشاء بافتی و نحوه گسترش نئوپلاسمها.....
۶.....	۳- انتشار نئوپلاسمها.....
۸.....	۴- عوامل تومورزا.....
۸.....	۴-۱- تشعشعات.....
۹.....	۴-۲- مواد شیمیایی.....
۹.....	۴-۳- ویروسها.....
۱۰.....	۵- تاثیر نئوپلازی بر ماهیان پرورشی و وحشی.....
۱۰.....	۶- نئوپلاسم های کاذب (پزودو نئوپلاسم).....

- ۱-۶- هیپر تروفی یا هیپر پلازی القاء شده توسط ویروسها..... ۱۱
- ۲-۶- بیماری های انگلی..... ۱۱
- ۳-۶- التهاب ۱۲
- ۴-۶- هیپر پلازی تیروئید..... ۱۲
- ۷- عوامل تاثیر گذار بر روند ایجاد نئوپلازی در ماهیان ۱۳
- ۱-۷- سن..... ۱۳
- ۲-۷- جنسیت..... ۱۴
- ۳-۷- درجه حرارت ۱۴
- ۴-۷- استعداد ژنتیکی..... ۱۵
- ۸- نئوپلازیهای وراثتی ۱۵
- ۱-۸- ملانوما در دورگه های Xiphophorus..... ۱۶
- ۲-۸- نئوپلاسم سلولهای رنگدانه ای در مولی آمازون ۱۷
- ۳-۸- تومورهای غدد جنسی در دو رگه های حاصله از تلاقی کپورماهیان با گلدفیش..... ۱۷
- ۴-۸- تاثیر پرتو افشانی بر روند نئوپلازیهای ارثی ۱۸
- ۹- پرتوهای انکوژن..... ۱۸

- ۹-۱- نور ماورا بنفش ۱۸
- ۹-۲- اشعه ایکس ۱۹
- ۱۰-۱- ویروسهای ایجاد کننده نئوپلازی در ماهیان ۱۹
- ۱۰-۱-۱- رترو ویروس ها ۲۰
- ۲۲- ضایعات غیرنئوپلاستیکی رترو ویروس ها : ۲۲
- ۱۰-۲- هرپس ویروسها ۲۴
- ۲۵- ضایعات هرپس ویروسی غیرنئوپلاستیک ۲۵
- ۱۰-۳- ایرید و ویروس ها ۲۷
- ۱۰-۴- ویروس های طبقه بندی نشده مرتبط با نئوپلاسم ها ۲۸
- ۱۱- تاثیر مواد شیمیایی بر روند ایجاد نئوپلازی ۲۹
- ۱۱-۱- مایکو توکسین ها ۳۱
- ۱۱-۱-۱- آفلاتوکسین ۳۱
- ۱۱-۱-۲- سایر مایکو توکسینها ۳۵
- ۱۱-۲- اسیدهای چرب سیکلو پروپونوئید ۳۵
- ۱۱-۳- دی هیدروای آندروسترون (DHEA) ۳۵

- ۱۱-۴- ترکیبات هالوژنه..... ۳۵
- ۱۱-۵- ترکیبات N نیتروزو..... ۳۷
- ۱۱-۶- دی اتیل نیتروزامین..... ۳۸
- ۱۱-۷- متیل N نیترو و N نیتروزو گوانیدین (MNNG)..... ۴۰
- ۱۱-۸- سایر ترکیبات N- نیتروزو..... ۴۲
- ۱۱-۹- متیل آزوکسی متانول..... ۴۳
- ۱۱-۱۰- هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک..... ۴۵
- ۱۲- مطالعات آزمایشگاهی..... ۴۹
- ۱۳- نئوپلازی هایی با علل نامعلوم..... ۵۱
- ۱۳-۱- نوروفیروما در ماهیان طلانی..... ۵۱
- ۱۳-۲- لیوماها..... ۵۱
- ۱۳-۳- نفروبلاستوماها در مارماهیان ژاپنی..... ۵۲
- ۱۳-۴- نئوپلاسم سلولهای رنگدانه ای گونه *Gizzard shad*..... ۵۲
- ۱۳-۵- نئوپلاسمهای آندوتلیالی کاردیاک در گونه *Manqrove rivulus*..... ۵۳

۵۴	۱۴- نوپلازی در ماهیان استخوانی حقیقی.....
۵۵	۱۴-۱- تومورهای با منشا سلولهای اپی تلیال.....
۵۵	۱۴-۱-۱- پوست.....
۵۵	۱۴-۱-۱- پاپیلوماها.....
۵۶	۱۴-۱-۲- کارسینوماها.....
۵۷	۱۴-۲- آبششها.....
۵۷	۱۴-۳- لوله گوارش و اندام ادراری - تناسلی.....
۵۷	۱۴-۴- تیروئید.....
۵۷	۱۴-۵- کبد.....
۵۸	۱۴-۲- تومورهای با منشا سلولهای مزانشیمی.....
۵۸	۱۴-۲-۱- فیروما.....
۵۹	۱۴-۲-۲- لیوما.....
۵۹	۱۴-۲-۳- لیومیوما.....
۵۹	۱۴-۲-۴- رابدومیوما.....
۵۹	۱۴-۲-۵- کندروما.....
۶۰	۱۴-۲-۶- استئوما.....

۶۰	۱۴-۲-۷- تومورهای بافت خونساز.....
۶۰	۱۴-۲-۷-۱- لنفوما.....
۶۰	۱۴-۳- تومورهای با منشا سلولهای عصبی.....
۶۱	۱۴-۴- تومورهای دیگر.....
۶۱	۱۴-۴-۱- تومورهای سلولهای رنگدانه ای.....
۶۱	۱۴-۵- تومورهای جنینی.....
۶۲	۱۵- تصاویر تعدادی از نئوپلازیهای گزارش شده در ماهیان.....
۶۹	فصل دوم : روش تحقیق و مواد.....
۷۴	فصل سوم نتایج تحقیق :.....
۹۷	فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری و پیشنهادات.....
۱۰۴	منابع.....

فهرست جداول

- جدول ۱ عوامل تومورزا..... ۸
- جدول ۲ طبقه بندی تومورها..... ۵۴
- جدول ۳ سه نئوپلازی یافت شده در این تحقیق..... ۷۸

فهرست تصاویر

- تصویر ۱۵-۱: پاپیلوما روی لب پایین در ماهی بول هد قهوه ای..... ۶۲
- تصویر ۱۵-۲: SCC در بول هد قهوه ای..... ۶۲
- تصویر ۱۵-۳: ملانوما در بول هد قهوه ای..... ۶۳
- تصویر ۱۵-۴: کارسینوما ی مجاری صفراوی در بول هد قهوه ای..... ۶۳
- تصویر ۱۵-۵: پاپیلوما روی سر ماهی ساکر سفید..... ۶۴
- تصویر ۱۵-۶: پاپیلوما روی باله ماهی ساکر سفید..... ۶۴
- تصویر ۱۵-۷: فیروما در ماهی ساکر سفید..... ۶۵
- تصویر ۱۵-۸: کارسینوما ی سلولهای کبدی و مجاری صفراوی در ماهی ساکر سفید..... ۶۵
- تصویر ۱۵-۹: نئوپلازی در بیضه ماهی سوف زرد..... ۶۶
- تصویر ۱۵-۱۰: نئوپلازی در تخمدان ماهی طلایی..... ۶۶

- تصویر ۱۵-۱۱: لئوسارکوما در سوف شمالی..... ۶۷
- تصویر ۱۵-۱۲- SCC درفک پایین و کام سخت ماهی آزاد اطلس..... ۶۷
- تصویر ۱۵-۱۳: استئوسارکوما در ستون فقرات ماهی طلایی..... ۶۸
- عکس ۱: تصویر ماهی از پهلو سمت چپ..... ۷۹
- عکس ۲: تصویر ماهی از بالا..... ۷۹
- عکس ۳: ضایعه کبدی با ندولهای برجسته در سطح کبد و افزایش اندازه کبد..... ۸۰
- عکس ۴: کبد بزرگ شده با کانونهای برجسته در سطح..... ۸۰
- عکس ۵: دژنرسانس چربی کبد، نواحی سروتیک و Protein degradation در کبد..... ۸۱
- عکس ۶: دژنرسانس چربی کبد، نواحی سروتیکو Protein degradation در کبد..... ۸۱
- عکس ۷: دژنرسانس چربی کبد..... ۸۲
- عکس ۸ Protein degradation..... ۸۲
- عکس ۹: سیروز در کبد..... ۸۳
- عکس ۱۰: ایجاد لوبولهای کاذب در کبد..... ۸۳
- عکس ۱۱: ایجاد لوبولهای کاذب در کبد..... ۸۴
- عکس شماره ۱۲: پلئومورف سلولهای کبد..... ۸۴
- عکس شماره ۱۳: پلئومورف سلولهای کبد..... ۸۵

- عکس ۱۴: هسته بزرگ سلول کبد..... ۸۵
- عکس ۱۵: میتوز..... ۸۶
- عکس ۱۶: میتوز..... ۸۶
- عکس ۱۷: آدنو کارسینوماى مجارى صفراوى..... ۸۷
- عکس ۱۸: آدنو کارسینوماى مجارى صفراوى..... ۸۷
- عکس ۱۹: ماهی کالبد گشایی شده..... ۸۸
- عکس ۲۰: محل ضایعه در کبد..... ۸۸
- عکس ۲۱: مرز ناحیه تومورال و سلولهای سالم کبدی..... ۸۹
- عکس ۲۲: مرز ناحیه تومورال و سلولهای سالم کبدی..... ۸۹
- عکس ۲۳: پلئومورفیسم سلولهای کبدی..... ۹۰
- عکس ۲۴: قرار گیری سلولهای کبدی بشکل پایلاری..... ۹۰
- عکس ۲۵: قرار گیری سلولهای کبدی بشکل پایلاری..... ۹۱
- عکس ۲۶: پایلوماى مجرای صفراوى در مرکز تصوى..... ۹۱
- عکس ۲۷: پایلوماى مجرای صفراوى در مرکز تصویر..... ۹۲
- عکس ۲۸: ذر حفره بطنی ماهی قسمت ابتدای روده باریک نئوپلاستیک بنظر می رسد..... ۹۳
- عکس ۲۹: ابتدای روده باریک..... ۹۳

- عکس ۳۰: تزیید سلولهای اپی تلیومی روده و نفوذ به لایه های زیرین..... ۹۴.....
- عکس ۳۱: تزیید سلولهای اپی تلیومی روده و نفوذ به لایه های زیرین..... ۹۴.....
- عکس ۳۲: تزیید سلولهای اپی تلیومی روده و نفوذ به لایه های زیرین..... ۹۵.....
- عکس ۳۳: افزایش سلولهای گابلت و تولید حوضچه های موسینی..... ۹۵.....
- عکس ۳۴: افزایش سلولهای گابلت و تولید حوضچه های موسینی..... ۹۶.....
- عکس شماره ۳۵: افزایش سلولهای گابلت در اپی تلیوم..... ۹۶.....

خلاصه :

این مطالعه با هدف تعیین وجود نئوپلازی در ماهیان قزل آلائی رنگین کمان منطقه هراز انجام گرفت. نئوپلازی در گونه های مختلف ماهیان آب شیرین، آب شور و لب شور در کشورهای خارجی گزارش گردیده است. از نئوپلازی های ماهیان قزل آلا تا به حال گزارش ثبت شده در ایران وجود ندارد. این مطالعه در بیست مزرعه پرورش ماهی قزل آلائی منطقه هراز طی سالهای ۸۴-۱۳۸۳ انجام گرفت. تمامی ماهیان هر مزرعه در مرحله اول به منظور یافتن هر گونه توده غیر طبیعی و مشکوک به نئوپلازی مورد مشاهده قرار می گرفتند. علاوه بر این به منظور مشاهده دقیق تر اندامهای خارجی و داخلی تعداد بیست قطعه ماهی از هر مزرعه به صورت تصادفی مورد معاینه بالینی و کالبدگشایی قرار می گرفت. هر گونه ضایعه مشکوک به نئوپلازی پس از عکس برداری، نمونه فرمالینه ۱۰٪ از آن به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال می گردید. سپس بررسی های هیستوپاتولوژیکی بر روی نمونه ها انجام می شد. از بین ۴۰۰ ماهی مورد مطالعه ۳ مورد نئوپلازی شامل هیپاتوسلولار کارسینوما به همراه پایلوماى مجرای صفراوی، هیپاتوسلولار کارسینوما توام با آدنوکارسینوماى مجاری صفراوی و آدنوکارسینوماى روده یافت شدند که تمامی موارد مذکور در ماهیان مولد یافت شد.

مقدمه

نئوپلازی هنگامی رخ می دهد که گروهی از سلولها از حیطه مکانیسمهای کنترل رشد طبیعی خارج می شوند و بدون رعایت ساختار سلولی و فعالیت طبیعی بافت و یا اندام مربوط به خودشان رشد می نمایند و عبارتی حالت پیدا کرده دارای رشد مستقلی می گردند . غالباً این رشد جدید فعالیت اندامی را که در آن رشد کرده، و نیز اندامهای مجاور را به مخاطره می اندازد. لازم به ذکر است که رشد و تکثیر نئوپلاسمها حتی پس از پایان یافتن عامل محرک نیز ادامه می یابد و این فرایند یکی از مشخصه های اصلی جراحات نئوپلاستیک می باشد . به عبارت دیگر نئوپلازی یک بیماری است که طی آن سلولها دچار تغییر ژنتیکی شده و از روند رشد نرمال خودشان خارج میشوند. (۲۳،۱۸،۲۱).

نکاتی که در تعریف نئوپلازی حائز اهمیت می باشند عبارتند از:

- حضور یک توده غیر نرمال که رشد این توده با رشد سایر قسمت های بافت طبیعی هماهنگ نیست.

- رشد بیش از حد این توده ها پس از توقف تحریک

نئوپلاسمها با اشکال مورفولوژیکی گوناگون از بافتهای طبیعی تمیز میگردند و معمولاً بصورت توده های مشخص می باشند، ولی اینحالت در همه موارد صادق نیست . بعنوان مثال بعضی از لمفوماهای بدخیم تومورهایی را ایجاد می کنند که به صورت ماکروسکوپی قابل رویت نمی باشند. (۲۳)

نئوپلاسمها ناهنجاریهایی را در ظاهر و ریخت سلولی همچنین سرعت رشد نشان می دهند و معمولاً اختلافاتی بین عملکرد بافت نئوپلاستیک و بافت طبیعی مشهود میباشد. (۲۵،۲۳)

تشخیص تفریقی هیپرپلازی از نئوپلازی مشکل است بعضی از اوقات حالت هیپرپلاستیک در یک توده بافتی ایجاد می گردد و با رفع عامل بوجود آورنده جراحی برگشت پذیر می باشد. معمولاً ریخت ، ظاهر سلولی و ساختمان بافتهای هیپرپلاستیک خیلی بیشتر از توده های نئوپلاسم به ساختمان بافت نرمال شباهت دارند بعضی از نویسندگان ها از واژه هیپرپلازی برای بیان تکثیر سلولها در نئوپلازی استفاده کرده اند ولی بهتر آن است که واژه هیپرپلازی فقط برای جراحاتی که نئوپلاستیک نیستند بکار رفته شود . (۲۳،۲۵)

فصل اول :

مروری بر تحقیقات گذشته

فصل اول : مروری بر تحقیقات گذشته

۱- واژه شناسی

معمولاً واژه تومور یک کلمه مترادف برای نئوپلاسم می باشد ولی از این واژه در مفهوم وسیع تر برای بیان هر بافت متورم یا توده ای که نئوپلاستیک هم نیست استفاده می شود. کامپانا در سال ۱۹۸۳ اظهار کرد که او واژه تومور را بعنوان یک مفهوم بی قاعده تلقی می کند چون او در کمال تعجب مشاهده نمود که ضایعات مشکوک و نامعلومی که بر روی پوست نوعی ماهی پهن ستاره ای بوجود آمده بودند نئوپلاستیک می باشند و به همین دلیل ایشان اظهارداشتند که کاربرد واژه تومور در چنین مواردی مبهم بوده و اصطلاح نئوپلازی را برای بیان بیماری و اصطلاح نئوپلاسم را برای بیان ضایعه پیشنهاد نمود. (۲۵،۲۳،۱۸،۱۰)

اسامی بکار رفته در مورد نئوپلاسم های ماهیان شبیه اسامی بکار برده شده در مورد نئوپلاسم های پستانداران می باشد. این اسامی به طور تئپیک در برگیرنده مشخصه و نوع سلول یا بافت در گیر بوده و این عارضه یا خوش خیم می باشد و یا بد خیم. معمولاً نئوپلاسمهای بدخیم بعنوان یک سرطان شناخته می شوند و با اصطلاحاتی چون کارسینوما یا سارکوما مشخص می شوند. با این حال بعضی از انواع نئوپلاسم ها دارای یکسری اسامی هستند که متفاوت از این مقوله می باشند. به عنوان مثال پاپیلوماها بیشتر بر اساس ریخت و ظاهر پاپیلاری شکل خود نامگذاری شده اند تا نوع سلولهایشان، همچنین بعضی از اسامی نئوپلاسمها به مرور زمان تغییر یافته است ، بعنوان مثال هیاتوسلولار کارسینوما در مقالات قدیمی با نام هیاتوما ذکر می گردید. (۱۸،۲۳،۲۵)

ظاهر و شکل سلولی ضایعه ایجاد شده از جمله مشخصه هایی است که می توان به استناد آنها یک نئوپلاسم ماهی را بدخیم قلمداد نمود.

این معیار ها شبیه معیارهای بکار رفته در نئوپلاسم های پستانداران می باشد ولی در مورد رخداد این نئوپلاسم ها بعد از عمل جراحی و یا رهیافت های کلینیکال پاتولوژیکی آنها اسناد و مدارک قابل توجهی موجود نمی باشد و حتی برای خوش خیمی و بد خیمی بسیاری از نئوپلاسم ها سند و مدرک محکمی نمی توان یافت . و شاید داشتن حالت تهاجمی ، مهمترین معیار برای بد خیمی آنها باشد. (۲۵،۲۳)

تجربیات کلینیکی در مورد نئوپلاسمهای ماهیان کم و محدود است. تحقیقاتی که در مورد بدخیم بودن نئوپلاسم ماهیان صورت گرفته است، بیانگر شباهتهای اشکال مورفولوژیکی نئوپلاسم های بدخیم پستانداران و ماهیان می باشد. ولی در کل واژه های بدخیم و خوش خیم، را در مورد نئوپلاسمهای ماهیان می بایست با احتیاط بکار برد. (۲۳)

۲- منشاء بافتی و نحوه گسترش نئوپلاسمها

دومبنا جهت تقسیم بندی نئوپلاسم ها موجود است:

- منشاء بافتی

- نحوه گسترش و ماهیت نئوپلاسمها

طبقه بندی براساس منشاء بافتی عبارت است از نا مگذاری تومورها بر اساس ذکر نوع بافت و یا سلولی که تومور از آن منشاء گرفته است. تومورها بالقوه می توانند از هر یک از سلولهای شناخته شده در بدن بوجود آیند. معمولاً در درجه اول تومورها تحت عنوان زیر تقسیم بندی میشوند.

پوششی

مزانشیمی

تومورهای سلولهای رنگدانه ای

تومورهای عصبی

نئوپلاسم های بافت پوششی عبارتند از: پاپیلوماها و آدنوماها

پاپیلوماها معمولاً در سطح پوست تشکیل شده و ممکن است، اشکال متنوعی از پایه دار، پهن، صاف و یا مخملی داشته باشند. ولی آدنوماها در غدد اتفاق می افتند مانند آدنومای تیروئید، آدنومای کلیه، آدنومای کبد و ...

نئوپلاسم های مزانشیمی به دو گروه تقسیم می گردند که عبارتند از:

- نئوپلاسم های بافتهای مزانشیمی غیر خونساز مانند: فیبروما، کندوروما، لیپوما، لیومیوما، استئوما،

- نئوپلاسم های بافتهای مزانشیمی خون ساز مانند: لیمفوما

نئوپلاسم های بافتهای عصبی عبارتند از: اپاندیموبلاستوما

نئوپلاسم سلول های رنگدانه ای عبارتند از : ملانوما ، اریترفروما

طبقه بندی بر اساس نحوه گسترش و یا ماهیت تومور عبارت است از ارزیابی تومور بعنوان یک ضایعه نسبتاً بی خطر و یا یک ضایعه خطرناک و مرگبار، تومورهایی که محدود بوده ، رشد آهسته تری داشته و در بافتها نفوذ نکرده و منتشر نشوند خوش خیم خوانده میشوند و پسوند (اوما) میگیرند .

تومورهای گسترش یابنده و نفوذ کننده که رشد سریع تری نیز دارند خطرناک بوده و بدخیم نامیده میشوند . این تومورها اگر از بافتهای پوششی منشاء گرفته باشند ، پسوند کارسینوم می گیرند. مانند کارسینوم سلولهای کبدی کارسینوم سلول های سنگفرشی ، کارسینوم روده ، کارسینوم کلیه.

و اگر از بافتهای مزانشیمی منشاء گرفته باشند پسوند سارکوما میگیرند مانند فیبروسارکوما ، استئوسارکوما ، لنفوسارکوما ، همانژیوسارکوما. (۲۳،۲۵)

۳- انتشار نئوپلاسمها

انتشار نئوپلاسمها از منشاء پیدایش ، یکی از مشخصه های بدخیمی آنها بوده و در پیش بینی وضعیت آنها حائز اهمیت است. چهار مکانیسم اساسی در انتشار تومورها مطرح می باشند که عبارتند از:

- نفوذ نئوپلاسمها به درون بافتها

- انتشار از طریق عروق خونی

- انتشار از طریق عروق لنفاوی

- انتشار از طریق القاء و کاشته شدن

متاستاز عبارت است از انتشار نئوپلاسم ها به سایر بافتها و یا اندامهای بدن .

وقوع متاستاز در مورد بعضی از انواع نئوپلاسم های ماهی ، از جمله نفرو بلاستوما ، نئوپلاسمهای سلول پیگمانی و لمفوماها گزارش شده است. ملانوماها عموماً در برخی ماهیان متاستاز می دهند که البته این حالت ممکن است در تمامی گونه ها دیده نشود. چندین گزارش در مورد متاستاز نئوپلاسمهای هیپاتیک گزارش گردیده که این موارد به همراه سایر نئوپلاسمهای متاستاتیک توسط ماچوتکا و همکارانش مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته اند. (۱۸،۲۳،۲۵،۱۰)

رویهم رفته وقوع متاستاز در ماهیان کمتر از پستانداران می باشد . چون بافتیایی که در پستانداران بعنوان منشاء تومورهای متاستاتیک مطرح می باشند (ریه ، پستان ، سرویکس ، پروستات و رحم) و بعضی از قسمتهایی که اکثراً متاستاز می دهند (ریه ها، عقده های لنفی و مغز استخوان) در ماهیان وجود ندارند. (۲۳)

اکثر نئوپلاسمهایی که در ماهیان بروز می کنند ، قابل تشخیص و تمییز از یکدیگر می باشند که اینحالت می تواند بدلیل ضعیف بودن رفتار تهاجمی این نئوپلاسمها باشد. از دیگر دلایل پیشنهاد شده در مورد کم بودن متاستاز در ماهیان می توان به وجود تفاوت در سیستم لنفاتیک و پائین بودن درجه حرارت بدن ماهیان اشاره نمود. (۲۳،۲۵)

سیستم لنفاتیکی ماهیان بهترین توصیف در مورد سیستم عروقی ثانویه می باشد که از سیستم لمفاتیک تراپودها^۱ که مبتنی بر دریافت مایعات از شریانها می باشند متفاوت است . (۲۳،۲۵)

انجام مطالعات بیشتر منوط به بررسی سیستم لنفاتیکی در ماهیان می باشد . تحقیقات صورت گرفته بر روی نئوپلاسم های ماهی ، حاکی از این مطلب می باشد که اکثر متاستازها قبل از اینکه کاملاً خود را نشان بدهند ، عمر ماهیان تمام می شود و یا صید می شوند، یعنی اگر ماهیان به مدت طولانی عمر کنند شاید متاستاز دادن نئوپلاسمها نیز بیشتر دیده شود. (۲۳،۲۵)

جدول ۱: عوامل تومورزا

تشنعات	ویروسها	مواد شیمیایی	نئوپلازیها با علل نامعلوم
-شعه ماوراء بنفش -شعه ایکس	- رترو ویروسها - هرپس ویروسها - ایریدوویروسها - ویروسهای طبقه بندی نشده	- مایکوتوکسینها - اسیدهای چرب سیکلوپروپنوئید - دی هیدرو اپی آندروسترون - ترکیبات هالوژنه - ترکیبات N- نیتروزو - دی اتیل نیتروزآمین - سایر ترکیبات N- نیتروزو - متیل آزوکسی متانول - هیدروکربنهای آروماتیک پلی سیکلیک	- نئوپلاسمهای آندوتلیالی کاردیاک در گونه منگرو ریوولوس ^۱ - نئوپلاسم سلولهای رنگدانه ای در گونه گیزاردشاد ^۲ - نوروفیروما در ماهیان طلایی - لیپوماها - نفروبلاستوما در مار ماهیان ژاپنی

۴- عوامل تومورزا

۴-۱- تشنعات

تشنعات احتمالاً تاثیرات سرطانزائی خود را از طریق ایجاد جهش های ژنی اعمال می نمایند. واختلالاتی را در رونوشت برداری ژنتیکی ایجاد می نمایند. این اشتباهات ممکن است تصحیح گردد ولی در برخی مواقع بصورت دائمی ثبت می گردند. فرضیه هائی درمورد نقش تشنعات در تشکیل نئوپلاسم ها مطرح شده اند

- ممکن است تغییر ژنتیکی حادث گردد که منتهی به فقدان کنترل در تقسیم سلولی شود.

- احتمال دارد با افزایش میزان وقوع جهشهای خودبخودی و ایجاد سرطان، کهولت سلولی نیز تسریع گردد.

- ممکن است طی فرایند پرتو افکنی ویروسها ی سرطانزا فعال گردند.

- ممکن است محیط داخلی سلول دچار تغییراتی شود که روی حالت و وضعیت ژنتیکی سلول تاثیر بگذارد.

(۲۸،۹،۱۴،۱۶،۱۸،۲۱،۲۵)

۴-۲- مواد شیمیایی

عوامل سرطانزای شیمیایی بسیار متفاوتند ولی کربوهیدراتهای چند حلقه ای معطر، رنگهای آزو و آمینهای معطر معروفترین و شناخته شده ترین این مواد می باشند. برخی از مواد شیمیایی بعنوان آغازگر تغییرات نئوپلاستیک عمل نموده و برخی دیگر نقش پیش برنده دارند. آغازگرها واکنش دهنده های الکترون دوست با بار مثبت قوی می باشند. آغازگرها ممکن است مستقیماً عمل نمایند و یا ممکن است یک پیش سرطانزا باشند، که برای تبدیل شدن به یک آغازگر باید متابولیزه شوند.

دانشمندان فرضیه های گوناگونی را در رابطه با نحوه عملکرد مواد شیمیایی مطرح نموده اند:

مواد سرطانزا ممکن است موجب حذف یا غیر فعال شدن یک آنزیم حساس یا کلیدی کنترل رشد گردند. مواد سرطانزای مستقیم سبب تخریب DNA میگردند و یا اختلالاتی را در عمل رونوشت برداری RNA بوجود می آورند. (۶، ۱۸، ۲۵، ۲۳، ۱۱، ۱۴، ۲۲، ۲۴، ۲۷)

مواد سرطانزای شیمیایی سبب فعال شدن ویروسهای سرطانزای نهفته و غیر فعال می گردند. (۱۵، ۲۳، ۲۵)

۴-۳- ویروسها

اگر نئوپلاسمها بتوانند از طریق سلولهای کامل انتقال یابند آنها را قابل پیوند زدن نامیده و نقش عوامل ویروسی در این رابطه قطعی نیست. ولی اگر نئوپلاسمها با پاساژ دادن بکمک مواد فاقد سلولی انتقال یابند آنها را قابل سرایت نامیده و منشأ ویروسی برای آنها تأیید و تصدیق میگردد.

دو حالت برای ویروسها در داخل بدن قابل پیش بینی می باشد:

اگر ویروسها وارد سلولهای شوند که امکان رشد و تقسیم طبیعی در آن سلولها مهیا باشد. ویروسها روند تکثیر و ازدیاد را برگزیده و با لیز کردن سلولهای میزبان نسل جدیدی از ویروسها از سلول میزبان خارج می شوند.

اگر ویروسها وارد سلولهای گردند که برای آنها میزبان غیر طبیعی محسوب می شوند و امکان تکثیر و ازدیاد در آن سلولها برای ویروسها مهیا نباشد. ویروسها در داخل سلولها باقی مانده و علیرغم تولید پروتئینها و سایر محصولات ویروسی از سلولها خارج نمی شوند. که در این صورت اطلاعات وراثتی ویروسها در

اطلاعات ارثی میزبان الحاق شده و بدین ترتیب روند رونوشت برداری را مختل نموده و دگرگونی هائی را در نسلهای بعدی سلولها ایجاد می نماید. (۲۵،۱۸،۲۳،۱۰)

۵- تاثیر نئوپلازی بر ماهیان پرورشی و وحشی

اثرات مضر نئوپلاسمها همیشه مشهود نمی باشد. اثرات آشکار نئوپلاسم ها شامل بروز اختلالات حرکتی ، بروز تداخل در امر رنگ پذیری محافظتی (همرنگ شدن با محیط به منظور استتار) و افزایش حساسیت نسبت به شکار می باشد . بروز تومورهای خارجی در ماهیان می تواند ناشی از عفونت های ثانویه یا عدم بالانس بودن فشار اسموتیک باشد . همچنین بعضی از گونه های ماهیان وحشی ، نسبت به صید شدن با تور های گوشگیر خیلی حساسند. وجود نئوپلاسم ها بر روی فک و لب های ماهیان پرورشی و وحشی میتواند دریافت غذا را مختل نماید. (۲۳،۲۵)

لوسمی پلاسماسیتوئیدی در قزل آلهای چینوک که در محیطهای محصور نگهداری میشوند مرگ و میر بالایی را باعث میگردد که این حالت برای یک بیماری نئوپلاستیک غیر عادی است .

سرعت رشد ماهیان تحت تأثیر آلاینده های محیطی ممکن است کاهش یابد و یا تغییری نکند ولی در بعضی از محیط های آلوده، افزایش سرعت رشد ماهیان نیز دیده شده است. (۲۵،۲۳،۱۸)

کاهش سرعت تولید مثل می تواند به وسیله چندین مکانیسم رخ دهد از آن جمله می توان به مسمومیت لاروهای ماهیان و کاهش سطح سرمی ویتلوژنین اشاره نمود . مواد سرطانزا همچنین می توانند باعث بروز موتاسیونهای در میکروبها شوند که این وضعیت ، خیلی نگران کننده تر از تغییرات ایجاد شده در سلولهای غیر جنسی می باشد . (۲۵،۱۵،۱۶)

۶- نئوپلاسم های کاذب (پزودو نئوپلاسم)

ضایعات غیر نئوپلاستیکی که شبیه نئوپلاسم ها باشند با عنوان نئوپلاسمهای کاذب نامیده می شوند. این ضایعات بطور تیبیک هیپرپلاستیک بوده و یا جزء جراحات ایجاد شده در اثر التهابات مزمن می باشند و می توانند توسط انواع محرک ها بوجود بیایند. اغلب تشابهات موجود مابین نئوپلاسم ها و پزودو نئوپلاسم ها ظاهری بوده و به کمک علم آسیب شناسی آنها را به راحتی می توان از هم تمییز داد. در بعضی از موارد یک

توافق کلی در مورد ماهیت ضایعات نئوپلاستیک وجود ندارد. جهت آشنایی بیشتر نمونه هایی از نئوپلازیهای کاذب را در این مبحث مورد بررسی قرار می دهیم. (۲۵،۲۳)

۶-۱- هیپرتروفی یا هیپرپلازی القاء شده توسط ویروسها

بیماری ویروسی ضایعاتی را بر روی پوست ماهیان ایجاد می نمایند که برخی از این ضایعات نئوپلاستیک هستند ولی برخی دیگر مثل آبله کپورباعث هیپرپلازی سلولهای تمایز یافته اپیدرم می شدند که در این عارضه ممکن است که پوست هم درگیر بشود. بیماری لمفوسیتسیس یکی از مهمترین بیماریهای می باشد که تحت تأثیر ویروسها ایجاد میگردد این بیماری بوسیله سلولهای هیپرتروفی شده مشخص می شود و آن را به راحتی می توان از نئوپلازی حقیقی تشخیص داد. (۱۸،۲۳،۲۵)

۶-۲- بیماری های انگلی

بعضی از بیماری های انگلی، در واقع تقلیدی از نئوپلازی هستند، ولی اغلب این شباهتها ظاهری می باشند. وبا بررسیهای بافت شناسی می توان آنها را از ضایعات نئوپلاستیک تشخیص داد بعنوان مثال ملانوز جلدی و التهابی که بوسیله برخی انگلها از جمله میکسوزوآها و میکروسپوراها بوجود می آید. در حالت کلی این توده ها می توانند با نئوپلاسم ها اشتباه شوند، ولی بعد از انجام معاینات میکروسکوپی علت بروز این کیست ها مشخص می شود چون شکل اسپورها کلید تشخیص ما خواهند بود. (۲۵،۲۳،۱۸)

در گونه های مشخص از ماهیان خانواده پلورونکتیده و گادیده، رشد سلولهای X در روی پوست، آبششها یا آبشش های کاذب معمولاً اتفاق می افتد. سلولهای X به صورت نادر در بعضی از خانواده های ماهیان دریازی نیز دیده میشود. تحقیقات حاکی از این است که سلولهای X از سلولهای ماهیان مشتق نمی شوند بلکه اینها در اثر وجود پروکاریوت ها و مخصوصاً آمیب ها به وجود می آیند. در بعضی از ضایعات سلولهای X، ذرات شبه ویروسی مشاهده شده است حال آنکه نقش ویروسها در بروز این بیماری نامشخص می باشد. سلولهای X دارای گرانولهای سیتوپلاسمیک، میتوکندری های بزرگ غیر عادی، هستک های بزرگ و غشای خارج سلولی می باشند، و کمی بزرگتر از سلولهای استرومال می باشند. (۲۵،۱۳)

۶-۳- التهاب

ضایعات التهابی گرانولوماتوزی و گرانولاسیون بافتی می تواند شبیه ضایعات نئوپلاسمی باشد. و اضافه نمودن پسوند گرانولوما می تواند ما را به اشتباه بیاندازد. بطور عمده علت بروز گرانولوما در ماهی میکوباکتیریا ها می باشند ولی ضایعات مشابهی نیز بروز می کنند که به وسیله سایر پاتوژنها و یا عوامل ایدیوپاتیک ایجاد می شوند. در برخی از موارد، اکسودای ضایعات گرانولوماتوزی می تواند به علل گوناگونی ایجاد شده و سبب جابجایی بافت نرمال منطقه ای از بدن شده و در نهایت باعث تورم یک ناحیه از بدن بشود. (۲۳،۲۵)

معمولاً شناسائی سلولهای مهاجر مثل ماکروفاژها با رنگ آمیزی های روتین معمولی دشوار است و اکثراً این ضایعات با نئوپلازی اشتباه گرفته می شوند که این حالت مخصوصاً زمانی اتفاق می افتد که علت ضایعه مشخص نمی باشد. در بعضی از مطالعات تجربی بعمل آمده وجود گرانولاسیون بافتی و گرانولوماها باعث دادن گزارشات اشتباه در مورد نئوپلاسم ها در مطالعات تجربی بعمل آمده از سوی برخی از محققین شده است.

۶-۴- هیپرپلازی تیروئید

اگر چه وجود نئوپلاسم های تیروئیدی ماهیان به اثبات رسیده است. ولی بیشتر گزارشات ارائه شده در مورد توده های تیروئیدی مربوط به گواتر می باشند نه نئوپلاسم.

هیپرپلازی تیروئید، اغلب در ماهیان پرورشی یا در ماهیان وحشی ساکن مناطق جغرافیایی خاص همچون دریاچه های بزرگ رخ می دهد. میزان شیوع این ضایعات می تواند بالا باشد بطوری که در ماهی قزل آلاهی کوهو ساکن دریاچه ایره تا ۹۳/۵٪ هم می رسد، البته وقوع این ضایعات می تواند فصلی نیز باشد. دلایل بروز گواتر در ماهیان همیشه مشهود نیست ولی می تواند شامل مواردی چون، تحریک آندوکرینی تیروئید، مشکلات مربوط به متابولیسم ید و یا تحریک مستقیم تیروئید باشد حضور مواد گواترزا می تواند سنتز یا آزاد سازی تیروکسین از تیروئید را کم و یا کلاً قطع کند. که این امر در صورت عدم حضور فیدبک منفی تیروکسین در هیپوفیز، سبب افزایش مقدار تیروتروپین شده و بالا بودن غلظت تیروتروپین، باعث تحریک

تیروئید و بروز هیپرپلازی و کاهش ذخیره سازی مواد کلوئیدی می شود. در قسمت هیپرپلاستیک بافت تیروئید بروز متاستاز معمول می باشد. (۲۵،۱۸)

تیروئید در بسیاری از ماهیان در منطقه هیپوبرانشیال و در نزدیکی آئورت شکمی و شریانهای برانشیال آوران بصورت منتشر قرار دارد، با این وجود در برخی از گونه ها مانند طوطی ماهیان تیروئید یک حالت مدور و به هم فشرده دارد، و بروز حالت تهاجمی گواتر در ماهیان شاید به ماهیت غیرکپسولی و منتشره بافت تیروئید مربوط باشد. در مواقع کمبود ید فولیکولهای اکتوپیک اغلب در طحال، کلیه و سایر ارگانهای ماهیان بدون بروز هیپرپلازی تیروئید دیده می شوند. (۲۵)

بنابراین ضایعات تهاجمی یا متاستاتیک در ماهیان به همراه هیپرپلازی تیروئید الزاماً مبین این مطلب

نمی باشد که یک ضایعه نئوپلاستیک رخ داده است. اگر چه هیپرپلازی تیروئید در ماهیان اغلب دیده

می شود، ولی کارسیونوماهای تیروئیدی در این حیوان به ندرت اتفاق می افتد. (۲۵)

در صورت القاء تجربی نئوپلاسم های تیروئید بوسیله مواد شیمیایی کارسیونوژن و گواتروژن جراحاتی ایجاد می گردد که تمییز آنها از نئوپلازی مشکل است و برای تشخیص قطعی توده ها نیاز به آزمایشات بافت شناسی می باشد. (۱۳)

۷- عوامل تاثیر گذار بر روند ایجاد نئوپلازی در ماهیان

۷-۱- سن

نئوپلاسم ها به طور تبیین در ماهیان مسن دیده می شوند و ارتباط معنی داری ما بین سن ماهیان و بروز تومورها در بین ماهیان وحشی که در معرض مواد سرطانزائی شیمیایی قرار دارند دیده می شود. مرحله رشدیکی از عوامل تعیین کننده نئوپلازیها محسوب میگردد. به عنوان مثال ۱۰-۱۲ ماه بعد از این که تخم ماهیان قزل آلی رنگین کمان در معرض آفلاتوکسین قرار گرفت، در صدی از این ماهیان نئوپلاسم هائی را از خود نشان می دهند و اگر لارو ماهیان در زمانی قبل از تمایز یافتن کبد بعنوان یک ارگان مجزا و مشخص در معرض آفلاتوکسین قرار گیرند ضایعات بوجود آمده خیلی شدیدتر خواهد شد و اگر کیسه زرده لارو در معرض این مواد سرطانزا قرار گیرد، میزان شیوع این عارضه بالاتر هم خواهد رفت. (۲۵،۱۸،۲۳،۶)

۷-۲- جنسیت

در بعضی از موارد، جنسیت ماهیان میزان شیوع نئوپلاسم‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. (۲۵،۲۳،۱۸)

در هجری های ژاپن وقوع نئوپلاسمهای کبدی در قزل آلهای ماده بیشتر از نرها مشاهده گردید و جالب اینکه نئوپلاسمها تا زمانیکه ماهیان به بلوغ جنسی خود نرسیده اند بروز نمی‌کنند و همچنین کله گاویهای قهوه ای ماده ساکن رود خانه سیاه نسبت به هم نوعان نر خود یک شیوع کارسینومای هپاتوسلولار و کلانژیومای بیشتری نشان داده اند. با این حال، هیچ تفاوتی در شیوع کلانژیوسارکوما مابین ماده ها و نرها مشاهده نگردید. (۲۵،۲)

دورگه های نسل اول نر حاصل از آمیزش ماهی پلاتی فیش جنوبی و ماهی دم شمشیری یک شیوع بالاتری از ملانومای وراثتی را در مقایسه با دورگه های نسل اول ماده نشان میدهند (۲/۸۵٪ در مقایسه با ۹/۵۵٪).

همچنین ماهیان نر قزل الای رنگین کمانی که در معرض ۱ و ۲ دی برمواتان قرار گرفته بودند در مقایسه با ماهیان ماده شیوع بالاتری از پاپیلومای گاستریک را از خود نشان دادند. (۲)

بالاتر بودن سرعت بعضی از انواع نئوپلاسم‌ها در ماده‌ها را می‌توان به وجود هورمون استرادیول ربط داد، و احتمال می‌رود که این ماده نقش تسهیل کننده داشته باشد. (۲)

۷-۳- درجه حرارت

درجه حرارت محیط یکی از مهمترین فاکتورهای مرتبط با پاتولوژی ماهیان می‌باشد و دمای بدن اکثر ماهیان مشابه درجه حرارت آب محیط اطراف می‌باشد. معمولاً درجه حرارت های پائین تر باعث کاهش شیوع نئوپلاسم‌ها در ماهیانی می‌شود که در معرض مواد سرطانزای شیمیایی قرار دارند. عارضه ضخیم شدن پوست در اثر القاء ویروسی به طور فصلی اتفاق می‌افتد و درجه حرارت به عنوان یک فاکتور احتمالی در سیر قهقرائی این ضایعات مطرح می‌باشد. (۲۳،۲۵،۱۸،۱۰) در مورد بررسی چگونگی فروکش نمودن این جراحات حداقل دوفرضیه وجود دارد:

- ممکن است که سیستم ایمنی در دماهای مشخص خیلی قویتر و موثرتر از سلولهای توموری عمل کند.

- اثر گذاری ویروس بر روی تکثیر سلولها ممکن است وابسته به درجه حرارت باشد.

اگر چنانکه فرضیه دوم صحیح باشد، نتیجه میگیریم که ضایعات موجود نئوپلاستیک نبوده و به احتمال قوی هیپرپلاستیک می باشند. (۲۵،۲۳)

۷-۴- استعداد ژنتیکی

بروز برخی از نئوپلاسم ها کاملاً ارثی بوده و روند وقوع این نئوپلاسم ها تحت تأثیر فاکتورهای ژنتیکی می باشد.

استعداد و تمایل بعضی از گونه های مشخص نسبت به انواع بخصوصی از تومورها به اثبات رسیده است با وجود این میزان وقوع نئوپلازی در انواع مختلف ماهیان ، متفاوت است و تا بحال هیچ گونه ای از ماهیان شناسائی نشده است که نسبت به این عوامل غیر حساس باشد. (۱۵،۹،۱۰،۱۸،۲۵،۲۳)

بروز نئوپلاسمها در گونه های مختلف ماهیان تحت تاثیر فاکتورهای گوناگون میباشد. بعنوان مثال با وجود این که بروز نئوپلاسم ها در کوسه ها و سپرماهیان به اثبات رسیده است ولی گزارشات چاپ شده در این زمینه اندک و محدود می باشد. زیرا این ماهیان بندرت در حالت اسارت نگهداری می شوند و بالطبع آزمایشات محدودی در مورد تومور شناسی این حیوانات صورت پذیرفته است. (۲۵)

بررسی استعداد ژنتیکی ماهیان وحشی در قیاس با بررسی سایر عوامل ایجاد کننده نئوپلازی، از قبیل مصرف انواع غذاهای خورده شده و تماس با مواد رسوبی، کار بسیار دشواری میباشد. تجارب آزمایشگاهی ثابت کرده اند که درجه حساسیت به مواد سرطانزا نه تنها در بین دو گونه مختلف بلکه در میان افراد یک گونه نیز فرق می کند. بعنوان مثال چندین گونه ماهیان زیفوفوروس^۱ بطور نسبی به مواد سرطانزای شیمیایی و تشعشعات غیر حساسند، حال آنکه دورگه خاصی از ماهی زیفوفوروس وجود دارد که نسبت به این مواد حساسیت زیادی دارد. (۱۶،۱۵،۱۴،۱۰،۹،۷)

۸- نئوپلازیهای وراثتی

باتوجه به اینکه تقریباً تمامی تحقیقات انجام شده در مورد نئوپلاسم های ارثی ماهیان ، به نئوپلاسم های دورگه ماهی زیفوفوروس ختم می گردد. ولی نئوپلاسمهای سلولهای پیگمانی ماهیان نژاد مولی آمازون

1- Xiphophorus ssp

به گونه های حاصله از آمیزش ماهیان پلاتی و دم شمشیری اطلاق می شود.

نمونه دیگری از نئوپلازیهای وراثتی محسوب می گردد که گزارش و ثبت شده است. وتومورهای گنادی در دوره های حاصله از آمیزش ماهی طلایی و کپور معمولی نمونه دیگری از نئوپلازیهای وراثتی می باشد که مورد بحث و بررسی قرار گرفته اند. (۲۰،۱۹،۶)

۸-۱- ملانوما در گونه های جنس زیفوفوروس

انواع دورگه هایی که از آمیزش ماهی های پلاتی و گونه های مختلف زیفوفوروس بوجود می آیند مستعد ملانوما می باشند.

اغلب گونه های زیفوفوروس که مورد مطالعه و تحقیق قرار گرفته اند، گونه های هستند که از آمیزش ماهی پلاتی و ماهی دم شمشیری حاصل شده اند. ولی از سایر گونه های زیفوفوروس نیز در این مطالعات استفاده شده است. بعضی از اوقات ملانوماهای مشابهی نیز در نژاد های خالص گونه های زیفوفوروس بروز می کند. ملانوماها در گونه های زیفوفوروس گزارش شده است و مطالعات اولیه در مورد ژنتیک این گونه ها انجام گرفت. کلید تشخیصی ملانوما در ماهیان زیفوفوروس سلولهای ماکروملانوفوری می باشد که تیپ مشخصی از سلول پیگمانی هستند. ماکروملانوفورها دارای قطری در حدود ۵۰۰ میکرو متر می باشند در حالیکه قطر ملانوفورهای نرمال چیزی در حدود ۱۰۰ میکرو متر است. (۴)

ماکروملانوفورها دارای یک فرم خالدار مشخصی می باشند و با توجه به آرایش ماکروملانوفورها چنین بنظر می رسد که این سلولها بدون نظم و ترتیب خاصی مابین ملانوفورها قرار گرفته اند.

حضور ماکروملانوفورها بصورت وابسته به کروموزم جنسی X^۱ و پیگمانتاسیون آنها نیز توسط ژنهای غالب مندلی تعیین می گردد. از ماکروملانوفورها میتوان در شناسایی بچه ماهیانی که حامل ژن ملانوما هستند بهره گرفت. (۴)

۸-۲- نتوپلاسم سلولهای رنگدانه ای در مولی آمازون

تقریباً ۵٪ از مولی‌های نژاد آمازون مستعد رشد نتوپلاسم‌های سلولهای پیگمانی می‌باشند. و این ماهیان بکرزا بوده و تمامی لاروها از یک ماده مشخصی تولید می‌شوند که معمولاً فقط حاوی DNA مادری می‌باشد و در صورت انجام عمل لقاح DNA پدری معمولاً در روند زاد و ولد شرکت نمی‌کند. بنابراین در جفتگیری‌های نادر، میکروکروموزومهای پدری وارد تخم شده و خصوصیات ارثی فرزندان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این ماهیان دارای ماکرومیتوژنوم بوده و تیپ سلولی، امکان رشد ملانوما را در گونه‌های زیئوفوروس فراهم می‌سازد، ولی انکوژن درگیر در ملانوما ی زیئوفوروس در سلولهای تومورهای مولی آمازون مشهود نمی‌باشد. (۴)

اگر چه مولی‌های آمازون از لحاظ ژنتیکی دارای یک شکل و یک ریخت می‌باشند، ولی در نتوپلاسمهای سلولهای پیگمانی این ماهیان، اختلافاتی از لحاظ سرعت رشد، نوع حالت تهاجم و سنی که ماهیان مورد حمله قرار می‌گیرند وجود دارد و پیگمان زرد در اغلب ملانوزها مشهود می‌شود.

۸-۳- تومورهای غدد جنسی در دورگه‌های حاصله از آمیزش کپورماهیان با ماهی طلایی

این نتوپلاسم‌ها در حقیقت کروماتوبلاستوما می‌باشند شیوع بالایی از نتوپلاسم‌های گنادی در گونه‌های حاصله از آمیزش ماهی طلایی با کپور معمولی که در دریاچه‌های بزرگ زندگی می‌کنند رخ می‌دهد. شکل گیری تومورها همزمان با وقوع بلوغ جنسی بوده و شیوع این عارضه در کپور معمولی حدود ۵۷٪ بوده، در گلدیش حدود ۱ / ۴٪ و در دورگه‌های این دو جنس چیزی حدود ۶۸٪ می‌باشد و حتی در بعضی از نمونه‌های بدست آمده از دورگه‌ها، میزان شیوع ۱۰۰٪ می‌باشد. (۳)

بر اساس فرضیه ارائه شده از سوی سانسیتیگر در سال ۱۹۷۷، این وضعیت به دلیل تأثیر پلی کلرینات دی فنیل یا دی کلرو - دی فنیل - تری کلرواتان (DDT) بوجود می‌آید، ولی داون و لدرلند در سال ۱۹۸۹ دریافتند که این نتوپلاسم معمولاً در مناطقی متدوال می‌باشد که فاضلابهای خانگی و آلوده کننده‌های سنگین صنعتی آزاد میشوند. اگر چه علت این ضایعات هنوز به خوبی روشن نشده است ولی شکی نیست

که فاکتورهای ژنتیکی هم با این مقوله در ارتباط می باشند. در کپور های زیتتی با تاریخچه ژنتیکی مخلوط نیز رشد نئوپلاسم های تخمدانی رخ می دهد که ممکن است این نئوپلاسمها حالت ارثی داشته باشند. (۳)

در دوره هایی که از آمیزش ماهی طلایی با کپور معمولی حاصل شده اند نئوپلاسمهایی بوجود می آیند که این نئوپلاسمها نوعی هیپرپلازی را در سلولهای گنادوتروپیک هیپوفیز ایجاد می نمایند که در نتیجه آن حجم عظیمی از گنادوتروپینها در هیپوفیز و سرم ظاهر می شوند و مقدار تستوسترون و ۱۱-کتوتستوسترون سرم نیز در این دوره ها بالا می رود. و چنین به نظر می رسد که این عدم بالانس هورمونی مستقیماً با روند ایجاد نئوپلازی در ارتباط بوده و یا در نتیجه پیشرفت تغییرات پیش نئوپلاستیک^۱ بوسیله فاکتورهای محیطی حاصل می گردد. (۳)

۸-۴- تاثیر پرتو افشانی بر روند نئوپلازیهای ارثی

یک رابطه مستحکمی ما بین ژنتیک و میزان حساسیت نئوپلاسم های تحریک شده بوسیله پرتو افشانی وجود دارد. اکثر مطالعات پرتو افشانی که منجر به بروز نئوپلازی در ماهی می شود، در گونه های زیئوفوروس که معمولاً نسبت به تحریکات انکوژنیک حساس می باشند انجام گرفته است.

بنابراین، میزان حساسیت سایر ماهی ها را نمی توان از طریق این مطالعات تعیین نمود. (۱۴،۱۶)

۹- پرتوهای انکوژن

۹-۱- اشعه ماورا بنفش

گونه های زیئوفوروس چهار ماه پس از قرارگیری در معرض نور اولتراویوله یک شیوع ملانومایی ۲۰-۴۰ درصدی را نشان دادند. در صورتیکه از گونه های زیئوفوروس که در معرض این نور قرار نگرفته بودند یک شیوع ۲-۱۲ درصدی گزارش گردید. (۱۴،۱۶)

طول موج های ۳۰۲-۴۰۵ nm باعث القاء ملانوما در گونه های زیئوفوروس می شوند. در طول موج های بلندتر، که امواج مستقیماً بوسیله DNA جذب نمی شوند نیز این حالت رخ میدهد. (۴)

شاید پرتو افشانی با اشعه UV باعث غیر فعال شدن ژنهای سرکوبگر توموری شده و به همین دلیل باعث

القاء ملانوما می شود. در طی یک آزمایش دانشمندان موفق شدند تا با انجام عمل پرتوافکنی بوسیله نور UV با طول موج ۲۵۴ nm بر روی سلولهای تیروئیدی در شرایط آزمایشگاهی تومورهای سلولهای تیروئیدی را ایجاد نمایند. سپس سلولهای توموری به مولی های آمازونی که ایزوژنتیک بودند تزریق گردید. و رشد فزاینده تیروئید در اکثر ماهیان دریافت کننده این سلولها که در معرض میانگین تابش $10-20 \text{ Im}^2$ قرار گرفته بودند دیده شد. شیوع پایین تر رشد تیروئیدی در ماهیانی دیده شد که سلولهای تزریق شده به آنها در معرض تابش UV کوتاهتر یا بلند تر از حد معین قرار گرفته بودند. همچنین در شرایط آزمایشگاهی ثابت گردیده که اگر سلولهای تیروئیدی

بعد از اینکه بوسیله اشعه UV مورد پرتو افشانی قرار گرفتند در معرض نور فوتوراکتیو با طول موج nm ۳۶۰ قرار بگیرند از شکل گیری تومورها در ماهیان گیرنده این سلولهای تومورزا ممانعت بعمل خواهد آمد. (۲،۱۶،۱۴)

۹-۲- اشعه ایکس

اشعه ایکس در گونه های زیئوفوروس بعد از چندین مرتبه تابش به کل بدن این ماهی باعث بروز نوروبلاستوما میشود. چنین به نظر می رسد که والدین حامل این خصیصه می باشند و ماهیانی که از بک کراس دورگه ها بوجود می آیند نسبت به بروز این نوع نئوپلاسم حساس نمی باشند . نوروبلاستوماها در دورگه های بک کراسی که در معرض N-متیل - N نیتروزوآ قرار گرفته اند نیز ایجاد می شوند. (۸)

۱۰- ویروسهای ایجاد کننده نئوپلازی در ماهیان

مطالعات اولیه در مورد ویروسهای سرطانزای ماهی توسط دانشمندانی همچون پیلچر ،ئریئر ، گراس صورت پذیرفته است. رخداد های فصلی ویروسی ها که باعث تحریک تومورهای جلدی می شوند مورد بررسی قرار گرفته اند همچنین روی رترو ویروسهای ماهیان مطالعاتی انجام گرفته است. (۲۳،۲۱) در اینجا ضمن معرفی ویروسهای ایجاد کننده نئوپلاسم مروری نیز خواهیم داشت بر نئوپلاسم های انتخابی که در تاریخچه آنها سابقه ابتلاء ویروسی وجود داشته است. ولی احتمال می رود که فاکتورهای دیگری نیز

در بروز این نئوپلاسمها موثر باشند و همچنین در مورد بیماریهای ویروسی که باعث القاء حالت غیر نئوپلاستیک می شوند ولی مانند نئوپلاسمها تظاهر می نمایند نیز بحث گردیده است .

جهت اثبات نئوپلازیهای ویروسی راهکارهای زیرعملی میباشد:

- جداسازی ویروس در کشت سلولی

- انتقال تجربی تومور بوسیله روش تزریق مواد فیلتره^۱ (ماده تلقیحی)

- مشاهده ذرات شبیه ویروس بوسیله میکروسکوپ الکترونی

۱-۱۰- رتروویروس ها

بروز بسیاری از نئوپلاسم های عفونی ماهیان تحت تاثیر رتروویروسها می باشند، این نئوپلاسم ها مختلف بوده و شامل لمفوسارکوما یا لوکمی ، سارکوما ی پوستی ، فیروما ، لیومیوسارکوما ، پاپیلوما و نئوپلاسم های عصبی می باشند . ویروس هایی که باعث ایجاد این بیماریها می شوند به سختی در کشت سلولی ایزوله می گردند ولی انتقال بیماری بوسیله ماده تلقیحی و در حضور فعالیت ترانس کریپتاز معکوس ممکن میباشد.

(۱۸،۲۳،۲۵،۲۱)

با مشاهده ذرات شبه ویروسی و در بعضی از ضایعات، این تفکر به ذهن می رسد که شاید این ضایعات بوسیله رتروویروس ها بوجود آمده باشند ولی این رخداد می بایست با توجه و احتیاط بیشتری تفسیر گردد چون بعضی از سلولهای عصبی گرانولهای را ترشح می کنند و باعث بروز ضایعاتی مشابه می شوند .

دلیل ایجاد لمفوسارکوما در اردک ماهی شمالی، رتروویروسها می باشند. سلولهای نئوپلاستیک حاوی ذرات شبه ویروسی و ترانس کریپتاز معکوس بوده و نئوپلاسم بوسیله ماده تلقیحی تومور هموزنه منتقل می گردند.

اکثر جراحات بوجود آمده در این بیماری بزرگ بوده و توده ها در داخل پوست و لایه زیرین ماهیچه ها

نفوذ می کنند. سلولهای نئوپلاستیک شبیه هموسیتوبلاستها یا لمفوسیتها بوده و در خون حضور دارند و

عمل متاستاز در کلیه، طحال و کبد بروز می کند . در سال ۱۹۷۳ افزایش شیوع این بیماری در آبهای آلوده

گزارش گردید، ولی مطالعاتی که بعداً در ایرلند انجام گرفت نقش آلوده کننده ها را در بروز این بیماری کم

رنگتر نمود. (۱۸،۲۳)

در آزادماهی چینوک که به لوسمی پلاسموسیتوئید مبتلا شده بود. سلولهای تکثیر یافته بصورت پلازما بلاستها مشهود بودند که به اکثر ارگانها نیز نفوذ کرده بودند.

بر اثر آنمی حاصله از این بیماری مرگ و میر بالایی در قزل آلای پرورشی و وحشی رخ می دهد. لمفوسارکوماها در ماهیان به شکل توده های پوستی تظاهر می یابند و این توده ها حاوی بلاست سلولهای هموژن می باشند که در داخل بافت عضلانی نفوذ کرده اند. نئوپلاسم ها مستقیماً به بافتهای مجاور پخش می شوند و حتی به تیموس، طحال و کلیه نیز راه پیدا می کنند. (۱۸،۲۱)

نوروفیبروماها و شوانوماهای بدخیم در دختر ماهیان دو رنگ می توانند بوسیله تزریق سلولهای توموری هموژنه فیلتره ($0/2\mu m$) انتقال یابند، و از لحاظ اپید میولوژیکی چنین تصور می شود که عامل این بیماری به صورت افقی منتقل می شود.

از کشت سلولی نئوپلاسم های ماهیانی که تحت القای خودبخودی یا تجربی نوروفیبروماتوزیس قرار گرفته بودند، یک رتروویروس جداسازی گردید و این بیماری در حقیقت یک مدل پتانسیل برای نوروفیبروماتوزیس انسانی محسوب می شود. (۲۳،۲۵)

سارکوماها در ماهیان بوسیله رتروویروس ها بوجود می آیند. بهترین و کاملترین تحقیق انجام گرفته در مورد سارکومای پوستی اردک ماهیان بومی آمریکای شمالی می باشد. این بیماری می تواند از طریق تزریق هموژن فیلتره توموری بصورت داخل عضلانی منتقل شود و DNA ویروسی را می توان در ماهیان حامل تومور و همچنین در خود تومورها به حالت آزاد از یک جمعیت عفونی بدست آورد. ساختار مولکولی ویروس بدست آمده از سایر ویروسها متمایز بوده و مشخصات مربوط به بعضی از لنتی ویروسها و اسپوما ویروس ها را دارا می باشد. این نئوپلاسم ها بطور تپیک از سلولهای شبیه فیبروبلاست تشکیل شده اند ولی بعضی از اوقات تومورهای حاصله حاوی مواد استئوئید بوده و مشابه استئوسارکوماها می باشند. (۲۵)

سلولهای آناپلاستیک در اغلب موارد، محدود به پوست بوده و فاقد حالت تهاجمی یا متاستاتیک میباشند. با این حال، ضایعات تهاجمی بصورت موضعی هم می توانند رخ بدهند. ذرات ویروسی در برخی از تومورها قابل مشاهده اند ولی در سایر تومورها دیده نمی شوند در میزان شیوع این بیماری، تغییرات فصلی دخالت دارد بطوری که میزان شیوع در تابستان پائین تر است و نکروز و پس رفت نئوپلاسمها با نفوذ پذیری

لمفوسیت ها در ارتباط می باشد . اگر چه تراکم لمفوسیتها بطور مشخص و واضح با فصل در ارتباط نمیباشد ولی عملکرد ایمنولوژیکی این سلولها تحت تأثیر درجه حرارت قرار می گیرد. ذرات شبه رتروویروسی در لیومیوسارکومای مثانه آزاد ماهیان آتلانتیک پرورش یافته در قفس مشاهده شده است. این نئوپلاسمها دارای یک حالت کاملاً تمایز یافته بوده و نیز دارای سلولهای دوکی شکل با زوائد سیتوپلاسمی طویل می باشند. (۲۳،۲۵)

ذرات شبه رتروویروسی در فیبروماهای موجود بر روی لب فرشته ماهی آب شیرین نیز مشاهده گردید و در طی یک عمل جراحی، این ضایعات برداشته شد و هیچگونه عودی در عرض ۱۲ ماه پس از عمل مشاهده نگردید. این ویروسها به هیچ عنوان بوسیله انتقال تجربی قابل جداسازی نبوده و نقش آنها در رشد نئوپلاسم ها بخوبی مشخص نشده است. (۲۱،۲۳،۲۵)

چنین بنظر می رسد که برخی از نئوپلاسمهای ماهیان بوسیله رتروویروسها بوجود می آیند. و رتروویروسها نیز از زیر خانواده لنتی ویروسی می باشند که بوسیله میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده اند. ضایعات رترو ویروسها بیشتر بر روی پوست واقع شده اند و دارای حالت مدور با سطح صاف می باشند. در برخی از نمونه های مطالعه شده، نئوپلاسمها به بافت عضلانی مجاور نیز حمله نموده و شاید که بتوان آنرا بعنوان یک فیبروسارکوما مورد بررسی و مطالعه قرارداد. ماهیان نژاد ساکر سفید^۱ ناحیه بورلینگتون هاربور^۲ و ماهیان اوکوویل^۳ و کرک^۴ که در دریاچه اُنتاریوی وسترن زندگی میکنند ، یک شیوع نسبی ۳۵/۱ درصدی و ۵۰/۸ درصدی از پاپیلوماهای دهان را نشان دادند. ذرات c-type موجود در پاپیلوماهای دهانی بوسیله میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده می باشند. این پاپیلوماها ندرتاً در مناطق غیر آلوده دیده می شوند. تومورهای مشابهی از این دست را می توان با تزریق مواد هموزنه فیلتره انتقال داد، پاتوژن نئوپلاسمهای ایجاد شده در مناطق آلوده بسیار پیچیده بوده و علت آن نیز نامشخص می باشد. در رسوباتی که از سایر مناطق دریاچه اُنتاریوی وسترن ناحیه همیلتون هاربور^۵ بدست آمد سطوح بالایی از هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک (PAH) و انواعی از ایزومرهای کلر دار بی فنیل (PCB) استخراج گردید.

1- White suker

2-Burlington harbour

3-Oakville

4-Creek

5-Hamilton Harbuor

در طی یک آزمایش، یک دوز از این مواد به کیسه زرده لارو ماهی های قزل آلاهی رنگین کمان تزریق شد و ۱۲ ماه بعد نئوپلاسم های کبدی در این ماهیان بروز نمود. پاپیلوماهای بوجود آمده در آزادماهیان آتلانتیک بصورت پلاک های سفید رنگ یا توده های زگیلی شکل ظاهر می شوند که دارای قطری در حدود ۴cm و ضخامت ۲-۵ cm می باشند. این جراحات بر روی سرپوش آبششی، بوده، و در بدنه، دم و باله ها نیز دیده می شوند ولی بر روی آرواره ها و قسمت جلوی سر ماهی دیده نمی شوند. (۲۵)

اکثر سلولهای موجود در این پاپیلوماها دارای ظاهری یک شکل می باشند ولی برخی از آنها آناپلاستیک یا پولئومورفیک بوده و اشکال میتوتیک عجیب و غریبی داشته و یا به شکل ریسمان یا مارپیچی می باشند. و تشخیص غشای پایه در این ضایعات خیلی مشکل و یا غیرممکن می باشد ولی بطور یقین نمی توان ثابت نمود که تهاجم از ناحیه غشای پایه صورت می گیرد. یک خط تیز در مرز ما بین جراحی و اپی درم نرمال بوجود می آید. ذرات شبه ویروسی در سلولها دارای یک پوشش خارجی با تراکم الکترونی بوده که قطری در حدود ۱۲۵-۱۵۰mm داشته و هسته ای به قطر ۷۰-۹۵mm دارند و لازم به ذکر است که تا بحال از پاپیلوماهای آزاد ماهیان آتلانتیک ذرات شبه ویروسی ایزوله نشده است. این بیماری فصلی بوده و در ماه آگوست به حداکثر بیماریزایی خود می رسد و پوسته پوسته شدن پاپیلوماها در این بیماری ممکن است مربوط به سلولهای التهابی بی شماری باشد که به ضایعه حمله ور می شوند. (۱۵)

نئوپلاسم های مربوط به گونه های زیفوفوروس، که قبلاً بوسیله دانشمندان مهندسی ژنتیک مورد مطالعه قرار گرفته اند حاوی ذرات شبه ویروسی بودند ولی رابطه مابین ویروسها و این نئوپلاسم ها شناخته نشده است. (۱۵)

ذرات مشابه رتروویروس ها در نوروبلاستوماهای بوجود آمده در ماهیانی که به آنها ماده ۵- بروموتوکسی یوریدین تزریق شده بود، مشاهده گردید. نئوپلاسم های مذکور بوسیله ان متیل ان نیتروزوا القاء شده بودند. علاوه بر آن یک مورد رتروویروس نیز از سلولهای ملانومائی ماهی پلاتی فیش جدا سازی گردیده است. سایر ذرات شبه ویروسی که جزء رتروویروسها نمی باشند نیز در ملانوماهای گونه زیفوفوروس مشاهده گردیده اند. (۸)

ضایعات غیرنئوپلاستیکی رترو ویروس ها :

در ضایعات اپی درمی اردک ماهیان آمریکای شمالی ذرات c-type مشاهده گردیده اند و احتمال می رود که عامل آنها رتروویروسها باشند . این ضایعات هیپر پلاستیک بصورت توده های شفاف و مسطح ظاهر می گردند که دارای ضخامتی تا حدود ۲mm و قطری تا حدود ۲۰mm می باشند. گهگاه در داخل توده ها زوئیدی با بافت پوستی دیده می شود و معمولاً در اغلب توده ها گابلت سل ها حضور ندارند.

ضایعات هیپرپلاستیک اپی درمی اردک ماهیان حاوی رتروویروسهایی می باشند که بیشتر تمایل به متمایز شدن دارند . و بخوبی از ضایعات هیپرپلاستیک بوجود آمده از هرپس ویروسها قابل تشخیص و تفریق می باشند. تغییرات بوجود آمده مابین درم و اپی درم ، این ضایعات را از پاپیلوماهای مربوط به سایرگونه ها متمایز می سازد. با این حال، این بیماری از سوی بعضی از نویسندگان بعنوان یک عارضه نئوپلاستیک مورد بررسی قرار گرفته است. (۱۸،۲۳،۲۵)

۱۰-۲- هرپس ویروسها

درارتباط با آزادماهیان سه نوع هرپس ویروس گزارش شده است که آنکوژن می باشند ویروس (omv) باعث بروز کارسینومای پوستی در آزاد ماهی کوهو، آزاد ماهی چام، آزادماهی چری و قزل آلاهی رنگین کمان می شود. اولین بار این ویروس از یک آزادماهی چری که ظاهراً سالم بنظرمی رسید ایزوله گردید. ویروس تومور یاما (YTV) برای اولین بار از یک نئوپلاسم بوجود آمده در ناحیه آرواره یک آزادماهی چری ایزوله شد و همچنین ویروس تومورزای آزاد ماهی کوهو (CSTV) از نئوپلاسمهای بوجود آمده در آزادماهی کوهو جداسازی شده است این سه ویروس از نظرسرولوژیکی به هم مربوط می باشند و OMV و YTV درحقیقت سویه های هرپس ویروس سالمونیس تیپ ۲ می باشند. هر دو سویه OMV و YTV از قدرت سرطانتزایی بالایی برخوردارمی باشند. (۲۳،۲۵)

پس از اینکه ماهیان در معرض این عوامل عفونی واقع شدند نئوپلاسم هائی در آنها ظاهر می گردند، ومدت زمان بروز نئوپلاسم ها بسته به گونه ماهیان از ۱۲۰ روز تا ۲۷۰ روز متغیر می باشند واین نئوپلاسم ها اکثراً بر روی آروارهها بوجود می آیند ولی بر روی باله ها ، قرنیه و اپرکول نیز دیده می شوند این نئوپلاسمها از

سلولهای اپی تلیالی با هسته بزرگ تشکیل شده‌اند که به بافت همبند مجاور نیز حمله‌ور می‌شوند .
دو نوع تومور کلیوی از ماهیان گزارش گردیده است که یکی از آنها شبیه ضایعات جلدی بوده و نوع دوم، حاوی توبولهای کلیوی هیپرپلاستیک و سلولهای مشابه عضله صاف می‌باشند. وجود تشابه مابین تئوپلاسمهای جلدی و کلیوی فرضیه متاستاتیک بودن این نئوپلاسم‌ها را قوت می‌بخشد ولی اثبات این مدعا نیازمند انجام مطالعات بیشتری می‌باشند. علایمی که نشان دهنده بدخیمی این ضایعات میباشند عبارتست از حمله و رشد به بافت همبند و داشتن رشد سریع. YTV علاوه بر ایجاد نئوپلاسم‌های دهانی، باعث بروز یک بیماری حاد و کشنده در آزادماهیان جوان میشود موریسون و همکارانش نیز در سال ۱۹۹۶ یکسری ویرونی‌هایی را با ظاهر هرپس ویروسی در پاپیلوماها و کارسینوماهای سلولهای سنگفرشی ماهی اسملت رنگین کمان^۱ مشاهده کردند. باتوجه به اینکه ساختار کلی، ضایعات ایجاد شده اسملت رنگین کمان دارای یک حالت بدخیمی می‌باشند که آنرا از ضایعات هیپرپلاستیک معمولی بوجود آمده در اسملت اروپایی متمایز می‌سازد ولی با این حال ، ذرات شبیه هرپس ویروسی ، هم از ضایعات هیپرپلاستیک اسملت رنگین کمان و هم از ضایعات بافتی اسملت اروپایی ایزوله شده است. (۲۵)

– ضایعات هرپس ویروسی غیرنئوپلاستیک

با وجود اینکه برخی از نویسندگان، توده‌های اپیدرمال را جزء زیر مجموعه‌های نئوپلاسم‌ها قلمداد می‌کنند. ولی این ضایعات بواسطه حضور سلولهای تمایز یافته ، از بافت‌های نرمال متمایز می‌شوند و در مقایسه با ترتیب و آرایش بافتهای نرمال، دارای یکسری تغییرات خیلی جزئی می‌باشند. در این ضایعات، مشخصه پاپیلوماها بطور تیبیک وجود نداشته و یا اینکه تفاوت فاحشی با پوست نرمال ندارند.
لازم به ذکر است که ضایعات مرتبط با هرپس ویروس اردک ماهی بوسیله هیپرتروفی اپیدرم مشخص می‌شود که با علایم سایر هرپس ویروسها کاملاً متفاوت است. بیماری که تحت عنوان آبله کپور نامگذاری شده، یکی از قدیمیترین بیماری‌های شناخته شده در ماهیان می‌باشد.

ویروس مولد آبله کپور هرپس ویروس سیپرینی می‌باشد که از کپور زیتنی جداسازی شده است ۶- ۵ ماه بعد از اینکه کپور در محلول حاوی این ویروس غوطه‌ور شود، نواحی ضخیمی بر روی پوست ماهی رشد

می کند جراحات بوجود آمده خود بخود پوسته پوسته شده و ۵ تا ۷ ماه بعد دوباره عود می کند. این ویروس از ماهیانی که دارای ضایعات هیپر پلاستیک بوده و در رودخانه هایی پر از مواد آلوده کننده زندگی می کردند، جداسازی شده است. محققین از جراحات موجود در روی پوست و سایر بافت های دورگه سیتو که عفونت فعال داشتند برای شناسایی و تشخیص ژنوم ویروسی استفاده کردند. (۶،۱۸،۲۳،۲۵)

بررسیها نشان می دهند که حتی بعد از پس رفت جراحات نیز میتوان ژنوم ویروسی را در آبشش ها، گانگلیای عصب کرانیال و اعصاب نخاعی شناسایی نمود. با بررسی تاریخچه این بیماری معلوم می شود که واژه آبله کپورد در مورد این بیماری اشتباه است چون که عامل بوجود آورنده آن یک پاکس ویروس نیست. اسامی متعدد دیگری در مورد این بیماری بکار برده شده است از جمله: آبله ماهی، زگیل جلدی، پاپولوزوم اپی تلیوم، بیماری اپیدر مال هیپرپلاستیک، پاپیلوزوم کپور، هیپر پلازی پلاکهای زگیلی شکل و واریولا.

گزارشات حاکی از این مطلب است که در سایر ماهیان نیززمینه ابتلا به این بیماری وجود دارد که بعنوان مثال میتوان به دو ماهی اسملت اروپایی و ماهی سوف اشاره نمود. (۲۵)

رشد اپیدر مال در مار ماهی نیز شبیه بیماری آبله کپور می باشد. ذرات شبیه ویروسی که مشابه هرپس ویروس هستند در ضایعات هیپرپلاستیک این ماهی قابل مشاهده بوده ولی ویروس ها جداسازی نشدند.

جراحات مرتبط با این بیماری از سوی بعضی از نویسندگان، بعنوان ضایعات غیر نئوپلاستیک مطرح شده اند در حالیکه سایر نویسندگان، این ضایعات را به عنوان یک پاپیلوما در نظر گرفته اند با توجه باینکه تحقیقات کافی در این زمینه صورت نگرفته است احتمال می رود که این حالات نشان دهنده روند تکاملی مراحل اولیه ضایعات غیر نئوپلاستیک به سوی پاپیلوما شدن باشند. (۲۵)

جراحات آبله کپور بصورت پلاکهای سفید رنگ می باشند که از سلولهای اپی تلیالی هیپر پلاستیک تشکیل شده و این جراحات با افزایش سن ماهی سفت تر می شوند. این بیماری بطور تیبیک، حداقل درگیری را با درمیس دارد. بطور عمومی سلولهای اپی درمال حالت تمایز یافته داشته و بعضاً گابلت سل ها نیز در محل ضایعه حضور دارند. و به مانند بسیاری از بیماریهای ویروسی ایجاد شده بر روی پوست ماهیان، توده های ایجاد شده زود گذر بوده، اغلب با افزایش درجه حرارت آب از بین میروند و اکثر دانشمندان بر این عقیده

اندکه عملکرد ویروس و بروز علایم بیماری در بافتهای هیپرپلاستیک ماهیان ، بسته به درجه حرارت آب سر کوب شده و یا افزایش می یابد. شاید مهمترین فاکتور پسر وی این ضایعات لنفوسیتها باشند. (۲۵)

ماهی والی^۱ دارای چهار نوع توده جلدی می باشد که تشخیص و تمیز آنها بر پایه معاینات ماکروسکوپیک دشوار می باشد. یکی از این بیماری ها شبیه آبله کپور بوده و امکان دارد که بوسیله هرپس ویروس و تریوم بوجود آمده باشد.

تحقیقات صورت گرفته حضور ذرات ویروسی را در ضایعات اپیدرمی هیپرپلاستیکی که در طول فصل تخمیزی بر روی پوست ماهیان بوجود آمده و سپس پس روی نموده اند ، را اثبات نموده است.

این ضایعات به شکل توده های مسطح و شفاف هستند که دارای ضخامتی در حدود چند سانتیمتر بوده و سطح این ضایعات از موکوس ضخیمی پوشیده شده اند که معمولاً حاشیه مشخصی ندارند.

یک نوع توده جلدی در ماهی اردک شمالی^۲ ایجاد می شود که عامل آن هرپس ویروس است بنام اسوسید^۳. این ضایعات شامل سلول های اپی تلیالی هیپرتروفیه شده می باشند.

سلول های بزرگ شده دارای ضخامتی در حدود $150 \mu\text{m}$ بوده و در میان سلولهای اپیدرمال با سایز نرمال، پراکنده شده اند . ضایعات بوجود آمده به شکل توده های پهن با رنگ آبی مایل به سفید بوده که دارای بافتی گرانولار می باشند . هسته های بزرگ سلولهای هیپرتروفیه شده حاوی کپسیدهای هرپس ویروس ها می باشند که قطرشان در حدود 100 nm است.

یکی دیگر از بیماری های بوجود آمده در ماهی اردک شمالی ، لمفو سیستیس می باشد که در این بیماری نیز سلول های هیپرتروفیه شده دیده می شوند ولی ضایعات بوجود آمده بوسیله هرپس ویروس اردک ماهی شمالی فاقد یک کپسول هیالن بوده و در ناحیه اپی درم پوست دیده میشود. (۲۵)

۱۰-۳- ایریدوویروس ها

لمفوسیتیس از بیماریهای غیرنئوپلاستیکی ماهیان محسوب میگردد که بوسیله ایریدوویروس بوجود می آید. توده های جلدی تپیک موجود در این بیماری از سلولهای عفونی هیپرتروفیه شده تشکیل شده اند. در نگرش کلی امکان دارد که این توده ها با نئوپلازی اشتباه گرفته شوند ولی به کمک مطالعات هیستوپاتولوژی

آنها را به راحتی می توان از نئوپلازی تمییز داد . اندازه سلولهای هیپرتروفی شده بسته به گونه ماهی از μm ۵۰۰-۱۰۰ متفاوت است . سلولها دارای یک کپسول هیالن بوده ، هسته های آنها بزرگ شده و دارای یک موقعیت مرکزی می باشند و عمدتاً دارای گنجیدگیهای بازوفیلیک سیتوپلاسمیک می باشند. بیماری لمفوسیتیس از یک شیوع جغرافیایی وسیعی برخوردار بوده و هم در گونه ماهیان آب شیرین و هم در ماهیان دریایی بروز می کند ولی اکثراً در گونه هایی دیده می شود که از تکامل نژادی بالایی برخوردار هستند. (۱۸،۲۳،۲۵)

۱۰-۴- ویروس های طبقه بندی نشده مرتبط با نئوپلاسم ها

در طول ماه اکتبر حدود ۶۰٪ از کله گاوی های قهوه ای که در شهر نیویورک زندگی می کردند بر روی بدن خود پاپیلوماهایی را نشان دادند با توجه به این که این منطقه از شهر نیویورک دارای غلظت پایینی از لحاظ مواد آلوده کننده بود. ولی با اینحال غلظت مواد پلی سیکلیک اروماتیک هیدروکربن (PAH) در رسوبات جمع آوری شده از این منطقه با رسوبات منطقه پوگت ساند^۱ که به عنوان مرجع مطالعاتی بر روی پاپیلوماهای ماهیان در نظر گرفته شده بود مشابهت داشت. (۲۵)

در طول ماه ژوئیه هیچ کله گاوی قهوه ای که دارای پاپیلوماها باشد در این منطقه یافت نگردید، از این مطالعات چنین برداشت می شود که شیوع پاپیلوماها در کله گاوی های قهوه ای از نوسانات فصلی تبعیت میکنند و با استناد به شیوع وسیع پاپیلوماها و کارسینوماها در کله گاوی های قهوه ای که در مناطق آلوده و یا غیر آلوده زندگی می کنند چنین می توان حدس زد که علل متعددی می تواند در بروز این نئوپلازیاها تاثیر گذار باشد. (۲۵)

پاپیلوماهای بوجود آمده در کله گاوی های قهوه ای حاوی ذرات شبه ویروسی با قطر 50 nm می باشند . فقط یک RNA وابسته به فعالیت DNA پلی مرز از پاپیلوماهای کله گاوی قهوه ای گزارش شده است . با این حال هیچ شاخصی مبنی بر وجود یک عامل ویروسی یافت نگردیده و احتمال می رود که کار سینوزنهای شیمیایی نیز به عنوان یکی از عوامل ایجاد کننده پاپیلوماها در کله گاوی های قهوه ای مطرح می باشند. در تومورهای جلدی که بر روی پوست کفشک ماهیان رشد می کنند ذرات شبه ویروس کوچکی

به قطر ۳۰nm یافت می شوند. که ظاهراً حاوی DNA نیز می باشند. ذراتی شبیه آدنوویروسها در سلولهای اپی تلیالی هیپر پلاستیک و همچنین پاپیلوماهای بوجود آمده در ماهی داب ساکن دریای شمال مشاهده شده است. این پاپیلوماها با داشتن چین خوردگیهای اپی تلیالی و ازدیاد و توسعه بافت درمی که از مشخصات پاپیلوماها است از ضایعات هیپر پلاستیک تشخیص تفریقی داده می شوند. در داخل هسته سلولهای اپی تلیالی ذراتی شبیه آدنوویروسها با قطری در حدود ۸۰ nm مشهود می شود. تحقیقات نشان داده که عامل ایجاد کننده پاپیلوماها در مار ماهیان اغلب ویروس ها می باشند. این ضایعات بطور تیبیک بر روی آرواره ها و سایر قسمت های سر ایجاد شده و بعضی از اوقات به این بیماری، استوماتوپاپیلوما یا بیماری گل کلم نیز گفته می شود اگرچه این ویروسها از ماهیان مبتلا به پاپیلوما جداسازی شده اند ولی با اینحال، ویروس های یاد شده را می توان از مار ماهیان فاقد پاپیلوما نیز ایزوله نمود. نقش این ویروس ها در پاتوژنز پاپیلوماها مشکوک می باشد ولی در شکل گیری تومورها واکنش های متقابلی ما بین ویروسها و عوامل محیطی می تواند مطرح باشد. پاپیلوماها در گونه پلورونکتیده اقیانوس اطلس نیز بروز می کنند. (۲۵)

۱۱- تاثیر مواد شیمیایی بر روند ایجاد نئوپلازی

بسیاری از مواد شیمیایی که بعنوان عوامل مولد نئوپلازی در ماهیان شناخته شده اند برای پستانداران نیز خطرناک می باشند. جنبه های متعددی از سرطانزایی مواد شیمیایی در ماهیان توسط دانشمندان مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته است. (۲۳، ۲۵)

بررسی های انجام گرفته نشان می دهند که گروه های مشخصی از مواد شیمیایی بطور آشکار با نئوپلاسم های ماهیان وحشی و ماهیان پرورشی در ارتباط می باشند.

مواد شیمیایی متنوعی می توانند روند انکوژنز ماهیان را با فعال کردن عواملی همچون کوکارسینوژنها، تقویت کننده ها یا مواد ضد سرطان تغییر دهند. بنظر می رسد که مواد آلوده کننده مشخصی در افزایش شیوع نئوپلاسم های ماهیان دخالت داشته باشند. اما در بسیاری از موارد معلوم نمی شود که این مواد شیمیایی، به عنوان کارسینوژن، تقویت کننده ویا کوکارسینوژن عمل می نمایند و یا اینکه به عنوان یک فعال کننده

ویروس های سرطانزا عمل می کنند . امکان دارد بعضی از مواد شیمیایی هم به عنوان کارسینوژن و هم به عنوان تقویت کننده عمل نمایند ، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی در مراحل اولیه زندگی باعث تغییر ژنتیکی شده و ادامه این وضعیت در مراحل بعدی باعث تحریک رشد و شکل گیری نئوپلاسم ها خواهد شد. (۲۵،۲۳،۱۳)

مواد آلوده کننده می توانند دارای فعالیت کار سینوژنی باشند. این دو دانشمند بطور همزمان دو گروه از جنین های قزل آلی رنگین کمان را مورد بررسی قرار دادند و به گروه اول فقط ماده آفلاتوکسین B1 تزریق نمودند و به گروه دوم علاوه بر آفلاتوکسین B1 یک عصاره از روغن زائد تصفیه شده را نیز تزریق نمودند . یک سال بعد در ماهیانی که به آنها روغن زائد تزریق شده بود در مقایسه با آن ماهیانی که فقط آفلاتوکسی B1 را دریافت کرده بودند ، نئوپلاسمهای بیشتری ایجاد شد. (۲۵،۸)

عصاره مذکور باعث افزایش سرطانزایی نمی شود بلکه این عصاره دارای یک عملکرد مستقیم کارسینوژنیکی می باشد.

قزل آلهای رنگین کمان که اندول ۳- کاربینول، β نفتوفلاون و یا آرکلر ۱۲۵۴ همراه با آفلاتوکسین B1 (AFB1) دریافت نموده اند در مقایسه با آن قزل آلهایی که فقط آفلاتوکسی B1 را دریافت نموده اند، کاهش قابل ملاحظه ای در میزان شیوع کارسینوماهای هپاتوسلولار نشان می دهند. در مقابل زمانیکه این ماهیان بعد از قرار گرفتن در معرض AFB1 تحت درمان با اندول ۳- کاربینول یا β نفتوفلاون قرار می گیرند، درصد ماهیانی که مبتلا به کارسینوژن هستند در بین آنها افزایش می یابد. (۸،۲۲)

همچنین در آن دسته از ماهیانی که با مواد حاوی B-۱۷ استرادیول، اندول ۳- کاربینول و یا B نفتوفلاون ، DDT یا دی هیدرواپی آندروسترون تغذیه شوند میزان سرطانزایی در آنها افزایش می یابد. بعد از اینکه ماهیان قزل آلی رنگین کمان تحت درمان همزمان با آرکلر و دی اتیل نیتروز آمین (DEN) قرار گرفتند، یک پاسخ سینرژستی در حیوان رخ می دهد. (۲۲)

انتقال مواد آلوده کننده از مادر به فرزندان نیز می تواند در روند کارسینوژنز موثر باشد . اگر چنانچه ماهیان قزل آلا دو ماه قبل از تخمیزی با آرکلر ۱۲۵۴ تغذیه شوند، این مواد در لاروهای حاصل از این ماهیان حضور خواهند داشت و بعد از مواجهه لاروها با AFB1 شیوع کار سینوماهای هپاتوسلولار در آنها افزایش

می یابد. خاصیت تقویت کنندگی ۴۱ نوع از مواد شیمیائی بر روی یک سویه از گونه های زیئوفوروس که بطور ژنتیکی مستعد به ملانوما می باشند، آزمایش و تست شده است. ۳۰ مورد از این عوامل مثبت بوده که شامل کارسینوژنهای MNU و N اتیل نیتروزوا می باشد و ۱۱ مورد از مواد شیمیایی در این تست منفی تشخیص داده شده اند حاوی دی اتیل نیتروز آمین (DEN) می باشند. (۷)

استعمال تتراکلرید کربن در قزل آلابی که یک دوز تزریقی از آفلاتوکسین B1 را دریافت کرده باشند باعث افزایش هپاتوکارسینوژنز می شود. اگر تتراکلر کربن بصورت داخل پریئوئن در فواصل ۲۱ روزه و درست بیست و پنج روز بعد از تزریق AFB1 به کیسه زرده لارو ماهی تجویز شود. بعد از گذشت ۳ ماه شیوع کارسینوما در این ماهیان در مقایسه با آندسته که فقط AFB1 دریافت کرده اند دو برابر می شود. با این وجود بعد از گذشت ۶ ماه هیچ اختلاف بارزی مابین این دو گروه مشاهده نمی گردد. (۷)

وجود پراکسید هیدروژن در جیره غذایی قزل آلابا خاصیت سرطانزائی MNNG را تقویت می کند. ماهیان تغذیه شده با پراکسید هیدروژن دارای سطوح افزایش یافته ای از DNA موتاژنیک دئوکسی گوانوزین ۲ هیدروکسی می باشند که این حالت نشانگر وجود آسیب در DNA اکسیداتیو می باشد. ویتامین E به عنوان یک آنتی اکسیدان، یک اثر بارز و آشکاری در این مطالعه ندارد. (۸)

۱۱-۱- مایکو توکسین ها

۱۱-۱-۱ آفلا توکسین

شیوع کارسینوماهای هپاتیک در قزل آلابای رنگین کمان پرورشی با مصرف مواد غذایی آلوده به آفلاتوکسین ارتباط مستقیم دارد. هاندریکز در سال ۱۹۹۴، سرطانزائی آفلاکسین را در ماهیان مورد مطالعه قرار داد. در دهه ۱۹۶۰ چندین مورد اپیدمی کارسینوما هپاتیک در قزل آلابایی که با غذای خشک تغذیه می شدند، کشف و گزارش گردید. (۲۳، ۱۸، ۲۵)

نئوپلاسم های کبدی در آزاد ماهیان پرورشی نیز دیده شده است. وجود آفلاتوکسین در کنجاله تخم پنبه، دلیل اصلی بروز این اپیدمی ها بود است. لازم به ذکر است که میزان سرطانزایی آفلاتوکسین بوسیله اسیدهای چرب سیکلو پروپونوئید (اسیدهای مالولیک و استرکولیک) که بطور طبیعی در تخم کتان بوجود می آید، افزایش پیدا می کند. در چند سال اخیر اپیدمی هایی در رابطه با کارسینوماهای کبدی رخ داده است.

ولی بسیاری از مشکلات موجود در امر پرورش آبزیان با منع مصرف مواد غذایی آلوده به آفلاتوکسین مرتفع گردیده است. (۱۸،۲۵)

برخی از مواد غذایی از قبیل ذرت، تخم کتان و بادام زمینی حاوی مقادیر زیادی آفلاتوکسین می باشند. (۲۳،۲۵) آفلاتوکسین، یک مایکوتوکسین است که بوسیله سویه های آسپرژیلوس فلاووس^۱ و آسپرژیلوس پارازیتیکوس^۲ تولید می شود. چندین نوع آفلاتوکسین توسط این قارچها تولید می شود ولی آفلاتوکسین B1 اصلی ترین و مهمترین آنها بوده و قدرت سرطانزایی بالائی دارد. (۱۸،۲۳،۲۵)

آفلاتوکسین در صورتی که به فرم الکتروفیلک ۸ و ۹ اپوکسید تبدیل گردد، قدرت سرطانزایی پیدا می کند، این اکتیواسیون متابولیکی با واسطه سیتوکروم P450 انجام می شود. (۲۵)

شدت سرطانزایی AFB1 در قزل آلی رنگین کمان بیشتر با متابولیت های حاصل از آفلاتوکسین در ارتباط می باشد تا حالت کارسینوژن بودن آن. آفلاتوکسین B1 می تواند به یکسری ترکیبات متابولیزه شود که برخی از این ترکیبات می توانند کونژوگه شده و دفع شوند. و برخی دیگر برای ماهی قزل آلی رنگین کمان کارسینوژنیک می باشند که از آن جمله می توان به آفلاتوکسین M1، آفلاتوکسین Q1 و آفلاتوکسیکول اشاره نمود. (۲۵،۲۳)

آفلاتوکسیکول به عنوان یکی از متابولیت های اصلی AFB1 در قزل آلی رنگین کمان مطرح می باشد و در بدن قزل آلاها تمایل به تشکیل فرم آفلاتوکسیکول، نسبت به سایر متابولیت های کارسینوژن بیشتر است. و این متابولیت بیشترین نقش را در روند متابولیسم AFB1 ایفا می کند. (۲۵)

چندین نوع نئوپلاسم در ماهی قزل آلی رنگین کمان بوسیله آفلاتوکسین بوجود می آید از آن جمله می توان به کارسینوماهای هپاتوسلولار، و کارسینوماهای مخلوط که هم دارای اجزا هپاتوسلولار و هم کلاژیولار می باشند اشاره نمود. (۱۸،۲۳،۲۵)

آدنوماهای هپاتوسلولار که به آن ندولهای بازوفیلیک گفته می شود دارای سلولهای بازوفیلیک بوده و مقدار گلیکوژن آنها کمتر از هپاتوسیت های نرمال می باشند. هپاتوسیت های موجود در این آدنوماها معمولاً در داخل توبولها قرار می گیرند که ضخامت این توبولهای معادل ضخامت دو سلول طبیعی می باشد. در این عارضه

حالت‌هایی همچون فشرده نمودن بافت‌های مجاور دیده نمی شود. (۲۵)

آدنوماهای هیپاتوسلولار نادر بوده و معمولاً به صورت یک مرحله ترانزیشنال مابین کانونهای بازو فیلیک نئوپلاستیک و کارسینومای هیپاتوسلولار دیده میشوند. (۲۵)

متداولترین فرم کارسینومای هیپاتوسلولار بصورت الگوی تراپیکولار با هیپاتوسیت‌های تمایز یافته می باشد. این کارسینوماها با داشتن حالت تهاجمی و تراپیکولهای درشت از آدنومای هیپاتوسلولار متمایز می شوند و حالت متاستاز برای سلولهای کارسینومایی پیش بینی می گردد. ولی معمولاً قبل از اینکه متاستازی مشاهده شود، مطالعات تجربی در این زمینه پایان پذیرفته است. (۱۸)

با وجود اینکه در قزل آلای رنگین کمان مواجه شده با آفلاتوکسین اکثراً کارسینوماهای مخلوط ایجاد می شود ولی در برخی مواقع هم فقط کارسینومای هیپاتوسلولار بوجود می آید. (۲۳)

هیپاتوسیت‌های موجود در داخل نئوپلاسمهایی که بوسیله آفلاتوکسین ایجاد شده‌اند، می توانند بطور نرمال وظیفه خودشان را ایفا نمایند و به همین دلیل ماهی مبتلا حتی بعد از آنکه کبدش تقریباً بطور کامل بوسیله بافت نئوپلاستیک پوشانیده شد، بازهم زنده می ماند. (۱۸)

در قزل آلهای رنگین کمانی که با مواد غذایی آلوده به آفلاتوکسین تغذیه شده بودند، یک ضایعه غیرعادی مشاهده گردید که عبارت بود از متاپلازی سلولهای آسینی پانکراس در نزدیکی کارسینوماهای هیپاتوسلولار. آزاد ماهیان برخلاف بسیاری از ماهیان دیگر، فاقد سلولهای آسینی پانکراتیک طبیعی مرتبط با وریدهای پورتال هیپاتیک موجود در داخل کبد می باشند بنابراین، ظهور سلولهای آسینی اگزوکرینی در داخل کبد قزل آلهایی که در معرض آفلاتوکسین قرار گرفته اند، مبین این مطلب می باشد که هر دو این بافتها از یک سلول اصلی منشأ گرفته‌اند. گونه های ماهیان و سویه های آنها در رویارویی با آفلاتوکسین ها از حساسیت یکسانی برخوردار نمی باشند. و قزل آلای رنگین کمان به آفلاتوکسین جیره غذایی بیشتر از سایر ماهیان تحت مطالعه حساس می باشند. (۱۸،۲۱)

در ۱۴٪ از قزل آلهای رنگین کمانی که با ۰/۴ میلی گرم از آفلاتوکسین موجود در یک کیلو گرم از غذا تغذیه شده بودند بعد از ۱۵ ماه نئوپلاسم های کبدی دیده شد. قزل آلای رنگین کمان سویه شاستا حساسترین سویه این گونه از ماهیان می باشند و اغلب در مطالعات مربوط به ارزیابی میزان سرطانزائی

آفلاتوکسین، از این سویه استفاده می شود. بنابراین وجود این حساسیت در مورد سایر ماهیان و حتی آزاد ماهیان جنبه همگانی ندارد. (۲۲)

موشهای رت سویه فیچر^۱ خیلی حساستر از آزاد ماهیان کوهو و گوپی می باشند. آزاد ماهیان سوکی^۲ اگر با مواد حاوی آفلاتوکسین تغذیه شوند تنها زمانی کارسینوما را در بدن خود نشان خواهد داد که سینرژستیهای از قبیل اسیدهای چرب سیکلوپروپیونید در جیره غذایی آنها موجود باشد. ولی برای رشد و بروز نئوپلاسم ها در آزاد ماهیان کوهو وجود دوز بالایی از AFB₁ مورد نیاز می باشد، و نئوپلاسمهای بوجود آمده در گونه کوهو اکثراً آدنوما می باشند تا کارسینوما. (۲۲)

گره ماهیان در مقایسه با سالمونیدها، از حساسیت کمتری نسبت به AFB₁ برخوردار می باشند. وجود حساسیت پائین در گره ماهیان می تواند مربوط به جذب گوارشی ناقص و حذف سریع AFB₁ باشد. ولی برای پی بردن به مکانیسم محافظتی این گونه در برابر آفلاتوکسین، نیاز به انجام مطالعات بیشتری است. از آفلاتوکسین می توان برای شروع روند کارسینوژنز قبل از هج شدن ماهیان نیز استفاده نمود. (۲۵)

اگر جنین های قزل آلاهی رنگین کمان در محلول AFB₁ بمدت ۳۰ دقیقه غوطه ور شوند ۹-۱۲ ماه بعد نئوپلاسم های کبدی در آنها ظاهر خواهند شد. سن لاروها در موقع رویارویی با این سم خیلی مهم است بدلیل اینکه اگر رویارویی بعد از تکامل کبد صورت بگیرد، میزان حساسیت حیوان به AFB₁ افزایش پیدا می کند. (۲۵)

اگر چنانچه از یک جیره ای حاوی AFB₁ با غلظت 0/125 mg⁻¹ استفاده شود و بمدت ۳۰ دقیقه ماهی ها در معرض این سم قرار بگیرند ۹ ماه بعد یک شیوع نئوپلاسم کبدی با افزایش ۰/۵٪ بروز خواهد نمود. تزریق عصاره مواد سرطانزا به لاروهای ماهیان روش مطمئنی جهت القاء نئوپلازی محسوب میشود. تزریق AFB₁ به جنین های قزل آلاهی رنگین کمان و آزاد ماهیان کوهو در سال ۱۹۸۸ توسط بلک^۳ با موفقیت انجام گرفت، و آزاد ماهیان کوهو برای انجام این آزمایش به علت داشتن تخمهای بزرگتر مناسب می باشد. (۲۵)

۱۱-۱-۲- سایر مایکوتوکسینها

ورسیکلرین A و استریگماتوسیستین بوسیله گونه های اسپرژیلوس سنتز می شوند و این مواد بعنوان پیشرو در عمل سنتز AFB₁ عمل می کنند. هرگاه جنین ماهیان قزل آلی رنگین کمان بطور آزمایشی در معرض این سموم قرار می گیرد کارسینوماهای کبدی در آنها ایجاد می گردد. (۲۵)

۱۱-۲- اسیدهای چرب سیکلوپروپنوئید

اسیدهای چرب سیکلوپروپنوئید (اسیدهای مالوالیک و استرکولیک) جزء ترکیبات طبیعی کنجاله تخم پنبه محسوب می شوند. این ترکیبات بیشتر بعنوان کوکارسینوژن AFB₁ و متابولیت‌های مربوط به آن شناخته شده‌اند ولی این ترکیبات بعنوان کارسینوژنهای اصلی نیز در قزل آلی رنگین کمان مطرح می باشد. (۲۲)

۱۱-۳- دی هیدرواپی آندروسترون (DHEA)

دی هیدرواپی آندروسترون یک استروئید انتشاری بوده و در درمان بیماریهای پستانداران مفید می باشد. در قزل آلهای رنگین کمانی که بمدت ۳۰ هفته با مواد حاوی DHEA تغذیه شده بودند، نئوپلاسمهای کبدی مشاهده گردید. استفاده از داروی DHEA در قزل آلی رنگین کمان با دزوهایی کمتر از آنچه که در درمان انسان بکار می رود باعث بروز نئوپلازی می شود. بروز نئوپلازی متاثر از DHEA در نتیجه ژنوتوکسیسیتی بوده و وابسته به تکثیر پراکسینوم نمی باشد. (۸)

۱۱-۴- ترکیبات هالوژنه

مواد شیمیایی هالوژنه کاربردهای بی شماری در زمینه صنعت و کشاورزی دارند. مواد حاوی کلر که برای تصفیه و ضد عفونی آب آشامیدنی و فاضلابها بکار می رود با مواد شیمیایی ارگانیک ترکیب یافته و به شکل ترکیبات کلرینه مثل کلرفرم درمی آیند. (۷)

در بعضی از پروسه های صنعت کاغذ سازی نیز از کلرین استفاده می کنند که این مواد می توانند ترکیبات کلرینه تولید بکنند. چندین ترکیب هالوژنه در پستانداران بعنوان مواد کارسینوژن شناخته شده‌اند و یا احتمال می رود که دارای خاصیت کارسینوژنیک باشند. (۷،۹)

۷۳٪ از ماهیان کله گاوی سیاه^۱ که در تالابی انباشته از فاضلابهای کلرینه زندگی می کردند به پاپیلوماهای

1- Black cow head

دهانی مبتلا شدند. بعد از کشف این پاپیلوماها، از میزان کلرین خیلی کمتری برای ضد عفونی این آبها استفاده شد و غلظت کلرین رسوبی که وارد تالاب می شد از $3/1-1/0$ mg به $1/2-0/25$ mg تقلیل پیدا کرد. ۳ سال بعد از کاهش یافتن مواد کلره میزان شیوع نئوپلاسم ها به ۲۳٪ رسید. (۱۵)

بعد از مدتی نسل ماهیانی که در تالاب یاد شده زندگی می کردند نابود شدند که علت آن عدم تولید مثل ماهیان گزارش گردید. در ماهیان کله گاوی ساکن در آبهای کلرینه که مبتلا به پاپیلوماهای دهانی بودند، اثری از وجود ویروسها مشاهده نشد و به استثناء وجود غلظتهای پائینی از کلر فرم ($13/5-9/0 \mu\text{gl}^{-1}$) و برومودی کلرومتان ($0/7 \mu\text{gl}^{-1}$) در این آبها و رسوبات بدست آمده از آنها، مواد مشکوک دیگری یافت نگردید. بعد از انجام تست های مربوطه بر روی نمونه های اخذ شده از آبهای زائد، معلوم شد که تعدادی از مواد ارگانیک دارای حالت موتاژنیسیته مثبت می باشند. البته لازم به ذکر است که اکثر این عصاره ها در طول تابستان موتاژنیک می باشند. (۱۵)

ماهیان کله گاوی که در آبهای زائد کلرینه زندگی می کنند دچار نوعی نارسائی در عملکرد سیستم های اکسیداز می باشند. و همچنین دچار اختلالات کبدی نیز هستند. آنها همچنین دریافتند که در کله گاوی های سیاه حوضچه های حاوی فاضلابهای کلرینه، بعد از گذشت ۲ الی ۱۸ ماه، پاپیلوماهای دهانی شیوع پیدا می کند. لازم به ذکر است که پاپیلوماهای دهانی در ماهیان کله گاوی قهوه ای، کله گاوی زرد و همچنین گربه ماهیانی که در معرض این آبها قرار گرفته بودند رشد نکرد. در طی یک مقایسه که ما بین کله گاوی های سیاه و گربه ماهیان تحت کنترل بعمل آمد، معلوم شد که در کبد گربه ماهیانی که در معرض این آبها قرار گرفته بودند، سطح ماده ای بنام گلوکوروئوزیل ترانسفراز افزایش می یابد، که این ماده متابولیت های فعال را کونژوگه نموده و در نتیجه باعث کاهش اثرات کارسینوژنها می شود. در آزادماهیان کوهو که تحت تأثیر ترکیبات هالوژنه قرار گرفته بودند و در آبهای کلرینه و یا دکلرینه پرورش یافته بودند، تومورهای نوروبلاستومایی مشاهده گردید. با این وجود نئوپلازیهای نظیر شوانوماهای بدخیم و اپاندیموبلاستوماها در آزادماهیان کوهوی پرورش یافته در آبهای تمیز غیر کلرینه نیز اتفاق افتاده است. (۱۵)

در یک مطالعه کروماتوفورمائی از ماهیان کروکر جمع آوری شده از نواحی ساحلی ژاپن، گزارش گردیده است. ولی میزان شیوع این عارضه در مناطقی که بوسیله مواد زائد حاصله از کارخانجات کاغذسازی آلوده

شده بود خیلی بالا بود. در طی آزمایشات گازکروماتوگرافی و مس اسپکترومتری بر روی عصاره خمیر کاغذ، یک ماده موتازنیک و چندین ترکیب کلرینه شناسایی شدند. (۱۵)

نئوپلازیهای نیز از سایر ماهیان جمع آوری شده از نواحی آلوده به خمیر کاغذ گزارش گردید. ولی تعداد نمونه‌های بدست آمده جهت بررسی موضوع کافی نبود ولی حدود ۱۳/۵٪ از گربه ماهیان دریایی ساکن این ناحیه، مبتلا به ملانوز جلدی بودند. (۱۵)

میزان بروز کروماتوفورما در کروکرهای جمع آوری شده از نواحی نزدیک کارخانجات کاغذسازی بطور میانگین ۴۷/۳٪ گزارش گردیده است و در مقابل، میزان شیوع کروماتوفورما در سایر نواحی ۸/۵٪ گزارش شده است. (۱۵)

بعد از سال ۱۹۷۹، پسابها و فاضلابهای کلرینه تصفیه گردید و رسوبات آلوده برداشته شد و در نتیجه میزان شیوع کروماتوفورما از سال ۱۹۸۴ تا ۱۹۸۷ به حدود ۲۰٪ کاهش پیدا نمود. تحقیقات آماری صورت گرفته نشانگر این مطلب می باشد که فقط ۱ درصد از کروکر هائی که به مدت ۱۳ ماه در آبهای دریایی با ۱۰٪ آلودگی ساکن بودند، مبتلا به کروماتوفوروما می شدند. در ۷۰٪ از گربه ماهیان دریایی که بطور تجربی در معرض این مواد قرار گرفته بودند، ملانوز دیده شد که این مقدار در مقایسه با ابتلاء ۱۰ درصدی گربه ماهیان شاهد به این عارضه چشم گیر می باشد. (۱۵)

مطالعات انجام گرفته در زمینه میزان سرطانزائی ترکیبات برومینات بر روی ماهیان خیلی محدود است. در فزل آلائی رنگین کمائی که از ۱ و ۲ دی برومو اتان تغذیه کرده بودند (2 g / Kg^1 وزن خشک در جیره)، پاپیلوماهای گاستریک رشد نمود و یک شیوع پائینی از کارسینوماهای هپاتوسلولار نیز رخ داد، بعد از گذشت ۱۸ ماه پاپیلوماهای گاستریک در نرها (۴۱٪) و در ماده‌ها (۲۱٪) گزارش گردید. (۱۵)

۱۱-۵- ترکیبات N- نیتروزو

ترکیبات N- نیتروزو از واکنش آمینها با نیتريتها بوجود می آیند. این واکنشها در غذاها، لوازم آرایشی، فرآورده های دخانیاتی، مشتقات نفتی و کارخانجات پلاستیک سازی رخ می دهند. وجود ترکیبات N- نیتروزو در فاضلابها و آب دریاچه هائی که دارای سطوح بالایی از نیتراتها، نیتريتها و دی متیل یا تری متیل آمینها بودند به اثبات رسیده است. (۱۳)

عضلات ماهیان باقرار گرفتن در معرض سطوح بالایی از نیتراهای محیطی می توانند مقادیر قابل توجهی از ترکیبات موتاژنیک N- نیتروزو را در خود ذخیره سازند و تا بحال هیچ گزارشی مبنی بر وجود نئوپلازی در ماهیان وحشی که در معرض نیترو آمینها قرار گرفته اند وجود ندارد با اینحال، از ترکیبات N- نیتروزو بعنوان مواد کارسینوژن، در مطالعات تجربی و آزمایشگاهی بفرآوانی استفاده می شود. (۱۳)

۱۱-۶- دی اتیل نیتروزامین

دی اتیل نیتروزامین (DEN) و دی متیل نیتروزامین (DMN) و همچنین سایر ترکیبات N- نیتروزو به شکل واسطه‌های کارسینوژنیکی متابولیزه می شوند. در ماهیان و همچنین در پستانداران، کبد محل اصلی متابولیسم دی اتیل نیتروزامین و متیل نیتروزامین می باشد به همین جهت اکثراً بعد از رویارویی ماهیان با مواد مذکور نئوپلاسم های کبدی ایجاد می گردند. (۱۳،۲۲)

استانتون در سال ۱۹۶۵ سرطانزا بودن دی متیل نیتروزامین را در مورد ماهیان زیر گزارش نمود، امروزه نیز از این ماده بعنوان یک ماده کارسینوژن شیمیایی برای ایجاد نئوپلازی در ماهیان استفاده می شود.

علاوه بر هپاتوسیت ها ، سایر سلولهای کبدی نیز در رویارویی با دی متیل نیتروزامین دچار دگرگونی و تغییر شکل می شوند، که اینحالت احتمالاً بخاطر آزادسازی متابولیت های N- نیتروزو توسط هپاتوسیتها می باشد .

هنگامی که ماهیان گونه پسی لوپ سیس^۱ در معرض دی متیل نیتروزامین قرار می گیرند ، پریسیتوماهای نئوپلاستیک به شکل همانژیوپریسیتوما در آنها ظاهر میگردد که این همانژیوپریسیتوماها شامل سلولهای دوکی شکل می باشند که دور تا دور مویرگهای خونی کوچک را فرا گرفته اند. پری سیتوماهایی که از همانژیوپریسیتوماها مجزا و متمایز هستند، از ماهیان گونه مینوی شپ هد^۲ گزارش شده اند. سلولهای اندوتلیایی نیز می توانند بوسیله دی متیل نیتروزامین دچار تغییرات نئوپلاستیک گشته و به شکل همانژیوماها یا همانژیوآندوتلیوماها در آیند. (۱۳،۲۲)

هنگامی که گونه های مداکا^۳، منگرو ویوولاس^۴، مینو^۵، شپ هد^۶، در مجاورت دی متیل نیتروزامین قرار می گیرند ، حالت کبد اسفنجی اسپونگوس هپاتیس^۷ در آنها رخ می دهد که

1- Poeciliopsis 2- Minnows Sheephead 3- Medaka 4- Mangrove Vivulus

5- Minnows 6- Sheephead 7- Spongiosis hepatis

اینحالت نشانگر یک ضایعه کبدی متشکل از کانونهای هپاتیک مولتی لوکولار می باشد که بوسیله مایع رقیق ائوزینوفیلیک پر شده است کبد اسفنجی بصورت یک شبکه سیتوپلاسمیک بهم پیوسته ای از سلولهای ستاره ای شکل پری سینوزوئیدال می باشد که بعضاً لکوسیتها نیز در آن دیده می شوند. در گونه شیپ هد و مینو ، نئوپلاسمهای سلولهای پلی مورفیک که ظاهراً از مناطق خاصی از کبد اسفنجی شده بوجود می آیند دیده می شوند . این نئوپلاسم ها شامل توده ای از سلولهای ائوزینوفیلیک کمربندی شکل ، ستاره ای و یا دوکی شکل می باشند که فاقد عروق خونی بوده و بطور خیلی ظریف و دقیق با یکدیگر در تماس می باشند ، و اغلب دارای اشکال میتوتیک می باشند. (۱۴،۲۲)

در گونه هایی که جزء راسته آترینی فورمس^۱ نیستند ، حتی پس از مجاورت با مواد سرطانزا نیز بصورت تجربی نمی توان حالت کبد اسفنجی را در آنها ایجاد نمود. (۲۲)

پانکراس ماهیانی که بخش اگزوکرینی پانکراس آنها ، ما بین بافت کبدی و یا در مجاورت آن واقع شده است نیز بوسیله متابولهای دی اتیل نیتروز امین تحت تاثیر قرار میگیرند . قرار دادن لارو و یا بچه ماهیان من گرو ریوولوس در معرض دی اتیل نیتروز امین بمدت یک هفته یا بیشتر ، باعث بوجود آمدن آدنوماهای پانکراتیک می شود . این آدنوماها از سلولهای پانکراتیک اگزوکرینی مکعبی شکل و یا مسطح که بصورت یکسری مجاری در کنار هم ردیف شده اند تشکیل می شوند. (۲۶)

آدنوماهای کیستی و آدنوکارسینوماها در ماهیان من گرو ریوولوس^۲ که برای اولین بار در مرحله لاروی خود به مدت ۲۰ هفته مداوم در معرض دی اتیل نیتروز امین قرار می گیرند ، رشد می کنند . آدنوماهای کیستی از مجاری پانکراتیک کیستیکی تشکیل شده اند که این مجاری بعضی از اوقات دارای چین خوردگی بوده و بوسیله مقادیر مناسبی از کلاژن پری داکتال احاطه شده اند.

آدنوکارسینوماها بوسیله ساختارهای مجرای شکل وسیعی که به داخل بافت مزانتر وچربی نفوذ کرده اند مشخص می شوند. (۵)

سلولهای آسینی پانکراتیک متاپلاستیک در کبد ماهیان قزل آلابی رنگین کمانی که در معرض دی اتیل نیتروز امین قرار گرفته بودند مشاهده گردید . این ضایعات پانکراتیکی که از سلولهای کبدی بوجود آمده بودند

خیلی شبیه کلانژیوسارکوماها بودند. (۲۲). نفروبلاستوماهایی نیز در قزل آلهای رنگین کمانی که با دی اتیل نیتروز آمین تغذیه کرده بودند مشاهده گردید. این نفروبلاستوماها از نفرونهای رشد نکرده ای که بوسیله یک استرومای فیبروزی احاطه شده بودند تشکیل گردیده بود. بافتهای هماتوپویتیک و ملانین در داخل تومورهایی که غالباً حالت تهاجمی نیز داشتند وجود نداشت. (۲۲)

۱۱-۷- متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین (MNNG)

باتوجه به اینکه MNNG نیازی به فعال شدن توسط آنزیمهای ویژه بافتی ندارد. لذا در ماهیان علاوه بر کبد، حداقل در ۱۷ ارگان یا بافت دیگر بدن نیز نئوپلاسم هائی را ایجاد می نماید. که البته بروز این نئوپلاسم ها به جنسیت گونه های مختلف ماهیان نیز بستگی دارد. (۱۳)

در ماهیان مداکا و گربه ماهیان کانال که در حمامی از متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین غوطه ور شده بودند، بلاستوماهای برانشیال ایجاد گردید. این تومورها حاوی سلولهای آناپلاستیک کمتر تمایز یافته بوده و به بافتهای مجاور نیز حمله می کنند. پاپیلوماها در آبشش گربه ماهیانی که در معرض متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین قرار گرفته باشند نیز رشد می کنند.

اگر چنانچه قزل آلهای رنگین کمان در دوره لاروی یا جنینی خود در مجاورت محلول آبی متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین قرار بگیرند نفروبلاستوماها، آدنوماهای گاستریک و متاپلازی پانکراتیک در آنها رشد خواهد نمود. (۱۳)

آدنوماهای گاستریک، دارای یک رشد پولیپی شکل بوده و حاوی سلولهای اپی تلیالی موسینی می باشند که این سلولها هم از اپی تلیوم سطحی و هم از غدد زیر سطحی تشکیل گردیده اند. سلولهای آدنومای گاستریک حالت تمایز یافته داشته و فاقد حالت تهاجمی می باشند. معمولاً نئوپلاسم های کلیوی حالت تهاجمی و غیر کپسوله دارند. (۱۳)

در ناحیه معده تمامی قزل آلهای رنگین کمانی که بمدت ۱۸ ماه از متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین تغذیه کرده باشند. آدنوماهای پاپیلاری رشد می کند. ولی تا کنون گزارشی مبنی بر رشد نئوپلاسمها در سایر ارگانها ارائه نشده است. تزریق متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین به جنین های ماهی گلف کیلی فیش

نیز آدنوکارسینومای پانکراتیک ایجاد می گردد . گزارشات محدودی در مورد القاء تجربی نئوپلاسمهای پانکراتیک ماهی در دست می باشد و تمامی این مطالعات مربوط به گونه هایی می شود که در رده آترپنی فورم قرار دارند واکثر این بررسی ها بر روی جنین ها و یا ماهیان تازه هچ شده انجام گرفته است . (۱۳).

۴ - ۲ ماه بعد از اینکه ماهیان من گرو ریوولوس در معرض متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین قرار گرفتند ، کار سینوماهای تیروئیدی در آنها ظاهر می شوند که تشخیص کارسینومای تیروئیدی ازهیپرپلازی تیروئید مشکل می باشد و جهت تشخیص آنها از آزمایشهایی نظیر هم آوری مقدار ید و پیوند نیز استفاده می شود . در اغلب این ضایعات، کارسینوماهای پاپیلاری به همراه فولیکولهای بزرگ و بشدت چین خورده مشاهده می گردند. و لازم به ذکر است که این کارسینوماهای فولیکولار بندرت دارای قدرت تهاجمی است و از نظر اندازه نیز متنوع می باشند. همچنین در ضایعات تیروئیدی آدنوماهایی دیده می شوند که دارای اپی تلیوم فولیکولار چین خورده بوده و در داخل یک لومن کیستیک قرار دارند . در ماهیان نر گونه مداکا نئوپلاسمهای تیروئیدی پس از رویارویی با متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین ایجاد می گردد ، لیپوما ها یکی دیگر از نئوپلاسم هائی می باشد که بعد از رویارویی با متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین در گربه ماهیان ایجاد می گردند. (۱۳). در طی این مطالعه گزارششارشاتی نیز در مورد سایر نئوپلاسمها با میزان وقوع اندک ارائه گردید، که عبارت بودند از لمفورساکوماها ، پاپیلوماها ، کارسینومای سلولهای سنگفرشی ، فیروما ، استئوسارکوما ، برانکیوبلاستوما و تومورهای سلولهای اپی تلیایی. (۱۳)

۳ ماهی (از ۱۷۲ مورد آزمایش شده) دارای لیپوما بودند ، و در دو گونه از ماهیان مداکا که در معرض متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین قرار گرفته بودند ، ملانوماهایی ایجاد شد بود. و همچنین در گونه ای از ماهیان مداکا که حساسیت کمتری نسبت به متیل N نیترو N نیتروزوگوانیدین داشتند ، شیوع بالاتری از ملانوماهای غیر ملانوتیک گزارش گردید و این تومورها با موفقیت به اتاقت جلوبی چشمان ماهی های سنژنیک^۱ و آلوزنیک^۲ پیوند زده شدند . در دورگه های این سویه ها که در معرض متیل N نیترو

1-Syngenic به مشخص نمودن یا افرادی از یک گونه که دارای ژنوتیپ یکسان هستند اطلاق میگردد.

2-Allogenic به مشخص نمودن افرادی از یک گونه با ساختار ژنی متفاوت اطلاق می گردد.

N نیتروزوگوانیدین واقع شده بودند ، نئوپلاسمای گوناگون و متنوعی از قبیل ملانوما ، پاپیلوما ، تومورهای تخمدانی ، اپی تلیومای بویایی ، برانشیوبلاستوما و فیروما بوجود آمد. در کل ، میزان ملانوما در دورگه های F_1 در مقایسه با گونه های والدین بیشتر بود . نوع دیگر تومور سلولهای پیگمانی کروماتوفوروماها میباشند که در گونه کروکر مواجه شده با متیل **N** نیترو و **N** نیتروزوگوانیدین بوجود می آیند. (۱۳)

۸-۱۱- سایر ترکیبات **N** - نیتروزو

دانشمندان با انجام تحقیقاتی دریافتند که بعد از رویارویی گونه های زیئوفوروس با یکی از ترکیبات **N** - نیتروزو تومورهائی از قبیل ملانوما ، نوروبلاستوما ، فیروسارکوما و پاپیلوما با یک سرعت پائین در آنها رشد می نماید. (۸،۱۱،۲۲)

نیتروزومورفولین نیز یکی از ترکیبات **N** نیتروزو می باشد که باعث بوجود آمدن کارسینوماهای هپاتوسلولار، کلانژیو کارسینوماها ، آدنوکارسینوماها روده و پاپیلوماهای چند گانه مری در ماهیان گوپی و زبرا می شود . آدنوکارسینوماهای روده ای از سلولهای اپی تلیومی با موسین فراوان تشکیل شده اند و دارای قدرت تهاجمی نیز می باشند . این نئوپلاسمها دارای رشد دسموپلاستیک پلئومورفیک بوده و به دیواره روده حمله ور می شوند . پاپیلوماهای مری از سلولهای اپی تلیایی بازوفیلیک با هسته بزرگی تشکیل شده اند. (۸،۱۱)

هر دو ماده دی اتیل نیترو زآمین و **N**- دی نیتروزوپی پرازین در ماهیان گوپی ایجاد کار سینومای هپاتو سلولار ، پاپیلوما مری و پولیپهای روده ای کردند ولی میزان شیوع تومورها در ماهیان مواجه شده با دی اتیل نیترو زآمین بالاتر بود و دوره کمون نیز کوتاهتر بود. رویارویی لاروهای قزل آلاهی رنگین کمان با ۲ و ۶ دی متیل نیتروزومورفولین ، نیتروزو پیرولیدین و همچنین نیتروزو مورفولین ، کار سینوماهای کبدی در آنها ایجاد می نماید ، ولی بعد از مواجه شدن لاروها با دی بوتیل نیتروزوآمین یا اتیل نیتروزوره آ هیچ ضایعه کارسینومائی در آنها مشاهده نمی گردد. (۱۳)

اضافه نمودن ۶ و ۲ دی متیل نیتروزو مورفولین به جیره غذایی قزل آلاهای رنگین باعث ایجاد آدنوماهای پاپیلاری ناحیه غده ای معده و نئوپلاسم های هپاتو سلولار و همچنین پاپیلوما کیسه شنا می گردد .

۹-۱۱- متیل آزوکسی متانول (MAM)

متیل آزوکسی متانول یک ماده سرطانزای قوی می باشد که در میوه های درخت سیکاد به شکل متیل آزوکسی متانول D-B گلوکوزید حضور دارد. (۲۲)

دانشمندان معمولاً جهت ایجاد نئوپلاسم های ماهیان و پستانداران بصورت تجربی از شکل سنتتیک ، متیل آزوکسی متانول استات (MAM--AC) استفاده می نمایند . متیل آزوکسی متانول و ترکیبات آن ، جزء آلوده کننده های محیطی پر اهمیت نمی باشند ولی 1 و 1- دی متیل هیدرازین ، یک پیشرو متابولیسی از متیل آزوکسی متانول می باشد که جهت تهیه سوخت موشک ها استفاده می گردد. (۸)

خاصیت سرطان زائی متیل آزوکسی متانول منوط به متابولیزه شدن آن به یون های کربونیوم می باشد . و آنزیمهای لازم برای متابولیزه شدن ترکیبات متیل آزوکسی متانول به گونه ، بافت و بویژه سن ماهیان بستگی دارد . و بالطبع شیوع تومورها نیز در گونه ها و سنین مختلف متفاوت است . در طی یک آزمایش ۷ گونه از ماهیانی که در سنین ۱۰ - ۶ روزگی قرار داشتند در معرض متیل آزوکسی متانول استات قرار گرفتند، و رنج وقوع نئوپلاسمهای کبدی در این گونه ها از ۷ تا ۶۷٪ گزارش گردید. بالاترین میزان شیوع نئوپلاسمها با یک دوره کمون یک ماهه از ماهیان گوپی و پائیتترین میزان شیوع نئوپلاسم ها با یک دوره کمون ۶ ماهه از ماهیان مینوی سر چرب گزارش گردید. (۱۳)

گونه های مدکا ، گوپی و شیپ شد دارای بیشترین تنوع از لحاظ ظهور انواع تومورها بودند ، بطوریکه نئوپلاسمهایی در ۶ بافت مختلف بدن ماهیان مدکای مواجه شده با متیل آزوکسی متانول استات رشد نموده بود و فقط در یکی از ماهیان مدکا کار سینومای پانکراتیک اگزوکرینی مشاهده گردید که با توجه به شیوع پائین این ضایعه ، نمی توان آنرا قطعاً به MAM - AC نسبت داد. (۱۳)

در یک تحقیق دیگر، ماهیان گونه ماهی پشه خوار غربی^۱ به مدت ۲۵ هفته در معرض $10mg l^{-1}$ MAM - AC بمدت دو ساعت در روز قرار داده شدند ، و نئوپلاسم های هپاتوسلولار و کلانژیوسلولار در آنها ظاهر گردید. وبعد از گذشت ۴۰ هفته ، در ۵۲٪ از ماهیان مورد آزمایش نئوپلاسمهای هپاتیک مشاهده گردید ، انواع نئوپلاسم هائی که بعد از قرار دادن ماهیان مداکا در معرض

متیل آزوکسی متانول استات رشد می کنند بستگی به سن ماهیان دارد . در ماهیان یکساله عمدتاً نئوپلاسم های کبدی از قبیل کلانژیوماها ، کلانژیوسارکوماها و کار سینوماهای هپاتوسلولار (به شکل دوکی و ترابکولار) رشد می کند. (۱۳)

اگر ماهیان مداکا در سن ۶-۱۰ روزگی در معرض متیل آزوکسی متانول استات قرار بگیرند، علاوه بر نئوپلاسم های هپاتیک ، تومورهای نظیر ؛ رابدومیوسارکوما، فیبروسارکوما ، نفروبلاستوما، سارکومای مزانشیمی تمایز نیافته ، اپی تلیوما لیومیوسارکوما و همانژیوپری سیتوما نیز در آنها رشد می کند. (۲۴)

هنگامی که ماهیان مداکا در معرض متیل آزوکسی متانول استات قرار گیرند تومور سلولهای مدولو اپی تیلومای شبکیه که از اپی تلیوم مدولاری اولیه منشاء گرفته اند و به شکل ساختارهای سلولی میباشند در آنها رشد می کند. (۲۴)

این تومورها حاوی ساختارهای شبیه به گلیبرگ بوده و شبیه رتینوبلاستومای انسانی می باشند. سلولهای مدولو اپی تلیوما شبکیه علاوه بر داشتن سلولهای فتورسپتوری یکسری نئوپلاسم های پیگمانته را نیز ایجاد می کنند که این نئوپلاسم ها دارای سلولهای مکعبی یا ستونی با یک ساختار غده ای می باشند. لازم به ذکر است که جهت تشخیص اینگونه نئوپلاسم ها که دارای ساختارهای مجرا مانند و یا گل بوته ای می باشند از روش فتورسپتوری استفاده می شود. (۲۴)

هرگاه ماهیان مداکا در معرض متیل آزوکسی متانول استات قرار گیرند تومورهای چشمی در آنها مشاهده می گردد. (۲۷)

اینگونه تومورهای چشمی جزو نئوپلاسمهای تراتوئید مهاجم طبقه بندی می شوند. ومی توانند در داخل عضلات مخطط ، بافتهای مزانشیمی و غضروف هیالین قرار گیرند. (۲۷)

تحقیقات صورت گرفته در خصوص سرطانزا بودن ماده متیل آزوکسی متانول استات حاکی از این مطلب می باشد که اگر ماهیان گویی بمدت ۲ ساعت در معرض دوزهای پائین متیل آزوکسی متانول استات ($10mg l^{-1}$ یا کمتر) قرار گیرند ، یکسری آدنوما یا کارسینوما در غدد اگزوکرین پانکراس آنها بوجود می آید ولی اگر در معرض غلظتهای بالاتر متیل آزوکسی متانول استات ($50-100mg l^{-1}$) واقع شوند ،

نئوپلاسم های پانکراتیک در آنها رشد نکرده و اکثریت آنها از بین میروند که این رابطه ای معکوس مابین دوز سرطانی و دوز شیوع کارسینوماهای پانکراتیک کشف شد. (۲۴)

نئوپلاسم های پانکراتیک اگزوکرینی ایجاد شده در ماهیان گوپی در سه گروه طبقه بندی می شوند :

- آدنوماهایی که حاوی توده های بزرگی از سلولهای پانکراس طبیعی بوده و گرانولهای زیموژن دار را در خود جای داده اند.

- کارسینوماهایی که سلولهای آسینی آنها حالت تهاجمی داشته و از نظر قدرت تمایز، متنوع می باشند.

- آدنوکارسینوماهای مجرای شکل که حاوی ماده ائوزینوفیلیک می باشد.

با وجود اینکه هپاتوسیتها ، مانعی بر سر راه تشخیص نئوپلاسم های پانکراتیک اگزوکرینی بودند ولی شباهتهای ظاهری و همچنین موقعیت نئوپلاسمها در بین سلولهای آسینی کمتر تمایز یافته مورد بررسی قرار گرفت. (۲۴)

۱۱-۱۰- هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک

حلقه های بنزنی و یا گروههای آلکیلی می توانند با قرار گرفتن در جایگاههای استخلافی هیدروکربنهای آروماتیک پلی سیکلیک ترکیبات متنوعی را ایجاد نمایند . از این گروه می توان ۷،۱۲ دی متیل بنزانتراسن ، بنزوپیرین ، ۲۰ متیل کولاترین را نام برد. هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک ، هیدروفوبیک بوده و در داخل رسوبات انباشته می شوند . پراکندگی هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک (PAH) در محیطهای طبیعی نئوپلاسم هائی را در ماهیان وحشی ایجاد می نماید. (۲۲،۲۵)

نفت خام و محصولات حاصل از سوختن مواد فسیلی از منابع اصلی هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک محسوب می گردند و اکثر این مواد توسط آبهای زائد یا فرآورده های اتمسفریک به محیط های آبی رها سازی می شوند. افزایش سطح هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک موجود در رسوبات آبی مقارن با ظهور انقلاب صنعتی می باشد و تجمع این مواد در گیاهان صحت این فرضیه را تأیید می کند. هرچند که هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک در بعضی از قارچها و باکتری های هوازی دیده می شوند ولی این مواد تمایل بیشتری به تجمع در رسوبات و بعضی از جانوران آبی دارند . باتوجه به اینکه

سرعت، متابولیزه شدن هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک در بدن ماهیها و میگوها بمراتب بیشتر از دو کفه ایها و شکم پایان می باشد، لذا مقادیر اندکی از این مواد در بدن ماهی ها و میگوها ذخیره می گردد. مطالعاتی بر روی حلوا ماهیان در منطقه پوگت ساند انجام گرفت و غلظتهایی از بنزوپیرن که پائینتر از حدود مشخص شده بود (وزن خشک $25 \text{ ng/g} <$) در کبد این ماهیان یافت شد، در حالیکه غلظت این مواد در محتویات معده سایر آبزبان از جمله خرچنگ ها، هلزون ها و نرم تنان به میزان 570 ngg^{-1} می باشد. و بنزوپیرن اندازه گیری شده در هر کیلوگرم از رسوبات جمع آوری شده نیز $550-170 \text{ ng}$. گزارش گردیده است. لازم به ذکر است که غلظت هیچیک از ۲۵ هیدروکربن موجود در کبد ماهیان بیشتر از غلظت محتویات معده سایر آبزبان و یا رسوبات جمع آوری شده نبود. اندیشمندان چگونگی متابولیسم هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک توسط ماهیان را مورد بررسی قرار داده و نتایج ارزنده ای نیز ارائه نموده اند. (۲۵)

ماهیان، هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک را به واسطه های ناپایداری که میتوانند بفرم DNA adduct درآیند، متابولیزه می کنند. اما هنوز هم وجود رابطه ما بین شکل گیری PAH و نئوپلازی بدرستی معلوم نیست. در محیط هائی که حاوی سطوح بالای هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک بودند، میزان وقوع نئوپلاسم در کپورهای معمولی خیلی کمتر از ماهیان کله گاوی قهوه ای گزارش گردیده است. ولی بر خلاف انتظار، در کپور های معمولی، مقدار DNA - adduct های مرتبط با هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک بمراتب بیشتر از کله گاوی های قهوه ای گزارش گردیده است که این امر نشانگر رابطه ای پیچیده ما بین شکل گیری DAN adduct و نئوپلازی می باشد. (۲۵)

در اکثر نئوپلازیهای گزارش شده علاوه بر هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک ترکیبی از چند ماده شیمیایی سرطانزا نیز در محیط حضور داشتند، که این امر تشخیص عامل اصلی را مشکل می نمود ولی با انجام مطالعاتی ثابت شد که هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک بعنوان عاملی مؤثر در ایجاد نئوپلازی ماهیان وحشی مطرح می باشند. تومورهای نظیر پاپیلوما، شوانوما و همانژیوآندوتلیوما. (۲۵) از ماهیان نژاد مامی کوگز^۱ ساکن در رودخانه الیزابت گزارش گردیده است. این رودخانه از ناحیه صنعتی ویرجینیا می گذرد که در سطح وسیعی آلوده به هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک می باشد و میزان آلودگی

1- Mummichoqs (*Fundulus heteroclitus*)

رسوبات آن در حدود 3900 gr اندازه گیری شده است. ماهیان مامی کوگز در بخشی از رودخانه الیزابت ساکن هستند که میزان آلودگی رسوبات آن به هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک 220 mgkg^{-1} می باشد. و در $73/3$ درصد نئوپلازیهای گزارش شده از این رودخانه کانونهای کبدی دچار تغییر شده و شیوع نئوپلاسمهای هپاتوسلولار حدود 35% گزارش گردید است. (۲۶)

600 متر دورتر از این منطقه، غلظت هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک محاسبه شده از رسوبات 61 mg/kg گزارش گردیده بود. و در ماهیان مامی کوگز این منطقه ضایعات کبدی مشاهده نگردید. ولی تعداد محدودی نئوپلاسم های پانکراتیک اگزوکرینی مشاهده گردید. (۲۶)

رودخانه نیاگارا از مکان هایی عبور می کند که آلوده به هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک می باشند و در ماهیان ساکن این مناطق نئوپلاسمهای پوستی و پاپیلوماهای دهانی بروز می کند.

ماهیان درام^۱ آب شیرین ساکن دریاچه اری^۲ در نزدیکی منطقه واناکای شهر نیویورک، نئوپلاسمهای پوستی را با همه گیری $16/7\%$ نشان دادند که این میزان در محل آمیزش فرنچ منز کرک^۳ و رودخانه نیاگارا چیزی در حدود $13/3\%$ گزارش گردیده است. (۲۶)

در این منطقه نئوپلاسمهایی در ماهیان بزرگتر درام دیده می شود و در ماهیان ساکر سفید که بیشتر از 30 cm^3 طول داشتند، پاپیلوماهای دهانی با همه گیری $8/5\%$ بروز پیدا می کند. (۱۷)

در مناطق آلوده، نئوپلاسمهایی از ۵ گونه دیگر ماهیان نیز گزارش گردید که در این بین می توان به آلودگی 17 درصدی نئوپلاسمهای کبدی و نئوپلاسمهای پوستی کله گاوی های بالغ ساکن در رودخانه بوفالوی شهر نیویورک اشاره کرد. (۱۷)

رودخانه بلیک که در منطقه صنعتی اوهایوی شمالی واقع شده است در سطح خیلی بالایی آلوده به هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک می باشد. و حدود 10 نوع هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک از بدن ماهیان کله گاوی قهوه ای ساکن این رودخانه شناسایی شد. و میزان فن آنترن موجود در بافتهای این ماهیان $1-3 \text{ mgkg}$ گزارش گردیده است. (۱۷)

1- Drum

2-Erie

3- French mans creek

همچنین انواعی از ایزومرهای کلر دار بی فنیل در ماهیان ساکن رودخانه بلیک یافت گردید ($1300ngPCB^{-1}$). نتوپلاسم هائی در کبد، پوست و لب ماهیان کله گاوی قهوه ای جمع آوری شده از رودخانه بلیک، مشاهده گردید و اکثراً نتوپلاسم های کبدی ایجاد شده در کله گاوی های قهوه ای کلانژیوکارسینوماها بودند، تقریباً ۶۰٪ از نتوپلاسمهای ایجاد شده در پوست و لب کله گاوی های قهوه ای پاپیلوما بوده و مابقی تومورهای ایجاد شده در پوست و لب کار سینوماهای سلولهای سنگفرشی بودند در طی مطالعات انجام گرفته بوسیله میکروسکوپ الکترونی هیچ نوع ویروسی مشاهده نگردید. (۲۵)

شیوع نتوپلاسمهای پوست و لب در این ماهیان وابسته به سن می باشد. بطوریکه در ماهیان زیر دو سال بروز این نتوپلاسمها در حدود ۱٪ می باشد در حالیکه بروز نتوپلاسمهای لب در ماهیان چهار ساله بیشتر از ۳۲٪ و نتوپلاسم های پوست در حدود ۱۸٪ گزارش گردیده است. (۲۵)

کله گاوی های قهوه ای جمع آوری شده از مناطقی که بعنوان مرجع مطالعاتی در نظر گرفته شده بودند فاقد نتوپلاسمهای کبدی بودند و شیوع نتوپلاسم های لبی نیز ۱/۵ درصد گزارش گردیده است ولی در مناطق آلوده به هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک شیوع تومورهای کبدی ماهیان دو ساله کمتر از ۲٪ بوده که این میزان در ماهیان سه ساله به بیش از ۱۱٪ و در چهار ساله به ۲۸-۴۴٪ می رسد. میزان شیوع تومورهای کبدی ماهیان چهار ساله در ماه سپتامبر حتی بالاتر هم می رود (۵۴٪) و در سن پنج سالگی هم همینطور (۶۰٪) ولی عده کمی از این ماهیان تا پنج سالگی زنده می مانند. (۲۵)

ارتباط مستقیمی ما بین کاهش هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک و بروز نتوپلاسمهای کبدی در کله گاوی های قهوه ای مشهود می باشد بطوریکه بعد از جذب هیدروکربنهای آروماتیک پلی سیکلیک موجود در آب توسط صافی زغالی مقدار بروز نتوپلاسمها نیز کاهش یافت. (۲۵)

پوگت ساند به دلیل آلودگی به هیدروکربنهای آروماتیک یکی از بهترین مکانهای مشخص شده جهت انجام تحقیقات در مورد اپیدمیهای نتوپلاسم های ماهیان می باشد. نواحی محدودی در پوگت ساند وجود دارد که رسوبات آن دارای غلظتهای بالایی از مواد شیمیایی آنتروپوژنیک می باشند.

ولی اغلب نواحی پوگت ساند در مقایسه با سایر نواحی از سطوح آلودگی کمتری برخوردار بودند و بیش از ۹۰۰ ترکیب آلی در این آبها شناسایی گردید است. (۱۲)

مواد آلی موجود در رسوبات ، بوسیله جاندارانی که بعنوان غذای ماهیان مطرح می باشند در دسترس آنها قرار می گیرند . و این فرضیه با بررسی حلوا ماهیان منطقه پوگت ساند که از جانداران بی مهره حاوی هیدرو کربن های آروماتیک تغذیه می کردند به اثبات رسید است. (۱۲)

دانشمندان با انجام آزمایشاتی دریافتند که ارتباط مستقیمی ما بین شیوع نئوپلاسم های کبدی حلوا ماهیان و غلظتهای هیدرو کربن های آروماتیک پلی سیکلیک موجود در رسوبات و فلزات منطقه وجود دارد. (۲۲) و همچنین طی این تحقیقات مشخص گردید که ارتباط قویتری ما بین غلظت متابولیت های صفرا وی مربوط به ترکیبات آروماتیک و میزان شیوع نئوپلاسم های کبدی برقرار می باشد . و میزان شیوع نئوپلاسم های کبدی در حلوا ماهیان ساکن مناطق آلوده پوگت ساند بسته به محل جمع آوری آنها از ۲/۶ تا ۳۲٪ متفاوت بود . و از ماهیان مناطقی که دارای حداقل آلودگی هیچ نئوپلاسمی گزارش نگردید. (۱۲)

به همراه نئوپلاسم های کبدی حلوا ماهیان انواع مشخصی از ضایعات غیرنئوپلاستیک نیز ایجاد می کردند که می توان از آنها بعنوان شاخص هائی در تشخیص مواد سرطانزا استفاده نمود . همچنین میزان شیوع نئوپلازی در ماهیان پهن ستاره ای شکلی که هم سفره حلوا ماهیان بودند بسیار پائینتر از حلوا ماهیان می باشد و علت این امر را تبدیل سریعتر هیدرو کربن های آروماتیک پلی سیکلیک به کارسینوژن های مستقیم و دتوکسیفیه آهسته تر واسطه های واکنشی توسط حلوا ماهیان ذکر گردید. (۲۲)

۱۲- مطالعات آزمایشگاهی

غوطه ورسازی ماهیان در هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک تولید نئوپلاسم های ماهیان را تسریع می نماید . آنها چندین مرتبه ماهیان گونه پسی لیپ سیس را در معرض ۱۲,۷ دی متیل بنز آنتراسن ($5mg l^{-1}$) قرار دادند و بعد از گذشت ۷ الی ۸ ماه شیوع ۵۰ درصدی نئوپلاسم های کبدی را گزارش نمودند و همچنین آنها دریافتند که این کارسینوما های هپاتو سلولار بوجود آمده اشکال گوناگونی دارند .

بطوریکه برخی از آنها به فرم ترابکولار تمایز یافته بوده و برخی بصورت ضایعات آناپلاستیکی هستند که حاوی سلولهای بازوفیلیک، چند شکلی و دوکی شکل می باشند. (۲۵)

در طی یک آزمایش، هاکینز و همکارانش ماهیان گویی و مداکا را در معرض آب حاوی بنزوپیرن قرار دادند (۲۵۰mg/l) و دریافتند که در هر دو آنها کار سینه‌ماهای هیپاتوسلولار ترابکولار چند شکلی ایجاد می گردد. و با ادامه تحقیقات متوجه شدند که این کار سینه‌ماهای هیپاتوسلولار از قدرت تهاجمی و سرعت تقسیم میتوز بالائی برخوردار می باشند. (۲۴)

در تمامی فواصل نمونه گیری، میزان شیوع نئوپلاسم‌ها در ماهیان مداکا بیشتر از گویی‌ها بود و در قزل آلهای رنگین‌کمانی که بمدت ۱۸ ماه مداوم با مواد غذایی حاوی بنزوپیرن تغذیه شده بودند، کارسینومای هیپاتوسلولار با شیوع ۲۵٪ بروز نمود، که بروز اولین نئوپلاسم‌ها در ماه دوازدهم مشاهده شد.

در یک مطالعه مشابه، به ۵۰ قطعه از ماهیان قزل‌آلای رنگین‌کمان بطور ماهانه ماده بنزوپیرن بصورت داخل پری‌توئنی تزریق گردید؛ در ۲۵ قطعه از این ماهیها علاوه بر کار سینه‌ماهای هیپاتوسلولار تهاجمی، یک مورد فیبرو سارکومای هپاتیک نیز دیده شد و از کیسه شنای یک ماهی نیز آدنومای پایلاری گزارش گردید.

آنها در آزمایشی دیگر با قرار دادن گویی‌ها به مدت ۶ ساعت در هر هفته و بمدت چهار هفته متوالی در معرض ۷,۱۲ دی‌متیل بنزآنتراسن دریافتند که علاوه بر نئوپلاسم‌های کبدی تعداد کمی رابدومیوسارکوما، آدنو کارسینومای کلیوی، نوری لیموما و سارکوماهای تمایز نیافته نیز در آنها بوجود می آمد. (۲۷)

محققین کوشیدند تا سرطانزا بودن هیدروکربنهای آروماتیک پلی‌سیکلیک را با تزریق به داخل بدن لاروهای قزل‌آلای رنگین‌کمان اثبات نمایند که این امر منجر به مرگ آنها گردید و در تعداد اندکی از آنها نیز نئوپلاسم‌های هپاتیک بروز نمود. سپس آنها این آزمایش را در شکل دیگری ادامه داده و لاروها را در محلول حاوی ۷,۱۲ دی‌متیل بنزآنتراسن غوطه‌ور نمودند که بر خلاف آزمایش قبلی این بار در ۸۰٪ از آنها نئوپلاسم‌های کبدی، آدنوماهای گاستریک همچنین نفروبلاستوماها رشد نمود. (۲۵)

در طی یک آزمایش، یک ماده آلی استخراج شده از رسوبات رودخانه بلیک اوهایو به پوست یک موش مالیده شد، و پس از ۳۰ هفته قرار دادن حیوان در معرض این ماده (۵ بار در هفته)، در ۸۰٪ از موشها پایلوما رشد نمود. (۲۵)

ماهیان کله گاوی قهوه ای در معرض عصاره غنی از هیدروکربنهای آروماتیک پلی سیکلیکی که از رسوبات رودخانه بوفالوی شهر نیویورک بدست آمده بود . توانست پاپیلوماهایی را در این ماهیان ایجاد نماید. (۲۵)

با قرار دادن ماهیان گونه مداکا در معرض این عصاره ها یا مشتقات آنها که از رودخانه های بلیک و فوکس بدست آمده بود ، نئوپلاسم هایی در آنها ایجاد شد. لازم به ذکر است که رویارویی ماهیان با عصاره های خام باعث ایجاد آدنومای هپاتوسلولار و کار سینومای هپاتوسلولار شده بود ولی رویارویی آنها با بخشی از عصاره که حاوی نیتروژن بود و از رودخانه فوکس بدست آمده بود باعث بوجود آمدن کلانژیوما و آدنومای مجرای پانکراتیک گردیده بود. (۲۷)

۱۳- نئوپلازی هایی با علل نامعلوم

گزارشات بی شماری در مورد نئوپلاسم های ایدیوپاتیک ماهیان وجود دارد ولی بطور تیبیک این نئوپلاسم ها تعداد خیلی از جمعیت ماهیان را تحت تأثیر قرار می دهند. و بعضی از نئوپلاسمهای ایدیوپاتیک در گونه های مشخصی از ماهیان دیده می شوند. (۲۵)

۱۳-۱- نوروفیروما در ماهیان طلائی

نوروفیروما در ماهیان طلائی و سرخو میزان شیوع بالائی دارد . و این نوع تومور از نظر بافت شناسی شبیه نئوپلاسم بافت عصبی گونه دختر ماهی دورنگ می باشد . و احتمال می رود که عامل ایجاد کننده آن یک ویروس باشد. (۳)

به هر حال نوروفیروماهای گلدفیش را نمی توان پیوند نمود ، و ذرات شبه ویروسی نیز به غیر از نوروفیروماهای دختر ماهی دو رنگ در هیچ نوع ماهی دیگر مشاهده نشده است. (۱۸)

۱۳-۲- لیپوماها

لیپوماهای ایدیوپاتیک میزان شیوع پائینی دارند و بصورت پراکنده اتفاق می افتند ، و هیچ شاخص یا نشانه ای برای بروز این نئوپلاسمهای خوش خیم در ماهیان وحشی یا پرورشی وجود ندارد. (۱۸)

نمونه هایی از لیپوماها توسط عیسی در سال ۱۹۸۹ از گونه های مختلف ماهیان نظیر ، ماهی پهن لیماند مار ماهی اروپائی و شاه ماهی راه راه گزارش شده اند. لیپومای گربه ماهیان تا کنون در دو حوضچه پرورشی و

یک حوضچه تحقیقاتی دیده شده است که هیچ یک از این مکانها آلوده به مواد سرطانزا نبودند واکثراً اینگونه نئوپلاسم ها در ماهیان ماده بالغ و در مناطق خاص جغرافیایی مشاهده می گردند. (۲۲)

۱۳-۳- نفروبلاستوما در مارماهیان ژاپنی

نفروبلاستوماها در ۵۰ قطعه از مار ماهی ژاپنی که در داخل مخزن نگهداری می شدند و درجه حرارت آب این مخازن در حدود ۲۶ درجه سانتی گراد تنظیم شده بود مشاهده گردید. نگهداری مار ماهیان ژاپنی در داخل تانکهای پرورشی با تراکم بالا، سطح اسید نیتروز بدن آنها افزایش می دهد و احتمال می رود که بروز نفروبلاستوما با افزایش سطح اسید نیتروز بدن ماهیان در ارتباط باشد. کارسینوژنهای شیمیایی، پیش برنده ها و تقویت کننده ها نیز بعنوان زمینه ساز بروز نفروبلاستوماها محسوب می شوند. (۲۵)

بالا رفتن درجه حرارت آب و همچنین تأثیرات ژنتیکی نیز جزء فاکتورهای پتانسیل محسوب می شود ولی دلیل اصلی بروز این نئوپلاسم هنوز هم بصورت ناشناخته باقی مانده است. (۲۵)

۱۳-۴- نئوپلاسم سلولهای رنگدانه ای در گونه گیزارد شاد

در مخازن غیر آلوده مخصوص نگهداری ماهیان گیزارد شاد واقع در اکلاهاما ، نئوپلاسم های پوستی شایع گردید که این نئوپلاسمها از سلولهای رنگدانه ای ملانین تشکیل شده بودند . سلولهایی که منشاء این تومورها باشند شناخته نشدند ولی احتمال می رود که آنها از ملانوسیت منشاء گرفته باشند اما هیچگاه نمی تواند منشاء آنها را جزو سلولهای پوششی و یا فیروبلاست ها قلمداد نمود. (۲۴)

شیوع معنی دار این عارضه در ماهیان بالغی (۲- ۵ ساله) که در عرض سه سال جمع آوری شده بودند حدود ۲۲/۱٪ بود . ولی در ماهیان جوان ، نئوپلاسمی که بتوان آنرا با چشم غیر مسلح مشاهده نمود گزارش نگردید . شیوع این نئوپلاسمها وابسته به فصل نبود . و در مشاهداتی که بوسیله میکروسکوپ الکترونی و همچنین آزمایشات ترانس کریپتاز معکوس انجام گرفت هیچ نوع شواهدی دال بر دخالت یک ویروس یافت نگردید. (۲۴)

۱۳-۵- نئوپلاسمهای آندوتلیالی کاردیاک در گونه منگرو ریوولوس

در ماهیان منگرو ریوولوس که با کبد منجمد و خشک شده مرغ تغذیه شده بودند یکسری نئوپلاسم آندوتلیالی در نواحی بطن و پیازشریانی قلب بوجود آمد. میزان شیوع این نئوپلاسم های قلبی در بین این ۲۰۴ قطعه ماهی ، حدوداً ۲۵٪ بود و در آبششهای ۹ قطعه از ماهیان مبتلا ، نئوپلاسمهای متاستاتیک دیده شد. (۲۵)

احتمال می رود که یک ویروس مرغی در بروز این ضایعه دخالت داشته باشد ویا ممکن است فعال شدن یک ویروس اندوژن و یا رویا رویی ناخواسته با یک ماده شیمیایی سرطانزا باعث بوجود آمدن این نئوپلاسمها بشود ولی برای تعیین و شناسایی علت واقعی این نئوپلاسمها می بایست مطالعات بیشتری انجام شود. (۲۵)

۱۴- نتوپلازیهای ماهیان استخوانی

جدول ۲: طبقه بندی تومورها

بافت	خوش خیم	بد خیم
ابی تلیال	پاپیوما آدنوما (غده ای شکل، لوله ای شکل)	کارسینوما
مزانشیمال	فیبروما، لیومیوما، رابدومیوما، لیپوما، کندروما، استئوما	سارکوما
خون ساز	لیمفوما	لیمفو سارکوما
عصبی	نوری لموما نوروما گانگلیونوروما	
رنگدانه	ملانوما	
جنینی	تراتوما نفرو بلاستوما	

رابرتز (۲۰۰۱)

تومورهای ماهیان شبیه به انواعی هستند که در پستانداران از جمله انسان یافت می شوند در تومورهای ماهیان تاثیر مواد آلاینده موجود در آب قابل توجه است بطوریکه در برخی از مناطق جغرافیایی شیوع نتوپلازی ها زیاد میباشد. (۱۸)

کلمه تومور اغلب بعنوان معرفی هرگونه تورم یا زائده برآمده بکار می رود که یک رشد غیر عادی و تازه (نئوپلاسم) در سلولها رخ میدهد که با سایر سلولهای بافت ناهماهنگ است (۱۸).

معمولا عامل تومورها پیچیده میباشد و اغلب یافتن علت اصلی آن کار مشکلی است. تومورها از نظر هیستوپاتولوژی بر مبنای منشا بافتی سلولهای نئوپلازی تقسیم بندی میشوند. در بسیاری از تومورهای آناپلاستیک تشخیص سلولها مشکل است و این امر بخصوص زمانیکه تومور چند بافت مختلف را درگیر کرده است مشکل تر می شود (۱۸).

۱-۱۴- تومورهای با منشا سلولهای اپی تلیال

۱-۱-۱۴- پوست

۱-۱-۱-۱۴- پاپیلوماها

پاپیلوماها تومورهای خوش خیم با منشا سلولهای اپی تلیالی هستند که در بسیاری از گونه های ماهیان آب شیرین و آب شور در بسیاری از مناطق جغرافیایی رخ میدهد. پاپیلوماها از نظر شکل و اندازه متفاوت هستند و بصورت کم ارتفاع تا حالت گسترده و بزرگ بصورت ندولار و یا چینهای شبیه به برگ که از سطح پوست برآمده است دیده می شوند. (۱۸)

پاپیلوما می تواند منفرد یا چند تایی، بصورت نرم یا نسبتا سفت باشد ولی متاستاز نمی دهد. اگر عروق زیادی در ناحیه باشد برنگ صورتی تا قرمز دیده می شوند و اگر ملانوسیتها در ناحیه زیاد باشند برنگ خاکستری، قهوه ای و یا سیاه دیده می شوند.

تغییر ضخامت سطح اپی تلیوم از حالت نرمال تا هیپر پلازی مشخص متفاوت است. درجه تفاوت سلولهای اپی تلیومی در تومورها متفاوت است گاهی تقریبا نرمال است ولی برخی از سلولها کاملا بزرگ با رنگ روشن و یا سیتوپلاسم واکوئله و هسته تیره و بزرگتر از نرمال دیده می شود و گاهی سلولها بصورت چند هسته ای دیده می شوند .

سلولهای تولید کننده موکوس (گابلت) شاید کاهش یابند و حتی از بین بروند. تنوع زیادی از نظر شکل پاپی لوماها دیده می شود بطوریکه از حالت هیپر پلازی ملایم اپی تلیوم با درمیس ضخیم تا حالت کاملا

پاپی لاری و بصورت خطوط انگشتی شکل و چند لایه سلولهای اپی تلیالی که توسط بافت هم بند احاطه شده است دیده می شود (۱۸)

وقوع پاپیلوما بصورت چند تایی در برخی نواحی زیاد است . در یک تحقیق بیش از ۵٪ ماهیان پلورونکتیده^۱ مورد بررسی در ناحیه ساحلی اقیانوس آرام در آمریکای شمالی یک یا چند پاپیلوما داشتند که در ماهیان جوانتر (زیر یک سال) دیده شد در بیش از ۱۵٪ مارماهیان اروپایی سواحل شمالی دریای بالتیک ضایعات توده ای پاپیلومائی بنام بیماری گل کلم^۲ مشاهده شد که معمولا بر روی پوزه واقع شده بودند و دریافت غذا را توسط مارهیان آلوده محدود می کرد. (۱۸)

پاپیلوما شاید بصورت فصلی رخ دهد و یا بصورت فصلی از بین برود. اردک ماهیان آب لب شور سواحل اقیانوس آرام نیز ضایعات مشابه ماهیان والی^۳ در منطقه گریت لیک^۴ آمریکا نشان دادند. در گربه ماهیان روگاهی در آمریکای شرقی نیز ضایعات پاپیلومایی روی سر بویژه ناحیه دهان گزارش شده است. (۱۸)

عوامل متعددی را برای اپیدمی تومورهای پوستی عنوان کرده اند شامل انگلهای خارجی ذرات شبه ویروسی و آلودگیهای محیطی ولی رابطه این عوامل با این تومورها دقیقا شناخته نشده است ارتشاح موضعی سلولهای لنفاوی را در اثر سلولهای توموری پیشنهاد و یا احتمالا یک پاسخ ایمنی در میزبان باعث تومور میشود بین نئوپلازی و هیپرپلازی ناشی از ویروس تفاوت وجود دارد. برخی از محققین اصطلاح بیماری اپیدرمال هیپرپلاستیک را انتخاب کرده اند ضایعات پاپیلوماتوز در آبله کپور و پاپیلومای ماهی آزاد اقیانوس اطلس دیده شده است که شاید یک هیپرپلازی و یا یک بیماری نئوپلاستیک باشد که تشخیص آن مستلزم مطالعات اپی ژنتیک و اتیولوژیک بیشتر می باشد (۱۸).

۱۴-۱-۱-۲- کارسینوماها

از کارسینوماها گزارشات کمی وجود دارد ولی در گونه های متنوعی از ماهیان رخ میدهد آنها اغلب بر روی لبها و مخاط دهان یافت می شوند ولی شاید در هر کجای سطح بدن دیده شود.

از نظر شکل ظاهری ممکن است یک پاپیلوما بنظر برسد. در مطالعه هیستوپاتولوژیک کارسینوماها توده های

متراکم سلولهای اپی تلیالی در درمیس و لایه زیر مخاطی دیده می شود و یا بصورت اجتماع چندین سلول اپی تلیالی در لایه درمیس مشاهده میشود که اغلب شامل سلولهای گابلت می باشد که توسط تعداد زیادی فیروبلاست احاطه میشوند. (۱۸)

ادونتوماها و کارسینوماهای ایجاد شده در ادونتوبلاستها گاهی روی فکین بخصوص در آزاد ماهیان و ماهیان کانر^۱ دیده می شوند. (۱۸)

۱۴-۱-۲- آبششها، سودوبرانش، حلق و کیسه شنا

تومور در این اندامها نادر است آدنوماها و کارسینوماها در حلق در گونه های کمی دیده شده است . همچنین پاپیلومای سلولهای بازال در آبشش ماهی قزل آلائی رنگین کمان و ماهی آزاد کوهو گزارش شده است. تومورهای کیسه شنا در ماهی کاد در دو مورد گزارش شده است. (۱۸)

۱۴-۱-۳- گوارش و دستگاه ادراری - تناسلی

تومورهای سلولهای اپی تلیالی در این اندامها بسیار نادر است و بصورت موارد تک گیر گزارش میشود. (۱۸)

۱۴-۱-۴- تیروئید

تومورهای تیروئید (آدنوما و آدنوکارسینوما) اکثرا در ماهیان آب شیرین گزارش شده است ولی چندین گزارش از ماهیان آب شور نیز وجود دارد. به این دلیل که فولیکول های تیروئید در ماهیان غیر کپسوله هستند و کانون های نابجا (اکتوپیک) تیروئید در اندامهای مختلف وجود دارد تشخیص آن با هیپر پلازی تیروئید یا همان گواتر مشکل است تومورهای تیروئید در ناحیه زیرین آبششها بصورت توده حجیم برنگ صورتی کمرنگ دیده می شوند که به کمان آبششی حمله می کند و باعث می شود سر پوش آبششی بصورت کامل بسته نشود. تومورهای تیروئید را با مشاهده اشکال طناب مانند و توده های تمایز نیافته سلولهای التهابی آنایلاستیک در اطراف بافت تیروئید از پرولیفراسیون فولیکولها میتوان تفریق نمود. (۱۸)

۱۴-۱-۵- کبد

تومورهای کبدی شامل آدنوما یا هپاتوما و کارسینوما یا هپاتو سلولار کارسینوما می باشد و تومورهای کبدی

که با منشا سلولهای اپی تلیومی مجاری صفراوی رخ می دهد شامل کلانژیوما و کلانژیوسارکوما می باشد. هم سلولهای کبدی و هم سلولهای اپی تلیومی مجاری صفراوی می توانند دچار ضایعات نئوپلاستیک شوند. تومورهای کبدی که بصورت اپی زئوتیک در قزل آرای رنگین کمان در چندین گزارش دیده می شود مثال خوبی برای نئوپلاری با عامل آفلاتوکسین می باشد. آفلاتوکسین توسط قارچ های آسپرژیلوس در غذا تولید می شوند. ماهی قزل آرای رنگین کمان بطور ویژه ای به این نئوپلازی حساس می باشد که شاید بدلیل ژنتیک باشد. هپاتوسلولار کارسینوماها اغلب ضایعات بزرگی ایجاد می کنند و ناحیه شکمی ماهی برجسته دیده می شود در سطح کبد ندولهای کمرنگ در سایز های مختلف دیده می شود که در داخل پارانشیم کبد قرار دارد. در ماهی قزل آرای پرورشی نفوذ چربی به داخل بافت پارانشیم کبد معمولا دیده می شود همچنین هپاتوسیت ها بصورت طنابهای غیر منظم دیده می شود افزایش تعداد مجاری صفراوی و نیز پرولیفراسیون اپی تلیوم مجاری صفراوی اکثرا دیده می شود. متاستاز معمول نیست ولی در صورت دیده شدن بیشتر در کلیه دیده می شود.

۱۴-۲- تومورهای با منشا مزانشیمی

طبقه بندی تومورهای با منشا مزانشیمی نسبت به تومورهای اپی تلیومی دشوارتر است. این امر بویژه در سارکوماها صادق است زیرا شاید ضایعات آناپلاستیک بصورت برجسته دیده شود (۱۸).

۱۴-۲-۱- فیروما و فیروسارکوما

تومورهای بافت هم بندی فیبری شایعترین تومورهای مزانشیمی هستند. فیروماها ممکن است در زمینه بافت هم بندی دیده شوند و یا در سایر بافتها که دارای فیروبلاستهای کمی است دیده شود. فیروماها بصورت نواحی برجسته در باله ها، سر و بدنه دیده می شود. معمولا فیروماها توسط یک لایه اپی تلیومی پوشیده میشود که گاهی این لایه اپی تلیومی بصورت پوسته شده مشاهده می گردد. سطح فیروماها اکثرا پیگمانته است (۱۸).

در برش سطح فیروما توده سفت و صیقلی از بافت یکدست و برنگ صورتی کمرنگ تا سفید دیده میشود. گاهی در مرکز فیروماها ناحیه نکروتیک مشاهده میشود. فیروبلاستهای دراز و کشیده اغلب بصورت گردابی شکل به همراه رشته های کلاژن دیده میشود. درجه رشد فیروسیت ها و تراکم بافت متفاوت است.

فیروسارکوماها معمولاً دارای تنوع کمتری هستند و به بافتهای اطراف حمله می کنند. فیروماها ممکن است بصورت چندتایی دیده شود ولی متاستاز نمی دهند. (۱۸)

۱۴-۲-۲- لیپوما

لیپوماها در بافتهای زیر جلدی، کبد و مزانتر در برخی گونه ها مشاهده شده است که بصورت توده های نرم و کوچک با رنگ متمایل به خاکستری رویت می شوند که در سطح آب شناور می مانند در لیپوماها سلولهای چربی می توانند به همراه بافت فیروزی یا استخوانی و سایر بافتها باشد. (۱۸)

۱۴-۲-۳- لیومیوما

تومورهای عضلات صاف بیشتر در ماهی طلایی دیده شده است که تشخیص آنها مشکل می باشد. در یک بررسی روی ماهی صوف زرد دریاچه گریت کانادا ۸٪ از ماهیان دچار لیومیوما در بافت بیضه بودند. جهت تشخیص رشد بیش از حد بافت هم بندی در بیضه نیاز به میکروسکوپ الکترونی میباشد. سلولهای عضلانی صاف بصورت توده های متراکم و طنابهای شطرنجی شکل و گاهی بشکل گردابی غیر منظم دیده میشود. اسپرماتوزواها گاهی در داخل مجاری فشرده در اطراف توده تومورال بیضه مشاهده میشود. تومورهای مشابهی در داخل و یا در سطح تخمدانهای ماهی صوف زرد در همان دریاچه دیده شده است موارد تک گیر لیومیوما در سایر گونه ها گزارش شده است ولی شایع نیست. (۱۸)

۱۴-۲-۴- رابدومیوما و رابدومیوسارکوما

تومورهای عضلات مخطط در گونه های بسیار کمی دیده شده است که اغلب بصورت توده های متراکم برنگ سفید متمایل به خاکستری در داخل عضلات دیده می شود که ترکیبی از سلولهای عضلانی نامنظم و کشیده میباشد که در سیتوپلاسم رنگ پذیری غیر یکنواختی را نشان می دهد. رابدومیوسارکوما بسیار نادر است. (۱۸)

۱۴-۲-۵- کندروما

تومورهای بافت غضروفی در ماهیان چندان شایع نیست. (۱۸)

۱۴-۲-۶- استئوما و استئوسارکوما

تومورهای بافت استخوانی اولین نئوپلازی گزارش شده در ماهیان است اکثرا گزارشات موارد تک گیر بوده اند ولی از گونه های متعددی گزارش شده است. استئوماها اغلب در ستون فقرات بخصوص در ناحیه کمری رخ میدهد. تومورهای استخوان در اکثر موارد سایر بافتها را نیز درگیر می کند. (۱۸)

۱۴-۲-۷- تومورهای بافت خونساز

۱۴-۲-۷-۱- لنفوما و لنفوسارکوما

تومورهای لنفوئیدی در گونه های زیادی از ماهیان گزارش شده است ولی در جنس گربه ماهی و در درجه بعدی در آزاد ماهیان بیشتر دیده می شود این تومورها از نظر محل و اندازه متفاوت هستند. لنفوسارکوماها در اردک ماهی شمالی دریاچه های ایرلند در ناحیه سر و دهان و یا بافتهای زیر جلدی رخ میدهد که به سایر اندامها نیز متاستاز می دهد. لنفوسارکوماهای مشابهی در ماهی ماسکیلانگ^۱ آب شیرین در کانادا دیده شده است که ضایعات اولیه در بافت زیر جلدی مشاهده شده است و سپس به کبد، کلیه و طحال متاستاز داده است. در اردک ماهی شمالی در یک آکواریوم در نیویورک تومورهای مشابهی در کلیه دیده شده است. لوسمی در ماهیان به کرات دیده می شود که سلولهای مختلف تمایز نیافته مادری گلبولهای قرمز همچنین لنفوسیتهای نابالغ در این موارد دیده میشود. سارکوماهای پوست در اردک ماهیان اقیانوس آرام در بعضی موارد منجر به لنفوسارکوم شده است. تومورهای لنفوئیدی باید به دقت از پاسخ سلولهای التهابی تفریق شوند زیرا اگر تعداد زیادی تومورهای مزانشیمی آناپلاستیک وجود داشته باشد موجب پاسخ شدید سلولهای التهابی می شود. (۱۸)

۱۴-۳- تومورهای با منشا عصبی

تومورهای سیستم عصبی مرکزی نادر هستند ولی چندین گزارش از تومورهای عصبی محیطی وجود دارد در مکانهای خاصی جمعیتهای ماهی طلایی و برخی گونه های دیگر با تومور غلاف عصبی (نری لموما) دیده شده است. این تومورها بصورت زیر جلدی، منفرد و یا چندتایی، سفت و دارای تنوع سلولی کم و در

برخی موارد بصورت بافت بدون سلول و در موارد نادر بصورت طنابهای سلولی متراکم بشکل گردابی و با هسته های بشکل نرده ای مشاهده می شود که در واقع فیبروما یا نری لموما می باشند. گانگلیونروما معمولا در گانگلیوهای نخاعی دیده می شوند که ندرتا در ماهیان آب شیرین و آب شور گزارش شده است که بصورت توده های نسبتا بزرگ و کم رنگ در حفره بطنی رویت می شوند که سلولهای عصبی بزرگ گانگلیون شکلی در زمینه بافت فیبروزی مشاهده میشود. (۱۸)

۱۴-۴- تومورهای دیگر

۱۴-۴-۱- تومورهای سلولهای رنگدانه ای

تومورهای سلولهای رنگدانه ای در چندین مورد از ماهیان استخوانی و دو رگه های آن دیده شده است شایعترین مورد ملانوما می باشد که در کفشک ماهی مورد مطالعه قرار گرفته است کفشک ماهیان دارای تنوع رنگ هستند که بدلیل نحوه پراکنش ملانوفورها در پوست می باشند. هر کدام از الگوهای رنگی در کفشک ماهیان توسط یک یا چندین ژن کنترل می شود. ملانوما بدلیل تزايد بیش از حد ملانوفورها رخ میدهد که بیشتر در پوست دیده می شود. در چشم نیز چندین مورد ملانوما دیده شده است که در مراحل ابتدایی تشخیص نئوپلازی مشکل است زیرا سلولهای نئوپلاستیک شاید غیر ملانینه باشند ولی تومورهای بالغ بصورت صاف، سیاه رنگ و قدری برآمده از سطح چشم هستند. (۱۸)

از تومورهای سایر سلولهای رنگدانه ای از جمله اریترفورما (رنگدانه های نارنجی-قرمز) و گانوفورما (کریستالهای سفید رنگ) و گزانتوفورما (رنگدانه زرد) را می توان نام برد. (۱۸)

۱۴-۵- تومورهای جنینی

تراتوم در ماهی گوپی و کفشک ماهی گزارش شده است که معمولا در حفره بطنی و گاهی در سطح شکمی دیده می شود که ترکیبی از بافتها و اندامهای مختلف در آن دیده می شود. نفروبلاستوما در قزل آلاهی رنگین کمان و در ماهی سیم دریایی مشاهده شده است. (۱۸)

۱۵- تصاویر تعدادی از نتوپلازیهای گزارش شده در ماهیان



تصویر ۱۵-۱: پاپیلوما روی لب پایین در ماهی بول هد قهوه ای (Brown Bull Head)

www.glfcoorg.com



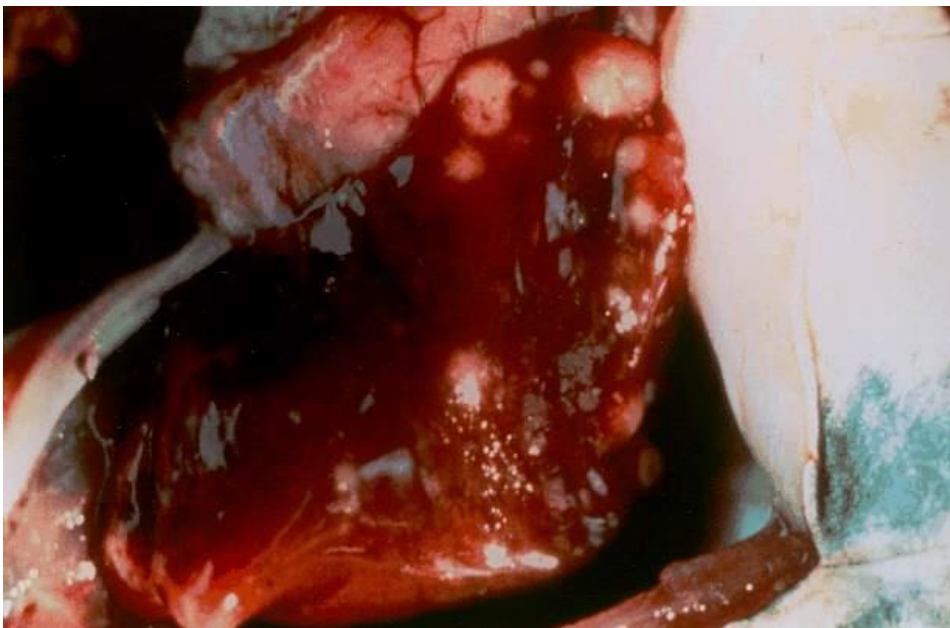
تصویر ۱۵-۲: SCC در بول هد قهوه ای (Brown Bull Head)

www.glfcoorg.com



تصویر ۱۵-۳: ملانوما در بول هد قهوه ای (Brown Bull Head)

(www.glfcoorg.com)



تصویر ۱۵-۴: کارسینومای مجاری صفراوی در بول هد قهوه ای (Brown Bull Head)

(www.glfcoorg.com)



تصویر ۱۵-۵: پاپیلوما روی سر ماهی ساکر سفید (White Sucker)

(www.glfcoorg.com)



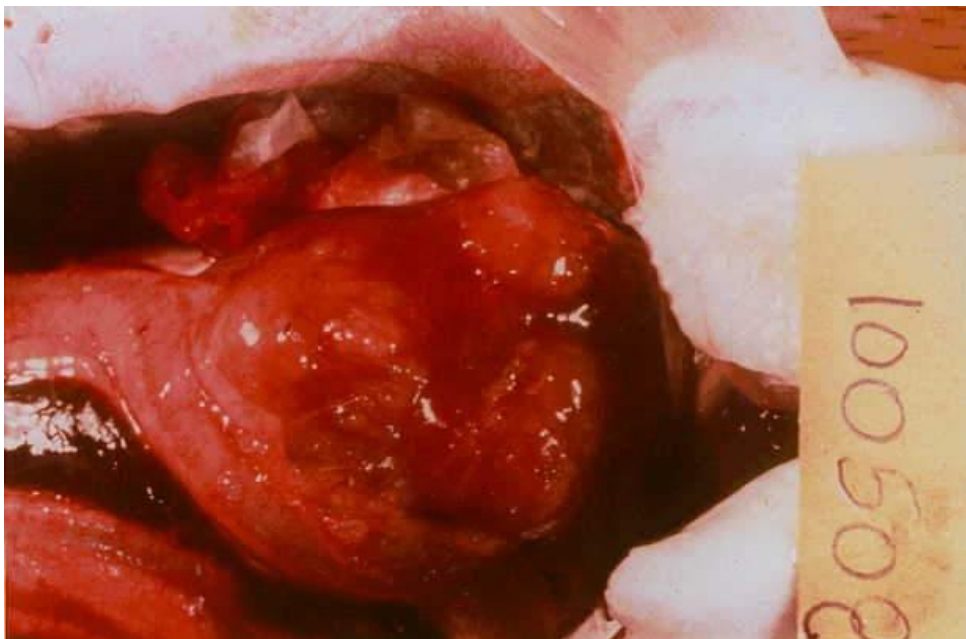
تصویر ۱۵-۶: پاپیلوما روی باله ماهی ساکر سفید (White Sucker)

(www.glfcoorg.com)



تصویر ۷-۱۵: فیروما در ماهی ساکر سفید (White Sucker)

(www.glfcoorg.com)



تصویر ۸-۱۵: کارسینومای سلولهای کبدی و مجاری صفراوی در ماهی

ساکر سفید (White Sucker)

(www.glfcoorg.com)



تصویر ۹-۱۵: نئوپلازی در بیضه ماهی سوف زرد (Yellow Perch)

(www.glfcoorg.com)



تصویر ۱۰-۱۵: نئوپلازی در تخمدان ماهی طلایی (Gold Fish)

(www.glfcoorg.com)



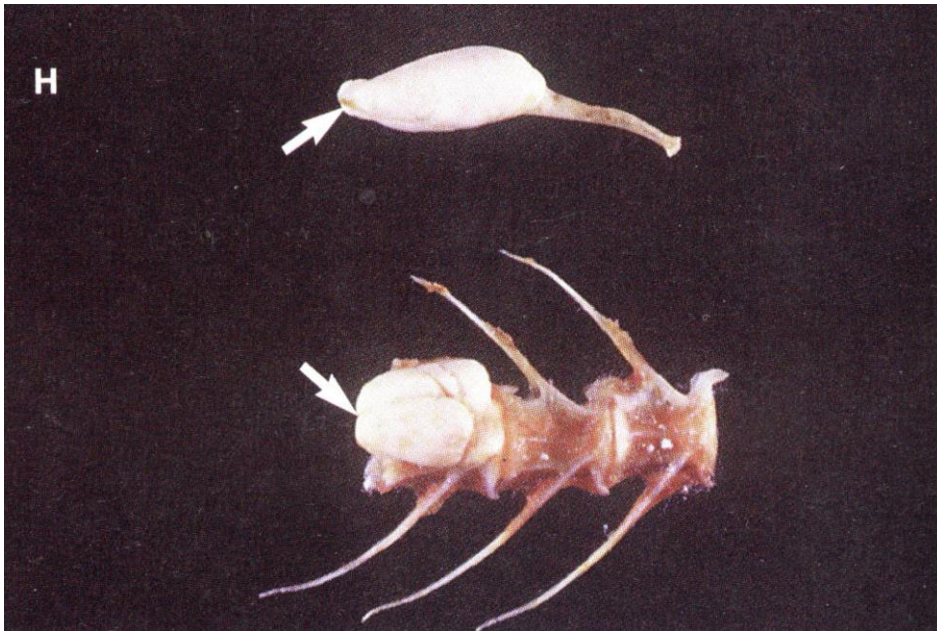
تصویر ۱۱-۱۵: لنفوسارکوما در سوف شمالی (Northern Perch)

(www.glfcoorg.com)



تصویر ۱۲-۱۵ SCC درفک پایین و کام سخت ماهی آزاد اطلس (Salmo Salar)

(www.glfcoorg.com)



تصویر ۱۵-۱۳: استئوسارکوما در ستون فقرات ماهی طلایی (Gold Fish)

(www.glfcoorg.com)

فصل دوم :

روش تحقیق و مواد

فصل دوم : روش تحقیق و مواد

مواد و تجهیزاتی که در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفته است به قرار ذیل می باشد. (۱۸)

۱- فرمالین ۱۰٪

۲- قوطیهای پلاستیکی مخصوص حمل نمونه با حجم ۵۰ سی سی

۳- سینی و ست جراحی

۴- کولیس با دقت ۰،۰۲ میلی متر

۵- دوربین عکاسی کانون حرفه ای

۶- تجهیزات و مواد مورد نیاز جهت تهیه لام هیستوپاتولوژیک

۷- میکروسکوپ نوری المپیوس مدل B-H2

روش کار بدین صورت بود که با مراجعه به بیست مزرعه پرورش ماهی قزل آلی رنگین کمان در منطقه هراز در مرحله اول تمامی ماهیان هر مزرعه مورد مشاهده قرار می گرفت (ماهیان در حال شنا) و در صورت رویت هرگونه ضایعه یا توده قابل تشخیص با چشم غیر مسلح و مشکوک به نئوپلازی آن ماهی صید شده مورد معاینه بالینی و کالبد گشایی قرار می گرفت. سپس جهت بررسی دقیق تر، از هر مزرعه تعداد بیست قطعه ماهی بصورت نمونه برداری تصادفی طبقه ای^۱ صید شده، مورد معاینه بالینی و کالبد گشایی قرار می گرفت تا در صورت وجود هر گونه ضایعه قابل تشخیص با چشم غیر مسلح و مشکوک به نئوپلازی مراحل ذیل در مورد آن انجام گیرد.

در ابتدا عکس ماهی توسط دوربین عکاسی گرفته می شد، سپس وزن ماهی به کیلوگرم و طول کل ماهی توسط کولیس با دقت ۰/۰۲ میلی متر سنجش شده، یادداشت می شد و همچنین سن و جنس ماهی نیز در جدول مربوطه درج می شد و از ضایعه مشکوک به نئوپلازی بعد از عکسبرداری، به قطر ۱×۱ سانتی متر داخل قوطی پلاستیکی حاوی ۴۰ سی سی فرمالین ۱۰٪ قرار داده، در عرض مدت ۲۴ ساعت به آزمایشگاه هیستوپاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات انتقال داده

1- stratified random sampling

می شد و بعد از انجام مراحل تهیه لام پاتولوژیک و با رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین که در ذیل آمده است، لامهای بدست آمده با مشاوره اساتید راهنما و مشاور مورد بررسی و تحلیل قرار می گرفتند و آن تعداد از ضایعات که نئوپلازی تشخیص داده می شدند در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تبریز با استفاده از میکروسکوپ المپیوس مدل BH-2 با بزرگنمایی های مختلف عکسبرداری شده که در بخش نتایج آورده شده است.

لازم بذکر است این مطالعه از نوع مطالعه موردی می باشد یعنی بدنال این بودیم که آیا نئوپلازی در ماهیان قرل آلی رنگین کمان منطقه هراز وجود دارد یا خیر؟ و هدف بررسی تمامی نئوپلازیهای موجود در منطقه، یا فراوانی آنها و یا علل مسببه آنها نبود. جمعیت ماهیان هر مزرعه را سائزهای مختلف ماهی قرل آلی پرورشی تشکیل می دهد لذا در کل چهارصد نمونه بصورت نمونه برداری تصادفی طبقه ای انتخاب شد یعنی سعی شد از سائزهای مختلف ماهیان به نسبت جمعیت آنها به کل جمعیت نمونه برداری شود. بنابراین از هر مزرعه هشت قطعه ماهی زیر پنجاه گرم، شش قطعه ماهی بین پنجاه تا دویست گرم، پنج قطعه ماهی بین دویست تا پانصد گرم و یک مولد بصورت تصادفی انتخاب می شد. بدین ترتیب ۱۶۰ قطعه ماهی زیر پنجاه گرم، ۱۲۰ قطعه ماهی بین پنجاه تا دویست گرم، ۱۰۰ قطعه ماهی بین دویست تا پانصد گرم و ۲۰ مولد مورد بررسی قرار گرفت.

روش تهیه لام پاتولوژیک :

۱- فیکس کردن (Fixation): این عمل در محلولی بنام Bouin's انجام می گیرد که به طریق زیر تهیه می گردد.

اسید پیکریک	٪۷۰
فرمالین (فرمالدئید ۳۷٪)	٪۲۵
اسید استیک	٪۵

زمان مورد نیاز برای فیکس کردن ۱ روز.

محلول Bouin's خصوصیات نامناسب فرمالین را نداشته و نمونه ها هم در آن بهتر برای برش آماده می گردند.

۲- آبگیری توسط الکل (Dehydration): عمل آبگیری بعد از فیکس کردن انجام می گیرد و به

ترتیب زیر است.

اتانول	۷۰٪	۱ روز	الکل شماره ۱	۳۰ دقیقه	اتانول	۵۵٪	بوتانول	۳۵٪	آب مقطر	۱۰٪
اتانول	۹۰٪	۱ روز	الکل شماره ۲	۳۰ دقیقه	۴۰	۵۵	۵			
			الکل شماره ۳	۳۰ دقیقه	۲۵	۷۵	۰			
			الکل شماره ۴	۳۰ دقیقه	۰	۱۰۰	۰	اساعت		
			الکل شماره ۵	۳۰ دقیقه	۰	۱۰۰	۰	اساعت		

۳- شفاف سازی (Cleaning):

نمونه ها در محلولی شامل موارد زیر قرار می گیرد.

کروزنت-گزیل	Creoset-xylol	۱۰-۵ دقیقه
گزیل	Xylol	۱۰-۵ دقیقه

۴- پارافینه کردن (Parafinization)- نمونه ها در داخل پارافین ها بشرح زیر قرار می گیرد.

گزیل-پارافین نرم	۱:۴	بمدت ۳۰-۱۵ دقیقه
پارافین نرم ۱		Soft Parafin بمدت ۳۰ دقیقه
پارافین نرم ۲		Soft Parafin بمدت ۳۰ دقیقه
پارافین سخت ۱		Hard Parafin بمدت ۱ ساعت
پارافین سخت ۲		Hard Parafin بمدت ۱ ساعت

۵- بلوک کردن نمونه در Parafin سخت.

۶- برش نمونه ها در میکروتوم (Sectioning)

نمونه ها به ضخامت ۵-۱۰ میکرون توسط میکروتوم بریده می شود.

۷- قرار دادن نمونه ها روی لام (Mounting):

نمونه ها روی لامهای شیشه ای آغشته به سفیده تخم مرغ قرار گرفته و در روی حمام آبی با درجه حرارت ۶۰-۷۰ بمدت کوتاهی قرار می گیرد در حالیکه بر روی قطرات آبی شناور است، پس از ذوب پارافین آب اضافی خارج و نمونه ها در انکوباتور ۳۷ خشک می گردند.

۸- رنگ آمیزی (Staining): رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین.

فصل سوم :

نتایج تحقیق

فصل سوم : نتایج تحقیق

از ۴۰۰ قطعه ماهی که بصورت تصادفی انتخاب شده بودند ۳ نئوپلازی در ۳ مولد ماده یافت شد.

۱- در ۱۶۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان زیر پنجاه گرم نئوپلازی قابل تشخیص با چشم غیر مسلح یافت نشد.

۲- در ۱۲۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان پنجاه تا دویست گرم نئوپلازی قابل تشخیص با چشم غیر مسلح یافت نشد.

۳- در ۱۰۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان دویست تا پانصد گرم نئوپلازی قابل تشخیص با چشم غیر مسلح یافت نشد.

۴- در ۲۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان مولد مورد بررسی سه نئوپلازی در سه مولد ماده مشاهده گردید شامل :

ضایعه نئوپلاستیک شماره ۱- آدنوکارسینومای کبدی و مجاری صفراوی. در این ماهی قزل آلی رنگین کمان ماده ۴ ساله به طول کل $631 \pm 0/02$ میلی متر و با وزن $2/75$ کیلوگرم که برآمدگی واضحی در سمت چپ و تقریباً در محل کبد دیده می شد (عکس ۱ و ۲) بعد از کالبدگشایی متوجه تورم و بزرگ شدن واضح در کبد شدم. سطح کبد بصورت ندوله دیده می شد و کانون های چند تایی متورم با قوام کاملاً سفت تر از بافت معمولی کبد قابل مشاهده بود (شکل ۳ و ۴) که در برش ندولها در مرکز دارای مایع چرکی بود که از ندولها خارج می شد. از ۳ ناحیه مختلف این کبد نمونه فرمالینه تهیه شده بعد از تهیه لام هیستوپاتولوژیک، دژنراسانس چربی کبد، نواحی سروتیک و ضایعه protein degradation مشاهده شد (شکل ۶ و ۵) در برخی هیپاتوسیت ها گرانولهای چربی جایگزین شده است و هسته سلول را به گوشه ای رانده است که در رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین این سلولها بصورت حفرات بیرنگ دیده می شود (عکس ۷).

در برخی از هپاتوسیتها سیتوپلاسم برنگ صورتی کم‌رنگ دیده می‌شود که بدلیل تجمع مواد پروتئینی است و هسته‌ها حاشیه‌نشین شده‌اند که ضایعه protein degradation می‌باشد (عکس ۸).

همچنین سیروز در کبد این ماهی دیده می‌شود که با جایگزینی رشته‌های کلاژن و بافت هم‌بند مترکم بجای هپاتوسیت‌ها قابل تشخیص می‌باشد (عکس ۹).

بافت کبد ماهی قزل‌آلا بصورت غیر لوبوله می‌باشد ولی این کبد بصورت لوبوله دیده می‌شود که بدلیل ایجاد لوبول‌های کاذب می‌باشد (عکس ۱۰ و ۱۱).

در سلولهای کبدی پلئومورفیک مشاهده می‌شود که هسته و سیتوپلاسم در اشکال و اندازه‌های متنوعی مشاهده می‌شود که نشانگر نئوپلازی می‌باشد (عکس ۱۲ و ۱۳). در عکس ۱۴ یک هسته با اندازه کاملاً بزرگ مشاهده می‌شود در عکس‌های ۱۵ و ۱۶ نیز دو سلول در حال تقسیم میتوز دیده می‌شود که نشانگر نئوپلازی می‌باشد. در عکس‌های ۱۷ و ۱۸ نیز آدنوکارسینوماى مجرای صفراوی قابل توجه است.

ضایعه نئوپلاستیک شماره ۲ - هپاتوسلولار کارسینوما و پاپیلوماى مجرای صفراوی. ماهی قزل‌آلای رنگین‌کمان ماده به سن ۴/۵ سال و به طول کل 652 ± 0.2 و به وزن $2/65$ کیلوگرم که همان روز تلف شده بود کالبدگشایی شده (عکس ۱۹) و در یک گوشه از کبد که قوام سفت تری نسبت به سایر نقاط کبد داشت به ضایعه نئوپلاستیک مشکوک شدم (عکس ۲۰) که نمونه فرمالینه تهیه شد و بعد از تهیه لام هیستوپاتولوژیک با مشاهده پلئومورفیسم در برخی هپاتوسیت‌ها (عکس ۲۱-۲۲-۲۳) همچنین مشاهده حالت پاپیلاری ضایعه نئوپلاستیک تشخیص داده شد. در اکثر موارد هپاتوسلولار کارسینوما هپاتوسیت‌ها بصورت ردیف‌های انگشتی شکل یا همان پاپیلاری مشاهده می‌شوند (عکس ۲۴ و ۲۵) در این کبدیک مجرای صفراوی مشاهده شد که تمام فضای مجرا توسط رشد تومورال اپی‌تلیوم مجرای صفراوی احاطه شده که یک ضایعه نئوپلاستیک پاپیلوما می‌باشد (عکس ۲۶ و ۲۷).

ضایعه نئوپلاستیک شماره ۳ - آدنوکارسینوماى روده باریک

ماهی قزل‌آلای رنگین‌کمان ماده ۴ ساله با طول کل 577 ± 0.2 و وزن $2/6$ کیلوگرم که بدون علائم بالینی خاصی تلف شده بود نیز کالبدگشایی شده در بررسی حفره بطنی این ماهی متوجه توده بسیار

سفت و حجیم در ابتدای روده باریک شدم. (عکس ۲۸ و ۲۹) از ناحیه مربوطه چندین نمونه فرمالینه تهیه شد که در بررسی لام هیستوپاتولوژیک آدنوکارسینوما ی روده باریک تشخیص داده شد.

ضخیم شدگی واضح در لایه درم روده باریک مشاهده می شد که تجمع چند تایی از سلولهای مخاطی مهاجم در درم مشهود بود. بعبارتی سلولهای پوششی استوانه ای روده بیش از حد مزاید یافته و در درم نفوذ کرده اند (عکس ۳۰-۳۱-۳۲).

در ناحیه دیگری از این نمونه سلولهای تولید کننده موکوس (گابلت) موجود در مخاط روده باریک دچار مزاید بیش از حد شده اند و بصورت تجمع چند تایی در لایه درم روده نفوذ کرده ، تولید حوضچه های موسینی کرده اند (عکس ۳۳-۳۴-۳۵).

جدول ۳: مشخصات سه نمونه نئوپلازی یافت شده در منطقه هراز طی سال ۸۴-۱۳۸۳

ردیف	نام نئوپلازی مشاهده شده	گونه ماهی	جنس ماهی	سن ماهی	طول کل ماهی به میلیمتر	وزن	محل ضایعه مشکوک به تومور	قطر ضایعه توموری	تراکم ماهی	شماره عکس ماهی	شماره عکس ماکروسکوپی پی ضایعه	شماره عکس های میکروسکوپی ضایعه
۱	آدنوکارسینومای کبدی و مجاری صفراوی	قزل آلابی رنگین کمان	ماده	۴ ساله	631 ± 0.02	۲/۷۵Kg	کبد	کل کبد توموری شده است .	در هر متر مکعب	۱-۲	۳-۴	۱۵-۱۶-۱۷-۱۸-۱۱-۱۲-۱۳-۱۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰
۲	هیپاتوما سلولار کارسینوما و پاپیلومای مجاری صفراوی	قزل آلابی رنگین کمان	ماده	۴/۵ ساله	652 ± 0.02	۲/۶۵Kg	کبد	$17/24 \pm 0.02$ mm	در هر متر مکعب	۱۹	۲۰	۲۴-۲۵-۲۶-۲۷-۲۱-۲۲-۲۳
۳	آدنوکارسینومای روده باریک	قزل آلابی رنگین کمان	ماده	۴ ساله	577 ± 0.02	۲/۶۰۰ Kg	ابتدای روده باریک	کل منطقه ای که در اطراف آن زوائد سکومی وجود دارد	در هر متر مکعب	۲۸	۲۹	۳۲-۳۳-۳۴-۳۵-۳۰-۳۱

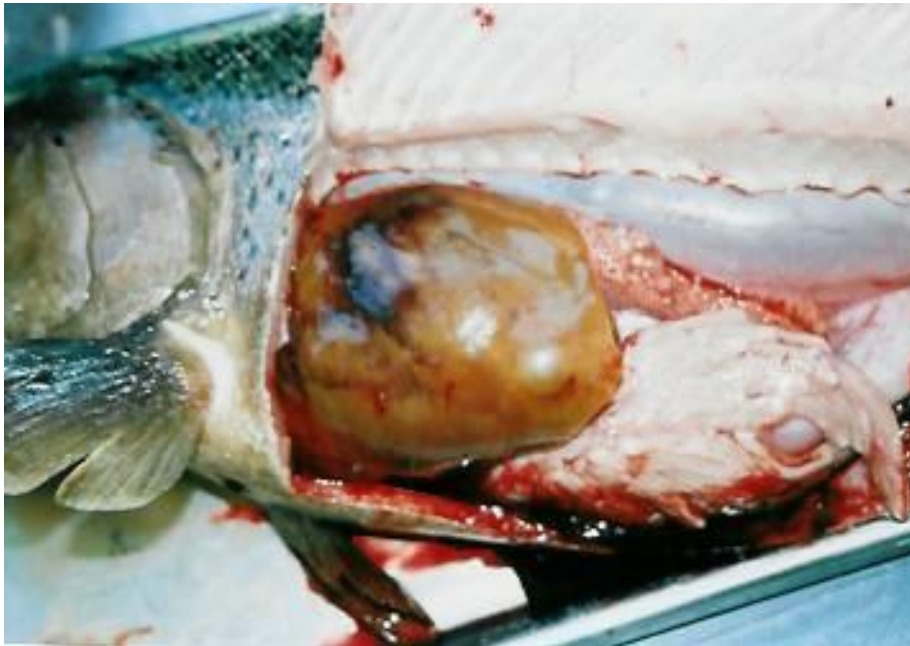
ضایعه نئوپلاستیک شماره ۱: که بعد از مطالعه میکروسکوپی آدنوکارسینومای کبدی و مجاری صفراوی تشخیص داده شد.



عکس ۱: تصویر ماهی از پهلو سمت چپ (۶×)



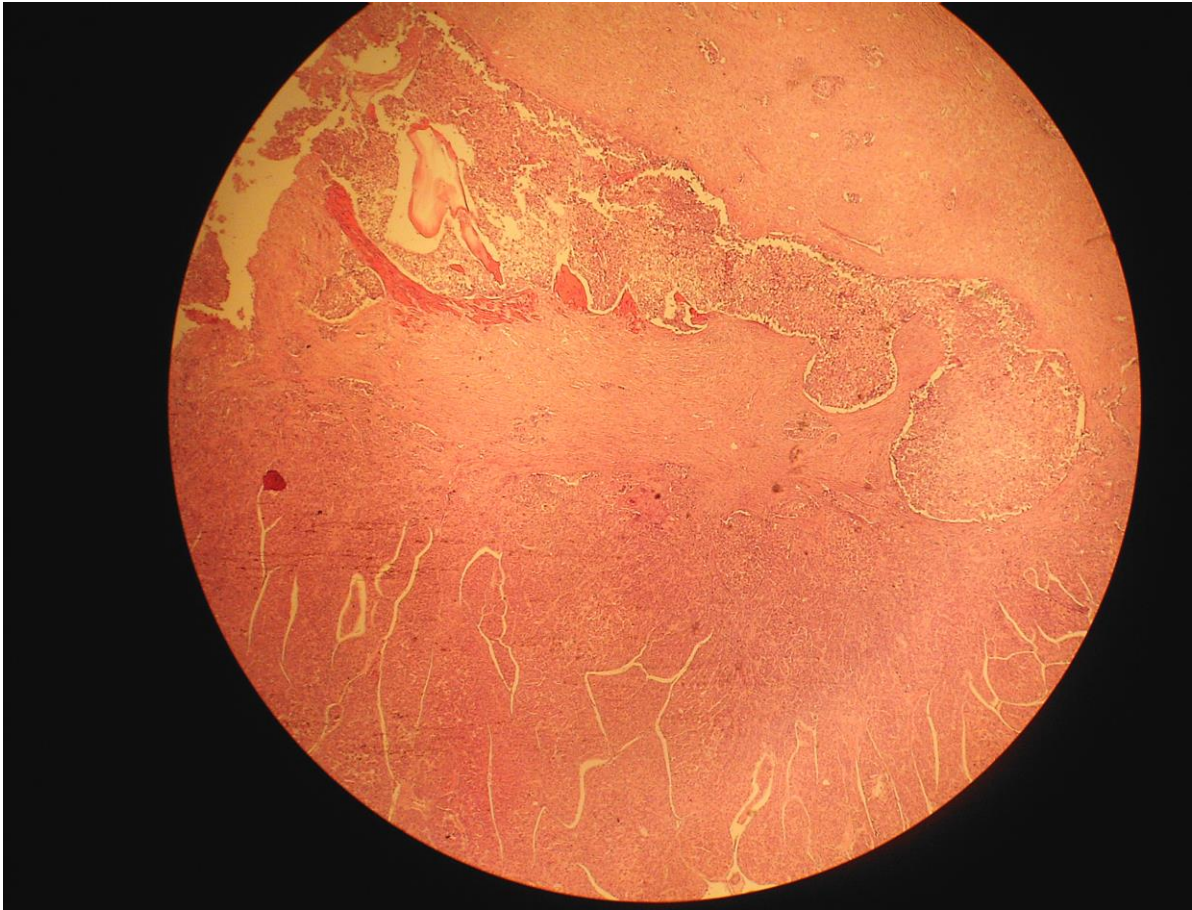
عکس ۲: تصویر ماهی از بالا (۶×)



عکس ۳: ضایعه کبدی با ندولهای برجسته در سطح کبد و افزایش اندازه کبد (۶ x)

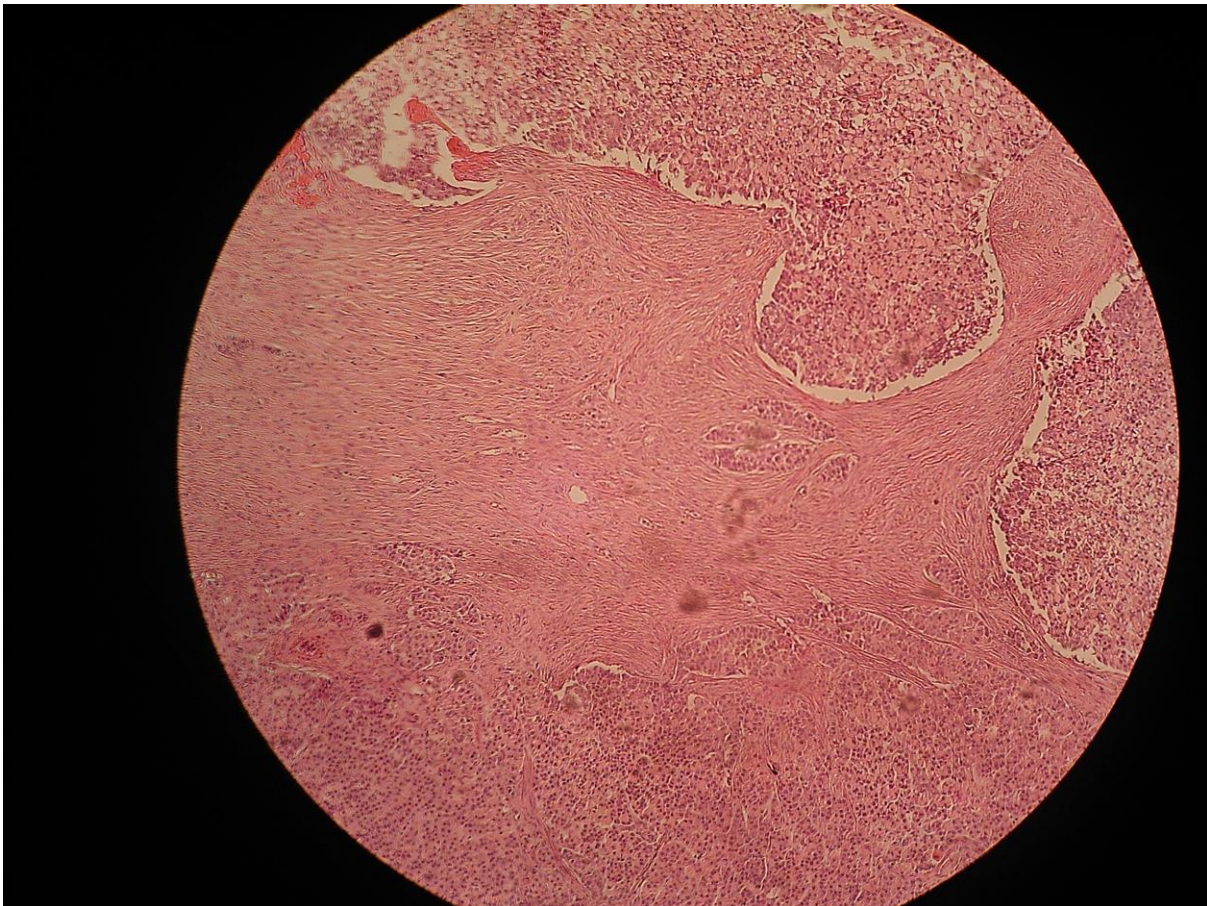


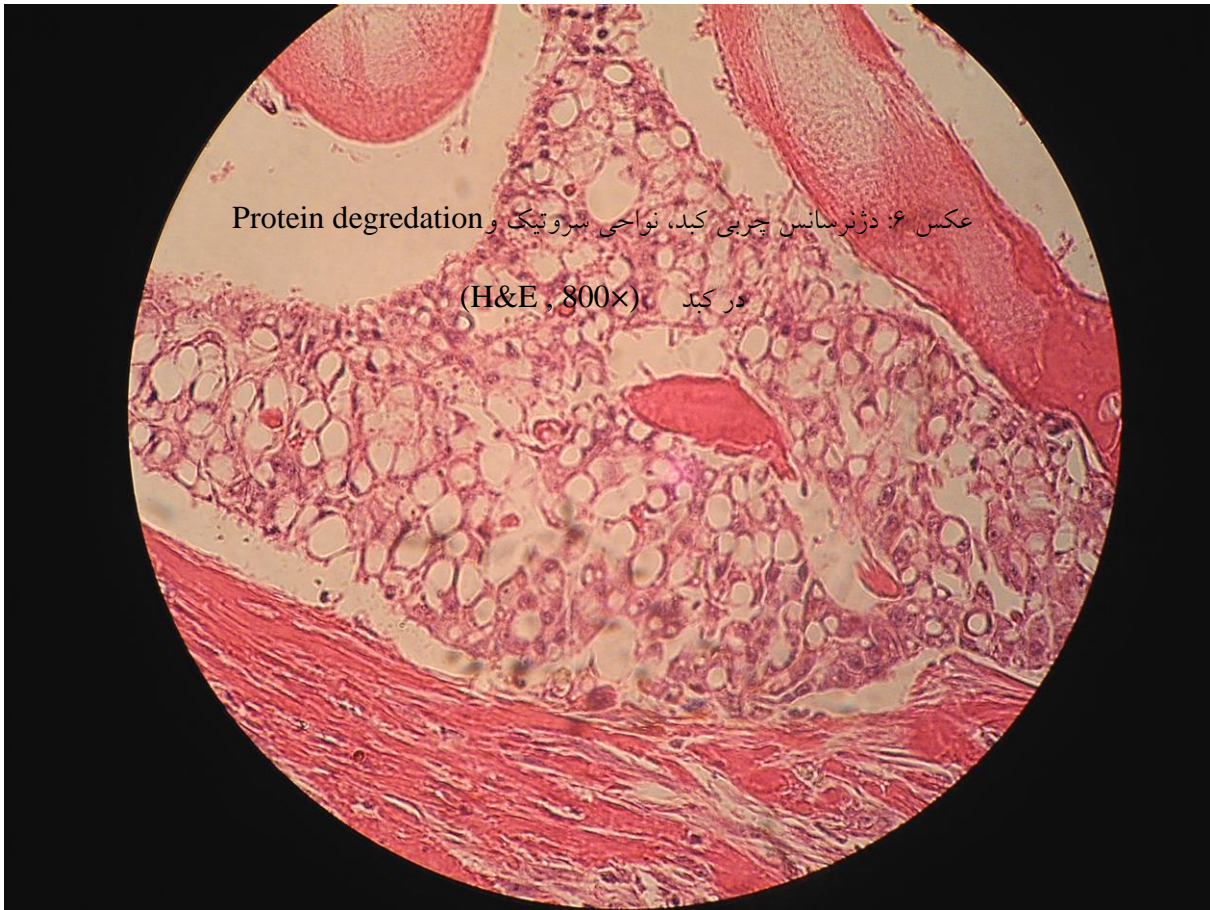
عکس ۴: کبد بزرگ شده با کانونهای برجسته در سطح (۶ x)



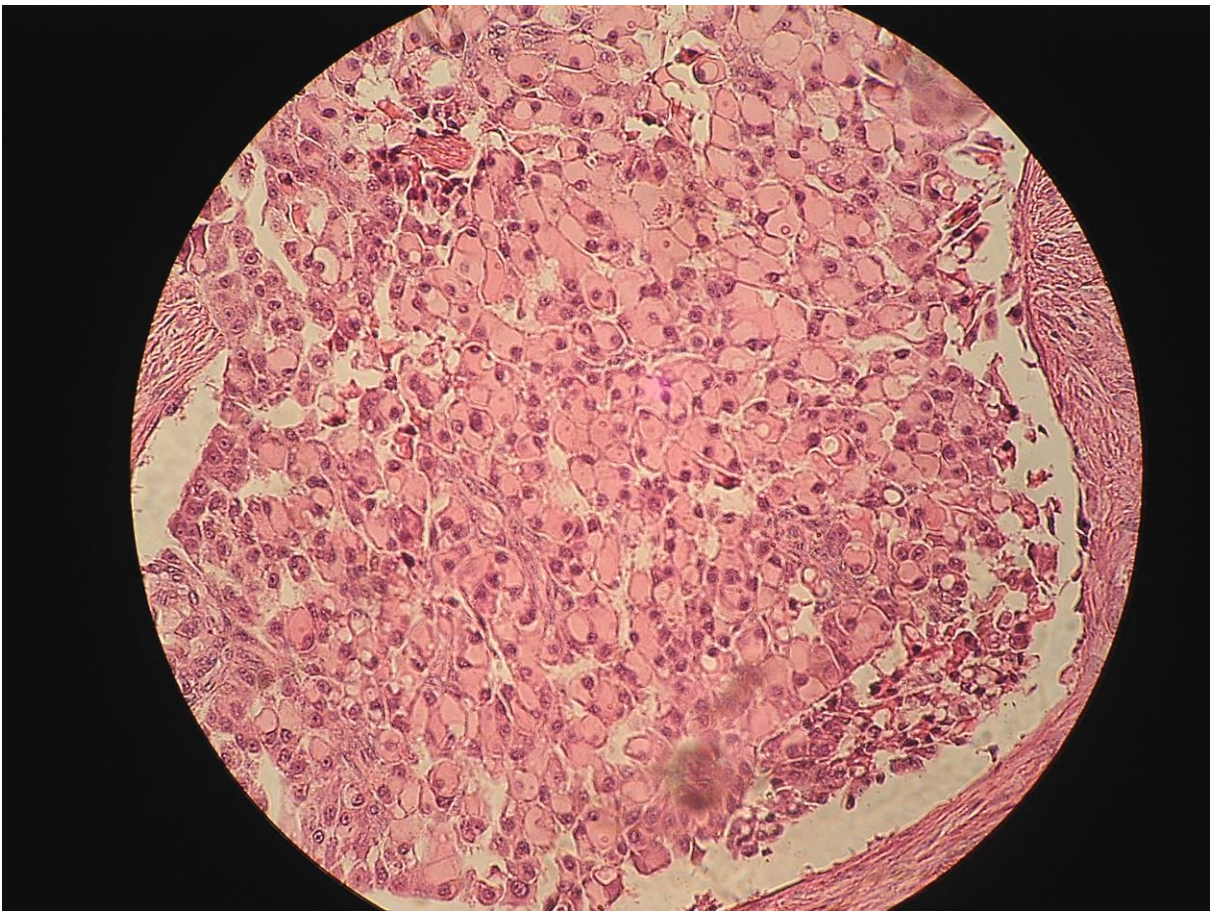
عکس ۵: دژنراسانس چربی کبد، نواحی سروتیک و Protein degradation

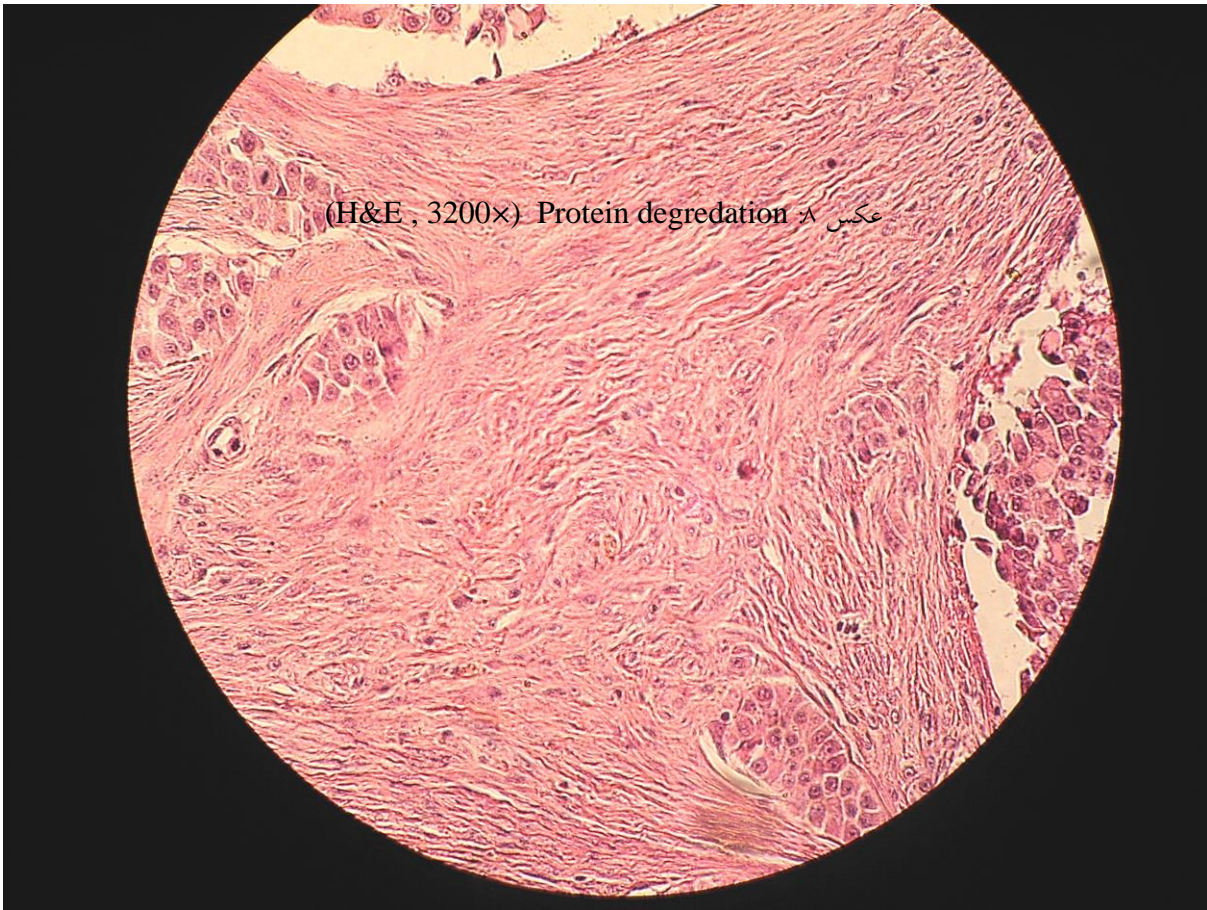
در کبد (H&E , 320×)





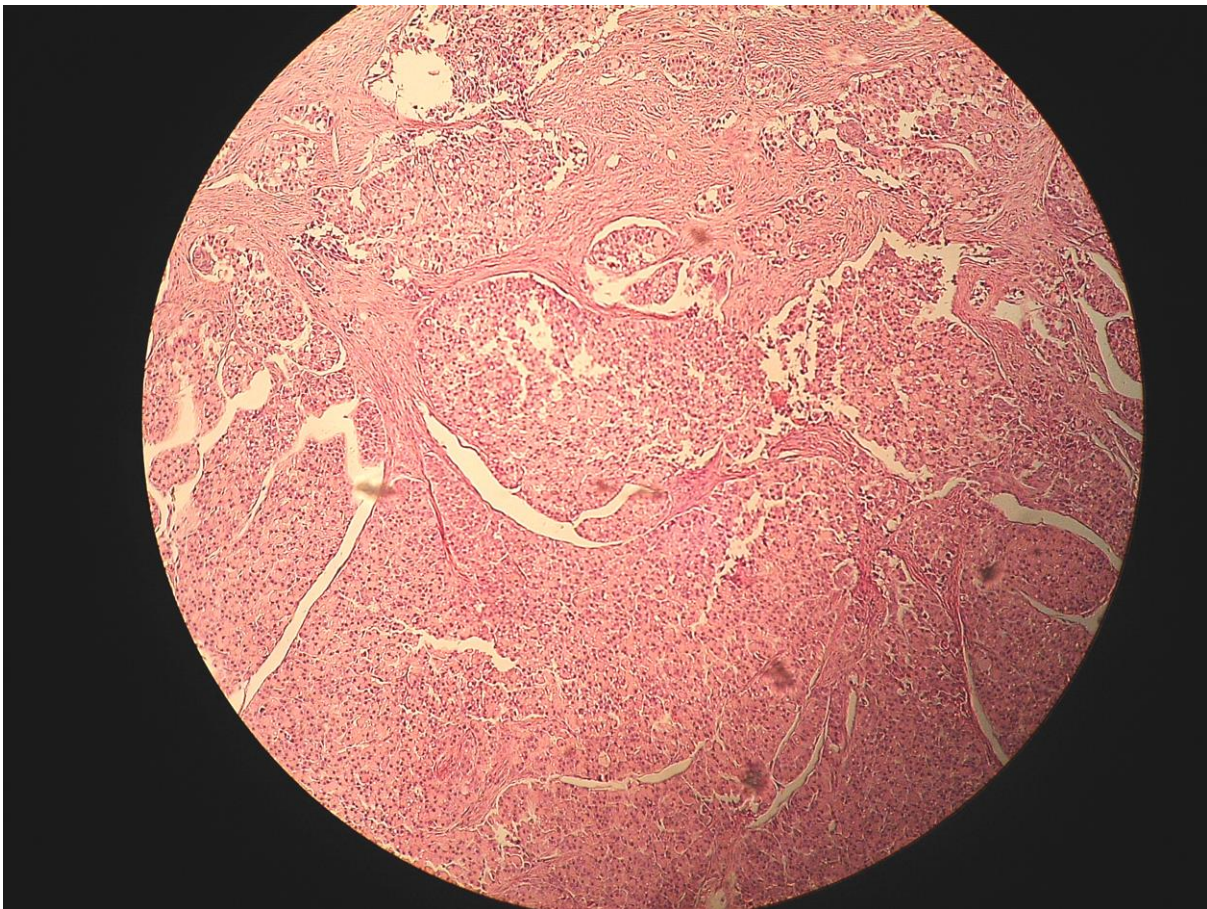
عکس ۷: دژنرسانس چربی کبد (H&E , 3200×)

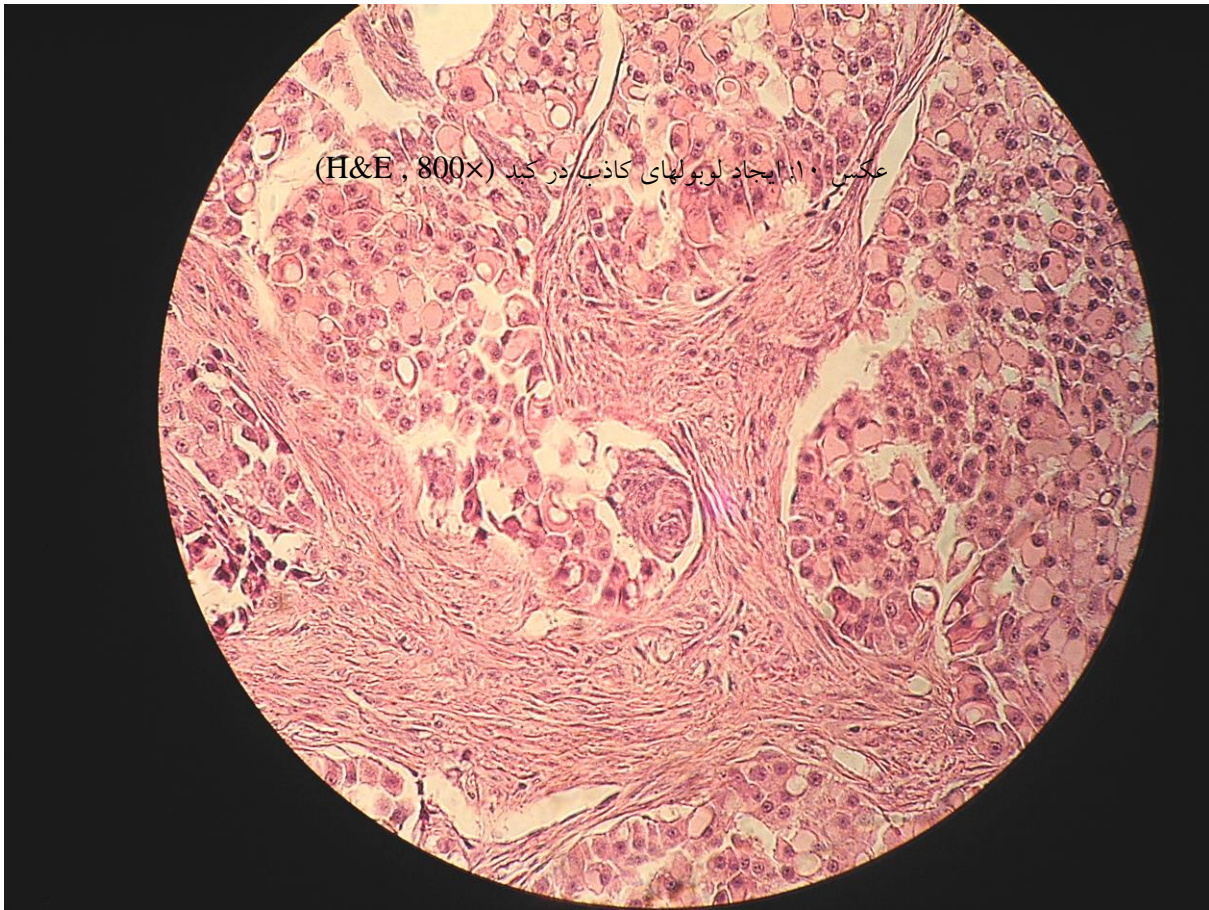




عکس ۸ (H&E , 3200×) Protein degradation

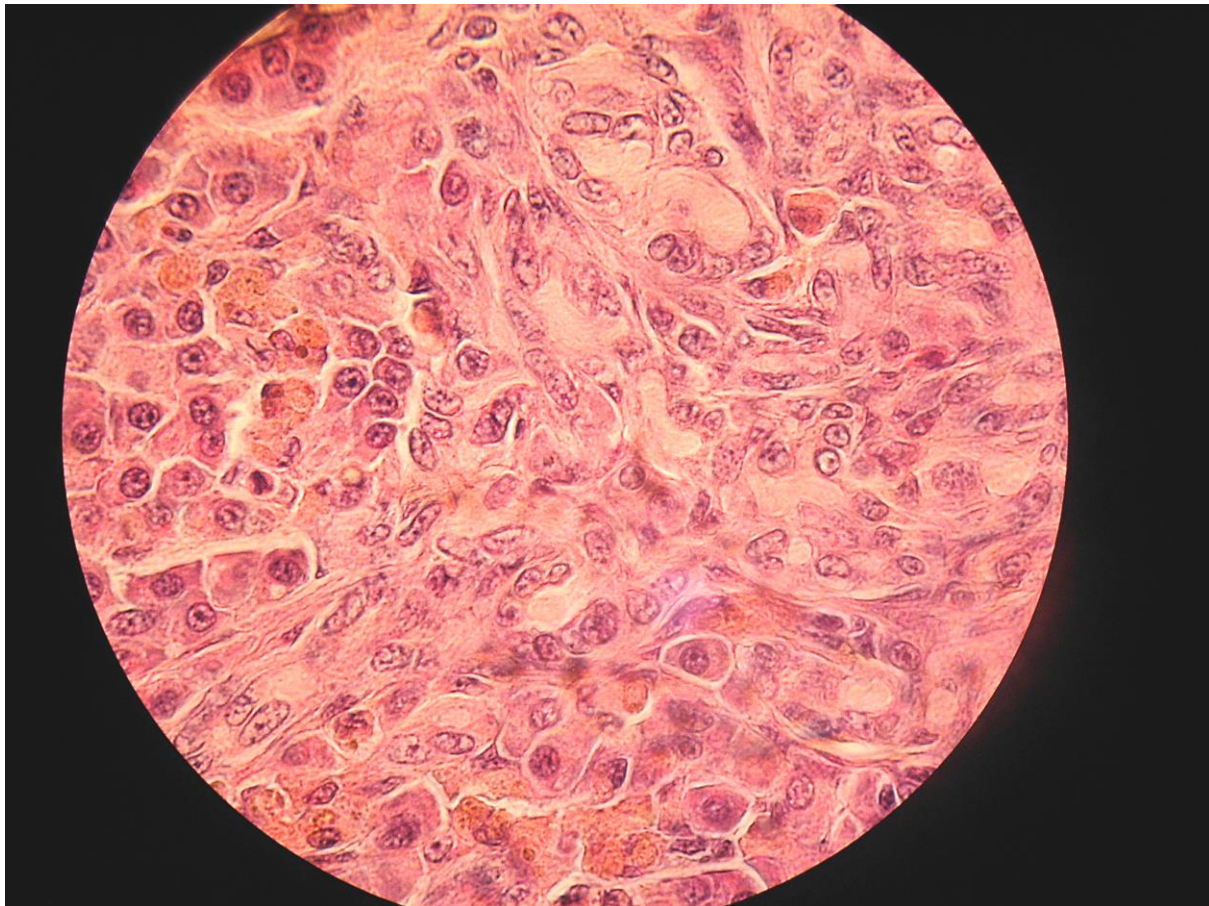
عکس ۹: سیروز در کبد (H&E , 3200×)

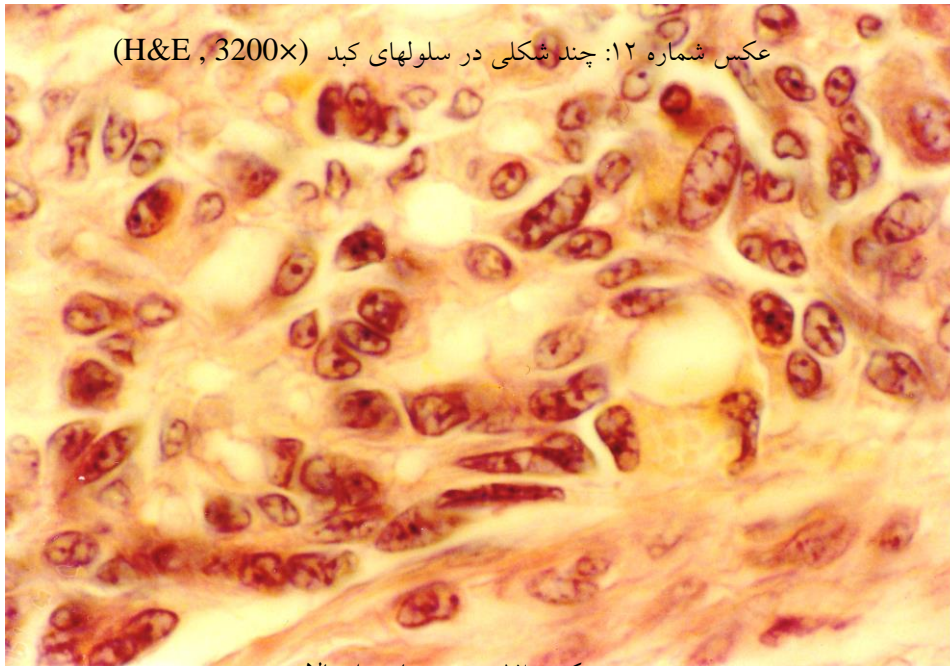




عکس ۱۰: ایجاد لوپولهای کاذب در کبد (H&E , 800×)

عکس ۱۱: ایجاد لوپولهای کاذب در کبد (H&E , 3200×)

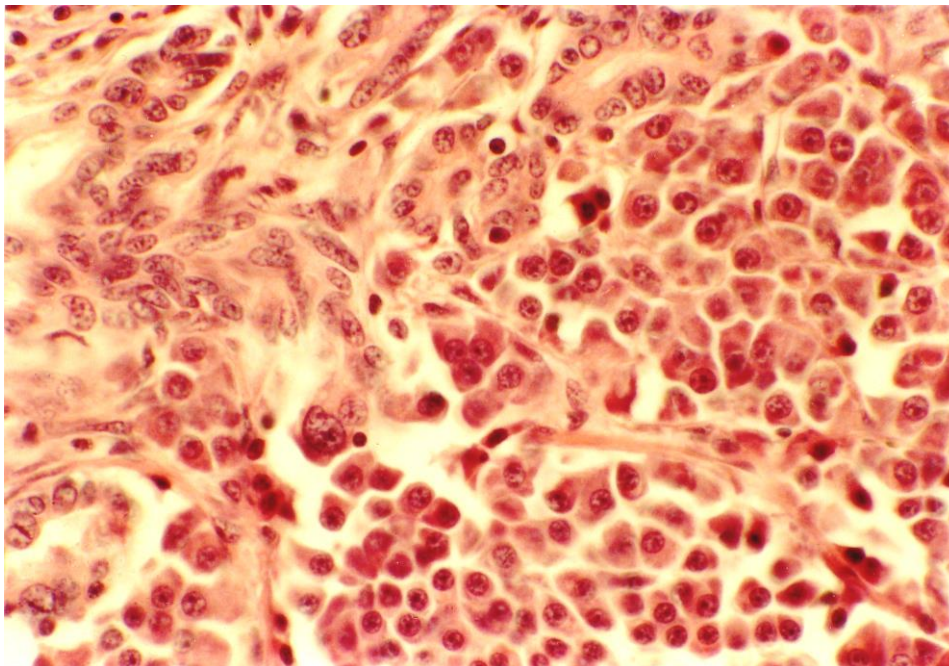




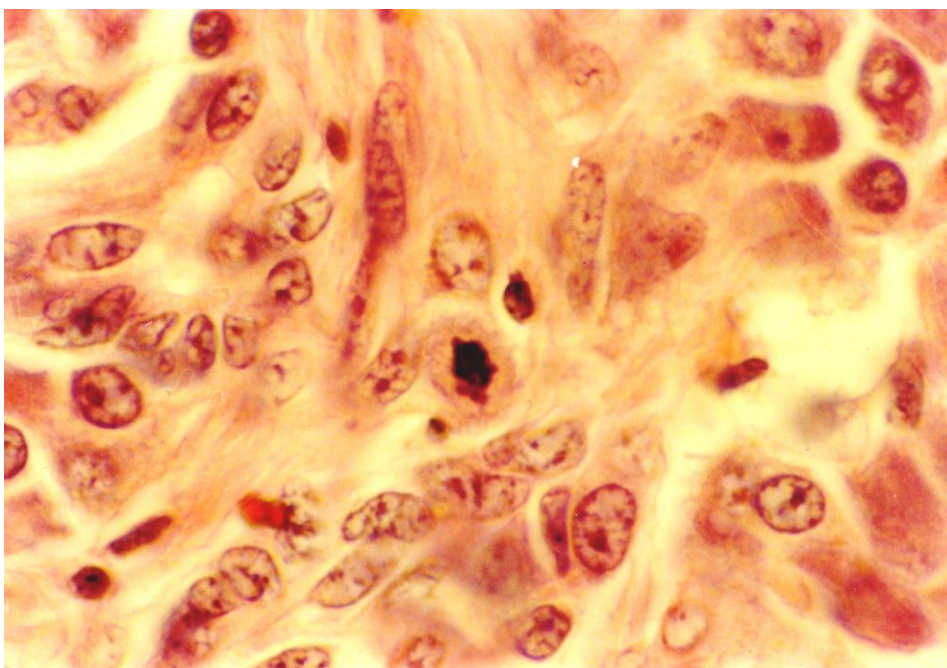
عکس شماره ۱۲: چند شکلی در سلولهای کبد (H&E , 3200×)

عکس ۱۲: تصویر ماهی از بالا

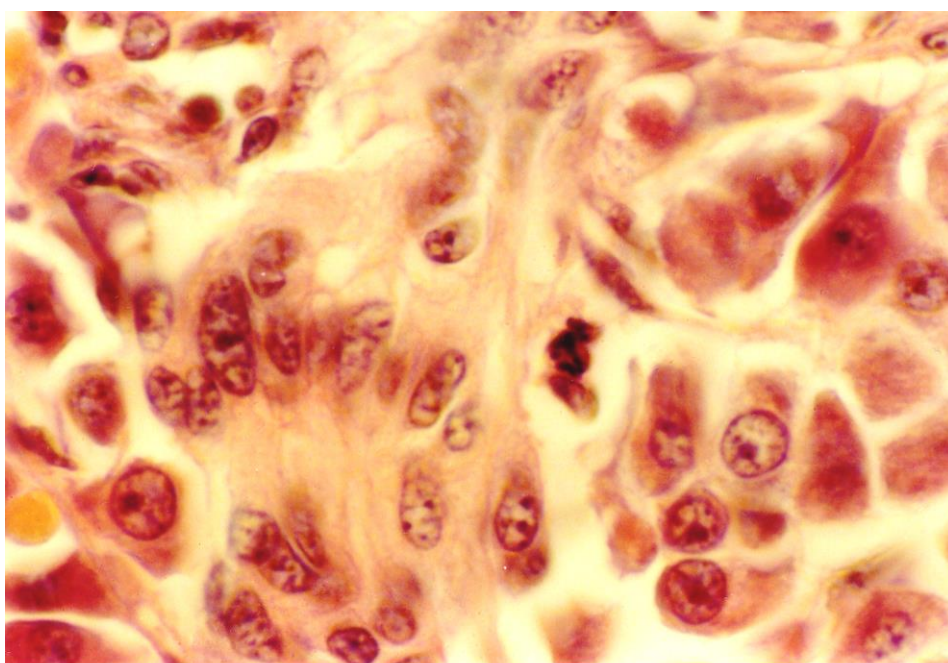
عکس شماره ۱۳: چند شکلی در سلولهای کبد (H&E , 8000×)



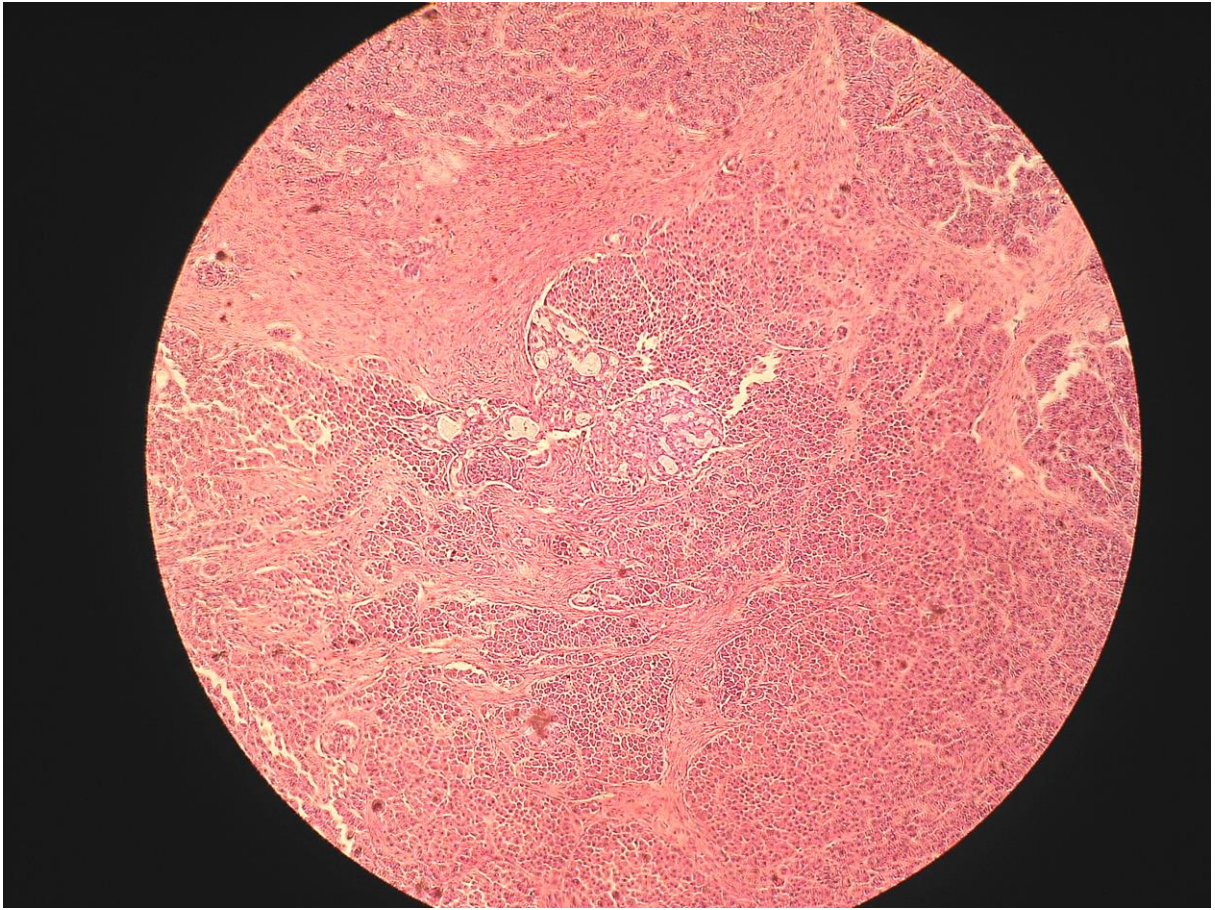
عکس ۱۴: هسته بزرگ سلول کبد (H&E , 3200×)



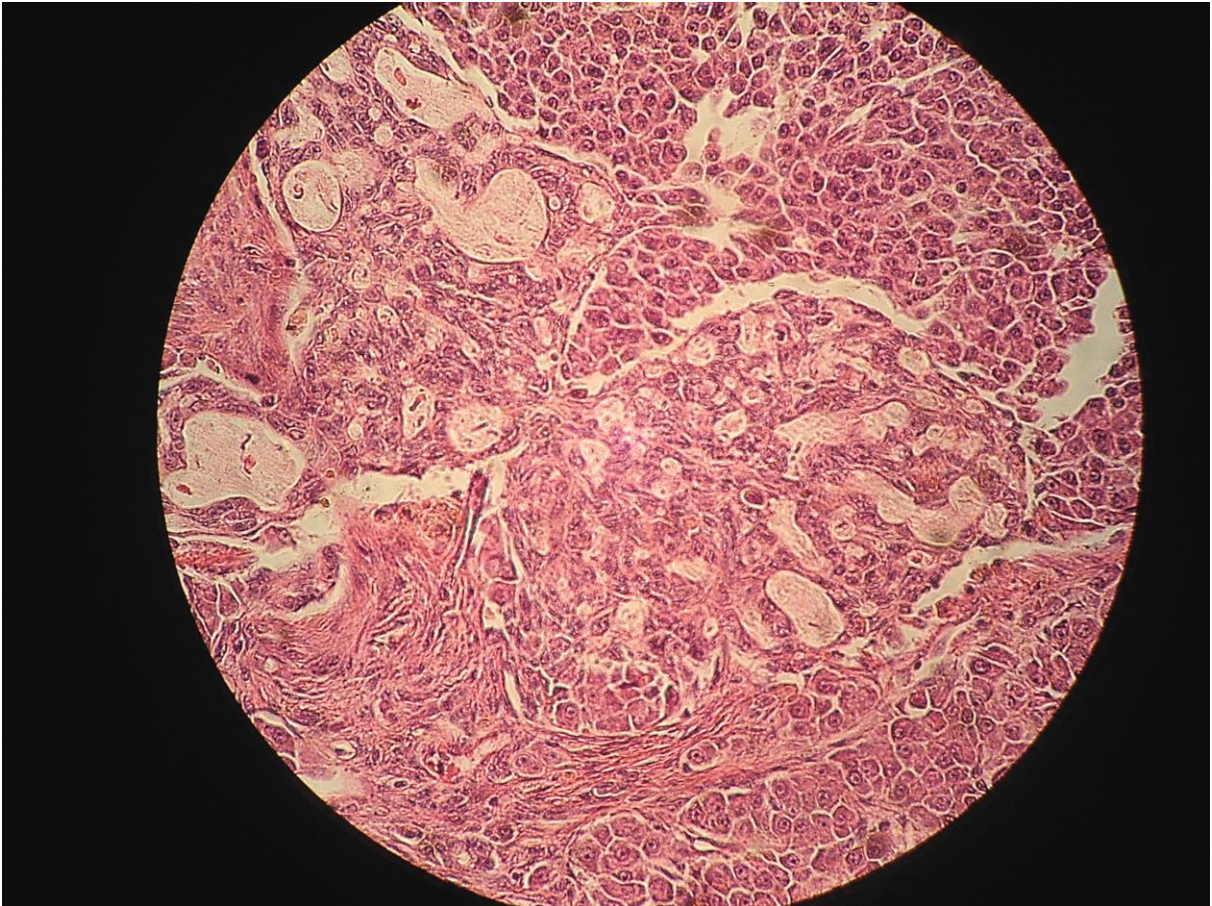
عکس ۱۵: میتوز در هپاتوسیت (H&E , 8000×)



عکس ۱۶: میتوز در هپاتوسیت (H&E , 8000×)



عکس ۱۷: آدنوکارسینومای مجاری صفراوی (H&E , 800×)



ضایعه نئوپلاستیک شماره ۲: که در مطالعه میکروسکوپی هیاتوسیلولان کارسینوما (80x با بزرگنمایی) مجرای صفراوی
 عکس ۱۸: اذقو کمر سیبوهی مجرای صفراوی (80x, 18x) مجرای صفراوی
 تشخیص داده شد.



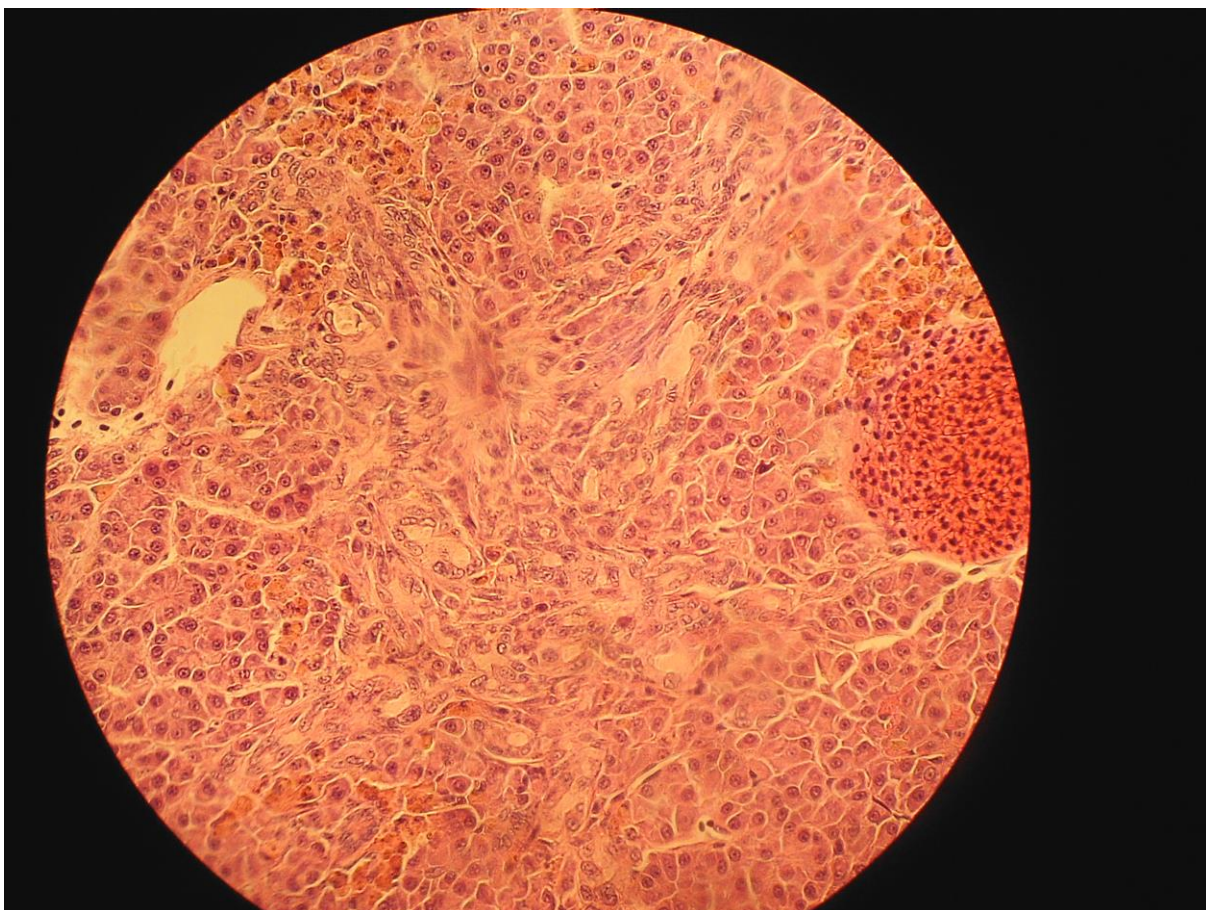
عکس ۱۹: ماهی کالبد گشایی شده (۶x)

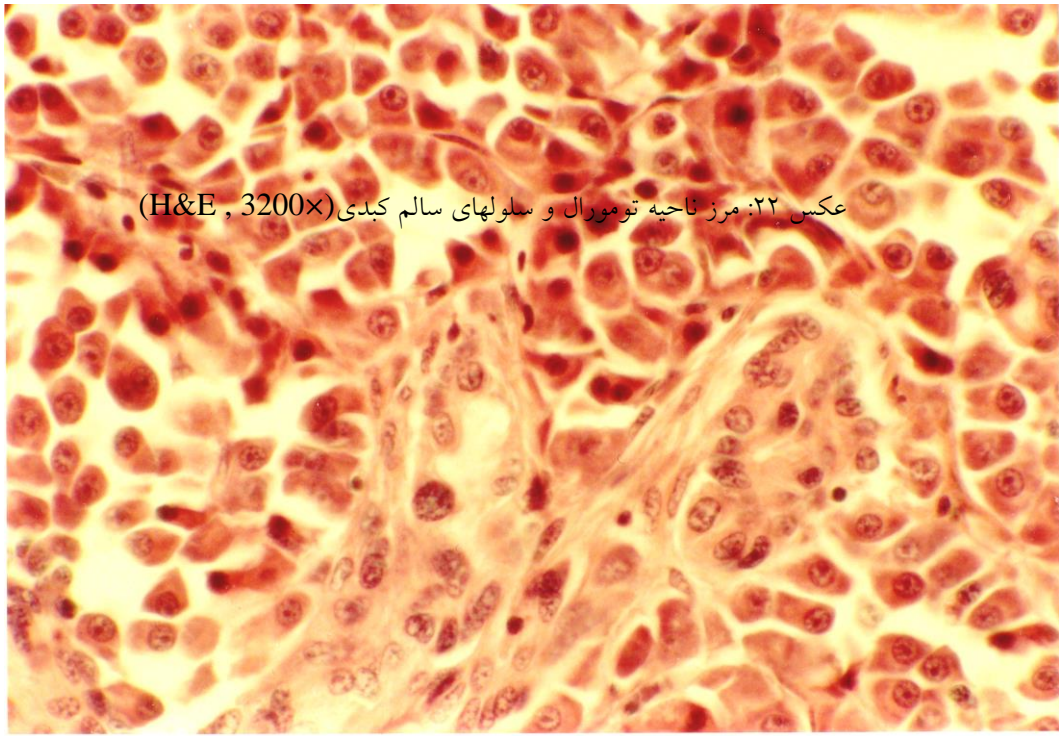




عکس ۲۰: محل ضایعه در کبد (۶×)

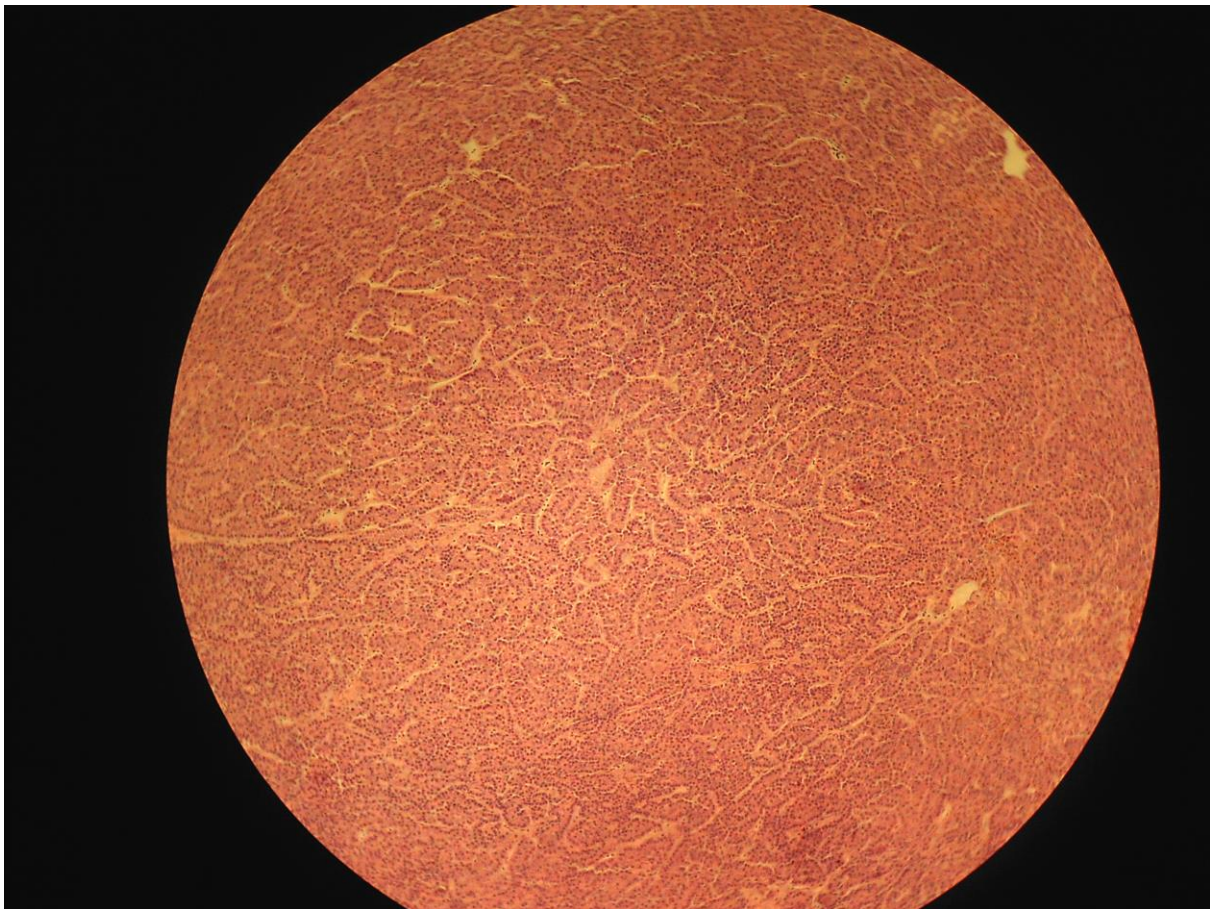
عکس ۲۱: مرز ناحیه تومورال و سلولهای سالم کبدی (H&E , 800×)



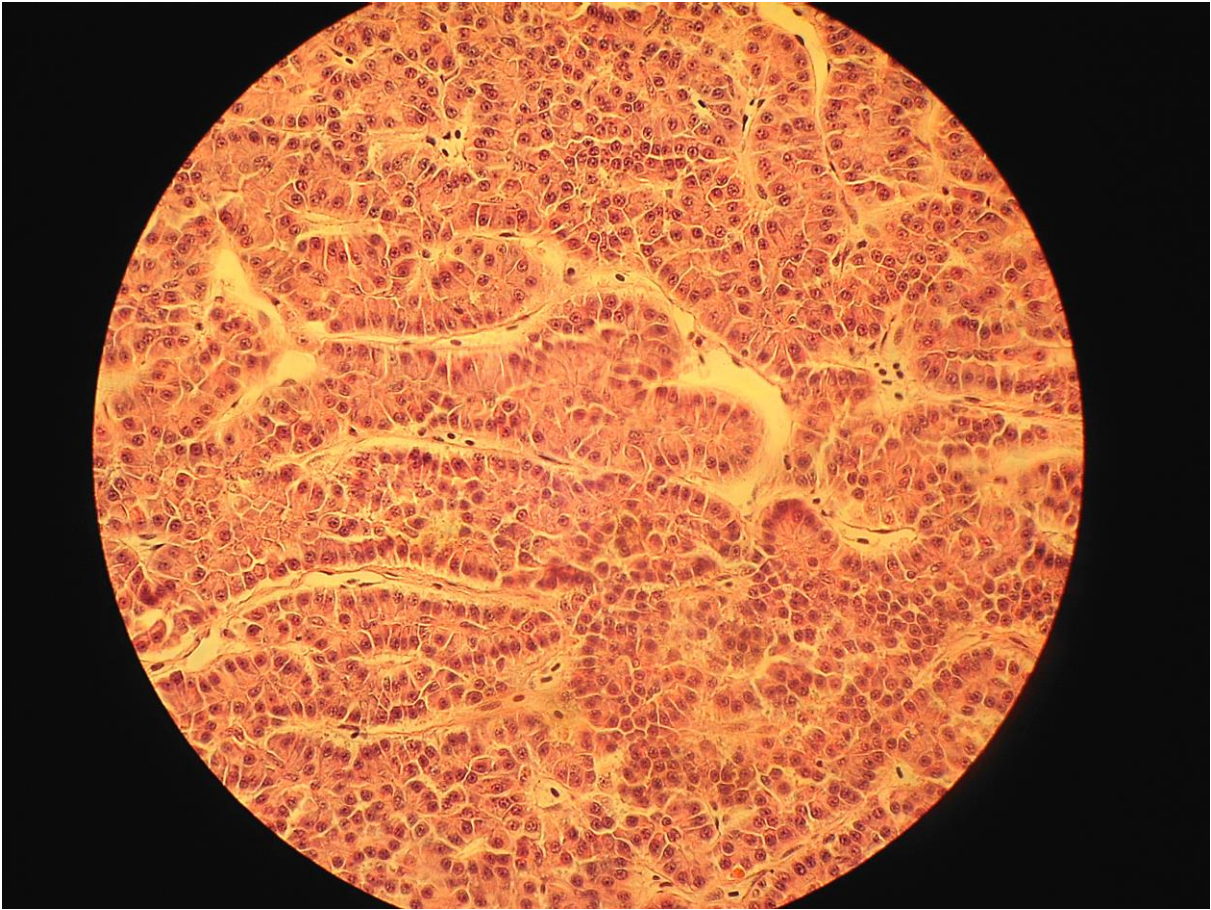


عکس ۲۲: مرز ناحیه تومورال و سلولهای سالم کبدی (H&E , 3200×)

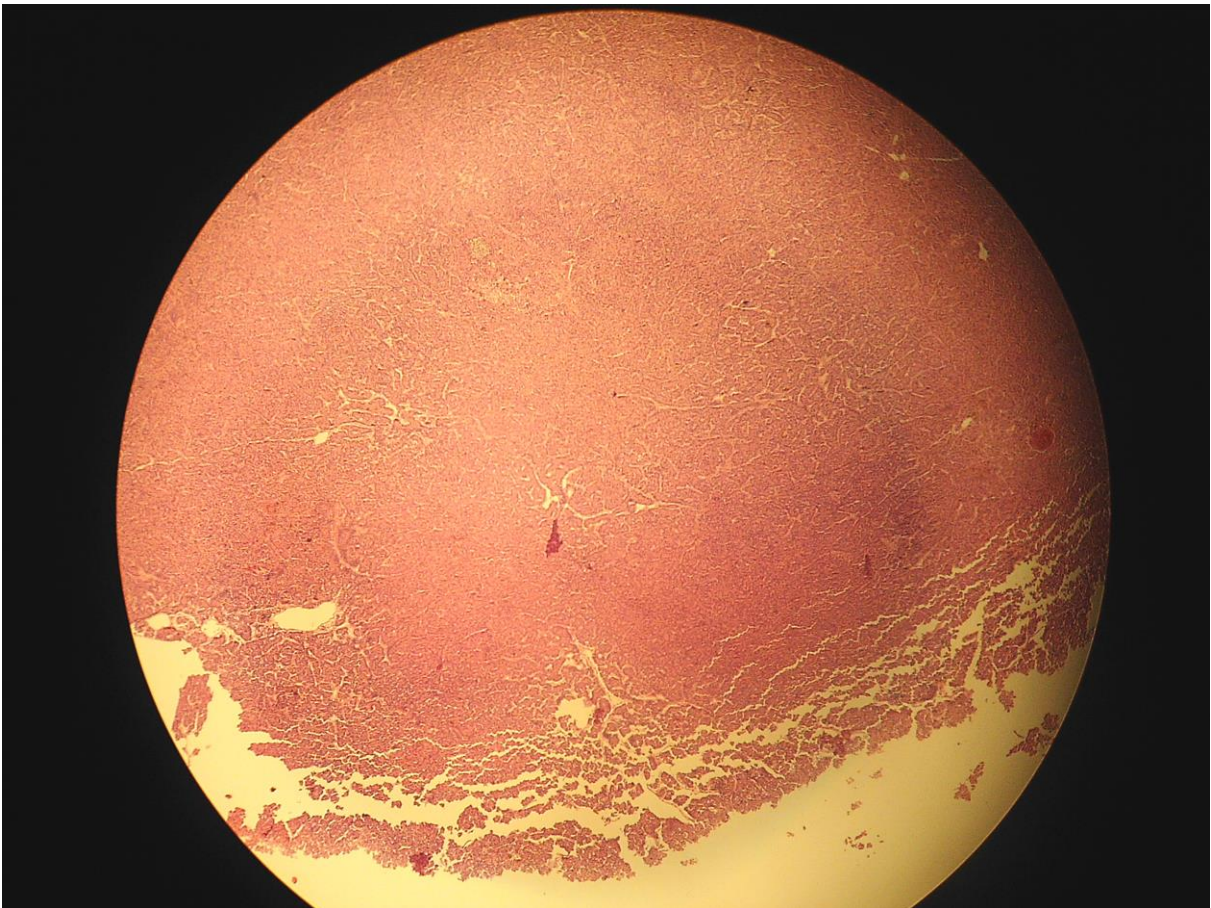
عکس ۲۳: چند شکلی در سلولهای کبدی (H&E , 8000×)



عکس ۲۴: قرار گیری سلولهای کبدی بشکل پایپلاری (H&E , 800×)



عکس ۲۵: قرار گیری سلولهای کبدی بشکل پاییلاری (H&E , 3200×)





عکس ۲۶: پاپیلومای مجرای صفراوی در مرکز تصویر (H&E , 320x)

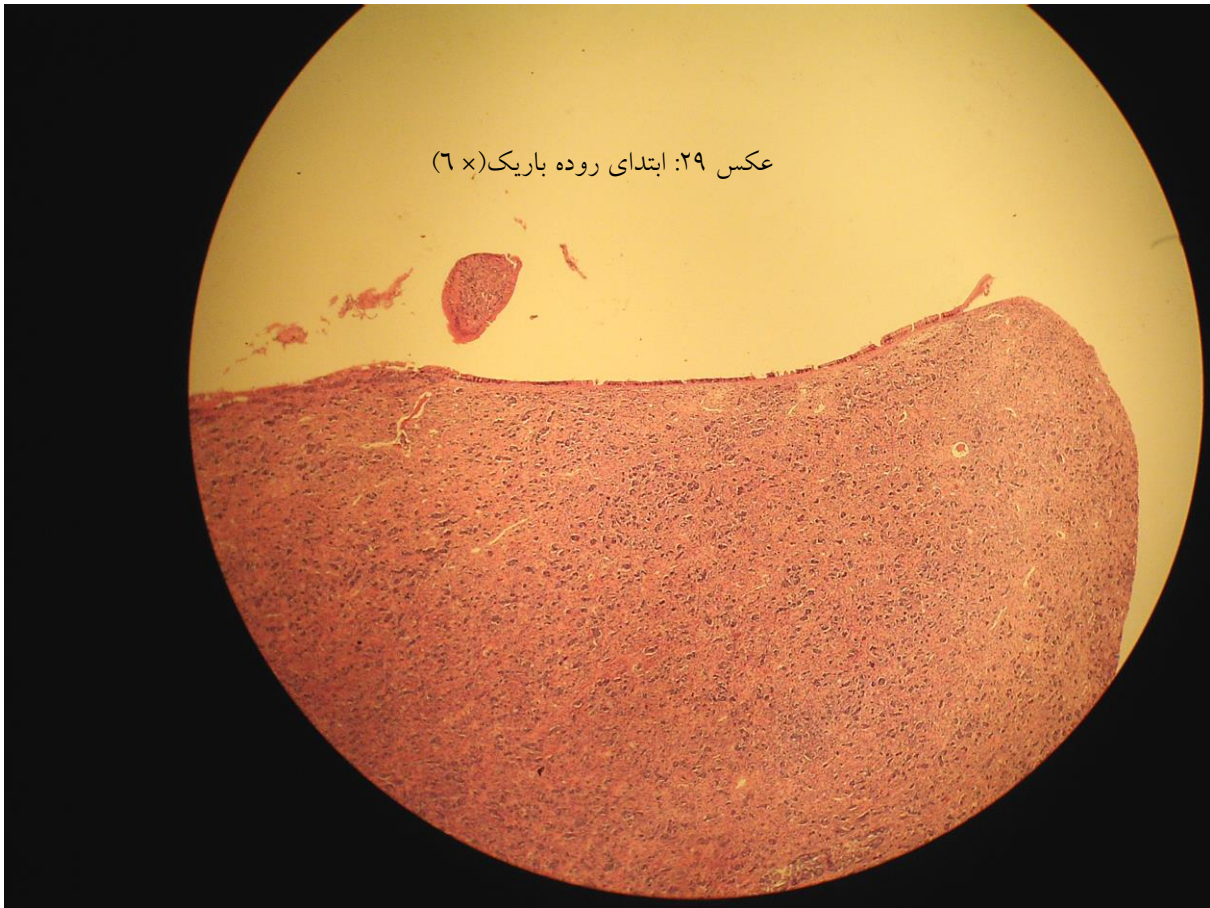
عکس ۲۷: پاپیلومای مجرای صفراوی در مرکز تصویر (H&E , 800x)

ضایعه نئوپلاستیک شماره ۳: که در مطالعه میکروسکوپی آدنو کارسینومای روده باریک تشخیص داده شد.

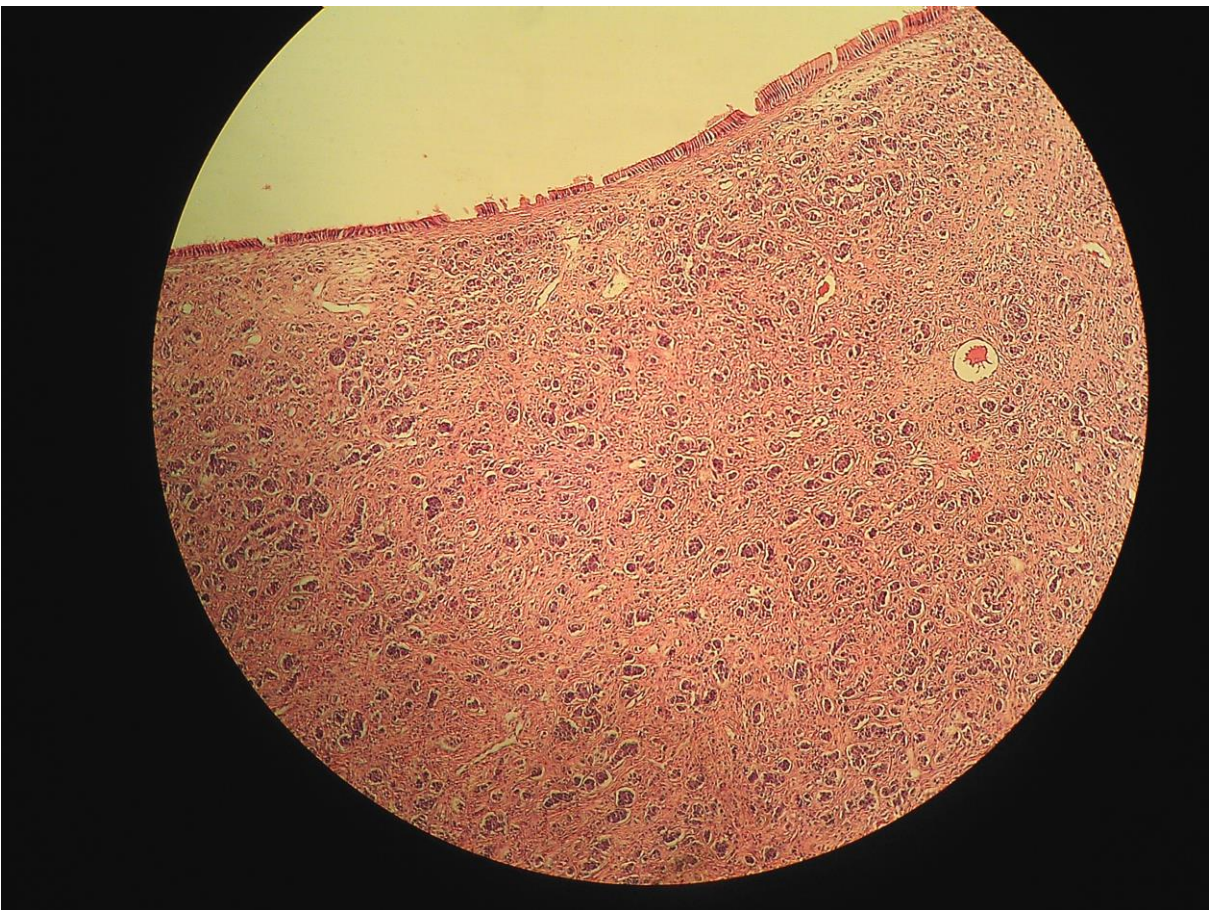


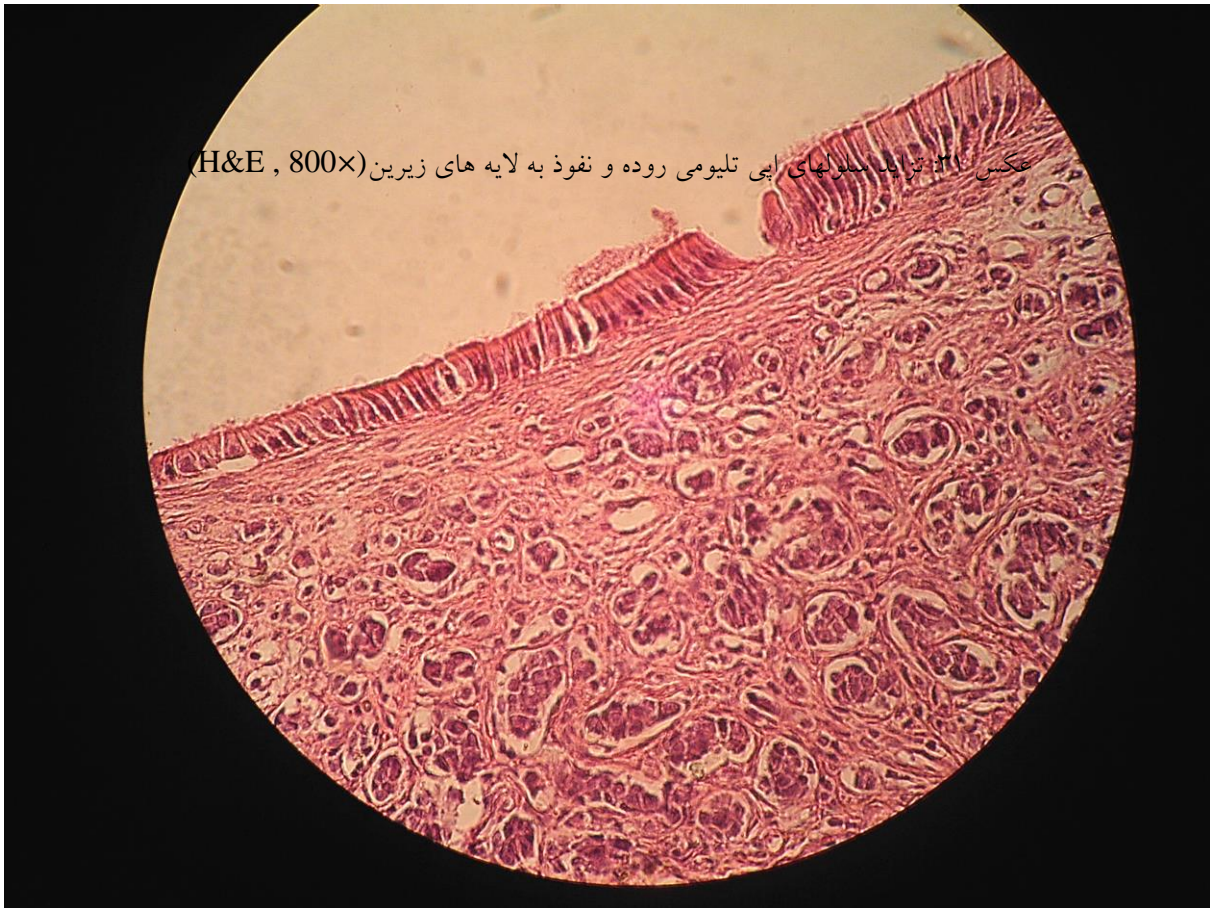
عکس ۲۸: در حفره بطنی ماهی قسمت ابتدای روده باریک نئوپلاستیک بنظر می رسد (۶×)



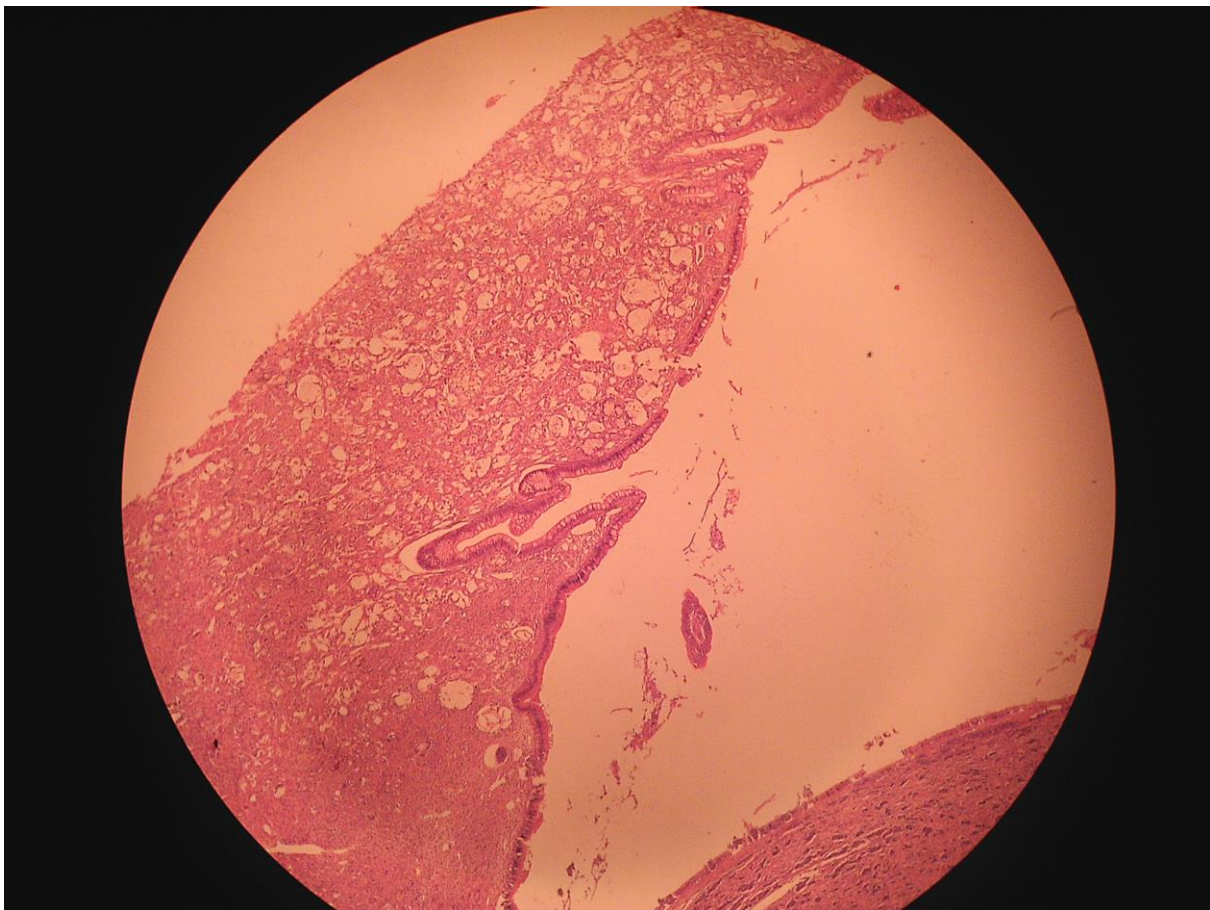


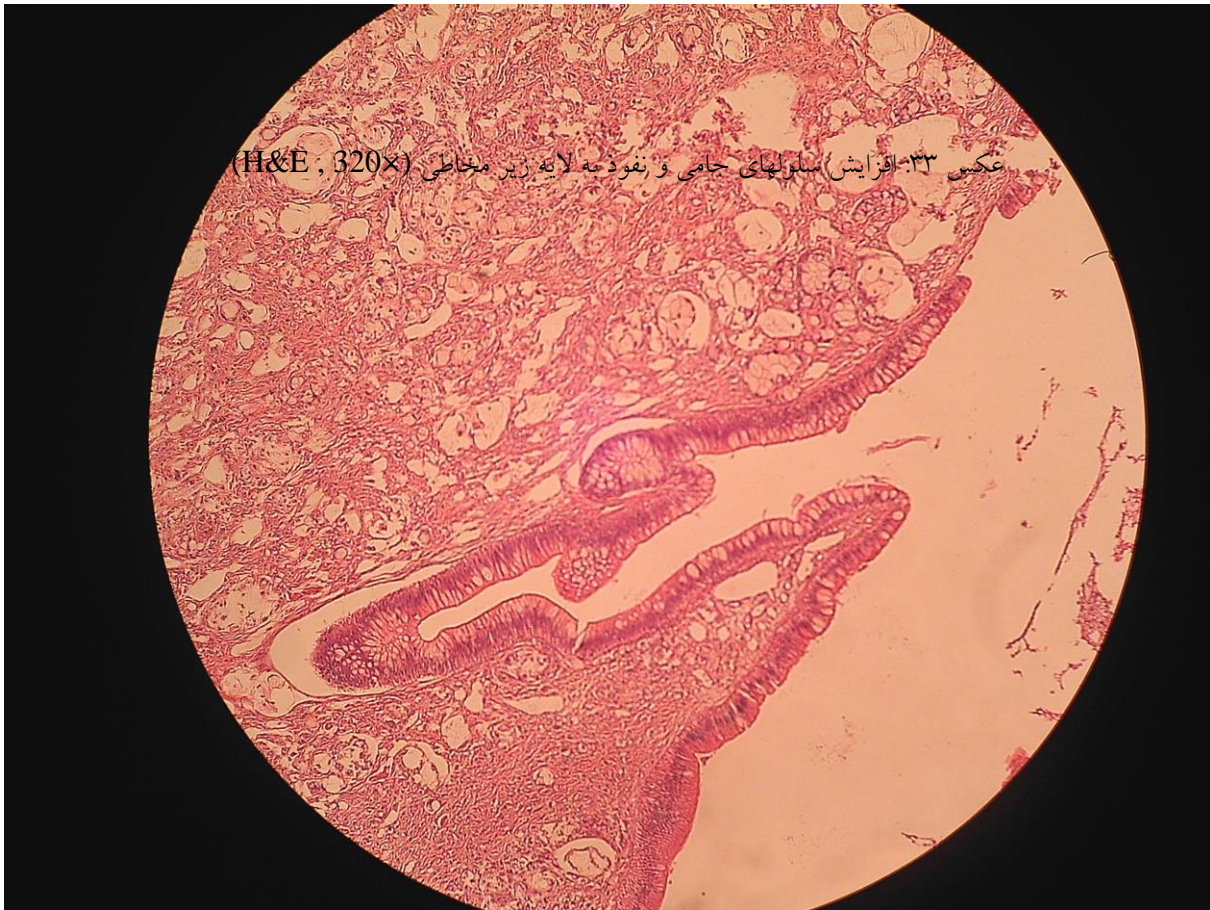
عکس ۳۰: تزاید سلولهای اپی تلیومی روده و نفوذ به لایه های زیرین (H&E , 320×)





عکس ۳۲: تزیاید سلولهای اپی تلیومی روده و نفوذ به لایه زیرمخاطی (H&E , 3200×)





عکس ۳۴: افزایش سلولهای گابلت و نفوذ به لایه زیر مخاطی (H&E , 800x)



عکس شماره ۳۵: افزایش سلولهای جامی در اپی تلیوم روده باریک و نفوذ آنها به لایه زیر مخاطی (H&E , 3200×)

فصل چهارم :

بحث و نتیجه گیری و پیشنهادات

فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری و پیشنهادات

بحث و نتیجه گیری :

از ۴۰۰ قطعه ماهی که بصورت تصادفی انتخاب شده بودند ۳ نئوپلازی در ۳ مولد ماده یافت شد.

۱- در ۱۶۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان زیر پنجاه گرمی نئوپلازی قابل تشخیص با چشم غیر مسلح یافت نشد.

۲- در ۱۲۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان پنجاه تا دویست گرمی نئوپلازی قابل تشخیص با چشم غیر مسلح یافت نشد.

۳- در ۱۰۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان دویست تا پانصد گرمی نئوپلازی قابل تشخیص با چشم غیر مسلح یافت نشد.

۴- در ۲۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان مولد مورد بررسی سه نئوپلازی در سه مولد ماده مشاهده گردید شامل :

ضایعه نئوپلاستیک شماره ۱- آدنوکارسینومای کبدی و مجاری صفراوی. در این ماهی قزل آلی رنگین کمان ماده ۴ ساله به طول کل 631 ± 0.02 میلی متر و با وزن $2/75$ کیلوگرم که برآمدگی واضحی در سمت چپ دیده می شد (عکس ۱ و ۲) بعد از کالبدگشایی متوجه بزرگ شدن واضح در کبد شدم. سطح کبد بصورت ندوله دیده می شد و کانون های چند تایی متورم با قوام کاملاً سفت تر از بافت معمولی کبد قابل مشاهده بود (شکل ۳ و ۴) که در برش ندولها در مرکز دارای مایع چرکی بود که از ندولها خارج می شد. از ۳ ناحیه مختلف این کبد برش داده شد و نمونه فرمالینه تهیه شده بعد از تهیه لام هیستوپاتولوژیک، دژنرسانس چربی کبد، نواحی سروتیک و ضایعه protein degradation مشاهده شد (شکل ۵ و ۶) در برخی هیاتوسیت ها گرانولهای چربی جایگزین شده است و هسته سلول را به گوشه ای رانده است که در رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین این سلولها بصورت حفرات بیرنگ دیده می شود (عکس ۷).

در برخی از هیپاتوسیتها سیتوپلاسم برنگ صورتی کمرنگ دیده می شود که بدلیل تجمع مواد پروتئینی است و هسته ها حاشیه نشین شده اند که ضایعه protein degradation می باشد(عکس ۸).

همچنین سیروز در کبد این ماهی دیده می شود که با جایگزینی رشته های کلاژن و بافت هم بند مترکم بجای هیپاتوسیت ها قابل تشخیص می باشد(عکس ۹).

بافت کبد ماهی قزل آلا بصورت غیر لوبوله می باشد ولی این کبد بصورت لوبوله دیده می شود که بدلیل ایجاد لوبول های کاذب می باشد(عکس ۱۰ و ۱۱).

در سلولهای کبدی پلئومورفیس مشاهده می شود که هسته و سیتوپلاسم در اشکال و اندازه های متنوعی مشاهده می شود که نشانگر نئوپلازی می باشد(عکس ۱۲ و ۱۳). در عکس ۱۴ یک هسته با اندازه کاملاً بزرگ مشاهده می شود در عکس های ۱۵ و ۱۶ نیز دو سلول در حال تقسیم میتوز دیده می شود که خود نشانگر نئوپلازی می باشد. در عکس های ۱۷ و ۱۸ نیز آدنوکارسینوماى مجرای صفراوی قابل توجه است.

ضایعه نئوپلاستیک شماره ۲ - هیپاتوسلولارکارسینوما و پاپیلوماى مجرای صفراوی. ماهی قزل آلاى رنگین کمان ماده به سن ۴/۵ سال و به طول کل 652 ± 0.02 و به وزن $2/65$ کیلوگرم که همان روز تلف شده بود کالبدگشایی شده(عکس ۱۹) و در یک گوشه از کبد که قوام سفت تری نسبت به سایر نقاط کبد داشت به ضایعه نئوپلاستیک مشکوک شدم(عکس ۲۰) که نمونه فرمالینه تهیه شد و بعد از تهیه لام هیستوپاتولوژیک با مشاهده پلئومورفیس در برخی هیپاتوسیت ها (عکس ۲۱-۲۲-۲۳) همچنین مشاهده حالت پاپیلاری ضایعه نئوپلاستیک تشخیص داده شد. در اکثر موارد هیپاتوسلولارکارسینوما هیپاتوسیت ها بصورت ردیف های انگشتی شکل یا همان پاپیلاری مشاهده می شوند(عکس ۲۴ و ۲۵) در این کبدیک مجرای صفراوی مشاهده شد که تمام فضای مجرا توسط رشد تومورال اپی تلیوم مجرای صفراوی احاطه شده که یک ضایعه نئوپلاستیک پاپیلوما می باشد(عکس ۲۶ و ۲۷).

ضایعه نئوپلاستیک شماره ۳- آدنوکارسینوماى روده باریک

ماهی قزل آلی رنگین کمان ماده ۴ساله با طول کل 577 ± 0.2 و وزن $2/6$ کیلوگرم که بدون علائم بالینی خاصی تلف شده بود نیز کالبدگشایی شده در بررسی حفره بطنی این ماهی متوجه توده بسیار سفت و حجیم در ابتدای روده باریک شدم. (عکس ۲۸ و ۲۹) از ناحیه مربوطه چندین نمونه فرمالینه تهیه شد که در بررسی لام هیستوپاتولوژیک آدنوکارسینومای روده باریک تشخیص داده شد.

ضخیم شدگی واضح در لایه زیر مخاط روده باریک مشاهده می شد که تجمع چند تایی از سلولهای مخاطی مهاجم در زیر مخاط مشهود بود. بعبارتی سلولهای پوششی استوانه ای روده بیش از حد تزايد یافته و در زیر مخاط نفوذ کرده اند (عکس ۳۰-۳۱-۳۲).

در ناحیه دیگری از این نمونه سلولهای تولید کننده موکوس (گابلت) موجود در مخاط روده باریک دچار تزايد بیش از حد شده اند و بصورت تجمع چند تایی در لایه درم روده نفوذ کرده ، تولید حوضچه های موسینی کرده اند (عکس ۳۳-۳۴-۳۵).

نتیجه حاصل از این مطالعه این است که در ماهیان قزل آلی رنگین کمان منطقه هراز نئوپلازی وجود دارد

- در ۱۶۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان زیر پنجاه گرم نئوپلازی قابل تشخیص با چشم غیر مسلح یافت نشد. البته شاید نئوپلازی هایی در مرحله شروع بوده باشند ولی هنوز قابل تشخیص نبوده باشند. به هر حال طبق متد تحقیق در این تعداد نمونه از این ماهیان نئوپلازی تشخیص داده نشد.

- در ۱۲۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان پنجاه تا دویست گرم نئوپلازی قابل تشخیص با چشم غیر مسلح یافت نشد. البته شاید نئوپلازی هایی در مرحله شروع بوده باشند ولی هنوز قابل تشخیص نبوده باشند. به هر حال طبق متد تحقیق در این تعداد نمونه از این ماهیان نئوپلازی تشخیص داده نشد.

- در ۱۰۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان دویست تا پانصد گرمی نئوپلازی قابل تشخیص با چشم غیر مسلح یافت نشد. البته شاید نئوپلازی هایی در مرحله شروع بوده باشند ولی هنوز قابل تشخیص نیستند. به هر حال طبق متد تحقیق در این تعداد نمونه از این ماهیان نئوپلازی تشخیص داده نشد.

- در ۲۰ قطعه ماهی قزل آلی رنگین کمان مولد مورد بررسی سه نئوپلازی در سه مولد ماده مشاهده گردید شامل :

- آدنوکارسینومای کبدی و مجاری صفراوی

- هپاتوسلولارکارسینوما و پاپیلومای مجرای صفراوی

- آدنوکارسینومای روده باریک

بنابراین می توان نتیجه گرفت در صورت جستجوی بیشتر انواعی از نئوپلازی ها در ماهیان قزل آلی رنگین کمان پرورشی یافت خواهند شد. از طرفی به احتمال قوی جستجوی نئوپلازی ها در ماهیان مولد (با سن ۳ تا ۴ سال به بالا) با شانس بیشتری برای تشخیص نئوپلازی ها برخوردار است که این مطلب در بررسی متون نیز به وضوح به چشم می خورد که ایجاد نئوپلازی ها در ماهیان با افزایش سن رابطه مستقیم دارد. در این تحقیق هر سه نئوپلازی یافت شده در ماهیان مولد ماده بود هر چند نمی توان ادعا کرد که رخداد نئوپلازی در ماهیان قزل آلی رنگین کمان در ماهیان مولد ماده بیشتر است ولی این احتمال نیز وجود دارد که نئوپلازی در این گونه ماهی نیز با جنسیت در ارتباط باشد که نیاز به مطالعات دقیق تر می باشد. البته در بررسی متون ارتباط نئوپلازی با جنسیت در برخی گونه ها مشاهده شده است.

این مطالعه از نوع مطالعه موردی^۱ بود یعنی هدف پی بردن به وجود نئوپلازی در ماهیان قزل آلی رنگین کمان پرورشی در ایران بود. لذا منطقه هراز جهت این مطالعه انتخاب شد و در نتیجه این تحقیق وجود نئوپلازی در ماهیان قزل آلی رنگین کمان منطقه هراز ثابت شده است بنابراین مناسب به نظر می رسد که در آینده تحقیقات تکمیلی در زمینه فراوانی انواع نئوپلازی در ماهیان قزل آلی رنگین کمان پرورشی در مناطق مختلف کشور انجام گیرد تا در گام بعدی مطالعات جامعی در خصوص شناخت علل مسببه این نئوپلازی ها و در صورت امکان ارائه راهکارهای مناسب جهت پیشگیری از آنها انجام پذیرد.

پیشنهادات :

پیشنهاد می شود در مطالعات آینده پیرامون نئوپلازی های ماهیان قزل آلا ی رنگین کمان بیشتر از ماهیان مولد (۳ سال به بالا) نمونه برداری شود.

همچنین پیشنهاد می شود در طرح ها و پایان نامه های آینده پیرامون این موضوع بودجه کافی در نظر گرفته شود زیرا ماهیان مولد، ماهیانی با ارزش و گران قیمت می باشند.

پیشنهاد می شود تحقیقات آتی بصورت فصلی انجام گیرد. با توجه به اینکه از جمله نئوپلازی های یافت شده در این تحقیق نئوپلازی های کبدی می باشد و یکی از عوامل اصلی ایجاد کننده هپاتوماها و هپاتوکارسینوماها، سم آفلاتوکسین می باشد (۱۸) به احتمال قوی در فصل تابستان که شرایط برای رشد قارچهای آسپرژیلوس تولید کننده این سم فراهم می باشد رخداد این نئوپلازی ها در فصل تابستان بیشتر باشد.

Summary

This study was carried out in order to determine neoplasia presence in rainbow trout in Haraz area. Neoplasia in various species of fishes including freshwater, Brackishwater and marine fishes was reported in other countries. But up to now there is no documented report of rainbow trout neoplasia in Iran. The study was performed in 20 farms of Haraz area during 2004-2005. All fishes of each farm firstly were observed in order to any abnormal mass which is suspicious to neoplasia. Besides in order to observation of external and internal organs, 20 fishes was sampled randomly from each farm and were examined clinically and necroptically. Any suspicious lesions were sent to pathology laboratory in 10% formalin followed by taking pictures of the lesions. Then histopathological evaluations were performed. From 400 fishes, 3 neoplastic cases including hepatocellular carcinoma along with bile duct papilloma, hepatocellular carcinoma and bile duct adenocarcinoma and intestine adenocarcinoma were found which all were in brooder fish.

References:

- 1- Beckwith, Lee G. Jessica L. Moore, Gladys S. Tsao-Wu, John C. Harshbarger, and Keith C. Cheng. (2000). Ethylnitrosourea Induces Neoplasia in Zebrafish (*Danio rerio*), *Laboratory Investigation March* Volume 80 Number 3,5-17.
- 2- Chan, J., Robinson, E.S., Atencio, J., Wang, Z., Kazianis, S, Della Coletta, L.D., Nairn, R.S., and J. R. McCarrey. (2001). Characterization of the CDKN2A and ARF genes in UV-induced melanocytic hyperplasias and melanomas of an opossum (*Monodelphis domestica*). *Molecular Carcinogenesis*, 31,16-26.
- 3- Ciltas, Abdulkadir. (2005). Leiomyoma Localized on the Head of a Goldfish (*Carassius auratus*), *Turk J Vet Anim Sci*, 29 1077-1079.
- 4- Gimenez-Conti, I., Woodhead, A. D., Harshbarger, J.C., Kazianis, S., Setlow, R.B., Nairn, R.S., and R.B.Walter. (2001). A proposed classification for *Xiphophorus* melanomas based on histopathology analysis. *Marine Biotchnology* 3:S100-S106.

- 5- Haigis Kevin M. James G. Caya, Mark Reichelderfer and William F. Dove. (2002). Intestinal adenomas can develop with a stable aryotype and stable microsatellites, PNAS June 25, vol. 99, no.13, 7-19.
- 6- Hoole, D., D. Bucke, P.Burgess, I.Wellby. (2001). Diseases of carp and other cyprinid fish. Spark company , 136-143.
- 7- Kallman, K.D., Walter, R.B., Morizot, D.C. and S. Kazianis. (2001). Two New Species of Xiphophorus (Poeciliidae), from the Isthmus of Tehuantepec, Oaxaca Mexico, with a Discussion of the Distribution of the X. clemenciae Clade Novitates of the American Museum of Natural History No. 3441, pp. 1–34.
- 8- Kazianis, S., Gimenez-Conti, I., Setlow, R.B., Woodhead, A. D., Harshbarger, J.C., Trono D., Ledesma, M., Nairn, R.S., and R.B.Walter. (2001). MNU induction of neoplasia in a platyfish model. Laboratory Investigation 81:1191-1198.
- 9- Kazianis, S., Gimenez-Conti, I., Trono D., Pedroza, A., Chovanec, Lori, Morizot, D., Nairn, R., and R.Walter. (2001). Genetic analysis of MNU-induced neoplasia within Xiphophorus hybrid fish. Marine Biotechnology 3:S37-S43.

- 10- Leatherland, J.F., Woo, P.T.K. (1998). Fish diseases and disorders. CABI Publishing, 37-105. Stoskopf, M.K. (1993). Fish medicine. W.B.Saunders company, 428-432.
- 11- Li, H. Y., Savage, T., Obermoeller, R.D., Kazianis, S., Walter, R.B. Parental. (2004). 5-methylcytosine methylation patterns are stable upon inter-species hybridization of Xiphophorus (Teleostei:Poeciliidae) fish. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 133(4):581-595.
- 12- Malins, Donald C. (2004). Structural Changes in Gill DNA Reveal the Effects of Contaminants on Puget Sound Fish, *Environmental Health Perspectives* . volume 112,number 5, 2-5.
- 13- McHugh Law J.(2001). Mechanistic Considerations in Small Fish Carcinogenicity Testing, *ILAR Journal*, Volume 42, Number 4, 13-16.
- 14- Mitchell DL, Nairn RS, Johnston DA, Byrom M, Kazianis S, Walter RB. (2004). Decreased levels of (6-4) photoproduct excision repair in hybrid fish of the genus Xiphophorus. *Photochem Photobiol*.May;79(5):447-52.
- 15- Morizot, D.C., Nairn, R.S., Simhambhatla, P, Della Coletta, L., Trono, D., Chovanec, L., Walter, R.B., and\ Kazianis, S. (2001). The Xiphophorus genetic

linkage map: Beginnings of comparative gene mapping in fishes. *Marine Biotechnology* 3:S153-161.

16- Nairn, R.S., Kazianis, S., Della Coletta, L., Trono, D., Walter, R.B., and D.C. Morizot. (2001). Genetic analysis of susceptibility to UV carcinogenesis in *Xiphophorus* hybrid fish. *Marine Biotechnology* 3:S24-S36.

17- Premdas, Peter D. Metcalfe, Chris D. (1996). Experimental transmission of epidermal lip papillomas in white sucker, *Catostomus commersoni*, NRC Canada, 111-118.

18- Roberts, R.J. (2001). *Fish pathology*, W.B.Saunders, 153-167.

19- Rosenthal, G.G., de la Rosa Reyna, X.F., Kazianis, S., Stephens, M. J., Morizot, M., D. C., Ryan, M.J., and F. J. García de León (2003). Dissolution of sexual signal complexes in a hybrid zone between the swordtails *Xiphophorus birchmanni* and *Xiphophorus malinche* (Poeciliidae). *Copeia* 299-307.

20- Rudd, M.D., Johnston, D.A., Kazianis, S., and A. P. Butler. (2003). Cloning and analysis of a FoxO transcription factor from *Xiphophorus*. *Gene* 302:31-41.

21- Sindermann, C.J. (1990). *Principal diseases of marine fish and shall fish*. H.B.Jovanovich publishers.173-192.

- 22- Spinweber, E. (2000). Daffodil Days to fight cancer statistics. The Digital Collegian, available [online]: <http://www.collegian.psu.edu/archive-17-00tdc/03-17-00dnews-7.asp>, visited 09.09.2005.
- 23- Thomson, R.G.(1998). General veterinary pathology, W.B.Saunders,319–397.
- 24- Toussaint, Margaret W. (2001). Chronic Toxicity of Chloroform to Japanese Medaka Fish, Health Perspect 109:35–40.
- 25- Trowbridge Annette. (2002). Fish Exposure and Injury Study Workplan, US Fish & Wildlife Service(612) 725-3548 x202.
- 26- Vogelbein, W. K.; J. W. Fournie; P. A. Van Veld and R. J. Huggett (1990). Hepatic Neoplasms in the Mummichog *Fundulus Heteroclitus* from a Creosote Contaminated Site. *Cancer Res.* 50: 5978-5986.
- 27- Walter, R.B., Li, H.-Y., Intano, G.W., Kazianis, S., and Walter, C.A. Absence of global genomic cytosine methylation pattern erasure during medaka (*Oryzias latipes*) early embryo development. (2002). *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 133(4):597-607.