

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

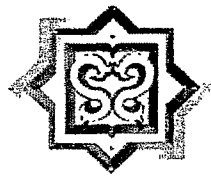
بار الهی:

بر آستان شکوه و قدرت پیشانی بندگی بر خاک

می نهم و از تو میخواهم که:

ای دهنده عقلها فریاد رس گر نخواهی تو نخواهد هیچکس

هم طلب از توست و هم آن نیکویی ما که ایم اول تویی آخر تویی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه کارشناسی ارشد سم شناسی

عنوان :

بررسی سمیت احتمالی کبدی و کلیوی تجویز خوراکی
عصاره متانولی قرص کمر در موش صحرائی

توسط:

محمد رضا حیدری

به راهنمایی:

دکتر محمود رضا حیدری

به مشاوره :

دکتر بیژن نقیبی

۱۳۸۸ / ۳ / ۱۷

شماره پایان نامه :

زمستان ۱۳۸۷

کتابخانه تخصصی داروسازی
دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۱۱۳۳۰۶

با تقدیر و تشکر از:

اساتید ارجمندم:

جناب آقای دکتر محمود رضا حیدری و جناب آقای
دکتر بیژن نقیبی که هر آنچه که امروز موجود است در
سایه تلاش و بزرگواری ایشان است.

مسئولین و کارکنان محترم کتابخانه و آموزش دانشکده
داروسازی به پاس زحماتشان و با تشکر از تمام
عزیزانی که در این راه مرا همراهی نمودند.

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|----------|--------------------|
| I..... | خلاصه فارسی..... |
| III..... | خلاصه انگلیسی..... |
| IV..... | فهرست مطالب..... |

فصل اول: مقدمه

| | |
|---------|--------------------------------------------------------|
| ۲..... | ۱-۱- هدف و انگیزه..... |
| ۳..... | ۲-۱- سمیت کلیوی..... |
| ۴..... | ۱-۲-۱- آسیب کلیه به وسیله مواد خارجی..... |
| ۵..... | ۲-۲-۱- نارسایی حاد کلیه..... |
| ۶..... | ۳-۲-۱- نارسایی مزمن کلیه..... |
| ۶..... | ۴-۲-۱- داروهائی که نارسایی حاد پره رنال می دهند..... |
| ۷..... | ۵-۲-۱- داروهائی که نارسایی حاد داخل کلیوی می دهند..... |
| ۷..... | ۶-۲-۱- اروپای انسدادی توکسیک..... |
| ۸..... | ۷-۲-۱- نفروپاتی مزمن..... |
| ۹..... | ۸-۲-۱- کراتینین..... |
| ۹..... | ۹-۲-۱- BUN..... |
| ۱۰..... | ۳-۱- سمیت کبدی..... |
| ۱۰..... | ۱-۳-۱- کبد چرب..... |
| ۱۱..... | ۲-۳-۱- Cell death..... |
| ۱۱..... | ۳-۳-۱- کلستازیس..... |

- ۱-۳-۴- سیروز کبدی ۱۱
- ۱-۳-۵- ارزیابی آسیب کبدی ۱۲
- ۱-۳-۶- آمینوترانسفرازها ۱۲
- ۱-۳-۷- لاکتات دهیدروژناز ۱۳
- ۱-۳-۸- آلکالین فسفاتاز ۱۴
- ۱-۳-۹- گاماگلوتامیل ترانسفراز ۱۵
- ۱-۳-۱۰- الگوی آسیب کبدی ۱۵
- ۱-۴- گیاه قرص کمر ۱۶
- ۱-۴-۱- اسامی مختلف گیاه قرص کمر ۱۷
- ۱-۴-۲- صفات تشریحی تیره پسته ۱۷
- ۱-۴-۳- Anacardium Occidental ۱۸
- ۱-۴-۴- ترکیبات شیمیایی ۱۹
- ۱-۴-۵- اثرات فارماکولوژی قرص کمر ۱۹

فصل دوم: مواد، دستگاه ها و روش ها

- ۱-۲- دستگاه ها و وسایل مورد استفاده ۲۱
- ۱-۱-۲- لوازم و دستگاه ها ۲۱
- ۲-۱-۲- روش کار ۲۲
- ۲-۲-۱- روشهای عصاره گیری و استخراج ۲۲
- ۲-۲-۲- روش تهیه محلول خوراکی ۲۶
- ۲-۲-۳- حیوان مورد آزمایش و شرایط آزمایشگاهی نگهداری حیوانات ۲۶
- ۲-۲-۴- روش انجام آزمایش ۲۷

| | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| ۲۷..... | ۲-۲-۵- روشهای جمع آوری نمونه |
| ۲۸..... | ۲-۲-۶- روش اندازه گیری آنزیمها |
| ۲۸..... | ۲-۲-۷- روشهای محاسبه مقدار GGT, LDH و کراتینین در ادرار بوسیله کیت های آزمایشگاهی |
| ۳۰..... | ۲-۲-۸- روش محاسبه LD50 |
| ۳۰..... | ۲-۲-۹- آنالیز آماری |

فصل سوم: نتایج

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------|
| ۳۲..... | ۳-۱- مقایسه وزن کلیه چپ موشهای گروه های مختلف نسبت به 100 gr وزن موش |
| ۳۲..... | ۳-۲- مقایسه میزان آنزیم کبدی AST در سرم خون گروه های مختلف |
| ۳۲..... | ۳-۳- مقایسه میزان آنزیم کبدی ALT در سرم خون گروه های مختلف |
| ۳۳..... | ۳-۴- مقایسه میزان آنزیم کبدی ALP در سرم خون گروه های مختلف |
| ۳۳..... | ۳-۵- میزان BUN در سرم خون گروه های مختلف |
| ۳۳..... | ۳-۶- مقایسه میزان کراتینین در سرم خون گروه های مختلف |
| ۳۳..... | ۳-۷- مطالعات هیستوپاتولوژی |
| ۳۴..... | ۳-۸- بررسی میزان LD50 |
| ۳۴..... | ۳-۹- مقایسه میزان فعالیت آنزیم های ادراری GGT, LDH نسبت به کراتینین |

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

| | |
|---------|-----------------------|
| ۵۳..... | ۴-۱- بحث و نتیجه گیری |
| ۵۶..... | ۴-۲- پیشنهادات |

فصل پنجم: منابع

| | |
|---------|-------|
| ۵۸..... | منابع |
|---------|-------|

خلاصه :

مقدمه: در طب سنتی ایران از میوه گیاه قرص کمر برای تسکین درد استفاده می شود. در تحقیقی که انجام شده نیز مدارکی دال بر اثر ضد دردی گیاه وجود دارد. در این زمینه در مورد اثرات اولسروژنیک عصاره متانولی قرص کمر بر معده موش صحرائی، نیز تحقیقی صورت پذیرفته ، که نشانگر زخم زایی کمتر عصاره قرص کمر نسبت به ایندومتاسین بر معده است، در این تحقیق سمیت احتمالی کبدی و کلیوی تجویز خوراکی عصاره متانولی قرص کمر در موش صحرائی به مدت ۷ روز بررسی گردید.

روش: در این مطالعه، دوزهای ۸۰۰-۴۰۰-۲۰۰ mg/kg عصاره پرکوله قرص کمر، هر ۲۴ ساعت یکبار، به سه گروه موش، که در هر گروه ۶ عدد موش نر وجود داشت، تجویز خوراکی گردید، از یک گروه کنترل با تجویز نرمال سالین با دوز ۵ml/kg و یک گروه شاهد بدون هر نوع درمان استفاده گردید.

در پایان روز هفتم، ادرار، خون و نمونه های بافتی کبدی و کلیوی حیوانات جمع آوری گردید. سپس آنزیمهای کبدی موجود در سرم خون شامل: آلانین ترانسفراز (ALT)، آسپارات ترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و کراتینین سرم خون (Cr) و غلظت ازت اوره خون (BUN) و همچنین فعالیت آنزیمهای موجود در ادرار شامل γ - گلوتامیل ترانسفراز (GGT) و لاکتات دی هیدروژناز (LDH) و تغییرات وزن کلیه چپ حیوانات بررسی گردید.

سرانجام مطالعات هیستوپاتولوژی جهت بررسی تغییرات پاتولوژی در بافت کبد و کلیه حیوانات صورت گرفت.

یافته ها : نتایج بررسیها، نشانگر عدم وجود آثار سمیت کبدی و کلیوی در مصرف خوراکی دوزهای 200 mg/kg (دوز درمانی) و 400mg/kg عصاره متانولی قرص کمر بود. اما دوز 800mg/kg عصاره قرص کمر باعث ایجاد سمیت کبدی و کلیوی گردید.

بحث و نتایج : در این تحقیق، با توجه به عدم وجود آثار سمیت کبدی و کلیوی در دوز درمانی عصاره قرص کمر، به نظر می رسد که عصاره گیاه قرص کمر، کاندیدای مناسبی به عنوان داروی ضد درد، برای تحقیقات و مطالعات بالینی بیشتر باشد.

کلمات کلیدی: قرص کمر، سمیت کبدی، سمیت کلیوی، موش صحرایی

Summary

Introduction: In Iranian traditional medicine, the core of the fruit of *Anacardium occidentale* (A.O), was used in treatment of pain.

In this research hepatotoxicity and renal toxicity effects of percolated extract of A.O were investigated. The five groups with six rats in each group were used in this experiment.

Methods : The extract was administrated orally with dose of 200-400, and 800 mg/kg every 24 hours for 7 days. In control group , normal saline was administrated 5 ml/kg. In the end of 7th day, urine , blood , and tissue specimen were collected for analysis . In seconde of the experiment, the blood enzymes including : Alanin transpherase (ALT) , Aspartate transpherase (AST) , Alkalin phosphatase (ALP) , and the serum creatinin(Cr) , and the blood serum urea Nitrogen concentration(BUN) and Activity of urinary enzymes including : γ - glutamyl- transpherase (GGT) and lactate dehydrogenase (LDH),Histopathological changes in the kidney and liver were evaluated.

Results: The results showed the oral dose of 200 mg/kg (therapeutic analgesic dose) and 400 mg/kg of the extract, did not induce any hepatotoxicity or renal toxicity ,but ,the dose of 800mg/kg induced hepatotoxicity and renal toxicity.

Conclusion:It seems that, the A.O is a suitable plant for further investigation for introducing as analgesic drug for clinical use .

Keywords: *Anacardium occidentale*, hepatotoxicity, renal toxicity, rat.

فصل اول:

مقدمه

۱-۱- هدف و انگیزه

انسان از بدو پیدایش، برای کاهش آلام و التیام زخمها از گیاهان پیرامون خود استفاده نموده است، که بتدریج آموخته های او در مورد خواص گیاهان مختلف و نقش آنها در درمان بیماریها افزایش پیدا کرده است، به گونه ای که امروزه بخشی از علم داروسازی را تحت عنوان گیاهان دارویی به خود اختصاص داده است.

این شناخت از اثر مواد و گیاهان در طول زمان باعث افزایش آگاهی انسان، از خواص مواد و نهایتاً سنتز داروهای شیمیایی با خواص گوناگون و مفید گردید، که این داروهای شیمیایی و سنتزی به تدریج جای گیاهان را در درمان بیماریها گرفته، که خود دارای عوارض جانبی زیادی می باشند. اما استفاده زیاد از داروهای شیمیایی و آشکار شدن عوارض ناخواسته آنها، با گذشت زمان محققین را واداشته تا همواره در جستجو و شناسایی ترکیبات جدید با عوارض کمتر و اثر بخشی بیشتر باشند که بخشی از این تحقیقات متوجه گیاهان دارویی می باشد.

درد از پدیده هایی است که هر انسان در طول زندگی بارها با آن سرو کار داشته و از زمانهای قدیم در جستجوی درمان آن بوده است.

درد یک مکانیسم دفاعی بدن و علامت بیماریها می باشد، بدین صورت که هر گاه نسجی دچار صدمه شود، موجب ایجاد درد می گردد. در حال حاضر دو دسته دارویی عمده که برای تسکین درد استفاده می شوند شامل داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) و داروهای ضد اپیوئیدی می باشند ولی هر دو دسته دارویی واجد عوارض نامساعد هستند که مصرف آنها را محدود می سازد، داروهای (NSAIDs) از طریق وقفه در سنتز پروستاگلاندینها علاوه بر اثرات درمانی ضد تب و ضد درد و ضد التهاب عوارض نامطلوبی همچون اختلال در هموستاز، زخم معده، نارسایی

کلیوی، نارسایی کبدی ایجاد می نمایند. داروهای اپیوئیدی موجب تحمل، وابستگی فیزیکی و روانی و همچنین اعتیاد می گردند، (۱ و ۲) لذا یافتن داروهای ضد دردی که، فاقد عوارض جانبی باشند، منطقی و ضروری به نظر می رسد. در بررسیهای انجام شده مشخص شد که قرص کمر دارای اثر ضد دردی می باشد لذا تحقیق حاضر نیز تلاشی در راستای بررسی اثرات نامطلوب (سمیت کبدی و کلیوی) عصاره متانولی قرص کمر می باشد.

۱-۲- سمیت کلیوی (نفروپاتی توکسیک):

به گروهی از اختلالات کلیوی اطلاق می گردد که بطور مستقیم یا غیر مستقیم ناشی از قرار گرفتن کلیه ها در معرض عوامل شیمیایی و فیزیکی است. از جمله داروها، عوامل محیطی، همچنین غلظت غیر طبیعی موادی از قبیل کلسیم و اسید اوریک که در حالت عادی در مایعات بدن وجود دارند.

کلیه از نقاط مهم تاثیر گذاری سم است و علل آسیب پذیری و حساسیت زیاد آن نسبت به مواد سمی عبارتند از: (۳)

- ۱- هم سلولهای گلومرولی و هم سلولهای اپی تلیال توبول ها به مواد سمی حساس هستند.
- ۲- مکانیسم جریان مخالف در مدولا باعث افزایش تونیسیته و تغلیظ سم در این نواحی می شود.
- ۳- سمیت سلولی به علت انتقال مواد سمی در سطح داخل لوله ای یا درون سلولهای توبولهای کلیه
- ۴- جدا شدن سم از پروتئین خود در کلیه

نفروتوکسین ها به طرق مختلف مستقیم و غیر مستقیم به کلیه ها آسیب می رسانند. ضایعات غیر مستقیم ممکن است ناشی از واکنشهای ایمنولوژیک یا ناشی از اثرات ثانویه ای از قبیل هیپوتانسیون دارویی و یا همولیز باشند.

این مکانیسم ها به تنهایی یا با هم می توانند طیفی از اختلالات کلیوی از نقص عمل محدود به اعمال توبولی تا نارسایی حاد قابل برگشت کلیه و یا بیماری کلیوی مرحله آخر: E.S.R.D (End stage Renal Disease) را ایجاد کنند.

۱-۲- آسیب کلیه به وسیله مواد سمی خارجی می تواند به علل زیر باشد(۴)

الف) مسمومیت وابسته به غلظت

ب) نفروپاتی ایمنولوژیک

ج) مکانیسم های قبل و بعد از کلیوی

الف) مسمومیت وابسته به غلظت

نوع معمول و خیلی مهم نفروپاتی های سمی است. در اینجا ضایعه کلیوی معمولاً با درجه تماس و غلظت سم در مجاورت سلول بستگی دارد. تماس با سلول ممکن است مستقیم یا ناشی از پدیده های تغلیظ و انتقال به هنگام ترشح سم باشد.

اگر غلظت سم زیاد باشد ممکن است نکروز لوله ای کلیه حاصل شود که در لوله ابتدایی منجر به سندرم نارسایی حاد کلیه، نکروز حاد لوله ای (Actue tubular necrosis) = A.T.N و در لوله

انتهایی، منجر به دیابت بیمزه کلیوی و یا اسیدوز لوله ای کلیه (R.T.A = Renal tubular Acidosis) می گردد.

(ب) نفروپاتی ناشی از مکانیسم ایمنی:

در اینجا بعضی از ضایعات کلیوی ناشی از مواد سمی مکانیسم های ایمنی همراه با مکانیسم های سمیت سلولی دخیل هستند. در ضایعات ایمنی کلیه، دامنه ضایعات ربطی به مقدار عامل سمی ندارد و ممکن است با تظاهرات عمومی حساسیتی همراه باشد. به عنوان مثال امکان دارد گلومرولونفریت به علت رسوب کلمپکس های ایمنی بوجود آید.

(ج) مکانیسم های قبل و بعد کلیوی:

این مکانیسم ها در اثر کاهش جریان خون کلیه یا اختلالات آب و الکترولیت و یا انسداد در مسیر جریان ادرار پیش می آید. تظاهرات بالینی ناشی از این صدمات با توجه به گستردگی مکانیسم های بیماریزایی متنوع است که به سه دسته تقسیم می گردند:

الف) نارسایی حاد قبل کلیوی

ب) نارسایی حاد داخل کلیوی

ج) نارسایی حاد بعد کلیوی

۱-۲-۲- نارسایی حاد کلیه

این عارضه به شدت های مختلف حادث می شود و احتمالاً وقتی به وجود آن پی می بریم که در فکر آن باشیم.

در نوع خفیف آن پروتئینوری سبک با ضافه دفع سلولها و سیلندرها و کاهش حجم ادرار و ظهور ازوتمی دیده می شود.

در نوع خیلی حاد و شدید آن (مثلاً با خوردن جیوه) شاهد A.T.N و وقفه کار کلیه خواهیم بود. در مرحله حاد معمولاً اگر عامل توکسیک و آن عامل که ایجاد سمیت برای کلیه کرده برطرف شود، بیماری رو به بهبود می رود ولی اگر عامل سمی ادامه پیدا کند، بیماری مزمن کلیه پیش خواهد آمد. (۵)

۱-۲-۳- نارسایی مزمن کلیه :

اگر نارسایی مزمن کلیه در اثر عامل سمی ایجاد شود از نظر بالینی قابل افتراق از سایر علل و انواع نارسایی مزمن کلیه نیست در این حالت ممکن است تخریب کلیه و اختلال کار کلیه به تدریج پیشرفت نماید. حتی اگر ماده سمی مضمول حذف شود و ادامه نیابد مثال مشخص در این مورد ن فروپاتی مزمن ناشی از سرب است. (۵)

۱-۲-۴- داروهایی که نارسایی حاد قبل از کلیه (پره رنال) می دهند:

از انواع داروها در این مورد می توان از مهار کننده های سنتز پروستاگلاندین ها نام برد. این داروها در زمینه بعضی بیماریهای کلیوی و غیر کلیوی، نارسایی حاد کلیه را با مکانیسم قبل کلیوی بوجود می آورند که ناشی از کاهش قابل توجه و مداوم جریان خون کلیه (Renal Blood flow) می باشد و منجر به کاهش فیلتراسیون گلومرولی (G.F.R (Glomerular filtration rate) و افزایش ازت اوره خون (BUN) و کراتینین پلاسما می شود. (۵)

مهار کننده های سنتز پروستا گلاندين دو دسته بزرگ هستند: ۱- آسپيرين و تركيبات وابسته به آن ۲-

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (*N.S.AID (NON Steroidal, Anti Inflammatory Drugs)*)

۱-۲-۵- داروهایی که نارسایی حاد داخل کلیوی می دهند:

دارو یا از طریق اثر مستقیم روی سلول یا به علت ایجاد یک هیپرستستیویتی حاد ممکن است نارسایی حاد داخل کلیوی بدهد.

نتیجه نهایی آسیب سلول اپی تلیوم کلیه، نارسایی حاد کلیه (اسکمیک یا نفروتوکسیک) است بدون آسیب سلولی اختلال و کاهش عملکرد ترشحی کلیه اتفاق نمی افتد و شروع نمی شود. داروهای نفروتوکسیک به ۵ گروه بزرگ تقسیم می شوند. (۶)

الف) آنتی بیوتیک ها

ب) فلزات سنگین

ج) مواد حاجب رادیوگرافی

د) ترکیبات شیمی درمانی

ه) متفرقه (مثل سیکلوسپورین)

۱-۲-۶- اروپاتی انسدادی توکسیک (بعد کلیوی) :

این عارضه با علل گوناگون رخ می دهد. اروپاتی انسدادی توکسیک، منجر به نارسایی حاد کلیه می شود و با مکانیسم افزایش فشار داخل توبولی و کاهش *G.F.R* در زمان طولانی تر منجر به آسیب سلولهای کلیه نیز می گردد.

ضمناً رسوب کریستال ها در داخل توپول ها نیز می تواند باعث التهاب موضعی و انسداد بشود. نمونه این ترکیبات، اگسالات و اسید اوریک می باشند.

۱-۲-۷- نفروپاتی مزمن (ناشی از دارو)

الف) نفروپاتی توبولوانترستیسیل (لوله ای بینابینی) مزمن:

عناصر و ترکیبات زیادی هستند که با تماس طولانی موجب نفروپاتی مزمن می شوند و بصورت نفریت بینابینی یا گلومرولو نفریت یا واسکولیت تظاهر می نماید. مشخص شده است که ضایعات و تغییرات مزمن در کلیه، اغلب در اثر مسمومیت مزمن و نفروپاتی توکسیک مزمن بوجود می آید و موارد مربوط به عفونت های ادراری (مثل پیلونفریت) کم است. از نفروپاتی های مزمن می توان از نفروپاتی ضد دردها نام برد که در اثر مصرف طولانی مدت ضد دردها مثل فناستین، استامینوفن و آسپیرین و اغلب ترکیبات آنها، سبب آسیب کلیه شده و ممکن است منجر به E.S.R.D بشود. اگر مصرف ضد درد به موقع قطع شود، احتمال دارد آسیب کلیه متوقف و حتی برگشت نماید ولی ادامه مصرف دارو وضع را بدتر خواهد کرد.

ب) گلومرولونفریت ناشی از دارو:

بعضی از داروها و مواد سمی می توانند گلومرولونفریت ایجاد کنند مثل هروئین و آمفتامین.

مصرف طولانی هروئین با ایجاد سندرم نفروتیک و نارسایی مزمن کلیه همراه است. بیوپسی کلیه اغلب، گلومرولواسکلروز فوکال را نشان می دهد. این عارضه در ۷۵٪ موارد به E.S.R.D منجر می شود که در مدت ۴ سال از شروع پروتئینوری در معتادان به هروئین رخ می دهد و راهی برای درمان آن وجود ندارد. در مورد آمفتامین ها، که به عنوان داروهای روانزا مصرف دارد، می تواند در کلیه باعث هیپرتانسیون، هماتوری، پروتئینوری و کاهش G.F.R شود.

سندرم نفرتیک ناشی از مصرف دارو در درمان با ترکیبات طلا، پنی سیلامین و کاپتوپریل و جیوه می تواند بوجود آید.

۱-۲-۸- کراتینین (Cr):

کراتین در کبد و پانکراس از ترکیب اسیدهای آمینه گلیسین، آرژنین و متیونین سنتز شده و از راه گردش خون وارد سلولهای مختلف از جمله سلولهای عضلانی می گردد. در آنجا با فسفر ترکیب شده بصورت کراتین فسفات که یک مولکول پر انرژی است در می آید. مقدار کراتین و فسفات کراتین در حدود ۲۰۰ میلی گرم در هر یکصد گرم عضله تازه می باشد. هر دو جسم تبدیل به کراتینین شده و از راه کلیه ها دفع می گردد. هر روز بین ۱۰-۲۰ میلی مول کراتینین تولید می شود. کراتینین توسط گلومرول تصفیه شده و بدون اینکه باز جذبی اتفاق بیفتد، از طریق نفرون ها عبور می کند. مقدار کمی ممکن است از طریق سلولهای توبولی در ادرار دفع شود.

مقدار متوسط کراتینین بین ۱/۲ تا ۰/۶ mg/dl در سرم می باشد که این مقدار برای مردان mg/dl

۰/۹-۱/۵ و برای زنان ۰/۷-۱/۳ mg/dl می باشد. (۷)

۱-۲-۹- BUN (ازت اوره خون):

اوره محصول نهایی متابولیسم پروتئین ها بوده و اندازه گیری آن منعکس کننده چگونگی اعمال کلیه

شامل (Prerenal . Renal and postrenal) می باشد. امروزه در آزمایشگاه ها بجای اوره، ازت اوره (BUN) را تعیین می نمایند. (Blood urea Nitrogen) و برای بدست آوردن مقدار اوره عدد حاصله

را در $\frac{60}{28} = 2/14$ ضرب می نمایند. عدد ۶۰ نماینده وزن ملکولی اوره و ۲۸ وزن دو اتم ازت می

باشد.

مقدار طبیعی BUN در سرم و یا پلاسما ۷ تا ۱۸ میلی گرم در دسی لیتر می باشد. $7-18 \text{ mg/dl}$ (۷).

۱-۳- سمیت کبدی:

کبد بزرگترین غده داخلی بدن می باشد که داروها، مواد شیمیایی، ویروس ها و انگل ها می توانند

صدمات شدید به آن وارد کنند که در بسیاری از موارد مکانیسم بیماریزائی مشخص نیست. (۸)

مجاورت آناتومیکی کبد با مجرای گوارش، توانایی کبد در تغلیظ و متابولیسم زئوبیوتیک ها و مواد

اگزوزن و نیز نقش کبد در رفع سموم و توکسیکنت ها و متابولیت های آنها به داخل صفرا، این ارگان

را در مواجهه با سموم و بطور کلی زئوبیوتیک ها آسیب پذیر می نماید. (۹)

پاسخ کبد به آسیب های ناشی از توکسیکنت ها و عناصر شیمیایی با توجه به شدت آسیب، حجم

سلولهای مبتلا و تماس حاد و مزمن با توکسیکنت ها متفاوت می باشد. بر این اساس مهمترین

آسیبهای کبد در مواجهه با سموم عبارتند از :

۱-۳-۱- کبد چرب یا استئاتوزیس:

سنتز لیپید در هپاتوسیت ها را استئاتوزیس گویند که می تواند ناشی از اختلال در متابولیسم چربی و

نیز پاسخ کبد در مواجهه با بسیاری از هپاتوکسین ها از جمله CCl_4 ، اتانول، والپروئیک اسید باشد.

غالباً کبد چرب ناشی از مواجهه با سموم برگشت پذیر بوده و منجر به مرگ هپاتوسیت ها نمی گردد.

۱-۳-۲- cell death :

مرگ سلول طی دو مدل نکروز و آپتوز روی می دهد. مکانیسم مرگ سلول شامل پراکسیداسیون چربی، اتصال توکسی کنت ها به ماکرو ملکول ها، آسیب میتوکندری، تجزیه اسکلت سلول می باشد. افزایش سطح سرمی آنزیمهای آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و نیز گاما گلوتامیل ترانس پیتیداز (GGT) شاخص مهم جهت تشخیص نکروز هپاتوسیت ها می باشد. از مهمترین سمومی که منجر به مرگ سلولهای کبدی می گردند می توان استامینوفن ، مس ، اتانول را نام برد.

۱-۳-۳- کلستازیس:

به کاهش حجم صفرا و یا اختلال در ترشح مواد به داخل صفرا کلستازیس می گویند. از مشخصه کلستازیس افزایش سطح سرمی اسیدهای صفراوی، بیلی روبین و نیز زردی و یرقان در اثر تجمع آنها در پوست و چشم می باشد. همچنین شاخص مهم این نوع آسیب افزایش سطح سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز می باشد. کلروپرومازین، سیلکوسپورین A، استروژن ها، منگنز از مهمترین مسببین این آسیب می باشند.

۱-۳-۴- سیروز کبدی:

از مشخصات سیروز کبد تجمع مقادیر وسیع از فیبرهای کلاژن در پاسخ به آسیب مستقیم و یا التهاب ، برگشت ناپذیری و پیش آگهی ضعیف می توان نام برد. آرسنیک، اتانول، ویتامین A، و نیل کلرید مهمترین سموم ایجاد کننده سیروز می باشند. (۱۰)