١٣٧٨٦٤

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

پایان نامه کارشناسی ارشد سم شناسی

عنوان :

بررسی سمیت کبدی و کلیوی عصاره متانولی گیاه کور در موش صحرائی

توسط:

محمد رضا میرشمسی

به راهنمایی:

دکتر محمود رضا حیدری

به مشاوره :

دکتر بیژن نقیبی

۴ - /۹/ ۱۳۸۸

اردیبهشت ۱۳۸۸

شماره پایان نامه : ۵۲۷

۱۲۷۵۶۴

تقدیر و تشکر :

ستایش خدا را سزاست که حمد را بهای نعمت و پناهگاه بلا و وسیله رسیدن نعمت ها و بهشت جاویدان و موجب افزایش احسان و کرمش قرار داد.

از لطف و عنایت اساتید گرانقدر جناب آقای دکتر محمودرضا حیدری و جناب آقای دکتر بیژن نقیبی که بار اهنمایی های ارزنده شان گره ابهام از رخ اندیشه ام ستردند نهایت سپاسگزارم.

همچنین از زحمات بی شائبه ی ریاست محترم دانشکده داروسازی و پرسنل زحمت کش دانشکده تقدیر و تشکر می نمایم.

تقدیم به زیباترین واژه های زندگی ام

پدر و مادر عزیزم

و همسر صبورم

که همواره چراغ راه زندگی ام بوده اند

خلاصه:

مقدمه: امروزه بعضی از داروهای گیاهی بدون انجام آزمایش های استاندارد سم شناسی وارد بازار می شوند و تصور عموم بر این است که داروهای گیاهی فاقد سمیت می باشند ولی گزارش هایی در خصوص سمیت بعضی از این داروها به چشم می خورد.هدف از این مطالعه بررسی سمیت کبدی و کلیوی عصاره پرکوله گیاه کور است که در تحقیقات قبلی اثرات ضددردی آن بررسی شده است و در طب سنتی جهت درمان روماتیسم ، نقرس هم چنین به عنوان ضد درد و ضد التهاب مصرف می شود.

روش:دراین مطالعه دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰mg/kg از عصاره متانولی گیاه کور با استفاده از روش گاواژ به مدت ۷ روز به موش صحرایی خورانده شد .به گروه کنترل نرمال سالین با دوز ۵ ml/kg تجویز شد و از یک گروه شاهد بدون هیچ نوع درمان استفاده گردید. هر گروه شامل ٦ موش رت نر بود. در روز هشتم سرم و ادرار حیوانات جهت بررسی متغیرهای عملکرد کبد مثل آلانین ترانسفراز (ALT) ، آسپارتات ترانسفراز(AST) و آلکالین فسفاتاز (ALP) و آزمون های عملکرد کلیه مثل BUN (Blood Urea Nitrogen) و کراتینین (Cr) سرم، هم چنین فعالیت آنزیم های لاکتات دی هیدروژناز(LDH) و آلکالین فسفاتاز ادرار مورد استفاده قرار گرفت. پس از کالبدشکافی، کبد و کلیه حیوانات جدا و از نظر هیستوپاتولوژی بررسی گردید.

یافته ها : از نظر آزمون های عملکرد کبد تغییر معنی داری بین گروه های تحت درمان در مقادیر AST،ALT و ALP مشاهده نشد و بررسی هیستوپاتولوژی کبد نیز نشان داد که عصاره کور در دوزاز ۲۰۰ و ۴۰۰mg/kg سمیتی ایجاد نکرده است .از نظر آزمون های عملکرد کلیه تجویز عصاره با دوز

هـــای ۴۰۰ و ۸۰۰mg/kg افـــزایش معنـــی داری در غلظـــت BUN و کـــراتینین ســـرم ایجـــاد نمود($P<0.05$).بررسی هیستوپاتولوژی کلیه نیز بیانگر سمیت عصاره در دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰mg/kg می باشد.

نتیجه گیری : نتایج مطالعه حاضر حاکی از عدم سمیت کبـدی عـصاره در دوزهـای مـصرفی انـسان می باشد اما به نظر می رسد عصاره گیاه کور بخصوص در دوزهای بالا اثرات سمی روی کلیه داشته باشد.

کلمات کلیدی: کور، سمیت کبدی، سمیت کلیوی، عصاره متانولی.

summary

Introduction: Some of herbal medicine are marketing without standard toxicological study. Although people believe that herbal medicine don't have toxic effects.There are some reports indicating the toxicity of the herbal medicine. The aim of this investigation is evaluation of liver and renal toxicity of percolated extract of Capparis Spinosa that the analgesic effect of it has been studied before and traditionally is used for treatment of rheumatism and gout and used for analgesic and antiinflammatory activity.

Mothods : In this study the doses of 200, 400 and 800 mg/kg of methanolic extract of Capparis Spinosa were administrated by oral gavages for 7 days in rat. normal saline ,5ml/kg was given to the control group. Each group contained 6 male rats. In the 8^{th} day, serum and urine were collected for survey of liver function tests (ALT,AST,ALP) and renal function tests (BUN , Cr ,urine ALP and ALP). The livers and kidneys were isolated for histopathological studies.

Results: There were no significant difference, in the level of ALT, AST and ALP in control and extract treated groups. The histopathological studies of livers showed no evidence of hepatotoxicity at dose of 200 and 400 mg/kg. Renal function tests including BUN(Blood Urea Nitrogen) and Creatinine had significant increase after oral administration of extract with dose of 400 and 800 mg/kg ($p<0.05$) .The histopathologic studies of kidneys showed evidence of renaltoxicity at the doses of 400 and 800 mg/kg

Conclusion: The results suggest that methanolic exract of Capparis Spinosa has no liver toxicity, but seems that the Capparis Spinosa has renal toxicity especially in high dosage.

Keywords: Capparis Spinosa, hapatotoxicity, renal toxicity, mathanolic extrac

فهرست مطالب

عنوان صفحه

خلاصه فارسی I

خلاصه انگلیسی III

فهرست مطالب IV

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف ۲

۱-۲- سمیت کبدی ۳

۱-۲-۱- کبد چرب ۳

۱-۲-۲- مرگ سلول ۳

۱-۲-۳- کلستازیس ٤

۱-۲-٤- سیروز کبدی ٤

۱-۲-٥- ارزیابی آسیب کبدی ٤

۱-۲-٦- آمینوترانسفرازها ٥

۱-۲-۷- لاکتات دهیدروژناز ٦

۱-۲-۸- آلکالین فسفاتاز ٦

۱-۲-۹- گاماگلوتامیل ترانسفراز ۷

۱-۲-۱۰- ٥- نوکلئوتیداز ۷

۱-۲-۱۱- الگوی آسیب کبدی ۷

۱-۳- سمیت کلیوی ۸

۱-۳-۱- حساسیت کلیه به آسیب سمی ۸

۱-۳-۲- علل آسیب کلیه ۹

۱-۳-۳- نارسایی حاد کلیه ۱۰

۱-۳-٤- دلایل کاهش میزان فیلترای گلومرولی ۱۱

۱-۳-٥- ARF نفروتوکسیک ۱۱

۱-۳-٦- نارسایی مزمن کلیه (CRF) ۱۲

۱-۳-۷- داروهایی که نارسایی حاد قبل از کلیه(پره رنال) می دهند ۱۲

۱-۳-۸- داروهایی که نارسایی حاد داخل کلیوی (intra Renal) می دهند ۱۳

۱-۳-۹- اروپاتی انسدادی توکسیک ۱۳

۱-۳-۱۰- نفروپاتی مزمن ۱۳

۱-۳-۱۱- مکانیسم سمیت کلیوی ۱٤

۱-۳-۱۲- ارزیابی عملکرد کلیه ۱٥

۱-٤ -گیاه شناسی کور ۱۷

۱-٤-۱- خصوصیات عمومی تیره کور ۱۸

۱-٤-۲- اسامی مختلف گیاه ۱۸

۱-٤-۳- مورفولوژی گیاه کور ۱۹

۱-٤-۳- انتشارجغرافیایی ۱۹

۱-٤-٤- ترکیبات شیمیایی ۱۹

۱-٤-٥- مواد متشکله اصلی ۲۰

۱-٤-٦- مصارف سنتی ۲۲

۱-٤-۷- خواص درمانی ۲۲

۱-٤-۸- مروری بر مطالعات انجام شده روی گیاه کور ۲۲

فصل دوم: مواد، دستگاه ها و روش ها

۲-۱- مواد ۲٦

۲-۲- وسایل ۲٦

۳-۳- دستگاهها ۲۷

۲-٤- روش کار ۲۷

۲-٤-۱- روشهای عصاره گیری و استخراج ۲۷

۲-٤-۲- روش تهیه محلول خوراکی ۲۹

۲-٤-۳- حیوان مورد آزمایش و شرایط نگهداری حیوانات ۲۹

۲-٤-٤- روش انجام آزمایش ۲۹

۲-٤-٥- روشهای جمع آوری نمونه ۳۰

۲-٤-٦- روش اندازه گیری آنزیمها ۳۰

۲-٤-۷- روش محاسبه LD50 ..... ۳۱

۲-٤-۸- آنالیز آماری ۳۱

فصل سو م: نتایج

۳-۱- اثر عصاره گیاه کور بر آزمون های کبدی ۳۳

۳-۱-۱- اثر عصاره گیاه کور بر آنزیم ALT ۳۳

۳-۱-۲- اثر عصاره گیاه کور بر آنزیم AST ۳۳

۳-۱-۳- اثر عصاره گیاه کور بر آنزیم ALP ۳۳

۳-۲- اثر عصاره گیاه کور بر آزمون کلیوی ۳۵

۳-۲-۱- اثر عصاره گیاه کور برفعالیت BUN ۳۵

۳-۲-۲- اثر عصاره گیاه کور برفعالیت کراتنین سرم ۳۵

۳-۲-۳- اثر عصاره گیاه کور برفعالیت ALP ادرار ۳۵

۳-۲-٤- اثر عصاره گیاه کور برفعالیت LDH ادرار ۳۵

۳-۳-بررسی میزان LD50 ..... ٤۲

٤-۳- مطالعات هیستوپاتولوژی ٤۲

٤-۳-۱- نتایج حاصل از بررسی هیستوپاتولوژی کبد ٤۲

٤-۳-۲- نتایج حاصل از بررسی هیستوپاتولوژی کلیه ٤۳

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

٤-۱- بحث ٥٦

٤-۲- پیشنهادات ٦۰

فصل پنجم : منابع

فهرست منابع ٦۲

فصل اول

مقدمه

۱-۱-پیشگفتار و هدف

استفاده از گیاهان دارویی به قدمت عمر انسان است چون امراض با پیدایش بشر متولد شده اند و اسناد چند هزار ساله موجود در تاریخ طب و داروسازی حاوی تجربیات و اطلاعات ارزشمند گیاه درمانی است. تا چند دهه گذشته آنچه که به عنوان دارو مورد استفاده قرار می گرفت از منابع طبیعی و به طور عمده از گیاهان بدست می آمد. با پیشرفت سریع علوم از یک سو و مسائل اقتصادی از سوی دیگر از مصرف گیاهان دارویی به صورت گذشته کاسته شد و داروهای شیمیایی در بسیاری موارد جایگزین گیاهان شد. مقایسه مصرف این دودسته از داروها(شیمیایی و گیاهان دارویی) نشان می دهد که داروهای شیمیایی ضمن ایجاد اثرات خوب دارای عوارض جانبی کم ،متوسط و شدید بوده که برخی از عارضه های به جامانده از آنها تا آخر عمر باقی میماند درصورتی که عوارض داروهای گیاهی کمتر بوده و در بسیاری از موارد بسیار کم و بدون عارضه می باشند به همین دلیل گرایش و توجه به داروها با منشا گیاهی در سالهای اخیر بسیار زیاد شده و هر روز با استقبال زیادی روبرو است.مسئله مهم دیگر اینکه امروزه بعضی از داروهای گیاهی در بعضی کشورها از جمله ایران بدون انجام آزمایشات استاندارد فارماکولوژی و توکسیکولوژی وارد بازار می شود و تصور اینکه داروی گیاهی سمیت ندارد نادرست می باشد بنابراین همه آزمایشات ضروری برای داروهای شیمیایی برای داروهای گیاهی نیز باید انجام شود (۱) .

در بررسیهای انجام شده مشخص شد که گیاه کور دارای اثر ضد دردی می باشد(۲). لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی اثرات نامطلوب احتمالی (سمیت کبدی و کلیوی) عصاره متانولی گیاه کور می باشد.

۱-۲- 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 بیماریزایی آن مشخص نیست(۳).

مجاورت آناتومیکی کبد با مجرای گوارش، توانایی کبد در تغلیظ و متابولیسم زنوبیوتیک ها و مواد اگزوژن و نیز نقش کبد در دفع سموم و توکسیکنت ها و متابولیت های آنها به داخل صفرا، این ارگان را در مواجهه با سموم و بطور کلی زنوبیوتیک ها آسیب پذیر می نماید(٤).

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 آسیب های کبد در مواجهه با سموم عبارتند از :

۱-۲-۱- 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 هپاتوتوکسین ها از جمله CCL4 ، اتانول، والپروئیک اسید باشد. غالباً کبد چرب ناشی از مواجهه با سموم، برگشت پذیر بوده و منجر به مرگ هپاتوسیت ها نمی گردد.

۱-۲-۲- مرگ سلول :

مرگ سلول طی دو مدل نکروز و آپوپتوز روی می دهد. مکانیسم مرگ سلول شامل پراکسیداسیون چربی، اتصال توکسیکنت ها به ماکروملکول ها، آسیب میتوکندری، تجزیه اسکلت سلول می باشد. افزایش سطح سرمی آنزیمهای آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و نیز گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز (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 و اتانول را نام برد.

۱-۲-۳- 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 می باشد. همچنین شاخص مهم این نوع آسیب افزایش سطح سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز می باشد. کلروپرومازین، سیلکوسپورینA، استروژن ها، منگنز از مهمترین عوامل این آسیب می باشند.

۱-۲-٤- 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، وینیل کلرید مهمترین سموم ایجاد کننده سیروز می باشند(۵).

۱-۲-۵- ارزیابی آسیب کبدی :

جهت ارزیابی آسیب کبد در حیوانات آزمایشگاهی از روشهای مختلف می توان بهره گرفت:

۱- تست های آنزیمی سرم مثل LDH,AST,ALT

۲- تست های ترشحی کبد مثل BSP (برموسولفوفتالئین) ICG (ایندوسیانین گرین)

۳- تغییرات ترکیبات شیمیایی کبد مثل تغییر در اثرات فارماکولوژیکی داروها

٤- بررسی بافت شناسی

اندازه گیری فعالیت آنزیمهای کبد که به دنبال آسیب کبد به داخل خون آزاد می شوند یکی از مهمترین روش ها در مطالعه سمیت کبدی می باشد. آلانین ترانس آمیناز (ALT)، آسپارتات

آمینوترانسفراز (AST) ، آلکالین فسفاتاز (ALP) جهت تشخیص آسیب کبد حائز اهمیت می باشند(٤).

۱-۲-۶- آمینوترانسفرازها :

آمینوترانسفرازها (ترانس آمیناز ها) شاخص های حساسی برای شناسایی آسیب سلول های کبدی هستند و مفید ترین آزمون برای تشخیص بیماری های هپاتوسلولار حاد اندازه گیری این آنزیم ها می باشد. این گروه آنزیمها انتقال گروه آمین میان آمینو اسیدها و α- آلفا اکسواسیدها را کاتالیز می کنند.این آنزیم ها عبارتند از :آسپارتات آمینوترانسفراز(AST)وآلانین آمینوترانسفراز (ALT) (٦).

AST در بیشتر بافت های سراسر بدن خصوصاً در عضله اسکلتی، قلب، کبد و کلیه یافت می شوند. AST دو ایزوآنزیم دارد یکی سیتوپلاسمیک می باشد و دیگری پیوند شده با غشای میتوکندری است.AST بطور وسیع در بررسی بیماریهای کبدی و در مواردی انفارکتوس میوکارد مشکوک اندازه گیری می شود. ALT که عمدتاً در سیتوپلاسم کبد یافت می شود معیار اختصاصی تری برای صدمه به کبد (نکروز هپاتوسلولار)است. AST,ALT اغلب به عنوان قسمتی از تست شاخص عملکرد کبدی اندازه گیری می شود. هنگامیکه آسیب جزئی در سلولهای کبدی وجود دارد هر دو آنزیمALT , AST با یک میزان مشابه و با رسیدن به سطوح یکسان در خون بالا می رود. این به علت آزاد شدن آنزیمهای سیتوپلاسمی از سلولهای آسیب دیده است. در حالیکه آنزیمهای پیوند شده با غشاء به وسیله سلول حفظ می شود. در نتیجه وقتی آسیب وارده به سلول شدیدتر باشد آنزیم های پیوند شده با غشاء نیز به درون مایع بین بافتی آزاد می شود. در بیماری کبدی آسیب غیر قابل برگشت به سلولهای کبدی وارد می شود، AST پیوند شده با غشاء نیز آزاد شده و باعث بالا رفتن سطح AST خون به میزان بالاتری از سطح ALT می شود. با گرفتن AST و ALT شاخص شدت

آسیب کبدی را می توان بدست آورد. مقدار طبیعی ALT,AST به ترتیب 10-30 U/L, 10-40 U/L در سرم می باشد(٦، ٧و٨).

١-٢-٧- لاکتات دهیدروژناز :

LDH آنزیم مهمی است که در سراسر بدن با پنج ایزوآنزیم اصلی یافت می شود. لاکتات دهیدروژناز انتقال یون هیدروژن بین لاکتات و +NAD را کاتالیز می کند:

$$\text{پیرووات} + NADH + H^+ \longleftrightarrow \text{لاکتات} + NAD^+$$

LDH_2 پایدارترین ایزو آنزیم می باشد که عمدتاً در عضله قلب و گلبولهای قرمز خون یافت می شود. LDH_4 عمدتاً در کبد و عضله اسکلتی یافت می شود و ناپایدارترین ایزوآنزیم است. به دنبال آسیب کبد فعالیت ایزوآنزیم LDH_5 در سرم افزایش می یابد. افزایش فعالیت سرمی این آنزیم در موارد هپاتوسیتی سمی همراه با یرقان ده برابر حد طبیعی می باشد. در افراد مبتلا به سیروز و یرقان انسدادی فعالیت LDH دو برابرحد بالای نرمال(ULN) افزایش می یابد. مقدار طبیعی آن ٢٢٥- U/L١٢٥ در سرم می باشد(٨).

١-٢-٨- آلکالین فسفاتاز (ALP):

این نام برای گروهی از آنزیمهایی است که حداکثر فعالیت را در PH بالا در دامنه ٩/٥-١٠/٥ را دارند. این آنزیم ها تا حدودی در سراسر بدن پخش می شوند و در بسیاری از بافت های گوناگون یافت می شوند. مقدار طبیعی آن در مردان ٩٤-٣٨ U/L و در زنان ٧٨-٢٨ U/L می باشد.

مهمترین بافت هایی که سطح بالایی از آلکالین فسفاتاز را دارند شامل کبد، استخوان، جفت، جنین و روده می باشند. در کبد آلکالین فسفاتاز در غلظت بالایی در سلول های پوششی مجاری صفراوی کبد دیده می شود و شاخص حساسی برای کلستاز، انسداد صفراوی و ارتشاح کبدی می باشد. در انسان

افزایش کمتر از سه برابر آلکالین فسفاتاز تقریباً در هر نوع بیماری کبدی و بیشتر از چهار برابر مقدار طبیعی آن عمدتاً در اختلال کلستاتیک کبدی، بیماریهای ارتشاحی کبد مثل سرطان و برخی بیماریهای استخوان دیده می شود(۶،۷و۸).

۱-۲-۹- گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT):

عمدتاً در مجاری صفراوی کبد، کلیه و لوزالمعده یافت می شود و بیشترین مقدار آن در کلیه وجود دارد. اما مهمترین کاربرد اندازه گیری GGT در تشخیص بیماری های کبد است. GGT با فعالیت فسفاتاز سرم ارتباط دارد و بیشترین مقدار آن در کلستاز دیده می شود هرچند این افزایش نسبت به آلکالین فسفاتاز کمتر اختصاصی می باشد. GGT همچنین در هپاتوسیت ها یافت می شود که فعالیت آنزیمی آن می تواند با داروها به ویژه الکل فراهم شود. این امر GGT را شاخص مفیدی برای تشخیص بیماری کبدی ناشی از الکل به ویژه سیروز کبدی می سازد (۷و۸).

۱-۲-۱۰- ۵-نوکلئوتیداز (NT-5) :

الگوی افزایش آن در بیماری هپاتوبیلیری شبیه آلکالین فسفاتاز است و برای اختلالات کبدی دارای ویژگی بیشتری است (۹).

۱-۲-۱۱- الگوی آسیب کبدی:

عناصر شیمیایی و سایر توکسیکنت ها، طیف وسیعی از آسیب کبدی اعم از بالینی و پاتولوژیک ایجاد می کنند. که در این میان مارکرهای بیوشیمیایی اعم از آلانین ترانسفراز، آلکالین فسفاتاز، آسپارتات ترانسفراز، بیلی روبین اغلب جهت تشخیص آسیب کبدی بررسی می گردند.

آسیب کبدی به موارد زیر اطلاق می گردد:

الف) افزایش سطح سرمی ALT بیش از سه برابر ULN (Upper Limit of Normal).

ب) افزایش سطح سرمی ALP بیش از دو برابر ULN.

ج) افزایش سطح بیلیروبین توتال بیش از دو برابر ULN همراه با افزایش سطح سرمی ALT , ALP

۱-۳- 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. سمیت کلیوی از عوارض جانبی برخی از داروها مثل آنتی بیوتیک ها(جنتامایسین) ،داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ،داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAISDs) می باشد.

کلیه از بافتهای حیاتی در برقراری هومئوستاز بدن می باشدکه این امر از طریق دفع ترکیبات نیتروژنه اعم از اوره و اسیداوریک،تنظیم مایعات خارج سلولی و الکترولیتها،تنظیم اسید و باز، سنتزو رلیز هورمونها اعم از رنین و اریتروپوئتین ،حذف ترکیبات زائد سمی اندوژن مثل اسید اوریک واگزالات، تشکیل فرم‌فعال ویتامین D وغیره میسر می گردد. مواجهه کلیه با سموم سبب اختلال در عملکردهای فوق و به تبع آن اختلال در متابولیسم بدن می گردد (۵).

۱-۳-۱- حساسیت کلیه به آسیب سمی (TOXIC INJURY):

حساسیت کلیه ها به سموم را می توان به ویژگی های فیزیولوژیک بارز آنها نسبت داد.این ویژگی ها عبارتند از:

۱-کلیه ها پنج درصد از وزن بدن را تشکیل میدهند درحالیکه ۲۰تا۲۵ درصد از برونده قلبی رابه خود اختصاص میدهند بهمین دلیل اکثر داروها ومواد شیمیایی در مقادیر بالا به کلیه ها وارد می گردند.

۲- مکانیسم تغلیظ ادرار در توبول های کلیوی خود باعث افزایش تونیسیته و تغلیظ سم در این نواحی (tubular fluid) می شود.

۳- انتقال ،تجمع و متابولیسم زنوبیوتیکها در کلیه ها

٤- حساسیت کلیه ها به عوامل وازواکتیو گردشی (circulating vasoactive substances) به طور مثال نارسایی حاد کلیوی (ARF) ناشی از مصرف NSAIDs در افراد مبتلا به هایپوتنشن ، هایپوولومی و نارسایی قلبی دراثر فعالیت عوامل vasoconstrictors مثل آنژیوتانسین II یا وازوپرسین می توان نام برد(۵).

۱-۳- ۲- آسیب کلیه به وسیله مواد سمی خارجی می تواند به علل زیر باشد:

الف) مسمومیت وابسته به غلظت

ب) نفروپاتی ایمونولوژیک

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 بطور مستقیم یا ناشی ازپدیده 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) و در لوله انتهایی، منجر به دیابت بیمزه کلیوی و یا اسیدوز لوله ای (Renal tubular Acidosis) می گردد.