

مطالعه هیستوپاتولوژیک اثرات جانبی دوزهای بالای داروی دگزامتازون

بر کلیه سگ

دکتر داریوش مهاجری^۱، دکتر پژمان مرتضوی^۲، علی سمواتیان^۱

A histopathological study on the side effects of large doses of Dexamethasone on dog's kidney

Mohajeri. D¹, Mortazavi. P², Samavatian. A¹

1-Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran
2- Department of Pathology, Faculty of Specialised Veterinary Sciences, Science & Research Branch, Tehran, Iran

In this limited study a total of 18 stray dogs divided into one control (n=6, 3 male and 3 female) and two experiments groups (n=6). The two experiments groups were administrated daily dose of 40 and 125µgr/Kgbw of Dexamethasone intramuscularly for 16 weeks, respectively.

In order to eliminate probable pathologic lesions, animals of less than a year old were used. The nutritional conditions and care were similar for all the dogs. One of the low dose treated dog died during the study(not related to treatment).

At post-mortem examination extreme macroscopic changes including inflammation and paleness of kidneys were seen in dogs receiving a dose of 125 µgr/Kgbw.

The renal specimens were prepared for routine histopathological study after fixation (in formalin 10% and alcohol) and staining by H&E and P.A.S method respectively. Microscopically, glomerular lesion including of mild mesangial hypercellularity, synechiae and thickened basement membranes were seen. The cause of these lesions is unknown; however, hypertension, because of its occurrence due to increased plasma glucocorticoid concentrations has been postulated.

Key words: Dexamethasone, Kidney, Dog, Histopathology

برای انجام این مطالعه، ۱۸ قلاده سگ از نوع ولگرد، در سه گروه جداگانه یک گروه کنترل و دو گروه آزمایش هر کدام ۶ قلاده سگ (مشمول بر ۳ نر و ۳ ماده) در نظر گرفته شد. گروههای آزمایش به ترتیب تحت تزریق روزانه داروی دگزامتازون به میزان ۴۰ و ۱۲۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت عضلانی در مدت ۱۶ هفته قرار گرفتند. برای جلوگیری از برخورد با موارد پاتولوژیک احتمالی از حیوانات زیر یکسال به این منظور استفاده شد. شرایط تغذیه و مراقبتهای کلی در مورد حیوانات مذکور یکسان در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است یکی از سگهای گروهی که میزان مصرف پایین دارو را داشت (۴۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، در طول مدت مطالعه تلف شد که هیچ ارتباطی با مصرف دارو نداشت. در کالبدگشایی تغییرات ماکروسکوپی قابل توجهی در کلیه سگهای گروهی که میزان مصرف بالای داروی دگزامتازون را داشت (۱۲۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، شامل تورم و رنگ پریدگی لکه ها مشاهده شد. نمونههای کلیوی اخذ شده، پس از پایداریسازی در فرمالین با ۱۰٪ درصد و الکل، طبق روشهای رایج پاساژ بافتی، جهت رنگ آمیزی H&E (Hematoxilin and Eosin) و P.A.S (Periodic Acid-Schiff) آماده شدند.

در مشاهدات ریزبینی این نمونه ها، ضایعات گلومرولی شامل افزایش ملایم در تعداد سلولهای مزانشیال، چسبندگی بین لایه‌های اپی‌تلیال احشایی و جداری گلومرول، افزایش ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و گلومرولواسکلروز بود. در هر صورت عامل این ضایعه نامشخص می‌باشد، لکن فشار خون متعاقب افزایش غلظتهای گلوکوکورتیکوئیدی پلاسما مؤثر قلمداد شده است.

واژه‌های کلیدی: دگزامتازون، کلیه، سگ، هیستوپاتولوژی

مقدمه

کلیه یکی از اندامهای حیاتی بدن انسان و حیوانات محسوب می‌شود. عملکردهای فراوان این عضو برای ادامه حیات ضروری بوده و اهمیت آن بر کسی پوشیده نیست. دفع مواد زائد، حفظ پروتئینهای خون، تعادل آب و الکترولیت و اسید و باز بدن از فرآیندهای مختلف کلیه‌ها محسوب می‌شود.

عوامل متعددی وجود دارد که باعث آسیب کلیه‌ها شده و حیات فرد را تهدید می‌نماید. از جمله عوامل ایجاد آسیبهای

۱- گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه پاتولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

جهت مطالعه تجربی اثرات جانبی کورتیکواستروئیدها استفاده شده است، اما از سگ به عنوان یک مدل حیوانی مناسب آنهم جهت بررسی تجربی ضایعات کلیوی ناشی از کورتیکواستروئیدها کمتر استفاده گردیده است.

به هر صورت، نتایج مطالعه تجربی بر روی سگ، می تواند در مورد سایر حیوانات و حتی انسان مورد استفاده واقع شود. هدف از این بررسی شناخت ضایعات ایجاد شده در کلیه و ارزیابی هیستوپاتولوژیکی آن در یک مدل حیوانی مناسب به عنوان اثرات جانبی کورتیکواستروئیدها است. در ضمن ایجاد آسیب کلیوی تجربی در سگ و بررسی ضایعات حاصل از آن، زمینه مناسبی را برای مطالعات آینده و بررسی بیشتر آن فراهم می سازد.

مواد و روش کار

برای انجام این مطالعه ۱۸ قلاده سگ ولگرد به ظاهر سالم، ۸ تا ۱۱ ماهه، از هر دو جنس نر و ماده به تعداد برابر در شهرستان تبریز از منطقه استان آذربایجان شرقی جمع آوری شد و مورد آزمایش قرار گرفت.

سگها پس از انتقال به درمانگاه دامهای کوچک دانشکده دامپزشکی، در محل مخصوص نگهداری شدند. پس از چند روز که حیوانات به محیط جدید عادت کردند؛ مورد معاینه بالینی قرار گرفتند که همگی آنها به ظاهر طبیعی بودند.

در آغاز علیه انگلهای داخلی اتفاقی در این حیوانات از داروهای ضد انگل درونسیت (Droncit) و لوامیزول (Levamisole) استفاده شد.

لازم به ذکر است که برای جلوگیری از برخورد با موارد پاتولوژیک اتفاقی در این حیوانات از سگهای زیر یکسال به این منظور استفاده شد. محل نگهداری سگها جایگاهی به مساحت ۳۸ مترمربع بود. شرایط تغذیه و مراقبتهای کلی برای تمام حیوانات یکسان در نظر گرفته شد؛ به طوریکه سگها در طول دوره،

کلیوی می توان به کاربرد داروهای کورتیکواستروئیدی اشاره کرد (۶). گلوکوکورتیکوئیدها هورمونهایی هستند که منابع ذخیره ای (چربیها، قندها و پروتئینها) را تجزیه می کنند، به طوریکه ممکن است در هنگام استرس به عنوان سوخت مصرف شوند.

به همین جهت گلوکوکورتیکوئیدهای ساختگی را به لحاظ تأثیرشان بر متابولیسم گلوکز، چربی و پروتئین به کار نمی برند، بلکه آنها را از آن جهت که داروهای ضد التهابی بسیار مؤثری هستند مورد استفاده قرار می دهند.

داروهای گلوکوکورتیکوئیدی را همچنین در موارد بیماریهای خودایمنی، آنفیلاکسیها، شیمی درمانی سرطانها، اختلالات سیستم اعصاب مرکزی و شوک نیز به کار می برند (۱۳).

در دامپزشکی دگزامتازون را هم برای درمان بیماریهای حیوانات بزرگ و هم حیوانات کوچک مورد استفاده قرار می دهند. از دگزامتازون در سگها و گربهها با مقادیر بالا به طور سیستمیک در شرایط اضطراری برای مقابله با واکنشهای آنافیلاکتیک، آسیبهای نخاعی یا شوک و همچنین در درمان بیماریهای مربوط به سیستم ایمنی بدن مثل آنمی همولیتیک یا ترمبوسیتوپنی، برخی سرطانها، واکنشهای آلرژیک مثل آسم، خارش، بیماریهای التهابی و برخی بیماریهای نرولوژیک، استفاده می شود.

دگزامتازون همچنین به طور موضعی در درمان بیماریهای پوستی و چشمی به کار می رود. دگزامتازون علاوه بر اثرات درمانی مفید، دارای اثرات جانبی منفی نیز می باشد. اثرات جانبی سیستمیک کورتیکواستروئیدها معمولاً به میزان مصرف و طول مدت درمان بستگی دارد (۱۳).

اثرات سوء کورتیکواستروئیدها معمولاً به دلیل تجویز طولانی مدت مصرف مقادیر زیاد آن ظاهر می شود. به هر صورت دگزامتازون به عنوان یک داروی کورتیکواستروئیدی بر تمام سیستمهای بدن تأثیر دارد (۱۳). در طی سالهای گذشته از حیوانات آزمایشگاهی گوناگونی

هنگامی که حیوانات تحت آزمایش (پس از ۱۶ هفته تزریق روزانه) علائم تحلیل عضلانی و کاهش وزن و تا حدی جزئی علائم پرنوشی و افزایش دفع ادرار را نشان دادند، عملیات کالبد گشایی به منظور اهداف اکتشافی روی آنها صورت پذیرفت.

پس از اتمام کالبدگشایی سگهای گروههای آزمایش، سگهای گروه کنترل نیز همانند روش قبل به طور دقیق و کامل کالبدگشایی شدند. در هنگام کالبدگشایی کلیه‌های تمام حیوانات از لحاظ ماکروسکوپی مورد بررسی قرار گرفت. پس از مشاهدات ظاهری، از کلیه‌های حیوانات مذکور نمونه برداری انجام پذیرفت. نمونه‌ها در محلولهای پایدار کننده فرمالین بافر ۱۰ درصد و الکل اتیلیک ۹۰ درجه قرار داده و به آزمایشگاه هیستوپاتولوژی فرستاده شدند.

نمونه‌های مذکور پس از پایدار سازی، در پارافین قالب گیری شدند. سپس از بلوکهای فوق مقطعی با ضخامت ۱۵ میکرون تهیه و از هر ۱۰ مقطع، یک مقطع برای تهیه اسلاید انتخاب گردید و توسط تکنیک های رنگ آمیزی H&E و PAS رنگ آمیزی شدند. مقاطع مذکور به ترتیب با بزرگنمایی کم (۱۰x) و بزرگنمایی بالا (۴۰x) با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند.

در هر اسلاید، ده میدان میکروسکوپی از منطقه قشری کلیه به طور اتفاقی انتخاب و از لحاظ آسیب شناسی مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج

در طول مدت تیمار هیچ گونه تغییری در میزان مصرف غذا در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد.

یکی از سگهای گروه آزمایش ۱ که میزان مصرف کمتر دارو را داشت (۴۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در طول مدت مطالعه تلف گردید که هیچ ارتباطی با مصرف دارو نداشت.

به صورت آزاد به یک نوع جیره خاص دسترسی داشتند که این جیره به طور متناوب شامل پای مرغ و مخلوط نان خشک و شیر بود.

به منظور عادت کردن حیوانات به محیط جدید و پرهیز از استرس طی چند روز ابتدای ورود هیچگونه آزمایشی روی آنها انجام نپذیرفت. بعد از گذشت چند روز، آزمایش های خون و ادرار شامل شمارش کلی گلبول های سفید، شمارش تفریقی گلبول های سفید، میزان اوره و کراتینین، وزن مخصوص ادرار و بررسی وجود گلوکز و پروتئین و کست در ادرار جهت ارزیابی نحوه عملکرد کلیه‌ها در مورد همه سگها به عمل آمد (۲۹ و ۱).

پس از تأیید صحت حیوانات مذکور توزین و شماره گذاری شده سپس در ۳ گروه مساوی مشتمل بر ۳ سگ نر و ۳ ماده تحت عنوان گروه کنترل و گروه آزمایش ۱ و گروه آزمایش ۲ توزیع شدند. پس از گذشت چند روز به گروه‌های آزمایش ۱ و ۲ به ترتیب به میزان ۴۰ و ۱۲۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه عضلانی داروی دگزامتازون در عرض ۱ دقیقه تزریق شد. لازم به ذکر است که مقدار مصرف نرمال داروی دگزامتازون در مورد سگها ۰/۱۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به طور روزانه و از راه عضلانی می باشد (۱۳).

عملیات تزریق دارو به همین صورت به مدت ۱۶ هفته انجام پذیرفت.

لازم به ذکر است که پس از گذشت چند روز اول آزمایش، برای محاسبه میزان مصرف آب و غذای خورده شده، حیوانات هر ۳ گروه به مدت ۲۴ ساعت از یکدیگر جدا و میزان مصرف آب و جیره آنها محاسبه شد. در تمام مدت مطالعه، سگهای هر ۳ گروه کنترل و تحت آزمایش ۱ و ۲ از نظر بالینی مورد مطالعه دقیق قرار گرفتند. همچنین رفتار و حرکات حیوانات، وضعیت تغذیه و اشتهای آنها مورد بررسی قرار گرفت.

لازم به ذکر است که آسیب گلوبرولی مشهود، به صورت منتشر در کلیه‌ها بروز کرده بود.

این آسیب در سگهای نر به ترتیب ۴۷٪، ۵۵٪ و ۶۰٪ و در سگهای ماده نیز به ترتیب ۴۹٪، ۵۲٪ و ۶۳٪ تعداد کل گلوبرولهای کلیه محاسبه گردید. لازم به ذکر است که این تغییرات در مقایسه با گروه شاهد مشخص شدند.

ج) نتایج آماری

به منظور تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده، به علت کم بودن حجم نمونه از آزمون غیر پارامتریک (Non parametric) کروسکال والیس (Kruskalwalis) استفاده گردید.

اگر در این مطالعه متغیر جنسیت را مد نظر قرار دهیم، میزان شدت بروز ضایعه در هر دو جنس تقریباً برابر و یکسان می‌باشد. ولی اگر مقدار مصرف دارو و شدت بروز آسیب کلیه‌ها را به عنوان متغیر مد نظر قرار دهیم، در تجزیه و تحلیل آماری که با استفاده از آزمون فوق در مورد این تغییرات صورت پذیرفت، مشخص شد که آسیب کلیوی سگها متعاقب مصرف مقادیر بالای داروی دگزامتازون معنی دار است.



نگاره ۱: تصویر ماکروسکوپی از کلیه مربوط به سگهای گروه آزمایش ۲

ریزش مو در یکی از سگهای ماده و بروز پنومونی در یکی از سگهای نر گروه آزمایش ۲ که میزان مصرف بالای دارو را داشت (۱۲۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) مشاهده شد.

تمام سگهای مورد آزمایش در مراحل آخر دوره تیمار پر نوشی، افزایش دفع ادرار و همچنین علائم تحلیل عضلانی و کاهش وزن را نشان دادند.

الف) یافته‌های کالبدگشایی

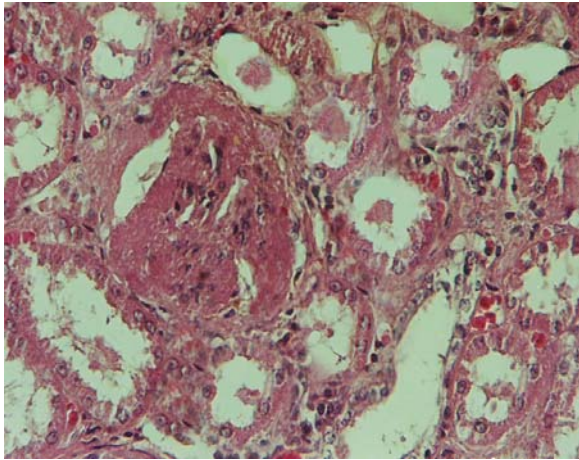
در معاینات ماکروسکوپی، کلیه‌های سگهای گروه آزمایش ۲ در مقایسه با گروه شاهد و گروه آزمایش ۱ متورم و رنگ پریده به نظر می‌رسیدند و در سراسر ناحیه زیر کپسول منطقه قشری این کلیه‌ها نیز نقاط ریز و غیر واضح کم‌رنگ و سفید متمایل به کرم به صورت منتشر مشاهده شد (نگاره‌های ۱ و ۲).

ب) یافته‌های هیستوپاتولوژیک

در مطالعات ریزبینی، کلیه‌های سگهای گروه شاهد و گروه آزمایش ۱ هیچگونه تغییر غیر طبیعی را نشان ندادند؛ در حالی که کلیه‌های سگهای گروه آزمایش ۲ آسیب گلوبرولی را به شکل افزایش ملایم در تعداد سلولهای مزانشیال، چسبندگی بین لایه‌های سلولی اپی‌تلیال احشایی و جداری گلوبرولی، افزایش ضخامت غشاهای پایه گلوبرولی و اسکروز گلوبرولی نشان دادند (نگاره‌های ۳ و ۴).

با تکنیک رنگ آمیزی P.A.S، افزایش ضخامت غشاهای پایه گلوبرولی به رنگ قرمز روشن به طور کامل مشخص گردید (نگاره ۶).

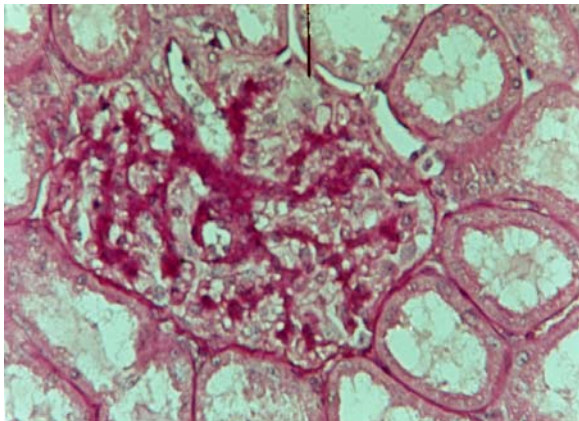
کستهای هیالن در داخل توبولهای کلیه که حاکی از دفع پروتئین از ادرار به دلیل آسیبهای گلوبرولی می‌باشد به وضوح قابل مشاهده بود (نگاره ۷).



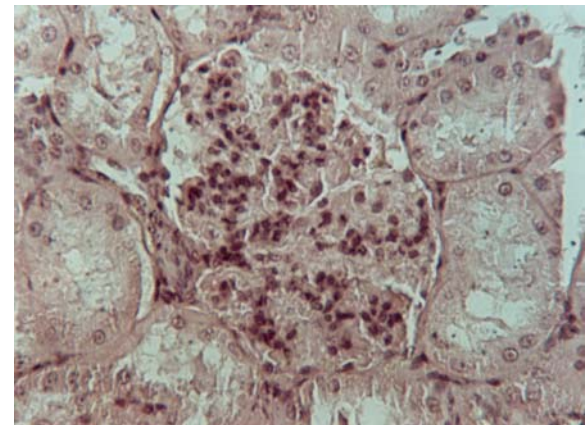
نگاره ۵: نمای میکروسکوپییک از کلیه سگ مربوط به گروه آزمایش ۲ که در آن اسکروز گلومرولی مشاهده می گردد. (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۲۰۰×)



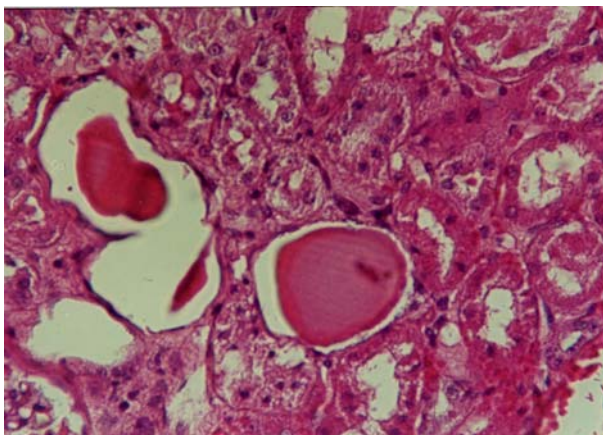
نگاره ۲: برش طولی از کلیه مربوط به سگهای گروه آزمایش ۲



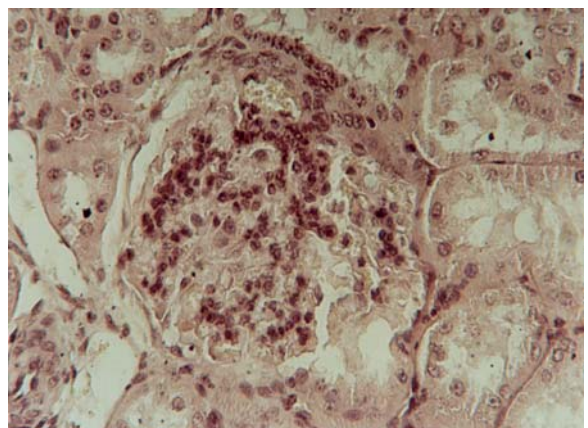
نگاره ۶: افزایش ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و چسبندگی بین لایه اپیتلیال احشایی و جداری (رنگ آمیزی PAS، بزرگنمایی ۲۰۰×)



نگاره ۳: نمای میکروسکوپییک از کلیه سگ مربوط به گروه آزمایش ۲ که در آن افزایش تعداد سلولهای مزانژیال و ضخیم شدن غشاء پایه مشاهده می گردد (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۲۰۰×).



نگاره ۷: وجود کستهای هیالین در داخل توبولهای کلیوی (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۲۰۰×)



نگاره ۴: نمای میکروسکوپییک از کلیه سگ مربوط به گروه آزمایش ۲ که افزایش تعداد سلولهای مزانژیال و ضخیم شدن غشاء پایه مشاهده می گردد در آن چسبندگی بین لایه های اپیتلیال احشایی و جداری مشاهده می گردد (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۲۰۰×).

بحث

گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی هورمونهای استروئیدی هستند که دارای اثرات ضد التهاب قوی و متابولیکی می‌باشند و توسط قسمت قشری غده فوق کلیه تولید می‌گردند (۶ و ۲۲). از جمله اثرات متابولیکی گلوکوکورتیکوئیدها، ممانعت از مصرف محیطی گلوکز و در نتیجه ایجاد هیپرگلیسمی می‌باشد که احتمالاً بوسیله ممانعت از عملکرد هگژو کیناز و آتاگونیزم عملکرد انسولین بوقوع می‌پیوندد. بنابراین از اثرات جانبی داروهای گلوکوکورتیکوئیدی و همچنین هیپرآدرنوکورتیزیس، ایجاد دیابت می‌باشد، به طوریکه حتی در زمانهای کوتاه مدت با گلوکوکورتیکوئیدها دیابت موقتی (temporarily diabete) ایجاد می‌گردد که با هیپرگلیسمی، گلوکز اوری و پلی‌دیپسی همراه است (۲۲).

گلوکوکورتیکوئیدها همچنین استروئیدهایی هستند که بر خلاف استروئیدهای آنابولیک دارای اثرات کاتابولیک می‌باشند. براین اساس در نتیجه تجزیه پروتئینها در اثر گلوکوکورتیکوئیدها سطح بالائی از اسیدهای آمینه در خون وجود دارد. در عین حال که نفوذپذیری غشاء سلولهای غیر کبدی به اسیدهای آمینه کاهش می‌یابد، نفوذپذیری سلولهای کبدی به آنها افزایش یافته و بنابراین افزایش پروتئینهای کبدی و پلاسما وجود دارد، که در پی آن افزایش فشار انکوتیک و بالاخره افزایش فشارخون (hypertension) بروز می‌نماید. همچنین گلوکوکورتیکوئیدها با تأثیر بر عملکرد کلیه‌ها سبب احتباس سدیم و بالاخره دفع پتاسیم در ادرار می‌گردند. بنابراین مصرف طولانی مدت کورتیزول منجر به ادم، آکالوز متابولیک کاهش پتاسیم (hypokalemia) می‌گردد. از دیگر عوارض جانبی مصرف کورتونها، افزایش اشتها و در نتیجه چاقی می‌باشد. بر این اساس افزایش فشار خون و وزن از اولین تظاهرات هیپرکورتیزیس می‌باشد. لازم به ذکر است که دگزامتازون بر عملکرد کلیه از لحاظ احتباس سدیم تأثیری ندارد و این به

آن معناست که علائم پرنوشی و افزایش دفع ادرار متعاقب مصرف دگزامتازون در مقایسه با سایر استروئیدها کمتر جلب توجه می‌کند (۱۳). مطالعه ای که توسط ویت ورس (whitworth) و همکاران انجام گرفته، نشان داده است که افزایش فشار خون در اثر کورتیزول، از طریق احتباس سدیم و آب اعمال می‌شود. این در حالی است که گلوکوکورتیکوئیدهای صنعتی مثل دگزامتازون و پردنیزولون باعث دفع سدیم از طریق ادرار می‌گردند (۳۳). نتایج تحقیقات ولادیوتی و همکارش بر روی موشهای صحرایی توسط دگزامتازون، نشان داده است که تمام موشهایی که به مدت چهار هفته از راه خوراکی دگزامتازون دریافت کرده اند، ۲۵٪ کاهش وزن و افزایش قابل توجهی در فشار خون داشتند (۳۲). بررسی‌هایی که توسط شفقوج (shafagaj) و همکاران وی انجام گرفته، مشخص کرده است که کاهش وزن حاصل از مصرف دگزامتازون ممکن است در اثر مکانیسمی غیر از مکانیسم افزایش فشار خون توسط آن باشد (۲۸). مطالعات کلیمی (kalimi) نیز نتایج مشابهی را ارائه داده است. وی اظهار نموده است که مصرف RU486 به عنوان یک آنتی گلوکوکورتیکوئید صنعتی قوی مانع از افزایش فشار خون در موشهای صحرایی متعاقب مصرف طولانی مدت دگزامتازون می‌شود. وی همچنین نشان داده است که مصرف همزمان RU486 با دگزامتازون مانع از افزایش ادرار و همچنین دفع سدیم از طریق ادرار در این حیوانات می‌شود، لکن بر کاهش وزن حاصل از مصرف دگزامتازون تأثیری ندارد (۱۸). طبق اظهارات شفقوج مصرف دگزامتازون به صورت تنها، باعث افزایش فشار خون و کاهش وزن قابل توجهی در موشهای صحرایی می‌شود. لکن مصرف همزمان دی‌هیدروآپی آندروسترون (DHEA)، با دگزامتازون مانع از افزایش فشار خون توسط دگزامتازون می‌شود ولی در عین حال هیچ تأثیری بر کاهش وزن حاصل از آن ندارد.

می باشد. به طوری که کاهش تولید نیتریک اکسید باعث افزایش فشار خون می شود. گلوکوکورتیکوئیدها با یک تاثیر ژنومیک میزان گوانوزین تری فسفات سیکلو هیدرولاز (Guanosine triphosphate cyclohydrolase) را که آنزیمی موثر در تولید تترا هیدروبیوپترین (کوفاکتور ضروری برای ایجاد نیتریک اکسید) می باشد، کاهش می دهند و به این ترتیب تولید نیتریک اکسید کاهش و فشار خون افزایش می یابد (۴). ویت ورس و همکاران نیز اظهار کرده اند که در پدیده افزایش فشار خون توسط گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی و یا صناعی سیستم نیتریک اکسید دارای نقش اساسی است. به طوری که دخالت گلوکوکورتیکوئیدها در مراحل مختلف سنتز نیتریک اکسید منجر به افزایش فشار خون می شود (۳۴). به همین ترتیب برت و همکارش طی مطالعه دیگری ثابت نموده اند که در انسان ها و حیواناتی که در اثر گلوکوکورتیکوئیدها دچار افزایش فشار خون هستند، میزان نیتریک اکسید و سرتونین کاهش یافته و حساسیت به کاتکل آمین ها افزایش می یابد (۵). در هر صورت، افزایش فشار خون سیستمیک با تغییرات همودینامیک کلیه ها همراه است که باعث افزایش میزان فیلتراسیون تک تک این نفرون ها می شود که با افزایش جریان خون و هیپرتانسیون مویرگها در گلومرولها همراه است (۲۲). نتایج مطالعه ای که توسط مایر (Meyer) و همکاران انجام شده است از این نظریه که افزایش فشار خون گلومرولی به عنوان یک آشفتگی همودینامیک مسئول پیشرفت آسیبهای گلومرولی است، حمایت می کند (۲۳).

ورکین (Dworkin) و همکاران نیز اساس ضایعات گلومرولی را متعاقب مصرف داروی دزوکسی کورتیکوسترون تغییرات همودینامیکی و افزایش فشار خون قلمداد کرده اند (۱۰). بایلیس (Baylis) و همکارش نیز نشان داده اند که متیل پردنیزولون از طریق افزایش گردش پلاسمایی گلومرول باعث افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی می شود (۳). بار اضافی بر گلومرولهای سالم در

بنابراین نتیجه گرفتند که دگزامتازون از طریق کاهش قابل توجه مصرف غذا که متاثر از دی هیدرو اپی آندروسترون نیست، باعث کاهش وزن می شود (۲۸). همچنین اوکونو (okuno) و همکاران نتیجه مشابهی را ارائه داده اند. طبق بررسی آنان مصرف دگزامتازون در موشهای صحرائی باعث افزایش فشار خون می شود که این افزایش با مصرف همزمان محلول سالین تشدید نمی گردد، و در عین حال غلظت آلدوسترون پلازما تغییر چندانی نمی کند. بنابراین ایشان نتیجه گرفتند که افزایش فشار خون در اثر دگزامتازون ربطی به احتباس سدیم یا افزایش فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین ندارد (۲۴). هاندا (Handa) و همکاران با مطالعه ای که بر روی موشهای صحرائی انجام دادند، مشخص نمودند که مصرف دگزامتازون در این حیوانات علی رغم افزایش ترشح ادرار و همچنین افزایش دفع سدیم در ادرار منجر به کاهش قابل توجه دفع پروستاگلاندین (PGE₂) در ادرار می گردد که این پدیده قبل از بروز افزایش فشار خون به وقوع می پیوندد و تا آخر دوره آزمایش ادامه می یابد. در عین حال فعالیت رنین پلازما تغییری نشان نمی دهد. این محققین نتیجه گرفتند که افزایش فشار خون در اثر دگزامتازون در موشهای صحرائی در ارتباط با ممانعت از سنتز PGE₂ می باشد که منجر به افزایش حساسیت عروق به نور اپی نفرین میگردد (۱۵). از سوی دیگر نتایج بررسی های تورس و همکاران بر روی موشهای صحرائی افزایش فعالیت موسکارینی کولینرژیک را در هسته های مغزی موشهای مبتلا به افزایش فشار خون بر اثر مصرف گلوکوکورتیکوئیدها مشخص نموده است (۳۰). طبق اظهارات برت (Breitt) مکانیسم دقیق افزایش فشار خون توسط گلوکوکورتیکوئیدها به طور کامل مشخص نشده است، لکن به نظر می رسد افزایش حساسیت به قابض های عروقی و کاهش تولید گشاد کننده های رگی در این میان دخیل است. نیتریک اکسید (NO) که یک متسع کننده رگی است، دارای نقش کلیدی در تنظیم فشار خون

طی بررسی هایی نشان دادند که افزایش مقاومت پیش گلومرولی مانع از آسیب گلومرول ها می شود، در حالیکه کاهش این مقاومت همراه با افزایش فشار و یا جریان خون گلومرولی باعث آسیب گلومرول ها خواهد شد (۲۵).

ضایعات گلومرولی، با دفع پروتئین از ادرار (Proteinuria) و متعاقب آن ادم منتشر، آسیت و تجمع مایع در حفره جنب توأم می گردد (۱۱). این که داروهای استروئیدی به دلیل ضایعات گلومرولی باعث تشدید دفع پروتئین از ادرار در ضایعات کلیوی می شوند، توسط هایمن (Heymann) و گروپ (Grupe) نیز مورد تأیید قرار گرفته است (۱۶). مطالعه چن (chen) و همکاران بر روی موش نشان داده است که مصرف مقادیر بالای دگزامتازون از راه خوراکی باعث دفع پروتئین از ادرار می شود. آسیب گلومرولی در این موشها به صورت افزایش ملایم در محتوای مزانجیال گلومرولی، هیالینه و اسکروزه شدن سگمنتال یا گلوبال گلومرول های قسمت تحتانی منطقه قشری کلیه بود (۷). گلومرولواسکلروز گاهی اوقات در حیوانات مبتلا به دیابت ملیتوس نیز ثابت شده است. در این موارد مواد گلیکوپروتئینی اتوزینوفیلیک (هیالینی) به صورت گلوبال یا ندولار در مزانشیال گلومرولی رسوب می کند (۱۱). در هر صورت هورمونهای منطقه قشری فوق کلیه همانطور که قبلاً نیز گفته شد، باعث بروز علایم دیابت می شوند. این هورمونها بوسیله گلوکوکورتیز و حمایت از عملکرد هورمون رشد با انسولین آنتاگونیسم می باشند. هورمون رشد از اثر تحریکی انسولین بر هگزوکیناز ممانعت می کند. هگزوکیناز، تشکیل هگزوز ۶- فسفات را تحریک نموده و مانع فعالیت گلوکز ۶- فسفاتاز کبدی و بالاخره مانع تولید گلوکز می شود. از سوی دیگر هورمون رشد توانایی انسولین را در انتقال گلوکز از دیواره سلولی کاهش می دهد. همچنین این هورمون نه تنها انسولین را توسط تحریک انسولیناز مهار می کند بلکه از طریق تحریک آزاد شدن گلوکاگون نیز با آن آنتاگونیسم می باشد. شرایط فوق در ابتدا جزایر پانکراس را

نهایت منجر به آسیب آندوتلیال و اپی تلیال گلومرولی گردیده و باعث افزایش نفوذپذیری گلومرولها به پروتئینها و چربیها در ماتریکس مزانشیال و رسوب فیبرین می شود. این پدیده خود به پرولیفراسیون سلولهای مزانشیال و افزایش تولید و رسوب ماتریکس مزانشیال و از بین رفتن سلولهای اپی تلیال منجر می شود به این ترتیب از تعداد نفرونها کاسته شده که با تغییرات سازش پذیری که در گلومرولهای نسبتاً سالم در کلیه ها رخ می دهد، همراه می باشد. به این ترتیب یک سیکل معیوب از گلومرولواسکلروز پیشرونده در اثر افزایش فشار خون گلومرولی ایجاد می شود (۳۱ و ۱۱). ورکین و فینر (Feiner) نیز ثابت نموده اند که افزایش فشار خون گلومرولی متعاقب افزایش فشار خون پیش کلیوی در اثر نفروکتومی یکطرفه باعث ضایعات گلومرولی می شود (۹). گارسیا (Garcia) و همکارانش نیز نشان داده اند موشهای صحرائی که قسمت اعظم کلیه های آنها توسط نفروکتومی برداشته شده است دچار افزایش فشار خون سیستمیک می شوند که در نهایت به گلومرولواسکلروز و دفع پیشرونده پروتئین از ادرار مبتلا می گردند. آنان همچنین ثابت نمودند که مصرف همزمان متیل پردنیزولون (Methyl prednisolone) در این موشها از طریق اعمال تاثیرات همودینامیکی باعث تسریع و تشدید دفع پروتئین از ادرار و گلومرولواسکلروز می شود (۱۴). به همین ترتیب نتایج بررسی های رایج (Raij) و همکارانش که در مورد موش صحرائی انجام پذیرفته نشان داده است که زمانیکه افزایش فشار خون و آسیب ایمنولوژیک مزانجیال با اتساع عروق کلیوی توأم گردند، این عوامل به صورت سینرژیک عمل کرده و باعث آسیب پیشرونده گلومرولی می گردند (۲۶). بر همین اساس اندرسون (Andersony) و همکارانش مشخص کرده اند که کنترل افزایش فشار خون گلومرولی، ضایعات گلومرولی را در موشهای صحرائی که قسمتی از کلیه های آنها توسط نفروکتومی برداشته شده است، محدود می کند (۲). السون (olson) و همکاران نیز

داروی انالاپریل (enalapril) و یا تنظیم پروتئین جیره، نشان داده است فاکتورهای همودینامیکی بیش از عوامل متابولیکی در پاتوژنز گلومرولوپاتی دیابتی تاثیر دارد (۳۶ و ۳۵). لازم به ذکر است که یافته های تجربی بررسی حاضر رابطه با گلومرول های کلیه که با علایم افزایش ملایم در تعداد سلولهای مزانشیال، چسبندگی بین لایه های سلولی اپی تلیال احشایی و جداری گلومرول، افزایش ضخامت غشاهای پایه گلومرولی و اسکروز گلومرولی متحمل آسیب توسط مقادیر بالای دگزامتازون شده اند، همراه با گزارشات سایر محققین، در توافق با نشانیها و شواهد، با آسیب های گلومرولی ایجاد شده در هیپرادرنوکورتنیزسم و بیماری دیابت منطبق می باشد. با توجه به این نکته که در هیپراکورتنیزسم سگها با رخداد طبیعی (سندرم کوشینگ) علائم افزایش فشار خون و دیابت ملتوس ممکن است بروز نماید و اینکه این حالات اغلب بر گلومرولها اثر گذاشته و ضایعاتی را تحت عنوان بیماریهای ثانویه گلومرولی القا می نماید و با در نظر داشتن این موضوع که داروهای گلوکوکورتیکوئیدی صنعتی دارای اثرات مشابهی با گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی هستند، لذا بروز ضایعات گلومرولی از این نوع متعاقب هیپر آدرنوکورتنیزسم سگها یا به عنوان پیامدی از درمان افراط آمیز با گلوکوکورتیکوئیدهای آگوزون دور از انتظار نمی باشد (۶). بنابراین توصیه می شود، اول اینکه در بیماران دیابتی حتی المقدور از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده نشود، دوم اینکه با توجه به این که تاکنون مقدور نبوده است که در درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، دارویی را انتخاب کنیم که صرفاً اثرات ضدالتهابی داشته و فاقد هرگونه اثرات جانبی بر بدن مصرف کننده باشد، لذا برای درمانهای طولانی مدت و با میزان مصرف بالا بایستی همواره جنبه احتیاط را در نظر داشت و همواره بیماران را از لحاظ بروز اثرات جانبی این داروها کنترل نمود. لازم به یادآوری است که در مورد این بیماران قطع ناگهانی مصرف دارو هرگز توصیه نمی شود؛ در

تحریک می کند، به طوریکه این جزایر هیپرپلاستیک شده و مقادیر زیادی انسولین آزاد می نمایند تا هیپرگلیسمی القا شده توسط شرایط فوق را متوقف گردانند. بالاخره سلولها دچار خستگی مفرط شده و آتروفی می گردند و تولید انسولین کاهش می یابد (۳۱). برخی از محققین عقیده دارند که در دیابت حیوانات ضایعات عروقی و شبکیه ای مشابه انسان مشاهده نمی شود (۲۷). در حالیکه برخی دیگر از محققین معتقدند که در دیابت حیوانات بیماری مزمن کلیوی، کوری و گانگرن به علت میکروآنژیوپاتی هستند که با افزایش ضخامت غشاء پایه مویرگی مشخص می گردد (۳۱ و ۱۲ و ۱۱). بنابراین با در نظر گرفتن تناقض اظهارات مؤلفین مختلف در مورد اثر دیابت در ایجاد میکروآنژیوپاتی و ضایعات گلومرولی ثانویه و همچنین نتایج حاصل از این بررسی، می توان اثر افزایش فشار خون مویرگی را متعاقب هیپرکورتنیزسم در ایجاد ضایعات گلومرولی ثانویه فرض مسلم قلمداد نمود. نکته ای که نباید دور از ذهن باقی بماند این است که در دیابت نیز افزایش فشار خون وجود دارد و این بدان علت است که آترواسکلروز و آرترواسکلروز سیستمیک در دیابت ایجاد می شود که خود باعث افزایش فشارخون است و این افزایش فشارخون به نوبه خود باعث آسیب گلومرولها می شود (۲۷ و ۱۲). به هر حال طبق گزارش محققین دیگر، در دیابت گلومرولواسکلروز منتشر بدلیل افزایش فشار خون و گلومرولواسکلروز ندولر در اثر میکروآنژیوپاتی ایجاد می شود (۳۱). نتایج حاصل از بررسی های زاتز (Zatz) و همکاران نشان داده است که ممانعت از افزایش فشار خون مویرگهای گلومرولی در موشهای صحرائی مبتلا به دیابت ملتوس بطور موثری از بروز آسیب های گلومرولی و دفع پروتئین از ادرار ممانعت می کند. وی همچنین از طریق ثابت و یکسان نگه داشتن گلوکز خون در گروه های مختلف موشهای صحرائی مبتلا به دیابت ملتوس و در عین حال با تنظیم فشار خون متفاوت در بین گروه ها به وسیله

increase in glomerular filtration rate. *Am J Physiol.* 234(2):F166–F170.

4. Brett M. M. and Webb, R. C. (2002): Impaired Vasodilation and Nitric Oxide Synthase Activity in Glucocorticoid-Induced Hypertension. *Biol Res Nurs.* 4(1):16-21

5. Brett, M. M. and Webb, R.C. (2005): Glucocorticoid-Induced Hypertension and Tetrahydrobiopterin (BH4), a Common Cofactor for the Production of Vasoactive Molecules. *Current Hypertension Reviews.* Bentham Science Publishers.1(1), 1-6(6).

6. Carlton, W.W. and McGavin, M.D. (2001): *Special veterinary pathology*, 3th ed. Mosby publisher, PP:289-295.

7. Chen, A.; Sheu, L.F.; Ho, Y.S.; Lin, Y.F.; Chou, W.Y.; Wang, J.Y. and Lee, W.H. (1998): Administration of dexamethasone induces proteinuria of glomerular origin in mice. *Am J Kidney Dis.* 32(2):350.

8. Dates, P.J. (1994): Diabetic nephropathy, renal thermodynamics and aldose reductase inhibitors. *Drug Dev Res.* 32, PP:104-116

9. Dworkin, L. D. and Feiner, H. D. (1986): Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest.* 77(3): 797–809.

10. Dworkin, L. D.; Hostetter, T. H.; Rennke, H. G. and Brenner, B. M. (1984): Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J Clin Invest.* 73(5): 1448–1461.

11. Engerman, R.L. and Kern, T.S. (1993): Aldose reductase inhibition fails to prevent retinopathy in diabetic and galactosemic dogs. *Diabetes.* 42, PP: 820-825.

12. Engerman, R.L.; Kern, T.S. and Garment, M.B. (1993): Capillary basement membrane in retina, kidney, and muscle of diabetic dogs and galactosemic dogs and its response to 5 years aldose reductase inhibition. *J. Diabet complications.* 7, PP:241-245.

غیر اینصورت، زمانی به مدت چند هفته لازم است، تا حیوان قادر به تولید مقادیر کافی استروئیدهای خودی شود و این منجر به بروز بیماری آدیسون موقتی می‌گردد. این بدان علت است که اکثر داروهای ساختگی که به آنها گلوکوکورتیکوئید اطلاق می‌شود در واقع کورتیکواستروئید ساختگی هستند که دارای هر دو اثر مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی می‌باشند. به همین علت در مورد هر حیوانی که استروئیدها را دریافت می‌کند، در صورتی که قطع مصرف دارو مدنظر است بایستی دارو را به طور تدریجی و با کاهش میزان مصرف دارو قطع کرد تا از اثرات بازتابی ایجاد شده توسط بدن خودداری گردد. نکته ای که بایستی به آن نیز اشاره نمود این است که بر اساس نتایج حاصل از مطالعه هوستر (Hostetter) و همکارانش زمانیکه سیستم رنین- آنژیوتانسین و آلدوسترون در مداومت هیپرتانسیون و تخریب فیبرو پرولیفراتیو کلیه دارای نقش اساسی هستند، داروهای بلوکه کننده سیستم رنین- آنژیوتانسین و آلدوسترون مثل مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin- Converting enzyme Inhibitors) و بلوکه کننده های گیرنده آنژیوتانسین را می توان به منظور جلوگیری از پیشرفت آسیب کلیوی مورد استفاده قرار داد (۱۷).

فهرست منابع

1. نظیفی، س. (۱۳۸۰): علوم آزمایشگاهی دامپزشکی (آسیب شناسی بالینی)، انتشارات دانشگاه شیراز، چاپ اول، صفحات ۱۳۳-۱۳۵ و ۳۵۱-۳۹۹.
2. Anderson, S.; Meyer, T.W.; Rennke, H.G. and Brenner, B.M. (1985): Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest.* 76(2):612–619.
3. Baylis, C. and Brenner, B.M. (1978): Mechanism of the glucocorticoid-induced

13. Ferguson, D.C. and Hoenig, M.(2001):Glucocorticoids,Mineralocorticoids and steroid synthesis inhibitors, In: Adams H.R., veterinary pharmacology and therapeutics, 8th ed, Iowa State University Press. PP: 649-671.
14. Garcia, D. L.; Rennke, H. G.; Brenner, B. M. and Anderson, S. (1987): Chronic glucocorticoid therapy amplifies glomerular injury in rats with renal ablation. *J Clin Invest.* 80(3): 867–874.
15. Handa,M.;Kondo,K.;Suzuki,H.Saruta,T . (1984): Dexamethasone hypertension in rats: role of prostaglandins and pressor sensitivity to norepinephrine. *American Heart Association, Hypertension, Vol 6, 236-241.*
16. Heymann, W.and Grupe, W.E. (1969):Increase in proteinuria due to steroid medication in chronic renal disease. *J Pediatr.* 74(3):356–363.
17. Hostetter, T. H. a,b; Rosenberg, M. E.; Ibrahim, H.N. and Juknevicus, I .(2001): Aldosterone in renal disease. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension.* 10(1):105-110.
18. Kalimi, M. (1989): Role of antiglucocorticoid RU 486 on dexamethasone-induced hypertension in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 256: E682-E685.
19. Kern,T.C.and Engerman, R.L.(1988): Arrest of glomerulopathy in diabetic dogs and experimentally galactosemic dogs.*Diabetologia* . 31, PP:928-832
20. Kern, T.S. and Engerman, R.L. (1987): Kidney morphology in experimental hyperglycemia. *Diabetes* .36, PP: 244-249.
21. Kern, T.S. and Engerman,R.L.(1991): Renal hemodynamics. In experimentally galactosemic dogs and diabetic dogs metabolism. 4, PP: 450-454.
22. Kumar, V.; Cotran, R.S. and Robbins, S.L (1997): Basic pathology, 6th ed. SAUNDER, PP: 637-667.
23. Meyer, T.W.; Anderson, S.; Rennke, H.G.and Brenner, B.M.(1987): Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int.* 31(3):752-9.
24. Okuno T, Suzuki H, Saruta T.(1981): Dexamethasone hypertension in rats. *Clin Exp Hypertens.*;3(5):1075-86.
25. Olson, J.L.; Wilson, S.K.and Heptinstall, R.H.(1986): Relation of glomerular injury to preglomerular resistance in experimental hypertension. *Kidney Int.* 29(4):849-57.
26. Rajj, L.; Azar, S.and Keane, W.F.(1985): Role of hypertension in progressive glomerular immune injury. *Hypertension.* 7(3 Pt 1):398–404.
27. Sastery, G.A. and Rao, P.R. (2002): *Veterinary pathology, 7th ed. CBS, PP.485-511.*
28. Shafagoj, J. Y.; Opoku, Qureshi, D.; Regelson, W.and Kalimi , M.(1992): Dehydroepiandrosterone prevents dexamethasone-induced hypertension in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 263: E210-E213.
29. Stockhom, S.L. and Scott, M.I.(2002): *Fundamental of veterinary clinical pathology. BLACKWELL, PP:433-460.*
30. Torres, N.; Fanelli, M.; Alvarez, A.L.; Santajuliana, D. Finkielman, S .and Pirola, C.J.(2002): Glucocorticoid-induced hypertension in rats: role of the central muscarinic cholinergic system .*Journal of Endocrinology*,129(2)269-274.
31. Vegad, J.L. and Katiar, A.K. (1998): *A text book of veterinary systemic pathology, first ed. VIKAS, PP: 236-272.*
32. Vladutiu, T .G. and Champlain, J de. (2003): The role of oxidative stress on glucocorticoid-induced hypertension and insulin resistance in rats. Montreal, Quebec, 374.
33. Whitworth, J .A.; Mangos, G. J. and Kelly, J.J.(2000): Cushing, Cortisol, and

Cardiovascular Disease . American Heart Association, Inc. Hypertension. 2000;36:912.

34. Whitworth, J.A.; Schyvens, C. G.; Zhang, Y.; Andrews, M. C.; Mangos, G.J. and Kelly, J. J. (2002): The nitric oxide system in glucocorticoid-induced hypertension. Journal of Hypertension. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. 20(6):1035-1043.

35. Zatz, R.; Dunn, B. R.; Meyer, T. W.; Anderson, S.; Rennke, H .G. and Brenner, B. M.(1986): Prevention of diabetic

glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. J Clin Invest. 77(6): 1925–1930.

36. Zatz, R.; Meyer, T. W.; Rennke, H. G. and Brenner, B. M.(1985): Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 82(17): 5963–5967.