

«کلیات»

دستگاه ادراری¹:

این دستگاه شامل کلیه، حالب، مثانه و مجرای خروجی ادرار است. وظیفه این دستگاه تصفیه خون از مواد زائد متابولیسیم و دفع آن توسط ادرار حاصله، تولید ادرار، تنظیم غلظت بسیاری از اجزاء متشکله مایعات خون، تنظیم حجم مایعات بدن، بالانس اسیدی و بازی و ترکیبات الکترولیتی بدن است. علاوه بر این کلیه مانند یک غده درون ریز کار سنتز و آزاد سازی هورمونهایی از جمله فاکتور ارتیروپوئیتیک کلیوی (ارتیروژن)، رنین (عامل بالابرنده فشار خون) و متابولیت‌های فعال ویتامین D را نیز به عهده دارد.

مروری بر ساختار کلیه:

کلیه ها اندامی لوبیایی شکل، زوج و خارج صفاتی هستند و به دیواره پشتی حفره شکمی در طرفین ستون مهره ها متصلند. در سطح میانی کلیه فرورفتگی به نام ناف کلیه است² که محل ورود و خروج عروق کلیوی و خروج میزنای است. سطح خارجی کلیه توسط کپسولی از بافت همبند پوشیده شده است. پارانشیم کلیه شامل منطقه قشری³ در زیر کپسول و منطقه مرکزی⁴ است.

در صورتیکه پارانشیم کلیه توسط بافت همبند به قسمتهای کوچکی تقسیم شود به آن کلیه چندلوبی⁵ و در غیر اینصورت به آن کلیه تک لوبی⁶ می گویند. هرلوب کلیه شامل هرم

1-urinary system

2-Hilus

3-Cortex

4-Medulla

5- Multilobar

6- unilobar

کلیوی و منطقه قشری واقع بر روی قاعده آن است. راس هرم را پاپیلا کلیوی¹ می گویند که شبیه آبکش و سوراخ سوراخ است لذا به آن ناحیه آبکشی یا غربالی² می گویند. هر سوراخ مربوط به قسمت انتهایی یک مجرای ادراری است که به این ناحیه ختم می شود. چندین پاپیلا به یک کالیس مینور یا لگنچه فرعی باز شده و از اتصال چند کالیس مینور یک کالیس ماژور حاصل می شود. کالیس ماژور وارد لگنچه کلیه می شود. کلیه گوشتخواران از نوع تک لوبی است. در این حالت یک پاپیلا مشترک به نام برجستگی ادراری³ در قسمت انتهای ناحیه مرکزی ایجاد شده که مستقیماً به لگنچه باز می گردد. قسمت قشری کلیه شامل دو قسمت پرتوهای مرکزی⁴ و ولابیرنهای قشری⁵ است. پرتوهای مرکزی دستجات کشیده و موازی هم هستند که به شکل اشعه از سمت قاعده هرم های مرکزی از یک یا چند مجرای جمع کننده توام با قسمت های مستقیم چند نفرون تشکیل شده است.

پیرامون هر پرتو مرکزی لابیرنت قشری قرار دارد که شامل جسمک کلیوی و مجاری در هم پیچیده پروکزیمال و دستیال و مجاری جمع کننده قوسی است. هم پرتو مرکزی در مرکز یک لوبول کلیوی قرار دارد و بطور کلی لوبول کلیوی شامل دو نیمه لابیرنت قشری در اطراف و یک پرتو مرکزی در مرکز و تنها در منطقه قشری کلیه حضور دارد. قسمت مرکزی

1-Renal papilla
2- Area cribrisa
3- Renal Crest

4-Medullary rays
5- Cortical labyrinth

کلیه به دو ناحیه خارجی و داخلی تقسیم می شود: ناحیه خارجی درست در زیر منطقه قشری کلیه واقع است و حاوی قوس های نفرون های کوتاه و بلند و مجاری جمع کننده است. ناحیه داخلی تنها شامل قوس نفرون های طویل و مجاری جمع کننده و مجاری پایلر است (تصویر)

نفرون^۱:

هر کلیه مرکب از چندین میلیون واحد تصفیه کننده عملکردی موسوم به نفرون است که ادرار را تولید می کنند. هر نفرون مشتمل بر یک قسمت متسع کروی به نام جسمک کلیوی^۲ مجاری درهم پیچیده نزدیک^۳، قوس نفرون^۴ و مجاری در هم پیچیده دور^۵ است.

مجاری جمع کننده که منشا متفاوتی با نفرون ها دارند، ادرار تولید شده در نفرون ها را جمع آوری، تغلیظ و لگنچه هدایت می کنند. نفرون و مجاری جمع کننده آن را یک توبول ادراری^۶ می گویند. (تصویر)

جسمک کلیوی

هر جسمک کلیوی شامل مجموعه ای از مویرگ های موسوم به کلافه یا گلومرول است که توسط کپسول پوششی دو جداره ای به نام کپسول بومن^۷ احاطه شده است. گلومرول را در بر می گیرد و لایه احشایی^۸ نامیده می شود. در حالی که لایه خارجی^۹ حد بیرونی جسمک کلیوی را تشکیل می دهد و لایه جداری

1 -Nephron

2 - Renal Carposcle

3 - Proximal convoluted tubule

4 - Nephron loop

5 - Distal convoluted tubule

6 - Uriniferous tubule

7 - Bowman

8 - Visceral layer

9 - Parietal layer

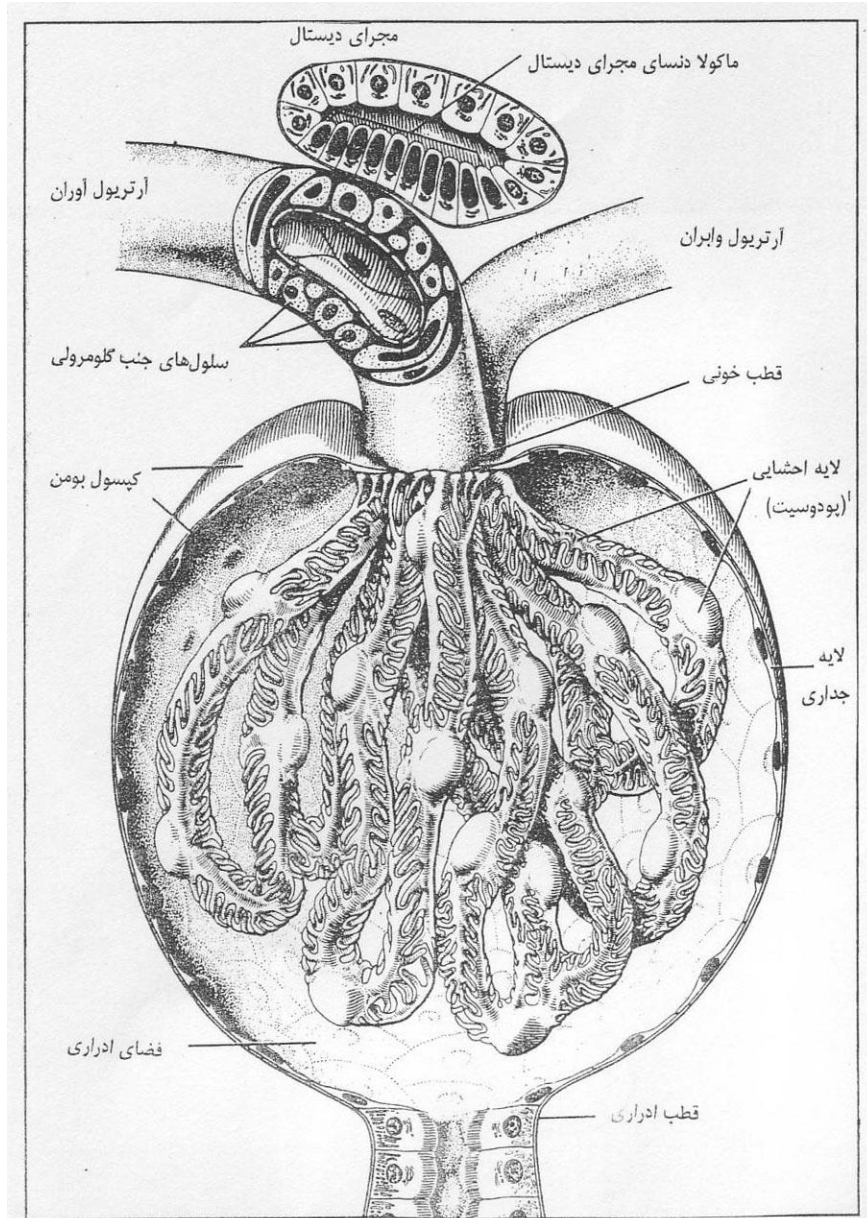
کپسول بومن خوانده می شود. بین دو لایه کپسول بومن فضایی به نام فضای ادراری^۱ وجود دارد که مایع خارج شده از دیوار مویرگ های گلومرولی^۲ را دریافت می کند. هر جسمک کلیوی دارای یک قطب عروقی^۳ است که سمت راست کلیه چند لوبی در گاو و سمت چپ کلیه یک لوبی در سگ را نشان می دهد. آرتیول آوران با آن وارد و آرتیول وابران از آن خارج می شود. قطر دهانه آرتیول وابران کوچکتر از قطر دهانه آرتیول آوران است زیرا بسیاری از موادی که توسط آرتیول آوران به داخل گلومرول حمل می شود به صورت فیلتر از آن خارج می شود. قطب مجاور قطب خروجی را قطب ادراری^۴ می گویند. از این ناحیه مجرای درهم پیچیده نزدیک سرچشمه می گیرد.

1 - Urinary space

2 - Filtra

3 - Vascular pole

4 - Urinary pole



نمایش شماتیک جسمک کلیوی و دستگاه جنب گلومرولی

آرتیول اوران پس از ورود به جسمک کلیوی معمولاً به 2 تا 5 شاخه اولیه منشعب می شود که هر یک از این شاخه ها مجدداً به صورت مویرگ هایی تقسیم شده و یک گلومرول کلیوی را تشکیل می دهند. لایه جداری کپسول بومن شامل اپیتلیوم سنگفرشی ساده ای است که بوسیله یک لایه بازال و لایه نازکی از

رشته های رتیگولر پوشیده شده می شود. لایه داخلی یا احشایی در خلال رشد جنینی به میزان قابل توجهی تغییر می کند و سلولهای خاصی به نام پودوسیت ها^۱ را تشکیل می دهد. این سلول ها دارای زوائد سیتوپلاسمی اولیه متعددی^۲ هستند و از این زوائد، استتاله های متعددی منشعب می شود که مویرگ های گلوبومرل را در بر می گیرند این استتاله های ثانویه یا پدیسل ها^۳ که در فواصل منظمی از یکدیگر قرار دارند در تماس مستقیم با لایه بازال مویرگ های گلوبومرولی می باشند. تنه سلولی پودوسیت ها و استتاله های اولیه آنها هیچگونه تماسی با این لایه بازال ندارند. پدیسیل های متعلق به یک پودوسیت، بیش از یک مویرگ را در بر می گیرند و پدیسیل های متعلق به دو پودوسیت به طور یک در میان در مجاورت لایه بازال سطح مویرگ جای می گیرند. زوائد ثانویه پودوسیت ها نیز به طور کامل دیواره مویرگ ها را مفروش نکرده و فضاهای کوچکی مابین آنها باقی می ماند که به آن شکاف های تصفیه ای^۴ می گویند. شکاف های مزبور توسط دیافراگم ظریفی نازک تر از غشاء از زائده های ثانویه پودوسیت ها پوشیده می شود. مویرگ های گلوبومرولی از نوع روزنه دار فاقد دیافراگمند. بین سلول های آندوتلیوم مویرگ ها و زوائد ثانویه پودوسیت ها لایه بازال ضخیم و مشترکی است که حاوی یک قسمت تیره مرکزی^۵ و دو لایه اطرافی^۶ است. این لایه یک صافی ماکروملکولی است و ضخامت آن حدوداً 2 تا 3 برابر یک بازال لامینای معمولی است.

1 - Podocytes

2 - Primary process

3 - Pedicels

4 - Filtration slits

5 - Lamina densa

6 - Lamina rara

مویرگ های گلومرولی در مکان هایی که لایه بازال غلاف مشترکی برای دو یا چند مویرگ تشکیل می دهد دارای سلولهای خاصی به نام سلول مزانژیال داخل گلومرولی اند. این سلولها که به دیواره مویرگ ها چسبیده اند شبیه به پری سیت اند و به علاوه ممکن است نقش ماکروفاژی داشته و عمل پاکسازی لایه بازال را از ذراتی که در هنگام فرایند فیلتراسیون تجمع می یابند بعهده داشته باشند.

سد تصفیه ای کلیه¹

سد تصفیه ای در کلیه شامل سه قسمت است: 1- آندوتلیوم روزنه دار مویرگ های گلومرولی، 2- دیافراگم شکاف تصفیه ای، 3- بازال لامینای مشترک مابین سلول های آندوتلیوم مویرگ ها و پدیسل ها آندوتلیوم روزنه دار مویرگ ها فاقد دیافراگم است و اجازه عبور بسیاری از مواد به استثناء سلول ها را از دیواره به خارج می دهد. دیافراگم شکاف تصفیه ای اجازه عبور مولکول های تا قطر 9 nm را می دهد. بازال لامینا اجازه عبور مولکول ها تا قطر حدود 6 nm را می دهد. در مجموع سرعت جریان خون، نوع بار الکتریکی موجود بر روی مولکول ها، اندازه و تعداد مولکول ها تمامی در کیفیت فیلتراسیون نقش دارند.

مجاری درهم پیچیده نزدیک²

می توان اذعان داشت که طویل ترین، ضخیم ترین و توسعه یافته ترین مجرای موجود در نفرون است. زیرا عم عمل جذب و هم عمل ترشح را به عهده داشته و نقش موثری در تنظیم و تولید ادرار دارد. این مجاری که به قطب ادراری جسمک کلیوی وصل می شوند دارای اپیتلیومی مکعبی اند. سیتوپلاسم آنها به دلیل

¹ - Filtration barrier

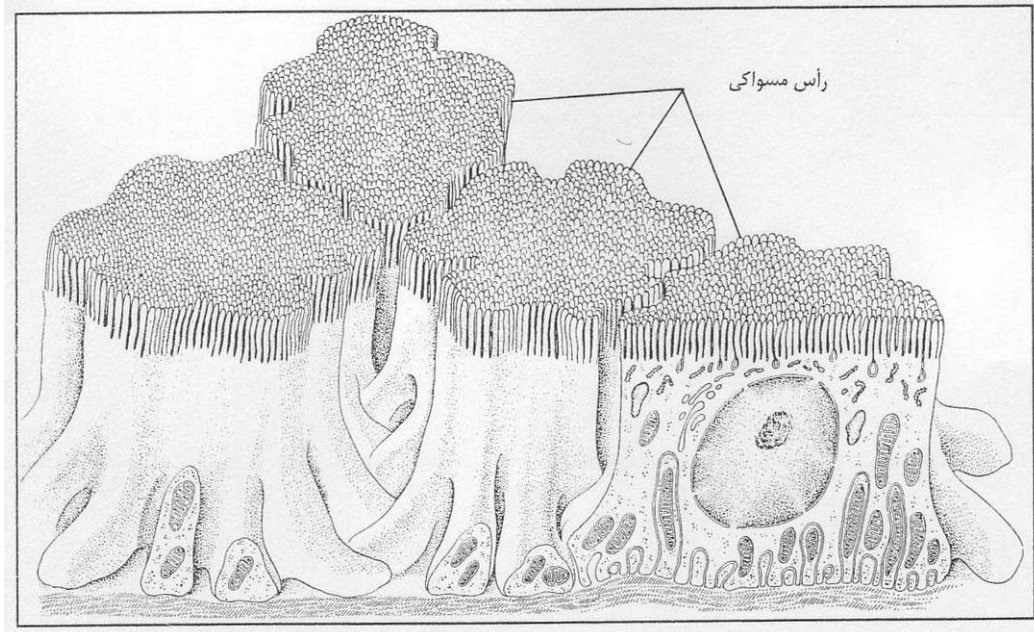
² - Proximal convoluted tubules

تجمع میتوکندری های کشیده و فراوان به ویژه در قاعده سلول به شدت اسیدوفیل است. نحوه استقرار میتوکندری ها در قاعده سلول حالت مخطط به این ناحیه از سلول داده است.

راس سلول دارای میکروکرک های فراوان و منظمی است که حاشیه مسواکی¹ را بوجود آورده است. به دلیل درش بوده سلول های این مجرا، در برش عرضی تنها 3 تا 5 هسته کروی دیده می شود که معمولاً در قاعده یا نزدیک به قاعده سلول ها واقع شده اند. سیتوپلاسم راسی این سلول ها دارای کانالیکول های متعددی است که در میان قاعده میکروکرک ها قرار دارند. وزیکول ها پینوسیتوزی از طریق برآمدگی غشاهای کانالیکول ها تشکیل می شوند. این وزیکول ها حاوی ماکرومولکول هایی که عمدتاً پروتئین هستند بوده که از صافی گلومرولی عبور کرده اند. وزیکول های پینوسیتوزی در لیزوزوم ها ادغام می شوند و در آنها تجزیه ماکرومولکول ها صورت گرفته و سپس مونومرهای حاصله به جریان خون باز می گردند.

قاعده سلول های پروکزیمال دارای فرورفتگی هایی غشایی فراوان دارای دندانان های جانبی است که با دندانان های سلول های مجاور در هم فرو می روند. در نتیجه کناره های سلولی را نمی توان در برش های میکروسکوپی بوضوح مشاهده نمود. علاوه بر بازجذب پروتئین ها و تبدیل آن به اسیدهای آمینه و انتقال آن به خون، سلول های پروکزیمال تقریباً تمامی گلوکز موجود در فیلتر را بازجذب می نمایند. جذب ویتامین ها نیز توسط سلول های پروکزیمال انجام می گیرد.

¹ - Brush border



شکل شکاتیک سلول های پروکزیمال - راس سلولها حاوی میکرو کرک های متعددی است که حاشیه مسواکی را می سازد . میتو کندری های فراوانی در داخل سلول مشاهده می شود . داندانه های جانبی سلول های مجاری در یکدیگر فرو رفته اند . لذا دیواره جانبی سلول ها در زیر میکروسکوپ مشاهده نمی شود.

قوس نفرون^۱

قوس نفرون که به آن قوس هنله نیز اطلاق می گردد ساختمان U شکلی داشته و از سه قسمت تشکیل شده است:

- 1- مجاری پروکزیمال مستقیم^۲
- 2- مجاری نازک صعودی و نزولی^۳
- 3- مجاری دیستال مستقیم^۱

1 - Nephron loop
 2 - Proximal straight tubule
 3 - Ascending & discending thin tubule

مجاری در هم پیچیده پروکزیمال به قوس نفرون متصل می شوند. اندازه طول قوس های نفرون بسته به محل استقرار جسمک های کلیوی آنها در منطقه قشری متفاوت است. به طور که نفرون هایی که جسمک کلیوی آنها در ناحیه زیر کپسولی منطقه قشری واقعند قوس نفرون کوتاهی دارند. به علاوه در اینها طول مجاری نازک نیز بسیار کوتاه است. قوس نفرون در این گونه نفرون ها تنها تا ناحیه خارجی منطقه مرکزی پیش می روند.

نفرون هایی که جسمک کلیوی آنها در عمق منطقه قشری^۲ واقع است قوس نفرون طولی دارند که تا عمق منطقه مرکزی پیش می روند. در این نفرون ها مجاری نازک بسیار طولیند. تقریباً $\frac{1}{7}$ نفرون ها از این دسته اند. نفرون هایی که جسمک کلیوی آنها در میانه منطقه قشری واقع است حد واسط دو نفرون مذکور را نشان می دهند. کلیه در پستانداران معمولاً شامل نفرون های با قوس هنله کوتاه و نفرون های با قوس هنله طولی است. در نفرون های کوتاه مجاری نازک بسیار کوتاهند و تنها حاوی قطعه نازک نزولی اند و در محل انحناء به مجاری دیستال مستقیم متصل می شوند. لذا قطعه نازک صعودی در آنها وجود ندارد. قطعات نازک صعودی و نزولی ساختمانی شبیه به مویرگ دارند و ممکن است با مویرگ اشتباه شوند ولی به دلیل وجود هسته برجسته به داخل مجرا در این مجاری می توان آنها را از مویرگ تمیز داد. این مجاری فاقد حاشیه مسواکی اند ولی میکروکرک های کمی به طور نامنظم در راس سلولهای آنها قرار دارد. مجرای پروکزیمال مستقیم کاملاً شبیه به مجاری درهم پیچیده پروکزیمال است و تنها در منطقه مرکزی اندکی قطر این مجاری کم می شود. تغییر شکل این مجاری به مجاری نازک یک مرتبه ای است. مجاری مستقیم دیستال نیز کاملاً شبیه به مجاری درهم پیچیده دیستال هستند. تغییر شکل مجاری نازک به این

¹ - Distal straight tubule

² - Juxta medullar

مجاری نیز یک مرتبه ای صورت می گیرد و هیچگونه حد واسطی در آنها وجود ندارد. مجرای دیستال مستقیم تا قطب خونی جسمک کلیوی کشیده می شود. در این ناحیه بافت پوششی دیواره این مجرا دستخوش تغییراتی می گردد بدین ترتیب که بافت پوششی قسمتی از مجرای دیستال مستقیم که درست مابین شریان آوران و شریان و ابران قرار می گیرد متراکم شده، سلول هایش استوانه ای شده و تراکم هسته ها زیاد می شود. به این قسمت ماکولادنسا^۱ می گویند. مجرای دیستال مستقیم به مجرای درهم پیچیده دیستال متصل می شود.

مجرای در هم پیچیده دیستال^۲

مجرای درهم پیچیده دیستال بسیار کوتاه تر و باریک تر از مجاری در هم پیچیده پروکزیمالند. در عوض قطر دهانه داخلی مجرا^۳ از قطر دهانه داخلی مجاری پروکزیمال بیشتر است. بافت پوششی مکعبی ساده کوتاهی دیواره این مجاری را می پوشاند. سلول های آن در مقایسه با سلول های مجاری پروکزیمال کمتر اسیدوفیلی اند و دیواره جانبی سلول ها در مقایسه با مجاری پروکزیمال بهتر قابل رؤیت است. هسته متمایل به مرکز است.

مجاری جمع کننده^۴

مجاری جمع کننده شامل مجاری جمع کننده قوسی^۵، مجاری جمع کننده مستقیم^۶ و مجاری پاپیلر(بلینی)^۷ هستند.

1 - Macula densa

2 - Distal convoluted tubules

3 - Lumen

4 - Collecting ducts

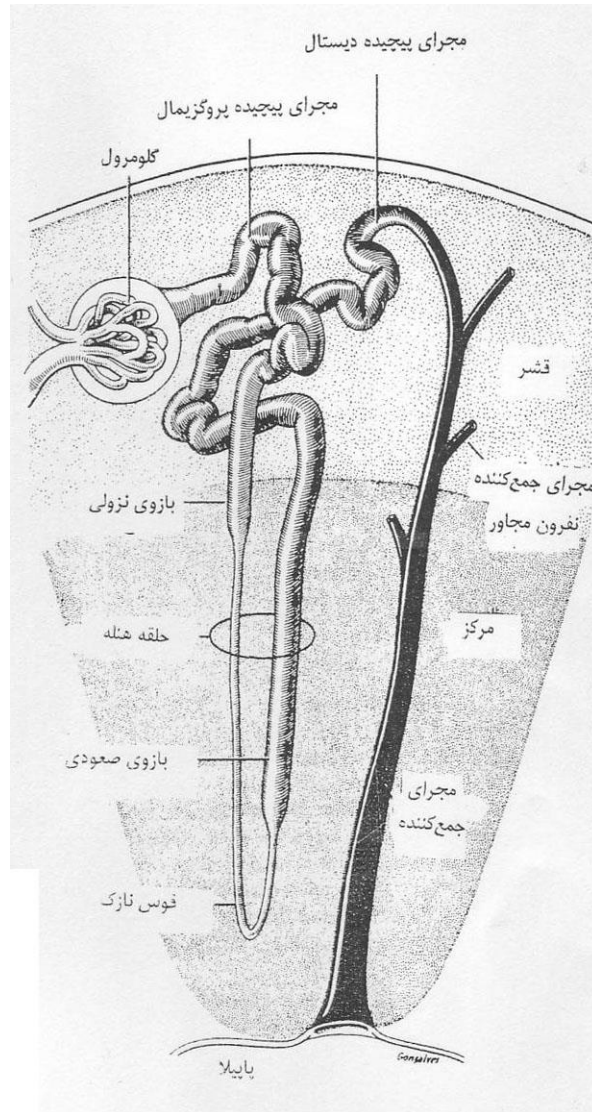
5 - Arched collecting tubules

6 - Straight collecting tubule

7 - Papillary duct

نفرون ها توسط مجاری جمع کننده قوسی در پرتوهای مرکزی منطقه قشری کلیه به مجاری جمع کننده مستقیم متصل می شوند. مجاری جمع کننده مستقیم پرتوهای مرکزی را به طرف مرکز ترک کرده و تا ناحیه خارجی منطقه مرکزی پیش می روند. هنگامی که به ناحیه داخلی منطقه مرکزی می رسند با مجاری مشابه خود اتصال یافته و تا نزدیک لگنچه حدوداً 7 مرتبه این همگرایی اتفاق افتاده و موجب تشکیل مجاری وسیعی به نام مجاری پایپلر (بلینی) می گردد. مجاری پایپلر به ناحیه غربالی وارد می شوند.

بافت پوششی مجاری جمع کننده قوسی و مستقیم از نوع مکعبی ساده است. هسته سلول ها درشت و تیره و در وسط سلول قرار گرفته و سیتوپلاسم روشن و رنگ پریده است. سطوح جانبی سلول ها به خوبی قابل تشخیص است. مجاری مستقیم هرچه به طرف انتهای منطقه مرکزی کلیه پیش می روند بر طول سلول هایشان افزوده می شود و در نتیجه به شکل استوانه ای ساده دیده می شوند. لذا بافت پوششی مجاری پایپلر از نوع استوانه ای ساده است. هنگامی که مجاری پایپلر به ناحیه غربالی وصل می شود. بافت پوششی تبدیل به ترانزیشنال می گردد.



طرح شماتیک توپول ادراری در یک لوب کلیوی نمایش داده شده است

دستگاه جنب گلومرولی^۱

کلیه علاوه بر توانایی تولید و ترشح ادرار به عنوان یک غده برون ریز نیز قادر به ترشح هورمون رنین است. و بدینوسیله نقش مهمی در تنظیم فشارخون دارد. بدین منظور دستگاهی در کلیه ایجاد شده است که

^۱ - Juxta glomerular complex

به آن دستگاه جنب گلومرولی می گویند که از اجزاء زیر ساخته شده است:

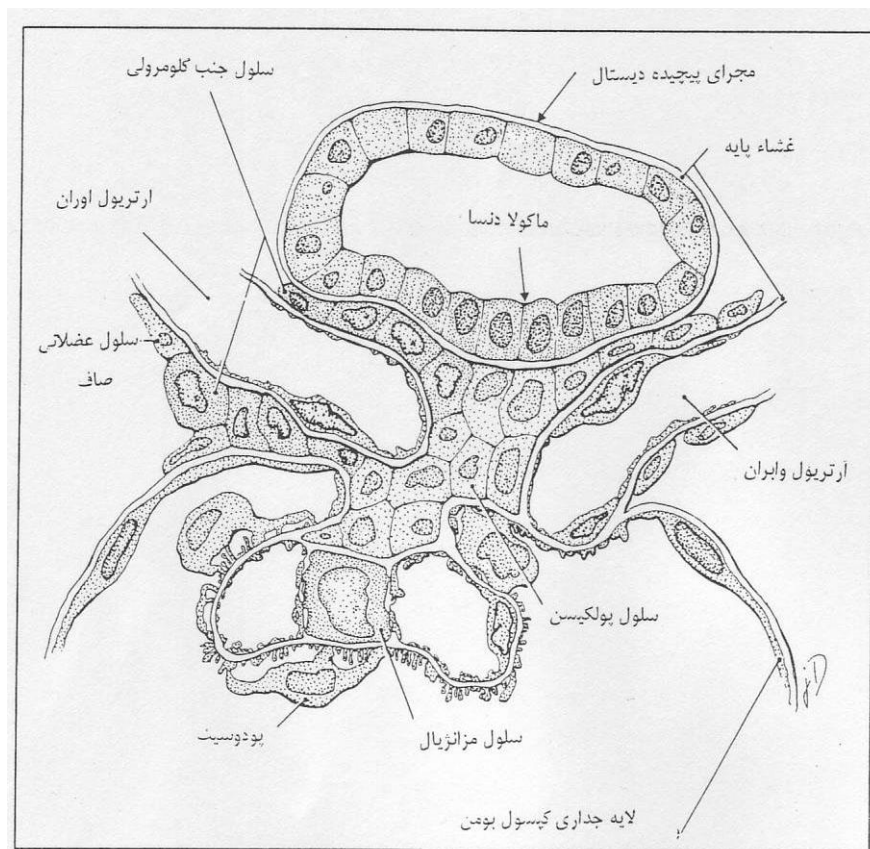
1- آرتریول آوران و آرتریول وبران

2- ماکولادنسا

3- سلول های مزانژیال خارج گلومرولی یا سلول های پولکیسن.

درست در ناحیه ورود آرتریول آوران به داخل کپسول بومن سیتوپلاسم برخی از سلولهای عضلاتی دیواره آن مملو از گرانول دیده می شود. این سلول های گرانولر نزدیک گلومرولی¹ از یک طرف در تماس تنگاتنگ با لایه انتهایی آرتریول و از طرف دیگر با قاعده سلول های ماکولادنسا هستند. به علاوه در ارتباط با سلول های دیگری به نام مزانژیال خارج گلومرولی که به آنها سلول های پولکیسن یا لاسیس نیز می گویند و در زاویه بین شریانهای آوران و وبران واقع در قطب خونی جسمک کلیوی نیز می باشند. در رابطه با ماکولادنسا همانگونه که ذکر گردید سلول های مجرای دیستال مستقیم درست در نزدیک جسمک کلیوی به شکل استوانه ای بلند و با ضخامت کم شده و هسته ها نزدیک به یکدیگر و فشرده می شوند. اکثر این سلول ها حاوی دستگاه گلژی بزرگی در ناحیه قاعده خود هستند. به علاوه بازال لامینای مشترک بین سلول های جمعی گلومرولی و این سلول ها بسیار نزدیک می شود. اگرچه هنوز کار اصلی ماکولادنسا مشخص نگردیده است ولی به دلیل تغییرات ذکر شده در سلول های مزبور احتمال می رود که در انتقال اطلاعات به آرتریول آوران در مورد اسمولاریته مایع موجود در مجرای دیستال مستقیم نقش داشته باشند. عملکرد سلول های مزانژیال خارج گلومرولی نیز ناشناخته است.

¹ - Juxtaglomerular cells



نمایش شماتیک دستگاه جنب گلومرولی در کلیه . سلول های جنب کلومرولی مسئول سنتز و آزاد سازی هورمون رنین

هستند که در افزایش فشار خون دخالت دارد

بافت بینابینی کلیه^۱

بافت های موجود در فضای مابین لوله های کلیوی و عروق خونی و لنفی را بافت بینابینی می گویند. حدود 7٪ از حجم بافت ها در منطقه قشری کلیه از نوع بینابینی است. این درصد در منطقه مرکزی و هرچه به قسمت های انتهایی مرکز پیش می رویم افزایش می یابد. از زمانی به اهمیت این بافت پی برده شد که

¹ -The Renal interstitium

معلوم گردید عمل بازجذب آب از قوس هنله توسط این بافت در منطقه مرکزی موجب تغلیظ شدن ادرار می گردد.

تاکنون دو نوع سلول بینابینی در منطقه قشری و سه نوع در منطقه مرکزی شناسایی شده است. سلول های منطقه قشری شامل سلول شبیه فیروبلاست و سلول شبیه لنفوسیت است. سلول های شبیه فیروبلاست زوائد سیتوپلاسمی طولی دارند که معمولاً در تماس با زوائد سیتوپلاسمی سلول مشابه و همجوار است. شکل سلول بی قاعده است. سیتوپلاسم حاوی اکتین و میکروتوبول های فراوان است. ندرتاً قطرات ریز چربی نیز در این سلول ها دیده می شود. سلول های شبیه لنفوسیت ها از نظر شکل ظاهری گرد و کوچک و شبیه لنفوسیت ولی از آنها قدری کوچکترند. هسته در این سلول ها هتروکروماتین فراوانی دارد و سیتوپلاسم محدود و حاوی ریبوزوم های آزاد است. عملکرد این دو دسته هنوز مشخص نشده است ولی به نظر می رسد که سلول های شبیه فیروبلاست در تولید کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان های خارج سلولی نقش دارند. سلول های شبیه لنفوسیت ها نیز یا لنفوسیت هایی هستند که از خون به بافت کلیه آمده اند و یا پیش سازهای مونوسیت ها هستند.

در منطقه مرکزی کلیه نیز سه نوع سلول توصیف شده است. سلول 1 حاوی قطرات چربی فراوان در سیتوپلاسم سلول است. سلول نوع 2 شبیه لنفوسیت است و سلول نوع 3 پری سیت های وابسته به وازورکتای نزولی اند. سلول نوع اول احتمالاً نقش آندوکرینی داد، و با فواصل منظمی مابین توبول ها قرار می گیرد. زوائد سیتوپلاسمی آنها به بازال لامینای مجاری نازک و مویرگ ها چسبیده است. در نواحی تماس بین زوائد سلول های همجوار نوع 1 با یکدیگر اتصال روزنه دار وجود دارد. اگرچه فعالیت های اصلی

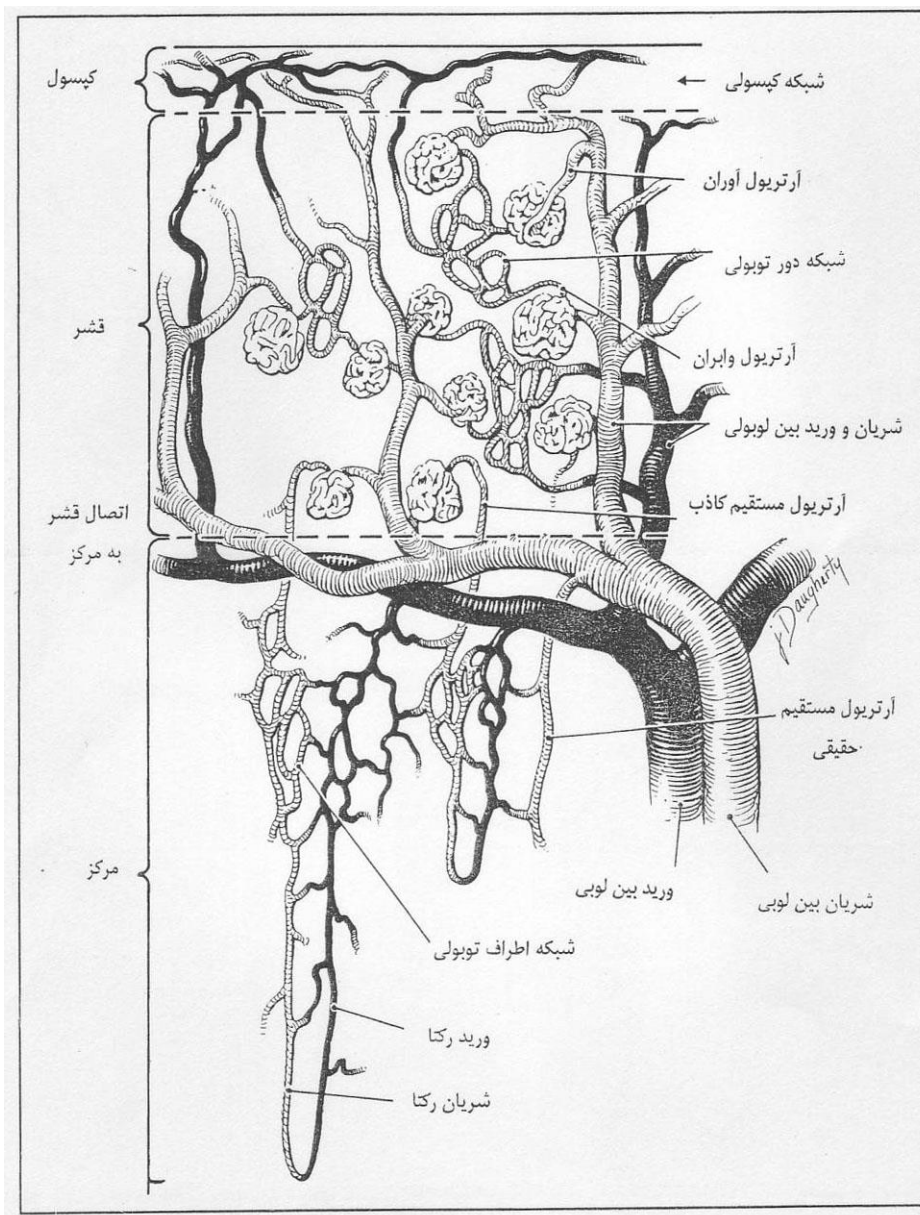
این سلول هنوز کاملاً مشخص نشده است ولی احتمالاً به عنوان سلول های آندوکرینی در تنظیم فشارخون نقش دارند. ولی نوع هورمونی که ترشح می کنند هنوز مشخص نشده است.

گردش خون در کلیه

هر کلیه از شریان کلیوی مربوط به خود دریافت می کند. شریان کلیوی پیش از ورود به این عضو معمولاً به دو شاخه تقسیم شده، یکی به قسمت قدامی کلیه و دیگری به قسمت خلفی آن می رود. در ناف کلیه این شریان ها مجدداً منشعب شده و شریان های بین لوبی را می دهند که از بین هرم های کلیوی عبور می کنند. در سطح اتصال ناحیه قشری و مرکزی کلیه شریان های لوبی شریانهای قوسی^۱ را تشکیل می دهند، از شریان های قوسی شریان های بین لوبولی در فواصل منظم جدا می شوند و مسیری عمود بر کپسول کلیه را در منطقه قشری دنبال می کنند. از شریان های بین لوبولی آرتریول آوران گلومرولی منشاء می گیرند که خون مویرگ های گلومرولی را تامین می کنند. از این مویرگ ها خون به داخل آرتریول و ابران جاری می شود. آرتریول و ابران بلافاصله منشعب شده و شبکه مویرگی دور توبولی را در اطراف مجاری در هم پیچیده پروکزیمال و دیستال تشکیل می دهند. آن دسته از آرتریول و ابرانی که همراه نفرون های نزدیک مرکز هستند مویرگ های بلند و نازکی را تشکیل می دهند که به داخل منطقه مرکزی رفته و سپس به منطقه قشری باز می گردند. به این رگ ها وازورکتا^۲ می گویند. رگ نزولی از نوع مویرگ های ممتد و رگ صعودی از نوع پنجره دار است.

^۱ -Arcuate artery

^۲ - Vasorecta



طرح شماتیک گردش خود در کلیه

2-1-1- مروری بر عملکرد اساسی کلیه:

کلیه 25 درصد از خروجی قلب را دریافت می کنند و تقریباً دوبار در یک ساعت تصفیه می کنند و تولید ادرار را حدود به 0/001 درصد خون تصفیه شده محدود می کنند. هر لیتر خون از طریق کلیه یک حیوان

سالم تقریباً 1-2 میلی لیتر ادرار تولید می کند. در این بخش، تولید ادرار، تنظیم فشار خون، حفظ PH، تنظیم یون پتاسیوم و تولید اریتروسیت که جزء مهمترین اعمال کلیه می باشد به اختصار توضیح داده شده است (16,14)

الف- تولید ادرار¹

تصفیه، جذب دوباره انتخابی و جداسازی گزینشی، فرآیندهایی از کلیه هستند که تولید ادرار می کنند. تصفیه در گلومرول اتفاق می افتد و مواد با وزن مولکولی کم از حفره های یک میکرونی می گذرند و تصفیه می شوند. یک گرادیان فشارخون معنی داری بین شبکه مویرگی گلومرولی (50 میلی متر جیوه) و شبکه مویرگی اطراف توبول ها (15 میلی متر جیوه) وجود دارد. این شیب فشارخونی و فشار اسمزی باعث تصفیه خالص گلومرولی و بازجذب می شوند (14)

برای حرکت از گلومرول به کپسول بومن² مواد تصفیه شده از دولایه سلول که توسط بارمنفی غشاء پایه جدا شده اند، می گذرند. این بار منفی، باعث دور شدن پروتئین های پلاسما مانند آلبومین می شود و آنها تصفیه نمی شوند و در خون می مانند. تجمع اسموتیک کپسول بومن شبیه پلاسماست. این مواد تصفیه شده شامل آب، گلوکز، اسیدهای آمینه، نمکهای معدنی، اوره، اسید اوریک و کراتینین می باشد.

سلول ها و اجزای بزرگ مثل اریتروسیت، لوکوسیت، ترومبوسیت، پروتئین های پلاسما و اسیدهای آمینه با بار منفی، در خون باقی می مانند. به حجم مایعاتی که از طریق فیلتر گلومرول عبور می کنند، میزان تصفیه گلومرولی (GFR)³ گفته می شود.

¹ - urine Generation

² - Bowman's Capsule

³ - Glomerular filtration rate(GFR)

GFR به فشار خون شریانی حساس نمی باشد و تحت تاثیر سیستم عصبی سمپاتیک است. اگر سیستم عصبی سمپاتیک تحریک شود باعث انقباض مویرگ های آوران^۱ شده و جریان خون کلیوی کاهش می یابد و بدنبال آن فشار گلومرولی و میزان تصفیه گلومرولی کاهش می یابد. عکس این عمل زمانی اتفاق می افتد که شریانچه های و ابران^۲ تحت تاثیر سیستم سمپاتیک قرار بگیرند.

در هنگامیکه تصفیه رخ می دهد، نفرون ها از طریق جداسازی فعال و بازجذب، باعث می شوند که تنها مقدار کمی از موادمفید فیزیولوژیکی (گلوکز، سدیم، کلراید، فسفات و آب) وارد ادرار شود.

یکی از عوامل بازجذب انتخابی، انتقال فعال یونهای سدیم از مواد تصفیه ای به مویرگ هاست. یون سدیم با بار مثبت در داخل مویرگ ها سبب جذب یونهای منفی مثل: کلراید، فسفات و بی کربناتها از مواد تصفیه ای می شود. با افزایش فشار اسمزی مویرگ های اطراف لوله ها، آب از داخل لوله های تصفیه ای به درون مویرگ ها منتشر می شود. در مجاری پیچیده نزدیک^۳، بیشترین میزان جداسازی، جذب و انتقال فعال رخ می دهد. محیط خارج سلولی^۴ در برگیرنده لوله ها که از بخش قشری^۵ تا بخش مرکزی^۶ حضور دارند، بر روی جذب انتخابی سلولهای اپی تلیال^۷ لوله ای، تاثیر می گذارند. این تاثیر همراه با گیرنده های خاصی که در طول لوله ها وجود دارند، سبب عملکردی انتخابی برای هربخش از لوله ها می شوند. تا مواد تصفیه

1 - afferent arterioles

2 -efferent arterioles

3 - proximal tubule

4- extracellular environment

5 -Cortex

6 -Medulla

7- epithelial cells

شده (که از لحاظ اسموتیک شبیه سرم هستند) در لوله های پیچیده نزدیک به لوله هنله برسند¹ ، حدود 60-70 درصد از حجم خود را از دست می دهند.(16)

بصورت بالقوه، بیشتر مواد غذایی، بخصوص آب، اسیدهای چرب، پروستاگلاندین² نمکهای صفراوی، استیل کولین، اپی نفرین³ ، هیستامین، دوپامین⁴ ساخارین⁵ و بیشتر داروها مانند: آسپرین، مورفین، سایمتیدین⁶ (17,16) و یونهای فعال فیزیولوژیکی مانند: سدیم، پتاسیم، بی کربنات، کلسیم، منیزیم، فسفات و سولفات و اسیدهای مثل اسید اوریک، اسید سیتریک و اسکوربیک در لوله های پیچیده نزدیک تنظیم می شوند و از خون به درون مواد تصفیه ای حرکت داده می شوند.

اسیدهای آمینه ضروری که برای حفظ اسمولاریته سرم اهمیت دارند، توسط سه مکانیزم انتقال فعال بازجذب می شوند. بطوریکه تنها مقدار ناچیزی در ادرار باقی می ماند.

مواد تصفیه ای توسط لوله های کلیوی با توجه به رژیم، متابولیسم، دفع و بیماری شامل: اوره، کلرید سدیم و مقدار ناچیزی از مواد موجود در گردش خون است.

کبد تحت تاثیر پروتئین وارد شده و نیاز آنابولیکی، اوره را از طریق آمین زدایی⁷ اسیدهای آمینه در چرخه اوره کربس⁸ تولید می کند. اوره در کپسول بومن تصفیه می شود(نیمی از بازجذب غیرفعال در لوله ها اتفاق می افتد).

-
- 1 - loop of henle
 - 2 - prostaglandin
 - 3 - epinephrine
 - 4 - Dopamine
 - 5 - Saccharine
 - 6 - Cimetidine
 - 7- Deamination
 - 8- Krebs urea cycle

اوره در بدن برای حفظ اسمولاریته بخش مرکزی کلیه استفاده می شود و در حضور هورمون آنتی دیورتیک یا ADH¹، از لوله ها به بخش مرکزی منتشر می شود.

فسفوکرآتینین² عضلات، یک مولکول ذخیره ای انرژی است که در یکسری از اندامها مانند پانکراس، کلیه ها، روده کوچک و کبد شکل می گیرد (16)

در عضلات فسفوکرآتینین به میزان 1-2 درصد در روز به کرآتینین تبدیل می شود. حیواناتی که دارای عضلات حجیم هستند، پروتئین حیوانی بیشتری مصرف می کنند و با یک تعادل منفی نیتروژن، کرآتینین بیشتری تولید می کنند.

اسید اوریک از اسیدهای نوکلئیک شکل می گیرد و از طریق انتقال فعال بازجذب می شود و تنها بخش کوچکی از آن در ادرار باقی می ماند.

گوشتخواران بدلیل رژیم بالای پروتئین، اسیدیته خون بیشتری نسبت به علفخواران دارند. زیرا سولفور و فسفر که در پروتئین گوشت وجود دارد، در اثر اکسیدشدن، تبدیل به اسیدسولفوریک و اسید فسفریک می شوند. (7)

یون های هیدروژن اضافی بافره شده و دفع می شوند. اگر مواد تصفیه ای حاوی مقادیر زیادی از اسیدها باشند، لوله های کلیوی، نمکهای آمونیوم را به آنها اضافه می کنند. آمونیاک از خون گرفته نمی شود بلکه در کلیه ها از چرخه اسیدهای آمینه بخصوص گلوتامین³، در اثر تغییر شکل در سولفات آمونیوم⁴ و یا

1- Antidiuretic hormone

2 - phosphocreatine

3- Glutamine

4 -Ammonium sulfate

فسفات آمونیوم^۱ برای بافره کردن مواد تصفیه ای که دارای PH اسیدی هستند، ساخته می شوند. این نمکها همراه با نمکهای معدنی مانند کلرید کلسیم و کلرید پتاسیم معمولاً دیده می شوند. بنابراین مواد تصفیه ای ممکن است شامل سولفات سدیم، کلرید سدیم، سولفات آمونیوم و کلرید آمونیوم باشد. مواد تصفیه ای پس از عبور از لوله های پیچیده دور به مجاری جمع کننده ادرار وارد شده و پس از تغلیظ، وارد لگنچه می شوند. (14)

ب- تنظیم فشارخون^۲:

میزان تصفیه گلومرولی بوسیله سلولهای جاکستاگلومرول^۳ که در تماس با شریان های آوران و وبران هستند، تنظیم می گردد.

اگر میزان تصفیه گلومرولی (GFR) کاهش یابد بدنبال آن سلول های جاکستاگلومرول باعث اتساع شریانچه های آوران شده و رنین^۴ آزاد می شود. رنین آنزیمی است که باعث شکسته شدن پروتئین پلاسما به نام گلوبولین 2- آلفا^۵ می شود و آن را به آنژیوتنسن یک^۶ که غیرفعال است تبدیل می کند که به سرعت به فرم فعال به نام آنژیوتنسن دو^۷ تبدیل می شود.

آنژیوتنسن دو، ترشح هورمون آلدسترون را تحریک می کند و آلدسترون بازجذب سدیم را توسط لوله های دیستال افزایش می دهد. در این روش کلیه ها فشارخون را از طریق تنظیم حجم خارج سلولی، برای مدت طولانی کنترل می کنند. (15,14)

1 - Ammonium phosphate

2 - Regulation of blood pressure

3 - Juxta glomerular apparatus

4 - Renin

5 - Alph-2-globulin

6 - Angiotensin I

7 - Angiotensin II

ج- حفظ PH، تنظیم یون پتاسیم و تولید ارتیروسیت:

توازن اسید و باز بوسیله تنظیم یون های بی کربنات و هیدروژن در کلیه و دفع ریوی دی اکسید کربن (CO_2) کنترل می شود. در طی مراحل کاتابولیکی نرمال، اسیدهای آلی، اسیدهای سولفوریک و فسفریک تولید می شوند که توسط یونهای بی کربنات موجود در خون خنثی و بافر شده تبدیل به دی اکسید کربن می شوند. این سیستم خنثی کننده که همواره تمایل دارد ثابت باقی بماند، از یون بی کربنات استفاده می کند و در آن کلیه ها PH هموستاتیک را حفظ می کنند.

بنابراین همراه هر یون هیدروژن که بدنبال فرایند متابولیسمی تولید می شود، کلیه های سالم، یک مولکول بی کربنات را بازجذب می کنند. در این سیستم پس از مبادله یونهای بی کربنات با هیدروژن، یون هیدروژن از طریق ادرار دفع می شود.

حال هرچه دفع ریوی دی اکسید کربن بیشتر باشد، کلیه ها یون های بی کربنات را دفع می کنند و تنظیم PH توسط کلیه تحت تاثیر آمونیاک است. آمونیاک موجود در سرم به داخل فضای لوله ها منتشر شده و با یون های هیدروژن باند می شود و آنها را قطبی می کند و تبدیل به یون آمونیوم با بار مثبت می شود (NH_4^+). یون آمونیوم توانایی انتشار از غشای سلول های چربی را ندارد بنابراین در مواد تصفیه ای باقی مانده و از طریق ادرار دفع شده و باعث پاکسازی یون های اضافی هیدروژن می شود.

همچنین کلیه ها تجمع یون پتاسیم را کنترل می کنند که از اهمیت زیادی برخوردار است زیرا یون پتاسیم خارج سلولی، روی غیر قطبی شدن غشا تاثیر می گذارد.

با اینکه بیشترین میزان تنظیم یون پتاسیم در لوله های پروکزیمال^۱ و لوله هنله^۲ است ولی در اسیدوز، لوله های دیستال^۳ و مجاری جمع کننده ادرار نیز دارای اهمیت زیادی هستند. همچنین کلیه ها باعث تولید هورمون اریتروپویتین^۴ می شوند که تولید گلبول های قرمز را در مغز استخوان تحریک می کنند.

تجمع نرمال گلبول های قرمز خون در هر میلی متر مکعب از خون $4/95-7/87 \times 10^6$ در سگ می باشد (18) کمبود گلبول های قرمز خون باعث تحریک تولید این هورمون از کلیه می شود. در بیماریهای کلیوی، بدلیل عدم کارایی و نارسایی بافت کلیه تولید این هورمون کاهش یافته و در نتیجه آنمی در بیماریهای سخت کلیوی دیده می شود.

3-1-1- برآوردهای تشخیص برای بیماری کلیوی:

الف- وزن مخصوص ادرار (SpGr)^۵:

وزن مخصوص ادرار به طریق مختلف بررسی می شود. یکی از این روش ها، روش انکسارسنجی است که توسط دستگاه رفلکتومتر اندازه گیری می شود. وزن مخصوص، نسبت وزن محلول به هم حجم آن آب مقطر است.

وزن مخصوص شاخصی مهم در جهت ارزیابی توانایی توبولهای کلیوی در بازجذب آب است و در شرایط طبیعی با حجم ادرار نسبت عکس دارد. کلیه های سالم بسته به میزان دریافت مایعات، می توانند ادرارهایی بسیار رقیق با وزن مخصوص 1/001 تا ادرار بسیار غلیظ با وزن مخصوص 1/065 تولید کنند.

در شرایط طبیعی وزن مخصوص ادرار در سگ، 03/! یا بالاتر است (18)

1- proximal tubule

2- loop of henle

3- Distal tubule

4- Erythropoietin hormone

5 - Specific gravity

تغییر در وزن مخصوص ادرار به صورت افزایش یا کاهش وزن مخصوص مشاهده می شود.

عواملی بصورت موقت باعث کاهش وزن مخصوص ادرار می شوند مانند: افزایش دریافت آب و سایر مایعات، سرم تراپی تزریقی، تجویز هورمونهای کورتیکواستروئیدی، تجویز داروهای مدر و در حیوانات ماده در زمان فحلی و بدنبال تجویز هورمونهای جنسی ماده.

عوامل پاتولوژیک که کاهش وزن مخصوص ادرار را دنبال می کنند عبارتند از: نفریت حاد، آمیلوئیدوز شدید کلیه ها، دیابت بی مزه، در سگ پیومتر، پرکاری غدد فوق کلیوی و هیپوپلازی بخش قشری کلیه. عوامل موقتی افزایش وزن مخصوص ادرار: عدم دریافت آب و مایعات، درجه حرارت محیطی بالا افزایش تهویه ریوی در سگ.

عوامل پاتولوژیک افزایش وزن مخصوص شامل: دهیدراتاسیون، تب، شوک، دیابت ملتئوس در مراحل اولیه نفریت حاد، درادم ناشی از اختلال گردش خون و در سوختگیهای شدید. وزن مخصوص به عبارتی اسمولاریته ادرار است که یا وزن مخصوص و یا اسمولاریته بررسی می شود که روش روتین وزن مخصوص است ولی اسمولاریته دقت بیشتری دارد.

ب- آزمایشات پاکسازی کراتینین:

در میان آزمایشات تشخیص در بیماریهای کلیوی، اندازه گیری نیتروژن ازته خون از اهمیت ویژه ای برخوردار است. حدود 15-20 درصد از سگهای مسن، میزانی از ازته شدن را نشان می دهند (7) میزان طبیعی کراتینین در سگها بین 0/6-1/2 میلیگرم در دسی لیتر می باشد. (17)

گاهی درجانی از کراتینین بیش تر از سطح نرمال تشخیص داده می شود. زیرا کراتینین بطور یکنواخت تولید شده و آزادانه تصفیه می شود و دوباره از ادرار جذب نمی شود.

بررسی کراتینین در تشخیص بیماریهای کلیوی ، معیار بهتری را از اندازه گیری عملکرد کلیه نسبت به نیتروژن اوره خون (BUN) ¹ در اختیار ما قرار می دهد.

تست پاکسازی کراتینین برای ارزیابی میزان تصفیه نفرون هاست. میزان تصفیه گلومرولی (GFR) در حالت نرمال 120 میلی لیتر در دقیقه است. یکی از نشانه های بارز بیماریهای کلیوی ، کاهش تصفیه گلومرولی (GFR) حتی پایین تر از 30 میلی لیتر در دقیقه است. بدنبال کاهش تصفیه گلومرولی ، بالانس آب و الکترولیتها از طریق رژیم غذایی حیوان حفظ می شود. زمانیکه (GFR) تصفیه گلومرولی به زیر 3 میلی لیتر در دقیقه برسد، مداخله رژیم غذایی نیز کارآیی خود را از دست می دهد و دیالیز و درمانهای حمایتی لازم می باشد.

رژیم غذایی مناسب یک عامل بسیار مفید برای حیواناتی است که از بیماریهای کلیوی رنج می برند و میزان تصفیه گلومرولی (GFR) در آنها بین 30-120 میلی لیتر در دقیقه می باشد.

«آمینو گلیکوزیدها»

تعریف آنتی بیوتیک، عبارتست از ترکیب شیمیایی تولید شده توسط یک موجود زنده (میکروب، قارچ، کپک) یا ساخته شده به طریق مصنوعی که با ضریب درمانی بالا (به مقدار درمانی کم) با اثر اختصاصی، موجب وقفه پدیده های حیاتی موجودات زنده (میکروب، ویروس، موجودات چندسلولی) می شود. یک دسته از آنتی بیوتیک ها آمینو گلیکوزیدها می باشند.

1-1- تاریخچه کشف آمینو گلیکوزیدها و منابع:

عدم تاثیر پنی سیلین G در درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم منفی اولین عامل محرک در جستجوی داروی موثر علیه این باکتریها بود. کشف استرپتومایسین نتیجه پژوهشهای علمی مثبت در جستجوی مواد

¹ -Blood urea nitrogen

ضدباکتریایی بود. در سالهای 1939-1943 Waksman و همکارانش گروهی از اکتینو مسیت‌های^۱ خاک را مورد آزمایش قرار دادند. در سال 1943 یک سویه از استرپتومایسیس گریژئوس^۲ جدا شد که از آن یک ماده با خاصیت ضد باکتریایی استخراج گردید. کشف استرپتومایسین توسط Schatz ، Waksman shg, Bugie ۱۹۴۴ اعلام شد.

تحقیقات گسترده باکتری‌شناسی و داروشناسی در کمتر از دو سال روی استرپتومایسین صورت گرفت و اثرات درمانی آن تایید و تثبیت شد.

در سال 1949 Waksman و Lechevalier. از خاک یک ارگانیزم بنام استرپتومایسیس فرادیه^۳ جدا کردند که مواد ضدباکتریایی تولید می‌کرد نام آن را نئومایسین^۴ قرار دادند. کانامایسین^۵ توسط استرپتومایسیس کانامایستیکیوس^۶ تولید می‌شود. اولین بار توسط umezawa و همکارانش در انستیتوی بهداشت ملی ژاپن در سال 1957 ساخته شد.

جنتامایسین^۷ و ونتیل مایسین^۸ هر دو آنتی بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که از اکتینومایست میکرومونوسپورا^۹ استخراج شده‌اند. تفاوت هجای micin با mycin مربوط به منشا متفاوت آنهاست. اولین بار توسط Weinstain و همکارانش در سال 1963 مطالعاتی روی جنتامایسین صورت گرفت و جداسازی و خالص‌سازی آن توسط Rosselot و همکارانش در سال 1964 به پایان رسید. توبرامایسین^۱

¹ -Actinomyssets

² - streptomyces griseus

³ - Streptomyces fradiae

⁴ - Neomycin

⁵ - Kanamycin

⁶ -Streptomyces Kanamyceticus

⁷ -Gentamycin

⁸ - Wetilimicin

⁹ -Actinomycet micro mono spora

توبرامایسین^۱ و آمیکایسین^۲ در سال ۱۹۷۰ برای کارهای تجربی کلینیکی معرفی شدند. توبرامایسین یکی از چند نوع آمینو گلیکوزیدهای ترکیبی است که از استرپتومایسین تنبراریوس^۳ توسط Katners و Higgins ۱۹۶۷ جدا شده و خواص ضدباکتریایی شبیه جنتامایسین دارد.

آمیکاسین و نتیل مایسین، برخلاف سایر آمینو گلیکوزیدها فراورده های نیمه صنعتی هستند.

آمیکاسین یکی از مشتقات کانامایسین است که توسط Kawaguchi و همکارانش در سال ۱۹۷۲ عرضه شده و نتیل مایسین یکی از مشتقات سیزومایسین^۴ است که یکی از آمینو گلیکوزیدهای جدید معرفی شده است (36)

2-1- خواص و ساختمان شیمیایی آمینو گلیکوزیدها:

همگی شامل دو یا تعداد بیشتری قندهای آمینی با اتصالات گلیکوزیدی به هسته های هگروزی هستند که معمولاً این اتصالات در یک حالت مرکزی است یا به عبارت دیگر قندهای آمینی متصل به حلقه یک گروه آمینوسیکلیتول از طریق اتصال گلیکوزیدی است.

به علت تفاوت های کوچک در عوامل جایگزین شونده روی مولکول می تواند چندین شکل از یک نوع آمینو گلیکوزید ایجاد شود مانند: جنتامایسین که ترکیبی از جنتامایسین C₁ و جنتامایسین C₂ است.

نئومایسین یک مخلوط نئومایسین B و C و فرادیومایسین^۵ است. گروهایی آمین در طبیعت این گروه از آنتی بیوتیکها مشارکت می کنند و گروههای هیدروکسیل که بر روی قسمتهای قندی قرار گرفته اند باعث حلالیت زیادی در آب و حلالیت ضعیف در چربی می شوند. اگر این گروه هیدروکسیل برداشته شود

¹ -tobramycin

²- Amikacin

³ -tenebrarius

⁴-Sisomicin

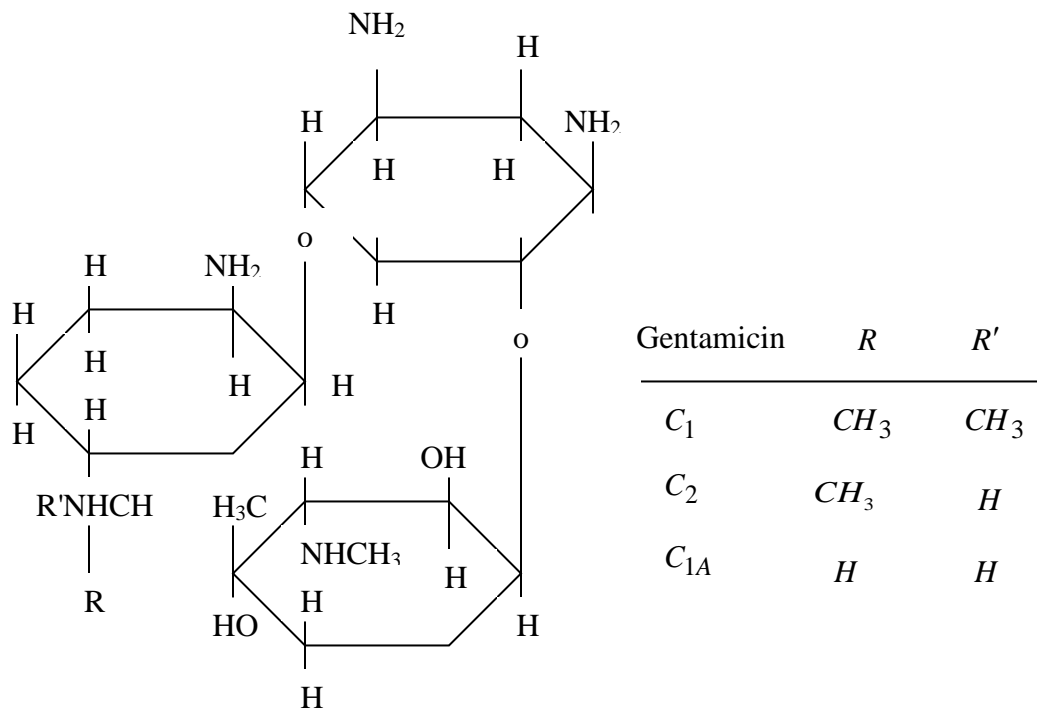
⁵-Fradiomycin

(مانند تورامایسین) فعالیت آنتی بیوتیک به نحو بارزی افزایش می یابد. تفاوت‌های موجود در عوامل جایگزین شونده روی حلقه اصلی ساختمان آمینو گلیکوزیدهای مختلف باعث ایجاد اختلاف و طیف ضدباکتریایی، الگوهای مقاومت و سمیت آنها می شود. آمینو گلیکوزیدها کاملاً پایدار هستند. هنگامیکه ملح آمینو گلیکوزید سولفات باشد حلالیت آن بصورت مرزی است که برای تجویز دهانی یا داخلی بکار می رود.

آمینو گلیکوزیدهایی که مصرف کلینیکی دارند طبیعی و یا صناعی هستند. (66)

جنتامایسین یکی از اعضای آمینو گلیکوزیدهاست که از مخلوط سه ماده که شباهت زیادی به هم دارند ساخته شده است.

ساختمان شیمیایی جنتامایسین در شکل 1-1 آورده شده است: (1)



از آنجاییکه خواص فارماکولوژیک آمینو گلیکوزیدها مشابه یکدیگر است، درمباحث مختلف خصوصیات کلی آمینو گلیکوزیدها ذکر شده است. هر جا که اختلاف یا خصوصیت ویژه ای در مورد جنتامایسین وجود داشته باشد، ذکر گردیده است. در مورد آزمایشات و تحقیقات انجام شده حتی الامکان سعی شده نتایج و کاربرد بصورت خلاصه آورده شود.

3-1 - طبقه بندی آمینو گلیکوزها:

الف:- آنتی بیوتیک های ویژه آمینو گلیکوزیدی یا آمینو گلیکوزها با طیف محدوده این گروه شامل استرپتومایسین و دی هیدرواسترپتومایسین¹ است که بطور عمده روی باکتریهای گرم منفی موثرند.

ب:- آمینو گلیکوزهای وسیع الطیف:

نومایسین، تئومایسین B، فرامایسین²، پارومایسین³، کانامایسین دارای طیف وسیع تری از استرپتومایسین هستند و چندین باکتری گرم مثبت را بخوبی باکتری های گرم منفی در برمی گیرند. جنتامایسین، توبرامایسین، آمیکامایسین، سیزومایسین و نتیل مایسین نیز آمینو گلیکوزهای وسیع الطیف هستند. با این تفاوت که اثر قابل توجهی روی پزودوموناس آئروژینوزا⁴ دارند.

ج:- آنتی بیوتیک های متفرقه آمینو گلیکوزیدی:

آپرومایسین⁵ که ساختمان شیمیایی آن با آمینو گلیکوزیدهای اصلی متفاوت است اما بطور کلی شبیه هم هستند.

¹- Dihydro streptomycin

²-Framycin

³- Paromycin

⁴-pseudomonas aeruginosa

⁵-Apramycin

اسپکتینومایسین^۱ : ساختمان آن غیر معمول است اما به علت عمل و طیف ضدباکتریایی مشابه آمینوگلیکوزها جزء این دسته دارویی قرار می گیرد.

«فصل دوم: فارماکودینامیک جنتامایسین»

فارماکودینامیک: عبارتست از مطالعه اثرات، نحوه اثر دارو بر باکتری، اثر دارو بر بدن مقاومت، اثر تقویتی و ضدیت داروها با یکدیگر (سینرژیسم^۲ و آنتاگونیسم^۳)

1-2- مکانیسم عمل:

آمینوگلیکوزیدها به طریق مختلف باعث انهدام باکتری می شوند. کافی است که مدت کوتاهی در معرض باکتری قرار بگیرند تا اثر کشندگی خود را بجا بگذارند. محل اصلی آنها غشاء به همراه ریبوزوم باکتری است که از طریق آن روی سنترو پروتئین مداخله می کنند. برای رسیدن به ریبوزوم باید از دیواره سلولی و سپس از غشاء سلولی عبور کنند. بعلت خاصیت قطبی این ترکیبات، باید یک روش مخصوص برای حمل آنها وجود داشته باشد. اولین گام که به میزان غلظت بستگی دارد نیاز به متصل شدن آمینوگلیکوزها به ترکیبات با بار منفی هستند^۴ قدمهای بعدی که به انرژی وابسته است بصورت درگیر کردن سیستم انتقال مواد قطبی و انتقال آمینوگلیکوزهای باردار شده یا^۵ به داخل غشاء سیتوپلاسمی و تداخل باریوزوم می باشد. نیروی راننده این انتقال احتمالاً پتانسیل غشاء است.

اگر انرژی مصرفی از نوع هوازی باشد، این مراحل کاملاً برای ورود دارو کفایت می کند. فعالیت ضدباکتریایی آمینوگلیکوزیدها بستگی به وجود غلظت مؤثر دارو و در خارج سلول دارد و تاثیری از طریق

1 -Spectinomycin

2- synergism

3- Antagonism

4 -Anionic

5 -High charged Aminoglycoside

باقیمانده های دارویی ندارد. از طرفی آمینوگلیکوزیدها روی ارگانسمهایی که تکثیر سریع دارند مؤثرترند.

محل اثر داخل سلولی آمینوگلیکوزیدها ریبوزوم است که با تحت واحدهای 30s و 50s ریبوزوم اتصال می یابند. اختلاف زیادی با آمینوگلیکوزیدها در ارتباط با درجه اتصال¹ وجود دارد. بنظر می رسد بعضی از مراحل سنتز پروتئین تحت تاثیر قرار می گیرد. اتصال فوق باعث نسخه برداری غلط² از روی RNA پیام بر (mRNA) می شود و بدین ترتیب باعث ساخته شدن پروتئین ناجور و غیر ضروری و نهایتاً انهدام سلول می شود. اسپکتومايسين فاقد قدرت اختلال در نسخه برداری از روی RNA پیام بر (mRNA) است و به این علت اغلب باکتری کش³ نیست.

اگرچه در غلظت های پایین همه آمینوگلیکوزیدها فقط از رشد و تکثیر باکتری ممانعت می کنند⁴ تاثیر آمینوگلیکوزیدها روی غشاء سلولی نیز دیده شده است. درستی اعمال غشاء سلولی در آخرین مرحله انتقال از بین می رود و غلظتهای بالای آمینوگلیکوزید ممکن است باعث مسمومیت غیر اختصاصی غشاء (حتی بصورت تجزیه دیواره سلولی باکتری) شود.

برخی از عوامل فیزیکی و شیمیایی نیز در فعالیت آمینوگلیکوزیدها دخالت دارند، بطور مثال در موارد کاهش اکسیژن مثل هایپوکسی بافتی، انتقال دارو بداخل باکتری محدود می شود. کاتیونهای دوظرفیتی نظیر کلسیم و منیزیم دارای خواص ضدیت با انتقال آمینوگلیکوزیدها بداخل باکتری هستند. زیرا با محللهای ویژه آنیونیک ترکیب می شوند و باعث محرومیت کاتیونهای آمینوگلیکوزیدی می شوند.

¹ -Binding Rate

² -Miss reading

³ -Bacteriocide

⁴ -Bacteriostatic

انتقال آمینوگلیکوزیدها به داخل غشاء سلولی باکتری بوسیله PH قلیایی تسهیل می شود. PH اسیدی می تواند باعث افزایش مقاومت غشاء تا حدود صدم برابر شود. تغییر در اسمولاریته می تواند میزان جذب آمینوگلیکوزیدها را تغییر دهد. بعضی از آمینوگلیکوزیدها به میزان بیشتری منتقل می شوند. بنابراین برای ایجاد بیشترین فعالیت ضدباکتریایی باید به این نکته توجه کرد. این مسئله می تواند علت فعالیت ضد باکتریایی بیشتر سیزومايسين را نسبت به جنتامایسین علیه باسیل های گرم منفی حساس توجیه کند (66)

2-2- مقاومت باکتریایی:

باکتریها ممکن است بعلل زیر مقاوم شوند:

الف- عدم نفوذ کافی به یک بافت ویژه

ب- پیوستگی ضعیف به ریبوزوم باکتری

ج- غیرفعال شدن آنتی بیوتیک بدلیل فعالیت آنزیمی باکتری که این مورد آخر مهمترین توضیح برای

چگونگی بدست آوردن مقاومت توسط باکتری که در موارد کلینیکی که به آن برخوردی شود، است.

نفوذ آمینوگلیکوزیدها از طریق منافذ غشاء خارجی باکتری گرم منفی به داخل فضای¹ پری پلاسمیک

ممکن است به تعویق افتد که این نوع مقاومت از نظر کلینیکی اهمیت چندانی ندارد. گاهی

آمینوگلیکوزیدی که به فضای پری پلاسمیک رسیده ممکن است بوسیله آنزیمها تغییراتی بیابد و به

فسفریلات، آدنیلات استیلالات و بویژه هیدروکسیل با گروههای آمینی تبدیل شود.

اطلاعات ژنتیکی برای ایجاد این آنزیمها بصورت اولیه از طریق الحاق و انتقال DNA بصورت پلاسمید و

عامل انتقال مقاومت بدست می آید. این پلاسمیدها گسترش زیادی در طبیعت دارند و بسیاری از

آنزیمهایی که باعث کاهش طیف اثر جنتامایسین و تورامایسین شده اند را تولید می کند.

¹ periplasmic

متاسفانه این پلاسمیدها می توانند بطور همزمان باعث مقاومت باکتری نسبت به سایر آنتی بیوتیک ها شوند. متابولیت‌های آمینوگلیکوزیدها ممکن است برای انتقال به داخل باکتری با داروی تغییر نیافته رقابت کنند. اما این متابولیت‌ها کارایی لازم برای اتصال به ریوزوم و دخالت در عمل پروتئین سازی را ندارند. نوع متداول دیگر مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در اثر کم بودن نفوذ دارو به غشاء داخلی سیتوپلاسمیک ایجاد می شود. همانطور که در بالا ذکر شد، انتقال آمینوگلیکوزیدها از غشاء پلاسمایی یک روند فعال وابسته به اکسیژن است، بنابراین باکتری‌های منحصراً بی هوازی و جهش یافته به این داروها مقاوم نیستند زیرا فاقد سیستم کافی انتقال هستند. بطور مشابه باکتری‌های اختیاری¹ و قتیکه در شرایط بی هوازی رشد می کنند بطور کلی مقاوم تر هستند. اهمیت سد نفوذی بعنوان توجیهی برای مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها در میان باسیلهای گرم منفی هوازی مشخص نیست.

مقاومتی که حاصل از تغییر ساختمان ریوزوم است از نظر کلینیکی کمتر مطابقت دارد. جهش یک مرحله ای در اشرشیاکلی ، که منجر به جانشینی یک آمینواسید در پروتئین ریوزوم می شود ممکن است از اتصال دارو ممانعت کند. این سوشها بسیار مقاوم به جنتامایسین هستند اما این مسئله عمومیت ندارد و تنها 5٪ سوشهای پزودوموناس آئروژینوزا اینچنین مقاومت ریوزومی به جنتامایسین نشان می دهند، مقاومت ریوزومی به جنتامایسین بین باسیلهای گرم منفی و کوکسیه‌های گرم مثبت نادر است.

مثلاً پزودوموناس جهش یافته افزایش پروتئین غشاء خارجی سلول را نشان می دهد و باعث مقاومت در برابر جنتامایسین می شود.

¹ -Fcultative

سویه های مقاوم به جنتامایسین و توبرامایسین: کلبسیلا، آنتروباکتر، سراتیا، پروتئوس و پزودوموناس بیمارانی که دچار سوختگی شده اند و یا بیماران ناتوان که تراکتوستومی¹ شده اند و بیمارانی که دفع ضعیفی دارند و آنهایی که کاتتر داخل وریدی و یا کاتتر دستگاه ادراری در آنها تعبیه شده است همگی مستعد بدست آوردن باکتریهای مقاوم هستند. در اینجا لازم است که یک آنتی بیوتیک جایگزین شونده جنتامایسین که بتواند مشکلات مقاومت را حل کند معرفی شود. این دارو آمیکاسین می باشد. این دارو وسیع الطیف ترین فعالیت ضدباکتریایی گروه رادارا می باشد. (36)

در یک گزارش از 24 باکتری مقاوم نسبت به جنتامایسین که از سگ و گربه جدا شده بودند، تنها دو عدد از آنها نسبت به آمیکاسین مقاوم بوده اند. (65)

اطلاعات مربوط به این گزارش در جدول زیر آمده است.

تعداد	باکتری
8	پزودوموناس آئروژینوزا
5	اکتینوباکتر SSP
4	گونه های آنتروباکتر
4	کلبسیلا پنومونیه
4	اشرشیا کلی
3	پروتئوس میلایلیس
1	آلکالیژنز

(جدول باکتریهای جدا شده مقاوم نسبت به جنتامایسین)

¹ -Tracheostomy

2-3- فعالیت ضدباکتریایی:

استرپتومایسین و دی هیدرواسترپتومایسین یک طیف باریک ارائه می دهند و مقاومت باکتریایی علیه آنها متداول است، اگر چه بعضی از استافیلوکوکها و تعدادی از باسیلهای گرم منفی هنوز حساس هستند. (66)

جدول زیر نشان دهنده طیف ضدباکتریایی، درجه حساسیت و حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد باکترهای جدا شده از انسان در مورد جنتامایسین است.

$\mu gr/ml$	مقاوم	$\mu gr/ml$	نیمه حساس	$\mu gr/ml$	حساس
—	باکتریوئیدها			1-0/12	استافیلوکوک پیورن
				4-0/12	استافیلوکوکوپیورن مقاوم به کاتامایسین
		—	هموفیلوس آنفلوانزا	4-1	اشرشیاکلی
		—	منگوکوک	—	کلبسیلا (انواع حساس)
			وگونوکوک		
		—	پرسینیا انتروکولی تیکا	2-1	اتروباکتر
—	پسودوموناس	—	بروسلا	2-	شیگلا
	مالترفیلیا				
—	پسومولتی ورناس	—	لیستریا مونوسیتوژنر	1-0/25	سالمونلا
16	استرپتوکوک		مراکسلاها	—	مایکوباکتریوم توبرکولوزیس

22-16	پیوژن (گروه A) پنوموکوک	16-8	استرپتوکوک فکالیس	— 8-1	میکوپلازما پزودوموناس آئروژینوزا
-------	----------------------------	------	-------------------	----------	-------------------------------------

جنتامایسین، توبرامایسین، آمیکامایسین و سیزومایسین و نتیل مایسین اغلب روی طیف وسیعی از باکتریهای هوازی مؤثرند و پزودوموناس آئروژینوزا را نیز دربر میگیرند. باکتریهای بی هوازی و قارچها بصورت قابل توجه تحت تاثیر آمینوگلیکوزیدها قرار نمی گیرند.

استرپتوکوکسی معمولاً حساسیت متوسط یا مقاومت کامل دارد (66) اصولاً حساسیت باکتریهای گرم مثبت محدود است و جنتامایسین جهت جداسازی پنوموکوک و استرپتوکوکس فکالیس از ترشحات حلق به آگارخوندار اضافه می شود، استرپتومایسین و جنتامایسین علیه آنتروکوک (غیر از پیوژنز) در غلظت قابل دسترسی کلینیکی تنها وقتی که با پنی سیلین بکار برده می شود مؤثر است.

جنتامایسین و توبرامایسین در شرایط آزمایشگاهی علیه 95٪ از سویه های استافیلوکوک طلائی و اغلب سویه های استافیلوکوک اپیدرمیس مؤثر است. اما اثر بالینی این داروها در درمان عفونت ناشی از استافیلوکوکها ثابت نشده است و در چنین شرایطی نباید به تنهایی بکار روند زیرا استافیلوکوکهای جهش یافته مقاوم نسبت به جنتامایسین در مواجهت با دارو سریعاً ایجاد می شود (36)

باسیلهای گرم منفی هوازی از نظر حساسیت نسبت به امینوگلیکوزیدها اصلی متفاوتند.

میکروارگانیزمهای حساس آنهایی هستند که در حداکثر غلظت قابل دسترس از نظر کلینیکی از رشدشان ممانعت شود (نه در غلظت سمی) این غلظت بین 4-8 میکروگرم در میلی لیتر برای جنتامایسین و

توبرامایسین است. توبرامایسین و جنتامایسین فعالیت مشابه علیه اغلب باسیلهای گرم منفی دارند هر چند که توبرامایسین معمولاً علیه پزودوموتاس آثروژینوزا و بعضی از سویه های پروتئوس مؤثرتر است. اغلب باسیلهای گرم منفی که مقاومت نسبت به جنتامایسین دارند (به غیر از پزودوموتاس آثروژینوزا) بعلت پلاسمید غیرفعال کننده آنزیمها، توبرامایسین را نیز غیرفعال می کنند، اما تقریباً 50٪ پزودوموتاس آثروژینوزا که مقاوم نسبت به جنتامایسین هستند به توبرامایسین حساسند.

2-4- سینرژیسیم و آنتاگونیسیم:

بین آمینوگلیکوزیدها و آنتی بیوتیکهای بتالاکتام¹ اثر تقویتی وجود دارد، پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها بصورت ترکیبی بکار می روند. پارگی ایجاد شده در دیواره سلول توسط آنتی بیوتیکهای بتالاکتام اجازه می دهد که جذب آمینوگلیکوزیدها بداخل سلول باکتری افزایش یابد زیرا دارو به آسانی به غشای سلولی دسترسی دارد. داروهای این گروه اغلب با بنزیل پنی سیلین مصرف می شوند تا ضمن حصول طیف وسیع تر، قیمت دارو نیز ارزان تر شود. البته جنتامایسین را نباید با پنی سیلین ها و یا سفالوسپورین ها بصورت مخلوط مصرف نمود. (66)

2-4-2- آنتاگونیسیم:

اصولاً آنتی بیوتیکهای باکتریوسید را نباید با آنتی بیوتیکهای باکتریواستاتیک بکار برد، زیرا اغلب خاصیت آنتاگونیستی بین آنها وجود دارد. در این میان خاصیت آنتاگونیسمی جنتامایسین و ریفامپیسین⁽²⁾ در کشندگی کوربنه باکتریوم اکوئی و همچنین جنتامایسین و ارتیرومایسین گزارش شده است (60)

¹ - Beta-lactam

² - Rifampin

کاتیونهای دوظرفیتی نظیر کلسیم و منیزیم دارای خاصیت آنتاگونیستی با انتقال آمینو گلیکوزیدها بداخل باکتری می باشد. زیرا آنها می توانند با محلهای ویژه آنیونیک ترکیب شوند و باعث محرومیت کاتیونهای آمینو گلیکوزیدی شوند. در ضمن آمینو گلیکوزیدها دارای خاصیت کاستن کلسیم خون می باشند.

فصل سوم: فارماکوکینیتیک جنتامایسین

مبحث فارماکوکینیتیک که شامل جذب، انتشار متابولیسم و دفع داروها در بدن است شاید از مهمترین ارکان بررسی آنتی بیوتیم ها باشد. در مورد آمینو گلیکوزیدها بعلت فاصله کوتاه بین سطوح درمانی و سطوح سمی از اهمیت بیشتری برخوردار است. برای اطمینان در کفایت ضدباکتریایی باید از غلظتهای ایجاد شده در اکثر بافت های بدن اطلاع کافی داشته باشیم، بنابراین وظیفه این بخش از داروشناسی تنظیم غلظت آنتی بیوتیک زیر سطوح سمی و بالاتر از حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد باکتریهاست.

3-1- جذب:

آمینو گلیکوزیدها کاتیونهای بسیار قطبی هستند. بنابراین خیلی کم از روده جذب می شوند. کمتر از یک درصد (1٪) دارو در تجویز از راه دهان یا رکتوم جذب می شود این داروها در روده غیرفعال نمی شوند و بطور کامل از طریق مدفوع دفع می شوند. جذب جنتامایسین از روده در هنگام حضور دیسانتری باسیلی ممکن است افزایش یابد. اما جذب نئومایسین در حضور اولسرها و التهابات روده تغییر نمی کند.

مصرف دارو در سطوح سرروزی ممکن است باعث ایجاد جذب سریع دارو و مسمومیت های غیر مترقبه شود. مصرف موضعی این دارو نیز زخمهای بزرگ می تواند ایجاد مسمومیت کند. تمام این داروها بسرعت از محل تزریق عضلانی و زیرجلدی جذب می شوند. حداکثر غلظت آنتی بیوتیک در سرم در فاصله زمانی 30-6 دقیقه پس از تزریق عضلانی ایجاد می شود. مشابه این حداکثر غلظت در تزریق وریدی به هنگام

تکمیل تجویز دوره 30 دقیقه ای دارو با مقدار مشابه ایجاد می شود. در بیماران با اوضاع وخیم به خصوص در هنگام شوک، جذب دارو از محل تزریق عضلانی کاهش می یابد که علت آن کاهش خونرسانی به موضع است. به علت طبیعت قطبی بودن این داروها معمولاً توسط اکثر سلولها جذب نمی شوند. (36)

جذب از طریق تجویز زیرجلدی ممکن است به تعویق افتد. تجویز وریدی بوسیله حجم زیادی دارو، بولوس و انفوزیون مداوم یا متناوب صورت می گیرد. انفوزیون مداوم قابلیت مسمومیت بیشتری دارد.

نیمه عمر بیولوژیک بین 1-2 ساعت است که در سگهای جوان 1/01 ساعت دیده شده است و حداکثر غلظت سرمی مشاهده شده 60 دقیقه پس از تزریق مشاهده شد.

میزان تغییرات جذب می تواند زمان رسیدن به اوج غلظت را تحت تاثیر خود قرار دهد.

2-3- پخش:

به علت طبیعت قطبی بودن این داروها معمولاً توسط اغلب سلولها جذب نمی شوند، نظیر دستگاه عصبی مرکزی و چشم، آمینوگلیکوزیدها به میزان قابل اغماض با آلبومین سرم اتصال می یابند.¹ با وجود اینکه نصف استرپتوماکسین موجود در خون با آلبومین سلول اتصال می یابد. ولی در آمینوگلیکوزیدهای جدید، میزان اتصال به پروتئین پلاسما به کمتر از 10٪ کاهش یافته است. حجمی که دارو در آن توزیع می گردد² معادل 1/4 وزن بدن است که این حجم تقریباً معادل حجم خارج سلولی (ECF)³ است. همانطور که انتظار می رود غلظت آمینوگلیکوزیدها در ترشحات بافتها پایین است و بیشترین غلظت در قشر کلیه و همچنین در آندولنف و پری لنف گوش داخلی است. این فرض با اثرات سمی بر کلیه و گوش توسط این دارو قابل انطباق است. غلظت این داروها در صفرا در نتیجه ترشحات کبدی به 30٪ غلظت دارو در پلاسما

¹ -protein binding

² -Volume of distribution

³ -Exteracellular fluid

می رسد و این نشان می دهد که دفع این دارو از طریق ترشح صفرا بسیار کم است. نفوذ این داروها در ترشحات تنفسی نیز پایین است. انتشار دارو به مایع جنب و مایه مفصلی نسبتاً کم است اما در اثر تجویز مکرر دارو، غلظت مشابه غلظت پلاسما می تواند ایجاد شود.

التهاب باعث افزایش نفوذ دارو به حفره صفاق و پریکارد می شود. این داروها به غلظت مناسب و مطمئنی در مایع مغزی نخاعی¹ (CSF) نمی رسند. در حیوانات و انسان غلظت دارو در مایع مغزی-نخاعی تقریباً 10٪ غلظت پلاسمایی است. این میزان به هنگام بروز مننژیت به 20٪ افزایش می یابد.

آمینوگلیکوزیدها در مایعات ترشحاتی روده و ترشحات پروستات به سطوح مؤثر درمانی نمی رسند. در اغلب گونه ها غلظت بافتهای جنینی و مایع آمینوتیک بسیار پایین است. غلظت بدست آمده برای درمان مننژیتهایی با عوامل باسیلی گرم منفی در بالغین ناکافی می باشد. با تزریق داخل بطنی تا داخل مایع نخاع می توانیم به نتیجه مطلوب دست یابیم. نفوذ این دارو به مایع داخل چشمی نیز ضعیف است. تجویز دارو در زنانیکه آبستنی پیشرفته دارند باعث تجمع دارو در پلاسمای جنین و مایع آمینوتیک می شود. (36).

میزان متغیری از آمینوگلیکوزیدهای تصفیه شده در گلومرول توسط سلولهای حاشیه مسواکی لوله های پروگزیمال کلیه و سلولهای قوس هنله باز جذب می شود. پس از انتقال دارو بوسیله پینوستیوز به داخل سلول منتقل می شود و سپس از لیزوزوم از هم جدا می شوند. توزیع دوباره در سیتوزول بوقوع می پیوندد. (66)

3-3 - دفع:

آمینوگلیکوزیدها تقریباً بطور کامل بوسیله تصفیه گلومرولی دفع می شوند و در ادرار غلظت آنها به 200-500 میکروگرم در میلی لیتر می رسد.

¹- Cerebrospinal Fluid

100-80٪ دارو در خلال 24 ساعت پس از تجویز مقدار منفرد دارو بدون تغییر از طریق ادرار دفع می

شود که مقدار بسیاری از آن در 12 ساعت اول وارد ادرار می شود.

میزان تصفیه گلمرولی در گونه های مختلف حیوانات متفاوت است و در نوزادان اغلب کمتر است. این

مسئله می تواند حساسیت بیشتر توله سگها را به آمینو گلیکوزیدها توجیه کنید.

دفع بستگی به فعالیتهای قلب، عروق، کلیه و همچنین به سن، حجم توزیع دارو، تب و عوامل متعدد دیگر

دارد. آمینو گلیکوزیدها بطور نسبی دارای نیمه عمر کوتاه می باشند (1-2/5 ساعت) و دفع آنها اغلب طبق

یک مدل سه قسمتی صورت می گیرد. حدود 90٪ از داروهای تزریق شده بصورت تغییر نیافته از کلیه در

خلال مرحله بتا¹ دفع می شود. باقیمانده مرحله² دفعی قبل، در یک دوره طولانی و تاخیری بنام گاما³ که

احتمالاً حاصل آزاد شدن تدریجی آنتی بیوتیک از محلهای اتصال در سلولهای کلیه است، دفع می شود.

دفع کلیوی آمینو گلیکوزیدها تقریباً دفع همزمان کراتینین است. این نکته دال بر باز جذب لوله ای این دارو

است. متعاقب اولین مقدار یک آمینو گلیکوزید محو شدن دارو از پلاسما³ 10-20٪ بیش از دفع کلیوی آن

است ولی پس از روز اول و دوم دومان، تقریباً 100 درصد مقادیر بعدی از ادرار دفع می شود این زمان

مؤید اشباع محلهای اتصال دارو در بافتهاست.

پاک شدن این محل های اتصال از دارو در مقایسه با پلاسما طولانی تر است. نیمه اتصال آمینو گلیکوزید به

بافت بین 30-700 ساعت تخمین زده شده است به همین دلیل آمینو گلیکوزیدها 10-20 روز بعد از قطع

دارو کماکان در ادرار یافت می شود. (36)

¹ β phase

² - α phase

³ - Elimination

آمینوگلیکوزیدهای متصل به بافت کلیه فعالیت ضدباکتریایی دارد و حیوانات آزمایشگاهی را علیه عفونت کلیه حفظ می کند. هنگامیکه دارویی در پلاسما نیست، غلظت آمینوگلیکوزیدها در پلاسما در اثر تزریق اولین مقدار دارو، تنها به حجم انتشار دارو بستگی دارد، از آنجا که حذف آمینوگلیکوزیدها تقریباً بطور کامل وابسته به کلیه است، یک رابطه خطی بین غلظت پلاسمایی کراتینین و نیمه عمر آمینوگلیکوزیدها در بیماران با اختلال متوسط کلیه وجود دارد. در بیمارانی که کلیه ندارند نیمه عمر دارو 20-40 برابر فرد طبیعی است. از آنجا که وقوع سمیت کلیوی، به غلظت تجمعی آمینوگلیکوزیدها بستگی دارد. بسیار مهم و حیاتی است که مقدار نگهدارنده دارو را در بیمارانی که اختلال فعالیت کلیه دارند کاهش دهیم. این کار باید به دقت انجام شود. زیرا فاصله بین سطوح درمانی و سطوح سمی پلاسما کم است (1) از آنجا که آمینوگلیکوزیدها انتشار خوبی در بافت چربی ندارند، وزن مناسب باید در نظر گرفته شود. اگر حجم خارج سلولی افزوده شود، غلظت کاهش می یابد مثلاً در بیماریهای مثل آسیت¹ و هیدروتوراکس² و نارسایی احتقانی قلب بدلائل ناشناخته نیمه عمر آمینوگلیکوزیدها در بیماران مبتلا به فیروز مثانه کاهش یافته و حجم پخش در بیماران مبتلا به لوسمی افزایش می یابد.

تعیین غلظت پلاسمای دارو راههای مناسب تجویز آمینوگلیکوزیدهاست. جهت اطمینان از کافی بودن فعالیت ضدباکتریایی و پیشگیری از تجمع دارو باید چند بار در هفته غلظت تعیین شود و همیشه 24 ساعت پس از تغییر مقدار دارو غلظت باید تعیین شود.

آمینوگلیکوزیدها با همودیالیز و دیالیز صفاقی قابل تصفیه از خون هستند و نوع همودیالیز مؤثرتر است چون غلظت دارو در خون به مایع صفاق ده بر یک است.

¹ -Ascites

² -Hydrothorax

فصل چهارم، موارد مصرف و راههای تجویز:

4-1- راههای تجویز:

جنتامایسین از طریق داخل وریدی، داخل عضلانی، تزریق داخل صفاقی، تزریق داخل رحمی، تزریق داخل پستانی، تزریق داخل مفصلی و تزریق داخل نخاعی یا بطنی، قابل تجویز است. در مورد مصرف خوراکی سایر اجزای گروه نظیر نئومایسین ارجعیت دارد.

همچنین جنتامایسین می تواند بصورت موضعی جهت درمان عفونتهای جلدی و چشم و گوش بکار رود.

4-2- موارد مصرف:

آمینوگلیکوزیدها در درمان سپتی سمی، عفونتهای دستگاه ادراری، عفونتهای روده ای، عفونتهای دستگاه تنفس، عفونتهای مفصل و استخوان و عفونتهای پوست و زخم بکار می روند. همچنین استفاده موضعی در گوش و چشم و انفوزیون داخل رحمی و داخل پستانی از سایر کاربردهای این آنتی بیوتیک هاست. (66)

فصل پنجم: عوارض جانبی، سمیت جنتامایسین

5-1- عوارض جانبی و مسمومیت:

مسمومیت گوش، مسمومیت کلیه، انسداد عصب-عضله، واکنشهای سوئی هستند که در اغلب موارد گزارش شده است. تمام اعضای این گروه توانایی ایجاد عوارض سمی را دارند.

5-1-1- مسمومیت کلیه:

اصلی ترین عارضه تجویز جنتامایسین مسمومیت کلیه در نظر گرفته می شود و ممکن است از نارسایی کلیه تا نکرروز حاد لوله ای و آسیبهای ثانویه قسمت بینابینی را موجب شود. آمینوگلیکوزید انباشته شده در سلولهای پوششی لوله ای پروگزیمال، ازیوزوم جدا گردیده و در ریوزومها، میتوکندریها و سایر اجزاء اصلی داخل سلول مستقر می گردد. نارسائی کلیه بدون کم شدن ادرار از مشاهدات معمول است که

معمولاً قابل برگشت است. اگرچه دوره بهبود ممکن است طولانی باشد، هرگونه نقصان در تصفیه گلوبولی باعث ایجاد غلظتهای بیش از حد آمینوگلیکوزیدها خواهد شد که به نوبه خود می تواند آسیبهای بیشتر کلیوی را باعث شود و اعمال کلیوی در خلال درمان باید کنترل شود. افزایش حجم ادرار¹، کاهش اسمولاریته ادرار، وجود پروتئین در ادرار²، وجود آنزیم در ادرار³، مواد استوانه ای در ادرار⁴ و افزایش نسبی دفع سدیم از علائم مسمومیت کلیه حاصل از آمینوگلیکوزیدهاست و سپس بالا رفتن اوره و کراتینین خون امکان پذیر است.

تغییرات اولیه وقوع مسمومیت کلیه در روزهای 3-5 قابل مشاهده است. اما در روزهای 7-10 علائم واضح آن آشکار می شود. چندین عامل مستعد کننده برای سمیت کلیوی حاصل از آمینوگلیکوزیدها وجود دارد که شامل سن، فعالیتهای کلیوی عادی، مجموع مقدار دارو، مدت درمان کم آبی⁵، کاهش حجم خون، اسیدوز، عفونتهای شدید، آندوتوکسمی، تجویز توام با فروزوماید⁶ و قرار گرفتن در معرض سایر داروهایی که قابلیت مسمومیت کلیه را دارند، نظیر متوکسی فلوران، آمفوتریسین B، Cis . Platinum و سفالوسپورنیها. حیوانات جوان همانند حیوانات پیر حساسیت دارند بخصوص توله سگها. در صورت حضور عدم کفایت فعالیتهای کلیه هم مقدار دارو هم فواصل بین مقادیر آن باید با ایجاد هماهنگی و تطابق تغییر نماید تا از مسمومیت جلوگیری شود. در مورد حیوانات چاق یا حیوانات خیلی جوان نیز این امر ضروری است. بعنوان یک پیش آگاهی جدول 1-5 می تواند در موارد نارسائی کلیه مورد استفاده قرار بگیرند(66).

1-Polyuria
2- Proteinuria
3- Enzymuria
4- Cylindruria

5- Dehydration
6- Frusemide

جدول 5-1

فواصل	دوز	کراتینین پلاسما بر حسب میلی‌گرم در دسی لیتر
استاندارد	کامل	1
استاندارد $2 \times$	کامل	2
استاندارد $3 \times$	کامل	3
برای دوز نصف استاندارد $2 \times$ برای دوز کامل استاندارد $4 \times$	کامل یا نصف	4
	منع مصرف آمینو گلیکوزیدها	5

بررسی‌هایی جامع در طب انسانی نشان داده که روش‌های تغییر دزها در شرایط بیماری براساس خصوصیات بیمار (اعم از سن، جنس، وزن، حجم فشرده گلبولی (PCV)، عفونت، تب و کلرانس کراتینین)، جهت دستیابی به غلظت دلخواه سرمی است. از آنجا که جنتامایسین بطور اولیه، بدون تغییر از کلیه دفع می‌شود، پاک سازی کل بدن¹ و ثابت میزان دفع (K) با غلظت نیتروژن اوره و کراتینین ارتباط دارد. اما غلظت سرمی نیتروژن اوره تنها توجیه کننده 38/8٪ از تغییرات پاک سازی کلی بدن است و غلظت سرمی کراتینین تنها 47/3٪ از تغییرات پاک سازی کلی بدن را توجیه می‌کند. عامل زمینه شناخته شده دیگری در توجیه 50٪ باقیمانده وجود ندارد. بنابراین تنظیم دزها دارو براساس آزمایشات اعمال کلیوی در بیماران کفایت نمی‌کند.

نفروتوکسیته حاصل تجمع آمینو گلیکوزید در قشر کلیه (لوله های پروگزیمال) است.

¹ -Total body clearance

با دفع آنزیمهای حاشیه مسواکی¹ لوله های کلیه مثل آلانین آمینوپیتیداز، آلکالن فسفاتاز و گلوکوز آمینیداز آسیب اولیه در این محل مشخص می شود. پس از چند روز اختلال در توانایی تغلیظ کلیوی، پروتئینوری و رسوب هیالین² و رسوب گرانولر در ادرار ایجاد می شود. بدون کاهش ادرار³ نارسائی کلیه حاصل اثر دارو روی قسمت دیستال نفرون است. بعضی معتقدند که حساسیت سلولهای پوششی مجاری جمع کننده به هورمون ضد ادراری⁴ کم می شود. کاهش پتاسیم، کلسیم و فسفات شایع نیست، آسیب کلیوی تقریباً همیشه قابل برگشت است چون سلول های لوله پروگزیمال قابلیت دژنرسانس دارند. تجمع نئومایسین در انسان شدیداً سمیت کلیوی دارد و نباید به روش عمومی استفاده شود. استرپتومایسین در قشر کلیه تجمع حاصل نمی کند و حداقل سمیت کلیوی را داراست. در مورد سمیت نسبی جنتامایسین و توبرامایسین اختلاف نظر است. جنتامایسین بیش از توبرامایسین در کلیه تجمع می یابد ولی همیشه سمیت کلیوی بیشتری ندارد. فروزوماید سمیت کلیوی آمینوگلیکوزیدها را در موش صحرایی افزایش می دهد. اگر کاهش حجم مایع خارج سلولی بدن اصلاح نشود کاهش پتاسیم می تواند عامل این مسمومیت باشد. مهمترین نتیجه مسمومیت کلیوی کاهش دفع داروست که به نوبه خود می تواند باعث مسمومیت بیشتر کلیوی و افزایش سمیت گوش شود.

واکنشهای بیوشیمیایی که منجر به آسیب لوله های کلیوی می شوند به خوبی شناخته نشده اما ممکن است این داروها سبب اختلال ساختمان غشاء سلولها شوند. آمینوگلیکوزیدها انواع فسفولیپاز، اسفنگومیلیناز و ATP ase را مهار می کنند و سبب تغییر عمل میتوکوندری و ریبوزوم می شوند.

یک یافته جالب که ممکن است ارتباط آسیب لوله و کاهش میران تصفیه گلوامروی را توجیه کند این است که آمینوگلیکوزیدها نوع خاص فسفولیپاز C (آنزیمی که در سنتز انواع پروستاگلندین اساسی است)

1-Brush border
3- Oliguria

2- Cast
4- ADH

یعنی فسفاتیدیل اینوزیتول را مهار می کنند. کاهش سنتز این مواد گشادکننده عروق سبب انقباض بدون مقابله عروق بواسطه آنژیوتانسین II می شود و بنابراین منجر به کاهش میزان تصفیه گلوبولین می گردد. محققین در حیواناتی که آمینوگلیکوزید دریافت می نمودند متوجه تغییرات ساختمانی سلولهای پوششی گلوبولین شده اند (کاهش تعداد منافذ بافت پوششی)، همچنین کاهش ضرایب اولترافیلتراسیون¹ مویرگهای گلوبولین نشان داده شده است.

نشان داده شده که کلسیم مانع اتصال آمینوگلیکوزیدها به غشاء برسی قسمت مجرای سلولهای کلیوی (در شرایط آزمایشگاهی) می شود. تجویز کلسیم بطور تجربی سمیت کلیوی را کم می کند (36).

گزارشات درمانگاهی اخیر، حمله نارسائی حاد کلیه را در سگ با تجویز جنتامایسین برای درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم منفی در دامپزشکی مرتبط می داند. مسئله مهم این گزارشات عدم توانایی تمایز عوامل ایجاد کننده مسمومیت کلیه ناشی از حالت بیماری (نظیر: کاهش حجم خون، آندوتوکسمی یا مسمومیت داخلی، تب و عفونت) و درمان توسط آمینوگلیکوزیدهاست. بنابراین باید تعیین شود که نارسائی کلیوی بطور ثانویه در اثر حالتهای بیماری ایجاد شده یا توسط رژیم درمانی ایجاد شده است.

در مسمومتهای کلیوی توسط جنتامایسین، آنزیم گلوتامیل ترانس پپتیداز افزایش می یابد. گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز ادراری یک آنزیم است که روی سلولهای حاشیه مسواکی لوله های پروگزیمال کلیه قرار دارد، بنابراین افزایش آن یا بعلت آسیبهای وارده بر لوله های پروگزیمال کلیوی است یا واکنشی است که در اثر افزایش سلولهای لوله پروگزیمال که مسئول برگرداندن جنتامایسین است ایجاد شده است. در مسمومیت با جنتامایسین در سگ و افزایش فعالیت این آنزیم چندروز زودتر از مرحله بالا رفتن ازت خون

1-Ultrafiltration

وقوع می یابد. باتمام این احوال نسبت دادن عوارض مسمومیت کلیه با مقدار مفید مؤثر جنتامایسین نباید تنها عامل سمیت کلیوی قلمداد شود(2).

فعالیت گاماگلو تا میل ترانس پپتیداز ادراری همراه با مسمومیت کلیوی ناشی از جنتامایسین در سگ:

فعالیت بیست و چهار ساعته آنزیم فوق بطور روزانه در شش سگ که مقدار سمی جنتامایسین (10 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن هر هشت ساعت یک بار) دریافت کرده بودند اندازه گیری شد. متوسط فعالیت UGGT به صورت معنی داری در روز پنجم افزایش یافت که این افزایش مقدم برافزایش معنی دار مقادیر کراتینین سرم در روز نهم بود.

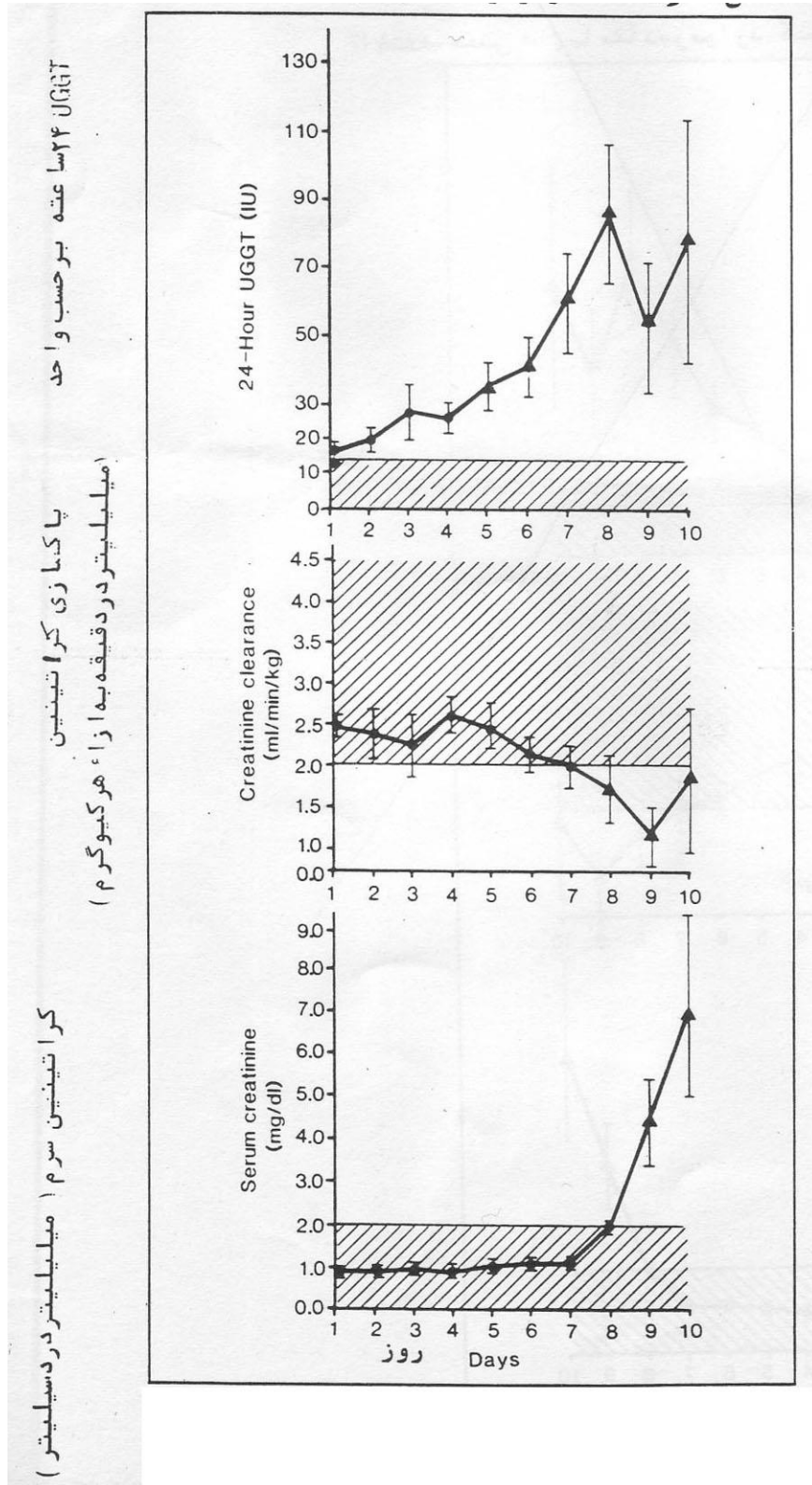
پاک سازی کراتینین با منشا داخلی تا روز هشتم در حدود طبیعی باقی ماند. تجزیه ادرار انجام شده اولین تغییر را هشت روز پس از شروع درمان با جنتامایسین بصورت رسوب دانه ای¹ در یک سگ و حضور گلوکز در ادرار² در سه سگ بر اثر آسیبهای لوله ای کلیه نشان داد. بنابراین اندازه گیری فعالیت UGGT یک روش حساستر و مطمئن تر و سریع تر برای تشخیص آسیبهای حاد لوله ای کلیه ایجاد شده توسط جنتامایسین است. نمودار 1-5 این تغییرات را به تصویر کشانیده است (37).

نمودار 1-5: کراتینین سرم، پاک سازی با منشا داخلی و فعالیت گاماگلو تا میل ترانسپپتیداز ادراری (UGGT) در شش سگ که به آنها هر هشت ساعت 10 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن جنتامایسین داده شده است. مناطق هاشوردار: مقادیر متوسط UGGT بدست آمده از موارد کنترل و مقادیر پاک سازی کراتینین با منشا داخلی و کراتینین.

1-Granular east

2- Glucosoria

اختلاف معنی دار با مقادیر موارد کنترل و مقادیر طبیعی را نشان می دهد.

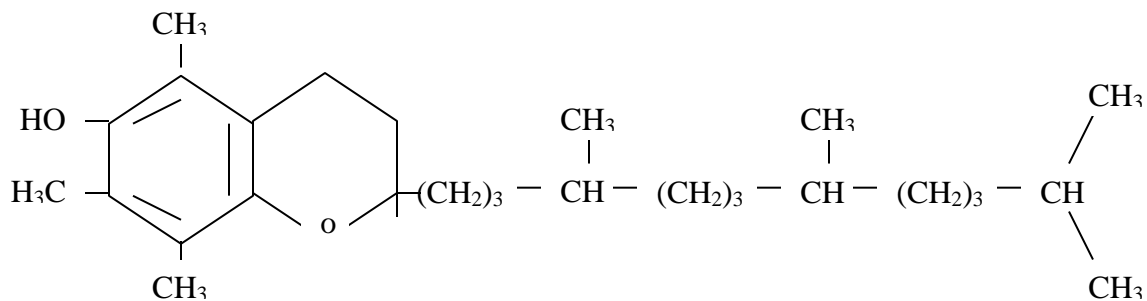


ویتامین های E :

این ویتامین بخصوص در نزد حیوانات مانند موش مورد مطالعه قرار گرفته، تجربه نشان داده که اگر موشها را تحت یک رژیم غذایی مصنوعی بدون چربی قرار دهند اختلالاتی در عمل تولید مثل حیوان پدیدار می گردد. اوانس (Evans) نشان داد که این اختلالات به علت فقدان یک ویتامین محلول در چربی غیر از ویتامین A و D می باشد. عوارض کمبود این ویتامین در انسان هنوز به خوبی شناخته نشده است.

ساختمان شیمیایی:

ویتامین E به فرمول خام ($C_{29}H_{50}O_2$) یک ترکیب آلی هتروسیکلیک مشتق از هسته کرومان¹ است. از اتصال یک حلقه بنزنی و یک حلقه هتروسیکلیک اکسیژن دار به نام پیران، هسته کرومان حاصل می گردد. توکوفرول در حلقه بنزنی دارای سه ریشه متیل (R_1, R_2, R_3) و یک عامل هیدروکسیل (فنل)، و در حلقه پیران یک ریشه متیل و یک زنجیر 16 کربنی می باشد.



a-Tocopherol

علاوه بر آلفا توکوفرول، در طبیعت ترکیبات مشابه دیگری وجود دارند که اختلافات ساختمان شیمیایی آنها با آلفا توکوفرول در تعداد و محل ریشه های متیل حلقه بنزنی است.

توکوفرول	α	(آلفا)	$R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$
توکوفرول	β	(بتا)	$R_1 = R_3 = CH_3, R_2 = H$
توکوفرول	γ	(گاما)	$R_2 = R_3 = CH_3, R_1 = H$
توکوفرول	ξ	(زتا)	$R_2 = R_1 = CH_3, R_3 = H$
توکوفرول	η	(اتا)	$R_2 = CH_3, R_1 = R_3 = H$
توکوفرول	δ	(دلتا)	$R_3 = CH_3, R_1 = R_2 = H$

عوامل شیمیایی مؤثر:

مهمترین عامل شیمیایی مؤثر این ویتامین هیدروکسیل (فنلی) است که باید به صورت آزاد یا استریفینه وجود داشته باشد. در صورتی که عامل فنلی را متیله نمائیم خواص ویتامینی از بین می رود. ساختمان زنجیر کربنی نیز در فعالیت ویتامینی نقش اساسی دارد. تغییرات در ریشه های استخلاف کننده حلقه بنزنی موجب تغییرات فعالیت ویتامینی می گردد.

خواص فیزیولوژیک:

فقدان این ویتامین در برخی پستانداران مانند موش (Rat) موجب عقیم شدن حیوان می گردد، بدین معنی که در حیوان نر بیضه ها کوچک (آتروفی) شده و تولید سلولهای جنسی نر (اسپرماتوزئید) متوقف می گردد و در حیوان ماده بروز اختلالاتی در عروق خونی جفت و جنین سبب وقفه در تغذیه جنین و سقط آن می گردد. از اینرو این ویتامین را عامل ضدنازایی موش¹ نیز نامیده اند. کمبود ویتامین E در موش موجب استهاله عضلات مخبط و بروز برخی ضایعات از نوع دیستروفی عضلانی² نیز می گردد که از عوارض آن

¹ -Anti sterility

² - Muscle distrophy

تورم و سستی عضلات می باشد که ممکن است به فلج شدن عضله منجر گردد. تجربه نشان می دهد که بافت عضلانی حیوانی که مبتلا به دیستروفی عضلانی شده است در مقایسه با حیوان سالم، اکسیژن بیشتری مصرف می نماید و تجویز ویتامین E مصرف اکسیژن را کاهش می دهد.

در انسان در اثر کمبود یا فقدان ویتامین E اختلالات تولید مثل و عوارض دیستروفی عضلانی مشاهده نشده است. برخی حالات مرضی مشابه دیستروفی عضلانی حیوانات در انسان مشاهده گردیده است که علت بروز آن نامعلوم و اثر درمانی ویتامین به خوبی آشکار نشده است.

تشخیص حالت ویتامین E به کمک آزمایش ساده ای امکان پذیر است. در این آزمایش سرعت همولیز شدن گویچه های سرخ خون را در حضور رقت های مختلف محلول آب اکسیژنه تعیین می کنند. تجربه نشان می دهد که هر چه میزان کمبود ویتامین شدیدتر باشد حساسیت گویچه های سرخ در برابر آب اکسیژنه و سرعت همولیز آنها افزایش می یابد. با استفاده از این آزمایش مشاهده شده است که تعداد زیادی از نوزادان و بویژه نوزادان نارس مبتلا به کمبود ویتامین E می باشند و گویچه های قرمز خون آنها حساسیت بیشتری در مقابل آب اکسیژنه دارا می باشند. مهمترین عوارض کمبود ویتامین در این گونه نوزادان کم خونی، ورم بدن و افزایش تعداد سلول های رتیکولوسیت در خون می باشد و تجویز ویتامین E موجب طبیعی شدن سرعت همولیز گویچه های سرخ و برطرف شدن عوارض بیماری می گردد.

بررسیهای اخیر نشان داده است که میزان انتقال ویتامین E از راه جفت به جنین بسیار محدود است لیکن پس از تولد انتقال ویتامین از طریق شیر مادر به سرعت انجام می پذیرد. از اینرو است که نوزادان نارس که با شیر خشک و غذاهای مصنوعی تغذیه می شوند بیشتر دچار کمبود ویتامین E می گردند.

در تجربه به کمک غذاهای مصنوعی که حاوی اسیدهای چرب غیر اشباعی و ویتامین E به نسبت های مختلف هستند مشاهده شده است که هر چند نسبت اسیدهای چرب غیر اشباعی در غذا بیشتر باشد عوارض کمبود ویتامین در نوزاد زود تر پدیدار می گردد.

در افراد بالغ که داوطلبانه تحت رژیم هائی حاوی مقادیر کم ویتامین E قرار گرفته اند اثرات کمبود ویتامین به تدریج و به صورت افزایش درجه حساسیت گویچه های سرخ در برابر آب اکسیژنه مشاهده شده است و تجربه نشان می دهد که هر چه مقدار اسید های چرب غیر اشباعی (اسید لینولئیک) موجود در رژیم غذایی بیشتر باشد اثرات کمبود ویتامین زودتر بروز می کند.

از تجربیات فوق می توان چنین نتیجه گرفت که نیاز روزانه بدن به ویتامین E بستگی به مقدار اسیدهای چرب غیر اشباعی موجود در رژیم غذایی دارد.

یکی از مهمترین خواص شیمیایی ویتامین E حساسیت زیاد آن در برابر ترکیبات اکسید کننده است . از اینرو است که در صنایع داروسازی از این ویتامین به عنوان ماده ضد اکسید کننده¹ برای حفاظت سایر ویتامین ها مانند ویتامین A استفاده می شود . در بافت های بدن نیز اسیدهای چرب غیر اشباعی همواره در معرض اکسیداسیون پیشرفته توسط اکسیژن ملکولی هستند و ویتامین E از این اکسیداسیون جلوگیری می کند . اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباعی منجر به پیدایش پر اکسیدهای می گردد که احتمالاً متراکم شدن آنها در بافت های بدن منشاء بروز عوارضی است که در اثر کمبود ویتامین E مشاهده می گردد.

بافت ریوی موشهائی که دچار کمبود ویتامین E هستند در مقایسه با موشهای طبیعی حساسیت بیشتری در برابر اثر اکسید کنندگی اوزون و دی اکسید ازت موجود در هوای آلوده شهرها نشان می دهد . در این

¹ - Antioxidant

مورد نیز به نظر می آید که اوزون باعث اکسیداسیون چربیها می گردد و پیدایش پر اکسید های موبوطه منشاء بروز اختلالات ریوی است.

با توجه به تجربیات ذکر شده عده ای بر این عقیده اند که اثرات فیزیولوژیک ویتامین E تنها مربوط به خاصیت ضد اکسید کنندگی آن است که از اکسیداسیون پیشرفته چربیها و بویژه اسید های چرب غیر اشباعی در بافتهای مختلف جلوگیری می کند، لیکن عده ای نیز عقیده دارند که علاوه بر خاصیت اکسید کنندگی، ویتامین E دارای نقش متابولسمی اختصاصی تری در واکنشهای دوره تنفسی سلول می باشد.

منابع :

ویتامین E در شیر، گوشت، زرده تخم مرغ و سبزیها وجود دارد. روغن جوانه گندم از آن غنی است.