

التأثيرات المرضية النسجية للدوكسوروبسين في كلى الجرذان

الهام عبدالله علي و حمد جنداري جمعة

قسم علوم الحياة، كلية العلوم، جامعة الموصل، الموصل، العراق

(الإستلام ٢٠ تشرين الثاني ٢٠١٣؛ القبول ١٨ كانون الاول ٢٠١٣)

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية الى تقصي التأثيرات الجانبية للدوكسوروبسين على نسيج الكلية. حققت الجرذان بجرع (١، ٢، ٣، ٤، ٥) ملغم/كغم مرتين في الاسبوع كل ٨٤ ساعة لمدة ثلاثة اسابيع العقار في الخلب وحققت مجموعة السيطرة بمحلول ملحي فسلجي لمدة ثلاثة اسابيع وحققت بجرع (١، ٢، ٣) ملغم/كغم وحققت مجموعة السيطرة بالمحلول الملحي الفسلجي كل ٨٤ ساعة لمدة ستة اسابيع، تم تشريح الجرذان بعد ٤٨ ساعة من اخر جرعة. اظهرت الدراسة تأثيرات نسجية مرضية تمثلت بالاحتقان بين الاوعية الدموية مع وجود الخثرات الدموية، النزف بين النبيبات الكلوية، التفج في خلايا اللمة الكبيبية والخلايا الظهارية للنبيبات الكلوية، ارتشاح الخلايا الانتهابية للنسيج الخلالي النسيبي، وحدث تضيق في تجويف النبيبات الكلوية وتوسع البعض الاخر كما ظهرت القوالب الزجاجية في بعض تجاويف النبيبات الكلوية، فيما اظهر العدد المحرز من التلف ارتفاع معنوي في النسبة المئوية لتضرر الكبيبة للحيوانات المحقونة بـ ٥ ملغم/كغم لمدة ثلاثة اسابيع مقارنة بمجموعة السيطرة، كما اظهرت النتائج ارتفاع معنوي في النسبة المئوية لتضرر الكبيبة في الحيوانات المحقونة بجرعة ٣ ملغم/كغم لمدة ستة اسابيع مقارنة بمجموعة السيطرة. نستنتج من هذه الدراسة أن للعقار تأثيرات مرضية نسجية على الكلية.

Histopathological effects of doxorubicin on kidneys in rats

I.A. Ali and H.J. Jumaa

Department of Biology, College of Science, University of Mosul, Mosul, Iraq

Abstract

The aim of this study was to investigate the histopathological effect of doxorubicin on rat kidney tissue. The drug was administrated by rats at the dose of (1, 2, 3, 4, 5) mg/kg intraperitoneal every (84) hr for the three weeks and the doses of (1, 2, 3) mg/kg intraperitoneal every 84 hrs for six weeks. The animals were scarified after 48 hr. of last injection. The study revealed congestion, thrombus, blood vessels hemorrhage, vaculation in the cells of glomerular tuft and tubular, tubuo-interstitial degeneration, tubular casts. The injury score revealed significantly increasing in the degree of injury in glomerules in the animals that received 5 mg/kg of doxorubicin for three weeks and also significantly increasing in the degree of injury in glomerules of the animals that received 3 mg/kg of doxorubicin for six weeks as compared with control animals. We concluded that the doxorubicin has histopathological effect on kidney.

Available online at <http://www.vetmedmosul.org/ijvs>

المقدمة

يؤثر العقار جانبياً على بعض المتغيرات الكيموحيوية في الكلية، ففي دراسات أجريت تم فيها حقن الجرذان بجرع مختلفة من العقار لوحظ فيها انخفاض في مستوى الصوديوم وارتفاع في البوتاسيوم واليوريا بالمصل، كما لوحظ حدوث ارتفاع في مستوى الكرياتينين واليوريا بالمصل (٢،٣). كما لوحظ حدوث ارتفاع في مستوى الفسفور غير العضوي (٣)، ولوحظت البيلة البروتينية وكثرة الزلال بالادرار Protein uria and albumin uria وقلة الالبومين بالدم Hypoalbumiaemia وزيادة الدهون بالدم

يستخدم عقار الدوكسوروبسين في علاج الاورام الخبيثة للاعضاء المختلفة ومنها اورام الانسجة الرخوة Osteogenic وبقية انواع السرطان Sarcoma ومرض الهودجن Hodgkins lymphoma وورم الثدي Breast cancer وورم الجهاز التناسلي البولي Genitor urinary وورم الغدة الدرقية Thyroid tumer وورم المعدة Stomach cancer وورم ارومة العصبية Neorblastoma (١).

وكذلك استخدمت الجرعة ٢ ملغم/كغم (١٢)، واستخدمت كذلك الجرعة ٣ ملغم/كغم (١٣).

حيوانات التجربة

استخدمت في هذه الدراسة ٥٠ من ذكور الجرذان البيض بعمر (٣,٥-٢,٥) شهر باوزان ٢٠٠-٢٢٥ غم حقنت فيها مجموعة السيطرة بمقدار ٠,٣ مل من المحلول الملحي الفسلجي normal saline (١٤) وبعقار الدوكسوروبسين في الخلب intra pretonial بتركيز مختلفة وبفترات مختلفة. وقد قسمت الحيوانات الى مجموعتين رئيسيتين.

المجموعة الرئيسية الاولى: استخدم ٣٠ ذكر من الجرذان قد حقنت ب (٦) جرع مرتين في الاسبوع لمدة ثلاثة اسابيع وقد قسمت الى ستة مجاميع ثابوية كل مجموعة تحتوي على ٥ جردان؛ المجموعة الاولى سيطرة حقنت بمقدار ٠,٣ مل من المحلول الملحي الفسلجي، المجموعة الثانية حقنت بعقار الدوكسوروبسين بتركيز ١ ملغم/كغم، المجموعة الثالثة حقنت بعقار الدوكسوروبسين بتركيز ٢ ملغم/كغم، المجموعة الرابعة حقنت بعقار الدوكسوروبسين بتركيز ٣ ملغم/كغم، المجموعة الخامسة حقنت بعقار الدوكسوروبسين بتركيز ٤ ملغم/كغم، المجموعة السادسة حقنت بعقار الدوكسوروبسين بتركيز ٥ ملغم/كغم.

المجموعة الرئيسية الثانية: استخدم ٢٠ ذكر من الجرذان وقد حقنت ب (١٢) جرعة خلال ٦ اسابيع وبمعدل مرتين في الاسبوع وقد قسمت الى ٤ مجاميع ثابوية كل مجموعة تحتوي على ٥ جردان؛ المجموعة الاولى سيطرة وقد حقنت بمقدار ٠,٢٥ مل من المحلول الملحي الفسلجي، المجموعة الثانية حقنت بعقار الدوكسوروبسين بتركيز ١ ملغم/كغم مرتين كل اسبوع لمدة ٦ اسابيع، المجموعة الثالثة حقنت بعقار الدوكسوروبسين بتركيز ٢ ملغم/كغم مرتين كل اسبوع لمدة ٦ اسابيع، المجموعة الرابعة حقنت بعقار الدوكسوروبسين بتركيز ٣ ملغم/كغم مرتين كل اسبوع لمدة ٦ اسابيع.

بعد ٤٨ ساعة من اخر حقن (١٣)، خدر الحيوان بمادة ثنائي اثيل ايثر ثم فتح الجوف الصدري حيث، استخرجت الكلية و غسلت بمحلول الملح الفسلجي المتعادل للتخلص من الدم وجففت بورق ترشيش ثم وضعت في محلول الفورمالين الداريء المتعادل ١٠% لحين اجراء الفحوصات النسجية.

الدراسة النسجية

استخرجت الكلية من محلول الفورمالين الداريء المتعادل ١٠% غسلت بماء الحنفيه لمدة ١٥ دقيقة ثم مررت بسلسلة من الكحولات الايثيلية التصاعدية، ٧٠%، ٩٠%، ١٠٠%، ثم شربت impregnated وطمرت بشمع البارافين (paraffin wax) درجة الانصهار ٦٠ م° لمدة ٣ ساعات بعدها تم الصب والقطع الى شرائح بسبك (٥-٦) مايكروميتر، استخدمت صبغة الهارس هيماتوكسولين ايبوسين (Harris Haematoxylin and eosin stain)

Hyperlipidaemia (٥,٤)، وفي دراسة تم حقن الجرذان بجرعة مفردة بمقدار ٥ ملغم/كغم لوحظ فيها زيادة في افراز الـ Lysosome وهي علامة لاذى النيبات الكلوية واشارت دراسات الى زيادة في افراز الـ N-acetylc Glucosamidase عند حقن الجرذان بجرعات مختلفة من العقار وهي علامة لاذى النيبات الكلوية (٦,٥)، كما لوحظ زيادة في افراز الـ Fibronectin والـ Glucosaminoglycan والكوليسترول بالبلازما (٥)، وفي دراسة اجريت على الـ Atlantic hagfish *Myxina glutinosa* لتوضيح الميكانيكية المرضية الاولى Initial Pathomechanismes المسببة للتغير في ايض البروتين بالكبيبة والمحقونة بالـ Adriamycin، وهو احد الاسماء التجارية لعقار Doxorubicin، لوحظ زيادة في بناء البروتين بخلايا الكبيبة ونقص في نشاط حال البروتين Proteolytic في متجانس الكبيبة للحيوانات المحقونة بالـ ADR، كما حدث نقص في بناء الـ RNA والذي يعود الى نقص تحلل البروتين بسبب نقص نشاط حال البروتين والذي يؤدي الى زيادة البروتين الكلي للكبيبة والتي تفسر الميكانيكية المرضية المسؤولة عن زيادة البروتين بالكبيبة ثم حدوث تصلب الكبيبة للحيوانات المحقونة بالـ ADR (٧)، وقد اشارت بحوث الى دور المتمم Complement في الانحلال الكلي المتسبب عن العقار، حيث ان التنشيط المتناوب يلعب دور في التقليل من تلف الكبيبة عند حدوث التصلب القطعي للكبيبة في الجسم In vivo، وان نقص الـ CD59 الذي ينظم معدد الهجوم في الغشاء، يؤدي الى تلف النسيج الخلالي النيبتي Tubulointerstitial injury (٨).

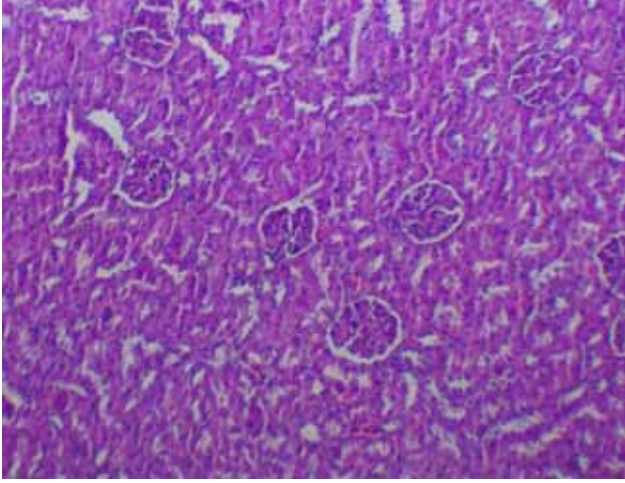
ومن الاسباب الاخرى لتصلب الكبيبة القطعي البوري عند الحقن بالـ ADR هو زيادة التعبير الجيني Gene expression لمستقبل النهايات المنتجة للـ The Receptor for Glycation advanced glycation end product (RAGE) في الخلية القديمة للكبيبة حيث اشارت المعلومات الى ان الـ (RAGE) يمكن ان يساهم في امراضية تلف الخلية القديمة Podocyte injury عند تصلب الكبيبة مثل تصلب الكبيبة الجزئي عند الحقن بالـ ADR (٩). ولتاثيرات العقار الكيموحيوية والجينية على الكلية اعلاه، لذا أرتأينا في هذه الدراسة تسليط الضوء على الآثار الجانبية النسجية المرضية للعقار على الكلية في الجرذان.

المواد وطرائق العمل

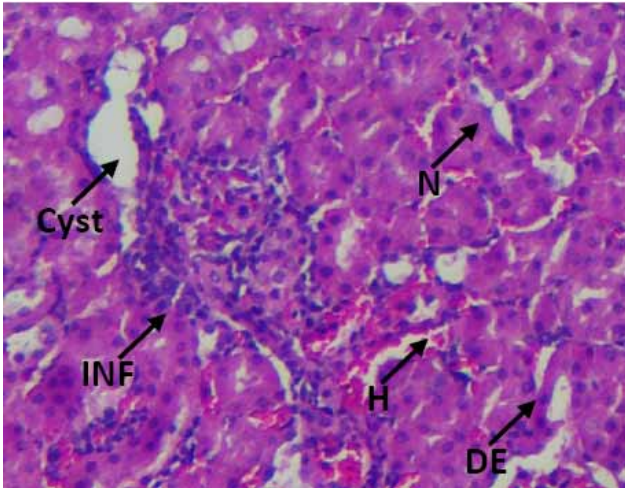
العقار المستخدم

استخدم في الدراسة الحالية عقار الدوكسوروبسين الاسم العلمي Dox, Hydroxydaunorubicin hydrochlorid المستخدم في علاج حالات معينة من السرطان. العقار المستخدم بشكل حقن تحوي (٥٠ ملغم في ٢٥ مل من حامض الهيدروكلوريك ٩,٠%) من انتاج شركة Ebewe pharmas.m.b.h. Unterach Austria وقد اعطي العقار مرتين كل اسبوع (كل ٨٤ ساعة (١٠)، استخدمت الجرعة بتركيز مختلفة حيث استخدمت الجرعة ١ ملغم/كغم (١١)

البؤري للخلايا الالتهابية Focal Infiltration of Inflammatory cells، شكل (٣).



الشكل ١: مقطع مستعرض في الكلية يوضح التركيب النسيجي السوي للخلايا الظهارية المبطننة للنيبيات البولية مع التركيب الطبيعي للكبيبة الكلوية. ملون H&E142X.



الشكل ٢: مقطع مستعرض في الكلية يوضح التغيرات النسيجية التي تمثلت بالارتشاح البؤري للخلايا الالتهابية وخاصة البلعمية واللمفية في النسيج الخلالي (INF) التكييس (Cyst) تغيرات تنكسية (DE) ونخرية (N)، نزف بين النيبيات الكلوية (H)، الاحتقان في الاوعية الدموية، ملون H&E350X.

وعند معاملة الحيوانات بالعقار بتركيز ٣ ملغم /كغم لمدة ثلاثة اسابيع، لوحظ الاحتقان في الوعاء الدموي، مع تثخن في جدار الوعاء الدموي، نخر في الكبيبة، تنكس في الخلايا الظهارية

لبيان التركيب النسيجي (١٥)، وتم تصوير المقاطع النسيجية باستخدام مجهر مزود بكاميرا رقمية من نوع Olympus Japan OM.

العدد المحرز في التلف Injury score

تم احتساب درجة تلف الكبيبة على اساس فحص من (٢٠ - ٦٠) كبيبة، اخذت (٤٠) كبيبة في المقطع العرضي الواحد لكل عينة باخذ الكبيبات من بداية القشرة الى العمق (يمينا ويسارا)، حيث اخذت ٢٠ عينة في الحيوانات المحقونة ٥ ملغم / كغم لمدة ثلاثة اسابيع مقارنة بالسيطرة والحيوانات المحقونة بـ ٣ ملغم /كغم لمدة (٦) اسابيع مقارنة بحيوانات مجموعة السيطرة وقد حسبت شدة الافة والتي تدرجت من ٠ الى +٤ تبعا الى نسبة الكبيبة، حيث ان +١ (Lesion) تشمل تلف ٢٥% من الكبيبة، بينما +٤ Lesion يشير الى تلف ١٠٠% من الكبيبة.

أن العدد المحرز من الاذى Injury score يحصل بضرب شدة التلف (٠ الى +٤) بنسبة الكبيبات المتضررة من نفس درجة الاذى و لهذا فإن امتداد الاذى لكل عينة نسيج تحصل بإضافة هذا العدد المحرز فمثلا اذا كانت ٥ من ٤٠ كبيبة تمتلك أفة بمقدار +١ و ١٠ من ٤٠ تمتلك أفة +٣ فإن العدد المحرز من الاذى سوف يكون $(٤٠/٥ \times ١) + (٤٠/١٠ \times ٣) = ١٠٠ \times ٨٧,٥\%$ نسبة تضرر الكبيبات لكل عينة نسيج وحسب طريقة (١٦).

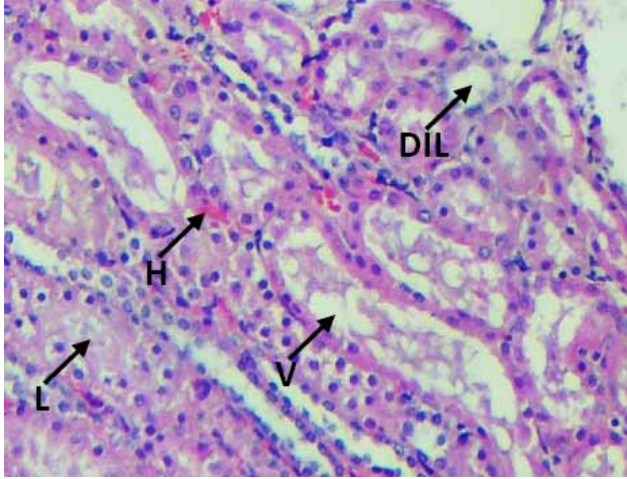
التحليل الاحصائي

استخرجت المتوسطات والخطأ القياسي في حساب العدد المحرز من التلف، كما استخدم اختبار دنكن Duncan Multiple Range Test لقياس معنوية الفروقات عند مستوى احتمالية $(P < ٠,٠٥)$ بين المتوسطات التي ظهرت بين مجاميع التجارب، وحسب طريقة (١٧).

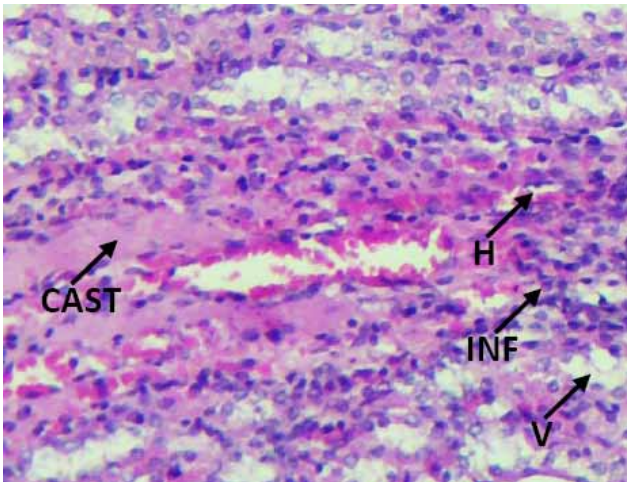
النتائج

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية المأخوذة من حيوانات مجموعة السيطرة ظهور التركيب السوي لقشرة الكلية، شكل (١). اما المقاطع النسيجية لكلية الحيوانات المعاملة بالعقار بتركيز ١ ملغم/كغم، فقد لوحظ ظهور الاحتقان بالاوعية الدموية، أنكماش اللمة الكبيبية، توسع حيز بومان، نخر في الخلايا الميزنكيمية Mesengial cell، كما ظهر التغلظ Picknosis في خلايا اللمة الكبيبية، تنكس Degeneration ونخر الخلايا الظهارية للنيبيات الكلوية، ارتشاح الخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي البيني، تورم Swelling في الخلايا الظهارية للنيبيات الكلوية، نزف بين النيبيات الكلوية والتكييس (Cyst)، شكل (٢). اما عند المعاملة بالعقار بتركيز ٢ ملغم/ كغم لمدة ثلاثة اسابيع، فقد لوحظ توسع في حيز بومان، التوسع في تجاويف النيبيات الكلوية، الاحتقان، النزف، نخر الخلايا الميزنكيمية، التفصص في اللمة الكبيبية، التليف في النسيج الخلالي مع ترسب مادة حامضية، الارتشاح

اما عند المعاملة بالعقار بجرعة ٤ ملغم/كغم لمدة ثلاثة اسابيع، فقد لوحظ الاحتقان في الاوعية الدموية، التهاب النسيج الخلالي النببي تورم الخلايا الظهارية للنببيات الكلوية الدانية وتوسع تجاويف نببيات اخرى، النزف، ظهور القوالب الزجاجية النببية Tubular hyaline Casts، تحطم النببيات الكلوية، شكل (٦)، كما ظهر التكيس، التفجى في خلايا اللمة الكبيبية وتوسع حيز بومان، وتصلب الكبيبة شكل (٧).

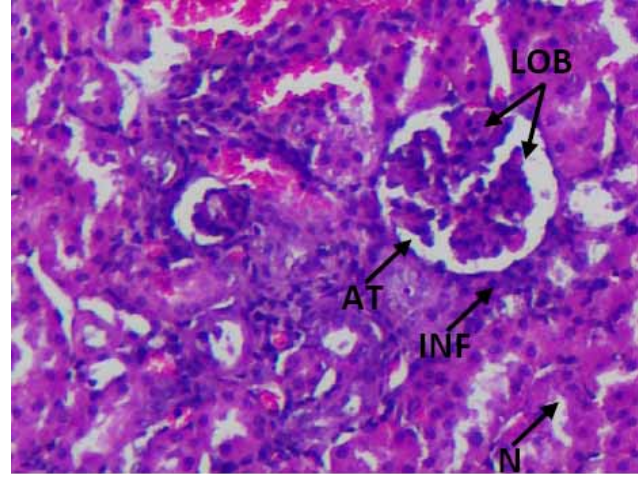


الشكل ٥: مقطع مستعرض في الكلية يلاحظ فيه التفجى في النببيات القاصية (V)، نزف بين النببيات الكلوية (H)، تضيق تجاويف النببيات (L)، توسع تجاويف البعض الاخر (DIL)، ملون H&E350X.

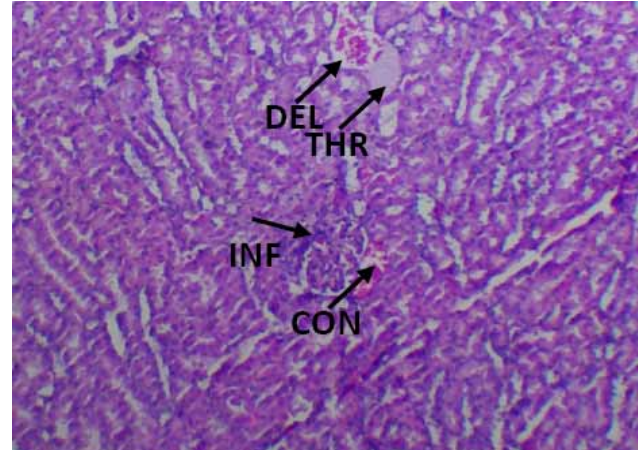


الشكل ٦: مقطع مستعرض في الكلية يوضح فيه ارتشاح الخلايا الالتهابية (INF)، ظهور القوالب الزجاجية النببية (CAST)، نزف بين النببيات (H) التفجى (V)، ملون H&E350X.

المبطنة للنببيات الكلوية، التفصص، التكيس Cyst، شكل (٤). كما لوحظ ارتشاح الخلايا الالتهابية حول الكبيبات الكلوية Infiltration of inflammatory cell، النزف Hemorrhage تحطم الغشاء القاعدي لجدار الكبيبات الكلوية، تضيق في تجاويف النببيات الكلوية وتوسع البعض الآخر منها، التفجى في النببيات الكلوية، النزف، شكل (٥).

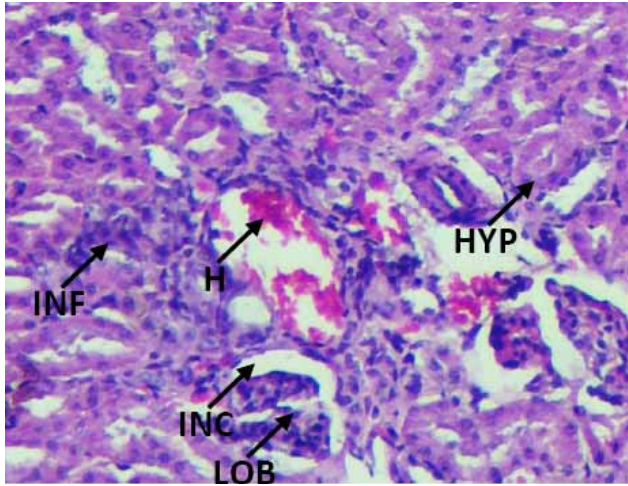


الشكل ٣: مقطع مستعرض في الكلية يلاحظ فيه النخر الشديد للخلايا الظهارية المبطنة للنببيات الكلوية (N)، نخر الخلايا الميزنكيمية، انكماش اللمة الكبيبية واتساع حيز بومان (AT)، ظهور التفصص في بعض الكبيبات (LOB)، ارتشاح الخلايا الالتهابية بين النببيات الكلوية (INF)، ملون H&E350X.



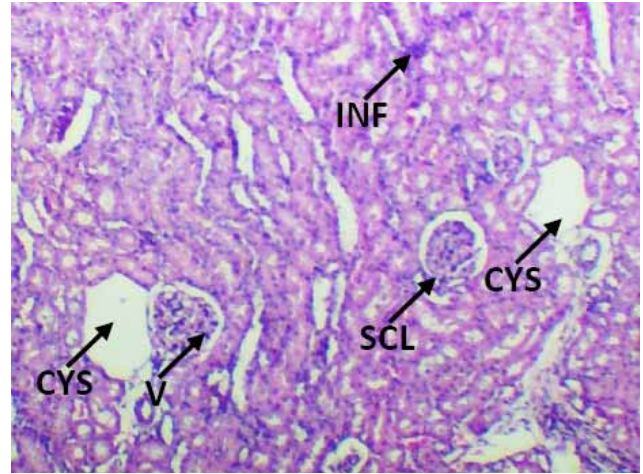
الشكل ٤: مقطع مستعرض في الكلية يلاحظ فيه ظهور الخثار في الاوعية الدموية بين النببيات الكلوية (THR)، الاحتقان (CON)، ارتشاح الخلايا الالتهابية (INF)، توسع تجاويف الاوعية الدموية (DEL). ملون H&E350X.

وعند معاملة الحيوانات بالعقار بتركيز ١ ملغم /كغم لمدة ستة اسابيع، كانت التأثيرات اقل شدة مقارنة بالتركيز السابق، فقد لوحظ الاحتقان في الاوعية الدموية للكلى وارتشاح الخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي، تضيق في تجاويف بعض النبيبات الكلوية وتوسع البعض الاخر، شكل (١٠).

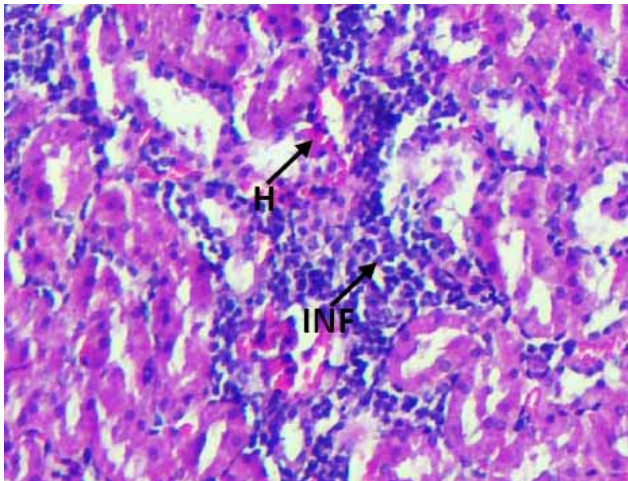


شكل ٩: مقطع مستعرض في الكلية يوضح النزف (H)، تورم الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية (HYP)، تفصص النبيبات الكلوية (LOB)، توسع حيز بومان (INC)، ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية (INF)، ملون H&E350X.

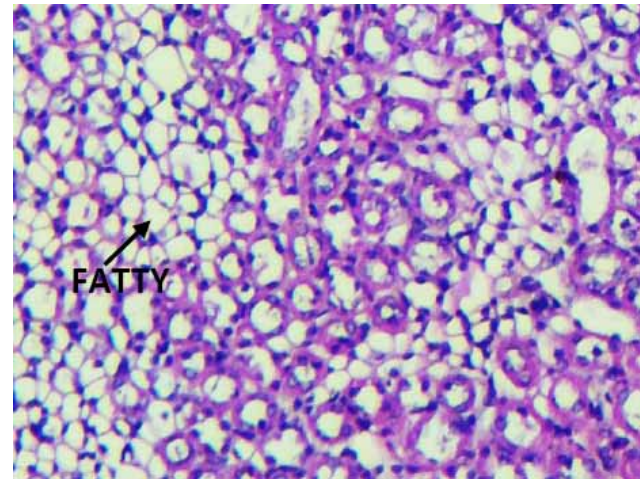
أما عند حقن الحيوانات بجرعة ٥ ملغم /كغم لمدة ثلاثة أسابيع، فقد لوحظ ظهور التغير الدهني Fatty change في الخلايا الظهارية النبيبية للنبيبات الجامعة، شكل (٨)، كما لوحظ الاحتقان في الوعاء الدموي ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية، التفصص، التوسع في بعض تجاويف النبيبات الكلوية وتضيق البعض الاخر، شكل (٩).



الشكل ٧: مقطع مستعرض في الكلية يلاحظ فيه تصلب الكبيبة (SCL)، التكيس بين النبيبات (CYS)، ارتشاح في الخلايا الالتهابية (INF)، التفجج في الكبيبة (V)، ملون H&E142X.



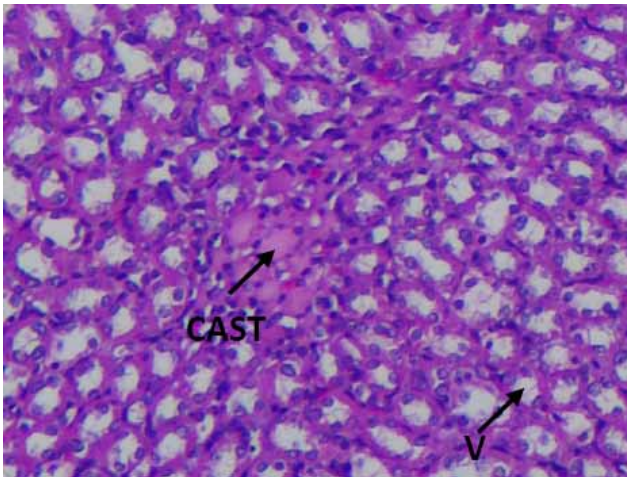
شكل ١٠: مقطع مستعرض في الكلية يوضح ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي (INF)، نزف (H)، ملون H&E350X.



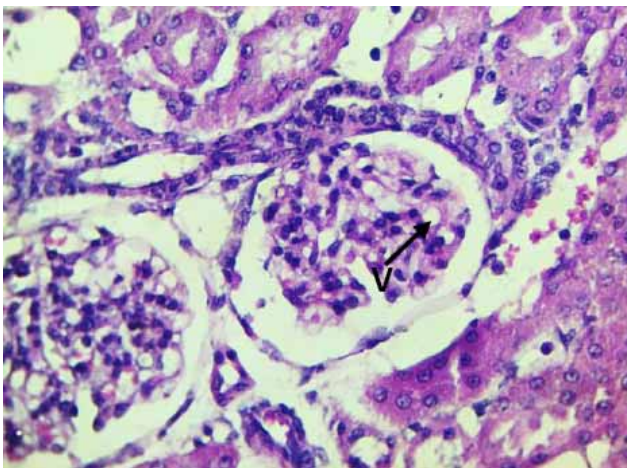
الشكل ٨: مقطع مستعرض في الكلية يلاحظ فيه التغير الدهني في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية، ملون H&E 350X.

العدد المحرز من التلف The injury score

اظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث فرق معنوي عند مستوى احتمالية ($P < 0,05$) في نسبة تضرر الكبيبة في الحيوانات المعاملة بالعقار بتركيز ٥ ملغم/كغم لمدة ثلاثة اسابيع مقارنة بمجموعة السيطرة، حيث بلغت ($168,12 \pm 5,735$)% فيما بلغت في حيوانات السيطرة ($77,5 \pm 11,076$)% وايضا كان هناك فرق معنوي في نسبة تضرر الكبيبة في الحيوانات المعاملة بالعقار بتركيز ٣ ملغم/كغم لمدة ستة اسابيع، حيث بلغت ($133 \pm 8,623$)% مقارنة بمجموعة السيطرة والتي تبلغ (٩٣) ($14,75 \pm$)% (جدول رقم ١).

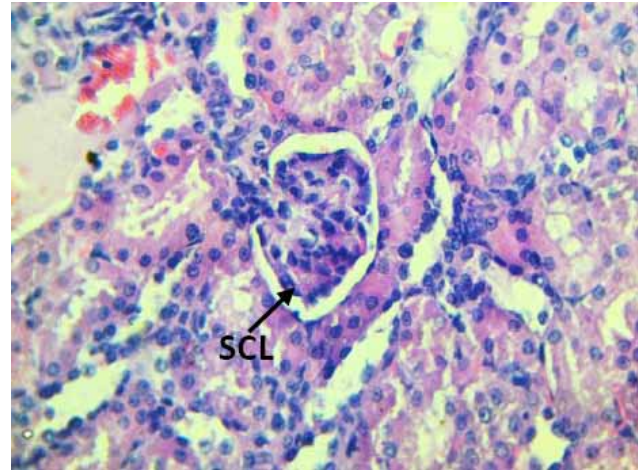


شكل ١٣: مقطع مستعرض في الكلية يوضح القوالب الزجاجية في تجاويف النبيبات الجامعة (CAST)، التفجي (V)، الارتشاح الطفيف للخلايا الالتهابية، ملون H&E350X.

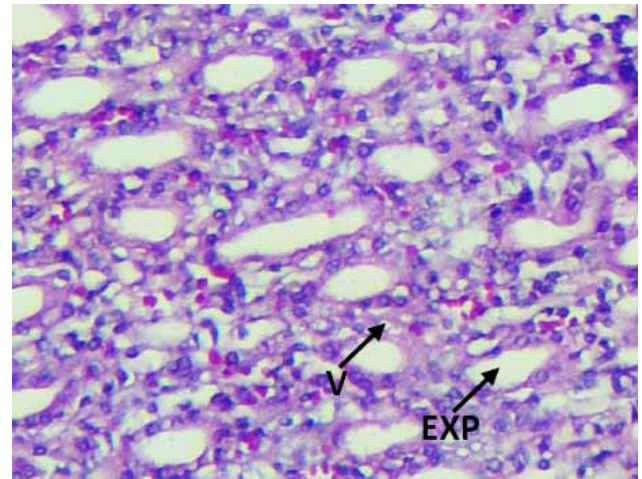


الشكل ١٤: مقطع مستعرض في الكلية يوضح التفجي (V) في الكبيبات الكلوية، ملون H&E 350X.

وعند معاملة الحيوانات بتركيز ٢ ملغم/كغم لمدة ستة اسابيع فقد لوحظ النخر الشديد. وعند حقن الحيوانات بتركيز ٣ ملغم/كغم لمدة ستة اسابيع، لوحظ ظهور تصلب الكبيبة القطعي Segmental Glomerulosclerosis، (شكل ١١)، ولوحظ النزف بين الكبيبات الكلوية والتفجي في خلايا اللمة الكبيبية كما ظهر توسع حيز بومان والتفصص في اللمة الكبيبية، التفجي في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية، (شكل ١٢). ولوحظت القوالب الزجاجية في النبيبات الكلوية، شكل (١٣)، كما لوحظ ظهور التفجي في اللمة الكبيبية، شكل (١٤).



شكل ١١: مقطع مستعرض في الكلية يوضح التصلب القطعي (SCL)، ملون H&E142X.



شكل ١٢: مقطع مستعرض في الكلية يوضح توسع تجاويف النبيبات الكلوية (EXP)، التفجي في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الجامعة (V)، ملون H&E350X.

كما اشارت الدراسة الى حدوث تصلب قطعي طفيف في الكبيبة وتكون القوالب الزجاجية النسيجية، وحدث ارتشاح الخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي، وقد اشار (١٨) الى حدوث التصلب القطعي بشكل قليل ونادر، فيما اشارت دراسات أخرى الى ان تصلب الكبيبة لوحظ بعد تسعة أشهر من الحقن بجرعة مفردة كما أشار الى حدوث تغيرات شديدة في النسيج الخلالي البيني Tubulo-Interstitial وقد اشار الى أن التغيرات التصليبية تعتمد على القوالب الزجاجية (٢٣)، كما أشار آخرون الى تلف الخلية الظهارية للنبيبات والبيلة البروتينية والتي تتكون في البادئ مما يؤدي الى تكون القوالب النسيجية والتي تؤدي الى تلف النسيج الخلالي، حيث ينسد النبيب ويتكسر الغشاء القاعدي والذي يؤدي الى تفاعلات نسيجية التهابية (٢٤)، كما اشارت دراسة استخدمت فيها جرعة مفردة (١٠،٥ ملغم/كغم) من العقار الى تغيرات نسيجية شملت تلف النسيج الخلالي البيني وتصلب الكبيبة وتكون القوالب الزجاجية (٢١)، ان تكون القوالب النسيجية يغلق تجويف اغلب النبيبات الجامعة وتسبب هذه القوالب الضمور وتوسف الخلايا الظهارية وتكون محاطة بالخلايا البلمعية الكبيرة وخلايا عملاقة متعددة النوى (٢٥)، وقد اظهرت نتائجنا تجمع الدهون المتعادلة في الخلايا الظهارية النسيجية للنبيبات الكلوية، ان ظهور الدهون الطبيعية والشحوم في الخلايا الظهارية النسيجية والتي يمكن ان تنتج من إعادة الامتصاص بواسطة الخلايا النسيجية ومنها الداء الكلوي الشحمانى Lipoid nephrosis والمرتبط بالسكري او من نقص الاوكسجين بالدم Hypoxia نتيجة تلف سمي Toxic injury، (٢٦).

اما في حساب العدد المحرز من التلف، فقد جاءت نتائجنا مطابقة الى نتائج (١٦)، حيث اشار الى ارتفاع تضرر الكبيبة بمقدار ١٧٠% مقارنة بمجموعة السيطرة والتي تبلغ ٧٠%.

شكر وتقدير

يتقدم الباحثان بالشكر والتقدير إلى الدكتورة هناء خليل إسماعيل في فرع الأمراض وأمراض الدواجن - كلية الطب البيطري - جامعة الموصل لما أبدته من مساعدة في قراءة المقاطع النسيجية وتوجيهها فيما يخص العدد المحرز من التلف.

المصادر

1. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann, BC. "Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics" 12th edn. New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City Milan. New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto. 2011, pp:1823, 1821.
2. Aly N. Reno-Protective efficiency of coenzyme Q10 on adriamycin-induced nephrotoxicity in rats. J App Sci Res. 2012, 8 (1), 589-597.
3. Abou Seif, HS. Protective effect of rutin and hesperidin against doxorubicin induced nephrotoxicity. Beni-Suef Univ. J App Sci. 2012, 1 (2):1-18.

جدول ١: يمثل النسبة المئوية للعدد المحرز من التلف Injury score \pm الخطأ القياسي للكبيبات الكلوية من تجريب العقار بمقدار ٥ ملغم لكل كغم لمدة ثلاثة اسابيع و ٣ ملغم لكل كغم لمدة ستة اسابيع مقارنة بمجموعة السيطرة

تركيز العقار	٥ ملغم/كغم	٣ ملغم/كغم
حيوانات السيطرة	١١,٠٧٦ \pm ٧٧,٥%	١٤,٧٥ \pm ٩٣%
حيوانات التجربة	٥,٧٣٥ \pm ١٦٨,١٢%	٨,٦٢٣ \pm ١٣٣%

الارقام المتبوعة بأحرف مختلفة تدل على وجود فرق معنوي عند مستوى احتمالية (P < ٠,٠٥) بحسب اختبار دنكن Duncan (test).

المناقشة

لوحظ من النتائج حدوث التفج في اللمة الكبيبية والنبيبات الكلوية، وقد جاءت نتائجنا مطابقة لنتائج (١٨) والذي اشار الى تكون الفجوات في النبيب الكلوي، كما اشارت دراسة الى تكون الفجوات في الكبيبة (١٦)، وفي دراسة حقن الحيوان فيها بجرعة مفردة واستخدم فيها المجهر الالكتروني، اشارت الى تكون فجوات صغيرة في الكبيبة ازدادت في الحجم في المراحل المتأخرة (٤).

وأظهرت النتائج حدوث الاحتقان، النزف، الخثرة وقد جاءت نتائجنا مطابقة الى نتائج (١٩) الذي اشار الى الاحتقان الشديد والنزف بين النبيبات الكلوية عند حقن الحيوانات بجرعة ١ ملغم/كغم مرة بالاسبوع لمدة اربعة اسابيع. كما اظهرت نتائجنا حدوث التليف في النسيج البيني النسيبي، ان الليفين Fibrin هي بروتينات ليفية Fibrous protein تظهر في مختلف الالتهابات الحادة وتأخذ الصبغة الحامضية Eosinophilic عند الاصطبغ بالهيماتوكسلين والايوسين (٢٠)، وقد جاءت نتائجنا مطابقة الى نتائج دراسات أخرى، حيث اشارت دراسة الى نقص انزيم Endothelial nitric oxide synthase eNOS والذي يؤدي الى ظهور البروتين باليوربا والتصلب الكبيبي وتليف النسيج الخلالي البيني عند حقن الحيوانات بالعقار (٢١)، كما اشارت دراسة أخرى الى التليف الكلوي الناتج من الحقن بالعقار (٢٢).

وقد اظهرت نتائجنا حدوث تغيرات تنكسية في الكبيبة، انكماش اللمة الكبيبية وتوسع حيز بومان، تضيق تجاويف النبيبات كلوية واتساع تجاويف النبيبات أخرى، وقد جاءت مطابقة الى نتائج دراسات أخرى، حيث اشارت دراسة الى حدوث تغيرات تنكسية في الكبيبة (١٦)، كما اشارت دراسة أخرى الى انه عند حقن الحيوان بجرعة مفردة ٣ ملغم/كغم ان اللمة الكبيبية تحتل موقع صغير في حيز بومان والذي يعطي للكبيبة مظهر الكيس الذي يحتوي على بقايا اللمة، كما اشار الى أن النبيب الملتوي القريب يعاني الضمور مما يؤدي الى توسع في تجاوبه (١٨).

15. Luna LG. Manual of Histologic Staining Method of the Armed Forces Institute of pathology 3rd. edn. , the Blakiston division McCrow. Hill Book Company. New York, Toronto London Sydney. 1968, pp:258-301
16. Ayla S, Seckin I, Tanriverdi G, Cengiz M, Eser M, Soner BC, Oktem G. Doxorubicin induced nephrotoxicity: protective effect of nicotiamide. Int J Cell Bio. 2011; 390238: 9.
١٧. عنتر, سالم حمادي. التحليل الاحصائي في البحث العلمي وبرنامج SAS. جامعة الموصل كلية الزراعة والغابات. دار ابن الاثير للطباعة والنشر, ٢٠١٠.
18. Javaid B, Olson J, Meyer T. Glomerular injury and loss in adriamycin nephrosis. JASN. 2001,12 (7):1391-1400
19. Shivakumar P, Usha Rani M, Gopalo Reddy A, Anjaneyula A. A study on the toxic effect of doxorubicin on the histology of certain organs. Toxicol Int. 2012, 19 (3):241-244.
20. Lillie R, Fullmer H. Histopathologic Technic Practical Histochemistry. 4th. ed. , Mc Graw-Hill Book Company. Tokyo. 1976, pp:297.
21. Yang sun Y, Qu X, Zhang X, Caruana G, Bertam J, Li J. Glomerular endothelial cell injur and damage precedes that of podocytes in adriamycin induced nephropathy. J PloS One. 2013, 8 (1):e55027.
22. Takiue K, Sugiyama H, Inoue T, Morinaga H, Kikumoto Y, Kitagawa M, Kitamura S, Maeshima Y, Wang D, Masuoka N, Ogino K, Makino H. Acatlasemic mice are mildly susceptible to adriamycin nephropathy and exhibit increased albuminuria and glomerulosclerosis. BMC. Neph. 2012, 13 (14).
23. Bertani T, Rocchi G, Sacchi G, Mecca G, Remuzzi G. Adriamycin-induced glomerulosclerosis in the rat. Am J Kidney Dis. 1986, 7 (1):12-9
24. Bertani T, Cutillo F, Zoja C, Broggin M, Remuzzi G. Tubulo-interstitial damage in adriamycin nephropathy in mice. The Jour. of Immun. 1986; 177 (6):4094-4102
25. Curran R, Crocker J. Curran's Atlas of Histopathology. 4th. edn. Harvey Miller Publishers oxford University Press. INC. New York. 2000, PP:177.
26. Sandritter W, Beneke G, Knoth W, Loffler H, Edited by Wartman, W. Color Atlas & Text book of Tissue and Cellular Pathology. 5th. edn. , Year Book Medical Publishers. INC. Chicago. 1976; pp:142, 143.
4. Okuda S, Oh Y, Tsuruda H, Onoyama K, Fujima M. Adriamycin-induced nephropathy as a model of chronic progressive glomerular disease. Kidney. Internat. 1986, 29:502-510.
5. Venkatesan N, Punithavathi D, Arumugam V. Curcum prevents Adriamycin nephrotoxicity in rats. Br J Pharmacol. 2000, 129 (2):231-234.
6. Milner L, Wei S, Houser M. Amelioration of glomerular injury in doxorubicin hydrochloride nephrosis by diemethyl thiouria. J Lab Clin Med. 1991, 118 (5):427-34.
7. Kastner S, Fels L, Koob-Emunds L, Pilppo S, Stolt H. Effect of Adriamycin on the balance of glomerular protein metabolism; studies in isolated glomeruli of the atlantic hagfish, Myxine glutinosa. J Cell Physiol Biochem. 1995, 5 (6):399-407.
8. Turnberg D, Lewis M, Moss J, Xu Y, Botto M, Cook H. Complement activation contributes to both glomerular and tubule-interstitial damage in adriamycin nephropathy in mice. J Immunol. 2006, 177 (6):4094-4102.
9. Guo J, Ananthkrishnan R, Qu W, Reiniger N, Zeng S, Ma W, Rosario R, Yan S. RAG Mediates podocyte injury in adriamycin-induced glomerulosclerosis. JASN. 2007,19 (5):961-972.
10. Bozcali E, Suzer O, Gusoy HN, Atukeren P, Gumustas KM. Effect of erucic acid supplemented feeding on chronic doxorubicin toxicity in rats. Int J Clin Exp Med. 2009; 2 (4): 337-347.
11. EL-Sayyed HI, Ismail MF, Shalaby FM, Abou-EL-Maged RF, Gaur RL, Fernando A, Raje MH, Ouhitit A. Histopathological effects of Cisplatin doxorubicin and 5-flourouracil (5-fu) on the liver of male albino rats. Int J Biol Sci. 2009, 5 (5):466-473
12. Powis G, Kooistra L. Doxorubicin induced hair loss in the Angora rabbit: a study of treatment to protect against the hair loss. Candian Chemo Pharma. 1987, 4 (20): 291-296
13. Patil L, Balaraman R. Effect of melatonin on doxorubicin induced testicular damage in rats Interna. J Pharm Tech Res. 2009, 1 (3):879-884
14. AL-shabanah O, Hafez M, AL-Harbi M, Hassan Z, AL-Rejaie S, Asiri, Y Sayed-Ahmed M. Doxorubicin toxicity can be ameliorated during antioxidant L-carnitinesupplementation. Oxd Medici cellu Longevi. 2010; 3 (6): 428-433