الهدف من هذا البحث هو دراسة التأثيرات الوقائية المحتملة لترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 ضد التسمم الكلوى المحدث تجريبيا بواسطة منع تدفق الدم ثم إعادة سريانه إلى الكلى أو عن طريق إعطاء عقار تاكروليموس.

لتحقيق الهدف من هذه الدراسة ، تم إجراء مجموعتين من التجارب.

أولا: التسمم الكلوى المحدث بواسطة منع تدفق الدم ثم إعادة سريانه

تم إحداث منع تدفق الدم للكليتين لمدة 45 دقيقة ثم إعادة سريانه لمدة 24 ساعة. و قد تم استخدام خمس مجموعات من الجرذان. أعطيت المجموعتين الأولى و الثانية 1% توين 80 عن طريق الفم لتمثلا مجموعة العملية الكاذبة و مجموعة منع تدفق الدم للكلى ثم إعادة سريانه القياسيتين، على التوالى. بينما أعطيت المجموعات الثالثة والرابعة والخامسة ترايميتازيدين بجرعة 10 مجم/كجم، سيلدينافيل بجرعة 1 مجم/كجم و كوإنزيم كيو10 بجرعة 10 مجم/كجم عن طريق الفم، على التوالى، كعلاج وقائى لمدة أسبوعين. و فى نهاية فترة العلاج تم إحداث منع تدفق الدم عن الكلى ثم إعادة سريانه، ثم جمعت عينات من الدم و الكلى.

و لقد تم تقييم دلالات الحماية الكلوية للعوامل المختبرة بناء على قياس:

1. الوزن النسبى للكلية.
2. إختبارات وظائف الكلي: وهى نيتروجين اليوريا في الدم والكرياتينين فى مصل الدم.
3. مستويات الأيونات بمصل الدم: كالسيوم، صوديوم، بوتاسيوم و كلوريد.
4. محتوى الأنسجة الكلوية من ثلاثى فوسفات الأدينوسين.
5. دلالات حيوية للإلتهاب: محتوى الكلى من عامل الورم النخرى-ألفا و نشاط إنزيم ميلوبيروكسيديز.
6. دلالات حيوية للإجهاد التأكسدى: محتوى النسيج الكلوى من مادة مالون داى ألديهيد و جلوتاثيون وكذلك محتوى النترات.
7. دراسة التغيرات الباثولوجية فى قطاعات الكلى.

ثانيا: التسمم الكلوى المحدث بواسطة عقارتاكروليموس

تم إستخدام خمس مجموعات. تناولت المجموعة الأولى 1% توين 80 عن طريق الفم وقد سميت المجموعة الطبيعية القياسية. تناولت المجموعة الثانية تاكروليموس بجرعة 5 مجم/كجم عن طريق الفم لمدة ثلاثة اسابيع و سميت مجموعة تاكروليموس القياسية. تناولت

المجموعات الثالثة والرابعة والخامسة ترايميتازيدين بجرعة 10 مجم/كجم، سيلدينافيل بجرعة 2 مجم/كجم و كوإنزيم كيو10 بجرعة 10 مجم/كجم، على التوالى لمدة ثلاثة أسابيع بالتزامن مع تاكروليموس بجرعة 5 مجم/كجم عن طريق الفم. و فى نهاية فترة العلاج جمعت عينات من الدم و الكلى.

و لقد تم تقييم دلالات الحماية الكلوية للعوامل المختبرة بناء على قياس:

1. إختبارات وظائف الكلي: وهى نيتروجين اليوريا في الدم والكرياتينين فى مصل الدم.
2. دلالات حيوية للإجهاد التأكسدى: محتوى النسيج الكلوى من مادة مالون داى ألديهيد، جلوتاثيون، النترات و كذلك نشاط إنزيم سوبر أكسيد ديسميوتيز.
3. تحليل الإستشعاع المناعى فى قطاعات الأنسجة الكلوية لإنزيمى نيتريك أكسيد سينساز المستحث و نيتريك أكسيد سينساز البطانى.
4. دراسة التغيرات الباثولوجية فى قطاعات الكلى.

ويمكن إيجاز نتائج الدراسة الحالية فيما يلى:

أولا: التأثيرات الوقائية لترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 ضد التسمم الكلوى المحدث تجريبيا بواسطة منع تدفق الدم ثم إعادة سريانه

1. تسبب منع تدفق الدم للكلى ثم إعادة سريانه في إحداث تسمم كلوى و تبين ذلك من الزيادة الجوهرية فى الوزن النسبى للكلية، نيتروجين اليوريا في الدم ومعدلات الكرياتينين و الصوديوم فى مصل الدم. هذا إلى جانب نقص معدلات الكالسيوم والبوتاسيوم والكلوريد فى مصل الدم.
2. النقص الجوهري فى محتوى الأنسجة الكلوية من ثلاثى فوسفات الأدينوسين.
3. كما أدى منع تدفق الدم ثم إعادة سريانه إلى الكلى إلى زيادة محتوى عامل الورم النخرى-ألفا و نشاط إنزيم ميلوبيروكسيديز.
4. كما تبين وجود زيادة جوهرية فى محتوى النسيج الكلوى من المالون داى ألديهيد ومحتوى النترات، بينما حدث نقص جوهرى فى محتوى الجلوتاثيون.
5. دراسة التغيرات الباثولوجية فى الكلى أوضح وجود نزيف حاد، ورم دموى، إنحطاط فجوى و نخر تجلطى فى الأنابيب الكلوية.
6. أدى تناول ترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 إلى تحسن فى وظائف الكلى و قد تبين ذلك من النقص الجوهرى فى نيتروجين اليوريا في الدم

والكرياتينين فى مصل الدم بالإضافة إلى تحسين الإضطرابات فى مستويات الأيونات.

7. أظهرت جميع العوامل المختبرة نشاط مضاد لفقر الدم الموضعى كما تبين من إستعادة محتوى الأنسجة الكلوية من ثلاثى فوسفات الأدينوسين.
8. أظهرت جميع العوامل المختبرة نشاط مضاد للإلتهاب كما تبين من نقص محتوى عامل الورم النخرى-ألفا و نشاط إنزيم ميلوبيروكسيديز.
9. أظهرت جميع العوامل المختبرة نشاط مضاد للأكسدة كما تبين من نقص محتوى النسيج الكلوى من المالون داى ألديهيد وإستعادة محتوى الجلوتاثيون. بينما حدثت زيادة جوهرية فى محتوى النترات بالمقارنة بمجموعة منع تدفق الدم للكلى ثم إعادة سريانه القياسية.
10. ظهر تحسن واضح فى دراسة التغيرات الباثولوجية فى الأنسجة الخاصة بالمجموعات المعالجة بترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 كما تبين من التغيرات التجددية بالخلايا الظاهرية فى الأنابيب الكلوية.

ثانيا: التأثيرات الوقائية لترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 ضد التسمم الكلوى المحدث تجريبيا بواسطة عقار تاكروليموس

1. أدى تناول تاكروليموس لمدة ثلاثة أسابيع متتالية إلى حدوث تسمم كلوى و تبين ذلك من الزيادة الجوهرية فى نيتروجين اليوريا في الدم ومعدلات الكرياتينين فى مصل الدم.
2. كما تبين وجود زيادة جوهرية فى محتوى النسيج الكلوى من مادة مالون داى ألديهيد وكذلك محتوى النترات، بينما حدث نقص جوهرى فى محتوى الجلوتاثيون ونشاط إنزيم سوبر أكسيد ديسميوتيز.
3. تحليل الإستشعاع المناعى فى قطاعات الأنسجة الكلوية لمجموعة تاكروليموس القياسية أظهر تعبيرا ملحوظا لإنزيم نيتريك أكسيد سينساز المستحث و تعبيرا ضعيفا جدا لإنزيم نيتريك أكسيد سينساز البطانى.
4. دراسة التغيرات الباثولوجية فى قطاعات الأنسجة الكلوية لمجموعة تاكروليموس القياسية أوضحت وجود إلتهاب خلالى فى الأنسجة الكلوية، فجوات خلوية و إنسداد فى الأنابيب الكلوية. بالإضافة إلى ظهور تورم فى بطانة الشرايين الكلوية مع فجوات خلوية وتنكس زجاجي في الشرايين الكلوية.

5. أدى تناول ترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 إلى تحسن جوهرى فى وظائف الكلى و قد تبين ذلك من نقص نيتروجين اليوريا في الدم والكرياتينين فى مصل الدم.
6. أظهرت جميع العوامل المختبرة نشاط مضاد للأكسدة كما تبين من نقص محتوى النسيج الكلوى من المالون داى ألديهيد وإسترجاع الجلوتاثيون و نشاط إنزيم سوبر أكسيد ديسميوتيز، بينما حدثت زيادة جوهرية فى محتوى النترات فى مجموعتى ترايميتازيدين وسيلدينافيل بالمقارنة بمجموعة تاكروليموس القياسية.
7. تحليل الإستشعاع المناعى فى قطاعات الأنسجة الخاصة بمجموعات ترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 أظهر تعبيرا ضعيفا لإنزيم نيتريك أكسيد سينساز المستحث و تعبيرا ملحوظا لإنزيم نيتريك أكسيد سينساز البطاني.
8. ظهر تحسن واضح فى دراسة التغيرات الباثولوجية فى قطاعات الأنسجة الخاصة بمجموعات ترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 كما إتضح ذلك من إختفاء الإلتهاب الخلالى فى الكلى والتحسن الملحوظ فى أنسجة الأنابيب الكلوية والأوعية الدموية.

بناءعلى نتائج هذا البحث يمكن التوصل إلى الإستنتاجات التالية:

1. أدى تناول ترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 إلى تخفيف حدة الإصابة الناتجة عن منع تدفق الدم ثم إعادة سريانه إلى الكلى أو عن طريق تناول عقار تاكروليموس.
2. تعزى التأثيرات الوقائية لكل من ترايميتازيدين، سيلدينافيل و كوإنزيم كيو10 إلى النشاطات المضادة لفقرالدم الموضعى، المضادة للإلتهاب وكذلك المضادة للإجهاد التأكسدى.
3. يستدل من هذه الدراسة على إمكانية العلاج بهذه الادوية فى حالات زراعة الكلى لتجنب رفض الجسم للكلية المزروعة نتيجة حدوث التسمم الكلوى الناتج عن منع تدفق الدم ثم إعادة سريانه أو تناول العقاقير المثبطة للمناعة.كما يتطلب إجراء دراسات إكلينيكية للتأكد من إمكانية تطبيق ذلك.