

## مطالعه اثر لوزارتان بر عملکرد و آسیب کلیه متعاقب انسداد کامل یکطرفه حالب در موش صحرایی

میر هادی خیاط نوری<sup>۱</sup>، مهرداد نشاط قراملکی<sup>۲</sup>، غفور موسوی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز

<sup>۲</sup> استادیار، گروه داخلی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز

<sup>۳</sup> استادیار، گروه جراحی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز

### چکیده

**سابقه و هدف:** لوزارتان مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین نوع I دارای اثر حفاظتی در بعضی از بافت‌ها متعاقب آسیب‌های مختلفی نظیر اوروپاتی انسدادی است. هدف از این مطالعه تعیین اثر لوزارتان بر عملکرد کلیه متعاقب انسداد کامل یکطرفه حالب در موش صحرایی بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد SD به صورت تصادفی به پنج گروه ده تایی تقسیم شدند. در گروه اول یا کنترل (control) حیوانات به صورت خوراکی روزانه به مدت پانزده روز حلال دارو، در گروه دوم (UUO) حیوانات بعد از انسداد یکطرفه حالب حلال دارو را به مدت پانزده روز و در گروه سوم (UUO/LOS) حیوانات بعد از انسداد یکطرفه حالب لوزارتان را با دوز ۶۰ mg/kg یکبار در روز به مدت پانزده روز به صورت خوراکی دریافت کردند. در گروه چهارم (Sham) و پنجم (Sham/LOS) حیوانات همانند گروه های دوم و سوم جراحی شدند ولی مجرای حالب مسدود نشد. در روزهای صفر، ۳، ۷ و ۱۴ بعد از جراحی عیار سرمی کلسترول، اوره و کراتینین سرم بررسی شد. در روز چهارده بعد از جراحی، کلیه چپ به روش هماتوکسیلین-انوزین رنگ آمیزی و تغییرات بافتی آن بررسی شد. داده‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میزان سرمی کلسترول، اوره و کراتینین در گروه UUO متعاقب بستن حالب در روزهای ۷ و ۱۴ بعد از عمل به طور معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. در گروه دریافت کننده لوزارتان، میزان سرمی کلسترول، اوره و کراتینین در مقایسه با گروه UUO کاهش معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) را نشان داد. تجویز لوزارتان حین انسداد حالب در گروه UUO/LOS نتوانست ضایعات ناشی از انسداد حالب را در بافت کلیه کاهش دهد. تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و Sham مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که انسداد حالب باعث کاهش عملکرد کلیه و آسیب شدید بافت کلیه می‌شود و تجویز هم‌زمان لوزارتان باعث کاهش آسیب‌های بافتی ناشی از انسداد حالب می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** لوزارتان، انسداد یکطرفه حالب، کلسترول، اوره، کراتینین، تغییرات بافتی، کلیه، موش صحرایی.

### مقدمه

توقف ادرار در مسیر مجاری ادراری اهمیت زیادی در آسیب به عملکرد کلیه از دیدگاه اورولوژی دارد. هر نوع انسدادی در نهایت می‌تواند به هیدرونفروز، آتروفی و حتی تخریب کامل عملکرد کلیه منجر شود. علاوه بر این انسداد می‌تواند باعث عفونت شده و آسیب ناشی از انسداد را دو چندان نماید. بیماری‌های متعددی باعث انسداد جریان ادرار می‌شوند که پیشگویی آنها متغیر بوده و بسته به محل، شدت انسداد و

هر گونه اختلال در جریان طبیعی ادرار و پی‌آمدهای ناشی از آن تحت عنوان اوروپاتی انسدادی خوانده می‌شود. انسداد و

آدرس نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز دانشکده دامپزشکی، دکتر میر هادی خیاط

نوری (email: khayat\_nouri@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۷/۲۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۱/۲۶

لوزارتان بر عملکرد کلیه متعاقب انسداد کامل یکطرفه حالب در موش صحرایی انجام شد.

### مواد و روشها

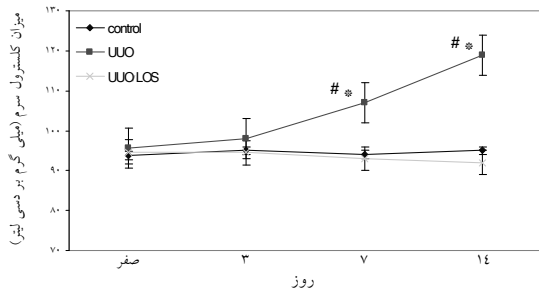
این مطالعه تجربی، بر روی ۵۰ سر موش صحرایی نژاد SD (Sprague-Dawley) با وزن  $10 \pm 30$  گرم انجام گرفت. موشها از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تبریز تهیه گردیدند و در شرایط یکسان در قفسهای مخصوص نگهداری موش صحرایی با دوازده ساعت روشنایی و دوازده ساعت تاریکی در درجه حرارت  $23 \pm 2$  درجه سانتیگراد نگهداری گردیدند. تغذیه حیوانات توسط پلیتهای مخصوص حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت. غذا و آب به صورت آزادانه در دسترس بود.

در این مطالعه، از داروهای لوزارتان، کتامین هیدروکلراید، زایلازین و اتر استفاده گردید. برای حل کردن لوزارتان از نسبت یک به دو اتانول و سرم فیزیولوژی استفاده شد. لوزارتان از شرکت سیگما و اتانول و اتر از شرکت مرک و کتامین هیدروکلراید و زایلازین از شرکت آلفاسان هلند تهیه گردیدند. حیوانات به صورت تصادفی به پنج گروه ده تایی در قفسهای جداگانه تقسیم شدند. در گروه اول یا کنترل (control) حیوانات به صورت خوراکی روزانه به مدت پانزده روز (شروع یک روز قبل از جراحی) حلال دارو را با حجم ۱۰ میلیلیتر بر کیلوگرم از طریق گاواژ دریافت کردند. در گروه دوم (UUO) حیوانات بعد از انسداد یکطرفه حالب حلال دارو را به مدت پانزده روز (شروع یک روز قبل از جراحی) روزانه با حجم ۱۰ میلیلیتر بر کیلوگرم دریافت کردند. در گروه سوم (UUO/LOS) حیوانات بعد از انسداد یکطرفه حالب لوزارتان را با دوز ۶۰ میلیگرم بر کیلوگرم یکبار در روز به مدت پانزده روز (شروع یک روز قبل از جراحی) به صورت خوراکی دریافت کردند. در گروه چهارم (Sham) و پنجم (Sham/LOS) حیوانات همانند گروه های دوم و سوم جراحی شدند، ولی مجرای حالب مسدود نشد. برای حذف اثر حجم تجویز دارو، لوزارتان در حجم ۱۰ میلیلیتر بر کیلوگرم تنظیم و به صورت خوراکی تجویز شد.

برای ایجاد بیهوشی از ترکیب کتامین هیدروکلراید (۶۰ میلیگرم بر کیلوگرم) و زایلازین هیدروکلراید (۲ میلیگرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی استفاده گردید. سپس برشی به طول سه سانتی متر بر روی پوست ناحیه خط وسط شکم و سپس بر روی خط سفید شکمی ایجاد شد. بعد از مشاهده

واکنش بدن در مقابل این پدیده دارد. بنابراین اوروپاتی انسدادی باید به عنوان یک بیماری قلمداد شود، تا در تدابیر درمانی آن با مشکلات کمتری مواجه شویم. هر چه محل انسداد بالاتر باشد کلیه بیشتر تحت تاثیر قرار میگیرد. اثرات انسداد بر عملکرد کلیه در درمان و پیشگویی آن حائز اهمیت است. مکانیسم دقیق تغییرات عملکرد کلیه دقیقاً مشخص نشده و مورد توجه محققین مختلف می باشد (۱، ۲).

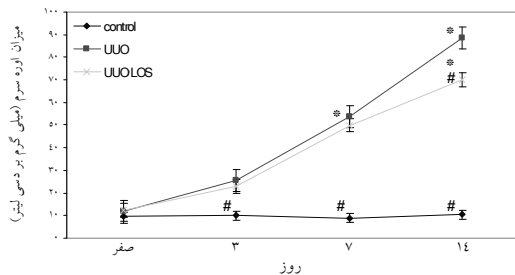
داروهای مهارکننده گیرنده های آنژیوتانسین نوع I (ATI) همچون لوزارتان، والسارتان و تلمیسارتان در قیاس با مهارکننده های ACE تمایل بیشتری برای مهار گیرنده های آنژیوتانسین دارند. از این داروها برای درمان فشار خون بالا و کنترل نارسایی احتقانی قلب استفاده می شود (۵-۳). مطالعات مختلف نشان داده اند که مهار کننده های گیرنده های آنژیوتانسین همچون لوزارتان دارای اثرات حفاظتی در بعضی از بافتها متعاقب آسیب های مختلف می باشند. به طوری که مشخص شده است، مهار کننده های گیرنده های آنژیوتانسین می توانند در پیشگیری از ضایعات بعد از سکته های قلبی و مغزی سودمند باشند. همچنین لوزارتان می تواند اثرات ضد تجمع پلاکتی، ضد دیابتی، ضد پلاک های دیواره عروقی، کاهش دهنده اسید اوریک خون و عمل ضد فیبریلاسیون دهلیزی را از خود نشان دهد (۳). همچنین در بیماران مبتلا به بیماری های مزمن کلیه و فشار خون، با تجویز لوزارتان از شدت آسیب کلیوی کاسته شده است (۶). همچنین متعاقب نارسایی مزمن کلیوی تجربی و فشار خون بالا در موش صحرایی، لوزارتان توانست پروتئینوری و گلوپروولواسکلروزیس را مهار کند (۷). در مطالعه دیگری، در مدل برداشت یکطرفه کلیه، لوزارتان گلوپروولواسکلروزیس، پروتئینوری، آلبومینوری و هیپرکلسترولمی را کاهش داد (۴). در تحقیق دیگری نشان دادند که لوزارتان قادر است آسیب های ناشی از ایسکمی و استرس اکسیداتیو را کاهش داده و از پرولیفراسیون سلول های توبولی و نفوذ ماکروفاژها به پارانشیم کلیه جلوگیری کند و سطح کراتینین و اوره خون را کاهش دهد (۸، ۹). در سمیت کلیوی ناشی از یک نوع گیاه سمی چینی (Chinese herb) (Mu-Tang) در موش صحرایی لوزارتان باعث کاهش فیبروز بافت بینابینی شد (۱۰). در مطالعه دیگری بر روی موش های صحرایی مبتلا به نفروپاتی دیابتی تجربی مشخص شد که لوزارتان رسوب کلاژن و پروتئینوری را کاهش می دهد (۱۱). با توجه به اینکه هیچ گونه تحقیقی در داخل و خارج از کشور مبنی بر اثر لوزارتان بر آسیب و عملکرد کلیه ناشی از انسداد حالب تجربی وجود ندارد، این مطالعه با هدف تعیین اثر



**نمودار ۱-** تغییرات میزان سرمی کلسترول در روزهای مختلف بعد از انجام عمل UUO در گروه های کنترل، UUO و دریافت کننده لوزارتان (UUO/LOS).

\*  $p < 0.05$  در مقایسه با روز صفر در همان گروه؛ #  $p < 0.05$  در مقایسه با روز مشابه در گروههای مختلف

همانطور که در نمودار ۲ مشاهده می شود، میزان سرمی اوره در گروه UUO متعاقب بستن حالب در روزهای ۷ و ۱۴ بعد از عمل به طور معنی داری ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با روز صفر افزایش یافت. در گروه دریافت کننده لوزارتان، میزان سرمی اوره در روز ۱۴ در مقایسه با گروه UUO کاهش یافت که با گروه UUO اختلاف معنی داری ( $p < 0.05$ ) داشت ولی تا حد گروه کنترل نرسید (نمودار ۲).



**نمودار ۲-** تغییرات میزان سرمی اوره در روزهای مختلف بعد از انجام عمل UUO در گروه های کنترل، UUO و دریافت کننده لوزارتان (UUO/LOS).

\*  $p < 0.05$  در مقایسه با روز صفر در همان گروه؛ #  $p < 0.05$  در مقایسه با روز مشابه در گروههای مختلف

میزان سرمی کراتینین در گروه UUO متعاقب بستن حالب در روزهای ۷ و ۱۴ بعد از عمل به طور معنی داری ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با روز صفر افزایش یافت. در گروه دریافت کننده لوزارتان، میزان سرمی کراتینین در روزهای ۷ و ۱۴ در مقایسه با گروه UUO کاهش داشت و این کاهش فقط در روز ۱۴ با گروه UUO اختلاف معنی داری ( $p < 0.05$ ) داشت ولی تا حد گروه کنترل نرسید (نمودار ۳).

آزاد کردن کلیه از اتصالات زیرین، سرخرگ و سیاهرگ کلیوی، حالب با استفاده از نخ بخیه سیلک دو صفر (2-0) ساخت کارخانه سوپا دو لیگاتور در قسمت یک سوم ابتدائی حالب زده شد و حالب به طور کامل بسته شد. بعد از برگرداندن کلیه و احشا به موقعیت طبیعی خود خط سفید شکمی با استفاده از نخ بخیه قابل جذب سنتتیک پلی گلاکتین ۹۱۰ (2-0) ساخت کارخانه سوپا به صورت ساده سرتاسری بسته شد. پوست ناحیه با استفاده از نخ بخیه دو صفر سیلک به صورت تکی ساده بخیه شد. در گروه Sham شکم حیوان باز شده و جراحی صورت گرفت، ولی حالب فقط دست کاری شده و بسته نشد (۱۴-۱۲).

برای تهیه نمونه سرمی در روزهای صفر، سوم، هفتم و چهاردهم بعد از جراحی از طریق ورید دمی نمونه خون اخذ گردید. نمونه خون در ۳۰۰۰ دور به مدت پانزده دقیقه سانتریفوژ گردید. سرمها با استفاده از کیت های استاندارد شرکت زیست شیمی از لحاظ عیار سرمی کلسترول، اوره و کراتینین سرم مورد بررسی قرار گرفتند.

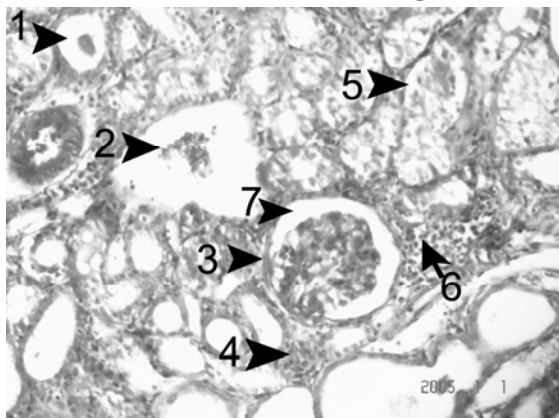
در روز چهاردهم بعد از جراحی حیوانات با داروی دی اتیل اتر بیهوش شده و کلیه چپ بعد از جداسازی خارج و در محلول فرمالین نمکی ده درصد ثابت گردید. بعد از تثبیت نمونه ها و انجام مراحل مختلف پاساژ بافتی، برای تشخیص تغییرات بافتی از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین (شرکت مرک آلمان) استفاده شد.

مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده و توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و سپس توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.  $p < 0.05$  برای تعیین سطح معنی دار بودن بین گروهها در نظر گرفته شد.

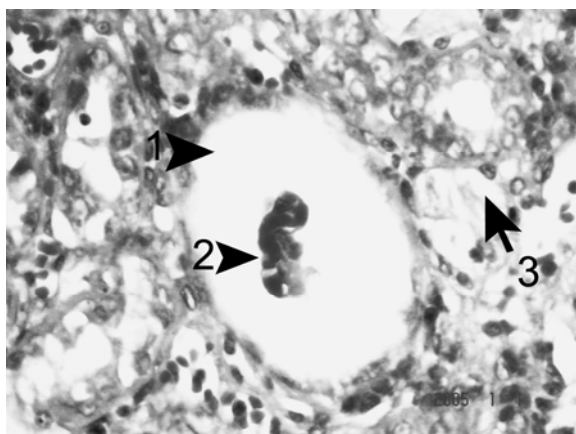
## یافته ها

میزان سرمی کلسترول در گروه UUO متعاقب بستن حالب در روزهای ۷ و ۱۴ بعد از عمل به طور معنی داری ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با روز صفر افزایش یافت. در گروه دریافت کننده لوزارتان، میزان سرمی کلسترول در روزهای ۷ و ۱۴ در مقایسه با گروه UUO کاهش معنی داری ( $p < 0.05$ ) را نشان داد و این کاهش تا حد گروه کنترل بود (نمودار ۱). به دلیل غیرمعنی دار بودن تفاوت بین گروه کنترل و Sham از ارائه داده های مربوط به گروه Sham در جداول خودداری شده است.

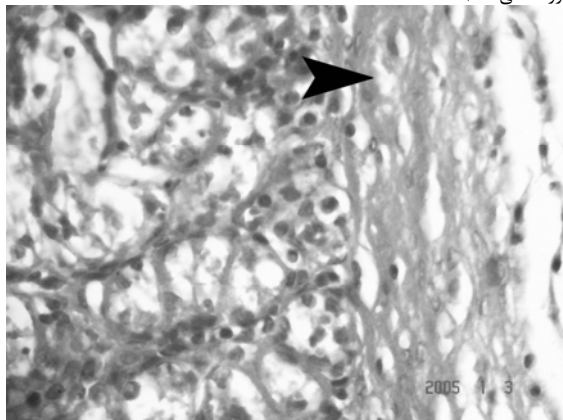
توبول‌ها، فیبروز تحت کپسولی به همراه تورم آبکی و نکروز سلول‌های توبولی مشاهده گردید (شکل‌های ۲ تا ۴).



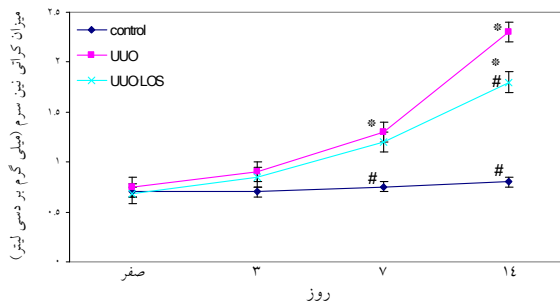
شکل ۲- نمای ریزبینی از اتساع فضای کپسول بومن و آتروفی شدید گلومرولی (فلش ۲ و ۷)، اسکروز پیرامون کپسول بومن (فلش ۳)، تجمع سلول‌های تک‌هسته‌ای در بافت بینابینی کلیه (فلش ۴ و ۶) و دژنراسیون منتشر و شدید سلول‌های توبولی در گروه UUO. به افزایش ضخامت لایه اپی‌تلیالی کپسول بومن و ادم پیرامون عروقی (فلش ۵) توجه شود (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، بزرگنمایی ۱۰×).



شکل ۳- نمای ریزبینی از اتساع و آتروفی شدید گلومرولار کلیوی (فلش ۱ و ۲) به همراه تغییرات استحاله در توبول‌های پروگزیمال (فلش ۳) در گروه UUO. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، بزرگنمایی ۴۰×).

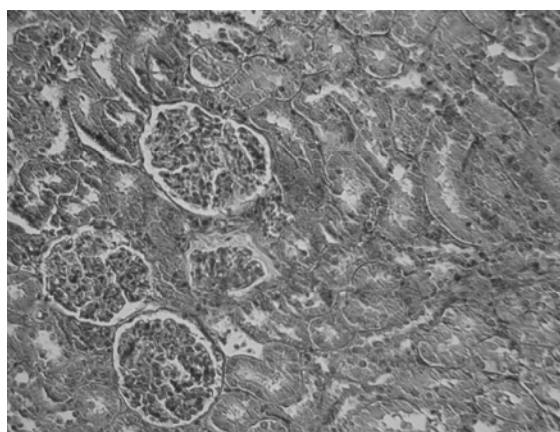


شکل ۴- نمای ریزبینی از فیبروز تحت کپسولی (فلش) به همراه تورم آبکی و نکروز سلول‌های توبولی در گروه UUO. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، بزرگنمایی ۴۰×).



نمودار ۳- تغییرات میزان سرمی کراتینی نین در روزهای مختلف بعد از انجام عمل UUO در گروه‌های کنترل، UUO و دریافت کننده لوزارتان (UUO/LOS).  
\*  $p < 0.05$  در مقایسه با روز صفر در همان گروه؛ #  $p < 0.05$  در مقایسه با روز مشابه در گروه‌های مختلف

از نظر نتایج تغییرات بافتی، در گروه کنترل و Sham هیچگونه تغییری در بافت کلیه مشاهده نشد و بافت کلیه از نظر کپسول بومن، گلومرولها، سلولهای توبولی، بافت بینابینی و عروق خونی طبیعی بود (شکل ۱). به دلیل مشابه بودن تصاویر بافتی گروه کنترل و Sham از ارائه تصاویر مربوط به گروه Sham خودداری شده است.



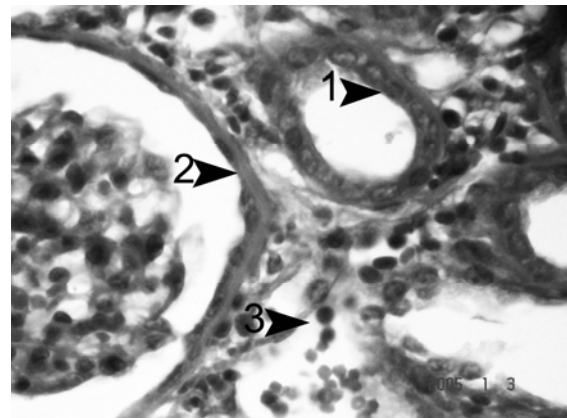
شکل ۱- تغییرات بافتی کلیه در گروه کنترل. به طبیعی بودن کپسول بومن، گلومرولها، سلولهای توبولی، بافت بینابینی و عروق خونی در گروه کنترل توجه شود (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، بزرگنمایی ۱۰×).

در گروه UUO متعاقب انسداد حالب اتساع فضای کپسول بومن، آتروفی شدید گلومرولی و توبولی، اسکروز پیرامون کپسول بومن و اتساع فضای آن، تجمع سلول‌های تک‌هسته‌ای در بافت بینابینی کلیه، دژنراسیون منتشر و شدید سلول‌های توبولی، افزایش ضخامت لایه اپی‌تلیالی کپسول بومن، ادم پیرامون عروقی، فیبروز بافت بینابینی کلیه، خونریزی، تغییرات استحاله در توبول‌های پروگزیمال، تورم آبکی سلول‌های

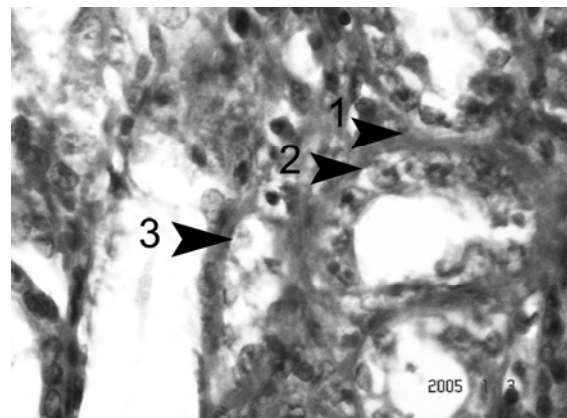
### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که متعاقب انسداد یک‌طرفه حالب در موش صحرایی میزان کلسترول، اوره و کراتینی نین سرم افزایش می‌یابد. علایم بالینی و پاسخ‌های فیزیوپاتولوژیک انسداد جریان ادرار تحت تاثیر عوامل مختلفی هستند. از این عوامل می‌توان محل انسداد، شدت و دوره انسداد، حضور یا فقدان عفونت دستگاه ادراری و دو طرفه یا یک طرفه بودن انسداد قسمت فوقانی دستگاه ادراری را نام برد. آنوری، ازوتمی و اورمی همراه با انسداد کامل میزراه مشاهده شده‌اند. بعد از ۴۸ ساعت متعاقب انسداد میزراه معمولاً چند علامت غیرطبیعی در بیوشیمی خون مشاهده می‌شود ولی ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد، معمولاً علائم بالینی و تغییرات شیمیایی به سرعت پیشرفت می‌نمایند. در اثر انسداد کامل میزراه تغییرات مورفولوژیک و عملکردی تواماً به وجود می‌آیند. انسداد یک‌طرفه و تدریجی حالب با احتباس ادرار و تخریب پارانشیم کلیه همراه است و منجر به بزرگی کلیه می‌شود. هم‌چنین نشان داده‌اند که متعاقب انسداد حالب میزان سرمی کلسترول به دلیل تولید لیپوپروتئین‌های با مقادیر کلسترول و تری‌گلیسیرید بالا در کبد افزایش می‌یابد (۱، ۲، ۱۵، ۱۶). این نتایج با یافته‌های تحقیق حاضر مبنی بر افزایش میزان کلسترول، اوره و کراتینی نین سرم همخوانی دارد. از طرف دیگر انسداد باعث بروز تغییرات شدید بافتی در کلیه شد. در این تحقیق متعاقب انسداد حالب اتساع فضای کپسول بومن، آتروفی شدید گلومرولی و توبولی، اسکروز پیرامون کپسول بومن و اتساع فضای آن، تجمع سلول‌های تک‌هسته‌ای در بافت بینابینی کلیه، دژنراسیون منتشر و شدید سلول‌های توبولی، افزایش ضخامت لایه اپی‌تلیالی کپسول بومن، ادم پیرامون عروقی، فیبروز بافت بینابینی کلیه، خونریزی، تغییرات استحالته در توبول‌های پروگزیمال، تورم آبکی سلول‌های توبول‌ها، فیبروز تحت کپسولی به همراه تورم آبکی و نکروز سلول‌های توبولی مشاهده گردید. مطالعات گذشته نشان داده است که انسداد یک‌طرفه حالب در موش صحرایی می‌تواند منجر به فیبروز توبولی بینابینی، گلومرولواسکروزیس، نفوذ سلول‌های التهابی و التهاب بافت بینابینی گردد. Klahr و همکاران (۱۹۹۱ و ۱۹۹۴) نشان دادند که متعاقب انسداد حالب فیبروز توبولی بینابینی، اتساع فضای کپسول بومن، آتروفی شدید گلومرولی و توبولی و تجمع سلول‌های تک‌هسته‌ای روی می‌دهد (۲، ۱). Kaneto و همکاران (۱۹۹۴) و Gonzalez و همکاران (۱۹۸۸) نیز نشان دادند که بعد از

تجویز لوزارتان حین انسداد حالب در گروه UUO/LOS توانست ضایعات ناشی از انسداد حالب را در بافت کلیه کاهش دهد. به طوری که تنها در بعضی از مناطق تغییرات استحالته بسیار ملایم و آتروفیک کلافه گلومرولی، ادم و هجوم ملایم سلول‌های تک‌هسته‌ای، اتساع ملایم فضای کپسول بومن بدون اسکروز غشای کپسول و نفوذ ملایم بافت فیبروز در پیرامون توبول‌های کلیوی مشاهده شد و توبول‌های پروگزیمال و دیستال عمدتاً از نظر بافتی طبیعی بودند (شکل‌های ۵ و ۶).



شکل ۵- نمای ریزبینی از اسکروز ملایم غشای کپسول بومن (فلش ۲) و هجوم سلول‌های تک‌هسته‌ای در بافت بینابینی کلیه (فلش ۳). به ساختار نرمال (فلش ۱) سلول‌های توبولی در گروه تیمار شده با داروی لوزارتان. در این گروه تا حدودی پارانشیم کلیه از الگوی بافت نرمال کلیه برخوردار می‌باشد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، بزرگنمایی ۴۰×).



شکل ۶: نمای ریزبینی از تغییرات ملایم دژنراتیو سلول‌های توبولی کلیه (فلش ۲ و ۳) گروه درمان شده با داروی لوزارتان. به نفوذ ملایم بافت فیبروز در پیرامون توبول‌های کلیوی (فلش ۱) توجه شود (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، بزرگنمایی ۴۰×).

انسداد حالب فیبروز و التهاب بافت بینابینی کلیه روی می‌دهد (۱۷،۱۲). Moriyama و همکاران (۲۰۰۰) و Lange- و Sperandio و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که انسداد حالب باعث نفوذ سلول‌های التهابی و فیبروز بافت بینابینی کلیه می‌شود (۱۸،۱۳). این نتایج با یافته‌های پاتولوژیک این مطالعه هم‌خوانی دارد.

نتایج این مطالعه نشان داد که لوزارتان باعث بهبود عملکرد کلیه متعاقب انسداد حالب شد. لوزارتان در این مطالعه باعث کاهش میزان سرمی کلسترول، اوره و کراتینین و کاهش آسیب‌های بافتی ناشی از انسداد حالب شد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که لوزارتان دارای اثرات حفاظتی در بعضی از بافت‌ها می‌باشد. به طوری که Chrysant و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که مهار کننده‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین دارای اثرات محافظتی بعد از سکته‌های قلبی و مغزی می‌باشند و از ضایعات بعدی سکته پیش‌گیری می‌کنند. هم‌چنین آنها پیشنهاد کردند که لوزارتان می‌تواند اثرات ضد تجمع پلاکتی، ضد دیابتی، ضد پلاک‌های دیواره عروقی، کاهش دهنده اسید اوریک خون و عمل ضد فیبریلاسیون دهلیزی را از خود نشان دهد (۳). Iino و همکاران (۲۰۰۴) مشاهده کردند که در بیماران مبتلا به نارسایی‌های مزمن کلیوی و فشار خون، لوزارتان دارای اثرات حفاظتی بر روی کلیه می‌باشد (۶). Kohzuki و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که متعاقب ایجاد نارسایی مزمن کلیوی تجربی و فشار خون بالا در موش صحرایی، لوزارتان توانست پروتئینوری و گلوپرولوواسکلروزیس را بطور معنی‌داری مهار کند (۷). در مطالعه دیگری، Ji و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که مهار کننده‌های سیستم رنین آنژیوتانسین همانند لوزارتان قادر است گلوپرولوواسکلروزیس، پروتئینوری، آلبومینوری و هیپرکلسترولمی ناشی از برداشت یک‌طرفه کلیه را کاهش دهد (۴). در تحقیق دیگری، Tokuyama و همکاران (۲۰۰۷) و Heller و همکاران (۱۹۹۶) نشان دادند که لوزارتان قادر است آسیب‌های ناشی از ایسکمی و استرس اکسیداتیو را کاهش داده و از پرولیفراسیون سلول‌های توبولی و نفوذ ماکروفاژها به پارانشیم کلیه جلوگیری کند و سطح کراتینین و اوره خون را کاهش دهد (۹،۸). در سمیت کلیوی ناشی از یک نوع گیاه سمی چینی (Chinese herb Mu-Tang) در موش صحرایی، Zhu و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که لوزارتان باعث کاهش فیبروز بافت بینابینی و سمیت کلیوی ناشی از این گیاه شد (۱۰). در یک مطالعه دیگر، Yang و همکاران (۲۰۰۳) بر روی موش‌های صحرایی مبتلا به

نفروپاتی دیابتی تجربی نشان دادند که لوزارتان از رسوب کلاژن در پارانشیم کلیه و پروتئینوری جلوگیری می‌کند (۱۱). این نتایج حفاظتی با یافته‌های این مطالعه هم‌خوانی دارد. مکانیسم‌های مختلفی را برای اثر حفاظتی لوزارتان در بافتهای مختلف مطرح کرده‌اند. انسداد یک‌طرفه حالب می‌تواند به سرعت و با شدت زیادی باعث ارتشاح سلول‌های التهابی به بافت بینابینی کلیه گردد. به نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در آغاز و ادامه التهاب بعد از انسداد دارد که نتیجه آن آسیب توبول‌های کلیوی و فیبروز بافت بینابینی می‌باشد (۱۹،۱۸). از طرف دیگر مطالعات نشان داده‌اند که لوزارتان دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی در بافت کلیه متعاقب آسیب ناشی از مواد شیمیایی و جراحی می‌باشد (۲۳-۲۰). با توجه به نقش آنتی‌اکسیدانی لوزارتان چنین می‌توان پیشنهاد کرد که احتمالاً این دارو با مکانیسم مشابهی باعث کاهش آسیب کلیوی متعاقب انسداد حالب می‌شود. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که فیبروز توبولی بینابینی ناشی از انسداد حالب را می‌توان با مهار گیرنده‌های AT1 و مهار عملکرد آنزیم مبدل آنژیوتانسین تقلیل داد (۲۴،۱۷،۱۲،۵،۲،۱). با این حال مکانیسم‌های کنترل فیبروز کلیه در اثر مسدود کردن مسیر رنین آنژیوتانسین به خوبی شناسایی نشده‌اند. به نظر می‌رسد که مهار کننده‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین باعث مهار تولید کلاژن‌های تیپ I و IV بافت بینابینی کلیه شده و از تحت واحدهای NADPH اکسیداز همانند P22phox، P47phox و P67phox که عامل استرس‌های اکسیداتیو در بافت کلیه هستند، می‌کاهند. علاوه بر این، از تولید محصولات حاصل از پراکسیداسیون چربی توبول‌های کلیه هم جلوگیری می‌کنند (۵). به نظر می‌رسد که لوزارتان هم می‌تواند با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و مهار مسیر اکسیداتیو مربوط به NADPH باعث اثرات حفاظتی روی کلیه شود. حتی در یک مطالعه نشان داده‌اند که تلمیسارتان، که با لوزارتان در یک خانواده قرار دارد، با مهار تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌تواند باعث بهبود عملکرد کلیه شود (۲۵،۵). به نظر می‌رسد که تفاوت‌های ساختاری و فارماکولوژیکی مهار کننده‌های گیرنده‌های AT1 مهم‌ترین عامل تعیین کننده اثرات ضد اکسیداتیو نسبت به اثرات ضد هیپرتانسیو می‌باشد. حتی در یک مطالعه نشان داده‌اند که تلمیسارتان از نظر ساختمانی شبیه لیگاند PPAR $\gamma$  بوده و بنابراین با تحریک گیرنده PPAR $\gamma$  به عنوان مهار کننده استرس اکسیداتیو عمل می‌کند (۲۶).

**تشکر و قدر دانی**

بدین وسیله از کارکنان آزمایشگاه دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز سپاسگذاری می نمایم.

از یافته‌های این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که انسداد حالب باعث کاهش عملکرد کلیه و آسیب شدید بافت کلیه می‌شود و تجویز همزمان لوزارتان باعث بهبود عملکرد و کاهش آسیب‌های بافتی ناشی از انسداد حالب می‌گردد. البته نقش حفاظتی لوزارتان در بیماری‌های کلیوی انسان همانند انسداد حالب نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

**REFERENCES**

1. Klahr S. New insights into the consequences and mechanisms of renal impairment in obstructive nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:689-99.
2. Klahr S, Pukerson ML. The pathophysiology of obstructive nephropathy. The role of vasoactive compounds in the hemodynamic and structural abnormalities of the obstructed kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:219-23.
3. Chrysant SG, Chrysant GS. The pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8:261-68.
4. Ji Z, Huang C, Liang C, Chen B, Chen S, Sun W. Protective effects of blocking renin-angiotensin system on the progression of renal injury in glomerulosclerosis. *Cell Mol Immunol* 2005; 2:150-54.
5. Nakao N, Yoshimura A, Morita H. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
6. Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K, et al. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension--a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens Res* 2004; 27:21-30.
7. Kohzuki M, Kamimoto M, Wu XM, Xu HL, Kawamura T, Mori N, et al. Renal protective effects of chronic exercise and antihypertensive therapy in hypertensive rats with chronic renal failure. *J Hypertens* 2001; 19:1877-82.
8. Heller J, Kramer HJ, Cervenka L, Hellerová S. Losartan protects the rat kidney from ischemic injury. *Kidney Int* 1996; 55 Suppl: S113-14.
9. Tokuyama H, Kelly DJ, Zhang Y, Gow RM, Gilbert RE. Macrophage infiltration and cellular proliferation in the non-ischemic kidney and heart following prolonged unilateral renal ischemia. *Nephron Physiol* 2007; 106:54-62.
10. Zhu S, Liu J, Chen L, Li Y, Yao J, Jin C, et al. Chemopreventive effect of five drugs on renal interstitial fibrosis induced by an aristolochic acid-containing Chinese herb in rats. *Am J Nephrol* 2005; 25:23-29.
11. Yang L, Fan J, Mi X, Liu X, Xu G. Protective effect of angiotensin II receptor blockage on rats with experimental diabetes nephropathy in early stage. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2003; 34:317-19.
12. Kaneto H, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klahr S. Enalapril reduces collagen type IV synthesis and expansion of the interstitium in the obstructed rat kidney. *Kidney Int* 1994; 45:1637-47.
13. Lange-Sperandio B, Forbes MS, Thornhill B, Okusa MD, Linden J, Chevalier RL. A (2A) adenosine receptor agonist and PDE (4) inhibition delays inflammation but fails to reduce injury in experimental obstructive nephropathy. *Nephron Experiment Nephrol* 2005; 100:e113-e23.
14. Vieira JM, Mantovani E, Rodrigues LT, Dellê H, Noronha IL, Fujihara CK, et al. Simvastatin attenuates renal inflammation, tubular transdifferentiation and interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1582-91.
15. Massy ZA, Guijarro C. Statins: effects beyond cholesterol lowering. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1738-41.
16. Park JK, Muller DN, Mervaala EM. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure-and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int* 2000; 58:1420-30.
17. Gonzalez AG, Vadillo OF, Perez TR. Experimental diffuse interstitial renal fibrosis. A biochemical approach. *Lab Invest* 1988; 59:245-52.
18. Moriyama T, Kawada N, Nagatoya K, Horio M, Imai E, Hori M. Oxidative stress in tubulointerstitial injury: therapeutic potential of antioxidants towards interstitial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 6:47-49.
19. Zhou Z, Kang YJ. Cellular and subcellular localization of catalase in the heart of transgenic mice. *J Histochem Cytochem* 2000; 48:585-94.

20. Bayorh MA, Ganafa AA, Socci RR, Eatman D, Silvestrov N, Abukhalaf IK. Effect of losartan on oxidative stress-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am J Hypertens* 2003; 16:387-92.
21. Kedziora-Kornatowska K. Effect of angiotensin convertase inhibitors and AT1 angiotensin receptor antagonists on the development of oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *Clin Chim Acta* 1999; 287:19-27.
22. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Hada T. Effect of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, on renal excretion of oxypurinol and purine bases. *J Rheumatol* 2000; 27:2232-6.
23. Yilmaz MI, Korkmaz A, Kaya A, Sonmez A, Caglar K, Topal T, et al. Hyperbaric oxygen treatment augments the efficacy of a losartan regime in an experimental nephrotic syndrome model. 1: *Nephron Exp Nephrol* 2006; 104:e15-22.
24. Smith D, Chiu AT, Wong PC, Herblin WF, Timmermans PB. Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32:135-65.
25. Yang J, Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor gene therapy and angiotensin II blockade synergistically attenuate renal interstitial fibrosis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2464-77.
26. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43:993-1002.