

فصل اول

کلیات پژوهش

مقدمه

شوگ هموراژیک^۱ خونریزی تهدیدکننده حیات است که منجر به ایسکمی بافت‌ها و دفع ناکافی محصولات متابولیسم سلولی می‌شود. مرگ و میر ناشی از شوگ هموراژیک به‌طور مستقیم مربوط به از دست‌دادن حجم خون می‌باشد و یا به‌طور غیرمستقیم در ارتباط با نارسایی اندام‌های مختلف است. به‌خصوص عملکرد کبد و کلیه بعد از شوگ هموراژیک دچار آسیب می‌شود (۱، ۲).

^۱ Hemorrhagic shock

۱-۱- بیان مسئله

نارسایی حاد کلیوی^۱ کاهش سریع عملکرد کلیه است و با افزایش میزان کراتینین^۲ سرم تشخیص داده می‌شود (۳). شایع‌ترین علت ایجاد نارسایی حاد کلیوی آسیب‌های ایسکمیک کلیه می‌باشد که در انواع سناریوهای کلینیکی نظیر ایست قلبی، نفرکتومی، شوک هموراژیک، پیوند کلیه و کبد مشاهده شده و سبب کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی^۳، نکروز توبولی و افزایش مقاومت عروق کلیه می‌شوند (۴).

از آنجا که شایع‌ترین علت ایجاد نکروز حاد توبولی^۴ در انسان‌ها هیپوولمی و هیپوتانسیون شدید است به‌همین دلیل در سال‌های اخیر ایجاد مدل حیوانی شوک هموراژیک مورد توجه قرار گرفته‌است (۵، ۶). شوک هموراژیک با از دست‌دادن ناگهانی حجم خون سبب کاهش برون‌ده قلبی، کاهش حمل اکسیژن به بافت‌ها و کاهش پرفیوژن موضعی و سیستمیک می‌گردد (۷). بدون درمان، شوک هموراژیک منجر به اسیدوزیس، هیپوکسی سلولی، آسیب عروق ریز، نارسایی اندام‌های مختلف و نهایتاً مرگ می‌گردد (۸).

یکی از ارگان‌هایی که در شوک هموراژیک متحمل آسیب می‌شود، کلیه‌ها می‌باشند. در طی شوک هموراژیک برقراری جریان خون کلیه اولویت کمتری نسبت به قلب و مغز دارد. بنابراین مکانیسم‌های محافظت‌کننده قلب و مغز در حین شوک با کاهش حمل اکسیژن به کلیه‌ها سبب هیپوکسی گردیده که علت عمده نارسایی حاد کلیه می‌باشد (۹). از تمی، آپوپتوز و نکروز حاد توبولی در شرایط هیپوکسی رخ می‌دهند که در بالغ بر دو سوم موارد، علت نارسایی حاد کلیوی را تشکیل می‌دهند (۷، ۱۰).

هر چند در اغلب موارد، درمان مبتنی بر احیای مایع، سبب بهبود آسیب حاد کلیوی ناشی از شوک هموراژیک می‌گردد اما در برخی شرایط تعداد زیادی از بیماران دچار شوک به‌دلیل پیچیدگی عوامل ایجادکننده هموراژی، مایع درمانی را با تاخیر دریافت می‌کنند. بنابراین آسیب حاد کلیوی به‌دنبال شوک هموراژیک مشکل جدی به‌حساب می‌آید (۱۱، ۱۲).

¹ Acute kidney injury, AKI

² Creatinine, Cr

³ Glomerular filtration rate, GFR

⁴ Acute tubular necrosis, ATN

روش‌های متعددی برای تشخیص آسیب کلیوی وجود دارد. N-استیل بتا دی گلوکز آمینیداز^۱ تست تشخیصی حساس و ویژه برای بررسی آسیب زودرس کلیوی است. NAG، هیدرولاز لیزوزومی می‌باشد و در لیزوزم‌های سلول‌های اپی‌تلیالی توبول‌های کلیه وجود دارد. در افراد طبیعی از طریق گلومرول‌ها فیلتره نمی‌شود. NAG ادراری در طی نکرور توبولی افزایش می‌یابد. این تغییرات نسبت به نیتروژن اوره خون (BUN)^۲ و کراتینین سریع‌تر رخ می‌دهد (۱۳).

در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای جهت یافتن راه‌های درمانی موثر برای محدود کردن این ضایعات صورت پذیرفته، اما استراتژی‌های رایج برای درمان آنها ناکافی به نظر می‌رسد و درمان‌های جدید مورد نیاز است.

تاکنون روش‌های حفاظتی مختلفی برای محافظت اندام‌ها از آسیب ایسکمیک به وجود آمده است. پیش‌آماده‌سازی دوردست^۳ روشی است که در آن دوره‌های کوتاه مدت ایسکمی- پرفیوژن مجدد در یک اندام، بدون وارد کردن آسیب به بافت هدف موجب محافظت اندام‌های دوردست می‌شود (۱۴). نوع ارگانی که برای القای حفاظت دوردست استفاده می‌شود بر روی کمیت و کیفیت سیگنال حفاظتی که به اندام هدف فرستاده می‌شود تاثیر می‌گذارد. به نظر می‌رسد استفاده از ایسکمی گذرای اندام‌های فوقانی و تحتانی (دست و پا) به جای ارگان‌های حیاتی‌تر مثل کبد و کلیه اثرات حفاظتی مشابه مدل‌های آماده‌سازی موضعی یا دیگر مدل‌های آماده‌سازی دوردست دارد. این اندام‌ها به آسیب ناشی از ایسکمی مقاومند و همچنین باسانی در دسترس می‌باشند (۱۵، ۱۶).

اثرات حفاظتی RPC در کلیه‌ها مورد بررسی قرار گرفته است (۱۷، ۱۸). استفاده از RPC تاثیر به‌سزایی در کاهش آسیب ریه به دنبال شوک هموراژیک داشته است (۱۹). به نظر می‌رسد در شرایطی نظیر اعمال جراحی بزرگ که شوک هموراژیک قابل پیش‌بینی است RPC با استفاده از اندام‌های تحتانی به‌عنوان عضو دوردست روش مناسبی برای کاهش آسیب ارگان‌ها باشد. سوالی که در اینجا مطرح می‌شود این است که چگونه می‌توان در مدل شوک هموراژیک دوره‌های آماده‌سازی را بهینه کرد تا بهترین اثرات پیشگیری و حفاظتی و کمترین میزان آسیب در اعضای دچار ایسکمی ملاحظه شود؟

¹ N-Acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG

² Blood urea nitrogen, BUN

³ Remote preconditioning, RPC

مکانیسم‌های مسئول آسیب کلیوی بعد از ایسکمی و اختلال عملکرد کلیه ناشناخته‌است. مطالعات نشان می‌دهد تغییرات همودینامیک به دنبال آسیب حاد کلیوی ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال است که توسط گونه‌های فعال اکسیژن^۱ ایجاد می‌شود. ROS انواعی از مولکول‌ها و رادیکال‌های آزاد را شامل می‌شود. در شرایط فیزیولوژیک تعادلی بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی که رادیکال‌های آزاد را پاک‌سازی می‌کنند وجود دارد (۲۰). پراکسیداسیون لیپیدها به‌طور طبیعی در بدن به میزان کم صورت می‌پذیرد. اما در صورت تولید بیش از حد ROS، واکنش‌های زنجیره‌ای پیشرونده‌ای شروع می‌شود که در آن ROS با آسانی به اسیدهای چرب غشا حمله کرده و سبب پراکسیداسیون لیپیدها می‌گردد که نهایتاً تخریب اسکلت سلولی را سبب می‌شود (۲۱). یکی از محصولات پراکسیداسیون لیپیدها، مالون دی‌آلدئید^۲ است که به‌عنوان شاخص استرس اکسیداتیو در نظر گرفته می‌شود (۲۲).

شواهدی از افزایش ROS در طی دوره ایسکمی وجود دارد. تشکیل آنیون سوپر اکسید^۳ میتوکندریایی در طی هیپوکسی به دلایل متعددی روی می‌دهد (۲۳). در شرایط فیزیولوژیک ROS که شامل آنیون‌های سوپراکسید، پراکسید هیدروژن^۴، پراکسی نیتريت و رادیکال هیدروکسیل^۵ می‌باشند به‌وسیله سیستم‌های آنزیمی سوپراکسید دیسموتاز^۶، کاتالاز^۷، گلووتاتیون پراکسیداز^۸ و سیستم غیر آنزیمی (ویتامین C، ویتامین E) برداشته می‌شوند. سیستم آنزیمی آنتی‌اکسیدانی شامل دو نوع سوپراکسید دیسموتاز (Cu, Zn SOD, Mn SOD) است که آنیون سوپراکسید را به پراکسید هیدروژن تبدیل کرده همچنین آنزیم‌های کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز که پراکسید هیدروژن را به آب و اکسیژن تبدیل می‌کنند، می‌باشد (۲۴). FRAP^۹ نیز قدرت آنتی‌اکسیدانی سرم یا بافت را در احیای یون فریک به

¹ Reactive oxygen species, ROS

² Malondialdehyde, MDA

³ O₂^{•-}

⁴ H₂O₂

⁵ OH⁻

⁶ Superoxide dismutase, SOD

⁷ Catalase, CAT

⁸ Glutathione peroxidase, GPx

⁹ Ferric Reducing Antioxidant Power, FRAP

فرو نشان می‌دهد (۲۵). استفاده از داروها در کاهش اثرات مخرب شوک هموراژیک با افزایش میزان سوپراکسید دیسموتاز در ارگان‌های مختلف از جمله کلیه همراه بوده‌است (۷, ۲۶).

با توجه به ناشناخته بودن اثرات RPC بر آسیب حاد کلیوی ناشی از شوک هموراژیک و آسیب‌های اکسیداتیو، در این مطالعه با ایجاد مدل شوک هموراژیک قابل تعمیم به انسان تاثیر RPC بر روی کاهش آسیب کلیه از نظر عملکردی و ساختمانی و همچنین شاخص‌های استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار خواهد گرفت.