

مطالعه تغییرات حجمی گلومرولها، کورتکس و مدولای کلیه جنین رت به دنبال مصرف کربنات لیتیوم با استفاده از روش استریولوژیک

حمیدرضا محمودزاده نایب Ph.D.*، زهرا حیدری Ph.D.**، هوشنگ رفیقدوست Ph.D.**، مریم سربیشکی M.Sc.***

* استادیار گروه علوم تشریح بخش بافت‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

** دانشیار گروه علوم تشریح بخش بافت‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

*** دانشیار گروه علوم تشریح بخش آناتومی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

**** کارشناسی ارشد گروه علوم تشریح بخش آناتومی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

تاریخ وصول: تیر ماه ۸۳، تاریخ پذیرش: شهریور ماه ۸۳

چکیده

هدف: بررسی آثار لیتیوم بر کلیه جنین رت و تعیین تغییرات حجمی آن با استفاده از روش بدون سوگرایی استریولوژیک
مواد و روشها: ۳۰ موش صحرایی آزمایشگاهی ماده و ۱۰ نر از نژاد Sprague Dawely به صورت تصادفی انتخاب شدند. پس از جفت‌گیری و مشاهده اسپرم در اسمیر واژینال روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. رت‌های باردار به ۳ گروه تقسیم شدند (n=10). گروه تجویز ۵۰ میلی‌گرم کربنات لیتیوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و گروه شاهد مثبت همین مقدار کربنات سدیم در روزهای ۷، ۱۰، ۱۳، ۱۶ و ۱۹ بارداری به روش تزریق داخل صفاقی دریافت نمود. گروه شاهد هیچ ماده‌ای دریافت ننمود. روز بیستم بارداری، تحت بیهوشی عمیق با اتر پس از باز کردن جدار قدامی شکم، جنین‌ها خارج، و از هر رت مادر، ۵ جنین به‌طور تصادفی سیستماتیک انتخاب و از هر جنین کلیه راست پس از تثبیت در محلول Lillie تغییر یافته و پاساژ معمول بافتی و قالب‌گیری در پارافین، برشهایی به ضخامت ۵ میکرومتر یا فاصله ثابت نسبت به یکدیگر تهیه و توسط H&E رنگ‌آمیزی شد. برای تعیین پارامترهای حجمی کلیه از تکنیک استریولوژی با تکیه بر اصل کاوالیه استفاده شد.

یافته‌ها: اطلاعات حاصل نشان دهنده کاهش معنی‌دار حجم گلومرولها به میزان ۵۲ درصد، کورتکس به میزان ۴۲ درصد، مدولا ۴۹ درصد و حجم تمام کلیه ۴۴ درصد نسبت به گروه شاهد است.

نتیجه‌گیری: تجویز لیتیوم در دوران بارداری روی حجم قسمتهای مختلف کلیه جنین خصوصاً گلومرولها تأثیر می‌گذارد و از آنجائی که پارامترهای طبیعی حجمی کلیه معیار تکامل کلیه محسوب می‌شوند به نظر می‌رسد لیتیوم می‌تواند باعث نقص در تکامل کلیه شود.

کلید واژه‌ها: لیتیوم، کلیه، استریولوژی، رت

مقدمه

لیتیوم فلزی قلیایی است، در طبیعت به صورت آزاد یافت نمی‌شود اما به مقادیر متفاوت در بعضی غذاها، گیاهان، سبزیجات و آبهای معدنی وجود دارد [۱ و ۲]. در صنایع خودروسازی، باطری‌سازی، سرامیک‌سازی و در جوشکاری، لحیم‌کاری و عیارزنی از ترکیبات و اکسیدهای آن استفاده زیادی می‌شود. آدرس مکاتبه: زاهدان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، گروه علوم تشریح، صندوق پستی ۴۸۸-۹۸۱۶۵
Email: histology@zdmu.ac.ir

می‌شود، اکثر نمکهای آن قابل حل در آب است [۳]. از دیر باز در درمان بیماران افسرده و نیز به عنوان آرام‌بخش و در درمان نقرس استفاده می‌شده است [۳، ۴ و ۵]. استفاده از نمکهای لیتیوم برای درمان بیماران مانیک و افسرده در سال ۱۹۴۰ توصیه شد [۱ و ۴]. سازمان دارو و غذای آمریکا در سال ۱۹۶۰ لیتیوم را برای درمان مانیای حاد و در سال ۱۹۷۰ به عنوان درمان نگهدارنده تأیید نمود [۴ و ۶]. هم‌اکنون رایج‌ترین

(Global glomerulosclerosis) شده بودند [۹].

کاربرد لیتیوم پس از تولد در رت باعث کاهش رشد، ناتوانی کلیه‌ها در تغلیظ ادرار، کاهش تصفیه گلوبومرولی، گشادشدگی لوله‌های پیچیده دور به صورت کیست‌های قشری، فیبروز بینابینی همراه با ارتشاح سلولی و آتروفی مجاری جمع‌کننده قشری می‌شود، اندازه‌گیری‌های مورفومتری نشان‌دهنده کاهش حجم قابل ملاحظه سلولهای لوله پیچیده نزدیک بود [۱۰].

نشان داده شده است که تجویز لیتیوم در هفته‌های اول پس از تولد در رت باعث کاهش عملکرد کلیوی، کاهش شدید طول لوله‌های نزدیک، افزایش حجم بافت بینابینی به دلیل فیبروز شدید، و کاهش توده کلافه گلوبومرولی می‌شود که این صدمات باعث کاهش بازجذب سدیم در لوله‌های نزدیک و اختلال در تعادل گلوبومرولی لوله‌ای و متعاقب آن کاهش میزان تصفیه گلوبومرولی می‌شود [۱۱].

در مطالعات استریولوژیکی نشان داده شد که تجویز لیتیوم به رت باعث کاهش حجم متوسط گلوبومرولی به میزان ۴۰ درصد می‌شود که علت آن وجود گلوبومرولهای آتروفیک بدون لوله عنوان شد. همچنین گلوبومرولهای طبیعی هیپرتروفیک شده بودند اما تغییری در تعداد گلوبومرولها ایجاد نشده بود [۱۲ و ۱۳]. تعیین حجم گلوبومرولها شاخص مهمی در برآورد تأثیر داروهای مختلف بر بافت کلیه می‌باشد. مساحت کل پالایش موئینه‌ای گلوبومرولی عبارتست از حاصل ضرب تعداد گلوبومرولها در حجم متوسط گلوبومرولها و چگالی سطحی موئینه‌های گلوبومرولی [۱۴ و ۱۵]. بنابراین تعیین حجم کل گلوبومرولها شاخص ارزشمندی برای تعیین مساحت کل پالایشی کلیه بوده و در تشخیص شروع و پیشرفت ضایعات گلوبومرولی اهمیت زیادی دارد [۱۶].

اولین واقعه اختلالات روان شناختی از جمله مانیا و اختلالات دوقطبی در زنان قبل از سن سی سالگی اتفاق می‌افتد بنابراین زنان در سنین باروری در معرض خطر عوامل سمیت‌زای کلیوی و عوامل ناهنجاری‌زای موجود در داروهای تثبیت‌کننده خلق از جمله لیتیوم قرار می‌گیرند. حاملگی می‌تواند باعث تشدید علائم بیماری و تغییر در عملکردهای دارویی (Pharmacokinetics) لیتیوم شود [۱۷]. کلیرانس کلیوی

دارو در درمان اختلالات دوقطبی، مانیا، روان پریشی و افسردگیهای شدید است. همچنین در درمان کم‌خونی آپلاستیک، پیش‌گیری از سردردهای خوشه‌ای، کاهش عفونت و لکوپنی در بیماران تحت شیمی‌درمانی استفاده می‌شود [۵ و ۶]. اولین گزارش مسمومیت کلیوی لیتیومی نشان داد که پس از تجویز کلراید لیتیوم به موش صحرایی آزمایشگاهی صدمات کلیوی به صورت افزایش غلظت ازت خون، صدمات لوله‌های کلیوی، کاهش غلظت سدیم خون و کاهش دفع لیتیوم به وقوع می‌پیوندد [۷]. بررسی صدمات کلیوی ناشی از مصرف لیتیوم در انسان، نشان داده است که به دنبال مسمومیت با لیتیوم صدمات لوله‌های پیچیده نزدیک، همراه با تغییراتی در گلوبومرولها و شریانهای بین‌لوبولی به وقوع پیوسته است [۷]. مطالعه بیماران مبتلا به اختلالات دوقطبی که لیتیوم را برای مدت زیادی مصرف می‌کردند، نشان داد که همگی به دیابت بیمزه با منشا کلیوی مبتلا بودند. در بیوپسی کلیه این بیماران درجاتی از آتروفی نفرونی کانونی و فیبروز بینابینی، اختلالاتی در لوله‌های پیچیده دور و لوله‌های جمع‌کننده، اسکروز گلوبومرولی، و آتروفی لوله‌های کلیوی مشخص شد، در حالی که مطالعه دیگری مشخص نمود که هیچ تفاوتی بین کلیه بیماران تحت درمان با لیتیوم و افراد سالم وجود ندارد [۷ و ۸]. صدمات جدی کلیوی به طول مدت درمان با لیتیوم بستگی دارد به طوری که در بیمارانی که فقط چندماه تحت درمان با لیتیوم بودند صدمات قابل برگشت در لوله‌های پیچیده دور و لوله‌های جمع‌کننده همراه با تغییرات اندک در لوله‌های پیچیده نزدیک مشاهده شد، در صورتی که بیمارانی که به مدت ۶ سال تحت درمان با لیتیوم بودند ضایعات غیرقابل برگشت در لوله‌ها همراه با تغییراتی در گلوبومرولها و سلولهای بینابینی مشهود بود [۸]. مطالعات دیگر روی بیمارانی که به صورت طولانی مدت لیتیوم دریافت می‌کردند نشان داد که همه این بیماران دچار اختلال نفرونی مزمن لوله‌ای بینابینی (Chronic tubulointerstitial nephropathy) همراه با کیست‌های لوله‌ای قشری و مرکزی و ۵۰ درصد این بیماران دچار اسکروز گلوبومرولی قطعه‌ای (Segmental glomerulosclerosis) و ۱۰۰ درصد دچار اسکروز گلوبومرولی کروی

شد و جنینها خارج شدند، از هر رت مادر، ۵ جنین به روش تصادفی سیستماتیک انتخاب شد. به طور تصادفی کلیه راست هر جنین انتخاب و پس از تثبیت در محلول لیلی (Lillie) تغییر یافته و پاساژ معمول بافتی و قالبگیری با پارابلاست مقاطعی به ضخامت ۵ میکرومتر با فاصله ۲۵۰ میکرومتر با نمونه گیری تصادفی منظم تهیه و با روش (H & E) رنگ آمیزی شد.

روش استریولوژیک

با استفاده از میکروپروژکتور کل تصویر نمونه روی لام، روی میز کار انداخته شد. سپس گرید استاندارد متشکل از شبکه صلیبی طراحی شده به صورت کاملاً تصادفی و بدون هیچ گونه سوگرایی روی تصویر انداخته شد. شمارش نقاط برخورد گرید با شاخصهای مورد نظر انجام شد. حجم کورتکس، مدولا و کل کلیه از رابطه زیر محاسبه شد:

$$V = \frac{\sum_{i=1}^m P.a/p.t}{M^2}$$

در این رابطه $\sum P$ مجموع نقاط برخورد کرده با شاخص مورد نظر، a/p : قلمرو اطراف هر نقطه و برابر با $7/56$ میلی متر مربع، t : متوسط ضخامت مقاطع برابر با 250 میکرومتر و M^2 : مجذور بزرگنمایی (۸۵) و برابر با 7225 بود.

تخمین چگالی حجمی گلمرولها

به منظور محاسبه چگالی هر جزء (گلمرول) در واحد حجم مرجع با روش انتخاب سیستماتیک در هر مقطع سه میدان (فیلد) انتخاب و با روش شمارش نقاط، چگالی از رابطه زیر محاسبه شد:

$$V_{V(y,ref)} = P_{P(y,ref)} = \frac{P(y)}{P(ref)} = \frac{\sum_{i=1}^m P_{(glom)}}{\sum_{i=1}^m P_{(cort)}}$$

$\sum_{i=1}^m P_{(glom)}$ نماینده تعداد نقاطی است که با گلمرولها برخورد می نماید و $\sum_{i=1}^m P_{(cort)}$ نشان دهنده مجموع نقاطی

لیتیوم در دوران حاملگی ۵۰ درصد افزایش می یابد و این مستلزم افزایش دوز مصرف دارو می باشد بنابراین بارداری در این زنان یک مشکل خاص هم برای پزشک معالج و هم خود بیمار محسوب می گردد چرا که جهت جلوگیری از عود بیماری مصرف این دارو در زمان بارداری نیز قطع نمی شود [۱۷].

لیتیوم به راحتی از سد خونی - جفتی عبور می کند، بنابراین حتی مصرف دوز درمانی توسط مادر برای جنین سمی محسوب می شود [۲]. گزارشاتی مبنی بر پلی هیدرآمیوس، دیابت بیمزه با منشا کلیوی و حتی ناهنجاریهای کلیوی در جنین انسان و حیوانات آزمایشگاهی (رت و موش) متعاقب مصرف لیتیوم در زمان بارداری وجود دارد. [۱۸، ۱۹ و ۲۰]. از طرف دیگر گزارشاتی نیز مبنی بر تأثیر لیتیوم در ایجاد نقص در تکامل کلیه جنین وجود دارد [۲۱ و ۲۲].

با توجه به مطالب فوق و در معرض خطر بودن مادران و نیز جنین آنها مطالعه حاضر به منظور بررسی تغییرات حجم گلمرولها، حجم کورتکس، حجم مدولا و حجم کل کلیه جنین رت به دنبال مصرف لیتیوم توسط مادر در دوران بارداری با استفاده از روش استریولوژی انجام گرفت.

مواد و روشها

تعداد ۳۰ موش صحرایی آزمایشگاهی (رت) ماده در محدوده وزنی ۲۰۰-۲۲۵ گرم و ۱۰ رت بالغ نر از نژاد Sprague dawely در محدوده وزنی ۳۰۰-۳۵۰ گرم انتخاب و در شرایط استاندارد حیوانخانه مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی زاهدان با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. پس از یک هفته سازش با محیط، رتهای نر به قفس رتهای ماده منتقل شدند، پس از جفت گیری و مشاهده اسپرم در اسمیر واژینال، روز صفر بارداری برایشان در نظر گرفته شد. سپس رتهای باردار به طور تصادفی به ۳ گروه تجویز، شاهد و شاهد مثبت تقسیم شدند [n=10]. گروه تجویز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم کربنات لیتیوم و گروه شاهد مثبت به همان میزان کربنات سدیم به روش تزریق داخل صفاقی در روزهای ۷، ۱۰، ۱۳، ۱۶ و ۱۹ دریافت نمودند، به گروه شاهد هیچ ماده ای تزریق نشد. روز ۲۰ بارداری تحت بیهوشی عمیق توسط اتر، جدار قدامی شکم باز

تغییرات حجم مدولا

میانگین حجم مدولا در گروه شاهد مثبت در مقایسه با گروه شاهد ۴/۱ درصد کاهش نشان داد که مقایسه میانگین این دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($p < 0.05$). در گروه تجویز میانگین حجم مدولا نسبت به گروه شاهد ۴۸/۸ درصد و نسبت به گروه شاهد مثبت ۶/۴۶ درصد کاهش نشان داد. این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.01$) (جدول ۱).

تغییرات حجم کل کلیه

میانگین حجم کل کلیه در گروه شاهد مثبت نسبت به گروه شاهد ۲/۱ درصد افزایش نشان داد، مقایسه این میانگین در دو گروه از نظر آماری معنی داری نبود ($p > 0.05$) این میانگین در گروه تجویز نسبت به گروه شاهد ۴۳/۷ درصد و نسبت به گروه شاهد مثبت ۴۴/۸ درصد کاهش نشان داد. گروه تجویز از نظر میانگین حجم کل کلیه با دو گروه فوق تفاوت معنی دار آماری را نشان داد ($p < 0.01$) (جدول ۱).

بمث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در اثر تجویز کربنات لیتیوم در دوران بارداری موش صحرائی، حجم کل گلومرولهای کلیه، حجم کورتکس، حجم مدولا و حجم کل کلیه نسبت به دو گروه شاهد و شاهد مثبت کاهش معنی داری پیدا می‌کند. در حالی که تغییرات چگالی حجمی گلومرولها در سه گروه تجویز، شاهد مثبت و شاهد از لحاظ آماری معنی دار نیست. تاکنون مطالعات استریولوژیکی معدودی برای بررسی اثرات سمیت کلیوی لیتیوم انجام شده است و اکثر مطالعات انجام شده هیستوپاتولوژیکی توصیفی بوده است و تحقیق مشابهی که به بررسی تغییرات حجمی کلیه جنین به دنبال مسمومیت با لیتیوم پردازد به دست نیامد.

گزارش شده است که کاربرد لیتیوم دررت باعث افزایش حجم توده گلومرولی به میزان ۴ تا ۵ برابر اندازه طبیعی می‌شود و ۳۴ تا ۴۸ درصد گلومرولها هیپرتروفیک و ۳۶ تا ۴۵ درصد آتروفیک و جدا شده از لوله بوده‌اند [۲۴]، مطالعه دیگری نیز نشان‌دهنده عدم تغییرات حجمی در حجم کل گلومرولها بوده است [۲۲].

است که با واحد حجم مرجع (قشر کلیه) برخورد می‌کند. از آنجایی که چگالی حجمی نسبتی فاقد بعد است، بنابراین نیازی نیست دو عامل قلمرو هر صلیب در شبکه نقاط و نیز بزرگنمایی مشخص باشند [۲۳].

$$V_{(glomeruli)} = V_{(cortex)} \cdot V_{v(glom, cortex)}$$

تخمین حجم کل گلومرولها

با ضرب کردن چگالی حجمی گلومرولها در حجم مرجع، حجم کل گلومرولها محاسبه شد [۲۳].

تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS 9.0 انجام شد. برای مقایسه گروهها از آزمونهای غیرپارامتری کروسکال والیس و برای مقایسه بین دو گروه از آزمون Mann Whitney U استفاده شد. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین بیان شد. مقادیر ($p < 0.05$) معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تغییرات حجم کل گلومرولها

میانگین حجم کل گلومرولها در گروه شاهد مثبت نسبت به گروه شاهد ۱۱/۱ درصد کاهش نشان داد که این تغییر از نظر آماری معنی داری نبود ($p > 0.05$). در گروه تجویز کربنات لیتیوم میانگین حجم کل گلومرولها نسبت به گروه شاهد ۵۱/۸ درصد و نسبت به گروه شاهد مثبت ۴۵/۸ درصد کاهش نشان داد که در مقایسه با هر دو گروه فوق این کاهش از نظر آماری معنی داری بود ($p < 0.01$) (جدول ۱).

تغییرات حجم کورتکس

میانگین حجم کورتکس در گروه شاهد مثبت در مقایسه با گروه شاهد ۳/۸ درصد افزایش نشان داد که این تغییر از نظر آماری معنی داری نبود ($p = 0.05$). در گروه تجویز میانگین حجم کورتکس نسبت به گروه شاهد ۴۲/۱ درصد و نسبت به گروه شاهد مثبت ۴۴/۳ درصد کاهش نشان داد. این اختلاف گروه تجویز با هر دو گروه فوق از نظر آماری معنی داری بود ($p < 0.01$) (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین تغییرات دانسیته حجمی گلوامرولها، حجم کل گلوامرولها، کورتکس، مدولا و حجم کل کلیه (میلی متر مکعب)

گروه تجویز لیتیوم	گروه شاهد مثبت			گروه شاهد					
	ضریب خطای تخمین	ماکزیمم	میانگین ± خطای استاندارد	ضریب خطای تخمین	ماکزیمم	میانگین ± خطای استاندارد	ضریب خطای تخمین	ماکزیمم	میانگین ± خطای استاندارد
دانسیته حجمی گلوامرولها	۰/۰۵	۰/۰۳	۰/۰۳۶±۰/۰۰۶۴	۰/۰۵	۰/۰۳	۰/۰۳۶±۰/۰۰۶۹	۰/۰۵	۰/۰۳	۰/۰۳۸±۰/۰۰۶۱
حجم کل گلوامرولها میلی متر مکعب	۰/۲۷	۰/۱۱	*۰/۱۳±۰/۰۱	۰/۴۴	۰/۱۴	۰/۲۵±۰/۰۰۵	۰/۴۳	۰/۱۵	۰/۲۷±۰/۰۰۵
حجم کورتکس میلی متر مکعب	۶/۶۷	۶/۷۶	**۳/۹±۰/۳۶	۹/۹۸	۵/۰۶	۷/۰۶±۰/۰۹۱	۱۰/۷۹	۴/۹۵	۶/۷۵±۱/۱
حجم مدولا میلی متر مکعب	۱/۸۸	۰/۸۶	**۱/۱۶±۰/۰۹	۳/۶۸	۱/۵۸	۶/۱±۰/۰۳	۳/۴۸	۱/۶۷	۶/۶±۰/۰۴
حجم کل کلیه میلی متر مکعب	۸/۴۳	۳/۵۸	**۵/۰۳±۰/۳۵	۱۳/۸۹	۱۴/۶۴	۹±۱/۶	۵/۳۵	۱۴/۱۷	۸/۹۳±۱/۵

* : p<0.05 , ** : p<0.01

مطالعه لیتیوم در دوران جنینی و در مرحله تکامل کلیه‌ها (نفروژنز) به کار برده شده است در صورتیکه در مطالعات قبلی تجویز لیتیوم در دوره بعد از تولد بوده است.

تولید نفرونهای جدید در رت ۵ الی ۱۰ روز پس از تولد نیز ادامه می یابد ولی در انسان تولید نفرونها پس از تولد متوقف می شود و پس از آن فقط رشد نفرونها صورت می گیرد [۲۵]. بنابراین احتمالاً مصرف لیتیوم در دوران بارداری خصوصاً دوره حساس اندام‌زایی (ارگانوژنز) می تواند صدمات بیشتری به کلیه جنین انسان وارد نماید.

نتایج مطالعات انجام شده نشان می دهد که افزایش طول مدت درمان با لیتیوم باعث افزایش ایجاد ضایعات گلوامرولی می شود به طوری که در رت‌هایی که به مدت ۱۶ هفته تحت تجویز لیتیوم بوده‌اند ۳۷ درصد گلوامرولهای کلیه بدون لوله و آتروفیک بوده، در صورتی که تجویز لیتیوم به مدت ۸ هفته باعث ایجاد گلوامرولهای آتروفیک و جدا شده از لوله به میزان ۲۷ درصد شده است [۱۷]. رت‌هایی که پس از تولد از شیر مادران لیتیومی تغذیه کرده‌اند دچار تأخیر رشد و هیدرونفروز شده‌اند [۲۶]. تحقیقات توصیفی انجام شده بر روی نمونه‌های انسانی نشان می دهد در بیمارانی که به طور طولانی مدت لیتیوم مصرف کرده‌اند آتروفی نفرونی کانونی و فیبروز بافت بینابینی دیده می شود [۷، ۸، ۲۷].

از آنجا که گلوامرولها نماینده نفرونها هستند بنابراین می توان نتیجه گرفت که به دنبال کاهش حجم گلوامرولها و سایر

از سوی دیگر گزارش شده است که تجویز لیتیوم در رت در دوره بعد از تولد، موجب کاهش حجم کل گلوامرولها به میزان ۴۲ درصد می شود. علت این کاهش وجود گلوامرولهای آتروفیک بدون لوله (Atubular) عنوان شده است، گلوامرولهای متصل به لوله هیپرتروفیک گزارش شدند، که این امر به علت جبران عملکرد گلوامرولهای بدون لوله است. همچنین نشان داده شده است که لیتیوم تغییری در تعداد گلوامرولها ایجاد نمی کند [۱۳].

در تحقیقی دیگر نیز نشان داده شد که لیتیوم باعث کاهش حجم کل گلوامرولها به میزان ۴۰ درصد می شود [۱۷]. مطالعات دیگری نشان داده که تجویز لیتیوم در رت پس از تولد باعث کاهش میزان تصفیه گلوامرولی به میزان ۸۰ درصد می شود و کاربرد آن در دوران جنینی نسبت به گروه بعد از تولد باعث افزایش میزان تصفیه گلوامرولی به میزان ۲۰ درصد می شود [۱۰].

نتایج تحقیق حاضر نشان دهنده کاهش معنی دار حجم کل گلوامرولها در گروه تجویز کربنات لیتیوم نسبت به دو گروه شاهد و شاهد مثبت می باشد که با نتایج مطالعات اخیر همخوانی دارد بنابراین می توان نتیجه گرفت که سطح کل تصفیه‌ای نیز در این گروه کاهش یافته است. از سوی دیگر کاهش حجم کل گلوامرولی در مطالعه حاضر به میزان ۴۹ درصد می باشد که در مقایسه با مطالعات قبلی افزایش داشته است که دلیل آن را می توان تفاوت در سن حیوانات و دوره تجویز دانست. در این

نتایج مطالعه کمی مدولای کلیه در این تحقیق نیز نشان دهنده کاهش معنی دار حجم مدولا است. مطالعه کمی دیگری در ارتباط با تغییرات حجم مدولا پس از تأثیرات لیتیوم در دست نیست. ولی مطالعات توصیفی انجام شده در ارتباط با تغییرات هیستوپاتولوژیکی کلیه پس از مصرف لیتیوم آتروفی لوله‌های جمع‌کننده مدولاری گزارش شده است [۲۹]. مطالعه‌ای دیگری در نمونه‌های انسانی، هیپرپلازی مجاری جمع‌کننده مدولاری را بر اثر مصرف لیتیوم ذکر کرده است [۲۷]. بنابراین کاهش حجم مدولا به دلیل آتروفی لوله‌های جمع‌کننده ایجاد می‌شود که احتمالاً پس از آن به دلیل جایگزینی بافت فیروز افزایش حجم در این ناحیه به وجود خواهد آمد بنابراین کاهش حجم مدولا در مطالعه حاضر را می‌توان به علت آتروفی لوله‌های جمع‌کننده مدولاری و از طرف دیگر شروع نشدن واکنش بافت بینابینی به دلیل عدم شروع عملکرد مستقل کلیه دانست.

در مطالعه حاضر کاهش حجم کل کلیه از نظر آماری معنی دار بود، که به علت کاهش حجم مدولا و کورتکس است. این کاهش حجم کلیه را می‌توان احتمالاً به دلیل عدم هیپرتروفی نفرونهای سالم و وجود نفرونهای آتروفیک و حتی فرضیه کاهش تعداد نفرونها در کلیه دانست. از سوی دیگر کاهش حجم کلیه به عنوان معیاری برای عدم تکامل مناسب کلیه قلمداد می‌شود [۳۰]. از طرف دیگر تأثیر لیتیوم در ایجاد نقائص تکاملی نفرونها [۱۷] و [۲۲] می‌تواند توجیهی برای کاهش حجم کل کلیه جنین متعاقب مسمومیت با لیتیوم باشد.

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مصرف لیتیوم در دوران بارداری خصوصاً در مرحله حساس اندام‌زایی، می‌تواند باعث ایجاد آثار منفی بر تکامل کلیه جنین رت شود. بنابراین در مصرف دارو در دوره مذکور باید دقت نظر بیشتر و کنترل مداوم سطح سرمی لیتیوم انجام شود.

قسمت‌های عملکردی کلیه سطح پالایشی کاهش یافته اما احتمالاً پس از مدتی جهت جبران عملکرد گلوبولهای آتروفیک، گلوبولهای سالم دچار هیپرتروفی خواهند شد و با جایگزینی بافت فیروز به جای نفرونهای آتروفیک پس از مدتی هیپرتروفی کلیه اتفاق خواهد افتاد که نهایتاً منجر به نارسائی حاد کلیوی خواهد شد.

در مطالعه حاضر حجم کورتکس در گروه مورد تجویز لیتیوم کاهش معنی داری نسبت به دو گروه شاهد و شاهد مثبت نشان داد. در مطالعه دیگری پس از تجویز لیتیوم به رت آتروفی لوله‌های جمع‌کننده قشری و مدولاری کاهش حجم سلولهای لوله پیچیده نزدیک و فیروز بینابینی گزارش شده است [۱۰] و [۱۱]. در مطالعات توصیفی بر روی انسان مشخص شده است که لیتیوم باعث ایجاد فیروز بینابینی و آتروفی لوله‌های جمع‌کننده قشری و مدولاری، کاهش طول لوله‌های پیچیده نزدیک، افزایش حجم کل بافت بینابینی به دلیل فیروز شدید، و ایجاد اسکروز در گلوبولها می‌شود [۱۷، ۲۷، ۲۸].

در نتیجه می‌توان گفت که حجم کورتکس به دلیل آتروفی توبولار، اسکروز گلوبول، و کاهش طول و حجم لوله‌های نزدیک و همچنین ایجاد گلوبولهای آتروفیک بدون لوله کاهش می‌یابد که در طولانی مدت به دلیل جایگزینی بافت فیروز به جای لوله‌های آتروفی شده و هیپرتروفی گلوبولهای سالم جهت جبران عملکرد گلوبولهای آتروفیک، حجم کورتکس افزایش خواهد یافت. کاهش حجم کورتکس در مطالعه حاضر را می‌توان احتمالاً به دلیل آتروفی توبولار و وجود گلوبولهای آتروفیک بدون لوله و عدم هیپرتروفی گلوبولهای سالم به دلیل عدم شروع عملکرد مستقل کلیه و نقش بارز جفت جهت دفع مواد زائد و سمی در دوران جنینی دانست.

References

1. Haddad LM, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug over dose. 2nd ed, Philadelphia, chapter 35, lithium. WB Saunders Co 1990, pp 656-64.
2. Morgan J, Golub M, Kaufman F, Hong LL. Evidence on the developmental and reproductive toxicology of bromacil lithium salt. Reproductive and cancer hazard assessment section, Office of environmental health hazard assessment, California Environmental Protection Agency 2002; 9-12.
3. Opreko DM. Toxicity summary for lithium. Oak Ridge national Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, USA, 1995; available from: <http://rais.ornl.gov/tox/profiles/lith.doc>

4. Schou M. Millennial article, Lithium treatment at 52. *J Affect Disord* 2001; 67: 21-32.
5. Polson CJ, Green MA, Lee MR. *Clinical toxicology*. 3rd edition. Pitman London 1983; 54-6.
6. Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. *Clinical toxicology*. Philadelphia, WB Saunders Co 2001; 532-7.
7. Giltin M. Lithium and the kidney: updated review. *Drug Saf* 1999; 20: 231-43.
8. Brenner BM. The kidney. 5th ed, chapter 34, Toxic nephropathy. Philadelphia, WB Saunders 1996, vol(2): p 1656.
9. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'A gati VD. Lithium nephrotoxicity .A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8): 1439-48.
10. Christensen S, Ottosen PD, Olsen S. Sever functional and structural changes by lithium in the developing rat kidney. *APMIS* 1982; 90(4): 257-67.
11. Ottosen PD, Sigh B, Kristensen J, Olsen S, Christensen S. Lithium induced interstitial nephropathy associated with chronic renal failure. Reversibility and correlation between functional and structural changes. *APMIS* 1984; 92(6): 447-54.
12. Min G, Christensen S, Marcussen N, Osterby R. Glumeral structure in lithium-induced chronic renal failure in rats. *APMIS*. 2000; 108(10): 652-62.
13. Nyengaard JR, Bendtsen TF, Christensen S, Ottosen PD. The number and size of glomeruli in long-term lithium-induced nephropathy in rats. *APMIS* 1994; 102(1): 59-66.
14. Buzello M. Comparison of two stereological methods for quantitative renal morphology a modified fractionator and modified Wiebel-Gomez method. *Pathol Res Prac* 2000; 196: 11-117.
15. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glumerular number and size in relation to age, kidney weight and body surface in normal man. *Anat Recor* 1992; 232: 194-201.
16. Shmitz J, Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glumerular volum in type 2 [non insulin-dependent] diabetes estimated by a direct and unbiased stereologic method. *Lab Invest* 1990; 62[1]: 108-13.
17. Iqbal MM, Ryan W, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *Sothern Medical J* 2001; 94[3]: 304-22.
18. Eikmeier G. Fetal malformation under lithium treatment. *Eur Psychiatry* 1996; 11: 376-7.
19. Ang MS, Thorp JA, Parisi VM. Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 517-9.
20. Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the prenatal implications of maternal lithium use. *Am J O bstet Gynecol* 2002; 187[1]: 245-9.
21. Fritz H. Lithium and the developing rat kidney in transplacental target organ toxicity. *Arzneimittel-forschung* 1998; 38(1): 50-4.
22. Marcussen N, Ottosen PD, Christensen S, Olsen S. Atubular glomeruli in lithium-induced chronic nephropathy in rats. *Lab Invest* 1989; 61(3): 295-302.
23. Howard DV, Reed MG. Unbiased stereology, three dimensional measurement in microscopy. BIOS Scientific Publishers 1998; 1-106, 151-176.
24. Marcussen N, Christensen S, Petersen JS, Shalmi M. Atubular gelomeruli ,renal function and hypertrophic respons in rats with chronic lithium nephropathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 419(4): 281-9.
25. Larsson L, Apiera A, Wilton P. Effect of normal development on compensatory renal growth. *Kidney Int* 1980; 18: 29-35.
26. Sharma A, Rawat AK. Teratogenic effects of lithium and ethanol in the developing fetus. *Alcohol* 1986; 3(2): 101-6.
27. Jennette JC, Olsen JL, Swarts MM, Silva FG, Heptinstall's RH. *Pathology of the kidney*. 4th edition. Philadelphia- New York, Lippincott-raven 1998; 1395-97.
28. Burrows GD, Davies B, Kincaid-smith P. Unique tubular lesion after lithium. *Lancet* 1978; 1(17): 1310-18.
29. Zhu M-Q, Deboe ME, Nouwen EJ. Vimentin expression and distal tubular damage in the rat kidney. *Experiment Nephrol* 1996; 4(3): 172-183.
30. Hinchliffe SA, Sargeant PH, Chan VF, Vanvelzen D, Howard CV, Hutton JL, Rushton DI. Medullary ray glomerular counting asa method of assessment of human nephrogenesis. *Pathol Res Pract* 1992; 188(6): 775-82.

