خودآموزی

داروها و انواع آسیب‌های کبدی

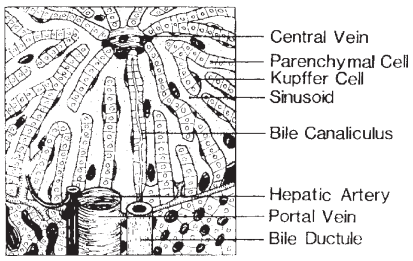
دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران

کبد بزرگ ترین و از لحاظ متابولیکی پیچیده ترین عضو در بدن است که در متابولیسم مواد غذایی و نیز اکثر داروها و مواد سمی دخیل می‌باشد. داروها و مواد سمی معمولاً در اثر متابولیسم کبدی غیر سمی می شوند ولی در بعضی موارد تبدیل به ترکیبات سمی تر می شوند که به این نوع، واکنش ها بایواکتیویشن (bioactivation) گفته می شود. هپاتوسیت ها (سلول های پارانشیمی کبدی) حجم توده این عضو را تشکیل می دهند و مسئول نقش اصلی کبد در متابولیسم می‌باشند. این سلول ها بین سینوزوئیدهای پر از خون و راه های صفراوی قرار دارند. سلول های کوپفر در سینوزوئیدهای کبدی قرار داشته و قسمت مهمی از سیستم رتیکولوآندوتلیال بدن را تشکیل می دهند. خون از طریق ورید باب و شریان کبدی به کبد رسیده و از طریق وریدهای مرکزی به ورید کبدی هدایت و از کبد خارج و وارد ورید اجوف می شود. مسیرهای صفراوی به صورت کانال های باریک از مجاورت سلول های پارانشیمال آغاز شده و از به هم پیوستن این

کانال ها، مجاری صفراوی کوچک و نهایتاً مجاری بزرگ تر کبدی ایجاد می شوند. مجرای اصلی کبدی به مجرای کیسه ای که از کیسه صفرا خارج می شود متصل شده و ایجاد مجرای مشترک صفراوی (Common bile duct) را می کنند که به دوازدهه ختم می شود (شکل ۱).

آسیب های کبدی با مکانیسم های مختلف ایجاد می شوند که در این مقاله انواع آسیب ها، مکانیسم ها و انواع تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی شرح داده می شوند. کبد به دلایل مختلف عضو هدف برای انواع آسیب ها است. اولاً اکثر مواد سمی از طریق دستگاه گوارش وارد بدن می شوند و پس از جذب از طریق ورید باب وارد کبد می شوند. ثانیاً، در کبد مقدار زیادی جایگاه های اتصال وجود دارد. ثالثاً، کبد دارای مقادیر زیادی از آنزیم های متابولیزه کننده مواد خارجی است (به ویژه سیتوکرم



شکل ۱ ـ ساختمان شماتیک کبد که ارتباط بین سلول های پارانشیمی و سیستم های عروقی و مجاری صفراوی را نشان می دهد.

$P_{۴۵۰}$) که باعث تبدیل اغلب مواد سمی به مواد کمتر سمی و محلول تر در آب می شود تا بتوانند راحت تر از بدن دفع شوند. اما در بعضی موارد، حین متابولیسم، بعضی مواد فعال تر شده (بایواکتیویشن) و قادر به ایجاد ضایعه می شوند. علت این واقعیت که ضایعات کبدی غالباً centrilobular (مربوط به قسمت مرکزی لوبول) هستند این است که غلظت سیتوکرم $P_{۴۵۰}$ در این قسمت بالا ترین مقدار خود را دارد. علت دیگر برای این واقعیت غلظت به طور نسبی کمتر گلوتاتیون در این قسمت (در مقایسه با سایر قسمت های کبد) است که می تواند نقشی در بروز ضایعات کبدی در قسمت مرکزی لوبول را باعث شود.

■ بایواکتیویشن

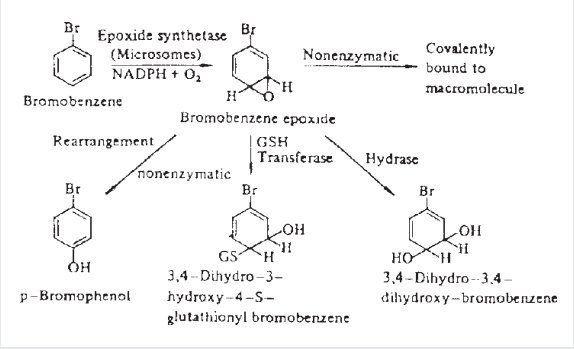
بعضی از مواد شیمیایی، خود چندان فعالیت سمی ندارند ولی در اثر انجام واکنش های شیمیایی روی آن ها، تبدیل به مواد شیمیایی فعال (راکتیو) مثل اپوکسایدها، رادیکال های آزاد و غیره شده و توانایی ایجاد اثرات سمی را پیدا می کنند. به عنوان مثال اپوکسایدها می توانند با پیوند کووالانت به ماکروملکول های سلولی متصل شده و موجب نکروز یا کانسر شده یا رادیکال های آزاد می توانند موجب لیپید پراکسیداسیون و نهایتاً باعث آسیب بافتی شوند. واکنش های تبدیل ترکیبات شیمیایی غیرفعال به فعال در کبد توسط سیستم های

خودآموزی

منواکسیژناز وابسته به سیتوکرم $P_{۴۵۰}$ و نیز آنزیم‌های فلور روده انجام می‌شوند. تولید اپوکساید نوع مهمی از این نوع تبدیلات است. ترکیبات حلقوی مختلف توسط سیستم اکسیژناز میکروزومی تبدیل به اپوکسایدها می‌شوند. متابولیسم برومو‌بنزن به اپوکساید آن و واکنش‌های بعدی مثال جالبی از بایواکتیواسیون و نتایج منتج از آن می‌باشد (شکل ۲). برومو‌بنزن اپوکساید می‌تواند از طریق پیوند کووالانت به ماکروملکول‌های بافت متصل و باعث ایجاد آسیب شود، ولی مسیرهای متابولیسم آلترناتیو ممکن است آسیب حاصله از آن را کاهش داده یا از ایجاد آسیب جلوگیری کنند. مهم‌ترین این مسیرها متصل شدن آن با گلوتاتیون است. این واکنش از این جهت اهمیت دارد که یک مکانیسم حفاظتی است و فقط موقعی که مقدار گلوتاتیون کبدی شدیداً تخلیه شده باشد برومو‌بنزن اپوکساید می‌تواند به ماکروملکول‌ها متصل شده و باعث نکروز کبدی شود.

تخلیه گلوتاتیون موقعی رخ می‌دهد که مقدار زیادی برومو‌بنزن موجود بوده یا ایندا‌کشن آنزیم‌های میکروزومی ایجاد شده باشد که هر دو مورد باعث افزایش مقدار برومو‌بنزن اپوکساید خواهد شد. واکنش‌های دیگری مثل تبدیل غیر آنزیماتیک برومو‌بنزن به P-برومو‌فنل و ساخته شدن ۳ و ۴ ـ دی‌هیدرو ـ ۳ و ۴ دی‌هیدروکسی‌برومو‌بنزن توسط هیدراز می‌باشد. ترکیبات شیمیایی دیگری که متحمل epoxidation می‌شوند شامل آفلاتوکسین B_1، بنزن، بنزو[a]پیرن، فوروزماید، اولفین‌ها، بی‌فنیل‌های با چند استخلاف کلر یا برم، تری‌کلرواتیلن و وینیل کلراید می‌باشند.

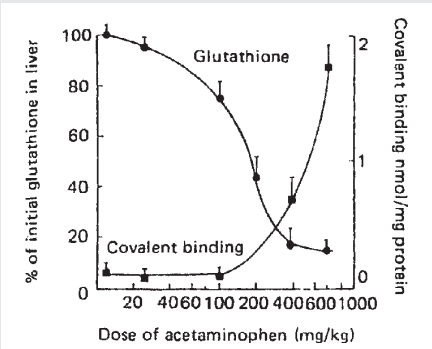
متابولیت‌های N ـ هیدروکسیله ترکیبات



شکل ۲ ـ ساخته شدن اپوکساید برومو‌بنزن از ترکیب مادر ـ اپوکساید می‌تواند با ماکروملکول‌ها از طریق پیوند کووالانت متصل شود.

مختلف مثل استامینوفن، ۲ـ استیل ـ آمینوفلورن (۲-AAF)، اوره تان و بعضی از رنگ های آمینوآزو می توانند باعث ایجاد سرطان یا نکروز بافت از طریق اتصال کووالانت شوند. شکل ۳ مثالی برای تخلیه گلوتاتیون توسط استامینوفن و افزایش هم زمان به بایندینگ (اتصال) کووالانت به ماکروملکول ها می باشد. آنزیم های میکروزومی بافت های مختلف می توانند انواع مواد شیمیایی را N ـ هیدروکسیله کنند. ترکیبات دیگر مثل آمین های آروماتیک می توانند موجب همولیز یا مت هموگلوبینمی شوند. متابولیت های N ـ هیدروکسی نیز هدف برای واکنش های کانجوگیشن هستند. ترکیباتی که با اسید گلوکورونیک کانجوگه می شوند راحت دفع می شوند ولی ترکیباتی که با اسید سولفوریک و اسید استیک متصل می شوند ممکن است ناپایدار بوده و می توانند موتاژنیک، کارسینوژنیک و شدیداً سمی باشند.

ساخته شدن رادیکال های آزاد و سوپراکسایدها نتیجه بعضی واکنش های بایواکتیویشن می باشند. بعضی از ترکیبات حاوی هالوژن متحمل متابولیسمی می شوند که به ایجاد رادیکال های آزاد ختم می شود. به عنوان مثال کربن تتراکلراید تولید رادیکال تری کلرومتیل ($^{\bullet}CCl_3$) می کند که باعث پراکسیداسیون لیپیدهای اشباع نشده شده و همچنین به پروتئین و چربی غیر اشباع از طریق پیوند کووالانت متصل می شوند. به دنبال این



شکل ۳ ـ اثرحفاظتی گلوتاتیون در برابر اتصال استامینوفن به پروتئین های کبدی

واکنش های اولیه، اختلالاتی در اجزا مختلف سلول ایجاد می شود. هالوتان و برومو ـ تری کلرو متان مثال های دیگری از مواد شیمیایی هستند که می توانند رادیکال های آزاد تولید کنند. علف کشی به نام پاراکوات مشهور به ایجاد رادیکال های سوپراکساید می باشد.

مسیرهای دیگری نیز برای بایواکتیویشن وجود دارند. به عنوان مثال، اتانول می تواند به وسیله دِهیدروژناز اکسید شده و تبدیل به استالدئید شود که ایجاد بعضی از تظاهرات مسمومیت با الکل مربوط به آن می باشد. آلکالوئیدهای پیرولیزیدین دِهیدروژنه شده و تبدیل به مشتقات فعال پیرول می شوند که سرطان زا هستند. دلایلی وجود دارند که نشان می دهد که سمیت حاد آلیفاتیک نیتریل ها مربوط به آزاد شدن سیانید از طریق فعالیت آنزیم های میکروزومی می باشد.

خودآموزی

بعضی از ترکیبات شیمیایی نیز در دستگاه گوارش فعال شده و به ترکیبات آسیب‌رسان تبدیل می‌شوند. نیتریت‌ها و بعضی از آمین‌ها در محیط اسیدی معده تبدیل به نیتروزامین‌ها می‌شوند که نشان داده شده بسیاری از آن‌ها سرطان‌زا هستند. نیترات‌ها در بعضی شرایط می‌توانند تبدیل به نیتریت‌ها شوند و آن‌ها قادر به ایجاد مت‌هموگلوبینمی هستند.

مواد شیرین کننده مصنوعی (مثل سیکلامات) توسط باکتری‌های روده تبدیل به سیکلوهگزیل آمین می‌شود که می‌تواند آتروفی بیضه ایجاد کند. سیکازین (cycasin) که ماده موثره سمی دانه‌های Cycas revoluta است پس از هیدرولیز توسط باکتری‌های روده تولید methyl azoxymethanol می‌کند که هپاتوتوکسیک بوده و می‌تواند ایجاد تومورهای کبدی بکند.

■ انواع آسیب‌های کبدی و ارتباط آن‌ها با داروها

داروها و سموم مختلف می‌توانند انواع اثرات سمی روی اجزا مختلف سلول‌های کبدی ایجاد کرده (جدول ۱) و انواع مختلف آسیب‌های کبدی را باعث شوند که در این مقاله به شرح آن‌ها می‌پردازیم. این آسیب‌های کبدی از طریق تعدادی واکنش‌های بیوشیمیایی مثل لیپید پراکسیداسیون، اتصال کووالانت، مهار سنتز

جدول ۱ـ اثر داروها و مواد سمی روی اجزا سلول‌های کبد

اورگانل	اثر	مثال
غشا سیتوپلاسمی	نشت آنزیم	استامینوفن، کربن تتراکلراید، فالوئیدین
هسته	نئوپلازی	آفلاتوکسین، بریلیوم، سیکازین، دی‌متیل‌نیتروزامین، اسید تانیک
میتوکندری‌ها	تورم	کربن تتراکلراید، سیکازین، دی‌متیل نیتروزامین، اتانول، فسفر
لیزوزوم‌ها	تجمع	بریلیوم، کربن تتراکلراید، اتیونین، فسفر
پراوکسی‌زوم‌ها	تکثیر	کلوفیبرات، تری‌کلرواتیلن، غذای پرچرب
آندوپلاسمیک رتیکولوم	تخریب ، تکثیر	کربن تتراکلراید، دی‌متیل نیتروزامین، اتیونین، فسفر
سایتواسکلتون (میکروفیلمان‌ها)	نامنظم کردن	سایتوکالازین B، فالوئیدین
کانالیکول‌های صفرا	گشاد شدن	لیتوکولات، توروکولات

پی‌در پی ۱۷۵ / ۵۴۴

پروتئین، اختلال در تولید صفرا یا جریان صفرا، واکنش ایمنی و ایجاد آشفتگی در هومئوستاز کلسیم واسطه گری می شوند.

■ کبد چرب (استحاله چربی)

Fatty liver (steatosis)

کبد چرب کبدی است که بیش از ۵۰ درصد وزن آن را لیپید تشکیل می دهد. وجود چربی زیادی قابل رنگ آمیزی به روش هیستوشیمیایی قابل نمایش است. ضایعه می تواند حاد (مثل ضایعه حاصله توسط اتیونین، فسفر یا تتراسایکلین) باشد. اتانول و متوترکسات می توانند ضایعات حاد یا مزمن ایجاد کنند. بعضی از مواد سمی مثل تتراسایکلین، ایجاد ذرات چربی کوچک و متعدد در سلول می کند در حالی که بعضی دیگر مثل اتانول، ایجاد ذرات چربی بزرگ می کند که هسته را کنار می زند. گرچه تجمع چربی در کبد، نقطه پایان مشترک این مواد سمی است ولی مکانیسم های دخیل در ایجاد کبد چرب توسط هر کدام از آن ها متفاوت هستند. یکی از مکانیسم ها، افزایش سنتز تری گلیسرید است ولی عادی ترین مکانیسم آسیب آزاد شدن تری گلیسرید کبدی به پلاسما می باشد. از آنجایی که تری گلیسرید کبدی فقط موقعی ترشح می شود که با لیپوپروتئین ترکیب شود (ایجاد VLDL)، تجمع چربی در کبد می تواند نتیجه مکانیسم های مختلف باشد:

۱ـ مهار سنتز قسمت پروتئینی لیپوپروتئین

۲ـ کاهش اتصال تری گلیسرید با لیپوپروتئین

۳ـ از دست رفتن پتاسیم از هپاتوسیت ها که منجر به مداخله در انتقال VLDL از عرض غشاء سلول می شود.

■ نکروز کبدی

نکروز کبدی مستلزم مرگ هپاتوسیت ها است. نکروز می تواند در یک کانون (مرکزی، منطقه وسطی یا محیطی) بوده و یا فراگیر باشد. معمولاً یک آسیب حاد است. تعدادی از مواد شیمیایی باعث نکروز کبدی می شوند. نکروز یک تظاهر سمی شدید و جدی است ولی به خاطر توانایی تولید مجدد قابل توجه کبد، ضرورتاً یک حالت بحرانی نمی باشد. مرگ سلول همراه با پاره شدن غشا سلول اتفاق می افتد. قبل از مرگ سلول تغییراتی در سلول مشاهده می شود. تغییرات مورفولوژیک شامل ادم سیتوپلاسمیک، حالت گشادی در شبکه آندوپلاسمیک و عدم تجمع پلی زوم ها می باشند. تجمع تری گلیسریدها به عنوان ذرات چربی در سلول وجود دارد. تغییرات نهایی، باد کردن پیشرونده میتوکندری ها، تورم سیتوپلاسمیک و انحلال اورگانل ها و هسته می باشند.

تغییرات بیوشیمیایی پیچیده ای موقع نکروز سلول های کبدی رخ می دهند و ظاهراً موادی که سمیت کبدی دارند با مکانیسم های متفاوت

خودآموزی

عمل می‌کنند. یکی از این مکانیسم‌ها ظاهراً مهار سنتز پروتئین است. اتیونین و تتراکلرید کربن (CCl_4) این اثر را دارند ولی اثر اصلی تتراکلرید کربن تولید متابولیت راکتیوی به نام رادیکال تری کلرومتیل ($^{\cdot}CCl_3$) است که با پیوند کووالانت با پروتئین‌ها و اسیدهای چرب متصل شده و باعث ایجاد لیپید پراکسیداسیون می‌شود. غشاهای اجزا سلولی از لحاظ داشتن این نوع چربی‌ها غنی هستند و لذا حساس‌تر می‌باشند. احتمالاً تغییرات شیمیایی در غشا پلاسمایی باعث پاره شدن آن می‌شود. Recknagel و همکارانش پیشنهاد کرده‌اند که لیپید پراکسیداسیون میکروزومی باعث ایجاد اختلال در پمپ کلسیم میکروزومی شده و منجر به ایجاد اختلال اولیه در هومئوستاز کلسیم سلول کبدی می‌شود که بعداً باعث مرگ سلول می‌گردد. Shah و همکارانش نیز پیشنهاد کرده‌اند که سمیت CCl_4 بایستی از طریق متابولیت دیگری به نام Phosgene واسطه‌گری گردد.

تعدادی از ترکیبات شیمیایی مرتبط مثل کلروفرم، تتراکلرواتان و کربن تترابرومایدو همچنین فسفر ظاهراً از راه‌های مشابهی عمل می‌کنند. استامینوفن نیز نکروز کبدی ایجاد می‌کند ولی به‌نظر می‌رسد که از طریق لیپید پراکسیداسیون عمل نکند. با دوزهای کم متابولیت فعال این دارو با سولفات و گلوتاتیون کانجوگه می‌شود. با افزایش دوز، مقدار گلوتاتیون کم شده و میزان اتصال کووالانت متابولیت فعال با پروتئین افزایش می‌یابد (شکل ۳). بروموبنزن نیز در کبد بیواکتیو می‌شود. اپوکساید ـ ۳ و ۴ آن به‌طور کووالانت به پروتئین‌ها و چربی‌ها باند شده و موجب نکروز می‌شود. مثال‌های دیگر شامل ایزونیازید و ایپرونیازید هستند که هر دو متحمل بایواکتیویشن شده و متابولیت‌هایی تولید می‌کنند که به ماکروملکول‌ها متصل شده و موجب نکروز می‌شوند.

اختلال هومئوستاز کلسیم نیز می‌تواند از طریق فعال کردن اکسیژن ملکولی نقش مهمی داشته باشد که منجر به اکسیداتیو استرس می‌شود. اکسیداتیو استرس به شرایطی مثل هیپوکسی اطلاق می‌شود که در آن مکانیسم‌های حفاظتی به مخاطره افتاده و انواع اکسیژن راکتیو (ROS) تجمع یافته و سلول‌ها به آسیب مواد خارجی حساس‌تر می‌شوند. به‌طور خلاصه مهم‌ترین تغییرات بیوشیمیایی شامل کم شدن تنظیم کلسیم سلولی و تخلیه گلوتاتیون می‌باشند ولی پروسه پیچیده‌ای مثل آسیب میتوکندری، نشت آنزیم لیزوزومی، مهار سنتز پروتئین، اتصال به ماکروملکول‌ها و اکسیداتیو استرس وجود دارند.

■ کلستاز (Cholestasis)

این نوع آسیب کبدی (معمولاً حاد) کمتر از کبد چرب و نکروز شایع است و ایجاد آن در

پی‌در پی ۱۷۵ / ۵۴۶

حیوانات به جز با استروئیدها مشکل‌تر است. عوامل ایجاد کننده کلستاز ظاهراً از طریق مکانیسم‌های متعدد عمل می‌کنند. به عنوان مثال ANLT (α ـ نافتیل لیزوسیانات) می‌تواند ایجاد کلستاز، هیپربیلی روبینمی و مهار اکسیژناز با عملکرد مختلط میکروزومی بکند. به نظر می‌رسد که کاهش فعالیت دفعی غشا کانالیکولار مکانیسم اصلی کلستاز باشد. ANLT همچنین نفوذپذیری سلول ductular را تغییر می‌دهد. اخیراً نشان داده شده که پلاکت‌ها در ایجاد آسیب کبدی ایجاد شده از ANLT شرکت دارند.

نشان داده شده که تعدادی از استروئیدهای آنابولیک و کونتراسپتیوها، همچنین توروکولات، کلرپرومازین و اریترومایسین لاکتوبیونات باعث ایجاد کلستاز و هیپربیلی روبینمی همراه با انسداد Canalicular bile می‌شوند. به نظر می‌رسد اتینیل استرادیول و کلرپرومازین به نفوذپذیری دستگاه صفراوی آسیب رسانده و لذا جریان صفراوی مستقل از املاح صفراوی را کاهش می‌دهند.

■ سیروز (Cirrhosis)

سیروز با وجود دیواره کلاژن منتشر در قسمت اعظم کبد مشخص می‌شود. گروه‌های هپاتوسیت که توسط این پوشش‌های فیبروزی جدا می‌شوند به‌صورت گره دیده می‌شوند. پاتوژنز سیروز به طور کامل شناخته نشده است ولی در اکثر موارد از نکروز سلول همراه با نقص در مکانیسم ترمیم ناشی می‌شود. این بیماری بعداً منجر به فعالیت فیبروبلاستیک و ساخته شدن اسکار می‌شود. جریان خون ناکافی در کبد می‌تواند یکی از عوامل ایجاد کننده باشد.

مواد شیمیایی مختلف سرطان‌زا و مصرف طولانی مدت CCl_4 می‌تواند در حیوانات ایجاد سیروز بکند. مهم‌ترین علت سیروز در انسان مصرف طولانی مدت نوشابه‌های الکلی است. مکانیسم این سیروز کاملاً روشن نیست ولی اتانول می‌تواند میتوکندری‌ها را آسیب زده و تولید موضعی انواع اکسیژن راکتیو را افزایش دهد. این اکسیژن‌های فعال می‌تواند منجر به استحاله چربی، نکروز و سیروز شود. این حالت پاتولوژیک می‌تواند در حیوانات فقط با اتانول همراه با کمبود کولین، پروتئین‌ها، میتونین، ویتامین B_{12} و اسید فولیک در رژیم غذایی ایجاد شود. از آنجایی که کمبود غذایی در الکلیسم عادی است پیشنهاد شده که کمبود غذایی علت اصلی باشد. امکان ایجاد سیروز در نوعی میمون با اتانول تنها، این ادعا را تقویت کرده که الکل اثر هپاتوتوکسیک مستقیم دارد.

■ هپاتیت شبه‌ـ ویروسی (Viral – like hepatitis)

با داروهای مختلف سیندرم غیر قابل تشخیص از هپاتیت ویروسی ایجاد می‌شود. به طور کلی، این نوع هپاتیت مشخصات خاصی

خودآموزی

دارد:

۱ـ این گونه آسیب های کبدی در حیوانات قابل ایجاد شدن نیستند.

۲ـ به نظر نمی رسد که اثرات در انسان وابسته به دوز باشد.

۳ـ دوره کمون وسیعاً متغیر است.

۴ـ اثر سمی فقط در تعداد کمی از اشخاص حساس ایجاد می شود.

۵ـ شکل هیستولوژیک متغیر است.

۶ـ بیماران معمولاً سایر نشانه های حساسیت مفرط را نشان می دهند.

۷ـ تب، بثور جلدی و ازدیاد ائوزینوفیل ها در بیشتر موارد دیده می شود.

شکل بالینی این نوع هپاتیت می تواند از بیماری تا بیمار دیگر فرق کند. به عنوان مثال، بین افرادی که سمیت کبدی ناشی از هالوتان دارند، ۵۰ درصد بیماران نشانه های واکنش ایمونولوژیک مثل تب، ازدیاد ائوزینوفیل ها و تماس قبلی با این بیهوش کننده را داشتند. بقیه این نشانه ها را نداشته و کبد بیمارانی که فوت شدند ضایعات شبیه به ضایعات ناشی از CCl_4 را نشان داده است.

هالوتان می تواند یک سمیت کبدی خفیف ایجاد کند که قابل ایجاد در حیوانات است.

به علاوه، این دارو برای ایجاد سمیت کبدی شبه ـ ویروسی از طریق یک مکانیسم واسطه گری شده ایمنی عمل می کند که شدیدتر بوده و آغازش با تاخیر است.

■ سرطان زایی (Carcinogenesis)

سرطان سلول های کبدی و کلا نژیوکارسینوما از عادی ترین انواع سرطان های بدخیم کبد هستند. سایر سرطان ها شامل آنژیوسارکوما، کارسینومای گلاندولار، کارسینومای ترابکولار و کارسینومای متمایز نشده سلول کبدی می باشند. تعداد زیادی از مواد سمی به عنوان ایجاد کننده سرطان های کبد در حیوانات شناخته شده اند ولی سرطان زایی این ها نسبت به کبد در انسان به خوبی ثابت نشده است.

■ سموم کبدی (Hepatotoxicants)

بعضی از آسیب های کبدی بحث شده یعنی کبد چرب، نکروز، سیروز و نئوپلازی دارای تعدادی نکته مشترک هستند:

۱ـ این آسیب ها نسبتاً به آسانی در حیوانات تجربی ایجاد می شوند.

۲ـ بیشتر سموم می توانند انواع مختلف این گونه آسیب ها را ایجاد کنند. به عنوان مثال کبد چرب، نکروز و سیروز می توانند توسط CCl_4 و مواد شیمیایی مرتبط مثل کلروفرم، آفلا توکسین ها و فسفر ایجاد شوند. آفلا توکسین ها و دی اوکسین ها می توانند نکروز، سیروز و نئوپلاسم ایجاد کنند. کبد چرب و سیروز پس از مصرف اتانول دیده شده و بروموبنزن به عنوان ایجاد کننده نکروز و سیروز شناخته شده است.

کلستاز به وسیله بعضی املاح صفراوی،

پی در پی ۵۴۸/۱۷۵

α ـ نافتیل ایزوسیانات، بعضی استروئیدهای آنابولیک و کونتراسپتیوها، منگنز و تعدادی از داروها ایجاد می‌شوند. بعضی از این داروها و مواد دیگر به‌عنوان ایجاد کننده هپاتیت شبه ویروس نیز شناخته شده‌اند. به‌عنوان مثال، اسید P ـ آمینوسالیسیلیک، کلرپرومازین، اریترومایسین و فنی‌توئین ایجاد هپاتیت شبه ویروسی از طریق یک نوع واکنش حساسیت مفرط می‌کنند. از طرف دیگر، ایپرونیازید، ایزونیازید و مشتقات هیدرازین این اثرات را شاید از طریق یک ناهنجاری متابولیک ایجاد می‌کنند. مثال‌هایی از انواع مختلف هپاتوتوکسیکانت در جدول ۲ نشان داده شده‌اند.

جدول ۲ ـ مثال‌ها عوامل با خاصیت سمیت کبدی و آسیب کبدی مربوطه

نکروز و کبد چرب		کلستاز (ناشی از دارو)	
استامینوفن*	اتیونین**	اسید P ـ آمینو سالیسیلیک***	ایمیپرامین***
آفلاتوکسین	فوروزماید*	آمی تریپ تیلین	مپازین
آلیل الکل*	گالاکتوزامین	کاربامازپین***	مسترانول
آزاسرین	فسفر	کاربارسون	مت‌آندرولون
بریلیوم*	پورومایسین**	کلرپرومازین***	متی‌مازول
بروموبنزن*	آلکالوئیدهای پیرولیزیدین	کلرتیازید	اوکسی‌فنی‌زاتین***
کربن تترا کلرید	اسید تانیک*	دیازپام	پرفنازین
کلروفرم	تترا کلرو اِتان	اریترومایسین استولات***	فن‌ایندیون***
سیکلوهگزیمید**	تترا سایکلین**	استرادیول	پرومازین
دی متیل نیتروزامین	تیواستامید*	اسید اتاکرینیک***	سولفانیلامید
اتانول**	تری‌کلرواتیلن		تیوریدازین
	اسید والپروئیک**		
هپاتیت شبه ویروسی (ناشی از دارو)		**کارسینوژنزیز (در حیوانات تجربی)**	
کولشی سین	۶ ـ مرکاپتوپورین	استیل آمینوفلورن	بی‌فنیل‌های پلی‌کلره
هالوتان	متوکسی فلوران	آفلاتوکسین B۱	آلکالوئیدهای پیرولیزیدین
ایمیپرامین	α ـ متیل دوپا	سیکازین	سافرول
ایندومتاسین	پاپاورین	دی‌آلکیل نیتروزامین‌ها	اوره‌تان
ایپرونیازید	فنیل بوتازون	دی‌متیل بنزآنتراسن	وینیل کلراید
ایزونیازید	زوکسازولامین		

*** = اثر اصلی نکروز است، ** = اثر اصلی کبد چرب است، *** = هپاتیت شبه ویروسی هم ایجاد می‌کند**

خودآموزی

□ روش تست کردن

حیواناتی که معمولاً به‌کار گرفته می‌شوند موش صحرایی و موش سوری هستند. علت انتخاب این حیوانات دسترسی راحت به آن‌ها، کوچک بودن آن‌ها، قیمت کم و آسان بودن دستکاری آن‌ها و فراوانی نسبی اطلاعات توکسیکولوژیک می‌باشد. به‌علاوه، تعیین سمیت روی کبد غالباً قسمتی از مطالعات کوتاه مدت و دراز مدت است که معمولاً روی این نوع حیوان انجام می‌شود. گاهی سگ‌ها به‌علت حساسیت بیشتر آن‌ها به تعدادی از مواد سمی به‌کار گرفته می‌شوند. میمون‌های رزوس به‌علت این که کمتر حساسند و پاسخ آن‌ها متغیرتر است ظاهراً به سگ‌ها ترجیح ندارند. آزمایشات شامل Gross pathology (رنگ و وزن کبد)، آزمایشات میکروسکپی (نوری و الکترونی)، تست‌های بیوشیمیایی و بالاخره مطالعات روی کبد جدا شده و در حال پرفوریون موش صحرایی و یا روی هپاتوسیت‌های جدا شده و بالاخره ارزیابی ماهیت سمیت و بررسی‌های کمّی می‌باشند.

منابع

1. Deleve, LD and kaplowitz, N. Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity, pharmacol. Ther 1991; 52: 287-305.

2. Halliwell, B., Gutheridge, JMC and Cross, CE. Free radicals, antioxidants and human diseases. J.lab. Clin. Med, 1992; 119: 598-620.

3. Kamiyama, T., Sato, C., Liu, J., Tajiri, K., Miyakowa, H and Marumo F. Role of peroxidation in acetaminophen - induced hepatotoxicity. Toxicol lett. 1993; 66: 7-12.

4. Lu, F C. Basic Toxicoloyy, Types of liver injury. 1996; 178-184.

پی‌در پی ۱۷۵ / ۵۵۰