

الباب الثالث عشر

إستجابة الكلى

للسموم والملوثات البيئية

تتراوح إستجابة الكلى للسموم و الملوثات البيئية (Environmental pollutants) بين زيغ كيميائي حيوي غير مدرك بصورة تغير طفيف بمقدرة النقل كظهور مؤقت للجلكوز والأحماض الأمينية بالبول أو غزارة البول (Ploy urea) أو نقص سعة التركيز (Concentration capacity) أو فشل كلوي (Frank renal failure) أو احتباس البول (Anurea) أو ارتفاع النيتروجين بالدم (Blood Nitrogen Urea : BNU) أو موت موضعي : تنكز (Necrosis) لخلايا الكلية أو تخريب أو موت مساحي تنكزي (Massive necrosis) . وهذه التغيرات قد تكون عكسية (Reversible changes) أو تغيرات دائمة (Permanent changes) أو تغيرات مميتة (Lethal changes) وتحدث بإحدى الطرق الآتية :

□ انقباض الأوعية الدموية (Vaso constriction) :

حيث يؤدي انقباض الأوعية الدموية لنقص سريان الدم بالكلية و بالتالي نقص معدل الترشيح بالكبيبات فيقل بدورة معدل سريان البول فيؤدي لزيادة النيتروجين بالدم و بالنهاية تؤدي لفقر دم موضعي (Tissue Ischemia) وهو بدورة ما يؤدي لفقدان الوظيفة و تدمير الأنسجة .

- تغير في نفاذية الكلية و ذلك لتأثر الكلى بالسموم النفرويدية
- حدوث تبادل أو إتحد لهذه الاحتمالات و هنا يؤثر السم على آلية النفاذية أو على إعادة الامتصاص أو الإفراز إلى حد أن المقدرة العادية للإنبيب و التي تعمل كحاجز للإنتشار تتغير .

وترجع حساسية الكلية العالية للسموم إلى كونها عضو ديناميكي لسريان الدم العالي بها والذي يبلغ ١٢٥-١٣٠ ملل / د (أي بمعدل ١٨٠ لتر دم/يوم) وحوالي ثلث ماء البلازما الذي يصل للكلية يرشح من الأملاح للمحافظة على وظيفتها الطبيعية تحتاج لسحب كميات كبيرة من مواد الإيض و الأكسجين . وكننتيجة لزيادة معدل سريان الدم خلالها فإن تواجد أي مركب غريب أو سام بالدورة الدموية سوف يمر خلالها و يتركز بالإنبيبات بتركيز أعلى عما كان موجود بالدم و عليه فأي تركيز لمادة غير سام بالكلية يصبح تركيزها سام بعد إعادة إمتصاصها بالكلية .

ويتم تركيز أي مادة سامة بالكلية بإحدى الطرق التالية :

١. إفراز المواد بطريقة فعالة خلال الأنبيبات فتتجمع بخلايا الإنبيب الأقرب و بتركيز أعلى من البلازما مما يعرض الخلايا لتركيز عالي قد

- يكون سام وبالمثل فأى مركب سوف يعاد امتصاصه ولو بطريقة سلبية من البول للدم سوف يمر بخلايا النفرون بتركيز عالي فيسمح الخلايا.
٢. تمر أي مواد موجودة بأنايب البول خلال عقدة هنلى والقنوات المجمعَة بالتخاع كذلك ميكاتيكية التيار العكسي بالتخاع يحجز ويتصيد بعض الجزيئات كالسموم مما يؤدي بدورة لتركيز عالي بتجويف النفرون
٣. تؤثر التغيرات بالجهاز العصبي السيمبثاوى بدرجة ملحوظة على وظائف الكلى كمقاومة الأوعية الكلوية الدموية و إفراز الرينين مما يؤكد أن نشاط العصب الكلوي يؤثر مباشرة في وظائف الإنبيب الأقرب .
٤. يؤثر ارتفاع درجة الحرارة على كمية البلازما(الجفاف) فيقل الترشيح الكيدي ويقل الهرمون المضاد لإدرار البول (Antiduretic hormone) فيتركز البول لدرجة قصوى و معه أي مادة سامة كذلك .
٥. حساسية الكلى للعوامل الخارجية و المؤدية لنقصى الدم و ضغطة : صدمة (Shok) أو النزيف فيكون إسكيميا و بالتالي عجز كلى وظيفي .
٦. يتأثر الأنبوب الملتف الأكبر كثيرا بتنفق معظم الدم بالكلية له كذلك وظيفة الإفرازية النشطة وكبر مساحة تجويفه يجعل السطح المعرض منه للسم كبير علاوة على حساسيتها الذائدة لبعض العناصر الثقيلة كالكروم .
٧. يرجع تلف الأنبوب المستقيم خاصة لعنصر الزنيق والسيفالوردين أما عقنتى هنلى فهي مكان تلف السموم ذات التأثير المسكن مثل فيتاستين و الأسبرين كذلك المواد المؤثرة أيضا في نخاع الكلية كالفلوريد .
٨. تعد القناة المجمعَة للبول حساسة لمعظم السموم خاصة المضادات الحيوية كالتيراميسين .
٩. أما سمية النفرونات خاصة في حالة المواليد الحديثة (New born nephrons) حيث أدى تعاطى كميات كبيرة من العقاقير (كالميلسيلاّت) و مركب تتراكلور داي بنزو توكسين (TCDD) و الإفراط في تعاطى فيتامين (أ) وبعض الأدوية خاصة أثناء فترة الحمل وما قبل الولادة لتغيرات عميقة بالكلى (سوه - استسقاء) فعند تغذية الفئران الحوامل على مركب داي فينيل أمين أو بأخذ جرعات كبيرة من الهرمونات الاستيرويدية أدى لظهور حويصلات عديدة (Polycystes) بكل المواليد . و يؤدي مركب دينوسب (Dinoseb) و الباراكوات (Paraquate) و مركب تتراكلور داي بنزو توكسين (TCDD) لحدوث تغيرات في نقل (PDH)

بكلي المواليده الحديثه الغير مكتمله ، فاذا حدث استبعاد لبعض الكيماويات ببطيء فتكون اكثر سمية لهم في حين ان مركب سيفالوردين (Cephaloridine) سام بالكلي بالبالغين وغير سام لحديثي الولادة حيث لا تستطيع كليتهم تركيزه لعدم اكتمال تطور و نمو الانتقال النشط و لكن عند إعطائهم مواد منبهه و المطوره لآلية الانتقال النشط تبدأ ظهور أعراض التسمم الكلوي سريعا (Nephrotoxicity) بالمسيفالوردين إلا أنه يمكن منع حدوث التسمم الكلوي بحمض (Proben) و المتناضه على تثبيط امتصاصها خلال الكلي .

تعويض الضرر الكلوي (Renal damage compensation) :

للكلي قدرة فائقة على تعويض النقص بالكتلة البولية (Renal mass) ففي وقت قصير و عقب إزالة إحدى الكليتين فإن الأخرى تقوم بالوظيفة كاملة دون أن تعاني أي نقص و هذه المقدرة الفائقة تظهر كمشكلة عند محاولة تقييم أثر السموم النفرويدية عليها فجرعة واحدة من سم حاد مهين نفرويدي (لكنها غير مميتة) تؤدي لتغير حاد بالوظيفة الفسيولوجية للكلي و ذلك لحدوث تغيرات تركيبية و لكن سرعان ما تعوض الكلية نفسها في فترة قصيرة فلا تظهر أعراض واضحة يمكن إظهارها باختبارات الكلي .

وعليه فتقيم الكلي بالاختبار الكلاسيكي عقب المعاملة بجرعة واحدة حادة بفترة طويلة ربما لا يظهر أي تغير بينما هناك تخريب قوى بأنسجتها كذلك فربما عقب التعاطي المزمّن لا تظهر تغيرات وظيفية بمقدرة الكلي التعويضية .

وفيما يلي أمثلة للسموم النفرويدية المتخصصة (Specific nephrotoxic

poisons) و كيفية تخلص (Elimination) الجسم منها :

١. المعادن الثقيلة (Heavy metals) :

تعد أغلب العناصر المعدنية سموم قوية للنفرونات فجرعتها المنخفضة تسبب ظهور الجلوكوز (Glucose urea) و الأحماض الأمينية بالبول (Amino acid urea) و غزارة البول (Poly urea) . أما زيادة جرعاتها فتؤدي لموت موضعي : تتركز كلوى (Renal necrosis) مع إحتباس البول (Anurea) و زيادة النيتروجين بالبول (Blood Nitrogen Urea : BNU) ثم الموت .

وتتصب ميكانيكية عملها على تسمم النفرون لتأثيرها على تخريب خلايا نسيج الأنيوب الملتف الأقرب وامتلاء تجويف خلاياه بمواد بروتينية مؤدية لإسداء تدرجيا فيزيد الضغط داخل التجويف فينخفض معدل ترشيح الكبيبات وربما يمكن توضيح إنخفاض معدل الترشيح الكبيبي عن طريق النفاذية المتريدة للإنبيب تجاه الكبيبات مثل الأنيولين فالترشيح يمكن أن يحدث بينما الإنبيب لم يعد حاجز فعال لإعادة الامتصاص للأنيولين مؤديا لنقص معدل الترشيح الكبيبي فيحدث له تسرب قليل ولكن بتناقص إعادة الامتصاص فهبوط معدل الترشيح الكبيبي والرجع لنقص النفاذية الكبيبية ونقص تتدفق الدم وللتغلب على تسمم النفرويد يتم أخذ غذاء عالي الملوحة فيؤدي إلى نقص إنفراد الرنين (فيميكانيكية تضاد الرنين: Renin angiotensim فرضت لشرح ميكانيكية انقباض الأوعية ولم يقبل هذا التفسير فكثير من البحوث افترضوا تتدخل البروستاجلاندين الكلوي في الانقباض الوعائي فغيابه يؤدي لتغيرات في الوظيفة الكلوية خاصة بالأنيوب الأقرب عند تعرضه للعناصر الثقيلة) . وربما ترجع سميتها للنفرون كاستجابة إلى اتحاد الإسكيميا الثانوية مع الانقباض الوعائي والسمية المباشرة للخلية نفسها .

وتقوم الكلى بعدة ميكانيكيات لحماية نفسها من العناصر الثقيلة فتعرضها لجرعة منخفضة يؤدي لتراكم تركيزات معنوية بالأنسجة الكلوية قبل ظهور الأعراض الفسيولوجية السليمة فتتبه الليسوسومات (Lysosomes) بمستويات منخفضة من الجرعات المزمدة ونتيجة ذلك تتراكم مستويات من العناصر بها وربما يرجع ذلك لواحد من الميكانيكيات التي تشمل الخلايا الداخلية الليسومية (Lysosomal Endocytosis) نتيجة تكوين معقد البروتين المعدني للعضيات المسممة كالميتوكوندريا أو ارتباط الليوبروتين الحامض مع معدن العنصر خلال الليسوسوم بالإضافة للإندوبلازم الشبكي الناعم المتوالد (Proliferate) في خلايا الأنيوب المستقيم الأكبر عقب التعرض للزئبق مثلا [أما الطرف أقمي (Apical extrusion) وكتلة الإندوبلازم الشبكي ربما تعزل الزئبق من الكلى] . أما عند التعرض للتركيزات العالية ربما تغمر هذه الميكانيكيات و الفاجمة بوضوح من استجابة الخلايا للإصابة .

والعديد من السموم المعدنية (العنصرية) يتوسط آلية فعلها السام إحلالها محل عنصر آخر من نفس السلسلة الكيميائية فتبعده عن الدور الطبيعي الفسيولوجي مما يؤدي لإضطراب وظيفي فسيولوجي (كالفلورين و الزرنيخ

و الاسترونيم) فإحلال أي منهم محل الزنك أو الحديد في عدد من البروتينات المعدنية .

وأكثر العناصر الثقيلة سمية تكون مادة للتخزين أو الإخراج أو أليات البقاء كعناصر والتي تحل محلها فالجزء الأكبر من جرعة الفلورين أو الزرنيخ أو الإسترونيم تخرج بسرعة بالإفراز البولسي ولكن جزء من الفلورين والإسترونيم تبقى بالأنسجة الصلبة كالعظام والأسنان (فمن الواضح الآن أن الجرعات المنخفضة من الفلورين غير العضوي لها أهميتها في حماية الأسنان من التسوس وأن المستويات المنخفضة من الإسترونيم في الغذاء تحدث النمو(خنازير غنيا) في حين تكون التأثيرات أقل بأنواع أخرى .

١-١-١ - عنصر الكروم (Chromium) :

يحدث تلوث الهواء الجوى بأبخرة وغباب الكروم (Air fumes & dusts) خاصة بالمناطق المحيطة بمداخن مصانع الحديد والصلب(حيث يضاف بغرض إعطاء الصلابة العالية والمقاومة للصدأ) ومصانع أسلاك ومفاتيح الكهرباء وأدوات الجراحة ومداخن مصانع الطلاء بالكروم وأحبار الطباعة (كرومات الرصاص) .

وبدخول الهواء الملوث إلي الجسم تبدأ أعراض التسمم في صورة التهاب بجلد اليدين والوجه والصدر ويزيادة التركيز الواصل يحتقن ويتورم الوجه مع ألم واكلان وهرش وتقرح تقبي مع خدوش عند منابت الأظافر والرسغ وظهر القدم (تقوب الكروم) كما تسبب أبخرة حمض الكروميك تقرحات بالجفون وحافة الأنف والغشاء المخاطي ثم يتقرب الحاجز الأنفي .

وبعد امتصاص الكروم بالأمعاء (١-٢٥% منها) يطرح الزائد منها في البول و أثناء خروجه يؤدي لتلف الكلى والكبد و بطني النمو .

كما يدخل الكروم في تمثيل الكربوهيدرات حيث يحافظ على نسبة الجلوكوز لكونه عامل تحمل جلوكوزي (Glucose tolerance factor) والمساعد على ربط الأنسيولين بالخلية . كما أن له علاقة بتنظيم الكوليسترول بالدم ، ولهذا يستفيد مرضى السكر من اضافة لماء الشرب حيث نقصه يؤدي لعدم احتمال الجلوكوز وتختلف في النمو ونقص بالجليكوجين واضطراب في تمثيل الأحماض الأمينية مع تغيرات بالأورطي فيرتفع الكوليسترول .

وقد يعطى الكروم عادة كدواء ثنائي البوتاسيوم فالجرعات تحت المميّنة (Sub - lethal dose) تؤدي لموت موضعي (تنكز) بالأنتوب الأقرب (كالزئبق) مع ظهور الجلوكوز في البول (Glucose urca) و أعراض فقر دم موضعي بسطح الكلية و هو ما يؤدي في النهاية إلي قتل نسيجي .
 وكلما زادت الجرعة تظهر السمية خلال الأنتوب الأقرب (كالزئبق) وتظهر السمية المباشرة على خلايا الأنتوب القريب في صورة تغيير في المواد العضوية وهذا ما يحدث بإضافة لتحيزات الشرائح خارج الجسم .
 كذلك يؤدي وجوده لتراكم حمض بارا-أمينو هيبوريك (P-amino hipuric acid : PHAA) و ن-ميثيل نيكوتيناميد (N-methyl nicotinamide : NMN) بشرائح القشرة الكلوية ، وكلما زادت الجرعة انخفضت قدرة النقل وربما يرجع ذلك التغيير في مقدرة النفاذية للغشاء أو التغيير في الارتباط السبروتيني بداخل الخلايا وانخفاض مقدرة (PHAA) و (NMN) في الحركة بالشرائح .

١-٢- الزئبق (Mercury) :

يتم تلوث الهواء الجوي بعنصر الزئبق في المناطق الصناعية (مصانع الأجهزة العلمية والمعملية ومصانع مفاتيح الكهرباء والمصاييح والمسابك والمبيدات والمفرغعات والعقاقير ومواد التنظيف والتعقيم ومواد الطلاء وملاغم إذابة الفلزات كالذهب والفضة والصوديوم ومعامل حشو الأسنان) كما يوجد طبيعياً في حمم البراكين و المياه الحارة و مياه البحار .
 وعند بلوغ مستواه في المياه إلى ١٠ ميكروجرام / لتر (١ جزء في المليون) تصبح المياه سامة فأقصى تركيز مسموح به في الماء (Maximum Allowable Concentration : MAC هو ٠,٥ جزء في المليون .
 ويتحول الزئبق في البيئة من أشكاله المعدنية لمشتقات الميثيل و الداي ميثيل (الأكثر سمية) خاصة بالكائنات الدقيقة اللاهوائية بالبيئات المائية كالأسماك الميتة و البكتريا (Clostridium sp) وبالبيئات الهوائية بواسطة بكتريا (Pseudomonas) وكذلك الفطريات (Neurospora) .
 كما يتحول فينيل أو ميثيل أو إيثيل الزئبق إلى فينول وميثيل أو إيثيل بجانب الزئبق العنصري بواسطة البكتريا .وتحت الظروف القلوية ينفرد ميثيل الزئبق إلى داي ميثيل الزئبق المتطاير .

أما تحت ظروف الأكسدة بالأشعة فوق بنفسجية (Ultra Violet Light)
(UVL) : فينكسر فينيل الزئبق و ألكوكسي و ألكيل الزئبق إلى زئبق غير
عضوي وتحت الظروف اللاهوائية يتحد الزئبق مع كبريتيد الهيدروجين
لتكوين كبريتيد الزئبق شحيح الذوبان و يتعرض للهواء يتحول إلى كبريتات
ذائبة تمثل حيويا من خلال عملية الميثلة (Methylation) .

ويتميز التسمم المزمن نتيجة استنشاق الهواء الملوث أو عند أخذه
بالفم برعشة وتشنج عصبي مع زيادة إفراز اللعاب و ألم وتورم في الفم
واللثة مع نزيف وتتميل اللسان وصمم وضعف البصر والتهاب الجلد وقد
يؤثر على التوصيل العصبي ببطيء الاستجابة وعدم وضوح اللهجة مع
ضيق وكدر واكتئاب وخوف وخجل .

ومركبات الزئبق غير جاهزة للامتصاص بالقناة المعد معوية ولكن عند
امتصاصها تتراكم بالكلى والكبد حيث تفرز مع البول .

وتعد مركبات الزئبق العضوية (داي ميثيل الزئبق وميثيل الزئبق و
خلات الزئبق) كذلك أبخرة الزئبق أكثر خطورة وسمية عن الأشكال الغير
عضوية (والتي يمكن للجسم التخلص منها بإفرازها في البول وبسرعة)
وذلك لأنها تنتشر بسرعة (لكونها محبة للدهون) خلال الرئتين ومنها للسم
والمخ وهنا تحدث أقصى خطورة . في حين أن أريلات الزئبق أقل سمية من
الأشكال الغير عضوية حيث تنهار إلى مشتقات غير عضوية ، أما ألكيلات
الزئبق فهي أكثر سمية وثبات وبقاء في الأنسجة و بتركيزات عالية في نفس
الوقت فذوبانها في الدهون يعطيها ميل للأنسجة العصبية أكثر ويؤدي لظهور
تشوهات خلال إنقسام الخلية كمادة مشوهة (Teratogenic) وزيادة تكرار كسو
الكروموسوم لإتحاده مع مجموعات الثيول (-SH) بالإنزيمات فتثبط علاوة
لكونها مواد مطفرة (Mutagenic) .

ويعد امتصاص جزيئات الزئبق عن طريق المجارى التنفسية أخطر
عما لو أمتص عن طريق الجهاز الهضمي ويكون امتصاص المواد
اللاعضوية أكثر من المواد العضوية فعند وصولها للشعيرات الدموية
المنتشرة على الحويصلات الهوائية تتأكسد لأملاح زئبق قابلة للإنحلال في
الدم والبلازما و الأنسجة (ومن الصعوبة تحول مركبات الزئبق العضوية
إلى مركبات زئبق غير عضوية بالدم والكلى لذا تبقى السموم الغير عضوية
في الدم كميات كبيرة وتتراكم بالكلى والكبد والمخ والطحال والجهاز

التنفسي حيث تتراكم المواد العضوية في المخ والكبد بدرجة أكبر من المواد اللاعضوية وي طرح الزئبق ومركباته في البول والبراز والعرق واللعاب .

ويؤدي استنشاق هواء ملوث بالزئبق وبتركيز يتراوح بين ١٢٠٠-٨٥٠٠ ميكروجرام/متر^٣ لتسبب حاد على الجهاز الهضمي والكلىة مع صعوبة بالتنفس وإتحلال الدم وتشنج بالوجه وإرتجاج الأصابع والعين ثم الموت . أما دخوله عن طريق الفم فيؤدي لإلام معوية مع قيئ وإسهال وصداع وظهور بول زلالي (Albuminurea) وتورد الغدد وإلتهاب أغشية الفم والمعدة وتتكون باللثة خطوط سوداء وتتساقط الأسنان مع تقرحات بالشفاة .

ويتركز الزئبق بالكلىة لدرجة أن ٨٥-٩٠ % من الجرعة تتراكم بالأنابيب المتجمعة والأنبوب الملتهف الأكبر والمستقيم والجزء المتسع من عقدة هنلى ولكن لا يخزن بالكلىة .

ويتم التخلص من ثلثي الكمية المخزنة بالكلى في البول ويعتمد ذلك لحد كبير على طريقة التعرض كما سبق .

وبدخول الزئبق الجسم سواء بصورة عنصرية غير عضوية كالأدوية المدرة للبول فتؤدي لتلف كلوي للنفرون : مرض الكبيبات النفرويدية (Glomerulo nephropathies) وظهور البروتين في البول (Proteinurea) خاصة بعد الاستخدام الطويل مع نقص الأجسام المضادة ضد مكونات الغشاء القاعدي ثم ترسب المعقدات المناعية ولهذا يستخدم كموديل نموذجي بشكل واسع لإحداث الفشل الكلوي الحاد لإنقباض الأوعية والتأثيرات الخلوية المباشرة والأعراض الهستولوجية والهستوباثولوجية والتغير الوظيفي الواضح بالأنبوب المستقيم الأكبر ويكون التأثير أكثر نموذجية على إفراز الجلوكوز الذي يعاد امتصاص معظمه بالجزء الملتهف الأكبر للنفرون كذلك كثرة إفراز حمض بارا-أمينو هيبوريك بالأنبوب المستقيم الأكبر .

أما كونه مولد مضاد (Antigen) فغير معروف أليته بالضبط ومحتمل أيضا أنه يخفض الجزيئات الداخلية المنشأ بطريقة غير مباشرة حتى تتطور أمراض المناعة التلقائية (Auto immune) .

وكلما زادت جرعة الزئبق تظهر الأعراض خلال النفرون الأبعد والميكاتيكية البيوكيميائية للتخريب الخلوي غير واضحة ولكن معروف بأنه سم بروتوبلازمي (Protoplasmic poison) نتيجة الموائمة بينة وبين مجاميع الثيول حيث يرتبط بمجاميع السلفهيدريل (-SH) في المكونات البروتينية وهو

بدورة ما يثبط عدد كبير من الإنزيمات خاصة الإنزيمات بالميتوكوندريا]
كالإنزيمات المرتبطة بالغشاء (ATP-ase) .

فإعطاء جرعة منخفضة (١ ملج/كج) أدت لموت إختياري عقب أربعة وعشرون ساعة في خلايا الأنبوب بالقشرة الداخلية مع تأثيرات في الأنبوب المستقيم كتغيرات مورفولوجية كخسارة الأهداب وتشتت الريبوسومات وتكثف الأغشية الملماء بسيتوبلازم خلية الأنبوب الأقرب يعقبها ظهور حويصلات وتشقق أو تمزق غشاء البلازما وموت موضعي بالميتوكوندريا ويصاحب ذلك تغير بحركة الماء والأيونات بأنسجة القشرة ولم تتخضع مقدره الأنسجة على تراكم حمض بارا-أمينو هيبوريك حتى ١٦ ساعة من المعاملة .

وينخفض استهلاك الأكسجين بشرائح الأنسجة حتى موت الخلايا موضعيا وهو ما يؤكد أن إصابة الميتوكوندريا تحدث فقط في نفس الوقت الذي يحدث فيه اضطراب عام وتمزق الغشاء .

ويتم العلاج باستهلاك كمية من اللبن أو بياض البيض للتقيىء كثيرا (٢٠مرة) أما بعد امتصاصه فيكون العلاج بالحقن الوريدي بمركب صوديوم ثيوثينيت ٢-٥ جم ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) أو ثيوكبريتات الصوديوم ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) لتحويلة إلى كبريتيد زئبق لا ينحل .

١-٣- السيلينيوم (Selenium) والبريليم (Beryllium) :

كلا العنصرين سامين ولكن الحقن الوريدي للبريليم يؤدي إلى موت موضعي في الخلايا الطلائية للأنابيب البولية خاصة في الثلث الأبعد للأنبوب الملتف وكلاهما يتم إفرازه بالبول إلا أن السيلينيوم أكثر وأسرع إفرازا بالبول عن البريليم والذي قد تطول مدة بقائه لموائمه (Affinity) للرئة والعظم فحوالي ٣٠% من جرعة السيلينيوم المتطايرة يتم لفظها بالزفير من الرئتين وجزء من الجرعة يتم إخراجها بالبراز .

ويدخل السيلينيوم في تركيب إنزيم جلوتاثيون بيروأكسيداز ($\text{Glutathion Peroxidase}$) والذي يعمل على إزالة فوق أكسيد الهيدروجين ويمنع تأكسد و ترنخ الدهون . ويوجد أقصى تركيز له في الكبد (١٥ ملج) بينما تحتوى البلازما على ١٥٠ ميكروجرام / لتر ووجوده بالإتسنان يقيه مرض كيشان (Keshan) الهادم والمنكسر لنسيج الكبد وتظهر أعراضه كبلادة وتصلب المفاصل وفقدان الشعر ومؤخرة الرأس و العنق .

٤-١- الفلورين والسترونثيم (Fluorine & Strontium) :

يتم التخلص من معظم جرعة الفلورين والسترونثيم بسهولة من الكلى ويبقى جزء منهما في الأنسجة الصلبة كالعظام والأسنان إلا أن الجرعات المنخفضة لها تأثيرها في منع تسوس الأسنان كما أن الجرعات المنخفضة من الاسترونثيم بالفئران تؤدي لزيادة النمو فيها كذلك الحال مع خنازير غنيا .

٥-١- الرصاص (Lead) :

يؤدي الرصاص لسمية وتخريب خلايا النخويد مع انخفاض في قدرة نقل حمض بارا-أمينوهيبوريك (PAHA) و ن-ميثيل نيكوتيناميد (NMA) . ويخزن الرصاص في الكبد والعظام حيث يتراكم بها لفترات تصل لسنوات وطريقة إخراجها من الكلى تعتبر من الطرق النادرة للإخراج .

٦-١- اليورانيوم (Uranium) :

اليورانيوم معدن سام للكلى و يشابه الزئبق والكروم ولكنه أيضا يحدث موت مساحي (massive necrosis) بالأنبوب الأقرب وقد يسبب إحتباس في البول (Anurea) مع زيادة النيتروجين بالبول (BNU) ثم الموت (كما باللكروم في تركيزاته المنخفضة) يشجع نقل الأيونات العضوية خاصة القاعدية .

٧-١- الكاديوم (Cadium) :

يحدث تلوث الهواء الجوي بأبخرة الكاديوم الناتجة عن أكسدهته بالهواء الجوي أو عند تفاعله البيطيء مع بخار الماء خاصة بالجو المحيط بمدخن مصانع السبائك والبطاريات والطلاء كمانع للصدأ ومصانع شبة الموصلات وقضبان التحكم في المفاعلات الذرية ومصانع أنابيب البلاستيك (PVC) . كما يتم تلوث المياه به نتيجة إلقاء مخلفات المصانع في المسطحات المائية خاصة مخلفات مصانع الطلاء ومواسير البلاستيك ، في نفس الوقت فالكاديوم ملوث خطر لتراكمه بأجسام الكائنات النباتية أو الحيوانية كالأسماك والقشريات ومنها يصل أخيرا للإنسان أثناء التغذية عن طريق السلاسل الغذائية (Food chains) .

ويجب ألا يزيد مستوى تركيزه بالمياه عن ١٢٠ ميكروجرام/لتر (٠,١٢ جزء في المليون) فزيادته تجعل الماء غير صالح للاستخدام الآدمي وعند

وصوله لتركيز ٢٠٠ ميكروجرام / لتر (٠.٢ جزء في المليون) تصبح الميلة مميتة حيث تؤدي لاضطراب في النمو العام مع تغير في تركيب الدم .
ويؤدي استنشاق الهواء الملوث به لإثارة الأغشية المخاطية المبطنة للقناة التنفسية والحلق فينتج سعال متكرر مع تهيج لأنسجة العين أما زيادة تركيزه عن الحد المسموح به (Maximum Allowable Concentration : MAC) يؤدي لجفاف الحلق مع صداع وغثيان ودوار وقئ وإسهال وهبوط بالقلب مع ارتفاع درجة حرارة الجسم مصحوبة برعشة وتورم الرئتين فاختناق يؤدي للموت في حين التعرض المتكرر له يؤدي لسرطان الرئة وينتهي بموت مبكر . أما التسعم المزمن فيكون بصورة انتفاخ بالرئة وتهيج بالأنف والحلق وفقد حاسة الشم وتلف العظام (Eti Eti) .

يؤدي الكاديوم لتلف أولى للإنبيبات حيث ينبه الكبد عملية إنفراد الكاديوم من مركباته وتخليق الميتالوثيونين (Metalothionine) من خلال ربط الكاديوم مع بروتين ذو وزن جزيئي منخفض وهو ما يزيد تأثيره السام للخصية ، في نفس الوقت توجد دلائل على أنه يعطى تأثير وقائي للكلية من خلال تفاعلها مع الكاديوم وتكوين الميتالوثيونين والذي ينهار بالتبعية فينفرد من معدن الكاديوم الذي يرتبط مرة أخرى فلا يظهر تأثيره السام فله تأثير مركب (paradoxic) كطريقة لحماية عضيات الكلية . ويقلل الكاديوم من مقدرة الكلى على استخلاص حمض بارا-أمينو هيبوريك و ن-ميثيل نيكوتيناميد .

ويلاحظ أن ميكانيكية إخراج الفلورين والاسسترونيم تؤدي لتكوين ميكانيكية تتطور لتحافظ على الكاديوم و الزنك بأنسجة الكلى فيتراكم بها فالتركيزات العالية من الكاديوم تتركز في الكلية أولاً ثم بالكبد ولكن الحيوانات المتعرضة له بصورة مزمنة يتم إخراجها بصورة ضئيلة جداً بالبول ولمدة تتراوح بين ٦-٧ أسبوع وإذا كان التعرض مستمر فإن إخراجها بالبول يمكن أن يحدث له زيادة حادة مفاجئة في الإخراج تصل إلى مائة ضعف المستويات السابقة وغالباً ما يصاحبها ضرر بالكلية خاصة بالأنايب .
وتعد الطريقة الأولى لإزالة الكاديوم بالقناة المعد معوية حيث يعزل بواسطة الطبقة المخاطية المعدية والمعوية والإفراز في الصفراء حيث تزداد نسبة الكاديوم المخرجة بالمرارة بزيادة الجرعة ودرجة الحرارة وتكون أكثر مع الفئران عن الأرانب والكلاب .

١-٨-البلاتينيوم (Platinum) :

والمثال الواضح لذلك هو مركب سيس بلاتين والمحتوى على أيون بلاتين ثنائي مركزي في سطح مربع نو ذرتين كلور في الوضع سيس ومجموعة أمينو) والمستخدم كمادة مضادة للنشء الورمي (Anti- neoplastic) لمعالجة سرطان الخصية والمبيضين والرأس والرقبة وذلك لإرتباطه أو مثلاته تساهميا مع حمض الديزوكسي نيوكليك فيثبط نمو الأنسجة المنقسمة سريعا . ويسبب المركب أو مثلاته تلف في خلايا الأنبوب الملتف القريب والبعيد بمنطقتي القشرة (Cortex) والنخاع (Medulla) حيث تركيزه العالي بهما . وتتوقف سميته لخلايا الإنبيب على الجرعة فالحقن المتكرر أسبوعيا للفنران يسبب ضمور في النفرونات بالقشرة وإنبساط في حويصلة (Cystic) القشرة الداخلية وأنايب النخاع. كما يؤدي لزيادة إخراج البروتينات في البول مع انخفاض في إنتقال الأيون العضوى بالإضافة إلى فرط التبول (Polyuria) وزيادة أخراج المغنسيوم .

ويصعب إرتباط البلاتين بصورته الحرة الغير عضوية مع مكونات الدم كذاك فآلية دخوله الخلية غير معروفة والمعلومات المتاحة عن الآلية التي يظهر بها تأثيره السام قليلة إلا أن الدلائل تشير بأن مثلاته هي التي تلعب دورها في السمية لموانمها العالية تجاه مجاميع الثيول .

٢-الهيدروكربونات العضوية الهالوجينية (Chlorinated hydrocarbons) :

هناك كم هائل من المعلومات على هذه المواد من جانب سميتها الكبدية و النفرويدية سواء أكانت هالو الكانات (Halo alkanes) أو هالو ألكينات (Halo alkenes) ، وقد تحتاج بعض هذه المواد إلي نظام يقوم بتثبيطها وتكوين نواتج وسطية لها تقوم بالسمية ومن أمثلة هذه المواد ما يلي :

٢-١-رابع كلوريد الكربون و الكلوروفورم :

وكلاهما سام للكلى والكبد وسميتهما تتوقف تبعاً للنوع والنصيالة والجنس. ويؤدي لتخريب في صورة موت موضعي كبدي فالموت قبل ملاحظة إعتلال الكلية خاصة في الذكور عن الإناث لشدة حساسيتها حيث يكون التأثير هنا على تلف الأنبوب الأقرب ويصاحب ذلك فرط تبول (Polyurea) وظهور كلا من الجلوكوز والبروتين في البول (Proteinurea & Glucosurea) مما يؤدي لإحتباس البول (Anurea) .

والجرعات الأكبر تؤدي إلى فشل كلوي كما تثبط امتصاص حمض بارا-امينو هيبوريك بالشرائح الكلوية . وهنا نلاحظ تكون ناتج أيض تنسبتي لهما يرتبط تساهميا بالكلية والكبد لذا فمعالجة الفئران بالفينوباربيتال والبيوتوكسيد بر وبيل (من الموت الموضعي نتيجة ارتباطها بالبروتينات خاصة بعد ٦-١٢ ساعة من إعطاء الكلوروفورم) لا يبدو كدليل على التلف إلا بعد ٢٤ ساعة وذلك ليتسنى تحوله للناتج التمثيلي : شقوق حرة (Free radicals) كذلك الحال مع مركب البرومو بنزين ومركب تراي كلورو إيثيلين ومركب تراي كلورو إيثان ، فليس معلوم ما إذا كان ممثل معين ناتج هو المسؤول عن التلف الكلوي كما بالكبد يرتبط تساهميا مع البروتينات و الليبيدات عقب تعاطى رابع كلوريد الكربون .

كذلك لا يحدث تلف في الإندوبلازم الشبكي بالكلية ولا يحدث تراكم لليبيدات كما هو موجود بالكبد حيث الوظيفة الكلوية المتخصصة والتي تتأثر به هي وظيفة نقل الأيونات العضوية أما الوظيفة الكلوية المتأثرة بالكلوروفورم فهي الارتباط مع الجلوتاثيون حيث يحدث إستنزاف له خاصة بعد تعاطى داي إيثيل مالات والتي تجعل الكلية أكثر حساسية للكلوروفورم .
ومما سبق يلاحظ أن الكلوروفورم سام فقط للنورونات في ذكور الفئران وليس الإناث وربما يعزى ذلك للنشاط الذائد للسيتوكروم ب-٤٥٠ في الذكور عن الإناث وتغير التأثير بالجنس يكون بالخصي (Castration) ثم تعاطى هرمون الأنثى فإنه يزيل حساسيتها للجرعات الصغيرة منه .
أما بالنسبة للهالو ألكينات (Haloalkenes) كالهكساكلورو بيوتا داينين و مركب او١-داي كلورو ٢و٢-داي فلورو إيثين (DCDFE) خاصة المركب الأخير والذي عند حقنة للفئران يظهر تكون إيثنيل سيستين مرتبط بالبول بعد وقت وهذا دليل على أن هذا المركب يقترن أساسا بالكبد مع الجلوتاثيون وهنا يتحول إلى حمض ميركابتويوريك ينقل بالتبعية للكلية .

٢-٢-٢- مسكنات علاجية (Therapeutic analgesics) :

تؤدي المسكنات لتأثيرات مشابهة لرابع كلوريد الكربون والكلوروفورم فتعاطيها بجرعات كبيرة للفئران ولقترات طويلة (كالاسبرين والفيناستين) تسبب التهاب وتلف كلوي خلوي نخاعي وفشل كلوي مزمن مع فقد القدرة

على التركيز وربما يرجع ذلك لإحدى نواتج تمثيلها (metabolites) مثل :

- ن-أسيتيل بارا-أمينو فينول
- أسيتامينوفين
- بارا-سيتيمول

والجرعات الحادة منها تؤدي إلى موت موضعي نخاعي وتلف بلاأنيوب الأقراب أما الجرعات المعتدلة ولفترة طويلة تؤدي لتسمم أكبر من الفيتاسين . أما في حالة الاسبرين وبعض المسكنات الأخرى فتؤدي لموت موضعي في الخلايا النخاعية الخلالية مع تثبيط تخليق البروستاجلاندين نتيجة تقلص الأوعية الدموية بالوعاء المستقيم حيث يحدث نقص في المتكون داخلي المنشأ منها (Endogenous) في الكلية و التي تلعب دورها كموسعات للأوعية وفي النهاية تقود إلى أسكيميا في النخاع و تنتهي بموت موضعي . وهناك احتمال آخر بأن الاسيتامينوفين ينشط في الكلية ويكون وسيط قادر على تكوين روابط تساهمية مع الجزيئات الكبيرة وهذه الروابط تأخذ مكانها من حيث التأثير على تخليق البروستاجلاندين حيث يكون تأثيرها السام النفرويدي واضح على المرضى الذين يعانون من نقص كفاءة الكبد فالظروف العادية يكون الاسيتامينوفين ورم حميد بالكبد (Innocuous) . وعلية فالكلية عادة ما تتعرض لتركيزات منخفضة منه وطالما أن الفعل الواقي للكبد في بعض الحالات يكون غير موجود فإن الكلية تتعرض لتركيزات عالية منه باستمرار .

أما السيميدين (Cimetidine) والذي يعمل كمضاد لمستقبل الهستامين H2 فيثبط إفراز المواد المضادة للروماتيزم (Anti arrhythmic) مثل مركب البروكايناميد (Procainamide) المؤثر على تركيز البلازما كما أنه يثبط انتقال الكاتيونات العضوية في البول .

وترجع آلية المركبات المسكنة لإعاقة المركبات البائدة بالنخاع عن طريق ميكانيكية عمل البناء المضاد .

والتلف الكلوي الناتج عن تعاطيها بجرعات كبيرة ولفترات طويلة يكون متمثل في فقد الحلمات البولية (Papilla) مع التهاب في النسيج الينفرجي مصحوب بتليف و فقد شكل النفرون كلية .

٢-٣- المخدرات (Anesthesia) :

ومن أمثلتها مركب ميثوكسى فلوران (Methoxy flurane) والذي يؤدي إلى فشل كلوي وتوازن سلبى للسائل مع زيادة الصوديوم وزيادة معدل الضغط الإسموزي ونيتروجين الدم وعجز المقدره على تركيز البول وهو ما يشير إلى عيب في آلية التركيز الكلوي ويبدو أن الفلوريد يتحول إلى فلوريد غير عضوي وهنا يكون العلاج بواسطة الفينوباربيتال حيث التثبيط الإنزيمي والذي يقلل من الإيضع بخفض التسمم الكلوي .

٢-٤- المضادات الحيوية (Antibiotics) :

تختلف إستجابة الكلى للمضادات الحيوية تبعاً لنوع المجموعة التابعة لها:

- فتؤدي جرعات المضادات الحيوية والتي تتبع مجموعة الجليكوزيدات الأمينية مثل الإستربتومايسين والكاناميسين والجنتاميسين والنيومايسين على المدى الطويل إلى تلف كلوي حاد مطابق للتغيرات التي تحدث في وظيفة الإنبيب الأقرب لتأثيرها السام والمباشر على الكبيبات .

- فالجنتاميسين (Gentamicin) له سمية نفرويدية كتأثير سام جانبي بالإضافة لتأثيره على الطلائية الداخلية للكبيبات (الإندوسيليم الكبيبي) فيعادل الشحنات السالبة الموجودة كما يسبب تغيرات في خلايا الإنبيب القريب ويرتبط بالفوسفوليبيدات سالبة الشحنة في فرشاة الغشاء ويؤخذ المعقد الناتج بخلايا (Endocytosis) ويخزن في الليسوسوم فتحدث عدة تغيرات بيوكيميائية في إحدي جانبي تركيبة الفوسفوليبيد .

- بينما تؤدي المضادات الحيوية من المجموعة سيفالوسبورين (Cephalosporin) كمركب سيفالوريدين (Cephaloridine) فله دورة قصيرة بالبلازما ثم يترام بالإنبيب الأقرب والذي ربما ينقل للخلية بنظام النقل الأيوني العضوي فأخذها بشرائح الكنية تثبط بحمص بلر1-أمينوهيبوريك وعندما ينبه نشاط السيوكروم ب-٤٥٠ بمعاملة مسبقة بالفينوباربيتال فإن سمية مركب سيفالوريدين تزداد بالأرانب ولا تزداد بالفئران حيث تلعب عمليتي تكوين الشقوق والضغط التأكسدي دورهما في السمية .

ويحمى الجلوتاثيون المختزل الخلية من التأثيرات السامة للمركب كذلك فالحيوانات التي أخذت غذاء منخفض من حيث محتوى السيلينيوم أو فيتامين ه تكون أكثر حساسية ، فنقص السيلينيوم يعوق وظيفة إنزيم

الجلوتاثيون بيرو أوكسيديز بينما فيتامين هـ يكون قادر على تكوين شقوق حميدة .

أما مركب بروبن سيد (Probencid) فيوقف نقل الأيون العضوي النشط خاصة بحديثي الولادة فيكون التسمم الكلوي بها ضعيف وأى عملية تعزز من النقل تزيد من مستوى التسمم وعلية فالمركب ليس سام للفئران الصغيرة السن والتي بها جهاز نقل أيوني عضوي غير متطور تماما ويعد ممثل المركب (Metabolite) هو المركب الحقيقي السام.

- أما مجموعة النترات سيكلينات فتسبب تسمم نخاعي وتلف في الإنسيب الأقرب وفرط التبول مع ظهور الجلوكوز والأحماض الأمينية في البول.
- في حين تسبب مجموعة مركبات البنسيلين والسلفوناميد إتهاب كلوي حاد كمركب أمفو تيريسين (Amphotericin) يسبب تغيرات نسيجية بالإنسيب الأقرب والأبعد فأصابة الإنسيب الأبعد تقلل من حموضة الدم ونقص بنقل حمض بارا-أمينوهيبوريك ذو العلاقة المبكرة بتليف الإنسيب الأقرب .
- أما مركب سيكلوسبورين أ (Cyclosporin A) وهو المضاد الخامد لفعل نظام المناعة وبتيح القدرة على تنفيذ زرع الأعضاء (Transplants) مع فرصة كبيرة للنجاح فتأثيره الجانبي سام على النفرونات عن طريق خفض الإمداد الدموي للكلى وتغيرات في الطلائية الداخلية والآلية التي يظهر بها تأثيراته غير مفهومة حيث تحتاج لجرعات زائدة لإظهارها .

٢-٥- الملوثات البيئية (Environmental pollutants) والكيمويات الزراعية

(Agric. Chemicals) :

تتعدد الملوثات البيئية خلاف العناصر الثقيلة من حيث تنوعها ودرجة سميتها وخطورتها كالكيمويات الزراعية مثل الأسمدة الكيماوية و مبيدات الآفات (Pesticides) خاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) حيث تحتوى ٣٠ % من مبيدات الحشائش المنتجة في العالم على حمض ٢-٤ و ٤-٥ داي كلورو فينوكسى أسيتك : ٢-٤ و ٤-٥ (2,4-D) وحمض ٢ و ٤ و ٥ تراى كلورو فينوكسى أسيتك : ٢ و ٤ و ٥ ت (2,4,5-T) و الذي يكون في صورة أيونييه عند أس تركيز أيون الهيدروجين الفسيولوجى وهذا هو إحدى الأسباب فى كون إستخدامه يكون آمن بدرجة معقولة وهذا يعنى أنها مادة تفاعل أساسية جيدة لنظام نقل الأيونات العضوية ولهذا تتفرد بسرعة وبدون تراكم فى دهن

الجسم مثل المبيدات الليبوفيلية ، إلا أن ناتج تصنيعها غالبا ما يحتوي علي ٠.٠٥ % من مركب الديوكسين و الذي ترجع خطورته في إحداث التشوّهات و التي ظهر أثرها واضحا بعد إستخدام كميات هائلة من المبيد المحتوي عليها كنتائج ثانوي (الديوكسين) من قبل الأمريكان لإبادة الغابات في فيتنام للتمكن من رؤية تحركات الفيتناميين .

ففي التجارب المستخدمة علي شرائح الكلى وجد أن الحمض يثبط أخذ حمض بارا-أمينو هيبوريك ولهذا ينقل بنفس نظام نقل الأيون العضوي حيث يرتبط بقوة بالبروتينات بينما التركيزات العالية منة تثبط آلية نقل الكاتيون كما أن كمية لا بأس منه تكون متاحة للانتقال في الدم بأنظمة النقل الأيونيه العضوية وهو ما يشرح لماذا ليست موانة المواد الحاملة هي العامل الوحيد الذي يحدد الإقراز في الإنبوب وهذا النوع من الانتقال في الدم ربما يلعب دوره .

أما مركب الباراكوات (Paraquate) وهو مبيد حشائش شجاع و إنتشر نطاق إستخدامه فترة طويلة فيسبب تلف خلوي مباشر خاصة مع الجرعات الحادة ويتم إفرازه بنظام نقل الكاتيون بالكلية .

ومجموعة البيفينولات عديدة الكلور (Poly Chlorinated Biphenoles : PCB.s) والمستخدمه كمبيدات أو في صناعة البلاستيك والعوازل فلها تأثير سام علي الكلية وتثبط إنزيمات الإيض بالكلية والكبد ، كذلك الحال مع مركب ناي بنزون ديوكسين رباعي الكلور (Tetra chloro di benzene dioxine) .

وتصل بعض جزيئات المركبات إلى الأتابيب و بتركيزات عالية تفوق درجة قابليتها للذوبان فترسب كبلورات في أنابيب التجميع مكونة بلورات أو حصوات (Stones) تعوق آلية الأتابيب مؤدية لتمدد إنبوبي مع تراجع للسوائل مما يؤدي بدوره لزيادة الضغط بالقنيات فيقل معدل الترشيح الكبيبي مع نقص معدل تنفق الدم فيتلف نسيج الكلية .

و تتأثر عملية إخراج مثل هذه السموم و متبقياتا بقيمة الوزن الجزيئي لجزيئ المركب و درجة قطبية المركب فأيما تتحدد درجة قطبية السموم العضوية غير المتطايرة فأنها تحديد لأي المركبات التي سوف تفرز ، وعلية فإن الوزن الجزيئي لجزيئ السم الغير متطاير يحدد الطرق الأساسية و التي من خلالها سوف تخرج هذه السموم من الجسم ، جدول رقم (١٣-١) .

فإذا كان جزيئ السم ذو وزن جزيئى عالي عند الإفراز (و غالبا ما يكون ذلك بعد عملية الإقتران (Conjugation) و هي إحدى مسارات تخلص الجسم من السموم) كلما كان مسار إخراجه هو البراز (الكبد) وتقل نسبته في البول (الكلىة) والعكس صحيح .

جدول رقم (٣-١): الوزن الجزيئى لبعض السموم والمواد الغريبة المخرجة

ومسار إخراجها

السم	الوزن	%فى البراز	% فى البول
بيفينيل	١٥٤	٢٠	٨٠
٤-مونو كلورو بيفينيل	١٨٨	٥٠	٥٠
٤,٤-داى كلورو بيفينيل	٢٢٣	٦٦	٣٤
٢,٤,٥,٦-بنتا كلورو بيفينيل	٣٢٦	٨٩	١١
٢,٣,٦-هكسا كلورو بيفينيل	٣٦١	٩٩	١