Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره چهارم ـ شماره دوم ـ تابستان ۸۹
صفحات ۱۹ الی ۲۵

مقاله پژوهشی
(Original Article)

اثر تورین بر نفروتوکسیسیتی و هپاتوکسیسیتی القا شده با سیس‌پلاتین در موش صحرایی نر

مریم نوروزی[۱]، صمد زارع[۲]، فرح فرخی[۳]، فیروز قادری پاکدل[۴]

[۱]دانشجوی کارشناس ارشد زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
[۲]دانشیار فیزیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
[۳]استادیار بافت‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
[۴]استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سیس‌پلاتین یک ترکیب مشابه پلاتینوم می‌باشد که به‌صورت یک داروی آنتی‌نئوپلاستیک (ضد سرطان) در درمان بسیاری از تومورهای متاستاتیک استفاده می‌شود. تورین نیز به‌عنوان یک اسید آلی، دارای عملکرد زیستی و فیزیولوژی متنوعی است، که از آن جمله می‌توان به اثر آنتی‌اکسیدانتی آن اشاره نمود. هدف از این تحقیق تأثیر محافظتی تورین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت آندوژنی (آنتی‌اکسیدان درون‌ساخت) علیه نفروتوکسیسیتی و هپاتوکسیسیتی القا شده با سیس‌پلاتین می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی موش‌های آلبینوی نر با محدوده وزنی ۲۲۰-۱۸۰ گرم در چهار گروه (۶ تایی) شامل: ۱- گروه تیمار شده با سالین ۲- گروه تیمار شده با سیس‌پلاتین (10mg/kg ip) ۳- گروه دریافت‌کننده تورین (400mg/kg ip) یک ساعت قبل از تزریق سیس‌پلاتین (10mg/kg ip) ۴- گروه تیمار شده با تورین (400mg/kg ip) تقسیم‌بندی شدند. سپس حیوانات را پس از ۷ روز تیمار کشته و خونگیری از قلب آنها به عمل آمد.

یافته‌ها: در این مطالعه، در گروه دریافت‌کننده سیس‌پلاتین مقدار کراتینین, اوره و ALT (آمینو ترانسفراز آلانین)، AST (آمینو ترانسفراز آسپارتات) به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. در گروه دریافت‌کننده تورین مقدار کراتینین, اوره و AST، ALT نسبت به گروه سیس‌پلاتین به‌طور معنی‌داری کاهش نشان داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، تورین می‌تواند به دلیل نقش آنتی‌اکسیدانی، از افزایش مقدار کراتینین, اوره و AST، ALT ناشی از سیس‌پلاتین جلوگیری کند.

کلید واژه‌ها: سیس‌پلاتین؛ اسیدآمینه تورین؛ نفروتوکسیسیتی؛ هپاتوکسیسیتی؛ نفرون‌ها.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران؛
تلفن: ۰۹۱۴۱۷۷۵۸۱۶ آدرس پست الکترونیکی: mery_noruzi@ymail.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۵/۲۴ تاریخ پذیرش: ۸۸/۱۱/۱۸

مقدمه

سیس‌پلاتین (Cisplatin) با نام کامل CDDP (Cis-Dichlorodiammine-Platinum) نیز مشهور است. سیس‌پلاتین ترکیبی سنتتیک و ضد تومور است که به‌طور شایع در کلینیک‌ها به‌صورت یک داروی ضد سرطان در درمان تومورهای سخت از جمله تومورهای تخمدان، شُش، سر، گردن و بیضه استفاده می‌شود. امروزه بروز نفروتوکسیسیتی حاصل از سیس‌پلاتین به‌عنوان یک فاکتور محدودکننده ناشی از مصرف دوز بالای آن مطرح است (۳-۱). گرچه مقادیر بالای این دارو برای جلوگیری از رشد تومور ضروری است؛ ولی از طرفی در دوز بالا با ایجاد نفروتوکسیستی و هپاتوکسیسیتی، استفاده از سیس‌پلاتین محدود می‌شود (۴). اثر سمی این ترکیب در

www.SID.ir

Archive of SID

اندام‌هایی مثل کبد به‌خصوص در مقادیر بالا، به‌علت برهمکنش این ترکیب با DNA در سلول‌ها و تشکیل باندهای کووالان در بین برخی بازهای آلی نیتروژن‌دار است (۵). برخی تحقیقات در مورد نفروتوکسیسیتی القا شده با سیس‌پلاتین بیانگر این مطلب است که توکسیسیتی سیس‌پلاتین به‌علت تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن (Ros) به‌ویژه رادیکال هیدروکسیل، باعث پراکسیداسیون چربی‌ها و اکسیداسیون پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک و تخریب غشاهای سلولی می‌شود و در کلیه کاهش فیلتراسیون گلومرولی و بروز سمی بودن حاد کلیوی در توبول‌های کلیوی به‌خصوص لوله‌های پروگزیمال (قطعه‌ی S_3) را در پی دارد (۶). در اثر استعمال سیس‌پلاتین، تغییرات پاتولوژیک در کلیه براساس شواهد مورفولوژیک و نیز مطالعات مبتنی بر تغییرات سلولی- مولکولی، نشان‌دهنده مشارکت عوامل حاصل از استرس اکسیداتیو و نیز مسیرهای آنزیمی دخیل در سیستم دفع و از بین بردن این ترکیبات است. Nath و Norby در گزارشی بیان کردند سیس‌پلاتین می‌تواند با کاهش گلوتاتیون کلیه و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و واکنش با DNA، آنیون‌های سوپراکسید تولید نموده و نفروتوکسیسیتی ایجاد کند (۹-۷). بنابراین برای کاهش سمی بودن ناشی از سیس‌پلاتین، لازم است قبل از تیمار با آن از برخی آنتی‌اکسیدانت‌ها مانند Ebselen (۱۰)، ویتامین C (۱۱) و سلنیوم (۱۲) برای حفاظت توکسیسیتی کبد، کلیه و تخمدان در انسان و حیوانات آزمایشگاهی استفاده نمود (۱۳). تورین (Turine) یا ۲-آمینو اتان سولفونیک اسید، اسیدآمینه‌ایی است که با سایر آمینواسیدها تفاوت دارد. تورین در کبد انسان از سیستئین و متیونین سنتز می‌شود (۱۵،۱۴). طبق مطالعات مختلف، تورین دارای عملکرد زیستی و فیزیولوژی متنوعی است، که از آن جمله می‌توان به افزایش مقاومت غشای سلولی، تنظیم اسمز سلولی، سم‌زدایی، اثر آنتی‌اکسیدانتی، تنظیم هموستازی Ca^{2+} داخل سلولی، تحریک گلیکولیز و گلیکوژنز، تعدیل‌کننده آپوپتوز، تعدیل‌کننده سیستم نوروترانسمیتری اشاره نمود (۱۹-۱۶). تورین به‌طور قابل ملاحظه‌ایی نیز شدت نفروتوکسیسیتی القاشده با جنتامایسین (۲۰) و هپاتوکسیسیتی القا شده با سیکلوسپورین (۲۱) را بهبود می‌بخشد. تورین علاوه بر موارد ذکر شده، می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب کمکی باعث حفاظت گلوتاتیون احیا در کلیه و فعالیت پراکسیداز GSH و کاهش تجمع پلاتین و محصولات MDA کلیه در بیماران مصرف‌کننده سیس‌پلاتین شود. تورین در برگشت تغییرات پاتولوژیک کلیه نیز نقش دارد (۱۹). بنابراین در این تحقیق به دلیل نقش مهم تورین در بسیاری از فعالیت‌های حیاتی بدن، اثر این اسیدآمینه بر روی نفروتوکسیسیتی و هپاتوکسیسیتی القا شده توسط سیس‌پلاتین در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

تورین و سیس‌پلاتین به ترتیب از شرکت‌های سیگما و شیمی‌درمانی سبحان و کیت‌های سنجش کراتینین و اوره و ALT و AST از شرکت Mann خریداری شد. از موش‌های صحرایی نر آلبینو (پرورش‌یافته در خانه حیوانات دانشگاه ارومیه) با محدوده وزنی ۲۲۰-۱۸۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در اتاق با تهویه مناسب، رطوبت ۵۰٪ دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، سیکل نوری ۱۲ ساعت در تاریکی و ۱۲ ساعت در روشنایی و با دسترسی آزاد به آب و غذا در قفس‌ها نگهداری شدند. حیوانات به‌طور تصادفی به چهار گروه (۶تایی)، ۱- سالین‌نرمال ۲- سیس‌پلاتین (با دوز 10mg/kg ip)، ۳- تورین (با دوز 400mg/kg ip) یک ساعت قبل از تزریق سیس‌پلاتین (10mg/kg ip) و ۴- تورین (با دوز 400mg/kg ip) تقسیم شدند. تمام تزریق‌ها به روش داخل صفاقی انجام گردید. در روز هفتم تمام گروه‌ها با اتر بیهوش شده و خونگیری از قلب انجام گرفت. کبد و کلیه موش‌ها بلافاصله برداشته و وزن کبد و کلیه محاسبه شد. برای سنجش ALT و AST، اوره و کراتینین از روش اسپکتروفوتومتری استفاده گردید. یافته‌ها به‌صورت Mean± SEM بیان شده و جهت مقایسه داده‌ها از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی استفاده گردید. مقادیر با $p<۰/۰۵$ به‌عنوان تفاوت معنی‌دار گزارش شد.

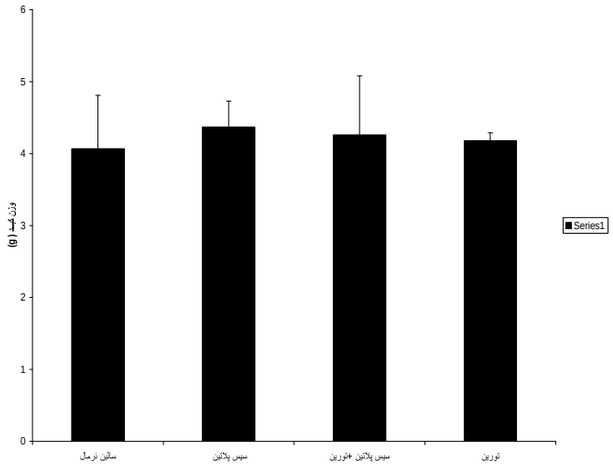
یافته‌ها

میانگین وزن کبد، کلیه و کراتینین، اوره و آنزیم‌های ALT, AST به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در جدول نشان داده شده است. همان‌طورکه مشاهده می‌شود تزریق سیس‌پلاتین به موش‌های صحرایی نر باعث افزایش وزن کبد نسبت به گروه

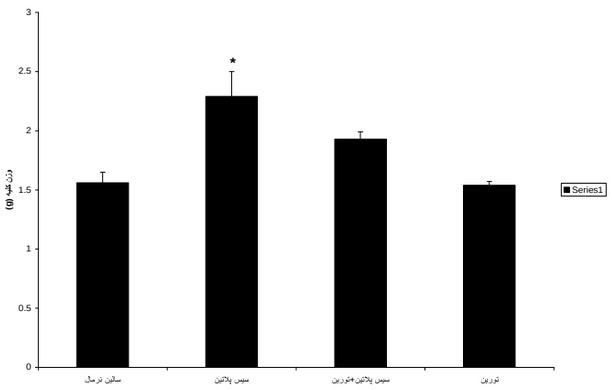
www.SID.ir

Archive of SID

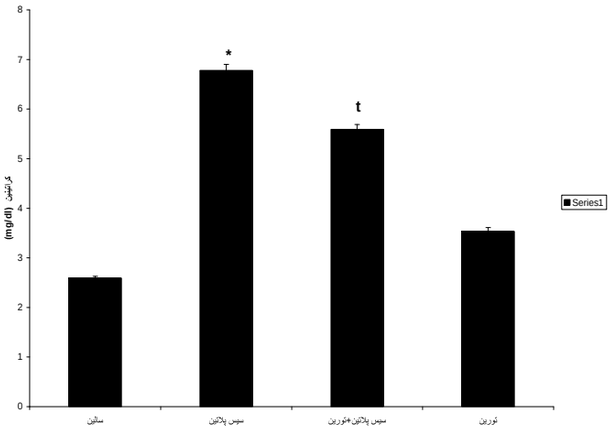
کنترل شده است؛ ولی اختلاف معنی‌داری دیده نمی‌شود (نمودار شماره ۱). تزریق سیس‌پلاتین به موش‌های صحرایی نر به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل باعث افزایش وزن کلیه گردیده است (p<۰/۰۵، نمودار شماره ۲)؛ در حالی که در گروه پیش‌تیمار با تورین در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین کاهش اندکی در وزن کلیه مشاهده می‌شود. سیس‌پلاتین باعث افزایش معنی‌دار کراتینین خون نسبت به گروه کنترل شده است، میزان کراتینین خون در گروه پیش‌تیمار با تورین در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین، کاهش معنی‌داری نشان داده است (p<۰/۰۵، نمودار شماره ۳). با توجه به نمودار شماره ۴، سیس‌پلاتین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش اوره خون نسبت به گروه کنترل گردیده است (p<۰/۰۵)، همچنین میزان اوره خون در گروه پیش‌تیمار با تورین در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین کاهش معنی‌داری نشان داده است (p<۰/۰۵، نمودار شماره ۴). در مقدار آنزیم AST در گروه سیس‌پلاتین در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری مشاهده می‌شود (p<۰/۰۵)، مقدار این آنزیم در گروه پیش‌تیمار با تورین نسبت به گروه سیس‌پلاتین کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (نمودار شماره ۵). مقدار آنزیم ALT در گروه سیس‌پلاتین در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافته است (p<۰/۰۵). مقدار این آنزیم در گروه پیش‌تیمار با تورین نسبت به گروه سیس‌پلاتین کاهش معنی‌داری را نشان داده است (p<۰/۰۵، نمودار شماره ۶).



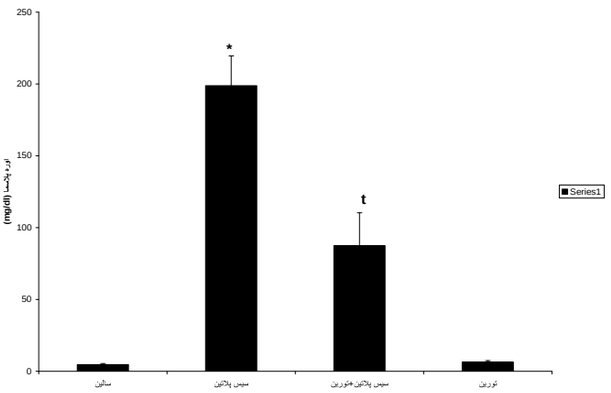
نمودار شماره ۱: اثر تورین بر وزن کبد در موش صحرایی تیمار شده با سیس‌پلاتین. نتایج به‌صورت میانگین±میانگین انحراف معیار برای ٦ حیوان ذکر شده‌اند.



نمودار شماره ۲: اثر تورین بر وزن کلیه در موش صحرایی تیمار شده با سیس‌پلاتین در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۵). نتایج به‌صورت میانگین±میانگین انحراف معیار برای ٦ حیوان ذکر شده‌اند.



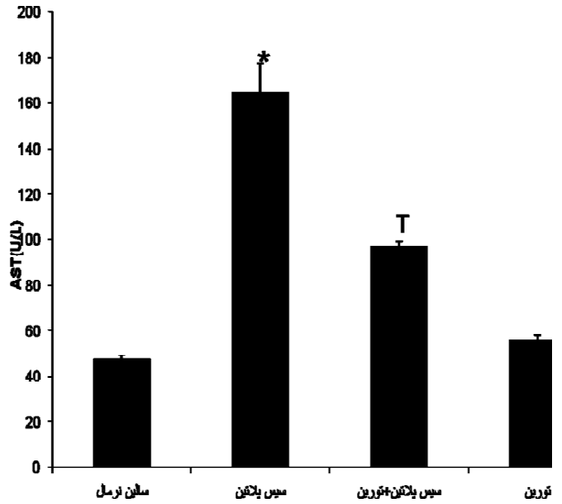
نمودار شماره ۳: اثر تورین بر کراتینین پلاسما در موش صحرایی تیمار شده با سیس‌پلاتین در مقایسه با گروه کنترل (P<۰/۰۵)، در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین (P<۰/۰۵). نتایج به‌صورت میانگین±میانگین انحراف معیار برای ٦ حیوان ذکر شده‌اند.



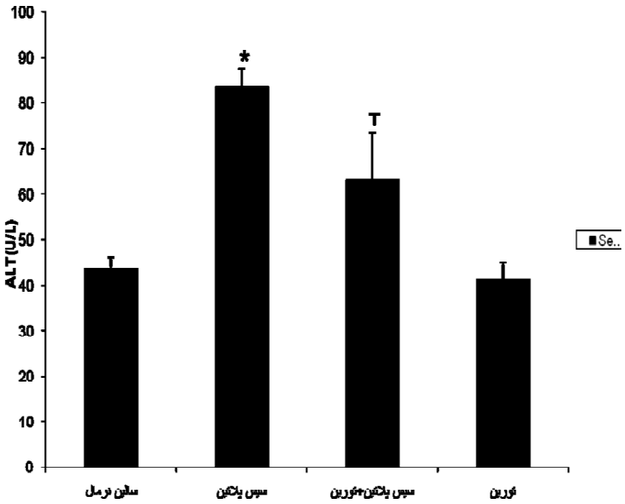
نمودار شماره ٤: اثر تورین بر اوره پلاسما در موش صحرایی تیمار شده با سیس‌پلاتین در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۵)، در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین (p<۰/۰۵). میانگین نتایج به‌صورت میانگین±میانگین انحراف معیار برای ٦ حیوان ذکر شده‌اند.

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار شماره ۵: اثر تورین بر آنزیم کبدی (AST) در موش صحرایی تیمار شده با سیس‌پلاتین در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۵)، و در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین (p<۰/۰۵). نتایج به‌صورت میانگین±میانگین انحراف معیار برای ٦ حیوان ذکر شده‌اند.



نمودار شماره ٦: اثر تورین بر آنزیم کبدی (ALT) در موش صحرایی تیمار شده با سیس‌پلاتین در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۵)، در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین (p<۰/۰۵). نتایج به‌صورت میانگین±میانگین انحراف معیار برای ٦ حیوان ذکر شده‌اند.

جدول: توزیع چهار گروه حیوانی براساس میانگین و انحراف معیار وزن کبد و کلیه و مقادیر کراتینین، اوره و ترانس‌آمینازها

گروه حیوانی	وزن کبد	وزن کلیه	کراتینین	اوره	آمینیو ترانسفراز اسپارتات	آمینیو ترانسفراز آلانین
گروه سالین‌نرمال	۴/۰۷±۰/۷۴	۱/۵۶±۰/۰۹	۲/۵۹±۰/۰۴	۷/۶۴±۰/۷	۴۷/۳۸±۱/۷۵	۴۳/۴۷±۲/۴۵
گروه سیس‌پلاتین	۴/۳۷±۰/۳۲	۲/۲۹±۰/۲۱	۶/۷۸±۰/۱۲	۱۹۸/۸±۲۰/۷۳	۱۶۴/۶۱±۱۲/۷۴	۸۳/۶۵±۳/۹۸
گروه سیس‌پلاتین+تورین	۴/۲۶±۰/۹۲	۱/۵۳±۰/۰۶	۵/۵۹±۰/۱	۸۷/۵±۲۲/۸۹	۹۶/۸۵±۲/۳۲	۶۳/۲۸±۱۰/۲۹
گروه تورین	۴/۱±۰/۱۱	۱/۵۴±۰/۰۳	۳/۵۳±۰/۰۸	۲۵/۴۴±۱/۰۲	۵۵/۷۲±۲/۴۴	۴۱/۲۱±۳/۸۲

بحث

امروزه، بررسی نقش آنتی‌اکسیدانت‌ها به‌عنوان یکی از مباحث مهم تحقیقی و کلیدی در پزشکی و بیولوژی مطرح است. همچنین در علوم تغذیه و دیگر علوم استفاده از مواد دارای خصلت آنتی‌اکسیدانتی و یا مصرف غذاها و میوه‌های حاوی آنتی‌اکسیدان، رایج می‌باشد. سیس‌پلاتین به‌عنوان یک ترکیب شیمی‌درمانی رایج، اثرات مخرب خود را از طرق مختلف اعمال می‌کند، و مشارکت مسیرهای استرس اکسیداتیو نیز در این تغییرات بسیار چشمگیر بوده و لذا سهم ترکیبات آنتی‌اکسیدانت در برطرف کردن این اثرات بسیار حایز اهمیت است. مطالعات نشان دادند که تورین در محیط‌های کشت سلولی و نیز در خارج از بدن (In Vitro) روی سلول‌های طبیعی یا سلول‌های آسیب دیده، قادر به اثرات ترمیمی و آنتی‌اکسیدانتی مؤثری می‌باشد (۲۵-۲۲). امروزه تورین حتی به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت طبیعی، علاوه بر تحقیقات سلولی- مولکولی، در پژوهش‌های مربوط به مواد کمک دارویی و غذایی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۶،۱۹). به‌نظر می‌رسد تأثیر تورین در سیستم‌های بیولوژی و نیز اثر آنتی‌اکسیدانی آن نتیجه پایداری و حمایتی است که بر غشای سلولی اعمال می‌کند (۲۴). لذا در این مطالعه آثار محافظتی این آمینواسید در جلوگیری از نفروتوکسیسیتی و هپاتوکسیسیتی ناشی از سیس‌پلاتین بررسی گردید. Liu و همکارانش در سال ۱۹۹۸ گزارش کردند که تجویز دوز بالای سیس‌پلاتین، شواهدی از تأثیر نفروتوکسیسیتی را پس از ۸ روز از آغاز تجویز، به‌صورت افزایش سطح اوره و کراتینین خون نشان می‌دهد (۲). همچنین تحقیقات قبلی نشان داد، نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس‌پلاتین با افزایش وزن کلیه، مقدار اوره و کراتینین در سرم خون همراه

www.SID.ir

Archive of SID

است (۱۹). در مطالعه حاضر، آسیب کلیوی از طریق افزایش وزن کلیه نسبت به سطح بدن و افزایش اوره و کراتینین بررسی گردید. Dubskaia و همکارانش در سال ۱۹۹۴ نشان دادند، تزریق سیس‌پلاتین مقدار ALT, AST را به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهد (۲۸،۲۷). در تعداد دیگری از پژوهش‌ها نیز مشخص گردید که سیس‌پلاتین در مقادیر بالا باعث افزایش آنزیم‌های کبدی به‌ویژه ALT, AST به‌صورت غیرطبیعی می‌شود. پژوهشگران معتقدند، که آسیب کبدی ناشی از سیس‌پلاتین، با مقدار آن ارتباط دارد (۲۹)، و این آنتی‌تومور در مقادیر استاندارد (بالاتراز ۷/۵) باعث هپاتوکسیسیتی می‌شود (۳۰). تحقیقاتی که به‌صورت In Vivo انجام گرفت، بیانگر آثار سوء سیس‌پلاتین بر روی عملکرد سلول‌های کبدی بود (۳۱). در تحقیق حاضر نیز مقدار آنزیم‌های ALT, AST در موش‌های صحرایی تیمار شده با سیس‌پلاتین، در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش نشان داد. براساس گزارش‌های قبلی، تورین شدت تجمع پلاتینوم کلیه را کاهش داده و در نتیجه آثار تخریبی سیس‌پلاتین را بر روی عملکرد توبولی کلیه کم می‌کند (۳۲). در پژوهشی توسط Nabila و همکارانش در سال ۲۰۰۳، اثر محافظتی تورین علیه هپاتوکسیسیتی ناشی از تتراکلریدکربن نشان داده شد (۳۳)، همچنین در سایر تحقیقات مشاهده گردید که تورین به‌صورت قابل توجهی شدت نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین (۲۰) و هپاتوکسیسیتی ناشی از سیکلوسپورین (۲۱) و استامینوفن (۳۴) را بهبود می‌بخشد. براساس گزارش‌های Chen و همکارانش در سال ۱۹۹۳، این آمینواسید می‌تواند آثار محافظتی بر روی بافت‌هایی مانند کبد داشته باشد (۳۵). مطالعات دیگری نیز که بر روی برخی از سلول‌ها انجام گرفت، نشان‌دهنده نقش آنتی‌اکسیدانتی تورین در ترمیم سلول‌ها و در جلوگیری از آسیب DNA بود. بنابراین بخشی از نفروتوکسیسیتی و هپاتوکسیسیتی حاصل از تجویز سیس‌پلاتین می‌تواند به‌علت برهم‌خوردگی تعادل عملکرد آنتی‌اکسیدانتی سیستم تورین باشد (۳۳). لذا براساس بررسی‌های انجام شده، نمی‌توان اثر حفاظتی تورین علیه هپاتوکسیسیتی و نفروتوکسیسیتی ناشی از این آنتی‌تومور را نادیده گرفت. در مطالعه حاضر، تزریق تورین همراه با سیس‌پلاتین در موش‌های صحرایی نر موجب حفاظت موش‌ها از اثر تخریبی سیس‌پلاتین گردید؛ به‌طوری‌که وزن کلیه، مقدار کراتینین، اوره و آنزیم‌های ALT و AST سرم خون در موش‌های صحرایی تیمار شده با سیس‌پلاتین در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش نشان داد که با یافته‌های فوق مطابقت دارند. در حیوانات پیش‌تیمار با تورین، در مقدار کراتینین، اوره و آنزیم‌های ALT, AST کاهش معنی‌داری مشاهده گردید که این امر اثر حفاظتی تورین به‌عنوان آنتی‌اکسیدانت را ثابت می‌کند. بنابراین تزریق تورین، نفروتوکسیسیتی و هپاتوکسیسیتی ناشی از سمی‌بودن سیس‌پلاتین را بهبود می‌بخشد.

نتیجه‌گیری

تورین احتمالا می‌تواند اثر حفاظتی معنی‌داری بر مصرف‌کنندگان داروهای ضد توموری مانند سیس‌پلاتین داشته باشد، و همچنین به دلیل نقش عملکرد مهم تورین در بسیاری از فعالیت‌های حیاتی بدن و اثر حفاظتی آن در برابر سمی‌بودن بعضی از داروها، می‌توان از این آمینواسید به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت مؤثر علیه نفروتوکسیسیتی و هپاتوکسیسیتی ناشی از سمی‌بودن سیس‌پلاتین استفاده نمود.

References:

1. Tikoo K, Bhatt DK, Gaikawad AB, Sharma V, Kabra DG. Differential Effects of Tannic Acid on Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rats. FEBS Letters (Serial Online) 2007;581:2027-2035. Available From:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470369. Accessed November 28, 2009.

2. Liu J, Liu Y, Habeebu SS. Metallothionein (MT)-Null Mice are Sensitive to Cisplatin-Induced Hepatotoxicity. J Toxicol Appl Pharmacol (Serial Online) 1998;149(1):24-31. Available From: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512723. Accessed October 25, 2008.

3. Xiaobin H. Taut Protects Against Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury (AKI) Established in a Taut Transgenic Mice Model. In Junichi A, Stephen WS, Takashi I. Taurine 7. Osaka University, College of Medicine University of South

www.SID.ir

Archive of SID

Alabama (Serial Online) 2009:113-122. Available From: www.springerlink.com/index/vpq706741t182361. Accessed March 11, 2009.

4. Atessahin A, Yilmaz S, Karahan I, Ceribasi AO, Karaoglu A. Effects of Lycopene Against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rats. Toxicology (Serial Online). 2005(2-3), 212:116–123. Available From: http://www.sciencedirect.com/science. Accessed February 10, 2009.

5. Pil P, Lippard SJ. Encyclopedia of Cancer. In Bertino JR, Academic Press, Department of Clinical Oncology, Hammersmith Hospital, DuCane Road, London, UK W12 0HS, (Serial Online) 1997:392-410. Available From: http://www.sciencedirect.com/science. Accessed March 1, 2009.

6. Satoh M, Kashihara N, Fujimoto S, Horike H, Tokura T, Namikoshi T, Sasaki T, Makino H. A Novel Free Radical Scavenger, Edarabone, Protects Against Cisplatin- Induced Acute Renal Damage In Vitro and In Vivo. J Pharmacol Exp Thr (Serial Online) 2003;305(1):1183-1190. Available From: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12649298. Accessed November 5, 2008.

7. Dobyan DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J, Weiner MW. Mechanism of Cis-Platinum Nephrotoxicity. II. Morphologic Observations. J Pharmacol Exp Ther 1980;213:551-556. Available From: http://jpet.aspetjournals.org/content/213/3/551.full.pdf+html. Accessed March 25, 2010.

8. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1: A Tissue and Urinary Biomarker for Nephrotoxicant Induced Renal Injury. Am J Physiol Renal Physiol (Serial Online)2004;286(3):F552–3. Available From:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed /14600030. Accessed March 3, 2009.

9. Maestri A, De Pasquale Ceratti A, Cundari S, Zanna C, Cortesi E, Crino L: A Pilot Study on the Effect of Acetyl-L-Carnitine in Paclitaxel and Cisplatin-Induced Peripheralneuropathy.Tumori (Serial Online) 2005;91(2):135-138. Available From: http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=16800160. Accessed November 5, 2009.

10. ynch ED, Rende GU, Pierce C, Kil J. Combined Oral Delivery of Ebselen and Allopurinol Reduces Multiple Cisplatin Toxicities in Rat Breast and Ovarian Cancer Models While Enhancing Anti-Tumor Activity. J Anti-Cancer Drugs (Serial Online) 2005;16(5):569-579. Available From: http://journals.lww.com. Accessed November 16, 2008.

11. Naziroglu M, Karaoglu A, Aksoy AO. Selenium and High Dose Vitamin E Administration Protects Cisplatin-Induced Oxidative Damage to Renal, Liver and Lens Tissues in Rats. J Toxicology (Serial Online) 2004;195(2-3):221-230. Available From :http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2210-4-20. Accessed February 4, 2009.

12. Calisir YT, Kanter M, Uygun M. Protective Effects of Vitamin C on Cisplatin-Induced Renaldamage. J Renfail (Serial Online) 2008;30(1):1-8. Available From: http://www.informaworld .com/smpp/content~db=all~content=a789611113. Accessed March 17, 2009.

13. Nath KA, Norby SM. Reactive Oxygen Species and Acute Renal Failure. J Med (Serial Online) 2000;109(8):665-678. Available From: http://www.ncbi.nlm.nih gov/pubmed/ 11099687. Accessed February 10, 2009.

14. Huxable RJ. Physiological Actions of Taurine. Physiol. Rev (Serial Online) 1992;72:101–163. Available From: http://physrev.physiology.org/cgi/reprint/72/1/101. Accessed November 2, 2009.

15. Shin HK, Linkswiler HM. Tryptophan and Methionine Metabolism of Adult Females as Affected by Vitamin B6 Deficiency. J Nutr (Serial Online) 1978;104:1348-1355. Available From: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507414/. Accessed October 25, 2008.

16. Franconi F, Bennardini F, Mattana A. Plasma and Platelet Taurine are Reduced in Subjects with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Effect of Taurine Supplementation. J Clin Nutr (Serial Online) 2002;61:1115-1119. Available From: http://www.ajcn.org/cgi/content/abstract/61/5/1115. Accessed October 20, 2008.

17. Brosnan JT, Brosnan ME. The Sulfur-Containing Amino Acids. J Nutr (Serial Online) 2006;136(6):1636-1640. Available From: http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/136/6/1636S. Accessed February 28, 2009.

18. Mankovskaya IN, Serebrovskaya TV, Swanson RJ, Vavilova GL, Kharlamova ON. Mechanisms of Taurine Antihypoxic and Antioxidant Action. J High Altitude Medicine & Biology (Serial Online) 2000;1(2):105-110. Available From: http://www.ncbi.nlm.nihgov /pubmed /11256561 Accessed November 2, 2008.

19. Saad SY, Al-Rikabi AC. Protection Effects of Taurine Supplementation Against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats. J Chemotherapy (Serial Online) 2002;48(1):42-8. Available From: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11901256. Accessed February 5, 2009.

www.SID.ir

Archive of SID

20. Aysen E, Nimet U, Alp U, Kamer K, Remzi E, Aysun K, Atilla B. The Protective Effect of Taurine Against Gentamicin-Induced Acute Tubular Necrosis in Rrats. J Nephrol Dial Transplant (Serial Online) 2000;15(8):1175-1182. Available From: http://ndt.oxfordjournalsorg /cgi/content/abstract/15/8/1175. Accessed November 28, 2008.

21. Hanan H, Hagar. The Protective Effect of Taurine Against Cyclosporine A-Induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Rats. J Toxicology Letters (Serial Online) 2004;151:335-343. Available From: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TCR-.4C8NMTV Accessed February 1, 2009.

22. Mattson DM, Ahmad IM, Dayal D, Parsons AD, Aykin-Burns N, Li L, Orcutt KP, Spitz DR, Dornfeld KJ, Simons AL: Cisplatin Combined with Zidovudine Enhances Cytotoxicity and Oxidative Stress in Human Head and Neck Cancer Cells Via a Thiol-Dependent Mechanism. Free Radicalbiology&Medicine 2009,46(2):232-237. Available From: http://www.mims.com/Page.aspx?menuid=pubmeddetail&pmid. Accessed November3, 2009.

23. Kuhad A, Pilkhwal S, Sharma S, Tirkey N, Chopra K: Effect of Curcumin on Inflammation and Oxidative Stress in Cisplatin-Induced Experimental Nephrotoxicity. Journal of Agricultural and Food Chemistry (Serial Online) 2007;55(25):10150-10155. Available From: http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf0723965. Accessed November1, 2009.

24. Santos NA, Catao CS, Martins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC: Cisplatin-Induced Nephrotoxicity is Associated with Oxidative Stress, Rredox State Unbalance, Impairment of Energetic Metabolism and Apoptosis in Rat Kidney Mmitochondria. Archives of Toxicology (Serial Online) 2007;81(7):495-504. Available From: http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt =18886127. Accessed February 16, 2009.

25. Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM: Silymarin Modulates Cisplatin-Induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Rats. Journal of Biochemistry and Molecularbiology (Serial Online) 2006,39(6):656-661. Available From: http://www.jbmb.or.kr/jbmb/jbmb_files/%5B39-6%5D0611241124_656.pdf. Accessed November 2, 2009.

26. Sato S, Yamate J, Saito T, Hosokawa T, Saito S, Kurasaki M: Protective Effect of Taurine Against Renal Interstitial Fibrosis of Rats Induced by Cisplatin. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (Serial Online) 2002;365(4):277-283. Available From:http://www.labmeeting .com/paper/24354716/. Accessed November 18, 2008.

27. Dubskaia T, Vetoshkina TV, Gol'dberg VE. The Mechanisms of the Hepatotoxicity of Complex Platinum Compounds. J Eksp Klin Farmakol (Serial Online) 1994;57(1):38-41 Available From: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142862. Accessed November 26, 2008.

28. Heba HM1, Hafez FH2, Nadia MF. Silymarin Modulates Cisplatin-Induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Rats. Journal of Biochemistry and Molecular Biology (Serial Online) 2006;39(6):656661. Available From: www jbmb.or.kr/jbmb/jbmb_files /%5B396 %5D0611241124 _656.pdf. Accessed February 15, 2009.

29. Pollera CF, Ameglio F, Nardi M. Cisplatin-Induced Hepatic Toxicity. J Clinoncol, (Serial Online) 1987;5:318-319. Available From: http //www.jco.org/cgi/reprint/5/2/318/c. Accessed November 9, 2008.

30. Cavalli F, Tschopp L, Sonntag RW. A Case of Liver Toxicity Following Cis-Diammine Dichloroplatinium Treatment. J Cancers Treat REP (Serial Online) 1978;62(12):2125-2126. Available From: http://jco.ascopubs.org/cgi/pdf. Accessed October 3, 2008.

31. Martins NM, Santos NA, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatin Induces Mitochondrial Oxidative Stress with Resultant Energetic Metabolism Impairment, Membrane Rigidification and Apoptosis in Rat Liver. J Appl Toxicol (Serial Online) 2008;28(3):337-44. Available From: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604343. Accessed January 12, 2009.

32. Nowak G. Protein Kinase C-alpha and ERK1/2 Mediate Mitochondrial Dysfunction, Decreases in Active Na+Transport, and Cisplatin-Induced Apoptosis in Renal Cells. J Biol Chem 2002;277(45):43377–88. Available From: http://www.jbc.org/content/277/45/43377.abstract. Accessed November 6, 2008.

33. Nabila S, Hassan Naglaa F, Abbas Hafiza A. Sharaf. Histopathological and Histochemical Studies on the Effect of Taurine in Preventing Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Injury in the Albino Rat. j Hospital Medicine (Serial Online) 2003;10:52-65. Available From: http://www sciencedirect.com. Accessed March 19, 2008.

34. Waters, Jiang HW, Redmond HP, Kay E, Hayes DB. Role of Taurine in Preventing Acetaminophen-Induced Hepatic Injury in the Rat. J Physiol Gastrointest Liver Physiol (Serial Online) 2001;280(6):1274-1279. Available From: http://ajpgi.physiology.org/cgi/reprint /280/6 /G1274. Accessed November 24, 2008.

35. Chen T. Protective Action of Taurine on Ischemia-Reperfusion Liver Injury in Rats and Its Mechanisms. J Med (Serial Online) 1993;73:276–279. Available From: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Accessed March 6, 2009.

www.SID.ir