

اثر حفاظتی عصاره چای سبز (*Camellia sinensis*) روی بافت کلیه و شاخص‌های خونی عملکرد کلیه در موش‌های نر تیمار شده با پاکلی تاکسل

زهرآ جمشیدی^{۱*}، الهه طاهری^۲، مهناز محمدی^۳، هما محسنی کوچصفهانی^۴

- ۱- مدرس، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، واحد ایلام، ایران
 - ۲- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
 - ۳- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلامشهر، ایران
 - ۴- دانشیار، گروه سلولی - تکوینی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
- * آدرس مکاتبه: گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، واحد ایلام
تلفن: ۵۶۳۵۸۱۰۵ (۰۲۱)، نمابر: ۵۶۳۵۶۱۷۷ (۰۲۱)
پست الکترونیک: Zjamshidi87@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۹۴/۱۰/۲۸

تاریخ دریافت: ۹/۱۱/۱۴

چکیده

مقدمه: با توجه به اهمیت و خاصیت بسیار بالای گیاهان دارویی می‌توان به چای سبز اشاره نمود. پاکلی تاکسل یک داروی شیمی درمانی است که می‌تواند باعث مسمومیت کلیوی از جمله تغییرات دژنراتیو در پارانشیم کلیه شود.

هدف: هدف از این مطالعه بررسی اثر چای سبز به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی روی بافت کلیه و سطح شاخص‌های خونی عملکرد کلیه در موش‌های تیمار شده با پاکلی تاکسل می‌باشد.

روش بررسی: برای انجام این آزمایش تعداد ۳۵ سر موش نژاد NMRI به ۷ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل ۱ هیچ ماده‌ای دریافت نکرد، گروه کنترل ۲ سالین به مدت هفت روز، گروه شاهد ۱ تزریق IP داروی پاکلی تاکسل به مقدار ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت سه روز متوالی، گروه شاهد ۲ و ۳ عصاره چای سبز را به ترتیب با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای بیست و هشت روز دریافت کردند. گروه آزمایشی ۱ و ۲ تحت تیمار با عصاره چای سبز و پاکلی تاکسل قرار گرفتند که ابتدا به ترتیب دوزهای ذکر شده چای سبز را برای بیست و هشت روز و پاکلی تاکسل را به مقدار ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم از روز چهاردهم به مدت سه روز متوالی دریافت کردند. هفت روز پس از آخرین تزریق، کلیه‌ها جدا شد و پس از فیکس شدن در محلول بافر فرمالین، با هماتوکسیلین و اتوزین رنگ‌آمیزی شده و مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین سطح اوره و کراتینین خون نیز اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون ANOVA تجزیه و تحلیل شدند. سطوح اوره و کراتینین خون در گروه شاهد ۱ در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت که پس از بکارگیری عصاره چای سبز در گروه‌های آزمایشی ۱ و ۲ کاهش معناداری را نشان داد ($P < 0/05$).

نتایج: در گروه شاهد ۱، اتساع لوله‌های جمع‌کننده کلیوی همراه با نکروز خفیف بافتی دیده شد که این روند در گروه‌های آزمایشی ۱ و ۲ به صورت برگشت‌پذیر بود، به طوری که تفاوت معناداری با گروه کنترل نداشت.

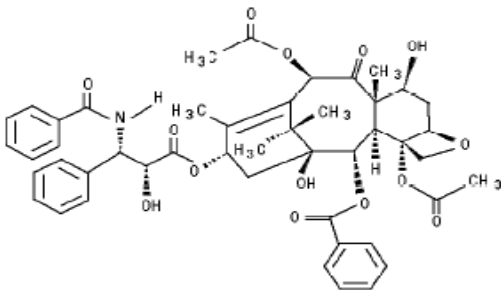
نتیجه‌گیری: بر اساس این نتایج می‌توان پیش‌بینی کرد که مصرف چای سبز سطح فاکتورهای کلیوی را کاهش داده و تغییرات بافتی کلیه که در اثر مصرف پاکلی تاکسل ایجاد می‌شود را بهبود می‌بخشد.

کل‌واژگان: چای سبز، اوره، پاکلی تاکسل، کراتینین، کلیه



مقدمه

تغییرات هسته‌ای و تحلیل میتوکندریایی در سلول‌های توبولی کلیه می‌شود [۴]. این مسمومیت علاوه بر کلیه در سراسر بدن اختلالات زیادی ایجاد می‌کند [۵]. ساختار شماتیک پاکلی تاکسل به صورت زیر می‌باشد [۶]:

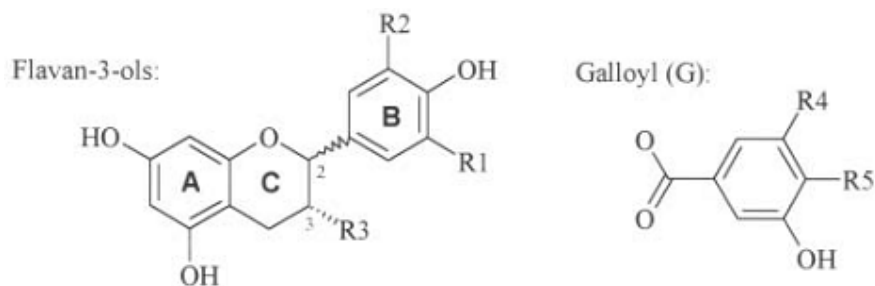


شکل شماره ۱- نمایش شماتیک از ساختار پاکلی تاکسل

از آنجایی که مصرف این داروهای شیمی درمانی می‌تواند باعث آسیب‌های کلیوی زیادی شود، استفاده از ترکیبی که بتواند اثر آن را خنثی کند، ضروری به نظر می‌رسد. استفاده از گیاهان دارویی برای درمان بیماری‌ها از دیرباز در جوامع بشری معمول بوده و تا حدود نیم قرن پیش گیاهان یکی از مهم‌ترین منبع تأمین دارو برای درمان دردها به شمار می‌رفتند. در سال‌های اخیر به ضرورت بررسی گیاهان دارویی توجه بسیاری شده است. چای سبز نوشیدنی مرسوم در دنیا می‌باشد و دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و سم‌زدایی می‌باشد. چای سبز از گیاه *Camelia sinensis* از خانواده *Theaceae* گرفته شده است [۷]. ترکیبات موجود در چای سبز عبارتند از: اسیدهای آمینه، کربوهیدرات، مواد معدنی، لیپید، ویتامین، گزانتیک اسید، زیر واحدهای فرار و پلی‌فنول‌ها [۸]. مهم‌ترین زیر واحد زیستی چای سبز پلی‌فنول است. اکثر پلی‌فنول‌های چای سبز، فلاونول‌ها می‌باشند که به عنوان کاتچین شناخته می‌شوند. این پلی‌فنول‌ها نوعی آنتی‌اکسیدان محسوب می‌شوند [۹]. آنتی‌اکسیدان‌ها قابلیت مبارزه با سلول‌های سرطانی را دارند [۱۰]. از دیگر اثرات چای سبز القا آپتوز [۱۱] و جلوگیری از متاستاز در سلول‌های سرطانی [۱۲]، جلوگیری از بیماری‌های قلبی، کاهش کلسترول بد خون، کاهش تری‌گلیسیرید، کاهش

داروهای شیمی درمانی به موازات اثرات مطلوب خود دارای اثرات جانبی زیادی هستند. این دسته از داروهای سلول‌های سرطانی را تجزیه می‌کنند که تجزیه این سلول‌ها مواد سمی در بدن ایجاد می‌کند که باید از طریق کلیه و کبد دفع شوند و اگر مایعات بدن کافی نباشند کلیه‌ها قادر به دفع آنها نخواهند بود که منجر به خطر مسمومیت در کلیه می‌شوند و ممکن است باعث درد و سوزش هنگام ادرار، تکرر ادرار و تب و لرز شوند. پاکلی تاکسل یک داروی ضدسرطانی جدید است که اثرات قابل توجهی بر روی سرطان دارد [۲، ۱]. پاکلی تاکسل با فرایند *semi-synthetic* از *Taxusbaccata* گرفته می‌شود. پاکلی تاکسل با اتصال به زیر واحد β -توبولین سبب افزایش سختی میکروتوبول و پایداری نا به هنگام آن شده و سلول را در فاز M چرخه سلولی متوقف کرده و از تقسیم سلولی جلوگیری می‌کند و سبب مرگ سلول می‌شود. پاکلی تاکسل با ایجاد پایداری نا به هنگام در میکروتوبول، سبب اختلال در سیتو اسکلتون می‌شود و تعادل دینامیک بین باز و بسته شدن میکروتوبول‌ها را تغییر داده و با مختل کردن تشکیل دوک متافازی سبب سد شدن میتوز در G2/M می‌شود. در واقع این مولکول، تجمع میکروتوبول‌ها از دیم‌های توبولین را تسهیل می‌کند و از طریق جلوگیری از دی پلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها باعث تثبیت آنها می‌شود. این ثبات مانع از دوباره سازمان یافتن فعال و طبیعی شبکه میکروتوبول‌ها می‌شود که برای تقسیم سلولی و اعمال سلولی حیاتی و ضروری است. بعلاوه پاکلی تاکسل سبب القا آرایش غیرطبیعی و یا خوشه‌ای از میکروتوبول‌ها در طی چرخه سلولی شده و منجر به ایجاد آسترهای متعدد از میکروتوبول‌ها در طی میتوز می‌شود. این دارو با یک نیمه عمر کوتاه متابولیزه می‌شود و به همین دلیل به منظور دستیابی به غلظت موردنیاز در طی دوره‌های مناسب زمانی، استفاده مکرر از دوزهای نسبتاً بالا ضروری است و این مسأله منجر به مسمومیت کلیه می‌شود. مسمومیت کلیوی سبب از دست دادن پوشش اپیتلیالی و تغییرات نکروتیک و آپتوز در لوله‌های کلیوی می‌شود [۳]. مسمومیت کلیوی همچنین باعث آسیب به غشای گلومرولی و





شکل شماره ۲- نمایش شماتیک از ساختار چای سبز

عصاره چای سبز، پاکلی تاکسل و اثر توام چای سبز و پاکلی تاکسل بر بافت کلیه و سطح فاکتورهای کلیوی بود.

مواد و روش‌ها

حیوان مورد آزمایش و شرایط نگهداری حیوانات

در این مطالعه تجربی موش‌های سوری نر نژاد NMRI در محدوده وزنی ۳۰ - ۲۵ گرم به تعداد ۳۵ سر از انستیتو پاستور تهران واقع در خیابان پاستور خریداری شدند و در اتاق حیوانات در دانشگاه خوارزمی تهران تحت شرایط استاندارد با رطوبت ۷۰-۶۰ درصد با دسترسی به آب و غذا، دوره تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته و حرارت ۲۴ - ۱۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و مورد آزمایش قرار گرفتند. نمونه‌گیری‌ها تماماً در یک زمان مشخص ساعت ۸ الی ۱۰ صبح انجام گرفت.

روش عصاره‌گیری: چای سبز مورد استفاده در این آزمایش در فروردین ماه سال ۱۳۹۲ از باغ‌های سبز لاهیجان تهیه شد و عصاره‌گیری در دانشگاه شهید بهشتی تهران انجام شد. برای تهیه عصاره چای سبز ابتدا برگ‌های چای سبز توسط آسیاب برقی پودر شده و بعد در اتانول ۰/۸۰ خیسانده شد. سپس محلول به دست آمده با کاغذ صافی واتمن شماره ۱ صاف شده و با روش تغلیظ در خلاء عصاره‌گیری به عمل آمد [۲۱ - ۱۹]. غلظت مؤثر از عصاره چای سبز به صورت تازه در هر روز از رقیق کردن عصاره غلیظ شده با محلول سالین تهیه شد [۲۲].

فشار خون، جلوگیری از دیابت [۱۳]، کاهش وزن بدن [۱۴]، استحکام دندان‌ها و استخوان‌ها، ضد استرس، سم‌زدایی از کبد و پیشگیری از آلزایمر است [۱۷ - ۱۵]. سلول‌های کلیوی بیشترین تماس را با رادیکال‌های آزاد دارند و چای سبز به دلیل داشتن آنتی‌اکسیدان‌ها از سلامت کلیه محافظت می‌کند. از اثرات دیگر چای سبز در کلیه، می‌توان به افزایش جذب آب توسط کلیه‌ها، بهبود عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، عملکرد بهتر کلیه در تعادل آب و الکترولیت‌ها، تصفیه خون، کنترل فشار توسط کلیه و جلوگیری از تشکیل سنگ کلیه اشاره کرد. علاوه بر این پلی فنول‌های چای سبز باعث بهبود افزایش اکسیداسیون در بیماران دیالیزی می‌شود. این پلی‌فنول‌ها همچنین به مهار پیشرفت نارسایی کلیوی توسط مهار اکسیداتیو رادیکالی کمک می‌کند [۱۸].

با توجه به اینکه مطالعات اندکی روی اثرات جانبی داروهای شیمی درمانی و خواص درمانی گیاهان دارویی صورت پذیرفته است و از آنجا که پاکلی تاکسل سبب آسیب به بافت کلیه می‌شود و هیچگونه مطالعه‌ای روی اثرات چای سبز در بهبود آسیب‌های ایجاد شده توسط داروهای شیمی درمانی روی بافت کلیه انجام نشده است، لذا لزوم توجه بیشتر به ضرورت انجام پژوهش‌های علمی در این مورد مشخص می‌شود. مطالعه حاضر برای نخستین بار، به منظور بررسی اثر محافظتی عصاره چای سبز روی بافت کلیوی و سطح اوره و کراتینین خون در موش‌های نر تیمار شده با داروی ضدسرطانی پاکلی تاکسل انجام پذیرفته است. هدف از این مطالعه تعیین اثر



انتخاب مقدار غلظت مؤثر چای سبز تزریق شده به این صورت بود که LD50 آن ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در نظر گرفته شد زیرا پس از تزریق این دوز بیش از نیمی از موش‌ها مردند و پس از تزریق دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز نزدیک به نیمی از موش‌ها مردند و بنابراین غلظت ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مناسب تشخیص داده شدند. تحقیقات دیگر نیز درستی این امر را نشان دادند [۲۵]. غلظت مؤثر چای سبز در این مطالعه دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. بر اساس مطالعات انجام گرفته توسط محمد زیدالشریف (Mohammed Zaid AL-Sharif) دوز درمانی و مؤثر پاکلی تاکسل برای انسان و موش غلظت ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم است [۲۶]. در مورد انتخاب مقدار غلظت پاکلی تاکسل تزریق شده نیز LD50 آن ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در نظر گرفته شد که پس از تزریق این دوز بیش از نیمی از موش‌ها مردند و غلظت ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز برای موش‌ها کشنده بود و بنابراین غلظت ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مناسب تشخیص داده شد، تحقیق دیگر نیز این دوز را تأیید کرد [۲۷]. غلظت مؤثر داروی پاکلی تاکسل در این مطالعه دوز ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. با توجه به اینکه قبلاً در موش‌های صحرایی دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم چای سبز به صورت خوراکی مورد آزمایش قرار گرفته بود [۲۸]، با در نظر گرفتن نوع موش (سوری) و نوع آمایش (IP) در این تحقیق از دوز ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد.

زمان خونگیری و جداسازی نمونه‌ها

هفت روز پس از آخرین تزریق، موش‌ها تحت بیهوشی قرار گرفتند و از عروق ژوگولار گردن حیوان جهت اندازه‌گیری میزان سطح اوره و کراتینین خون، خونگیری انجام شد. بعد از کالبدشکافی، کلیه حیوانات جهت بررسی هیستوپاتولوژی خارج شد.

روش بررسی هیستوپاتولوژی

کلیه‌های موش‌ها خارج شد و به مدت پنج دقیقه با محلول

داروی مورد مطالعه: داروی پاکلی تاکسل نیز از داروخانه سازمان هلال احمر تهیه شد. این دارو متعلق به شرکت STRAGEN (با شماره تولید ۱۰۱۲۸۱۲۰۱ و سال تولید ۲۰۱۲) است. داروی پاکلی تاکسل به دو صورت آمپول و ویال در دسترس است که در هر دونوع برای جلوگیری از حساسیت شدید در استفاده از پاکلی تاکسل باید این دارو رقیق شود [۲۴]، [۲۳]. پاکلی تاکسل با محلول سالین رقیق شد. لازم به ذکر است که تمام نمونه‌ها در اولین روز آزمایش در صفر توزین شدند و قبل از تزریق ابتدا سطح پوست با استفاده از الکل ضدعفونی و سپس در تمام موارد تزریق توسط سرنگ انسولین و به روش IP انجام شد.

گروه‌های مورد مطالعه: موش‌ها در این آزمایش به هفت گروه پنج‌تایی تقسیم شدند: گروه کنترل ۱، به مدت بیست و هشت روز هیچ گونه دارویی دریافت نکردند. برای اثبات این موضوع که آیا سالین (که به عنوان رقیق‌کننده پاکلی تاکسل استفاده شد) به تنهایی دارای اثر پاتولوژیک است یا نه، علاوه بر گروه کنترل ۱ (که هیچ ماده‌ای دریافت نکردند)، گروه کنترل ۲ نیز مورد بررسی قرار گرفتند. گروه کنترل ۲، به مدت هفت روز محلول سالین دریافت کردند. گروه شاهد ۱، داروی پاکلی تاکسل را به مقدار ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت سه روز متوالی دریافت کردند. گروه شاهد ۲، عصاره چای سبز را با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه شاهد ۳، عصاره چای سبز را با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت بیست و هشت روز دریافت کردند. گروه آزمایشی ۱، عصاره چای سبز را با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت بیست و هشت روز دریافت کردند و از روز چهاردهم نیز همراه با تزریق عصاره چای سبز، داروی پاکلی تاکسل را به مقدار ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت سه روز متوالی دریافت کردند. گروه آزمایشی ۲، عصاره چای سبز را با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت بیست و هشت روز دریافت کردند و از روز چهاردهم نیز همراه با تزریق عصاره چای سبز، داروی پاکلی تاکسل را به مقدار ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و به مدت سه روز متوالی دریافت کردند.

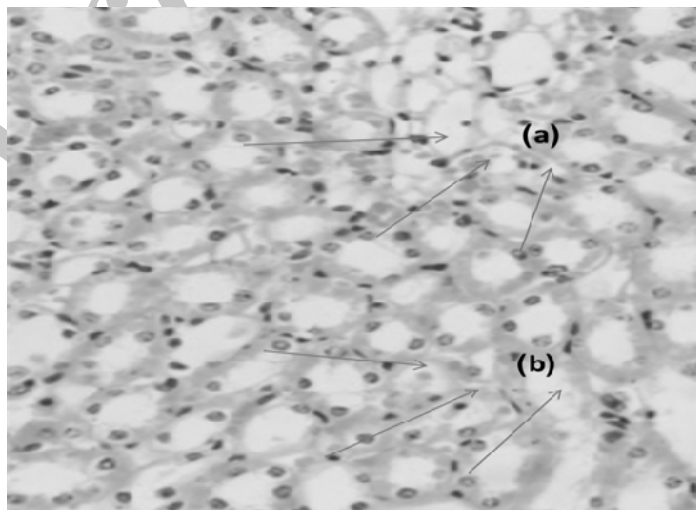


توکی با هم مقایسه شدند. انحراف معیار هر گروه محاسبه شد و کلیه نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد.

نتایج

بررسی های هیستوپاتولوژیک

در بررسی های هیستوپاتولوژیک سعی شد که گروه‌ها فقط بر اساس تغییرات پاتولوژیکی بافت کلیه مطالعه شوند و هیچ‌گونه سنجش کمی روی بافت انجام نشد. مطالعات هیستوپاتولوژیک نشان داد که بافت کلیه در این آزمایش‌ها متحمل تغییرات جزئی شده است. در هیچ‌کدام از گروه‌ها تغییرات گلومرولی و خونی دیده نمی‌شود و تغییرات ایجاد شده فقط مربوط به توپول‌ها می‌باشد. در نمونه‌های کنترل ۱ که هیچ ماده‌ای دریافت نکرده بودند، هیچ‌گونه تغییرات هیستولوژیکی غیرطبیعی در بافت کلیه مشاهده نشد و بافت کلیه کاملاً سالم دیده شد یعنی سلول‌ها بسیار منظم کنار هم قرار گرفته بودند، سلول‌های سالم کلیه دارای بافت سلولی مکعبی و هسته فراوان می‌باشند و شکل سلول‌ها گرد و دارای غشای سلولی منظم و مشخص بودند و لومن لوله‌های کلیوی دارای آرایش منظم سلول‌های اپیتلیومی همراه با فضای لومنی مشخص بود و هیچ‌گونه اتساع و نکروز لوله‌های کلیوی دیده نمی‌شود (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱ - رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۴۰۰ برابر. (a) سلول‌های اپیتلیومی لومن گرد و منظم هستند. (b) حاشیه و فضای لومن مشخص و واضح است.

سالمین شستشو داده شد. سپس نمونه‌ها به مدت ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شدند. سپس نمونه‌ها در پارافین قالب‌گیری و توسط میکروتوم چرخشی برش‌هایی به صورت سریالی با ضخامت ۵ میکرون تهیه شد. مقاطع میکروسکوپی تهیه شده سپس با استفاده از روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و سپس نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت و با دوربین معمولی تصویر تهیه شد.

بیوشیمیایی

پس از جمع‌آوری خون، نمونه‌ها به مدت نیم ساعت، در محیط آزمایشگاه قرار داده شد تا منعقد شوند. سپس لوله‌های آزمایش به مدت ده دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم‌ها جدا شد و برای انجام آزمون‌های عملکرد کلیه شامل اوره و کراتینین به آزمایشگاه تشخیص طبی ارسال شد.

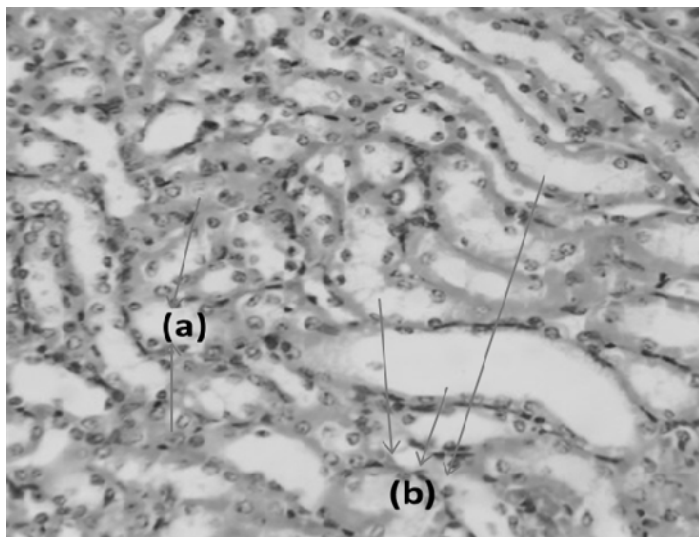
محاسبات آماری

داده‌های به دست آمده از اندازه‌گیری میزان سطح اوره و کراتینین خون در این هفت گروه توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون تکمیلی توکی ارزیابی شدند و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. گروه‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون

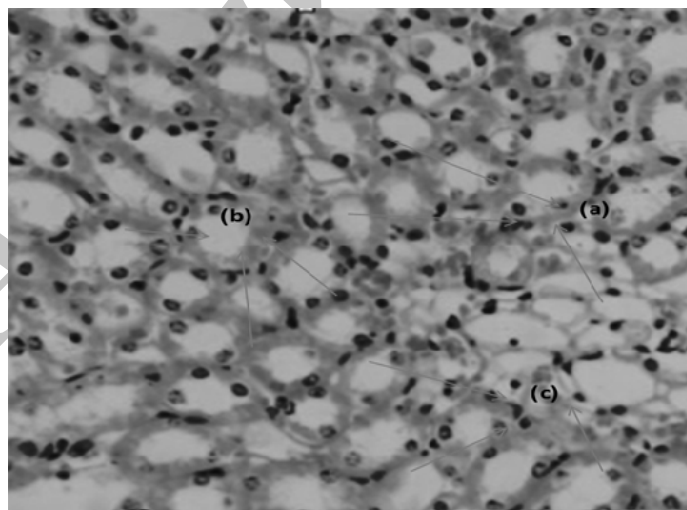


در گروه شاهد ۲ و ۳ که عصاره چای سبز را با دوز ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند، تغییرات هیستوپاتولوژیکی مشاهده نشد. اپیتلیوم اطراف لومن لوله‌های کلیوی کاملاً سالم بودند. حاشیه و فضای لومن مشخص و واضح دیده شد (تصویر شماره ۳).

در نمونه‌های کنترل ۲ که حلال سالین دریافت کرده بودند نیز بافت کلیه کاملاً طبیعی مشاهده شد و ساختمان توبول‌های کلیوی کاملاً طبیعی و مشابه بافت‌های سالم کلیه بود. در تمام نمونه‌های گروه شاهد ۱ که داروی پاکلی تاکسل دریافت کرده بودند اتساع لوله‌های جمع‌کننده ادراری به همراه نکروز خفیف بافتی دیده شد (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲- رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۴۰۰× (a) نکروز لوله‌های جمع‌کننده، (b) اتساع لوله‌های جمع‌کننده



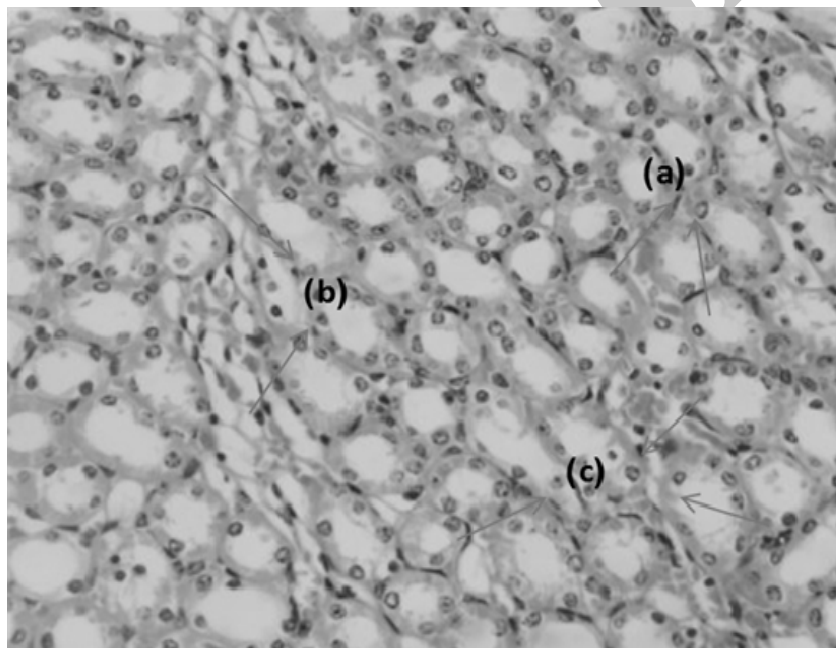
تصویر شماره ۳- رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۴۰۰× (a) اتساع لوله‌های کلیوی دیده نمی‌شود. (b) حاشیه اپیتلیومی لومن لوله‌های کلیوی کاملاً مشخص است. (c) اپیتلیوم لوله‌ها دارای آرایش منظم است.

داده است ($P < 0/05$). در گروه آزمایشی ۱ و ۲ نسبت به گروه شاهد ۱ میزان سطح اوره و کراتینین کاهش یافته است ($P < 0/05$) اما اختلاف میانگین میزان اوره و کراتینین در گروه کنترل ۱ و ۲ بسیار ناچیز است ($P > 0/05$). در گروه شاهد ۳ نسبت به شاهد ۲ به مقدار جزئی نیز کاهش در سطح این فاکتورها دیده می‌شود و میزان سطح اوره و کراتینین خون در گروه شاهد ۲ و ۳ نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است ولیکن تفاوت‌ها در این گروه‌ها معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). اعداد به دست آمده از این آزمون مشخص می‌کند که شاهد ۳ پایین‌ترین میزان اوره و کراتینین خون و شاهد ۱ بالاترین میزان اوره و کراتینین خون را دارا است (نمودار شماره‌های ۱ و ۲).

در گروه‌های آزمایشی ۱ و ۲ که عصاره چای سبز (به ترتیب با دوز ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و داروی پاکلی تاکسل دریافت کرده بودند، بافت لوله‌های کلیه هیچ‌گونه اتساع و نکروز بافتی را نشان ندادند (تصویر شماره ۴).

بررسی‌های بیوشیمیایی

نتایج بیوشیمیایی حاصل از اندازه‌گیری سطح اوره و کراتینین خون در این گروه‌ها تغییرات معنی‌داری را نشان می‌دهد. نتایج بررسی‌های انجام شده توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون تکمیلی توکی نشان داد که میزان سطح اوره و کراتینین خون در گروه دریافت‌کننده پاکلی تاکسل نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان

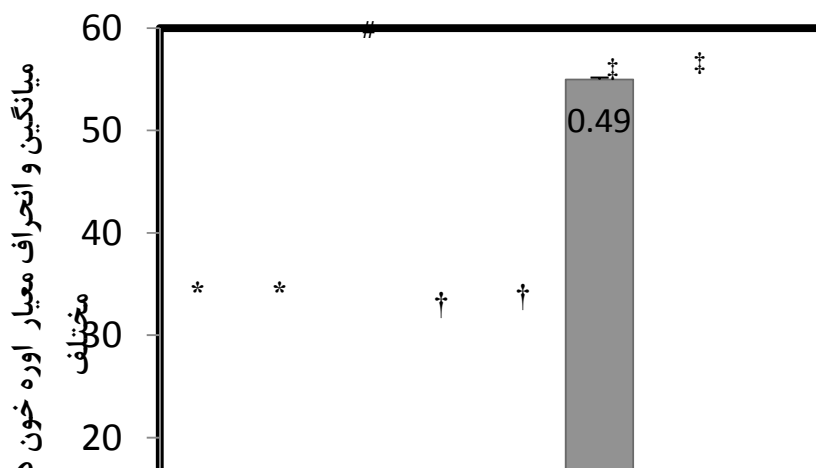


تصویر شماره ۴- رنگ‌آمیزی H&E، بزرگنمایی ۴۰۰×.

(a) اتساع لوله‌های کلیوی دیده نمی‌شود.

(b) هیچ‌گونه خونریزی دیده نمی‌شود این قسمت فاقد خونریزی واقعی است و کاملاً مصنوعی و در اثر برش‌گیری و رنگ‌آمیزی به این صورت دیده می‌شود.

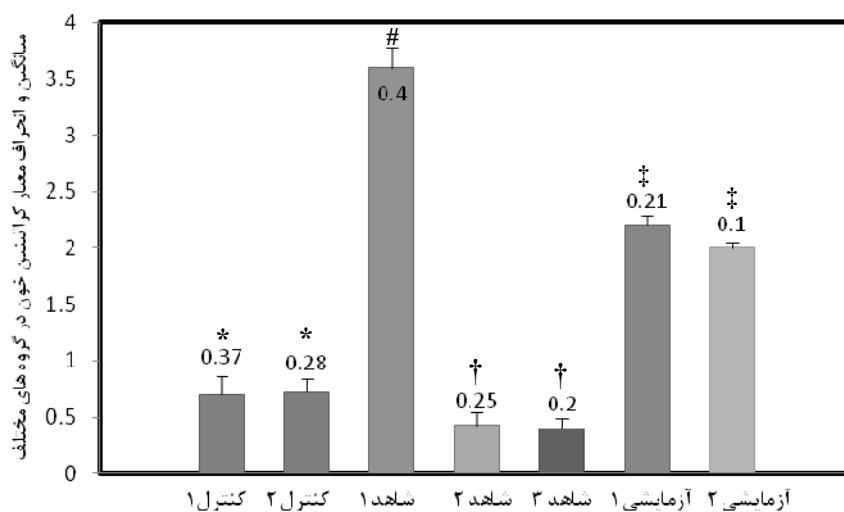
(c) لومن لوله‌های کلیوی دارای حاشیه و فضای مشخص هستند.



نمودار شماره ۱ - مقایسه میزان میانگین اوره خون در گروه‌های مختلف (بر حسب میلی گرم در دسی لیتر).

* در مقایسه با شاهد ۱، آزمایشی ۱، آزمایشی ۲ (P<0.001)، # در مقایسه با کنترل ۱، کنترل ۲، شاهد ۲، شاهد ۳، آزمایشی ۱، آزمایشی ۲ (P<0.001)

† در مقایسه با شاهد ۱، آزمایشی ۱، آزمایشی ۲ (P<0.001)، ‡ در مقایسه با کنترل ۱، کنترل ۲، شاهد ۱، شاهد ۲، شاهد ۳ (P<0.001)



نمودار شماره ۲ - مقایسه میزان میانگین کراتینین خون در گروه‌های مختلف (بر حسب میلی گرم در دسی لیتر).

* در مقایسه با شاهد ۱، آزمایشی ۱، آزمایشی ۲ (P<0.001)

در مقایسه با کنترل ۱، کنترل ۲، شاهد ۲، شاهد ۳، آزمایشی ۱، آزمایشی ۲ (P<0.001)

† در مقایسه با شاهد ۱، آزمایشی ۱، آزمایشی ۲ (P<0.001)

‡ در مقایسه با کنترل ۱، کنترل ۲، شاهد ۱، شاهد ۲، شاهد ۳ (P<0.001)

بحث

می‌رسد که افزایش اوره و کراتینین در خون در گروه شاهد ۱ (که در پایین به آن اشاره خواهد شد) به علت نکروز جزئی در لوله‌های جمع‌کننده کلیوی باشد.

یکی از مواردی که می‌تواند کاهش عملکرد کلیه را نشان دهد اندازه‌گیری میزان اوره و کراتینین خون می‌باشد. اوره حاصل متابولیسم مواد درون بدن است و در اثر تخریب اسیدهای آمینه که طی آن گروه یا گروه‌های اسیدهای آمینه طبیعی بدن موجودات طی اکسایش برداشته می‌شوند و در صورتی که جهت سنتز ترکیبات نیتروژن‌دار جدید یا در سایر کنش و واکنش‌های متابولسمی سلول به مصرف نرسند مجتمع شده و به شکل قابل ترشح در می‌آیند. سپس به درون مایعات بدن انتشار می‌یابد و از کلیه‌ها دفع می‌شود و میزان آن در خون تقریباً پایین است ولی در اثر فرایندهای غیر طبیعی در بدن و یا عدم توانایی کلیه‌ها در دفع آن از طریق ادرار میزان آن در خون بسیار بالا می‌رود [۳۲]. کراتینین پروتئینی است که از کراتین که سرآغاز بزرگ فرآوری انرژی در ماهیچه است، مشتق می‌شود. پس از دهیدارته شدن کراتین در ماهیچه‌ها و بدون کاتالیزور، کراتین به کراتینین تبدیل شده و وارد خون می‌شود. کراتینین بیشتر از ماهیچه‌های اسکلتی مشتق و از راه کلیه‌ها دفع می‌شود. در واقع کراتینین یکی از فرآورده‌هایی است که از تفکیک کراتین فسفات در ماهیچه‌ها با یک سرعت ثابت تولید می‌شود. روزانه کم و بیش ۲ درصد کراتین بدن به کراتینین تبدیل می‌شود. زدایش کراتینین در جریان خون تنها توسط کلیه‌ها صورت می‌گیرد، بنابراین اندازه‌گیری سطح کراتینین در خون می‌تواند نشان دهنده کارکرد کلیه‌ها باشد. هرگاه کارکرد کلیه‌ها کاهش پیدا کند سطح کراتینین در خون افزایش می‌یابد و به این ترتیب ممکن است مقداری کراتینین در ادرار وجود داشته باشد [۳۳].

اثرات جانبی داروی پاکلی تاکسل و عصاره چای سبز از نظر بیوشیمیایی با اندازه‌گیری سطح اوره و کراتینین خون مورد بررسی قرار گرفت. همانطور که در یافته‌ها ذکر شد، میزان سطح اوره و کراتینین در گروه دریافت‌کننده پاکلی تاکسل با دوز ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم (گروه شاهد ۱) از همه گروه‌ها شدیدتر بود. در این آزمایش در گروه شاهد ۱ که تنها

علت عمده توجه به استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی در کنترل بیماری‌ها این است که گیاهان دارویی از قرن‌ها پیش مورد استفاده پزشکی بوده‌اند و اثرات درمانی و کم‌ضرر بودن آنها در طول سال‌های متمادی به اثبات رسیده است. این مطالعه با هدف تعیین اثر حفاظتی عصاره چای سبز روی بافت کلیه و سطح فاکتورهای خونی عملکرد کلیه در موش‌های تیمار شده با داروی پاکلی تاکسل انجام شد. یکی از بافت‌هایی که در معرض خطر ناشی از استفاده از داروی پاکلی تاکسل قرار دارد، بافت کلیه است. این داروها موجب تغییر رنگ ادرار و یا باعث افزایش بوی بد ادرار می‌شوند. این داروهای شیمی درمانی ممکن است باعث گلوومرونفروپاتی و نقص کلیوی شوند [۲۹]. همانطور که قبلاً ذکر شد، استفاده مکرر از داروی پاکلی تاکسل باعث سمیت کلیوی می‌شود. تحقیقات انجام گرفته توسط آپاک (Apak) و همکاران نشان داد که چای سبز نقش مهمی را در بهبود شرایط پاتولوژیکی ناشی از عوامل آسیب‌رسان، در کلیه دارد [۳۰]. در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد که عصاره چای سبز تغییرات هیستوپاتولوژیکی و بیوشیمیایی ایجاد شده توسط پاکلی تاکسل را بهبود می‌بخشد.

در این مطالعه نیز در اثر استفاده از داروی پاکلی تاکسل تغییرات هیستوپاتولوژیکی در بافت کلیه مشاهده شد. به طوری که در این مطالعه در اثر استفاده از داروی پاکلی تاکسل، اتساع و نکروز لوله‌های جمع‌کننده کلیوی دیده شد، اما هیچگونه تغییری در هسته، استرومای بینابینی و گلوومول‌ها مشاهده نشد. در گروه‌هایی که داروی پاکلی تاکسل و عصاره چای سبز را دریافت کرده بودند (گروه‌های آزمایشی ۱ و ۲) سلول‌ها مشابه گروه کنترل دیده شدند و هیچگونه اتساع و نکروز لوله‌های کلیوی دیده نشد. بنابراین اتساع و تجمع آب در لومن لوله‌های کلیوی و همچنین نکروز لوله‌ای که در اثر مصرف پاکلی تاکسل ایجاد شد در حضور عصاره چای سبز بهبود یافته بود و هیچگونه تغییرات هیستوپاتولوژیکی دیده نشد.

نکروز لوله‌ای یکی از علل اصلی نارسایی کلیه است که منجر به اولیگوری و یا آنوری شدید و افزایش پیش رونده فرآورده‌های داخلی ازت‌دار در خون می‌شود [۳۱] و به نظر



انجام گرفته توسط آپاک (Apak) و همکاران نشان داد که چای سبز نقش مهمی را در بهبود شرایط پاتولوژیکی ناشی از عوامل آسیب‌رسان، در کلیه دارد [۴۲]. در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد که عصاره چای سبز تغییرات هیستوپاتولوژی و بیوشیمیایی ایجاد شده توسط پاکلی تاکسل را بهبود می‌بخشد و بنابراین در گروه‌های دریافت‌کننده چای سبز و داروی پاکلی تاکسل (گروه آزمایشی ۱ و ۲) نیز سلول‌ها مشابه گروه کنترل دیده شدند و سطح اوره و کراتینین خون نسبت به گروه دریافت‌کننده پاکلی تاکسل پایین می‌آید که نشان می‌دهد که تأثیر مثبت عصاره چای سبز بیشتر از تأثیر منفی پاکلی تاکسل می‌باشد و عصاره چای سبز با افزایش کارایی توبول‌های کلیوی باعث کاهش سطح اوره و کراتینین خون می‌شود. با توجه به بهبود بافت توبولی کلیه و کاهش سطح این دو فاکتور در موش‌هایی که فقط عصاره چای سبز را دریافت کرده‌اند (شاهد ۲ و ۳) می‌توان نتیجه گرفت که عصاره گیاه چای سبز با دوزهای مذکور، به تنهایی فاقد اثرات نامطلوب روی کلیه و سطح فاکتورهای خونی آن است.

در مطالعات و بررسی‌های انجام گرفته توسط محققان نشان داده شده است که ماده مؤثر در گیاه چای سبز اغلب کاتچین می‌باشد که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی است. کاتچین در کلیه علت اصلی تخریب رادیکال‌های آزاد معرفی شده است [۴۳]. سانو (Sano) و همکاران گزارش کردند که کاتچین‌های موجود در چای سبز از پراکسیداسیون لیپیدی توسط مواد شیمیایی در کلیه حیوانات جلوگیری می‌کند [۴۴]. مطالعات انجام گرفته توسط پیتا (Pietta) و همکاران نشان داد که کاتچین‌های موجود در چای سبز خواص آنتی‌اکسیدانی را در محافظت از سلول‌های کلیوی دارا می‌باشد [۴۵]. در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد که تجویز عصاره چای سبز باعث کاهش تغییرات هیستوپاتولوژی و بیوشیمیایی کلیوی ناشی از پاکلی تاکسل می‌شود و به نظر می‌رسد که بهبود اتساع لوله‌های کلیوی و بهبود نکرور لوله‌ای و کاهش سطح فاکتورهای کلیوی در گروه‌های آزمایشی ۱ و ۲ به علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره چای سبز باشد [۴۶، ۴۷].

پاکلی تاکسل دریافت کرده بودند توانایی کلیه‌ها در دفع اوره و کراتینین کاهش یافت و بنابراین افزایش سطح این دو فاکتور در خون دیده شد.

مطالعات انجام شده توسط فاطمی و همکاران نشان داد که بعضی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی موجود در چای سبز از جمله انواع فلاونوئیدها دارای اثرات محافظتی در آسیب بافتی به کلیه و بهبود وضعیت سلول‌های توبولی کلیه و افزایش کارایی این توبول‌ها هستند [۳۴]. در این مطالعه نیز در گروه‌های دریافت‌کننده چای سبز (گروه شاهد ۲ و ۳)، سطح اوره و کراتینین در خون پایین می‌آید (اندکی پایین‌تر از سطح این دو فاکتور در گروه کنترل) که نشان‌دهنده تأثیر مثبت چای سبز بر افزایش توانایی کلیه‌ها در دفع اوره و کراتینین و در نتیجه کاهش سطح این فاکتورها در خون است.

مطالعات نسبتاً زیادی در مورد اثرات چای سبز و آنتی‌اکسیدان‌های مختلف روی کلیه و سطح فاکتورهای خونی آن انجام گرفته است. پاترا (Patra) و همکاران گزارش کردند که آنتی‌اکسیدان‌ها، استرس اکسیداتیو ناشی از سرب را در کلیه کاهش می‌دهند [۳۵]. بن (Ben) و همکاران نیز نشان دادند که آنتی‌اکسیدان‌ها در مدل *In vivo* موجب کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین می‌شود و موجب ممانعت بیشتری در سمیت کلیوی می‌شود [۳۶]. در مطالعه‌ای که توسط ولف (Wolf) و همکاران انجام گرفت نشان داده شد که آنتی‌اکسیدان‌ها در کلیه موجب محافظت غشای پلاسمایی و غشای اندامک‌ها از پراکسیداسیون توسط متابولیت‌های فعال اکسیژن می‌شود [۳۷]. مطالعات نشان داد که آنتی‌اکسیدان‌ها در کلیه می‌توانند باعث بهبود روند تخریب غشای پایه لوله‌های کلیوی شوند [۳۸] و همچنین می‌توانند هیپرتروفی گلومرول‌ها را کاهش دهند [۳۹] و باعث افزایش فیلتراسیون گلومرولی شوند [۴۰]. مادهام (Madham) و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند که اثرات مهاری چای سبز در کنترل رشد و تکثیر سلول‌ها و بهبود وضعیت سلول‌ها و بازگشت شکل سلول‌ها به حالت طبیعی خود به توان آنتی‌اکسیدانی آن مربوط می‌شود [۴۱]. همانطور که قبلاً ذکر شد، استفاده مکرر از داروی پاکلی تاکسل باعث سمیت کلیوی می‌شود. تحقیقات



دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم نسبت به دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم سطح اوره و کراتینین خون را بیشتر کاهش می دهد که نشان دهنده تأثیر مثبت بیشتر این دوز در بافت کلیه و سطح فاکتورهای کلیوی است.

خوردن چای سبز به طور متعادل مفید است، اما خوردن بیش از حد آن می تواند ضرر داشته باشد. خوردن بیش از حد چای سبز باعث آسیب به کلیه می شود و این مساله به دلیل سمی بودن فنول های چای سبز ایجاد می شود که در نهایت باعث مسمومیت کلیوی می شود [۴۸].

نتیجه گیری

با توجه به مطالعات قبلی انجام شده و مطالعه حاضر اینگونه استنتاج می شود که تجویز عصاره چای سبز در این آزمایش، اثرات جانبی داروی پاکلی تاکسل را از نظر بیوشیمیایی کاهش داده است.

اگر چه مکانیسم اثر حفاظتی چای سبز در این مطالعه نشان داده شده است، اما توصیه می شود برای اثبات این اثر و همچنین بررسی مکانیسم عملکرد آن مطالعات وسیع تری در سطح فراساختاری و مولکولی انجام گیرد.

علاوه بر عصاره چای سبز، گیاهان دارویی دیگر نیز در کاهش سطح فاکتورهای کلیوی مؤثر هستند. در مطالعه ای که توسط بیرانوند و همکاران انجام شد نشان داده شد که تجویز خوراکی عصاره اتانولی برگ زیتون به عنوان یک آنتی اکسیدان گیاهی، آسیب کلیوی ناشی از داروی سیسپلاتین که در شیمی درمانی استفاده می شود، را کاهش می دهد [۴۸]. در مطالعه ای که توسط زارع و همکاران انجام شد، نشان داده شد که عصاره هیدروالکلی گیاه جاشیر نیز که غنی از آنتی اکسیدان می باشد آسیب های بافتی کلیه و سطح فاکتورهای کلیوی را کاهش می دهد [۴۹]. در بررسی های انجام گرفته توسط مشایخی و همکاران نشان داده شد که عصاره آبی الکلی برگ گیاه کلپوره که غنی از فنل و فلاونوئید می باشد سطح اوره و کراتینین را کاهش می دهد [۵۰].

در مقایسه بین مطالعه حاضر با مطالعات انجام گرفته توسط گیاهان دارویی دیگر نتیجه گرفته شد که تأثیر عصاره چای سبز در بهبود بافت کلیه و کاهش سطح اوره و کراتینین خون، در مقایسه با گیاهان دارویی دیگر بیشتر است [۴۸، ۵۰]. در این آزمایش ها مشخص شد که تأثیر حفاظتی عصاره چای سبز بر سطح فاکتورهای کلیوی با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم اثرات نزدیکی داشته و تفاوت چشمگیری در اثرات این دو دوز وجود ندارد، اما با این حال استفاده از

منابع

1. Ronald P. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *J. Psu. edu.* 2010; 10: 2490 - 518.
2. Chen S, Wei J and Farina V. Tetrahedron Lett. *J. Bio & Mol.* 1993; 34: 3205 - 6.
3. Zhang Q, Shuhui S and Schoen S. Suppression of autophagy enhances preferential toxicity of paclitaxel to folliculin-deficient renal cancer cells. *J. Exp. Clinic.* 2013; 13046: 32 - 99.
4. Samar O. Acute taxol nephrotoxicity. *J. Sbs.* 2010; 22: 105 - 14.
5. Dorr R. Pharmacology and Toxicology of Cremophor EL Diluent. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 4 - 11.
6. Mastropaolo D, Camerman A, Luo U and Brayer G. Crystal and molecular structure of paclitaxel (taxol). *PNAS.* 1995; 92: 6920 - 24.
7. Ogle N. Green tea *Camellia Sinensis*. *AJMH.* 2009; 21: 44 - 7.
8. Demeule M, Levesque J, Annabi B, Gingras D. Green tea catechins as novel antitumor and antiangiogenic compound. *Curr. Med. Chem.* 2002; 2: 441 - 463.
9. Brown D. Green tea (*camellia sinensis*) extract and its possible role in the prevention of cancer.



Altern. Med. Rev. 1999; 4: 360 - 70.

10. Sato K, Sueoka K, Tanigaki R and Tajima H. Green tea extract attenuate doxorubicin-induced spermatogenic disorders in conjunction with higher telomerase activity in mice. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010; 27: 501 - 8.
11. Singh M, Tyagi S, Bhui K and Prasad S. Regulation of cell growth through cell cycle arrest and apoptosis in HPV. *Invest New Drugs* 2010; 28: 24 - 216.
12. Thangapazham R, Passi N and Maheshwari R. Green tea polyphenol and Epigallocatechingallate induced apoptosis and inhibit invasion in human breast cancer cells. *Cancer Biol. Ther.* 2007; 6: 1938 - 43.
13. Tsuneki H, Ishizuka M, Terasaw M and Wu J. Effect of green tea on blood glucose levels and serum proteomic patterns in diabetic (db/db) mice and on glucose metabolism in healthy humans. *BMC Pharmacol.* 2004; 4: 18.
14. Tokimitsu I. Effects of tea catechins on lipid metabolism and body fat accumulation. *Bio. Factors* 2004; 22: 1 - 4.
15. Luo T, Wang J, Yin Y and Hua H. Epigallocatechin gallate sensitize breast cancer cells to paclitaxel in a murine model of breast carcinoma. *Breast. Cancer Res.* 2010; 12: 1 - 10.
16. Tahssein A, Dawser K and Shawi N. The possible protective effect of different concentrations of aqueous green tea extract (AGTE) Against Hepatic Toxicity induced by DDT rats. *IJPSR.* 2011; 2: 157 - 67.
17. Beshbishy H. Hepatoprotective effect of green tea (*Camellia sinensis*) Extract against Tamoxifen-induced Liver Injury in Rats. *JBMB.* 2005; 38: 563 - 70.
18. Yasunori I, Takahiro Y, Atsushi O, Keiichi T, et al. Preventive effects of green tea on renal stone formation and the role of oxidative stress in nephrolithiasis. *J. Urol.* 2005; 173: 271 - 5.
19. Perva A, Skerget M, Knez Z and Weinreich B. Extraction of active ingredients from green tea (*Camellia sinensis*): Extraction efficiency of major catechins and caffeine. *Food Chem.* 2006; 96: 597-605.
20. Ahmadian N, Azhdari H and Ruzeh S. Antinociceptive effect of hydroalcoholic extract of green tea in male mice. *JKUMJ.* 2014; 6: 528 - 36.
21. Heidari E and Ghoreishi M. Experimental Optimization of Modified Supercritical Extraction of Epigallocatechin Gallate from Green Tea with Ethanol Co- Solvent. *Journal of Separation Science and Engineering. J. Supflu.* 2012; 72: 39 - 48.
22. Mohseni Kouchesfahani H and Nabiuni M. Effect of green tea hydro alcoholic extract on aquaporin4 expression in cerebral cortex, as a potential therapeutic way to alleviate edema symptoms. *JCT.* 2013; 5: 309 - 16.
23. Khaksarinejad M. My wake-up call cancer. *IJMS.* 2012; 1: 35.
24. Alex S and Judith A. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel caused by p-glycoproteine in the intestine. *PNAS.* 1997; 5: 2031 - 35.
25. Kenji S, Kou S, Reiko T and Hroto T. Green tea extracts attenuate doxorubicin-induced spermatogenic disorders in conjunction with higher telomerase activity in mice. *J. Assist. Reprod. Gened.* 2010; 27: 501 - 8.
26. Mohammed Zaid AL-Sharif M. Studies on the Genotoxic Effects of Anticancer Drug Paclitaxel (Taxol) in Mice. *WASJ.* 2012; 16: 989 - 97.
27. Ting L, Jiao W, Yancun Y and Hui H. Epigallocatechingallate sensitizes breast cancer cells to paclitaxel in a murin model of breast carcinoma. *Breast Canser Res.* 2010; 12: 10.
28. D'avila B, Esteves L, Patricha F and Araujo R. Effect of Green Tea (*Camellia sinensis*) on Epileptic Seizures by Pentylentetrazol (PTZ) in Rats. *Pharmacologia.* 2011; 2: 8 - 362.
29. Mennuti M, Shepard T and Mellman W. Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1975; 46: 6 - 194.



30. Apak R, Güçlü K, Demirata B, Ozyürek M and et al. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules* 2007; 12: 547 - 1496.
31. Goodman G, Hardman G and Limbird E. The pharmacological basis of thraapeutics. *BMJ*. 2001; 64: 1786 - 88.
32. Jasek W. viena:osterreichischer Apothekerv erlag. *ISBN*. 2007; 978-3-85200-181-4.
33. Tuvemo T and Ewald U. Serum mag-nesium and protein concentrations during the frstfive years of insulin dependent diabetes in children. *Acta Paediatr Supp*. 1997; 418: 7 - 10.
34. Fatemi F, Allameh A, Khalafi H and Rezaei M. The Effect of Essential oils and Hydroalcoholic Extract of Caraway Seed on Oxidative Stress Parameters in Rats Suffering from Acute Lung Inflammation before and after γ -Irradiation. *IJMAP*. 2010; 25: 441 - 55.
35. Patra R, Swarup D and Dwive S. Antioxidant effect of α tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stressto the liver, kidney and brain in rats. *Toxicol*. 2001; 162: 81 - 88.
36. Ben I, Ali B and Bashir A. Influence of iron, defroxamin and ascorbic acid on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Gen. Pharmacol*. 1994; 25: 52 - 1249.
37. Wolf R, Wolf D and Ruocco V. Vitamin E: the radical protector. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 1998; 10: 17 - 103.
38. Wang Q, Yuan J, Tao Y and Zhang Y. FuzhengHuayu recipe and vitamin E reverse renal interstitial fibrosis through counteracting TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *J. Ethnopharmacol*. 2010; 127: 631 - 40.
39. Jin L, Beswick R, Yamamoto T and Palmer T. Increased reactive oxygen species contributes to kidney injury in mineralocorticoid hypertensive rats. *J. Physiol. Pharmacol*. 2006; 57: 343 - 57.
40. Sahin A, Algin C, Sezgin C and Ihtiyar E. Effect of vitamin E on kidney preservation using isolated perfused dog kidney. *Turk. J. Med. Sci*. 2004; 34: 161 - 4.
41. Madham B, Krishnamoorthy G, Raghava R and Balachandran N. Role of Green Tea Polyphenoles In The Inhibition of Collagenase. *Int. J. Bio. Macromol*. 2007; 41: 16 - 220.
42. Apak R, Güçlü K, Demirata B and Ozyürek M. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules* 2007; 12: 547 - 1496.
43. Sharangi A. Medicinal and therapeutic potentialitiesof tea (*Camellia sinensis*). *Food Res. Int*. 2009; 42: 535 - 29.
44. Sanō M, Takahashi Y, Yoshino K, Shimoi K and et al. Effect of tea (*Camellia sinensis* L.) on lipid peroxidation in rat liver and kidney: a comparison of green and black tea feeding. *Biol. Pharm. Bull*. 1995; 18: 1006 - 1008.
45. Pietta P, Simonetti P, Gardana C, Brusamolino A. Catechin metabolites after intake of green tea infusions. *Bio. Factors* 1998; 8: 111 - 18.
46. Sung H, Nah J, Chum S and Park H. In vivo antioxidant effect of green tea. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2005; 4: 527 - 9.
47. Tokimitsu I. Effects of tea catechins on lipid metabolism and body fat accumulation. *Bio. Factors* 2004; 22: 1 - 4.
48. Beyranvand A. The relative reduction of cisplatin-induced nephrotoxicity in rats by pretreatment with olive leaf extract. *JLUS*. 2006; 5: 35 - 4.
49. Zare T and Mohammadi J. The effect of this species depends on the parameters of blood extract liver and kidney function in diabetic rats. *FUMS*. 2012; 3: 174 - 9.
50. Mashayekhi N. Effects of aqueous extract TP-alcohol leaves the kidney toxicity of chloride. *SMSJ*. 2013; 6: 175-179.

