Archive of SID



# اثر گالیم بر پارامترهای بیلیروبین و آمینوترانسفرازها در موش صحرایی

مژگان قاری پور* ؛ دکتر سید علی اصغر مشتاقی** ؛ دکتر احمد موحدیان **؛ دکتر بابک ثابت***

**چکیده :**

***سابقه و هدف:*** *عنصر گالیم در تصویربرداری پزشکی و شیمی درمانی مورد استفاده قرارمی‌گیرد. ازآنجا که تجمع گالیم در کبد به اثبات رسیده است و هنوز گزارشی مبنی بر تأثیر گالیم در پارامترهای فعالیت کبدی از جمله آمینوترانسفرازها و بیلیروبین موجودنیست، مطالعهٔ حاضر برای‌یافتن چگونگی‌تأثیرات گالیم در درازمدت و بررسی‌مکانیسم آن‌طراحی‌شده‌است.*

***مواد و روش‌ها:*** *مطالعه به شیوه تجربی از نوع شاهددار انجام گرفت. ۷ گروه ۵ تایی موش صحرایی انتخاب شدند و پس از تزریق داخل صفاقی گالیم در دوزهای ۵، ۱۰و ۱۵ mg/kg.B.W ( به مدت ۳۰ و ۶۰ روز) نمونه‌گیری انجام شد و مقادیر بیلیروبین و آمینوترانسفرازها مورد بررسی قرار گرفتند.*

***یافته‌ها:*** *نتایج به‌دست‌آمده پس از ۳۰ روز تیمار حاکی از افزایش فعالیت آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) در گروه ۱۵ mg/kg.B.W به مقدار ۴۴/۶۶٪ و افزایش فعالیت آلانین آمینوترانسفراز (ALT) درهمین گروه به‌میزان ۱۲/۳۸٪ بود. بیلیروبین کل ۲/۷۳برابر و بیلیروبین مستقیم ۲/۲۶ برابر افزایش یافت. مصرف گالیم به مدت۶۰ روز سبب افزایش فعالیت آنزیم آسپارتات‌آمینوترانسفراز دراین گروه به میزان ۳برابر و فعالیت آنزیم آلانین آمینوترانسفراز به‌مقدار ۶برابر نسبت به گروه شاهد شد. بیلیروبین کل نیز درگروه آزمایش ۶۰ روزه ۹برابر افزایش پیدا کرد. این نتایج در $P<0/05$ معنادار است.*

***بحث:*** *گالیم با تجمع در سلول‌های کبدی و اتصال به گروه سولفهیدریل پمپ سدیم پتاسیم سبب مهار ترشح و انتقال بیلیروبین به مجاری صفراوی می‌شود. با باقی‌ماندن بیلیروبین در فضای داخلی غشاها، از آنجا که نقش دترجنت را ایفا می‌کند، باتخریب غشای سلولی سبب رهاشدن آمینوترانسفرازها به داخل سرم می‌گردد. نتایج به‌دست‌آمده نشان داده که میزان فعالیت آنزیم AST حداکثر تا ۳برابر نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است. با ادامهٔ مصرف گالیم علاوه بر غشای سلولی، غشای میتوکندری نیز تخریب و آلانین آمینوترانسفراز به داخل سرم رها گردیدکه افزایش فعالیت آنزیم ALT تا حدود ۶برابر نسبت به گروه شاهد مشاهده شد. با عدم انتقال بیلیروبین به صفرا، میزان سرمی این پارامتر نیز در حد قابل‌ملاحظه‌ای افزایش یافت. نتایج این پژوهش نشان داد که مقدار بیلیروبین کل تا ۹برابر افزایش داشته است که ناشی از عدم انتقال بیلیروبین به صفرا می‌باشد. باتوجه به اینکه گالیم تغییرات معناداری در شاخص‌های عملکرد کبدی به‌وجود می‌آورد توصیه می‌شود که در مصرف درمانی گالیم در بیماری‌های بدخیم علاوه بر رعایت دوز دارو به مدت زمان تیمار نیز توجه شود.*

***کلیدواژه‌ها:*** *گالیم، بیلیروبین، آمینوترانسفرازها، موش صحرایی.*

---

* فوق لیسانس بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

** PhD بیوشیمی بالینی و عضو هیأت علمی گروه بیوشیمی، دانشکدهٔ داروسازی و علوم دارویی و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

*** پزشک عمومی.

* **عهده دار مکاتبات:** اصفهان، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، تلفن: ۰۳۱۱-۴۴۶۰۸۰۷

www.SID.ir

Archive of SID



## مقدمه:

امروزه‌گالیم، به‌عنوان‌عنصری با خواص سیتوتوکسیک در درمان انواع تومورها از جمله تومورهای اوروتلیال، ریه، کولون، پستان و ... کاربرد دارد (۱). از سوی دیگر، این عنصر در شکل رادیواکتیو برای اسکن‌کردن استخوان‌ها و تومورها مورد استفاده قرارمی‌گیرد(۲). گالیم به‌صورت ترکیب با نمک‌های مختلف از جمله کلراید، سیترات و نیترات مصرف‌می‌گردد. در مطالعات انجام‌شده نشان‌داده‌شده که گالیم از طریق روده‌ای به‌صورت انتقال غیرفعال (بدون صرف انرژی) جذب و آنگاه به پروتئین‌های ناقل پلاسمایی از جمله سیدروفورها، لاکتوفرین و ترانسفرین متصل می‌گردد(۳و٤) که این اتصال تا زمان اشباع‌شدن پروتئین‌های مذکور ادامه می‌یابد. سپس کمپلکس پروتئین-گالیم با واسطه رسپتور سلولی وارد سلول می‌گردد. در مطالعات نشان‌داده شده که گالیم پس از ورود به سلول به‌ترتیب در لیزوزم‌ها، هسته و میتوکندری سلول‌های بافت نرمال و سرطانی جای می‌گیرد(۵). نوع نمک در برداشت گالیم مؤثراست(٦). مشخص شده که پس از پلاسما، کبد دومین بافت مورد انتخاب گالیم می‌باشد (۷). گالیم پس از ورود به سلول سبب تداخل در متابولیسم آهن می‌شود(۸) و از سوی دیگر، با تأثیر در آنزیم ریبونوکلئوتیدردوکتاز سبب مهار پرولیفراسیون سلول‌ها می‌گردد(۹). گالیم با تمایل به‌اتصال به گروه سولفهیدریل(-SH) پروتئین‌ها می‌تواند سبب توقف بسیاری از مکانیسم‌های انتقالی گردد (۱۰). باتوجه به تمایل گالیم به تجمع در سلول‌های کبدی و اثر افزاینده‌ای که بر مقادیر سرمی آلکالن فسفاتاز کبدی دارد(۱۱)، در مطالعهٔ حاضر اثر گالیم بر بیلیروبین و آمینوترانسفرازها که ازجمله شاخص‌های عملکردکبدی هستند، بررسی می‌شود. دراین مطالعه سعی‌شده‌است مکانیسم مناسبی از نحوه تأثیرگالیم در سلول کبدی ارائه گردد.

## مواد و روش‌ها:

این مطالعه از نوع تجربی شاهددار می‌باشد که در آن از موش‌های صحرایی نر (Rat) بانام علمی Rattus Norvegicous Allivius از نژاد Wistar استفاده‌شده‌است. حیوانات از انستیتوپاستور تهران خریداری و در اطاق‌حیوانات تحت شرایط استاندارد از لحاظ نور وحرارت و تغذیه نگهداری شدند. گالیم به فرم نمک نیترات گالیم ازکارخانه سیگمای آلمان تهیه گشت ومحلول نیترات گالیم درسرم فیزیولوژی باغلظت mg/kg ۱۰۰ (دوز$LD_{50}$) تهیه و سپس دوزهای مختلف از آن ساخته شد و به صورت داخل صفاقی در دورهٔ بلندمدت ۳۰ و٦۰ روزه به مقادیر ۱۵mg/kg.B.Wو۱۰،۵ (به‌صورت یک روز در میان) تزریق گردید. در گروه شاهد فقط از سرم فیزیولوژی ml/kg ۰/۸ استفاده شد. حجم نهایی تزریق در کلیه گروه‌ها ml۰/۲ بود. تعداد موش‌ها باتوجه به‌مطالعات قبلی در گروه‌های شاهد و مورد آزمایش ۵ سر بود. پس از پایان تزریقات، حیوانات با اتر بیهوش شدند و خون از طریق زدن شاهرگ جمع‌آوری گشت. بعد از لخته‌شدن خون، سرم آن توسط سانتریفوژ جدا شد و برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی مورد استفاده قرار گرفت. فعالیت آمینوترانسفرازها و میزان انواع بیلیروبین با شیوهٔ اسپکتروفتومتری به وسیله

www.SID.ir

Archive of SID



دستگاه Perkin–Elmier UV/Vis ساخت آلمان اندازه‌گیری شد(۱۲و۱۳). میانگین مقادیر به‌دست‌آمده در گروه شاهد و گروه‌های مورد آزمایش با کمک آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) با پس‌آزمون Tukey HSD مقایسه شد و از لحاظ آماری P<۰/۰۵ معنادار تلقی‌گردید.

## یافته‌ها:

مصرف گالیم در مقادیر ۵،۱۰و ۱۵mg/kg.B.W به مدت ۳۰ روز به‌ترتیب سبب۱۷٪ کاهش و ۱/۹۵٪ و ٤۰/٦٦٪ افزایش فعالیت آسپارتات آمینوترانسفراز گردید و به مدت ٦۰ روز به‌ترتیب سبب ۵/۲۰٪، ۱/٦۹برابر و ۳/۰۱برابر افزایش فعالیت آنزیم نسبت به گروه شاهد شد. مصرف گالیم در مقادیر۵،۱۰ و۱۵mg/kg.B.W به مدت ۳۰ روز به ترتیب سبب ۰/۸۸، ۳/۸۸ و ۱۲/۳۸ درصد افزایش فعالیت آلانین آمینوترانسفراز و مصرف همین مقادیر از گالیم به مدت ٦۰ روز سبب ٤۱/۷۷٪، ۱/۱٦برابر و ۵/۹۵برابر افزایش فعالیت آنزیم مذکور گردید (P<۰/۰۵) (جدول ۱).

**جدول۱**- مطالعه اثرات درازمدت گالیم بر مقادیر آسپارتات آمینوتراسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز.

| آنزیم | گروه | میزان گالیم تزریقی mg/kg .B .W | Mean±SD | P-Value | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | گروه آزمایش ۳۰روزه | | | گروه آزمایش٦۰روزه | | شاهد |
| | | | | ۵ | ۱۰ | ۱۵ | ۵ | ۱۰ | ۱۵ | ۰ |
| اسپارتات آمینوترانسفراز | آزمایش ۳۰روزه | ۵ | ۷۷/٦۷±۳/۱۷ | – | ۰/۹۹ | ۰/۰۳۷ | ۰/۹۹ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۹۹ |
| | | ۱۰ | ۷٦/۰۳±۸/۰۱ | ۰/۹۹ | – | ۰/۰۱٦ | ۰/۹۸ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۹۹ |
| | | ۱۵ | *۱۰۹±٤/۲٦ | ۰/۰۳۷ | ۰/۰۱٦ | – | ۰/۱۰٤ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۳۳ |
| | آزمایش ٦۰روزه | ۵ | *۸۱/۵۷±۲/۸ | ۰/۹۹ | ۰/۹۸ | ۰/۱۰٤ | – | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۹۹ |
| | | ۱۰ | *۲۰۹/۰۷±٪۱۰/۵۲ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ |
| | | ۱۵ | *۳۱۱/۰۰±۸/٦۷ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – | ۰/۰۰۰۱ |
| | شاهد | ۰ | ۷۷/۵٤±٪٦٦ | ۰/۹۹ | ۰/۹۹ | ۰/۰۳۳ | ۰/۹۹ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – |
| آلانین آمینوترانسفراز | آزمایش ۳۰روزه | ۵ | ۵۱/۱۵±۱/۹٤ | – | ۰/۹۹ | ۰/۹۷ | ۰/۰۳٦ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۹۹ |
| | | ۱۰ | ۵۲/٦۷±۲/٦۳ | ۰/۹۹ | – | ۰/۹۸ | ۰/۰٤۹ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۹۹ |
| | | ۱۵ | *۵٦/۹۸±۵/۹٦ | ۰/۹۷ | ۰/۹۸ | – | ۰/۲۳ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۹٦ |
| | آزمایش ٦۰روزه | ۵ | *۷۱/۸۸±٪۵/۵٤ | ۰/۰۳٦ | ۰/۰٤۹ | ۰/۲۳ | – | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۳۳ |
| | | ۱۰ | *۱۰۹/۵۰±۱/۹۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ |
| | | ۱۵ | *۳۵۲/۲۵±۱۳/۳۳ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – | ۰/۰۰۰۱ |
| | شاهد | ۰ | ۵۰/۷۰±۰/٤٤ | ۰/۹۹ | ۰/۹۹ | ۰/۹٦ | ۰/۰۳۳ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – |

* P<۰/۰۵

www.SID.ir

Archive of SID



**جدول۲**- مطالعه اثرات درازمدت گالیم بر مقادیر بیلیروبین توتال و مستقیم سرمی.

| | گروه | میزان گالیم تزریقی mg/kg .B .W | بیلیروبین mg/dl | P-Value | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | گروه آزمایش ۳۰روزه | | | گروه آزمایش۶۰روزه | | شاهد |
| | | | | ۵ | ۱۰ | ۱۵ | ۵ | ۱۰ | ۱۵ | ۰ |
| بیلیروبین توتال | آزمایش ۳۰روزه | ۵ | *۰/۱۰۶±۰/۰۱۹ | – | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۲۴۷ |
| | | ۱۰ | *۰/۱۹۸±۰/۰۱۶ | ۰/۰۰۰۱ | – | ۰/۰۲۵ | ۰/۹۹ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ |
| | | ۱۵ | *۰/۲۵۸±۰/۰۳۸ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۲۵ | – | ۰/۰۲ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ |
| | آزمایش ۶۰روزه | ۵ | *۰/۱۹۹±۰/۰۲۳ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۹۹ | ۰/۰۲ | – | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ |
| | | ۱۰ | *۰/۶۶۰±۰/۰۴۶ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – | ۰/۳۶ | ۰/۰۰۰۱ |
| | | ۱۵ | *۰/۶۹۰±۰/۰۸۶ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۳۶ | – | ۰/۰۰۰۱ |
| | شاهد | ۰ | ۰/۰۶۹±۰/۰۰۷ | ۰/۲۴۷ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – |
| بیلیروبین مستقیم | آزمایش ۳۰روزه | ۵ | *۰/۹۳±۰/۰۱۳ | – | ۰/۴۵۹ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۱۲۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۹۰۴ |
| | | ۱۰ | *۰/۱۳۰±۰/۰۲۲ | ۰/۴۵۹ | – | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۹۸۴ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۵۶ |
| | | ۱۵ | *۰/۲۳۵±۰/۰۲۶ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – | ۰/۰۰۱ | ۰/۲۹۳ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ |
| | آزمایش ۶۰روزه | ۵ | *۰/۱۴۷±۰/۰۳۹ | ۰/۱۲۱ | ۰/۹۸۴ | ۰/۰۰۱ | – | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۸ |
| | | ۱۰ | *۰/۳۱۳±۰/۰۴۵ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۲۹۳ | ۰/۰۰۰۱ | – | ۰/۰۰۴ | ۰/۰۰۰۱ |
| | | ۱۵ | *۰/۳۷۲±۰/۰۲۲ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۴ | – | ۰/۰۰۰۱ |
| | شاهد | ۰ | ۰/۰۷۲±۰/۰۰۸ | ۰/۹۰۴ | ۰/۰۵۶ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۸ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | – |

* P<۰/۰۵

تزریق گالیم در مقادیر مذکور به مدت ۳۰ روز سبب‌افزایش بیلیروبین کل به‌میزان ۵۳/۶۶٪، ۱/۸۷برابر و ۲/۷۳ برابر گردید و پس از۶۰ روز تیمار نیز به مقدار ۲/۲۱برابر ، ۸/۵۵برابر و ۹برابر افزایش بیلیروبین کل مشاهده شد(P<۰/۰۵). در گروه آزمایش ۳۰روزه با تزریق گالیم به‌مقادیر ۵، ۱۰و ۱۵mg/kg.B.W به‌ترتیب ۲۹/۱۷٪، ۸۰/۵۵٪ و ۲/۲۶برابر افزایش بیلیروبین مستقیم مشاهده شد و درگروه آزمایش ۶۰ روزه نیز به‌ازای تزریق همین مقادیر گالیم به‌ترتیب ۱/۰۴برابر، ۳/۳۵برابر و۴/۱۷برابر افزایش بیلیروبین مستقیم مشاهده گردید(P<۰/۰۵) (جدول ۲).

## بحث:

این مطالعه نشان‌داد که گالیم سبب افزایش مقادیرسرمی آمینوترانسفرازها و نیز انواع بیلیروبین می‌شود. نتایج Mathovic و همکارانش نیز درسال ۱۹۹۰ افزایش آلکالن‌فسفاتاز سرمی را گزارش نمودند(۱۴). مطالعهٔ قبلی ما نیز افزایش آلکالن فسفاتاز سرمی را با منشأ کبدی تأیید کرد(۱۱). هنوز

www.SID.ir

Archive of SID



گزارشی مبنی بر نتیجهٔ اثر گالیم بر فاکتورهای کبدی ارائه نشده است. مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که عناصر مختلف می‌توانند با اتصال به بیومولکول‌ها و یا به علت شباهت ساختمانی با عناصر کمیاب ضروری با جانشین‌شدن به جای آن‌ها، مسیرهای متابولیسمی مربوطه را مختل‌نمایند(١٥). مکانیسم جایگزینی گالیم در بافت به این صورت است که پس از ورود به بدن با عبور از میان غشای اپی‌تلیال روده توسط پروتئین‌های ناقل انتقال و در بافت‌هایی که واجد رسپتورهای اختصاصی بیشتری برای این پروتئین‌های ناقل از جمله ترانسفرین و سیدروفورها هستند، تجمع‌می‌یابد(١٦). هپاتوسیت‌های کبدی باتوجه به تراکم بالای رسپتورهای ترانسفرینی در سطح خود یکی از مناطق تراکم گالیم محسوب می‌شوند(١٧و١٨). مطالعات جدید ترانسفرین را در برداشت گالیم از روده مؤثر می‌دانند، اما عقیده بر این‌است که در ورود گالیم به هپاتوسیت نقشی ندارد. گالیم پس از ورود به بافت ابتدا در ماتریکس خارج سلولی و سپس در داخل سلول انباشته می‌شود. وجود آهن سه‌ظرفیتی در خون باعث کاهش برداشت گالیم توسط هپاتوسیت‌ها می‌گردد (١٩). مهم‌ترین اثر سلولی آن مهار فعالیت آنزیم ریبونوکلئوتید ردوکتاز است که باعث کاهش پرولیفراسیون سلولی می‌شود(٢٠) مطالعات دیگر نیز اثرتخریبی نیترات گالیم را بر کبد نشان داده‌اند(٢١). گالیم از طریق ترانسفرین انتقال می‌یابد و با اتصال به گروه‌های سولفهیدریلی $SH^-$ پمپ سدیم‌پتاسیم، عملکرد این پمپ را در سلول کبدی مختل می‌نماید (١٠). احتمالاً با این مکانیسم انتقال صفرا بلوکه می‌گردد. با باقی‌ماندن صفرا در فضای کانالیکولار، غشای هپاتوسیت به علت اثر دترجنتی صفرا تخریب و نهایتاً منجر به افزایش آلانین‌آمینوترانسفراز در سرم می‌شود. باادامهٔ‌مجاورت صفرا، غشای میتوکندری نیز دچار نشت‌شده، مقادیر افزوده‌ای از آسپارتات آمینوترانسفراز از منابع سیتوزولی و میتوکندریایی به سرم رها می‌گردد. نتایج ما نشان‌داده‌است که در دورهٔ ٣٠ روزه میزان فعالیت آسپارتات آمینوترانسفراز در گروه‌های ٥ و١٠mg/kg.B.W نسبت به گروه شاهد تفاوت معناداری نداشته‌است، در حالی‌که مصرف١٥mg/kg.B.W سبب ٠/٤برابر افزایش فعالیت آنزیم گردید. در دورهٔ ٦٠ روزه در مقادیر ١٠،٥و١٥mg/kg.B.W وزن بدن به‌ترتیب ١/٠،٦٩/٠٥ و

٣/٠١ برابر افزایش فعالیت آنزیم مذکور دیده شد. آلانین آمینوترانسفراز نیزدرهمین گروه‌ها در دورهٔ ٦٠ روزه به‌ترتیب سبب ٠/٤١، ١/١٦ و ٥/٩٥ برابر افزایش مقادیر آنزیم سرمی گردید. آنچه دارای اهمیت ویژه است این نکته است که درمورد آنزیم‌های موردبحث، دوز حداقل یا mg/kg ٥ در مدت ٣٠ روز فاقد تأثیر معنادار بوده، در صورتی‌که درمان با همین دوز در دورهٔ ٦٠ روزه باعث افزایش معنادار فعالیت آنزیم شده است. همچنان‌که مشاهده می‌شود با افزایش زمان تیمار با گالیم، اگرچه دوز مصرفی بدون تغییر بوده، ولی مقادیر آنزیم‌های آسپارتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز در سرم افزایش یافته که در حقیقت اثر تجمعی گالیم را نشان‌می‌دهد. مطالعات قبلی حداقل تأثیرات جانبی و حداکثر اثر درمانی نیترات گالیم را در دوز حداقل

www.SID.ir

Archive of SID



برای درمان بیماری پاژه نشان داده‌اند(۱۹). مقایسهٔ دوز مصرفی ۱۰mg/kg.B.W نیز تأثیرات تجمعی گالیم را تأیید می‌کند. با ثابت نگه‌داشتن دارو و دوبرابرکردن زمان تیمار، آنزیم‌های ذکرشده به‌صورت تصاعد هندسی افزایش می‌یابند. دوز ۱۵mg/kg.B.W نیز همین نکته را تأیید می‌کند. مطالعهٔ ما نشان می‌دهد که نکتهٔ مهم در مصرف درمانی گالیم در بیماری‌های بدخیم علاوه بر رعایت دوز دارو، توجه به مدت زمان تیمار نیز می‌باشد. از سوی دیگر صفرا با تأثیرمیتوژنی خویش سبب تغییرشکل هپاتوسیت به سلول صفراوی می‌شود که افزایش بیلیروبین و افزایش ساخت آلکالن فسفاتاز را به همراه دارد(۲۲). در مطالعه ما مشخص شد که بیلیروبین کل تا حداکثر ۹برابر و بیلیروبین مستقیم نیز تا ٤/۱۷برابر افزایش می‌یابد و تغییرات بیلیروبین توتال و بیلیروبین مستقیم در کلیه گروه‌ها معنادار است. نتایج این مطالعهٔ نشان داد که گالیم می‌تواند تغییرات معنادار در مقادیر شاخص‌های عملکرد کبدی به وجود آورد. پیشنهادمی‌شود برای یافتن مکانیسم اختصاصی، تأثیر گالیم در هپاتوسیت‌ها تحت شرایط "In Vitro" موردمطالعه قرار گیرد.

**References :**


1. Farrar G, Morton A P, Blair JA. In proceedings of conference, heavy metal in the environment. 1987 ; 14: 535-537.
2. Foster BJ, Clagett K, Lryland B. Gallium nitrate: the second metal with clinical activity. Cancer Treat 1988 ; 70: 1311-19.
3. Chitambor CR, Sax D. Regulatory effects of Gallium on transferrin independent iron uptake by human leukemic HL60 cells. Blood 1992 ; 80: 505-11.
4. Bockman RS, Isreal R, Alcocken K, Ferguson R, Warrell RP. Gallium nitrate stimulated bone collagen synthesis. Clin Res 1987; 35: 620-5.
5. Berry JP, Escaig F, Poupon MF, Golle P. Localization of Ga in tumor cells. Int J Nucl Med Boil 1983 ; 10: 199-204.
6. Radunovic A, Delves HT, Bradbwory MW. Uptake of Aluminum and Gallium into tissues of the rat: influence of antibody against the transferrin receptor. Boil Trace Elem Res 1989; 62: 51-64.
7. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low power lazer irradiation on bone regeneration in midpalatal structure during expansion in the rat. Am J Orthod Dentafacial Orthop 1997; 111: 525-32.
8. Christopher CR, Chitambor CR, Narasimihan CJ, O'Brien W J. Inhibitation of ribonucleotide reductase by Gallium in murine leukemic L1210 cells. Cancer Res 1991; 51: 6199-201.


www.SID.ir

Archive of SID



9. Chitambor CR, Nawasimhan J. Targeting iron - dependent DNA synthesis with Gallium and transferrin-Gallium. Pathobiol 1991; 59(1): 3-10.

10. Williams RJ. Structural aspects of metal toxicity: In: Nriagu JO, editir. Changing metal cycles and human health. Springer Varlag NY; 1984; P. 251-63.

**۱۱. مشتاقی ع، قاری‌پور م، موحدیان الف. بررسی اثر گالیم بر فونکسیون کبدی در رت. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، سال دوازدهم، شماره ۳ ، پائیز ۸۰، ۲۰۵-۱۹۷.**

12. Balistrreri WF, Suchy FJ. Pathologic versus physiologic cholestasis. Elevated serum concentration of a secondary bile acid in the presence of hepatobiliary disease. J Pediatr 1981; 98: 399-402.

13. Jemry KN. Clinical diagnosis and mangement by laberatory methods. 19th ed. WB Saunders Co; 1996 ; P. 279-280.

14. Matkovic V, Apseloff G, Gerber N. Use of Gallium to treat paget's disease of bone: a Pilot study. Lancet 1990; 335:72-75.

15. Tukkamoto Y. Disturbances of trace element concentration in plasma of patients with chronic renal failure. Nephron 1980; 26: 174-9.

16. Lange H, Warrell RP. Concentration of Gallium in human tissue. Nucl Med 1973; 112: 113-35.

17. Christopher R, Chitambar CR, Wereley JP. Resistance to the anti tumor agent Gallium nitrate in human leukemic cells is allied with decreased Gallium/Iron uptake, increased activity of iron regulatory protein – 1, and decreased Ferritin production. J Biol Chem 1997; 272: 12151-57.

18. Larson SM , Resoy JS, Silen OR. Common pathway for tumor cell uptake of Gallium– 67 and Iron– 59 via transferrin receptor. J Natl Cancer 1980; 64: 41-53.

19. Abe S, Hasegawa S, Nirasawa M, Sasaki M, Ohkubo Y. Transferrin is not involved in the entry of 67-GA into hepatocytes from regeneratating live of partially hepatectomized rats. Boil 2001; 24(12):1343-6.

20. Chitambor CR, Matthaeus WG. Inhibition of leukemic HL60 cell growth by transferrin– Gallium: effects on ribonucleoutide reductase and demonstration of drug synergy with hydro utra. Blood 1988; 72 : 1930-6.

21. Krecic L. Shapared ME, Muller D, Apseloff G, Weisbrode SE, Geber N. Gallium nitrate suppresses the production of nitric oxide and liver damage in a murine model of LPS- included septic shock. Life Sci 1999; 6S(13): 1359-71.

www.SID.ir

Archive of SID



22. Blanckaert M. Analysis of bilirubin and bilirubin mono and diconjugate. Biochem J 1980; 185:115-28.

www.SID.ir