Archive of SID

ORIGINAL ARTICLE

Protective Effect of Atorvastatin against Cardiotoxicity and Hematotoxicity Induced by Cyclophosphamide in Rat

Maedeh Hamzeh[1],
Fereshteh Talebpour Amiri[2],
Abbasali Karimpour Malekshah[3],
Saeed Yaghubi Beklar[4],
Seyed Jalal Hosseinimehr[5]

[1] MSc Student in Anatomy, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Anatomy, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Department of Anatomy, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] MSc Student in Toxicology, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Professor, Department of Radiopharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 30, 2017 Accepted July 3, 2017)

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

Abstract

Background and purpose: Cyclophosphamide (CP) is used as an anti-cancer and immunosuppressive agent and it is accompanied with severe cardiotoxicity and anemia. Atorvastatin (ATV) is a widely used medication in hypercholesterolemia that has antioxidant and anti-inflammatory properties at low dose. The aim of this study was to investigate the protective effect of ATV on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity and hematotoxicity in rats.

Materials and methods: Thirty two rats were randomly divided into four groups as following: control group that received normal saline; CP group that received CP intraperitonealy single dose (150 mg/kg); the ATV group that were treated through gavage (10 mg/kg) for 10 days; and ATV + CP that received ATV five days before and five days after CP treatment. The animals were killed three days after the last treatment.

Results: Administration of CP caused heart damage through increased activity of cardiac marker enzymes, such as CK-MB and LDH. Histological evaluation of heart tissue showed interstitial edema, necrosis, hemorrhage, congestion, and vacuole around the nucleus. The number of red and white blood cells, platelets, hemoglobin and hematocrit significantly decreased in the group that received CP. ATV significantly reduced the amount of oxidative stress enzymatic activity and heart tissue damage and preserved blood cell counts induced by CP.

Conclusion: These findings prove the protective role of ATV on CP-induced cardiotoxicity and hematotoxicity in mice.

Keywords: cyclophosphamide, cardiotoxicity, hematoxicity, atorvastatin, antioxidant

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (151):1-11 (Persian).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره 151 مرداد سال 1396 (11-1)

بررسی اثر محافظتی آتورواستاتین بر کاردیوتوکسیسیتی و سمیت خونی ناشی از سیکلو فسفامید در مدل موش صحرایی

مائده حمزه[1]
فرشته طالب پور امیری[2]
عباسعلی کریم پور ملک شاه[3]
سعید یعقوبی بکلر [4]
سید جلال حسینی مهر[5]

چکیده

سابقه و هدف: سیکلو فسفامید دارویی است که به‌عنوان ضد سرطان و سرکوب‌گر سیستم ایمنی استفاده می‌شود مصرف این دارو همراه با سمیت قلبی و خونی است. آتورواستاتین دارویی است که علاوه بر کاهش کلسترول خون، در دوز پایین خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی نشان می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی اثر محافظتی آتورواستاتین بر سمیت قلبی و خونی ناشی از سیکلو فسفامید در موش می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی 32 رت ماده به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. 1: گروه کنترل که نرمال سالین دریافت کردند. 2: گروه سیکلو فسفامید ، به صورت داخل صفاقی و تک دوز (150 mg/kg) دریافت کردند. 3: گروه آتورواستاتین به صورت گاواژ (10 mg/kg) برای مدت 10 روز دریافت کردند. 4: گروه آتورواستاتین + سیکلو فسفامید، آتورواستاتین 5 روز قبل و 5 روز بعد از تجویزسیکلو فسفامید دریافت کردند. حیوانات سه روز بعد از دریافت آخرین دارو کشته شدند.

یافته‌ها: تجویز سیکلو فسفامید موجب آسیب عضله قلب با افزایش فعالیت آنزیم‌های مارکر قلبی، CK-MB و LDH همراه بود. ارزیابی هیستو پاتولوژیکی بافت قلبی در گروه سیکلو فسفامید ادم بینابینی، نکروز، خونریزی، احتقان و واکوئول اطراف هسته را نشان داد. تعداد گلبول‌های قرمز و سفید، هموگلوبین و هماتوکریت و پلاکت به‌طور معنی‌داری در گروهی که سیکلو فسفامید دریافت کردند کاهش یافت. آتورواستاتین توانست تا حد زیادی میزان فعالیت آنزیم‌ها و آسیب ساختار بافتی عضله قلب را کاهش دهد و تعداد سلول‌های خونی را حفظ کرد.

استنتاج: آتورواستاتین اثر محافظتی روی سمیت قلبی و خونی ناشی از تجویز سیکلو فسفامید در موش داشته است.

واژه های کلیدی: سیکلو فسفامید، کاردیوتوکسیسیتی، سمیت خونی، آتورواستاتین، آنتی اکسیدانت

مقدمه

مرگ و میرهای مرتبط با سرطان به طور قابل توجه‌ای در طول دهه گذشته به علت پیشرفت در آزمایش‌های تشخیصی، درمان‌های پزشکی موثر و تکنیک‌های جراحی و هم‌چنین افزایش آگاهی عمومی نسبت به مراقبت‌های اولیه و استراتژی‌های پیشگیرانه کاهش‌یافته است. اما متاسفانه، این استراتژی موفق درمانی منجر به دیگر مشکلات در بیمارانی که تحت شیمی درمانی می‌باشند شده است(1). سیکلو فسفامید

مولف مسئول: فرشته طالب پور امیری - ساری: کیلومتر 18جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر(ص)، دانشکده پزشکی Email: ftaleb2001@yahoo.co.uk
1. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تشریح، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استادیار، گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استاد، گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشجوی کارشناسی ارشد سم شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. استاد، گروه رادیوفارماسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1396/2/10 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1396/3/17 تاریخ تصویب : 1396/4/12

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

(CP) یک عامل، آلکیله‌کننده و سیتوتوکسیک می‌باشد که به طور گسترده در درمان انواعی از سرطان‌ها از جمله لنفوم و لوسمی حاد و مزمن و اختلالاتی مثل آرتریت روماتوئید، مولتیپل میلوما لوپوس اریتماتوز سیستمیک مولتیپل اسکلروزیس و سایر بیماری‌های خوش‌خیم و به‌عنوان سرکوب‌گر سیستم ایمنی در پیوند عضو و اختلالات نفروتیک به کار می‌رود(7 ،2).اثرات سمی و درمانی سیکلو فسفامید به واسطه متابولیت‌های فعال آن و تولید استرس اکسیداتیو و پروکسیداسیون لیپیدی می‌باشد(12 ،8).

شیمی‌درمانی با سیکلو فسفامید به بافت‌های نرمال از جمله بیضه و قلب و مثانه آسیب می‌رساند که می‌تواند دلیلی بر محدودیت استفاده از آن باشد(8). سمیت‌های قلبی و خونی از عوارض مصرف سیکلو فسفامید با دوز بالا می‌باشد(14 ،13). سمیت قلبی ناشی از سیکلو فسفامید به‌دلیل افزایش تولید رادیکال‌های سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن می‌باشد این گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) با ظرفیت حذف رادیکال‌های اکسیژن در میتوکندری قلب به این بافت آسیب می‌رسانند(16 ،15). مارکرهای تشخیصی آسیب میو کاردیوم، آنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز-MB(CK (MBدر سرم می‌باشند که فعالیت آن‌ها در سمیت قلبی افزایش می‌یابد(12). درمطالعات متعددی نشان داده‌اند که آنتی اکسیدان‌ها قادرند سیستم‌های مختلف بدن را در برابر آسیب‌های ROS ناشی از تجویز سیکلو فسفامید محافظت کنند(18 ،17 ،8). بنابراین، درمان با آنتی اکسیدان ممکن است در درمان کاردیوتوکسیسیتی ناشی از سیکلو فسفامید مفید باشد.

آتورواستاتین (ATV) پر مصرف‌ترین دارو از دسته استاتین‌ها می‌باشد که با مهار ردوکتاز-3 enzyme hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)باعث کاهش سطح لیپوپروتئین و کلسترول پلاسما می‌شود(19). علاوه براین، آتورواستاتین دارای اثرات مفید درمانی دیگر است که مستقل از کاهش دادن سطح کلسترول می‌باشد این اثرات در دوزهای پایین مشاهده می‌شود(20). این اثرات شامل خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی می‌باشد(21). اثرات محافظتی آتورواستاتین در آسیب تخمدان و لوله گوارش ، ایسکمی مغزی و آسیب کلیه به دنبال تورشن/ دتورشن بررسی شده است(26 ،22). این مطالعات نشان دادند آتورواستاتین از ساختار سلولی در برابر آسیب ناشی از ایسکمی محافظت کرده و از کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان جلوگیری می‌کنند. هم‌چنین آتورواستاتین اثر محافظتی در سمیت قلبی ناشی از doxorubicin داشته است و هم‌چنین اثر محافظتی سایر استاتین‌ها در سمیت قلبی ناشی ازanthracycline نشان داده است(28 ،27).

با توجه به موارد فوق هدف از این مطالعه ارزیابی اثر محافظتی آتورواستاتین در برابر آسیب حاد قلبی ناشی از سیکلو فسفامید در مدل موش می‌باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، 32 موش صحرایی بالغ ماده با وزن 180-200 گرم از مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شد. روش تحقیق بر اساس پروتکل کمیته اخلاق پذیرفته شد. حیوانات در شرایط استاندارد نور، دما و رطوبت قرار گرفتند. دسترسی آزاد به آب و غذا در طول دوره درمان نیز داشتند.

در این مطالعه پروتکل القا سمیت قلبی و دوز آتورواستاتین برای کاهش استرس اکسیداتیو بر اساس مطالعات قبلی بود(29). 32 حیوان به صورت تصادفی در چهار گروه هشت تایی قرار گرفتند. سیکلو فسفامید از شرکت Baxter (Germany)و آتورواستاتین از شرکت داروسازی سبحان (رشت، ایران) تهیه شد. گروه‌ها شامل:

1) گروه کنترل، برای مدت 10 روز، روزانه نرمال سالین دریافت کردند.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

2) گروه سیکلو فسفامید: سیکلو فسفامید با دوز 150 mg/kgبه صورت تزریق داخل صفاقی، تک دوز و در روز 6 مطالعه دریافت کردند.

3) گروه آتورواستاتین: آتورواستاتین برای مدت 10 روز متوالی با دوز 10 mg/kg روزانه به صورت گاواژ دریافت کردند.

4) گروه سیکلو فسفامید و آتورواستاتین، با دوز مشابه گروه دو و سه، آتورواستاتین و سیکلو فسفامید دریافت کردند.داروی آتورواستاتین را 5 روز قبل و 5 روز بعد از تزریق سیکلو فسفامید تجویز شد.

3 روز بعد از دریافت آخرین دارو، حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (50 mg/kg) و زایلازین (5 mg/kg) (Sigma Aldrich)بی‌هوش شدند(30). نمونه خون از قلب گرفته شد. بخشی از خون در لوله هپارینه برای ارزیابی هماتولوژی جمع‌آوری شد و بخشی از نمونه خون برای جداسازی سرم لخته شد و سپس بعد از سانتریفیوژ سرم برای ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی جدا شده و در فریزر 80 - درجه نگه‌داری شد.

بعد از جمع‌آوری خون، حیوان با جابه‌جایی مهره‌های گردن کشته شده و قلب خارج شد. بخشی از عضله قلب در بافر فرمالین 10 درصد فیکس شد. 24 ساعت بعد از فیکس، آماده‌سازی و قالب‌گیری بافت انجام شد. برش‌های 5 میکرونی تهیه شده از قالب پارافینی با رنگ‌آمیزی H&E رنگ شدند. سپس ساختار بافتی عضله قلب با میکروسکوپ نوری به صورت blindتوسط هیستولوژیست ارزیابی شد. برای ارزیابی هیستوپاتولوژیکی، معیارها بر اساس روش Rotruck و همکاران ارزیابی شد(30). برای سمیت قلبی ناشی از سیکلو فسفامید، احتقان، خونریزی، ادم، التهاب، فیبروز و میونکروز در نظر گرفته شد.

نمونه خون از تمام حیوانات در گروه‌ها در لوله هپارینه برای ارزیابی هماتولوژی استفاده شد. تعداد گلبول‌های قرمز خون ، گلبول‌های سفید خون ، پلاکت‌ها ، میزان هموگلوبین و هماتوکریت با هماتوآنالیزر اتوماتیک (در بیمارستان بوعلی ساری، ایران) انجام شد.

فعالیت آنزیمهای مارکر تشخیصی آسیب میوکارد، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز-MB(CK-MB)سرم به ترتیب به وسیله کیت تشخیصی کمی-CK MBدر سرم با روش فتومتریک (شرکت پارس آزمون-1050016) و کیت تشخیصی LDH FSDGKG (12201, Cat. No. 3000 BT Targa)طبق شرکت سازنده سنجش شد.

آنالیز داده با نرم‌افزار SPSS با نسخه 19 (آمریکا) انجام شد. داده های با توزیع نرمال با تست های-one way ANOVA و Kruskal-Wallis و با توزیع غیر نرمال با تست Kruskal-Wallis انجام شد. اختلاف بین گروه‌ها با $p < 0/05$ به عنوان حد معنا دار تعریف شد.

یافته ها

نمودار شماره 1 یافته‌های پارامترهای هماتولوژیک را نشان می‌دهد. تعداد گلبول‌های قرمز در موش‌هایی که سیکلو فسفامید دریافت کردند به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش دارد ($P < 0/0001$). این یافته‌ها ایجاد آنمی با تزریق تک‌دوز سیکلو فسفامید با دوز 150 mg/kg را تایید می‌کنند. تجویز داروی آتورواستاتین در 5 روز قبل و 5 روز بعد از دریافت سیکلو فسفامید توانست تعداد گلبول‌های قرمز خون را به طور معنی‌داری حفظ کند ($P < 0/037$). همچنین درمان با آتورواستاتین تا حدی کاهش هموگلوبین و هماتوکریت را جبران کرد.

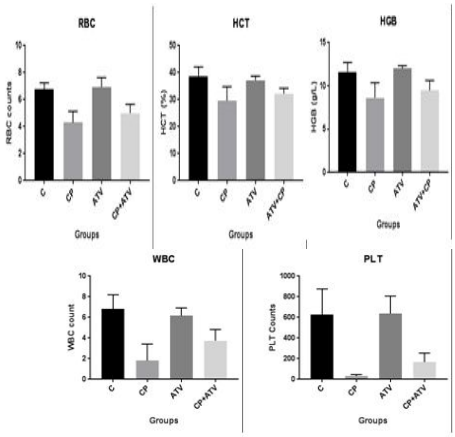
در ارتباط با تعداد گلبول‌های سفید، موش‌های دریافت کننده CP لوکوپنی معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. درمان با آتورواستاتین از لوکوپنی به طور معنی‌داری جلوگیری کرد ($0/0001 <$

www.SID.ir

Archive of SID

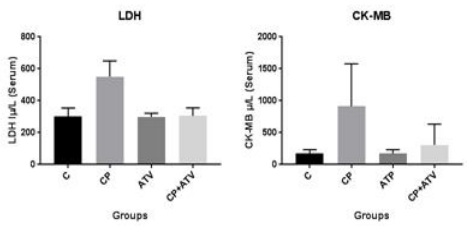
Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

P). تعداد پلاکت هم در گروه دریافت‌کننده سیکلو فسفامید کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشت ($P < 0/0001$). درمان با آتورواستاتین از ترومبوسیتوپنی تا حدی جلوگیری کرد.



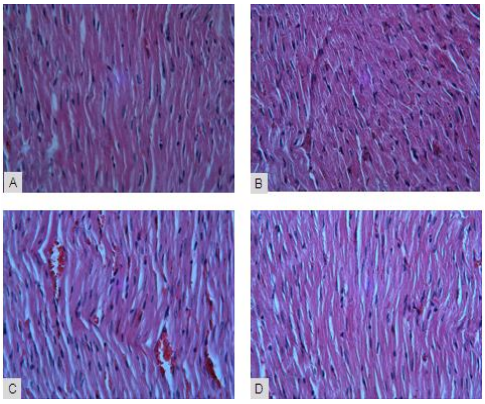
نمودار شماره 1: تغییرات پارمترهای خونی در گروه‌های تیمار شده با سیکلو فسفامید (CP) ویا آتورواستاتین (ATV)

تجویز داخل صفاقی تک دوز سیکلو فسفامید تغییر بیوشیمیایی شدیدی به دنبال آسیب بافتی در عضله قلب ایجاد کرد. نمودار شماره 2 میزان آنزیم‌های مارکر سرم را نشان می‌دهد. فعالیت CK-MB و LDHدر سرم گروهی که فقط سیکلو فسفامید دریافت کردند در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0/0001$) در گروهی که تنها آتورواستاتین دریافت کردند هیچ تغییری در فعالیت این آنزیم‌ها در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد. تجویز آتورواستاتین در گروهی که سیکلو فسفامید دریافت کردند، فعالیت آنزیم LDH را توانست در حد معنی‌داری کاهش دهد ($P < 0/0001$) ولی این کاهش برای آنزیم CK-MB معنی‌دار نمی‌باشد.



نمودار شماره 2: تغییرات پارمترهای بیوشیمیایی (لاکتات دهیدروژناز(LDH) و کراتین کیناز(MB(CK-MB) در گروه‌های تیمار شده با سیکلو فسفامید (CP) ویا آتورواستاتین (ATV)

شکل شماره 3 ، ساختار عضله قلبی در گروه کنترل با ویژگی طبیعی، بدون ارتشاح سلولی و با عروق نرمال نشان می دهد. یک پارچگی در غشاء سلول عضلانی میوکارد، ساختار نرمال میوفیبریل‌ها با ظاهر مخطط در گروه کنترل دیده می‌شود. در گروهی‌که آتورواستاتین دریافت کردند موفولوژی میوکارد مشابه گروه کنترل بود. موش‌های تجویز شده با سیکلو فسفامید ، سمیت قلبی را به شکل نقاط فیبروزه کانونی ، خونریزی و احتقان عروق و ارتشاح سلول‌های مونونوکلئار،هسته پیکنوتیک در سلول عضلانی قلب و ادم بینابینی را نشان دادند. در گروهی که حیوانات قبل از دریافت سیکلو فسفامید با آتورواستاتین تیمار شدند، در بررسی بافت شناسی عضله قلب تقریبا توانست ساختار طبیعی را حفظ کند. به طوری که فضای بینابینی و یکپارچگی عضله قلبی کمتر می‌باشد.



شکل شماره 3: فتو میکرو گراف‌ها از برش‌های عضله قلب رنگ شده با H&E. A: ساختار بافتی نرمال در گروه کنترل، که فقط نرمال سالین دریافت کردند. B: گروهی که فقط آتورواستاتین دریافت کردند ساختار بافتی میوکارد همانند گروه کنترل نرمال می باشد. C: گروهی که سیکلو فسفامید دریافت کردند خونریزی، احتقان، ارتشاح سلول های مونونوکلئار، هسته پیکنوتیک در سلول عضلانی قلب و ادم بینابینی دیده می‌شود. D: گروهی که سیکلو فسفامید و آتورواستاتین دریافت کردند تا حد زیادی ساختار بافتی عضله قلب حفظ شد. با بزرگنمایی 10×

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

بحث

سمیت قلبی ناشی از سیکلو فسفامید در چندین مطالعه بالینی و تجربی بیان شد(33 ،31). همچنین ویژگی آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آتورواستاتین و اثر محافظتی آن از آسیب قلبی ناشی از استرس اکسیداتیو توسط محققین به اثبات رسید(35 ،34 ،27). در مطالعه حاضر، ما برای اولین بار نشان دادیم که آتورواستاتین می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز اثرمحافظتی در برابر سمیت قلبی و خونی ناشی از سیکلو فسفامید داشته باشد. آتورواستاتین ساختار بافتی میوکارد را در برابر آسیب ناشی از سیکلو فسفامید حفظ کرد و پارامتر های هماتولوژیک و فعالیت آنزیم‌های قلبی را تا حد زیادی حفظ کرد.

سیکلو فسفامید یکی از پر مصرف‌ترین دارو شیمی درمانی است که برای درمان انواع سرطان استفاده می‌شود. آکرولین و فسفورآمید موستارد از متابولیت‌های فعال سیکلو فسفامید می‌باشند. فسفورامید به طور برگشت‌ناپذیری به DNA متصل شده، در نتیجه منجر به ناتوانی سنتز DNA و مرگ سلولی می‌گردد. اکرولین نیز پروتئین ترمیم کننده DNA را غیر فعال کرده و به طور جزئی در سمیت سلولی سیکلو فسفامید شرکت می‌کند(9 ،8). متوقف شدن رونویسی DNA سبب سرکوب شدن مغز استخوان و کاهش گلبول‌های قرمز و سفید و کاهش هموگلوبین و هماتوکریت بعد از تجویز سیکلو فسفامید می‌شود(36). از طرفی سیکلو فسفامید با کاهش بیان ژن Sca1 و CD34 باعث سرکوب مغز استخوان و کاهش گلبول‌های قرمز و سفید و افزایش تعداد پلاکت‌ها می‌شوند. Feng و همکاران در این مطالعه از دوز 50/25 mg/kg سیکلو فسفامید برای 10 روز متوالی استفاده کردند (37). در این مطالعه نشان دادیم که سیکلو فسفامید موجب کاهش قابل توجهی در سلول‌های خونی گلبول قرمز، سفید و پلاکت‌ها می‌شود که نشان می‌دهد داروی سیکلو فسفامید موجب سمیت خونی می‌شود. بیش‌ترین اثر محافظتی آتورواستاتین را روی گلبول‌های سفید و پلاکت مشاهده شد چون این دو سلول خونی نیمه عمر کوتاه‌تری در مقایسه با گلبول‌های قرمز در خون دارند به‌طوری‌که کاهش این سلول‌های خونی ناشی از تجویز سیکلو فسفامید مشهودتر است. کاهش گلبول‌سفید و پلاکت منجر به عفونت و خونریزی در بیماران می‌شود که فاکتورهای محدودکننده برای تجویز داروی سیکلو فسفامید در بیماران می‌باشد که در این مطالعه نشان دادیم که داروی آتوراستاتین به طور قابل توجهی موجب بهبود و حفظ این سلول‌های خونی می‌شود که اهمیت به‌سزایی در محافظت بیماران تحت درمان با داروی شیمی‌درمانی سیکلو فسفامید دارد.

سیکلو فسفامیدبا آنتی‌اکسیدان بافت‌ها تداخل داشته به‌طوری‌که گونه‌های فعال اکسیژن را [1](ROS) تولید می‌کند که برای پستانداران به‌عنوان یک موتاژن عمل می‌کند(6 ،3). هم‌چنین سمیت ناشی از سیکلو فسفامید علاوه بر تولید استرس اکسیداتیو و پروکسیداسیون لیپیدی با کاهش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز ، کاهش سطح گلوتاتیون همراه بوده و در نتیجه منجر به آسیب DNAمی‌شود (38 ،12 ،10 ،5 ،4). تشکیل رادیکال‌های آزاد با بیماری‌های التهابی و قلبی-عروقی همراه است(39).

یافته‌های هیستو پاتولوژیک در این مطالعه آسیب شدید به بافت قلبی ناشی از سیکلو فسفامید را تایید می‌کند. ادم و خونریزی همراه با دژنراسیون و نکروز در فیبرهای عضلانی قلب به دنبال تغییرات عروقی ایجاد می‌شوند. اگرچه، مکانیسم دقیق سمیت قلبی ناشی از سیکلو فسفامید ثابت نشده است، ولی اعتقاد بر این است که متابولیت سیکلو فسفامید با ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب مستقیم اندوتلیال مویرگی همراه با نشت پروتئین‌ها، گلبول‌های قرمز و متابولیت‌های سمی

[1] Reactive Oxygen Species

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

می‌باشد(40). هم‌چنین آسیب سلول‌های اندوتلیال در حضور متابولیت‌های سمی سیکلو فسفامید باعث آسیب مستقیم به میوکارد و عروق خونی مویرگی و در نتیجه ادم، خونریزی بینابینی، و شکل گیری میکروترومبین می‌شود (41، 40). در این مطالعه ، ارزیابی هیستو پاتولوژیکی نشان داد میوکارد موش در گروه سیکلو فسفامید بالا ترین نمره آسیب را داشته است. در این مطالعه آتورواستاتین توانست آسیب قلبی را مهار کند و بافت قلب را از آسیب اکسیداتیو ناشی از تجویز سیکلو فسفامید محافظت کند.

نتایج ما فعالیت بالای LDH و CK-MB را در بافت قلبی موش‌هایی که سیکلو فسفامید دریافت کردند نشان می‌دهد کاهش فعالیت LDH سرم در حیواناتی که با آتورواستاتین درمان شدند کاهش آسیب قلبی و استرس اکسیداتیو را نشان می‌دهد.

آتورواستاتین با تاثیری قابل توجهی که در وضعیت بیوشیمیایی، آنتی‌اکسیدانی و ساختار بافتی میوکارد داشته توانست نقش محافظتی بر کاردیو توکسیسیتی ناشی از داروی دوکسوروبیسین داشته باشد(42). در این مطالعه آتورواستاتین توانست فعالیت آنزیم‌های LDH و CK-MBو ساختار بافتی میوکارد را حفظ کند. در مطالعه ما کاهش LDH معنی‌دار بود ولی کاهش CK-MBدر مقایسه با گروه سیکلو فسفامید معنی‌دار نبود. این اختلاف احتمالا در ارتباط با دوز داروی آتورواستاتین می‌باشد. فلووستاتین به‌عنوان یک استاتین نقش محافظتی بر کاردیو توکسیسیتی ناشی از دوکسوروبیسین دارد. استاتین‌ها با کاهش تولید نیتروتیوزین قلبی و فعال کردن آنتی‌اکسیدان موضعی میتوکندریایی و مکانیسم‌های آنتی‌آپوپتوزی پاسخ التهابی را کاهش داده و عملکرد بطن چپ را بهبود می‌بخشند(43). مطالعه دیگری نیز نشان داد که داروی پراواستاتین نقش محافظتی در برابر سمیت قلبی ناشی از کاربوپلاتین دارد(44). پراواستاتین با کاهش آپوپتوز از طریق فعال‌کردن Akt و حفظ HAX-1 میتوکندریایی نرمال در بافت قلب عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد.

در کلینیک آتورواستاتین در دوزهای 10mg/kg، 20، 40 و 80 برای درمان دیس لیپیدمیا تجویز می‌شود(27). آتورواستاتین با دوز 10 mg/kg برای 10 روز متوالی از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، آنتی نیتروزاتیو-anti nitrosative، ضدالتهابی و آنتی‌آپوپتوزی به‌عنوان یک داروی محافظتی در برابر سمیت بافت کبد و کلیه ناشی از دوکسوروبیسین مطرح می‌باشد (29). هم‌چنین اثر محافظتی آتورواستاتین با دوز 10 µM بر آسیب ژنتیکی سلول‌های لنفوسیتی انسان در محیط In Vitro در برابر تابش اشعه رادیوتراپی تایید شد(45). ما هم در این مطالعه از دوز 10 mg/kg داروی آتورواستاتین استفاده کرده و کاهش سمیت میوکارد در ارزیابی ساختار هیستولوژی کاملا مشهود بود.

یافته‌های مطالعه ما هم‌سو با یافته‌های دیگر محققان بیان می‌کند آتورواستاتین نقش مهمی در کاهش تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی ناشی از استرس اکسیداتیو در بافت قلبی و سلول‌های خونی دارد (40).

نتایج ما پیشنهاد می‌کند که آتورواستاتین یک اثر محافظتی بر روی سمیت قلبی ناشی از سیکلو فسفامید دارد و ممکن است یک داروی موثر برای محافظت از قلب در شیمی‌درمانی با سیکلو فسفامید باشد.

سپاسگزاری

پژوهش حاضر نتیجه طرح تحقیقاتی به شماره 96/66 می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مسئول محترم تحقیقات دانشجویی در این پژوهش قدردانی می‌گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

References

1. Akdemir A, Zeybek B, Akman L, Ergenoglu AM, Yeniel AO, Erbas O, et al. Granulocyte-colony stimulating factor decreases the extent of ovarian damage caused by cisplatin in an experimental rat model. J Gynecol Oncol. 2014;25(4):328-333.
2. Zhao H, Jin B, Zhang X, Cui Y, Sun D, Gao C, et al. Yangjing capsule ameliorates spermatogenesis in male mice exposed to cyclophosphamide. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015.
3. Mohammadi F, Nikzad H, Taghizadeh M, Taherian A, Azami-Tameh A, Hosseini S, et al. Protective effect of Zingiber officinale extract on rat testis after cyclophosphamide treatment. Andrologia. 2014;46(6):680-686.
4. Maremanda KP, Khan S, Jena G. Zinc protects cyclophosphamide-induced testicular damage in rat: Involvement of metallothionein, tesmin and Nrf2. Biochem Biophys Res Commun. 2014;445(3):591-596.
5. Oyagbemi A, Omobowale T, Saba A, Adedara I, Olowu E, Akinrinde A, et al. Gallic acid protects against cyclophosphamide-induced toxicity in testis and epididymis of rats. Andrologia. 2015; 48(4):393-401
6. Ahmed LA, El-Maraghy SA, Rizk SM. Role of the KATP channel in the protective effect of nicorandil on cyclophosphamide-induced lung and testicular toxicity in rats. Sci Rep. 2015;5.
7. Le X, Luo P, Gu Y, Tao Y, Liu H. Squid ink polysaccharide reduces cyclophosphamide-induced testicular damage via Nrf2/ARE activation pathway in mice. Iran J Basic Med Sci. 2015;18(8):827 –831. (persian)
8. El Tawab AMA, Shahin NN, AbdelMohsen MM. Protective effect of Satureja montana extract on cyclophosphamide-induced testicular injury in rats. Chem Biol Interact. 2014;224:196-205.
9. Bakhtiary Z, Shahrooz R, Ahmadi A, Soltanalinejad F. Ethyl pyruvate ameliorates the damage induced by cyclophosphamide on adult mice testes. Int J Fertil Steril. 2016;10(1):79-86.
10. Ettaya A, Dhibi S, Samout N, Elfeki A, Hfaiedh N. Hepatoprotective activity of white horehound (Marrubium vulgare) extract against cyclophosphamide toxicity in male rats. Can J Physiol Pharmacol. 2015;94(4):441-447.
11. Kocahan S, Dogan Z, Erdemli E, Taskin E. Protective Effect of Quercetin Against Oxidative Stress-induced Toxicity Associated With Doxorubicin and Cyclophosphamide in Rat Kidney and Liver Tissue. Iran J Kidney Dis. 2017;11(2) :124-131.(persian)
12. El-Agamy DS, Elkablawy MA, Abo-Haded HM. Modulation of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity by methyl palmitate.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

Cancer Chemother Pharmacol. 2017;79(2):399-402.

13. Bernuth G, Adam D, Hofstetter R, Lang D, Mohr W, Kohne E, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity. Eur J Pediatr. 1980;134(1):87-90.
14. Zhang L, Gong AG, Riaz K, Deng JY, Ho CM, Lin HQ, et al. A novel combination of four flavonoids deriving from Astragali Radix relieves the symptoms of cyclophosphamide-induced anemic rats. FEBS Open Bio. 2016; 7(3): 318–323.
15. Swamy AV, Patel U, Koti B, Gadad P, Patel N, Thippeswamy A. Cardioprotective effect of Saraca indica against cyclophosphamide induced cardiotoxicity in rats: A biochemical, electrocardiographic and histopathological study. Indian J Pharmacol. 2013;45(1):44-48.
16. Mythili Y, Sudharsan P, Varalakshmi P. DL-α-lipoic acid ameliorates cyclophosphamide induced cardiac mitochondrial injury. Toxicology. 2005;215(1-2):108-114.
17. Sudharsan P, Mythili Y, Selvakumar E, Varalakshmi P. Cardioprotective effect of pentacyclic triterpene, lupeol and its ester on cyclophosphamide-induced oxidative stress. Hum Exp Toxicol. 2005; 24(6):313-318.
18. Jnaneshwari S, Hemshekhar M, Santhosh MS, Sunitha K, Thushara R, Thirunavukkarasu C, et al. Crocin, a dietary colorant mitigates cyclophosphamide-induced organ toxicity by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines. J Pharm Pharmacol. 2013;65(4):604-614.
19. Schrott HG, Knapp H, Davila M, Shurzinske L, Black D. Effect of atorvastatin on blood lipid levels in the first 2 weeks of treatment: a randomized, placebo-controlled study. Am Heart J. .2000;140(2):249-252.
20. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Circ J. 2010;74(5):818-826.
21. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. Circulation. 2004;109(23 suppl 1):III39- 43.
22. Parlakgumus HA, Bolat FA, Kilicdag EB, Simsek E, Parlakgumus A. Atorvastatin for ovarian torsion: effects on follicle counts, AMH, and VEGF expression. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;175:186-190.
23. Cadirci E, Oral A, Odabasoglu F, Kilic C, Coskun K, Halici Z, et al. Atorvastatin reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathologic evaluation. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2010;381(5):455-466.
24. Ozacmak VH, Sayan H, Igdem AA, Cetin A, Ozacmak ID. Attenuation of contractile dysfunction by atorvastatin after intestinal ischemia reperfusion injury in rats. Eur J Pharmacol. 2007;562(1):138-147.
25. Elewa HF, Kozak A, El-Remessy AB, Frye RF, Johnson MH, Ergul A, et al.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

Early atorvastatin reduces hemorrhage after acute cerebral ischemia in diabetic rats. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(2):532-540.

26. Gottmann U, Brinkkoetter PT, Hoeger S, Gutermann K, Coutinho ZM, Ruf T, et al. Atorvastatin donor pretreatment prevents ischemia/reperfusion injury in renal transplantation in rats: possible role for aldose-reductase inhibition. Transplantation. 2007;84(6):755-762.
27. Ramanjaneyulu S, Trivedi P, Kushwaha S, Vikram A, Jena G. Protective role of atorvastatin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and testicular toxicity in mice. J Physiol Biochem. 2013;69(3):513-525.
28. Henninger C, Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. Cell Death Dis. 2017;8(1):e2564.
29. El-Moselhy MA, El-Sheikh AA. Protective mechanisms of atorvastatin against doxorubicin-induced hepato-renal toxicity. Biomed Pharmacother. 2014;68(1):101-110.
30. Gunes S, Sahinturk V, Karasati P, Sahin IK, Ayhanci A. Cardioprotective effect of selenium against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. Biol Trace Elem Res. 2017;177(1):107-114.
31. Gunes S, Sahinturk V, Karasati P, Sahin IK, Ayhanci A. Cardioprotective Effect of Selenium Against Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity in Rats. Biol Trace Elem Res. 2016:1-8.
32. Zver S, Zadnik V, Bunc M, Rogel P, Cernelc P, Kozelj M. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2007;85(5):408-414.
33. Wadia S. Acute cyclophosphamide hemorrhagic myopericarditis: dilemma case report, literature review and proposed diagnostic criteria. J Clin Diagn Res. 2015;9(11):OE01-OE3.
34. Profumo E, Buttari B, Saso L, Rigano R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. Curr Top Med Chem. 2014;14(22):2542-2551.
35. Furuya DT, Poletto AC, Favaro RR, Martins JO, Zorn TM, Machado UF. Anti-inflammatory effect of atorvastatin ameliorates insulin resistance in monosodium glutamate–treated obese mice. Metabolism. 2010;59(3) :395-399.
36. Dame C, Kirschner KM, Bartz KV, Wallach T, Hussels CS, Scholz H. Wilms tumor suppressor, Wt1, is a transcriptional activator of the erythropoietin gene. Blood. 2006;107(11):4282-4290.
37. Feng L, Huang Q, Huang Z, Li H, Qi X, Wang Y, et al. Optimized Animal Model of Cyclophosphamide-induced Bone Marrow Suppression. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016;119(5):428-435.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:15 +0430 on Sunday September 17th 2017

38. Gore PR, Prajapati CP, Mahajan UB, Goyal SN, Belemkar S, Ojha S, et al. Protective Effect of Thymoquinone against Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis through Inhibiting DNA Damage and Upregulation of Nrf2 Expression. Int J Biol Sci.. 2016;12(8):944-953
39. Hu Y, Chen X, Duan H, Hu Y, Mu X. Pulsatilla decoction and its active ingredients inhibit secretion of NO, ET-1, TNF-α, and IL-1α in LPS-induced rat intestinal microvascular endothelial cells. Cell Biochem Funct. 2009;27(5):284-288.
40. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larratt L, Oudit GY, et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy a case report, review, and recommendations for management. J Investig Med High Impact Case Rep. 2013;1(1):2324709613480346.
41. Motawi TM, Sadik NA, Refaat A. Cytoprotective effects of DL-alpha-lipoic acid or squalene on cyclophosphamide-induced oxidative injury: an experimental study on rat myocardium, testicles and urinary bladder. Food Chem Toxicol. 2010;48(8):2326-2336.
42. Chitra V, Devi KB, Lokesh A, Rajalakshmi V. Pharmacodynamic interaction of aqueous extract of garlic with atorvastatin in doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. Int J Pharm Pharm Sci. 2013;5:440-449.
43. Riad A, Bien S, Westermann D, Becher PM, Loya K, Landmesser U, et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. Cancer Res. 2009;69(2):695-699.
44. Cheng CF, Juan SH, Chen JJ, Chao YC, Chen HH, Lian WS, et al. Pravastatin attenuates carboplatin-induced cardiotoxicity via inhibition of oxidative stress associated apoptosis. Apoptosis. 2008;13(7):883 -894.
45. Hosseinimehr S, Izakmehri M, Ghasemi A. In vitro protective effect of atorvastatin against ionizing radiation induced genotoxicity in human lymphocytes. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2014;61(1):68-71.

www.SID.ir