فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۵ (٤)، ٤٧٨ – ٤٨٥
زمستان ۱۳۹۰

فیزیولوژی و فارماکولوژی

بررسی اثر تورین بر آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین و استرس اکسیداتیو در موشهای صحرایی نر

مریم نوروزی*، صمد زارع
گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه ارومیه، ارومیه

دریافت: ۲۲ مرداد ۹۰ پذیرش: ۱۲ آذر ۹۰

چکیده

مقدمه: سیس پلاتین به عنوان یک عامل شیمی درمانی در درمان سرطانهای بیضه و تخمدان مورد استفاده قرار می گیرد. در این مطالعه اثر تورین بر آسیب کلیوی القاء شده با سیس پلاتین، مورد بررسی قرار گرفته است.

روش ها: موش های صحرایی نر به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند: (۱): گروه تیمار شده با سالین (۲): گروه تیمار شده با سیس پلاتین (۱۰mg/kg i.p) (۳): گروهی که تورین (۲۰۰mg/kg i.p) تا یک ساعت قبل از تزریق سیس پلاتین (۱۰mg/kg i.p) دریافت کرده بودند و (۴): گروه تیمار شده با تورین. مدت تیمار ۷ روز بود. حیوانات بعد از توزین و خون گیری از قلب آنها بیهوش شدند و اندام کلیه از بدن حیوانات جدا شده و به منظور انجام آنالیزهای بعدی در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگه داری شدند.

یافته ها: سیس پلاتین به طور معنی دار باعث افزایش سطح کراتینین و اوره (BUN) شده ($p<۰/۰۵$) و پیش تیماری با تورین منجر به کاهش چشمگیری در چنین مارکرهایی شده است ($p<۰/۰۵$). در موش های تیمار شده با سیس پلاتین، فعالیت کاتالاز به طور معنی داری کاهش یافت ولی با تزریق تورین فعالیت کاهش یافته کاتالاز به طور چشمگیری بهبود یافت ($p<۰/۰۵$). محتوای مالون دی آلدهید (MDA) کلیه ها در حیواناتی که در معرض سیس پلاتین بودند افزایش یافته و تورین به طور معنی دار مقدار MDA را کاهش داده است ($p<۰/۰۵$).

نتیجه گیری: داده های ما گزارش می کنند که پیش تیماری با تورین به عنوان یک عامل حفاظتی در نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین به حساب می آید.

واژه‌های کلیدی: سیس پلاتین، تورین، آسیب کلیوی، موش صحرایی

مقدمه

سیس پلاتین (Cisplatin) با نام کامل سیس–دی کلرو دی آمین پلاتینیوم معروف به CDDP، ترکیبی سنتتیک و ضد تومور است که بطور شایع در درمانگاهها به عنوان یک داروی ضد سرطان در درمان تومورهای سخت از جمله تومورهای تخمدان، شش، سر و گردن و بیضه استفاده میشود. اگرچه دوزهای بالای این دارو برای جلوگیری از رشد تومور ضروری است ولی دوز بالای سیس پلاتین باعث ایجاد آسیب کلیوی نیز گشته و در نتیجه استفاده از آن در دوز بالا محدود می شود [۱۷،۸].

همچنین برخی مطالعات در مورد نفروتوکسیسیتی القا شده با سیس پلاتین پیشنهاد می کنند که توکسیسیتی سیس پلاتین به علت تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن (ROS) به ویژه رادیکال هیدروکسیل است که باعث پراکسیداسیون چربیها، و اکسیداسیون پروتئینها و اسیدهای نوکلئیک و تخریب غشاهای سلولی می گردد. در مورد کلیه رادیکال های مذکور باعث

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: mery_noruzi@ymail.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Archive of SID
www.SID.ir

کاهش فیلتراسیون گلومرولی و بروز سمیت حاد کلیوی در توبولها و به ویژه لوله های پروگزیمال (قطعهS3) می شوند [۱۶].

بر اساس شواهد مورفولوژیک و نیز مطالعات مبتنی بر تغییرات سلولی مولکولی تغییرات پاتولوژیک کلیه در اثر استعمال سیس پلاتین نشان دهنده مشارکت عوامل حاصل از استرس اکسیداتیو و نیز مسیرهای آنزیمی دخیل در سیستم دفع و از بین بردن این ترکیبات است [۳].

Nath و Norby گزارش کردند که سیس پلاتین با کاهش گلوتاتیون کلیه و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و واکنش با DNA، آنیونهای سوپراکسید را تولید نموده و موجب نفروتوکسیسیتی می شود بنابراین برای کاهش سمیت ناشی از سیس پلاتین در انسان و حیوانات آزمایشگاهی لازم است قبل از تیمار با آن از برخی آنتی اکسیدانتها برای حفاظت توکسیسیتی کبد، کلیه و تخمدان استفاده نمود [۱۲].

تورین (Taurine) یا ۲-آمینو اتان سولفونیک، در کبد انسان از سیستئین و متیونین سنتز میشود. مطالعات گوناگون گزارش دادند که تورین عملکرد زیستی و فیزیولوژی متنوعی دارد از آن جمله میتوان به افزایش مقاومت غشاء سلولی، تنظیم اسمز سلولی، سم زدایی، اثر آنتی اکسیدانتی، تنظیم هموستازی Ca^{2+} داخل سلولی، تعدیل کنندگی آپوپتوز اشاره نمود [۱۳،۴]. بنابراین در این تحقیق به دلیل نقش مهم تورین در بسیاری از فعالیتهای حیاتی بدن، تاثیر آن بر آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین درموش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

در این مطالعه از موشهای صحرایی نر نژاد ویستار (پرورش یافته در خانه حیوانات دانشگاه اورمیه) با محدوده وزنی ۱۸۰ الی ۲۲۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در اتاقی با تهویه مناسب، رطوبت ۵۰ درصد و دمای ۲±۲۲ درجه سانتیگراد با سیکل نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در قفس های مناسب نگهداری شدند و به آب و غذای کافی نیز دسترسی داشتند.

تورین از شرکت Sigma، سیس پلاتین از شرکت شیمی درمانی سبحان، کیتهای سنجش کراتینین و اوره از شرکت Mann و مواد شیمیایی برای سنجش کاتالاز و مالون دی آلدهید از شرکت Teb Modern خریداری گردید. حیوانات به طور تصادفی انتخاب و به ۴ گروه (در هر گروه ۸ حیوان) تقسیم شدند.

گروه اول موشهایی بودند که تنها سالین نرمال دریافت کردند. گروه دوم سیس پلاتین با دوزmg/Kg ip ۱۰و بصورت داخل صفاقی دریافت کردند[۲].

گروه سوم تورین را با دوزmg/Kg ip ۲۰۰و یک ساعت قبل از تزریق سیس پلاتین i.p , ۱۰mg/Kg بصورت داخل صفاقی دریافت

گروه چهارم تورین را با دوز mg/Kg ip ۲۰۰ و بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.

بعد از گذشت ۷ روز حیوانات مورد آزمایش وزن شده و به دنبال بیهوشی خون گیری از قلب آن ها به عمل آمد و سپس کلیه ها را از بدنشان جدا کرده و یکی از کلیه ها به منظور سنجش مالون دی آلدهید (MDA) و کاتالاز در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگه داری شد در انتهای آزمایش بخش دیگری از بافت کلیه در فرمالین ۱۰٪ فیکس شده و سپس در پارافین قالب گیری آن انجام شده و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی گردید. اوره و کراتینین به روش اسپکتروفوتومتری و با استفاده از کیتهای تهیه شده برای اندازه گیری اوره و کراتینین اندازه گیری شدند. سطوح پراکسیداسیون لیپیدی بافتها با استفاده از روش (Ohkawa) واکنش تیوباربی توریک اسید با بافتهای هموژنیزه شده تعیین شد. برای این منظورµl ۲۰۰ از بافت هموژنیزه به µl ۱۰۰ از سدیم دودسیل سولفات، µl ۷۵۰ از اسید استیک، µl ۷۵۰ از تیو باربی توریک اسید و µl۳۰۰ از آب مقطر افزوده شد. در مرحله بعد نمونه ها به مدت ۱ ساعت در دمای ۹۵ درجه انکوبه و سپس در دمای اتاق سرد شدند. سپس ۲/۵ml پیرامید: بوتانول به نسبت (۱:۱۵) و µl ۵۰۰ از آب مقطر به آن اضافه و به مدت ۱۵ دقیقه با دور g ۲۰۰۰ سانتریفوژ شد. ۲میلی لیتر از لایه رویی در اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۳۲ نانومتر با استفاده ازاستانداردtetraethoxypropane۳،۳،۱،۱ مورد سنجش قرار گرفت. غلظت MDA به کمک ضریب جذبی کمپلکس TBA-MDA(10^5 ۱/۵۶=۵۳۵) محاسبه و به صورت n mol/g wet tissue گزارش شد [۱۴].

Archive of SID
www.SID.ir

فعالیت کاتالاز بر اساس توانائی آن در تجزیه H_2O_2 به روش Aebi تعیین گردید. تجزیه H_2O_2 با کاهش جذب در طیف جذبی ۲۴۰ نانومتر قابل بررسی است. تفاوت در جذب واحد زمان معادل مقدار فعالیت کاتالاز است. برای این منظور از پراکسید هیدروژن ۳۰ میلی مولار بعنوان سوبسترا و از بافر فسفات ۵۰ میلی مولار (pH=۷) به عنوان جایگزین سوبسترا در محلول بلانک استفاده شد. محلول سنجش محتوی ۲ میلی لیتر محلول هموژنای بافتی و ۱میلی لیتر محلول پراکسید هیدروژن بود. سنجش با افزودن H_2O_2 شروع و کاهش در جذب به کمک اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۴۰ نانومتر به مدت ۳۰ ثانیه بررسی شد. در پایان مقادیر برحسب protein U/mg بیان گردید [۱].

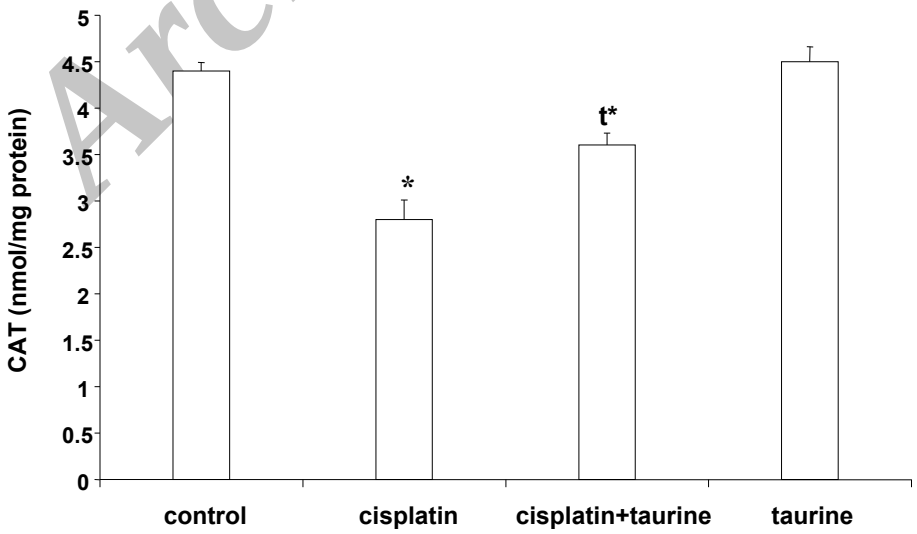
در این مطالعه نتایج به صورت Mean ± SEM بیان شده و جهت مقایسه نتایج از روش آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و تست Tukey استفاده و مقادیر با ($p<۰/۰۵$) به عنوان تفاوت معنی دار گزارش شدند.

یافته ها

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۷ روز بعد از تیمار وزن موش های صحرایی در گروه تیمار شده با سیس پلاتین کاهش معنی داری در مقایسه با اولین روز نشان داد ($p<۰/۰۵$) در گروه پیش تیماری با تورین، کاهش وزن معنی داری مشاهده نشد، هرچند که ۷ روز بعد از تیمار وزن موش ها کاهش یافت و این کاهش در مقایسه با اولین روز معنی دار بود ($p<۰/۰۵$).

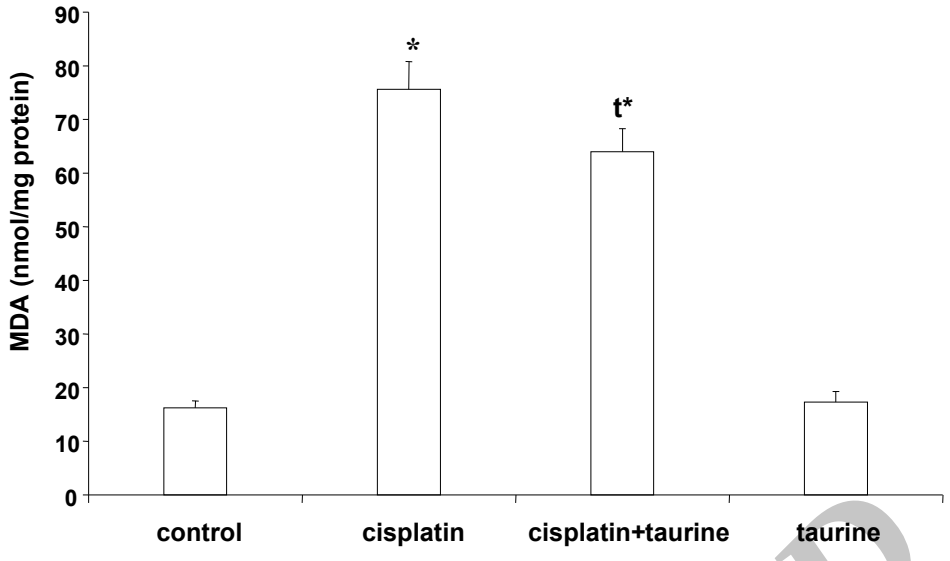
جدول ۱- توزیع چهار گروه حیوانی بر اساس میانگین و انحراف معیار وزن کلیه، مقادیر کراتینین و نیتروژن اوره سرم. ($p<۰/۰۵$*) در مقایسه با گروه کنترل، ($tp<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه سیس پلاتین، ($p<۰/۰۵$#) در مقایسه با اولین روز. نتایج به صورت میانگین ± میانگین انحراف معیار برای ۶ حیوان ذکر شده اند

groups	weight kidney	weight body 1day	7day	creatinine	urea
control	0.96±0.05	230	243	0.3±0.05	8.23±43
cisplatin	1.8±0.18*	224	180#	0.12*±4.31	20.73*±453.8
cisplatin+taurine	1.3±0.07	214	179#	0.1t*±3.23	14.3t*±349.3
taurine	0.92±0.02	212	201	0.0±1.0	0.0±50.0

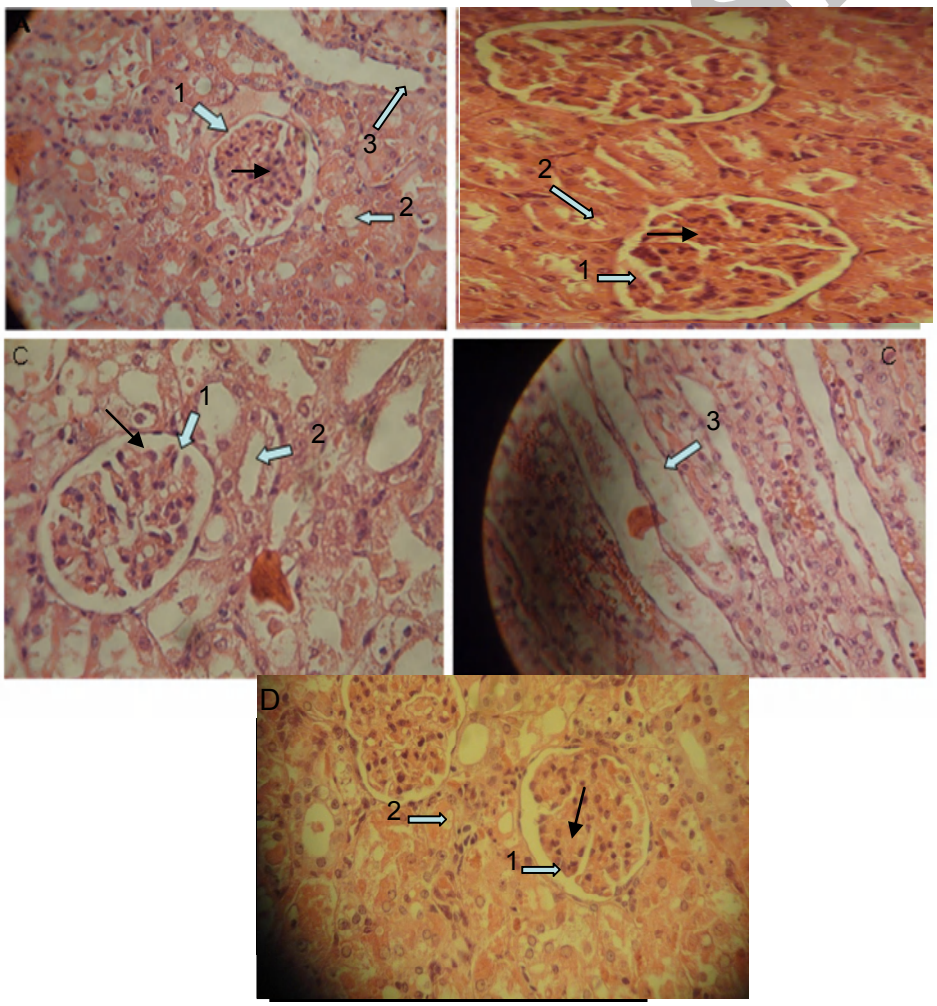


شکل ۱- اثر تورین بر میزان فعالیت آنزیم کاتالاز دربافت کلیه موش صحرایی تیمار شده با سیس پلاتین. ($p<۰/۰۵$*) در مقایسه با گروه کنترل و ($tp<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه سیس پلاتین. نتایج به صورت میانگین ± میانگین انحراف معیار برای ۶ حیوان ذکر شده اند.

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۲- اثر تورین بر میزان تولید مالون دی آلدهید در بافت کلیه موش صحرایی تیمار شده با سیس پلاتین. (p<۰/۰۵*) در مقایسه با گروه کنترل و (tp<۰/۰۵) در مقایسه با گروه سیس پلاتین. نتایج به صورت میانگین ± میانگین انحراف معیار برای ۶ حیوان ذکر شده اند.



شکل ۳- مقاطع عرضی از بافت کلیه رت (H&E×400) A: گروه کنترل B: گروه دریافت کننده تورین C: گروه دریافت کننده سیس پلاتین D: گروه دریافت کننده سیس پلاتین+تورین، ↗: شبکه گلومرولی، ۱ : فضای لومن، ۲: توبولهای پروگزیمال و دیستال، ۳: توبولهای جمع کننده ادرار

www.SID.ir

همچنین تزریق سیس پلاتین موجب افزایش معنی دار وزن کلیه در مقایسه با گروه کنترل گردید (p<۰/۰۵) ولی پیش تیماری با تورین، موجب کاهش وزن کلیه در مقایسه با گروه سیس پلاتین شد ولی این اختلاف معنی دار نبود.

با توجه به جدول ۱، میزان کراتینین در گروه شیمی درمانی شده با سیس پلاتین، افزایش معنی دار در مقایسه با گروه کنترل داشت (p<۰/۰۵). در گروه تیمار شده با تورین و سیس پلاتین، مقدار کراتینین در مقایسه با گروه سیس پلاتینی، کاهش معنی داری نشان داد (p<۰/۰۵) ولی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت (p<۰/۰۵).

همانطوری که در جدول ۱ مشاهده می شود، میزان اوره سرم خون در بین گروه تیمار شده با سیس پلاتین و گروه کنترل از تفاوت معنی داری برخوردار است (p<۰/۰۵). همچنین در گروه پیش تیماری با تورین در مقایسه با گروه سیس پلاتین، کاهش معنی دار (p<۰/۰۵) و در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری وجود دارد با توجه به شکل شماره ۱، بررسی تاثیرات متقابل سیس پلاتین و مولکول تورین بر میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت مورد مطالعه ی حاضر، نشان داد که فعالیت کاتالاز در گروه تیمار شده با سیس پلاتین، در مقایسه با گروه کنترل، از کاهش معنی داری برخوردار است (p<۰/۰۵). همچنین در گروه پیش تیماری با تورین میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در مقایسه با گروه شیمی درمانی شده افزایش معنی داری نشان داد (p<۰/۰۵).

با توجه به شکل شماره ۲، بررسی تاثیرات متقابل سیس پلاتین و تورین بر میزان تولید پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مورد مطالعه ی حاضر، نشان داد که میزان مالون دی آلدهید در گروه تیمار شده با سیس پلاتین در مقایسه با گروه کنترل، به طور معنی داری افزایش یافته است (p<۰/۰۵). همچنین در گروه پیش تیمارشده با تورین میزان تولید مالون دی آلدهید در مقایسه با گروه سیس پلاتین کاهش معنی داری نشان داد (p<۰/۰۵).

همانطور که در شکل شماره ۳ مشاهده می شود پس ازمطالعه بافت کلیه با میکروسکوپ نوری، سلولها و توبولهای نرمال در گروه کنترل مشاهده گردید ولی درگروه تیمار شده با سیس پلاتین تخریب در اپی تلیوم توبولی اطراف گلومرولی، پرخونی شدید گلومرولی، اتساع و بزرگتر شدن لومن توبولهای جمع کننده، بزرگتر شدن فضای بومن و پهن شدن اپی تلیوم توبولهای جمع کننده مشاهده گردید.

بحث

سیس پلاتین به عنوان یک ترکیب شیمی درمانی رایج اثرات مخرب خود را از طرق مختلف اعمال کرده و مشارکت مسیرهای استرس اکسیداتیو در این تغییرات بسیار چشم گیر است. بنابراین سهم ترکیبات آنتی اکسیدانت در بر طرف کردن این اثرات نیز بسیار حائز اهمیت خواهد بود. امروزه تورین به عنوان یک آنتی اکسیدانت طبیعی که در بدن نیز تولید می گردد از جمله موادی است که علاوه بر مطالعات تحقیقاتی سلولی و مولکولی، به عنوان یک عامل آنتی اکسیدانت در تحقیقات مربوط به مواد کمکی دارویی و غذایی مورد استفاده قرار می گیرد. به نظر میرسد اثرات تورین در سیستمهای بیولوژی و نیز اثرات آنتی اکسیدانی آن نتیجه پایداری و حمایتی است که بر غشاء سلولی اعمال می کند [۱۵،۹،۶]. لذا در این مطالعه اثرات محافظتی این مولکول در جلوگیری از آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین مورد بررسی قرار گرفته است.

در مطالعه حاضر وزن بدن در موش های صحرایی تیمار شده با سیس پلاتین کاهش معنی داری نشان داد کاهش وزن بدن احتمالا در اثر سوء تغذیه است که به عنوان پی آمد اثرات سمی سیستمیک سیس پلاتین می باشد. با تزریق تورین به همراه سیس پلاتین می توان تا حدودی از کاهش وزن جلوگیری نمود. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که کاهش وزن حیوانات بعد از تزریق تورین به همراه سیس پلاتین، در مقایسه با گروه شیمی درمانی شده اختلاف معنی داری را نشان نداد. براساس تحقیقات انجام شده توسط Mora و همکارانش در سال ۲۰۰۳ گزارش شده است که بعد از شیمی درمانی با سیس پلاتین به روش داخل صفاقی کاهش وزن در حیوانات، به علت ایجاد آسیب در لوله های کلیوی و کاهش سلولهای توبولی در جذب آب است که منجر به دهیدراته شدن و کاهش وزن گشته است [۱۰].

در مطالعه حاضر آسیب کلیوی از طریق افزایش وزن کلیه نسبت به سطح بدن و افزایش نیتروژن اوره (BUN) و

www.SID.ir
Archive of SID

کراتینین بررسی شد. افـزایش وزن کلیـه در گروههـای شـیمی درمانی شده احتمالا بـه علـت اتسـاع مجـاری جمـع کننـده و پرخونی گلومرولها می باشد.

Liu و همکارانش در سال ۱۹۹۸ گزارش کردند که تزریـق داخل صفاقی سیس پلاتین (۴۵mg/ kg) پس از ۸ روز، باعـث آسیبهای کلیوی می شود که بـا افـزایش مقـادیر نیتـروژن اوره (BUN) و کراتینین در پلاسـما همـراه اسـت و ایـن حـاکی از اثرات تخریبی شیمی درمـانی مـی باشـد [۸]. مطالعـات قبلـی گزارش کردند که تورین به عنوان یک عامـل آنتـی اکسـیدانت آنـدوژنی روی یـک سـری مـدلهای متنـوع التهـابی از جملـه نفروپاتی ناشی از پورمایسین آمینو نوکلئوزیـد [۱۸] و نفروپـاتی دیابتی ناشی از استرپتوزوسین [۱۹] اثرات مفیدی دارد.

بنابراین با توجه به مطالعات صورت گرفته، می توان گفـت که تزریق توام تورین با سیس پلاتین در موشهای صحرایی نر، موجب محافظت موشها از اثرات تخریبی سیس پلاتین گردید و به طور معنی دار آسیب کلیوی ناشی از سـیس پلاتـین کـاهش یافت. بهبود عملکرد کلیه، به علت تنظیم فعالیت اسمزی کلیـه و اثـر حفـاظتی تـورین مـی باشـد. مقـدار اوره و کـراتینین در حیوانات پیش تیماری با تورین کاهش معنی دار نشان داد.

رادیکالهای آزاد اکسیژن (ROS) ماننـد پراکسـیدهیدروژن، آنیون سوپراکسید و رادیکالهای هیدروکسیل تحت شرایط نرمال تولید می شوند ولی فورا توسط آنتی اکسیدانتهای آندوژنی مانند کاتالاز برداشته می شوند، امـا افـزایش تجمـع ROS ناشـی از سـیس پلاتـین، منجـر بـه یـک حالـت عـدم تعـادل در آنتـی اکسـیدانتها و در نتیجـه باعـث تولیـد پراکسیداسـیون لیپیـدی می شود [۱۴]. کاتالاز آنزیمی است که با H_2O_2 واکنش داده و ملکول H_2O و O را تشکیل می دهد. در موش های صـحرایی تیمار شده با سیس پلاتین، به علت سم زدایی مقادیر بـالایی از پراکسید هیدروژن توسـط کاتـالاز، میـزان فعالیـت آن کـاهش معنی داری نشان داد. مطالعـات نشـان مـی دهـد کـه کـاهش عملکرد کلیه ها به وسیله افزایش تولید پراکسیداسیون لیپیـدی و کاهش کاتالاز مشخص می شود. در این تحقیـق نیـز، ۷ روز بعد از تزریـق سـیس پلاتـین، افـزایش معنـی داری در میـزان پراکسیداسیون لیپیدی مشاهده گردید. در مطالعه حاضـر تولیـد ROS، باعـث کـاهش فعالیـت کاتـالاز و در نتیجـه افـزایش چشمگیر H_2O_2 بعد از تزریق سیس پلاتـین گردیـد کـه خـود منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپیـدی شـد کـه شـاهدی بـر تغییرات معنی دار در سطح مالون دی آلدهید (MDA) در گروه سیس پلاتین است. بنابراین می توان با پیش تیماری تـورین از این افزایش ممانعت کـرد. و همچنـین باعـث افـزایش کاتـالاز گردید. مکانیسم سیتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین به علـت آسیب مستقیم DNA و تشکیل گونـه هـای فعـال اکسـیژن و کاهش آنزیمها می باشـد. همچنـین گـزارش شـده اسـت کـه نفروتوکسیسیتی در ارتباط با افزایش پراکسیداسیون لیپیـدی در کلیه ها می باشد [۱۵]. مطالعات in vitro گزارش کردنـد کـه پراکسیداسیون لیپیدی کلیـوی ۳ و۵ روز بعـد از تزریـق سـیس پلاتین افزایش می یابد [۱۶]. در تحقیق حاضـر هـم مشـاهده گردید که تزریق تورین از تخریب بافت کلیه جلـوگیری نمـوده است. در این تحقیق تزریق تورین همراه بـا سـیس پلاتـین در موشهای صحرایی موجب محافظت موشـها از اثـرات تخریبـی سیس پلاتین گردید. وزن کلیه، مقدار کـراتینین، نیتـروژن اوره سرم خون و میزان مالون دی آلدهید در حیوانات که بـا سـیس پلاتین تیمار شده بودند در مقایسه با گروه کنترل بطـور معنـی دار افزایش یافته بود، مقدار کراتینین، نیتروژن اوره سرم خون و میزان مالون دی آلدهید در مقایسه بـا موشـهایی کـه فقـط بـا سیس پلاتین تیمار شده بودند به طور معنـی دار کـاهش یافتـه بود و میزان کاتالاز به طور معنی دار افزایش یافته بود. بـا ایـن وجود تزریق تورین آسیب کلیوی ناشی از سمیت سیس پلاتین را میتواند بهبود ببخشد. بنابراین به دلیل نقش مهـم تـورین در بسیاری از فعالیتهای حیاتی بـدن و اثـر محـافظتی آن در برابـر سمیت بعضی داروهـا از ایـن مولکـول بـه عنـوان یـک آنتـی اکسیدانت علیه آسیب کلیوی ناشـی از سـمیت سـیس پلاتـین استفاده می شود. با توجه بـه آزمایشـات انجـام شـده پیشـنهاد می شود که تـورین اثـر محفـاظتی معنـی داریـی بـر مصـرف کنندگان داروهای ضد توموری همچون سیس پلاتین دارد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله، از سرکار خانم دکتر فریبا محمـودی و خـانم هـاجر موحدی نژاد نهایت تشکر و قدردانی را دارند. هزینه های ایـن پـژوهش از محل بودجه پایان نامه کارشناسی ارشد بخـش زیسـت شناسـی دانشـکده علوم دانشگاه ارومیه تامین شد.

Archive of SID
www.SID.ir

References

[1] Aebi H. Catalase in vitro. ***J Methods Enzymol*** 105 (1984) 121-6.

[2] Cetin R Devrim E, Kilicoglu B, Avci A, Candir O, Durak L. Cisplatin causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. ***J Appl Toxicol*** 26 (2006) 42-6.

[3] Dobyan DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J, Weiner MW. Mechanism of Cis-Platinum Nephrotoxicity: II. Morphologic Observations. ***J Pharmacol Exp Ther*** 213 (1980) 551-6.

[4] Huxtable RJ. Physiological Actions of Taurine. ***J Physiol Rev*** 72 (1992) 101-63.

[5] Kim YH, Kim YW, Back NI, Oh J, Chung SA, Chung HG, Jeonq TS, Choi MS, Lee KT. Protective effect of the ethanol extract of the roots of Brassica rapa on cisplatin-induced nephrotoxicity in LLC-PK1 cells and rats. ***J Biol Pharm Bull*** 29 (2006) 2436-41.

[6] Kuhad A, Pilkhwal S, Sharma S, Tirkey N, Chopra K. Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity. ***J Agric Food Chem*** 55 (2007) 10150-5.

[7] Leibbrandt ME, Wolfgang GH, Metz AL, Ozobia AA, Haskins JR. Critical subcellular targets of cisplatin and related platinum analogs in rat renal proximal tubule cells. ***J Kidney Int*** 48 (1995) 761-70.

[8] Liu J, Liu Y, Habeebu SS, Klaassen CD. Metallothionein (MT)-null mice are sensitive to cisplatin-induced hepatotoxicity. ***J Toxicol Appl Pharmacol*** 149 (1998) 24-31.

[9] Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM. Silymarin modulates cisplatin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. ***J Biochem Mol Biol*** 39 (2006) 656-61.

[10] Mora Lde O, Antunes LM, Francescato HD, Bianchi Med L. The effects of oral glutamine on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. ***J Pharmacol Res*** 47 (2003) 517-22.

[11] Naganuma A, Satoh M, Imura N. Preventive of lethal and renal toxicity of cis-diaminedichloroplatinum(II) by induction of metallothionein synthesis without compromising its antitumor activity in mice. ***J Cancer Res*** 47 (1987) 983-7.

[12] Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. ***J Med*** 109 (2000) 665-78.

[13] Obeid OA, Johnston K, Emery PW. Plasma taurine and cysteine levels following an oral methionine load: relationship with coronary heart disese. ***Eur J Clin Nutr*** 58 (2004) 105-9.

[14] Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. ***J Anal Biochem*** 95 (1979) 351-8.

[15] Santos NA, Catao CS, Martins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. ***J Arch Toxicol*** 81 (2007) 495-504.

[16] 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 Ther*** 305 (2003) 1183-90.

[17] Tikoo K, Bhatt DK, Gaikwad AB, Sharma V, Kabra DG. Differential effects of tannic acid on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. ***J FEBS Lett*** 581 (2007) 2027-35.

[18] Trachtman H, Del Pizzo R, Futterweit S, Levine D, Rao S, Valderrama E, Sturman JA. Taurine attenuates renal disease in chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. ***Am J Physiol*** 262 (1992) 117-23.

[19] Trachtman H, Futterweit S, Maesaka J, Ma C, Valderrama E, Fuchs A, Tarectecan AA, Rao PS, Sturman JA, Boles TH, Baynes J. Taurine ameliorates chronic streptozocin-induced diabetic nephropathy in rats. ***Am J Physiol*** 269 (1995) 429-38.

Archive of SID

www.SID.ir