ارزیابی سرولوژیکی تاثیر تجویز سولفات منیزیم بر عملکرد کلیه متعاقب القا ایسکمی ـ رپرفیوژن در موش صحرایی

احمد اصغری *[۱]، نگین جمشیدی[۲]، مهرداد نشاط[۳]، پژمان مرتضوی[٤]

چکیده

ایسکمی رپرفیوژن عبارت است از بازگشت مجدد خون به بافت ایسکمیک. هدف از این تحقیق بررسی سرولوژیکی تاثیر تجویز سولفات منیزیم بر عملکرد کلیه متعاقب القا ایسکمی_رپرفیوژن در موش صحرایی می‌باشد. در این مطالعه از ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار استفاده شد که بصورت تصادفی به ۵ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه sham موشهای این گروه هیچ دارویی دریافت نکرده و مساوی با سایر گروه‌ها آب مقطر گاواژ گردید و پس از یک هفته، نمونه‌خونی اخذ گردید. گروه کنترل(IR) : این گروه تا زمان ایجاد ایسکمی رپرفیوژن هیچ دارویی دریافت نکرده و بعد از یک هفته محوطه بطنی آنها باز شد و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ٤٥ دقیقه آزاد شد و ۸ ساعت بعد از آن اخذ نمونه‌خونی صورت گرفت. گروه سوم: یک هفته قبل از القا ایسکمی، سولفات‌منیزیم (۲۵mg/kg) گاواژ شد و بعد از یک هفته محوطه بطنی آنها باز شد، عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ٤٥ دقیقه آزاد گردید و ۸ ساعت پس از آن، نمونه‌خونی گرفته شد. گروه چهارم: یک هفته قبل ازایسکمی، سولفات منیزیم (۵۰mg/kg) گاواژ شد و بعد از یک هفته محوطه بطنی آنها باز شده و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته شده و بعد از ٤٥ دقیقه آزاد گردید. سپس ۸ ساعت بعد از آن، اخذ نمونه‌خونی صورت گرفت. گروه پنجم: یک هفته قبل از ایجاد ایسکمی، سولفات منیزیم(۱۰۰mg/kg) گاواژ شد و بعد از یک هفته محوطه بطنی آنها باز شده و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته شده و بعد از ٤٥ دقیقه آزاد گردید. سپس ۸ ساعت بعد از آن نمونه‌خونی اخذ شد. در روزهای صفر(قبل از تجویز دارو)، بعد از پایان ایسکمی و ۸ ساعت پس از بازخونرسانی، نمونه‌خونی جمع‌آوری شد و مقادیر تغییرات سرولوژیکی کراتینین سرم وBUN مورد بررسی قرار گرفت.

داده‌های حاصل مورد آنالیز آماری قرارگرفت($p<۰/۰۵$). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سطوح BUN وکراتینین سرم در گروه‌های پیش‌درمان شده با سولفات منیزیم در مقایسه با گروه‌های درمان نشده، پایین‌تر بوده و سولفات منیزیم توانسته است از آسیب‌های وارده به کلیه متعاقب القا ایسکمی-رپرفیوژن جلوگیری بعمل آورد.

واژگان کلیدی: *کلیه، ایسکمی ـ رپرفیوژن، سولفات‌منیزیم، موش صحرایی.*

تاریخ دریافت: ۹٤/۷/۱۰ تاریخ پذیرش: ۹٤/۱۱/۲۷

مقدمه

کلیه‌ها در خارج پرده‌ی صفاقی قرار دارند و از اعضای مهم بدن بوده که همواره در حال تنظیم ترکیبات شیمیایی، فشار اسمزی خون و حجم مایعات بدن می‌باشند. کلیه‌ها به راحتی تحت تاثیر عوامل مختلفی همچون عوامل فیزیکی، شیمیایی، باکتریایی و ویروسی قرار می‌گیرند و در نهایت براثر اختلالات ایجاد شده در کارکرد آنها، سایر قسمت‌های بدن نیز متاثر می‌شوند. ایسکمی کلیوی حادثه مهمی است که معمولا می‌تواند متعاقب پیوند کلیه، همی نفرکتومی، شوک هموراژیک و بسیاری از بیماری‌های دیگر رخ دهد. به آسیب سلولی که براثر بازگشت مجدد خون به بافت ایسکمیک رخ می‌دهد، آسیب ایسکمی ـ رپرفیوژن گویند. ایسکمی-رپرفیوژن به وسیله‌ی چهار مکانیسم سبب آسیب سلولی می‌شود: ۱- از طریق ایجاد آسیب جدید ۲- متابولیت‌های فعال اکسیژن ۳- التهاب ٤- کمپلمان‌ها. در صورتی که دوره‌ی ایسکمی فاز اول طولانی باشد، آسیب سلولی ناشی از ایسکمی رپرفیوژن برگشت ناپذیر خواهد بود و مرگ سلولی را در پی خواهد داشت. منیزیم یکی از عناصر حائز اهمیت در فعالیتهای فیزیولوژیک می‌باشد. منیزیم در بیش از ۳۰۰ واکنش آنزیمی شرکت می کند، بخصوص در فرآیندهای مرتبط با تشکیل و بکارگیری ATP مهم می‌باشد(٤ و ۲). همچنین منیزیم یک عملکرد اندوکرینی مهم دارد و برای سنتز پروتئین مورد نیاز است. شواهد نشان می‌دهند که منیزیم یک نقش ضروری در عملکـرد پمـپ سدیمی ـ پتاسیمی غشاء سلولی ایفا می‌کند(۵).

* ۱ـ گروه جراحی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. (dr.ahmad.asghari@gmail.com)
۲ـ دانش آموخته دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳ـ گروه علوم درمانگاهی دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
٤ـ گروه پاتولوژی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

Archive of SID
www.SID.ir

منیزیم یک یون ضروری است که برای فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها لازم است. این آنزیم‌ها شامل آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز، سنتز و شکست اسیدهای چرب و متابولیسم پروتئین و DNA می‌باشند. بعلاوه منیزیم برای فعالیت آدنیلات سیکلاز که سیگنال‌های هورمونی خارج سلولی را به درون سلول منتقل می‌کند مورد نیاز می‌باشد(٤). میزان منیزیم درون سلولی در سلول‌هایی که به سرعت در حال تکثیر می‌باشند، بالا می‌باشد که این موضوع اثبات می‌کند که انتقال منیزیم سلولی با فعالیت متابولیک سلول مرتبط است(۱۷). منیزیم یک نقش کلیدی در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی مانند متابولیسم انرژی سلولی، همانندسازی سلولی و سنتز پروتئین دارد(۱۳). همچنین نقش مهمی در متابولیسم کربوهیدرات و بنابراین در مدیریت و اداره دیابت ملیتوس ایفا می‌کند(۱۵). اهمیت منیزیم در حفظ تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها بخوبی مشخص شده است(۱۱) و یک نقش ضروری در واکنش‌های سلول‌های بنیادی ایفا می‌کند(۳). اهمیت فرآیندهای التهابی- ایمنی (Immunoinflammatory) در پاتولوژی کمبود منیزیم مشخص شده است(۱۹). با توجه به تاثیر بسزای رادیکال‌های آزاد در ایجاد آسیب‌های ایسکمی-رپرفیون به نظر می‌رسد منیزیم با دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و تاثیر بر روی پیش-سازهای التهابی در کاهش آسیب‌های حاصل از این فرآیند، موثر باشد. لذا در این مطالعه به بررسی سرولوژیکی تاثیر تجویز سولفات منیزیم بر عملکرد کلیه متعاقب القا ایسکمی- رپرفیوژن در موش صحرایی پرداخته شده است.

مواد و روش کار

در این مطالعه از ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد که بصورت تصادفی به ۵ گروه ۵تایی تقسیم شدند. موش‌ها از بخش تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران تهیه و در قفس‌های مخصوص واقع در دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران نگهداری شدند. به منظور پرهیز از استرس و سازگار شدن حیوانات با محیط، هیچگونه آزمایشی به مدت یک هفته روی موش‌ها صورت نگرفت و تمامی حیوانات تحت شرایط محیطی و تغذیه‌ای یکسان (دما، رطوبت، نور، نوع جیره غذایی و تعداد دفعات غذای یکسان) نگهداری شدند و در چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شدند. تغذیه موش‌ها با استفاده از پلت آماده مخصوص حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت و آب نیز بصورت مصرف آزاد با استفاده از آب لوله کشی شهری تامین شده و در اختیار حیوانات قرار گرفت. مراحل این مطالعه مطابق اصول اخلاقی مورد تایید کمیته‌های بین المللی حمایت از حقوق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات انجام گرفت.

گروههای مورد مطالعه:

الف- گروه sham: موشهای این گروه هیچ دارویی دریافت نکرده و مساوی با سایر گروهها آب مقطر گاواژ گردید و بعد از یک هفته حیوانات بیهوش شدند و نمونه خونی اخذ شد. ب- گروه کنترل(IR): که تا زمان ایجاد ایسکمی رپرفیوژن هیچ دارویی دریافت نکردند و بعد از یک هفته حیوانات بیهوش شده و محوطه بطنی از رهیافت خط میانی شکم باز شده و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ٤٥ دقیقه آزاد شد و ۸ ساعت بعد از آن نمونه خونی اخذ شد(۱۸و۱٦). ج- گروه سوم که یک هفته قبل از ایجاد ایسکمی هر روز سولفات منیزیم (۲۵ mg/kg) گاواژ شد و بعد از اتمام یک هفته، حیوانات بیهوش شده و سپس محوطه بطنی از رهیافت خط میانی شکم باز شده و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیر-ضربه‌ای بسته و بعد از ٤٥ دقیقه آزاد شد و ۸ ساعت بعد از آن نمونه خونی اخذ گردید. د- گروه چهارم که یک هفته قبل از ایجاد ایسکمی، هر روز سولفات منیزیم (۵۰ mg/kg) گاواژ شد و بعد از اتمام یک هفته، حیوانات بیهوش شده، سپس محوطه بطنی از رهیافت خط میانی شکم باز شده و عروق کلیه‌ها

Archive of SID

www.SID.ir

توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ٤٥ دقیقه آزاد و ٨ ساعت بعد از آن نمونه خونی اخذ شد. ه- گروه پنجم که یک هفته قبل از ایجاد ایسکمی، هر روز سولفات منیزیم (mg/kg ١٠٠) گاواژ شد و بعد از اتمام یک هفته، حیوانات بیهوش شده و سپس محوطه بطنی از رهیافت خط میانی شکم باز شد و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ٤٥ دقیقه آزاد شد و ٨ ساعت بعد از آن نمونه خونی اخذ شد.

روش جراحی:

بعد از گذشت یک هفته از خوراندن داروها، تمامی حیوانات توسط داروهای کتامین هیدروکلراید (٦٠ mg/kg) و زایلازین (١٠ mg/kg) با تزریق داخل صفاقی بیهوش شده و جهت ایجاد ایسکمی رپرفیوژن، خط میانی شکم برش داده شد، سپس عروق کلیوی توسط پنس غیر ضربه ای (Non-traumatic) بسته شده و بعد از ٤٥ دقیقه آزاد گردید(١٨). جهت مرطوب نگاه داشتن ناحیه، از تامپون خیس شده با نرمال سالین گرم استفاده شد. پس از گذشت ٤٥ دقیقه، آن‌ها را برداشته و خط میانی شکم طبق روش‌های متداول (عضلات با نخ ویکریل ٠-٤ و پوست با نخ نایلون ٠-٤) بخیه گردید.

آزمایشات سرولوژیک:

در روز صفر (قبل از تجویز داروها) و بعد از پایان ایسکمی و ٨ ساعت پس از بازخونرسانی، نمونه خونی جمع‌آوری شده و مقادیر کراتینین سرم و BUN مورد بررسی قرار گرفت.

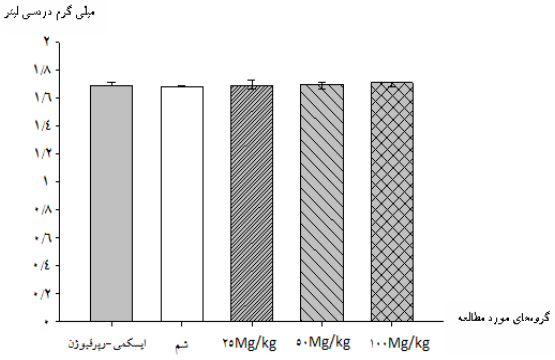
آنالیز آماری:

برای تحلیل داده‌ها از بسته نرم‌افزاری SPSS-16 استفاده شد. داده‌ها به روش one way anova آنالیز گردیدند و اختلافات در سطح p< ٠/٠٥ معنی‌دار تلقی شدند.

نتایج سرولوژی

میزان کراتینین در گروه‌های مختلف در روز صفر

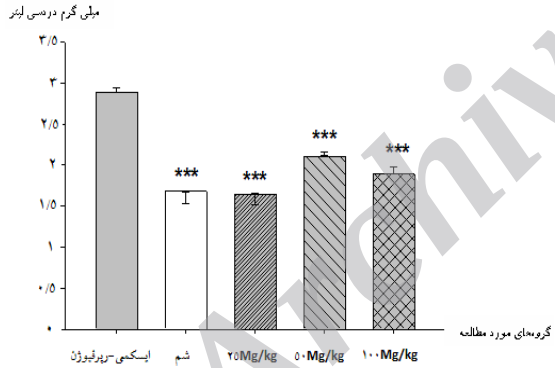
با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان کراتینین در روز صفر مشخص گردید بین گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد(نمودار ١).



نمودار ١ـ میزان کراتینین در گروه‌های مختلف در روز صفر

میزان کراتینین در گروه‌های مختلف بلافاصله بعد از پایان ایسکمی

با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان کراتینین بعد از پایان ایسکمی مشخص گردید که گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری(P< ٠/٠٠٥) در کاهش میزان کراتینین در مقایسه با گروه IR وجود دارد(نمودار ٢).

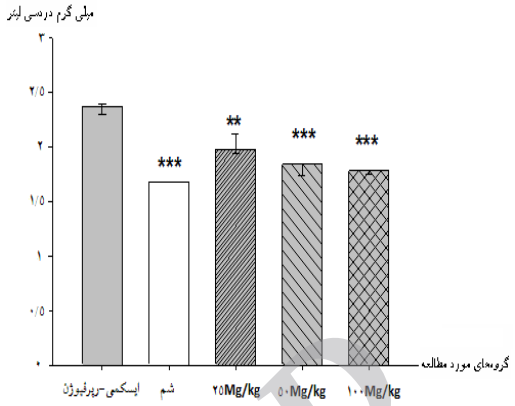


نمودار ٢ـ میزان کراتینین در گروه‌های مختلف بلافاصله بعد از پایان ایسکمی

میزان کراتینین در گروه‌های مختلف ٨ ساعت بعد از پایان ایسکمی

با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان کراتینین ٨ ساعت بعد از پایان ایسکمی مشخص گردید که گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری در کاهش میزان کراتینین در مقایسه با گروه IR وجود دارد(نمودار ٣).

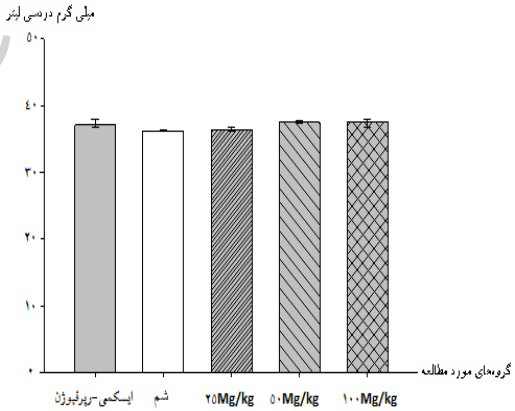
Archive of SID
www.SID.ir



نمودار ۳ـ میزان کراتینین در گروه‌های مختلف ۸ ساعت بعد از پایان ایسکمی

میزان BUN در گروه‌های مختلف در روز صفر

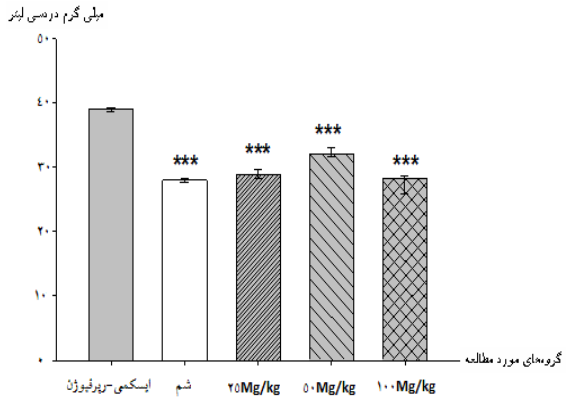
با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان BUN در روز صفر مشخص گردید بین گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد(نمودار ٤).



نمودار ٤ـ میزان BUN در گروه‌های مختلف در روز صفر

میزانBUN در گروه‌های مختلف بلافاصله بعد از پایان ایسکمی

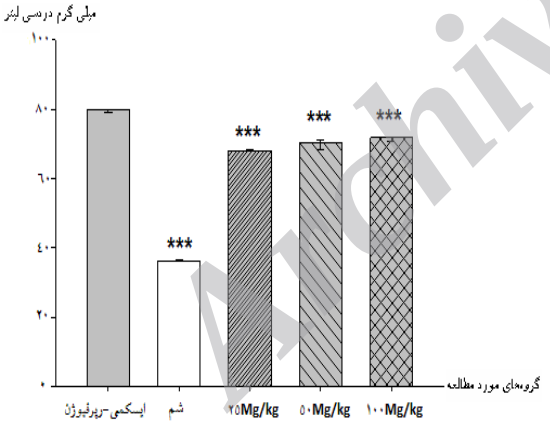
با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان BUN بعد از پایان ایسکمی مشخص گردید که گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری(P< ۰/۰۰۵) در کاهش میزان BUN در مقایسه با گروه IR وجود دارد(نمودار ۵).



نمودار ۵ـ میزانBUN در گروهای مختلف بلافاصله بعد از پایان ایسکمی

میزان BUN در گروه‌های مختلف ۸ ساعت بعد از پایان ایسکمی

با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزانBUN ۸ ساعت بعد از پایان ایسکمی مشخص گردید که گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری (P< ۰/۰۰۵) در کاهش میزان BUN در مقایسه با گروه IR وجود دارد(نمودار ٦).



نمودار ٦ـ میزانBUN در گروه‌های مختلف ۸ ساعت بعد از پایان ایسکمی

بحث

در این مطالعه تغییرات سرولوژیکی تاثیر تجویز سولفات منیزیم بر عملکرد کلیه متعاقب القا ایسکمی ـ رپرفیوژن در موش صحرایی بررسی شد و مشخص شد که سولفات

Archive of SID
www.SID.ir

منیزیم توانسته است کاهش معنی‌داری در میزان BUN و کراتینین سرم در مقایسه با گروه IR ایجاد کند. آسیب ایسکمیک ـ رپرفیوژن کلیوی علت اصلی نارسایی حاد کلیه را تشکیل می‌دهد(۱۲). مرگ سلولی به دنبال آسیب ناشی از بازگشت مجدد جریان خون کلیوی در ارتباط نزدیک با تولید رادیکال‌های آزاد و لیپید پراکسیداسیون ناشی از آن می‌باشد(۱٤). رادیکال‌های آزاد اتم‌ها یا ملکول‌هایی با یک یا تعداد بیشتر الکترون جفت نشده هستند. رادیکال‌های آزاد عناصر اکسیدکننده‌ای هستند زیرا که آنها تمایل به گرفتن الکترون از اتم‌ها و مولکول‌های دیگر دارند تا به صورت جفت الکترون درآیند. رادیکال‌های آزاد به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها از راه های مختلف صدمه می‌زنند که منجر به تخریب ژن‌ها، پروتئین‌های ساختمانی، آنزیم‌ها و سطح سلول‌ها می‌شوند. در چندین مطالعه به وضوح خواص آنتی‌اکسیدانی سولفات‌منیزیم علیه یکسری از گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن تایید شده است که می‌توان استنباط کرد، پیش‌درمانی با سولفات‌منیزیم قبل از ایجاد ایسکمی‌رپرفیوژن سبب جلوگیری از ایجاد آسیب رادیکال‌های آزاد بر بافت می‌گردد. از جمله در مطالعه‌ای که دیابت تجربی به وسیله‌ی آلوکسان ایجاد شده بود و همراه با افزایش استرس اکسیداتیو بوده است، تامین منیزیم توانسته تا حدی پارامترهای آنتی‌اکسیدانی را احیا کند و استرس اکسیداتیو را کاهش دهد(۸). شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند منیزیم می‌تواند بعنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل کند و منیزیم میزان تولید آنزیم خنثی کننده رادیکال‌های آزاد و سوپراکسید دیسموتاز را افزایش داده(۱) در حالیکه کاهش منیزیم حساسیت سلولی به تخریب اکسیداتیو را افزایش داده(۷) و موجب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در مطالعات سلولی می‌شود(٦). همچنین تامین منیزیم، ویتامینc را در پلاسما و کبد موش‌های صحرایی دیابتیک افزایش داده که به خاطر نقش منیزیم در سنتز ویتامین c می‌باشد. به علاوه با تامین منیزیم سطح MDA (Malondialdehyde) که نشان‌دهنده‌ی میزان لیپیدپرواکسیداسیون می‌باشد کاهش می‌یابد. همچنین ویتامین E در پلاسما افزایش یافته که به خاطر کاهش استرس اکسیداتیو در موش‌های درمان شده با منیزیم می‌باشد(٦). نشان داده شده که منیزیم ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بالایی دارد و در بیماران پره-اکلامپتیک (preeclamptic) درمان شده با سولفات‌منیزیم، لیپیدپروکسیداسیون کمتری نسبت به گروه درمان نشده داشتند. در تایید این مطلب مطالعات پیشین نشان داده که سولفات منیزیم می‌تواند آسیب مغزی ایجاد شده در اثر هایپوکسی در نوزاد خوکچه هندی و همچنین استرس اکسیداتیو القا شده به وسیله تشعشع در طناب نخاعی موش صحرایی را کاهش دهد. تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن (reactive oxygen species) ROS و نیتروژن که در اثر استرس اکسیداتیو القا می‌شود، منجر به اختلال در مسیرهای حیاتی مانند متابولیسم انرژی، پاسخ حیاتی ـ استرسی (survival/stress response) و آپوپتوز می‌شود. در حالیکه رت‌های درمان شده با منیزیم، غلظت پلاسمایی نیتریک‌اکساید (NO) و همچنین نیتریک-اکساید و MDA (Malondialdehyde) ریوی پایین‌تری در مقایسه با گروه درمان‌نشده داشتند. در ادامه مطرح می‌شود که استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی نقش اصلی را در پیشرفت جراحات ریوی ایجاد شده در اثر ایسکمی رپرفیوژن دارند. چون اکسیدانت‌ها و ارتشاح لکوسیت‌ها و مولکول‌های التهابی به صورت هم‌نیروزا عمل می‌کنند و موجب آسیب به سلول‌های اندوتلیال عروق ریز ریه (Microvascular Endothelial Cell) می‌شود که منجر به کاهش یکپارچگی این عروق و در نهایت تداخل در تبادل گازها و کاهش عملکرد ریه‌ها می‌شود. اما در گروه درمان شده با سولفات منیزیم میزان ارتشاح لکوسیت‌ها و غلظت پلاسمایی IL6 و مولکول‌های التهابی ریوی بسیار پایین‌تر از گروه درمان نشده بوده است. درواقع مکانیسم اصلی سولفات‌منیزیم برای کاهش دادن آسیب وارده به ریه، مهارکردن (L-type calcium channels) است و سولفات منیزیم برای اعمال اثر حفاظتی خود در برابر آسیب

Archive of SID

www.SID.ir

ایسکمی ـ رپرفیوژن، به عنوان آنتاگونیستی علیه (L-type calcium channels) عمل می‌کند. (L-type calcium channels) اعضای مهمی از (Trans-membrane ion channel proteins) هستند که در نفوذ سیگنال کلسیم به داخل سلول‌های ایمنی دخیل هستند. مطالعات قبلی نشان دادند که (L-type calcium channels) در واسطه‌گری، افزایش سطح داخل سلولی کلسیم، که در اثر ایسکمی ـ رپرفیوژن القا شده، نقش دارند. این افزایش زودگذر سطوح کلسیم داخل سلول، می‌تواند مسیرهای پیام‌رسانی مانند فاکتور نسخه‌برداری ـ فاکتور هسته‌ای (NF-kB) و (toll like receptor) TLR را فعال نموده و متعاقبا پاسخ التهابی را القا کند. بیان مولکول‌های التهابی توسط فاکتور نسخه‌برداری ـ فاکتور هسته‌ای (NF-kB) تنظیم می‌شود و فعال شدن این فاکتور از طریق مسیرهای سیگنالی TLR، انجام می‌شود. بنابراین استرس اکسیداتیو از طریق فعال‌سازی TLR و متعاقبا(NF-kB) برای ایجاد پاسخ التهابی عمل می‌کند. از طرفی افزایش موقت سطوح کلسیم داخل سلولی، با مکانیسم‌هایی که موجب تداخل در عملکرد میتوکندری می‌شود، منجر به مرگ سلول، نکروز و آپوپتوز می‌شود. سولفات منیزیم با مهار کردن(L-type calcium channels)، از التهاب، نکروز وآپوپتوز جلوگیری می‌کند(۹). منیزیم برای رشد سلولی ضروری است و کمبود آن تکثیر سلولی را باUpregulate کردن فاکتورهای مهارکننده‌ی چرخه سلولی مانند p27 در سلول‌های اندوتلیال پستانداران و p21 در انسان مهار می‌کند. کمبود منیزیم تولید ROS (reactive oxidative species) و متعاقبا آسیب اکسیداتیو DNA را افزایش می‌دهد. همچنین کمبود منیزیم بعد از چند روز یک سندروم التهابی بالینی ایجاد می‌کند که مشخصه‌ی آن فعال شدن لکوسیت‌ها، ماکروفاژها، آزاد شدن سایتوکاین‌های التهابی و پروتئین‌های فاز حاد و تولید رادیکال-های آزاد بیشتر است(۲۰). نشان داده شد که تامین منیزیم در موش‌های دیابتیک، ویتامین C و total thiols را در پلاسما و کبد افزایش می‌دهد که احتمالا به خاطر نقش منیزیم در سنتز ویتامین C و گلوتاتیون و یا کاهش استرس اکسیداتیو باشد. افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو بعد از تأمین منیزیم، نشان می‌دهد که منیزیم تمام ظرفیت آنتی‌اکسیدان‌ها را در حیوانات دیابتیک بازیابی می‌کند. مکانیسم اینکه منیزیم چگونه فعالیت آنزیم‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد مشخص نیست؛ اما احتمالا منیزیم با متابولیزه کردن پروکسیدهای سلولی افزایش یافته، از فعالیت آنزیم‌ها محافظت می‌کند. همچنین موجب افزایش زمان فعالیت آنزیم‌ها می‌شود(۸).

طبق گزارش kruse، از نشانه‌های کمبود منیزیم، اتساع عروق محیطی به همراه پرخونی است که در ارتباط با دگرانوله شدن ماست‌سل‌ها وآزادشدن هیستامین و واسطه‌های التهابی است. احتمالا این پاسخ التهابی القاء شده در نتیجه‌ی کمبود منیزیم، یک روند التهابی نورولوژیک و به دلیل ترشح Substance P(SP) می‌باشد و به نظر می‌رسد که این پاسخ التهابی، عامل آسیب اکسیداتیو در کمبود منیزیم می‌باشد. احتمالا (sp) اولین اتفاق پاتوفیزیولوژیکی است که منجر به تحریک سایتوکاین‌های التهابی در کمبود منیزیم می‌شود. ولی مشاهده کردند که بدون افزایش (sp) ، IL6 زیاد می‌شود و ممکن است به دلیل کمبود منیزیم باشد ونه به دلیل افزایش(sp). درتایید این مطلب Weglicki در مطالعه‌ای نشان داد که در صورت کمبود منیزیم سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α و IL6 افزایش می‌یابد (۱۰). در مطالعه‌ای نشان داده شده که سولفات منیزیم اثر حفاظت‌کننده عصبی برروی عملکرد آکسونی در موش‌ها دارد. همچنین سولفات منیزیم آپوپتوز نورونی در آسیب ایسکمی رپرفیوژن در مغز را کاهش می‌دهد. به علاوه سولفات منیزیم با سرکوب‌کردن افزایش لاکتات و MDA (malondialdehyde) از آسیب ایسکمی ـ رپرفیوژن در مغز جلوگیری می‌کند. سولفات منیزیم از طناب نخاعی در برابر آسیب در سگ‌هایی که دچار ایسکمی بوده‌اند محافظت کرده-است. به نظر می‌رسد تجویز عمومی سولفات منیزیم اندازه‌ی ناحیه‌ی تروما در حیوانات را محدود می‌کند(۲۱). با توجه به

Archive of SID

www.SID.ir

نتایج حاصل از پژوهش حاضر می‌توان چنین بیان کرد که سولفات منیزیم بدلیل دارا بودن خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی توانسته موجب کاهش آسیب کلیوی متعاقب القا ایسکمی ـ رپرفیوژن در کلیه موش صحرایی گردد.

فهرست منابع

1. Afanas' ev, I.B., Suslova, T.B., Cheremisina, Z.P., Abramova, N.E., Korkina, L.G. (1995): Study of antioxidant properties of metal aspartates. Analyst. 120(3): 859-862.
2. Bagnis, C., Beaufils, H., Jacquiaud, C., Adabra, Y., Jouanneau, C., Le Nahour, G. (2011): Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. Nephr. Dialy. Transp. 16(5): 932-938.
3. Durlach, J., Bac, P., Durlach, V., Rayssiguier, Y., Bara, M., Guiet-Bara, A. (1998): Magnesium status and ageing: an update. Magnesium research: official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium. 11(1): 25.
4. Elin, R. (1987): Assessment of magnesium status. Clin. Chem. 33(11): 1965-1970.
5. Flatman, P.W., Lew, V.L. (1981): The magnesium dependence of sodium-pump-mediated sodium-potassium and sodium-sodium exchange in intact human red cells. J. physio. 315(1): 421-446.
6. Freedman, A.M., Atrakchi, A.H., Cassidy, M.M., Weglicki, W.B. (1990): Magnesium deficiency-induced cardiomyopathy: protection by vitamin E. Bioche. Biophysi. Res. Commun. 170(3): 1102-1106.
7. Freedman, A.M., Mak, I.T., Stafford , R.E., Dickens, B.F., Cassidy, M.M., Muesing, R.A. (1992): Erythrocytes from magnesium-deficient hamsters display an enhanced susceptibility to oxidative stress.Amer. J. Physio-Cell Physio. 262(6): C1371-C5.
8. Hans, C.P., Chaudhary, D.P., Bansal, D.D. (2003): Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. Magnes. Res. 16(1): 13-9.
9. Kao, M.C., Jan, W.C., Tsai, P.S., Wang, T.Y., Huang, C.J. (2011): Magnesium sulfate mitigates lung injury induced by bilateral lower limb ischemia-reperfusion in rats. J. Sur. Res. 171(1): e97-e106.
10. Malpuech-Brugère, C., Nowacki, W., Daveau, M., Gueux, E., Linard, C., Rock, E. (2000): Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. Bioch. Biophy. Acta (BBA)-Molecu. Basis. Dise. 1501(2-3): 91-98.
11. Manuel y Keenoy, B., Moorkens, G., Vertommen, J., Noe, M., Neve, J., De Leeuw, I. (2000): Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. J. Amer. College. Nutr. 19(3): 374-382.
12. Montagna, G., Hofer, C.G., Torres, A.M. (1998): Impairment of cellular redox status and membrane protein activities in kidneys from rats with ischemic acute renal failure. Bioch. Biophy. Acta (BBA)-Molecu. Basis. Dise. 1407(2): 99-108.
13. Noronha, J.L., Matuschak, G.M. (2006): Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. App. Physio. Intens. Care. Med. P. 157-69.
14. Paller, M.S., Hoidal, J., Ferris, T.F. (1984): Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. J. Clin. Inves. 74(4): 1156.
15. Paolisso, G., Sgambato, S., Gambardella, A., Pizza, G., Tesauro, P., Varricchio, M. (1992): Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. Amer. J. clin. nutr. 55(6): 1161-1167.
16. Patel, N.S., Sharples, E.J., Cuzzocrea, S., Chatterjee, P.K., Britti , D., Yaqoob, M.M. (2004): Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo. Kidney. internl. 66(3) : 983-989.
17. Rude, R.K. (1933): Magnesium metabolism and deficiency. Endo. Metab. Clin. North Amer. 22(2): 377-395.
18. Vesey, D.A., Cheung, C., Pat, B., Endre, Z., Gobe, G., Johnson, DW. (2004): Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. Nephr. Dialy. Transp. 19(2): 348-355.

Archive of SID

www.SID.ir

19. Weglicki, W.B., Phillips, T.M., MAK, I., Cassidy, M.M., Dickens, B.F., Stafford, R. (1994): Cytokines, Neuropeptides, and Reperfusion Injury during Magnesium Deficiency . Annals . New Y . Acad. Sci. 723(1): 246-257.
20. Wolf, F.I., Trapani, V., Simonacci, M., Boninsegna , A., Mazur, A., Maier, J.A. (2008): Magnesium deficiency affects mammary epithelial cell proliferation: involvement of oxidative stress. Nutr. cancer. 61(1): 131-136.
21. Yavuz, Y., Mollaoglu, H., Yürümez, Y., Ucok, K., Duran, L., Tünay, K. (2013): Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. Europ. rev. med. pharm. sci. 17(suppl1): 28-33.

Archive of SID

www.SID.ir