Archive of SID

مجلـه‌ی علمـی، پژوهشـی دانشـگاه علـوم پزشـکی زنجـان
دوره‌ی ۲۵, شمـاره‌ی ۱۱۰, مرداد و شهـریور ۱۳۹٦, صفحات ٤٦ تا ٥٧

اثرات محافظتی و درمانی عصاره‌ی سیاه دانه و ویتامین E در سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی

سارا حسینیان[۱]، دکتر ابوالفضل خواجوی راد[۲]، دکترموسی الرضا حاج‌زاده[۳]، دکتر نعما محمدیان روشن[٤]، رضا محبتی[۱]، سمیرا شهرکی[۱]، زهره ناجی ابراهیمی یزد[٥]

نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات التهاب نوروژنیک و گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد khajavirada@mums.ac.ir

دریافت: ۹۴/۶/۲۳ پذیرش: ۹۵/۶/۷

چکیده

زمینه و هدف: *سیس پلاتین یکی از مهم‌ترین داروهای ضد سرطان است که استفاده‌ی بالینی از آن بدلیل سمیت کلیوی به میزان زیادی محدود شده است و سیاه دانه نیز گیاهی یکساله با اثرات فارماکولوژیک متعدد می باشد که بطور سنتی در درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شده است. در مطالعه حاضر اثرات پیشگیری و پیشگیری- درمان عصاره سیاه دانه بر سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی بررسی شد.*

روش بررسی: *در این بررسی اثر تجویز عصاره سیاه دانه و ویتامین E بر تغییر پارامترهای سرمی شامل کراتینین، آلبومین، اسمولاریته، گلوکز و ایندکس کلیوی در موش‌های صحرایی درمان شده با سیس پلاتین بررسی گردید.*

یافته‌ها: *تجویز سیس پلاتین موجب تغییر معنی‌دار پارامترهای سرمی کراتینین، آلبومین، اسمولاریته و ایندکس کلیوی شد. غلظت کراتینین سرم گروه‌های پیشگیری و پیشگیری- درمان ویتامین E و پیشگیری- درمان عصاره (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه سیس پلاتین کاهش معنی‌دار نشان داد. اسمولاریته سرم گروه‌های پیشگیری ویتامین E، پیشگیری و پیشگیری- درمان سیاه دانه (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و پیشگیری و پیشگیری- درمان سیاه دانه (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با روز دوازده گروه سیس پلاتین کاهش معنی‌دار نشان دادند. آلبومین سرم روز دوازده گروه پیشگیری- درمان ویتامین E نسبت به گروه سیس پلاتین افزایش معنی‌دار نشان داد. ایندکس کلیوی در گروه‌های پیشگیری و پیشگیری- درمان ویتامین E و همچنین گروه پیشگیری- رمان سیاه دانه (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه سیس پلاتین کاهش معنی‌داری داشت.*

نتیجه‌گیری: *نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از عصاره‌ی سیاه‌دانه و ویتامین E موجب بهبود نسبی در سمیت کلیوی ایجاد شده توسط سیس پلاتین می‌شود. البته برای روشن شدن ابعاد بیشتری از اثرات محافظتی سیاه دانه بر سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین مطالعات بیشتری مورد نیاز است.*

واژگان کلیدی: *سیس پلاتین، سیاه دانه، ویتامین E، سمیت کلیوی*

۱- دانشجوی دکترای تخصصی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد
۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشیار مرکز تحقیقات التهاب نوروژنیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد
۳- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استاد مرکز تحقیقات علوم شناختی و گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد
٤- دکترای تخصصی آسیب شناسی، دانشیار گروه آسیب شناسی، بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد
٥- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

مقدمه

سیس پلاتین یکی از مهم‌ترین داروهای ضد سرطان است که در درمان بسیاری از تومورها نظیر سر و گردن، تخمدان، بیضه و ریه کاربرد دارد (۱). دو عارضه‌ی جانبی مهم سیس پلاتین سمیت عصبی و سمیت کلیوی می‌باشند که استفاده‌ی بالینی از این دارو را محدود کرده است (۲). سیس پلاتین آزاد در خون، به راحتی از گلومرول‌ها فیلتره شده و توسط یک پروسه‌ی انتقالی به داخل سلول توبولی وارد می‌شود. مسیر اصلی انتقال سیس پلاتین در سلول‌های کلیوی انتقال فعال است، اگر چه مقداری سیس پلاتین با انتشار ساده نیز وارد سلول می‌شود (۳). کلیه نسبت به ارگان‌های دیگر سیس پلاتین بیشتری را جمع می‌کند و مسیر اصلی برای دفع آن نیز می‌باشد (۳و ۲). تغییرات پاتولوژیک در سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین اساسا در قطعه‌ی S3 توبول پروکسیمال ایجاد می‌شود، زیرا این قطعه بیشترین میزان سیس پلاتین را در خود جمع می‌کند (۳). ناقل اصلی برای جذب سیس پلاتین به داخل سلول توبول پروکسیمال، انتقال دهنده‌ی کاتیون ارگانیک ۲ (OCT2) است (۴). اثرات داخل سلولی سیس پلاتین شامل کاهش فعالیت طبیعی ATPase، آسیب میتوکندری، توقف چرخه سلولی و ایجاد اختلال در سیستم‌های انتقال سلولی می‌باشد که مجموع این اثرات می‌تواند آپوپتوز و یا نکروز را القا کند (۵). سیس پلاتین سیستم دفاع آنتی اکسیدان سلول را مختل می‌کند و موجب آسیب DNA می‌گردد. سیس پلاتین همچنین موجب تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد که این رادیکال‌های آزاد آبشارهای سیگنالینگ مرگ سلول را فعال می‌کنند. این مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی توسط پروتئین کینازهای وابسته به میتوز (MAPK) انجام می‌شود (۶). سیاه دانه (*Nigella sativa*) یک گیاه علفی و یک ساله متعلق به خانواده‌ی Ranunculaceae می‌باشد (۷). دانه‌های این گیاه به طور سنتی در هند، اروپا، خاور میانه، خاور دور و آسیای جنوب شرقی به‌عنوان ادویه و یک داروی طبیعی برای درمان بیماری‌هایی نظیر آسم، سردرد، تب، سرگیجه، فشار خون بالا، عفونت‌ها، چاقی، آنفلوآنزا و سرفه استفاده می‌شده است (۹و ۸). پیامبر گرامی اسلام در حدیثی فرموده‌اند: سیاه دانه دوای تمام دردهاست به جز پیری و مرگ (۱۰). اجزای اصلی شیمیایی دانه‌های سیاه دانه شامل روغن غیر فرار، روغن اسانسی، آلکالوئید، ساپونین، عناصر معدنی، پروتئین، ویتامین و کربوهیدرات می‌باشد (۱۱-۹). همچنین مشخص شده است که این گیاه خواص فارماکولوژیک بسیاری نظیر اثرات آنتی‌اکسیدان (۱۲)، ضد التهاب (۱۳)، ضد میکروب (۱۴)، ضد دیابت (۱۵) و ضد سرطان (۱۶) را دارا می‌باشد. در مطالعات متعدد نشان داده شده است که دانه‌های سیاه دانه و اجزای آن اثرات مفیدی بر ضد نفروتوکسین‌ها دارند. به‌عنوان مثال یامان و بالیکسی مشاهده کردند که روغن سیاه دانه سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین را بهبود می‌بخشد (۱۷). همچنین حسینیان و همکاران در سال ۲۰۱۶ اثرات مفید سیاه دانه را در بهبود پارامترهایی نظیر اوره و کراتینین سرم در سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین نشان دادند (۱۸). در مقایسه با رفرنس مذکور که عمدتا به نتایج مربوط به تغییرات ادرار شامل غلظت گلوکز ادرار، دفع ادراری اسمولاریته و برون ده ادرار اشاره شده، در بررسی حاضر بیشتر نتایج تغییرات بیوشیمیایی سرم شامل غلظت آلبومین، گلوکز و اسمولاریته پس از سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین و نیز بررسی اثرات سیاه دانه بر این پارامترها ارائه شده است. با توجه به اهمیت نارسایی کلیوی ناشی از داروی سیس پلاتین از یک سو و اثرات فارماکولوژیک متعدد سیاه دانه و همچنین پیشینه‌ی تاریخی و مذهبی استفاده از این گیاه از سوی دیگر، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات سیاه دانه در سمیت کلیوی ایجاد شده توسط سیس پلاتین در موش صحرایی انجام شد. هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی اثرات پیشگیری و پیشگیری- درمان عصاره آبی الکلی سیاه دانه در سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

روش بررسی

حیوان و دارو: مطالعه‌ی حاضر و مطالعه‌ای که در رفرنس ۱۸ به آن اشاره شده است، هر دو بخشی از یک پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد می‌باشند که در گروه فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی مشهد انجام گرفت. در هر دوی این مطالعات روش کار یکسان است. در این مطالعه‌ی تجربی از هشتاد سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد که از اتاق حیوانات دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تهیه و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی و با دسترسی آزاد به آب و غذا در دمای ۲۰ ± ۲۳ درجه‌ی سانتی‌گراد و چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی نگهداری شدند. در این مطالعه داروی سیس پلاتین از شرکت مایلان و ویتامین E از شرکت اسوه تهیه شد. دانه‌های سیاه دانه از فروشگاه مخصوص گیاهان دارویی در مشهد خریداری و توسط گیاه شناسان هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد تایید شد (Herbarium number 293-0303-1). در مطالعه‌ی حاضر، کلیه‌ی مراحل کار با حیوان مطابق با اصول اخلاقی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی مشهد صورت گرفت.

تهیه‌ی عصاره: در این مطالعه عصاره‌گیری به روش سوکسله و در مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی مستقر در بخش فارماکولوژی دانشکده‌ی پزشکی مشهد انجام شد. به منظور تهیه‌ی عصاره‌ی هفتاد درصد آبی- الکلی، پنجاه گرم پودر سیاه دانه داخل کاغذ صافی ضخیم ریخته شد و در داخل دستگاه سوکسله قرار گرفت. سپس ۵۰۰ میلی‌لیتر اتانول هفتاد درصد، در داخل فلاسک دستگاه قرار گرفت و درجه حرارت مطابق نقطه‌ی جوش حلال تنظیم شد. پس از تکمیل مدت استخراج، محلول نهایی تا زمان آماده شدن نهایی، در داخل روتاری قرار گرفت. سپس عصاره‌ی آماده شده، تا زمان استفاده در یخچال در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

گروه‌های حیوانات مورد مطالعه: در این مطالعه موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به هشت گروه ده تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه شاهد: در این گروه به مدت ۱۱ روز، نرمال سالین معادل حجم تجویز شده برای سیس پلاتین، تزریق شد.

گروه سیس پلاتین: در این گروه پنج روز قبل و پنج روز بعد از تزریق تک دوز سیس پلاتین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، نرمال سالین معادل حجم تجویز شده برای سیس پلاتین تزریق شد.

گروه پیشگیری ویتامین E: در این گروه پنج روز قبل از تزریق تک دوز سیس پلاتین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، ویتامین E به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد.

گروه پیشگیری با عصاره‌ی سیاه دانه با مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم: در این گروه پنج روز قبل از تزریق تک دوز سیس پلاتین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، عصاره‌ی سیاه دانه با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد.

گروه پیشگیری با عصاره‌ی سیاه دانه با مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم: در این گروه پنج روز قبل از تزریق تک دوز سیس پلاتین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، عصاره‌ی سیاه دانه با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد.

گروه پیشگیری- درمان ویتامین E: در این گروه پنج روز قبل و پنج روز بعد از تزریق تک دوز سیس پلاتین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، ویتامین E به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد.

گروه پیشگیری- درمان با عصاره‌ی سیاه دانه با مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم: در این گروه پنج روز قبل و پنج روز بعد از تزریق تک دوز سیس پلاتین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، عصاره‌ی سیاه دانه با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد.

گروه پیشگیری- درمان با عصاره‌ی سیاه دانه با مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم: در این گروه پنج روز قبل و پنج روز بعد از تزریق تک دوز سیس پلاتین (۶ میلی‌گرم بر

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

کیلوگرم)، عصاره‌ی سیاه دانه با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد.

در این مطالعه، تزریق برای همه‌ی گروه‌ها به روش داخل صفاقی بود و تجویز سیس پلاتین در روز ششم مطالعه انجام گرفت. در روزهای صفر و یازده آزمایش، پس از توزین، موش‌های صحرایی به مدت ۲۴ ساعت در داخل قفس متابولیک قرار گرفتند و ادرار ۲۴ ساعته جمع‌آوری شد. پس از جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته در روز یک و ۱۲ آزمایش، حیوانات با استفاده از دی اتیل اتر به شکل سبک بیهوش شده و با استفاده از لوله موئینه هپارینه از سینوس غاری چشم خون‌گیری انجام شد. در روز ۱۲ آزمایش، پس از خونگیری و قبل از به هوش آمدن، با ایجاد برشی بر روی شکم حیوان، به سرعت هر دو کلیه خارج و وزن شدند. سپس موش‌های صحرایی با خارج نمودن قلب حیوان کشته شدند. اسمولاریته سرم توسط دستگاه اسمومتر (Osmomat 030) اندازه‌گیری شد. کراتینین، آلبومین و گلوکز سرم توسط دستگاه فوتومتر و با استفاده از کیت‌های تشخیص کمی، محصول شرکت پارس آزمون و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. ایندکس کلیوی به صورت درصد وزن کلیه به وزن بدن حیوان محاسبه شد. خونریزی شدید حین خون گیری و مرگ حیوان به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

بررسی آماری: محاسبات آماری این مطالعه توسط برنامه SPSS 17 انجام گرفت و $P< ۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

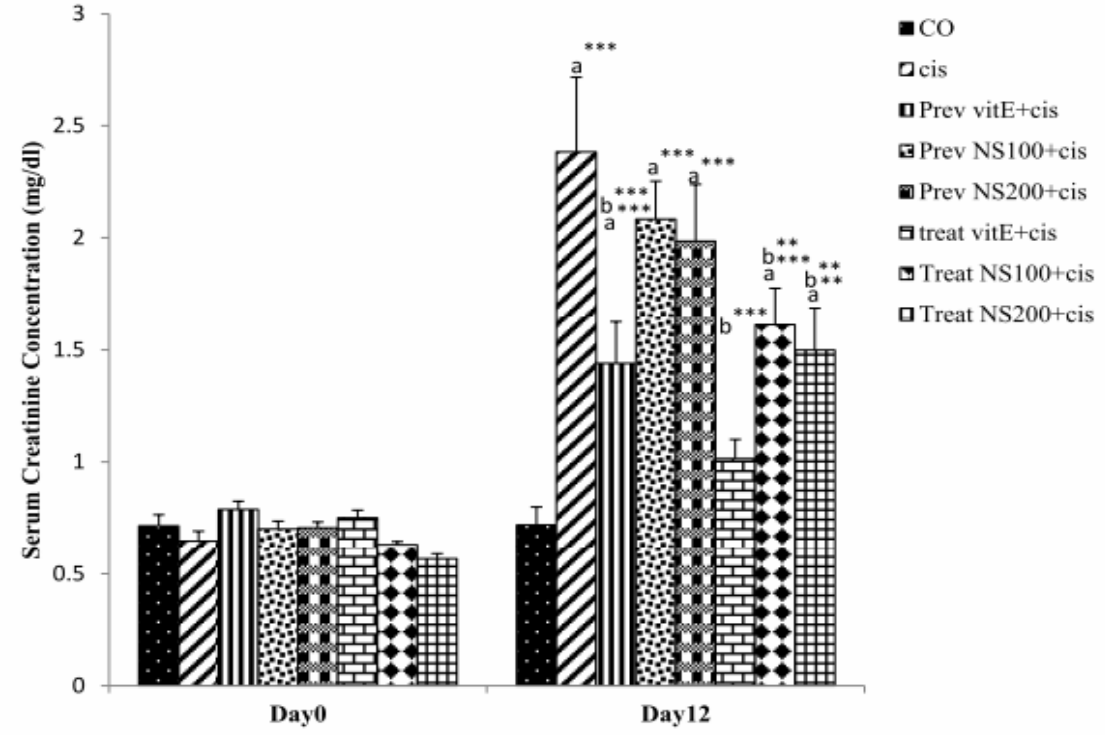
یافته ها

در مطالعه‌ی حاضر و مطالعه‌ای که در رفرنس ۱۸ به آن اشاره شده، نتایج متفاوتی ارائه شده‌اند به جز غلظت کراتینین سرم، که در این مطالعه نیز به دلیل اثبات صحت القای نارسایی کلیوی توسط سیس پلاتین، مجددا بیان شده است. نمودار ۱ مقایسه‌ی غلظت کراتینین سرم را در روزهای صفر و دوازده بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. غلظت کراتینین سرم روز دوازده گروه سیس پلاتین نسبت به غلظت کراتینین سرم روز دوازده گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P<۰/۰۰۱$). در مقایسه با روز دوازده گروه سیس پلاتین، غلظت کراتینین سرم گروه‌های پیشگیری و پیشگیری- درمان ویتامین E ($P<۰/۰۰۱$) و پیشگیری- درمان سیاه دانه ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P<۰/۰۱$) کاهش معنی‌داری نشان داد. اگر چه در همین روز، غلظت کراتینین سرم گروه‌های پیشگیری سیاه دانه ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه سیس پلاتین معنی‌دار نبود (نمودار ۱). نمودار ۲ مقایسه‌ی آلبومین سرم روز صفر و دوازده گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. در روز دوازده، غلظت آلبومین سرم گروه سیس پلاتین نسبت به گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P<۰/۰۵$). در مقایسه با روز دوازده گروه سیس پلاتین، غلظت آلبومین سرم گروه پیشگیری-درمان ویتامین E به همراه سیس پلاتین افزایش معنی‌دار نشان داد ($P<۰/۰۰۱$)، ولی غلظت آلبومین سرم روز دوازده سایر گروه‌ها در مقایسه با غلظت آلبومین سرم روز دوازده گروه سیس پلاتین تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۲). نمودار ۳ مقایسه اسمولاریته سرم روز صفر و دوازده گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. در روز دوازده، اسمولاریته سرم گروه سیس پلاتین نسبت به گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P<۰/۰۰۱$). در همین روز، اسمولاریته سرم گروه‌های پیشگیری ویتامین E ($P<۰/۰۰۱$)، پیشگیری ($P< ۰/۰۱$) و پیشگیری- درمان سیاه دانه ۱۰۰ ($P<۰/۰۰۱$) و پیشگیری ($P< ۰/۰۱$) و پیشگیری- درمان سیاه دانه ۲۰۰ ($P<۰/۰۰۱$) در مقایسه با روز دوازده گروه سیس پلاتین کاهش معنی‌داری نشان دادند (نمودار ۳). نمودار ۴ مقایسه‌ی گلوکز سرم روز صفر و دوازده گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. در روز دوازده، غلظت گلوکز سرم گروه‌های سیس پلاتین و شاهد فاقد تفاوت معنی‌دار با یکدیگر بود. اگرچه در همین روز، غلظت گلوکز سرم گروه

www.SID.ir

Archive of SID

پیشگیری درمان سیاه دانه۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه سیس پلاتین افزایش معنی‌دار داشت (P<۰/۰۱) (نمودار ۴). نمودار ۵ مقایسه‌ی ایندکس کلیوی گروه‌های مختلف مطالعه را نشان می‌دهد. ایندکس کلیوی گروه سیس پلاتین نسبت به ایندکس کلیوی گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P<۰/۰۰۱). در مقایسه با گروه سیس پلاتین، ایندکس کلیوی گروه‌های پیشگیری ویتامین E (P<۰/۰۵)، پیشگیری- درمان ویتامین E (P<۰/۰۱) و پیشگیری - درمان سیاه دانه ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P<۰/۰۱) کاهش معنی‌داری نشان داد. ایندکس کلیوی گروه پیشگیری-درمان سیاه دانه ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به ایندکس کلیوی گروه سیس پلاتین کاهش نشان داد اما این کاهش معنی‌دار نبود (نمودار ۵).



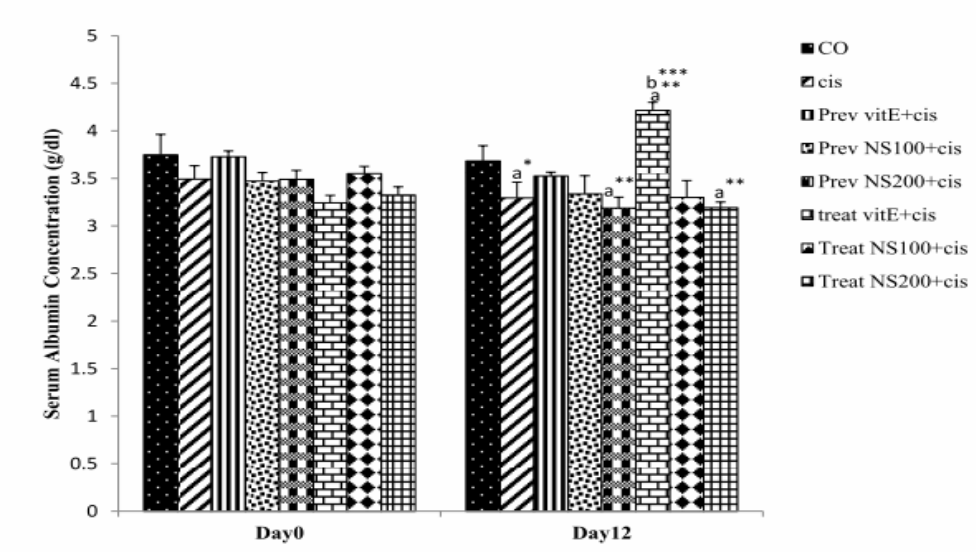
نمودار ۱: مقایسه‌ی کراتینین سرم گروه‌های مختلف در روزهای صفر و دوازده آزمایش. نمایش داده‌ها به‌صورت ***Mean ± SEM*** *و بررسی آماری به روش* ***One-Way ANOVA*** *و* ***Post-Hoc LSD*** *است. اختلاف معنی‌دار* $P<0/05$ *و* $^{**}P<0/01$ *و* $^{***}P<0/001$ *در نظر گرفته شده است.* ***a*** *تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد،* ***b*** *تفاوت معنی‌دار با گروه سیس پلاتین*

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

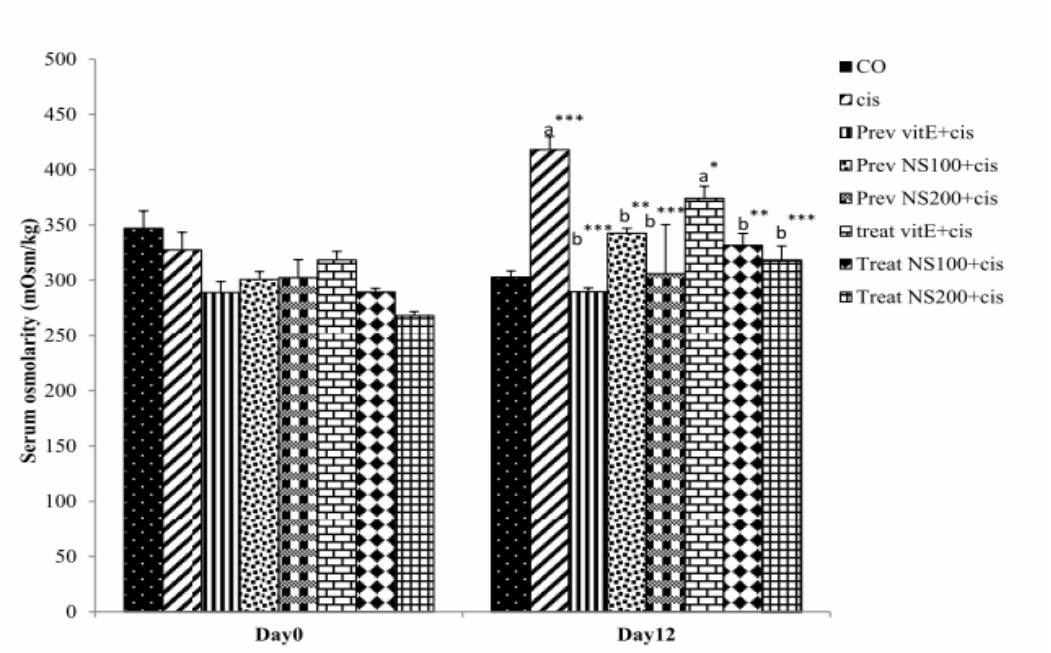
www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017



نمودار ۲: مقایسه‌ی آلبومین سرم گروه‌های مختلف در روزهای صفر و دوازده آزمایش. نمایش داده‌ها به‌صورت ***Mean ± SEM*** *و بررسی آماری به روش* ***One-Way ANOVA*** *و* ***Post-Hoc LSD*** *است. اختلاف معنی‌دار* $P<0.05$ *و* $^{*}P<0.05$، $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$ *در نظر گرفته شده است.* ***a*** *تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد،* ***b*** *تفاوت معنی‌دار با گروه سیس پلاتین.*

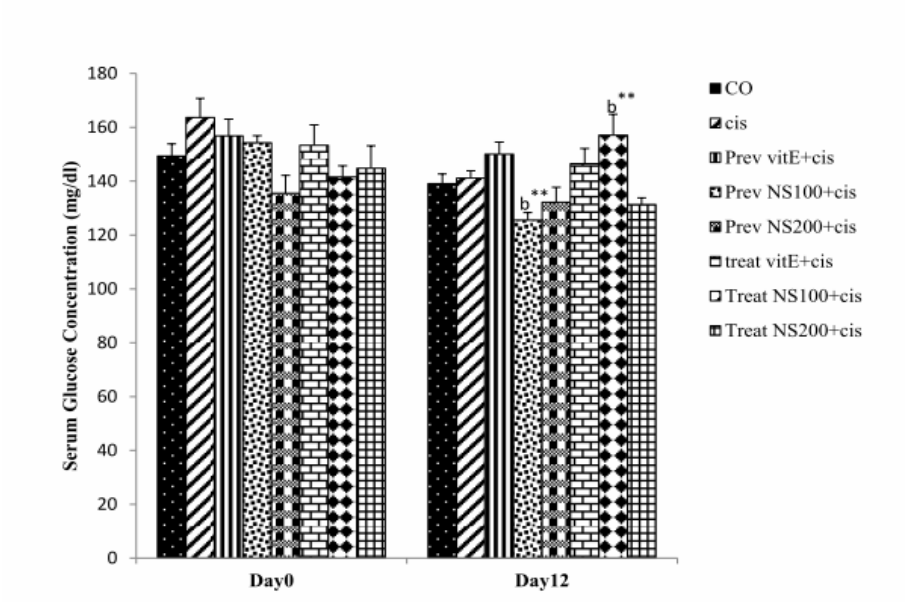


نمودار ۳: مقایسه‌ی اسمولاریته سرم گروه‌های مختلف در روزهای صفر و دوازده آزمایش. نمایش داده‌ها به صورت ***Mean ± SEM*** *و بررسی آماری به روش* ***One-Way ANOVA*** *و* ***Post-Hoc LSD*** *است. اختلاف معنی‌دار* $P<0.05$، $^{*}P<0.05$، $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$ *در نظر گرفته شده است.* ***a*** *تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد،* ***b*** *تفاوت معنی‌دار با گروه سیس پلاتین.*

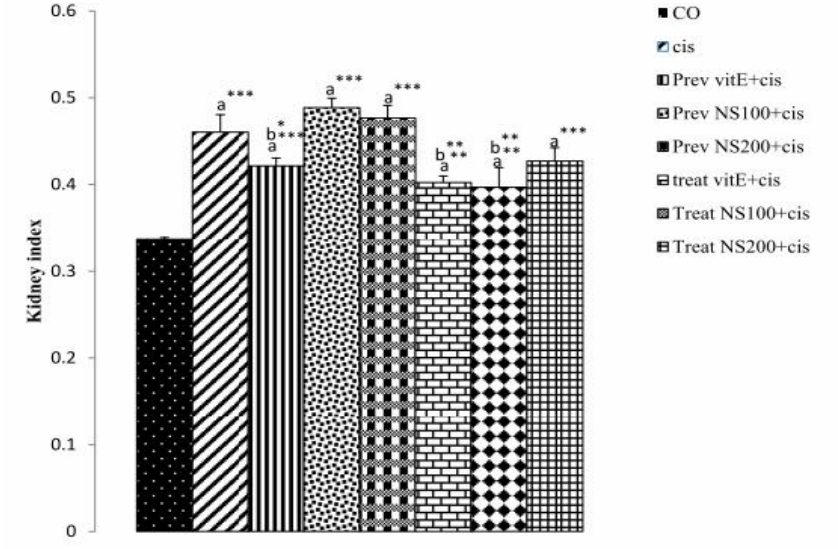
www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017



*نمودار ۴: مقایسه‌ی گلوکز سرم گروه‌های مختلف در روزهای صفر ودوازده آزمایش. نمایش داده‌ها به‌صورت Mean ± SEM و بررسی آماری به روش One-Way ANOVA و Post-Hoc LSD است. اختلاف معنی‌دار P< ۰/۰۵ و ** P<۰/۰۱ در نظر گرفته شده است. a تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد، b تفاوت معنی‌دار با گروه سیس پلاتین.*



*نمودار ۵: مقایسه ایندکس کلیوی گروه‌های مختلف. نمایش داده‌ها به‌صورت Mean ± SEM و بررسی آماری به روش One-Way ANOVA و Post-Hoc LSD است. اختلاف معنی دار P< ۰/۰۵ و * P< ۰/۰۵، ** P<۰/۰۱ ، *** P< ۰/۰۰۱ در نظر گرفته شده است. a تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد، b تفاوت معنی‌دار با گروه سیس پلاتین*

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

بحث

در این مطالعه به‌دنبال یک نوبت تزریق سیس پلاتین، پس از گذشت پنج روز غلظت کراتینین سرم روز دوازده در گروه سیس پلاتین نسبت به غلظت کراتینین سرم همان روز در گروه شاهد و روز صفر گروه سیس پلاتین به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. این یافته دلیلی برصحت انجام آزمایشات در القای سمیت کلیوی می باشد. حسینیان و همکاران در سال ۲۰۱۵ اثر تزریق داخل صفاقی سیس پلاتین را در افزایش غلظت اوره و کراتینین سرم در موش‌های صحرایی مشاهده کردند (۱۸) که در این مطالعه نیز به دلیل اثبات صحت القای نارسایی کلیوی توسط سیس پلاتین در بخش نتایج به آن اشاره شده است. مشخص شده است که تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر توسط سیس پلاتین موجب افزایش مقاومت شریانچه‌های آوران و وابران می شود که این افزایش مقاومت، موجب کاهش جریان خون در گلومرول و بنابراین کاهش فشار هیدروستاتیک مویرگ‌های گلومرولی و در نهایت کاهش GFR می‌گردد. کاهش GFR به نوبه‌ی خود موجب کاهش دفع مواد زاید نیتروژنی مثل اوره و کراتینین از خون شده و غلظت سرمی این مواد را افزایش می‌دهد. در مطالعه‌ی حاضر تجویز سیس پلاتین موجب افزایش معنی‌دار اسمولاریته سرم در روز دوازده نسبت به گروه شاهد شد. در بررسی انجام شده در سال ۲۰۰۸، علی و همکاران اثر تزریق داخل صفاقی سیس پلاتین به میزان ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در افزایش اوره و کراتینین سرم و کاهش اسمولاریته ادرار در موش صحرایی نشان دادند (۱۹). کیم و همکاران در سال ۲۰۰۱ نشان دادند که تجویز داخل صفاقی سیس پلاتین به میزان ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش اسمولاریته‌ی ادرار و افزایش اسمولاریته‌ی سرم در موش صحرایی می‌شود (۲۰). مکانیسم دقیق تغییرات اسمولاریته سرم به‌طور کامل روشن نیست. کاهش بیان ژن ناقلین سدیم و پتاسیم و اختلال عملکرد آن ها، همراه با اختلال در انتقال آب ناشی از نقص در عملکرد آکوا پورین ها و افزایش برون ده ادرار می‌تواند دلیل احتمالی افزایش اسمولاریته‌ی پلاسما و کاهش اسمولاریته‌ی ادرار باشد. در بررسی حاضر در گروه سیس پلاتین، ایندکس کلیوی در مقایسه با ایندکس کلیوی گروه شاهد افزایش معنی‌دار نشان داد. در گروه‌های پیشگیری و پیشگیری- درمان ویتامین E به‌همراه سیس پلاتین و پیشگیری- درمان سیاه دانه ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تجویز عصاره و ویتامین E موجب کاهش معنی‌دار ایندکس کلیوی این گروه‌ها نسبت به ایندکس کلیوی گروه سیس پلاتین شد. ایندکس کلیوی در گروه پیشگیری- درمان سیاه دانه ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز نسبت به ایندکس کلیوی گروه سیس پلاتین معنی دار نبود. در مطالعه‌ی دیگری که توسط حی خان و همکاران در سال ۲۰۰۷ انجام شد، تجویز داخل صفاقی سیس پلاتین به مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش ایندکس کلیوی در موش صحرایی شد (۲۱). در سال ۱۹۹۷، بداری و همکاران نشان دادند که استفاده از تیموکینون خوراکی به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۵ روز قبل و ۵ روز بعد از تزریق داخل وریدی سیس پلاتین به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش وزن و کاهش ایندکس کلیه گردید (۲۲). در بررسی انجام شده توسط سلاما و همکاران در سال ۲۰۱۱، تجویز داخل صفاقی سیس پلاتین به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در چهار نوبت متوالی، موجب کاهش وزن بدن موش‌های صحرایی شد. با تجویز داخل صفاقی عصاره سیاه دانه (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و همچنین تجویز خوراکی روغن سیاه دانه (۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌مدت ۲۰ روز کاهش کمتری در وزن بدن در این دو گروه نسبت به گروه سیس پلاتین مشاهده شد (۲۳). در بررسی حاضر افزایش معنی‌دار ایندکس کلیه در گروه سیس پلاتین نسبت به گروه شاهد، به علت افزایش وزن کلیه و کاهش وزن بدن ایجاد شد. کاهش وزن بدن می‌تواند به علت کاهش

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

مصرف و جذب غذا ناشی از سمیت گوارشی به شکل تهوع، استفراغ و اسهال ایجاد شود (۲۶-۲۴). افزایش وزن کلیه می‌تواند ناشی از تجمع مایع در فضای میان بافتی کلیه به دلیل افزایش فشار اسمزی-کلوئیدی مایع میان بافتی باشد. احتمالا سیس پلاتین با اثرات اکسیداتیو خود موجب آسیب سلول‌های اندوتلیال عروق در کلیه و نشت پروتئین‌ها از درون رگ به مایع میان بافتی می‌شود. اثرات التهابی سیس پلاتین نیز می‌تواند منجر به ایجاد التهاب و افزایش بافت التهابی در بافت کلیه شده و از این طریق وزن کلیه را افزایش دهد (۲۷). نتایج این بررسی نشان داد که ویتامین E با مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در گروه‌های پیشگیری و پیشگیری- درمان توانست ایندکس کلیوی را کاهش دهد. اثر عصاره نیز در بهبود ایندکس کلیوی، در گروه‌های پیشگیری- درمان کاملا مشهود است. بنابراین سیاه دانه احتمالا به طور وابسته به دوز می‌تواند موجب بهبود افزایش ایندکس کلیوی القا شده با سیس پلاتین در موش صحرایی شود. با توجه به تاثیر منفی سیس پلاتین بر وزن حیوان از یک طرف و ایجاد اختلالات عروقی و التهابی در بافت کلیه از طرف دیگر، احتمالا اثرات مطلوب ویتامین E و عصاره بر ایندکس کلیه که در مطالعه‌ی حاضر مشاهده شد، حداقل قسمتی به دلیل بهبود کاهش وزن حیوانات این گروه‌ها ناشی از اثر مفید عصاره و ویتامین E بر عوارض سیس پلاتین می‌باشد. همچنین با در نظر گرفتن آثار تخریبی سیس پلاتین بر اندوتلیوم عروق کلیوی، تجمع مایع در بافت بینابینی و تشدید پدیده‌های التهابی بافت کلیه که منجر به افزایش وزن کلیه می‌شود (۲۸)، اثرات مطلوب عصاره‌ی سیاه دانه و ویتامین E بر افزایش ایندکس کلیوی ناشی از سیس پلاتین احتمالا به دلیل اثرات متعدد آن‌ها از جمله خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، تنظیم کننده ایمنی و ضد آپوپتوزی باشد (۸). با توجه به اینکه که یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های درگیر در آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین، القای استرس اکسیداتیو است و اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی ویتامین E نیز در مطالعات مختلف از جمله در مدل سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین به اثبات رسیده است (۳۰ و۲۹)، در مطالعه‌ی حاضر نیز در کنار عصاره‌ی سیاه دانه از ویتامین E استفاده شد که اثرات نسبتا مطلوبی در بهبود عملکرد کلیه داشت، البته در برخی موارد اثرات عصاره‌ی سیاه دانه نسبت به ویتامین E بهتر بود.

نتیجه گیری

در این بررسی، بهبودی برخی از پارامترها نظیر ایندکس کلیه در گروه‌های پیشگیری- درمان عصاره به همراه سیس پلاتین به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه‌های پیشگیری دریافت کننده‌ی عصاره به همراه سیس پلاتین در موش صحرایی بیشتر بود که می‌تواند پیشنهاد کننده‌ی تاثیر طول درمان بر بهبودی تست‌های عملکردی و آسیب بافتی کلیه ناشی از مصرف سیس پلاتین در موش صحرایی باشد. بررسی بیشتر در ارتباط با مکانیسم‌های مرتبط با اثر حفاظتی سیاه دانه بر نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی و تغییر چهارچوب زمانی تجویز عصاره، مقدار و روش تجویز آن می‌تواند ابعاد بیشتری از اثرات مطلوب عصاره‌ی سیاه دانه بر عملکرد کلیه را روشن‌تر کند.

تقدیر و تشکر

مطالعه‌ی حاضر بخشی از یک پایان نامه کارشناسی ارشد می‌باشد و از نظر مالی توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد حمایت شده است. لذا مراتب قدردانی و تشکر از معاونت محترم بعمل می‌آید.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

References

1- Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. NewYork: McGraw-Hill. 2004.

2- Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci*. 2007; 334: 115-24.

3- Sooriyaarachchi M, Narendran A, Gailer J. Comparative hydrolysis and plasma protein binding of cis-platin and carboplatin in human plasma in vitro. *Metallomics*. 2011; 3: 49-55.

4- Ciarimboli G. Membrane transporters as mediators of cisplatin side effects. *Anticancer Res*. 2014. 34: 547-50.

5- Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol*. 2009. 61: 223-42.

6- Arany I, Megyesi JK, Kaneto H, Price PM, Safirstein RL. Cisplatin-induced cell death is EGFR/src/ERK signaling dependent in mouse proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004. 287: F543-49.

7- Butt MS, Sultan MT. *Nigella sativa:* reduces the risk of various maladies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010. 50: 654-65.

8- Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa. Phytother Res*. 2003. 17: 299-305.

9- Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa L. seed. Int J Immunopharmacol*. 2005. 5: 1749-70.

10- Randhawa MA. Black seed, *Nigella sativa*, deserves more attention. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008. 20: 1-2.

11- Al-Naqeeb G, Maznah I, Al-Zubairi AS. Fatty acid profile, α-tocopherol content and total antioxidant activity of oil extracted from *Nigella sativa* seeds. *Int J Pharmacol*. 2009. 5: 244-50.

12- Ashraf SS, Rao MV, Kaneez FS, *et al*. Nigella sativa extract as a potent antioxidant for petrochemical-induced oxidative stress. *J Chromatogr Sci*. 2011; 49: 321-26.

13- Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA. Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HBP* (Oxford). 2009; 11: 373-381.

14- Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of Nigella sativa on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiol Pol*. 2000. 49: 63-74.

15- Alimohammadi S, Hobbenaghi R, Javanbakht J, *et al*. Protective and antidiabetic effects of extract from *Nigella sativa* on blood glucose concentrations against streptozotocin (STZ)-induced diabetic in rats: an experimental study with histopathological evaluation. *Diagn Pathol*. 2013; 8: 137.

16- Khan A, Chen HC, Tania M, Zhang DZ. Anticancer activities of *Nigella sativa* (Black Cumin). *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2011; 8: 226-232.

17- Yaman I, Balikci E. Protective effects of *Nigella sativa* against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2010. 62: 183-19.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

18- Hosseinian S, Khajavi Rad A, Hadjzadeh MR, Mohamadian Roshan N, Havakhah SH, Shafiee S. The protective effect of *Nigella sativa* against cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Avicenna J Phytomed*. 2016. 6: 44-54.

19- Ali BH, Al-Moundhri M, Tageldin M, *et al.* Ontogenic aspects of cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46: 3355-9.

20- Kim SW, Lee JU, Nah MY, *et al.* Cisplatin decreases the abundance of aquaporin water channels in rat kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 875-82.

21- Hye Khan M. Cisplatin-induced nephrotoxicity causes altered renal hemodynamics in wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats: Role of augmented renal alpha-adrenergic responsiveness. *Exp Toxicol Pathol*. 2007; 59: 253-60.

22- Badary OA, Nagi MN, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA, Al-Sohaibani MO, Al-Bekairi AM. Thymoquinone ameliorates the nephrotoxicity induced by cisplatin in rodents and potentiates its antitumor activity. *Can J Physiol Pharmacol.* 1997; 75: 1356-61.

23- Salama RHM, Abd-El-Hameed NA, Abd-El-Ghaffar SKH, Mohammed ZT, Ghandour NMA. Nephroprotective effect of *Nigella sativa* and *Matricaria chamomilla* in cisplatin induced renal injury. *Int J Clin Med*. 2011; 2: 185-95.

24- Appenroth D, Frob S, Kersten L, Splinter FK, Winnefeld K. Protective effects of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Arch Toxicol*. 1997; 71: 677-83.

25- Khan SA, Priyamvada S, Khan W, Khan S, Farooq N, Yusufi ANK. Studies on the protective effect of green tea against cisplatin induced nephrotoxicity. *Pharmacol Res*. 2009; 60: 382-91.

26- Garcia JM, Cata JP, Dougherty PM, Smith RG. Ghrelin prevents cisplatin-induced mechanical hyperalgesia and cachexia. *Endocrinol*. 2008; 149: 455.

27- Ramesh G, Reeves WB. TNFR2-mediated apoptosis and necrosis in cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 285: 610-8.

28- Luke D, Vadiei K, Lopez-Berestein G. Role of vascular congestion in cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7: 1-7.

29- Marquardt D, Williams JA, Kučerka N, et al. Tocopherol activity correlates with its location in a membrane: a new perspective on the antioxidant vitamin E. *J Am Chem Soc*, 2013; *135*: 7523-33.

30- Atasayara S, Gürer-Orhanb H, Orhanb H, Gürelc B, Girgina G, Özgüneş H. Preventive effect of aminoguanidine compared to vitamin E and C on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2009; 61: 23-32.

www.SID.ir

Archive of SID

Protective and Curative Effects of *Nigella sativa* Extract and Vitamin E Against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats

Hosseinian S[1], Khajavi Rad A[2], Hajzadeh MR[3], Mohammadian Roshan N[4], Mohebbati R[1], Shahraki S[1], Naji Ebrahimi Yazd Z[5]

[1]Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

[2]Neurogenic Inflammation Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

[3]Neurocognitive Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

[4]Dept.of Pathology,Qaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

[5]Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Corresponding Author: Khajavi Rad A, Neurogenic Inflammation Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

E-mail: khajavirada@mums.ac.ir

Received: 14 Sep 2015 **Accepted:**28 Aug 2016

Downloaded from zums.ac.ir at 9:42 IRDT on Wednesday June 7th 2017

Background and Objective: Cisplatin is one of the most important chemotherapy agents but its clinical use has been restricted due to nephrotoxicity. *Nigella sativa (N.sativa*) is an annual plant with many pharmacologic properties that has been used as a natural remedy for a number of illnesses. In the present study preventive and preventive-treatment effects of *N.sativa* extract was evaluated against nephrotoxicity induced by cisplatin in rats.

***Materials and Methods*:** In this study, the effects of *N.sativa* extract and vitamin E administration in rats treated with cisplatin was investigated using serum biochemical parameters including serum creatinine, albumin, osmolarity, glucose and kidney index.

Results: The results indicated significant changes in serum concentrations of creatinine, albumin, osmolarity and kidney index in the cisplatin group. Serum creatinine concentration in preventive and preventive-treatment vitamin E and preventive-treatment *N.sativa* (100, 200 mg/kg) groups was significantly lower than the cisplatin group. Serum osmolarity in preventive vitamin E, preventive and preventive-treatment *N.sativa* (100, 200 mg/kg) groups showed a significant decrease in comparison to the cisplatin group. Serum albumin concentrations in preventive-treatment vitamin E group were significantly higher than the cisplatin group. Kidney index in preventive and preventive-treatment vitamin E and preventive-treatment *N.sativa* (100 mg/kg) groups showed a significant decrease compared with the cisplatin group.

Conclusion: The current study suggests that *N. sativa* extract and vitamin E partially improved some serum and urine biochemical parameters and kidney index in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. However more studies are needed to determine the effects of *N.sativa* on cisplatin-induced kidney toxicity.

Keywords: Cisplatin, Nigella sativa, Vitamin E, Nephrotoxicity

www.SID.ir