

نقش حفاظتی گیاه دارویی علف‌شیر در پیشگیری از سمیت کلیوی ناشی از سیس‌پلاتین در موش صحرایی نر

چکیده:

مقدمه و هدف: سیس‌پلاتین یک دارو با فعالیت آنتی‌نئوپلاستیکی قوی است که متأسفانه به دلیل آسیب به بافت کلیه مصرف آن محدودیت دارد، این مطالعه با هدف بررسی استریولوژیکی نفروتوکسی‌سیتی‌ی‌القاء شده به وسیله داروی سیس‌پلاتین و تعیین نقش حفاظتی گیاه دارویی علف شیر در ممانعت از روند فوق در موش صحرایی نر انجام گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت تجربی بر روی ۷۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ - دالی با وزن ۲۴۰ - ۲۰۰ گرم در بخش بافت شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز در سال ۱۳۸۰ انجام گرفت. نمونه‌ها به طور تصادفی به هفت گروه مساوی تقسیم شدند، گروه اول به عنوان کنترل دارو، گروه دوم کنترل عصاره گیاه و پنج گروه دیگر تحت عنوان گروه‌های آزمایشی در نظر گرفته شدند. یکی از گروه‌های آزمایشی فقط دریافت کننده دارو به فرم حاد و به طریق داخل صفاقی بود و چهار گروه دیگر دریافت کننده اولیه عصاره گیاه به شکل خوراکی در چهار دوز متفاوت به مدت نیم ساعت قبل از تزریق دوز حاد دارو به شکل داخل صفاقی بودند. پس از ۹۶ ساعت از زمان تزریق دارو حیوانات، مورد کالبد شکافی قرار گرفته و کلیه‌های راست آنان تمامی مراحل آماده‌سازی بافت را جهت آنالیز میکروسکوپی با تأکید بر اصل کاوالیه برای تعیین میانگین معدل حجمی گلمرولی گذرانیدند. آنالیز آماری یافته‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های آنالیز واریانس برای اختلاف میانگین بین گروه‌ها و دانت دوطرفه برای مقایسه زیر گروه‌ها انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که آسیب کلیوی به بافت نه تنها به لحاظ سیتوپاتولوژیک بلکه به شکل ایجاد هیپرتروفی در گلمرول‌های کلیوی (گلمرولومگالی) قابل بررسی و اثبات می‌باشد که این آسیب فقط در دو گروه کنترل دارو و عصاره گیاه مشاهده نگردید. همچنین در گروه‌های آزمایشی نیز در دو گروه کمتر از بقیه بوده و اختلاف معنی‌داری را با گروه دریافت کننده دارو نشان می‌داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: هر چند آسیب کلیوی ایجاد شده به وسیله سیس‌پلاتین مهم و قابل ملاحظه می‌باشد، ولی می‌توان با استفاده توأم از عصاره گیاه علف‌شیر میزان آسیب وارده به بافت را به میزان زیادی کاهش داد تا ضمن بهره‌گیری از پتانسیل ضدتوموری قوی دارو به میزان قابل توجهی از مهمترین عارضه آن پیشگیری به عمل آورد. همچنین تعیین معدل حجمی کلافه گلمرولی می‌تواند به عنوان شاخصی مهم و کارآمد در بررسی آسیب‌های بافت کلیوی حاصل از عوامل آسیب‌رسان مورد ملاحظه و ارزیابی احتمالی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: سیس‌پلاتین، استریولوژی، مسمومیت کلیوی، اصل کاوالیه، علف‌شیر،

گلمرولومگالی

دکتر شهلا ظهیری *

دکتر عبدالرحمن دزفولیان **

دکتر فرزانه دهقانی ***

* دکترای بافت شناسی و جنین شناسی، استادیار دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جهرم، گروه علوم تشریحی
** دکترای بافت شناسی و جنین شناسی، استاد یار دانشگاه علوم پزشکی اهواز، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی
*** دکترای بافت شناسی و جنین شناسی، استاد یار دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۱/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۳/۱۰

مؤلف مسئول: دکتر شهلا ظهیری

پست الکترونیکی: Zahiri@jums.ac.ir

مقدمه

از سال ۱۹۶۵ که روزنبرگ دریافت که ترکیبات پلاتینیوم باعث مهار تقسیم و توقف رشد اشریشیا کلی می‌گردند، تاکنون تعداد بی‌شماری از آنالوگهای پلاتینیوم ساخته شده که جهت درمان سرطانها و تومورهای مختلف استفاده می‌شود. یکی از این ترکیبات مهم سیس‌دی‌آمین‌دی‌کلروپلاتینیوم با نام اختصاری سیس‌پلاتین می‌باشد که عملی مشابه با داروهای آلکیله کننده داشته و سلولها را در تمامی مراحل چرخه سلولی از طریق ایجاد اتصالات متقاطع بین زنجیره‌های دی‌ان‌آ^(۱) و مهار سنتز آن از بین می‌برد(۲ و ۱).

این دارو از نظر کلینیکی دارای ارزش زیادی است، زیرا که فعالیت ضدتوموری آن قوی و به ویژه در درمان سرطان‌های پیشرفته اپی‌تلیال مانند؛ بیضه و تخمدان، سر و گردن، مثانه، ریه، تومور سلولهای زایا، تومور ویلمز، نوروبلاستوما و استئوژنیک کارسینوما کاربرد دارد. اما متأسفانه این دارو مانند سایر داروهای شیمی درمانی عوارض جانبی چندی دارد که مهمترین آن سمیت کلیوی به شکل نکروز توبولی حاد^(۲) و ایجاد آماس در بافت بینابینی تظاهر می‌کند که بدین جهت مصرف آن را محدود می‌نماید(۳ و ۴).

از طرفی در کتب گیاهان دارویی گیاهی با نام علف‌شیر یا بی‌تی‌راخ^(۳) عنوان گردیده که در انگلیسی به آن بوچو^(۴) می‌گویند. این گیاه از خانواده

روناس است که محل رویش فراوانی نیز در ایران دارد. این گیاه طبق نظر طب سنتی دارای طیف درمانی وسیعی است و در رفع ناراحتی‌های کبدی، گواتر و به ویژه دفع ادرار و سنگ کلیه استفاده می‌شود که به دلیل وجود گلیکوزیدهای آنتراکینون و فلاونوئید به عنوان داروی مدر نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد(۵).

از طرفی از آنجا که مطالعات هیستوپاتولوژیک قبلی در این زمینه بر پایه مشاهدات کیفی و گزارش نمونه‌های بافتی بوده، این بار با به کارگیری روشها و تکنیکهای میکروسکوپی کمی (استریولوژی) سلامت بافت مورد بررسی و معاینه قرار گرفته است (۶ و ۷). با توجه به خاصیت داروی گیاهی علف‌شیر، هدف از این مطالعه بررسی استریولوژیکی نفروتوکسی‌سیتی القاء شده به وسیله داروی سیس‌پلاتین و تعیین نقش حفاظتی این گیاه در ممانعت از روند فوق در موش صحرایی نر است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت تجربی بر روی ۷۰ سر موش صحرایی نر سالم در بخش بافت شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز در سال ۱۳۸۰ انجام شد. نمونه‌ها که از نژاد اسپراگ - دالی^(۵)

1- DNA
2-AcuteTubular Necrosis (ATN)
3- Galium aparine
4- Buchu
5-Sprague – Dawlly

صفاقی، گروه سوم به عنوان کنترل عصاره گیاه در دوز معمول مورد استفاده یعنی ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه‌های آزمایشی چهارم، پنجم، ششم و هفتم دریافت کننده توأم عصاره گیاه با دوزهای ۴، ۸، ۱۶ و ۳۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیم ساعت قبل از تجویز دارو به شکل خوراکی و داروی سیس‌پلاتین با دوز حاد به شکل داخل صفاقی بودند.

تمامی گروه‌ها پس از گذشت ۹۶ ساعت (۹ و ۴) از زمان تزریق ابتدا با اتر تحت بیهوشی عمیق قرار گرفتند و پس از کالبدشکافی ابتدا از طریق تکنیک پرفیوژن بافتی، فیکساتور که شامل فرمالین ۱۰ درصد شده با فسفات بود، داخل بطن چپ آنها تزریق گردید تا با عمل تلمبه‌ای قلب به داخل کلیه نفوذ نماید. سپس کلیه‌های راست آنها به دقت و به آرامی از محل جدا شده و پس از مختصری شستشو با نرمال سالین ابتدا به وسیله ترازوی حساس توزین گردیده و سپس درون فیکساتور قرار داده شدند. پس از گذشت ۳ روز و تعویض فیکساتور، جهت انجام آزمایش‌های استریولوژیک مراحل آماده‌سازی بافت بر اساس تکنیک کاوالیه^(۲) انجام گردید (۱۰).

جهت انجام این تکنیک، ابتدا کلیه‌های فیکس شده در محلول آگار ۷ درصد به شکل بلوکهای مکعبی شکل قالب‌گیری شدند، سپس با استفاده از دستگاه ماکروتوم بافتی کلیه‌ها در راستای محور عمودی خود به برش‌ها (اسلاب‌های) ۱ میلی‌متری تقسیم شدند.

با وزنی در حدود ۲۴۰-۲۰۰ گرم بودند، به طور تصادفی به هفت گروه ده تایی تقسیم گردیدند. در این مطالعه سعی گردید تا تمامی ملاحظات اخلاقی در رابطه با کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردد. بدین‌منظور موشها به طور سه تایی در قفس مخصوص حیوانات با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار داده شدند. برنامه غذایی آنان شامل؛ غذای آماده حیوانات آزمایشگاهی ساخت شرکت خوراک دام و طیور شوستر و آب تصفیه شده شهر بود. داروی سیس‌پلاتین ساخت کارخانه داروسازی ای بی ای دلیو ای^(۱) استرالیا و به سفارش شرکت سهامی دارویی کشور به صورت ویال ۱۰۰ میلی‌لیتری که حاوی ۵۰ میلی‌گرم پودر سیس‌پلاتین حل شده در سرم فیزیولوژی بود از داروخانه بیمارستان گلستان اهواز تهیه گردید. از طرفی گیاه علف‌شیر از منطقه لواسانات تهران جمع‌آوری شد و تمام بخشهای گیاه خشک گردید، سپس عصاره هیدروالکی گیاه در محلول اتانول ۵۰ درصد تهیه گردید. طبق اطلاعات موجود در کتب سنتی میزان مصرف روتین این دارو روزانه ۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود، چهار دوز پیشنهادی آن به صورت ۴، ۸، ۱۶ و ۳۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تهیه شد (۸ و ۵). حیوانات به شرح زیر گروه‌بندی گردیدند: گروه اول به عنوان شاهد دارو و دریافت کننده سرم فیزیولوژی هم حجم دارو، گروه دوم گروه دریافت کننده دارو به فرم حاد به میزان ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طریق داخل

1-EBEWE
2-Cavalieri method

تعریف و اندازه گیری می باشد و تا ۱۰ درصد قابل قبول است. فرمول محاسبه ضریب خطای استریولوژیک به صورت زیر است (۱۰).

$$CE = \frac{(2a+c-4b)}{2 \sum_{i=1}^m P_i}$$

$$a = \sum_{i=1}^m P_i \cdot P_i$$

$$b = \sum_{i=1}^m P_i \cdot P_i + 1$$

$$c = \sum_{i=1}^m P_i \cdot P_i + 2$$

آنالیز آماری یافته های مطالعه با استفاده از نرم افزار آماری SPSS^(۲) و آزمونهای آنالیز واریانس^(۳) برای اختلاف میانگین بین گروهها و دانت دوطرفه^(۴) برای مقایسه زیر گروهها انجام شد.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده در این پژوهش در دو بخش مورد بررسی قرار گرفت:

یافته های استریولوژیکی: نتایج حاصل از محاسبه معدل حجمی گومرولها در گروههای مختلف نشان داد که بین گروههای اول و سوم ($p < 0.001$) و بین گروههای سوم، پنجم و ششم ($p < 0.05$) اختلاف معنی داری وجود دارد (جدول ۱).

یافته های هیستوپاتولوژیکی: مطالعه بافت کلیوی در گروههای مورد آزمایش نشان داد که در

سپس با حفظ موقعیت برشها در مرحله میکروتومی از هر اسلاب یک مقطع با ضخامت ۵ میکرومتر تهیه گردید که از مقاطع اخیر جهت تعیین حجم بخش مورد نظر استفاده شد. در مرحله بعد این مقاطع رنگ شده بر روی دستگاه میکروسکوپ پروجکتینگ قرار داده شده و با گذاشتن شبکه نقاط با علامات صلیبی که قلمرو نقطه در صلیب کاملاً مشخص می باشد بر روی صفحه دستگاه و شمارش تعداد نقاطی که با کلافه گومرولی برخورد نموده اند حجم کلافه به دست آمد. در این روش برای تعیین معدل حجمی کلافه تعداد ۱۷ گومرول کامل از هر کلیه که به طور تصادفی مورد بررسی قرار می گیرند کفایت می کند. برای تعیین حجم متوسط کلافه از فرمول زیر استفاده شد.

$$\bar{V}_G = \frac{\sum P_i \cdot a/p_i \cdot t}{M^2}$$

\bar{V}_G = معدل حجمی گومرول (میکرومتر مکعب)

$\sum P_i$ = مجموع تعداد نقاطی که با گومرولهای مورد نظر برخورد داشته اند.

a/p_i = قلمرو هر نقطه صلیبی شکل در شبکه نقاط (میلی متر مربع)

M = بزرگنمایی خطی میکروسکوپ مورد استفاده

t = ضخامت اسلاهای اولیه

در مطالعات استریولوژیک لازمست که ضریب خطای استریولوژیک^(۱) نیز محاسبه و لحاظ گردد که این شاخص در واقع جهت نمایش میزان شک و تردید در ارتباط با تخمین مورد نظر می باشد که به صورت نسبت خطای استاندارد به میانگین قابل

1-Coefficient Error (CE)
2-Statistical Package for Social Sciences
3-ANOVA
4-Two-sided Dunnet Test

بحث و نتیجه گیری

تاکنون جهت تشخیص سمیت کلیوی روش‌های گوناگونی از جمله تعیین سطح اوره و کراتینین سرم و میزان فیلتراسیون گلومرولی و مشاهدات هیستوپاتولوژیکی بافت کلیه پیشنهاد گردیده است (۴ و ۳).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سمیت کلیوی ناشی از سیس‌پلاتین به شکل نفریت توبولی بینابینی، ریزش سلولهای توبولی و تجمع کاست‌های پروتئینی به ویژه در مدولا ملاحظه گردیده است، ولیکن در کنار این معیارها، اندازه‌گیری و برآورد معدل حجمی کلافه گلومرولی نیز می‌تواند به عنوان شاخصی با اهمیت مطرح گردد. گرچه یافته‌های مطالعات پیشین در مورد تعیین حجم کلیه با روش کاوالیه نشانگر آن بود که با تزریق ماده سیس‌پلاتین به دو شکل حاد و مزمن افزایش حجم در بافت کلیه به طور کامل و در دو بخش قشر و مدولای آن به طور مجزا در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری می‌یابد (۱۱).

گروهی که سیس‌پلاتین به فرم حاد تزریق شده بود آسیب بافتی شدید به شکل نکروز توبولی، اسکروز گلومرولی و نفروز توبولی بینابینی^(۱) و ایجاد هیپرتروفی در کلافه گلومرولی به وضوح قابل مشاهده می‌شود، ولیکن در گروههایی که همزمان از عصاره گیاه و دارو استفاده شده به خصوص در دوزهای ۸ و ۱۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، آسیب بافتی کلیه نسبت به حالت دریافت خالص دارو کمتر می‌باشد.

میکروگراف نوری بافت کلیه سالم و دست نخورده نشانگر سلولهای لوله‌های پروکسیمال و دیستال و جسمک کلیوی، فاقد آسیب هستند (تصویر ۱). تجویز زیاد داروی سیس‌پلاتین به فرم حاد به صورت آسیب شدید سلولی شامل؛ تورم سیتوپلاسم و هسته، کاهش قدرت رنگ‌پذیری در سلولهای اپی‌تلیال لوله‌های کلیوی ریزش سلول‌های لوله و هیپرتروفی در جسمک مشاهده می‌شود (تصویر ۲). در صورت استفاده از گیاه علف‌شیر آسیب‌های بافتی کاهش یافته که نمای بافت حالت سلامت بیشتری را هم در گلومرول و هم لوله‌ها نشان می‌دهد (تصویر ۳).

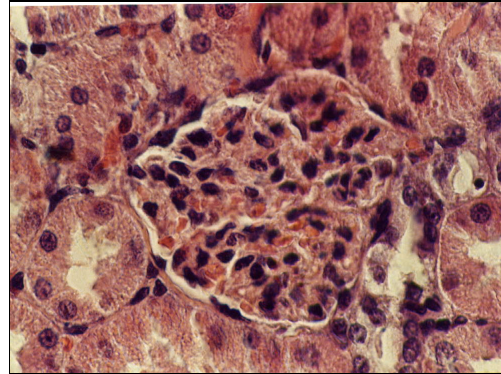
جدول ۱: معدل حجمی کلافه گلومرولی در گروههای مختلف برحسب میکرومتر مکعب

گروه	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم
معدل حجمی گلومرول ها (انحراف معیار ± میانگین)	۳۵۱۷۰۲ / ۶۸	۶۹۸۸۴۲ / ۶۸	۳۹۸۳۱۵ / ۸۵	۶۴۴۳۶۲ / ۸۷	۵۸۰۳۸۶ / ۱۱	۵۴۵۹۶۵ / ۶۲	۶۳۲۶۵۹ / ۰۲
ضریب خطای استریولوژیک (درصد)	± ۵۴۱۱۷ / ۷۳	± ۷۲۴۰ / ۱	± ۵۶۹۲۸ / ۱۷	± ۱۲۳۶۱۸ / ۸۲	± ۹۶۸۲۸ / ۵۷	± ۱۰۵۲۷۶ / ۸۲	± ۹۲۹۸۹ / ۴۵
	۶	۵	۴	۵	۴	۳	۶

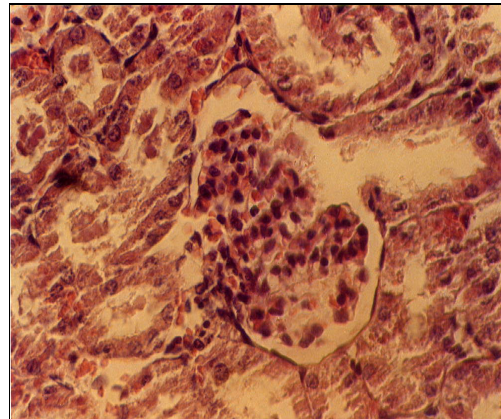
1- Tubulo-Interstitial Nephritis

در مطالعه حاضر این افزایش حجم به شکل هیپرتروفی در کلافه گلوومرولی نیز خود را نشان می‌دهد. پژوهش هاربی و همکاران^(۱) (۱۹۹۵) نیز نشان داد که با تجویز سیسپلاتین در موشها افزایش وزن کلیه به عنوان درصدی از کل وزن بدن اتفاق می‌افتد (۱۲) که خود می‌تواند نشانگر درستی تحقیق انجام شده باشد. مارکوسن و جاکوبسن^(۲) (۱۹۹۲) در تحقیقی بر روی نفروپاتی توبولی بینابینی در اثر القا با سیسپلاتین بر روی موشهای صحرایی به این نتیجه رسیدند که ظهور این امر با پیدایش تعداد گلوومرولهای جدا شده از توبول همراه می‌باشد. آنها با استفاده از روش‌های استریولوژیکی و هیستوشیمیایی نشان دادند که به ویژه با تجویز دوزهای بالای سیسپلاتین (بالتر از ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) آتروفی و احتمالاً نکروز در قطعات پروکسیمال و دیستال نفرونها ایجاد می‌شود که خود منجر به افزایش واحدهای غیرعملکردی در کلیه می‌گردد که در این ضمن هیپرتروفی و هیپرپلازی در نفرونهای سالم باقی مانده و لوله‌های جمع کننده به شکل جبرانی اتفاق افتاده که خود می‌تواند دلیلی بر افزایش حجم بافت کلیوی باشد (۱۳).

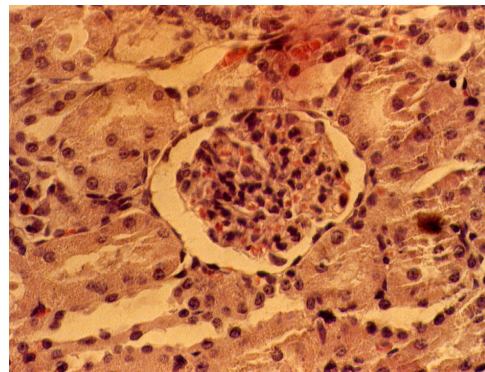
از پارامترهای کمی مهمی که در شناخت مرفولوژی کمی کلیه حائز اهمیت می‌باشد معدل حجمی گلوومرولها و تعداد آنها می‌باشد که تجزیه و تحلیل این عامل در بسیاری از ضایعات کلیوی



تصویر ۱: میکروگراف نوری بافت کورتکس کلیه موش صحرایی نر دریافت کننده سرم فیزیولوژی (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگنمایی ۱۰۰۰)



تصویر ۲: میکروگراف نوری بافت کورتکس کلیه موش صحرایی نر دریافت کننده ۷/۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن سیسپلاتین حل شده در سرم فیزیولوژی (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگنمایی ۴۰۰)



تصویر ۳: میکروگراف نوری بافت کورتکس کلیه موش صحرایی نر دریافت کننده ۷/۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن سیسپلاتین حل شده در سرم فیزیولوژی همراه با ۱۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم عصاره گیاه علف شیر (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگنمایی ۴۰۰)

1-Harbi et al

2-Marcussen & Jacobsen

یافته‌های مطالعه حاضر نیز حاکی از افزایش معدل حجمی گومرولها پس از القاء با داروی سیس‌پلاتین به فرم دوز حاد بود، هر چند که پس از تأثیر عصاره گیاه تفاوت معنی‌داری در جهت کاهش معدل حجمی در گروههایی که عصاره را با مقادیر ۱۶ و ۸ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت نموده بودند ملاحظه گردید که احتمالاً می‌تواند مربوط به تأثیر مثبت عصاره گیاه در کاهش هیپرتروفی و گومرولومگالی حاصل از مصرف دارو و پیشرفت روند بهبود باشد. همچنین به لحاظ هیستوپاتولوژیکی در گروههایی که همزمان از عصاره گیاه و دارو استفاده شده، به خصوص در دوز مؤثره بر پارامترهای معدل حجمی، آسیب بافتی کلیه نسبت به حالت دریافت خالص دارو کمتر می‌باشد. هر چند که تاکنون تحقیقات فراوانی به منظور معرفی و ساخت ترکیباتی که بتوانند نفروتوکسی‌سیتی حاصل از سیس‌پلاتین را کاهش دهند صورت پذیرفته، تا بتوان ضمن استفاده از خاصیت قوی ضدتوموری این دارو نیز کمترین اثرات جانبی را بر بیمار داشته باشد؛ مانند متی‌مازول که یک داروی ضدتیرئیدی است و آمینواسیدهای حاوی سولفور مانند متیونین و فسفومایسین که یک آنتی‌بیوتیک منحصر به فرد

می‌تواند اطلاعات ذیقیمتی را به دست بدهد. چنانچه برترام و همکاران^(۱) در پژوهشی بیان نمودند که در بسیاری از اختلالات کلیوی تغییراتی در تعداد گومرولها و نوع سلولهای موجود در گومرول رخ می‌دهد(۶). همچنین در تجربه‌ای که به وسیله نین‌گارد و همکاران^(۲) (۱۹۹۸) انجام شد نتیجه‌ای مشابه با تحقیق حاضر مبنی بر این که بر اثر تجویز عنصر لیتیم تعداد گومرولها کاهش نیافته ولی متوسط حجم گومرولی تغییر می‌یابد و گوناگونی زیادی در اندازه گومرولها به صورت هیپرتروفی و افزایش حجم در برخی از آنها پدید می‌آید به دست آمد(۱۴). هم چنین نتیجه پژوهش بیلوس و همکاران^(۳) (۱۹۸۹) نشان داد که در بیماری دیابت وابسته به انسولین افزایش حجم در گومرولها مشاهده می‌شود (۱۵)، ولیکن در دیابت غیروابسته به انسولین افزایش حجمی در معدل حجمی گومرولها مشاهده نمی‌گردد (۱۶). نظریاتی که در رابطه با علت افزایش معدل حجمی گومرولها داده شده متفاوت است و عوامل چندی مانند افزایش سلولاریتی در گومرول که خود می‌تواند مربوط به افزایش هر یک از انواع سلولهای موجود در آن مانند سلولهای اپی‌تلیومی (پودوسیته‌ها)، سلولهای مزانژیومی(۱۷) و یا افزایش تعداد مویرگهای گومرولی که با ساخت مویرگهای جدید صورت می‌پذیرد (۱۴) می‌توانند در بروز این روند مؤثر باشند.

1-Bertram et al
2-Nyengaard et al
3-Billous et al

محافظت کنندگی این گیاه با ترکیبات شناخته شده قبلی، لازم و ضروری به نظر می رسد .

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اهواز و گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز که در اجرای این تحقیق همکاری نموده‌اند سپاسگزاری می گردد.

می باشد، ولی از آنجا که ترکیبات شیمیایی در کنار منافع خود عمدتاً دارای عوارض جانبی اختصاصی و منحصر به فرد نیز می باشند به نظر می رسد که بهتر است از گیاهان دارویی بهره گرفت، چرا که همواره عقیده بر آن است که مضار ترکیبات طبیعی بسیار کمتر از عوامل شیمیایی است.

با توجه به نتیجه به دست آمده از این تحقیق به نظر می رسد که عصاره گیاه علف شیر می تواند در پیشگیری از روند نفروتوکسی سیتی حاصل از سیس پلاتین نقش مثبت و ارزنده ای داشته باشد و می توان ضمن بهره گیری از خواص داروی ضدکanser سیس پلاتین و خواص مفید این دارو در درمان تومورهای بی شمار جهت کاهش مهمترین عارضه آن یعنی سمیت کلیوی حاصل از عصاره گیاه فوق الذکر به عنوان یک ترکیب محافظت کننده استفاده برد. هرچند که بررسی دقیق و کمی انواع سلولهای موجود در گلومرول مانند سلولهای اندوتلیال عروق کلافه، پودوسیتها و بافت مزانژیال برای چگونگی درک علل اصلی افزایش و یا کاهش معدل حجمی کلافه گلومرولی و همچنین تجزیه و آنالیز شیمیایی عصاره گیاه و بررسی احتمال تداخل آن با عمل ضدتوموری داروی سیس پلاتین و در نهایت مقایسه خاصیت

The Protective Role of Galium Aparine on Cisplatin – Induced Nephrotoxicity in Male Rats

Zahiri SH^{*},
Dezfulian R^{**},
Dehghani F^{***}

^{*}Assistant Professor of Histology, Department of Histology, Jahrom Faculty of Medical Sciences, Jahrom, Iran

^{**}Assistant Professor of Histology, Department of Histology, Faculty of Medicine, Ahvaz University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

^{***}Assistant Professor of Histology, Department of Histology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

KEYWORDS:

Cisplatin,
Stereology,
Nephrotoxicity,
Cavalieri method,
Galium aparine,
Glomerulomegaly

Received: 31/1/1385

Accepted: 10/3/1385

Corresponding Author: Zahiri SH
Email: Zahiri@jums.ac.ir

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Cisplatin is a potent antineoplastic drug. The beneficial effects of the drug are limited by its nephrotoxicity. The purpose of this study is to introduce stereological methods (Estimation of mean glomerular volume) to determine the toxicity of drug & examine the Galium aparine (a traditional herbal plant) as a protective agent.

Materials & Methods: This experimental study was done in histology department in Ahwaz University of medical sciences in 1380. 70 Sprague–Dwally male rats were selected randomly and divided into 7 groups as below: two control groups (one for drug & one for plant), five experimental groups; one treated by acute dose of drug (7.5 mg/kg, IP) and other groups treated with 4 doses of hydroalcoholic extract of plants (4, 8, 16, 32 mg/kg) half an hour before receiving drug orally. Animals were sacrificed 96 hour after receiving the drugs and their right kidneys were processed for stereological assessment based on cavalier method. Statistical analysis of data from calculation of mean glomerular volume was done by ANOVA and two sided-dunet test, using SPSS software.

Results: The results based on cavalier method, showed an increase in mean glomerular volume in all the groups that were treated with drug, whereas lower grade of glomerulomegaly was seen in those groups which received higher doses (16 & 32 mg/kg) of plant's extract ($p < 0.05$).

Conclusion: Nephrotoxicity induced by cisplatin was even observed in quantitative parameters of kidney (e.g. increasing the mean glomerular volume) but by using Galium aparine's extract this side effect can be reduced significantly. Moreover stereological techniques are valuable tools for studying the drug effects in all organs of the body.

REFERENCES:

1. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw – Hill; 2001; 1432 – 4.
2. Sweeten SC. Martindale the complete drug reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005; 538.
3. Garnick MB, Mayer RJ, Abelson HT. Acute renal failure associated with cancer treatment. In: Lazarus JM, Brenner BM (editors). Acute renal failure. 3th ed. London: Churchill livingstone; 1998; 527 – 38.
4. Wolfgang GH, Dominick MA, Walsh KM. Comparative nephrototoxicity of a novel platinum compound cisplatin and carboplatin in male wistar rats. *Fundamental & Applied Toxicology* 1994; 22 (1): 73-9.
5. مظفریان ولی الله. فرهنگ نامهای گیاهان ایران. چاپ دوم. تهران: انتشارات دانشگاه تهران؛ ۱۳۷۵؛ ۲۴۲.
6. Bertram JF, Soosaipillai MC, Ricardo SD, Ryan GB. Total number of glomeruli and individual glomerular cell types in the normal rat kidney. *Cell Tissue Res* 1992; 270(1):37-45.
7. احمدی زاده محمد، حیدری فرد مهدی. بررسی نفروتوکسی سیتی سیسپلاتین و نقش گلوکوتائین بر آسیب‌های حاصله از این دارو در موشهای صحرایی نر. *پژوهش در پزشکی* ۱۳۷۶؛ سال اول، شماره ۴: ۲۶-۱۷.
8. زرگری علی. گیاهان دارویی. چاپ پنجم. تهران: انتشارات دانشگاه تهران؛ ۱۳۷۰؛ ۷۳۹-۷۳۷.
9. Hayashi M, Numaguchi M, Watabe H. Cisplatin induced nephrotoxicity and the protective effect of fosfomycin. *Acta Obstet Gyneol Scand* 1997; 76 (6): 590-5.
10. Howard CV. Reed MG. Unbiased stereology three-dimensional measurement in microscopy. 1st ed. UK: BIOS Scientific Publishers:1998; 1-106,151-6.
11. ظهیری شهلا. مطالعه استریولوژیک (میکروسکوپی ۳ بعدی) سمیت کلیوی ناشی از داروی ضدسرطان سیسپلاتین و بررسی نقش داروی پیشنهادی عصاره گیاه علف‌شیر در پیشگیری از روند فوق. پایان نامه دکترای تخصصی بافت شناسی و جنین شناسی. اهواز: دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی، ۱۳۸۱.
12. Harbi M, Dsman A , Gharably N. Effect of desferrioxamine on cisplatin – induced nephrotoxicity in normal rats. *Chemotherapy* 1995; 41(6): 448-54.
13. Marcussen N, Jacobsen N. The progression of cisplatin – induced. Tubulointerstitial nephropathy in rats. *APMIS* 1992; 100(3): 256-68.
14. Nyengaard JR, Bendtsen TF, Christensen S. The number and size of glomeroli in long – term lithium induced nephropathy in rats. *APMIS* 1992; 102: 59-66.
15. Bilous R, Mauer S, Sutherland DER. A mean glomerular volume and rate of development of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1989; 38: 1142-7.
16. Bendsten TF, Nyengaard JR. The number of glomeroli in type I (Insulin – dependent) and type II diabetic patients. *Diabetologica* 1989; 15 : 844-50.
17. Nyengaard JR. Stereological methods and their appliation in kidney research. Doctoral thesis. Denmark: University of Arhus, 1996.