

بررسی اثر عصاره بذر خارمریم در مهار مسمومیت کلیوی حاد ناشی از تجویز سیس پلاتین در موش صحرایی

غلامرضا کریمی^{۱*}، حسن فلاح حسینی^۲، محمد رمضانی^۳، زهرا تاهونیان^۴

۱- دانشیار، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- استادیار پژوهش، گروه پژوهشی فارماکولوژی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران

۳- دانشیار، گروه فارماکوتکزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۴- داروساز، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

*آدرس مکاتبه: مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق پستی: ۹۱۷۷۵-۱۳۶۵، تلفن: ۶۶-۸۸۲۳۲۵۵ (۰۵۱۱)

نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)

پست الکترونیک: gho_karimi@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸۳/۱۱/۷

چکیده

مقدمه: داروی سیس پلاتین از جمله داروهای پرمصرف در درمان انواع سرطان است که تنها محدودیت مصرف آن ایجاد مسمومیت کلیوی به دلیل تولید رادیکال آزاد اکسیژن می‌باشد.

هدف: در این تحقیق تاثیر دو نوع عصاره بذر گیاه خارمریم (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) که یکی استاندارد و دیگری تولید داخل می‌باشد روی مسمومیت کلیوی ناشی از تاثیر سیس پلاتین بررسی شد.

روش تحقیق: تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر در شش گروه ۸ عددی تقسیم و در شرایط مشابه نگهداری شد. یک گروه بدون درمان، گروه دوم فقط سیس پلاتین و گروه سوم و چهارم داروی گیاهی قبل از تجویز سیس پلاتین و گروه پنجم و ششم داروی گیاهی بعد از تجویز سیس پلاتین تجویز شد. بعد از پنج روز اوره نیتروژن دار و کراتینین خون گروه‌ها بررسی و سپس حیوانات کشته و ضایعات کلیوی در گروه‌ها اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: پنج روز بعد از تجویز سیس پلاتین در گروه سالی نکرز توبولار، افزایش میزان اوره نیتروژن دار و کراتینین خون مشاهده شد. تجویز سیلی مارین استاندارد و عصاره متانولی بذر گیاه خارمریم دو ساعت قبل از تجویز سیس پلاتین موجب مهار نکرز توبولار کلیوی و همچنین کاهش میزان اوره و کراتینین خون شد.

تجویز سیلی مارین استاندارد و عصاره متانولی بذر گیاه خارمریم ۲ ساعت بعد از مسمومیت با سیس پلاتین موجب کاهش معنی دار در اوره و کراتینین خون شد ولی تاثیر چندانی بر نکرز توبولار کلیه نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که عصاره متانولی سیلی مارین و سیلی مارین استاندارد بافت کلیه را در برابر مسمومیت سیس پلاتین محافظت می‌کند. آزمایش‌های بالینی جهت بررسی تاثیر سیلی مارین همزمان با تجویز سیس پلاتین روی مسمومتی کلیوی بیماران سرطانی ضروری می‌باشد.

کل واژگان: سیس پلاتین، مسمومیت کلیوی، سیلی مارین، خارمریم



مقدمه

داروی سیس پلاتین به عنوان داروی ضدسرطان در سرطان بیضه، تخمدان، پستان، ریه و مثانه مصرف می‌شود [۱]. تنها محدودیت تجویز آن مسمومیت کلیوی آن می‌باشد [۲]. ادعا شده است که تولید رادیکال آزاد و اکسیداسیون چربی عامل اصلی در ایجاد مسمومیت کلیوی این دارو می‌باشد [۳].

فلاونوئیدها ترکیبات غیرسمی هستند که به دلیل طیف وسیع اثر مثبت در بیماری‌های مختلف مورد توجه می‌باشند. از اثرات مهم آنها خواص آنتی‌اکسیدانی و حذف رادیکال آزاد اکسیژن در بدن می‌باشد [۴،۵]. سیلی‌مارین مخلوطی از فلاونوئیدهای متعدد است که از بذر گیاه خارمریم استخراج می‌شود. این داروی گیاهی در طب سنتی در اختلالات مزمن کبدی استفاده می‌شود. ادعا شده است که خواص آنتی‌اکسیدانی، حذف رادیکال آزاد، افزایش غلظت گلوکوتیون و ثبات غشای سلولی موجب خواص محافظت کبدی این دارو می‌شود [۶،۷]. هدف این تحقیق بررسی اثر عصاره متانولی بذر خارمریم (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) در مقایسه با سیلی‌مارین استاندارد در پیشگیری از مسمومیت کلیوی ناشی از تجویز سیس پلاتین به موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها

تهیه دارو

بذر خارمریم از بازار تهیه و توسط گروه فارماکوکوزی شناسایی شد. بذر گیاه به صورت پودر تهیه و سپس روغن‌کشی شد. پودر روغن‌کشی شده سپس توسط متانول عصاره‌گیری و به صورت پودر خشک درآورده شد. سیلی‌مارین استاندارد و داروی سیس پلاتین از شرکت سیگما خریداری شد.

روش آزمایش

تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار و با عمر ۱۰-۸ هفته و وزن ۲۴۰-۲۰۰ گرم انتخاب و در ۶ گروه ۸ عددی به طور تصادفی تقسیم و در شرایط مشابه در حیوانخانه دانشکده داروسازی نگهداری شدند. به گروه اول (کنترل) سیس پلاتین داخل صفاقی (۳ mg/kg)، به گروه دوم و سوم سیلی‌مارین استاندارد (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و عصاره متانولی سیلی‌مارین (۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دو ساعت قبل از تجویز سیس پلاتین تجویز شد. به گروه چهارم و پنجم سیلی‌مارین استاندارد و عصاره متانولی سیلی‌مارین دو ساعت بعد از تجویز سیس پلاتین تجویز شد، به یک گروه نیز به عنوان گروه سالم پایه داروها (سالین + متیل سلولز ۱ درصد) تجویز شد. بعد از ۵ روز حیوانات بیهوش و جهت آزمایش‌های بیوشیمیایی (کراتینین و اوره نیتروژن دار خون) خونگیری انجام شد. سپس حیوانات جهت آزمایش‌های بافت‌شناسی (نکروز بافت کلیه) کشته شدند. بافت کلیه در فرمالین ۱۰ درصد خنثی به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد. سپس از

نمونه‌ها اسلاید تهیه و با اوسین و هیماتوسیلین رنگ‌آمیزی شدند. امتیازبندی تغییرات بافتی به صورت ۱- بافت نرمال (۰) نکروز کم (۱) نکروز کم تا متوسط (۲) و نکروز متوسط تا شدید (۳) انجام شد.

آنالیز آماری

داده‌های به دست آمده (mean $\pm$ SEM) توسط آزمون واریانس یک طرفه و آزمون tukey مورد بررسی قرار گرفتند. اختلاف میانگین‌ها در سطح $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

تجویز سیس پلاتین موجب نکروز لوله‌های ابتدایی و انتهایی^۱ مخصوصاً در مناطق کورتیکو مدولا و لوله‌های بینایی و بخش خارجی مدولا شد. میزان اوره نیتروژن دار و کراتینین خون در گروه سیس پلاتین در مقایسه با گروه سالین به طور معنی‌داری افزایش یافت. پیش‌درمانی با سیلی‌مارین استاندارد و عصاره متانولی بذر این گیاه موجب کاهش معنی‌دار در میزان اوره نیتروژن دار و کراتینین خون در مقایسه با گروه سیس پلاتین شد. در این دو گروه میزان نکروز کلیوی نیز به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه سیس پلاتین کاهش یافت (تصویر A-E). تجویز سیلی‌مارین دو ساعت بعد از تجویز سیس پلاتین موجب کاهش فاکتورهای خونی شد ولی قادر به مهار آسیب بافت کلیوی نشد. نتایج در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

بحث

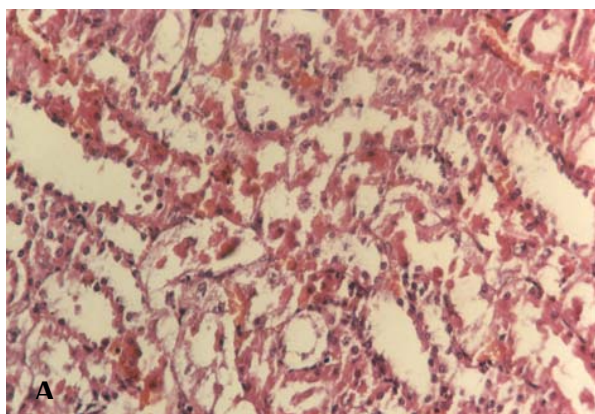
سیس پلاتین از جمله داروی مهم مورد استفاده در درمان سرطان‌های متعدد است که عوارض جانبی مهم آن مسمومیت کلیوی می‌باشد. اطلاعات موجود حاکی از آن است که رادیکال آزاد اکسیژن ایجاد شده به دلیل تجویز سیس پلاتین عامل اصلی در ایجاد عوارض کلیوی این دارو می‌باشد [۱۰]. در این مطالعه تجویز سیس پلاتین موجب نکروز توبولار کلیه و در نتیجه اختلال در عملکرد آن می‌شود. پیش‌درمانی با دو نوع سیلی‌مارین قبل از تجویز سیس پلاتین به طور معنی‌داری موجب پیشگیری از آسیب کلیه و بهبود فعالیت آن شد. این مطالعه تاییدی بر گزارش‌های قبلی است که در آن تجویز سیلی‌بینین موجود در سیلی‌مارین موجب محافظت کلیوی از مسمومیت سیس پلاتین شد [۱۱].

تجویز داروی گیاهی سیلی‌مارین دو ساعت بعد از تجویز سیس پلاتین اگر چه موجب بهبود در متابولیسم کلیه شد ولی قادر به پیشگیری از مسمومیت کلیوی سیس پلاتین نشد.

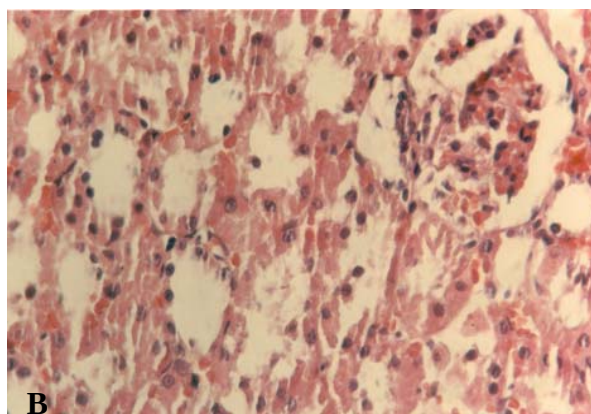
نتیجه کلی آن که پیش‌درمانی با سیلی‌مارین در موش صحرایی می‌تواند موجب کاهش مسمومیت کلیوی ناشی از تجویز سیس پلاتین گردد.

¹ Proximal and distal tubular

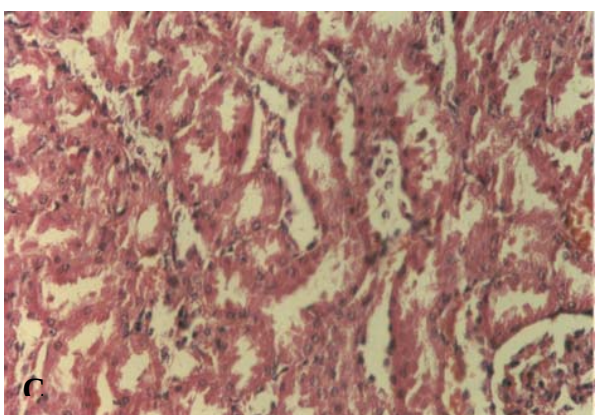




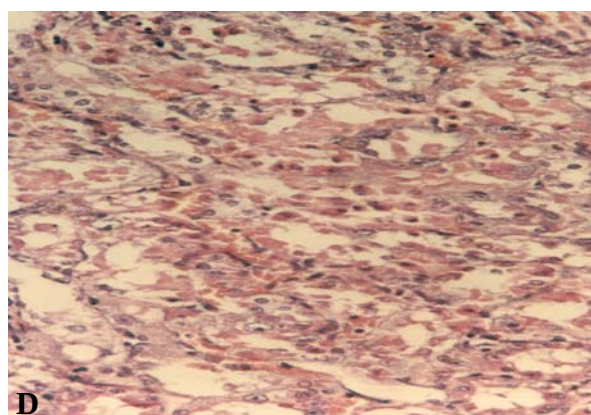
A



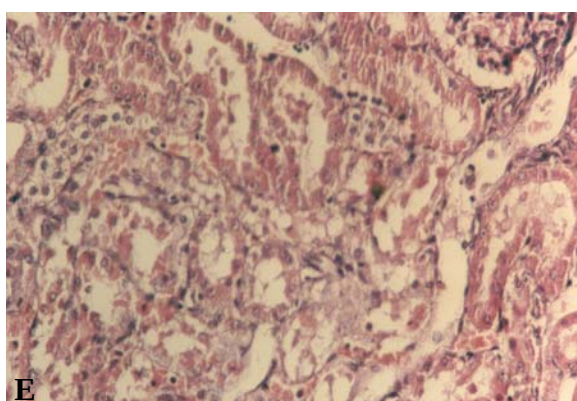
B



C



D



E

شکل شماره ۱- A-E، آزمایش هیستولوژی

- A- نکروز شدید توبول اولیه (۵ روز بعد از تجویز سیس پلاتین)
- B- نکروز کم توبول (۵ روز بعد از تجویز سیس پلاتین و تجویز عصاره متانولی بذر خارمریم ۲ ساعت قبل از مسمومیت)
- C- نکروز کم توبول (۵ روز بعد از تجویز سیس پلاتین و تجویز سیلی مارین استاندارد ۲ ساعت قبل از مسمومیت)
- D- نکروز کم تا متوسط توبول (۵ روز بعد از تجویز سیس پلاتین و تجویز عصاره متانولی بذر خارمریم ۲ ساعت بعد از مسمومیت)
- E- نکروز کم تا متوسط توبول (۵ روز بعد از تجویز سیس پلاتین و تجویز سیلی مارین استاندارد ۲ ساعت بعد از مسمومیت)



جدول شماره ۱- اثر سیلی مارین استاندارد و عصاره متانولی بذر گیاه خارمریم (سیلی مارین) بر میزان اوره نیتروژن دار (BUN) و کراتینین (Scr) خون در حیوانات مسموم شده با سیس پلاتین

Scr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	
۰/۷۵ ± ۰/۰۵ **	۱۷/۴۸ ± ۱/۸۰ ***	سالمین
۱/۵۰ ± ۰/۲۰	۵۶/۸۰ ± ۲/۴۰	سیس پلاتین
۱/۱۵ ± ۰/۰۵ *	۳۱/۲۰ ± ۲/۶۰ **	سیس پلاتین + سیلی مارین (دو ساعت قبل)
۱/۱۲ ± ۰/۰۹ *	۳۰/۱۰ ± ۱/۵۰ **	سیس پلاتین + سیلی مارین (دو ساعت بعد)
۱/۱۲ ± ۰/۱۵ *	۲۸/۰۰ ± ۲/۸۰ **	سیس پلاتین + عصاره متانولی بذر خارمریم (دو ساعت قبل)
۱/۰۵ ± ۰/۱۰ *	۳۲/۲۶ ± ۱/۷۰ **	سیس پلاتین + عصاره متانولی بذر خارمریم (دو ساعت بعد)

N=8 mean ± SEM *p<0/5, **p<0/01, ***p<0/001 تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه مسموم شده با سیس پلاتین

هیستولوژی و همچنین از معاونت محترم پژوهشی جهت پرداخت هزینه‌های این طرح قدردانی می‌شود.

تشکر و قدردانی
از دکتر امیدی و دکتر کلانتری جهت همکاری در مطالعات

منابع

1. Rozeneweing M, Van Hoff D, Slavil M and Maggia FM. Cis-Diaminedichloroplatinum, a new anticancer agent. *Ann. Int. Med.* 1977; 86: 803-809.
2. Winston JA and Safirstein R. Reduced renal flow in early cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Am. Physiol.* 1985; 249: F490-F496.
3. Sugihara K, Nakano S, Koda M, Tanaka K, Fukuishi N and Gemba M. Stimulatory effect of cisplatin on production of lipid peroxidation in renal tissues. *Jpn. J. Pharmacol.* 1987; 43: 247-252.
4. Havsteen B. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem. Pharmacol.* 1983; 32: 1141-1148.
5. Mora A, Paya M, Rios J and Alcaraz M. Structure activity relationships of polymetoxylavones and other flavonoids as inhibitors of non-enzymatic lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.* 1990; 40: 793-794.
6. DerMarderosian. A *The Review of Natural Product*. Fact and Comparison, St. Louis. 2001, pp: 405-409.
7. Fleming T. *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economic Company. New Jersey. 2000, pp: 516-518.
8. McClatchey KD. *Clinical laboratory medicine*. Williams and Wilkins, London. 1994, pp: 376-378.
9. Hammersen F. *Histology*. Urban and Schwarzenberg, Munich. 1985, pp: 1-4.
10. Matsushima H, Yonemara K, Ohishi K and Hishida A. The role of oxygen free radicals in cisplatin induced acute renal failure in rats. *J. Lab. Clin. Med.* 1998; 131: 518-526.
11. Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, Mengs U, Stolte H, Lentzen H. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 55-62.
12. Heidman HT, Gerken JF, Jackson EK, Branch RA. Attenuation of cisplatin induced nephrotoxicity in the rat by high salt diet, furosemide and acetazolamide. *Arch. Pharmacol.* 1985; 329: 201-205.
13. Rao M and Rao MM. Protective effects of selenomethionine against cisplatin-induced renal toxicity in mice and rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1992; 50: 687-691.
14. Jones TW, Chopra S, Kaufman JS, Flamenbaum W and Trump B. Cis-diammine-dichloroplatinum-induced acute renal failure in the rat. *Lab. Invest.* 1985; 52: 363-374.
15. Rubanyi GM and Vanhoutte PM. Superoxide anions and hypoxia inactivate endothelium derived relaxing factor. *Am. J. Physiol.* 1986; 250: H822-H827.

