Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.6, Sep 2016
Pages: 491-500

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره ۶، شهریور ۱۳۹۵
صفحه: ۵۰۰-۴۹۱

تأثیر پیش‌درمانی با مقادیر مختلف ال-آرژینین بر نفروپاتی ناشی از سیسپلاتین در موش‌های صحرایی نر

بهرام رسولیان[۱]، نسیم مرادی راد*[۲]، فرناز بهرهی[۳]، محبوبه جباری[۴]
مرضیه رشیدی‌پور[۵]، زینب خوشدل[۶]، مسعود علیرضایی[۷]

چکیده

مقدمه: سیسپلاتین دارویی پرکاربرد در درمان سرطان است که به علت ایجاد نفروپاتی محدودیت مصرف دارد. در این تحقیق، اثر پیش‌درمانی با مقادیر مختلف ال-آرژینین بر آسیب عملکردی کلیه ناشی از سیسپلاتین بررسی شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۶۳ رت نر بالغ به ۷ گروه تقسیم شدند: در گروه‌های۳و۴و۵و۶؛ ۶۰دقیقه قبل از تزریق سیسپلاتین با دوز 5mg/kg، ال-آرژینین به ترتیب با مقادیر ۵۰۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. در گروه۷ قبل از تزریق سیسپلاتین، نرمال‌سالین تجویز شد. در گروه‌های ۱و۲ بجای سیسپلاتین، نرمال‌سالین تزریق شد؛ در گروه۲، ۶۰دقیقه قبل از تزریق نرمال‌سالین، ال-آرژینین با دوز mg/kg ۴۰۰ تزریق شد و در گروه۱ به جای ال-آرژینین هم نرمال‌سالین تزریق شد. تزریق‌ها داخل صفاقی انجام شدند. ۷۲ساعت پس از تزریق سیسپلاتین خون‌گیری و جداسازی پلاسما انجام شد سپس نمونه ادرار از ۲۴ساعت قبل از خون‌گیری توسط قفس متابولیک جمع‌آوری شد. میانگین مقادیر اوره و کراتینین پلاسما، کلیرانس‌کراتینین (ml/day.kg) و کسردفع‌سدیم(٪) به عنوان شاخص‌های عملکرد کلیه بین گروه‌ها مقایسه شدند.

نتایج:در مقایسه با گروه ۷، تزریق ال-آرژینین با دوز ۴۰۰mg/kg باعث بهبود معنی‌دار همه شاخص‌ها شد. ال-آرژینین با دوز ۲۰۰mg/kg فقط باعث کاهش معنی‌دار اوره پلاسما و کسردفع‌سدیم و با دوز ۱۰۰mg/kg فقط باعث بهبود معنی‌دار کسردفع‌سدیم شد. ال-آرژینین با دوز ۵۰mg/kg باعث بهبود معنی‌دار همه شاخص‌های عملکرد کلیه به‌جز کلیرانس‌کراتینین شد.

نتیجه‌گیری:تزریق ال-آرژینین به ترتیب با مقادیر ۴۰۰mg/kg و ۵۰mg/kg بیشترین اثر در کاهش نفروپاتی ناشی از تجویز سیسپلاتین را داشت. علت اینکه ال-آرژینین با دوزهای حد واسط یعنی ۱۰۰mg/kg و ۲۰۰mg/kg تأثیر کمتری در کاهش نفروپاتی ناشی از سیسپلاتین داشته به بررسی بیشتری نیاز دارد.

واژه‌های کلیدی: ال- آرژینین، سیسپلاتین، سمیت کلیوی، نفروپاتی

۱- دانشیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی و گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد
۲،۳،۴- پزشک، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد
۵،۶- کارشناس ارشد شیمی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد
۷- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه لرستان، خرم آباد
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۶۶۳۳۲۰۴۰۰۷ ، پست الکترونیکی: nassim.moradi22@gmail.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۳/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱/۱۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

مقدمه

سیسپلاتین یکی از داروهای پرکاربرد در درمان تومورهای solid، خصوصاً کارسینوماهای تخمدان و بیضه است. این دارو، یک کمپلکس پلاتینیوم غیر ارگانیک و محلول در آب است که بعد از هیدرولیز دستخوش تغییر می‌شود، با DNA واکنش می‌دهد و همانندسازی و ترجمه را مختل می‌کند. سمیت سلولی ناشی از آن وابسته به مرگ سلولی در فاز G2 از سیکل سلولی است. سیسپلاتین در درمان سرطان‌هایی مانند ریه، مثانه، تخمدان،گردن رحم و سرو گردن کاربرد دارد. آسیب کلیوی(نفروتوکسیسیتی) ناشی از این دارو مهم‌ترین عارضه آن بوده و مقدار مصرف آن را محدود می‌سازد(۱)علی‌رغم بکار بردن جدی روش‌های پیشگیرانه فعلی، آسیب کلیوی که با کاهش فیلتراسیون گلومرولی و آسیب توبولی مشخص می‌شود(۲) در حدود یک‌سوم بیماران رخ خواهد داد(۵-۳). لذا علاقه زیادی در سطح دنیا برای یافتن روش‌های جدید کاهش سمیت کلیوی آن وجود دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی امکان کاهش آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین به وسیله تجویز هم‌زمان مولکول پیش‌ساز NO یعنی اسید آمینه ال- آرژینین است. ال- آرژینین به غیر از کاهش مختصر فشارخون(به عنوان مثال حداکثر ۸mmHg در تزریق بولوس ۳گرم از آن) فاقد عوارض جانبی مهم است و در مورد افراد سالم داوطلب(۶) و حتی خانم‌های باردار مبتلا به پره اکلامپسی(۹-۷)می‌تواند بدون مشکل اخلاقی مورد مصرف تزریقی(i.v.) قرار گیرد. در مطالعات حیوانی قبلی اثربخشی دوزهای نسبتاًبالای ال-آرژینین در کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از سیسپلاتین به اثبات رسیده است(۲)؛ هدف از تحقیق فعلی بررسی مجدد نتایج خارق‌العاده گزارش‌شده از مطالعات قبلی و نیز مقایسه اثر دوزهای پایین‌تر این دارو با اثر حداقل دوز مفید گزارش‌شده در مطالعات قبلی است. از آنجا که اشکال تزریقی این دارو بسیار گران قیمت هستند این بررسی منطقی به نظر می‌رسد. در حال حاضر بیماران قبل از دریافت سیسپلاتین هیدراته می‌شوند و داروهای دیورتیک یا ان استیل سیستئین دریافت می‌کنند ولی پیشگیری از نفروپاتی کامل نیست(۱،۳).

روش بررسی

این مطالعه تجربی بر روی ۶۳ موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۳۲±۲۰۰ گرم انجام شد. طرح در شورای پژوهشی و نیز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی لرستان مورد تصویب قرار گرفت و رت ها در طول مطالعه در شرایط استاندارد نگهداری شده و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. موش‌های صحرایی به ۷ گروه ۸ تا ۱۰ تایی تقسیم شدند. در گروه‌های ۳ تا ۶ تزریق ال-آرژینین با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش ۶۰ دقیقه قبل از تزریق سیسپلاتین انجام شد، در گروه ۷(کنترل یا Sal+CP) به جای ال-آرژینین نرمال سالین تزریق شد. در گروه ۱ (Sal+Sal) هم به جای ال-آرژینین نرمال سالین تزریق شد و هم به جای سیسپلاتین. در گروه ۲ (L-Arg400+Sal) ال-آرژینین با بالاترین دوز یعنی ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش تزریق شده و به جای سیسپلاتین نرمال سالین تزریق شد.

سیسپلاتین با دوز 5mg/kg به صورت ip تزریق شد و همان‌گونه که ذکر شد در گروه‌های شم (۱و ۲) نرمال سالین با همان حجم استفاده شد. تزریق ال-آرژینین هم به صورت ipانجام شد و تزریق سیسپلاتین یا معادل حجمی نرمال سالین ۱ ساعت بعد از تجویز ال-آرژینین(یا نرمال سالین در گروه‌های ۱ و۲) انجام شد.

سه روز بعد از تجویز سیسپلاتین حیوانات تحت بیهوشی قرار گرفتند و نمونه خون از آئورت گرفته شده و از بافت کلیه نمونه‌برداری شد. سرم با سانتریوفوژ کردن خون جدا شده و نمونه‌های سرم تا روز آنالیز در فریزر نگهداری شدند. نمونه ادرار از ۲۴ ساعت قبل از خون‌گیری از حیوان توسط قرارگیری در قفس متابولیک جمع‌آوری شد.

با کمک دستگاه اتوآنالایزر(Hitachi 902, Japan) میزان اوره فقط در پلاسما و کراتینین در ادرار و پلاسما با کیت‌های تجاری (پارس آزمون، ایران) به ترتیب با روش‌های Berthelot و Jaffeسنجیده شد. میزان سدیم پلاسما و ادرار با دستگاه

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

الکترولیت آنالایزر(Convergent, Germany) سنجیده شد. مقدار کلیرانس کراتینین به‌عنوان شاخصی معتبر از برآورد میزان فیلتراسیون گلومرولی(GFR) و نیز مقادیر کسر دفع سدیم (FENa) از روی فرمول‌های استاندارد مربوطه تعیین شدند. فرمول‌ها در زیر نشان داده شده‌اند. بعد از محاسبه، مقادیر کلیرانس کراتینین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش تصحیح شده است.

Creatinine Clearance (ml/day) =CLCr=(UCr×V)/PCr

UCr = غلظت کراتینین ادرار

PCr = غلظت کراتینین پلاسما

V = حجم ادرار ۲۴ ساعته که توسط قفس متابولیک جمع آوری شده است

Fractional Excretion of Na (%) = FENa= [(UNa×V)/(PNa×CLCr)]×100

UNa = غلظت سدیم ادرار

PNa = غلظت سدیم پلاسما

V = حجم ادرار ۲۴ ساعته که توسط قفس متابولیک جمع‌آوری‌شده است

CLCr = کلیرانس کراتینین

روش‌های آماری

نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. برای مقایسه میانگین‌ها از تست One Way ANOVA به همراه تست Post-Hocدانت یک طرفه(مقایسه با گروه کنترل یا همان گروه ۷) انجام شد. آنالیز آماری با نرم افزا آماری SPSS 19 انجام شد و نمودارها با نرم‌افزار GraphPad Prism 5 رسم شدند.

نتایج

شاخص‌های عملکرد کلیه

کراتینین پلاسما

مقادیر کراتینین پلاسما در گروه‌های مورد بررسی در نمودار 1A نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود در گروه‌های شم(Sal+Sal و L-Arg400+Sal) که سیسپلاتین دریافت نکرده بودند و نیز گروه‌هایی که قبل از دریافت سیسپلاتین، ۵۰ یا ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ال-آرژینین دریافت کرده بودند؛ کاهش معنی‌داری در سطح کراتینین پلاسما نسبت به گروه کنترل(گروه ۷ یا همان Sal+CP))؛ ایجاد شده بود. دریافت ال-آرژینین با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تأثیر معنی‌داری بر سطح کراتینین پلاسما در مقایسه با گروه کنترل نداشت.

اوره پلاسما

مقادیر اوره پلاسما در گروه‌های مورد بررسی در شکل 1B نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود در گروه‌های شم(Sal+Sal و L-Arg400+Sal) که سیسپلاتین دریافت نکرده بودند و نیز گروه‌هایی که قبل از دریافت سیسپلاتین ۵۰، ۲۰۰ یا ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ال-آرژینین دریافت کرده بودند؛ کاهش معنی‌داری در سطح اوره پلاسما نسبت به گروه کنترل(گروه ۷ یا همان Sal+CP)؛ ایجاد شده بود. سطوح معنی‌داری مطابق علامت‌هایی که با تعداد متفاوت ستاره در نمودار مشخص شده است متفاوت است. دریافت ال-آرژینین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تأثیر معنی‌داری بر سطح اوره پلاسما در مقایسه با گروه کنترل نداشت.

کسر دفع سدیم

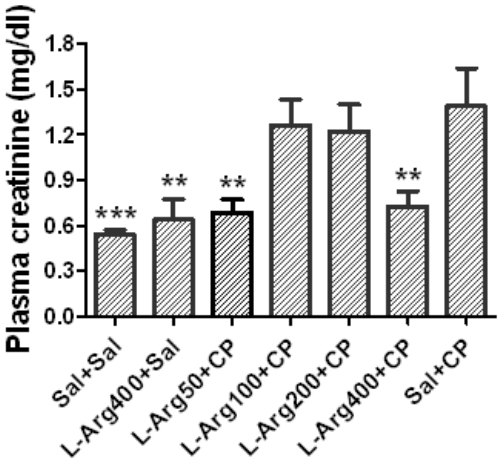
مقادیر کسر دفع سدیم در گروه‌های مورد بررسی در نمودار 1C نشان داده شده است. در همه گروه‌ها کاهش معنی‌داری در سطح کسر دفع سدیم(بر حسب ٪) نسبت به گروه کنترل (گروه ۷ یا همان Sal+CP)؛ مشاهده می‌شود. سطوح معنی‌داری مطابق علامت‌هایی که با تعداد متفاوت ستاره در نمودار مشخص شده است، نشان داده شده است.

کلیرانس کراتینین

در گروه‌های شم(Sal+Sal و L-Arg400+Sal) که سیسپلاتین دریافت نکرده بودند و نیز گروه دریافت کننده سیسپلاتین که رت‌ها در آن قبل از تزریق سیسپلاتین ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ال-آرژینین دریافت کرده بودند (L-Arg400+CP)؛ افزایش معنی‌داری در سطح کلیرانس کراتینین نسبت به گروه کنترل(گروه ۷ از سمت راست یا همان

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

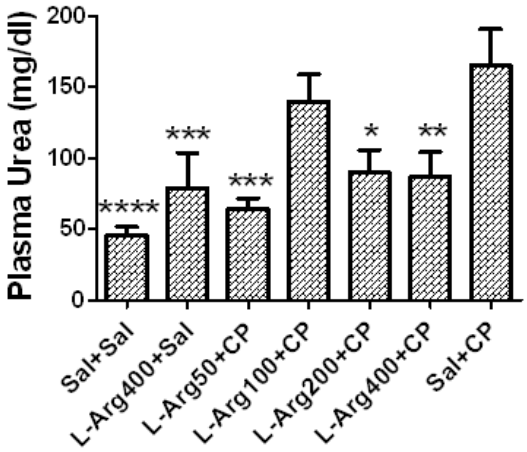
Sal+CP)؛ ایجاد شده بود. سطوح معنی‌داری مشابه بوده و در سطح بین ۵ صدم تا یک صدم بوده است. دریافت ال-آرژینین با سایر مقادیر قبل از تجویز سیسپلاتین تأثیر معنی‌داری بر سطح کلیرانس کراتینین در مقایسه با گروه کنترل نداشته است. در این مورد نیز علی رغم معنی‌دار نبودن اختلاف گروه دریافت کننده ال-آرژینین با دوز ۵۰ با گروه کنترل، مقدار کلیرانس کراتینین بیشتر از گروه‌های دریافت کننده ال-آرژینین با دوزهای حد واسط و نیز گروه کنترل بود. میانگین مقادیر کلیرانس کراتینین در گروه‌های هفتگانه به ترتیب عبارت بود از: ۲۶۸۳، ۲۳۳۶، ۱۶۱۸، ۱۳۳۷، ۶۹۰، ۲۳۷۴ و ۶۵۸.



نمودار۱:مقادیر کراتینین پلاسما برحسب mg/dl در گروه‌های موردبررسی.

در گروه‌های شم که سیسپلاتین دریافت نکرده بودند یعنی گروه‌های ۱ و ۲ از سمت راست و نیز گروه‌های دریافت کننده سیسپلاتین که قبل از سیسپلاتین ۵۰ یا ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ال-آرژینین دریافت کرده بودند؛ کاهش معنی‌داری در سطح کراتینین پلاسما نسبت به گروه کنترل (گروه ۷ از سمت راست یا همان Sal+CP)؛ ایجاد شده بود. دریافت ال-آرژینین با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تأثیر معنی‌داری بر سطح کراتینین پلاسما در مقایسه با گروه کنترل نداشت.

***به معنی: ۰/۰۰۱≤P<۰/۰۰۵. ** به معنی: ۰/۰۰۵≤P<۰/۰۱.

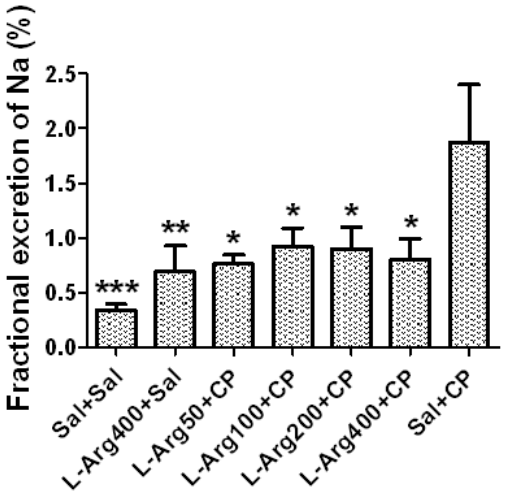


نمودار۱B: مقادیر اوره پلاسما برحسبmg/dl در گروه‌های موردبررسی

در گروه‌های شم که سیسپلاتین دریافت نکرده بودند یعنی گروه‌های ۱ و ۲ از سمت راست و نیز گروه‌های دریافت کننده سیسپلاتین که قبل از سیسپلاتین ۵۰، ۲۰۰ یا ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ال-آرژینین دریافت کرده بودند؛ کاهش معنی‌داری در سطح اوره پلاسما نسبت به گروه کنترل (گروه ۷ از سمت راست یا همان Sal+CP)؛ ایجاد شده بود. سطوح معنی‌داری مطابق علامت‌هایی که با تعداد متفاوت ستاره مشخص شده است متفاوت بود. دریافت ال-آرژینین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تأثیر معنی‌داری بر سطح اوره پلاسما در مقایسه با گروه کنترل نداشت.

****به معنی: P<۰/۰۰۱ *** به معنی: ۰/۰۰۱≤P<۰/۰۰۵. ** به معنی: ۰/۰۰۵≤P<۰/۰۱. *به معنی: ۰/۰۱≤P<۰/۰۵.

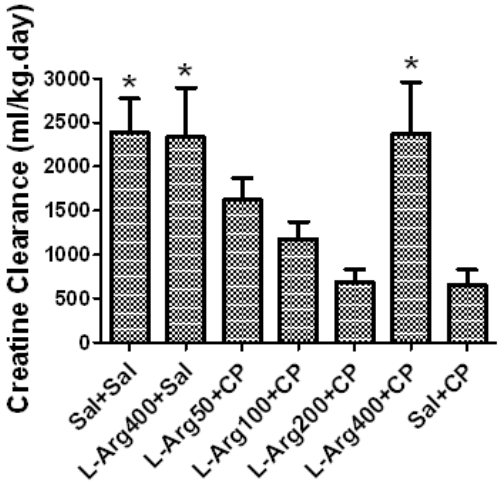
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]



نمودارC۱: مقادیر کسر دفع سدیم برحسب درصد در گروه‌های مورد بررسی

در گروه‌های شم که سیسپلاتین دریافت نکرده بودند یعنی گروه‌های ۱ و ۲ از سمت راست و نیز همه گروه‌های دریافت کننده سیسپلاتین که قبل از تجویز سیسپلاتین، ال-آرژینین دریافت کرده بودند؛ کاهش معنی‌داری در سطح کسر دفع سدیم نسبت به گروه کنترل(گروه ۷ از سمت راست یا همان Sal+CP)؛ ایجاد شده بود. سطوح معنی‌داری مطابق علامت‌هایی که با تعداد متفاوت ستاره مشخص شده است، نشان داده شده است.

*** به معنی: ۰/۰۰۱≤P<۰/۰۰۵ ** به معنی: ۰/۰۰۵≤P<۰/۰۱ *به معنی: ۰/۰۱≤P<۰/۰۵



نمودارD۱: مقادیر کلیرانس کراتینین بر حسب (ml/day.kg) در گروه‌های موردبررسی.

در گروه‌های شم که سیسپلاتین دریافت نکرده بودند یعنی گروه‌های ۱ و ۲ از سمت راست و نیز گروه دریافت کننده سیسپلاتین که رت‌ها در آن قبل از سیسپلاتین ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ال-آرژینین دریافت کرده بودند؛ افزایش معنی‌داری در سطح کلیرانس کراتینین نسبت به گروه کنترل (گروه ۷ از سمت راست یا همان Sal+CP)؛ ایجاد شده بود. سطوح معنی‌داری مطابق مشابه بوده و با یک ستاره مشخص شده است. دریافت ال-آرژینین با سایر مقادیر قبل از تجویز سیسپلاتین تأثیر معنی‌داری بر سطح کلیرانس کراتینین در مقایسه با گروه کنترل نداشته است. *به معنی: ۰/۰۱≤P<۰/۰۵

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

بحث

در این مطالعه که در مدلی از سمیت حاد کلیوی ناشی از تزریق تک دوز بالای سیسپلاتین در موش‌های صحرایی نر بالغ انجام شد، مشخص گردید که تجویز ال-آرژینین با دوز ۴۰۰mg/kg شصت دقیقه قبل از تجویز سیسپلاتین بهترین اثر در کاهش آسیب عملکردی کلیوی ناشی از سیسپلاتین را دارا است. تجویز دوز بسیار کمتر یعنی ۵۰mg/kg ال-آرژینین قبل از سیسپلاتین اثر تقریباً مشابهی در بهبود عملکرد کلیوی داشته است، با این تفاوت که بهبود هرچند قابل توجه شاخص کلیرانس کراتینین در این مورد معنی‌دار نبود ولی سایر شاخص‌های عملکرد کلیه یعنی اوره و کراتینین پلاسما و کسر دفع سدیم مانند دوز بالاتر بهبود معنی‌دار داشتند. دوزهای حد واسط ال-آرژینین یعنی ۱۰۰mg/kg و ۲۰۰mg/kg اثر کمتری در بهبود شاخص‌های عملکرد کلیوی داشتند. این نخستین مطالعه‌ای است که نشان می‌دهد ال-آرژینین با دوزهایی در حدود یک پنجم حداقل دوزهای مفید گزارش شده قبلی می‌تواند در کاهش سمیت حاد ناشی از سیسپلاتین مؤثر باشد.

سیسپلاتین یکی از داروهای پرکاربرد در درمان تومورهای solid، خصوصاً کارسینوماهای تخمدان و بیضه است(۱۲-۱۰). هرچند سیسپلاتین می‌تواند منجر به اتوتوکسیسیتی و نوروتوکسیسیتی نیز بشود ولی نفروتوکسیسیتی ناشی از آن مهم‌ترین عارضه آن بوده و مقدار مصرف آن را محدود می‌سازد وعلی‌رغم بکار بردن جدی روش‌های پیشگیرانه فعلی، آسیب کلیوی که با کاهش فیلتراسیون گلومرولی مشخص می‌شود در حدود یک‌سوم بیماران رخ خواهد داد(۳). لذا علاقه زیادی در سطح دنیا برای یافتن روش‌های جدید کاهش سمیت کلیوی آن وجود دارد و مطالعات زیادی در این خصوص انجام شده و از به‌کارگیری عصاره‌های گیاهی گرفته تا کاربرد سلول‌های بنیادی (۱۳،۱۴) در آن مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از مطالعه حاضر مقایسه دوزهای مختلف ال-آرژینین خصوصاً دوزهای پایین‌تر از دوزهای مؤثر قبلی در کاهش احتمالی آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین به‌وسیله تجویز مولکول پیش‌ساز NO یعنی ال-آرژینین است. با توجه به بی‌خطر بودن داروی ال-آرژینین (۶،۱۵) از یک سو و گران بودن شکل تزریقی دارو از سوی دیگر، مفید بودن احتمالی دوزهای بسیار پایین‌تر آن در مقاصد درمانی مانند کاهش آسیب حاد کلیوی ناشی از سیسپلاتین که از داده‌های فعلی استنباط می‌شود می‌تواند هدف قابل توجهی در مطالعات آینده انسانی باشد.

همان‌گونه که اثر مثبت تجویز پیش ساز NO یعنی ال-آرژینین بر کاهش نفروپاتی ناشی از سیسپلاتین نشان داده‌شده است؛ در مطالعه‌ای که اثر ۲-آمینو -۴متیل پریدین که یک مهار کننده تولید NOاسترا بر شدت نفروتوکسیسته ناشی از سیسپلاتین بررسی کرده است نشان داده شد که مهار تولید NO نفروتوکسیسیته ناشی از سیسپلاتین را تشدید می‌کند(۱۶). همچنین اثر حفاظتی برخی داروها نظیر گلایسین در برابر آسیب کلیوی سیسپلاتین به تولیدNO بستگی دارد و با تجویز مهار کننده‌های سنتز NO از بین خواهد رفت(۱۷).اثر تجویز تنها مولکول پیش‌ساز NO یعنی ال-آرژینین در کاهش آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین تاکنون در ۲ مطالعه حیوانی به اثبات رسیده است ولی مطالعات انسانی در مورد آن انجام‌نشده است. در یکی از این مطالعات از تزریق وریدی ال-آرژینین با دوز ۲۶۰-۲۶۳۰ mg/kg هم‌زمان با تزریق سیسپلاتین با دوز۶ mg/kg استفاده شده است که درگروه‌های دریافت کننده ال-آرژینین اوره و کراتینین پلاسما به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده وهمچنین تجویز ال-آرژینین باعث کاهش پلی‌اوری،افزایش کلیرانس اینولین و[^{14}C]-P-aminohippurateشده است. D-Argبه مقدار کمتری از L-Arg بر نفروتوکسیسیته ناشی از سیسپلاتین مؤثر بوده استولی بر خلاف ایزومر L اش نتوانسته روی همودینامیک کلیه اثر مثبتی داشته باشد(۱۸). در یک مطالعات حیوانی دیگر، ال-آرژینین با دوزی متفاوت از دوزهای بررسی شده در این مطالعه یعنی ۳۰۰mg/kg در کاهش آسیب ناشی از سیسپلاتین(با دوز ۷mg/kg) مؤثر بوده است. محقق در این مطالعهآسیب کلیوی وابسته به دوز سیسپلاتین را تا حدودی وابسته به تغییر در

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

همودینامیک کلیه می‌داند وبه همین دلیل به مقایسه اثر ال-آرژنین به عنوان یک منبع تولید نیتریت اکساید (NO) در بدن و یک مهار کننده تولید NO یعنی L-NAME (N-nitro-L-argenin methyl ster) بر شدت آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین پرداخته است.بعد از۶روز از تزریق سیسپلاتین، آسیب ناشی از آن با افزایش اوره و کراتینین سرم تظاهر پیدا کرده و در بررسی‌های هیستو پاتولوژیک هم آسیب تأیید شده و نیز در بافت کلیه کاهش سطح کل Nitrat/Nitritدیده شده است. ال-آرژینین به طرز معنی‌داری باعث کم شدن استرس اکسیداتیو و به دنبال آن نفروتوکسیسیته ناشی از سیسپلاتین شده واز طرف دیگر L-NAME باعث تشدید نفروتوکسیسیته ناشی از سیسپلاتین می‌شود. محقق در آخر چنین نتیجه می‌گیرد که کاهش NOحداقل به طور نسبی در ایجاد آسیب کلیوی ناشی از تزریق سیسپلاتین مؤثر است و استفاده از ال-آرژینین می‌تواند در این زمینه اثر درمانی داشته باشد(۲).

از سوی دیگر در مطالعات حیوانی مختلف اثر حفاظتی ال-آرژینین بر انواع دیگری از آسیب کلیوی مثلاً آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوزن(۱۹)، سیکلوسپورین(۲۰)، جنتامایسین (۲۱) و انسداد یک‌طرفه حالب(۲۲) هم به اثبات رسیده است. در مطالعه‌ای که توسط ما صورت گرفت نیز اثر ال-آرژینین در کاهش نکروز بافتی ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن کلیه رت به اثبات رسید(۲۳). در یک مطالعه انسانی مشخص شده که وازودیلاتاسیون عروق کلیوی ناشی از ال-آرژنین می‌تواند در افراد دیابتیک اورمیک گیرنده پیوندکلیه وپانکراس ونه کلیه به تنهایی،اثرات حفاظتی داشتهباشد.تولید فاکتورهای وازواکتیو می‌تواند با تغییر قطر عروق تغذیه کننده،نیاز موضعی کلیه را تأمین کند.در اندوتلیوم عروق بیماران دیابتی تولید مواد منقبض کننده نسبت به گشادکننده بیشتر انجام می‌شود.مهم‌ترین گشادکننده عروق NOاست که توسط آنزیم NOسنتتاز (eNOS) از آمینو اسید پیش ماده آن یعنی ال-آرژینین ساخته می‌شود و در واقع در بیماران دیابتی میزان بالای قند خون باعث تخریب عملکرد آنزیم eNOS می‌شود (۲۴). مطالعه دیگری به بررسی همین موضوع در دو مرحله آزمایشگاهی و بالینی پرداخته است. نتایج حاصل از هردو مطالعه نشان داده است که کمبود ال-آرژنین و اختلال عملکرد اندوتلیوم می‌تواند عامل زمینه ساز نارسایی حاد کلیوی باشندو درمان با ال-آرژنین این توانایی را دارد که شروع نارسایی حاد کلیوی را حداقل در گیرندگان جوان پیوند کنترل کند(۱۵).

با توجه به بی‌خطر بودن نسبی ال-آرژینین تزریقی، بررسی اثرات دوزهای مختلف و حتی پایین آن در پیشگیری از نفروپاتی کلیوی ناشی از سیسپلاتین در بیماران تحت درمانی قابل توصیه است. البته ابتدا باید ثابت شود که این رویکرد اثرات درمانی سیسپلاتین بر تومورهای مختلف را کاهش نمی‌دهد.

نتیجه‌گیری

مطالعه فعلی که به بررسی اثر تک دوزهای مختلف ال-آرژینین تزریقی در مدل حیوانی نفروپاتی حاد ناشی از تزریق دوز واحد سیسپلاتین در موش‌های صحرایی نر پرداخته است برای اولین بار نشان داد که به‌کارگیری ال-آرژینین نه تنها با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن موش اثرات قابل توجهی در کاهش آسیب عملکردی کلیه ناشی از سیسپلاتین دارد، بلکه با دوز ۵۰mg/kg یعنی معادل حدود یک پنجم حداقل دوز مؤثر گزارش شده در مطالعات قبلی (۲۶۰mg/kg) نیز اثرات بسیار قابل توجهی در حفاظت از عملکرد بافت کلیوی دارد. اینکه چرا دوزهای حد واسط یعنی ۱۰۰mg/kg و ۲۰۰mg/kg اثرات حفاظتی کمتری بر عملکرد کلیوی داشته‌اند نیاز به بررسی‌های بیشتر و طراحی مطالعاتی دارد که بر مکانیسم‌های آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین و نیز اثرات حفاظتی ال-آرژینین متمرکز شده باشند.

سپاسگزاری

نویسندگان مراتب تشکر خود از معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی لرستان که حمایت مالی از این طرح را بر عهده داشتند و نیز مسؤولین و کارشناسان مرکز تحقیقات داروهای گیاهی که زمینه آزمایشگاهی لازم برای انجام تحقیقات فراهم نموده‌اند را اعلام می‌دارند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

References:

1- Ali BH, Al Moundhri MS. ***Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research.*** Food Chem Toxicol 2006; 44(8): 1173-83.

2- Saleh S, El-Demerdash E. ***Protective effects of L-arginine against cisplatin-induced renal oxidative stress and toxicity: role of nitric oxide.*** Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005; 97(2): 91-7.

3- Oh G-S, Kim H-J, Shen A, Lee SB, Khadka D, Pandit A, et al. ***Cisplatin-induced Kidney Dysfunction and Perspectives on Improving Treatment Strategies.*** Electrolytes Blood Pressure; 12(2): 55-65.

4- Santoso JT, Lucci JA, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. ***Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial.*** Cancer ChemotherPharmacol 2003; 52(1): 13-8.

5- Taguchi T, Nazneen A, Abid MR, Razzaque MS. ***Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events.*** Contrib Nephrol 2005; 148: 107-21.

6- Cylwik D, Mogielnicki A, BuczkoWo. ***L-arginine and cardiovascular system.*** Pharmacol Rep 2005; 57(1): 14-22.

7- Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM. ***The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomisedtrials.***J human hypertension 2014; 28(4): 230-5.

8- Foo L, Tay J, Lees C, McEniery C, Wilkinson I. ***Hypertension in Pregnancy: Natural History and Treatment Options.*** Current hypertension reports 2015; 17(5): 1-18.

9- Abalos E, Duley L, Steyn DW. ***Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy.*** Cochrane Lib 2007; 1: CD002252

10- Rajan A, Carter CA, Kelly RJ, Gutierrez M, Kummar S, Szabo E, et al. ***A phase I combination study of olaparib with cisplatin and gemcitabine in adults with solid tumors.*** Clin Cancer Res 2012; 18(8): 2344-51.

11- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. ***Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer.*** New En J Med 1996; 334(1): 1-6.

12- Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, BrydÃ¸y M, Oldenburg J, et al. ***Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up.*** J Clinic Oncol 2012; 30(30): 3752-63.

13- Beiranvand A, Rasoulian B, Alirezaei M, Hashemi P, Pilevarian A, Ezatpour B. ***Pretreatment with Olive Leaf Extract partially attenuates cisplatin induced nephrotoxicity in rats.*** Yafte 2010; 11(5): 35-44. [Persian]

14- Eliopoulos N, Zhao J, Bouchentouf M, Forner K, Birman E, Yuan S, et al. ***Human marrow-derived mesenchymal stromal cells decrease cisplatinrenotoxicity in vitro and in vivo and enhance survival of mice post-intraperitonealinjection.*** Am J Physiology-Renal Physiol 2010; 299(6): F1288-F98.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

15- Schramm L, La M, Heidbreder E, Hecker M, Beckman JS, Lopau K, et al. ***L-arginine deficiency and supplementation in experimental acute renal failure and in human kidney transplantation.*** Kidney Int 2002; 61(4): 1423-32.

16- Saad SY, Najjar T, Daba MH, Al-Rikabi AC. ***Inhibition of nitric oxide synthase aggravates cisplatin-induced nephrotoxicity: effect of 2-amino-4-methylpyridine.*** Chemotherapy 2001; 48(6): 309-15.

17- Li Q, Bowmer C, Yates M. ***The Protective Effect of Glycine in Cisplatin Nephrotoxicity: Inhibition with NGâ€•Nitroâ€•lâ€•arginine Methyl Ester.*** J pharmacy pharmacol 1994; 46(5): 346-51.

18- Quan L, Bowmer CJ, Yates MS. ***Effect of arginine on cisplatin-induced acute renal failure in the rat.*** Biochempharmacol 1994; 47(12): 2298-301.

19- Chander V, Chopra K. ***Renal protective effect of molsidomine and L-arginine in ischemia-reperfusion induced injury in rats.*** J Surgic Res 2005; 128(1): 132-39.

20- Mansour M, Daba MH, Gado A, Al-Rikabi A, Al-Majed A. ***Protective effect of L-arginine against nephrotoxicity induced by cyclosporine in normal rats.*** Pharmacological Res 2002; 45(6): 441-6.

21- Can C, Åžen S, Boztok N, TuÇ§larIk. ***Protective effect of oral L-arginine administration on gentamicin-induced renal failure in rats.*** Euro J Pharmacol 2000; 390(3): 327-34.

22- Ito K, Chen J, Vaughan ED, Seshan SV, Poppas DP, Felsen D. ***Dietary L-arginine supplementation improves the glomerular filtration rate and renal blood flow after 24 hours of unilateral ureteral obstruction in rats.*** J Urology 2004; 171(2): 926-30.

23- Rasoulian B. ***Pretreatment with L-Arginine Protects Rat Renal Tubules from Ischemia-Reperfusion Injury.*** 8th Ann Congress Iranian Society Pathology; Tehran, Iran2006. p. 236.

24- De Cobelli F, Fiorina P, Perseghin G, Magnone M, Venturini M, Zerbini G, et al. ***L-arginine-induced vasodilation of the renal vasculature is preserved in uremic type 1 diabetic patients after kidney and pancreas but not after kidney-alone transplantation.*** Diabetes Care2004; 27(4): 947-54.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

The Effects of Pretreatment with Various Doses of L-Arginine on Cisplatin-Induced Nephropathy of Male Rats

Bahram Rasoulian (MD, PhD)[1], Nassim Moradi Rad (MD)[2], Farnaz Behrahi (MD)[3], Mahbube Jabari (MD)[4]
Marzieh Rashidipour (PhD Student)[5], Zeynab Khoshdel (MSc)[6], Masoud Alirezaei (PhD)[7]

[1] *Razi Herbal Medicines Research Center and Department of Physiology, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.*
[2-6] *Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.*
[7] *Division of Biochemistry, School of Veterinary Medicine, Lorestan University, Khorramabad, Iran.*

Received: 22 May 2015 ***Accepted:*** 7 Apr 2016

Abstract

Introduction: Cisplatin is a widely used anti-cancer drug, which its application is limited by nephrotoxicity. In this study, the effect of pretreatment with different l-arginine doses on Cisplatin-induced renal functional injury was investigated.

Methods: 63 male rats were divided into 7 groups: In groups 3, 4, 5 and 6, 60 min before the Cisplatin injection (5mg/kg); L-Arginine with doses of 50,100,200 or 400mg/kg was injected, respectively. In group7, normal saline was injected before Cisplatin administration. In groups 1 and 2, normal saline was injected instead of Cisplatin. In group 2, 60min before normal saline injection, 400mg/kg L-Arginine was administered and in group1, instead of L-arginine, normal saline was injected too. Injections were intraperitoneal. 72h after Cisplatin injection, blood sampling and plasma separation were done. Urine sample was collected 24 hours before blood sampling by metabolic cage. The mean of plasma urea and creatinine levels and creatinine clearance (ml/day.kg) and fractional excretion of Na (FENa, %) were compared among different groups as renal functional parameters.

Results: In comparison to group 7, L-arginine injection in a dose of 400mg/kg led to significant amelioration of all parameters. 200 mg/kg L-arginine administration led to significant decrease in plasma urea level and FENa. 100mg/kg L-arginine caused significant improvement in fractional excretion of sodium. L-arginine injection with 50mg/kg dose, significantly ameliorate all renal function tests instead of creatinine clearance.

Conclusion: Pretreatment with L-arginine administration with 400 or 50 mg/kg doses, respectively, had the highest effect on reducing Cisplatin-induced nephropathy. L-arginine injection with intermediate doses i.e. 200 or 100 mg/kg had less effect in reducing Cisplatin-induced nephropathy and it needs more investigations.

Keywords: L-arginine; Cisplatin; Nephrotoxicity; Nephropathy

This paper should be cited as:
Bahram Rasoulian, Nassim Moradi Rad, Farnaz Behrahi, Mahbube Jabari, Marzieh Rashidipour, Zeynab Khoshdel, Masoud Alirezaei. ***The effects of pretreatment with various doses of l-arginine on cisplatin-induced nephropathy of male rats.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(6): 491-500.

****Corresponding author: Tel: +986633204007, email: nassim.moradi22@gmail.com***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]