View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by shahrekord university of medical scinces

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

ORIGINAL ARTICLE

Protective Effect of Mummy on Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Rats

Hani Bahalo[1],
Abdul Rasool Namjoo[2],
Esfandiar Heidarian[3],
Ebrahim Rahimi[4]

[1] Doctor of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran
[2] Associate professor, Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran
[3] Professor, Clinical Biochemistry Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
[4] Professor, Department of Food Hygiene and Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran

(Received September 15, 2014 Accepted December 26, 2015)

Abstract

Background and purpose: Gentamicin, an aminoglycoside antibiotic, is used in treatment of Gram-negative infections. However, its usefulness is restricted by its nephrotoxicity. The present study aimed to evaluate the potential protective effects of mummy and Vit E against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats.

Materials and methods: In this experimental study, 36 adult albino Wistar rats were divided into six groups: Group 1 received 1 ml normal saline intra-peritoneal once daily. Group 2 was treated with gentamicin 100mg/kg daily IP and served as experimental group. Group 3 received Vit E 250 mg/kg/day IM and gentamicin 100 mg/kg/day IP. Groups 4, 5 and 6 were treated with gentamicin 100 mg/kg and mummy at daily dosages of 1000, 500 and 250 mg/kg orally, respectively. All groups had daily treatments for 28 days. At the end of treatment, blood samples were taken for measurement of serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), albumin, electrolytes, malondialdehyde (MDA) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) using standard methods. Also, right kidneys were removed for histological evaluation.

Results: Mummy at 1000 and 500 mg/kg and Vit E (250 mg/kg) significantly reduced gentamicin-induced increases in BUN, MDA and histological changes. Furthermore, mummy at 1000 mg/kg increased FRAP compared to other concentrations.

Conclusion: Our results suggest that mummy and Vit E therapy improved gentamicin induced nephrotoxicity via inhibition of lipid peroxidation.

Keywords: gentamicin, nephrotoxicity, Vitamin E, malondialdehyde, ferric reducing antioxidant power

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(135): 107-118 (Persian).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۳۵ فروردین سال ۱۳۹۵ (۱۱۸-۱۰۷)

اثر حفاظتی مومنایی در مسمومیت کلیوی القاء شده با جنتامایسین در موش های صحرایی

هانی بهالو[۱]
عبدالرسول نامجو[۲]
اسفندیار حیدریان[۳]
ابراهیم رحیمی[۴]

چکیده

سابقه و هدف: جنتامایسین و آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی برای درمان عفونت‌های باکتریایی گرم منفی استفاده می‌شود. با این حال مفید بودن آن به علت سمیت کلیوی محدود شده است. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثرات حفاظتی مومنایی (Mummy) و ویتامین E در سمیت کلیوی القاء شده با جنتامایسین است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، سی و شش سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به شش گروه تقسیم شدند. گروه اول (گروه شاهد) دریافت کننده ۱ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی، گروه دوم (گروه تجربی) درمان شده با جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، گروه سوم: گروه دریافت کننده ویتامین E با دوز ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل عضلانی و جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی. گروه های چهارم، پنجم و ششم به ترتیب مومنایی با دوزهای ۱۰۰۰، ۵۰۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت خوراکی و جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم. هر گروه روزانه به مدت ۲۸ روز تحت درمان بودند. در پایان دوره درمان بعد از اخذ خون، میزان کراتینین سرم، نیتروژن اوره خون، آلبومین، الکترولیت ها، مالون دی آلدئید و ظرفیت آنتی‌اکسیدان پلاسما با استفاده از روش های استاندارد اندازه گیری شد. هم چنین کلیه راست برای ارزیابی هیستوپاتولوژیک برداشته شد.

یافته‌ها: مومنایی با دوز ۱۰۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و ویتامین E با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به طور معنی‌داری میزان نیتروژن اوره خون و مالون دی آلدئید را کاهش داده و تغییرات پاتولوژیک ناشی از جنتامایسین را بهبود بخشید. هم‌چنین مومنایی با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم باعث افزایش ظرفیت آنتی اکسیدان پلاسما نسبت به سایر گروه‌ها شد.

استنتاج: نتایج ما نشان می‌دهد، مومنایی و ویتامین E آسیب‌های کلیوی القاء شده با جنتامایسین را از طریق ممانعت از لیپید پراکسیداسیون بهبود بخشیده است.

واژه های کلیدی: جنتامایسین، سمیت کلیوی، ویتامین E، مالون دی آلدئید، ظرفیت آنتی اکسیدان پلاسما

مقدمه

جنتامایسین یکی از رایج‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی جدا شده از باکتری گرم مثبت میکرومونوسپورا پورپورا است که در خاک و آب یافت می‌شود و بر ارگانیسم‌های گرم منفی و گرم مثبت

مولف مسئول: عبدالرسول نامجو- شهرکرد: دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد E-mail: ar.namjo72@gmail.com
۱. دکترای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران
۲. دانشیار، گروه پاتولوژی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی،دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
۴. استاد، گروه بهداشت و مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۶/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۶/۲۴ تاریخ تصویب :۱۳۹۴/۱۰/۵

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

هوازی موثر است(۱). مسمومیت کلیوی و آسیب‌های شنوایی، استفاده کلینیکی از این دارو را محدود می‌کند. در میان چندین آمینوگلیکوزید، درجه سمیت کلیوی به ترتیب شامل: نئومایسین، جنتامایسین و توبرامایسین است(۲). کارآزمایی بالینی بر روی جنتامایسین نشان داد که حدود ۳۰ درصد بیماران درمان شده با جنتامایسین به مدت ۷ روز، علائم مسمومیت کلیوی را نشان داده‌اند(۳،۴). جنتامایسین از طریق تصفیه گلومرولی به داخل لوله‌های ادراری وارد و با فسفولیپیدهای آنیونیک هم‌چون فسفاتیدیل اینوزیتول یا فسفولیپید سرین در غشاء پرزهای راس توبول‌های نزدیک کلیه متصل شده و از طریق فرآیند پینوسیتوز فعال به درون لیزوزوم سلول‌های لوبولی جذب شده(۵) و موجب آسیب به غشاء فسفولیپیدی لیزوزوم و اختلال در عملکرد طبیعی کلیه می‌شود(۶). حیوانات درمان شده با دوزهای درمانی پایین آمینوگلیکوزید، تخریب غشاء فسفولیپیدی لیزوزوم(۷) و مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های لوله‌های نزدیک کلیه را نشان داده‌اند(۸). سمیت کلیوی القاء شده با جنتامایسین می‌تواند به علت استرس اکسیداتیو کلیوی همراه با کاهش مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان، القاء نکروز لوله‌ای حاد، آسیب گلومرولی، التهاب کلیوی(۶) و افزایش سطح نیتریک اکسید باشد(۹). کاهش ادرار، وجود قند و پروتئین در ادرار، کاهش دفع آمونیوم و کاهش درصد فیلتراسیون گلومرولی از عوارض مسمومیت کلیوی ناشی از آمینوگلیکوزیدها است(۱۰). مصرف جنتامایسین در دوزهای بالا با پرادراری، افزایش نیتروژن اوره خون، کاهش پاکسازی اوره و اختلال در عملکرد کلیه همراه است(۱۱). ویتامین E (آلفا توکوفرول) با فرمول خام ($C_{29}H_{50}O_2$) یک ترکیب آلی هتروسیکلیک مشتق از هسته کرومان (Chromane) است. از اتصال یک حلقه بنزنی و یک حلقه هتروسیکلیک اکسیژن‌دار به نام پیران، هسته کرومان حاصل می‌گردد. توکوفرول در حلقه بنزنی دارای سه ریشه متیل و یک عامل هیدروکسیل (فنل)، و در حلقه پیران دارای یک ریشه متیل و یک زنجیر ۱۶ کربنی می‌باشد(۱۲). این ویتامین محلول در چربی، فرآیندهای مختلف اکسیداسیون در بدن را به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قدرتمند تنظیم می‌کند، هم چنین مصرف رژیم غذایی حاوی ویتامین E می‌تواند اثر مخرب استرس اکسیداتیو القاء شده ناشی از رادیکال آزاد اکسیژن را خنثی کند(۱۳). مومنایی (Mummy) ماده‌ای قهوه‌ای، سیاه رنگ و نیم جامد است که در نتیجه اکسیده شدن هیدروکربورهای نفتی در شکاف‌ها و شکست‌های طبقات زمین، در مجاورت ذخایر نفتی یافت می‌شوند. مومنایی در ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد ذوب می‌شود و وزن مخصوص آن در حدود ۱/۲ گرم بر سانتی‌متر مکعب است. از جمله ترکیبات مهم آن می‌توان به هیدروکربورها، اکسیژن، ازت و گوگرد اشاره کرد(۱۴). مومنایی به دو نوع یکی محلول در چربی و مواد آلی چون الکل و کلروفرم (نوع موضعی) و دیگری محلول در آب (نوع خوراکی) است. تجزیه شیمیایی انجام شده بر روی آن حکایت از حضور یون‌های کلسیم، فسفات، کربنات، منیزیم، ازت و پلی ساکاریدها را دارد. در کتاب قانون در طب حکیم بوعلی سینا اثرات مفید آن در التیام در رفتگی و شکستگی مفاصل، تسکین سر درد، قطع چرک گوش، درمان درد گلو، سرفه، خفقان، سکسکه، مسمومیت و عقرب گزیدگی و تقویت معده اشاره شده است(۱۶،۱۵). هدف از این مطالعه تجربی، تعیین اثرات حفاظتی مومنایی در دوزهای مختلف و ویتامین E یا آلفا توکوفرول روی سمیت کلیوی القاء شده با جنتامایسین در موش های صحرایی نر است.

مواد و روش ها

به منظور انجام این مطالعه تجربی مداخله‌ای، از ۳۶ سر موش‌های صحرایی نر سفید بالغ نژاد ویستار استفاده شد. موش‌های صحرایی با میانگین وزنی ۲۷۰ تا ۳۲۰ گرم از مرکز تحقیقاتی انستیتو پاستور خریداری شد و

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

در مرکز تحقیقات آسیب شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. جهت حصول سازش با شرایط محیط جدید، تمامی آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل یک هفته از استقرار حیوان‌ها انجام شد. موش‌های صحرایی به صورت آزاد به آب و غذای آماده استاندارد که از شرکت خوراک دام پارس شامل ۲۰ درصد پروتئین، ۵۰ درصد نشاسته، ۱۰ درصد سلولز، ۱۵ درصد چربی و ویتامین تهیه شده بود، دسترسی داشتند (۱۷). مومنایی مورد استفاده در این پژوهش از مرغوب ترین نوع آن که عاری از هر نوع مواد زائد و شن بود، خریداری و مورد استفاده قرار گرفت. محلول مومنایی از حل کردن مومنایی در آب مقطر تا حدی که به حالت اشباع در آید (۳/۵ گرم مومنایی در ۱۵ میلی لیتر آب مقطر)، تهیه و به صورت خوراکی با لوله معدی در دوزهای ۱۰۰۰، ۵۰۰ و ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن خورانده شد. آمپول های جنتامایسین سولفات (۸۰mg/۲ ml) و ویتامین E (IU/ml ۱۰۰) ساخت شرکت داروگستر تهران به ترتیب در دوزهای ۱۰۰ و ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی و عضلانی تزریق شد.

گروه اول: گروه کنترل که به مدت ۲۸ روز، نرمال سالین ۰/۹ درصد به مقدار ۱ میلی لیتر به روش داخل صفاقی به ازای هر سر موش دریافت کردند.

گروه دوم: گروه درمان شده با جنتامایسین (ساخت شرکت داروگستر، تهران، ایران) با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی به مدت ۲۸ روز تزریق شد.

گروه سوم: گروه درمان شده با ویتامین E با دوز ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش عضلانی و جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی به مدت ۲۸ روز تزریق شد.

گروه چهارم: گروه درمان شده با مومنایی با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش خوراکی با لوله معدی و تزریق داخل صفاقی جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۸ روز تزریق شد.

گروه پنجم: گروه درمان شده با مومنایی با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش خوراکی با لوله معدی و تزریق داخل صفاقی جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۸ روز تزریق شد.

گروه ششم: گروه درمان شده با مومنایی با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی با لوله معدی و تزریق داخل صفاقی جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۸ روز تزریق شد.

موش‌های صحرایی نر بعد از ۱۲ ساعت از پایان تزریق و خوراندن دارو از دسترسی به غذا دور نگهداشته شدند و توسط ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۱ گرم توزین و توسط ترکیبی از داروهای کتامین و زایلازین به ترتیب با دوزهای ۱۰۰ و ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق داخل عضلانی بیهوش شدند. سپس خون گیری از قلب (cardiac puncture)تحت بی هوشی به منظور انجام آزمایش ها ی آنزیمی صورت گرفت.

به منظور آنالیز پارامترهای بیوشیمیایی بعد از خون‌گیری به وسیله سرنگ بدون ماده ضد انعقاد، نمونه خونی اخذ شده به وسیله دستگاه سانتریوفوژ H-11N ساخت شرکت KOKUSAN کشور ژاپن به مدت ۱۰ دقیقه در ۳۰۰۰ دور سانتریفیوژ گردید و سرم های به دست آمده از نمونه خون جدا شد و تا زمان انجام آزمایش‌های سرمی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس به وسیله دستگاه اتوآنالیزور BT-3000 و کیت‌های تشخیص ساخت شرکت پارس آزمون میزان اوره، کراتینین، آلبومین، پروتئین تام و

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

غلظت الکترولیت‌های کلسیم، فسفر، سدیم، پتاسیم و منیزیم سرم مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. هم‌چنین کلیه راست و چپ به صورت جداگانه از محوطه شکمی خارج شده و پس از توزین نسبت میانگین وزن هر دو کلیه به وزن بدن بر حسب درصد محاسبه شد. جهت مطالعه تغییرات آسیب شناسی بافت کلیه، بلافاصله بعد از خونگیری، کلیه را با تیغ جراحی به صورت طولی به دو نیمه تقسیم و به منظور تثبیت، درون فرمالین بافر ۱۰ درصد قرار گرفت و مطابق روش‌های معمول بافت شناسی، بلوک‌های پارافینی تهیه و با میکروتوم مدل 315 Shandon citadel (کشور انگلستان) برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید و با روش رایج هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی و مورد مطالعه میکروسکوپ نوری قرار گرفتند(۱۷).

تعیین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مومنایی با روش DPPH

اثر آنتی‌اکسیدانی مومنایی با استفاده از روش اندازه‌گیری کاهش ظرفیت رادیکالی به کمک روش DPPH، فعالیت خنثی‌کنندگی رادیکال ۲ و -۲دی فنیل- ۱-پیکریل هیدرازیل مورد ارزیابی قرار گرفت(۱۸).

اندازه گیری غلظت مالون دی آلدئید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما

میزان مالون دی آلدئید (MDA) سرم با استفاده از روش کالریمتری واکنش اسید تیوباربیتوریک با مالون دی آلدئید که ایجاد ترکیب رنگی با جذب نوری در ۵۳۲ نانومتر می‌کند، اندازه‌گیری شد(۱۹). ظرفیت آنتی‌اکسیدان سرم نیز با استفاده از ترکیب تری پیریدیل تری آذین TPTZ و با استفاده از اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۹۳ نانومتر تعیین شد(۲۰). اطلاعات جمع‌آوری شده ابتدا وارد برنامه Excel شد. سپس با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ورژن ۲۰ با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (خطای معیار±میانگین) محاسبه و در صورت وجود تفاوت معنی‌دار، اختلاف بین گروه‌های تحت مطالعه با استفاده از آزمون توکی بررسی شد.

یافته ها

نتایج این مطالعه نشان داد که مقدار نیتروژن اوره خون در گروه دوم (جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) نسبت به گروه چهارم (مومنایی با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) دارای افزایش معنی‌دار بود ($p <$ ۰/۰۱). اما اختلاف معنی‌داری در پارامترهای بیوشیمیایی بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد ($p >$ ۰/۰۵) (جداول شماره ۱ و ۲).

میانگین نسبت وزن کلیه‌ها به وزن بدن بر حسب درصد در گروه کنترل نسبت به گروه دوم ($p <$ ۰/۰۲۵)، نسبت به گروه چهارم ($p <$ ۰/۰۰۸) و نسبت به گروه پنجم ($p <$ ۰/۰۰) دارای کاهش معنی‌داری بود (جدول شماره ۱). میزان مالون دی آلدئید سرم موش‌های صحرایی گروه دوم (جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم

جدول شماره ۱: مقایسه مقدار نیتروژن اوره خون، کراتینین سرم، آلبومین، پروتئین تام و نسبت درصد وزن کلیه ها به وزن بدن در موش های صحرایی نر تحت مطالعه

پارامترهای بیوشیمیایی / گروه ها	نیتروژن اوره خون (mg/dl)	کراتینین سرم (mg/dl)	آلبومین (g/dl)	پروتئین تام (g/dl)	نسبت درصد وزن کلیه ها به وزن بدن
گروه ۱	۳۱/۲ ± ۳/۶۳ab	۰/۶۸ ± /۰۸a	۳/۴۶ ± ۰/۱۵۱a	۷/۸۲ ±۰/۸۱a	۰/۶۵۵ ± ۰/۰۳۵a
گروه ۲	۳۸/۵۰ ± ۱/۰۴b	۰/۶۸ ± /۰۷a	۳/۳۸۳ ± ۰/۱۴۷a	۷/۳۰ ±۰/۴۴۷a	۰/۸۷۲ ± ۰/۱۳۰b
گروه ۳	۳۴/۵۰ ± ۶/۳۷ab	۰/۷۵ ±۰/۱۵۱a	۳/۴۶ ± ۰/۳۰۷a	۶/۹۱۶ ±۰/۷۴۱a	/۶۱۶ ±۰/۰۴۱a
گروه ۴	۲۶/۴± ۳/۰۴a	۰/۷ ۰±/۱۰۹a	۳/۳۸ ±۰/۲۱۳a	۷/۳۵ ±۰/۱۵۱a	۰/۸۸ ± ۰/۰۹۴b
گروه ۵	۳۰/۸۰ ± ۳/۰۳ab	۰/۷۲ ۰±/۰۸۳a	۳/۴۴ ± /۲۱۹a	۶/۹۴۰ ±۰/۴۶۱a	۱/۰۶ ± ۰/۰۷۲c
گروه ۶	۳۱ ± ۶/۰۳ab	۰/۶۸ ۰±/۰۴۴a	۳/۴۰ ± /۳۶۷a	۶/۷۶۰ ±۰/۹۲۸a	/۸۳۵ ± ۰/۰۵۸b

گروه اول: کنترل، گروه دوم: جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه سوم: ویتامین E (۲۵۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه چهارم: مومنایی (۱۰۰۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه پنجم: مومنایی (۵۰۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه ششم: مومنایی (۲۵۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg). حروف غیر متشابه a، b، c در هر ستون نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار است ($p <$ ۰/۰۵). داده ها به صورت خطای معیار ±میانگین و تعداد موش صحرایی در هر گروه شش سر می باشد.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

جدول شماره ۲: مقایسه میزان کلسیم، فسفر، سدیم، پتاسیم و منیزیم سرم در موش های صحرایی تحت مطالعه

پارامترهای بیوشیمیایی / گروه ها	کلسیم mg/dl	فسفر mg/dl	سدیم (meq/L)	پتاسیم (meq/L)	منیزیم mg/dl
گروه ۱	۸/۹۸ ± /۰۴۴ a	۴/۲۶ ± /۱۵۱ a	۱۴۸ ± ۶/۱۶۳ a	۴/۹۴ ± ۰/۱۱۴ a	۲/۳۴ ± /۱۶۷ a
گروه ۲	۸/۹۳ ± ۰/۲۹۴ a	۴/۰۸۳ ± ۰/۲۲۲ a	۱۴۵/۶۷ ± ۳/۰۷ a	۴/۹۰ ± ۰/۲۶۸ a	۲/۵۱۶ ± ۰/۵۴۵ a
گروه ۳	۷/۲۱۶ ± ۳/۱۱۶ a	۳/۹۱ ± ۰/۴۲۶ a	۱۴۳/۳۳ ± ۴/۳۶ a	۴/۶۰۰ ±۰/۲۵۲ a	۲/۶۸۳ ±۰/۸۰۶ a
گروه ۴	۸/۵۳ ± ۰/۴۵۰ a	۴/۴۳ ±۰/۲۰۶ a	۱۴۶ /۸۳ ±۳/۴۳۰ a	۴/۹۵۰ ±۰/۱۲۲ a	۲/۴۵۰± ۰/۲۸۸ a
گروه ۵	۸/۸۶ ± ۰/۳۳۶ a	۴/۲۶۰ ±۰/۴۷۸ a	۱۴۴/۲۰ ± ۲/۹۴۹ a	۴/۹۶۰ ±۰/۳۵۵ a	۲/۳۶۰± ۰/۳۵۰ a
گروه ۶	۸/۷۶ ± ۰/۲۳۰ a	۴/۲۶۰ ± ۰/۲۶۰ a	۱۴۲/۶۰ ± ۲/۴۰۸ a	۴/۹۶± ۰/۲۸۴ a	۲/۷۶۰± ۰/۱۸۱ a

گروه اول: کنترل، گروه دوم: جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه سوم: ویتامین E (۲۵۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه چهارم: مومنایی (۱۰۰۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه پنجم: مومنایی (۵۰۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه ششم: مومنایی (۲۵۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg). حروف متشابه a در هر ستون نشان دهنده عدم اختلاف آماری معنی دار است (p>۰/۰۵). داده ها به صورت خطای معیار ±میانگین و تعداد موش صحرایی در هر گروه شش سر است.

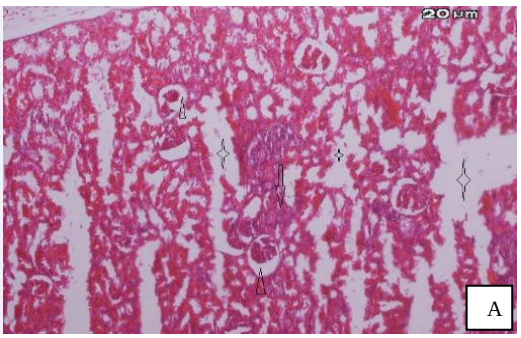
به ازای هرکیلوگرم وزن بدن) در مقایسه با سایر گروه‌ها دارای افزایش معنی‌دار بود(p<۰/۰۰۱). مقدار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما (FRAP) در سرم گروه چهارم (مومنایی با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) نسبت به سایر گروه‌های تحت مطالعه افزایش معنی‌داری را نشان داد(p < ۰/۰۰۱).

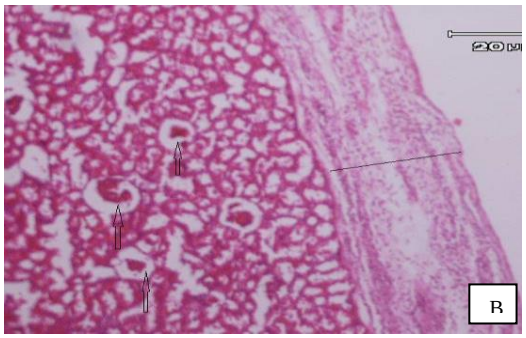
نتایج حاصل از آزمون آنتی اکسیدانی مومنایی

فعالیت بازدارندگی مومنایی با استفاده از آزمون مهار رادیکال‌های DPPH به صورت IC50 (غلظتی از ترکیب است که باعث ۵۰ درصد بازدارندگی در ظرفیت رادیکالی می شود)، مقدار ۱۴۸/۰۲ میکروگرم بر میلی لیتر تعیین شد، که نشان از فعالیت آنتی‌اکسیدانی بسیار ضعیف این ماده است.

یافته‌های هیستوپاتولوژیک

یافته‌های هیستوپاتولوژیک کلیه موش‌های صحرایی گروه کنترل (نرمال سالین) ساختارهای گلومرولی و توبول‌های خمیده مجاور و دور طبیعی را نشان داد. هم‌چنین لوله‌های خمیده نزدیک از سلول‌های مکعبی با زائده مسواکی و لوله‌های خمیده دور از سلول‌های مکعبی مشخص تشکیل شده بود. موش‌های صحرایی درمان شده با جنتامایسین نکروز توبول‌های کلیه، تراوش سلول‌های آماسی اطراف توبول‌ها، اتساع توبول‌های کلیه و فضای ادراری اطراف گلومرول، کست‌های پروتئین داخل توبول‌های کلیه و آتروفی و چروکیدگی گلومرول‌های کلیه را نشان داد (تصویر شماره ۱).

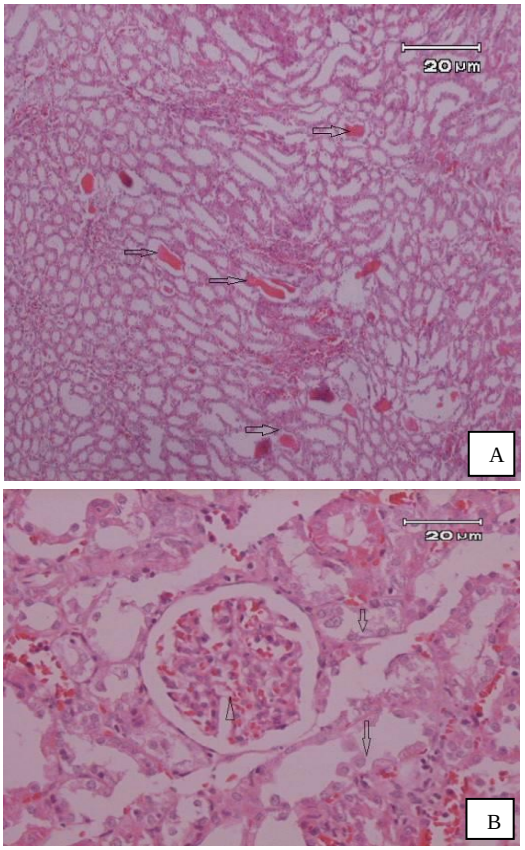




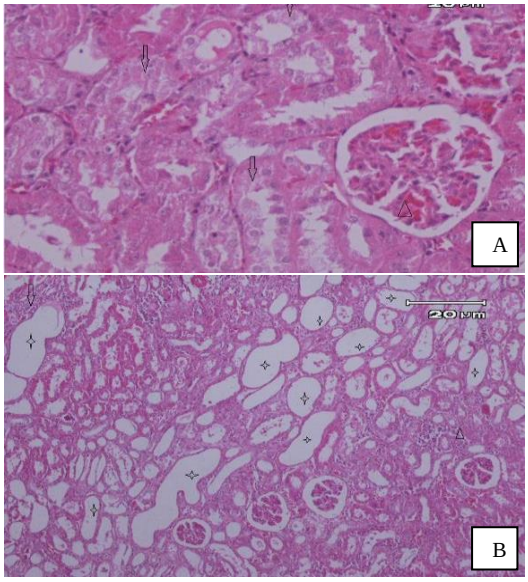
تصویر شماره ۱: تصویر A: بافت کلیه گروه دو (جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن). حضور بافت فیبروز و سلول‌های آماسی تک هسته ای بین توبول های کلیه (نفریت بینابینی مزمن) (پیکان) و آتروفی کلافه گلومرولی و افزایش فضای ادراری (سرپیکان) و تخریب ساختار توبول‌های کلیه و حضور مایع ادم (ستاره). (H&E×100). تصویر B: بافت کلیه گروه دو (جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن). افزایش ضخامت کپسول کلیه و حضور سلول‌های آماسی تک هسته ای و مایع ادم در ناحیه کپسول کلیه (خط تیره) آتروفی کلافه گلومرولی و افزایش فضای ادراری (پیکان) (H&E×100).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

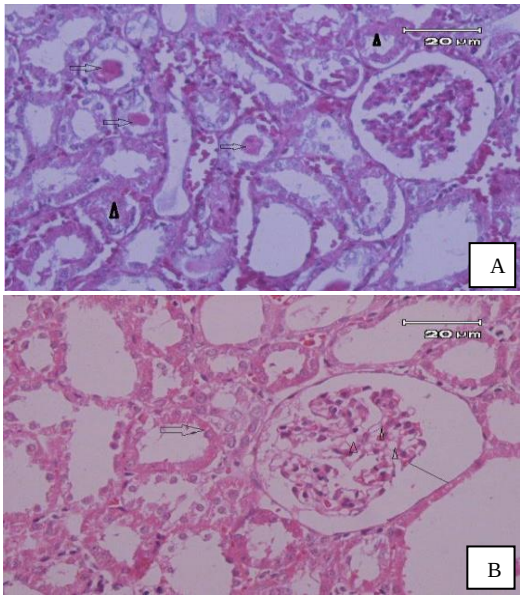
هم‌چنین موش‌های صحرایی تحت درمان با مومنایی با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ویتامین E با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تغییرات دژنراسیون و پرخونی خفیف گلومرولی را نشان دادند (تصویر شماره ۲). هم چنین کلیه موش‌های صحرایی تحت درمان با مومنایی با دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دژنراسیون و نکروز توبول‌های کلیه خفیف و پراکنده بود (تصویر شماره ۳ و ۴).



تصویر شماره ۲: تصویر A: کلیه گروه سوم (ویتامین E ۲۵۰mg/kg و جنتامایسین ۱۰۰ mg/kg) کست‌های پروتئین داخل توبول‌های کلیه (پیکان). (H&E × 100). تصویر B: کلیه گروه سوم (ویتامین E ۲۵۰mg/kg و جنتامایسین ۱۰۰ mg/kg) پرخونی خفیف گلومرول (سر پیکان) و دژنراسیون و جدا شدن سلول های توبول های کلیه از غشاء (پیکان). (H&E × 400).



تصویر شماره ۳: تصویر A: کلیه گروه ششم (مومنایی ۲۵۰mg/kg و جنتامایسین ۱۰۰mg/kg) پرخونی خفیف گلومرول (پیکان) و دژنراسیون توبول های کلیه (پیکان). (H&E × 400). تصویر B: کلیه گروه پنجم (مومنایی ۵۰۰mg/kg و جنتامایسین۱۰۰mg/kg) اتساع توبول‌های کلیه(ستاره) و نفوذ سلول‌های آماسی بین توبول های کلیه (پیکان) و نکروز توبول های کلیه (سر پیکان). (H&E × 100).



تصویر شماره ۴: تصویر A: کلیه گروه پنجم (مومنایی ۵۰۰mg/kg و جنتامایسین ۱۰۰ mg/kg) نکروز توبول های کلیه (سر پیکان تیره) و کست های پروتئینی داخل توبول‌های کلیه (پیکان روشن). (H&E × 400). تصویر B: کلیه گروه چهارم (مومنایی ۱۰۰۰mg/kg و جنتامایسین ۱۰۰ mg/kg) نکروز توبول‌های کلیه (پیکان) و واکوئل داخل سلول های مزانشیال کلافه گلومرولی (سر پیکان) و اتساع فضای گلومرولی (خط ممتد). (H&E × 400).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

بحث

کلیه‌ها یکی از مهم‌ترین اهداف مواد سمی با منشاء خارجی هستند. ظرفیت کلیه برای استخراج و تغلیظ مواد سمی و ورود ۲۰ درصد از خون برون ده قلبی به آن موجب افزایش فشار بر روی کلیه و عوارض بعدی می‌شود(۱۹). بررسی‌ها نشان می‌دهند که سطوح سرمی کراتینین و اوره در مدل مسمومیت کلیوی القاء شده با جنتامایسین در جنس نر به مراتب بیش‌تر از جنس ماده است(۲۱). بنابراین در این مطالعه از موش‌های صحرایی جنس نر استفاده شد. مهم‌ترین مکانیسم بیماری سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین استرس اکسیداتیو(۲۰) و مهم‌ترین واسطه مسمومیت کلیه با آمینوگلیکوزیدها تولید گونه‌های فعال اکسیژن(۲۲)، افزایش پراکسید هیدروژن، متابولیت‌های فعال اکسیژن، و پراکسیداسیون چربی‌ها می‌باشد(۲۳). افزایش سطح گونه های فعال اکسیژن به دنبال مصرف جنتامایسین باعث سمیت سلولی و افزایش رادیکال آزاد مشتق از نیتروژن و اکسیژن و کاهش فعالیت کاتالاز، گلوتاتیون و غیر فعال شدن آنتی‌اکسیدان‌ها در کورتکس کلیه می‌شوند(۲۴). هم‌چنین، جنتامایسین به عنوان یک شلاته‌کننده آهن، با تشکیل کمپلکس آهن- جنتامایسین به عنوان یک کاتالیست قوی در تولید رادیکال عمل می‌کند(۲۵). در مطالعه حاضر مصرف جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌طور معنی‌داری باعث افزایش سطح نیتروژن اوره خون در مقایسه با گروه مومنایی با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن شد که این افزایش به دلیل مسمومیت کلیوی القاء شده با جنتامایسین که موجب ناتوانی کلیه‌ها در دفع مواد زائد روزانه هم‌چون اوره، اسید اوریک و کراتینین ادرار می‌شود(۲۶). بر اساس بسیاری از مطالعات، جنتامایسین با آسیب به عملکرد گلومرول‌ها سبب افزایش غلظت شاخص‌های بیوشیمیایی عملکرد کلیه از جمله نیتروژن اوره خون در سرم می‌گردد(۲۸،۲۷،۲۲).

گزارش شده که جنتامایسین سبب تغییر ترکیب لیپیدی غشاهای سلولی درکلیه می‌شود(۳۰،۲۹). ثابت شده این تغییرات توسط فعالیت پراکسیداسیون لیپیدی رادیکال‌های آزاد میانجیگری می‌گردد(۳۰). مطالعات نشان داده، حیواناتی که تحت درمان با جنتامایسین قرار می‌گیرند، مقدار غلظت *مالون دی آلدئید* پلاسمایی به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی افزایش می‌یابد(۳۰) که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد. تجزیه شمیایی انجام گرفته بر روی مومنایی حکایت از حضور یون‌های کلسیم، فسفات، کربنات، منیزیم، ازت و پلی ساکاریدها دارد(۱۶). در هیچ‌یک از منابع مطالعه شده، اشاره‌ای به اثرات درمانی مومنایی در مسمومیت کلیوی القاء شده با جنتامایسین نشده است. نتایج آزمون تعیین خاصیت آنتی‌اکسیدانی مومنایی نشان داد که مومنایی خاصیت مهارکنندگی ضعیف رادیکال آزاد DPPH را دارد و استفاده از مومنایی در موش‌های صحرایی القاء شده به مسمومیت کلیوی، باعث کاهش سطح مالون دی آلدئید و بهبود آسیب بافتی القاء شده با جنتامایسین گردید. یافته‌های بررسی‌های میکروسکوپیک نشان داد مواجه با جنتامایسین موجب تغییرات آسیب‌شناسی در ساختار لوله‌ها، گلومرول و بافت بینابینی کلیه می‌شود، که این تغییرات شامل دژنراسیون و نکروز سلول‌های لوله های پروکسیمال کلیه، اتساع لوله‌ها، تشکیل کست‌های پروتئینی در داخل مجرای توبول‌ها، پرخونی گلومرول‌ها، آتروفی گلومرول‌ها و نفوذ سلول‌های آماسی تک هسته‌ای در بافت بینابینی (تصویر شماره ۱) می‌باشد که تاییدی بر یافته‌های مطالعات قبلی است(۳۳-۳۱)، که به دنبال افزایش رادیکال‌های آزاد، آنزیم‌های لیزوزومی فعال شده منجر به آسیب سلولی و نکروز توبولی می‌شوند(۲۷). در مطالعه حاضر جنتامایسین سبب نکروز شدید در لوله‌های خمیده نزدیک شد و و مصرف مومنایی با دوز ۱۰۰۰ ، ۵۰۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم میزان آسیب‌های بافتی ناشی از جنتامایسین را تا حد زیادی کاهش داده است (تصاویر شماره ۳ و ۴).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

تحقیقات نشان داده مصرف توام مواد آنتی‌اکسیدان با جنتامایسین توانسته است آسیب‌های بافتی ناشی از جنتامایسین، درکلیه‌ها را تاحدودی کاهش دهد(۳۳،۳۱). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق آلفا توکوفرول در موش‌های صحرایی القاء شده با سمیت کلیوی موجب کاهش مالون دی آلدئید در مقایسه با گروه سمیت کلیوی القاء شده با جنتامایسین می‌گردد (جدول شماره ۳) و مصرف آلفاتوکوفرول توانسته است مالون دی‌آلدئیدکه نمادی از لیپید پراکسیداسیون ناشی از استرس اکسیداتیو القاء شده توسط رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط جنتامایسین است را کاهش دهد، که با مطالعات درخشانفر و همکاران مطابقت دارد(۳۱).

در مطالعه حاضر با توجه به یافته های هیستوپاتولوژیک و تغییرات بیوشیمیایی سرم به نظر می‌رسد مصرف خوراکی مومنایی با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم قبل از تزریق جنتامایسین می‌تواند تا حد بسیار زیادی از سمیت کلیوی القاء شده با جنتامایسین بکاهد. کاهش مالون دی آلدئید و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما در گروه چهارم به دنبال کاهش مسمومیت کلیوی ناشی از جنتامایسین اتفاق افتاده است (جدول شماره ۳)، که این اثر محافظت‌کنندگی علاوه بر خاصیت ضعیف آنتی‌اکسیدان مومنایی ممکن است به دلیل حضور یون‌های کلسیم، منیزیم و فسفات باشد که به صورت غیر مستقیم از تخریب آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان جلوگیری نموده‌اند. در این مطالعه موش‌های صحرایی نر که در گروه تحت درمان با ویتامین E و مومنایی با دوز ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم قرار گرفته بودند، ارتشاح لنفوسیتی در مقایسه با گروه جنتامایسین کاهش یافته بود. این نتایج احتمال دخالت مومنایی و ویتامین E در انسداد روند التهاب سلولی که به دنبال مصرف جنتامایسین شروع می‌گردد، را نشان می‌دهد. مطالعات Fukuda و همکاران (۱۹۹۲) نشان داد که مصرف جنتامایسین در موش‌های صحرایی باعث ممانعت انتخابی از Na, K (+) – ATP ase در سلول‌های توبول‌های پروکسیمال کلیه و به دنبال آن تغییرات الکترولیتی می‌شود(۳۳). تحقیقات Fukuda نشان داد که مصرف مکمل‌های کلسیم به مقدار ۴ درصد در جیره باعث مهار کاهش فعالیت Na, K (+) – ATP ase شده و از آسیب‌های توبول‌های کلیه تا حدی ممانعت به عمل می‌آورد. هم‌چنین مطالعات DU و Yang (1994) نشان داد که جنتامایسین با افزایش آنیون‌های سوپراکسید و تولید رادیکال‌های هیدروکسیل در میتوکندری کورتکس کلیه(۳۴) و اختلال در زنجیره تنفسی میتوکندری(۳۵) باعث سرکوب فعالیت آنتی‌اکسیدانی کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز می‌شود(۳۴). شاید بتوان اثرات سودمند مومنایی را به مهار خفیف زنجیره تنفسی میتوکندری و فسفوریلاسیون اکسیداتیو نسبت داد که این فرضیه نیاز به مطالعات بیش‌تری دارد.

در پایان می‌توان نتیجه گیری کرد که مصرف طولانی مدت جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن باعث نکروز شدید در لوله‌های کلیه موش‌های صحرایی شده، بنابراین استفاده از آمینوگلیکوزیدها در افراد با وضعیت کلیوی نرمال باید

جدول شماره ۳: مقایسه مقدار مالون دی آلدئید و ظرفیت آنتی اکسیدان سرم در موش های صحرایی تحت مطالعه

گروه ها / آزمون استرس اکسیداتیو	گروه یک	گروه دوم	گروه سوم	گروه چهارم	گروه پنجم	گروه ششم
مالون دی آلدئید (میکرومولار)	۱۹/۳۲± /۴۵۹**a**	۴۱/۸۴۳±۱/۱۲۵**d**	۳۲/۱۱۴±۱/ ۴۱۰**c**	۲۳/۲۴±۰/۵۶۳**b**	۲۶/۵۳۷±/۵۴۱b	۳۰/۹۰۵±/۵۲۰**c**
ظرفیت آنتی اکسیدان پلاسما (میکرو مول در لیتر)	۴۸۸/۷۵۰±۶/۵۸۷**a**	۵۰۲/۶۷۷±۱۴/۱۹۳**a**	۴۸۹/۲±۵/۶۷۸**a**	۶۰۲±۶/۱۴۲**b**	۵۱۰±۵/۷۵۹**a**	۴۹۳/۷۵۰±۴/۶۷**a**

گروه اول: کنترل، گروه دوم: جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه سوم: ویتامین E (۲۵۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه چهارم: مومنایی (۱۰۰۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه پنجم: مومنایی (۵۰۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg)، گروه ششم: مومنایی (۲۵۰ mg/kg) و جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg). حروف غیر متشابه a، b،c، d در هر ردیف نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار است (P< ۰/۰۰۱). داده ها به صورت خطای معیار ±میانگین و تعداد موش صحرایی در هر گروه شش سر است

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

از دوزهـای پـایین و مـدت زمـان محـدود همـراه بـا مصـرف آنتـی‌اکسـیدان صـورت گیـرد. نتـایج مـا پیشنهاد می‌کنـد کـه مومنـایی در دوزهـای ۱۰۰۰ و ۵۰۰ میلـی‌گـرم بـه ازای هـر کیلـوگرم وزن بـدن اثـرات سودمندی در موش‌هـای صـحرایی مبـتلا بـه مسـمومیت کلیـوی القـاء شـده بـا جنتامایسـین داشـته و وضـعیت پراکسیداسـون غشـاء چربـی را ۳۰ روز بعـد از مصـرف مومنایی بهبود بخشیده است. با این وجود مطالعات بـالینی و علمـی جهـت روشـن شـدن مکانیسـم و اثـرات واقعـی درمان با مومنایی مورد نیاز است.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله مراتب سپاس خود را نسبت به همکاران مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی بـه ویـژه آقـای مهنـدس مصـطفی غلامـی ارجنکـی و مهنـدس محسـن یزدانپرست ابراز می‌دارند.

References

1. Hur E, Garip A, Camyar A, Ilgun S, Ozisik M, Tuna S, et al. The effects of vitamin D on gentamicin-induced acute kidney injury in experimental rat model. Int J Endocrinol 2013; Article ID 313528 , 7 pages.
2. Kore KJ, Shete RV, Kale BN, Borade AS. Protective role of hydroalcoholic extract of Ficuscarica in gentamicin induced nephrotoxicity in rats. Int J Pharm & Life Sci (IJPLS) 2011; 2(8): 978-982.
3. Ali BH, Al Zaabi M, Blunden G, Nemmar A. Experimental gentamicin nephrotoxicity and agents that modify it: a mini-review of recent research. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011; 109(4): 225-232.
4. Chambers HF. The amino glycosides. In: HardmanJ G, Limbird LE. Goodman and Gilman's the Pharmcological basis of therapeutics. 10th ed. Newyork: McGraw-Hill Book Company Inc; 2001. p. 1219-1231.
5. Servais H, Ortiz A, Devuyst O, Denamur S, Tulkens PM, Mingeot-Leclercq MP. Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation. Apoptosis 2008; 13(1): 11-32.
6. Sayarifard A, Javadilarijani F, Mousavimovahhed SM, Moghtaderi M, Javadilarijani F. Amikacin-induced Nephrotoxicity in a Child with Idiopathic Nephrotic Syndrome in Iran: A Case Report. J Ped Nephrology 2015; 3(1): 31-34.
7. Anderson N, Borlak J. Drug-induced phospholipidosis. FEBS Lett 2006; 580(23): 5533-5540.
8. El Mouedden M, Laurent G, Mingeot-Leclercq MP, Taper HS, Cumps J, Tulkens PM. Apoptosis in enal proximaltubules of rats treated with low doses of aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(3): 665-75.
9. Abdel-latif RG, Morsy MA, El-Moselhy MA, Khalifa MA. Sildenafil protects against nitric oxide deficiency-related nephrotoxicity in cyclosporine A treated rats. Eur J Pharmacol 2013; 705(1-3): 126-134.
10. El Badwi SMA, Bakhiet AO, Abdel Gadir EH. Haemato biochemical of aqueous extract of khaya senegalensis stem bark on gentamicin induced nephrotoxicity in wistar rats. J Biol Sci 2012; 12(6): 361-366.
11. Rahman MH, Hossain MZ, Rahman MA, Khan MI. Effect of captopril on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. J Dhaka Med Coll 2009; 18(1): 3-7.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

12. Shahbazi P, Maleknia N. General Biochemistry. Vol 2. 27th ed. Tehran: University of Tehran press; 2008. p. 80-83.
13. Wahba HMA, Thanaa EAA. Protective effect of flaxseed oil and vitamin E on potassium Bromate- induced oxidative stress in male rats. Int J Curr Microbiol App Sci 2013; 2(9): 299-309.
14. Moein M. Farhang-e Farsi-ye *Moein.* Vol 4. 25th ed. 2008. p. 4451-52 (Persian).
15. Rezvanipour M, Pourzadehhosseini F, Malekpour R, Zarabi A. The Effect of Mummy on Some Indices of Wound Healing in Mice. J Kerman Univ Med Sciences 2007; 14(4): 267-77 (Persian).
16. Allah Tavakoli M, Khaksari Haddad M, Assar Sh. Comparison of topical application of Mummify and Phenytoin cream on skin wound healing in rat. J Babol Univ Med Sci 2003; 5(2): 7-13 (Persian).
17. Namjoo A, Heidarian E, Rafieian-Kopaei M, Jafarian-Dehkordi M. Effect of chronic oral administration of garlic aqueous extract on tissue changes, some blood and enzymatical parameters in male rats. J Shahrekord Univ Med Sci 2013; 15(1): 103-113 (Persian).
18. Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. Songklanakarin J Sci Technol 2004; 26(2): 211-219.
19. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Analytical Biochemistry 1979; 95(2): 351-358.
20. Priyamvada S, Priyadarshini M, Arivarasu NA, Farooq N, Khan S, Khan SA, et al. Studies on the protective effect of dietary fish oil on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2008; 78(6): 369-381.
21. Ali Bh, Ben Ismail Th, Basheer AA. Sex difference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: Influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy. Indian J Pharmacol 2001; 33(5): 369-373.
22. Morsy MA, Ibrahim SA, Amin EF, Kamel MY, Rifaai RA, Hassan MK. Sildenafil ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats: role of iNOS and eNOS. J Toxicol 2014; 2014: 489382.
23. Alarifi S, Al-Doaiss A, Alkahtani S, Alkahtani S, Al-farraj SA, Al-Eissa MS, et al. Blood chemical changes and renal histological alterations induced by gentamicin in rats. Saudi Journal of Biological Sciences 2012; 19(1): 103-110.
24. Polat A, Parlakpinar H, Tasdemir S, Colak C, Vardi N, Ucar M, et al. Protective role of aminoguanidine on gentamicin-induced acute renal failure in rats. Acta Histochem 2006; 108(5): 365-371.
25. Khan SA, Priyamvada S, Farooq N, Khan S, Khan MW, Yusufi ANK. Protective effect of green tea extract on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. Pharmacol Res 2009; 59(4): 254-262.
26. Muthuraman A, Singla SK, Rana A, Singh A, Sood S. Reno protective role of flunarizine (mitochondrial permeability transition pore inactivator) against gentamicin induced nephrotoxicity in rats. Yakugaku Zasshi 2011; 131(3):437-43.
27. Abdel–Rahim IT, Abdel-GHany AA, Mohamed G. Protective Effect of Quercetin against Gentamicin- Induced Nephrotoxicityin. Biol Pharm Bull 2009; 32(1): 61-67.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 9:41 +0430 on Tuesday July 11th 2017

28. Ajami M, Eghtesadi S, Pazoki-Toroudi H, Habibey R, Ebrahimi SA. Effect of crocus sativus on gentamicin induced nephrotoxicity. Biol Res 2010; 43(1): 83-90.
29. Abdel–Gayoum AA, Bashir AA, el-Fakhri MM. Effects of fish oil supplementation on gentamicin–induced nephrotoxicity in rat. Hum Exp Toxicol 1995; 14(11): 884-888.
30. Silan C, Uzun O, Comunoğlu NU, Gokçen S, Bedirhan S, Cengiz M. Gentamaicin induced nephrotoxicity in rats ameliorateed and healing effects of reveratrol. Biol Pharm Bull 2007; 30(1): 79-83.
31. Derakhshanfar A, Bidadkosh A, Hashempour Sadeghian M. L-methionine attenuates gentamicin nephrotoxicity in male Wistar rat, pathological and biochemical findings. Iranian Journal of Veterinary Research Shiraz University 2009; 10(4): 323-328 (Persian).
32. Karahan I, Atessahin A, Yilmaz S, Cerbisat AO, Sakin F. Protective effect of lycopene in induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. Toxicology 2005; 215(3): 198-204.
33. Fukuda Y, Eklof AC, Malmborg AS, Aperia A. Calcium supplementation and thyroid hormone protect against gentamicin-induced inhibition of proximal tubular Na+, K(+)-ATPase activity and other renal functional changes. Acta Physiol Scand 1992; 145(2): 93-98.
34. Du X, Yang CL. Mechanism of gentamicin nephrotoxicity in rats and the protective effect of zinc-induced metallothionein synthesis Nephrol Dial Transplant 1994; 9(Suppl 4): 135-140.
35. Zorov DB. Amelioration of aminoglycoside nephrotoxicity requires protection of renal mitochondria. Kidney Int, 2010; 77(10): 841-3.