کاهش نسبی آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین در موشهای صحرایی از طریق پیش درمانی با عصاره برگ زیتون

اکرم بیرانوند[2,1]، بهرام رسولیان[1]، مسعود علیرضایی[3]، پیمان هاشمی[4]، علی اصغر پیله وریان[2]، بهروز عزت پور[1]، مجید طوافی[1]، سمیرا چاش[1]

1- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
2- دانشگاه پیام نور، واحد اصفهان
3- گروه بیوشیمی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه لرستان
4- گروه شیمی، دانشکده علوم دانشگاه لرستان

یافته / دوره یازدهم / شماره 5 / زمستان 88 / ویژه نامه گیاهان دارویی

چکیده

Ø مقدمه: سیسپلاتین یک داروی مهم ضد نئوپلاسم است که نفروتوکسیسیتی عارضه اصلی آن محسوب میشود و مصرف آن در شیمی درمانی سرطان را محدود می سازد. از آنجائیکه رادیکالهای آزاد اکسیژن تا حد زیادی مسؤول نفروپاتی ناشی از سیسپلاتین هستند، اثرات تجویز خوراکی عصاره اتانولی برگ زیتون (OLE) بعنوان یک آنتی اکسیدان گیاهی بر نفروتوکسیسیتی ناشی از این دارو مورد بررسی قرار گرفت.

Ø مواد و روش ها: 21 رت نر بالغ به سه گروه تقسیم شدند: گروه "OLE75+CP" (تجویز خوراکی 14 روزه 75mg/kg OLE قبل از تجویز داخل صفاقی 5mg/kg سیسپلاتین) ، گروه"Water +CP" (تجویز خوراکی 14 روزه آب قبل از تجویز سیسپلاتین) و گروه "Water+Saline" (مانند گروه قبلی فقط تجویز سالین بجای سیسپلاتین). نمونه های پلاسما 72 ساعت بعد از تزریق سیسپلاتین جمع آوری شدند و نمونه های ادرار از قبل از خونگیری بمدت 24 ساعت جمع آوری گردیدند. کراتینین و اوره پلاسما، کسر دفع سدیم و پتاسیم، کلیرانس کراتینین و وزن نسبی کلیه ها در گروههای مختلف بعنوان شاخصهای عملکرد کلیه مورد سنجش قرار گرفتند.

Ø یافته ها: سیسپلاتین منجر به اختلال معنی دار در همه این شاخصهای عملکرد کلیه شد. تجویز خوراکی OLE باعث کاهش معنی دار کراتینین و کسر دفع پتاسیم شد و کاهش میزان اوره پلاسما در گروه "OLE75+CP" نسبت به گروه "Water+CP" در مرز معنی داری بود (p=0/08). سایر شاخصهای عملکرد کلیه بین دو گروه اخیر تفاوت معنی داری نداشتند.

Ø بحث و نتیجه گیری: تجویز خوراکی 14 روزه دوز پایین نمونه یی از عصاره برگ زیتون (بطور خاص حاوی اولئوروپئین بالا)، می تواند بطور نسبی نفروتوکسیسیتی ناشی از سیسپلاتین را در رتها کاهش دهد. اثر دوزهای بالاتر عصاره میبایست در تحقیقات بعدی بررسی شود.

Ø واژه های کلیدی: سیسپلاتین، نفروتوکسیسیتی، عصاره برگ زیتون، اولئوروپئین، رادیکالهای آزاد اکسیژن

آدرس مکاتبه: خرم آباد، انتهای خیابان رازی، معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی لرستان، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی
پست الکترونیک: bahramrasoulian@gmail.com

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

مقدمه

داروی سیس دی‌آمین دی کلروپلاتینیوم با نام اختصاری سیسپلاتین از داروهای مؤثر مورد استفاده در شیمی‌درمانی مبتلایان به انواعی از سرطانها از جمله سرطانهای بیضه، تخمدان، گردن رحم و سر و گردن است (1و2)، ولی نفروپاتی ناشی از آن مهمترین عاملی است که کاهش دوز مصرفی این دارو را ضروری می‌سازد (3). تعدادی از موارد نارسایی حاد کلیه در افراد بستری در بیمارستان ناشی از تجویز اجتناب ناپذیر این دارو می‌باشد (4) و علی‌رغم بکارگیری هیدراتاسیون بعنوان عامل کاهنده سمیت کلیوی این دارو، باز هم در حدود یک سوم بیمارانی که سیسپلاتین دریافت می‌کنند آسیب غیر قابل بازگشت کلیوی رخ خواهد داد (5و6).

از سوی دیگر مصرف گیاهان دارویی در طب سنتی جایگاه خاصی دارد و از سالها قبل برای درمان بسیاری از بیماری ها، کاربرد داشته است. یکی از این گیاهان زیتون است. زیتون (*Olea europaea*) درختچه ای از تیره ی *Olea* با برگهای سبز دائمی است که در قرآن کریم از آن بعنوان شجره مبارکه یاد شده است. این گیاه در طب سنتی به عنوان داروی ملین، تب بر، نیروبخش، موثر در درمان عفونت های مجاری ادراری و برطرف کننده‌ی سر درد به کار می رود (7و8).

برگ زیتون دارای ترکیبات متنوعی است و در تحقیقات جدید خواص گوناگونی از جمله خواص آنتی باکتریال و آنتی ویرال (9و10)، فعالیت هیپوگلیسمیک (11)، اثر شل کنندگی عروق (12) و کاهندگی فشار خون از طریق مهار کانالهای کلسیمی نوع L برای آن به اثبات رسیده است (7و13). همچنین بعضی از ترکیبات برگ زیتون خواص آنتی اکسیدانی دارند (14). از جمله ترکیبات آنتی اکسیدان که در برگ زیتون یافت می شوند می توان به ترکیبات فنولی مانند اولئوروپئین ، تیروزول، هیدروکسی تیروزول و کافئیک اسید اشاره کرد (15).

از آنجا که رادیکالهای آزاد اکسیژن نقش اساسی در ایجاد سمیت کلیوی داروی سیسپلاتین دارند (16)، مواد آنتی اکسیدان می توانند در کاهش آسیب کلیوی این دارو مؤثر باشند. هدف از تحقیق فعلی بررسی اثر عصاره اتانولی برگ گیاه زیتون بعنوان یک عصاره حاوی آنتی اکسیدانهای طبیعی، بر نفروپاتی ناشی از سیسپلاتین است.

مواد و روش ها

جمع آوری، شناسایی و تهیه عصاره گیاه

با توجه به مطالعه ی دکتر هاشمی و همکاران که روی 13 رقم مختلف زیتون مناطق اطراف خرم آباد صورت گرفت مشخص شد که رقم *sevillano* دارای بیشترین میزان اولئوروپین است (17)، لذا در این مطالعه این رقم مورد استفاده قرار گرفت. برگ تازه گیاه زیتون رقم سویلانو در خرداد ماه سال 1387 از نواحی اطراف خرم آباد جمع آوری و به آزمایشگاه مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان منتقل شد. برگها پس از شستشو با آب مقطر، در سایه پهن و خشک شدند. برگ های خشک شده با آسیاب پودر شدند، سپس با دستگاه سوکسله و اتانل 80% و در دمای 40 درجه سلسیوس، عصاره گیری انجام شد.

اندازه گیری کل ترکیبات فنولی و اولئوروپئین موجود در عصاره:

غلظت کل ترکیبات فنولی موجود در عصاره بوسیله روش Folin–Ciocalteu تعیین شد؛ بدین صورت که به نیم میلی لیتر از عصاره رقیق شده (5/5 g/l)، 2/5 میلی لیتر محلول Folin–Ciocalteu (رقیق شده با آب به میزان 10 برابر) اضافه شد. بعد از 3 دقیقه، 2 میلی لیتر Na_2CO_3 (75 g/l) اضافه شد و نمونه ها به مدت 5 دقیقه در دمای 50 درجه نگه داری شده و سپس خنک شدند. برای نمونه کنترل نیم میلی

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

لیتر آب مقطر استفاده شد. جذب در طول موج 760 nm خوانده شد (18). نتایج بر حسب میلی گرم تیروزول در هر گرم ماده خشک بیان شدند (19). میزان اولئوروپئین موجود در عصاره بروش HPLC با ستون C_8 سنجیده شد. جزئیات روش سنجش مشابه روش بکار رفته در مقاله آقای دکتر هاشمی و همکاران (17) است که بجهت رعایت اختصار از آوردن آن خودداری شد.

حیوانات

موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده ی وزنی 180-260 گرم از دانشگاه شهید بهشتی تهران خریداری شدند. موش ها در اتاق حیوانات با درجه حرارت کنترل شده 2±23 درجه سلسیوس و دوره‌ی نوری 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. آب و غذای کافی همواره در دسترس حیوانات قرار داشت. روشهای آزمایشی مورد استفاده در این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی لرستان مورد تأیید قرار گرفت.

نحوه‌ی تیمار

آب معمولی یا عصاره گیاهی با دوز 75 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش بصورت محلول در آب به صورت خوراکی از طریق لوله‌ی گاواژ روزانه تیمار گردید. حجم ماده تیمار شده در تمامی گروه ها 1 میلی لیتر و مدت زمان تیمار 14 روز بود. حیوانات به 3 گروه تقسیم شدند. تعداد حیوانات در هر گروه 7 سر بود.

گروه 1 (گروه شم): حیوانات سالم که با آب معمولی تیمار شدند و در روز چهاردهم تیمار، نرمال سالین (بجای سیسپلاتین) را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند.

گروه 2 (گروه مورد): حیوانات سالم که عصاره‌ی گیاهی را با دوز 75 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند و در روز چهاردهم تیمار، سیسپلاتین (EBEWE Pharma،استرالیا) با دوز 5 mg/kg به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند.

گروه 3 (گروه شاهد): حیوانات سالم که با آب معمولی تیمار شدند و در روز چهاردهم تیمار سیسپلاتین با دوز 5 mg/kg را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند.

خونگیری و روش های بیوشیمیایی

پس از گذشت 48 ساعت از انجام تزریق ها، حیوانات به منظور جمع آوری ادرار به مدت 24 ساعت در قفس متابولیک قرار گرفتند. سپس حیوانات با دیازپام و کتامین بیهوش شدند و نمونه‌های خون از طریق خونگیری از قلب جمع آوری گردید. بعد از آن کلیه های حیوان به دقت جدا شده و پس از مختصری شستشو در نرمال سالین ابتدا به وسیله ی ترازوی حساس توزین گردیده و سپس کلیه چپ به صورت کامل در میکروتیوب قرار داده شده و بلافاصله جهت سنجشهای بعدی به فریزر 85- منتقل شدند. پس از خونگیری، نمونه‌های خون سانتریفیوژ شده و پلاسمای آنها بدست آمد. شاخصهای غلظت کراتینین (Cr)، غلظت سدیم (Na) و غلظت پتاسیم (K) در پلاسما و ادرار و شاخص اوره تنها در پلاسما سنجیده شد. کلیرانس Cr، کسر دفع سدیم و کسر دفع پتاسیم هم از روی فرمول های استاندارد محاسبه شد:

$$\frac{U_{cr}V}{P_{cr}} = CrCL$$

$$Fe_{Na} = \frac{U_{Na}V}{P_{Na}GFR}$$

$$Fe_{K} = \frac{U_{K}V}{P_{K}GFR}$$

$CrCL$: کلیرانس کراتینین؛ U_{cr}: غلظت کراتینین ادرار

V: حجم ادرار 24 ساعته؛ P_{cr}: غلظت کراتینین پلاسما

Fe_{Na}: کسر دفع سدیم؛ U_{Na}: غلظت سدیم ادرار

P_{Na}: غلظت سدیم پلاسما؛ U_{K}: غلظت پتاسیم ادرار

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

P_K: *غلظت سدیم پلاسما؛ بجای GFR همان عدد CrCL قرار داده می‌شود.*

سنجشهای اوره و کراتینین توسط کیتهای تجاری شرکت پارس آزمون و دستگاه اتو آنالایزر (Biotecnica instruments, BT1000) انجام شدند. در این کیتها اوره بر اساس روش کالیمتری سنجیده می‌شود و روش ژافه جهت اندازه گیری کراتینین خون مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای اندازه گیری سدیم و پتاسیم از دستگاه الکترولیت آنالایزر (Convergent) استفاده شد که بر اساس روش تبادل یونی عمل می‌کند. وزن نسبی کلیه ها مطابق با این فرمول سنجیده شد:

(وزن کلیه راست+وزن کلیه چپ)/(وزن بدن حیوان)=وزن نسبی کلیه ها

سنجش فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدان و مالون دآلدئید در بافت کلیه

تعدادی از شاخص های استرس اکسیداتیو مانند فعالیت آنزیم های گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز و نیز سطح MDA (مالون دآلدئید) در بافت کلیه سنجیده شد. برای این کار ابتدا بافت کلیه که قبلا در فریزر منجمد شده بود را با هموژنایزر دستی هموژنیزه کرده، سپس میزان پروتئین تام نمونه های بافت با استفاده از روش لوری اندازه گیری شد و بعد از آن میزان فعالیت آنزیم های مختلف بررسی شد. اندازه گیری گلوتاتیون پراکسیداز با استفاده از کیت RANDOX (ساخت کشور انگلستان) انجام گردید. اساس این اندازه گیری روش Paglia وValentine (20) است.

ارزیابی فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز با استفاده از روش کار کیت RANDOX (انگلستان) انجام شد. در این روش زانتین و زانتین اکسیداز برای تولید رادیکال های سوپر اکسید استفاده شد و این رادیکال ها با ماده (2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride) I. N. T واکنش داده، تولید رنگ صورتی می کند (21). اندازه گیری فعالیت آنزیم کاتالاز بر پایه ی روش Claiborne (22) انجام شد. اندازه گیری مالون دآلدهید بر اساس روش Buege و به صورت دستی انجام گرفت (23).

بررسی سمیت احتمالی عصاره

در یک گروه 6 تایی جداگانه (بغیر از رتهای اصلی مورد مطالعه)، عصاره به مدت 20 روز (بیش از 14 روز) با دوز 2000 mg/kg بصورت خوراکی تجویز شد و هیچگونه مرگ و میر یا علائمی از بیماری مشاهده نشد که این امر با سایر گزارشها در مورد عدم سمیت برگ درخت زیتون همخوانی دارد.

روشهای آماری

داده ها بر حسب میانگین ± خطای معیار(Mean±SEM) بیان شده اند. مقایسه بین گروهها با تست آنووای یک طرفه با پست هاک دانت (Dunnett) انجام شد (مقایسه با گروه کنترل یعنی گروه سوم (Water+CP) انجام شده است). $P\leq 0.05$ بعنوان سطح معنی دار بودن تفاوتها از لحاظ آماری در نظر گرفته شد.

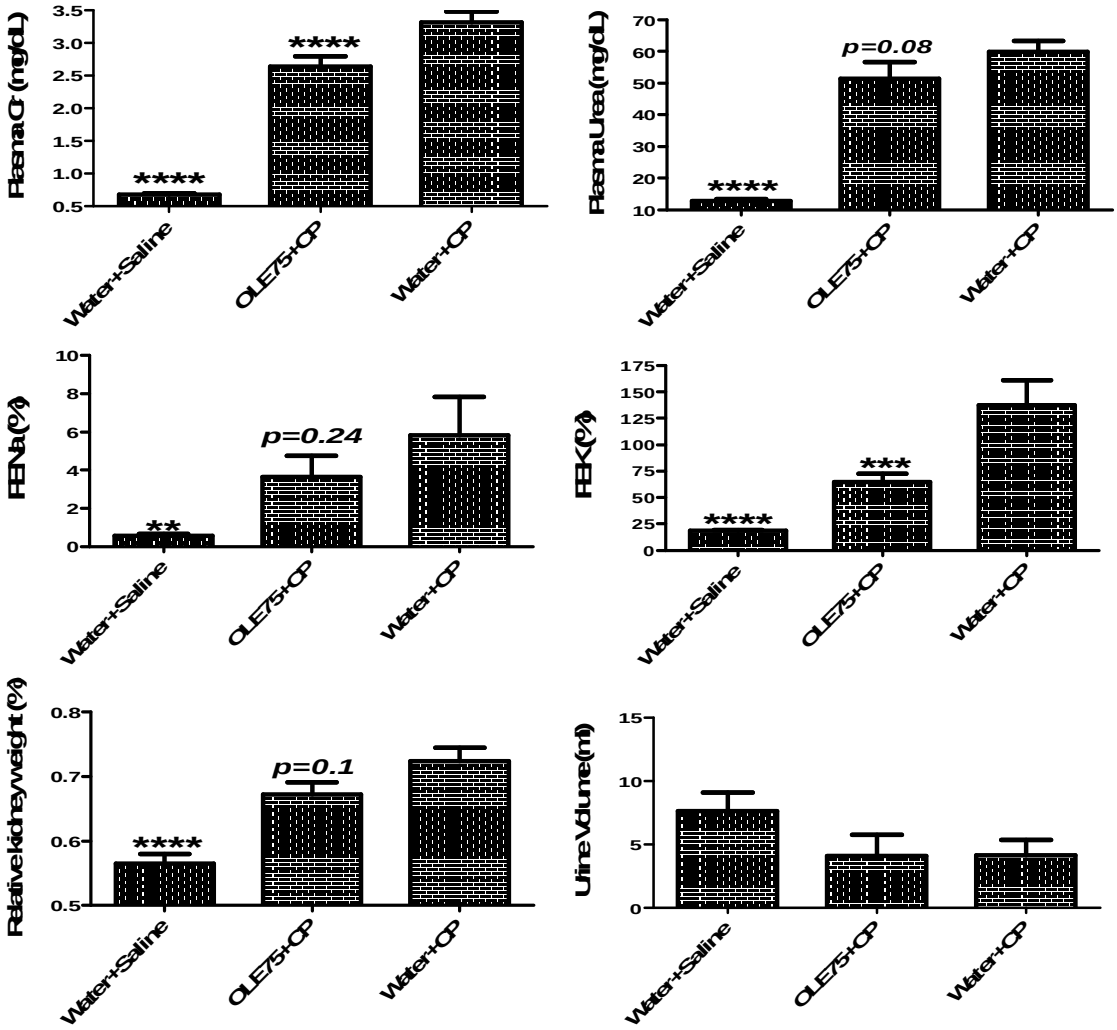
یافته ها

مقدار کل ترکیبات فنولی موجود در عصاره 349/4±0/35 بر حسب میلی گرم تیروزول در هر گرم نمونه خشک عصاره و میزان اولئوروپئین آن تقریبا 356±3/2 میلیگرم در هر گرم عصاره خشک بود. مقادیر شاخص های مختلف مرتبط با عملکرد کلیه در گروههای سه گانه در شکل 1 نشان داده شده است. در مقایسه گروههای 1 و 3 مشخص شد که سیسپلاتین باعث افزایش معنی دار کراتینین، اوره، کسر دفع سدیم، کسر دفع پتاسیم و وزن نسبی کلیه ها شده است. همچنین تجویز سیسپلاتین باعث کاهش معنی دار کلیرانس کراتینین در گروه شاهد (3) نسبت به گروه شم (1) شد (410±74 در برابر 4511±322). تجویز 14 روزه عصاره برگ زیتون با دوز 75 mg/kg باعث کاعش معنی دار کراتینین پلاسما و کسر

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

دفع پتاسیم در گروه 2 نسبت به گروه شاهد (3) شد. کاهش اوره پلاسما در گروه 2 نسبت به گروه 3 نشان از در مرز معنی دار بودن داشت (p=0/08) ولی تفاوت معنی داری از نظر کسر دفع سدیم (p=0/24) و وزن نسبی کلیه(p=0/1) بین گروههای 2 و 3 وجود نداشت. همچنین افزایش کلیرانس کراتینین در گروه 2 (566±100) نسبت به گروه شاهد معنی دار نبود. تفاوت معنی داری بین مقادیر غلظت پتاسیم پلاسما (داده ها گزارش نشدند) و حجم ادرار در گروههای سه گانه وجود نداشت.

مقادیر فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدان بافت کلیه (گلوتاتیون پراکسیداز، سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز) بر حسب واحد به ازای میلی گرم بافت و میزان MDA بافت کلیه بر حسب نانو مول به ازای میلی گرم بافت کلیه در جدول شماره 1 نشان داده شده اند. در هیچکدام از این شاخصها تفاوت معنی داری بین گروههای مورد بررسی وجود نداشت.



شکل شماره 1- نمودار مقادیر کراتینین و اوره پلاسما، کسر دفع سدیم و پتاسیم، وزن نسبی کلیه ها و حجم ادرار در گروههای مورد مطالعه. مقایسه بین گروهها با تست آنووای یک طرفه با پست هاک دانت (Dunnett) انجام شد. مقایسه با گروه کنترل یعنی گروه سوم (Water+CP) انجام شده است. ****, $p\leq0.01$ ؛*, $p\leq0.01$ ؛**, $p\leq0.01$**

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

	GlPx (U/mg Pr)	SOD (U/mg Pr)	CAT (U/mg Pr)	MDA (nmol/mg Pr)
Water+Saline (n=6)	66 .0±17 .0	26 .3±18 .0	41 .21±59 .2	7 .4±93 .0
OLE75+CP (n=6)	14 .1±35 .0	35 .3±88 .0	38 .23±39 .5	89 .7±88 .2
Water+CP (n=7)	16 .1±34 .0	64 .4±59 .1	96 .35±99 .13	43 .13±49 .4

جدول شماره 1- مقادیر فعالیت آنزیمهای گلوتاتیون پراکسیداز (GlPx)، سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) بر حسب واحد به ازای میلی گرم بافت کلیه (U/mg Pr) و میزان مالون دآلدئید (MDA) بافت کلیه بر حسب نانو مول به ازای میلی گرم بافت کلیه (nmol/mg Pr). در هیچکدام از این شاخصها تفاوت معنی داری بین گروههای مورد بررسی وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که سه روز بعد از تزریق داخل صفاقی داروی ضد سرطان سیسپلاتین با دوز 5 mg/kg عملکرد کلیه موشهای صحرایی بطور جدی دچار اختلال خواهد شد و پیش‌درمانی 14 روزه موشهای صحرایی با تجویز خوراکی عصاره اتانولی برگ زیتون می‌تواند تا حدودی شدت این آسیب عملکردی کلیه ناشی از تزریق سیسپلاتین را کاهش دهد.

رادیکالهای آزاد اکسیژن نقش مهمی در ایجاد نارسایی حاد کلیوی ناشی از سیسپلاتین دارند (24)؛ لذا تعجبی ندارد که بسیاری از آنتی اکسیدانها مانند ویتامین C و E می‌توانند نفروتوکسیسیتی ناشی از سیسپلاتین را کاهش دهند (25). بعنوان یک مثال دیگر می‌توان به N-acetylcysteine نیز اشاره کرد که نشان داده شده است که هم در حیوانات و هم در انسان تجویز آن می‌تواند از شدت آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین بکاهد (26و27). عصاره برگ زیتون نیز حاوی مواد آنتی اکسیدان شناخته شده یی مانند اولئوروپئین، تیروزول، هیدروکسی تیروزول و کافئیک اسید است (15) که میزان برخی از آنها در عصاره بکار گرفته شده در تحقیق فعلی نیز سنجیده شد. به نظر می‌رسد که کاهش رادیکالهای آزاد موثر در آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین توسط آنتی اکسیدانهای موجود در برگ زیتون توانسته است در کاهش نسبی آسیب عملکردی کلیه مؤثر باشد. در دوز بکار رفته در تحقیق فعلی بر خلاف بسیاری از تحقیقات دیگر (28) که اکثرا با دوزهای بالاتر سیسپلاتین انجام شده اند، در اثر تجویز سیسپلاتین کاهش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی مانند کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز در بافت کلیه مشاهده نشد و این امر نشان می‌دهد که آسیب مستقیم ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن در آسیب به کلیه در این دوز نقش اصلی را داشته است نه کاهش فعالیت سیستمهای دفاعی آنتی اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز وکاتالاز. به نظر می‌رسد که حذف بخشی از این رادیکالهای آزاد توسط ترکیبات آنتی اکسیدان عصاره گیاهی خصوصاً اولئوروپئین توانسته است اثری نسبی در بهبود عملکرد کلیه داشته باشد. بیش از یک سوم مواد موجود در عصاره بکار رفته در تحقیق فعلی اولئوروپئین بود که مقدار آن به مراتب بیشتر از سایر ترکیبات آنتی اکسیدان فنولی موجود در عصاره است. اولئوروپئین ترکیب اصلی در زیتون است که در سال 1908 توسط Bourquelot, Vintilesco شناسایی گردید (29). این ترکیب تلخ جزء اصلی فعال عصاره برگ زیتون و مهم ترین پلی فنل یافت شده در آن می‌باشد.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

اولئوروپین در پوست، برگ ها و میوه ی درخت زیتون یافت می‌شود و پس از هیدرولیز، می تواند مواد بیو اکتیو دیگری تولید نماید که هیدروکسی تیروزول از جمله آنها محسوب می‌شود. تحقیقات نشان داده است که اولئوروپئین و هیدروکسی تیروزول هر دو دارای خواص آنتی اکسیدانی هستند و تنظیف کننده آنیونهای سوپر اکسید می‌باشند (30).

در بررسیهای بعمل آمده، مطالعه مشابهی که اثر عصاره برگ زیتون یا اولئوروپئین بعنوان ترکیب اصلی موجود در آنرا بر نفروپاتی ناشی از سیسپلاتین یا سایر داروهای دارای سمیت کلیوی بررسی کرده باشد یافت نشد. ولی چندین مطالعه در داخل و خارج کشور انجام شده اند که در آنها اثر سایر عصاره‌های گیاهی بر نفروپاتی ناشی از سیسپلاتین بررسی شده است. نشان داده شده است که تجویز خوراکی 4 روزه کروسین با دوزهای 100، 200 و 400 میلی‌گرم بر کیلوگرم از یک روز قبل از تجویز سیسپلاتین تا سه روز بعد از آن، سمیت کلیوی ناشی از تجویز تک دوز سیسپلاتین با دوز 5 mg/kg را کاهش داده است (کاهش اوره و کراتینین سرم و نیز قند و پروتئین ادرار و کاهش آسیب ساختمانی کلیه در بررسی بافت شناسی). کروسین از ترکیبات کاروتنوئیدی موجود در زعفران است که در آب محلول بوده و اثرات فارماکولوژیک مختلفی از آن دیده شده است. با توجه به مکانیسم سمیت سیسپلاتین می توان احتمال داد که کروسین از طریق مهار رادیکالهای آزاد، مهار استرس اکسیداتیو ناشی از گونه های فعال اکسیژن و افزایش سنتز گلوتاتیون می تواند موجب کاهش آسیب توبولی و در نتیجه پیشگیری از سمیت حاد کلیوی سیسپلاتین گردد (31). تجویز کوئرستین بعنوان یک بیوفلاونوئید که از ترکیبات پلی فنلی با خواص قوی آنتی اکسیدانی می باشد به صورت خوراکی با دوز روزانه50 mg/kg قبل و بعد از درمان با سیسپلاتین به طور واضحی اثرات سیسپلاتین از جمله نارسایی حاد کلیوی را کاهش داده است که گواه آن عملکرد و مورفولوژی کلیه می باشد (32). همچنین تجویز خوراکی یک تک دوز (8 mg/kg و 16) عصاره گیاه علف شیر (*Galium aparine*) نیم ساعت قبل از تجویز داخل صفاقی سیسپلاتین توانسته است آسیب مورفولوژیک بافت کلیه را کاهش دهد. در این مطالعه بر خلاف بررسی فعلی عملکرد کلیه بررسی نشده است (33). تجویز برخی دیگر از مواد مؤثره و نیز عصاره‌های گیاهی مثلا فلاونوئید silibinin و عصاره اتیل استاتی قارچ *Phellinus rimosus*، نیز توانسته است از شدت آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین بکاهد (34و35).

در بررسی فعلی برخی شاخصهای عملکرد کلیه مانند اوره و کراتینین پلاسما و کسر دفع پتاسیم بهبود معنی داری را نشان دادند و شاخصهایی مانند کلیرانس کراتینین، کسر دفع سدیم و وزن نسبی کلیه ها نیز علی رغم آنکه تغییراتشان معنی دار نبود همگی در جهت مثبت و به سمت بهبود عملکرد کلیه تغییر یافته بودند. در مورد برخی از شاخصهای اخیر با توجه به انحراف معیار شدید داده ها، احتمالا تغیرات در حجمهای نمونه بالاتر معنی دار خواهند شد. مجموع این داده های این بررسی حاکی از کاهش نسبی آسیب کلیوی ناشی از تک دوز سیسپلاتین با تجویز 14 روزه عصاره برگ زیتون با دوز روزانه 75 mg/kg است. به نظر می رسد که افزایش دوز عصاره برگ زیتون و نیز افزایش زمان تجویز آن بتواند از طریق افزایش سطح پلاسمایی اولئوروپئین و سایر مواد آنتی اکسیدان موجود در عصاره، میزان اثربخشی عصاره در کاهش نفروپاتی ناشی از سیسپلاتین را افزایش دهد که این امر باید در تحقیقات بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

References

1. Ghahreman A, Flora of Iran in natural colors, Tehran, Iran, 1980-1999; 1-18.
1. Livingston R. Cisplatin in the treatment of solid tumors: effect of dose and schedule. Clin Oncol. 1988; 6: 1031-40
2. Rose P, Ali S, Watkins E, Thigpen J, Deppe G, Clarke-Pearson D, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin or cisplatin-based combination chemotherapy or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(19): 2804-10
3. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. Semin Nephrol. 2003; 23(5): 460-4.
4. Berns J, Ford P, editors. Renal toxicities of antineoplastic drugs and bone marrow transplantation1997
5. Santoso J, Lucci J, Coleman R, Schafer I, Hannigan E. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2003; 52(1): 13-8
6. Taguchi T, Nazneen A, Abid M, Razzaque M. Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events. Contributions to Nephrology. 2005; 148: 107-21
7. Somova L, Shode F, Ramnanan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from Olea europaea, subspecies africana leaves. Journal of ethnopharmacology. 2003; 84(2-3): 299-305.
8. Zargari A. Medicinal Plants. Tehran, Tehran University Publications, 1996; 3: 319-29
9. Lee-Huang S, Zhang L, Lin Huang P, Chang Y, Huang P. Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. Biochemical and Biophysical Research Communications 2003; 307(4): 1029-37.
10. Pereira A, Ferreira I, Marcelino F, Valentمo P, Andrade P, Seabra R, et al. Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (Olea europaea L. Cv. Cobrançosa) leaves. Molecules. 2007; 12(5): 1153-62
11. Al-Azzawie H, Alhamdani M. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. Life sciences. 2006; 78(12): 1371-7
12. Zarzuelo A, Duarte J, Jimenez J, Gonzalez M, Utrilla M. Vasodilator effect of olive leaf. Planta Med. 1991; 57(5): 417-9
13. Scheffler A, Rauwald H, Kampa B, Mann U, Mohr F, Dhein S. Olea europaea leaf extract exerts L-type Ca2+ channel antagonistic effects. Journal of ethnopharmacology. 2008; 120(2): 233-40
14. Briante R, Patumi M, Terenziani S, Bismuto E, Febbraio F, Nucci R. Olea europaea L. leaf extract and derivatives:

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

antioxidant properties. J Agric Food Chem. 2002; 50(17): 4934-40

15. DEKANSKI D, JANI IJEVI -HUDOMAL S, TADI V, MARKOVI G, ARSI I, MITROVI D. Phytochemical analysis and gastroprotective activity of an olive leaf extract. BELGRADE. 2009; 74(4): 367-77
16. Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. Effect of cisplatin on the activities of enzymes which protect against lipid peroxidation. Biochemical pharmacology. 1992; 43(8): 1872-5
17. Hashemi P, Delfan B, Ghiasvand A, raeesi F, Alborzi M. Study of the amount of oleuropein level in the leaves of olive varieties cultivated in Khorramabad (Iran). Yafteh. 2009; 10(4)
18. Othman N, Roblain D, Chammen N, Thonart P, Hamdi M. Antioxidant phenolic compounds loss during the fermentation of Chétoui olives. Food Chemistry. 2009
19. De Marco E, Savarese M, Paduano A, Sacchi R. Characterization and fractionation of phenolic compounds extracted from olive oil mill wastewaters. Food Chemistry. 2007; 104(2): 858-67
20. Paglia D, Valentine W. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1967; 70(1): 158
21. Kheradmand A, Alirezaei M, Asadian P, Alavi E, Joorabi S. Antioxidant enzyme activity and MDA level in the rat testis following chronic administration of ghrelin. Andrologia2009; 41(6): 335-40
22. Claiborne Al: Catalase activity; in Greenwald RA (ed): CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research. Boca Raton, CRC Press, 1985, pp 283-284
23. Buege J, Aust S. Microsomal lipid peroxidation. Methods in enzymology. 1978; 52: 302
24. Matsushima H, Yonemura K, Ohishi K, Hishida A. The role of oxygen free radicals in cisplatin-induced acute renal failure in rats. J Lab Clin Med. 1998; 131(6): 518-26
25. 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
26. Appenroth D, Winnefeld K, Schrter H, Rost M. Beneficial effect of acetylcysteine on cisplatin nephrotoxicity in rats. Journal of Applied Toxicology. 1993; 13(3): 189-92
27. Sheikh-Hamad D, Timmins K, Jalali Z. Cisplatin-induced renal toxicity: possible reversal by N-acetylcysteine treatment. Journal of the American Society of Nephrology. 1997; 8(10): 1640
28. Cetin R, Devrim E, Kilicoglu B, Avci A, Candir O, Durak I. Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. J Appl Toxicol. 2006 Jan-Feb; 26(1): 42-6
29. Walter Jr W, Fleming H, Etchells J. Preparation of antimicrobial compounds by hydrolysis of oleuropein from green olives.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

Applied and Environmental Microbiology. 1973; 26(5): 773

30. Visioli F, Poli A, Galli C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. Medicinal Research Reviews. 2002; 22(1): 65-75
31. Naghizadeh B, Boroushaki T, Mofidpour H. Protective effect of crocin against cisplatin-induced acute renal damage in rat. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2007; 9(4). 281-286
32. Behling E, Sendمo M, Francescato H, Antunes L, Costa R, de Lourdes PBianchi M. Comparative study of multiple dosage of quercetin against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rat kidneys. Pharmacological Reports. 2006; 58(4): 526.
33. Zahiri SH, Dezfulian R, Dehghani F. The Protective Role of Galium Aparine on Cisplatin – Induced Nephrotoxicity in Male Rats. Armaghane Danesh. 2006; 11(1):
34. Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, Mengs U, Stolte H, Lentzen H. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11(1): 55-62.
35. Ajith TA, Jose N, Janardhanan KK. Amelioration of cisplatin induced nephrotoxicity in mice by ethyl acetate extract of a polypore fungus, Phellinus rimosus. J Exp Clin Cancer Res. 2002; 21(2): 213-7.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]