مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره ۶، خرداد ۱۳۹۴، صفحه ۶۳-۵۸

تداخل اثر کافئین با استرپتومایسین بر تغییرات هیستوپاتولوژیک کلیه و کبد موش صحرایی

حسین نجف زاده (PhD) [*۱]، بابک محمدیان (PhD)[۲]، مریم رهبر (DVM)[۳]، نسترن اکبری (DVM)[۳]، محمد درویش خادم (DVM)[۳]، لیلا نیک روان (DVM)[۳]

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز
۲- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز
۳-دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

دریافت: ۹۳/۶/۲۳، اصلاح:۹۳/۹/۱۵، پذیرش:۹۳/۱۱/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به احتمال افزایش سمیت کلیوی استرپتومایسین بوسیله چای و قهوه که حاوی متیل گزانتین ها از جمله کافئین هستند، هدف از این مطالعه، بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک بافت کلیه و کبد و برخی فاکتورهای سرمی موش صحرایی در مصرف همزمان استرپتومایسین و کافئین می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی در مدل حیوانی و بر روی ۲۵سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ گرم در ۵ گروه انجام شد. گروه اول بعنوان گروه شاهد، گروه های دوم تا پنجم به ترتیب استرپتومایسین (۲۵ mg/kg)، کافئین (۵ mg/kg)+استرپتومایسین، کافئین و استرپتومایسین+ ویتامین سی (۱۰۰ mg/kg) را به مدت ۲۱ روز و بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. سپس موش ها با اتر بیهوش شدند و از قلب خونگیری شد و در سرم مقادیر کراتینین، ازت اوره، سدیم و پتاسیم اندازه گیری شد. از بافت کلیه و کبد برای بررسی پاتولوژیک به روش معمول نمونه گیری و مقطع تهیه شد و با رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین و بوسیله میکروسکوپ نوری مطالعه شدند.

یافته‌ها: مقدار کراتینین و پتاسیم سرم در بین گروهها تفاوت نداشت در حالی که مقدار ازت در گروه ۵ (۱۵±۰/۷ mg/dl) نسبت به گروه ۱ و ۴ بطور معنی داری کمتر بود (p<۰/۰۵). سدیم در گروه ۲ (۱۳۹/۸±۰/۲) و ۴ (۱۴۰±۰/۴۴۷) افزایش و در گروه ۵ (۱۳۷/۲۵±۰/۷۵meq/l) کاهش معنی داری داشت (p<۰/۰۵). آسیب بافت کبد و کلیه در مصرف همزمان استرپتومایسین و کافئین شدیدتر بود. ویتامین سی این ضایعات را کاهش داد.

نتیجه گیری: کافئین آسیب کلیوی ناشی از استرپتومایسین را میتواند تشدید نماید در حالی که ویتامین سی آن را کاهش دهد.

واژه های کلیدی: استرپتومایسین، کافئین، کلیه، کبد، موش صحرایی.

مقدمه

کافئین جزء خانواده‌ی متیل گزانتین‌ها می‌باشد. ترکیبات گزانتین فسفودی استراز را مهار کرده و سبب افزایش cAMP می‌شوند در نتیجه باعث انبساط عضلات صاف می‌گردند. ترکیبات گزانتینی با افزایش cAMP در قلب اثرات اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت را بجای می‌گذارند و تاکی‌کاردی ایجاد می‌کنند در حالی که در ریه مانع از ورود کلسیم به سلول‌ها شده و سبب انبساط عضلات صاف (برونکودیلاتاسیون) می‌گردند. متیل گزانتین‌ها به خصوص کافئین در مقادیر کم و متوسط با افزایش سطح هوشیاری و رفع خستگی، سبب برانگیختگی خفیف قشر مغز می‌شوند. مقادیر بالاتر متیل گزانتین‌ها برای اتساع برونش ها مورد نیاز می باشند که به طور معمول سبب عصبانیت و لرزش در برخی بیماران می گردند. متیل گزانتین‌ها نباید در آسم حاد استفاده شوند زیرا اتساع برونشی بیشتری را نسبت به درمان استاندارد فراهم نمی‌کنند و مصرف آن‌ها ممکن است با عوارض قابل توجهی همراه باشد (۲و۱). کافئین به عنوان یک محرک ملایم، گسترده‌ترین داروی روان‌گردان مورد استفاده در جهان است. کافئین در نوشیدنی‌های بدون الکل، قهوه، چای، کاکائو، شکلات و بسیاری از داروهایی که نیاز به نسخه دارند و یا نیاز به نسخه ندارند، حضور دارد. کافئین ترشح دوپامین و نوراپی‌نفرین را به مقدار اندکی افزایش می‌دهد و فعالیت عصبی را در بسیاری از مناطق مغز افزایش می‌دهد (۴و۳). بسیاری از اثرات کافئین از طریق آنتاگونسیم رقابتی با گیرنده‌های آدنوزین رخ می‌دهد. آدنوزین یک نوروومودیلاتور است که بر تعدادی از عملکردهای سیستم عصبی مرکزی مؤثر است. اثرات تسکینی متوسط زمانی اتفاق می‌افتد که آدنوزین رسپتورهای زیر گروه اختصاصی آدنوزین را فعال کند و اثر کافئین را خنثی نماید (۶و۵). سیتوتوکسیتی کافئین ممکن است به واسطه توانایی آن در ایجاد آپوپتوز باشد. گونه های فعال اکسیژن (ROS) تولید شده توسط کافئین باعث جراحت سلول در آپوپتوز و نکروز می‌شود (۶). استرپتومایسین ضد میکروب آمینوگلیکوزیدی است که با مهار پروتئین سازی باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی می تواند آنها را از بین ببرد. استرپتومایسین یکی از آنتی بیوتیک های مهم در درمان بروسلوز و سل محسوب می شود. عارضه مهم این دارو، سمیت کلیوی بخصوص در بیماران دچار نارسایی های کلیوی می باشد. همچنین این دارو می تواند سمیت شنوایی را حتی در جنین بدنبال داشته باشد (۸و۷و۱). با توجه به اهمیت مصرف کافئین و احتمال تجویز استرپتومایسین بدلیل بیماری های عفونی از قبیل بروسلوز و سل، این مطالعه به منظور ارزیابی تابلوی سرمی و

* مسئول مقاله: دکتر حسین نجف زاده
آدرس: اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده دامپزشکی، بخش فارماکولوژی. تلفن: ۳۳۳۳۰۰۷۳-۰۶۱
E-mail: najafzadeh@scu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.6.8.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.6.58]

هیستوپاتولوژی بافت کلیه و کبد در موش های صحرایی انجام شد تا به این سوال پاسخ داده شود که تا چه اندازه در مصرف همزمان کافئین و استرپتومایسین بافت کلیه و احتمالا کبد آسیب پذیر خواهد بود و ویتامین سی بعنوان آنتی اکسیدان چقدر در کاهش این آسیب های احتمالی موثر است.

مواد و روش‌ها

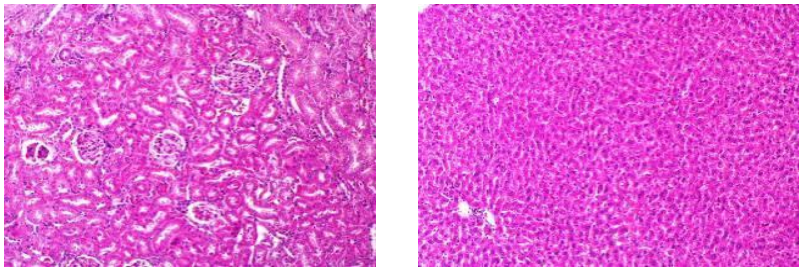
این مطالعه تجربی در مدل حیوانی بر روی ۲۵سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ گرم انجام شد. موش ها به ۵ گرو ۵تایی تقسیم شدند. گروه اول بعنوان گروه شاهد در شرایط مشابه تغذیه و دما با سایر گروه ها نگهداری شد. گروه‌های دوم تا پنجم به ترتیب استرپتومایسین ۲۵ mg/kg، کافئین+استرپتومایسین، کافئین ۵ mg/kg و استرپتومایسین+ویتامین سی ۱۰۰mg/kg را دریافت کردند. داروها روزانه و به مدت ۲۱ روز و بصورت داخل صفاقی تجویز شدند. سپس موش ها با اتر بیهوش شدند و از قلب خونگیری شد تا سرم جدا شود. آنگاه با ادامه بیهوشی بوسیله اتر موشها آسان کشی شدند. محوطه شکمی موش ها باز شد و از بافت کلیه و کبد برای بررسی پاتولوژیک به روش معمول نمونه گیری گردید. به روش رایج تهیه مقاطع بافتی از کبد و کلیه مقطع تهیه شد. لام ها با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی و بوسیله میکروسکوپ نوری از نظر تغییرات پاتولوژیک ازجمله نکروز، خونریزی و غیره مطالعه شدند. در سرم مقادیر کراتینین، ازت اوره، سدیم و پتاسیم بوسیله کیت آزمایشگاهی پارس آزمون و دستگاه اتوآنالایزر اندازه گیری شد. مقادیر سرمی فاکتورها بین گروه ها با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و پس آزمون LSD مقایسه شدند. اختلاف میانگین داده ها (±خطای استاندارد) با $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی دار تلقی شدند.

یافته ها

مقدار کراتینین و پتاسیم سرم در بین گروههای مختلف تحت مطالعه تفاوت آماری نداشت درحالیکه مقدار ازت اوره خون در گروه ۵ (دریافت کننده استرپتومایسین + ویتامین سی) از گروه ۱ (شاهد) و ۴ (دریافت کننده کافئین به تنهایی) بطور معنی داری کمتر بود ($p<۰/۰۵$). بطوری که مقدار این شاخص در گروه اول ۱۸/۲۵±۰/۸۵۴ میلی گرم در دسی لیتر بود و در گروه چهارم به ۱۷/۶±۰/۹۲۷ میلی گرم در دسی لیتر رسید اما در گروه پنجم به ۱۵±۰/۷۰۷ میلی گرم در دسی لیتر کاهش معنی داری داشت (جدول ۱). مقدار سدیم سرم از نظر آماری در گروه ۲ (دریافت کننده استرپتومایسین به تنهایی) و گروه ۴ افزایش یافت ($p<۰/۰۵$) و به ترتیب به ۱۳۹/۸±۰/۲ و ۱۴۰±۰/۴۴۷ میلی اکی والان در لیتر رسید. در حالی که مقدار سدیم سرم در گروه ۵ یعنی گروه دریافت کننده استرپتومایسین به همراه ویتامین سی کاهش معنی داری پیدا کرد($p<۰/۰۵$) و به ۱۳۷/۲۵±۰/۷۵ میلی اکی والان در لیتر رسید (جدول۱). در بررسی بافت کلیه مشاهده شد که استرپتومایسین موجب تورم سلولی، نفریت بینابینی، التهاب و نکروز سلولی و تشکیل کست های هیالن در لوله های ادراری می شود. مصرف کافئین بهمراه استرپتومایسین سبب تشدید ضایعات فوق شده و نکروز توبولی و پرخونی شدید را به همراه داشته است. در حالی که کافئین به تنهایی اثر کمی بر بافت کلیه داشته و شدت عوارض فوق را نداشت. ویتامین سی این ضایعات را کاهش داد و بافت تقریبا سالمی در کلیه ها مشاهده شد. (شکل ۱–الف تا ۱– ج). استرپتومایسین تغییرات بافتی چندانی را در کبد بدنبال نداشت و کمی نکروز انعقادی و هجوم سلول های تک هسته ایی مشاهده شد. ولی کافئین به تنهایی موجب تشکیل زیادواکوئل های چربی، تورم سلولی و کاهش فضای سینوزوئیدها شد که در مصرف همزمان با استرپتومایسین همین ضایعات مشاهده شد. ویتامین سی توانست این ضایعات را کاهش دهد (شکل ۱– الف و ۱–د و۱–ه).

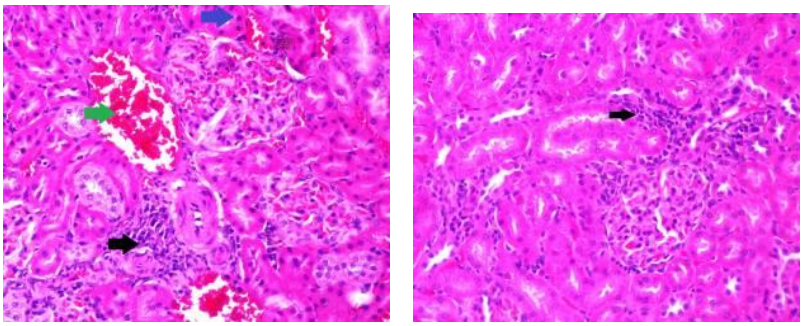
جدول ۱. میانگین±خطای استاندارد برخی از فاکتورهای بیوشیمیایی سرم موشها (حروف بیانگر تفاوت معنی دار بین گروه هاست ($p<۰/۰۵$، $n=۶$).

گروه	کراتینین (mg/dl)	ازت اوره خون (mg/dl)	سدیم (meq/l)	پتاسیم (meq/l)
شاهد	۰/۵۵±۰/۰۵	۱۸/۲۵±۰/۸۵۴a	۱۳۸/۵± ۰/۲۸۹a	۴/۱±۰/۱۸۲۶
استرپتومایسین	۰/۵۶±۰/۰۴	۱۷/۲±۰/۷۳۵ac	۱۳۹/۸±۰/۲ b	۴/۲۶±۰/۰۵۱
p-value	۰/۸۱۹	۰/۴۰۸	۰/۶۰۷	۰/۸۵۸
استرپتومایسین+کافئین	۰/۵±۰	۱۶/۲ ±۰/۹۷ac	۱۳۸/۶±۰/۵ b	۳/۹۴±۰/۱۷۷۸
p-value	۰/۱۵۶	۰/۴۰۴	۰/۰۷۲	۰/۷۰۵
کافئین	۰/۵۶±۰/۰۲۴۵	۱۷/۶±۰/۹۲۷ab	۱۴۰±۰/۴۴۷ cd	۵/۵۸±۱/۲۱۳۸
p-value	۰/۱۵۶	۰/۲۴۷	۰/۰۳۹	۰/۰۶۴
استرپتومایسین+ ویتامین سی	۰/۵±۰	۱۵± ۰/۷۰۷c	۱۳۷/۲۵±۰/۷۵ b	۴/۱۲۵±۰/۲۱۷۵
p-value	۱	۰/۰۵	۰/۰۰۱	۰/۱۱۶

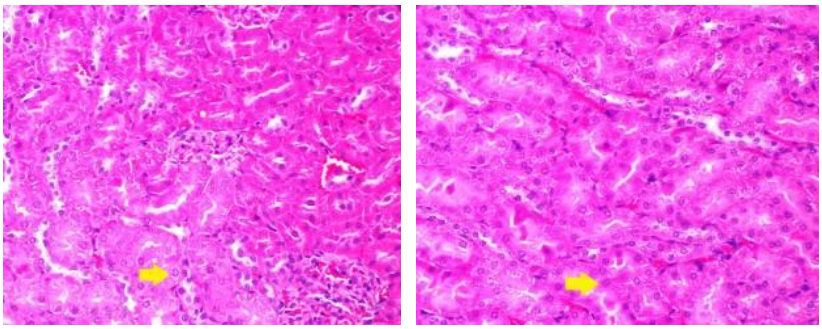


شکل۱–الف. نمای میکروسکوپیک کلیه (سمت چپ) و کبد (سمت راست) در موش های گروه اول (شاهد)(H&E ×10)

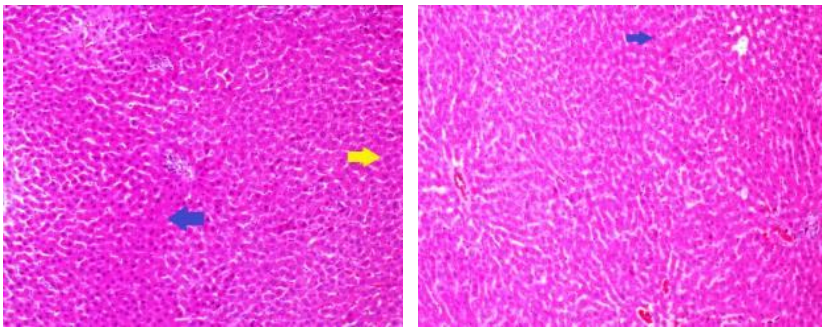
[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.6.8.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.6.58]



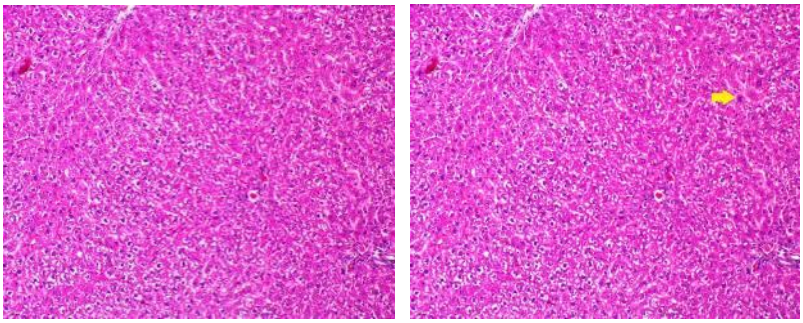
شکل۱–ب. نمای میکروسکوپیک کلیه در موش های گروه دوم (راست): فلش سیاه نشاندهنده نفریت بینابینی است و گروه سوم (چپ): فلش های آبی، سیاه و سبز به ترتیب بیانگر نکروز، نفریت بینابینی و پرخونی می باشند (H&E ×20)



شکل ۱–ج. نمای میکروسکوپیک کلیه در موش های گروه چهارم (راست): فلش زرد نشاندهنده تورم سلولی است و گروه پنجم (چپ): فلش زرد نشاندهنده تورم سلولی است (H&E ×20)



شکل ۱–د. نمای میکروسکوپیک کبد در موش های گروه دوم (راست): فلش آبی نشاندهنده نکروز است و گروه سوم (چپ): فلش آبی نشاندهنده نکروز ناحیه ای و فلش زرد بیانگر تورم سلولی است (H&E ×10)



شکل ۱–ه. نمای میکروسکوپیک کبد در موش های گروه چهارم (راست): فلش زرد بیانگر تورم سلولی است و گروه پنجم (چپ) که بافت نرمال مشاهده می شود (H&E×10)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.6.8.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.6.58]

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر مصرف مداوم استرپتومایسین به مدت ۲۱ روز موجب تغییرات هیستوپاتولوژیک قابل ملاحظه ایی در کلیه ها شد که این تغییرات بوسیله مصرف همزمان کافئین تشدید شد. در حالی که کافئین به تنهایی تغییرات مهمی در بافت کلیه ایجاد نکرد. از طرفی مصرف همزمان ویتامین سی با استرپتومایسین توانست عوارض کلیوی استرپتومایسین را کاهش دهد.

استرپتومایسین احتمالا از طریق القای استرس اکسیداتیو با ایجاد آسیب در غشای سلول های توبول کلیوی و همچنین آسیب به ارگانل هایی از قبیل میتوکندری و لیزوزوم می تواند عارضه کلیوی ایجاد کند. این تغییرات از آثار آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی است (۱۰و۹) در بعضی از مطالعات اثرات جنتامایسین در تغییرات استرس اکسیداتیو و اثر محافظتی برخی از آنتی اکسیدان ها مثل ویتامین E و C و سیلیمارین ارزیابی شده است. مطالعه مشابه جهت مقایسه نتایج در دسترس نیست اما در یک مطالعه بیان شده است که استرپتومایسین پتانسیل آسیب کبدی اندکی دارد ولی سمیت کلیوی آن می تواند منجر به سمیت کبدی شود و افراد دچار نارسایی کبدی زودتر سمیت کلیوی ناشی از استرپتومایسین را نشان می دهند (۱۱). در مطالعه حاضر کافئین به تنهایی تاثیری بر بافت کلیه ها نداشت اما اثر استرپتومایسین را افزایش داد. این تقویت سمیت کلیوی برای بعضی از داروها بیان شد از جمله Champion و همکاران نشان دادند که کافئین در موش صحرایی سمیت کلیوی مفنامیک اسید را با مکانیسم ناشناخته ای افزایش می دهد (۱۲). این در حالی است که در برخی دیگر از مطالعات کافئین اثر محافظتی داشته است در مطالعه ایی در سال ۲۰۱۰ با تجویز کافئین به تنهایی و به همراه فلوراید در مدت یک ماه در موش صحرایی مشاهده شد که کافئین استرس اکسیداتیو ناشی از فلوراید را در بافت های مختلف از جمله کلیه ها را کاهش داده و بعنوان آنتی اکسیدان عمل می‌کند. البته در مطالعه مذکور مصرف کافئین بصورت تجویز در آب موش ها بوده است (۱۳) و نتیجه آن با مطالعه ما متضاد است که شاید بدلیل تفاوت نوع سمیت (استرپتومایسین) یا روش مصرف (تزریقی) مطالعه ما باشد. در مطالعه حاضر استرپتومایسین تاثیری بر بافت کبد نداشت اما کافئین در بافت کبد موجب تشکیل زیاد واکوئل های چربی، تورم سلولی و کاهش فضای سینوزوئیدها شد. همسو با مطالعه ما، Ohta و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که کافئین می تواند آسیب کبدی را در وضعیت تضعیف ایمنی تشدید نماید (۱۴). با این حال مصرف همزمان استرپتومایسین و کافئین تاثیری بر ضایعات کبدی ناشی از کافئین نداشت اما ویتامین C این آثار هیستوپاتولوژیک را کاهش داد. با توجه به مطالعه حاضر می توان اظهار داشت که آسیب بافت کبد و کلیه در مصرف همزمان استرپتومایسین و کافئین شدیدتر از هریک از آنها به تنهایی بود و ویتامین سی این ضایعات را کاهش داد. بنابراین می توان بیان کرد که کافئین آسیب کلیوی ناشی از استرپتومایسین را می تواند تشدید نماید.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز جهت حمایت مالی این تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.6.8.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.6.58]

The Effects of the Concomitant Use of Caffeine and Streptomycin on Histopathological Changes in the Kidney and Liver of Rats

H. Najafzadeh (PhD)*[1], B. Mohammadian (PhD)[2], M. Rahbar (DVM)[3], N. Akbari (DVM)[3], M. Darvishkhadem (DVM)[3], L. Nikravan (DVM)[3]

1.Department of Science, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran
2.Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran
3.Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(6); Jun 2015; PP: 58-63
Received: Oct 6th 2014, Revised: Dec 6th 2014, Accepted: Feb 4th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Considering the possibility of increased renal toxicity induced by streptomycin in tea and coffee, which contain methylxanthines such as caffeine, we aimed to investigate the histopathological changes in the kidney and liver of rats. We also evaluated some serum parameters after the concurrent use of streptomycin and caffeine.

METHODS: This experimental study was performed on 25 female Wistar rats, with the average weight of 200 g; the rats were divided in five groups. Group I was regarded as the control group, group II received streptomycin (25 mg/kg), group III was administered streptomycin+caffeine (5 mg/kg), group IV received caffeine (5 mg/kg) and group V received streptomycin + vitamin C (100 mg/kg) for a period of 21 days. Afterwards, the rats were anesthetized with ether and blood samples were obtained from the heart. Serum creatinine, blood urea nitrogen, sodium and potassium levels were measured in rats. After preparing and sectioning renal and hepatic tissues for pathological examinations, they were stained by hematoxylin and eosin (H&E); the samples were examined, using a light microscope.

FINDINGS: Serum creatinine and potassium levels were not significantly different between the groups, while urea nitrogen level in group V (15±07 mg/dL) was significantly lower than the values reproted in groups I and IV ($p<0.05$). Sodium level increased in group II (139. 8±0.2 mEq/L) and group IV (140±0.447 mEq/L), while a significant reduction was reported in group V (137.25±0.75 mEq/L) ($p<0.05$). According to the findings, hepatic and renal damages were severe after the concomitant use of streptomycin and caffeine. However, vitamin C reduced the induced damages.

CONCLUSION: As the results indicated, caffeine could aggravate renal injuries, induced by streptomycin, while vitamin C had an alleviating effect.

KEY WORDS: *Streptomycin, Caffeine, Kidney, Liver, Rats.*

Please cite this article as follows:

Najafzadeh H, Mohammadian B, Rahbar M, Akbari N, Darvishkhadem M, Nikravan L. The Effects of the Concomitant Use of Caffeine and Streptomycin on Histopathological Changes in the Kidney and Liver of Rats. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(6):58-63.

* **Corresponding Author; H. Najafzadeh (PhD)**
Address: Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran
Tel: +98 61 33330073
E-mail: najafzadeh@scu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.6.8.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.6.58]

References

1-Goodman LS, Limbird LE, Milinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, Editors. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. Mc Graw Hill (Tx);1996. p.396,592.

2- Waldman SA, Terzic A. Pharmacology and therapeutic: principles to practice. 1st ed. USA:Sanders/Elsevier; 2009. p.428-9.

3-Hoesch RE, Weinreich D, Kao JPY. A novel ca2+ influx pathway in mammalian primary sensory neurons is activated by caffeine. J Neurophysiol. 2001;86(1):190-6.

4-Marret S, Gressens P, Van-Maele-Fabry G, Picard J, Evrard P. Caffeine induced disturbance of early neurogenesis in whole mouse embryo cultures. Brain Res.1997;773(1-2):213-6.

5-He Z, Ma WY, Hashimoto T, Bode AM, Yang CS, Dong Z. Induction of apoptosis by caffeine is mediated by the p53, Bax, and caspase 3 pathways. Cancer Res. 2003;63(15):4396-401.

6-Lu PZ, Lai CY, Chan WH. Caffeine induces cell death via activation of apoptotic signal and inactivation of survival signal in human osteoblasts. Int J Mol Sci. 2008;9(5):698-718.

7-Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43:1003–12.

8-Brigas GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drug in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 8thed. USA:Lippingcott Willims and Wilkins; 2008.p. 228-33.

9-Kumar M, Kakkar V, Mishra AK, Chuttani K, Kaur IP. Intranasal delivery of streptomycin sulfate (STRS) loaded solid lipid nanoparticles to brain and blood. Int J Pharm. 2014. 461(1-2):223-33.

10-Williams PD, Bennett DB, Gleason CR, Hottendorf GH. Correlation between renal membrane binding and nephrotoxicity of aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. 1987;31(4):570-4.

11-Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother. 2011;66(7): 1431-46.

12-Champion de Crespigny P, Hewitson T, Birchall I, Kincaid-Smith P. Caffeine potentiates the nephrotoxicity of mefenamic acid on the rat renal papilla. Am J Nephrol. 1990;10(4):311-5.

13-Inkielewicz-Stepniak I, Czarnowski W. Oxidative stress parameters in rats exposed to fluoride and caffeine. Food Chem Toxicol. 2010;48(6):1607-11

14-Ohta A, Lukashev D, Jackson EK, Fredholm BB, Sitkovsky M. 1, 3, 7-trimethylxanthine (caffeine) may exacerbate acute inflammatory liver injury by weakening the physiological immunosuppressive mechanism. J Immunol. 2007; 179(11):7431-8.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.6.8.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.6.58]