مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۴۰۰، دوره ۲۳، صفحه ۲۷۴-۲۶۷

اثر دریافت ال-گلوتامین بر کاهش آسیب بافت کلیوی و بازیابی عملکرد کلیه به دنبال سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین در موش صحرایی

رضا ناصرزاده (MD)[۱]، لیلا جعفری پور (MSc)[۲]، زهرا اسلامی فر (PhD)[۳]، احسان علیزمانی (MD)[۱]، نگار نوری یزدان (MSc)[۴]، حسن احمدوند (PhD)[۵*]

۱-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران
۲-گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران
۳-گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران
۴-گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۵-مرکز تحقیقات گیاهان دارویی و فراورده های طبیعی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

دریافت: ۹۹/۹/۲۱، اصلاح: ۹۹/۱۱/۲۷، پذیرش: ۹۹/۱۲/۶

خلاصه

سابقه و هدف: جنتامایسین یکی از آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزید است که باعث سمیت کلیه می شود. آنتی اکسیدان ها در کاهش سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین موثر هستند. این مطالعه به منظور بررسی اثر احتمالی ال-گلوتامین در کاهش آسیب بافت کلیوی و بازیابی عملکرد کلیه ناشی از جنتامایسین در موش های صحرایی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ موش صحرایی به چهار گروه هشت تایی: گروه شم، گروه جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۲ روز)، گروه ال-گلوتامین (۳۰ mg/kg به روش گاواژ به مدت ۱۲ روز)، جنتامایسین+گروه ال-گلوتامین تقسیم شدند. پس از بیهوشی، خون از قلب جمع آوری، سپس سرم آن جهت سنجش BUN و کراتینین استفاده شد. کلیه جهت سنجش مالون دی آلدئید (MDA)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون (GSH) و پارامترهای هیستوپاتولوژیک استفاده شد.

یافته‌ها: جنتامایسین باعث افزایش معنی دار BUN، کراتینین، MDA کلیه، نکروز توبولی،کست ائوزینوفیلیک و ارتشاح لکوسیت ها ($p<۰/۰۵$). کاهش CAT، GPX و GSH در مقایسه با گروه شم شده بود ($p<۰/۰۵$). گلوتامین به طور قابل توجهی MDA و ارتشاح لکوسیت ها را در مقایسه با گروه جنتامایسین کاهش داد ($p<۰/۰۵$). گلوتامین باعث افزایش معنی دار GPX و CAT در گروه ۴ در مقایسه با گروه جنتامایسین ($p<۰/۰۵$) و در گروه ۳ BUN، نکروز توبولی، کست ائوزینوفیلیک کاهش قابل توجهی در مقایسه با گروه جنتامایسین شد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که دریافت ال-گلوتامین، ۳۰ mg/kg خوراکی به مدت ۱۲ روز نقش موثری در کاهش صدمات کلیوی ناشی از جنتامایسین دارد.

واژه‌های کلیدی: ال-گلوتامین، جنتامایسین، سمیت کلیه.

مقدمه

جنتامایسین، یک آنتی بیوتیک آمینوگلیکوزید است که به طور گسترده ای در درمان عفونت های گرم منفی استفاده می شود. تقریباً ۲۰-۱۰ درصد بیماران دریافت کننده این دارو دچار صدمات کلیوی که بیشترین عارضه جانبی این دارو می باشد، می شوند (۲و۱). آنتی بیوتیک های شناخته شده دیگری نیز وجود دارد که علیه باکتری های گرم منفی استفاده می شود که سمیت کلیوی کمتر از جنتامایسین دارند. با این حال، جنتامایسین به دلیل کم هزینه بودن و اثرات مثبت در برابر میکروارگانیسم های مقاوم در برابر بتا لاکتام مثبت بیشتر استفاده می شود (۲و۱). صدمات پاتولوژیک ناشی از جنتامایسین شامل نکروز بافت کلیه و آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو، افزایش سطح اندوتلین، نفوذ مونوسیت و ماکروفاژ است. علاوه بر این، جنتامایسین باعث افزایش گونه های فعال اکسیژن (ROS) مانند پراکسید هیدروژن، آنیون های سوپراکسید، رادیکال های هیدروکسیل و انواع نیتروژن واکنش پذیر در بافت کلیه می شود (۳). ROS آسیب های جبران ناپذیری در سلول ها و بافت های بدن ایجاد می کند. تعادل پویایی بین ROS و آنزیم های درون زا مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) وجود دارد، به گونه ای که این آنزیم ها باعث سم زدایی از ROS و محافظت از بدن در برابر اثرات مخرب آنها می شود (۴). بیشتر مطالعات

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۱۱۹ دانشگاه علوم پزشکی دزفول می باشد.
*مسئول مقاله: دکتر حسن احمدوند
آدرس: همدان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی. تلفن: ۰۸۱-۳۸۳۸۱۵۹۰
E-mail: hassan_a46@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.38.7]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.267]

نشان داده اند که عوامل مختلف آنتی اکسیدانی سبب توقف یا کاهش اثرات مضر جنتامایسین در موش های صحرایی می شوند. استفاده از آنتی اکسیدان در موش هایی که جنتامایسین دریافت می کنند، می تواند سبب کاهش آسیب های بافت کلیه مانند نکروز توبولی، تورم توبولار و آپوپتوز شود (۶و۵و۳). گلوتامین به عنوان پیش ماده گلوتاتیون، سبب دفاع آنتی اکسیدانی در بدن می شود و برای برخی از مسیرهای اصلی واکنش های استرس زا ضروری به نظر می رسد (۹-۷). اگرچه گلوتامین به طور سنتی یک اسید آمینه غیر ضروری در نظر گرفته می شود، اما در طی رشد سریع بدن، استرس یا بیماری حاد، ضروری و استفاده از آن در بدن افزایش می یابد. بنابراین می توان آن را به عنوان یک اسید آمینه ضروری شرطی تعریف کرد (۱۰).

ال-گلوتامین در کاهش آسیب کبدی ناشی از جنتامایسین، کاهش انفارکتوس مغزی پس از ایسکمی مغزی و درمان کم خونی سلول داسی موثر گزارش شده است (۱۳-۱۱). مطالعات بالینی در مورد ال-گلوتامین در درمان کم خونی سلول داسی نشان می دهد که ال-گلوتامین برای مدت کوتاهی قابل تحمل است و از آنجا که این بیماران مستعد ابتلا به نارسایی کبد، کلیه و غیره هستند، استفاده از ال-گلوتامین توسط این افراد باید با احتیاط انجام شود (۱۳).

در بسیاری از موارد، استفاده از جنتامایسین برای مدت طولانی برای بیماران ضروری و از طرف دیگر آسیب کلیه ناشی از این دارو اجتناب ناپذیر است، بنابراین پیشگیری از آسیب کلیه با ترکیبات طبیعی و آنتی اکسیدانی ضروری به نظر می رسد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی تأثیر احتمالی ال-گلوتامین در کاهش آسیب بافت کلیه ناشی از جنتامایسین با سنجش آزمایشات عملکردی کلیه، آنزیم های آنتی اکسیدان و پارامترهای بافتی است.

مواد و روش ها

حیوانات و درمان دارویی: کلیه آزمایشات مربوط به حیوانات در این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی دزفول، ایران با کد DURS= 119 تایید شد که بر اساس دستورالعمل های پذیرفته شده بین المللی در مورد استفاده از حیوانات آزمایشگاهی است. در این مطالعه تجربی، ۳۲ موش صحرایی نژاد ویستار با محدود وزنی ۲۲۰-۲۰۰ گرم از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی دزفول تهیه شد. این حیوانات در دمای ثابت ۲۴-۲۲ درجه سانتی گراد و رطوبت ۶۰-۵۰ درصد و ۱۲ ساعت چرخه نور و تاریکی نگهداری شدند. آنها به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند.

گروه های آزمایشی: موش ها به طور تصادفی به ۴ گروه هشت تایی تقسیم شدند:

۱-گروه شم

۲-گروه جنتامایسین: به مدت ۱۲ روز جنتامایسین ۱۰۰ mg/kg داخل صفاقی دریافت کردند.

۳-گروه ال-گلوتامین: روزانه ۳۰ mg/kg ال-گلوتامین با گاواژ به مدت ۱۲ روز دریافت کردند.

۴-گروه جنتامایسین + ال-گلوتامین: به مدت ۱۲ روز همزمان جنتامایسین و ال-گلوتامین دریافت کردند.

۲۴ ساعت پس از دوز نهایی، حیوانات با تزریق ۶۰ mg/kg کتامین و ۲/۵ mg/kg دیازپام بیهوش شدند. از بطن راست موش ها خون گرفته شد، سپس کلیه راست برای مطالعات هیستوپاتولوژی برداشته شد و کلیه چپ برای آزمایش‌های بیوشیمیایی جدا شد و در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد تا همگن شود.

آنالیز سرم: نمونه خون با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ و سرم آن جدا شد. سطح BUN و کراتینین توسط کیت های پارس آزمون (پارس آزمون، تهران، ایران) و دستگاه اتوآنالیزر BT 1000 ایتالیا اندازه گیری شد.

آنالیز بیوشیمیایی: برای اندازه گیری پارامترهای بیوشیمیایی کلیه، بافت های کلیه از فریزر خارج و با هموژنایزر همگن شدند. سپس محلول بافر سالین فسفات (PBS) اضافه شد. محلول با (۵۰۰۰ دور در دقیقه) در دمای ۴ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. از مایع رویی جهت سنجش پارامترهایی مانند مالون دی آلدئید (MDA)، CAT، گلوتاتیون (GSH) و GPX استفاده شد. برای سنجش پراکسیداسیون لیپید به طور خلاصه، مخلوطی از بافت همگن کلیه و تریکلرواستیک اسید سانتریفیوژ شد، سپس مایع رویی آن با تیوباربیتوریک اسید (TBA) مخلوط و پس از ۳۰ دقیقه جوشیدن جذب آن در ۵۳۰ نانومتر توسط اسپکتروفتومتری خوانده شد (۱۴). جهت سنجش گلوتاتیون، مخلوطی از بافر فسفات (pH=۷/۱)، گلوتاتیون ردوکتاز، EDTA، نمونه کلیه تهیه و سپس جذب آن در ۴۱۲ نانومتر توسط الیزا خوانده شد (۱۵). برای اندازه گیری GPX از مخلوطی از نمونه کلیه با پراکسید هیدروژن و هیدروپراکسید ترت بوتیل استفاده و توسط الیزا در ۴۲۰ نانومتر خوانده شد (۱۶). CAT بر اساس مطالعه قبلی به روش Aebi اندازه گیری شد. به طور خلاصه، مخلوطی از بافر فسفات(pH=۷/۴) پراکسید هیدروژن و نمونه کلیه تهیه و سپس جذب آن در ۲۴۰ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در مدت زمان ۳۰ ثانیه به مدت ۳ دقیقه خوانده شد (۱۷و۱۶).

ارزیابی هیستوپاتولوژیک: کلیه به مدت ۲۴ ساعت در داخل فرمالدئید ۱۰٪ ثابت شد. پس از پردازش و قالب گیری بافت در پارافین، برش های ۵ µm تهیه و سپس با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند. از هر کلیه، ۴۰ میدان در بزرگ نمایی ۴۰۰× توسط میکروسکوپ بررسی شد. برای تجزیه و تحلیل ارتشاح لکوسیت ها، نکروز توبولی و کست ائوزینوفیل (۱۸). داده ها به صورت زیر به صورت نیمه کیفی جمع آوری شد: بدون آسیب مساوی صفر، خفیف (یک سلول صدمه دیده) مساوی ۱، متوسط (صدمه کمتر از ۲۵٪) مساوی ۲، شدید (آسیب بین ۵۰-۲۵) مساوی ۳، بسیار شدید (بیش از ۵۰٪ صدمه سلولی) مساوی ۴.

تحلیل آماری: تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار SPSS 21 انجام شد. نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون نرمال Shapiro-Wilk ارزیابی شد. داده های آماری با استفاده از آزمون ANOVA و تست تعقیبی Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

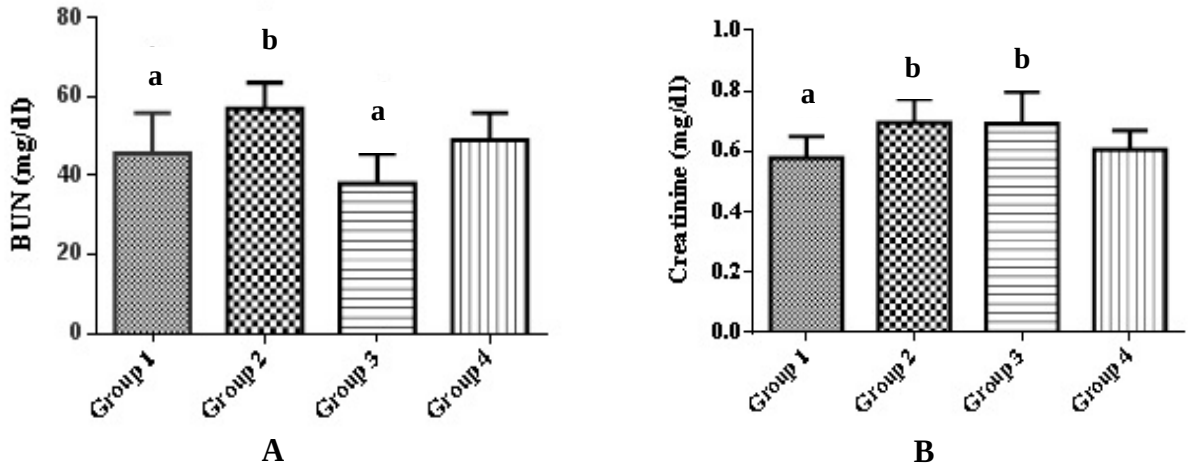
اثر ال-گلوتامین بر عملکرد کلیه: میزان BUN در گروه جنتامایسین در مقایسه با شم به طور قابل توجهی افزایش یافت (۱۰/۲۳±۵۴/۶۳ در مقابل ۶/۴۸±۵۷، $p=۰/۰۳۶$). سطح BUN در گروه های دریافت کننده گلوتامین کاهش یافته بود، اما این کاهش از نظر آماری فقط در گروه ۳ معنی دار بود (در گروه ۳: ۷/۵۶±۳۸ در مقابل ۶/۴۸±۵۷، $p<۰/۰۰۰۱$ و در گروه ۴: ۶/۸۲±۴۹ در مقابل ۶/۴۸±۵۷، $p=۰/۲۰$) (شکل ۱-A). کراتینین در گروه جنتامایسین نسبت به شم به طور قابل توجهی افزایش یافته بود (۰/۰۸±۰/۷ در مقابل ۰/۰۷±۰/۵۸، $p=۰/۰۳۶$). در این

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.38.7]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.267]

مطالعه درمان با گلوتامین توانسته بود سطح کراتینین را در گروه دریافت کننده جنتامایسین کاهش دهد اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (۰/۶۱±۰/۰۶ در مقابل ۰/۷±۰/۰۸، p=۰/۱۴) (شکل ۱-B).

اثر ال-گلوتامین بر پارامترهای بیوشیمیایی کلیه: سطح MDA در بافت کلیه در گروه جنتامایسین در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته و این افزایش قابل توجه بود (۶۲/۰۹±۶/۷۳ در مقابل ۴۵/۷۸±۹/۷۹، p=۰/۰۰۳) دریافت گلوتامین در دو گروه ۳ و ۴ در مقایسه با جنتامایسین (گروه ۲) سطح MDA را کاهش داده و این کاهش معنی دار بوده است (در گروه ۳: ۴۰/۲۶±۹/۵۵ در مقابل ۶۲/۰۹±۶/۷۳، p<۰/۰۰۰۱ و در گروه ۴: ۳۶/۰۱±۶/۸۴ در مقابل ۶۲/۰۹±۶/۷۳، p<۰/۰۰۰۱) (جدول ۱). گرچه جنتامایسین سطح گلوتاتیون را کاهش داده بود، اما این کاهش معنی دار نبود. سطح گلوتاتیون در گروه های دریافت کننده گلوتامین در مقایسه با گروه جنتامایسین افزایش یافت اما این افزایش معنی دار نبود (جدول ۱). سطح کاتالاز در گروه جنتامایسین در مقایسه با گروه شم به طور قابل توجهی کاهش یافته بود (۲۵/۷۴±۱۰/۱۷ در مقابل ۴۰/۹۱±۱۰/۶۵، p=۰/۰۴۲) (جدول ۱). جنتامایسین به طور قابل توجهی GPX کلیه را در مقایسه با گروه شم کاهش داده است (۷۷/۶۶±۱۱/۴۴ در مقابل ۱۲۳/۶۸±۱۹/۵۵، p<۰/۰۰۰۱) گلوتامین، سطح GPX را در هر دو گروه دریافت کننده گلوتامین افزایش داد که این افزایش در مقایسه با گروه جنتامایسین معنی دار بود (در گروه ۳: ۱۰۷/۰۳±۱۲/۳۹ در مقابل ۷۷/۶۶±۱۱/۴۴، p=۰/۰۰۵ و در گروه ۴: ۱۰۲/۶±۱۸/۳۹ در مقابل ۷۷/۶۶±۱۱/۴۴، p=۰/۰۱۹) (جدول ۱).

اثر ال-گلوتامین بر پارامترهای هیستوپاتولوژی کلیه: جنتامایسین باعث افزایش نکروز توبولی در گروه ۲ شد. این افزایش در مقایسه با گروه شم معنی دار بود (۲/۱±۰/۲۴ در مقابل ۱/۲۶±۰/۳۲، p<۰/۰۰۰۱). درمان با گلوتامین در گروه ۳ باعث کاهش قابل توجه نکروز توبولی در مقایسه با گروه جنتامایسین شد (۱/۶±۰/۲۸ در مقابل ۲/۱±۰/۲۴، p=۰/۰۰۳) (شکل های ۲ و۳). کست های ائوزینوفیلیک در گروه جنتامایسین به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه شم افزایش یافت (۱/۲۶±۰/۳۲ در برابر ۲/۰۱±۰/۲۴، p<۰/۰۰۰۱). کست های ائوزینوفیلیک در گروه ۳، در مقایسه با گروه جنتامایسین (۱/۶±۰/۲۸ در مقابل ۲/۱±۰/۲۴، p=۰/۰۰۳) به طور قابل توجهی کاهش یافت (شکل های ۲ و۳). جنتامایسین میزان ارتشاح لکوسیت ها را در بافت کلیه به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه شم افزایش داد (۲/۱۶±۰/۴۶ در مقابل ۱/۱۳±۰/۲۸، p<۰/۰۰۰۱). گلوتامین در دو گروه ۳ و۴ میزان نفوذ لکوسیت ها را کاهش داده بود (در گروه ۳: ۱/۳۹±۰/۲۵ در مقابل ۲/۱۶±۰/۴۶، p=۰/۰۰۲ و در گروه ۴: ۱/۵۳±۰/۴۷ در مقابل ۲/۱۶±۰/۴۶، p=۰/۰۱۳) (شکل های ۲ و۳).



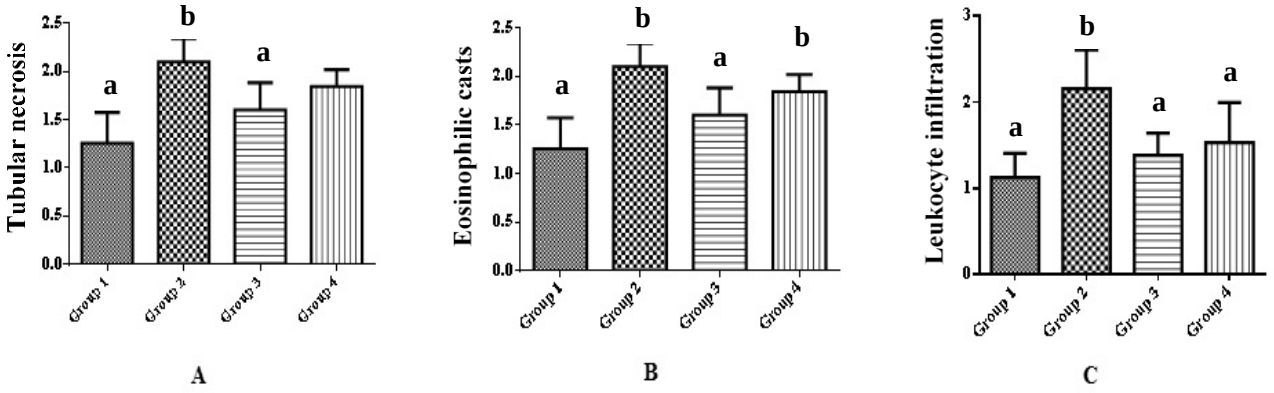
شکل ۱. تأثیر ال-گلوتامین بر تست های عملکرد کلیوی در مسمومیت کلیوی ناشی از جنتامایسین. هر شکل میانگین+انحراف معیار را نشان می دهد. $^{*}p<0/05$ در مقایسه با گروه ۲ (گروه جنتامایسین)، $^{\#}p<0/05$ در مقایسه با گروه ۱ (گروه شم).

جدول ۱. اثر ال-گلوتامین بر پارامتر بیوشیمیایی کلیه در سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین

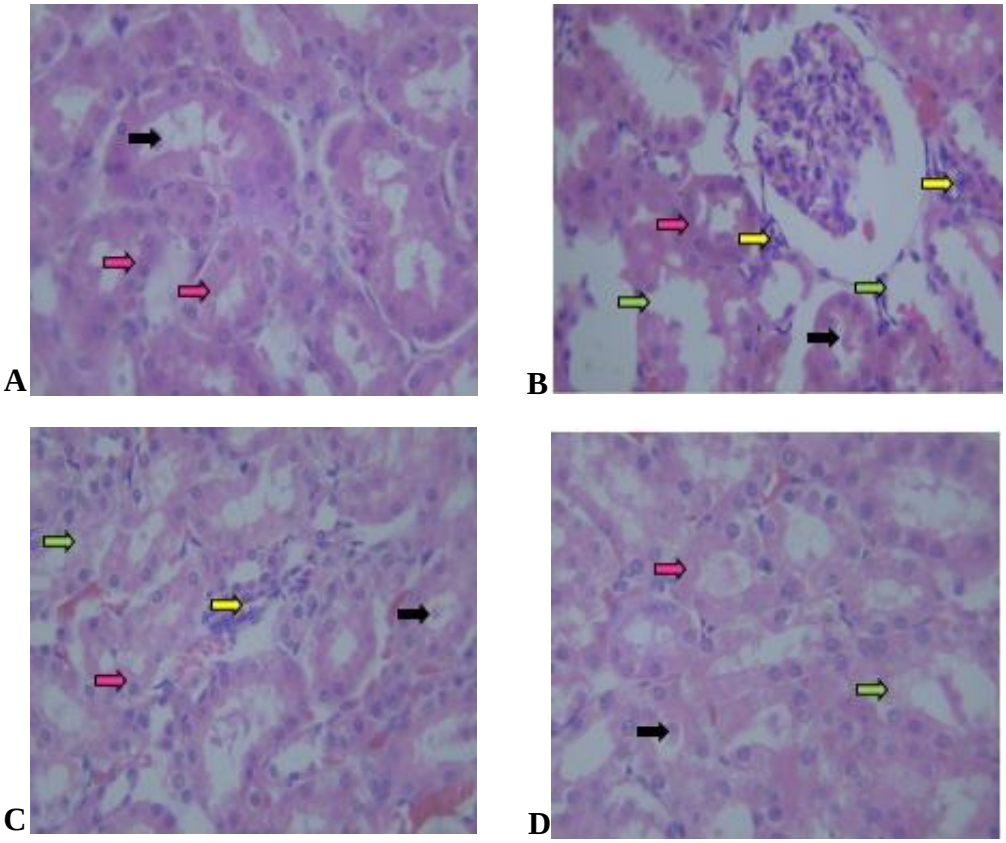
گروه	MDA (nm/mg protein) Mean±SD	CAT (U/mg protein) Mean±SD	GSH (U/mg protein) Mean±SD	GPX (U/mg protein) Mean±SD
شم	۴۵/۷۸±۹/۷۹*	۴۰/۹۲±۱۰/۶۵*	۱۰/۴۰±۳/۲۳	۱۲۳/۶۸±۱۹/۵۵*
جناتمایسین	۶۲/۰۸±۶/۷۳#	۲۵/۷۴±۱۰/۱۷#	۹/۲۲±۲/۹۰	۷۷/۶۶±۱۱/۴۴#
گلوتامین	۴۰/۲۶±۹/۵۵*	۳۸/۶۱±۱۰/۸۳	۱۱/۷۶±۲/۶۳	۱۰۷/۰۳±۱۲/۳۹*
گلوتامین+جنتامایسین	۳۶/۰۱±۶/۸۴*	۴۱/۲۴±۱۲/۳۶*	۹/۳۵±۲/۱۴	۱۰۲/۶۰±۱۸/۳۹*

$^{*}p<0/05$ در مقایسه با گروه ۲ (گروه جنتامایسین)، $^{\#}p<0/05$ در مقایسه با گروه ۱ (گروه شم).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.38.7]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.267]



شکل ۲. تأثیر ال-گلوتامین بر پارامتر هیستوپاتولوژی کلیه در مسمومیت کلیوی ناشی از جنتامایسین. هر شکل میانگین+انحراف معیار را نشان می دهد. $^{*}p<0/05$ در مقایسه با گروه ۲ (گروه جنتامایسین)، $^{\#}p<0/05$ در مقایسه با گروه ۱ (گروه شم).



شکل ۳. اثر ال-گلوتامین بر تغییرات هیستوپاتولوژیک کلیه موش در گروه های مختلف. A: گروه شم، B: گروه جنتامایسین، C: گروه ال-گلوتامین، D: جنتامایسین + ال-گلوتامین. پیکان صورتی ساختار بافتی طبیعی لوله کلیوی، پیکان سبز دژنره شدن و نکروز اپیتلیال لوله ای، پیکان سیاه کست های اپتلیالی و پیکان زرد ارتشاح لکوسیت ها در ناحیه بینابینی را نشان می دهد. (H&E, ×400).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، دوز ۱۰۰ mg/kg جنتامایسین باعث افزایش استرس اکسیداتیو، آسیب کلیه و ال-گلوتامین باعث کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی و کاهش آسیب به بافت کلیه شد. در برخی مطالعات استفاده از جنتامایسین، ۴۰ mg/kg یا دوز بالاتر باعث نارسایی حاد کلیه شد (۱۹). افزایش سطح BUN و کراتینین سرم نشانه اختلال عملکرد کلیه است (۲۱و۲۰). در مطالعه ما تزریق جنتامایسین سطح BUN و کراتینین را افزایش داده بود. تجزیه و تحلیل هیستوپاتولوژیک گروه جنتامایسین افزایش نکروز توبولار حاد، ارتشاح لکوسیت ها و کست ائوزینوفیلیک را نشان داد. با توجه به پارامترهای بیوشیمیایی، تزریق جنتامایسین سطح MDA را افزایش و آنزیم های آنتی اکسیدان GSH، GPX و CAT بافت کلیه را کاهش داده بود. استفاده از برخی ترکیبات مانند دیکلوفناک همراه با جنتامایسین به دلیل کاهش جریان خون و مهار پروستاگلاندین ها سبب آسیب شدید بافت کلیه و عصاره برگ زیتون، Lavandula officinalis و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.38.7]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.267]

اسید رزمارینیک به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی خود سبب بهبود بافت کلیه می شوند (۲۴-۲۲و۵). در مطالعه انجام شده، اگرچه دریافت گلوتامین میزان BUNو کراتینین را کاهش داده است، اما این کاهش قابل توجه نبوده و عملکرد ضعیف تری نسبت به داروهای ضد التهابی و آنتی اکسیدانی مانند رزمارینیک اسید، گلوتاتیون و عصاره سیر داشته است (۲۶و۲۵و۵). ممکن است به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی ضعیف آن در مقابل این ترکیبات باشد یا در صورت افزایش دوز دارو، ممکن است اثرات گلوتامین افزایش یابد.

گلوتامین در موش های صحرایی دریافت کننده جنتامایسین باعث کاهش قابل توجهی در سطح MDA بافت کلیه به دلیل کاهش پراکسیداسیون لیپید شد. برخی از مطالعات قبلی که در مورد استفاده از آنتی اکسیدان ها انجام شده است، کاهش سطح MDA در بافت کلیه و کبد را نشان داده است (۲۳و۱۱و۵). بنابراین احتمالاً فعالیت آنتی اکسیدانی گلوتامین، استرس اکسیداتیو در بافت را کاهش می دهد. گلوتامین به دلیل داشتن ژن آنتی اکسیدان HSP70 خاصیت آنتی اکسیدانی دارد و همچنین باعث کاهش پراکسیداسیون لیپید می شود (۲۷).

در مطالعه حاضر، سطح گلوتاتیون، کاتالاز، GPX در بافت کلیه موش های دریافت کننده گلوتامین همراه با جنتامایسین به طور قابل توجهی افزایش یافته است که این افزایش احتمالاً به دلیل فعالیت های استرس اکسیداتیو گلوتامین منجر به تقویت سیستم آنتی اکسیدانی شده است. در مطالعات قبلی، برخی از آنتی اکسیدان ها مانند عصاره هیدرولیکی برگ زیتون، رزمارینیک اسید با تقویت آنزیم های آنتی اکسیدان بافت کلیه، سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین را کنترل کرده اند (۲۳و۵).

در برخی از مطالعات ذکر شده است که گلوتامین ظرفیت آنتی اکسیدانی بافت ها را افزایش می دهد، با افزایش فعالیت های SOD، گلوتاتیون و GPX با استرس های اکسیداتیو مقابله می کند (۲۸و۲۷و۱۱). در مطالعه ما همچنین مشخص شد که گلوتامین در جلوگیری از تغییرات هیستوپاتولوژیکی ناشی از جنتامایسین مانند کاهش التهاب در بافت کلیه و کاهش التهاب اپیتلیال توبول ها موثر است. با این حال کاهش آسیب سلولی به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی و آمینو اسیدی آن کمتر از مشاهدات سایر مطالعات در این زمینه است که ممکن است مربوط به دوز این دارو و تعداد روزهای دریافت آن توسط موش ها باشد (۲۹و۵). به هر حال، هرگونه افزایش در تعداد روزها و دوز دریافتی نیز باید به دقت مورد بررسی قرار گیرد. زیرا ممکن است دوز های خیلی بالا یا استفاده طولانی مدت خطرناک باشد. طی مطالعه ای مشخص شد که میزان گلوتامینولیز در خون بیماران قلبی و کم خونی سلول داسی شکل افزایش می یابد که معمولاً با تجویز گلوتامین این بیماران بهبود می یابند. با این حال دوز مناسب، استفاده کوتاه مدت یا استفاده از مهار کننده گلوتامینولیز در این بیماران توصیه می شود (۳۰). استفاده از گلوتامین (به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی آن) یا مهارکننده گلوتامیناز نیز در بهبود بدخیمی ها موثر است (۳۱).

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که ال-گلوتامین دارای اثرات امیدوار کننده آنتی اکسیدانی و ضد استرس اکسیداتیو در مدل، سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین است. گلوتامین، ۳۰ mg/kg به روش گاواژ همراه با جنتامایسین به مدت ۱۲ روز می تواند با کاهش استرس های اکسیداتیو به دلیل ضد التهاب، در کاهش آسیب های بافت کلیه و بهبود عملکرد کلیه نقش موثری داشته باشد. ال-گلوتامین را می توان به عنوان یک آنتی اکسیدان و ضد التهاب نسبتاً مناسب در درمان آسیب های کلیوی در نظر گرفت. پیشنهاد می شود که در تحقیقات آینده ساز و کارهای موثری در کاهش آسیب سلولی و مطالعات مولکولی در این زمینه در نظر گرفته شود.

تضاد منافع: نویسندگان هیچ تضاد منافعی اعلام نکردند.

ملاحظات اخلاقی: موارد اخلاقی (از جمله سرقت ادبی، ساخت داده، انتشار مضاعف) توسط نویسندگان کاملاً رعایت شده است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از دانشگاه علوم پزشکی دزفول به جهت حمایت مالی و همچنین از کارکنان مرکز تحقیقات گیاهی رازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان خانم فروزان هادی پور و آقایان رضا رستمی و احمد چراغی به جهت یاری در انجام آزمایشات مربوطه، تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.38.7]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.267]

The Effect of Receiving L-Glutamine on the Reduction of Renal Tissue Damages and Renal Function Recovery Following Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats

R. Naserzadeh (MD)[1], L. Jafaripour (MSc)[2], Z. Eslamifar (PhD)[3], E. Alizamani (MD)[1], N. Nouryazdan (MSc)[4], H. Ahmadvand (PhD)[*5]

1.Student Research Committee, Dezful University of Medical scinces, Dezful, I.R.Iran

2.Department of Anatomy, School of Medicine, Dezful University of Medical scinces, Dezful, I.R.Iran

3.Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, I.R.Iran

4.Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, I.R.Iran

5.Medical Plants and Natural Products Research Center, Hamadan Univercity of Medical Sciences, Hamadan, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 23; 2021; PP: 267-274

Received: Dec 11st 2020, Revised: Feb 15th 2021, Accepted: Feb 24th 2021.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Gentamicin is one of the aminoglycoside antibiotics that commonly causes nephrotoxicity. Antioxidants are effective in reducing gentamicin-induced nephrotoxicity. In this study, we investigated the possible effect of L-Glutamine on the reduction of renal tissue damages and renal function recovery in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats.

METHODS: In this experimental study, 32 rats were divided into four groups of eight: Sham group, Gentamicin group (100 mg/kg i.p for 12 days), L-Glutamine group (30 mg/kg by gavage for 12 days), Gentamicin+L-Glutamine group. Then through anesthesia, the blood sample was collected via cardiac and its serum was used to measure the BUN and creatinine levels. The kidney of the rat was used to measure malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT), glutathione (GSH) and determine histopathological parameters.

FINDINGS: Receiving gentamicin causes significant elevation in BUN, Creatinine, MDA of the kidney, tubular necrosis, eosinophilic cast, and leukocyte infiltration compared to sham group ($p<0.05$). CAT, GPX, and GSH in gentamicin group caused significant decrease compared to the sham group ($p<0.05$). Glutamine has significantly decreased the MDA level, and leukocyte infiltration compared to gentamicin group ($p<0.05$). Glutamine caused significant increase in GPX (CAT in group 4) compared to gentamicin group ($p<0.05$) and in group 3, BUN, tubular necrosis, eosinophilic caused significant decreases compared to gentamicin group ($p<0.05$).

CONCLUSION: Receiving L-Glutamine, 30 mg/kg orally for 12 days has an effective role in the reduction of kidney injuries induced by gentamicin.

KEY WORDS: *L-Glutamine, Gentamicin, Nephrotoxicity*.

Please cite this article as follows:

Naserzadeh R, Jafaripour L, Eslamifar Z, Alizamani E, Nouryazdan, Ahmadvand H. The Effect of Receiving L-Glutamine on the Reduction of Renal Tissue Damages and Renal Function Recovery Following Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 267-74.

[*]**Corresponding Author: H. Ahmadvand (PhD)**

Address: Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R.Iran

Tel: +98 81 38381590

E-mail: hassan_a46@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.38.7]

[DOI: 10.22088/jbums.23.1.267]

References

1.Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N, Sokolovic D, Ilic I. Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives. EXCLI J. 2017;16:388-99.

2.Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. Mayo Clin Proc. 1999;74(5):519-28.

3.Safari T, Miri S, Kourkinejad Gharaei F, NazriPanjaki A, Saeidienik F, Bagheri H, et al. Nitric oxide metabolite changes in gentamicin-induced nephrotoxicity; the effects of antioxidant vitamins. J Renal Inj Prev. 2018;7(3):201-205.

4.Poulianiti KP, Kaltsatou A, Mitrou GI, Jamurtas AZ, Koutedakis Y, Maridaki M, et al. Systemic redox imbalance in chronic kidney disease: a systematic review. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:8598253.

5.Tavafi M, Ahmadvand H. Effect of rosmarinic acid on inhibition of gentamicin induced nephrotoxicity in rats. Tissue Cell. 2011;43(6):392-7.

6.Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Histopathological study of the combination of metformin and garlic juice for the attenuation of gentamicin renal toxicity in rats. J Renal Inj Prev. 2013;2(1):15-21.

7.Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG, van Leeuwen PA. Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004;7(1):59-70.

8.Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. Crit Care Med. 2002;30(9):2022-9.

9.Gündüz E, Ülger BV, İbiloğlu İ, Ekinci A, Dursun R, Zengin Y, et al. Glutamine provides effective protection against deltamethrin-induced acute hepatotoxicity in rats but not against nephrotoxicity. Med Sci Monit. 2015;21:1107-14.

10.DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. Oncogene. 2010;29:313-24.

11.Jafaripour L, Naserzadeh R, Ahmadvand H, Moradi FH, Ghobadi K, Alizamani E, et al. Effects of L-glutamine on oxidative stress in gentamicin induced hepatotoxicity rats. J Kerman Univ Med Sci. 2019;26(1):36-42.

12.Luo L-L, Li Y-F, Shan H-M, Wang L-P, Yuan F, Ma Y-Y, et al. L-glutamine protects mouse brain from ischemic injury via up-regulating heat shock protein 70. CNS Neurosci Ther. 2019;25(9):1030-41.

13.Quinn CT. l-Glutamine for sickle cell anemia: more questions than answers. blood. 2018;132(7):689-93.

14.Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clin Chim Acta. 1978;90(1):37-43.

15.Owens CW, Belcher RV. A colorimetric micro-method for the determination of glutathione. Biochem J. 1965;94(3):705-11.

16.Dadpisheh S, Ahmadvand H, Jafaripour L, Nouryazdan N, Babaeenezhad E, Shati H, et al. Effect of troxerutin on oxidative stress induced by sciatic nerve ischemia-reperfusion injury in rats. J Kerman Univ Med Sci. 2020;27(4):338-47.

17.Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer H-U, editor. Methods of enzymatic analysis, 2nd ed. Elsevier; 1974. p. 673-84.

18.Jafaripour L, Naserzadeh R, Alizamani E, Mashhadi SMJ, Rahmani Moghadam E, Nouryazdan N, et al. Effects of rosmarinic acid on methotrexate-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in wistar rats. Indian J Nephrol. 2021;31(3):218-24.

19.Abdel-Raheem IT, Abdel-Ghany AA, Mohamed GA. Protective effect of quercetin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Biol Pharm Bull. 2009;32(1):61-7.

20.Arora MK, Reddy K, Balakumar P. The low dose combination of fenofibrate and rosiglitazone halts the progression of diabetes-induced experimental nephropathy. Eur J Pharmacol. 2010;636(1-3):137-44.

21.Tavafi M. Protection of renal tubules against gentamicin induced nephrotoxicity. J Renal Inj Prev. 2013;2(1):5-6.

22.Ahmadi M, Hajihashemi S, Rahbari A, Ghanbari F, Ahmadi M. The Effects of Diclofenac on Renal Toxicity Disorders Induced by Gentamicin in Rats. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(2):33-41. [In Persian]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.38.7]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.267]

23.Tavafi M, Ahmadvand H, Toolabi P. Inhibitory effect of olive leaf extract on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Iran J Kidney Dis. 2012;6(1):25-32.
24.Kalantar M, Houshmand Gh, Kalantar H, Asadi M, Goudarzi M. Protective Effect of Hydroalcoholic Extract of Lavandula Officinalis L. on Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Rats. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(7):62-7. [In Persian]
25.Ahmadvand H, Babaeenezhad E, Nasri M, Jafaripour L, Mohammadrezaei Khorramabadi R. Glutathione ameliorates liver markers, oxidative stress and inflammatory indices in rats with renal ischemia reperfusion injury. J Renal Inj Prev. 2019;8(2):91-7.
26.Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Preventive and Curative Effect of Garlic on Nephrotoxic Effect of Gentamicin in Rat. J Babol Univ Med Sci. 2014;16(2):42-8. [In Persian]
27.Hu H, Chen L, Dai S, Li J, Bai X. Effect of Glutamine on Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation in the Breast Muscle of Heat-stressed Broilers via Antioxidant Genes and HSP70 Pathway. Animals (Basel). 2020;10(3):404.
28.Li H-T, Feng L, Jiang W-D, Liu Y, Jiang J, Li S-H, et al. Oxidative stress parameters and anti-apoptotic response to hydroxyl radicals in fish erythrocytes: protective effects of glutamine, alanine, citrulline and proline. Aquat Toxicol. 2013;126:169-79.
29.Srinivasan KK, Mathew JE, D'Silva KJA, Lobo R, Kumar N. Nephroprotective potential of Graptophyllum pictum against renal injury induced by gentamicin. Iran J Basic Med Sci. 2015;18(4):412-6.
30.Durante W. The emerging role of l-glutamine in cardiovascular health and disease. Nutrients. 2019;11(9):2092.
31.Aboud OA, Habib SL, Trott J, Stewart B, Liang S, Chaudhari AJ, et al. Glutamine addiction in kidney cancer suppresses oxidative stress and can be exploited for real-time imaging. Cancer Res. 2017;77(23):6746-58.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.38.7]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.267]