

بررسی اثر پروفیلاکسی و درمانی ال-آرژنین در پیش‌گیری از نفروتوکسیسیته ناشی از سیس‌پلاتین در رت: نقش تفاوت جنسیت

معظمه میمندی‌نیا^۱، رویا امیری^۱، فاطمه اشراقی جزئی^۱، دکتر اردشیر طالبی^۲، دکتر مهدی نعمت‌بخش^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نفروتوکسیسیته از عوارض مهم درمان با سیس‌پلاتین است که ناشی از ایجاد استرس اکسیداتیو می‌باشد. نفروتوکسیسیته ناشی از سیس‌پلاتین از یک طرف وابسته به جنس است و از طرفی، عامل اصلی برای محدود نمودن درمان با سیس‌پلاتین می‌باشد. از این رو، استفاده از مکمل‌ها برای پیش‌گیری و یا کاهش نفروتوکسیسیته ناشی از سیس‌پلاتین ضروری است. این مطالعه، با هدف بررسی اثر پروفیلاکسی و درمانی ال-آرژنین در نفروتوکسیسیته ناشی از سیس‌پلاتین در رت‌های نر و ماده طراحی گردید.

روش‌ها: ۱۶ سر رت نر و ۲۰ سر رت ماده از نژاد ویستار به طور تصادفی در ۸ گروه قرار گرفتند. گروه‌های ۱ و ۵ به عنوان گروه‌های شاهد مثبت نر و ماده، سیس‌پلاتین را با دوز روزانه ۲/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت یک هفته دریافت نمودند. گروه‌های ۲ و ۶ به عنوان گروه‌های پروفیلاکسی نر و ماده، ال-آرژنین را با دوز روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت سه روز دریافت کردند و سپس از روز سوم، سیس‌پلاتین به مدت یک هفته تجویز شد. گروه‌های ۳ و ۷ به عنوان گروه‌های پروفیلاکسی همراه با درمان تحت دریافت ال-آرژنین به مدت سه روز قرار گرفتند و سپس بدون این که تزریق روزانه ال-آرژنین قطع شود، از روز سوم سیس‌پلاتین به مدت یک هفته تزریق شد. گروه‌های ۴ و ۸ به عنوان گروه‌های درمان دریافت روزانه و هم‌زمان سیس‌پلاتین و ال-آرژنین را داشتند. در روز دهم، خون‌گیری انجام شد و کلیه‌ها جهت فرایند بافت‌شناسی آماده گردیدند.

یافته‌ها: هیچ یک از روش‌های تجویز ال-آرژنین در جنس ماده تفاوتی را با گروه شاهد مثبت ایجاد نکرد. اما همراه شدن ال-آرژنین با سیس‌پلاتین بدون پروفیلاکسی در جنس نر (گروه ۴) موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی ازت اوره‌ی خون و کراتینین و شدت آسیب بافت کلیوی گردید ($P < 0/05$). وزن کلیه، همچنین در گروه ۴ نسبت به گروه شاهد کاهش داشت؛ هر چند معنی‌دار نبود ($P = 0/20$) که نشانگر کاهش شدت آسیب است. تفاوت معنی‌داری در سطح بافتی نیتريت در بین گروه‌های نر دیده نشد، اما کاهش وزن در بین این گروه‌ها متفاوت بود و گروه‌های دریافت‌کننده ال-آرژنین کاهش وزن بیشتری را نسبت به گروه شاهد مثبت نشان دادند ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تجویز ال-آرژنین به عنوان پیش‌ساز نیتريك اکسید، هم‌زمان با سیس‌پلاتین می‌تواند موجب کاهش نفروتوکسیسیته ناشی از سیس‌پلاتین در جنس نر باشد که احتمال می‌رود از طریق اصلاح عملکرد آندوتلیوم که به وسیله‌ی سیس‌پلاتین مختل شده است، می‌باشد.

واژگان کلیدی: سیس‌پلاتین، نفروتوکسیسیته، ال-آرژنین، جنسیت

ارجاع: میمندی‌نیا معظمه، امیری رویا، اشراقی جزئی فاطمه، طالبی اردشیر، نعمت‌بخش مهدی. بررسی اثر پروفیلاکسی و درمانی ال-آرژنین

در پیش‌گیری از نفروتوکسیسیته ناشی از سیس‌پلاتین در رت: نقش تفاوت جنسیت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳

۹۳۲-۹۴۴: (۳۳۹)

۱- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- استاد، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و موسسه‌ی تحقیقاتی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: nematbakhsh@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهدی نعمت‌بخش

مقدمه

سیس پلاتین از جمله داروهای مؤثر در درمان تومورهای جامد است که در کلینیک به طور معمول با کاهش سطح سرمی منیزیم (۲-۱) و مهم‌تر از آن با عارضه‌ی نفروتوکسیسیتی همراه است (۵-۳). نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین روند درمان تومور را محدود و در حقیقت متوقف می‌کند. بنابراین، پیش‌گیری از نفروتوکسیسیتی در جریان درمان با سیس پلاتین امری ضروری است. سیس پلاتین با تجمع در کلیه (۶) و بیشتر در ناحیه‌ی انتهایی توپول پروگزیمال (قسمت S₃) (۷) و از طریق تولید استرس اکسیداتیو، آسیب توبولی را ایجاد می‌کند (۹-۸).

بر همین اساس، تلاش بوده است تا از طریق مقابله با استرس اکسیداتیو، نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین کاهش یابد. آنتی‌اکسیدان‌ها در این میان نقش اساسی دارند. گزارش شده است که از یک طرف آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین‌های E (۱۰) و C (۱۱) و از طرف دیگر، عصاره‌های گیاهی که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند (۱۳-۱۲)، می‌توانند در کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین مؤثر باشند. درگیر شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین در اثرگذاری بر نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین نیز بی‌بهره نبوده است. Deegan و همکاران (۱۴) با مهار نمودن گیرنده‌ی آنژیوتانسین II نقش مؤثر لوزارتان را در کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین نشان دادند. ضمن این که برای لوزارتان خاصیت آنتی‌اکسیدانی نیز مطرح است (۱۵). حقیقی و همکاران اثر لوزارتان را در پیش‌گیری از نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین در دو جنس نر و ماده مقایسه کردند که نتیجه‌ی مثبت مربوط به جنس نر بود (۱۶).

همچنین، گزارش‌های متعددی حاکی از اثربخشی متفاوت سیس پلاتین در ایجاد نفروتوکسیسیتی در دو جنس می‌باشند که وابستگی جنس را مطرح می‌کند و جنس نر در ایجاد نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین شاخص‌تر به نظر می‌رسد (۱۸-۱۷). نعمت‌بخش و همکاران با دو روش متفاوت ایجاد نفروتوکسیسیتی به وسیله‌ی تزریق تک دوز و دوز مداوم سیس پلاتین، نقش جنسیت را در ایجاد نفروتوکسیسیتی نشان دادند (۱۹). نقش هورمون‌های جنسی در وابستگی نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین به جنسیت مطرح است و این در حالی است که دوز فارماکولوژی استرادیول نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین را افزایش می‌دهد (۲۰).

سیستم اکسید نیتریک نیز در نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین مؤثر است. نعمت‌بخش و همکاران به تغییرات سطح سرمی اکسید نیتریک پس از تزریق سیس پلاتین در دو جنس اشاره کردند و نشان دادند که سیس پلاتین موجب افزایش سطح سرمی نیتریک اکسید در جنس نر می‌شود (۲۱).

Saleh و El-Demerdash، با استفاده از ال- آرژنین به عنوان تولید کننده‌ی اکسید نیتریک و همچنین با استفاده از مهار کننده‌ی اکسید نیتریک نشان دادند که ال- آرژنین در کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین مؤثر است و از طرف دیگر، مهار اکسید نیتریک با استفاده از L-NAME (L-NG-nitroarginine methyl ester) نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین را تشدید می‌کند (۲۲). همچنین، ال- آرژنین به صورت تک دوز در کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین در جنس نر مؤثر گزارش شد. در صورتی که در

جنس ماده تأثیر مثبتی مشاهده نگردید (۲۳).
 ال- آرژنین به عنوان پیش ساز اکسید نیتریک، از جمله موادی است که هیچ گونه عوارض جانبی خاص و یا خطرناکی را برای آن در انسان نمی توان تصور کرد و از این جهت، می تواند یک داروی مکمل مناسب در مواقع ضروری باشد. از طرفی، افزایش اکسید نیتریک در سیستم عروقی، می تواند عامل مؤثری در عملکرد آندوتلیوم باشد (۲۴).

دو سؤال کلی در این جا وجود دارد: اول این که «ال- آرژنین با چه روش استفاده ای می تواند در پیش گیری نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین مؤثر باشد، استفاده به صورت پروفیلاکسی، استفاده همراه با سیس پلاتین و استفاده هم به صورت پروفیلاکسی و هم همراه با سیس پلاتین؟». دوم این که «آیا پاسخ ایجاد و یا مهار نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین به ال- آرژنین همانند بعضی از مواد دیگر مثل لوزارتان (۱۶) وابسته به جنس است و این که کدام یک از این روش ها می تواند در کدام جنس مؤثر واقع شود؟». در این مطالعه، همچنین از دوز مداوم سیس پلاتین (۲۸-۲۵، ۱۷، ۱۲) به جای تک دوز آن استفاده شد که شاید بتوان گفت که تطبیق بیشتری با کاربرد کلینیکی سیس پلاتین دارد.

روش ها

۳۶ سر رت هم سن از نژاد ویستار با میانگین وزنی 206 ± 4 گرم شامل ۱۶ سر جنس نر (228 ± 4) و ۲۰ سر جنس ماده (185 ± 3) در ۸ گروه مطالعاتی استفاده شدند. اساس گروه بندی در هر جنس بر این مبنا بود که کدام یک از روش های استفاده از ال- آرژنین (پروفیلاکسی، درمان و یا مخلوطی از دو

روش) هنگام تجویز سیس پلاتین می تواند موجب کاهش نفروتوکسیسیتی شود.

گروه های ۱ و ۵ (که گروه های CP نامیده می شوند)، به عنوان گروه های شاهد مثبت نر و ماده، سیس پلاتین را با دوز روزانه $2/5$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت یک هفته به صورت تزریق صفاقی دریافت نمودند. دوز سیس پلاتین بر اساس مطالعات قبلی (۲۸-۲۵، ۱۷، ۱۲) انتخاب شد.

گروه های ۲ و ۶ (که گروه های CP + LP نامیده می شوند)، به عنوان گروه های پروفیلاکسی نر و ماده، نخست تحت دریافت ال- آرژنین با دوز روزانه 150 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت فقط سه روز قرار گرفتند و از روز سوم، سیس پلاتین به مدت یک هفته همانند گروه های ۱ و ۵ به حیوانات تزریق شد. دوز ال- آرژنین بر اساس مطالعات قبلی (۲۳-۲۲) و تطابق با طراحی مطالعه ای حاضر انتخاب شد.

گروه های ۳ و ۷ (که گروه های CP + LPT نامیده می شوند)، به عنوان گروه های پروفیلاکسی همراه با درمان تحت دریافت ال- آرژنین نر و ماده با دوز روزانه 150 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت سه روز قرار گرفتند و سپس بدون این که تزریق روزانه ای ال- آرژنین تا پایان مطالعه قطع شود، از روز سوم سیس پلاتین به مدت یک هفته همانند گروه های ۱ و ۵ به حیوانات تزریق شد.

گروه های ۴ و ۸ (که گروه های CP + LT نامیده می شوند)، به عنوان گروه های درمان نر و ماده همانند گروه های ۱ و ۵ سیس پلاتین دریافت نمودند و هر روز همراه سیس پلاتین، ال- آرژنین با دوز روزانه 150 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم تا پایان هفته

تزریق گردید.

گردید. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

حیوانات روزانه وزن می‌شدند و در پایان مطالعه، با کلرال هیدرات بیهوش و از طریق قلب خون‌گیری شدند. سپس حیوانات کشته شدند و کلیه‌ی چپ برای مطالعات بافت‌شناسی و رنگ‌آمیزی H&E (Hematoxylin and Eosin) در فرمالین قرار گرفت و کلیه‌ی راست جهت هموژنیزه شدن به منظور اندازه‌گیری سطح بافتی نیتريت استفاده شد. شدت آسیب بافتی توسط پاتولوژیست که به طور کامل به مطالعه آشنا نبود، بر اساس درصد گرفتار بودن بافت، نمره‌دهی گردید.

سطح سرمی ازت اوره‌ی خون (BUN) یا Blood urea nitrogen (Cr) و کراتینین (Creatinine) با استفاده از کیت آزمایشگاهی پارس آزمون (تهران، ایران) و دستگاه RA-100 اندازه‌گیری شد. سطح سرمی و بافتی نیتريت (متابولیت پایدار اکسید نیتريك) از روش آزمایشگاهی Greiss reaction در مقایسه با منحنی استاندارد تعیین گردید.

مقایسه‌ی سطح سرمی BUN، Cr و نیتريت و همچنین، سطح بافتی نیتريت و وزن کلیه در بین گروه‌ها در هر جنس، با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) یا (One-way analysis of variance) و پس‌آزمون LSD (Least significant difference) استفاده شد. برای مقایسه‌ی نمره‌ی آسیب کلیوی (KTDS) یا (Kidney tissue damage score) در بین گروه‌ها، از آزمون‌های Kruskal-Wallis و Mann-Whitney و برای مقایسه‌ی درصد تغییرات وزن بدن، از آزمون آنالیز واریانس برای داده‌های مکرر (ANOVA with repeated measures) استفاده

یافته‌ها

تغییرات وزن

درصد تغییرات وزن حیوانات بر حسب جنس در شکل ۱ آمده است. سیس پلاتین، در همه‌ی گروه‌ها اعم از نر و ماده موجب کاهش وزن شد. در حیوانات ماده و در بین چهار گروه، تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید و حیوانات ۱۷-۱۱ درصد نسبت به روز اول تزریق سیس پلاتین کاهش وزن داشتند. این کاهش وزن، در همه‌ی گروه‌ها معنی‌دار بود ($P < 0/001$)، اما بین گروه‌ها تفاوتی مشاهده نگردید ($P = 0/150$). این نتیجه در حیوانات نر متفاوت بود و گروه‌های دریافت‌کننده‌ی ال- آرژنین، درصد کاهش وزن بیشتری را نسبت به گروه شاهد مثبت نشان دادند ($P < 0/001$) (شکل ۱).

تغییرات سطح BUN، Cr و نیتريت، سطح بافتی

نیتريت، وزن کلیه و KTDS

دریافت ال- آرژنین همراه با سیس پلاتین بدون دریافت پروفیلاکسی، موجب کاهش سطح سرمی BUN و Cr در گروه ۴ (نر) گردید. کاهش این پارامترها با KTDS نیز در یک راستا بود و در گروه ۴، شدت آسیب بافت به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد مثبت کمتر بود ($P < 0/050$). وزن کلیه همچنین در این گروه، کمتر از گروه ۱ بود، اما این کاهش معنی‌دار نبود ($P = 0/200$). سطح سرمی نیتريت در حیوانات نر و در گروه‌های ۲ و ۳ به صورت معنی‌داری از گروه ۱ بیشتر بود ($P < 0/050$)، در حالی که سطح بافتی نیتريت در

بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت.

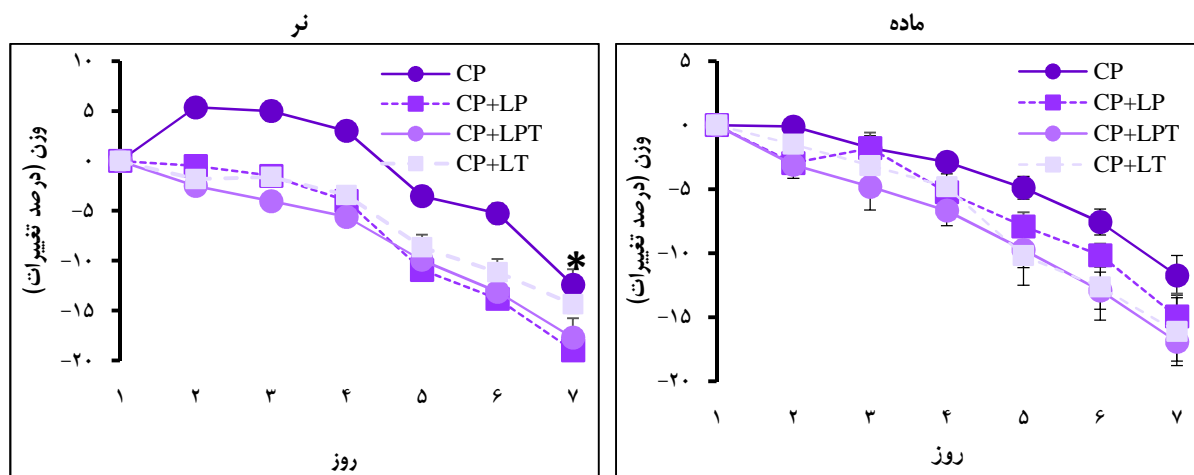
مقایسه‌ی دو جنس نشان می‌دهد که هیچ یک از روش‌های تزریق ال-آرژنین در جنس ماده تفاوت معنی‌داری را برای پارامترهای اندازه‌گیری شده در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی سیس پلاتین به تنهایی نشان نمی‌دهد. از این رو، همراه شدن ال-آرژنین با سیس پلاتین و آن هم در جنس نر، می‌تواند نقش حمایت کننده‌ای برای کاهش نفروتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین داشته باشد (شکل ۲). نمونه‌هایی از آسیب بافت کلیه در گروه‌های مورد مطالعه در شکل ۳ نشان داده شده است.

بحث

هدف این مطالعه، بررسی اثر روش‌های متفاوت

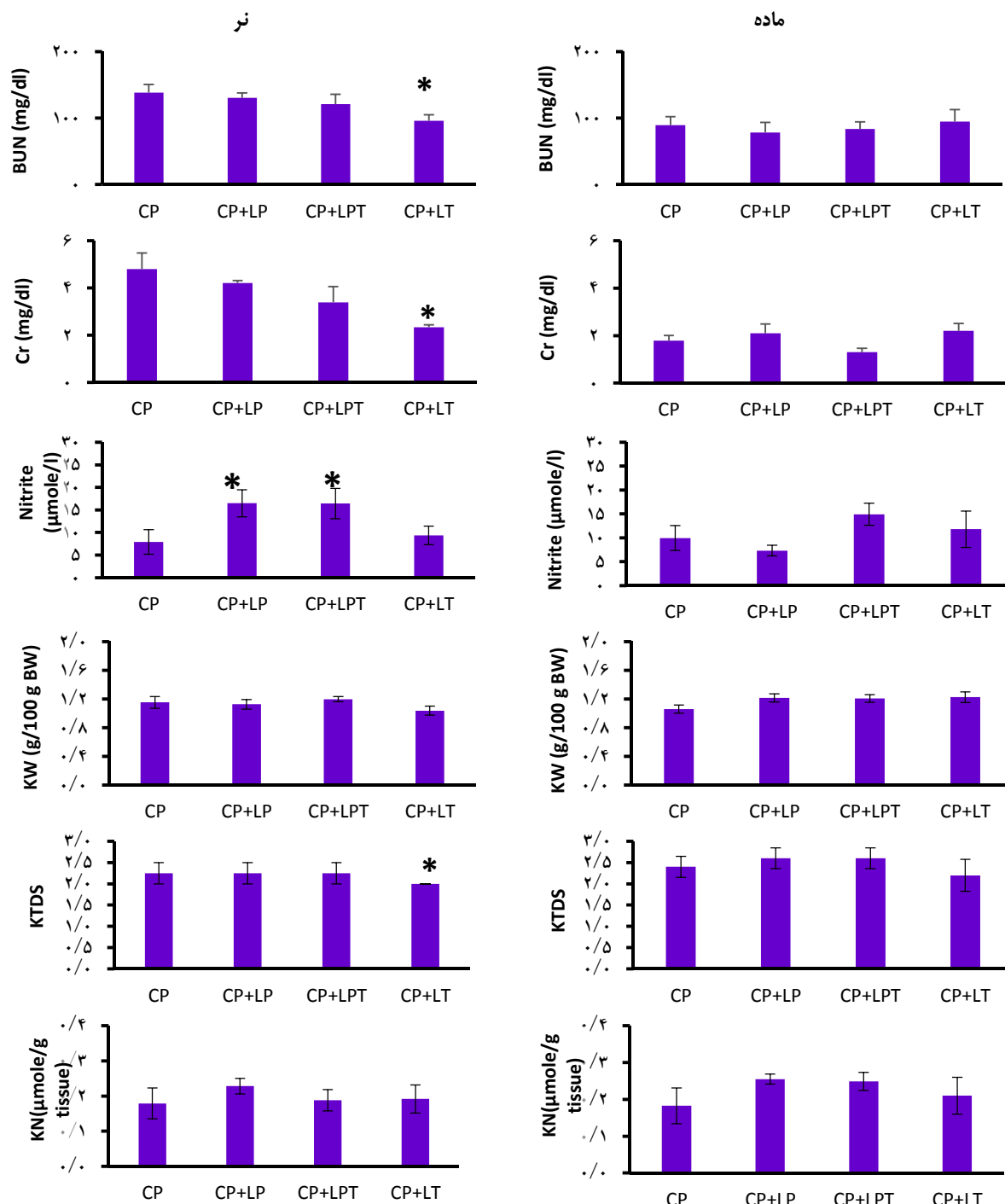
تجویز ال-آرژنین در مدل نفروتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین در دو جنس نر و ماده بود تا مشخص گردد که کدام یک از روش‌های تجویز ال-آرژنین (پروفیلاکسی، استفاده همراه با سیس پلاتین و استفاده هم به صورت پروفیلاکسی و هم همراه با سیس پلاتین) در جلوگیری از نفروتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین و در کدام جنس مؤثر است.

نتایج نشان داد که از میان روش‌های متفاوت تجویز ال-آرژنین، تنها تجویز هم زمان این دارو با سیس پلاتین، نفروتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین را در جنس نر کاهش می‌دهد؛ در حالی که هیچ کدام از روش‌های تجویز ال-آرژنین در کاهش نفروتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین در جنس ماده مؤثر نیست.

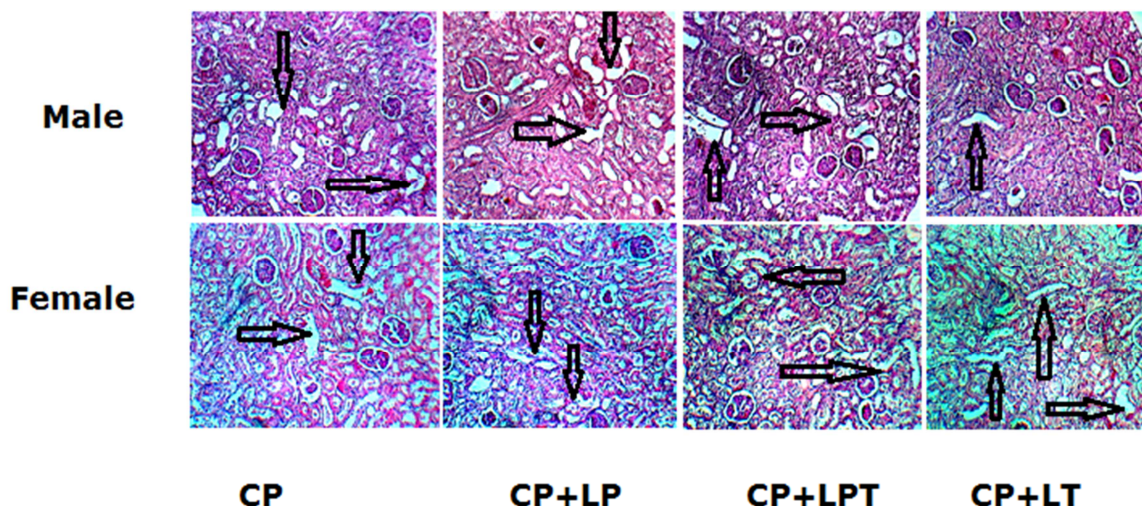


شکل ۱. درصد تغییرات وزن بدن حیوانات در طی هفته‌ی دریافت سیس پلاتین. گروه‌های CP (سیس پلاتین)، نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های شاهد مثبت سیس پلاتین را به طور روزانه برای یک هفته دریافت کردند. گروه‌های CP + LP (ابتدا ال-آرژنین و پس از قطع آن، سیس پلاتین)، نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های پروفیلاکسی همراه با درمان، تحت دریافت ال-آرژنین به مدت سه روز قرار گرفتند و سپس بدون این که تزریق روزانه‌ی ال-آرژنین تا پایان مطالعه قطع شود، از روز سوم، سیس پلاتین به مدت یک هفته دریافت کردند. گروه‌های CP + LT (از ابتدا، ال-آرژنین به همراه سیس پلاتین) نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های درمان به طور هم‌زمان سیس پلاتین و ال-آرژنین را به طور روزانه دریافت کردند.

$P < 0/001$ (گروه، وزن و گروه \times وزن) در جنس نر؛ $P < 0/001$ (وزن)؛ $P = 0/150$ (گروه)؛ $P = 0/210$ (گروه \times وزن) در جنس ماده



شکل ۲. سطح سرمی ازت اورهی خون (BUN)، کراتینین (Cr) و نیتريت، سطح کلیوی نیتريت (KN) و وزن کلیه به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (BW) و نمره‌ی آسیب بافت کلیه در گروه‌های مورد مطالعه در دو جنس نر و ماده. * نشانگر تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد مثبت (گروه ۱) است. گروه‌های CP، نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های شاهد مثبت سیس پلاتین را به طور روزانه برای یک هفته دریافت کردند. گروه‌های CP + LP نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های پروفیلاکسی، ال- آرژنین را به مدت سه روز و از روز سوم، سیس پلاتین را به مدت یک هفته دریافت کردند. گروه‌های CP + LPT، نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های پروفیلاکسی همراه با درمان، تحت دریافت ال- آرژنین به مدت سه روز قرار گرفتند و سپس بدون این که تزریق روزانه‌ی ال- آرژنین تا پایان مطالعه قطع شود، از روز سوم، سیس پلاتین به مدت یک هفته دریافت کردند. گروه‌های CP + LT نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های درمان به طور هم‌زمان سیس پلاتین و ال- آرژنین را به طور روزانه دریافت کردند.



شکل ۳. نمونه‌هایی از آسیب بافت کلیه در تمام گروه‌های آزمایشی با بزرگ‌نمایی ۱۰۰. گروه‌های CP، نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های شاهد مثبت، سیسپلاتین را به طور روزانه برای یک هفته دریافت کردند. گروه‌های CP + LP، نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های پروفیلاکسی، ال- آرژنین را به مدت سه روز و از روز سوم، سیسپلاتین به مدت یک هفته دریافت کردند. گروه‌های CP + LPT، نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های پروفیلاکسی همراه با درمان، تحت دریافت ال- آرژنین به مدت سه روز قرار گرفتند و سپس بدون این که تزریق روزانه ال- آرژنین تا پایان مطالعه قطع شود، از روز سوم، سیسپلاتین به مدت یک هفته دریافت کردند. گروه‌های CP + LT نر و ماده‌هایی هستند که به عنوان گروه‌های درمان به طور هم‌زمان سیسپلاتین و ال- آرژنین را به طور روزانه دریافت کردند.

سیسپلاتین در جنس نر مشاهده شده بود (۲۲-۲۳). مطالعات نشان داده‌اند که تجویز ال- آرژنین، می‌تواند اختلال در عملکرد کلیه ناشی از تجویز سیکلوسپورین (۳۲) و جنتامایسین (۳۳) را بهبود بخشد. ال- آرژنین، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از سیسپلاتین را کاهش می‌دهد و فعالیت آنزیم سوپراکسید دسموتاز را افزایش می‌دهد (۲۲). ال- آرژنین، همچنین می‌تواند کاهش جریان خون کلیه و کلیرانس کراتینین را در مدل نفروتوکسیسیته ایجاد شده با جنتامایسین بهبود بخشد (۳۴).

به نظر می‌رسد که اکسید نیتریک به عنوان یک تعدیل‌کننده‌ی نفروتوکسیسیته ناشی از سیسپلاتین نقش مهمی ایفا می‌کند. مهار این تعدیل‌کننده با استفاده از تجویز L-NAME، باعث تشدید نفروتوکسیسیته ناشی از سیسپلاتین در حیوانات نر

تجویز سیسپلاتین نفروتوکسیسیته را تحریک می‌کند و باعث افزایش شاخص‌های اصلی عملکرد کلیه یعنی BUN و Cr می‌گردد (۲۵-۲۸، ۱۹، ۱۷). در همین راستا، شاخص‌های آسیب بافت کلیه نیز افزایش می‌یابد و ارتباط مستقیمی بین آسیب بافت کلیه و افزایش سطوح سرمی BUN و Cr وجود دارد (۲۹). استرس اکسیداتیو، التهاب، اختلال در عملکرد میتوکندریایی و آپوپتوز، مکانیسم‌هایی هستند که در نفروتوکسیسیته ناشی از سیسپلاتین درگیر می‌شوند (۳۰-۳۱).

در این مطالعه، اثرات حفاظتی ال- آرژنین بر نفروتوکسیسیته در جنس نر زمانی مشاهده شد که این دارو، به طور هم‌زمان با سیسپلاتین تجویز گردید. در مطالعات قبلی نیز اثرات محافظتی تجویز تک دوز ال- آرژنین بر نفروتوکسیسیته ناشی از

(۲۵) و افزایش آسیب بافتی در آن‌ها می‌شود و مرگ و میر حیوانات را افزایش می‌دهد؛ همچنین، ترکیب این دارو با ال- آرژنین، اثرات حفاظتی ال- آرژنین را کاهش می‌دهد (۲۲).

از این رو، احتمال دارد که تجویز ال- آرژنین به عنوان دهنده‌ی اکسید نیتریک، هم‌زمان با سیسپلاتین می‌تواند در کاهش آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین مؤثر باشد. مطالعات نشان داده‌اند که سیسپلاتین سطح سرمی نیتريت و همچنین سطح سرمی مجموع نیتريت و نیتترات را افزایش می‌دهد (۳۵، ۲۱) و ال- آرژنین به عنوان یک عامل حفاظتی، می‌تواند این افزایش را کم کند (۳۵).

در مطالعه‌ی حاضر نیز مشاهده شد که تجویز ال- آرژنین به صورت پروفیلاکسی و نیز به صورت پروفیلاکسی و سپس همراهی با سیسپلاتین، افزایش سطح اکسید نیتریک ناشی از سیسپلاتین را تشدید کرد و تنها تجویز هم‌زمان ال- آرژنین با سیسپلاتین، در کاهش آن مؤثر بود. احتمال دیگری که وجود دارد، این است که ال- آرژنین پیش‌ساز نوع القایی آنزیم نیتریک اکسید سنتاز را افزایش دهد و موجب افزایش اکسید نیتریک القایی شود و از این طریق نفروتوکسیسیستی را افزایش دهد. این احتمال کمتر وجود دارد؛ چرا که در مطالعات قبلی اثبات شده است که احتمال کاهش، بیشتر است و تجویز ال- آرژنین، می‌تواند سطح نیتريت و نیتترات را از طریق کاهش بیان mRNA آنزیم سنتز کننده‌ی اکسید نیتریک القایی در مدل ایسکمی- ریپرفیوژن کلیوی کم کند (۳۶).

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویزهای متفاوت ال- آرژنین در جنس ماده، اثری روی

نفروتوکسیسیستی ناشی از سیسپلاتین نداشت و هیچ کدام از پارامترهای آسیب کلیوی را بهبود نبخشید. در مطالعات قبلی نیز مشاهده شده بود که تجویز تک دوز ال- آرژنین، باعث تشدید نفروتوکسیسیستی ناشی از سیسپلاتین در جنس ماده می‌گردد (۲۳). از طرف دیگر، مهار اکسید نیتریک با استفاده از L-NAME نیز اثر قابل توجهی روی آسیب کلیوی ناشی از سیسپلاتین در جنس ماده نداشت؛ هر چند که رو به بهبودی می‌رفت (۲۵).

این احتمال وجود دارد که اکسید نیتریک در دو جنس نر و ماده، یکسان عمل نکند؛ حتی تغییرات سطح این نشانگر نیز پس از تجویز سیسپلاتین در دو جنس متفاوت است (۳۷، ۲۱) و تجویز مهار کننده‌ی آن، نفروتوکسیسیستی ناشی از سیسپلاتین را در جنس نر تشدید می‌کند، اما این اثر در جنس ماده مشاهده نمی‌گردد (۲۵).

علاوه بر این، تجویز ترکیبات دیگری نظیر اریتروپوئیتین (۳۸) و لوزارتان (۱۶) نیز اثر مثبتی روی نفروتوکسیسیستی ناشی از سیسپلاتین در جنس ماده نشان ندادند. به نظر می‌رسد که وجود مشاهدات متفاوت در دو جنس نر و ماده، به هورمون‌های جنسی بر می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند که استروژن اثرات حفاظتی ترکیباتی نظیر اریتروپوئیتین (۳۹)، ویتامین E، لوزارتان و ویتامین C (۴۰) را روی نفروتوکسیسیستی ناشی از سیسپلاتین تحت تأثیر قرار می‌دهد. از یک طرف، وجود استروژن و تولید اکسید نیتریک در ارتباط مستقیم با هم هستند (۴۱) و استروژن می‌تواند بیان آنزیم سنتز کننده‌ی اکسید نیتریک القایی را زیاد کند (۴۲). از طرف دیگر، سیسپلاتین نیز بیان این آنزیم را افزایش می‌دهد (۴۳).

ال- آرژنین کاهش وزن بدن ناشی از سیس‌پلاتین را در جنس ماده افزایش می‌دهد، اما در جنس نر این پارامتر بهبود می‌یابد (۲۳).

مطالعه‌ای نشان می‌دهد که بین کاهش وزن بدن و افزایش سطح اکسید نیتریک رابطه وجود دارد (۴۹). بنابراین، به نظر می‌رسد که کاهش بیشتر وزن بدن در هر دو جنس با افزایش سطح اکسید نیتریک قابل توجه است که این افزایش، می‌تواند در اثر تجویز دوزهای مکرر ال- آرژنین ایجاد شده باشد.

نتیجه‌گیری

تجویز هم‌زمان ال- آرژنین و سیس‌پلاتین در کاهش نفروتوکسیسیستی ناشی از سیس‌پلاتین شاید از طریق بهبود عملکرد اندوتلیالی در جنس نر مؤثر است و هیچ کدام از روش‌های تجویز ال- آرژنین، نتوانستند نفروتوکسیسیستی ناشی از سیس‌پلاتین را در جنس ماده کاهش دهند؛ هر چند که آسیب را هم تشدید نکردند. به نظر می‌رسد که همراهی ترکیبات دیگری با ال- آرژنین، بتواند در بهبود آسیب کلیوی ناشی از سیس‌پلاتین در جنس ماده مؤثر واقع شود.

تشکر و قدردانی

این طرح پژوهشی با شماره‌ی ۲۹۳۳۶۸ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بوده و با حمایت مالی دانشگاه انجام شده است. بدین وسیله از مسؤولان این دانشگاه سپاسگزاری می‌گردد.

بنابراین، احتمال آن وجود دارد که وجود استروژن در عدم بهبودی و یا تشدید آسیب کلیوی ناشی از سیس‌پلاتین نقش داشته باشد. هر چند در مطالعه‌ای مشخص شد که تجویز لوزارتان (۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) همراه با منیزیوم (۳ گرم در لیتر آب آشامیدنی) توانسته است آسیب کلیوی ناشی از سیس‌پلاتین را در جنس ماده تا حدودی کاهش دهد (۲۶). بنابراین، شاید بتوان از همراهی ترکیبات دیگری همراه با ال- آرژنین برای کاهش نفروتوکسیسیستی ناشی از سیس‌پلاتین در جنس ماده استفاده کرد.

همچنین، مطالعه‌ی دیگری نشان داد که تجویز صفاقی ان- استیل سیستین، تأثیر قابل توجهی روی کاهش نفروتوکسیسیستی ناشی از سیس‌پلاتین در دو جنس ندارد که احتمال می‌رود مربوط به نحوه‌ی تجویز دارو باشد (۴۴). بنابراین، نحوه‌ی تجویز دارو نیز می‌تواند اثربخشی آن را تحت تأثیر قرار دهد که در مطالعه‌ی حاضر، تجویز ال- آرژنین به طور هم‌زمان با سیس‌پلاتین اثرات مثبت خود را روی آسیب کلیوی ناشی از سیس‌پلاتین نشان داد.

در این مطالعه، سیس‌پلاتین باعث کاهش وزن بدن در هر دو جنس نر و ماده گردید. این کاهش وزن ناشی از سیس‌پلاتین در مطالعات گذشته نیز دیده شد (۴۷-۴۵، ۲۵، ۱۹) که ممکن است به خاطر ناهنجاری‌های گوارشی باشد (۴۸) و تجویز ال- آرژنین نه تنها نتوانست این کاهش را جبران کند، بلکه در جنس نر باعث کاهش بیشتر در وزن بدن گردید. در مطالعات قبل نشان داده شد که تجویز

References

- Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 1979; 90(6): 929-31.

2. Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* 1985; 56(12): 2765-70.
3. Tezcan S, Izzettin FV, Sancar M, Yumuk PF, Turhal S. Nephrotoxicity evaluation in outpatients treated with cisplatin-based chemotherapy using a short hydration method. *Pharmacology and Pharmacy* 2013; 4(3): 293-302.
4. Logothetis CJ, Assikis V, Sarriera JE. Diagnosis, treatment, and prevention of nephrotoxicity of cancer therapeutic agents. In: Kufe DW, Pollock RE, Ralph R Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*; 6th ed. Hamilton, ON: BC Decker; 2003.
5. Santoso JT, Lucci JA, III, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52(1): 13-8.
6. Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji AA, Nair RC, Kacew S, Howard K, et al. Renal and hepatic concentrations of platinum: relationship to cisplatin time, dose, and nephrotoxicity. *J Clin Oncol* 1985; 3(9): 1251-6.
7. Dobyant DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J, Weiner MW. Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213(3): 551-6.
8. Atessahin A, Yilmaz S, Karahan I, Ceribasi AO, Karaoglu A. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Toxicology* 2005; 212(2-3): 116-23.
9. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol* 2009; 61(3): 223-42.
10. Nematbakhsh M, Ashrafi F, Safari T, Talebi A, Nasri H, Mortazavi M, et al. Administration of vitamin E and losartan as prophylaxes in cisplatin-induced nephrotoxicity model in rats. *J Nephrol* 2012; 25(3): 410-7.
11. Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacol Res* 2000; 41(4): 405-11.
12. Motamedi F, Nematbakhsh M, Monajemi R, Pezeshki Z, Talebi A, Zolfaghari B, et al. Effect of pomegranate flower extract on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Nephropathol* 2014; 3(4): 133-8.
13. Nematbakhsh M, Hajhashemi V, Ghannadi A, Talebi A, Nikahd M. Protective effects of the *Morus alba* L. leaf extracts on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat. *Res Pharm Sci* 2013; 8(2): 71-7.
14. Deegan PM, Nolan C, Ryan MP, Basinger MA, Jones MM, Hande KR. The role of the renin-angiotensin system in cisplatin nephrotoxicity. *Ren Fail* 1995; 17(6): 665-74.
15. Kamper M, Tsimpoukidi O, Chatzigeorgiou A, Lymberi M, Kamper EF. The antioxidant effect of angiotensin II receptor blocker, losartan, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Transl Res* 2010; 156(1): 26-36.
16. Haghighi M, Nematbakhsh M, Talebi A, Nasri H, Ashrafi F, Roshanaei K, et al. The role of angiotensin II receptor 1 (AT1) blockade in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: gender-related differences. *Ren Fail* 2012; 34(8): 1046-51.
17. Nematbakhsh M, Ebrahimian S, Tooyserkani M, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Ashrafi F. Gender difference in Cisplatin-induced nephrotoxicity in a rat model: greater intensity of damage in male than female. *Nephrourol Mon* 2013; 5(3): 818-21.
18. Pinches M, Betts C, Bickerton S, Burdett L, Thomas H, Derbyshire N, et al. Evaluation of novel renal biomarkers with a cisplatin model of kidney injury: gender and dosage differences. *Toxicol Pathol* 2012; 40(3): 522-33.
19. Nematbakhsh M, Talebi A, Nasri H, Safari T, Dolatkah Sh, Ashrafi F. Some evidence for sex-based differences in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Med Sci Tech* 2012; 53(1): RA29-32.
20. Pezeshki Z, Nematbakhsh M, Nasri H, Talebi A, Pilehvarian AA, Safari T, et al. Evidence against protective role of sex hormone estrogen in Cisplatin-induced nephrotoxicity in ovariectomized rat model. *Toxicol Int* 2013; 20(1): 43-7.
21. Nematbakhsh M, Sorooshzadeh SMA, Pezeshki Z, Talebi A, Ashrafi F. Gender difference in the serum levels of total nitric oxide metabolites, nitrite, and nitrate in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Isfahan Med Sch* 2013; 30(214): 1967-75. [In Persian].
22. Saleh S, El-Demerdash E. Protective effects of L-arginine against cisplatin-induced renal oxidative stress and toxicity: role of nitric oxide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97(2): 91-7.
23. Eshraghi-Jazi F, Nematbakhsh M, Nasri H, Talebi A, Haghighi M, Pezeshki Z, et al. The protective role of endogenous nitric oxide donor (L-arginine) in cisplatin-induced nephrotoxicity: Gender related differences in rat model. *J Res Med Sci* 2011; 16(11): 1389-96.
24. Kohli R, Meininger CJ, Haynes TE, Yan W, Self JT, Wu G. Dietary L-arginine

- supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr* 2004; 134(3): 600-8.
25. Moslemi F, Nematbakhsh M, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Nasri H, Ashrafi F, et al. Inhibition of Nitric Oxide Synthase by L-NAME Promotes Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Male Rats. *ISRN Toxicol* 2013; 2013: 242345.
 26. Razmjoo F, Soltani N, Nematbakhsh M. The role of losartan and oral magnesium sulfate in cisplatin induced nephrotoxicity in female rats. *Br J Pharm Res* 2014; 4(15): 1886-99.
 27. Ashrafi F, Haghshenas S, Nematbakhsh M, Nasri H, Talebi A, Eshraghi-Jazi F, et al. The Role of Magnesium Supplementation in Cisplatin-induced Nephrotoxicity in a Rat Model: No Nephroprotectant Effect. *Int J Prev Med* 2012; 3(9): 637-43.
 28. Rostami B, Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Talebi A, Sharifi MR, Moslemi F, et al. Effect of testosterone on Cisplatin-induced nephrotoxicity in surgically castrated rats. *Nephrourol Mon* 2014; 6(5): e21546.
 29. Nematbakhsh M, Ashrafi F, Nasri H, Talebi A, Pezeshki Z, Eshraghi F, et al. A model for prediction of cisplatin induced nephrotoxicity by kidney weight in experimental rats. *J Res Med Sci* 2013; 18(5): 370-3.
 30. Ramesh G, Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 2002; 110(6): 835-42.
 31. Santos NA, Catao CS, Martins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arch Toxicol* 2007; 81(7): 495-504.
 32. Mansour M, Daba MH, Gado A, Al-Rikabi A, Al-Majed A. Protective effect of L-arginine against nephrotoxicity induced by cyclosporine in normal rats. *Pharmacol Res* 2002; 45(6): 441-6.
 33. Can C, Sen S, Boztok N, Tuglular I. Protective effect of oral L-arginine administration on gentamicin-induced renal failure in rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 390(3): 327-34.
 34. Bidadkosh A, Derakhshanfar A, Rastegar AM, Yazdani S. Antioxidant preserving effects of l-arginine at reducing the hemodynamic toxicity of gentamicin-induced rat nephrotoxicity: pathological and biochemical findings. *Comparative Clinical Pathology* 2012; 21(6): 1739-44.
 35. Pezeshki Z, Nematbakhsh M. Nitric oxide metabolites change in cisplatin-induced nephrotoxicity: the effect of L-arginine and losartan. *J Anal Oncol* 2013; 2(2): 117-9.
 36. Kosaka H, Yoneyama H, Zhang L, Fujii S, Yamamoto A, Igarashi J. Induction of LOX-1 and iNOS expressions by ischemia-reperfusion of rat kidney and the opposing effect of L-arginine. *FASEB J* 2003; 17(6): 636-43.
 37. Nematbakhsh M, Pezeshki Z. Sex-Related Difference in Nitric Oxide Metabolites Levels after Nephroprotectant Supplementation Administration against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Wistar Rat Model: The Role of Vitamin E, Erythropoietin, or N-Acetylcysteine. *ISRN Nephrol* 2013; 2013: 612675.
 38. Eshraghi-Jazi F, Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Nasri H, Talebi A, Safari T, et al. Sex differences in protective effect of recombinant human erythropoietin against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7(5): 383-9.
 39. Pezeshki Z, Nematbakhsh M, Mazaheri S, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Nasri H, et al. Estrogen Abolishes Protective Effect of Erythropoietin against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Ovariectomized Rats. *ISRN Oncol* 2012; 2012: 890310.
 40. Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Eshraghi-Jazi F, Ashrafi F, Nasri H, Talebi A, et al. Vitamin E, Vitamin C, or Losartan Is Not Nephroprotectant against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Presence of Estrogen in Ovariectomized Rat Model. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 284896.
 41. Xia Y, Krukoff TL. Estrogen induces nitric oxide production via activation of constitutive nitric oxide synthases in human neuroblastoma cells. *Endocrinology* 2004; 145(10): 4550-7.
 42. Ogando D, Farina M, Ribeiro ML, Perez MS, Cella M, Rettori V, et al. Steroid hormones augment nitric oxide synthase activity and expression in rat uterus. *Reprod Fertil Dev* 2003; 15(5): 269-74.
 43. Leung EL, Fraser M, Fiscus RR, Tsang BK. Cisplatin alters nitric oxide synthase levels in human ovarian cancer cells: involvement in p53 regulation and cisplatin resistance. *Br J Cancer* 2008; 98(11): 1803-9.
 44. Rajabi N, Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Talebi A, Ashrafi F. N-acetylcysteine and cisplatin-induced nephrotoxicity: is it a suitable antioxidant supplementation to prevent nephrotoxicity in male or female rats? *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(229): 294-304. [In Persian].
 45. Mazaheri S, Nematbakhsh M, Bahadorani M, Pezeshki Z, Talebi A, Ghannadi AR, et al. Effects of Fennel Essential Oil on Cisplatin-

- induced Nephrotoxicity in Ovariectomized Rats. *Toxicol Int* 2013; 20(2): 138-45.
46. Rastghalam R, Nematbakhsh M, Bahadorani M, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Moeini M, et al. Angiotensin Type-1 Receptor Blockade May Not Protect Kidney against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *ISRN Nephrol* 2014; 2014: 479645.
47. Soltani N, Nematbakhsh M, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Ashrafi F. Effect of oral administration of magnesium on Cisplatin-induced nephrotoxicity in normal and streptozocin-induced diabetic rats. *Nephrourol Mon* 2013; 5(4): 884-90.
48. Ohno T, Kato S, Wakatsuki M, Noda SE, Murakami C, Nakamura M, et al. Incidence and temporal pattern of anorexia, diarrhea, weight loss, and leukopenia in patients with cervical cancer treated with concurrent radiation therapy and weekly cisplatin: comparison with radiation therapy alone. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 94-9.
49. Fenster CP, Darley-USmar VM, Landar AL, Gower BA, Weinsier RL, Hunter GR, et al. Weight loss and race modulate nitric oxide metabolism in overweight women. *Free Radic Biol Med* 2004; 37(5): 695-702.

The Evaluation of L-arginine Prophylaxis and Treatment on Preventing Nephrotoxicity Cisplatin-Induced in Rat: Role of Gender Difference

Moazzameh Meimandinia¹, Roya Amiri¹, Fatemeh Eshraghi-Jazi¹,
Ardeshir Talebi MD², Mehdi Nematbakhsh PhD³

Original Article

Abstract

Background: Nephrotoxicity is the main side effect of cisplatin (CP)-therapy which is induced by oxidative stress. Nephrotoxicity is gender related and limits the cisplatin treatment. Therefore, it is essential to prevent or to ameliorate cisplatin-induced nephrotoxicity via administration of supplementations. This study was designed to investigate the effect of L-arginine (L-Arg) prophylaxis and treatment on preventing cisplatin-induced nephrotoxicity in male and female rats.

Methods: Sixteen male and twenty female Wistar rats were divided into eight groups. Groups 1 (male) and 5 (female), as positive control groups, received cisplatin (2.5 mg/kg/day; Intraperitoneally) for a week. Groups 2 (male) and 6 (female) received L-arginine (150 mg/kg/day; Intraperitoneally) as prophylaxis for 3 days, and cisplatin was administered from the day 3 for a week. Groups 3 (male) and 7 (female) received L-arginine, as prophylaxis for 3 days; and cisplatin was administered from the day 3, for a week, without withdrawal of daily L-arginine administration. Groups 4 (male) and 8 (female) received cisplatin and L-arginine simultaneously for a week. On the day 10, blood samples were taken and kidneys were prepared for histopathological investigation.

Findings: L-arginine administration did not change the measured parameters from positive control group in females. Simultaneous administration of cisplatin and L-arginine decreased serum levels of blood urea nitrogen and creatinine as well as intensity of renal tissue damage in comparison with positive control group in males ($P < 0.05$). In addition, it ameliorated kidney weight in comparison with positive control group in male, insignificantly ($P = 0.20$). No significant difference was observed in tissue nitrite level among male groups and L-arginine treated male groups had body weight loss more than positive control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Simultaneous administration of L-arginine, as nitric oxide precursor, and cisplatin could ameliorate cisplatin-induced nephrotoxicity in male gender through improving endothelium function.

Keywords: Cisplatin, Nephrotoxicity, L-arginine, Gender

Citation: Meimandinia M, Amiri R, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Nematbakhsh M. **The Evaluation of L-arginine Prophylaxis and Treatment on Preventing Nephrotoxicity Cisplatin-Induced in Rat: Role of Gender Difference.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(339): 932-44

1- Student of Medicine, Water and Electrolytes Research Center AND School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Water and Electrolytes Research Center AND Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Water and Electrolytes Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences AND Institute of Basic and Applied Sciences Research, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mehdi Nematbakhsh PhD, Email: nematbakhsh@med.mui.ac.ir