

N- استیل سیستئین و نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین: آیا این آنتی اکسیدان مکمل مناسبی در کاهش مسمومیت کلیوی در رت‌های نر و ماده است؟

نبی‌اله رجبی^۱، دکتر مهدی نعمت بخش^۲، زهرا پزشکی^۳، دکتر اردشیر طالبی^۴، دکتر فرزانه اشرفی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: N- استیل سیستئین (N-Acetylcystein یا NAC) یک ترکیب تیول‌داری است که اثر آنتی‌اکسیدانی آن می‌تواند در سرطان، بیماری‌های قلبی- عروقی، عفونت‌های ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی و مسمومیت ارگانی مؤثر باشد؛ این ترکیب برای درمان تومورهای جامد نیز کاربرد وسیع کلینیکی دارد. عوارض ناشی از این دارو در بسیاری از موارد کاربرد آن را محدود می‌کند. از عوارض شایع جانبی، که می‌تواند وابسته به جنس نیز باشد، نفروتوکسیستی قابل ذکر است. یکی از روش‌های پیش‌گیری از نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثر NAC بر نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین در حیوانات طراحی گردید.

روش‌ها: ۴۰ رت از نژاد ویستار با دو جنس نر و ماده در شش گروه بدین شرح تحت آزمایش قرار گرفتند؛ رت‌های نر همگی در روز اول تک دوز سیس پلاتین (۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) و سپس به مدت یک هفته، در گروه ۱ روزانه ۶۰۰ و در گروه ۲ روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن NAC و در گروه ۳ سالین دریافت نمودند. حیوانات ماده نیز در گروه‌های ۴ تا ۶ به ترتیب همانند گروه‌های ۱ تا ۳ مورد آزمایش قرار گرفتند. تزریق دارو به صورت صفاقی بود. سطح سرمی ازت اوره خون (BUN)، کراتینین (Cr)، متابولیت نیتریک اکسید (نیتريت) و منیزیم (Mg) قبل و بعد از آزمایش و سطح سرمی SOD Superoxide dismutase (SOD) و MDA Malondialdehyde (MDA) در پایان آزمایش اندازه‌گیری گردید و شدت آسیب بافتی کلیه نیز تعیین شد.

یافته‌ها: تغییرات معنی‌داری در سطح سرمی MDA, Cr, BUN, Mg و نیتريت در بین گروه‌ها، اعم از نر یا ماده، مشاهده نشد؛ این یافته، نشانگر مؤثر نبودن NAC صفاقی در کاهش نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین در دو جنس بود. تفاوت نبودن آسیب کلیوی، با در نظر گرفتن نتایج پاتولوژی و وزن کلیه در بین گروه‌ها در دو جنس هم تأییدی بر این مطلب است؛ اما سطح سرمی SOD در گروه‌های ماده تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: هر چند NAC یک آنتی‌اکسیدان قوی است، اما نقش قابل توجهی در کاهش نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین، نه در جنس ماده و نه در جنس نر، ندارد. این عدم اثربخشی شاید تأییدی بر تزریق وریدی این ماده جهت اثربخشی مناسب باشد.

واژگان کلیدی: N- استیل سیستئین، نفروتوکسیستی، سیس پلاتین، جنسیت

ارجاع: رجبی نبی‌اله، نعمت بخش مهدی، پزشکی زهرا، طالبی اردشیر، اشرفی فرزانه. N- استیل سیستئین و نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین: آیا این آنتی‌اکسیدان مکمل مناسبی در کاهش مسمومیت کلیوی در جنس نر و ماده است؟. مجله دانشکده پزشکی

اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۲۹): ۳۰۴-۲۹۴

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۱۲۰۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- استادیار، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: nematbakhsh@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر مهدی نعمت بخش

مقدمه

N- استیل سیستئین (N-Acetylcystein یا NAC) یک ترکیب تیول‌دار، تجزیه‌کننده‌ی موکوس و یک ترکیب آنتی‌اکسیدان قوی است که اثر آنتی‌اکسیدانی آن می‌تواند در سرطان، بیماری‌های قلبی-عروقی، عفونت‌های ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی، مسمومیت کبدی و مسمومیت با فلزات مؤثر باشد (۱). این دارو در مقابل آسیب بافتی اکسیداتیو حفاظت ایجاد می‌کند و این خاصیت حفاظتی، به‌طور مستقیم به خود دارو (به‌عنوان مثال، غیر فعال کردن رادیکال‌های هیدروکسیل) یا به تحریک ثانویه‌ی تولید گلوتاتیون مربوط می‌شود (۱). NAC فرم استیل‌ه‌ی اسید آمینه‌ی L-سیستئین است که، منبعی غنی از گروه‌های سولفوهدریل محسوب می‌شود؛ ترکیبات دارای گروه‌های سولفوهدریل، نقش قابل توجهی در تحریک سنتز گلوتاتیون، مسمومیت زدایی و از بین بردن رادیکال‌های آزاد دارند (۲).

سیس دی‌آمین دی‌کلروپلاتینوم II (سیس پلاتین) برای درمان تومورهای جامد انسانی نظیر سرطان‌های سر و گردن (۳)، بیضه (۴)، ریه (۵)، تخمدان (۶-۷)، گردن رحم و آندومتر (۸)، مثانه (۹) و بعضی دیگر از تومورها (۱۰) استفاده می‌شود؛ از عوارض شایع این دارو، نفروتوکسیستی است که در بسیاری از موارد، کاربرد آن را محدود می‌کند (۱۱-۱۲). در آسیب‌شناسی نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین، مواردی نظیر استرس اکسیداتیو، تخریب DNA، آپوپتوز و التهاب دخالت دارد (۹). نفروتوکسیستی با ایجاد تغییراتی در میزان فیلتراسیون گلومرولی، کاهش کلیرانس کلیوی، تغییر اسمولاریته‌ی ادرار و افزایش دفع سدیم، گلوکز و پروتئین مشخص می‌شود (۱۳). NAC به واسطه‌ی مهار مسیرهای پیام‌رسانی

کاسپازها، آپوپتوز ناشی از سیس پلاتین را متوقف می‌کند (۱۴)؛ سابقه‌ی NAC، نشان‌دهنده‌ی اثر قطعی آن در جلوگیری از آسیب‌های حاد کلیوی نیست؛ هر چند، گزارش‌هایی در این زمینه وجود دارد (۱۵-۱۶). Appenroth و همکاران، با استفاده از دوز سیس پلاتین ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان، نقش حفاظتی NAC در کاهش نفروتوکسیستی را نشان دادند (۱۷). NAC در بهبود همودینامیک کلیه پس از ایجاد نفروتوکسیستی به وسیله‌ی سیس پلاتین نیز مؤثر بوده است (۱۸). اما، در مقابل گزارش شده است که، سطح حفاظت این دارو در برابر نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین در رت‌ها بستگی به دوز و نحوه‌ی تجویز آن دارد؛ تجویز داخل وریدی، دارای بیشترین سطح حفاظت است و تجویز دهانی یا درون صفاقی، اثر چندان مثبتی ندارد (۱۹). به هر حال، نقش حفاظتی NAC در پیش‌گیری یا کاهش شدت نفروتوکسیستی قطعی نیست.

موضوع حایز اهمیت دیگر، تفاوت جنسیت در بیماری‌های مزمن کلیوی است (۲۰). مطالعات نشان داده است که، میزان شیوع و پیشرفت بیماری‌های کلیوی میان زنان و مردان متفاوت است (۲۱). گزارش شده است که استروژن اثر حفاظتی روی کلیه دارد (۲۲) و تستوسترون باعث آسیب کلیوی می‌شود (۲۳)؛ همچنین، بیماری‌های کلیوی حاد، در مردان با سرعت بیشتری پیش‌روی می‌کند (۲۴). احتمال می‌رود، این یافته مربوط به اختلافات جنسیتی در ساختار گلومرولی، وضعیت همودینامیک فعالیت سیتوکین‌های موضعی، بیان ژن و یا تأثیر هورمون‌های جنسی بر روی سلول‌های کلیه باشد (۲۵). تفاوت‌های جنسیتی در آسیب‌پذیری کلیه، به ویژه در

رت، در مقابل نفروپاتی و یا سرطان بیان شده است. گزارش شده است که جنتامایسین باعث ایجاد نفروتوکسیستی در رت‌های نر می‌شود، اما در رت‌های ماده، عوارض نفروتوکسیستی ناشی از آن، کمتر می‌باشد (۲۶).

سمیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین، حاصل تولید رادیکال‌های آزاد و مواد اکسیدانی و آسیب سلول‌های توبول کلیه و نکروز سلول‌های اندوتلیال، همچنین، انقباض عروق کلیه و کاهش جریان خون آن می‌باشد (۹)؛ از این رو، ممکن است NAC، که به عنوان یک آنتی‌کسیدان قوی شناخته می‌شود (۱)، منبع سیستئین گلوکاتیون می‌باشد و همچنین، یک مهار کننده آپوپتوز از طریق مهار مسیر کاسپازها است (۱۴)، بتواند یک اثر حفاظتی در برابر نفروتوکسیستی ناشی از سیسپلاتین ایجاد کند. این مطالعه، با هدف بررسی نقش NAC در کاهش نفروتوکسیستی ناشی از سیسپلاتین و وابستگی این فرایند به جنس، طراحی گردید.

روش‌ها

۴۰ سر رت از نژاد ویستار، در دو جنس نر و ماده با وزن به ترتیب ۱۷۰-۲۲۰ و ۱۵۰-۲۰۰ گرم، انتخاب شدند و پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه، مورد بررسی قرار گرفتند. حیوانات به طور تصادفی کامل انتخاب شدند تا اثر احتمالی زمان سیکل حیوانات ماده، فاکتور مخدوش کننده‌ای برای گروه‌های شاهد و آزمایش نباشد.

حیوانات با کتامین بیهوش شدند و نمونه‌ی خونی از ناحیه‌ی گوشه‌ی چشم آن‌ها گرفته شد؛ پس از جدا سازی سرم، نمونه‌ها برای اندازه‌گیری‌های بعدی در

فریزر نگهداری گردید. سپس، حیوانات به شرح زیر در شش گروه تحت آزمایش قرار گرفتند:

گروه ۱: رت‌های نر دریافت کننده‌ی روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن NAC، به مدت یک هفته، به اضافه‌ی تک دوز سیسپلاتین (۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز اول گروه ۲: رت‌های نر دریافت کننده‌ی روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن NAC، به مدت یک هفته، به اضافه‌ی تک دوز سیسپلاتین (۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز اول گروه ۳: رت‌های نر دریافت کننده‌ی سالیین به مدت یک هفته، به اضافه‌ی تک دوز سیسپلاتین (۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز اول گروه‌های ۴ تا ۶: رت‌های ماده، که به ترتیب همانند گروه‌های ۱ تا ۳ دریافت کننده‌ی NAC، سیسپلاتین و سالیین بودند.

حیوانات، روزانه وزن شدند. یک هفته پس از تزریق سیسپلاتین و مداخلات دارویی، بار دیگر حیوانات با کتامین بیهوش شدند و نمونه‌ی خونی از قلب آن‌ها گرفته شد. پس از جدا سازی سرم، نمونه‌ها برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر نگهداری گردید. سپس، با دوز زیاد بیهوشی، حیوانات کشته شدند و کلیه‌ی هر یک از آن‌ها، جهت ارزیابی آسیب کلیوی از بدن خارج شد و پس از وزن شدن، در فرمالین قرار گرفت.

سطح سرمی قبل و بعد از آزمایش ازت اوردهی خون (BUN)، کراتینین (Cr)، متابولیت نیتریک اکسید (نیتريت) و منیزیم (Mg) و همچنین، سطح سرمی سوپر اکسید دیسموتاز (SOD یا Superoxide dismutase) و مالون دی‌الدهاید (MDA یا Malondialdehyde) در

گرفتار باشد.

نمره‌ی چهار: آسیب بسیار زیاد، که بیشتر از ۷۶ درصد بافت گرفتار باشد.
برای آنالیز داده‌های مربوط به سطح سرمی BUN، Cr، نیتريت و منیزیم، از آنالیز واریانس دوطرفه، جهت آنالیز داده‌های مربوط به سطح سرمی MDA و SOD و وزن کلیه، از آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای مقایسه‌ی نتایج آسیب شناسی، از آزمون Kruskal-Wallis استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج مربوط به تغییرات سطح سرمی BUN، Cr، نیتريت و منیزیم در شکل ۱ نشان داده شده است.

پایان آزمایش، با استفاده از روش‌های جاری آزمایشگاهی اندازه‌گیری گردید.

برای ارزیابی پاتولوژی بافت کلیه، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) انجام و آسیب بافتی بر حسب درصد شدت آسیب به شرح زیر، نمره‌دهی شد. نمره‌دهی آسیب‌های بافتی بر اساس مطالعات قبلی در این زمینه انجام گرفت (۲۷-۲۹).

نمره‌ی صفر: بدون آسیب

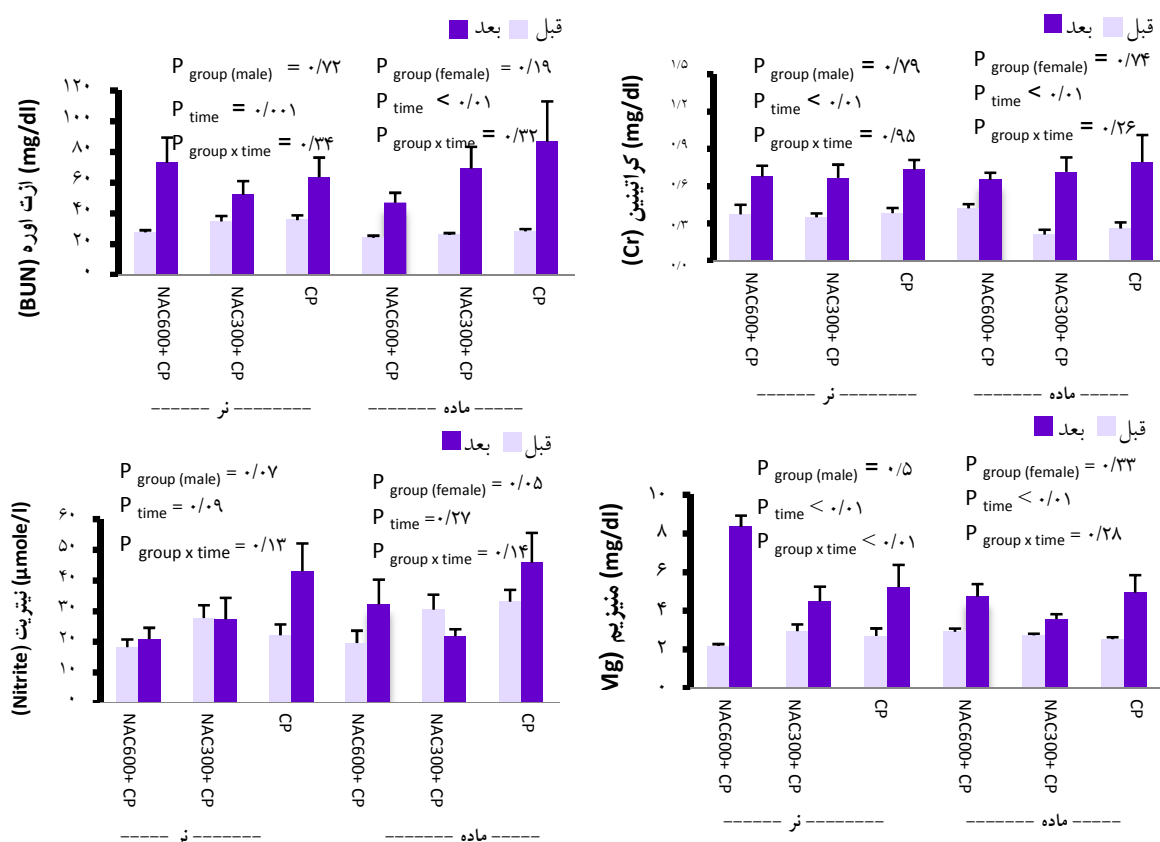
نمره‌ی یک: آسیب کم، که کمتر از ۲۵ درصد

بافت گرفتار باشد.

نمره‌ی دو: آسیب متوسط، که ۲۶-۵۰ درصد بافت

گرفتار باشد.

نمره‌ی سه: آسیب زیاد، که ۵۱-۷۵ درصد بافت



NAC: N-Acetylcystein; CP: Cisplatin; MDA: Malondialdehyde; SOD: Superoxide dismutase

شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی ازت اوره‌ی خون (BUN)، کراتینین (Cr)، نیتريت و منیزیم در رت‌های نر و ماده، قبل و بعد از آزمایش در گروه‌های مورد مطالعه

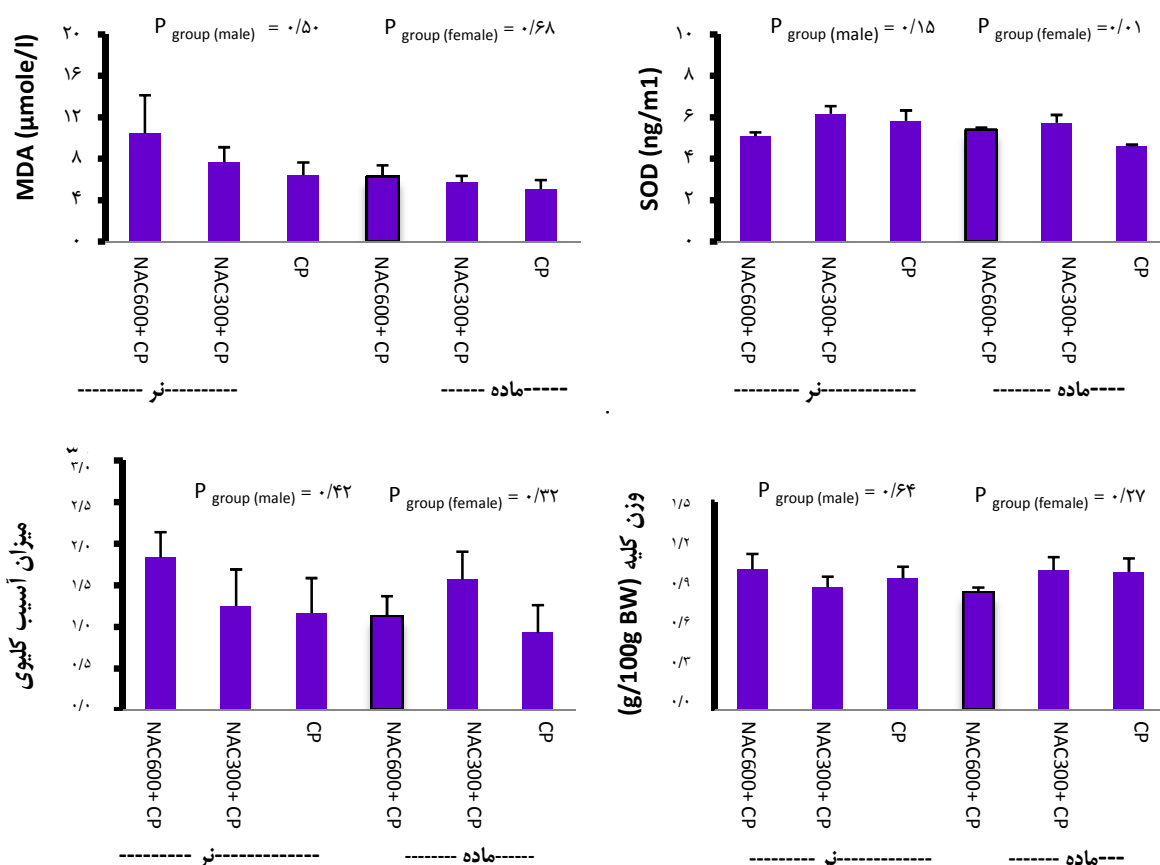
شده است.

داده‌ها حاکی از تغییرات این پارامترها در بین گروه‌ها، اعم از نر یا ماده، نبود و مؤثر نبودن NAC در کاهش نفروتوکسیسیته ناشی از سیسپلاتین در دو جنس مطرح شد.

هر چند تغییرات سطح سرمی SOD در گروه‌های ماده تفاوت معنی‌دار داشت، اما تنها تفاوت این فاکتور را نمی‌توان شاخصی برای مثبت یا منفی بودن NAC در عوارض سیسپلاتین دانست (شکل ۲). نتایج پاتولوژی و وزن کلیه هم تأییدی بر همین مطلب است. نمونه‌ای از تصاویر یافته‌های پاتولوژی در هر یک از گروه‌ها در شکل ۳ ارایه

بحث

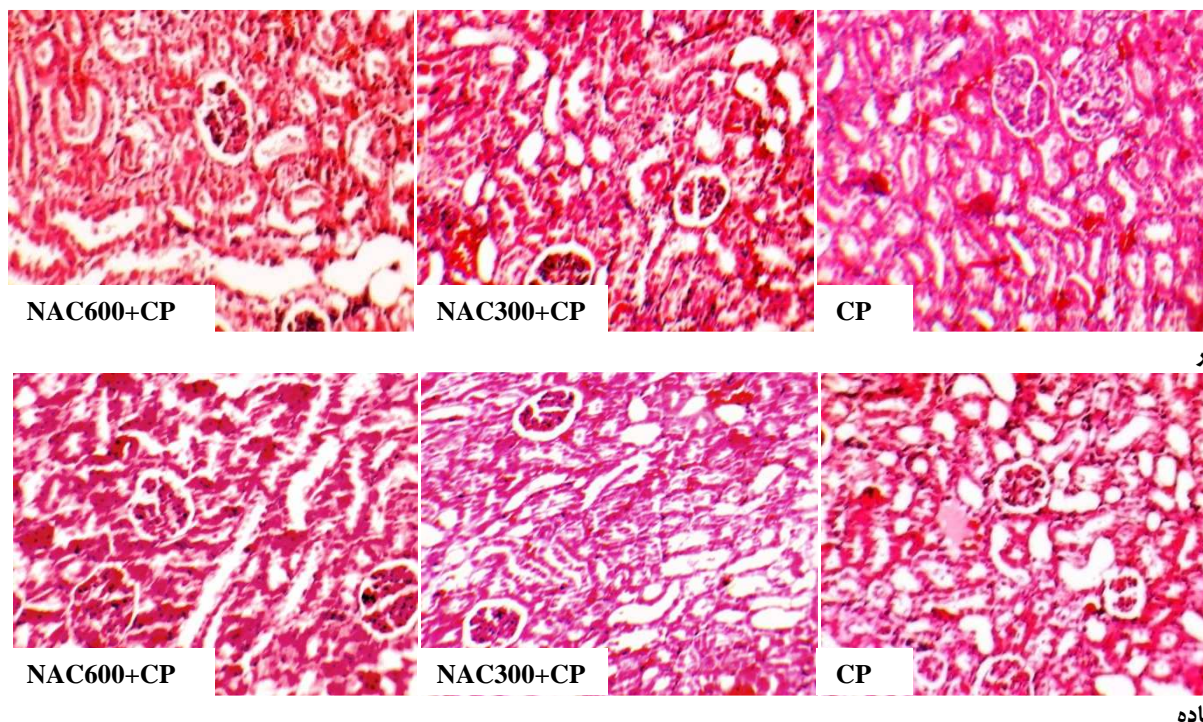
نفروتوکسیسیته یکی از عوارض ناشی از سیسپلاتین است که از سال ۱۹۷۱، مورد توجه قرار گرفته است (۳۰). از آن زمان تا کنون، بر اساس مکانیسم‌های احتمالی ایجاد کننده نفروتوکسیسیته ناشی از سیسپلاتین، عوامل زیادی برای پیش‌گیری یا بهبود نفروتوکسیسیته ناشی از این دارو مورد استفاده قرار گرفته است؛ برای نمونه می‌توان از عوامل مهار کننده تجمع سیسپلاتین در کلیه، آنتی‌اکسیدان‌ها،



NAC: N-Acetylcystein; CP: Cisplatin; MDA: Malondialdehyde; SOD: Superoxide dismutase

شکل ۲. میانگین سطح سرمی MDA (Malondialdehyde) و SOD (Superoxide dismutase) و میزان آسیب کلیوی و وزن کلیه

در رت‌های نر و ماده در پایان آزمایش در گروه‌های مورد مطالعه



ماده

NAC: N-Acetylcystein; CP: Cisplatin.

شکل ۳. تصاویر یافته‌های پاتولوژی در گروه‌های مورد مطالعه شدت آسیب در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت قابل توجهی ندارد.

تأثیر پذیری آن مؤثر است (۳۱، ۱۹). Dickey و همکاران اثر روش تجویز NAC را روی سمیت سیسپلاتین بررسی کردند و در نهایت، به این نتیجه رسیدند که تجویز داخل صفاقی و خوراکی NAC هیچ اثری بر بهبود عوارض سیسپلاتین ندارد؛ ولی تجویز وریدی باعث اثر بخشی معنی‌دار می‌شود (۱۹). در این مطالعه، ما از NAC در دو دوز متفاوت ۶۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به روش داخل صفاقی در رت‌های نر و ماده استفاده کردیم که هیچ کدام از این دوزها، در گروه‌های نر و ماده تأثیرگذار نبود. بنابراین، به نظر می‌رسد که شاید یکی از دلایل بی‌اثر بودن NAC، روش تجویز داخل صفاقی باشد. این در حالی است که در مطالعه‌ای دیگر، حتی از تزریق صفاقی NAC نیز، نتیجه‌ی مثبت

مهار کننده‌های آپوپتوز و مهار کننده‌های التهاب نام برد (۱۳).

بر اساس خواص فارماکودینامیک NAC، که یک آنتی‌اکسیدان قوی و یک مهار کننده‌ی آپوپتوز از طریق مهار مسیر پیام‌رسانی کاسپازها می‌باشد (۱۴)، و از طرفی، با توجه به مکانیسم احتمالی نفروتوکسیستی سیسپلاتین، که در آن، واکنش‌های اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد، آپوپتوز از طریق فعال شدن کاسپازها و نیز التهاب نقش دارد (۹)، به نظر می‌رسد، که NAC باید یک اثر حفاظتی در مقابل نفروتوکسیستی ناشی از سیسپلاتین ایجاد کند؛ اما با بررسی داده‌های این مطالعه، تفاوت معنی‌داری که نشان دهنده‌ی مفید بودن NAC باشد، مشاهده نشد. گزارش شده است، که روش تجویز NAC در

تجویز سیس پلاتین، زمان لازم برای اثر گذاری سیس پلاتین باشد.

Sprong و همکاران مقدار دوز تجویزی NAC به صورت وریدی را در صدمات ریوی ناشی از واکنش‌های اکسیداتیو بررسی کردند؛ ملاحظه شد که تجویز NAC به مقدار ۲۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل وریدی در طی ۲۴ ساعت، مقدار پراکسید هیدروژن را به صورت معنی‌داری کاهش داد؛ این کاهش، با کاهش آسیب بافتی و کاهش مرگ و میر حیوانات نیز همراه بود. در حالی که، تجویز NAC به مقدار ۵۵۰ تا ۹۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل وریدی، مقدار گلوتاتیون ریوی را به صورت معنی‌داری کم کرد؛ همچنین، تعداد حیواناتی که زنده مانده بودند نیز در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی با دوز کم کاهش یافت (۳۶). بنابراین، مقدار دوز تجویزی NAC در اثربخشی آن اهمیت خواهد داشت و در دوزهای کم، اثربخشی آن مثبت و در دوزهای بالا، اثربخشی آن منفی می‌شود. در مقابل مطالعاتی که نشان می‌دهند، NAC بسته به روش تزریق و زمان تجویز مفید خواهد بود، مطالعاتی هم از اثر تخریبی NAC گفته‌اند؛ بر اساس این مطالعات، NAC مخرب DNA سلولی است و این کار را از طریق تشکیل رادیکال‌های آزادی که به DNA باند شده، باعث تخریب آن می‌گردد، انجام می‌دهد (۳۶). مطلب دیگری که می‌تواند تأیید کننده‌ی نتایج به دست آمده در خصوص مؤثر نبودن NAC در نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین باشد، یافته‌های مربوط به سطح سرمی SOD، MDA و نتیریت است (شکل ۱ و ۲). سیس پلاتین می‌تواند بر سطح سرمی

گزارش شده است (۱۸)؛ در آن مطالعه، NAC داخل صفاقی به مدت ۹ روز به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن استفاده شد و در روز چهارم تزریق NAC، سیس پلاتین نیز تزریق شد و اثر مثبت از NAC گرفته شد (۱۸). Appenroth و همکاران نشان دادند که NAC باعث تشکیل ترکیبی غیر قابل بازجذب با سیس پلاتین می‌شود (۱۷)؛ ولی هنوز، به طور واضی مشخص نیست که آیا باعث کاهش تجمع سیس پلاتین در سلول‌های کلیه می‌شود و یا این که، منجر به افزایش دفع آن می‌گردد. به نظر می‌رسد که در تزریق صفاقی NAC لازم باشد، پیش از تزریق سیس پلاتین، برای پیش‌گیری از تجمع سیس پلاتین در سلول‌های کلیه و اثرات سمی آن، NAC تزریق شود.

مطالعات دیگر همچنین نشان می‌دهند که فاصله‌ی زمانی تجویز NAC نسبت به سیس پلاتین نیز در اثربخشی آن مؤثر است. Abdin و همکاران نشان دادند که با تجویز NAC به صورت خوراکی یک ساعت بعد از تزریق سیس پلاتین، بهبودی حاصل شده شد؛ در حالی که، تجویز NAC خوراکی یک ساعت قبل از تزریق سیس پلاتین، بهبودی ایجاد نکرد (۳۲).

سیس پلاتین از مسیرهای متعددی باعث صدمه‌ی سلولی می‌گردد که یکی از آن‌ها، آپوپتوز است. آپوپتوز از طریق کاسپاز ۳/کاسپاز ۹ به راه می‌افتد (۳۳)؛ کاسپاز ۳ توسط کاسپاز ۹ و کاسپاز ۹ هم توسط سیتوکروم C، که از میتوکندری آزاد شده است، فعال می‌گردد (۳۴). زمانی که سلول به مدت یک ساعت در تماس با سیس پلاتین قرار گیرد، در عرض چند دقیقه باعث آزادی سیتوکروم C از میتوکندری و باعث شروع آپوپتوز می‌شود (۳۵). بنابراین، شاید یکی از دلایل مهم بودن زمان تجویز NAC نسبت به

(۲۵). در این مطالعه، تفاوت جنسیت هم تأثیری روی اثرات NAC نداشت و NAC در هر دو جنس نر و ماده، بی تأثیر بود؛ احتمال می‌رود دلیل این یافته نیز همان دلایل ذکر شده‌ی قبلی باشد. اینکه نفروتوکسیستی ناشی از سیسپلاتین وابسته به جنس است، در گزارش‌های قبلی وجود دارد و حتی ممکن است، استروژن این نفروتوکسیستی را افزایش دهد (۴۱-۴۲). به هر حال، در این مطالعه، تزیق صفافی NAC هیچ تأثیری در پیش‌گیری از نفروتوکسیستی ناشی از سیسپلاتین نداشت و جنسیت هم، تغییری در آن ایجاد نکرد.

تشکر و قدردانی

این طرح با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است.

متابولیت‌های نیتریک اکسید مؤثر باشد؛ یافته‌ها در این زمینه متفاوت است (۳۷-۳۹، ۲۹)؛ در این بررسی، هر چند کاهش نیتريت به وسیله‌ی NAC وجود داشت، اما قابل توجه نبود. شاخص‌های SOD و MDA نیز در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت که به نظر می‌رسد، با مؤثر نبودن NAC در کاهش نفروتوکسیستی ناشی از سیسپلاتین مرتبط باشد. تداخل سیسپلاتین با SOD گزارش شده است (۴۰) و انتظار می‌رود که مؤثر بودن آنتی‌اکسیدان‌ها موجب کاهش SOD و افزایش MDA گردد.

میزان شیوع و پیشرفت بیماری مزمن کلیوی در زنان و مردان متفاوت است و این تفاوت، ناشی از هورمون‌های استروژن و تستوسترون (۲۲-۲۳) و همچنین، تفاوت در ساختار گلومرولی، وضعیت همودینامیک، فعالیت سیتوکین‌های موضعی و یا تأثیر هورمون‌های جنسی روی سلول‌های کلیه می‌باشد

References

1. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am SocNephrol* 2004; 15(2): 251-60.
2. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev* 1998; 3(2): 114-27.
3. Planting AS, Catimel G, de Mulder PH, de Graeff A, Höppener F, Verweij J, et al. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. EORTC Head and Neck Cooperative Group. *Ann Oncol* 1999; 10(6): 693-700.
4. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J ClinOncol* 1998; 16(7): 2500-4.
5. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, ten Velde GP, Mattson K, de Marinis F, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(19): 3390-9.
6. Bolis G, Favalli G, Danese S, Zanaboni F, Mangili G, Scarabelli C, et al. Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *J ClinOncol* 1997; 15(5): 1938-44.
7. Hoskins P, Eisenhauer E, Vergote I, Dubuc-Lissoir J, Fisher B, Grimshaw R, et al. Phase II feasibility study of sequential couplets of Cisplatin/Topotecan followed by paclitaxel/cisplatin as primary treatment for advanced epithelial ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J ClinOncol* 2000; 18(24): 4038-44.
8. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(15): 1144-53.
9. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved

- local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J ClinOncol* 1996; 14(11): 2901-7.
10. Pritchard J, Brown J, Shafford E, Perilongo G, Brock P, Dicks-Mireaux C, et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach--results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J ClinOncol* 2000; 18(22): 3819-28.
 11. Sastry J, Kellie SJ. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22(5): 441-5.
 12. Boulikas T. Poly(ADP-ribose) synthesis in blocked and damaged cells and its relation to carcinogenesis. *Anticancer Res* 1992; 12(3): 885-98.
 13. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010; 2(11): 2490-518.
 14. Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. The chemoprotective agent N-acetylcysteine blocks cisplatin-induced apoptosis through caspase signaling pathway. *J PharmacolExpTher* 2005; 312(2): 424-31.
 15. Seguro AC, Poli de Figueiredo LF, Shimizu MH. N-acetylcysteine (NAC) protects against acute kidney injury (AKI) following prolonged pneumoperitoneum in the rat. *J Surg Res* 2012; 175(2): 312-5.
 16. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354(26): 2773-82.
 17. Appenroth D, Winnefeld K, Schroter H, Rost M. Beneficial effect of acetylcysteine on cisplatin nephrotoxicity in rats. *J ApplToxicol* 1993; 13(3): 189-92.
 18. Abdelrahman AM, Al Salam S, AlMahruqi AS, Al husseni IS, Mansour MA, Ali BH. N-acetylcysteine improves renal hemodynamics in rats with cisplatin-induced nephrotoxicity. *J ApplToxicol* 2010; 30(1): 15-21.
 19. Dickey DT, Muldoon LL, Doolittle ND, Peterson DR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Effect of N-acetylcysteine route of administration on chemoprotection against cisplatin-induced toxicity in rat models. *Cancer ChemotherPharmacol* 2008; 62(2): 235-41.
 20. Silbiger S, Neugarten J. Gender and human chronic renal disease. *Gend Med* 2008; 5 Suppl A: S3-S10.
 21. Brown WW, Sandberg K. Introduction: gender and kidney disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10(1): 1-2.
 22. Armando I, Jezova M, Juorio AV, Terron JA, Falcon-Neri A, Semino-Mora C, et al. Estrogen upregulates renal angiotensin II AT(2) receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283(5): F934-F943.
 23. Park KM, Kim JI, Ahn Y, Bonventre AJ, Bonventre JV. Testosterone is responsible for enhanced susceptibility of males to ischemic renal injury. *J BiolChem* 2004; 279(50): 52282-92.
 24. Silbiger SR, Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(4): 515-33.
 25. Silbiger SR, Neugarten J. The role of gender in the progression of renal disease. *AdvRen Replace Ther* 2003; 10(1): 3-14.
 26. Bennett WM, Parker RA, Elliott WC, Gilbert DN, Houghton DC. Sex-related differences in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity. *J Infect Dis* 1982; 145(3): 370-3.
 27. 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.
 28. Rafieian-Kopaei M, Nasri H, Nematbakhsh M, Baradaran A, Gheissari A, Rouhi H, et al. Erythropoietin ameliorates gentamicin-induced renal toxicity: A biochemical and histopathological study. *J Nephropathology* 2012; 1(2): 109-16.
 29. 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.
 30. Kociba RJ, Sleight SD. Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in the male rat. *Cancer Chemother Rep* 1971; 55(1): 1-8.
 31. Shalansky SJ, Pate GE, Levin A, Webb JG. N-acetylcysteine for prevention of radiocontrast induced nephrotoxicity: the importance of dose and route of administration. *Heart* 2005; 91(8): 997-9.
 32. Abdin AA, Draz EI, Sarhan NI. Evaluation of the chemoprotective role of N-acetylcysteine on cisplatin-induced nephrotoxicity: new aspect of an old drug. *Int J Pharm* 2008; 4(5): 339-51.
 33. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003; 22(47): 7265-79.
 34. Zhan Y, van de Water B, Wang Y, Stevens JL.

- The roles of caspase-3 and bcl-2 in chemically-induced apoptosis but not necrosis of renal epithelial cells. *Oncogene* 1999; 18(47): 6505-12.
35. Yang Z, Schumaker LM, Egorin MJ, Zuhowski EG, Guo Z, Cullen KJ. Cisplatin preferentially binds mitochondrial DNA and voltage-dependent anion channel protein in the mitochondrial membrane of head and neck squamous cell carcinoma: possible role in apoptosis. *Clin Cancer Res* 2006; 12(19): 5817-25.
36. Sprong RC, Winkelhuyzen-Janssen AM, Aarsman CJ, van Oirschot JF, van der Bruggen T, van Asbeck BS. Low-dose N-acetylcysteine protects rats against endotoxin-mediated oxidative stress, but high-dose increases mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 Pt 1): 1283-93.
37. 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.
38. Saad SY, Najjar TA, Daba MH, Al-Rikabi AC. Inhibition of nitric oxide synthase aggravates cisplatin-induced nephrotoxicity: effect of 2-amino-4-methylpyridine. *Chemotherapy* 2002; 48(6): 309-15.
39. 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 Nephrology* 2013; 2013: 1-5.
40. Banci L, Bertini I, Blazevis O, Calderone V, Cantini F, Mao J, et al. Interaction of cisplatin with human superoxide dismutase. *J Am Chem Soc* 2012; 134(16): 7009-14.
41. Nematbakhsh M, Talebi A, Nasri H, Safari T, Dolatkah S, Ashrafi F, et al. Some evidence for sex-based differences in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Clinical and Experimental Medical Letters* 2012; 53(1): 29-32.
42. 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.

N-Acetylcysteine and Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: Is It a Suitable Antioxidant Supplementation to Prevent Nephrotoxicity in Male or Female Rats?

Nabiallah Rajabi¹, Mehdi Nematbakhsh PhD², Zahra Pezeshki MSc³,
Ardehsir Talebi MD⁴, Farzaneh Ashrafi MD⁵

Original Article

Abstract

Background: N-Acetylcystein (NAC) is a thiol compound with antioxidant effect that can be effective in cancer, cardiovascular disease, HIV infection, and organ toxicity. Cisplatin is widely used in clinics, and the common side effect of this drug is nephrotoxicity that can be also gender related. In order to prevent cisplatin induced nephrotoxicity, antioxidants supplementation is suggested; therefore, the main objective of this study was to determine the preventive role of NAC on cisplatin-induced nephrotoxicity in male and female rats.

Methods: 40 Wistar rats of both sexes were studied in six groups. Male rats received a single dose of cisplatin (7 mg/kg) at first day and 600 (group 1) and 300 (group 2) mg/kg/day NAC and saline (group 3) for a period of one week, intraperitoneally. Female rats in the groups 4 to 6 were received similar regimen as the groups 1 to 3, respectively. Before- and after-study serum levels of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), nitric oxide metabolite (nitrite), and magnesium (Mg), and after-study serum levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) was measured. The kidney was subjected to pathological investigation to determine the intensity of kidney tissue damage.

Findings: No significant difference in the serum levels of MDA, Cr, BUN, nitrite and Mg were observed between the groups not only in male groups but also in female rats. However, the serum level of SOD was significantly different between the groups ($P < 0.05$). Lack of kidney tissue damage difference between the groups in two different sexes confirmed the ineffectiveness of intraperitoneal administration of NAC to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity.

Conclusion: The intraperitoneal administration of NAC, as a potent antioxidant, did not protect the kidney against cisplatin-induced nephrotoxicity in male and female rats.

Keywords: N-acetylcystein, Nephrotoxicity, Cisplatin, Gender

Citation: 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?** J Isfahan Med Sch 2013; 31(229): 294-304

* This paper is derived from a MSc thesis No. 391205 in Isfahan University of Medical Sciences.

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

2- Professor, Water and Electrolytes Research Center, AND Department of Physiology, School of Medicine AND Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Water and Electrolytes Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

5- Assistant Professor, Water and Electrolytes Research Center AND Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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