

بررسی اثر سیمواستاتین بر آسیب کلیوی القاء شده توسط جنتامایسین در موش صحرایی

زهرا بنی‌اسدی‌راد^۱، اکرم عیدی^{۲*}، پژمان مرتضوی^۳، علی حائری روحانی^۲

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲- استاد فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۳- دانشیار پاتولوژی، گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: edi@srbiau.ac.ir

(دریافت مقاله: ۹۶۷/۹ پذیرش نهایی: ۹۷/۹/۱۴)

چکیده

مصرف جنتامایسین موجب آسیب به بخش حلزونی گوش و مسمومیت برگشت‌پذیر کلیه می‌شود. ترکیبات مختلفی از جمله سیمواستاتین برای کاهش عوارض جانبی جنتامایسین پیشنهاد شده است. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر سیمواستاتین در کاهش آسیب کلیوی ناشی از مصرف جنتامایسین در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار انجام گرفت. بدین منظور موش‌های صحرایی به مدت ۳۰ روز به صورت گاواژ با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن سیمواستاتین، به‌طور روزانه تیمار شده و هم‌زمان جنتامایسین را با غلظت ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. سطوح اسید اوریک، اوره، سدیم، پتاسیم، نیتروژن اوره خون (blood urea nitrogen; BUN)، کراتینین و آل‌بومین در سرم موش‌ها اندازه‌گیری گردیده و با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی مورد واکاوی آماری قرار گرفت. مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. افزایش معنی‌دار میزان کراتینین ($p < 0/01$)، اوره ($p < 0/001$)، نیتروژن اوره خون ($p < 0/001$) و اسیداوریک ($p < 0/001$) و کاهش معنی‌دار آل‌بومین ($p < 0/01$) و سدیم ($p < 0/01$) در حیوانات گروه دچار آسیب کلیوی توسط جنتامایسین در مقایسه با گروه کنترل سالم، مشاهده شد. تیمار با سیمواستاتین در غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در حیوانات دچار آسیب کلیوی باعث کاهش معنی‌دار کراتینین ($p < 0/01$)، اوره ($p < 0/01$)، نیتروژن اوره خون ($p < 0/001$) و اسیداوریک ($p < 0/001$) و افزایش معنی‌دار آل‌بومین ($p < 0/05$) و سدیم ($p < 0/01$) شد. نتایج تحقیق حاضر نشان‌دهنده بهبود آسیب کلیه‌ها در پی مصرف جنتامایسین در موش‌های صحرایی توسط سیمواستاتین می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: جنتامایسین، سمیت کلیوی، سیمواستاتین، موش صحرایی.

مقدمه

آسیب حاد کلیوی، یک بیماری جدی بوده و معمولاً با مرگ و میر بالا همراه می‌باشد که توسط ایسکمی یا مسمومیت ناشی از شیمی‌درمانی و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها اتفاق می‌افتد. آسیب حاد کلیوی می‌تواند به ناکارآمدی، آپوپتوز و همچنین نکروز سلول‌های اپیتلیالی توبول‌های کلیوی منجر گردد. آسیب حاد کلیوی قابل برگشت است و اکثریت بیماران به طور موثری بهبود می‌یابند ولی تعداد محدودی از بیماران به صورت ناقص بهبود یافته و تحت دیالیز قرار گرفته و یا با پیشرفت مشکل، به بیماری مزمن کلیوی مبتلا می‌شوند. توانایی کلیه‌ها برای تغلیظ و متابولیزه کردن مواد شیمیایی باعث می‌شود که کلیه‌ها به‌طور ویژه‌ای به آسیب توکسیک مستعد باشند (Rahman et al., 2012). یکی از عوامل ایجاد آسیب حاد کلیوی استفاده از جنتامایسین می‌باشد. جنتامایسین، آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی است که در درمان عفونت‌های جدی مانند سپتی‌سمی و عفونت خون نوزادان، مننژیت و سایر عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی مصرف می‌شود. عوارض مصرف جنتامایسین شامل ایجاد آسیب در بخش حلزونی گوش و مسمومیت برگشت‌پذیر کلیه است. جنتامایسین با تجمع در داخل لیزوزوم‌ها باعث هیدرولیز فسفولیپیدها و تشکیل میلوئید (myeloid) شده و در نهایت باعث تغییراتی در غشاء سلول‌های توبولی کلیه می‌گردد که سرانجام به آسیب سلولی و نکروز توبولی می‌انجامد (Lopez Nova et al., 2011). همچنین جنتامایسین موجب افزایش تولید آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل توسط میتوکندری‌های سلول‌های کلیوی می‌شود.

رادیکال‌های آزاد موجب پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشایی، شکسته شدن زنجیره DNA و دناتورده شدن پروتئین‌ها می‌شوند. شاخص‌ترین آسیب بیولوژیک متابولیت‌های فعال اکسیژن، واکنش آن‌ها با لیپیدهای اشباع‌نشده و در نتیجه پراکسیداسیون آن‌ها می‌باشد. این اثر موجب تغییر در سیالیت غشاء سلول می‌گردد و در نتیجه غشاء سلول نسبت به مولکول‌هایی حتی به بزرگی آنزیم‌ها قابل نفوذ می‌گردد (Shishehbor et al., 2003). به منظور پیشگیری از آسیب رادیکال‌های آزاد اکسیژن و در نتیجه کاهش سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین، از مواد آنتی‌اکسیدان مختلفی استفاده شده است. یکی از آنتی‌اکسیدان‌های مطرح سیمواستاتین می‌باشد که می‌تواند در جهت تخفیف اثرات جنتامایسین مورد بررسی قرار گیرد. سیمواستاتین داروی پایین‌آورنده چربی خون است. این دارو مهارکننده رقابتی HMG-COAR3 (Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase)، به‌عنوان آنزیم تعیین‌کننده سرعت سنتز کلسترول می‌باشد. مهار این آنزیم منجر به کاهش سنتز کلسترول در کبد و کاهش غلظت درون‌سلولی آن می‌شود. مهارکننده‌های HMG-COA ردوکتاز، غلظت کلسترول تام، LDL (low density lipoprotein) و VLDL (very low density lipoprotein) را در پلاسما کاهش می‌دهند. همچنین به دلیل کاهش سنتز VLDL باعث کاهش میزان تری‌گلیسرید خون نیز می‌شوند، در حالی که HDL اندکی افزایش یافته یا بدون تغییر می‌ماند (Koh et al., 2011). سیمواستاتین در عبور از کبد که محل اصلی اثر آن است، تحت تأثیر سیتوکروم P450 و ایزوآنزیم 3A4 قرار می‌گیرد. ۹۵ درصد سیمواستاتین و متابولیت فعال آن در اتصال با پروتئین

گروه دوم تا چهارم (تجربی سالم دریافت‌کننده سیمواستاتین): حیوانات این گروه به مدت ۳۰ روز سیمواستاتین را در غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوآژ دریافت کردند (Jabbari *et al.*, 2011).

گروه پنجم (کنترل آسیب کلیوی): این گروه شامل موش‌های صحرایی بودند که ۷ روز متوالی جتتامایسین را در غلظت ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کرده و سپس تا روز ۳۰، تیماری دریافت نکردند.

گروه ششم تا هشتم (مواجهه با جتتامایسین جهت ایجاد آسیب کلیوی و تیمار با سیمواستاتین جهت جلوگیری از آسیب): این گروه شامل موش‌های صحرایی بودند که جتتامایسین را در غلظت ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق درون صفاقی به مدت ۷ روز و نیز سیمواستاتین را در غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوآژ به مدت ۳۰ روز دریافت کردند. لازم به ذکر است که فاصله تیمار بین سیمواستاتین و جتتامایسین ۱۵ دقیقه بود.

- خون‌گیری از حیوانات مورد آزمایش: موش‌ها به مدت ۲۴ ساعت پس از آخرین تیمار، توسط اتر بیهوش شده و خون‌گیری از بطن قلب آن‌ها انجام گرفت. خون جمع آوری شده به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ (Mikro 200R، ساخت کمپانی Hettich کشور آلمان) گردیده و سرم آن‌ها جدا شد. مقادیر پارامترهای سرمی شامل اوره، اسیداوریک، سدیم، پتاسیم، کراتینین، آلبومین و نیتروژن اوره خون (blood urea nitrogen; BUN)، توسط کیت‌های

های پلاسما هستند. سیمواستاتین عمدتاً به صورت انواع متابولیت‌ها از طریق صفرا دفع می‌شود. دفع کلیوی آن ۵۰-۱۰ درصد بوده و نیمه‌عمر متابولیت فعال آن حدود ۹ ساعت می‌باشد (Badyal and Dadhich, 2001). استاتین‌ها ممکن است عوارض جانبی نظیر میوپاتی داشته باشند. میوپاتی بیماری عضلانی است که در آن عضلات عملکرد خود را از دست می‌دهند. نتیجه میوپاتی ضعف عضلانی است (Ghosh *et al.*, 2004). در مطالعه حاضر اثر سیمواستاتین بر آسیب کلیوی ناشی از مصرف جتتامایسین در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

- حیوانات مورد استفاده: تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور ایران (تهران-ایران) خریداری شد. موش‌های مذکور در اتاق حیوانات در درجه حرارت ۲۵ درجه سلسیوس و دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آب و غذای کافی همواره در دسترس آن‌ها قرار داشت. مراحل مختلف آزمایش برای تمامی گروه‌های مورد بررسی در شرایط کاملاً یکسان انجام پذیرفت. لازم به ذکر است که تمامی مراحل آزمایش بر روی حیوانات مذکور، با رعایت کامل موازین اخلاقی انجام گرفت.

- گروه‌های مورد مطالعه: حیوانات به ۸ گروه تقسیم شدند که هر گروه شامل ۶ سر موش بود.

گروه اول (کنترل سالم): این گروه شامل موش‌های صحرایی سالم بود که روزانه ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر به مدت ۳۰ روز به صورت گاوآژ دریافت کردند.

آزمایشگاهی شرکت (پارس آزمون، ایران) مورد سنجش قرار گرفت.

- **تحلیل آماری داده‌ها:** تمامی داده‌ها به شکل میانگین \pm انحراف معیار ارائه شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۹ مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین $p < 0/05$ ملاک استنتاج آماری (معنی‌دار بودن اختلافات مشاهده شده) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

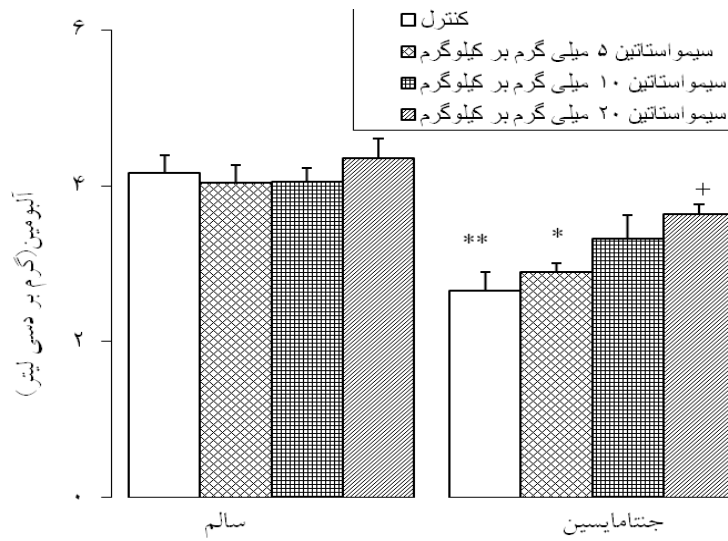
تیمار سیمواستاتین در غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن در حیوانات سالم تغییر معنی‌داری در میزان آلبومین و سدیم سرم در مقایسه با حیوانات کنترل سالم ایجاد نکرد. اما جنتامایسین با دوز ۴۰ میلی‌گرم برکیلوگرم باعث کاهش معنی‌داری (۰/۰۱ < p) در میزان آلبومین و سدیم سرم در مقایسه با حیوانات کنترل سالم گردید (نمودارهای ۱ و ۲).

تیمار سیمواستاتین در دوز ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن باعث افزایش معنی‌داری در میزان آلبومین

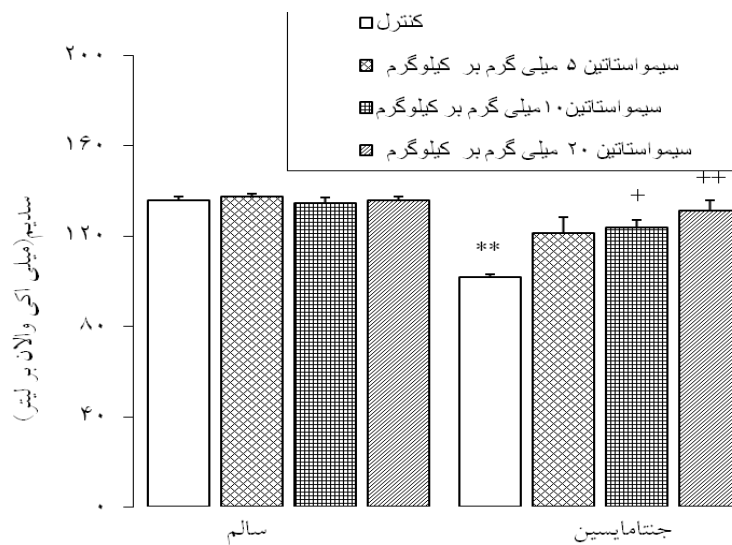
($p < 0/05$) و سدیم ($p < 0/01$) سرم گروه مواجهه با جنتامایسین (آسیب کلیوی) به‌علاوه تیمار با سیمواستاتین در مقایسه با گروه کنترل آسیب کلیوی گردید (نمودارهای ۱ و ۲).

همچنین تیمار سیمواستاتین در غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن در حیوانات سالم تغییر معنی‌داری در میزان BUN، کراتینین، اوره، اسیداوریک و پتاسیم سرم در مقایسه با حیوانات کنترل سالم ایجاد نکرد. جنتامایسین با دوز ۴۰ میلی‌گرم برکیلوگرم باعث افزایش معنی‌داری در میزان کراتینین ($p < 0/01$)، BUN، اوره، اسیداوریک و پتاسیم سرم ($p < 0/001$) در مقایسه با حیوانات کنترل سالم گردید (نمودارهای ۳ تا ۷).

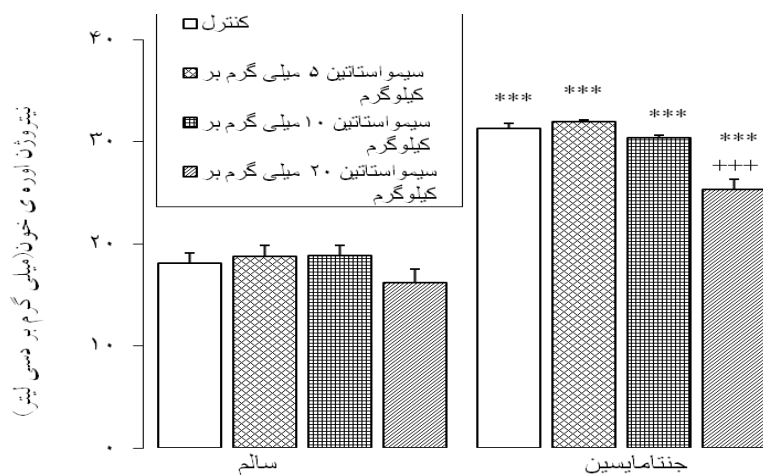
تیمار سیمواستاتین به‌میزان ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن باعث کاهش معنی‌داری در میزان کراتینین، اوره ($p < 0/01$)، BUN و اسیداوریک سرم ($p < 0/001$) در موش‌های گروه مواجهه با جنتامایسین (آسیب کلیوی) به‌علاوه تیمار با سیمواستاتین در مقایسه با موش‌های گروه کنترل آسیب کلیوی گردید (نمودارهای ۳ تا ۷).



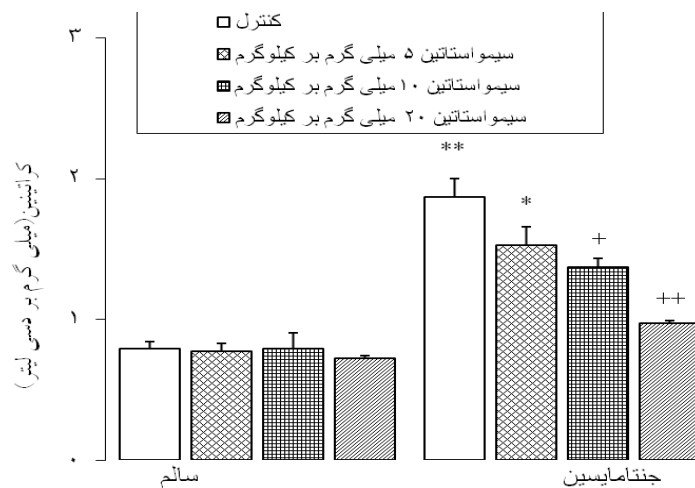
نمودار ۱- اثر تیمار سیموآستاتین بر میزان آلبومین سرم موش‌های صحرایی نر بالغ سالم و آسیب‌دیده توسط جنتامایسین. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ اختلاف با گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. + $p < 0.05$ اختلاف با گروه کنترل آسیب‌کلوی را نشان می‌دهد.



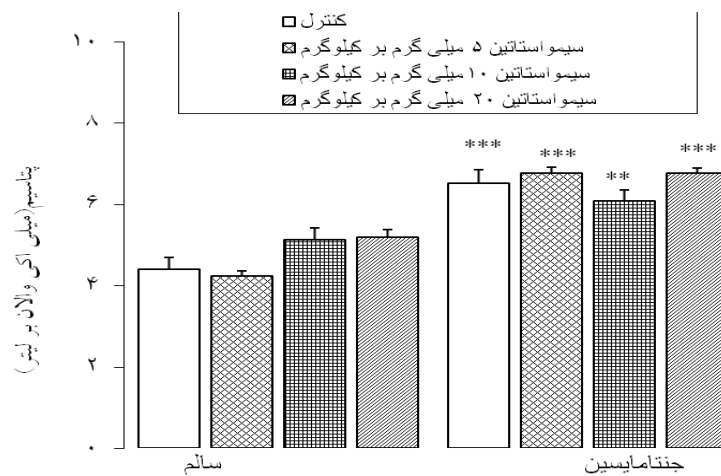
نمودار ۲- اثر تیمار سیموآستاتین بر میزان سدیم سرم موش‌های صحرایی نر بالغ سالم و آسیب‌دیده توسط جنتامایسین. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. + $p < 0.05$; ++ $p < 0.01$ اختلاف از گروه کنترل آسیب‌کلوی را نشان می‌دهد.



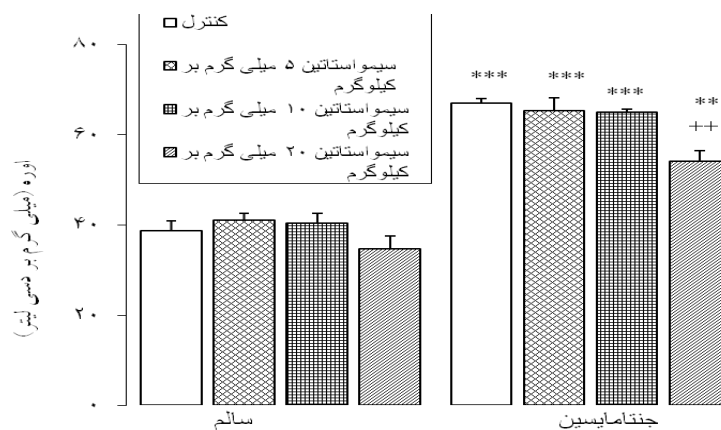
نمودار ۳- اثر تیمار سیمواستاتین بر میزان نیترژن اوره خون سرم موش‌های صحرایی نر بالغ سالم و آسیب‌دیده توسط جنتامایسین. $p < 0.001$: ***: اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0.001$: +++: اختلاف از گروه کنترل آسیب‌دیده را نشان می‌دهد.



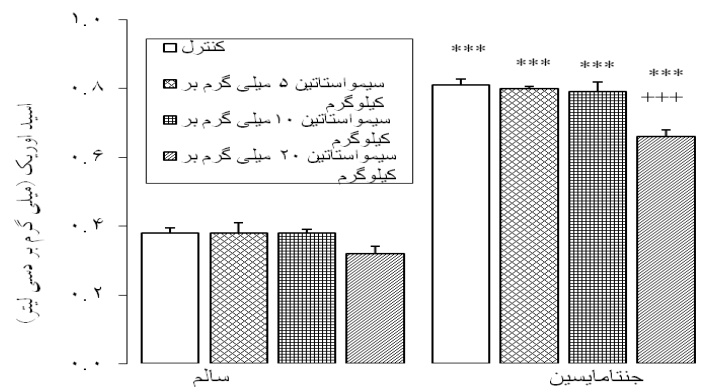
نمودار ۴- اثر تیمار سیمواستاتین بر میزان کراتینین سرم موش‌های صحرایی نر بالغ سالم و آسیب‌دیده توسط جنتامایسین. $p < 0.05$: *; $p < 0.01$: **; $p < 0.001$: ***: اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0.05$: +; $p < 0.01$: ++; $p < 0.001$: +++: اختلاف از گروه کنترل آسیب‌دیده را نشان می‌دهد.



نمودار ۵- اثر تیمار سیمواستاتین بر میزان پتاسیم سرم موش‌های صحرایی نر بالغ سالم و آسیب‌دیده توسط جنتامایسین. $p < 0.001$:***; $p < 0.01$:** اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد.



نمودار ۶- اثر تیمار سیمواستاتین بر میزان اوره سرم موش‌های صحرایی نر بالغ سالم و آسیب‌دیده توسط جنتامایسین. $p < 0.001$:***; $p < 0.01$:** اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0.001$:***; $p < 0.01$:** اختلاف از گروه کنترل کلیوی را نشان می‌دهد.



نمودار ۷- اثر تیمار سیمواستاتین بر میزان اسیداوریک سرم موش‌های صحرایی نر بالغ سالم و آسیب‌دیده توسط جنتامایسین. $p < 0.001$:***; $p < 0.01$:** اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0.001$:***; $p < 0.01$:** اختلاف از گروه کنترل کلیوی را نشان می‌دهد.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که جنتامایسین باعث آسیب کلیوی و دفع اندک پتاسیم می‌شود و میزان آلبومین سرم به علت آسیب کلیه‌ها کاهش می‌یابد. به دنبال کاهش میزان سنتز آلبومین، بیلی‌روبین نیز کاهش می‌یابد (Ahlfors et al., 2009). همچنین جنتامایسین باعث افزایش میزان و سنتز کلسترول و موجب تجمع چربی در کلیه‌ها می‌شود که نتیجه آن اختلال در عملکرد کلیه می‌باشد. گیرنده لیپوپروتئین با دانسیته پایین (low density lipoprotein receptor; LDLr) و ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلو تاریل کوآنزیم A ردوکتاز (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase; HMGCOAR)، نقش بسیار مهمی در سنتز کلسترول دارند (Vaughan et al., 2000). مطالعات نشان داده است که میزان دو فاکتور SRBP (sterol regulatory binding protein) و SCAP (cleavage activating protein) در جهت تنظیم بیوسنتز کلسترول نقش بسیار مهمی را در سلول‌های مزانشیال انسانی ایفا می‌کنند. وقتی سلول نیازمند سنتز کلسترول می‌باشد، SCAP منجر به انتقال SREBP-2 از شبکه آندوپلاسمی به دستگاه گلژی می‌گردد. بخش N ترمینال SREBP-2 به DNA هسته منتقل می‌شود، جایی که گیرنده‌های LDLr و HMGCOAR فعال می‌شوند که نتیجه آن فعال شدن سنتز و افزایش کلسترول است (Krycer et al., 2012). سیمواستاتین با مهار آنزیم HMGCOA ردوکتاز از سنتز کلسترول جلوگیری می‌کند (Bayorh et al., 2005). برت و همکاران در سال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای که روی نوزادان نارس داشته‌اند، متوجه شدند که میزان دفع سدیم در نوزادان

به دنبال تجویز جنتامایسین افزایش می‌یابد. نامبردگان نشان دادند که باز جذب سدیم در لوله‌های پیچیده نزدیک کلیه در نوزادان مذکور، ناقص بوده و تجویز جنتامایسین با ایجاد صدمه توبولی این اختلال را تشدید می‌کند (Bert et al., 2004). جنتامایسین به طور فعال در توبول پروگزیمال باز جذب می‌شود و تجمع جنتامایسین در سلول‌های توبولار سبب آسیب به این قطعه و اختلال گردش خون کلیوی می‌شود که در نتیجه آن میزان فیلتراسیون گلومرولی کاهش یافته و غلظت کراتینین و BUN پلاسما افزایش می‌یابد (Quiros et al., 2011). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سیمواستاتین باعث کاهش میزان اسیداوریک، اوره، کراتینین و BUN سرم و همچنین باعث افزایش میزان سدیم و آلبومین آن می‌شود که نشان‌دهنده بهبود عملکرد کلیه است.

سیمواستاتین باعث کاهش رادیکال‌های آزاد از طریق آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآنزیم A ردوکتاز (آنزیمی که در سلول تبدیل HMG-COA را به مالونات کاتالیز می‌کند) می‌شود. همچنین سیمواستاتین می‌تواند کلیه را در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از جنتامایسین محافظت کند و این اثر حفاظتی از طریق برطرف کردن تغییرات ایجاد شده در آنزیم‌های سمیت‌زدا و آنتی‌اکسیدان و رادیکال‌های آزاد اتفاق می‌افتد. استاتین‌ها به صورت شایع برای کاهش سطح سرمی کلسترول تجویز می‌شوند. در مطالعات اخیر اثرات دیگر این دارو بررسی شده است که اثرات ضد التهابی و قلبی-عروقی، تاثیر بر سکنه مغزی و بهبود عملکرد کلیوی و خواص آنابولیک از آن جمله‌اند (Arboix et al., 2010). اخیراً اثر استاتین‌ها بر بهبود آسیب‌های

ناشی از ایسکمی-بازخون‌رسانی در اندام‌های مختلف بررسی شده است. استاتین‌ها از طریق مسیر سیگنالی وابسته به کانال‌های پتاسیمی حساس به آدنوزین‌تری فسفات باعث اثرات محافظتی در قلب می‌شوند. اما تاکنون مدیاتورها و عامل‌نهایی اثر استاتین‌ها شناخته نشده است (Von Stechow *et al.*, 2003). تحقیقاتی هم در مورد اثر حفاظتی سیمواستاتین در آسیب ناشی از ایسکمی-بازخون‌رسانی کلیه و نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به آدنوزین‌تری فسفات صورت گرفته است. نتایج به‌دست‌آمده نشان داده است که میزان اوره و کراتینین سرم به عنوان شاخص‌های آسیب به سلول‌های کلیوی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری دارد و درمان با سیمواستاتین به صورت معنی‌داری این شاخص‌ها را کاهش داده و آسیب بافتی را هم نسبت به گروه ایسکمی-بازخون‌رسانی کاهش می‌دهد. آثار حفاظتی سیمواستاتین از طریق کانال‌های پتاسیمی حساس به آدنوزین‌تری فسفات صورت می‌گیرد (Abotaleb *et al.*, 1389).

در مطالعه لفر و همکاران در سال ۲۰۰۱، سیمواستاتین اثرات ضد التهابی قوی بر قلب حیوانات دیابتی داشته و از طریق افزایش تولید نیتریک اکساید، سبب محافظت قلب در برابر ایسکمی شد (Lefer *et al.*, 2001). همچنین مطالعه یاگی و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان داد که پیتواستاتین، از صدمات ایجادشده توسط مواد اکسیدان به واسطه آنژیوتانسین II، از به‌وجود آمدن فیبریلاسیون دهلیزی جلوگیری کرده است (Yagi *et al.*, 2011). طی یک بررسی، استفاده از استاتین‌ها به بهبود عملکرد اندوتلیوم عروق مغز در موش صحرایی دیابتی منجر شده است

سیمواستاتین که برای کاهش میزان کلسترول خون استفاده می‌شود باعث کاهش آسیب کبدی حاد می‌گردد. همچنین سیمواستاتین باعث کاهش خطر ابتلا به آترواسکلروز و عوارض ناشی از آن مانند سکته قلبی و مغزی می‌شود (Pastori *et al.*, 2015). استاتین‌ها علاوه بر اثرات ضد التهابی باعث فعال شدن گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پراکسی‌زوم‌ها می‌شود (Esposito *et al.*, 2012). همچنین استاتین‌ها با مهار مولونات (mevalonate) ضمن مهار تولید برخی پروتئین‌هایی که در مکانیسم‌های پاتولوژیک دخیل هستند، از تولید بعضی از عوامل مفید و محافظتی مثل coenzyme Q₁₀

که یکی از اجزای اصلی در زنجیره انتقال الکترون است، جلوگیری می‌کند (Shekelle *et al.*, 2003).

تحقیقاتی هم در مورد اثرات حفاظتی ویتامین E و آتورواستاتین در برابر پتاسیم دی‌کرومات و سمیت کلیوی آن در موش‌های صحرایی صورت گرفته و نتایج به‌دست آمده نشان داده است که ویتامین E و آتورواستاتین موجب کاهش معنی‌داری در میزان اوره در سرم گردیده و نیز میزان کراتینین سرم در گروه دریافت‌کننده آتورواستاتین نسبت به گروه تیمار با ویتامین E کاهش قابل ملاحظه‌ای داشته است (Derakhshanfar *et al.*, 2007).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار با سیمواستاتین باعث بهبود آسیب القاء شده توسط جنتامایسین می‌گردد. احتمالاً سیمواستاتین اثر محافظتی خود را از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی و پاکسازی رادیکال‌های آزاد انجام می‌دهد، هر چند جهت تایید این مطلب نیاز به انجام تحقیقات بیشتری می‌باشد. به منظور

تعیین اثرات محافظتی سیمواستاتین بر آسیب کلیوی پیشنهاد می‌گردد که در راستای این تحقیق پارامترهای آنتی‌اکسیدان و ضد التهابی در خون و بافت کلیه مورد بررسی قرار گیرد تا نحوه اثر سیمواستاتین بر آسیب کلیوی مشخص گردد.

سپاسگزاری

این طرح پژوهشی با اعتبارات مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران به انجام رسیده است. بدین وسیله از معاونت پژوهشی این دانشگاه صمیمانه قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

منابع

- Abotaleb, N., Pazouki, H., Homayoon, H. and Nouri, J. (1389). Simvastatin-induced renal protection against ischemia reperfusion injury mediated by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Razi Journal of Medical Sciences*, 71(7): 7-13. [In Persian]
- Ahlfors, C.E., Wennberg, R.P., Ostrow, J.D. and Tiribelli, C. (2009). Unbound (Free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. *Clinical Chemistry*, 55(7): 1288-1299.
- Arboix, A., Garcia-Eroles, L., Oliveres, M., Targa, C., Balcells, M. and Massons, J. (2010). Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BioMedCentral the Open Access Publisher Neurology*, 10(18): 1-11.
- Badyal, D.K. and Dadhich, A.P. (2001). Cytochrome P450 and drug interactions. *Indian Journal of Pharmacology*, 33(1): 248-259.
- Bayorh, M.A., Ganafa, A.A., Eatman, D., Walton, M. and Feuerstein, G.Z. (2005). Simvastatin and losartan enhance Feuerstein GZ. Simvastatin and losartan enhance nitric oxide and reduce oxidative stress in salt induced hypertension. *American Journal of Hypertension*, 18(11): 1496-1502.

- Bert, S., Gouyon, Y.B. and Semana, D.S. (2004). Calcium, sodium and potassium urinary excretion during the first five days of life in very preterm infants. *Karger Journal Neonatology*, 85(1): 37-41.
- Derakhshanfar, A., Bidadkosh, A. and Kazemina, S. (2007). Vitamin E protection against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats: a biochemical and histopathologic study. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 20(3): 231-238. [In Persian]
- Esposito, E., Rinaldi, B., Mazzon, E., Donniacuo, M., Impellizzer, D., Paterniti, I., *et al.* (2012). Anti-inflammatory effect of simvastatin in an experiment model of spinal cord trauma: involvement of PPAR- α . *Journal of Neuroinflammation*, 26(9): 1-81.
- Ghosh, B., Sengupta, S., Bhattacharjee, B., Majumder, A. and Sarkar, S.B. (2004). Fenofibrate-induced myopathy. *Neurology India*, 52(2): 268-269.
- Jabbari, M., Rostami, Z., Jenabi, A., Shoolami, Z.L. and Mooraki, A. (2011). Simvastatin Ameliorates Gentamicin-Induced Renal Injury in Rats. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 22(6): 1181-1186.
- Krycer, J.R., Phan, L. and Brown, A.J. (2012). A key regulator of cholesterol homeostasis, SREBP-2, can be targeted in prostate cancer cells with natural products. *Biochemical Journal*, 446(2): 191-201.
- Koh, K.K., Sakuma, I. and Quon, M.J. (2011). Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis*, 215(1): 1-8.
- Lefer, D.J., Scalia, R., Jones, S.P., Sharp, B.R., Hoffmeyer, M.R., Farvid, A.R., *et al.* (2001). HMG-CoA reductase inhibition protects the diabetic myocardium from ischemia-reperfusion injury. *FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Journal*, 15(8): 1454-1456.
- Lopez Novoa, J.M., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A.I. and Lopez-Hernandez, F.J. (2011). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney International*, 79(1): 33-45.
- Mooradian, A.D., Haas, M.J., Batejko, O., Hovsepian, M. and Feman, S.S. (2005). Statins ameliorate endothelial barrier per- permeability changes in the cerebral tissue of strepto zotocin- induced diabetic rats. *American Diabetes Association*, 54(10): 2977-2982.
- Pastori, D., Polimeni, L., Baratta, F., Pani, A., Del Ben, M. and Angelico, F. (2015). The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 47(1): 4-11.
- Pound, E.M., Kang, J.X. and Leaf, A. (2001). Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. *Journal of Lipid Research*, 42(3): 346-351.
- Quiros, Y., Vicente-Vicente, L., Morales, A.I., López-Novoa, J.M. and López-Hernández, F.J. (2011). An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin. *Toxicological Sciences*, 119(2): 245-256.
- Rahman, M., Shad, F. and Smith, M.C. (2012). Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *American Family Physician*, 86(7): 631-639.
- Shekelle, P., Morton, C.S., Hardy, M., Coulter, I., Udani, J., Spar, M., *et al.* (2003). Effect of supplemental antioxidants vitamin C, vitamin E and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Evidence Report/Technology Assessment*, 86(6): 1-106.
- Shishehbor, M.H., Brennan, M.L., Aviles, R.J., Penn, M.S., Spreche, D.L., Hazen, S.L., *et al.* (2003). Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation*, 108(4): 426-431.
- Tesfamariam, B., Frohlich, B.H. and Gregg, R.E. (1999). Differential effects of pravastatin, simvastatin and atorvastatin on Ca²⁺ release and vascular reactivity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 34(1): 95-101.
- Vaquero, M., Caballero, R., Gómez, R., Núñez, L., Tamargo, J. and Delpón, E. (2007). Effects of atorvastatin and simvastatin on atrial plateau currents. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 42(5): 931-945.

-
- Vaughan, C.J., Gotto, A.M. and Basson, C.T. (2000). The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(1): 1-10.
 - Von Stechow, D., Fish, S., Yahalom, D., Bab, I., Chorev, M., Muller, R., *et al.* (2003). Does simvastatin stimulate boneformation in vivo. *Digital Access to Scholarship at Harvard*, 4(8): 1-8.
 - Yagi, S., Akaike, M., Aihara, K., Iwase, T., Ishikawa, K., Yoshida, S., *et al.* (2011). Effect of low-dose (1 mg/day) pitavastatin on left ventricular diastolic function and albuminuria in patients with hyperlipidemia. *AM (Ante Meridian) Journal of Cardiology*, 107(11): 1644-1649.

Effects of Simvastatin on Gentamicin-induced kidney injury in rats

Baniasadi Rad, Z.¹, Eidi, A.^{2*}, Mortazavi, P.³, Haeri Rohani, A.²

1- MSc of Physiology, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Professor, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

3- Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

* Corresponding author's email: eidi@srbiau.ac.ir

(Received: 2017/10/1 Accepted: 2018/12/5)

Abstract

Consumption of gentamicin causes damage to cochlear part of ear and reversible kidney toxicity. Various compounds such as simvastatin have been suggested to reduce the side effects of gentamicin. The present study was conducted to investigate the effect of simvastatin in decreasing kidney damage due to gentamicin consumption in male Wistar rats. For this purpose, the rats were administrated simvastatin (5, 10 and 20 mg/kg daily) through gavage for 30 days. At the same time, they received gentamicin (40 mg/kg) intraperitoneally. The sermic levels of uric acid, sodium, potassium, BUN (blood urea nitrogen), creatinine, and albumin were measured and statistically analyzed using one-way analysis of variance and Tukey post hoc test. Significance was defined as $p < 0.05$. Significant increase of creatinine ($p < 0.01$), urea ($p < 0.001$), BUN ($p < 0.001$), and uric acid ($p < 0.001$) and significant decrease of albumin ($p < 0.01$) and sodium ($p < 0.01$) was observed in the gentamicin-induced renal damage group in comparison to the normal control group. Treatment with simvastatin (20 mg/kg) in the animals suffering from kidney damage caused significant decrease of creatinine ($p < 0.01$), urea ($p < 0.01$), BUN ($p < 0.001$) and uric acid levels ($p < 0.001$) and significant increase in albumin ($p < 0.05$) and sodium levels ($p < 0.01$). The results of the present research indicate that simvastatin could improve kidney damage due to consumption of gentamicin in rats.

Conflict of interest: None declared.

Keywords: Gentamicin, Nephrotoxicity, Simvastatin, Rats.