پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۱، شماره ۴، صفحات ۱۷-۲۶ (دی-اسفند ۱۳۷۶)

بررسی نفروتوکسیسیتی سیس‌پلاتین و نقش گلوتاتیون بر آسیبهای حاصله از این دارو در موشهای صحرایی

دکتر معصومه احمدی‌زاده* و دکتر محمود حیدری‌فرد*
* دانشگاه علوم پزشکی اهواز

خـلاصـــه

سیس‌پلاتین دارویی است که جهت درمان تومورهای بدخیم -یعنی سرطانهای تخمدان و بیضه- به کار می‌رود. مصرف این ترکیب به علت عوارض جانبی زیادی که روی اعضای مختلف، از جمله کلیه، می‌گذارد محدود می‌باشد. نفروتوکسیسیتی سیس‌پلاتین به طور عمده در حیوانات نر مورد مطالعه قرار گرفته است. با توجه به اینکه آسیبهای کلیوی حاصله از برخی از ترکیبات در جنس نر و ماده متفاوت می‌باشد، هدف این تحقیق، بررسی اثرات دارو در موشهای صحرایی نر و ماده می‌باشد. از آنجا که گلوتاتیون در مقابل اثرات سمی ترکیبات نقش حفاظتی دارد، هدف دیگر این بررسی، مطالعه نقش گلوتاتیون در مقابل اثرات نامطلوب سیس‌پلاتین در کلیه می‌باشد. به گروهی از موشهای صحرایی نر و ماده سیس‌پلاتین به میزان ۵ میلیگرم در هر کیلوگرم و یا حلال آن سرم فیزیولوژی، به عنوان کنترل از راه درون صفاقی داده شد. در یک سری دیگر از حیوانات نر و ماده ۳۰۰ میلیگرم در کیلوگرم گلوتاتیون و یا سرم فیزیولوژی (حلال به عنوان کنترل) از طریق درون صفاقی داده شد. نیم ساعت بعد حیوانات ۵ میلیگرم در هر کیلوگرم سیس‌پلاتین یا حلال دارو دریافت کردند و ۵ روز بعد تمام حیوانات کشته شدند و از خون آنان جهت اندازه‌گیری BUN و کراتی‌نین استفاده شد. بافت کلیه هر حیوان در فرمالین ۱۰ درصد ثابت شد و پس از انجام مراحل تهیه بافت و رنگ‌آمیزی (H & E) با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت. سیس‌پلاتین به طور مشابه موجب افزایش چشمگیر BUN و کراتی‌نین در موشهای صحرایی نر و ماده شد. آسیبهای سلولی به طور عمده در یاخته‌های مجاور

(پروکسیمال) لوله‌های کلیوی حیوانات نر و ماده به طور مشابه دیده شد. گلوتاتیون موجب کاهش BUN و کراتی‌نین و کاهش آسیب سلولی در کلیه موشهای صحرایی نر و ماده دریافت کننده سیس‌پلاتین به شکل مشابه شده است. نتایج این تحقیق نشانگر آن است که ساز و کار اثر نفروتوکسیسیتی سیس‌پلاتین در موشهای صحرایی نر و ماده مشابه می‌باشد. گلوتاتیون باعث می‌شود که یاخته‌ها دربرابر آسیبهای حاصله از سیس‌پلاتین محافظت شوند.

مقدمه

سیس‌پلاتین ترکیبی است مهار کننده سنتز اسیددزوکسی ریبونوکلئیک (DNA) که به گونه گسترده‌ای جهت درمان تومورهای بدخیم، از جمله تومورهای متاستاز دهنده بیضه، تخمدان، مثانه و سرطانهای ریه، سر و گردن به کار می‌رود (۱-۶). این دارو مشابه سایر داروهای ضد سرطان روی اعضای مختلف عوارض جانبی بر جای می‌گذارد. نفروتوکسیسیتی از عمده‌ترین اختلالات حاصله از سیس‌پلاتین می‌باشد (۷-۱۰). مطالعات گسترده‌ای که در این گستره صورت گرفته نشان می‌دهد که این ترکیب از طریق اتصالات کووالانتی با ماکرومولکولهای سلولهای کلیه موجب آسیب کلیوی می‌شود (۱۰-۱۲).

گلوتاتیون در بیشتر سلولهای حیوانی و گیاهی وجود دارد. این ترکیب در سم‌زدائی بسیاری از ترکیبات شیمیایی، از جمله داروها نقش بسیار مهمی ایفا می‌کند. مطالعات نشان داده است که بیوتیونین سولفوکسیمین (Buthionine Sulfoximine) موجب کاهش گلوتاتیون و افزایش اثرات نامطلوب سیس‌پلاتین روی کلیه می‌شود (۷ و ۱۳).

با توجه به اینکه اثرات نامطلوب برخی از ترکیبات در جنس نر و ماده متفاوت گزارش شده (۱۴ و ۱۸) و اثرات سمی سیس‌پلاتین عمدتا" در جنس نر مورد بررسی قرار گرفته است، هدف این تحقیق، بررسی نفروتوکسیسیتی سیس‌پلاتین در موشهای صحرایی نر و ماده می‌باشد. از آنجا که اثرات نامطلوب سیس‌پلاتین ناشی از کاهش گلوتاتیون درون یاخته‌ای گزارش شده است، نقش گلوتاتیون روی اثرات سمی حاصله از سیس‌پلاتین در حیوانات نر و ماده نیز مورد مطالعه قرار گرفته است.

روش کار

موشهای صحرایی نر و ماده بالغ از گونه N.M ari به عنوان حیوانات آزمایشگاهی انتخاب و از موسسه سرم‌سازی رازی واقع در حصارك کرج تهیه شدند. حیوانات به طور سه تائی در قفس مخصوص حیوانات با چرخه نوری-۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی- قرار داده شدند. برنامه غذایی حیوانات شامل غذای آماده حیوانات آزمایشگاهی ساخت شرکت خوراك دام و طیور شوشتر و آب تصفیه شده شهر بود.

سیس‌پلاتین در سرم فیزیولوژی حل شد و به گروهی از حیوانات نر و ماده از طریق درون صفاقی به میزان ۵ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و یا هم حجم داروی تزریق شده سرم فیزیولوژی به عنوان کنترل داده شد. به گروهی دیگر از موشهای صحرایی نر و ماده گلوتاتیون حل شده در سرم فیزیولوژی به مقدار ۳۰۰ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و یا حلال گلوتاتیون به عنوان کنترل از طریق درون صفاقی داده شد. نیم ساعت بعد سیس‌پلاتین (۳۰۰ میلیگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) و یا حلال آن از راه درون صفاقی به حیوانات داده شد. ۵ روز بعد تمام حیوانات مورد

آزمایش، با تزریق درون صفاقی پنتوباربیتال کشته شدند و جهت اندازه‌گیری ازت اوره خون (BUN) و کراتی‌نین از خون حیوانات استفاده شد.

بافتهای کلیه حیوانات پس از انجام خون‌گیری جدا و در فرمالین ۱۰ درصد ثابت شدند. پس از مراحل تهیه بافت، به منظور مطالعه هیستوپاتولوژی از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H & E) استفاده شد و با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت.

از بافت کلیه هر حیوان حداقل ۹ مقطع و در هر گروه (۸ حیوان) ۷۲ مقطع میکروسکپی تهیه شد و مورد مطالعه قرار گرفت.

جهت اندازه‌گیری BUN و کراتی‌نین از روشهای دی‌استیل منواکسیم و ژافه استفاده شد. نتایج آزمایشهای بیوشیمیایی توسط روش آماری تحلیل پراکنش (Completely randomized design) مورد بررسی قرار گرفت. به منظور مشخص کردن تفاوت میان زوج میانگین‌ها از آزمون توکی (Tukey) استفاده گردید ($P<0/05$). ارقام به صورت میانگین ± خطای معیار (SEM) گزارش شده است و مقدار P از نظر آماری معنی‌دار به شمار می‌رود ($P<0/05$).

دستکم برای هر گروه مورد آزمایش ۸ حیوان به صورت تصادفی انتخاب شدند.

نتایج

۱) نتایج بیوشیمیایی

در گروههای کنترل موشهای صحرائی نر و ماده میزان BUN مشابه و بین حیوانات نر و ماده اختلاف چشمگیری مشاهده نشد. سیس‌پلاتین به طور معنی‌دار ($P<0/05$) موجب افزایش غلظت BUN در موشهای صحرائی نر و ماده- در مقایسه با گروههای کنترل- شده ولی شدت افزایش غلظت BUN در موشهای نر و ماده مشابه و اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

غلظت BUN در موشهای صحرائی نر و ماده دریافت کننده گلوتاتیون مشابه و در مقایسه با گروههای کنترل دریافت کننده حلال گلوتاتیون (سرم فیزیولوژی) اختلاف معنی‌داری دیده نشد.

میزان BUN در موشهای صحرائی نر و ماده که علاوه بر سیس‌پلاتین ترکیب گلوتاتیون را دریافت نموده، در مقایسه با حیواناتی که فقط سیس‌پلاتین دریافت کردند به طور معنی‌دار کاهش یافته است ($P<0/05$). ولی میزان کاهش BUN در موشهای صحرائی نر و ماده مشابه بود.

غلظت کراتی‌نین در موشهای صحرائی نر و ماده گروههای کنترل مشابه و از نظر آماری بین دو جنس اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. سیس‌پلاتین موجب افزایش کراتی‌نین- در مقایسه با گروههای کنترل در موشهای صحرائی نر و ماده- شده، از نظر بررسی آماری میزان افزایش معنی‌دار بود ($P<0/05$)، ولی شدت افزایش در گروههای حیوانات نر و ماده مشابه دیده شد.

میزان کراتی‌نین در حیوانات نر و ماده دریافت کننده گلوتاتیون مشابه و در مقایسه با حیوانات گروههای کنترل (دریافت کننده حلال گلوتاتیون) اختلاف معنی‌داری دیده نشد. غلظت کراتی‌نین در موشهای صحرائی نر و ماده دریافت کننده گلوتاتیون و سیس‌پلاتین - در مقایسه با حیواناتی که فقط سیس‌پلاتین دریافت کرده بودند- به طور معنی‌دار کاهش یافته است ($P<0/05$). میزان کاهش کراتی‌نین در موشهای صحرائی نر و ماده مشابه مشاهده شد و از نظر آماری بین دو جنس اختلاف معنی‌داری دیده نشد (جدول ۱).

۲) نتایج هیستوپاتولوژی

بافتهای کلیه در موشهای صحرایی نر و ماده دریافت کننده سرم فیزیولوژی مشابه و فاقد آسیب سلولی مشاهده شد (شکل ۱). سیس‌پلاتین موجب آسیب سلولی شامل

جدول ۱) اثر سیس‌پلاتین و گلوتاتیون روی غلظت BUN و کراتی‌نین (برحسب میلیگرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر خون)

گروه	جنس	BUN	کراتی‌نین
سرم فیزیولوژی (کنترل)	نر	۲۶/۰۴± ۴/۸	۱/۰۸ ± ۰/۲۶
	ماده	۲۳/۶± ۴/۷	۰/۸۵ ± ۰/۱۱
گلوتاتیون + سرم فیزیولوژی	نر	۲۷/۲± ۴/۵	۰/۹۲ ± ۰/۰۹
	ماده	۲۴/۰۶± ۲/۷	۰/۸۳ ± ۰/۰۷
سیس‌پلاتین + سرم فیزیولوژی	نر	۱۰۳/۴ ± ۱۹/۳[a]	۴/۲۴ ± ۰/۹۲[a]
	ماده	۱۰۸ ± ۲۱[a]	۴/۷۹ ± ۰/۰۶[a]
سیس‌پلاتین + گلوتاتیون	نر	۵۵/۲ ± ۹[ab]	۱/۶۳ ± ۰/۰۳[ab]
	ماده	۴۷/۷ ± ۶/۶[ab]	۱/۷۸ ± ۰/۲۴[ab]

به گروهی از موشهای صحرائی نر و ماده گلوتاتیون حل شده در سرم فیزیولوژی (۳۰۰ میلیگرم در هر کیلوگرم وزن بدن) و یـا سرم فیزیولوژی به عنوان کنترل داده شد. گروهی دیگر از حیوانات نیم ساعت قبل از دریافت سیس‌پلاتین (۵ میلیگرم در هر کیلوگرم وزن بدن) حل شده در سرم فیزیولوژی، گلوتاتیون و یا حلال آن سرم فیزیولوژی داده شد. ۵ روز بعد تمام حیوانات کشته و از خون حیوانات جهت اندازه‌گیری BUN و کراتی‌نین استفاده شد. نتایج از طریق روش آماری تحلیل پراکنش (ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و از آزمون توکی به منظور مشخص کردن بین زوج میانگین‌ها ($P<0/05$) استفاده شد.

ارقام به صورت میانگین ± خطای معیار (SEM) گزارش شده است.

a اختلاف معنی‌دار با گروههای کنترل ($P<0/05$).

b اختلاف معنی‌دار با حیوانات دریافت کننده سیس‌پلاتین و سرم فیزیولوژی ($P<0/05$).

تورم سیتوپلاسم و هسته، ایجاد واکوئل و کاهش قدرت رنگ‌پذیری در سلولها شده است. آسیب سلولی عمدتا" در سلولهای مجاور بافتهای کلیه موشهای صحرایی نر و ماده دیده شد (شکل ۲). شدت آسیب در حیوانات نر و ماده مشابه بود.

گلوتاتیون روی بافت کلیه اثرات نامطلوب ایجاد نمی‌کند و بافتهای کلیه در حیوانات دریافت کننده این ترکیب مشابه گروههای کنترل و فاقد آسیب سلولی مشاهده شد (شکل ۳). گلوتاتیون موجب کاهش آسیب سلولی حاصله از سیس‌پلاتین در موشهای صحرایی نر و ماده به طور مشابه دیده می‌شود (شکل ۴).

بحث

یکی از عوارض عمده داروهای ضدسرطان اختلالات کلیوی است (۱، ۲ و ۱۹). اگرچه ساز و کار حاصله از ترکیبات ضدسرطان به طور دقیق مشخص نمی‌باشد ولی به طور کلی ممکن است به علل مختلف از جمله اختلال در حمل مواد، ایجاد اتصالات کووالانتی با اجزاء ماکرو مولکولهای سلولی و یا از طریق پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع سلولی ایجاد شود (۱۰-۱۲ و ۱۹-۲۳).

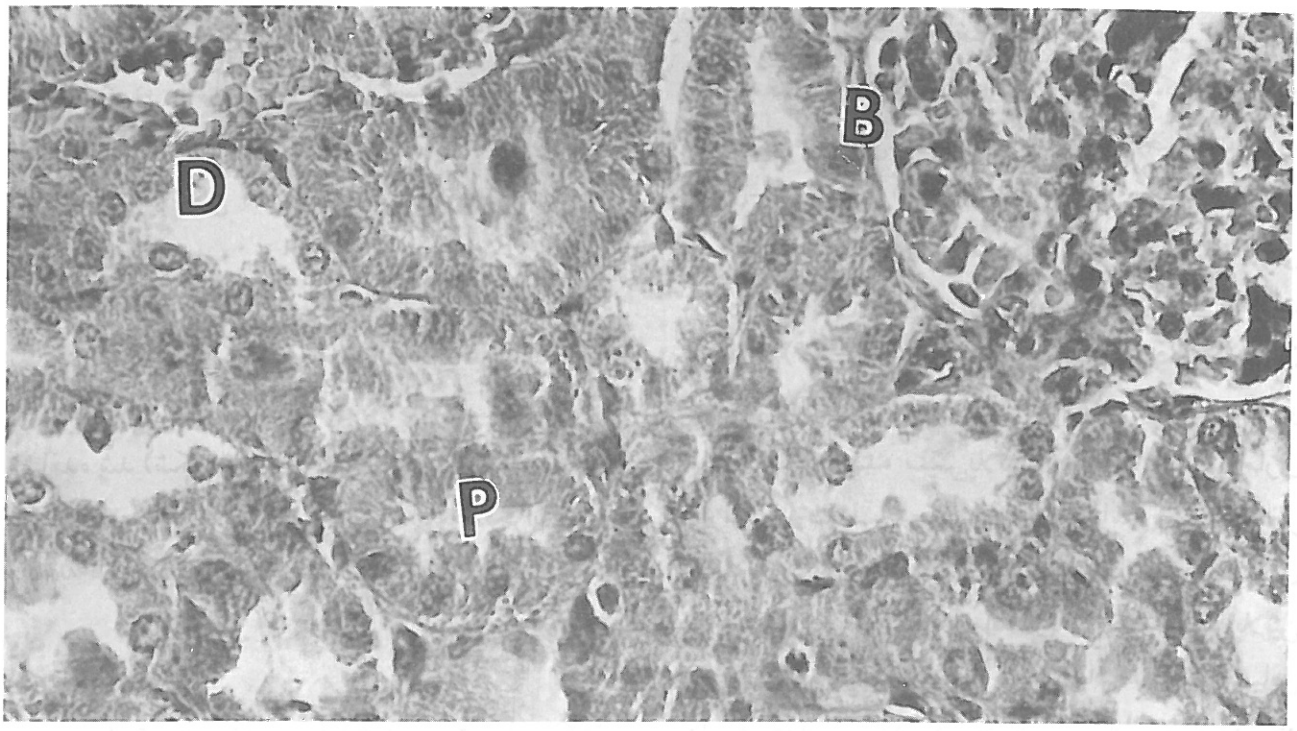
نتایج تحقیق اخیر نشان می‌دهد که سیس‌پلاتین به طور معنی‌دار موجب افزایش غلظت BUN و کراتی‌نین در موشهای صحرائی نر در مقایسه با گروههای کنترل شده است ($P<0/05$). مطالعات به عمل آمده در این زمینه نشان می‌دهد که سیس‌پلاتین در موشهای نر موجب نفروتوکسیسیتی می‌شود (۷، ۱۳، ۲۳ و ۲۴).

تحقیقات در مورد اثرات سمی سیس‌پلاتین روی حیوانات ماده به صورت محدود بررسی شده است (۱۱ و ۲۵). گیرگیوویچ (Giurgiovich) و همکاران (۱۱) گزارش کرده‌اند که تزریق درون صفاقی سیس‌پلاتین در موشهای باردار موجب اختلال در سنتز DNA و آسیب در بافتهای کلیه حیوانات ماده و جنین آنها شده است. نتایج بررسی حاضر نشان داد که سیس‌پلاتین به طور معنی‌دار موجب افزایش BUN و کراتی‌نین در موشهای صحرائی ماده- در مقایسه با حیوانات گروه کنترل- شده است ($P<0/05$).

مطالعات نشان داده است که نفروتوکسیسیتی برخی از ترکیبات در حیوانات آزمایشگاهی نر و ماده متفاوت می‌باشد (۱۴-۱۸). یافته‌های ما نشان می‌دهد که میزان افزایش BUN و کراتی‌نین در موشهای صحرائی نر و ماده دریافت کننده سیس‌پلاتین مشابه و از نظر آماری دارای اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد. از نظر هیستوپاتولوژی، آسیب سلولی عمدتا" در سلولهای پروکسیمال حیوانات نر و ماده دریافت کننده سیس‌پلاتین به طور مشابه دیده شد. این نتایج با یافته‌های بیوشیمیایی ما همخوانی دارد و چنین استنباط می‌شود که نفروتوکسیسیتی حاصله از سیس‌پلاتین در موشهای صحرائی به جنس بستگی ندارد.

Gaedeke و همکاران (۲۶) نشان داده‌اند که سیس‌پلاتین موجب آسیب در سلولهای مجاور کلیه می‌شود. این محققان آنزیمهای سلولهای پروکسیمال از جمله Alanine aminopeptidase و N-acetyl-beta-D-glucosaminidase را در ادرار حیوانات دریافت کننده سیس‌پلاتین گزارش کرده‌اند. اثرات سمی سیس‌پلاتین در سلولهای پروکسیمال توسط دیگر پژوهشگران نیز گزارش شده است (۱، ۲۷ و ۳۰). با توجه به یافته‌های ما و گزارشهای ارائه شده به نظر می‌رسد اثرات نامطلوب سیس‌پلاتین به طور عمده در سلولهای پروکسیمال ایجاد می‌شود.

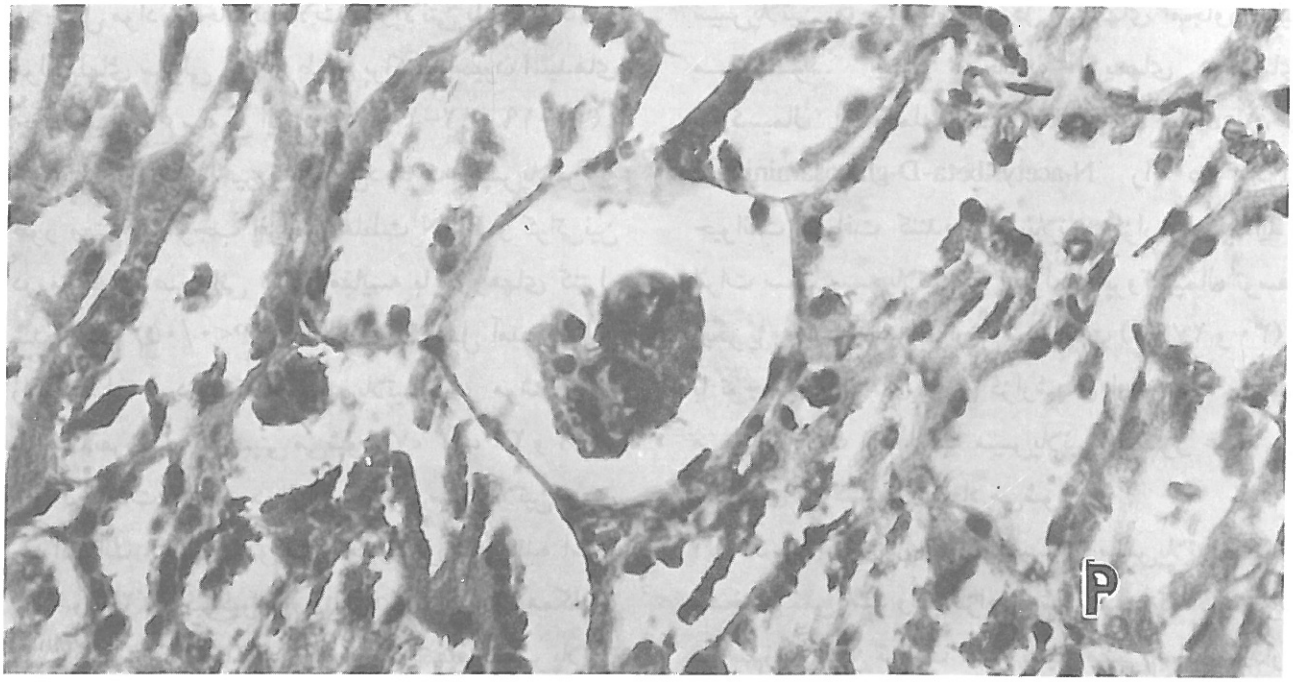
اگرچه سازو کار نفروتوکسیسیتی سیس‌پلاتین کاملا" مشخص نمی‌باشد ولی گزارش شده است که گلوتاتیون در سم‌زدائی این ترکیب نقش بسیار مهمی به عهده دارد (۷، ۱۳، ۲۰، ۲۱ و ۳۱). بعضی مطالعات نشاندهنده آن است که سیس‌پلاتین موجب کاهش گلوتاتیون می‌شود



شکل ۱) میکروگراف نوری بافت کلیه موش صحرایی نر دریافت کننده سرم فیزیولوژی (به عنوان کنترل)

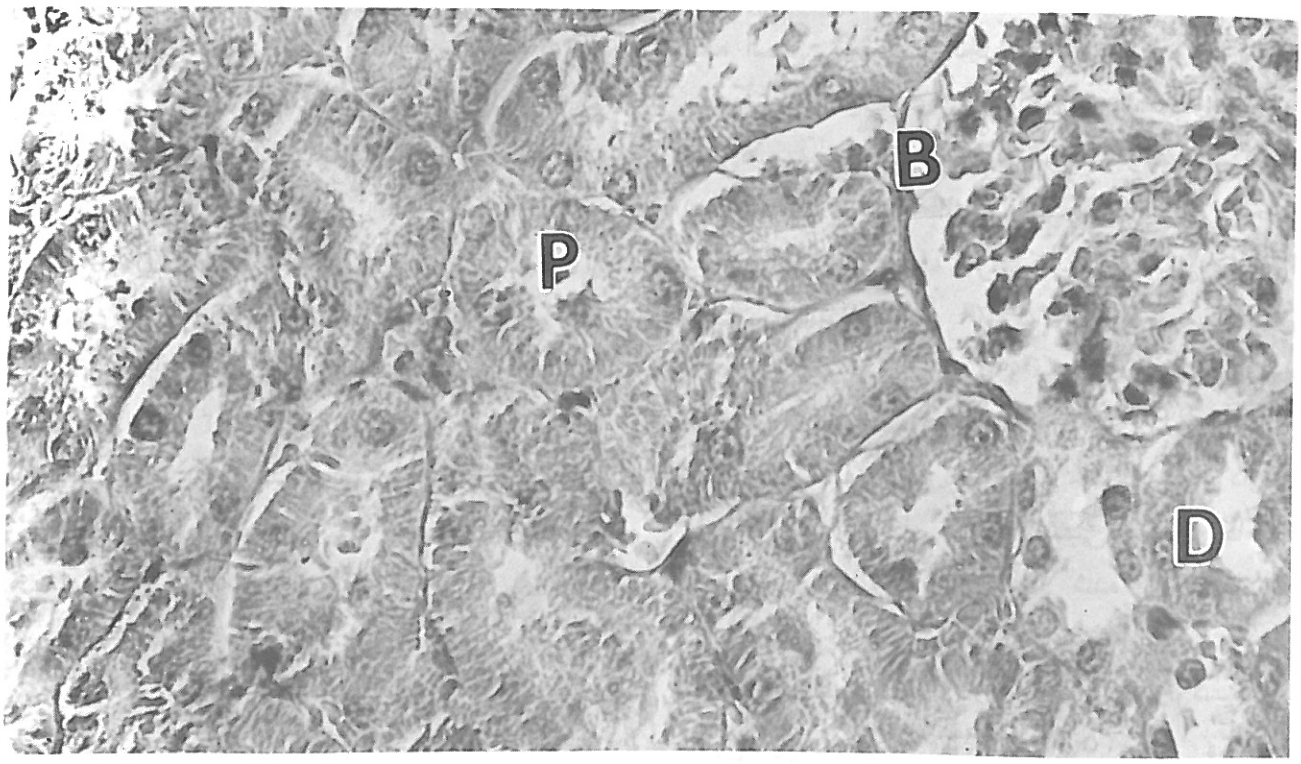
بافت کلیه دست نخورده و کپسول بومن (B)، سلولهای پروکسیمال (P) و سلولهای دیستال (D) فاقد آسیب سلولی هستند.

رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۴۰۰×)



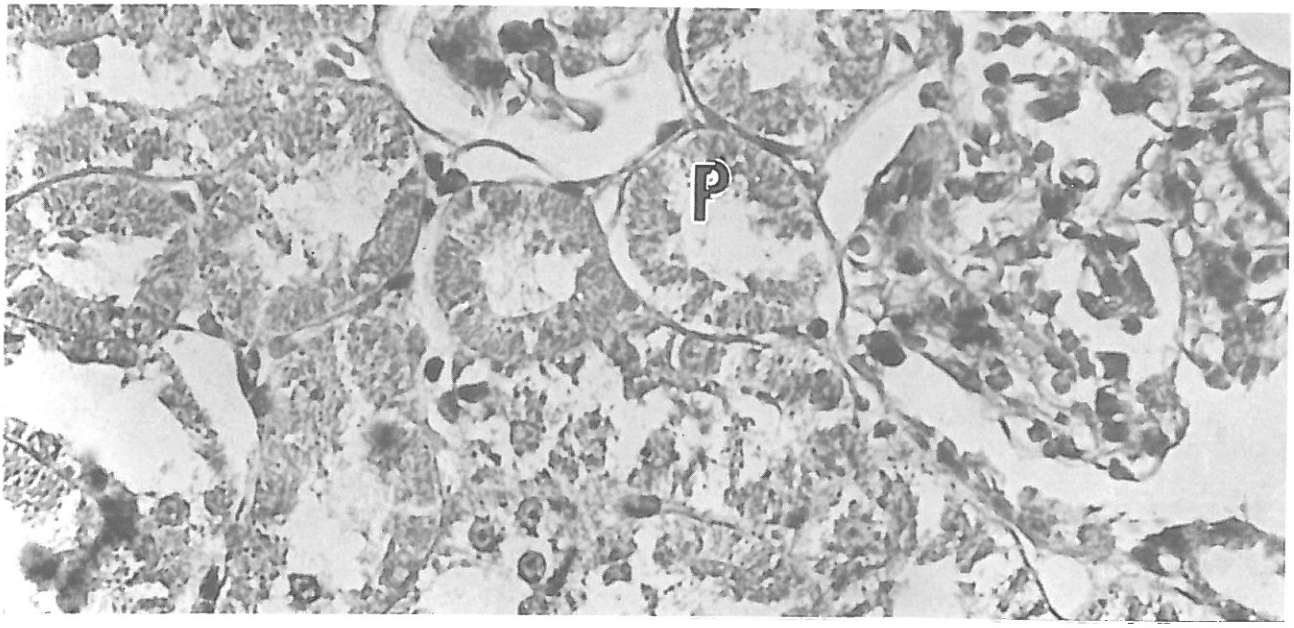
شکل ۲) میکروگراف نوری بافت کلیه موش صحرایی نر دریافت کننده ۵ میلیگرم در هر کیلوگرم وزن بدن سیس‌پلاتین که در سرم فیزیولوژی حل شده است

آسیب شدید سلولی شامل تورم سیتوپلاسم و هسته، ایجاد واکوئل و کاهش قدرت رنگ‌پذیری در سلولهای اپی‌تلیال لوله‌های کلیه مشاهده می‌شود. سلولهای پروکسیمال (P)، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۴۰۰×)



شکل ۳) میکروگراف نوری بافت کلیه موش صحرایی نر دریافت کننده ۳۰۰ میلیگرم در هر کیلوگرم وزن بدن گلوتاتیون حل شده در سرم فیزیولوژی

بافت کلیه دست نخورده و کپسول بومن (B)، سلولهای پروکسیمال (P) و سلولهای دیستال (D) فاقد آسیب سلولی هستند. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۴۰۰×)



شکل ۴) میکروگراف نوری بافت کلیه موش صحرایی نر دریافت کننده ۳۰۰ میلیگرم در هر کیلوگرم وزن بدن نیم ساعت قبل از تزریق سیس‌پلاتین به مقدار ۵ میلیگرم در هر کیلوگرم وزن بدن

آسیب سلولی شامل تورم سیتوپلاسم و هسته، ایجاد واکوئل و کاهش قدرت رنگ‌پذیری در سلولهای پروکسیمال (P) مشاهده می‌شود. در مقایسه با شکل ۳ شدت آسیب سلولی کمتر می‌باشد. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۴۰۰×)

(۷، ۱۳ و ۳۱)؛ بنابراین، به نظر می‌رسد که در اثر مصرف این ترکیب شدت کاهش گلوتاتیون در بافت‌های کلیه موشهای صحرائی نر و ماده مشابه بوده باشد.

گلوتاتیون در بیشتر سلولهای حیوانی و برخی از سلولهای گیاهی یافت می‌شود. این ترکیب موجب محافظت سلولها در مقابل ترکیبات سمی حاصله از ترکیبات خارجی (xenobiotics) شامل داروها و یا محصولات ناشی از متابولیز آنها می‌شود (۳۰-۳۵). یکی از وظایف فیزیولوژیک گلوتاتیون جلوگیری از تهاجم ترکیبات واکنشگر به اجزاء ماکرومولکولهای سلولی می‌باشد (۲۹-۳۵).

سیس‌پلاتین مشابه ترکیبات اکلیل کننده موجب اختلال در تشکیل DNA، RNA و پروتئین می‌شود. به علاوه، این دارو با سایر ترکیبات سلولی از جمله گروههای تیول واکنش ایجاد کرده، موجب سیتوتوکسیسیتی می‌شود (۱۱، ۱۳، ۲۹، ۳۴ و ۳۵).

در تحقیق اخیر، گلوتاتیون موجب کاهش آسیب حاصله از سیس‌پلاتین در موشهای صحرائی نر و ماده شده است. تحقیقات انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد که ترکیب دی‌اتیل‌مالیت (Dietyl maleate) و ترکیب بیوتیونین سولفوکسیمین (Buthionine Sulfoximine) موجب کاهش ذخایر سلولی گلوتاتیون شده، نفروتوکسیسیتی سیس‌پلاتین را افزایش داده‌اند (۷، ۱۳، ۲۰ و ۳۵). با توجه به یافته‌های ما و گزارشهای دیگر (۷، ۱۳، ۲۰ و ۳۶) می‌توان نتیجه گرفت که گلوتاتیون در محافظت سلولهای کلیه در مقابل اثرات سمی سیس‌پلاتین نقش بسیار مهمی به عهده دارد.

اگرچه ساز و کار نفروتوکسیسیتی این دارو کاملا" مشخص نمی‌باشد ولی پیشنهاد شده است کاهش گلوتاتیون موجب افزایش پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع شده سلولی و افزایش نفروتوکسیسیتی سیس‌پلاتین می‌شود (۷، ۱۳، ۲۰ و ۳۵)

با توجه به اینکه نقش محافظتی گلوتاتیون در مقابل اثرات سمی سیس‌پلاتین در حیوانات نر و ماده در تحقیق اخیر مشابه دیده شده است، به نظر می‌رسد ساز و کار نفروتوکسیسیتی سیس‌پلاتین در موشهای صحرائی نر و ماده مشابه باشد.

مـــراجـــع

1) Fox JG, Kerr DJ, Soukop M, Farmer JG and Allison MEM. Successful use of cisplatin to treat metastatic seminoma during cisplatin-induced acute renal failure. Cancer 1991; 68:1720-23.
2) Kemp G, Rose P, Lurain J, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities. Results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1996; 14:2101-12.
3) Ohsaki V, Ishidais, Fujikane T, Kikuchi K. Pentoxifylline potentiates the antitumor effect of cisplatin and etoposide on human lung cancer cell lines. Oncology 1996; 53:327-33.
4) Braskhuis BJ, Ruis-Van-Haperen VW, Welters MJ, Peters GJ. Schedule-dependent therapeutic efficacy of the combination of gemcitabine and cisplatin in head and neck cancer xenografts. Eur J Cancer 1995; 31:2335-40.
5) Kondo Y, Satoh M, Imura N, and Akimoto M. Tissue specific induction of metallothionein by bismuth as a promising protocal for chemotherapy with repeated administration of cisplatin against bladder tumor. Anticancer Res 1992; 12:2303-8.
6) Ferguson AW, Flatow V, MacDonald NJ, Larminat F, Bohr VA, Steeg PS. Increased sensitivity to cisplatin by nm23-transfected tumor cell lines. Cancer Res 1996; 56:2931-35.
7) Anderson ME, Naganuma A, and Meister A. Protection against cisplatin toxicity by administration of glutathione ester. FASEB J 1990; 4:3251-55.
8) Leibbrandt MEI, and Wolfgang GHI. Differential toxicity of cisplatin, carboplatin, and C1-973 correlates with cellular platinum levels in rat renal cortical slices. Toxicol Appl Pharmacol 1995; 132:245-52.
9) Mahmood I, Waters DH. A comparative study of uranyl nitrate and cisplatin-induced renal failure in rat. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1994; 19:327-36.
10) Chen Q, Jones TW, Browns PC, and Stevens JL. The mechanism of cysteine conjugate cytotoxicity in renal epithelial cells. Covalent binding leads to thiol depletion and lipid peroxidation. J Biol Chem 1990; 21603-11.
11) Giurgiovich AJ, Diwan BA, Lee KB, Anderson LM, Rice JM, Poirier MC. Cisplatin-DNA adduct formation in maternal and fetal rat tissues after transplacental cisplatin exposure. Carcinogenesis 1996; 17:1665-69.
12) Sarangarajan R, Cacini W. Effect of route of administration and dose on diabetes-induced protection against cisplatin nephrotoxicity. Proc Soc Exp Biol Med 1996; 212:362-8.
13) Ban M, Hettich D, Huguet N. Nephrotoxicity mechanism of cisplatinum (II) diamine dichloride in mice. Toxicol Lett 1994; 71:161-8.
14) Ahmadizadeh M, Echt RKuo CH, and Hook JB. Sex and strain differences in mouse kidney: Bowman's capsule nephrotoxicity and susceptibility to chloroform. Toxical lett 1984; 20:161-72.
15) Hu JJ, Rhoten WB and Yang CS. Mouse renal cytochrome P450, P450 HE1: Immunochemical localization, sex related difference and regulation by testosterone. Biochem Pharmacol 1990; 40:2597-602.
16) Hu JJ, Lee MJ, Vapiwala M, Reuhi K, Thomas PE, and Yang CS. Sex-related differences in mouse renal metabolism and toxicity of acetaminophen. Toxicol Appl Pharmacol 1993; 122:16-26.
17) Speerschneider P, and Dekant W. Renal tumorigenicity of 1, 1-Dichloroethene in mice: The role of male-specific Expression of cytochrome P450 2E1 in the renal bioactivation of 1, 1 Dichloroethene. Toxicol Appl Pharmacol 1995; 130:48-58.
18) Birner G, Werner M, Ott MM, and Dekant W. Sex differences in hexachlorobutadiene biotransformation and nephrotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol 1995; 132:203-12.
19) Skretkowicz J, Sekuiska M, Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. Effect of some anticancer drugs and combined chemotherapy on

renal toxicity. Biol Signals 1996; 5:51-58.

20) Zhang TG, Lindup WE. Cisplatin-induced nephrotoxicity in vitro: increase in cytosolic calcium concentration and the inbibition of cytosolic and mitochondrial protein kinase C.Toxical Lett 1996; 89:11-7.

21) Inselmann G, Blohmer A, Kottay W, Nellessen U, Hanel H, Heidemann HT. Modification of cisplatin-induced renal P-aminohippurate uptake alteration and lipid peroxidation of thiols, Ginkgobiloba extract, deferoxamine and torbafylline. Nephron 1995; 70:425-29.

22) Thompson DC, Vaisman A, Sakata ME, Wyrick SD, Holbrook DJ, Chaney SG. Organ-specific biotransformation of ormaplatin in the Fischer 344 rat. Cancer Chemother Pharmacol 1995; 36:439-47.

23) Boughattas NA, Levi F, Fournier C, et al. Stable circadian mechanism of Toxicity of two platinum analogs (cisplatin and carboplatin) despite repeated dosages in mice. Pharmacol Exp Ther 1990; 255: 672-79.

24) Los G, Sminia P, Wondergem J, et al. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regionals hyperthermia in rats. Eur J Cancer 1991; 27:472-77.

25) Diwan BA, Anderson LM, Ward JM, Henneman JR, Rice JM. Transplacental carcinogenesis by cisplatin in F344/Ncr rats: Promotion of kidney tumors by postnatal administration of sodium barbital. Toxicol Appl Pharmacol 1995; 132:115-21.

26) Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, Mengs U, Stolte H, Lentzen H. Cisplatin nephrotoxicity and prolection by silibinin, Nephrol. Dial Transplant 1996; 11:55-62.

27) Hosyamada M, Obinata M, Suzuki M, Endow H. Cisplatin - induced toxicity in immortalized renal cell lined established from transgenic mice harboring temperature sensitive SV40 large T-antigen gene. Arch Toxicol 1996; 70:284-92.

28) Yamate J, Tatsumi M, Nakatsuji S, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Immunohistochemical observations and the kinetics of macrophages and myofibroblasts in rat renal interestitial fibrosis induced by cisdiammine dichloroplatinum. J Comp Pathol 1995; 112:27-39.

29) Jones MM, Basinger MA, and Holscher MA. Relative effectiveness of some compounds for the control of cisplatin-induced nephrotoxicity. Tocicology 1991; 68:227-47.

30) Leibbrandt ME, Wolfgang GH, Metz AL, Ozobia AA, Haskins JR. Critical subcellular targets of cisplatin and related platinum analogs in rat renal proximal tubule cells. Kidney Int 1995; 48:761-70.

31) Zhang JG, Lindup WE. Role of mitochondria in cisplatin-induced oxidatire damage exhibited by rat renal cortical slices. Biochem Pharmacol 1993; 45:2215-22.

32) Monks TJ, Anders MW, Dekant W, Stevens TL, Lau SS, and Van Bladeren PS. Glutathione conjugate mediated toxicities. Toxical Appl Pharmacol 1990; 106:1-19.

33) Meister A, and Anderson ME. Glutathione. Ann Rev Biochem 1983; 52:711-20.

34) Nakano S, and Gemba M. Potentiation of cisplatin-induced lipid peroxidation in kidney cortical slices by glutathione depletion. Jpn J Pharmacol 1989; 50:87-92.

35) Zhang JG, Lindup WE. Cisplatin nephrotoxicity: decreases in mitochondrial protein sulphydryl concentration and calcium uptake by mitochondria from rat renal cortical slices. Biochem Pharmacol 1994; 47:1127-35.

Effect of glutathione on cisplatin-induced nephrotoxicity in male and female rats

Ahmadizadeh M & Haydaryfard M

Ahvaz University of Medical Seiences & Health Services

SUMMARY

Cisplatin is a widely used anticancer agents that is effective against ovarian and other tumors. This drug is recognized as nephrotoxic in human and experimental animals. The effect of cisplatin-induced kidney injury was predominantly investigated in male animals. This study was designed to assess effects of cisplatin on male and female rat kidneys. We also investigated the effect of glutathione (GSH) on cisplatin nephrotoxicity. Adult male and female rats were given a single ip administration of either cisplatin (5 mg/kg) or vehicle (normal saline). Another series of animals were treated ip with 300 mg/kg GSH or vehicle (normal saline) 30 min prior to administration of cisplatin (5 mg/kg) or normal saline. All animals were killed 5 days later. Nephrotoxicity were evaluated by using BUN, serum creatinine values and kidney histopathological examination. BUN and serum creatinine significantly increased in cisplatin treated animals when compared to those of controls. However this drug produced the same degree of BUN and creatinine elevations in both male and female rats. Histopathologically, cisplatin induced injury in renal proximal tubular cells. Pretreatment of animals with GSH significantly decreased cisplatin nephrotoxicity. The results of this study demonstrated that cisplatin produced kidney injury in both sexes of rats and GSH protects animals against cisplatin nephrotoxicity.