مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۷، شماره ۳، پاییز ۹۶، صفحات ۱۶۴ تا ۱۷۰

Original Article

اثر حفاظتی ال- کارنیتین و اسید گالیک در مدل آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن کلیوی در موش صحرایی

سارا صدری[۱]، محمد امین عدالت منش[۲]

[۱] کارشناس ارشد سلولی- تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
[۲] استادیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *آسیب حاد کلیوی اغلب به دنبال ایسکمی ریپرفیوژن بروز می‌کند و یکی از بیماری‌های اصلی کلیوی با مرگ و میر بالا است. در پژوهش حاضر اثر حفاظت کنندگی کلیوی ال-کارنیتین و اسید گالیک بر شاخص‌های خونی در مدل موش صحرایی ایسکمی/ریپرفیوژن مورد بررسی قرار گرفت.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی، ۴۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی در ۴ گروه کنترل، ایسکمی/ریپرفیوژن (I/R)، ایسکمی/ریپرفیوژن + ال-کارنیتین (I/R+Lc, 500 mg/kg) و ایسکمی/ریپرفیوژن + اسید گالیک (I/R+GA, 100 mg/kg) قرار گرفتند. در گروه‌های آزمون، حیوانات مورد نفروکتومی یک طرفه قرار گرفتند. سپس به مدت ۱۴ روز حیوانات تحت تیمار با ال-کارنیتین و اسید گالیک قرار گرفتند. بعد از آن، ایسکمی با انسداد شریان کلیوی به مدت ۴۵ دقیقه القاء شد. ۷۲ ساعت بعد، از حیوانات به منظور سنجش نیتروژن اوره خون، اسید اوریک و کراتینین خونگیری به عمل آمد.*

یافته‌ها: *افزایش معنی‌داری در میانگین غلظت BUN و کراتینین در گروه I/R نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. در گروه‌های I/R+Lc و I/R+GA غلظت BUN و کراتینین نسبت به گروه I/R کاهش معنی‌داری را نشان داد. همچنین، اختلاف معنی‌داری در غلظت اسید اوریک، بین گروه I/R+GA با گروه I/R مشاهده شد.*

نتیجه‌گیری: *نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ایسکمی/ ریپرفیوژن باعث آسیب حاد کلیوی در موش های صحرایی می‌شود و پیش تیمار با ال-کارنیتین و اسید گالیک می تواند در پیشگیری از عوارض ناشی از ایسکمی کلیه موثر واقع شود.*

واژگان کلیدی: *نفروکتومی، ایسکمی/ریپرفیوژن، موش صحرایی.*

مقدمه

سیستم ادراری یکی از سیستم‌های اصلی بدن است که در بیشتر پروتوکل‌های متداول، جهت آزمایش تعیین مقدار سمیّت، مورد بررسی قرار می‌گیرد. کلیه‌ها نقش اساسی در فیلتراسیون، متابولیسم و دفع گزنوبیوتیک‌ها و یا محصولات متابولیکی آن‌ها دارند. مواد شیمیایی و یا شکل‌های فعال متابولیکی آن‌ها ممکن است از پلاسما به توبول‌های کلیوی منتقل شوند و تا چند برابر سطحی که در دیگر بافت‌ها یافت می‌شوند، تغلیظ گردند. به علاوه، کلیه‌ها تقریباً ۲۵ درصد برون‌ده قلبی را دریافت می‌کنند که توزیع مواد شیمیایی را به کلیه‌ها به خوبی افزایش می‌دهند و اندازه‌گیری نیتروژن اوره خون و کراتینین از تست‌های معتبر بررسی عملکرد کلیه‌ها است (۱). غلظت نیتروژن اوره خون به طور طبیعی در سرم خون انسان بین ۲۵-۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و میزان سطح کراتینین در سرم خون انسان حدود ۱/۳-۰/۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است (۲). اسید اوریک که فراورده نهایی ناشی از

آدرس نویسنده مسئول: شیراز، صدرا، پردیس دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، دکتر محمد امین عدالت منش (**email**: amin.edalatmanesh@gmail.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۱۲/۱۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۶/۲/۱۰

متابولیسم پورین غذا و پورین تولید شده در بدن انسان است، اسید ضعیفی با pka ۵/۵۷ تا ۱۰/۳ است. به طور طبیعی دو سوم اورات، شکل یونیزه اسید اوریک، توسط کلیه‌ها و بقیه آن از طریق صفرا و ترشح در معده و روده دفع می‌شود (۳).

یکی از مکانیسم‌های آسیب به کلیه و ایجاد اختلال در عملکرد و بافت کلیه، ایسکمی/ ریپرفیوژن است. آسیب‌های ایسکمی/ریپرفیوژن کلیه، در پیوند کلیه، شوک یا جراحی، غیرقابل اجتناب و یکی از دلایل اصلی نارسائی حاد کلیه است (۴). آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن علاوه بر پیوند کلیه در شرایطی مانند احیا و کلمپ آئورت نیز اتفاق می‌افتد و ایسکمی طولانی تر از ۳۰ دقیقه می تواند باعث آسیب غیرقابل برگشت به سلول‌های کلیوی شود (۵). در طی ایسکمی/ ریپرفیوژن، تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و آنتی اکسیدان‌های آندوژن با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و کاهش توان آنتی اکسیدانی به هم می‌خورد و منجر به استرس اکسیداتیو شدید می‌شود و ظرفیت آنتی اکسیدانی کل پس از ایسکمی/ ریپرفیوژن کاهش می‌یابد. تلاش برای کاهش وقوع و شدت آسیب ایسکمی/ ریپرفیوژن بر سه اصل کلی بازگشت جریان خون مویرگی، مهار اثرات رادیکال‌های اکسیژن و مهار فعالیت و چسبندگی سلول‌ها و واسطه‌های التهابی استوار است (۶). از آنجا که آنتی اکسیدان‌ها قادرند متابولیت‌های سمی اکسیژن را از بین ببرند، می‌توانند نقش مهمی در مقابله با آسیب های ایسکمی/ریپرفیوژن داشته باشند (۵). از جمله آنتی اکسیدان‌ها می‌توان به اسید گالیک و ال-کارنیتین اشاره کرد. اسید گالیک یک اسید فنولی با جرم مولی ۱۷۰/۱۲g/mol است. شکل ظاهری این ترکیب، بلورهای قرمز رنگ است و در گیاهان مختلف از جمله بلوط، چای، سماق، دانه انگور و سیب وجود دارد (۷). نمک‌ها و استرهای اسید گالیک با نام گالات شناخته می‌شوند. اسید گالیک به طور معمول در داروسازی مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین، به عنوان استاندارد تعیین محتوی فنولی ترکیبات مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. اسیدگالیک دارای خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد قارچی و آنتی ویروسی است. اسید گالیک بخش مهمی از طب سنتی در بعضی کشورها است. استر موجود در اسید گالیک با کاهش استرس اکسیداتیو از آسیب-های سلولی جلوگیری می‌کند (۹،۸).

ال-کارنیتین یک آمینواسید غیر ضروری است. آمینواسید تغییر شکل یافته ال-کارنیتین تقریبا در همه گونه‌های حیوانات و حتی در برخی از گونه‌های عالی گیاهی به صورت اندوژن تولید می‌شود (۱۰). این ماده به دو فرم دی و ال-کارنیتین وجود دارد که فرم دی کارنیتین سنتتیک است و در سطح بیولوژیک تولید نمی‌شود (۱۰). ال-کارنیتین همچنین، به عنوان یک کوفاکتور در تولید انرژی عمل نموده و این ماده سلامت محیط داخلی سلول را حفظ نموده و آن را سم زدایی می‌کند (۱۱). کارنیتین به کاهش تاثیر رادیکال‌های آزاد نیز کمک می‌کند (۱۳-۱۱). با توجه به مطالب ذکر شده و همچنین نقش آنتی اکسیدانی ال-کارنیتین و اسید گالیک در بهبود برخی بیماری‌ها و با در نظر گرفتن این مسئله که یکی از مکانیسم‌های احتمالی آسیب به کلیه (تغییر عملکرد و ایجاد اختلال در فاکتورهای نیتروژن اوره خون، اسید اوریک و کراتینین) در ایسکمی/ ریپرفیوژن تولید گونه‌های فعال اکسیژن و ایجاد واسطه‌های التهابی است؛ پژوهش حاضر با هدف بررسی و مقایسه اثر ال-کارنیتین و اسید گالیک بر بهبود برخی از شاخص‌های خونی-کلیوی در موش‌های صحرایی تحت نفروکتومی یک طرفه و آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن کلیوی انجام شد.

مواد و روشها

حیوان‌ها و گروه‌های آزمایشی

مطالعه بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار صورت گرفت که از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شدند و در خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز به مدت یک هفته در شرایط آزمایشگاهی شامل دمای ۲± ۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه‌ی ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. همچنین، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این پژوهش بر اساس دستورالعمل کمیته اخلاق و قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز رعایت شد.

حیوانات به طور تصادفی در گروه‌های زیر تقسیم بندی شدند: گروه کنترل: در این گروه هیچ تیماری برای حیوانات انجام نگرفت و حیوانات فقط از آب و غذای معمولی استفاده کردند؛ گروهI/R+Saline: در این گروه حیوانات مورد نفروکتومی یک طرفه قرار گرفتند، همچنین به مدت ۱۴ روز حلال ال-کارنیتین و اسید گالیک (نرمال سالین) را دریافت کردند. سپس کلیه سمت مقابل به وسیله یک کلمپ به مدت۴۵ دقیقه مورد ایسکمی قرار گرفت و ۳ روز بعد حیوانات تشریح شدند؛ گروه I/R+Lc: در این گروه حیوانات مورد نفروکتومی

یک طرفه قرار گرفتند. سپس به مدت ۱۴ روز حیوانات تحت تیمار با ال-کارنیتین (۵۰۰mg/kg) قرار گرفتند (۱۴) و بعد از آن کلیه سمت مقابل به وسیله یک کلمپ به مدت ۴۵ دقیقه مورد ایسکمی قرار گرفت. ۳ روز بعد حیوانات تشریح شدند؛ گروه I/R+GA: در این گروه حیوانات مورد نفروکتومی یک طرفه قرار گرفتند. سپس به مدت ۱۴ روز به حیوانات اسید گالیک (mg/kg100) تجویز شد (۱۵)، بعد از آن کلیه سمت مقابل به وسیله یک کلمپ به مدت ۴۵ دقیقه مورد ایسکمی قرار گرفت و ۳ روز بعد حیوانات تشریح شدند.

روش جراحی

جهت ایجاد مدل نفروکتومی یک طرفه ابتدا حیوانات به وسیله تزریق درون صفاقی محلول کتامین (۴۰mg/kg) و زایلازین (۵mg/kg) بیهوش شدند. سپس موهای ناحیه شکمی حیوان تراشیده شد و پس از ضد عفونی کردن، برشی طولی بر روی شکم ایجاد و عروقی که وارد کلیه راست حیوان می‌شد به وسیله نخ جراحی قابل جذب مسدود شد. سپس، کلیه با قیچی جدا شد و در نهایت و با استفاده از نخ ۳ صفر محل جراحی بخیه شد.

پس از گذشت ۱۴ روز از ایجاد عمل نفروکتومی یک طرفه، جهت القاء ایسکمی/ریپرفیوژن ابتدا حیوانات به وسیله تزریق درون صفاقی محلول کتامین (۴۰mg/kg) و زایلازین (۵mg/kg) بیهوش شدند و پس از ضد عفونی کردن محل جراحی، برشی طولی بر روی پهلوی چپ حیوان ایجاد شد و با استفاده از یک کلمپ عروق کلیوی به مدت ۴۵ دقیقه مسدود شد. پس از ایجاد ایسکمی، کلمپ را برداشته و با استفاده از نخ ۳ صفر محل جراحی بخیه شد. عمل خون‌رسانی مجدد و یا ریپرفیوژن تا ۷۲ ساعت بعد از ایسکمی ادامه داشت.

تیمارها و آنالیز فاکتورهای خونی

پودر اسید گالیک مورد استفاده در این پژوهش به صورت ویالی (۲۵ گرمی) از شرکت آکروس و پودر ال-کارنیتین نیز از شرکت سیگما به صورت یک ویال ۱۰۰ گرمی خریداری شد. جهت تجویز اسید گالیک و ال-کارنیتین ابتدا با توجه به دوز دارویی مورد استفاده (۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن برای اسید گالیک و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن برای ال-کارنیتین) مقادیر مورد نیاز، توزین و در نرمال سالین حل شد، سپس با توجه به وزن موش های صحرایی تجویز این ترکیبات به صورت گاواژ و به مدت ۱۴ روز پس از نفرکتومی انجام گرفت.

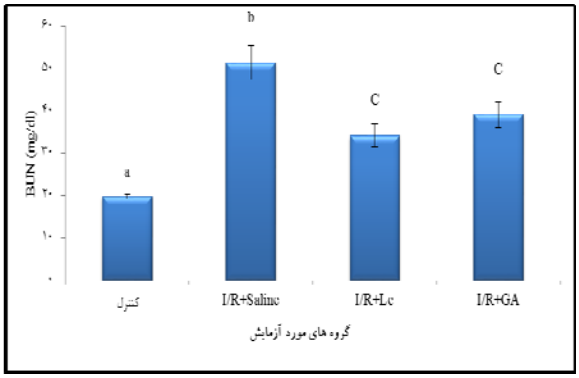
برای اندازه گیری اسید اوریک، کراتینین و BUN از حیوانات خون‌گیری به طور مستقیم از قلب به عمل آمد و سپس از روش آنزیمی، کالریمتری جهت سنجش این فاکتورها استفاده شد. در پژوهش حاضر از کیت های شرکت پارس آزمون استفاده شد.

تحلیل آماری

اعداد خام به دست آمده از پارامترهای هیستوپاتولوژی توسط نرم افزار SPSS و از طریق روش ANOVA یک طرفه و تست دانکن برای هر آزمون جداگانه آنالیز و با یکدیگر مقایسه شدند و نمودارهای آنها بر اساس اطلاعات بدست آمده از آنالیز اعداد توسط ANOVA یک طرفه ترسیم شدند. مقادیر به صورت میانگین±خطای انحراف معیار (SEM) بیان شدند و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

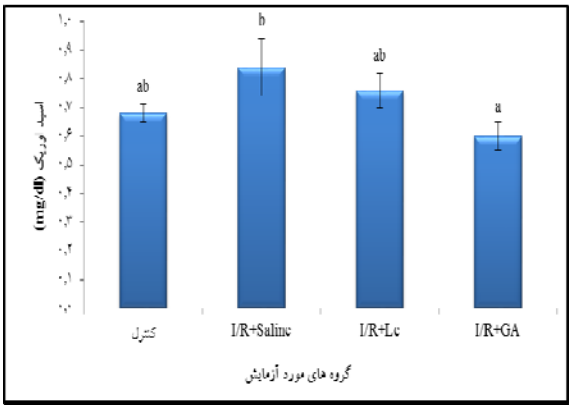
با توجه به نمودار ۱، افزایش معنی‌داری در میانگین غلظت خونی BUN در گروه I/R+Saline (۹۶/۳±۶/۵۱ میلی گرم بر دسی لیتر) نسبت به گروه کنترل (۱۹/۸±۰/۴۸ میلی گرم بر دسی لیتر) مشاهده شد ($p<۰/۰۰۱$). از طرفی در گروه‌های I/R+Lc (۳۴/۲±۲/۸۷ میلی گرم بر دسی لیتر) و I/R+GA (۳۹/۲±۳/۱۲ میلی گرم بر دسی لیتر) غلظت BUN نسبت به گروه I/R+Saline کاهش معنی‌داری را نشان داد (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۱$).



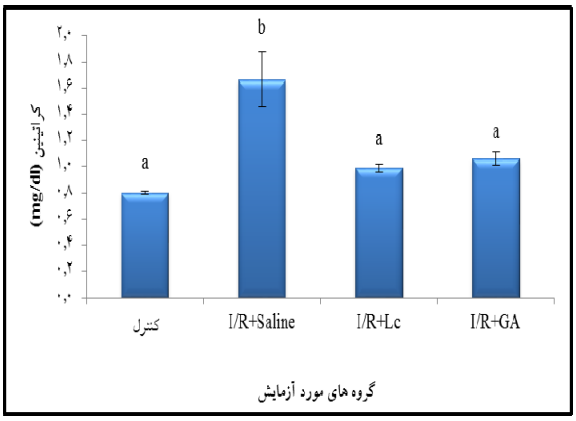
نمودار ۱. میانگین غلظت BUN در گروه های مورد بررسی (n=۱۰ در هر گروه). ستون‌های فاقد حرف مشترک با یکدیگر اختلاف معنی‌داری دارند ($p<۰/۰۰۱$ بین گروه I/R+Saline با گروه‌های کنترل و I/R+Lc و $p<۰/۰۱$ بین گروه I/R+Saline با گروه I/R+GA). داده ها به صورت Mean±S.E.M نشان داده شده‌اند.

در بررسی غلظت اسید اوریک در بین گروه‌های مورد مطالعه با توجه به نمودار ۲ اختلاف معنی‌داری در میانگین غلظت اسید اوریک، بین گروه I/R+GA (۰/۶±۰/۰۵ میلی گرم بر دسی

لیتر) و گروه I/R+Saline (۰/۸۴±۰/۱ میلی گرم بر دسی لیتر) مشاهده شد (p<۰/۰۵)، اما در دیگر گروه‌ها تغییر معنی‌داری دیده نشد.



نمودار ۲. میانگین غلظت اسید اوریک در گروه‌های مورد بررسی (n=۱۰ در هر گروه). ستون‌های فاقد حرف مشترک با یکدیگر اختلاف معنی‌داری دارند (p<۰/۰۵ بین گروه I/R+Saline با گروه I/R+GA). داده ها به صورت Mean±S.E.M نشان داده شده‌اند.



نمودار ۳. میانگین غلظت کراتینین در گروه‌های مورد بررسی (n=۱۰ در هر گروه). ستون‌های فاقد حرف مشترک با یکدیگر اختلاف معنی‌داری دارند (p<۰/۰۰۱ بین گروه I/R+Saline با گروه های کنترل و I/R+Lc و p<۰/۰۱ بین گروه I/R+Saline با گروه I/R+GA). داده‌ها به صورت Mean±S.E.M نشان داده شده‌اند.

در میانگین غلظت کراتینین و با توجه به نمودار ۳، افزایش معنی‌داری بین گروه I/R+Saline (۱/۶۶±۰/۲۱ میلی گرم بر دسی لیتر) نسبت به گروه کنترل (۰/۸±۰/۰۱ میلی گرم بر دسی لیتر) مشاهده شد (p<۰/۰۰۱). از طرفی، کاهش معنی‌داری در سطح این فاکتور بین گروه I/R+Lc (۰/۹۹±۰/۰۳ میلی گرم بر دسی لیتر) و گروه I/R+GA (۱/۰۶±۰/۰۵ میلی گرم بر دسی لیتر) با گروه I/R+Saline دیده شد (به ترتیب p<۰/۰۰۱ و p<۰/۰۱).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که افزایش معنی‌داری در میانگین غلظت BUN و کراتینین در گروه I/R نسبت به گروه کنترل وجود دارد که نشان دهنده نوعی آسیب به کلیه و تغییر فیزیولوژی کلیه است. از نشانه‌های نارسایی حاد کلیوی و آسیب به توبول‌های کلیه می‌توان به مواردی چون افزایش کلیرانس کراتینین، BUN و اسید اوریک سرم، افزایش درجه آسیب بافتی در مطالعه پاتولوژی و موارد دیگر اشاره کرد (۱۶). لازم به ذکر است که تمامی موارد ذکر شده بر روی یکدیگر تأثیر می‌گذارند، به این صورت که آسیب به بافت کلیه سبب تغییر در غلظت فاکتورهای بیوشیمیایی کلیه می‌شود (۱۶).

در مطالعات بیان شده که آسیب ناشی از ایسکمی/ برقراری مجدد جریان، روند بالینی با اهمیتی است که نقش قابل ملاحظه‌ای در تخریب بافتی دارد و بیان شده که در فرایند I/R، آسیب بافتی از همان فاز ایسکمیک آغاز می‌شود و با مداخلات درمانی می‌توان آن را کنترل کرد (۱۹-۱۷). همچنین مشخص شده که انجام ایسکمی سبب ایجاد نارسایی شدید در کلیه و در نهایت مرگ حیوان می‌شود (۲۰). با اینکه مکانیسم‌های دقیق این آسیب معلوم نشده‌اند، ولی یکی از دلایل ایجاد آسیب آن پرفیوژن مجدد خون در اندام مورد نظر است، به طوری که مشخص شده که در برخی مواقع، فرایند ایسکمی/ خونرسانی مجدد سبب تشدید جذب موضعی سلول‌ها یا التهاب می‌شود (۲۱). این سلول‌ها مقادیر زیادی از گونه‌های فعال اکسیژن را آزاد می‌کنند و سبب پیشبرد روند تخریب غشاء و نفوذ پذیری میتوکندریایی می‌شوند. افزایش نفوذ پذیری میتوکندری‌ها و تشکیل سوراخ‌هایی در غشاء میتوکندری سبب کاهش پتانسیل غشاء و همچنین کاهش تولید آدنوزین تری فسفات و تورم میتوکندری می‌شود (۲۱). افزایش نفوذپذیری غشاهای خارجی میتوکندری سبب آزادشدن محرک شروع کننده آپوپتوز، یعنی سیتوکروم C به داخل سیتوزول می‌شود. این روند رویدادهای پروتئولیتیکی را به حرکت در آورده و باعث القاء آپوپتوز می‌شود (۲۲). بنابراین، در پژوهش حاضر در گروه‌های I/R نیز با القاء آپوپتوز و آسیب به بافت کلیه، افزایش در فاکتورهای بیوشیمیایی کلیه مانند کراتینین، اسید اوریک و نیتروژن اوره خون مشاهده شد.

از طرفی مطالعات گذشته بیان کردند که در فاز ایسکمیک، مدیاتورهای آماسی متعددی در بافت آسیب دیده آزاد می‌شوند که مهم‌ترین آن ها فاکتور نکروز دهنده تومورآلفا (TNF-α)، اینترلوکین یک و اینترلوکین ۶ هستند. این مدیاتورها سبب ایجاد و گسترش التهاب در فاز خونرسانی مجدد می‌شوند و با افزایش مولکول‌های اتصالی در سطح سلول‌های آندوتلیال سبب کشیده شدن سلول‌های چند هسته‌ای به داخل بافت ایسکمیک می‌شوند (۲۳). ورود سلول‌های التهابی چند هسته‌ای به بافت با تولید آنزیم میلوپراکسیداز همراه است و سپس ترکیب نیتریک اکساید با رادیکال‌های سوپر اکساید و تولید پراکسی نیتریت خود سبب اضافه شدن فرآیند استرس اکسیداتیو به فرآیند التهاب می‌شود که به دامنه آسیب ایسکمیک می‌افزاید (۲۴،۲۳). همان‌طور که مشخص است، استرس اکسیداتیو سبب آسیب گلومرولی می‌شود و افزایش اوره و کراتینین به دنبال القای ایسکمی/ خونرسانی مجدد نشان دهنده ایجاد آسیب گلومرولی است که توسط سایر تحقیقات تأیید شده است (۲۶،۲۵). این امر می‌تواند ناشی از کاهش دفع کلیوی این مواد باشد، به خصوص در مورد کراتینین که پس از فیلتراسیون تقریباً مورد بازجذب و ترشح کلیوی قرار نمی‌گیرد، به گونه‌ای که میزان دفع کلیوی آن به عنوان شاخصی از فیلتراسیون کلیوی مورد استفاده است (۲۷،۲۶). بنابراین، تغییر در غلظت این فاکتورها نشان دهنده اختلال در فیلتراسیون کلیوی است.

همچنین، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در گروه های I/R تحت تیمار با ال-کارنیتین و اسید گالیک میزان غلظت BUN نسبت به گروه I/R کاهش معنی داری داشت. غلظت کراتینین علاوه بر این که نسبت به گروه I/R کاهش معنی‌داری را نشان داد، با گروه کنترل اختلافی نداشت. میانگین غلظت اسید اوریک، بین گروه I/R دریافت کننده گالیک اسید کاهش معنی داری را نسبت به گروه I/R دریافت کننده سالین نشان داد که نشان دهنده بهبود در عملکرد کلیه و همچنین احتمالاً فیلتراسیون گلومرولی است.

یکی از مکانیسم‌های احتمالی افزایش آسیب کلیوی و در نتیجه تغییر در فاکتورهای خونی مربوط به کلیه، ممکن است در اثر آسیب مخرب گونه‌های فعال اکسیژن و همچنین استرس اکسیداتیو باشد. بنابراین، کاهش استرس اکسیداتیو با روش‌های فارماکولوژیک یا تغذیه‌ای، هدف مطلوبی برای درمان و کند شدن آسیب حاصل ایسکمی / ریپرفیوژن است (۱۸). در مطالعات به نظر می‌رسد که اسید گالیک و همچنین ال-کارنیتین با رادیکال های آزاد سوپراکسید، هیدروکسیل (۲۸)، نیتریک اکسید، پراکسی نیتریت و نیترواکسیل (۲۹) مقابله می‌کنند و همچنین، با افزایش قدرت دفاع آنتی اکسیدانی می‌توانند از بدن در مقابل رادیکال های آزاد محافظت کنند (۳۰)؛ بنابراین یکی دیگر از مکانیسم‌های محافظتی ال-کارنیتین و اسید گالیک محافظت کلیوی به دلیل دارا بودن خواص آنتی اکسیدانی است.

همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا حین واکنش‌های فاز ایسکمیک سبب افزایش التهاب و در نتیجه تغییر در عملکرد کلیه حین آسیب می‌شود (۳۱) و مهار تولید فاکتور نکروز دهنده تومور ممکن است باعث بهبودی در جریان خون کلیه شود (۳۲). در مطالعه حاضر نیز اسید گالیک و ال-کارنیتین ممکن است با مکانیسمی مشابه سبب بهبود جریان خون کلیه شده و در نتیجه در کاهش آسیب کلیوی ناشی ازایسکمی/ خونرسانی مجدد نقش داشته باشند.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ایسکمی/ ریپرفیوژن باعث افزایش کراتینین ، نیتروژن اوره خون و اسید اوریک در موش های صحرایی و ال-کارنیتین و اسید گالیک سبب کاهش عوارض ناشی از ایسکمی کلیه می‌شوند. بنابراین، با توجه به عوارض جانبی بسیار محدود این ترکیبات، استفاده از این مواد در رژیم غذایی بیماران مبتلا به نارسایی‌های حاد و مزمن کلیوی توصیه می‌شود.

تشکروقدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم سارا صدری است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از زحمات عزیزانی که در نگارش این مقاله ما را یاری رساندند، قدردانی کنند.

REFERENCES

1. Moshtaghi SAA. Laboratory of Biochemistry (general and clinical). Isfahan: Jahad University Press 1377;127.
2. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ. Harper's Illustrated Biochemistry. 25 th ed. Mcgraw hill 2000;658.
3. Harrisons TR. Harrison's Endocrinology and Metabolism. In: Fauci AS, Eugene B, Hauser SL, Longo DL, Jameson J, Editors. Harrison's principles of internal medicine. New York: Mcgraw hill 2008;274-304.
4. Senturk H, Kabay S, Bayramoglu G, Ozden H, Yaylak F, Yucel M, et al. Silymarin attenuates the renal ischemia/reperfusion injury induced morphological changes in the rat kidney. World J Urol 2008;26:401- 407.
5. Salehipour M, Monabbati A, Salahi H, Nikeghbalian S, Bahador A, Marvasti VE, et al. Protective effect of parenteral vitamin E on ischemia reperfusion injury of rabbit kidney. Urology 2010;75:858-861.
6. Mehrabi A, Mood ZA, Sadeghi M, Schmied BM, Muller SA, Welsch T, et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. Nephrol Dial Transplant 2007;22:54-60.
7. Priscilla DH, Prince PS. Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats. Chem Biol Interact 2009;179:118-24.
8. Kaur M, Velmurugan B, Rajamanickam S, Agarwal R, Agarwal C. Gallic acid, an active constituent of grape seed extract, exhibits anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-tumorigenic effects against pro¬state carcinoma xenograft growth in nude mice. Pharm Res 2009;26:2133-2140.
9. Kang MK, Kang NJ, Jang YJ, Lee KW, Lee HJ. Gallic acid induces neuronal cell death through activation of c-Jun N-terminal kinase and down regulation of Bcl-2. Ann N Y Acad Sci 2009;1171:514-20.
10. Ozorio RO, Van Ginneken VJ, Bessa RJ, Verstegen MW, Verreth JA, Huisman EA. Effects of exercise on L-carnitine and lipid metabolism in African catfish (Clarias gariepinus) fed different dietary L-carnitine and lipid levels. Br J Nutr 2010;103:1139-50.
11. Wang YW, Ning D, Peng YZ, Guo YM. Effects of Dietary L-carnitine Supplementation on Growth Performance, Organ Weight, Biochemical Parameters and Ascites Susceptibility in Broilers Reared Under Low-temperature Environment. Asian-Australas J Anim Sci 2013;26:233-40.
12. Güçlü BK, Kara K, Çakır L, Çetin E, Kanbur M. Carnitine supplementation modulates high dietary copper-induced oxidative toxicity and reduced performance in laying hens. Biol Trace Elem Res 2011;144:725-35.
13. Bertol TM, Ellis M, Hamilton DN, Ritter MJ. Effects of dietary supplementation with L-carnitine and fat on blood acid-base responses to handling in slaughter weight pigs. J Anim Sci 2005;83:75-81.
14. Yari A, Bahadoran H, Asadi H, Mofid M, Dashtnavard H, Imani H. Evaluation of L-Carnitine Effect on the Testis Tissue of Mature Male Rat Exposed with Cadmium. J Iran Anat Sci 2009;6:579-589.
15. Rafiei S, Bazyar Y, Edalatmanesh MA. Effect of Gallic acid and endurance exercise training on BDNF in a model of hippocampal degeneration . Shefaye Khatam 2016;4:1-6
16. Palant CE, Amdur RL, Chawla LS. Long-term consequences of acute kidney injury in the perioperative setting. Curr Opin Anaesthesiol 2017;30:100-104.
17. Acker CG, Flick R, Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C. Thyroid hormone in the treatment of posttransplant acute tubular necrosis (ATN). Am J Transplant 2002;2:57–61.
18. Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. Kidney Int 2000;57:293–98.
19. Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. Kidney Int 2004;65:1714–23.
20. Korkmaz A, Kolankaya D. Protective effect of rutin on the ischemia/reperfusion induced damage in rat kidney. J Surg Res 2010;164:309-15.
21. Hashemi M. The Study of Pentoxifylline Drug Effects on Renal Apoptosis and BCL-2 Gene Expression Changes Following Ischemic Reperfusion Injury in Rat. Iran J Pharm Res 2014;13:181-9.
22. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. Am J Med Sci 1994;307:284-92.
23. Goligorsky MS. Whispers and shouts in the pathogenesis of acute renal ischaemia. Nephrol Dial Transplant 2005;20:261–66.

24. Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. Kidney Int 2004;66:486–90.

25. Choi EK, Jung H, Kwak KH, Yi SJ, Lim JA, Park SH, et al. Inhibition of Oxidative Stress in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. Anesth Analg 2017;124:204-213.

26. Koeppen BM, Stanton BA, Berne and Levy Physiology. IN: Rastegar A, Editor. Renal System. 6nd Ed. Tehran: Andisherafi 2010; p. 655-6.

27. Najafi A, Kadkhodaee M, Seifi B. Evaluation of protective effects of postconditioning on ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. Pejouhandeh 2011;15:280-6.

28. Stanely Mainzen Prince P, Priscilla H, Devika PT. Gallic acid prevents lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in Wistar rats. Eur J Pharmacol 2009; 615:139-43.

29. Yılmaz Y, Toledo R.T. Health aspects of functional grape seed constituents. Trends Food Sci Technol 2004;15:422-33.

30. Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. Nutr J 2014;13:79.

31. Morais MC, Luqman S, Kondratyuk TP, Petronio MS, Regasini LO, Silva DH, et al. Suppression of TNF-α induced NFκB activity by Gallic acid and its semisynthetic esters: possible role in cancer chemoprevention. Nat Prod Res 2010;24:1758-65.

32. Malaguarnera M, Gargante M.P, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis a randomized andcontrolled clinical trial. Am J Gastroenterol 2010;105:1338-45.