پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال ۹، شماره ۴۲، صفحات ۳۲۷ تا ۳۳۲، بهمن و اسفند ۱۳۸۳

پیشگیری از تغییرات عملکردی و ساختمانی کلیه به وسیله نیتریک اکساید در نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین در موش‌های صحرایی

دکترمهری کدخدایی، رعنا غزنوی، حسین خواستار[1]

خلاصه

سابقه وهدف: *طی سال‌های اخیر مطالعات فراوانی بر روی نقش نیتریک اکساید در نارسایی حاد کلیوی انجام شده است. در مطالعه قبلی تغییرات آنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز و آلکالن فسفاتاز در نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین و اثر سیستم نیتریک اکساید بر آن بررسی گردید. در مطالعه حاضر تغییرات عملکردی و هیستولوژی کلیه‌ها در اثر مهار یا تحریک نیتریک اکساید سنتاز در نارسایی حاد کلیوی ناشی ازجنتامایسین مورد بررسی قرار گرفته است.*

مواد و روش‌ها: *کلیه موش‌های صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley به صورت مجزای in situ به مدت ۹۰ دقیقه پرفیوزه شد. به منظور اندازه‌گیری میزان فیلتراسیون گلومرولی(GFR)، اینولین به مایع پرفیوژن اضافه گردید. سمیت سلولهای توبولی به وسیله اندازه‌گیری ان ـ استیل ـ بتا ـ دی ـ گلوکزآمینیداز (NAG) در ادرار بررسی شد. در پایان آزمایشات به منظور فیکساسیون، کلیه ها در محلول فرمالین ۱۰٪ گذاشته و لامهای تهیه شده جهت بررسی تغییرات بافت شناسی توسط میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت. حیوانات در چهار گروه (هر گروه حاوی هفت موش) دسته‌بندی شدند: در گروه کنترل، کلیه‌ها بدون دریافت هیچ دارویی فقط با مایع تیرود پرفیوزه شدند. گروه دوم در دقیقه ۱۵ پرفیوژن جنتامایسین (۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر)، گروه سوم در زمان فوق جنتامایسین با همان مقدار همراه L-arginine (۲ میلی مول در لیتر) و گروه چهارم در همان زمان جنتامایسین با مقدار قبلی همراه L- NAME (۰/۱ میلی مول در لیتر) دریافت کردند.*

یافته‌ها: *L-arginine از افزایش فعالیت آنزیم NAG در ادرار و کاهش GFR ناشی از جنتامایسین پیشگیری کرد، در حالیکه L-NAME این تغییرات را تشدید نمود. در بررسی‌های بافت‌شناسی در کلیه‌های گروه گیرنده جنتامایسین علایم واضحی از صدمات سلولی دیده شد که این صدمات در گروه گیرنده جنتامایسین+L-NAME شدیدتر بود. در گروه گیرنده جنتامایسین + L-arginine تمایلی جهت محافظت نسبی از صدمات و حفظ شکل ظاهری بافت وجود داشت.*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *نیتریک اکساید می‌تواند در بهبود عملکرد و هیستولوژی کلیوی در نارسایی ناشی از جنتامایسین نقش داشته باشد.*

واژگان کلیدی: ***جنتامایسین، نفروتوکسیسیتی، نیتریک اکساید، موش صحرایی، NAG، GFR.***

مقدمه

نقش نیتریک اکساید در نارسایی حاد کلیوی هنوز به طور کامل روشن نشده است. برخی از مطالعات اثرات مفیدی برای نیتریک اکساید ذکر کرده‌اند. در یک مطالعه بر روی موش‌های صحرایی، حذف ژن نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی و در نتیجه کمبود تولید نیتریک اکساید موجب شد که حیوان سریع‌تر و با درجات شدیدتری به نارسایی کلیوی ناشی از اندوتوکسمی دچار شود(۱). در مطالعه دیگری مشاهده شد که افزودن L-arginine به آب خوراکی حیوانات دچار نارسایی حادکلیوی ناشی از جنتامایسین باعث بهبود عملکرد کلیه‌ها می‌شود(۲). در صورت ایجاد نارسایی کلیوی ناشی از ایسکمی، تجویزL-arginine و در نتیجه افزایش تولید نیتریک اکساید بر عملکرد کلیه و سرعت بهبود آن تاثیر مثبتی دارد (۳). از سوی دیگر گزارشاتی مبنی بر اثرات سمی نیتریک اکساید در نارسایی کلیه وجود دارد. در بررسی که روی کلیه‌های ایسکمیک انجام شده، مشاهده گردید که تجویز L-arginine به مدت هفت روز اثرات سمی خواهد داشت(٤).

همچنین در موش‌های سیروتیک دچار نارسایی کلیوی، مهار تولید نیتریک اکساید عملکرد کلیه هارا بهبود می بخشد (۵). با توجه به ضد و نقیض بودن نتایج به نظر می‌رسد مطالعات بیشتر و دقیق‌تری در زمینه نقش نیتریک اکساید در نارسایی کلیه لازم می‌باشد.

جنتامایسین آنتی‌بیوتیکی با عوارض شناخته شده است. ۱۰ تا ۲۰٪ بیماران دریافت کننده این دارو به سمیت کلیوی دچار می‌شوند. جنتامایسین به فسفولیپیدهای غشایی متصل شده و واکنش‌های زنجیره‌ای فسفاتیدیل اینوزیتول را دچار وقفه می‌کند که در نهایت منجر به فروپاشی سلول می‌شود(٦). اثر سمی جنتامایسین روی سلول همچنین منجر به تولید متابولیت‌های فعال اکسیژن می‌شود(۷). در برخی مطالعات گزارش شده که مواد آنتی‌اکسیدان سمیت کلیوی جنتامایسین را کاهش می‌دهد(۸،۹). سایر مکانیسم‌های احتمالی سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین شامل افزایش تولید آندوتلین (۸)، فعال شدن فیدبک توبولو گلومرولی و افزایش مقاومت عروق کلیوی است (٦). باتوجه به مکانیسم‌های مطرح شده برای سمیت کلیوی جنتامایسین مطالعاتی جهت کاهش این سمیت انجام شده که از تلفیق نتایج آنها و همچنین انجام مطالعه بر روی جنبه‌های دیگری از مکانیسم‌های مذکور، می‌توان روش‌های بالینی برای جلوگیری از عوارض این آنتی‌بیوتیک با ارزش بدست آورد.

در مطالعه Rivas-Cabanero و همکاران برای اولین بار تداخل احتمالی مسیر L-arginine - نیتریک اکساید در نفروپاتی جنتامایسینی گزارش شد. به این ترتیب که در نارسایی حاد کلیوی ناشی از جنتامایسین تولید نیتریک اکساید به وسیله سلول‌های گلومرولی افزایش پیدا می‌کند(۱۱). در مطالعه قبلی گزارش شد که تحریک نیتریک اکساید سنتاز به وسیله تجویزL-arginine در مدل کلیه مجزای پرفیوز شده از صدمه جنتامایسین به سلولهای توبولی (که با اندازه‌گیری میزان رها شدن آنزیمهای لاکتات دهیدروژناز وآلکالین فسفاتاز به ادرار مورد بررسی قرار گرفته بود) پیشگیری می کند(۱۲).

در مطالعه حاضر اثر مهاری یا تحریکی نیتریک اکساید سنتاز را بر میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و هیستولوژی کلیه‌ها در نارسایی حاد کلیوی ناشی ازجنتامایسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش تجربی و روی موش‌های صحرایی نر از نژاد Sprague-Dawley با وزن ۲۲۰ تا ۲٦۰ گرم انجام گرفت. ۲۸ موش در شرایط استاندارد (دمای ۲±۲٤ درجه سانتی‌گراد، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به آب لوله کشی و غذای استاندارد نگهداری شدند. بعد از شروع پرفیوژن کلیه موش‌ها با روش توضیح داده شده به وسیله Dehpour و همکاران(۱۳) به صورت مجزای in situ و با بافر تیرود (اکسیژنه، دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، جریان ۸ میلی‌لیتر در دقیقه)، حیوانات در ٤ گروه هفت‌تایی به ترتیب زیر دسته‌بندی شدند:

۱.*گروه کنترل*: کلیه‌ها بدون دریافت هیچ دارویی فقط با مایع تیرود پرفیوزه شدند.

۲-*گروه جنتامایسین*: پس از ۱۵ دقیقه از شروع پرفیوژن جنتامایسین (۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) به بافر اضافه شد.

۳-*گروه جنتامایسین+L-arginine* : پس از ۱۵ دقیقه از شروع پرفیوژن، جنتامایسین (۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) وL-arginine (مرک. ۲ میلی مول در لیتر) به محلول پرفیوژن اضافه شد.

٤-*گروه جنتامایسین+L-NAME*: پس از ۱۵ دقیقه از شروع پرفیوژن، جنتامایسین (۰/۵ میلی مول در لیتر) و L-NAME (سیگما. ۰/۱ میلی مول در لیتر) به محلول پرفیوژن اضافه شد.

در همه گروه‌ها پرفیوژن به مدت ۹۰ دقیقه انجام شد. جهت بررسی میزان فیلتر اسیون گلومرولی(GFR) اینولین (٦۰ میلی‌گرم در دسی لیتر) به مایع پرفیوژن اضافه گردید. در پایان پرفیوژن، کلیه‌ها خارج گردیده و پس از وزن کردن در فرمالین ۱۰٪ فیکس شد؛ سپس در پارافین قالب‌گیری و مقاطع بافتی تهیه گردید و به وسیله هماتوکسیلین وائوزین رنگ آمیزی شد.

اندازه‌گیری میزان ان ـ استیل ـ بتا ـ دی ـ گلوکزآمینیداز (NAG) در ادرار بر اساس هیدرولیز آنزیمی پ ـ نیتروفنل ـ ان ـ استیل ـ بتا ـ دی ـ گلوکز آمینید در٤/٤ =pH و اسپکتروفتومتری پ ـ نیتروفنل آزاد شده در ٤۰۵ نانومتر انجام شد(١٤). اینولین با استفاده از محلول آنترون و اسپکتروفتومتری در ٦۲۰ نانومتر اندازه‌گیری شد (۱۵). کلیرانس اینولین بر اساس فرمول استاندارد محاسبه گردید و میزان آن معادل GFR در نظر گرفته شد. اندازه گیری NAG و GFR در فواصل ٤۵ ـ ٦۰ ـ ۷۵ و ۹۰ دقیقه بعد از شروع پرفیوژن صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها به وسیله ANOVA دو طرفه انجام شد وسپس تستTukey جهت بررسی معنی‌دار بودن اختلافات مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

در فواصل پیگیری بیشترین فعالیت آنزیم NAG ادراری به ترتیب در گروه‌های ۳،۲،٤ و۱ دیده شد. میزان فعالیت این آنزیم در زمان‌های ٦۰ـ ۷۵ و ۹۰ دقیقه بعد از شروع پرفیوژن در گروه دریافت کننده

جنتامایسین + L-NAME (گروه ٤) تفاوت معنی‌دار آماری با میزان آن در گـروه دریافـت کنـنده جنتامایسین (p<۰/۰۵) و گروه کنترل داشت (p<۰/۰۰۱). در همیـن فواصـل مـیزان فعالیـت آنزیم NAG در گروه دریافـت کنـنده جنتامایسـین اخـتلاف آماری معنی‌داری با میزان آن در گـروه کنـترل داشت (p<۰/۰۵). فعالیت آنزیم NAG در گروه دریافت کننده جنتامایسین +L-arginine کمتر از ۲ و ٤ بود (نمودار۱).

نمودار ۱- مقایسه میزان فعالیت آنزیم NAG در ادرار در گروههای کنترل، جنتامایسین، جنتامایسین + L-arginine و جنتامایسین + L-NAME در زمانهای مختلف پرفیوژن

* در مقایسه با کنترل P<۰/۰۵

** در مقایسه با جنتامایسین p< ۰/۰۵

نمودار ۲- مقایسه میزان فیلتراسیون گلومرولی(GFR) در گروههای کنترل، جنتامایسین، جنتامایسین + L-arginine و جنتامایسین + L-NAME در زمانهای مختلف پرفیوژن

شکل ۱- بررسی هیستولوژیک مقاطع بافتی کلیه ایزوله پرفیوز شده.
الف: هیستولوژی توبول‌های کلیوی طبیعی در گروه کنترل دیده مس‌شود.
ب: کلیه‌هایی که جنتامایسین دریافت کرده‌اند علایم واضحی از آسیب توبولی نشان می‌دهند که شامل واکوئوله شدن شدید و پیکنوز می‌باشد.
ج: در کلیه‌هایی که L-arginine با جنتامایسین دریافت کرده‌اند تمایلی برای محافظت از سلولها و حفظ شکل ظاهری طبیعی بافت دیده می‌شود.
د: درجات بالاتری از تخریب سلولی در گروه L-NAME + جنتامایسین نسبت به گروه جنتامایسین مشاهده می‌شود

در فواصل پیگیری بیشترین میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) به ترتیب در گروه‌های ۱ـ۳ـ۲ و ٤ دیده شد. کاهش GFR در گروه دریافت کننده جنتامایسین ٤٥ دقیقه بعد از شروع پرفیوژن، معنی‌دار بود($p<۰/۰۵$). کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی در گروه دریافت کننده جنتامایسین + L-NAME (گروه ٤) در فواصل پیگیری نسبت به سایر گروه‌ها معنی‌دار بود ($p<۰/۰۰۱$). اختلاف معنی‌داری بین میزان فیلتراسیون گلومرولی در گروه دریافت کننده جنتامایسین+ L-arginine (گروه۳) و گروه کنترل وجود نداشت(نمودار ۲).

مطالعات بافت‌شناسی کلیه هایی که جنتامایسین دریافت کرده بودند نشان دهنده علایم واضحی از آسیب سلولی به صورت واکوئلیزه شدن و پیکنوز سلولها بود(شکل ۱ ب). درجات بالاتری از تخریب سلولی در گروه جنتامایسین +L-NAME (گروه ٤) مشاهده شد (شکل ۱ د). در کلیه‌هایی که جنتامایسین+ L-arginine (گروه ۳) دریافت کرده بودند تمایلی برای محافظت از سلولها و حفظ شکل ظاهری طبیعی بافت وجود داشت(شکل ۱ج).

بحث

در مطالعه حاضر نقش نیتریک اکساید در نارسایی حاد کلیوی ناشی از جنتامایسین به وسیله سنجش میزان فعالیت آنزیم NAG و اندازه‌گیری GFR و بافت شناسی کلیه بررسی شد. نتایج این مطالعه نشاندهنده این مطلب بود که تجویز جنتامایسین، باعث افزایش رها شدن آنزیم NAG به ادرار می‌شود و تجویز L-arginine از آن پیشگیری می‌کند. پس مسیر L-arginine ـ نیتریک اکساید در سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین اثر محافظتی ایفا می‌کند. در مطالعه قبلی نیز مشاهده گردید که تجویز L-arginine از افزایش فعالیت آنزیم‌های آلکالین فسفاتاز ولاکتات دهیدروژناز در ادرار ناشی از تجویز جنتامایسین پیشگیری می‌کند(۱۲). Can و همکاران نتایج مشابهی بدست آورده‌اند. این پژوهشگران پیشنهاد کرده‌اند که متابولیت‌های L-arginine از جمله ال ـ پرولین و پلی آمین‌ها، واسطه رشد سلول و سنتز کلاژن هستند که می‌توانند میانجی احتمالی اثرات محافظتی L-arginine بر سلول‌های توبولی باشند(۲). علاوه بر این، القای نیتریک اکسایدسنتاز می‌تواندتولید پروتئین‌های محافظ، مانند استرس پروتئین‌ها را افزایش دهد(١٦).

در مطالعه حاضر L-arginine از کاهشGFR ناشی از جنتامایسین پیشگیری کرده است. چندین مطالعه نتایج مشابهی گزارش کرده‌اند (۲،٤،۱۷). نیتریک اکساید می‌تواند عمل مواد تنگ کننده رگ مانند آندوتلین را که در سمیت کلیوی جنتامایسین آزاد می‌شود خنثی کند (۱). یک مکانیسم دیگر دخیل در کاهش فیلتراسیون گلومرولی ناشی از جنتامایسین فعال شدن فیدبک توبولوگلومرولی است(٦). از سوی دیگر ثابت شده که نیتریک اکساید، تعدیل کننده فیدبک توبولوگلومرولی می‌باشد (۱۷). بنابراین نیتریک اکساید می‌تواند با کم کردن اثر فیدبک توبولوگلومرولی در سمیت کلیوی جنتامایسین، GFR را در حد طبیعی نگه دارد.

در این مطالعه سمیت سلولی جنتامایسین به وسیله اندازه‌گیری فعالیت آنزیم NAGدر ادرار مورد بررسی قرار گرفت. NAG یک آنزیم هیدرولیتیک لیزوزومی است که در تمام بافتها وجود دارد. در حالت فیزیولوژیک فعالیت این آنزیم در ادرار نزدیک به صفر و افزایش فعالیت آن در ادرار نشاندهنده آسیب سلولهای توبولی است (١٤). در چندین مطالعه روی مدلهای انسانی و حیوانی از این آنزیم به عنوان شاخص حساس و زودرس آسیب توبولی نام برده شده‌است (٤،٦،۱۷،۱۸). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز توام جنتامایسین و L-NAME باعث افزایش شدید فعالیت آنزیم و کاهش فیلتراسیون گلومرولی می‌شود. از آنجایی که تجویز L-NAME نارسایی کلیوی ناشی از جنتامایسین را بدتر کرده است، می‌توان پیشنهاد کرد که نیتریک اکساید با منشا داخلی مانند نیتریک اکساید با منشا خارجی (مثلاً تجویز L-arginine) می‌تواند در سمیت کلیوی جنتامایسین اثر محافظتی داشته باشد. Rivas-Cabanero و همکاران نشان داده‌اند که در موش‌های تحت تجویز جنتامایسین تولید نیتریک اکساید در گلومرول‌ها افزایش پیدا می‌کند و پیشنهاد کرده اند که این نیتریک اکساید اضافی می‌تواند عملکرد آندوتلیوم را بهبود بخشد(۱۱).

علیرغم شواهد ذکر شده، نقش دقیق نیتریک اکساید در نارسایی کلیوی هنوز تحت بررسی است. بعضی مطالعات اثر مضر L-arginine را گزارش کرده اند(۱۹،٤). این نتایج متناقض ممکن است مربوط به دوزهای مختلف، مدت زمان تجویز L-arginine و مدل آزمایشی مورد استفاده باشد(۲۰). ارتباط مهمی بین غلظت نیتریک اکساید و رفتار مولکولی آن وجود دارد. در غلظتهای پایین، نیتریک اکساید (نانومول و میکرومول)، باعث تحریک ساختن cGMP به وسیله گوانیلات سیکلاز می‌شود، که ممکن است در حفظ شرایط مطلوب برای عروق نقش داشته باشد. همچنین در این غلظت، نیتریک اکساید تولید پروتئین‌های محافظ را تحریک می‌کند. غلظتهای بالاترنیتریک اکساید (میلی مول ومول) می‌تواند باعث آسیب بهDNA و مرگ سلولی شود(١٦).

مـدت زمـان تجویز L-arginine هم ممکن است باعث نتایج متفاوت گـردد. گـزارش شـده کـه انفوزیـون حـاد L-arginine در نارسـایی ایسـکمیک کلـیوی مفـید بـوده در حالـی کـه تجویـز مزمـن آن مضر مـی‌باشـد(٤). علـت آن شاید به دلیل فعال شدن ایزوفورم‌های مختلف نیـتریک اکسـاید سـنتاز باشـد. نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی در فرم کاتالیتـیک خـود در سلول موجود بوده و می‌تواند بلافاصله بعد از یک تحـریک مناسـب موجـب تولـید نیتریک اکساید شود. فعالیت نیتریک اکسـاید سنتاز اندوتلیالی کوتاه مدت بوده و غلظتهای پایینی از نیتریک اکسـاید تولید می‌کند. ولی نیتریک اکساید سنتاز القایی که چند ساعت طول می کشد تا پروتئین‌های کاتالیتیک آن ساخته شود فعالیت طولانی مـدت داشـته، دوز بالایـی از نیـتریک اکسـاید را تولـید می‌کند (١٦). شـواهد نشـان مـی‌دهـد، پـس از صـدمه بـه کلیه‌ها اثر فعالیت نیتریک اکسـاید سـنتازاندوتلیالی اثرات محافظتی دارد، در حالی که فعال شدن نیـتریک اکساید سنتاز القایی عملکرد کلیوی را در این موارد بدتر کرده است(١٧).

در مورد اثرات متناقض نیتریک اکساید، باید به مدل آزمایشگاهی مورد اسـتفاده نـیز توجـه کـرد.Tom و همکـاران مشـاهده کردند که تجویز L-arginine در توبول ایزوله ایجاد سمیت کرده در حالی که در مدل in vivo محافظتـی عمـل مـی‌کـند. این پژوهشگران پیشنهاد کردند که تاثـیر نیـتریک اکسـاید روی توبـول و گلومرول متفاوت است. نیتریک اکسـاید مـی‌توانـد به دلیل واکنش دادن با سوپراکسید و تولید پراکسی نیتریـت برای سلول‌های توبولی، سمی باشد. ولی به وسیله گشاد کردن عـروق و محافظـت از اندوتلـیوم عـروق برای عملکرد گلومرول مفید واقـع شـود. بنابرایـن اثر نیتریک اکساید در مجموع به چگونگی تعادل بین اثر سمی سلولی و اثر محافظتی عروقی آن بستگی دارد(٤).

تجویـز L-arginine بـه کلـیه مجـزای in situ موجـب پیشـگیری از نارسـایی حـاد کلـیوی ناشی از جنتامایسین می‌شود، در حالی که مهار کـردن تولـید نیـتریک اکساید آسیب کلیوی را افزایش می‌دهد. مطالعه حاضـر پیشـنهاد مـی‌کـند که نیتریک اکساید می تواند در نارسایی حاد کلـیوی ناشـی از جنتامایسـین نقـش محافظتـی داشـته باشـد.

REFERENCES

1. Wang W, Mitra A, Poole B, et al. Endothelial nitric oxide synthase-deficient mice exhibit increased susceptibility to endotoxin-induced acute renal failure. ***Am J Physiol Renal Physiol*** 2004; 287(5):1044-8

2. Can C, Sen S, Boztok N, et al. Protective effect of oral L-arginine administration on gentamicin-induced renal failurein rats. ***Eur J Pharmacol*** 2000; 390(3): 327-34.

3. Schneider R, Raff U, Vornberger N, et al. L-Arginine counteracts nitric oxide deficiency and improves the recovery phase of ischemic acute renal failure in rats. ***Kidney Int*** 2003;64(1):216-25.

4. Tom L, Yu L, de Castro I, et al. Beneficial and harmful effects of L-arginine on renal ischaemia. ***Nephrol Dial Transplant*** 1999; 14(5): 1139-45.

5. Islas-Carbajal MC, Covarrubias A, Grijalva G, et al. Nitric oxide synthases inhibition results in renal failure improvement in cirrhotic rats. ***Liver Int*** 2005;25(1):131-40.6.

6. Duggin G. Drug nephrotoxicity. ***Ann Rev Pharmacol Toxicol*** 1998; 28 (3): 331-45.

7. Cuzzocrea R, Mazzon E,Dugo L, et al. A role for superoxide in gentamicin-medated nephropathy in rats.***Eur J Pharmacol*** 2002; 450:67-76

8. Pedraza-Chaverri J,Gonzalez-Orozco Ae, Maldonado PD, et al. Diallyl sulfide ameliorates gentamicin induced oxidative stress and nephropathy in rats.***Eur J Pharmacol*** 2003; 473:71-8

9. Atessahin A, Karahan I, Yilmaz S, et al. The effect of manganese chloride on gentamicin- induced nephrotoxicity in rats. ***Pharmacol Res*** 2003; 48(6):637-42

10. Valdivielso JM, Rivas Cabanero L, Morales AI, et al.Increased renal glomerular endothelin-1 release in gentamicin induced nephrotoxicity. ***Int J Exp Pathol*** 1999; 80(5): 265-70.

11. Rivas Cabanero L, Montero A, Lopes Novoa J. Increased glomerular NO synthesis in gentamicin-induced renal failure. ***Eur J Pharmacol*** 1994; 270 (1): 119-21.

١٢. غـزنوی رعـنا ، فقیهی مهدیه، کدخدایی مهری وهمکاران. اثر نیتریک اکساید بر سمیت کلیوی جنتامایسین در کلیه مجزای موش صحرایی. ***یاخته***. شماره ٧، صفحات ١٥١-١٤٧، ١٣٧٩

13. Dehpour AR, Essalat M, Ala S, et al. Increase by NOS inhibitor of lead-induced release of NAG from perfused rat kidney. ***Toxicology*** 1999; 132 (2-3): 119-25.

14. Horak E, Hopfer SM, Sunderman FW. Spectrophotometric assay for urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase activity. ***Clin Chem*** 1984; 27:1180-5

15. Poola NR, Bhuiyan D, Ortiz S, et al. Anovel hplc assay for pentamidine. ***J Pharmaceut Sci*** 2002; 5(2): 135-45

16. Goligorsky MS, Gross SS. ***Nitric oxide and the kidney***.New York : Chapman and Hall1997; 30-8

17. Blantz RC, Deng A, Lortie M, et al. The complex role of NO in regulation of glomerular ultrafiltration***. Kidney Int*** 2002 Mar; 61 (3): 782-5.

18. Wiland P, Szechinski J. Proximal tubul damage in patients treated with gentamicin or amicacin. ***Polish J Pharmacol*** 2003; 55:631-7

19. Noiri E, Percelin T, Miller F. Invivo targeting of inducible NO synthase with oligonucleotides protect rat kidney against ischemia. ***J Clin Invest*** 1996; 97(10):2377-83

20. Tanaka T, Nakanishi T, Hasuike Y, et al. Paradoxical effect of L-arginine on nitric oxide synthesis and histopathological changes in 5/6 nephrectomized SD rats. ***Nippon Jinzo Gakkai Shi*** 1994; 41(8): 754-63.

سر صفحه ها

[1] گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران