عصاره هیدروالکلی برگ زیتون در مهار نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین

پوران طولابی[1]، مجید طوافی[2]، سهیلا ابراهیمی[3]، سیما نصری[1]، حسن احمدوند[4]
1- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه وکشاورزی، دانشگاه پیام نور تهران، تهران، ایران
2- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران
3-گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور بابل، بابل، ایران
4-گروه بیوشیمی،دانشکده پزشکی،دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

یافته / دوره سیزدهم / شماره 3 / پاییز 90 / مسلسل 49

چکیده

دریافت مقاله: 90/1/17 ، پذیرش مقاله: 90/3/4

مقدمه: نفروتوکسیستی حاصل از جنتامایسین مصرف این دارو را با محدودیت روبروکرده است . مطالعات متعددی نشان داده اند که رادیکال های آزاد در نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین دخالت دارند. در برگ درخت زیتون بیو فنل هایی مانند اولئروپین با خواص آنتی اکسیدانی وجود دارد. برای اولین بار در تحقیق حاضر اثر عصاره هیدروالکلی برگ زیتون برنفروتوکسیسیتی ناشی از مصرف جنتامایسین بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: 35 موش صحرایی نر نژاد اسپراگ داولی بطور تصادفی به 5 گروه مساوی تقسیم شدند. به اولین گروه(گروه کنترل) تنها نرمال سالین تزریق شد. در چهارگروه نفروتوکسیسیتی با تزریق جنتامایسین(**mg/kg** 100) به مدت 12 روز ایجاد شد. سه گروه از موش ها همزمان با جنتامایسین تحت درمان با عصاره هیدروالکلی برگ درخت زیتون(دوزهای **mg/kg** 100 و50، 25) قرار گرفتند. در پایان روز دوازدهم رت ها کشته شده، غلظت سرمی مالون دی آلدئید(**MDA**)،اوره و کراتی‌نین اندازه گیری و از کلیه ها برای مطالعات هیستوپاتولوژیکی مقاطع بافتی تهیه و به روش پاس رنگ آمیزی گردید .

یافته‌ها: عصاره هیدروالکلی برگ زیتون در هر سه دوز مصرفی به طور معنی‌داری افزایش نکروز توبولی و کاهش دانسیته حجمی لوله های خمیده نزدیک ناشی از مصرف جنتامایسین را مهار کرد (**P**< 0/05). تنها دوزهای50 و100 عصاره ارتشاح لنفوسیتی را نسبت به گروه جنتامایسین کاهش داد(**P**< 0/05). مصرف جنتامایسین سبب افزایش مقدار **MDA** سرم در مقایسه با گروه کنترل شد(**P**< 0/05). تنها دوز 100 عصاره توانست در مقایسه با سایر گروه های درمانی مقدار **MDA** سرمی را کاهش دهد(**P**< 0/05).مصرف هرسه دوز عصاره افزایش کراتی‌نین سرم ناشی از جنتامایسین را کاملا مهار نمود(**P**<0/001). تنها دوز50عصاره توانست افزایش اوره سرمی ناشی از مصرف جنتامایسین را کاهش دهد(**P**< 0/05).

بحث و نتیجه‌گیری: عصاره هیدروالکلی برگ درخت زیتون قادر به حفاظت در برابر نفروتوکسیسیتی ناشی از مصرف جنتامایسین است. احتمالاً این اثر حفاظتی به خواص آنتی اکسیدانی این عصاره وابسته است.

واژه‌های کلیدی: برگ زیتون، جنتامایسین، نفروتوکسیسیتی، آنتی اکسیدان.

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه پیام نور
پست الکترونیک: pooran.toolabi @yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

مقدمه

آنتی بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی بویژه جنتامایسین بطور وسیعی برای درمان عفونت‌های شدید باکتری‌های گرم منفی بکار می روند(1). از مهمترین عوارض جانبی این گروه از داروها نفروتوکسیسیتی بوده که مسئول نارسائی حاد کلیوی در درصد قابل توجهی از افراد مصرف کننده این دارو می باشد. با توجه به اینکه یکی از عوارض مهم جنتامایسین در درصد قابل توجهی از افراد نفروتوکسیسیتی است، مصرف این دارو با محدودیت هایی روبرو است(3-1).

مکانیسم واقعی نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین هنوز بطور کامل شناسایی نشده است(4-1). برخی از محققین براین باورند که افزایش تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن[1] (ROS)که بدنبال مصرف جنتامایسین در سلول ها دیده می شود، در القا اثر سمی این دارو بر ساختمان و عملکرد کلیه ها موثر است(6-2). از سوی دیگر ROS بعنوان عامل مرگ سلولی در برخی دیگر از شرایط پاتولوژیک متفاوت پیشنهاد شده است(4). مطالعات نشان می دهند که مصرف ترکیباتی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین می‌گردند(4،6،7).

زیتون با نام علمی Olea europaea درختچه‌ای از خانواده Oleaceae با برگ های سبز دایمی است. از برگ و میوه درخت زیتون در طب سنتی به عنوان داروی کاهنده‌ی فشار خون، ضد آترواسکلروز، ملین، تب بر، نیروبخش، درمان کننده عفونت‌های مجاری ادراری و برطرف کننده‌ی سر درد استفاده می شود(10-8). در سال‌های اخیر گزارشات متعددی مبنی بر وجود اثرات آنتی اکسیدانی روغن زیتون منتشر شده است(13-11). ترکیبات فنلی استخراج شده از برگ‌ها، میوه ها و روغن زیتون دارای خواص آنتی اکسیدانی می باشد(14). علاوه براین گزارش گردیده اولئروپین موجود در برگ درخت زیتون دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی می باشد(15،16). با توجه به اینکه احتمال می رود تولید رادیکالهای آزاد یکی از مهمترین فاکتورهای موثر در ایجاد مسمومیت نفرونی ناشی از مصرف جنتامایسین باشد،در این تحقیق برای نخستین بار تاثیر عصاره هیدروالکلی برگ درخت زیتون بر مهار نفروتوکسیسیتی القا شده توسط جنتامایسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه موارد اخلاقی مورد تائید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی لرستان رعایت گردید. مطالعه حاضر از نوع تجربی آزمایشگاهی بوده که در بین سال های 1388 تا 1389 در دانشگاه علوم پزشکی لرستان انجام گرفت. در این مطالعه موارد اخلاقی مورد تائید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی لرستان رعایت گردید. برگ های درخت زیتون پس ازجمع آوری در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی شناسایی گردید. سپس برگ‌ها وزن شده و پس از شستشو با آب مقطر جهت زدودن آلودگی، در سایه پهن شده تا خشک شوند.

برگ‌های خشک شده با آسیاب پودر شده و پودر حاصله با دستگاه سوکسله و اتانل70درصد در دمای 40 درجه سانتی گراد عصاره گیری شد. عصاره هیدروالکلی به دست آمده با دستگاه روتاری تغلیظ شده و در ظروف شیشه ای پهن در دمای اتاق خشک شد. این عصاره به میزان موردنیاز(با توجه به دوزمصرفی) درآب حل شده و به حیوانات خورانده شد.

موش‌های صحرایی نر نژاد اسپراگ- داولی در محدوده وزنی180-160 گرم انتخاب شدند. حیوانات به مدت یک هفته در شرایط یکسان کنترل شده از نظر میزان نور(12ساعت روشنایی/ تاریکی به طور متناوب) و دمای 22± 3 ^{o}C داخل قفس نگه‌داری شدند. آب و غذا به طور آزادانه در اختیار حیوانات قرار داده شد. حیوانات به طور تصادفی به 5 گروه

1.Reactive Oxygen Species(ROS)

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

هفت‌تایی تقسیم شدند. گروه اول(گروه کنترل) 0/5 میلی‌لیتر نرمال سالین را روزانه بصورت داخل صفاقی به مدت 12 روز دریافت کردند. به منظور ایجاد نفروتوکسیسیتی به چهار گروه دیگر بصورت روزانه جنتامایسین (شرکت البرز)100 mg/kg بصورت داخل صفاقی به مدت 12 روز تزریق گردید.گروه دریافت کننده جنتامایسین بدون دریافت عصاره به صورت روزانه 0/5میلی‌لیتر آب(حلال عصاره) و سه گروه از گروه‌های دریافت کننده جنتامایسین هم زمان با جنتامایسین به صورت روزانه و به مدت 12 روز از طریق دهان(گاواژ) با عصاره هیدروالکلی برگ درخت زیتون به ترتیب در دوزهای mg/kg 25، 50mg/kg و 100mg/kg تحت درمان قرار گرفتند.

در پایان روز دوازدهم ابتدا با استفاده از کتامین و دیازپام حیوانات بیهوش و نمونه‌های خونی از قلب آنها تهیه گردید. سپس کلیه چپ جهت مطالعات بافتی برداشته شد. نمونه‌های خونی به مدت 20 دقیقه با دور 10000 بار در دقیقه سانتریفوژ گردیده و سرم آنها جدا و فریز شد. عملکرد کلیه بواسطه اندازه‌گیری سطح پلاسمایی کراتی‌نین واوره برحسب میلی‌گرم بر دسی لیتر با استفاده از کیت اختصاصی(شرکت پارس آزمون) بطور غیرمستقیم ارزیابی گردید. به منظور تعیین میزان پراکسیداسیون لیپیدی غلظت سرمی مالون دی آلدئید (MDA) برحسب نانو مول برگرم پروتئین با روش اسپکتروفوتومتری تعیین گردید(17). کلیه سمت چپ پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک در دمای اتاق در محلول 10 درصد فرمالین به مدت 48 ساعت ثابت گردید(16). پس از پردازش بافتی از کلیه برش‌های 5 میکرونی تهیه و با روش پریودیک اسید شیف (PAS) رنگ‌آمیزی شدند. با استفاده از روش شمارش نقطه دانسیته حجمی لوله‌های خمیده نزدیک اندازه‌گیری شد.

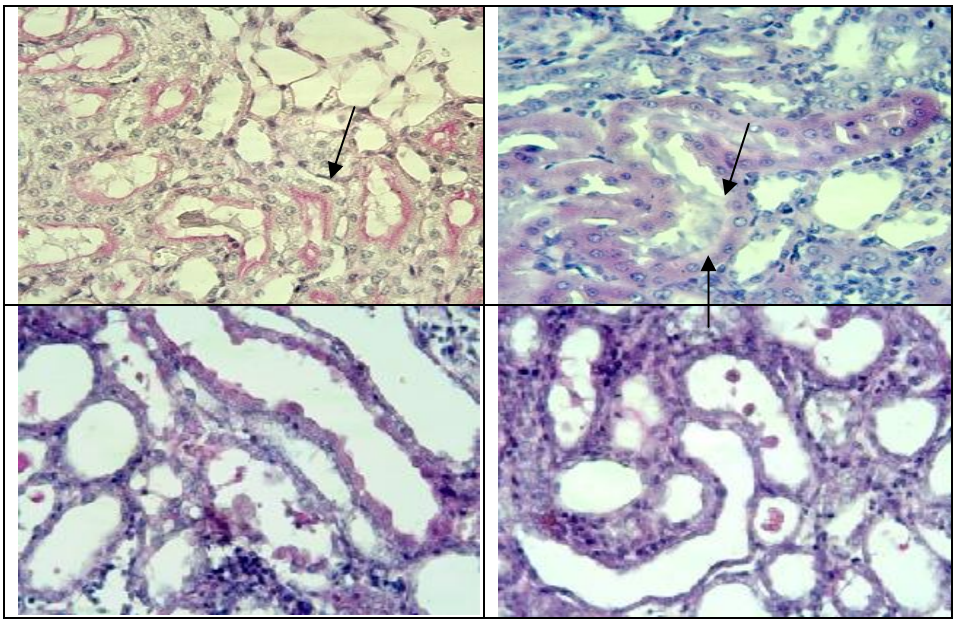
تخمین دانسیته حجمی لوله‌های خمیده نزدیک: در برنامه پاورپوینت یک پروب (نقطه =+) طراحی شد این پروب یک چهارضلعی14×13سانتیمتر بود که در داخل آن 360 نقطه (+) داشت. میکروسکوپ از طریق دوربین دیجیتال لایکا به کامپیوتر اتصال داشت.لام رنگ‌آمیزی شده زیر میکروسکوپ قرار می‌گرفت و تصویر(بزرگنمایی400) از میدان دیدهای متفاوت و تصادفی از کورتکس کلیه توسط دوربین به پشت پروب نقطه در صفحه پاور پوینت منتقل می‌شد. (Insert –Picture – From Camera) به نحوی که بر روی صفحه پاورپوینت همزمان پروب و تصویر میکروسکوپی دیده می‌شد.

لوله‌های خمیده نزدیک (واجد حاشیه مسواکی ارغوانی رنگ) که در داخل پروب(چهار ضلعی) بودند مورد شمارش نقطه واقع و اگر لوله‌ای با اضلاع پروب برخورد می‌کردند آنهایی که با اضلاع بالا و راست پروب برخورد می‌کرد مورد شمارش نقطه واقع و اگر لوله‌ای با اضلاع پایین و چپ پروب برخورد داشت از محاسبه کنار گذاشته شد. در مجموع بین 70-40 میدان دید از لام‌های هر کلیه مورد شمارش نقطه قرار گرفت.دانسیته حجمی لوله‌های خمیده نزدیک از این فرمول برآورد گردید .$Vv = \Sigma Pp / \Sigma Pt$ که در آن،ΣPp = مجموع تعداد نقاطی که با پوشش لوله‌های خمیده نزدیک درn میدان تحت بررسی برخورد داشته‌اند و ΣPt = مجموع تعداد نقاط پروب در n میدان دید تحت بررسی است(18).

نکروز توبولی به کمک روش Farombi تعیین گردید(2). در این روش که یک روش نیمه کمی است بر اساس میزان نکروز توبولی به صورت زیر به برش‌ها از 0 تا 4 نمره داده شد: نمره صفر: عدم وجود سلول نکروزی در لوله‌های خمیده نزدیک واقع در میدان دید، نمره 1: وجود یک سلول نکروزی در لوله‌های خمیده نزدیک واقع در میدان دید، نمره 2: وجود بیش از یک سلول نکروزی در لوله‌های خمیده نزدیک واقع در میدان دید، نمره 3: وجود لوله‌های خمیده نزدیک با نکروز کامل بصورت پراکنده در میدان دید و نمره

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

4: نکروز کامل تمام لوله‌های خمیده واقع در میدان دیـد(شـکل 1). حداقل از برشهای هر کلیه 50 میدان دید بررسی گردید .



شکل 1: تصویر بالا وچپ رتبه 1 نکروز توبولی(سلول پوششی با یک هسته نکروزی) ، تصویر بالا و راست رتبه 2 نکروز توبـولی ، (دو سـلول پوشـشی بـا هـسته نکروزی) .تصویر پایین و چپ رتبه 3 نکروز توبولی(لوله های خمیده نزدیک واجد حاشیه مسواکی + لولهای با پوشش ریخته شده) و تصویر پایین و راسـت رتبـه 4 نکروز توبولی (لوله های با پوشش ریخته شده)را نشان می دهند . در رتبه 4 نکروز توبولی به ریزش سلولهای پوششی مکعبی و جایگزین شدن آنها بـا پوشـش سنگ فرشی ساده توجه نمایید. حاشیه مسواکی راس سلولهای پوششی که با رنگ آمیزی پاس دیده می شود خاص پوشش لوله خمیـده نزدیـک اسـت . رنـگ آمیزی پاس *400.

برای بررسی ارتشاح لنفوسیتی در برش‌های کلیه هـر حیـوان در زیر میکروسکوپ با بزرگنمایی400 برابر میدان دیدهای تصادفی ازکورتکس انتخاب و بـر اسـاس وسـعت پـراکنش لنفوسـیت‌هـا در میدان دید، به روش زیر شدت ارتشاح بین 0 تا 4 رتبه بندی شـد: در این scoring 0= فاقد ارتشاح لنفوسیتی ، 1= 0-25% میـدان دیـد دارای ارتـشاح لنفوسـیت ، 2= 25%-50% میـدان دیـد دارای ارتـشاح لنفوسـیتی، 3= 50%-75% میـدان دیـد دارای ارتـشاح لنفوسـیتی و 4= 75%-100% میـدان دیـد دارای ارتـشاح لنفوسیتی(19). نتایج بصورت میانگین وانحراف معیارگزارش گردید و جهت تعیین تفاوت بین میانگین ها از آنالیز واریانس یک طرفـه و متعاقب آن تست توکی استفاده گردید. سطح معنی دار بـودن0/05 >p در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

اثر عصاره هیدروالکلی برگ زیتون بر کراتی‌نین پلاسما(میلـی گـرم بـر دسـی لیتـر): جنتامایـسین سـبب افـزایش معنـی‌دار در کراتـــی‌نـــین پلاســـما(3/73±0/55) در مقایـــسه بـــا گـــروه کنترل(0/44±0/07) مـی شـود(p<0/05). مـصرف عـصاره بـا دوز 25mg/kg (0/7±0/47)، دوز mg/kg 50(0/78±0/20) و دوز 100mg/kg(0/46±0/11) همگـی افـزایش کراتـی‌نـین ناشـی از مصرف جنتامایسین را مهار می‌کنند(p<0/001). بین اثـر دوزهـای مصرفی عصاره برگ زیتون بر مقدار کراتی‌نین پلاسما تفاوت معنـی داری دیده نمی‌شود(نمودار1).

اثر عصاره هیدروالکلی برگ زیتون بر اوره پلاسما(میلی‌گرم بر دسی لیتر): مصرف جنتامایسین(12/27 ± 70/48)، در مقایسه بـا

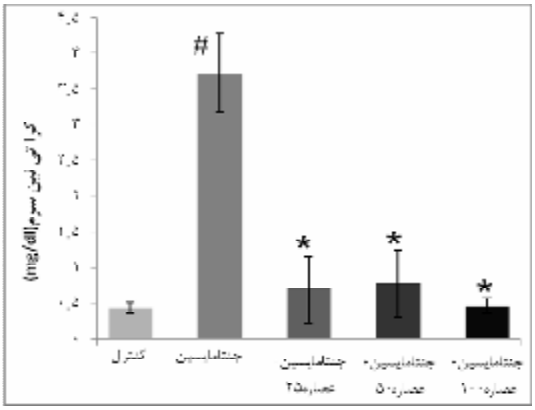
[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

گروه کنترل(2/74 ± 13/76)، سبب افزایش معنی‌داری در مقدار اوره سرم شد(P<0/01). مصرف عصاره هیدروالکلی برگ زیتون در دوزهای 25 mg/kg (9/79 ± 61/19) و 100 mg/kg (12/75± 66/46)اگرچه مقدار اوره سرمی را در مقایسه با جنتامایسین اندکی کاهش داد اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. مصرف دوز 50 mg/kg (12/10 ± 46/84)عصاره توانست بصورت معنی‌داری مقدار اوره را در مقایسه با گروه جنتامایسین کاهش دهد(P<0/05). اما اثر جنتامایسین را بطور کامل برطرف نکرد (نمودار2).

اثر عصاره هیدروالکلی برگ زیتون بر MDA پلاسما(نانو مول برگرم پروتئین): جنتامایسین مقدار MDA پلاسما (0/1±0/003) را در مقایسه با گروه کنترل(0/08±0/002) بصورت معنی‌داری افزایش می‌دهد(p<0/05). درمان با عصاره در دوز 25 mg/kg(0/05±0/01)، دوز 50 mg/kg(0/03±0/005) و دوز 100 mg/kg(0/033 ± 0/002) افزایش MDA ناشی از مصرف جنتامایسین را بطور معنی‌داری مهار می‌کنند(p<0/001). مصرف هر سه دوز مقدار MDA پلاسمایی را حتی در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی‌داری کاهش می‌دهد(به ترتیب با p<0/01، p<0/05 و p<0/05)(نمودار 3).

اثر عصاره هیدروالکلی برگ زیتون بر هیستوپاتولوژی کلیه: جنتامایسین بطور معنی‌داری موجب نکروز توبولی شدید در لوله‌های خمیده نزدیک (0/18±1/79)در مقایسه با گروه کنترل (0/043±0/10)می گردد(p<0/05). درمان با عصاره در دوز 25 mg/kg(0/06 ± 0/62)، دوز 50 mg/kg(0/17 ± 0/75)و دوز 100mg/kg (0/14 ± 0/48)نکروز توبولی ناشی از مصرف جنتامایسین را تا حدودی کاهش می‌دهند(p<0/05) اما در مقایسه با گروه کنترل آن را بطور کامل مهار نمیکنند (p<0/05)(نمودار 4).

در مقایسه با دوز 25، دوزهای 50 و 100 در کاهش نکروز توبولی موفق تر عمل کرده اند(p<0/05). در مقایسه با گروه کنترل (0/005 ± 0/21) جنتامایسین موجب کاهش معنی‌دار دانسیته حجمی لوله‌های خمیده نزدیک می‌گردد(0/01 ±0/09) (p<0/05). درمان با عصاره در دوز 25mg/kg (0/01±0/16) و دوز 50 mg/kg(0/01 ± 0/13) کاهش دانسیته حجمی لوله های خمیده نزدیک ناشی از مصرف جنتامایسین را مهار می‌کند (p<0/05) اما در مقایسه با گروه کنترل آن را بطور کامل مهار نمی‌کند (p<0/05). اما استفاده از دوز 100 mg/kg (0/009± 0/19) بطور کامل از کاهش دانسیته حجمی لوله‌های خمیده نزدیک ناشی از مصرف جنتامایسین جلوگیری می‌کند(p<0/05)(نمودار 5). بدنبال مصرف جنتامایسین میزان ارتشاح لنفوسیتی(0/14± 0/86)در مقایسه باگروه کنترل (0/35± 0/10)کمترمی‌شود(p<0/05). درمان با عصاره دردوز 25 mg/kg(0/07 ± 0/61)گرچه مقدار ارتشاح لنفوسیتی را کاهش داده ولی این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دارنیست.دوز 50mg/kg(0/05±0/40375) ودوز 100 mg/kg(0/61± 0/36) مقدار ارتشاح لنفوسیتی ناشی از مصرف جنتامایسین را تا حدودی کاهش می‌دهند(p<0/05) اما در مقایسه با گروه کنترل آن را بطور کامل مهار نمی‌کنند (p<0/05)(نمودار 6).

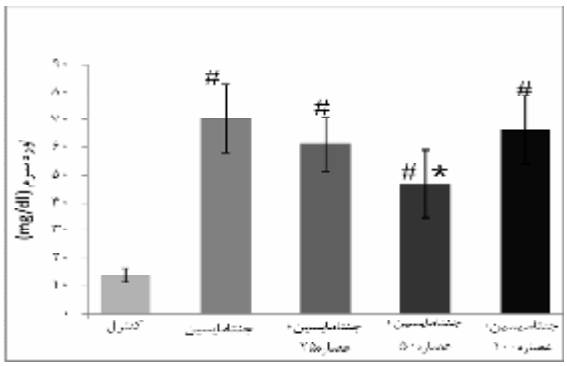


نمودار شماره1-مقایسه سطح سرمی کراتی‌نین در گروه های مورد مطالعه.

*** : اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه جنتامایسین (p< 0/001) .**

 # : اختلاف معنی دار با گروه کنترل(p< 0/05).

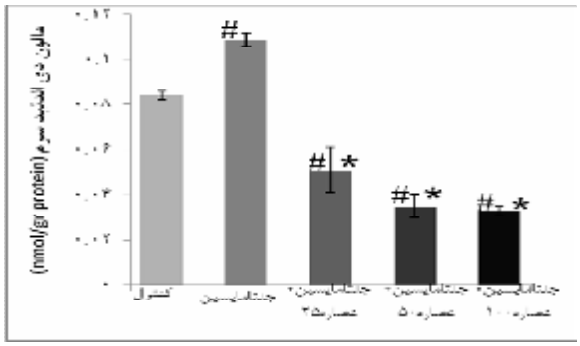
[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]



نمودارشماره2-مقایسه سطح سرمی اوره در گروه های مورد مطالعه.

*** : اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه جنتامایسین ($p< 0/001$) .**

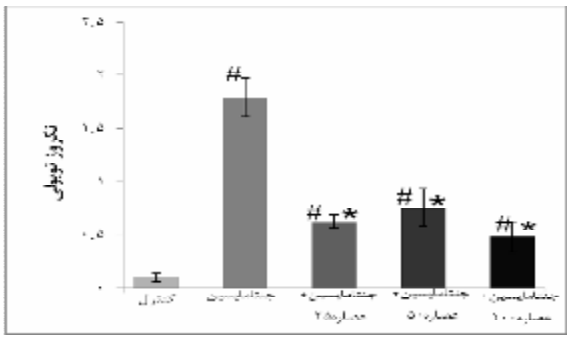
 # : اختلاف معنی دار با گروه کنترل($p< 0/05$).



نمودارشماره3-مقایسه سطح سرمی MDA در گروه های مورد مطالعه.

*** : اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه جنتامایسین ($p< 0/001$) .**

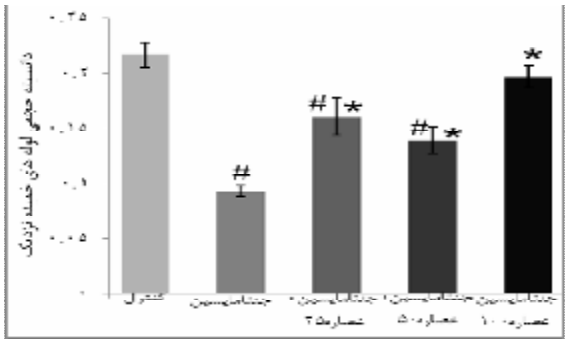
 # : اختلاف معنی دار با گروه کنترل($p< 0/05$).



نمودارشماره4-مقایسه نکروز توبولی در گروه های مورد مطالعه

*** : اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه جنتامایسین ($p< 0/001$) .**

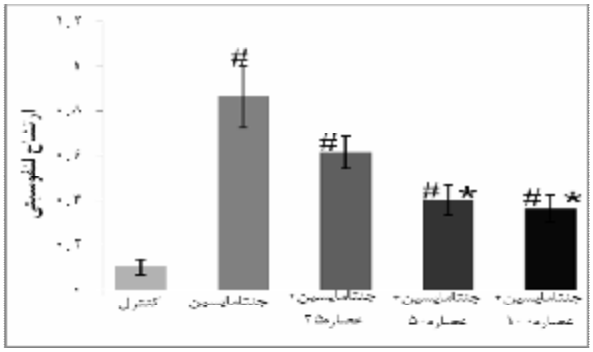
 # : اختلاف معنی دار با گروه کنترل($p< 0/05$).



نمودارشماره 5- مقایسه دانسیته حجمی لوله های خمیده نزدیک در گروه های مورد مطالعه

*** : اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه جنتامایسین ($p< 0/001$) .**

 # : اختلاف معنی دار با گروه کنترل($p< 0/05$).



نمودار 6: مقایسه ارتشاح لنفوسیتی در گروه های مورد مطالعه

*** : اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه جنتامایسین ($p< 0/001$) .**

 # : اختلاف معنی دار با گروه کنترل($p< 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه مصرف دوز 25 mg/kg از عصاره برگ درخت زیتون در مقایسه با گروه جنتامایسینی بدون درمان در خصوص کاهش MDA و کراتی‌نین سرم ،افزایش دانسیته حجمی لوله‌های خمیده نزدیک و مهار نکروز توبولی مفید بودو مصرف دوز 50 mg/kg عصاره برگ درخت زیتون در مقایسه با گروه جنتامایسینی بدون درمان، سبب کاهش MDA، کراتی‌نین و اوره سرم، افزایش دانسیته حجمی لوله‌های خمیده نزدیک، مهار نکروز توبولی و مهار ارتشاح لنفوسیتی شد همچنین درمان با دوز 100 mg/kg عصاره برگ درخت زیتون در مقایسه با گروه جنتامایسین

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

بدون درمان سبب افزایش دانسیته حجمی لوله های خمیده نزدیک، مهار نکروز توبولی و مهار ارتشاح لنفوسیتی گردید، می‌توان گفت که آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی از جمله جنتامایسین به دلیل اثربخشی بالایی که در برابر عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی دارند به دفعات زیادی مورد استفاده قرار می‌گیرند و هنوز موثرترین دارو در برابر پسودوموناس، پروتئوس و سراتیا می‌باشد (20-22).

شیوع نفروتوکسیسیتی ناشی از مصرف جنتامایسین از 3% در سال 1969 به 20% در دهه گذشته رسیده است. طبق نتایج جدید حدود 30 درصد از افرادی که بیش از 7 روز تحت درمان با جنتامایسین قرار می‌گیرند برخی از علائم نفروتوکسیسیتی را نشان می‌دهند(20،22،23). به دلیل این عارضه جانبی مصرف این داروها با وجود تمام مزیت‌هایی که دارند با محدودیت روبرو است. بر اساس بسیاری از مطالعات جنتامایسین سبب افزایش غلظت شاخص‌های بیوشیمیایی عملکرد کلیه از جمله کرانی‌نین پلاسما می‌گردد(20،21).

مطابق با نتایج کارهای قبلی انجام شده توسط سایرین، در تحقیق حاضر نیز سطح سرمی کراتی‌نین و اوره پس از مصرف جنتامایسین افزایش یافت. احتمال دارد این افزایش کراتی‌نین بدلیل آسیب گلومرولی ایجاد شده توسط جنتامایسین باشد(20،22). در کلیه‌ها جنتامایسین به راحتی فیلتره شده و در لوله خمیده نزدیک بازجذب می‌گردد. به همین دلیل نکروز سلولی ناشی از داروی جنتامیسین عمدتاً در لوله‌های خمیده ایجاد می‌شود(24،25) احتمال دارد افزایش کراتی‌نین واوره پلاسما به خاطر آسیب وارده بر لوله ها و کاهش تصفیه گلومرولی به علت انسداد مجاری توسط سلول‌های نکروزه شده رخ دهد(24).

برخی از محققین افزایش تولید ROS مثل آنیون‌های سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و افزایش پراکسیداسیون چربی را در القا اثرات جانبی ناشی از جنتامایسین موثر می‌دانند(26). برخی از مطالعات نشان می‌دهند که مصرف آنتی اکسیدان ها سبب کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین می‌گردد(4-2، 7،6، 17). گزارش گردیده که جنتامایسین سبب تغییر ترکیب لیپیدی غشاهای سلولی در کلیه می‌شود(20،27). احتمال دارد این تغییرات توسط فعالیت پراکسیداسیون لیپیدی رادیکال‌های آزاد میانجی‌گری گردد(27). نشان داده شده است که در حیواناتی که تحت درمان با جنتامایسین قرار می‌گیرند مقدار MDA پلاسمایی بعنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی افزایش می‌یابد(21،23).

در مطالعه حاضر مطابق با یافته‌های سایر محققین در گروه دریافت کننده جنتامایسین مقدار MDA افزایش یافت. برگ زیتون منبع غنی از پلی‌فنل‌ها نظیر اولئوروپین و مشتقات آن نظیر هیدروکسی تیروزول است. این مواد قادر به جذب رادیکال‌های آزاد بوده و خواص آنتی‌اکسیدانی قوی دارند(30-28، 15، 14). بسیاری از اثرات فارماکولوژیک اولئوروپین به فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داده می‌شود(30-28، 15، 14). در مطالعه حاضر مصرف عصاره برگ درخت زیتون در هر سه دوز بطور معنی‌داری موجب کاهش MDA در مقایسه با گروه جنتامایسین شد. احتمالاً کاهش پراکسیداسیون لیپیدی به دلیل وجود اثرات آنتی‌اکسیدانی عصاره می‌باشد.

علاوه بر این در مطالعه حاضر دوزهای بالاتر عصاره(50 mg/kg و 100) توانست مقدار MDA را به کمتر از مقدار آن در گروه کنترل برساند. این نتایج به اثرات آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی عصاره برگ درخت زیتون اشاره می‌کند. در شرایط طبیعی در طی اعمال سلولی مقداری ROS تولید شده که توسط سیستم آنتی‌اکسیدانی داخلی بدن حذف می‌گردد(20،26). در صورتی که مقدار تولید ROS افزایش یابد و یا اینکه سیستم آنتی‌اکسیدانی درونی بدن تضعیف گردد صدمات ناشی از حضور ROS و آسیب‌های بافتی ظاهر می‌شوند(20،26). احتمالاً مصرف برگ درخت زیتون نه تنها به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی خود سبب حذف رادیکال‌های آزاد می‌گردد بلکه سیستم آنتی اکسیدانی طبیعی بدن را نیز تقویت می‌کند.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

نتایج هیستوپاتولوژیکی تغییرات ساختمانی در بافت کلیه بدنبال مصرف جنتامایسین را نشان می‌دهند. گزارش شده که بدنبال افزایش رادیکال‌های آزاد آنزیم های لیزوزومی فعال شده منجر به آسیب سلولی و نکروز توبولی می‌شوند(20). القا نکروز توبولی توسط جنتامایسین در چندین مطالعه گزارش گردیده است(2-4،22). مطابق با نتایج دیگران در مطالعه حاضر جنتامایسین سبب نکروز شدید در لوله‌های خمیده نزدیک شد و مصرف عصاره برگ زیتون در هر سه دوز مصرفی میزان نکروز توبولی ناشی از جنتامایسین را تا حدودی کاهش داد. علاوه بر این در مطالعه حاضر جنتامایسین باعث کاهش 59 درصدی دانسیته حجمی لوله‌های خمیده نزدیک نسبت به گروه کنترل گردید. این نتایج با نتایج ارائه شده توسط سایرین مطابقت دارد(17،20).

مصرف عصاره برگ زیتون در هر سه دوز مصرفی بطور معنی‌داری موجب افزایش دانسیته حجمی لوله های خمیده نزدیک نسبت به گروه جنتامایسین شد. پیشنهاد گردیده است که تجمع ROS سبب افزایش مرگ برنامه ریزی شده سلولی می‌گردد(31). همچنین گزارشاتی وجود دارد مبنی بر اینکه افزایش رادیکال های آزاد سبب آسیب غشا لیپیدی و شروع واکنش‌های تخریب کننده در سلول می‌گردد(8،27). مصرف توام مواد آنتی‌اکسیدان با جنتامایسین توانسته است آسیب‌های بافتی ناشی از جنتامایسین را در کلیه‌ها تا حدودی کاهش دهد(2،3،4،6،7). با توجه به این نتایج احتمال دارد اثرات بهبود دهندگی عصاره برگ زیتون در برابر نکروز توبولی و کاهش دانسیته حجمی لوله‌های خمیده نزدیک ناشی از جنتامایسین، توسط خواص آنتی‌اکسیدانی این عصاره میانجی‌گری شود.

لنفوسیت‌ها گروهی از گلبول های سفید بوده که در پدیده التهاب نقش دارند. گزارشات متعددی مبنی بر افزایش تعداد لنفوسیت‌ها و ارتشاح لنفوسیتی در قسمت قشری بافت کلیه متعاقب مصرف جنتامایسین وجود دارد(20). مطابق با نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر در گروه هایی که تحت درمان با عصاره برگ زیتون قرار می‌گیرند(دوزهای 50 mg/kg و 100)، ارتشاح لنفوسیتی در مقایسه با گروه جنتامایسین کاهش می یابد. این نتایج احتمال دخالت عصاره برگ زیتون در انسداد روند التهاب سلولی که بدنبال مصرف جنتامایسین شروع می‌گردد را نشان می‌دهد.

در تحقیقی مصرف هم‌زمان جنتامایسین و quercetin نوعی ترکیب فلانوئیدی مشتق شده از گیاهان سبب کاهش ارتشاح لنفوسیت‌ها به فضای بین توبول‌های کلیوی در مقایسه با گروه جنتامایسین به همراه کاهش میزان ادم بافتی در کلیه، بعنوان یکی از پیامدهای فرایندهای التهابی شد(20). با توجه به اینکه در برگ درخت زیتون ترکیبات فلانوئیدی وجود دارد(20)، اثرات ضد ارتشاح لنفوسیتی عصاره برگ زیتون که در مطالعه حاضر بدست آمد را می‌توان احتمالا به حضور این ترکیبات فلانوئیدی نسبت داد.

در مطالعه حاضر برای اولین بار اثر حفاظتی برگ درخت زیتون در برابر نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین نشان داده شد. با توجه به ارزان بودن برگ درخت زیتون، استفاده راحت و کمترین عارضه جانبی به نظر می رسد بتوان از آن بعنوان داروی مکمل در زمان مصرف جنتامایسین به منظور به حداقل رساندن آسیب کلیوی استفاده نمود.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

References

1. Salgado CM, Hernandes FL, Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of amino nucleosides. Toxicology and applied pharmacology 2007; 223:86-98.
2. Farombi Eo, Ekor M. Curcumin attenuates gentamicin induced renal oxidative damage in rats. Food and chemical Toxicology 2006; 44:1443-1448.
3. Karahan I, Atessahin A, Yilmaz S, Cerbisat AO, Sakin F. Protective effect of lycopene in induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. Toxicology 2005; 215:198-204.
4. Kumar JV, Naidu MU, Anwar A, Ratnakar KS, Probucol protects against gentamicin induced nephrotoxicocity in rats. Indian J Pharmacol 2000; 32: 108-113.
5. Anees AB, Neelam F, Shubha.Time dependent effects of gentamicin on the enzymes of carbohydrate metabolism brush border membrane and oxidative stress in rat kidney tissues. Life sci 2008; 82: 450-459.
6. Kadkhodaee M, Khastar H, Arab HA, Ghaznavi R, Zahmatkesh M, Mahdavi M. Antioxidant vitamins preserve superoxide dismutase activities in gentamicin induced nephrotoxicity.Transplant Proceed 2007;39: 864-865.
7. Alladin P,Hakan P,Seda T,Cemil C,Nigar V,Muharrem U.Protective role of aminoguanidin on gentamicin induced acute rena failure in rats.Acta histochemica 2006 ;108:365-371.
8. Abdel niam A, Abdel vahab MH, Atria FF.Protective effects of vitamin E and probucol against gentamicin induced nephrotoxicity in rats .Pharmacological research 1999;40(2). :183-187.
9. Zargari A.Therapeutic plants. 6th ed. Tehran: Tehran University press 1996; 319-329.
10. Eydi A, Eydi M,Oryan SH,Falahian F, Darzi R.Hypoglycemic Effect of alcoholic Olive Leaf extract in normal and streptozotocin-induced diabetic male rats. J of medicinal plants 2005; 12(3suppl):36-40
11. Somova LI, Shade FO, Ramadan P, Nader A. Antihypertensive ant atherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from Olea europaea subspecies fricana leaves. J Ethnopharmacol 2003; 84: 299-305
12. Paiva-Martins F, Pinto M. Isolation and characterization of a new hydroxytyrosol derivative from olive (Olea europaea) leaves 2008; 56(14):5582-8
13. Kendall M, Batterham M, Obied H, Prenzler PD, Ryan D.Robards KZero effect of multiple dosage of olive leaf supplements on urinary biomarkers of oxidative stress in healthy humans 2009; 25(3):270-280
14. Aurelia N, Sudjana A, D'Oraziob C, Ryanc V, Rasoold N, Ngd J, Antimicrobial activity of commercial Olea europaea (olive) leaf extract. Antage-2926; No. of Pages3
15. Micol V, Caturla N, Perez-Fons L, Mas V, Perez L, Estepa A.The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). Indian J SLi Technol 2005;6:67-70.
16. Azzawie Fayadh H, Alhamdani Mohamad Saiel S. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan –diabetic rabbits.Life scsience 2006; 78:1371-77.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

17. Yaman I, Balikci E.Protective effects of nigella sativa against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Experiment Toxicol Pathol 2010; 62: 183–190
18. Carlos A, Mandarim-de L.Stereological tools in biomedical research. Acad Bras, Cienc 2003; 75(4):413.
19. Velasquez MT, Striffler JS, Abraham AA, Michaelis OE, Scalbert E, Thibault N. Perindopril ameliorates glomerular and renal tubulointerstitial injury in the SHR/N-corpulent rat. Hypertension 1997; 30: 1232–1237.
20. Ihab Talat A, Abdel-GHany A, Mohamed G, Protective Effect of Quercetin against Gentamicin-Induced Nephrotoxicityin. Rats Biol Pharm Bull 2009; 32 :(1) 61-67
21. AjamiI M, Eghtesadi SH, Pazoki H,Habibey R, Ebrahimi S.Effect of crocus sativus on gentamicin induced nephrotoxicity. Biol Res 2010; 43: 83-90
22. Derakhshanfar A, Bidadkosh A, Hashempour Sadeghian M. L-methionine attenuates gentamicin nephrotoxicity in male Wistar rat,pathological and biochemical findings. Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University 2009; 10: 323-328(in pershian).
23. Cos Kun S, Ozge U, Ustundag N, Omunog LU, Gokcen S, Bedirhan S. Gentamaicin-Induced Neephrotoxicity in RatsAmeliorateed and Healing Effects of Reveratrol. Biol Pharm Bull 2007; 30(1):79-83
24. Zietse R, Zoutendij K, Hoorn E J. Fluid electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. Nat Rev Nephrol 2009; 5:193-202
25. Kadkhodaee M, Khastar H, Faghihi M, Ghaznavi R,Zahmatkesh M. Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat. Exp Physiol 2005; 90:4 pp 571–576
26. PoYee CH, HoiYan LE, Ming KO K. Schisandrin B Enhances Renal Mitochondrial Antioxidant Status, Functional and Structural Integrity and Protects against gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats.Biol Pharm Bull 2008; 31(4) :602-605
27. Abdel G, Bashir A, Fakhri M. Effects of fish oil supplementation on gentamicine –induced nephrotoxicityin rat. Hum Exp Toxicol, 1995; 14:884-8.
28. Nakatani N, Kikuzaki H. A new antioxidative glucosid isolated from oregano(origanum vulgare L). Agric Biol Chem 1987; 51(10):2727-2732
29. Wu JW, Lee MH, Ho CT, Chang SS. Elucidation of the chemical structures of natural antioxidants isolated from rosemary. J American Oil Chemists Society, J AOCS 1982; 59:339-345
30. Soni MG, Burdock GA, Christian MS, Bitler CM, Crea R. Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. Food and Chemical Toxicology 2006; 44:903–915
31. Kheradmand A, Alirezaei M, Birjandi M. Ghrelin promotes antioxidant enzyme activity and reduces lipid peroxidation in the rat ovary. Regulatory Peptides 2010; 162: 84–89

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]