

The Effects of *Zataria Multiflora* Hydroalcoholic Extract on Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Rats

Saeed Hajhashemi^{1*}, Tahereh Jafarian², Mahboobeh Ahmadi³, Ali Rahbari⁴, Nasser Hosseini⁵

1- Department of Physiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

4- Department of Pathology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

5-Department of Medicinal Plants, Arak University, Arak, Iran

Received: 10 Jan 2015, Accepted: 25 Feb 2015

Abstract

Background: Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic that broadly is used to treat gram negative bacteria infections, although it has side effects such as nephrotoxicity. According to antioxidant, anti-inflammatory and vasodilatory properties of *Zataria Multiflora*, the effects of co-treatment with *zataria Multiflora* and hydroalcoholic extract on gentamicin induced nephrotoxicity were investigated.

Materials and Methods: In this study, male rats of Vistar race were divided into 4 groups: 1. control group, 2. co-treatment with gentamicin and vehicle group, 3. co-treatment with gentamicin and *zataria Multiflora* extract group, 4. co-treatment with *zataria Multiflora* extract and normal saline solution group. *Zataria Multiflora* hydroalcoholic extract was added to drinking water as 800 PPM concentration. They, systolic blood pressure and renal blood flow (RBF) were measured. Also, the amounts of urea, creatinine, sodium, potassium and osmolarity were measured in plasma and urine samples

Results: In co-treatment group with *zataria Multiflora* extract, the amounts of urea, creatinine, absolute sodium excretion and relative sodium and potassium excretion and malondialdehyde (MDA) that have been increased in treatment with gentamicin, significantly were reduced. Creatinine clearance, urine osmolarity, RBF and FRAP that was decreased in gentamicin group in compare to control group, significantly increased.

Conclusion: Co-treatment prevents nephrotoxicity induced by gentamicin and attenuates oxidative-stress associated renal injury by reducing oxygen free radicals and lipid peroxidation, So it can be effective to cure rats receiving gentamicin.

Keywords: Entamicin, Nephrotoxicity, *Zataria Multiflora*, Rat

*Corresponding Author:

Address: Department of Physiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Email: Hajhashemi@arakmu.ac.ir

بررسی اثرات عصاره هیدروالکلی گیاه آویشن شیرازی بر روی سمیت کلیوی ناشی از تجویز جنتامایسین در موش صحرایی

سعید حاجی هاشمی^{۱*}، طاهره جعفریان^۲، محبوبه احمدی^۳، علی رهبری^۴، ناصر حسینی^۵

۱- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۴- متخصص آسیب شناسی، گروه آسیب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۵- متخصص گیاه شناسی، گروه گیاهان دارویی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۲/۶

چکیده

زمینه و هدف: جنتامایسین یک آنتی‌بیوتیک آمینو گلیکوزیدی است که با وجود عوارض جانبی مانند سمیت کلیوی هم‌چنان به طور گسترده در درمان عفونت باکتری‌های گرم منفی استفاده می‌شود. با توجه به ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و اتساع دهنده عروق گیاه آویشن شیرازی، اثر درمان هم‌زمان با عصاره بر روی سمیت کلیوی ایجاد شده ناشی از جنتامایسین بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، رت‌های نر نژاد ویستار به ۴ گروه تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل، ۲- گروه درمان هم‌زمان با جنتامایسین و حامل دارو، ۳- گروه درمان هم‌زمان با جنتامایسین و عصاره‌ی آویشن شیرازی و ۴- گروه درمان هم‌زمان با عصاره آویشن و محلول نرمال سالین. عصاره به میزان ۸۰۰ قسمت در میلیون به آب آشامیدنی اضافه شد. سپس فشار خون سیستولی، جریان خون کلیوی و مقدار اوره، کراتینین، سدیم، پتاسیم و اسمولاریته در نمونه‌های ادرار و پلاسما اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: درمان هم‌زمان با آویشن شیرازی افزایش سطوح اوره، کراتینین، دفع مطلق سدیم، دفع نسبی سدیم و پتاسیم و مالون دی‌آلدئید را که در اثر درمان با جنتامایسین ایجاد شده بود به طور معنی‌داری کاهش داد و نیز کلیرنس کراتینین، اسمولاریته ادرار، جریان خون کلیه و FRAP که در اثر درمان با جنتامایسین در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود را به طور معنی‌داری افزایش داد.

نتیجه‌گیری: درمان هم‌زمان با جلوگیری از ایجاد سمیت کلیوی، کاهش استرس اکسیداتیو همراه با آسیب کلیوی و کاهش رادیکال آزاد اکسیژن و پر اکسیداسیون لیپیدی می‌تواند در درمان موش‌های صحرایی دریافت کننده جنتامایسین موثر باشد.

واژگان کلیدی: جنتامایسین، سمیت کلیوی، آویشن شیرازی، موش صحرایی

*نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه فیزیولوژی

Email: Hajhashemi@arakmu.ac.ir

مقدمه

کلیه یک ارگان ضروری برای بدن است که چندین نقش مهم از جمله حفظ همئوستاز و تنظیم محیط خارج سلولی از قبیل سمیت زدایی و دفع متابولیت‌های سمی و دارویی را بر عهده دارد. بنابراین، می‌تواند به عنوان یک ارگان هدف مهم برای سمیت زاهای برون زاد باشد. سمیت کلیوی یکی از ویژگی‌های مهم کلیه است که به واسطه‌ی آن، دفع از طریق مواد شیمیایی سمی یا داروها مختل می‌شود و زمانی اتفاق می‌افتد که به علت آسیب یا تخریب عملکرد کلیه در اثر توکسین‌های درون زاد یا برون زاد، سمیت‌زدایی و دفع کلیوی به طور صحیح انجام نگیرد. مکانیسم‌های مربوط به سمیت کلیوی ایجاد شده با دارو شامل تغییراتی در همودینامیک گلوومرولی، سمیت زایی سلولی توبولار، التهاب، نفروپاتی کریستال، رابدومیولیز، میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک است. این مارکرها برای سنجش سمیت کلیوی استفاده می‌شوند (۱، ۲). سمیت کلیوی یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی و محدودیت‌های درمانی آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی به ویژه جنتامایسین است و در واقع ۱۰ تا ۲۵ درصد بخش‌های درمانی را به خود اختصاص می‌دهد (۲، ۳).

نارسائی حاد کلیوی، ۱ تا ۵ درصد بیماران پذیرش شده در بیمارستان و ۲۰ درصد بیماران بخش‌های مراقبت‌های ویژه را به خود اختصاص می‌دهد و به سه صورت نارسایی حاد پیش کلیوی، نارسای حاد داخل کلیوی و نارسایی حاد پس کلیوی بروز می‌یابد. علل نارسایی داخل کلیوی به علل توبولی، گلوومرولی، بینابینی و عروقی (واسکولار) طبقه‌بندی می‌شوند. آسیب توبولی اغلب به علت ایسکمی یا عامل سمیت زا ایجاد می‌شود. اگر نارسایی پیش کلیوی و جریان خون پایین ادامه پیدا کند، سلول‌های توبولار می‌میرند که این شرایط نکرروز توبولی حاد نامیده می‌شود (۲، ۴).

سمیت کلیوی ناشی از آمینوگلیکوزیدها با افزایش آهسته در سطح کراتینین سرم ایجاد می‌شود. حجم ادرار ممکن است افزایش پیدا کند و ادرار اغلب

هیپواسموتیک است. این وضعیت غالباً چند روز بعد از درمان اتفاق می‌افتد، اما با علایم مختلفی از جمله تغییرات توبولی یا اختلال در عملکرد توبولی شامل افزایش دفع پروتئین‌ها پیشروی می‌کند (۲). سمیت کلیوی یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی آمینوگلیکوزیدها خصوصاً جنتامایسین است (۲). بخش عمده‌ی تجمع جنتامایسین در این سلول‌ها به وسیله بیان ترنسپورترهای پروتئینی و کاتیونی انجام می‌شود. بزرگ‌ترین کمپلکس اندوسیتیک از مگالین و کویلین تشکیل شده و به توبول پروگزیمال محدود می‌شود. این کمپلکس انتقال دهنده جنتامایسین است. به طور کلی آمینوگلیکوزیدها به وسیله اندوسیتوز منتقل می‌شوند. تصور می‌شود که اثرات آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است به مجموعه عملکردهایی در سطوح مختلف از جمله بهبود سمیت سلولی مستقیم جنتامایسین، مهار تنگی عروق و انقباض مزانژیال و عمل ضد التهابی مربوط باشد. برای درمان نارسایی حاد کلیوی از مواد گشاد کننده عروق مثل دوزهای پایین دوپامین استفاده می‌گردد که دارای اثرات جانبی و پیچیدگی‌های خاص خود می‌باشد. شیوه‌ی درمان سنتی، استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدانی و روغن‌هایی با منشاء طبیعی است (۲).

گیاه آویش شیرازی دارای اثرات ضد درد، ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضد نفخ و کاهنده قند خون، ضد قارچ، ضد اسپاسم و اثرات حفاظتی بر روی اندام‌ها مثل کبد است (۸-۵). فعالیت ضد ویروسی، ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی آن به ماده رزمارینیک اسید موجود در آن نسبت داده می‌شود (۹). هم‌چنین عصاره این گیاه حاوی مواد آنتی‌کولینرژیک می‌باشد (۱۰). فلاوونوئیدها فعالیت آنتی‌فسفودی استراز دارند و از این رو می‌توانند سطح نوکلئوتیدهای حلقوی درون سلولی را افزایش دهند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که cAMP و cGMP، هر دو کاهنده استرس اکسیداتیو در بسیاری از سیستم‌های بیولوژیک و بیماری‌ها هستند (۵). در این مطالعه با توجه به خصوصیات ذکر شده در مورد گیاه آویش شیرازی، اثر

آب آشامیدنی به حیوانات داده شد. هم‌زمان جنتامایسین به صورت داخل صفاقی به رت‌ها تزریق شد. بعد از طی این دوره، رت‌ها به مدت ۱۲ ساعت داخل قفسه‌های متابولیسم قرار گرفتند و ادرارشان جمع‌آوری گردید. بعد از تزریق ماده بی‌هوشی تیوپنتال با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و اندازه‌گیری فشار سیستولی با دستگاه پاورلب (ADInstruments، استرالیا)، جراحی با برش از خط میانی شکم حیوانات آغاز شد، شریان کلیوی جدا شد و جریان خون کلیه به کمک دستگاه فلومتر (۴۰۲ T، امریکا) همراه با پروب مخصوص به صورت نمودار ثبت گردید. سپس کلیه راست جهت مطالعه بافتی جدا گردید و در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. کلیه چپ نیز جهت مطالعه بیوشیمیایی جدا گشت و در محلول نیتروژن مایع نگهداری شد. سپس خون‌گیری از آنورت، سانتریفیوژ و استحصال پلاسما انجام گرفت. سطح نیتروژن اوره خون و کراتینین سرم با استفاده از دستگاه اتو آنالایزر (Auto analyzer-Selectra-XL، هلند) اندازه‌گیری شد. تغییرات اسمولاریته نیز با دستگاه اسمومتر (gonote-Osmomate-030، آلمان) به دست آمد. تغییرات یون‌های سدیم و پتاسیم اندازه‌گیری شد و در نهایت داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شد و برای مقایسه میانگین گروه‌ها از آزمون آنوای یک طرفه و به دنبال آن آزمون توکی استفاده گردید. نمونه‌های بافتی رنگ‌آمیزی و تثبیت شد. مراحل رنگ‌آمیزی به این ترتیب انجام گرفت: ۱۵ دقیقه گزلیل، ۵ دقیقه الکل ۱۰۰، ۵ دقیقه الکل ۹۶، ۵ دقیقه الکل ۷۰، شستشو با آب، ۱۰ دقیقه همتوکسیلین، شستشو با آب، کربنات لیتیم یک ضربه، شستشو با آب، اتوزین ۲ دقیقه، شستشو با آب، الکل ۷۰ دو ضربه، الکل ۹۶ دو ضربه، ۵ دقیقه الکل ۱۰۰ و در نهایت ۱۰ دقیقه گزلیل. پس از تهیه لام، بررسی بافتی توسط پاتولوژیست انجام شد و تغییرات مورفولوژیک در دو بخش گلومرولی و لوله‌ای در کورتکس بررسی گشت. افزایش فضای کپسول بومن، کاهش تعداد گلبول‌های قرمز در گلومرول و درصد کل آسیب گلومرولی در بخش گلومرولی و ریزش سلول‌های

عصاره‌ی هیدروالکلی این گیاه بر کاهش آسیب کلیوی ناشی از مصرف جنتامایسین بررسی گردید. هم‌چنین میزان اختلال به وجود آمده در عملکرد کلیه با اندازه‌گیری مقدار نیتروژن اوره خون و کراتینین به دست آمد. آزمایشات بافت‌شناسی حاکی از تغییراتی در ساختار توبول و گلومرول بود. تجویز هم‌زمان عصاره هیدروالکلی گیاه با جنتامایسین، حمایت گیاه از بافت کلیه در برابر اثرات نفروتوکسیک جنتامایسین با بهتر شدن تغییرات بافت‌شناسی و نرمال ساختن پارامترهای بیوشیمیایی کلیه را به همراه داشت. هم‌چنین ویژگی به دام اندازی گونه فعال رادیکال آزاد از طریق این گیاه با اندازه‌گیری سطوح مادون دی آلدئید (MDA) در رت‌های درمان شده (درمان هم‌زمان با جنتامایسین و عصاره هیدروالکلی گیاه آویش شیرازی) بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۲۸ موش نر صحرایی نژاد ویستار استفاده شد. حیوانات در شرایط محیطی و دمای استاندارد و مشابه، همراه با آب و غذای کافی و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در این مطالعه کلیه موارد اخلاقی تأیید شده‌ی کمیته نظارت بر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اراک رعایت شد. داروهای مصرفی شامل موارد زیر بود: هپارین (ابوریحان)، پودر جنتامایسین (البرزدارو)، تیوپنتال (Sandoz GmbH)، محلول عصاره هیدروالکلی آویش شیرازی و پودر TPTZ MERK (tripirydyltriazine). حیوانات در ۴ گروه مورد مطالعه قرار گرفتند: ۱- گروه کنترل که هیچ دارویی دریافت نکردند، ۲- گروه دریافت‌کننده جنتامایسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۳- گروه دریافت‌کننده عصاره همراه با تزریق جنتامایسین و ۴- گروه دریافت‌کننده عصاره آویش شیرازی همراه با محلول نرمال سالین.

ابتدا عصاره هیدروالکلی با دوز ۸۰۰ قسمت در میلیون در مدت زمان معین یعنی ۸ روز به صورت محلول در

اپی تلپالی لوله‌ای به داخل لومن، ایجاد قالب‌های پروتئینی در داخل لومن، واکوئل دار شدن سلول‌های لوله‌ای، نکروز سلول‌های لوله‌ای و درصد کل آسیب لوله‌ای نیز در بخش لوله مورد مطالعه قرار گرفت. میزان آسیب حاصله بر اساس درصد محاسباتی به صورت زیر درجه‌بندی شد: فقدان آسیب درجه صفر، ۱ تا ۲۵ درصد آسیب درجه ۱، ۲۵ تا ۵۰ درصد آسیب درجه ۲، ۵۰ تا ۷۵ درصد آسیب درجه ۳ و ۷۵ تا ۱۰۰ درصد آسیب درجه ۴ (۱۱). در آسیب شناسی بافتی، از آزمون ناپارامتری مان-ویتنی برای مقایسه‌ی میانگین گروه‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان جریان خون کلیه در گروه جنتامایسین (۴/۲۳±۰/۲۵) در مقایسه با گروه کنترل (۷/۳۹±۰/۴۲) کاهش معنی‌داری داشت (p<۰/۰۰۱). درمان هم‌زمان با عصاره گیاه آویشن شیرازی و جنتامایسین (۷/۲۱±۰/۳) جریان خون را در مقایسه با گروه جنتامایسین (دریافت‌کننده جنتامایسین و حامل دارو) افزایش داده و باعث بازگشت آن به سطح گروه کنترل شد (p<۰/۰۰۱). فشار خون سیستولی بین چهار گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (نمودار ۱).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که در گروه جنتامایسین (۰/۶۴±۰/۰۴) میلی‌گرم در دقیقه به ازای هر کیلوگرم) کلیرانس کراتینین نسبت به گروه کنترل (۱/۳±۰/۰۶) میلی‌گرم در دقیقه به ازای هر کیلوگرم) کاهش یافت (p<۰/۰۰۱). درمان هم‌زمان با عصاره گیاه آویشن شیرازی و جنتامایسین افزایش کلیرانس کراتینین (۱/۲۴±۰/۱) میلی‌گرم در دقیقه به ازای هر کیلوگرم) را در مقایسه با گروه جنتامایسین سبب شد (p<۰/۰۰۱). هم‌چنین، جنتامایسین باعث افزایش دفع مطلق سدیم (U_{Na}V⁰)، ۲/۹±۰/۰۹ میلی مول در دقیقه به ازای هر کیلوگرم)، دفع نسبی سدیم (FE_{Na})، ۵/۰۲±۰/۲۵ درصد) و دفع نسبی پتاسیم (FE_K)، ۱۳۳/۸۵±۲/۳ درصد) در مقایسه با گروه کنترل (U_{Na}V⁰)، ۰/۹±۰/۰۷ میلی مول در دقیقه به ازای هر کیلوگرم؛ FE_{Na})، ۰/۴۸±۰/۰۵ درصد؛

گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱). بر اساس نتایج این مطالعه، غلظت ادراری سدیم (۸۹/۲۸±۸/۲۹) میکرومول بر میلی‌لیتر) در گروه جنتامایسین نسبت به گروه کنترل (۶۶/۸۵±۳/۱۸) [Na]_u)، میکرومول بر میلی‌لیتر) افزایش داشت. درمان هم‌زمان با عصاره گیاه آویشن شیرازی و جنتامایسین، کاهش غلظت ادراری سدیم (۶۴/۵۷±۲/۹۴) میکرومول بر میلی‌لیتر) را در مقایسه با گروه جنتامایسین سبب شد. هم‌چنین جنتامایسین باعث کاهش اسمولاریته (۵۳۶/۲۸±۵/۷۳) میلی اسمول به ازای هر کیلوگرم (H₂O)؛ غلظت ادراری پتاسیم (۶۹±۲/۰۹) میکرومول بر میلی‌لیتر)، کراتینین (۳۵/۵۷±۲/۷۱) میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و اوره (۶۰±۲/۸۸) میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در گروه حامل در مقایسه با گروه کنترل (Osmol]_u)، [K]_u)، [Cr]_u)، میکرومول بر میلی‌لیتر؛ [Cr]_u)، [BUN]_u)، میلی‌گرم در دسی‌لیتر؛ (۵۷/۳۳±۳/۱۲) میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) گردید (p<۰/۰۰۱). درمان هم‌زمان با عصاره گیاه آویشن شیرازی و جنتامایسین باعث افزایش اسمولاریته (۱۲۵۰±۴۴/۶۶) میلی‌اسمول به ازای هر کیلوگرم (H₂O)، غلظت ادراری پتاسیم (۴۰۳/۳۳±۸۸/۸۶) میکرومول بر میلی‌لیتر)، کراتینین (۶۱±۲/۵) میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و اوره (۱۳۰/۸۳±۴/۱۶) میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در مقایسه با گروه جنتامایسین شد (p<۰/۰۰۰۵) (جدول ۲).

بر طبق نتایج این مطالعه، تجویز جنتامایسین باعث افزایش معنی‌دار غلظت پلاسمایی کراتینین (۱/۸۱±۰/۰۶) میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و اوره (۴۲/۵۷±۲/۶۷) میلی‌گرم در دسی‌لیتر) نسبت به گروه کنترل (Cr]_p)، [BUN]_p)، میلی‌گرم در دسی‌لیتر؛ [BUN]_p)، میلی‌گرم در

از طریق درمان با عصاره گیاه آویش نسبت به گروه کنترل (درجه ۱) بهبود یافت ($p=0/05$)؛ تشکیل قالب‌های پروتئینی در داخل لومن لوله در گروه حامل (درجه ۳) که این حالت از طریق درمان با عصاره آویش شیرازی (درجه ۲) نسبت به گروه کنترل (درجه صفر) بهبود یافت ($p=0/31$)؛ ریزش سلول‌ها به داخل لومن لوله (درجه ۲) در گروه جنتامایسین که این حالت از طریق درمان با عصاره گیاه آویش شیرازی (درجه ۱) نسبت به گروه کنترل (درجه صفر) بهبود پیدا کرد ($p=0/31$)؛ واکنش دار شدن سلول‌های لوله‌ای (درجه ۲) در گروه جنتامایسین که این حالت از طریق درمان با عصاره آویش شیرازی (درجه ۱) نسبت به گروه کنترل (درجه صفر) بهبود پیدا کرد ($p=0/15$)؛ آسیب تیوبولار در گروه جنتامایسین (درجه ۲) که این حالت از طریق درمان با عصاره آویش شیرازی (درجه ۱) نسبت به گروه کنترل (درجه صفر) بهبود یافت ($p=0/09$)؛ کاهش تعداد گلبول‌های قرمز در گروه جنتامایسین (درجه ۲) که این حالت از طریق درمان با عصاره آویش شیرازی (درجه ۱) نسبت به گروه کنترل (درجه صفر) بهبود یافت ($p=0/31$)؛ افزایش فضای کپسول بومن در گروه جنتامایسین (درجه ۲) که این حالت از طریق درمان با عصاره آویش شیرازی (درجه ۱) نسبت به گروه کنترل (درجه صفر) بهبود یافت ($p<0/09$)؛ آسیب گلودورولار در گروه جنتامایسین (درجه ۳) که این حالت از طریق درمان با عصاره گیاه آویش شیرازی (درجه ۱) نسبت به گروه کنترل (درجه صفر) بهبود پیدا کرد ($p=0/42$) (جدول ۴).

دسی لیتر) شد ($p<0/001$). درمان هم‌زمان با عصاره گیاه آویش شیرازی و جنتامایسین کاهش معنی‌دار غلظت پلاسمایی کراتینین ($0/76 \pm 0/08$ میلی‌گرم در دسی لیتر) و اوره ($27/66 \pm 1/08$ میلی‌گرم در دسی لیتر) را در مقایسه با گروه جنتامایسین سبب شد ($p<0/001$). میزان سدیم، پتاسیم و اسمولاریته پلاسمای بین چهار گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۳).

نتایج این مطالعه افزایش معنی‌دار میزان مالون دی آلدئید بافت کلیه را در گروه جنتامایسین ($3/27 \pm 0/61$ میکرومول بر میلی‌لیتر) در مقایسه با گروه کنترل ($1/38 \pm 0/13$ میکرومول به ازای هر کیلوگرم وزن) نشان داد ($p<0/001$). درمان هم‌زمان با عصاره گیاه آویش شیرازی و جنتامایسین ($1/88 \pm 0/26$ میکرومول به ازای هر کیلوگرم وزن) موجب کاهش معنی‌دار میزان مالون دی آلدئید در بافت کلیه را در مقایسه با گروه جنتامایسین شد ($p<0/001$). میزان FRAP موجود در بافت کلیه در گروه جنتامایسین ($0/55 \pm 0/04$ میکرومول به ازای هر کیلوگرم وزن) نسبت به گروه کنترل ($0/91 \pm 0/06$ میکرومول به ازای هر کیلوگرم وزن) کاهش معنی‌داری یافت ($p=0/32$). درمان هم‌زمان با عصاره گیاه آویش شیرازی و جنتامایسین، میزان FRAP ($0/64 \pm 0/07$ میکرومول به ازای هر کیلوگرم وزن) در بافت کلیه را نسبت به گروه حامل افزایش داد (نمودار ۲).

نتایج حاصل از مطالعات حاکی از موارد ذیل بود: نکروز (درجه ۳) سلول‌های لوله‌ای در گروه جنتامایسین که این حالت به میزان قابل توجهی (درجه ۲)

جدول ۱. مقایسه دفع نسبی و مطلق پتاسیم و سدیم و کلیرانس کراتینین، بین گروه‌ها در پروتکل درمان هم‌زمان

پارامترها گروه‌ها	$FE_{Na}\%$	$FE_{K}\%$	$U_{K}V^0$ (mmol/min/kg)	$U_{Na}V^0$ (mmol/min/kg)	C_{cr} (ml/min/kg)
کنترل	$0/48 \pm 0/05$	$59 \pm 4/07$	$3 \pm 0/03$	$0/9 \pm 0/07$	$1/3 \pm 0/06$
جنتامایسین	$5/02 \pm 0/25^{***}$	$133 \pm 2/3^{***}$	$2/1 \pm 0/05$	$2/9 \pm 0/09^{***}$	$0/64 \pm 0/04^{***}$
گیاه آویش شیرازی+نرمال	$0/81 \pm 0/05^{***}$	$64 \pm 2/06^{**}$	$2/02 \pm 0/05$	$1/22 \pm 0/08^{***}$	$1/25 \pm 0/08^{***}$
سالمین گیاه آویش شیرازی+جنتامایسین	$0/67 \pm 0/07^{***}$	$59/7 \pm 1/4^{***}$	$2/02 \pm 0/03$	$1/2 \pm 0/03^{***}$	$1/24 \pm 0/01^{***}$

$p<0/05$, $p<0/001$, $***p<0/001$ ، گروه جنتامایسین در مقایسه با کنترل و گروه دارو در مقایسه با جنتامایسین

جدول ۲. مقایسه مقادیر اداری سدیم، پتاسیم، کراتینین، اوره و اسمولالیتیه بین گروه ها در پروتکل درمان همزمان

پارامترها گروه ها	[Na] _u	[K] _u	[Cr] _u	[BUN] _u	Osmol _u
کنترل	۶۶/۸۵±۳/۱۸	۱۳۲/۱۴±۱/۱	۵۷/۳۳±۳/۱۲	۱۳۵±۲/۸۸	۱۳۵۵±۴۱/۷۷
جنتامایسین	۸۹/۲۸±۸/۲۹	۶۹±۲/۰۹**	۳۵/۵۷±۲/۷۱***	۶۰±۲/۸۸**	۵۳۶/۲۸±۵/۷۳**
گیاه آویش شیرازی+نرمال سالین	۶۳/۱۶±۲/۸۴*	۱۳۱/۵۷±۱/۱***	۵۹±۲/۱۳**	۱۲۵±۳/۶۸**	۱۲۱۵±۵۵/۹۲**
گیاه آویش شیرازی+ جنتامایسین	۶۴/۵۷±۲/۹۴*	۱۳۳±۱/۳**	۶۱±۲/۵**	۱۳۰/۸±۴/۱**	۱۲۵۰/۶۶±۴/۴**

جدول ۳. مقایسه مقادیر پلاسمايي سدیم، پتاسیم، کراتینین، اوره و اسمولالیتیه بین گروه ها در پروتکل درمان همزمان

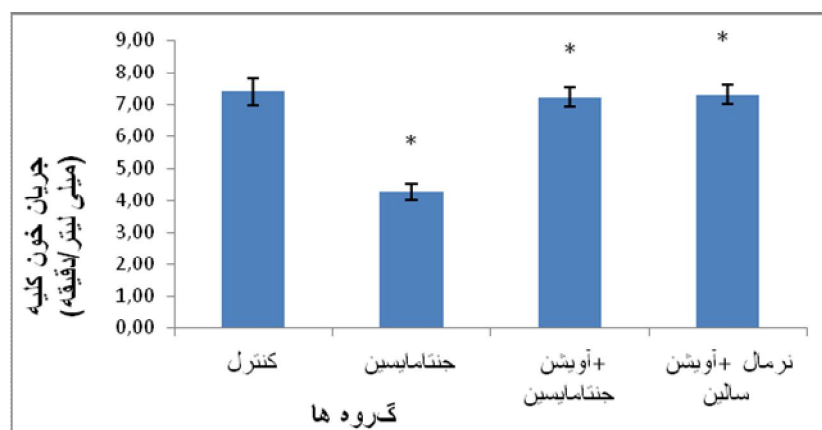
پارامترها گروه ها	[Na] _p (μmol/mL)	[K] _p (μmol/mL)	[Cr] _p (mg/dL)	[BUN] _p (mg/dL)	Osmol _p (mOsm/kgH ₂ O)
کنترل	۱۴۸/۳۳±۰/۷	۵/۱۸±۰/۲۵	۰/۸±۰/۰۴	۲۱±۱/۴۸	۲۷۶±۴/۷۶
جنتامایسین	۱۴۶/۷۱±۰/۶۱	۰۵/۳±۰/۴۳	۰/۸۱±۰/۰۶**	۸۲/۵۷±۲/۶۷**	۲۷۳/۵±۵/۵۸
آویشن شیرازی+نرمال سالین	۱۴۵/۶۶±۰/۳۳	۵/۱±۰/۳۵	۰/۷۶±۰/۰۸**	۲۳/۶۶±۰/۹۸**	۲۷۶/۶۶±۴/۸۵
آویشن شیرازی+ جنتامایسین	۱۴۷/۵۷±۰/۵۶	۵/۳۴±۰/۷	۰/۷۶±۰/۰۸**	۲۷/۶۶±۱/۰۸**	۲۷۷/۵±۳/۹۸

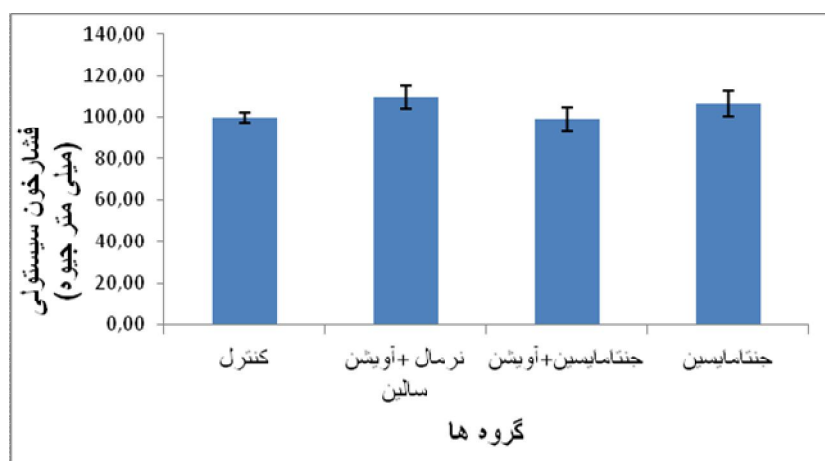
p<۰/۰۵، * p<۰/۰۰۱، ** گروه جنتامایسین در مقایسه با کنترل و گروه دارو در مقایسه با جنتامایسین

جدول ۴. مقایسه میزان نکروز، قالب های پروتئینی، ریزش سلولی، واکوئل دار شدن، آسیب کل لوله ای، کاهش تعداد گلبول های قرمز در گلو مریول، افزایش فضای کپسول بومن و آسیب کل گلو مریول بین گروه ها در پروتکل درمان همزمان:

پارامترها گروه ها	نکروز	تشکیل قالب های پروتئینی	ریزش سلولی	واکوئل دار شدن	آسیب توبولار	کاهش گلبول های قرمز	افزایش فضای کپسول بومن	کل آسیب گلو مریولی
کنترل	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
جنتامایسین	۴*	۳*	۴*	۲*	۴*	۳*	۲*	۳*
آویشن شیرازی+نرمال سالین	۰***	۰***	۰***	۰***	۰***	۰***	۰***	۰***
آویشن شیرازی+جنتامایسین	۱**	۱**	۱**	۱**	۱**	۱**	۱**	۱**

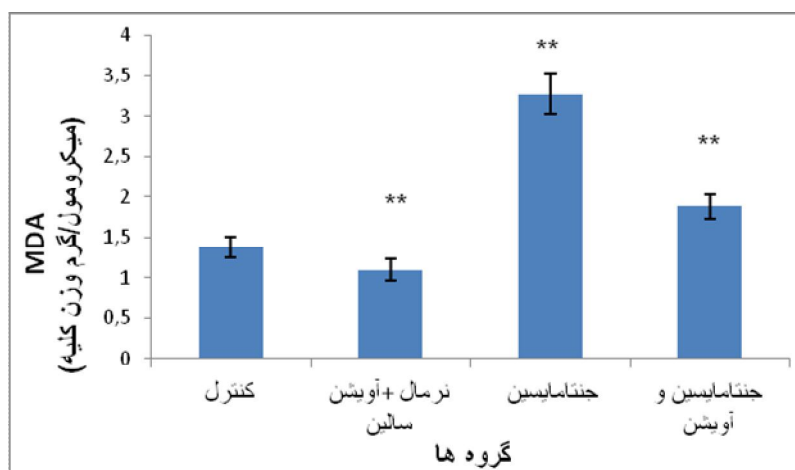
p=۰/۰۰۸، * p<۰/۰۰۸، ** گروه جنتامایسین در مقایسه با کنترل و گروه کنترل در مقایسه با گروه جنتامایسین



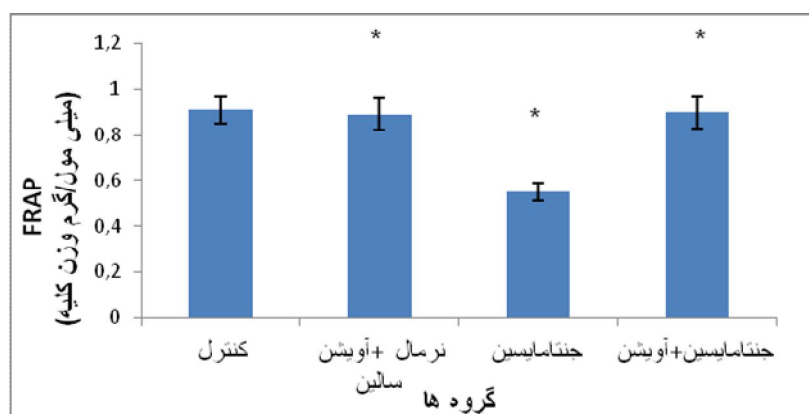


نمودار ۱: مقایسه الف) جریان خون کلیه و ب) فشار خون سیستولی بین گروه‌ها در پروتکل درمان همزمان

$p < 0.05$, $p < 0.001$ **, گروه جنتامایسین در مقایسه با کنترل و گروه دارو در مقایسه با گروه جنتامایسین

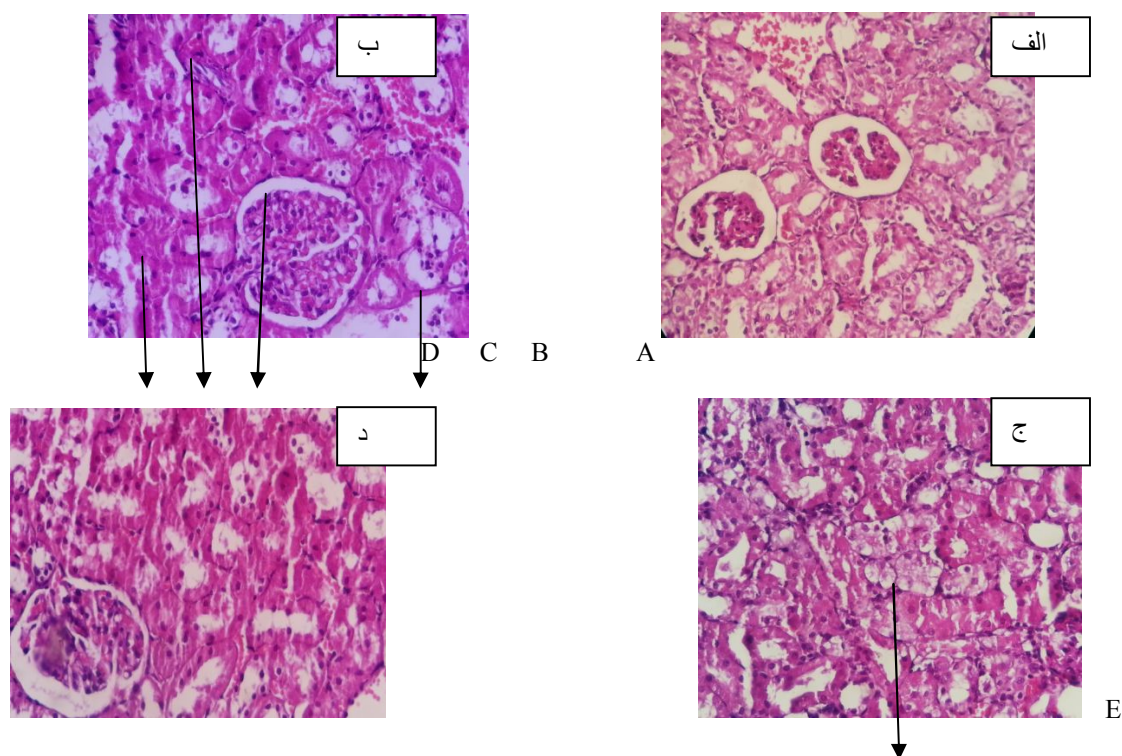


$p < 0.05$, $p < 0.001$ **, گروه جنتامایسین در مقایسه با کنترل و گروه دارو در مقایسه با جنتامایسین



نمودار ۲: مقایسه الف) میزان MDA و ب) میزان FRAP بین گروه‌ها در پروتکل درمان همزمان

$p < 0.05$, $p < 0.001$ **, گروه جنتامایسین در مقایسه با کنترل و گروه دارو در مقایسه با گروه جنتامایسین



تصویر ۱. نتایج مطالعات بافتی پروتکل درمان همزمان

A: تشکیل قالب پروتئینی، B: افزایش فضای کپسول بومن، C: نکروز و ریزش سلولی، D: کاهش گلبول های قرمز گلومرول، E: واکنش دار شدن سلول های لوله ای (الف)توبول و گلومرول طبیعی در گروه کنترل
 ب) افزایش فضای کپسول بومن، تشکیل قالب های پروتئینی در لومن لوله، کاهش تعداد گلبول های قرمز در گلومرول، نکروز و ریزش سلول ها به داخل لوله لوله در گروه جنتامایسین
 ج) واکنش دار شدن سلول های لوله ای در گروه جنتامایسین
 د) کاهش فضای کپسول بومن، کاهش تشکیل قالب های پروتئینی در لومن لوله، افزایش تعداد گلبول های قرمز در گلومرول، کاهش نکروز و ریزش سلول ها به داخل لومن لوله در گروه جنتامایسین و آویشن شیرازی به صورت درمان همزمان

بحث

پروتئینی در داخل لومن، واکنش دار شدن سلول های لوله ای، و فضای کپسول بومن نشان داد و همچنین موجب افزایش معنی دار کلیرنس کراتینین، اسمولاریته ادرار و جریان خون کلیه گشت (تصویر ۱). استرس اکسیداتیو نقش مهمی در سمیت کلیوی ناشی از درمان با جنتامایسین داشت.

مطالعات گذشته نشان داده است که استفاده از رزوراتول که از ترکیبات پلی فنولی می باشد و دارای خاصیت آنتی اکسیدانی قوی است، با به دام اندازی رادیکال هیدروکسیل و آنیون سوپراکسید موجب کاهش انقباض سلول های مزانشیال کشت داده شده می گردد و متعاقباً از کاهش K_f و سرعت فیلتراسیون گلومرولی جلوگیری می کند (۱۲، ۱۳). مطالعات دیگر دال بر این است که پس درمان با عصاره پونیکا گراناتوم که حاوی ترکیبات فنولی

نتایج این مطالعه نشان داد که ۸ روز درمان با جنتامایسین موجب افزایش غلظت پلاسمایی کراتینین، اوره، دفع نسبی سدیم، پتاسیم، دفع مطلق سدیم و میزان مالون دی آلدئید و کاهش کلیرنس کراتینین، اسمولاریته ادرار و جریان خون کلیه می شود. مطالعات بافتی حاکی از نکروز سلول های لوله ای، تشکیل قالب های پروتئینی در داخل لومن، واکنش دار شدن سلول های لوله ای، کاهش تعداد گلبول های قرمز در کلافه گلومرولی و افزایش فضای کپسول بومن بود. درمان هم زمان با عصاره گیاه آویشن شیرازی کاهش معنی داری را در غلظت پلاسمایی کراتینین، اوره، دفع نسبی سدیم، پتاسیم، دفع مطلق سدیم میزان مالون دی آلدئید و نکروز سلول های لوله ای، تشکیل قالب های

می‌باشد با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد ناشی از تجویز جنتامایسین در کاهش سطوح سرمی کراتینین و اوره مؤثر است (۱۴). عصاره آویشن شیرازی نیز حاوی ترکیبات فنولی است. مطالعات نشان داده است که رابطه مثبتی بین ترکیبات فنولی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی بسیاری از گونه‌های گیاهی وجود دارد. گروه هیدروکسیل و خاصیت احیا کنندگی آن، عامل توانایی به دام اندازی رادیکال‌های آزاد از طریق ترکیبات فنولی است (۱۵، ۱۶). در مطالعه حاضر، درمان هم‌زمان با عصاره هیدروالکلی گیاه آویشن شیرازی باعث افزایش کلیرنس کراتینین و کاهش غلظت اوره و کراتینین پلاسما شد که این اثرات می‌تواند به اثر آنتی‌اکسیدانی و بهبودی لوله‌ای متعاقب آن نسبت داده شود. کاهش اسمولاریته ادراری، تا حدی به علت کاهش بیان کانال آبی AQP_2 است و کاهش بیان و تنظیم کاهشی آن که تحت تأثیر جنتامایسین صورت می‌گیرد، باعث ناتوانی در تغلیظ ادرار می‌گردد (۱۷). از طرف دیگر، کاهش تصفیه اوره که مهم‌ترین نقش را در تغلیظ ادرار دارد و خود ناشی از کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی است نیز هم مزید بر علت می‌شود. در مطالعه‌ای که روی روغن و عصاره گیاه انجام شد، اثر به دام اندازی رادیکال آزاد نمونه‌ها با استفاده از دی فیل پیکریل هیدرازیل (DPPH) مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که هم روغن گیاه و هم عصاره الکی به طور بالقوه مهار کننده رادیکال آزاد DPPH هستند (۱۸)؛ از این رو، افزایش اسمولاریته ی ادراری در گروه درمان هم‌زمان ممکن است به دلیل نقش آنتی‌اکسیدانی و جلوگیری از آسیب این گیاه باشد. عامل دیگری که در کاهش قدرت تغلیظ ادرار مؤثر است، مهار $Na^+/K^+ATPase$ از طریق جنتامایسین در غشای قاعده‌ای جانبی سلول‌های لوله‌ای است که هم به صورت مستقیم و هم به صورت غیر مستقیم با کاهش تولید ATP، اثر مهاری روی آن اعمال می‌کند. این آنزیم، گرادیان لازم برای انتقال سدیم را فراهم می‌کند و از طرف دیگر در حفظ حجم سلول دخالت دارد و مهار آن باعث تورم سلول و در نهایت نکروز سلول‌های لوله‌ای می‌گردد (۱۵)، بنابراین جنتامایسین

هم از طریق ایجاد آسیب لوله‌ای و هم از طریق مهار انتقال دهنده‌های غشایی در فرآیندهای تغلیظ و باز جذب یون‌ها اختلال ایجاد کرده و باعث دفع یون‌ها می‌شود (۱۵). مطالعات گذشته نشان داده است درمان با گلیسرین یه علت خاصیت تنظیم کنندگی افزایش آکوپورین ۲ و از طرف دیگر، به علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی در کاهش استرس اکسیداتیو و کمتر کردن آسیب لوله‌ای، باعث بهبود توانایی تغلیظ ادرار و در نتیجه افزایش اسمولالیه ادرار می‌گردد (۱۹). در مطالعات دیگر مشخص شد که عصاره اتانولی *cassia occidentalis* که حاوی ترکیبات فلاونوئیدی، فنولی و تانین‌ها است می‌تواند، با به دام اندازی رادیکال‌های آزاد جهت جلوگیری از آسیب به سلول‌های لوله‌ای، در بهبود دفع یون‌های سدیم و پتاسیم ادرار مؤثر باشد (۲۰).

عصاره آویشن شیرازی حاوی فلاونوئیدها است و دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی است که آسیب لوله‌ای ناشی از درمان با جنتامایسین را کاهش می‌دهد و با به دام اندازی رادیکال‌های آزاد در جلوگیری از نکروز سلول‌های لوله‌ای و کاهش فعالیت آنزیم‌های سیستم آنتی‌اکسیدانی مؤثر است. درمان هم‌زمان با عصاره هیدرو الکی آویشن شیرازی باعث افزایش توانایی تغلیظ ادرار و کاهش دفع ادراری یون‌ها می‌شود. علت این امر بهبود آسیب لوله‌ای ایجاد شده با جنتامایسین است که ناشی از خاصیت به دام اندازی رادیکال‌های آزاد می‌باشد. درمان با جنتامایسین، باعث کاهش جریان خون شریانی کلیه می‌گردد که متعاقب افزایش مقاومت عروق کلیه رخ می‌دهد. افزایش مقاومت عروق کلیه اساساً به علت فعال شدن فیدبک لوله‌ای- گلومرولی ناشی از کاهش باز جذب لوله‌ای صورت می‌گیرد که از طریق جنتامایسین ایجاد می‌شود و به عنوان یک پدیده هموستاتیک برای جلوگیری از دفع حجم بالای مایعات عمل می‌کند و در مرحله بعدی، این افزایش مقاومت از افزایش تولید واسطه‌های تنگ کننده رگی در درخت عروقی کلیه و بخش مزانشیال ناشی از اثرات مستقیم جنتامایسین روی سلول‌های عروقی است (۳). از آن جایی که

در این شرایط با توجه به فعال شدن فیدبک لوله‌ای گلوامرولی و افزایش مقدار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانسی، از کاهش فشارخون جلوگیری می‌شود.

مطالعه‌ای دیگر نشان داد که درمان با عصاره آویشن شیرازی، باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و تقویت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانسی در کبد موش‌های صحرایی درمان شده با تراکلراید کربن می‌شود (۲۹). درمان هم‌زمان با عصاره آویشن شیرازی باعث کاهش سطوح مالون دی‌آلدئید و افزایش سطوح احیای قدرت آنتی‌اکسیدانسی در بافت کلیه می‌گردد و همین‌طور اثرات بهبود بخشی را روی آسیب بافتی القا شده با جنتامایسین نشان می‌دهد. این نتیجه که به نظر می‌رسد به خواص آنتی‌اکسیدانسی این گیاه منوط باشد، با سایر نتایج تطابق دارد. افزایش تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن ناشی از درمان با جنتامایسین باعث ایجاد پاسخ التهابی می‌شود. هیدروکسیل، رادیکال‌ها و آنیون سوپراکسید فاکتور هسته‌ای kB (NFkB) را فعال می‌کند (۳). در یک بررسی مشاهده شد که عصاره گیاه آویشن شیرازی قادر است التهاب ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوانات را کاهش دهد. در پژوهش‌های دیگر نشان داده شده است که بخش‌های مختلف این گیاه دارای خواص درمانی ضد تشنجی و تقویت‌کنندگی دستگاه عصبی هستند و هم‌چنین به عنوان مسکنی برای درد معده و دردهای قاعدگی می‌باشند. علاوه بر این مشخص شده است که برگ این گیاه التهاب و درد را کاهش می‌دهد (۲۹). گزارشات حاکی از این است که مفنایمیک اسید و آویشن به یک اندازه درد قاعدگی را کاهش می‌دهند، این موضوع برگرفته از اثرات ضد پروستاگلاندینی و ضد انقباضی آویشن است. احتمالاً عصاره گیاه آویشن شیرازی از طریق مهار آزاد سازی واسطه‌های التهابی محیطی توانسته است میزان التهاب را کاهش دهد. آویشن شیرازی در پیش‌گیری و درمان بیماری التهاب روده مؤثر است. پتانسیل آنتی‌اکسیدانسی، ضد میکروبی و ضد التهابی آویشن شیرازی مکانیسمی است که عصاره این گیاه به وسیله‌ی آن از حیوانات علیه بیماری

تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن از طریق جنتامایسین نقش عمده‌ای در تولید مواد تنگ‌کننده رگی دارد، به نظر می‌رسد استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها بتواند نقش محافظتی در برابر کاهش جریان خون کلیوی القا شده با جنتامایسین داشته باشد (۲۱). درمان هم‌زمان با عصاره آویشن شیرازی، باعث بازگشت جریان خون کلیوی به سطح پایه می‌شود که علت این امر احتمالاً خصوصیات اتساع رگی و آنتی‌اکسیدانسی آن است. مطالعات زیادی در زمینه نقش رادیکال‌های آزاد در نفروتوکسیسیته ایجاد شده با جنتامایسین صورت گرفته و مشاهده شده است که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود این آسیب کلیوی بسیار مؤثر بوده است و این موضوع مویده نقش عمده‌ی گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن در ایجاد سمیت کلیوی با جنتامایسین می‌باشد (۲۲). جنتامایسین، تولید رادیکال هیدروکسیل و آنیون سوپراکسید را در کلیه افزایش می‌دهد (۱۴، ۲۱، ۲۳). از طرف دیگر، باعث کاهش فعالیت آنزیم‌های سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانسی از جمله سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و کاتالاز می‌شود (۱۴، ۲۴). افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و کاهش فعالیت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانسی باعث آسیب شدید در بخش‌های لوله‌ای کلیه می‌گردد (۱۴، ۲۵). همان‌طور که قبلاً اشاره شد، استفاده از فلاوونوئیدها، به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانسی آن‌ها باعث کاهش سطوح مالون دی‌آلدئید، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانسی و بهبود آسیب بافتی القا شده با جنتامایسین می‌شود. در مطالعه‌ی دیگر، مشاهده شد که درمان با چای سبز و کوآنزیم کیو یک نقش حفاظتی در سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین دارد، میزان پراکسیداسیون لیپیدی را کم می‌کند و فعالیت آنزیم‌های سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانسی را افزایش می‌دهد (۲۶، ۲۷).

علت ثابت ماندن فشار خون، دخالت مکانیسم‌های کوتاه مدت و میان مدت می‌باشد. کلیه‌ها تنظیم‌کننده‌های بلند مدت فشارخون هستند. در افرادی که در مراحل انتهایی نارسایی کلیوی هستند، فشارخون افزایش می‌یابد (۱۲، ۲۸). میزان جریان خون کلیوی موش‌ها از طریق جنتامایسین کاهش می‌یابد، اما فشارخون تغییر معنی‌داری نمی‌کند که

تشکر و قدردانی

این مقاله بر گرفته از پایان نامه خانم طاهره جعفریان، کارشناس ارشد فیزیولوژی می باشد که به صورت طرح تحقیقاتی با کد ۱۰۴۶ در معاونت آموزش و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک به تصویب رسیده است. بدین وسیله نویسندگان از حمایت معاونت آموزش و تحقیقات این دانشگاه صمیمانه تقدیر و تشکر به عمل می آورند.

منابع

1. Kim SY, Moon A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomolecules & therapeutics*. 2012; 20(3): 268-72.
2. Azizi IG, Fard MH, Tahmasbipour S. The Effect of Aquatic and Alcoholic Extracts of *Citrullus colocynthis* on Growth of the *Saprolegniaparasitica*. *World Journal of Fish and Marine Sciences*. 2012; 4:258-62.
3. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney international*. 2011; 79(1): 33-45.
4. Needham E. Management of acute renal failure. *injury*. 2005; 72:1739-46.
5. Sakhaee E, Emadi L, Azari O, Khanaman FS. Evaluation of the beneficial effects of *Zataria multiflora* Boiss in halothane-induced hepatotoxicity in rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2011; 20:23-9.
6. Khosravi A, Shokri H, Tootian Z, Alizadeh M, Yahyaraeyat R. Comparative efficacies of *Zataria multiflora* essential oil and itraconazole against disseminated *Candida albicans* infection in BALB/c mice. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2009; 40(3):439-45.
7. Effatpanah H, Azar S, Kordbacheh P, Bahonar A, Bayat Mnajad SL. Antifungal effect of *Zataria multiflora*: An in vitro evaluation. *Global Vet*. 2010; 4(2):140-3.
8. Ramezani M, Hosseinzadeh H, Samizadeh S. Antinociceptive effects of *Zataria multiflora* Boiss fractions in mice. *Journal of ethnopharmacology*. 2004; 91(1):167-70.
9. Mohagheghzadeh A, Shams-Ardakani M, Ghannadi A, Minaeian M. Rosmarinic acid

التهاب روده القا شده حمایت می کند (۳۰). استرس اکسیداتیو و التهاب با مکانیسم هایی که در قسمت فوق به آن ها اشاره شد باعث آسیب سلول های لوله ای و نکروز شدن آن ها و ریزش سلول ها به داخل لومن لوله می گردد و به دنبال آن قالب های پروتئینی در لومن لوله تشکیل می شوند که لومن را مسدود می کنند و فشار داخل لومن را افزایش می دهند (۲)، (۳۱) و این وضعیت با افزایش فضای کپسول بومن در گروه حامل همراه است. از طرف دیگر، رادیکال های آزاد روی سلول های مزانشیال گلوامرولی نیز تأثیر می گذارند و باعث انقباض این سلول ها و تولید واسطه های تنگ کننده رگی می شوند. انقباض کلافه گلوامرولی و در نتیجه کاهش تعداد گلبول های قرمز گلوامرول در مطالعات بافتی این حالات را مشخص می کنند. با توجه به اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی گیاه آویشن شیرازی و مکانیسم های آسیب بافتی، بهبود حاصل از تجویز عصاره گیاهی در بخش بافتی احتمالاً به خنثی کردن اثر رادیکال های آزاد و التهاب متعاقب آن که به صورت فیدبک مثبت یکدیگر را تقویت می کنند مربوط می باشد.

نتایج این مطالعه نشان داد که درمان هم زمان با عصاره متانولی آویشن شیرازی می تواند در بهبود آسیب کلیوی ناشی از درمان با جنتامایسین مؤثر باشد. این اثرات ممکن است مربوط به خواص آن از جمله خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و استماع دهندگی رگ باشد. به نظر می رسد جدا سازی ترکیبات این گیاه و استفاده از این ترکیبات به طور جداگانه می تواند سهم هر یک از آن ها در بهبود سمیت کلیوی را بهتر مشخص کند. با توجه به ویژگی اتساع دهندگی رگ، پیشنهاد می شود اثرات این عصاره گیاهی بر داروهای هم چون داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و غیره که با کاهش جریان خون کلیه باعث ایجاد سمیت کلیوی می شوند، مورد بررسی قرار گیرد.

- from *Zataria multiflora* tops and in vitro cultures. *Fitoterapia*. 2004; 75(3):315-21.
10. Naseri MKG. Effect of *Zataria multiflora* Boiss leaf hydroalcoholic extract on rat ileum. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences*. 2003; 7(3):23-4.
11. Al-Shabanah OA, Aleisa AM, Al-Yahya AA, Al-Rejaie SS, Bakheet SA, Fatani AG, et al. Increased urinary losses of carnitine and decreased intramitochondrial coenzyme A in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 1:69-76.
12. Morales AI, Buitrago JM, Santiago JM, Fernández-Tagarro M, López-Novoa JM, Pérez-Barriocanal F. Protective effect of trans-resveratrol on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2002; 4(6):893-8.
13. Parlakpinar H, Tasdemir S, Polat A, Bay-Karabulut A, Vardi N, Ucar M, et al. Protective role of caffeic acid phenethyl ester (cape) on gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Toxicology*. 2005; 207(2):169-77.
14. Ali NAM, Saeed SZ. Nephro-protective effect of *Punica granatum* in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Medical Journal of Babylon*. 2012; 9(1):220-8.
15. Williams P, Holohan P, Ross C. Gentamicin nephrotoxicity II. Plasma membrane changes. *Toxicology and applied pharmacology*. 1981; 61(2):243-51.
16. Bae WK, Lee J, Park JW, Bae EH, Ma SK, Kim SH, et al. Decreased expression of Na⁺/K⁺-ATPase, NHE3, NBC1, AQP1 and OAT in gentamicin-induced nephropathy. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2008; 12(6):331-6.
17. Sharififar F, Mirtajadini M, Azampour MJ, Zamani E. Essential oil and methanolic extract of *Zataria multiflora* Boiss with anticholinesterase effect. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*. 2012; 15(1):49-53.
18. Sohn EJ, Kang DG, Lee HS. Protective Effects of Glycyrrhizin on Gentamicin-Induced Acute Renal Failure in Rats. *Pharmacology & toxicology*. 2003; 93(3):116-22.
19. Gowrisri M, Kotagiri S, Vrushabendra Swamy B, Archana Swamy P, Vishwanath K. Anti-oxidant and nephroprotective activities of *Cassia occidentalis* leaf extract against gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2012; 3:684-94.
20. Martínez-Salgado C, Eleno N, Tavares P, Rodríguez-Barbero A, García-Criado J, Bolaños JP, et al. Involvement of reactive oxygen species on gentamicin-induced mesangial cell activation. *Kidney international*. 2002; 62(5):1682-92.
21. Pedraza-Chaverri J, González-Orozco AE, Maldonado PD, Barrera D, Medina-Campos ON, Hernández-Pando R. Diallyl disulfide ameliorates gentamicin-induced oxidative stress and nephropathy in rats. *European journal of pharmacology*. 2003; 473(1):71-8.
22. Walker PD, Shah S. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Journal of Clinical Investigation*. 1988; 81(2):334-41.
23. Du X, Yang C-L. Mechanism of gentamicin nephrotoxicity in rats and the protective effect of zinc-induced metallothionein synthesis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1993; 9:135-40.
24. Modi KP, Patel NM, Goyal RK. Protective effects of aqueous extract of *M. Pruriens* Linn.(DC) seed against gentamicin induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 7(2):131-5.
25. Nakagawa T, Yokozawa T. Direct scavenging of nitric oxide and superoxide by green tea. *Food and Chemical Toxicology*. 2002; 40(12):1745-50.
26. Sabiha F, Yazeed A, Alsheikh, Noura H. Protective Effect of Coenzyme Q10 (Coq10) and Epigallocatechin Gallate (Eccg) Against Cisplatin-Induced Acute Renal Failure in Rats: A Comparative Study. *Biochemistry and Pharmaceutical Sciences*. 2013.
27. Hosseinzadeh H, Behravan E, Soleimani MM. Antinociceptive and Anti-inflammatory Effects of *Pistacia vera* Leaf Extract in Mice. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2011; 10(4):821-2.
28. Klotman PE, Yarger WE. Reduction of renal blood flow and proximal bicarbonate

reabsorption in rats by gentamicin. *Kidney Int.* 1983; 24:638-43.

29. Hosseinzadeh H, Ramezani M, Salmani G-a. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zataria multiflora* Boiss extracts in mice and rats. *Journal of ethnopharmacology.* 2000; 73(3):379-85.

30. Nakhai LA, Mohammadirad A, Yasa N, Minaie B, Nikfar S, Ghazanfari G, et al.

Benefits of *Zataria multiflora* Boiss in experimental model of mouse inflammatory bowel disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2007; 4(1):43-50.

31. Tavafi M. Inhibition of gentamicin-induced renal tubular cell necrosis. *Journal of nephropathology.* 2012; 1(2):83-6.