



## بررسی اثرات محافظتی اسنیک اسید بر آسیب کلیوی ایجاد شده ناشی از سیس پلاتین در

### موش صحرایی

ناصر مقربیان<sup>۱</sup>، مهدی خاکساری<sup>۲</sup>، طاهره اسلامی<sup>۳</sup>، نوشین احمدیان چاشمی<sup>۴</sup>، حسین خواستار<sup>۵\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران.

۲- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران.

۳- کمیته تحقیقات دانشجویی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران.

۴- مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران.

۵- مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۲/۱۷، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۱۲

### چکیده

**مقدمه:** سیس پلاتین یک داروی ضدسرطانی است که در درمان سرطان‌های مختلف استفاده می‌شود، ولی عوارض جانبی متعددی مانند هیپاتوتوکسیسیته، نفروتوکسیسیته و نوروپاتی دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات محافظتی اسنیک اسید بر آسیب کلیوی ایجاد شده در نفروتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** در این بررسی ۳۰ موش صحرایی نر به صورت تصادفی در ۳ گروه کنترل، گروه سیس پلاتین با دوز ۱۰mg/kg و گروه سیس پلاتین ۱۰mg/kg + اسنیک اسید با دوز ۱۰۰mg/kg به مدت ۷ روز قرار گرفتند. در روز هشتم همه موش‌ها بی‌هوش شده و نمونه خون به‌طور مستقیم از قلب گرفته شد و بافت کلیه جهت بررسی استرس اکسیداتیو جمع‌آوری شد.

**نتایج:** سیس پلاتین موجب افزایش BUN و کراتینین پلاسما نسبت به گروه کنترل گردید. همچنین در گروه سیس پلاتین مالون دی آلدئید (MDA) بافت کلیه افزایش یافته و گلوتاتیون (GSH) کاهش یافته بود. درمان با اسنیک اسید منجر به کاهش معنی‌دار BUN و کراتینین و MDA نسبت به گروه سیس پلاتین و افزایش معنی‌دار GSH نسبت به گروه سیس پلاتین گردید.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به بهبود شاخص‌های عملکرد کلیوی و کاهش استرس اکسیداتیو در گروه اسنیک اسید، تجویز اسنیک اسید تا حدی اثر محافظتی در برابر آسیب کلیوی ناشی از استرس اکسیداتیو ایجاد شده از مصرف سیس پلاتین دارد.

**واژه‌های کلیدی:** مسمومیت کلیوی، سیس پلاتین، اسنیک اسید، استرس اکسیداتیو.

\*نویسنده مسئول: شاهرود، میدان هفت تیر، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۲۲-۳۲۳۹۵۰۵۴، نمابر: ۰۲۲-۳۲۳۹۴۸۰۰، Email:

h\_khastar@yahoo.com

**ارجاع:** مقربیان ناصر، خاکساری مهدی، اسلامی طاهره، احمدیان چاشمی نوشین، خواستار حسین. بررسی اثرات محافظتی اسنیک اسید بر آسیب کلیوی ایجاد شده ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳۹۹؛ ۱۵(۲): ۱۰-۱۵.

## مقدمه

شیمی درمانی یکی از روش‌های متداول در درمان اغلب سرطان‌ها می‌باشد. داروی سیس دی آمین دی کلروپلاتینیوم با نام اختصاری سیس پلاتین از داروهای مؤثر مورد استفاده در شیمی درمانی مبتلایان به انواعی از سرطان‌ها از جمله سرطان‌های بیضه، تخمدان، گردن رحم و سر و گردن است، ولی نفع‌رسانی ناشی از آن مهمترین عاملی است که کاهش دوز مصرفی این دارو را ضروری می‌سازد (۱). علی‌رغم به‌کارگیری هیدراتاسیون به‌عنوان عامل کاهش سمیت کلیوی این دارو، باز هم در حدود یک سوم بیماران که سیس پلاتین دریافت می‌کنند آسیب غیرقابل بازگشت کلیوی رخ خواهد داد. اختلال عملکرد توپول‌های کلیه که باعث کاهش میزان تصفیه گومرولی و نارسایی حاد و مزمن کلیه می‌گردد، یکی از عوارض استفاده از این دارو می‌باشد که امروزه در ۱۵ تا ۳۰٪ از بیماران رخ می‌دهد (۲ و ۳). شیوع این عارضه، در سال‌های اولیه استفاده از این دارو که آشنایی کمتری با آن وجود داشت، حتی از این مقدار نیز بیشتر بود و حدود ۵۰٪ از دریافت کنندگان، دچار این عارضه می‌شدند. سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین حاصل تولید رادیکال‌های آزاد، مواد اکسیدانی، آسیب سلول‌های اندوتلیال و القای استرس اکسیداتیو می‌باشد (۴ و ۵). علی‌رغم شیوع نسبتاً بالای نارسایی حاد کلیه، اثرات قوی ضد توموری دارو باعث شده است که استفاده از این دارو، محدود نگردیده و همچنان این دارو یکی از داروهای اصلی پروتکل‌های شیمی درمانی باشد (۶). یکی از خصوصیات نارسایی حاد کلیه (Acute renal failure) که در ۹۰٪ موارد دیده می‌شود، برگشت‌پذیر بودن عملکرد کلیه است؛ با این وجود، متأسفانه ARF (Acute renal failure)هایی که به دنبال تجویز سیس پلاتین ایجاد می‌گردد، معمولاً برگشت‌ناپذیر بوده و لذا باعث بدتر شدن پیش‌آگهی این بیماران می‌شود؛ از همین رو، اهمیت نقش اقداماتی که باعث پیشگیری از ایجاد مسمومیت کلیوی ناشی از این دارو می‌شوند، مضاعف می‌گردد (۱ و ۲).

آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان موادی که در غلظت پایین وجود دارند، به‌طور بارزی اکسیده شدن مواد اکسید شده را به تأخیر می‌اندازند یا آن را مهار کرده و سلول را در برابر عوامل زیان‌آور محیطی محافظت می‌کنند. اختلال در توازن اکسیدان و آنتی‌اکسیدان‌ها باعث استرس اکسیداتیو و آسیب بافتی ناشی از آن می‌شود (۷). امروزه به علت عوارض کمتر گیاهان دارویی، بشر به طب سنتی و داروهای گیاهی روی آورده است (۸). اسنیک اسید یک آنتی‌بیوتیک طبیعی است که به‌طور اختصاصی در گل‌سنگ یافت می‌شود و در پزشکی و آرایشی و همین‌طور مصارف زیست محیطی کاربرد دارند (۹). اسنیک اسید در

بسیاری از انواع گل‌سنگ شناخته شده از جمله *Cladonia*، *Usnea*، *Parmelia*، *Evernie*، *Ramalina*، *Lecanora*، *Hypotrachyna* و *Alectoria* شناسایی شده است. در برخی از مطالعات به خاصیت آنتی‌اکسیدانی اسنیک اسید اشاره شده است (۱۰). از نخستین باری که اسنیک اسید در سال ۱۸۴۴ جدا سازی شد این ماده تبدیل به گسترده‌ترین متابولیت گل‌سنگ در مطالعات و نیز یکی از معدود متابولیت‌های آن که به‌صورت تجاری در دسترس است تبدیل شد. اسنیک اسید به‌طور اختصاصی در گل‌سنگ یافت می‌شود و به خصوص در سرده‌هایی مانند *Usnea*، *Cladonia*، *Alectoria*، *Remalina* و *Evernia* فراوان است (۱۱). اسنیک اسید موجب کاهش اثرات التهابی و اکسیدانی ایندومتاسین در موش‌های مبتلا به زخم معده می‌شود که با ایندومتاسین تحت درمان قرار گرفته‌اند (۱۲). همچنین اسنیک اسید دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌هیپرلیپیدی و ضد فشار خون بالا بوده و موجب محافظت قلبی عروقی می‌گردد (۱۳).

بنابراین ما بر آنیم تا با استفاده از اسنیک اسید نفروتوکسیسته ناشی از سیس پلاتین را که تا حد زیادی ناشی از عوامل اکسیدان می‌باشد کاهش دهیم.

## مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش در این مطالعه موش‌های صحرایی نر با وزن  $20 \pm 50$  گرم بوده و از دانشگاه علوم پزشکی شاهرود تهیه گردیده‌اند. همه موش‌ها در اتاق و قفس‌های استاندارد و محیط کنترل شده دمای،  $(22-24^{\circ}\text{C})$  رطوبت  $(45-50)$  درصد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی با دسترسی آزاد به آب و غذا، در حیوان‌خانه‌ی مرکز علوم پایه نگهداری شده‌اند. مسائل اخلاقی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی نظیر بیهوشی در هنگام جراحی بر اساس استانداردهای کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شاهرود رعایت گردید تا حتی‌الامکان موجب درد و رنج حیوان نگردد.

۳۰ موش صحرایی به‌صورت تصادفی به سه گروه تقسیم‌بندی شدند:

گروه کنترل (CO): در این گروه هیچ مداخله‌ای صورت نگرفت.

گروه سیس پلاتین: در این گروه  $10 \text{ mg/kg}$  سیس پلاتین به‌صورت تک دوز داخل صفاقی تزریق گردید.

گروه درمان (سیس پلاتین به علاوه اسنیک اسید): در این گروه سیس پلاتین به‌صورت تک دوز  $10$  میلی‌گرم بر کیلوگرم در  $0/5$  سی‌سی سالین به‌صورت داخل صفاقی تزریق و سپس اسنیک اسید با

## نتایج

در گروه سیس پلاتین، میزان BUN و Cr که شاخص‌های عملکرد کلیوی می‌باشند نسبت به گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری افزایش یافتند. درمان با اسنیک اسید با دوز ۱۰۰ mg/kg موجب کاهش معنی‌دار میزان BUN و Cr پلاسما نسبت به گروه سیس پلاتین گردید (جدول ۱-۴). در گروه سیس پلاتین میزان گلوتاتیون (GSH) بافت کلیه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد. تزریق اسنیک اسید با دوز ۱۰۰ mg/kg موجب افزایش معنی‌دار میزان GSH نسبت به گروه سیس پلاتین گردید (جدول ۱).

به دنبال تزریق سیس پلاتین میزان MDA بافت کلیه نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار نشان داد. تزریق اسنیک اسید با دوز ۱۰۰ mg/kg موجب کاهش معنی‌دار میزان MDA نسبت به گروه سیس پلاتین گردید (جدول ۱).

در گروه سیس پلاتین، میزان BUN، Cr و MDA نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار و GSH کاهش معنی‌دار داشتند (جدول ۱). تزریق اسنیک اسید با دوز ۱۰۰ mg/kg موجب کاهش معنی‌دار BUN و Cr و MDA و افزایش معنی‌دار GSH نسبت به گروه سیس پلاتین گردید (جدول ۱).

دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در حجم ۰/۵ سی‌سی سالیین به مدت هفت روز به‌صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

پس از تزریق روز اول سیس پلاتین، اسنیک اسید به مدت ۷ روز تزریق گردید و ۲۴ ساعت بعد از آخرین تزریق در تمامی گروه‌ها جهت جراحی، موش‌ها را بی‌هوش گردیدند. جهت بی‌هوش کردن رت‌ها داروی کتامین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. خون‌گیری با وارد کردن مستقیم سرنگ به داخل قلب موش انجام شد.

برای دستیابی به کلیه، پوست و عضلات شکم برش داده شد و بافت کلیه جهت بررسی‌های بافتی جمع‌آوری شد.

اوره (BUN) و کراتینین (Cr) که فاکتورهای عملکردی کلیه می‌باشند با استفاده از کیت‌های مخصوص BUN (پارس آزمون) و کیت‌های مخصوص Cr (پارس آزمون) اندازه‌گیری شدند.

برای سنجش میزان گلوتاتیون بافت از روش Teitz استفاده شد. برای تعیین محصول نهایی پراکسیداسیون لیپیدها (MDA) از روش Satho استفاده شد.

در این تحقیق نتایج بر اساس برنامه آماری SPSS و توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد. داده‌ها به‌صورت Mean  $\pm$  S.E.M گزارش گردید و اختلاف معنی‌دار در سطح  $P > 0.05$  در نظر گرفته شد.

جدول ۱- مقایسه غلظت پلاسمایی BUN و کراتینین پلاسمایی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو بافت کلیه

	کنترل	سیس پلاتین	سیس پلاتین + اسنیک اسید
پلاسما BUN, mg/dl	۲۰/۲۱ $\pm$ ۱/۸۸	۱۱۴/۴۰ $\pm$ ۹/۹۵*	۸۷/۰۱ $\pm$ ۸/۱۱ <sup>#</sup>
کراتینین پلاسما mg/dl	۰/۲۱ $\pm$ ۰/۷	۴/۵ $\pm$ ۰/۴۱*	۲/۸ $\pm$ ۰/۳۵ <sup>#</sup>
مالون دی آلدئید بافت کلیه $\mu$ mol/100 mg	۰/۶ $\pm$ ۰/۰۵	۱/۵ $\pm$ ۰/۲۴*	۱/۱ $\pm$ ۰/۲۲ <sup>#</sup>
بافت کلیه گلوتاتیون $\mu$ mol/100 mg	۳۳ $\pm$ ۳/۱۰	۱۵/۰۹ $\pm$ ۳/۰۵*	۲۲ $\pm$ ۳/۱۳ <sup>#</sup>

\* اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل در سطح  $P < 0.05$  نشان می‌دهد. # اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه سیس پلاتین در سطح  $P < 0.05$  نشان می‌دهد.

آندرس و همکاران در سال ۲۰۱۸ با بررسی شاخص‌های عملکرد کلیوی مانند اوره، کراتینین و کلیرنس کراتینین آسیب عملکرد کلیوی را گزارش کردند (۱۵).

همچنین به‌دنبال تزریق سیس پلاتین، میزان گلوتاتیون بافت کلیه کاهش یافت. سیس پلاتین موجب افزایش تولید متابولیت‌های فعال اکسیژن و در نتیجه ایجاد استرس اکسیداتیو می‌گردد. گلوتاتیون یکی از شاخص‌های با اهمیت در تشخیص ایجاد استرس اکسیداتیو می‌باشد. کارادیز و همکاران در مطالعه بر روی تأثیر رویال ژل بر تعدیل استرس اکسیداتیو کلیه و کبد ناشی از درمان موش صحرایی با سیس پلاتین نشان دادند که سیس پلاتین باعث کاهش GSH می‌شود (۱۶). MDA نیز در اثر تزریق سیس پلاتین افزایش پیدا کرد که ایجاد استرس اکسیداتیو را ثابت می‌کند. مطالعات متعددی نشان دادند که سیس پلاتین

## بحث

سیس پلاتین یک داروی ضدسرطانی است که به‌طور گسترده برای درمان سرطان‌های مختلف استفاده می‌شود و علی‌رغم عوارض جانبی آن به‌ویژه نفروپاتی، به‌دلیل اثرات کارآمد درمانی در بسیاری از انواع سرطان‌ها همچنان یک داروی پر مصرف می‌باشد (۶). سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین حاصل تولید رادیکال‌های آزاد، مواد اکسیدانی و آسیب سلول‌های توبولی کلیوی می‌باشد (۱۴).

در این پژوهش به دنبال تزریق ۱۰ mg/kg سیس پلاتین شاخص‌های عملکردی کلیه یعنی BUN و Cr در پلاسما افزایش یافت که بیانگر آسیب عملکردی بافت کلیه می‌باشد. این یافته با پژوهش‌های دیگران همخوانی دارد.

می‌تواند باعث افزایش میزان گلوکاتینون نیز شود (۲۱). در مطالعه‌ی فلور و همکاران، جهت بررسی رفتار آنتی‌اکسیدانی اسنیک اسید تحت تابش UV-B که روی سلول‌های انسان انجام شده است اثرات آنتی‌اکسیدانی اسنیک اسید بر بقای سلولی سلول‌هایی که تحت تابش نور UV-B بررسی شده است. در این مطالعه بقای سلولی در چند گروه شامل سلول‌هایی که به مدت یک ساعت در دمای معمولی اتاق داخل انکوباتور قرار گرفته‌اند، یا سلول‌هایی که در محلول‌های حاوی اسنیک اسید تحت تابش بوده‌اند بررسی شده است. انکوبه کردن سلول‌ها با اسنیک اسید در غلظت‌های یاد شده قبل از پرتوتابی سبب افزایش قابل توجه بقای سلولی در مقایسه با سلول‌هایی در دمای عادی بدون اسنیک اسید انکوبه شدند، می‌شود (۲۲).

پرلتا و همکاران در سال ۲۰۱۷ گزارشی دادند که اسنیک اسید با اثر آنتی‌اکسیدانی خود ضمن بروز اثرات ضدقارچی کانیدیبا، باعث محافظت بافت کلیه و کبد و بهبود تغییرات پاتولوژیک بافت کلیوی می‌گردد لذا می‌توان از آن هم به‌عنوان یک آنتی‌بیوتیک و هم یک آنتی‌اکسیدان به‌طور همزمان استفاده نمود (۲۳).

با توجه به نتایج حاصل، تزریق سیس پلاتین موجب اختلال در عملکرد کلیه و ایجاد استرس اکسیداتیو شده است. اما استفاده از اسنیک اسید با دوز ۱۰۰ mg/kg همراه با سیس پلاتین باعث بهبود شاخص‌های عملکردی و استرس اکسیداتیو کلیوی شد. با توجه به نتایج فوق، اسنیک اسید نفروتوکسیسیته‌ی ناشی از سیس پلاتین را تا حدودی کاهش می‌دهد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از پایان‌نامه مقطع دکترای حرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی شاهرود می‌باشد. بدین‌وسیله از حمایت این دانشگاه قدردانی می‌گردد.

## References

- Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *Journal of Nephrology* 2018;31:15-25. doi: 10.1007/s40620-017-0392-z
- Fu Y, Cai J, Li F, Liu Z, Shu S, Wang Y, et al. Chronic effects of repeated low-dose cisplatin treatment in mouse kidneys and renal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;317:F1582-92. doi: 10.1152/ajprenal.00385.2019
- Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry* 2019;88:102925. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.102925
- Li S, Lin Q, Shao X, Mou S, Gu L, Wang L, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates cisplatin-induced renal fibrosis by decreasing oxidative stress and inflammation. *Experimental Cell Research* 2019;383:111488. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.07.001
- Wang J-n, Liu M-m, Wang F, Wei B, Yang Q, Cai Y-t, et al. RIPK1 inhibitor Cpd-71 attenuates renal dysfunction in cisplatin-treated mice via attenuating necroptosis, inflammation and oxidative stress. *Clin Sci* 2019;133:1609-27. doi: 10.1042/CS20190599

موجب افزایش MDA می‌گردد. ناظری و همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان دادند که سیس پلاتین موجب القای استرس اکسیداتیو در بافت کلیه می‌شود. آنها جهت بررسی استرس اکسیداتیو میزان MDA و GSH در بافت کلیه را بررسی و کردند (۱۷).

اسنیک اسید که قبلاً به‌صورت سنتی به‌عنوان یک آنتی‌بیوتیک نسبتاً قوی برای مقابله با باکتری‌های گرم مثبت، از جمله استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها و پنوموکوک و برخی از قارچ‌های بیماری‌زا مورد استفاده قرار می‌گرفت، امروزه به‌عنوان یک داروی محافظتی و آنتی‌اکسیدان نیز مصرف دارد (۹، ۱۸ و ۱۹).

در مطالعه ما، اسنیک اسید موجب کاهش اوره و کراتینین بافت کلیوی، افزایش گلوکاتینون و کاهش مالون‌دی‌آلدهید به‌دنبال تزریق سیس پلاتین گردید که مبین بهبود عملکرد کلیوی و همچنین بهبود استرس اکسیداتیو در بافت کلیه در مقایسه با گروه سیس پلاتین می‌باشد.

در مطالعه‌ی اوداباسوگلو و همکاران اثرات اسنیک اسید با دوزهای ۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، ۲۵ mg/kg در موش‌هایی که زخم پیتیک در آنها توسط ایندومتاسین القا شده، بررسی شده است. ضایعات گاستریک در تمام دوزهای اسنیک اسید به‌طور قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با گروهی که تنها ایندومتاسین با دوز ۲۵ mg/kg دریافت می‌کردند، کاهش یافت. سطح آنتی‌اکسیدان در بافت معده حیواناتی که درمان دریافت کرده بودند اندازه‌گیری شد. تجویز ایندومتاسین سبب کاهش قابل ملاحظه‌ای در سطح سوپراکسید دسموتاز SOD، گلوکاتینون پراکسیداز GPx و کاهش گلوکاتینون GSH و افزایش در LPO شده است. تجویز اسنیک اسید در تمامی دوزها این روند را بالعکس کرده است، سبب القای قابل ملاحظه مقادیر آنتی‌اکسیدان‌های بافتی مانند سوپراکسید دسموتاز شده است. تجویز اسنیک اسید و رانیتیدین در مقایسه با ایندومتاسین فعالیت cNOS را افزایش و iNOS را کاهش می‌دهند. این نتایج نشان می‌دهد اثرات محافظتی اسنیک اسید بر دستگاه گوارش می‌تواند به‌دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی و کاهش انفیلتراسیون نوتروفیل در بافت‌ها باشد، در نهایت با استناد به این یافته‌ها اسنیک اسید را به‌عنوان ترکیبی محافظ سلول پیشنهاد کردند (۱۲). در مطالعه قبلی ما نیز اسنیک اسید موجب کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد کلیوی در سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین در موش‌های صحرایی گردید (۲۰). در مطالعه زاخرنکو و همکاران که در سال ۲۰۱۶ انجام شد؛ مشخص شد که اسنیک اسید موجب اثرات محافظتی در آسیب القا شده بافت کلیه به دنبال مصرف داروی کامپوتوسین (نوعی داروی شیمی درمانی) می‌گردد و میزان آسیب بافتی کلیه‌ها را کاهش داده و میزان BUN و کراتینین را به حد طبیعی باز می‌گرداند همچنین در این تحقیق مشخص گردید که اسنیک اسید

6. Alhaqas G, Ahmed F, Taha S, Akl A, Abdullah S. Sat-027 cisplatin nephrotoxicity in a patient with cervical cancer with acquired type 2 renal tubular acidosis: review of literature and case report. *Kidney International Reports* 2020;5:S13. doi: 10.1016/j.ekir.2020.02.032
7. Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P, Sulaiman Rahman H. Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases. *Front Pharmacol* 2018;9:1162. doi: 10.3389/fphar.2018.01162
8. de Gomes MG, Del Fabbro L, Goes ATR, Souza LC, Donato F, Boeira SP, et al. Blackberry juice anthocyanidins limit cisplatin-induced renal pathophysiology in mice. *Pathophysiology* 2019;26:137-43. doi: 10.1016/j.pathophys.2019.04.004
9. Vijayakumar C, Viswanathan S, Reddy MK, Parvathavarthini S, Kundu AB, Sukumar E. Anti-inflammatory activity of (+)-usnic acid. *Fitoterapia* 2000;71:564-6. doi: 10.1016/s0367-326x(00)00209-4
10. Caviglia AM, Nicora P, Giordani P, Brunialti G, Modenesi P. Oxidative stress and usnic acid content in *Parmelia caperata* and *Parmelia soledians* (Lichenes). *Farmaco* 2001;56:379-82. doi: 10.1016/s0014-827x(01)01090-4
11. Luzina OA, Salakhtudinov NF. Usnic acid and its derivatives for pharmaceutical use: a patent review (2000–2017). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2018;28:477-91. doi: 10.1080/13543776.2018.1472239
12. Odabasoglu F, Cakir A, Suleyman H, Aslan A, Bayir Y, Halici M, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of ethnopharmacology* 2006;103:59-65. doi: 10.1016/j.jep.2005.06.043
13. Behera BC, Mahadik N, Morey M. Antioxidative and cardiovascular-protective activities of metabolite usnic acid and psoromic acid produced by lichen species *Usnea complanata* under submerged fermentation. *Pharm Biol* 2012;50:968-79. doi: 10.3109/13880209.2012.654396
14. Gao L, Wu W-F, Dong L, Ren G-L, Li H-D, Yang Q, et al. Protocatechuic aldehyde attenuates cisplatin-induced acute kidney injury by suppressing nox-mediated oxidative stress and renal inflammation. *Front Pharmacol* 2016;7:479. doi: 10.3389/fphar.2016.00479
15. Quesada A, O'Valle F, Montoro-Molina S, Gómez-Morales M, Caba-Molina M, González JF, et al. 5-aminoisoquinoline improves renal function and fibrosis during recovery phase of cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Biosci Rep* 2018;38: BSR20171313. doi: 10.1042/BSR20171313
16. Obaid SA, Jaffat HS, Shabaa SH. Biochemical and histological study of royal jelly in male rats induced by oxidative stress. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 2017;10:3426-8. doi: 10.5958/0974-360X.2017.00609.6
17. Nazari Soltan Ahmad S, Rashtchizadeh N, Argani H, Roshangar L, Ghorbanihaghjo A, Sanajou D, et al. Tangeretin protects renal tubular epithelial cells against experimental cisplatin toxicity. *Iran J Basic Med Sci* 2019;22:179-86. doi: 10.22038/ijbms.2018.32010.7691
18. Battista S, Campitelli P, Galantini L, Köber M, Vargas-Nadal G, Ventosa N, et al. Use of N-oxide and cationic surfactants to enhance antioxidant properties of (+)-usnic acid loaded liposomes. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2020;585:124154. doi: 10.1016/j.colsurfa.2019.124154
19. Huang X-Q, Ai G-X, Zheng X-H, Liao H-J. Usnic acid ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via inhibition of inflammatory responses and oxidative stress. *Trop J Pharm Res* 2019;18:2563-69. doi: 10.4314/tjpr.v18i12.15
20. Khaksari M, Ghorbani E, Jafarizani M, Khastar H. Evaluation of Protective Effects of Usnic Acid in Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Rats. *Knowledge and Health in Basic Medical Sciences* 2019;14:7-14. doi: 10.22100/jkh.v14i3.2218
21. Zakharenko A, Luzina O, Koval O, Nilov D, Gushchina I, Dyrkheeva N, et al. Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors: usnic acid enamines enhance the cytotoxic effect of camptothecin. *Journal of Natural Products* 2016;79:2961-7. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00979
22. Kohlhardt-Floehr C, Boehm F, Troppens S, Lademann J, Truscott TG. Prooxidant and antioxidant behaviour of usnic acid from lichens under UVB-light irradiation—Studies on human cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2010;101:97-102. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2010.06.017
23. Peralta MA, Da Silva MA, Ortega MG, Cabrera JL, Paraje MG. Usnic acid activity on oxidative and nitrosative stress of azole-resistant *Candida albicans* biofilm. *Planta medica* 2017;83:326-33. doi: 10.1055/s-0042-116442



## Evaluation of Protective Effects of Usnic Acid in Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rats

Nasser Mogharabian (Ph.D.)<sup>1</sup>, Mehdi Khaksari (Ph.D.)<sup>2</sup>, Tahereh Eslami (M.D.)<sup>3</sup>, Nooshin Ahmadian Chashmi (M.Sc.)<sup>4</sup>, Hossein Khastar (Ph.D.)<sup>5\*</sup>

1- Sexual Health and Fertility Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

2- School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

3- Student Research Committee, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

4- Sexual Health and Fertility Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

5- Sexual Health and Fertility Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 6 May 2020, Accepted: 2 July 2020

### Abstract:

**Introduction:** Cisplatin is an anticancer drug that is used to treat different cancers, but has several side effects such as hepatotoxicity, nephrotoxicity and neuropathy. The present study aimed to investigate the protective effects of usnic acid on Cisplatin induced nephrotoxicity in rats.

**Methods:** In this study, 30 male rats were randomly assigned into 3 equal groups: control group, Cisplatin with 10 mg/kg group and cisplatin with 10 mg/kg + usnic acid with 100mg/kg for 7 days. On the eighth day, all mice were anesthetized and blood samples were taken directly from the heart and kidney tissue was collected for oxidative stress testing.

**Results:** Cisplatin increased plasma BUN and creatinine compared with the control group. Also, in the cisplatin group, malondialdehyde (MDA) of kidney was increased and the glutathione (GSH) was decreased. Treatment with usnic acid, caused a significant decrease in BUN and creatinine and MDA and a significant increase in GSH compared with the cisplatin group.

**Conclusion:** Given the improvement in renal functional indicator and the reduction of oxidative stress in the usnic acid group, using of usnic acid has a protective effect against renal damage partly due to oxidative stress caused by Cisplatin.

**Keywords:** Nephrotoxicity, Cisplatin, Usnic acid, Oxidative stress.

Conflict of Interest: No

\*Corresponding author: H. Khastar, Email: h\_khastar@yahoo.com

**Citation:** Mogharabian N, Khaksari M, Eslami T, Ahmadian Chashmi N, Khastar H. Evaluation of protective effects of usnic acid in cisplatin induced nephrotoxicity in rats. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2020;15(2):10-15.