بررسی اثر ۵- آمینوسالیسیلیک اسید(5-ASA) در آسیب ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن در کلیه موش صحرایی

*دکتر حمیدرضا پازوکی I
دکتر همایون همایونفر II
شکوفه بنائی گیوی III

چکیده

زمینه و هدف: انسداد شریان اندام‌ها باعث ایسکمی می‌شود. رفع این انسداد و برقراری مجدد جریان خون(رپرفیوژن) باعث ایجاد آسیب بیشتر بافتی می‌گردد که به نام آسیب ناشی از رپرفیوژن موسوم است. رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن، در آسیب ناشی از رپرفیوژن دخیل می‌باشند. در این مطالعه اثر ۵-آمینوسالیسیلیک اسید(5-ASA) در آسیب ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن در موش‌های صحرایی که کلیه راست آن‌ها با عمل جراحی برداشته شده بود(نفروکتومی)، بررسی شد. 5-ASA یک اسکاونجر قوی رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌باشد و در زخم‌های کولونی برای ایجاد بهبودی تجویز می‌شود.

روش بررسی: مطالعه انجام شده از نوع تجربی(Experimental) بود. موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar که قبلاً نفروکتومی شده بودند،(۳۰۰mg/kg) 5-ASA را به صورت داخل صفاقی(I.P) دریافت کردند. سپس شریان کلیوی چپ به مدت ٤٥ دقیقه بسته شد(ایسکمی) و بعد از این مرحله، پس از ٢٤ ساعت(در گروه دارای رپرفیوژن ٢٤ ساعته) و ٤٨ ساعت(در گروه دارای رپرفیوژن ٤٨ ساعته) جریان خون در شریان مجدداً برقرار گردید. بعد از رپرفیوژن ٢٤ و ٤٨ ساعته، سطح کراتی‌نین و نیتریک اکساید(NO) سرم و ادرار به عنوان پارامترهایی که عملکرد کلیه را بعد از آسیب ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن نشان می‌دهند اندازه گیری شد.

یافته‌ها: بعد از رپرفیوژن ٢٤ ساعته، (۳۰۰mg/kg) 5-ASA باعث افزایش سطح کراتی‌نین سرم و کاهش سطح کراتی‌نین ادرار و نیتریک اکساید سرم در مقایسه با گروه کنترل شده بود($P<۰/۰۵$-۰/۰۰۰۱)، در حالی که در گروه دارای رپرفیوژن ٤٨ ساعته،(۳۰۰mg/kg) 5-ASA تأثیر معنی‌داری روی سطح این پارامترها در مقایسه با گروه کنترل نداشت.

نتیجه‌گیری: 5-ASA با دوز ۳۰۰mg/kg، به صورت تزریق داخل صفاقی متعاقب ایسکمی(٤٥ دقیقه) و رپرفیوژن(٢٤ ساعته)، باعث ایجاد آسیب در بافت کلیه می‌شود. بیوپسی کلیه، بررسی‌های ایمنوفلوروسنس و آزمایشگاهی جهت شناخت مکانیسم‌های دخیل در این اثر نفروتوکسیسیتی 5-ASA، پیشنهاد می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ۱ – ۵- آمینوسالیسیلیک اسید ۲ – آسیب ناشی از رپرفیوژن ۳ – نیتریک اکساید

تاریخ دریافت: ۸۳/٦/۱۵، تاریخ پذیرش: ۸٤/۲/۱۰

مقدمه

پیوند اعضا یکی از بزرگ‌ترین پیشرفت‌های قرن اخیر بوده است. از موفق‌ترین پیوندهای اعضا در انسان، پیوند کلیه می‌باشد. یکی از مراحل اجتناب‌ناپذیر پیوند و برخی جراحی‌های اورولوژیک، مرحله ایسکمی است که با برقراری مجدد جریان خون، تخریبی وسیع‌تر از مرحله ایسکمی رخ می‌دهد.[۱]

I) استادیار و Ph.D. فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تقاطع بزرگراه شهید همت و شهید چمران.(*مولف مسؤول)
II) دانشیار و Ph.D. فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران.
III) کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-18]

نارسایی حاد کلیه(ARF) اختلال شایعی است که با کاهش ناگهانی در عملکرد کلیه مشخص می‌شود و این عارضه با کاهش فیلتراسیون گلومرولی همراه است. افزایش اوره و کراتی‌نین پلاسما و کاهش دفع ادرار از اولین یافته‌های بیماری است. ممکن است به علت کاهش خون‌رسانی به کلیه متعاقب کاهش برون‌ده قلب، انسداد شریان کلیه ایجاد شود. کاهش خون‌رسانی کلیه و نکروز حاد توبولی (Acute =ATN Tubular Necrosis) تقریباً ۷۰ درصد علل نارسایی حاد کلیه را تشکیل می‌دهند.[۲]

نارسایی حاد ایسکمیک کلیوی(IARF) شایع و اغلب کشنده می‌باشد. آسیب ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن کلیه علت عمده نارسایی حاد کلیه بعد از جراحی‌های بزرگ یا پیوند کلیه بوده و متعاقباً رپرفیوژن منتهی به تغییرات التهابی حاد می‌گردد.[۳] چندین فاکتور در پاتوفیزیولوژی آسیب ناشی از رپرفیوژن دخیل هستند شامل: آسیب عروق کوچک، اختلال آندوتلیوم، فعال شدن مسیرهای مرگ سلولی اعم از نکروز و اپوپتوزیس، فعال شدن گرانولوسیت‌ها و ایجاد فرآیندهای التهابی، کاهش ذخایر نوکلئوتیدی سلول(ADP, ATP)، تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن(ROS) و نیتروژن ($ONOO^-$, NO) در اثر فعال شدن نوتروفیل‌ها و به دنبال آن پراکسیداسیون غشاهای لیپیدی و هیدرولیز پروتئین‌ها در اثر این گونه‌های فعال می‌باشند.[٤]

در ضایعات ایسکمیک کلیوی در مرحله برقراری مجدد جریان خون و اکسیژن‌رسانی مجدد، ضایعاتی توسط رادیکال‌های اکسیژن و سایر عوامل اکسیداتیو ایجاد می‌شود. مهم‌ترین رادیکال آزاد در سیستم بیولوژیکی، ROS است که خصوصاً آنیون سوپراکسید(O_2^-) و هیدروکسیل(OH^-) در این دسته اهمیت ویژه‌ای دارند.[٥] جدای از رادیکال‌های اکسیژن، NO و پراکسی‌نیتریک نیز مطرح می‌باشند. عملکرد ROS در غشای لیپیدی منجر به پراکسیداسیون لیپیدها، اکسیداسیون پروتئین‌های غشایی و دناتوره کردن پروتئین‌ها می‌شود. ROS در رد پیوند کلیه، گلومرولونفریت، تجزیه غشای پایه گلومرولی و تولید پروستاگلاندین‌ها در گلومرول، نقش اساسی ایفا می‌کند.[٦] در اثر واکنش (O_2^-) با NO در حضور گزانتین اکسیداز، پراکسی‌نیتریک تولید می‌شود. هم NO و هم پراکسی‌نیتریت به عنوان رادیکال آزاد عمل می‌کنند.[۷] سمیت NO توسط متابولیت آن یعنی پراکسی‌نیتریت که یک اکسیدان قوی است ظاهر می‌گردد. پراکسی‌نیتریت باعث مهار سنتز DNA و مهار آنزیم‌های زنجیره تنفسی می‌گردد.[۸] آبشار التهابی آسیب کلیوی، در اثر کاهش ATP شروع شده و در طول رپرفیوژن تشدید می‌شود.[۹] مدیاتورهایی که از سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال منشاء می‌گیرند در ایجاد فرآیندهای التهابی دخیلند.[۱۰] سلول‌های اندوتلیال عروق، مولکول‌های adhesion متعددی از قبیل سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها، لوکوترین B_4 و فاکتورهای فعال کننده پلاکتی را تولید می‌کنند که سلول‌های التهابی را تحریک می‌کنند.[۱۱] فعال شدن لکوسیت‌ها در فرآیندهای التهابی باعث تولید IL1، IL6، TNF-α و کموکاین‌ها می‌شود.[۱۲] TNF-α باعث تحریک فعالیت NF-β می‌شود که نقش اساسی در پاتوژنز بیماری التهابی روده(IBD) ایفا می‌کند.[۱۳] مهار NF-β یا بلوک مولکول‌های adhesion، یک استراتژی سودمند در مدل‌های ARF می‌باشد.[۱٤] آنتی‌اکسیدان‌ها از قبیل ویتامین E، C، گلوتاتیون و غیره با مهار تولید ROS، در مقابل ضایعات ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن نقش حفاظتی ایفا می‌کنند. تحت اثر آنتی‌اکسیدان‌ها، گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن کاهش می‌یابند.[۱۵] 5-ASA یک آنتی‌اکسیدان معروف بوده و به عنوان اسکاونجر قوی رادیکال‌های پراکسیل و گونه‌های فعال اکسیژن مطرح می‌باشد.[۱٦] فعالیت آنتی‌اکسیدانی 5-ASA در مکانیسم عمل آن در بیماری‌های التهابی روده(IBD) که دارای پاتوفیزیولوژی رادیکال‌های آزاد هستند مهم می‌باشد.[۱۷] 5-ASA سطح TNF-α را در بیماران مبتلا به IBD کاهش داده باعث مهار مسیرهای سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز و مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها شده فعالیت سلول‌های ایمنی را تنظیم می‌کند و به این ترتیب باعث مهار فرآیندهای التهابی می‌شود.[۱۸] 5-ASA در درمان طولانی مدت باعث تخریب بافت کلیه می‌شود و در این مطالعه ما اثر دوز اول(first effect) دارو را در درمان کوتاه مدت و با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-18]

تأکید بر اثر آنتی‌اکسیدانی دارو در ایسکمی و رپرفیوژن کلیه مورد ارزیابی قرار دادیم. استفاده طولانی مدت دارو در بیماری‌های التهابی روده مثل زخم‌های حاد کولونی باعث آسیب بافت کلیه شده و اثرات نفروتوکسیسیتی دارد. فرض ما در این طرح این بود که آیا درمان کوتاه مدت یا به عبارتی اثر دوز اول دارو با توجه به ویژگی آنتی‌اکسیدانی دارو می‌تواند آسیب ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن را در کلیه موش‌های صحرایی کاهش دهد و اثر حفاظتی ایفا نماید.

روش بررسی

مطالعه انجام شده از نوع تجربی(Experimental) بود. در این تحقیق، موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar به وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم با کتامین بیهوش شدند و کلیه راست آن‌ها با عمل جراحی نفروکتومی برداشته شد. بعد از ۲۰ روز از زمان جراحی، فشار موش‌ها اندازه گرفته شد که در محدوده ۹۰-۸۸mmHg قرار داشت. سپس در گروه کنترل؛ ۰/۵ میلی‌لیتر سدیم کلراید ۰/۹ درصد به صورت داخل صفاقی و در گروه تست؛ داروی(۳۰۰mg/kg) 5-ASA قبل از ایسکمی تزریق شد. بعد از بیهوش کردن حیوانات، شریان کلیه چپ با یک کلمپ به مدت ٤٥ دقیقه بسته شد(IS٤٥). بعد از ایسکمی ایجاد شده، در گروه دارای رپرفیوژن ٢٤ ساعته، جریان خون به مدت ٢٤ ساعت و در گروه دارای رپرفیوژن ٤٨ ساعته، به مدت ٤٨ ساعت برقرار گردید. در مدت رپرفیوژن، حیوانات داخل دستگاه‌های metabolite cage قرار می‌گرفتند و بعد از ٢٤ ساعت نمونه ادرار ٢٤ ساعته جمع‌آوری می‌شد.

بعد از اتمام مرحله رپرفیوژن ٢٤ یا ٤٨ ساعته از ناحیه اپکس قلب حیوانات خون‌گیری انجام شد و با رعایت ضوابط اخلاقی کشته شدند. نمونه های خون جمع‌آوری شده سانتریفوژ گردید و بعد از جدا شدن سرم خون، نمونه‌های سرم و ادرار تا هنگام آنالیز در فریزر ۳۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. سطوح نیترات سرم و ادرار به عنوان شاخصی از تولید نیتریک اکساید با روش معرف گریس و سطح کراتی‌نین سرم و ادرار با روش Jaffe اندازه‌گیری شد. حیوانات به طور تصادفی براساس مدت زمان رپرفیوژن به ۲ گروه کلی و هر گروه به ۲ زیر گروه تقسیم شدند. الف) گروه دارای رپرفیوژن ٢٤ ساعته ١) گروه کنترل: حیوانات نفروکتومی شده ۰/۵ml نرمال سالین دریافت نموده بودند. مدت ایسکمی ٤٥ دقیقه و رپرفیوژن ٢٤ ساعت بود. ٢) گروه تست: حیوانات نفروکتومی شده(۳۰۰mg/kg) 5-ASA به صورت داخل صفاقی(I.P) دریافت کرده بودند. مدت ایسکمی ٤٥ دقیقه و رپرفیوژن ٢٤ ساعته بود.

ب) گروه دارای رپرفیوژن ٤٨ ساعت ١) گروه کنترل: حیوانات نفروکتومی شده ۰/۵ml نرمال سالین دریافت کرده بودند، مدت ایسکمی ٤٥ دقیقه و رپرفیوژن ٤٨ ساعت بود. ٢) گروه تست: حیوانات نفروکتومی شده(۳۰۰mg/kg) 5-ASA دریافت کرده بودند، مدت ایسکمی ٤٥ دقیقه و رپرفیوژن ٤٨ ساعت بود. در تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون‌های آماری(t-test) استفاده شد و P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

سطوح کراتی‌نین(Cr) و نیتریک اکساید(No) سرم و ادرار به عنوان پارامترهایی که درجه آسیب بافت کلیه را در اثر ایسکمی و رپرفیوژن(IR) منعکس می‌نمایند، در نظر گرفته شدند. نتایج در این مطالعه نشان داد که: ١)(۳۰۰mg/kg) 5-ASA به صورت تزریق داخل صفاقی، باعث کاهش معنی‌دار غلظت Cr ادرار متعاقب ایسکمی(٤٥ دقیقه) و رپرفیوژن(٢٤ ساعته) کلیه در مقایسه با گروه کنترل شده است(P<۰/۰۵). ٢)(۳۰۰mg/kg) 5-ASA باعث افزایش معنی‌دار غلظت Cr سرم متعاقب ایسکمی و رپرفیوژن(٢٤ ساعته) کلیه در مقایسه با گروه کنترل شده است (P<۰/۰۰۰۱). ٣)(۳۰۰mg/kg) 5-ASA بر غلظت NO ادرار متعاقب ایسکمی و رپرفیوژن(٢٤ ساعته) در مقایسه با گروه کنترل تأثیر معنی‌داری نداشته است. ٤)(۳۰۰mg/kg) 5-ASA باعث کاهش معنی‌دار غلظت NO سرم متعاقب ایسکمی و رپرفیوژن(٢٤ ساعته) در مقایسه با گروه کنترل شده است(P<۰/۰۰۰۱). ٥)(۳۰۰mg/kg) 5-ASA روی سطح

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-18]

کراتی‌نین و NO سرم و ادرار متعاقب ایسکمی و رپرفیوژن (۴۸ ساعته) در مقایسه با گروه کنترل تأثیر معنی‌داری نداشته است.

بحث

فقدان تأمین خون یا ایسکمی علت بسیاری از بیماری‌های مهم از جمله پیوند اعضا است. مطالعات حیوانی پیشنهاد می‌کند که رپرفیوژن باعث ایجاد آسیب بیش‌تر بافتی می‌گردد که به نام آسیب ناشی از رپرفیوژن موسوم است. نتایج در این مطالعه نشان داد که 5-ASA باعث کاهش کراتی‌نین ادرار و افزایش کراتی‌نین سرم متعاقب ایسکمی(۴۵ دقیقه) و رپرفیوژن(۲۴ ساعته) در موش‌های صحرایی شده که این مسئله دلالت بر کاهش GFR در کلیه این موش‌ها دارد، پس این دارو با دوز ۳۰۰mg/kg در تزریق داخل صفاقی باعث آسیب بافت کلیه شده و اثرات نفروتوکسیسیتی دارد.

مکانیسم دقیق ایجاد آسیب کلیوی در اثر درمان با 5-ASA شناخته نشده است. احتمال دارد یک واکنش آلرژیک یا افزایش حساسیت نوع I که به علت رسوب زنجیره‌های ایمنوگلوبولین‌ها و انفیلتراسیون منوسیت‌ها و لنفوسیت‌های داخل گلومرول‌ها یا توبول‌های کلیه ایجاد می‌شود، علت این آسیب باشد.[۱۸] در مطالعات اشاره شده است که نارسایی کلیوی براثر درمان با 5-ASA در بیماری‌های التهابی روده تظاهر می‌کند. نکروز حاد توبولی، آتروفی توبول‌های کلیه، آسیب بافت کلیه که در دوزهای بالاتر دارو باعث بروز دیابت بی‌مزه نفروژنیک می‌شود، در مرحله نهایی نارسایی کلیوی سبب رساندن بیمار به مرحله همودیالیز و حتی پیوند کلیه می‌شود.[۱۹] همچنین بیوپسی کلیه این بیماران، فیبروز بینابینی با آتروفی توبولی در اثر انفیلتراسیون لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها و تجمع زنجیره‌های ایمنوگلوبولین‌ها و کمپلمان‌ها را در داخل توبول‌های کلیه نشان می‌دهد.[۲۰]

5-ASA یک اسکاونجر قوی رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن است. ویژگی اسکاونجری این دارو به گروه آمین موجود در ساختمان شیمیایی آن مربوط می‌شود. اکسیدان‌های التهابی از قبیل OH^-، H_2O_2، NO با گروه آمین 5-ASA وارد واکنش شده و از محیط حذف می‌شوند.[۲۱] در این مطالعه نشان داده شد که 5-ASA با اثر اسکاونجری روی NO، باعث کاهش غلظت آن در سرم شده و احتمال دوم این که 5-ASA وابسته به دوز، باعث مهار بیان iNOS و به این ترتیب باعث کاهش NO می‌شود.[۲۲]

NO توسط NOS از L– آرژنین متعاقب ایسکمی ساخته می‌شود که یک گشاد کننده عروقی است و در حفظ دیورز و GFR طبیعی مهم می‌باشد. با کاهش بیان اندوتلین که یک تنگ کننده عروقی است و کاهش فعالیت اندوتلیوم عروقی می‌تواند اثرات حفاظتی بر علیه آسیب ایسکمیک کلیوی ایجاد کند. پس از آسیب کلیوی 5-ASA در این مطالعه به علت اثر اسکاونجری آن روی NO و مهار بیان iNOS باعث حذف اثرات حفاظتی NO در مقابل آسیب ایسکمیک کلیوی شده است.[۲۳] 5-ASA بعد از جذب سیستمیک بیشتر، به پروتئین‌های پلاسما وصل می‌شود و در کبد و روده توسط باکتری‌های روده به N-acetyl-5-ASA متابولیزه می‌گردد. متابولیت استیله 5-ASA فاقد اثر مهاری روی iNOS بوده و گروه آمین آن استیله شده و ویژگی اسکاونجری 5-ASA را از دست می‌دهد. پس علت عدم تأثیر 5-ASA بر غلظت NO ادرار، تبدیل آن به متابولیت استیله و حذف ویژگی‌های اسکاونجری می‌باشد.[۲۴]

در این مطالعه، توجیهی برای اثرات ۴۸ ساعت بعد وجود نداشت و لازم است اثرات بیان ژن‌هایی که بر اثر تجویز 5-ASA فعال یا متوقف می‌شوند را بررسی کرده و در مورد اثرات متعاقب آن اظهار نظر نمود. البته تحقیقاتی حاکی از این بوده‌اند که استفاده طولانی مدت این دارو، علی‌رغم اثر درمانی آن در بیماری‌های التهابی روده، از عود این بیماری‌ها جلوگیری نمی‌کند.[۲۵] محدودیت قابل مشاهده در این طرح، تهیه مشکل معرف گریس جهت اندازه‌گیری NO نمونه سرم و ادرار و فقدان امکانات و وسایل لازم جهت بررسی ایمنوفلورسنس کلیه موش‌های صحرایی بود.

نتیجه‌گیری

اثر دوز اول 5-ASA نیز باعث آسیب بافت کلیه می‌شود و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-18]

اثر آنتی‌اکسیدانی دارو در درمان کوتاه مدت در کاهش آسیب ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن در کلیه موش صحرایی مؤثر نیست.

منابع

1- Maxwell SR, Lip GY. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. Int J Cardiol; 1997. Jan 31. 58(2): 95-117.

2- Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure. Kidney Int; 1993. May. 43(5): 1160-78.

3- Dragun D, Hoff U, Park JK, Qun Y, Schneider W, Luft FC, et al. Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background. Kidney Int; 2000. Nov 58(5): 2166-77.

4- Adam A, Raij L. Nitric oxide-angiotensin II axis in renal and cardiovascular injury. J Nephrol; 2000. May-Jun. 13(3): 211-20.

5- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med; 1985. Jan 17. 312(3): 159-63.

6- Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. J Clin Invest; 1984. Oct 74(4): 1156-64.

7- Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg; 1996 Feb. 83(2): 162-70.

8- Sandoval M, Liu X, Mannick EE, Clark DA, Miller MJ. Peroxynitric-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells is attenuated by mesalamine. Gastroenterology; 1997. Nov. 113(5): 1480-8.

9- Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. Nephron; 2002-Feb. 90(2): 133-8.

10- Sheridan AM, Bonventre JV. Pathophysiology of ischemic acute renal failure. Contrib Nephrol; 2001. (132): 7-21.

11- Glaser DS. Acute renal failure. N Engl J Med; 1996. Oct 24. 335(17): 1321; author reply 1321-2.

12- Takada M, Nadeau KC, Shaw GD, Marquette KA, Tilney NL. The cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the rat kidney. Inhibition by a soluble P-selectin ligans. J Clin Invest; 1997. Jun. 1. 99(11): 2682-90.

13- Noguchi M, Hiwatashi N, Liu Z, Toyota T. Secretion imbalance between tumor necrosis factor and its inhibitor in inflamatory bowel disease. Gut; 1998 Aug. 43(2): 203-9.

14- Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC, et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. J Clin Invest; 1996. Feb 15. 97(4): 1056-63.

15- Paller MS, Hedlund BE. Role of iron in postischemic renal injury in the rat. Kidney Int; 1988. Oct. 34(4): 474-80.

16- Miles AM, Grisham MB. Antioxidant properties of aminosalicylates. Methods Enzymol; 1994. 237: 555-72.

17- Del Soldato P, Campieri M, Brignola C, Bazzocchi G, Gionchetti P, Lanfranchi GA, et al. A possible mechanism of action of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel diseases: interaction with oxygen free radicals. Gastroenterology; 1985. Nov. 89(5): 1215-6.

18- Popoola J, Muller AF, Pollock L, O'Donnell P, Carmichael P, Stevens P. Late onset interstitial nephritis associated with mesalazine treatment. BMJ; 1998-Sep 19. 317(7161): 795-7.

19- Masson EA, Rhodes JM. Mesalazine associated nephrogenic diabetes insipidus presenting as weight loss. Gut; 1992. Apr. 33(4): 563-4.

20- Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman Sh, Meyers S, Heimann T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. Medicine(Baltimore); 1992. Sep. 71(5): 261-70.

21- Fischer-Nielsen A, Poulsen HE, Loft S. 8-Hydroxydeoxyguanosine in vitro: effects of glutathione, ascorbate, and 5-aminosalicylic acid. Free Radic Biol Med; 1992. 13(2): 121-6.

22- Kennedy M, Wilson L, Szabo C, Salzman AL. 5-aminosalicylic acid inhibits iNOS transcription in human intestinal epithelial cells. Int J Mol Med; 1999. Oct. 4(4): 437-43.

23- Conger J, Robinette J, Villar A, Raij L, Shultz P. Increased nitric oxide synthase activity despite lack of response to endothelium-dependent vasodilators in postischemic acute renal failure in rats. J Clin Invest; 1995. Jul. 96(1): 631-8.

24- Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. Clin Pharmacokinet; 1985. Jul-Aug. 10(4): 285-302.

25- Staun M, Nesje LB. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European cooperative Crohn's Disease Study VI. Gastroenterology; 2000. Feb. 118(2): 264-73.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-18]

The Assessment of 5-Aminosalicylic Acid(5-ASA) Effect on Ischemia-Reperfusion Injury of the Kidney in Rats

***H.R. Pazoki, Ph.D.**[I] **H. Homayounfar, Ph.D.**[II] **Sh. Banaei Givi, MSc**[III]

Abstract

Background & Aim: Occlusion of organs artery results in ischemia and the opening of occluded artery leads to tissue lesion identified as reperfusion injury(RI). Oxygen-derived free radicals seem to be involved in the reperfusion injury. In this experimental study the effects of 5-aminosalicylic acid(5-ASA), a prescribed drug for ulcerative colitis, was assessed. 5-ASA is a potent scavenger of oxygen-derived free radicals in the RI of the kidney in a uninephrectomized rat model.

Materials & Methods: Male Wistar rats of 200-250g were pretreated with 5-ASA(300mg/kg). Ischemia-reperfusion(IR) injury was induced by left renal artery clipping for 45 min plus 24 or 48h reperfusion, while the right kidney was being removed. After 24 or 48h of IR injury, creatinine and nitric oxide(NO) levels in serum and urine, as the main parameters for evaluating of renal function, were determined.

Results: After 24h of IR injury, 5-ASA(300mg/kg) not only obviously increased the levels of serum creatinine but also decreased the content of urinary creatinine and serum nitric oxide compard with the control group($P<0.05$-0.0001). Whereas after 48h of IR injury, 5-ASA(300mg/kg) had no obvious effects on these parameters.

Conclusion: 5-ASA(300mg/kg) used I.P 24h prior to the initiation of RI, in a time-dependent manner, induced nephrotoxicity. Further studies on renal biopsy, laboratory findings and immunofluorescence microscopy for assessment of mechanisms involved in 5-ASA renal toxicity is suggested.

Key Words: 1) 5-Aminosalicylic Acid(5-ASA) 2) Reperfusion Injury 3) Nitric Oxide

***I*)** *Assistant Professor of Physiology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*
***II*)** *Associate Professor of Physiology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*
***III*)** *MSc in Physiology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-18]