

تأثير الفالزرتان على السمية الكلوية للسيسبلاتين

رهف رياض جديع*

شذى أنور اللحام**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تعد الأتية الكلوية الحادة المحدثة بالسيسبلاتين من المضاعفات الخطيرة الناتجة عن العلاج الكيميائي للأورام بالسيسبلاتين، حيث يعدّ السيسبلاتين من أكثر العوامل الكيميائية استخداماً في علاج الأورام الصلبة. تهدف هذه الدراسة إلى تحري التأثير الواقي للفالزرتان من السمية الكلوية المحرّضة بالسيسبلاتين عند جرذان التجربة. وُزِعَ 20 جرذاً نكرّاً من فصيلة Albino Wistar على 3 مجموعات (6-7 حيوانات/مجموعة): (C) الشاهدة الطبيعية، (P) سيسبلاتين (2.5 ملغ/كغ مدّة 5 أيام)، (V) سيسبلاتين + فالزرتان (3 ملغ/كغ مدّة 7 أيام). مواد البحث وطرقه: قيست مستويات البولة والكرياتينين المصلين لتقييم الوظيفة الكلوية، وحُسبت نسبة وزن الكلية/وزن الجسم وقُيِّمت التغيرات النسيجية. قُيِّمت البيانات المعلمية باستخدام اختبار ANOVA متبوعاً باختبار Uncorrected Fisher's LSD. قُيِّمت البيانات اللامعلمية باختبار Mann-Whitney واختبار Fisher. عُتت النتائج جوهريّة عند $P < 0.05$. النتائج: لوحظ ارتفاع معتد به إحصائياً في مستويات البولة والكرياتينين، وفي نسبة وزن الكلية/وزن الجسم في المجموعة (P) مقارنةً بالمجموعة (C). الاستنتاج: أظهر الفحص النسيجي أدبيات نبيبية وكبيبية معتد بها إحصائياً. لوحظ تحسّن جوهري في مجموعة الوقاية بالفالزرتان (V). بالمحصلة أظهر الفالزرتان القدرة على وقاية الكلية من السمية الكلوية المحرّضة بالسيسبلاتين وظيفياً ونسجياً. الكلمات المفتاحية: الكلية، السمية الكلوية، الأذية الكلوية، سيسبلاتين، فالزرتان.

*صيدلانية، قسم علم تأثير الأدوية والسموم، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.
**أستاذة في قسم علم تأثير الأدوية والسموم، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

The Effect of Valsartan on Cisplatin Nephrotoxicity

Rahaf Riad Judai*

Shaza Anwar Laham**

Abstract

Background & Aim: Cisplatin-induced nephrotoxicity is a serious complication of cisplatin chemotherapy, with cisplatin being one of the most commonly used chemotherapy agents in the treatment of solid tumors.

This study aims to investigate the protective effect of valsartan on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats.

20 male Albino Wistar rats were divided in 3 groups (6-7 animals/group): (C) Controls, (P) cisplatin (2.5 mg/kg for 5 days), (V) cisplatin + valsartan (3 mg/kg 7 days).

Materials & Method: Blood urea and serum creatinine levels were measured to assess renal function, kidney/body weight ratio was calculated, and histological changes were evaluated. The statistical study was conducted using Prism. Parametric data was evaluated using the ANOVA test, followed by Uncorrected Fisher's LSD test. The non-parametric data were evaluated by Mann-Whitney and Fisher tests. The results were considered significant at $P < 0.05$.

A significant increase was observed in urea and creatinine levels, and in the total/body weight ratio in group (P) compared to group C. Histological examination showed significant tubular and glomerular injuries. A significant improvement was observed in the prevention groups of valsartan (V).

Conclusion: Valsartan showed the ability to protect the kidney from cisplatin-induced nephrotoxicity in varying proportions.

Keywords: Kidney, Nephrotoxicity, Renal Injury, Cisplatin, Valsartan.

* Pharmacist, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Damascus University.

** Prof. Dr, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Damascus University.

المقدمة:

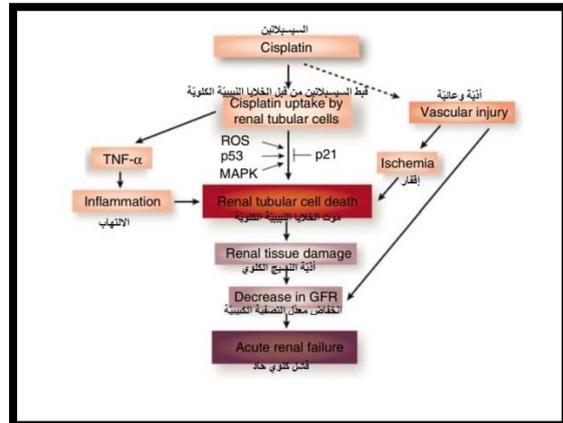
الكلوية المرافقة للسيسبلاتين إلى تراكم المستقبلات في خلايا النيبب الداني الكلوي، حيث يخضع 90% من السيسبلاتين للإطراح الكلوي. يسبب تراكم هذه المستقبلات الالتهاب المباشر وإنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية والتي تؤدي إلى تخرّب الخلية التأكسدي والموت الخلوي (Duffy et al, 2018) (الشكل 1). تلاحظ السمية الكلوية للسيسبلاتين سريرياً عادةً بعد 10 أيام من إيتاء السيسبلاتين وتتميّز بانخفاض في معدّل الارتشاح الكبيبي وارتفاع في كرياتينين المصل وانخفاض في مستويات مغنيزيوم وبوتاسيوم المصل (Pabla et al, 2008).

جملة الرينين -أنجيوتنسين -ألدوسترون Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) هي جملة تساعد في الظروف الطبيعية على تنظيم مدخول الصوديوم والماء في الجسم، وبالتالي تؤدي دوراً رئيساً في تنظيم ضغط الدم الشرياني، لكنّها تساهم عند فرط تفعيلها في تطوّر ارتفاع الضغط الدموي وبدء أفعال جزيئية في النسيج تؤدي إلى أذية الأعضاء الحرجة مثل القلب والدماغ والكلية والأوعية الدموية (Goodman & Gilman, 2008)، (Abdullah et al, 2020).

تؤدي جملة الرينين -أنجيوتنسين -ألدوسترون المحلية Local RAAS، التي وُجدت في الخلايا الكلوية، دوراً محورياً في تنظيم الوظيفة الكلوية. تعدّ التغيّرات المرضية في هذه الجملة مسؤولة بشكل حاسم عن تطوير حالات مرضية كلوية عديدة، حيث يؤدي التغيّر في مستوى فعالية جملة RAAS إلى زيادة في المقاومة الوعائية الكلوية وتغيّرات مرضية في الحركة الدموية الكلوية، لذلك قد يكون تعديل جملة RAAS هدفاً هاماً لتخفيف السمية الكلوية المحرّضة بالسيسبلاتين (Shalkami et al, 2018).

وُجد أنّ السيسبلاتين يزيد من تفعيل جملة ال RAAS وبالتالي يزيد من التأثيرات الضارة لزيادة تفعيل هذه الجملة

السيسبلاتين Cisplatin ويسمى أيضاً سيسبلاتينيوم Cisplatinum وهو ثنائي كلورو ثنائي أمينو البلاتين -Cis-Diamminedichloroplatinum، وهو مركّب معدني التنسيق Metallic Coordination Compound ذو بنية فراغية مستوية مربعة (Dasari et al, 2014) وهو عامل كيميائي علاجي من مشتقات البلاتينيوم اللاعضوية، شائع الاستخدام في علاج مجموعة متنوعة من الأورام الخبيثة الصلبة مثل سرطانات الرأس والعنق والرئة والخصية والمبيض والمثانة (Peres et al, Karasawa et al, 2015). يعدّ السيسبلاتين العامل العلاجي الكيميائي الأوسع استخداماً لعلاج الأورام الصلبة (Jaiman, 2013)، لكن يحدّ من استخدامه العديد من الأعراض الجانبية الهامة مثل كبح نقي العظم والاعتلال العصبي المحيطي والسمية السمعية والتحصن التآقي والسمية الكلوية (Karasawa et al, 2015)، (Ozkok et al, 2014).



الشكل (1): نظرة عامة على الأحداث الفيزيولوجية المرضية الحاصلة في السمية الكلوية للسيسبلاتين (Pabla et al, 2008).

تعدّ السمية الكلوية السمية الأولية المحددة للجرعة Dose Limiting Toxicity التي يجب إيقاف إعطاء السيسبلاتين عند حدوثها، وهي عرض جانبي معروف. تعود السمية

موت الخلايا النسيجية الكلوية عبر تفعيل السبل الالتهابية المعتمدة على العامل النووي NF- κ B، والـ NADPH أوكسيداز والبروتين كينازات المفعلة الانقسامية Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKs) (Rani et al, 2016)، (Szabó et al, 2004)، (Kim et al, 2020). توجد العديد من الدلائل القوية على الخواص المضادة للالتهاب لكل من مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ACEIs وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs (Dandona et al, 2003).

الفالزارتان هو حاصر لمستقبلات أنجيوتنسين II الديسترون Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) من التنافس مع الأنجيوتنسين II على الارتباط بمستقبلات الأنجيوتنسين II، وبالتالي منع الأفعال الخلوية للأنجيوتنسين II والتي تتضمن التقبض الوعائي والانقسام الخلوي إضافة إلى إنتاج السايكوكينات والألدوسترون (Abdullah et al, 2020).

تهدف هذه الدراسة إلى تحري دور الفالزارتان في الوقاية من السمية الكلوية المحرّضة بالسيبيلاتين عند جرذان التجربة.

المواد والطرائق:

حيوانات التجربة Experimental Animals

جرى العمل على 20 جرذاً مخبرياً من سلالة Albino Wistar من جنس الذكور البيضاء البالغة، بوزن يتراوح بين 200-300 غ. وضعت في حواضن حيوانات التجربة، ضمن أقفاص تؤمن وصولاً حرّاً وميسراً للماء والغذاء بحيث لا يحتوي القفص الواحد على أكثر من 4 جرذان. حفظت الحيوانات في بيئة ذات دورة نمطية من النور والظلمة وفي درجة حرارة ثابتة 25 ± 1 درجة سيلس يوس. تركت الحيوانات لمدة أسبوع قبل البدء بالتجربة حتى تتكيف مع بيئة الحواضن.

والمتمثلة في زيادة الإجهاد التأكسدي في الخلايا الكلوية وبالتالي أذية الـ DNA، حيث وُجد أن السيبيلاتين يرفع من المستويات المصلية للأنزيم القالب للأنجيوتنسين والمستويات البلازمية للأنجيوتنسين II (El-Sayed et al, 2008). يتواسط الأنجيوتنسين II حوادث مفتاحية عدة في العملية الالتهابية (Stegbauer et al, 2009)، (Benigni et al, 2010). كما يعدّ الأنجيوتنسين وسيط فعال وهام في الإجهاد التأكسدي، حيث وجدت الدراسات ترافق ارتفاع الضغط المحدث بالأنجيوتنسين II مع زيادة في إنتاج جذر فوق الأوكسيد الأنيوني O_2^- وهو أحد أنواع الجذور الحرّة، كما يؤثّر الأنجيوتنسين في فعالية والتعبير عن أنزيم NADPH أوكسيداز (Zablocki et al, 2013)، (Rani et al, 2016). وأثبتت بعض الدراسات الحديثة على الفئران المعدلة جينياً مساهمة الأنجيوتنسين II في تنظيم إنتاج جذر فوق الأوكسيد الأنيوني بواسطة أنزيم الكزاننتين أوكسيداز (Zablocki et al, 2013). كما أظهرت الدراسات الحديثة أنّ بوليميراز عديد الأدينوزين ثنائي الفوسفات-ريبوز Poly ADP-ribose Polymerase واختصاراً (PARP) هو هدف نووي لاحق للإجهاد التأكسدي وأذية الـ DNA المحرّضين بالأنجيوتنسين II (Rani et al, 2016).

ينظّم PARP سبل متعددة تتضمن إصلاح الـ DNA والانقسام الخلوي والتمايز ونجاة الخلية. أكّدت دراسات عديدة مساهمة تفعيل PARP في تطوير الخلل الوظيفي الكلوي المترافق مع السيبيلاتين. يؤدّي الإجهاد التأكسدي الزائد إلى أذية الـ DNA والذي يفعل بدوره أنزيم إصلاح الـ DNA، PARP، للحفاظ على سلامة المادة الوراثية. إلّا أنّ أذية الـ DNA البليغة تؤدي إلى فرط تفعيل PARP وبالتالي بدء آليّة تأكسدية خلوية وموت خلوي مترافق مع السيبيلاتين، حيث تبيّن في نموذج للسمية الكلوية المحرّضة بالسيبيلاتين أنّ فرط تفعيل PARP يساهم في

الأدوات والأجهزة المستخدمة Tools and Devices

- حجرة التخدير .
- محاقن .
- عبوات عقيمة لجمع النسيج (50 مل).
- أنابيب جمع الدم غير حاوية على مضاد تخثر 5 مل.
- أنابيب إندروف 1.5 مل لوضع عينات الكلية في المجمدة.
- ميزان حساس .
- المثقلة المبردة (شركة Selecta).
- جهاز مقياس الطيف الضوئي (EPOCH) لشركة Bio Tek Instruments, Inc
- جهاز المبشرة النسيجية (المشراح الدقيق) Microtome من طراز (RM2155) لشركة Leica الألمانية، في مخبر النسيج كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

تصميم الدراسة:

صُمّمت التجربة بحيث يُبدأ بإعطاء الفالزارتان قبل جرعات السيسبلاتين لتحزّي دوره الوقائي للكلية، حيث بُدئ بإعطاء الفالزارتان في اليوم الأول للتجربة وأعطيت جرعات السيسبلاتين ابتداءً من اليوم الثالث للتجربة بعد ساعة من إعطاء الفالزارتان، على الشكل الآتي:

1. المجموعة (C) الشاهدة الطبيعية (ن=7)، (ن) تمثّل عدد أفراد المجموعة، تلقت سيروم ملحي 0.9% 1 مل/يوم لمدة 7 أيام.
2. المجموعة (P) الشاهدة المرضية (ن=6) حُرّضت لديها الأذية الكلوية باستخدام السيسبلاتين بجرعة 2.5 ملغ/كغ/يوم (Motamedi et al, 2014) لمدة 5 أيام حقناً داخل الصفاق Intraperitoneal ابتداءً من اليوم الثالث للتجربة.
3. المجموعة (V) الوقاية بالفالزارتان (ن=7) تلقت الفالزارتان بجرعة 3 ملغ/كغ (Lassila et al, 2000)

الأدوية المستخدمة Drugs

- الفالزارتان (Valsartan) (Nutra Specialties Private) (Limited)
- السيسبلاتين (Cisplatin) (Sigma-Aldrich).

عتائد المعايرة Kits

- عتيدة مقايسة الكرياتنين (Creatinine) (Biosystems) (Company)
- عتيدة مقايسة البولة (Urea/BUN- color) (Biosystems Company).

المواد المساعدة المستخدمة Adjuvant used materials

- السيروم الملحي NaCl 0.9% (شركة تاميكو Tameco).
- الإيثر ثنائي الإيثيل Diethylether (C₂H₅)₂O (شركة Merck) استخدم للتخدير.
- كزايلين Xylene (C₈H₁₀) (Xylol) (شركة Merck) استخدم للدراسة النسيجية.
- كحول مطلق Ethanol (C₂H₅OH) 99% (شركة Sigma-aldrich) استخدم للدراسة النسيجية.
- ملون هيماتوكسيلين/إيوزين Hematoxylin and eosin stain (شركة Riedel-deHaën) استخدم لتلوين مقاطع الكلية قبل فحصها مجهرياً.
- شمع البارافين Paraffin وهو شمع أبيض أو عديم اللون، استخدم لتجهيز المحضرات من أجل الدراسة النسيجية.
- فورمول Formaldehyde (CH₂O) وهو سائل عديم اللون ذو رائحة مخرشة، (شركة Riedel-deHaën) استخدم لحفظ عينات نسيج الكلية قبل فحصها مجهرياً.

الذاتي بالأنزيمات الداخلية وإيقاف النمو الجرثومي ولتسهيل عملية التلوين.

3. عملية التجفيف: تجفف العينات بواسطة وضعها تدريجياً في تراكيز متزايدة من الإيثانول (70%، 80%)، 100%) لمدة ساعة واحدة في كل منها. تهدف هذه المرحلة إلى إزالة الماء من العينة.

4. مرحلة التشفيف: تهدف هذه المرحلة إلى طرد الكحول من العينة بواسطة تمرير العينات على 3 حمامات من الكزليلين، حيث تترك المحضرات لمدة ساعة واحدة في كل منها.

5. مرحلة إدماج البارافين: وضعت العينات في حمام من شمع البارافين المنصهر بدرجة حرارة 60 درجة سلسيوس لمدة ساعتين، ثم وضعت ضمن القالب. صُب البارافين فوقها، وقبل تصلب البارافين وجّهت العينة حسب الاتجاه المناسب للقطع (أسفل القالب) باستخدام ملقط ساخن. يترك القالب ليبرد ويتصلب، ثم يُزال الشمع المتصلب الحاوي على العينة من القالب وترقم العينة.

6. مرحلة القطع (البشر): يُنبت القالب البارافيني على الحامل المعدني التابع للمبشرة النسيجية (المشراح الدقيق) Microtome، الذي يعطي شرائح رقيقة ذات سماكة واحدة (5 ميكرون) بحركة آلية، ثم توضع المقاطع على شرائح Slides.

7. ترميز الشرائح

8. مرحلة نزع البارافين: ينزع البارافين من المقاطع بواسطة تمرير المحضرات على 3 حمامات من الكزليلين ثم 3 حمامات من الكحول. تغسل بعدها المحضرات بالماء مدة 5 دقائق للتخلص من الكحول.

9. مرحلة تلوين المحضرات بالهيماتوكسيلين والإيوزين Hematoxyline & Iosine: توضع المحضرات في

حقناً داخل الصفاق ولمدة 7 أيام وتلقت السيبلاطين ابتداءً من اليوم الثالث ولمدة 5 أيام بعد جرعة الفالزارتان بساعة واحدة.

جمع العينات والتضحية Sampling and Sacrificing

• ضُحي بالحيوانات في اليوم الثامن من بدء التجربة، وذلك بحجز الحيوان في حجرة مشبعة بالإثير ثنائي الإيثيل Diethyl Ether إلى أن يلاحظ ركون الحيوان وتباطؤ معدل التنفس وغياب الاستجابة للمنبهات. يُخرج عندها الحيوان من حجرة التخدير وتقطف العينات اللازمة.

• جُمعت عينات الدم بواسطة سحب الدم من القلب، ووضعت في أنابيب لا تحوي على مضاد تخثر.

• نُقِلت عينات الدم وأخذ المصل بهدف إجراء المقاييس المصلية للبولية والكرياتينين.

• أُجريت المقاييس الكيميائية الحيوية للبولية والكرياتينين المصليين وسجّلت النتائج.

الدراسة النسيجية Histological Study

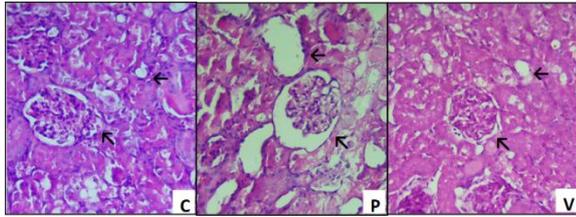
تحضير العينات (Wright et al, 1990)

1. قطف العينات: تقطف العينات (الكلية اليمنى) من الحيوان مباشرة بعد موته لتجنّب الانحلال الذاتي، آخذين بالحسبان أنّ التغيرات في النسيج قد تحدث خلال دقائق بعد الوفاة.

2. مرحلة التثبيت: يثبت النسيج في الفورمول 15% بعد قطع الكلية طولياً إلى قسمين حتى يدخل المثبت إلى النسيج بشكل أسرع. توضع العينات في عبوات معنونة مسطحة القعر مضادة للتسرب، فوهتها عريضة وكبيرة بما يكفي لوضع حجم مناسب من المثبت (20 ضعف من الفورمول) إلى النسيج، لأنّ النسيج قد يتمدد بالفورمول. تهدف عملية تثبيت الأنسجة إلى منع تحللها

النتائج:

أدى حقن الحيوانات بالسيبلاطين إلى تراجع الوظيفة الكلوية الذي تظاهر بارتفاع كبير في مستويات البولة والكرياتينين المصلين بفوارق إحصائية شديدة الأهمية ($P<0.001$) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية (الجدول 1)، كما ارتفعت نسبة وزن الكلية إلى وزن الجسم بفارق إحصائي هام ($P<0.01$) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية، وكانت الكلية متوذمة ومتضخمة وشاحبة اللون. أوضحت الدراسة النسيجية وجود تموت وتنخر للخلايا النسيجية وإصابة للكبد الكلوية حيث لوحظ توسف وتموت لخلايا الظهارة النسيجية وضمور في الكبيبات الكلوية، حيث يظهر تنخر الخلايا النسيجية بشكل توسع في النسيب الكلوية وزيادة في قطرها في الشكل 2، اللوحة P، بينما يظهر ضمور الخلايا النسيجية بشكل مساحات فارغة بين الكبيبات ومحافظها في الشكل السابق، ولا نلاحظ مثل هذه الفراغات والتوسعات في كلى المجموعة الطبيعية في اللوحة C.



الشكل (2): حالة الكبد والنسيب الكلوية في كل من مجموعات الدراسة، نلاحظ ضمور الكبيبات الكلوية وتوسع النسيب الكلوية C: المجموعة الشاهدة الطبيعية، P: المجموعة الشاهدة المرضية، V: مجموعة الوقاية بالفالزارتان، \square الكبد الكلوية، \leftarrow النسيب الكلوية.

محلول الهيماتوكسيلين مدة دقيقة واحدة، ثم تغسل بالماء عدّة مرّات. تنقل المحضرات إلى محلول الإيوزين مدّة نصف دقيقة، ثم تغسل بالماء عدّة مرّات، ثم توضع في عدّة حمّامات من الكحول، ثم في عدّة حمّامات من الكزليلين تُستمر المحضرات بوضع نقطة من لاصق بلسم كندا جانب النسيج ثم توضع ساترة زجاجية.

- أُجري الفحص النسيجي للكلية بعد تجهيز المحضرات باستخدام المجهر الضوئي وجرى التحري عن وجود تنخر نسيبي والإصابة الكبيبية.

التحليل الإحصائي:

- أُجريت الدراسة الإحصائية باستخدام البرنامج الإحصائي GraphPad Prism 8.0.1.
- قُيِّمت البيانات المعلمية باستخدام اختبار تحليل التباين الأحادي (ANOVA)، أُجريت المقارنة الثنائية بطريقة الفروق الصغرى ذات الدلالة (Least Significant Difference) لإجراء المقارنات الثنائية بين المتوسطات للمجموعات الست المدروسة.
- أما الدراسة النسيجية التي استخدمت بيانات تراتبية لا معلمية Nonparametric Ordinal Data عُبر عنها بتكرار حدوث الإصابة، وأجري اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الإصابة بين المجموعات الثلاث المدروسة.
- عُدّت الفروق جوهرية وذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة ($p<0.05$).

الجدول (1): نتائج المقاييس الكيميائية الحيوية ونسبة

وزن الكلية إلى وزن الجسم

المجموعة	البولة المصلية	الكرياتينين المصلي	نسبة وزن كلية/وزن الجسم
المجموعة الشاهدة الطبيعية	3.4±43	0.04±0.57	0.03±0.61
المجموعة الشاهدة المرضية	***17.8±282	***0.27±4.34	**0.08±0.84
مجموعة الوقاية بالفالزرتان	###12.5±167	###0.18±2.82	0.04±0.80

** وجود فرق جوهري هام بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة

الطبيعية (P<0.01)

*** وجود فرق جوهري شديد الأهمية بالمقارنة مع

المجموعة الشاهدة الطبيعية (P<0.001)

وجود فرق جوهري شديد الأهمية بالمقارنة مع

المجموعة الشاهدة المرضية (P<0.001)

أدى إعطاء الفالزرتان كدواء وافي قبل جرعة السيبلائين إلى انخفاض مستويات البولة والكرياتينين المصليين بفوارق إحصائية شديدة الأهمية (P<0.001) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة المرضية. ولم نلاحظ وجود فرق إحصائي في نسبة وزن الكلية إلى وزن الجسم. كما لاحظنا تحسناً في المعالم النسيجية حيث تراجع تموت وتخر الخلايا النسيجية والإصابة الكبيبية والذي يبدو بواسطة تراجع التوسع في النبيبات الكلوية وتراجع الضمور الكبيبي، فلا نلاحظ وجود فراغات واسعة تفصل بين الكبب ومحافظها في الشكل 2، اللوحة V.

المناقشة:

أُتْمَد لإحداث هذا النموذج من الاعتلال الكلوي على جردان التجربة حسب البروتوكول المستخدم في دراسات سابقة (Zahedi et al, 2015)، (Rastghalam et al, 2014)، حيث حُقنت الحيوانات بـ 2.5 ملغ/كغ/يوم من السيبلائين داخل الصفاق ولمدة 5 أيام متتالية. تشير المستويات العالية للبولة والكرياتينين المصليين في المجموعة الشاهدة المرضية بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية إلى وجود أذية كلوية حادة (Kadhim et al, 2021) وقد يعود ذلك لقطب الخلايا الظهارية النسيجية للسيبلائين الذي يؤدي إلى التهاب كلوي وإجهاد تأكسدي وأذية نسيجية (Imig et al, 2021).

أدى الفالزرتان إلى تحسّن وظيفي ونسجي في نموذج للسمية الكلوية المحرّضة بالسيبلائين مما يدل على التأثير الواقي للكلية للفالزرتان من هذه السمية. إنّ الفالزرتان أحد حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II الغير ببتيدية المستخدمة بشكل واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم (Martínez et al, 2021)، وأوضحت بعض الدراسات أنّ الفالزرتان أكثر حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II نوعية وفعالية وأماناً، كما أثبتت دراسات أخرى أنّ تأثيره الواقي الكلوي مستقل عن التغيرات في ضغط الدم (Raeisi et al, 2016). حيث يمتلك القدرة على تثبيط إنتاج الـ ROS بواسطة زيادة قيم GSH وإعادة حالة الأكسدة والإرجاع Redox إلى الحالة الطبيعية (Martínez et al, 2021). كما تثبت الفالزرتان في دراسة Li وزملائه لعام 2021 جوهرياً من فعالية والتعبير عن N-أسيتيل-β-D-غلوكوزامينيداز لدى الجرذان المعالجة بالجنتاميسين، وهو أنزيم ليزوزومي Lysosomal Enzyme واسع الانتشار في خلايا النبيب الداني الكلوي، يتحرّر منها عندما تُصاب بأذية ويظهر في البول، فقد وُجد أنّ فعاليته الأنزيمية في

البول تتوافق مع مدى الأذية النسيجية، وزاد الفالزراتان جوهرياً من فعالية فوق أوكسيد الدسموتاز superoxide SOD dismutase والغلوتاثيون بيروكسيداز glutathione GPx peroxidase والكاتالاز Catalase CAT في أنسجة الكلية وخفّض جوهرياً من مستويات مالون دي ألدهيد MDA malondialdehyde، كما حسّن الفالزراتان من التغيّر الشكلي المرضي النسيبي. وقد يعود تأثيره المضاد للأكسدة إلى قدرته على خفض الأذية النسيجية الكلية وتثبيط إفراز NAG (Li et al, 2021).

استقت نتائجنا مع نتائج دراسة Razwan وزملائه لعام 2019 (Rizwan et al, 2019) حيث صرّحت بأنّ الفالزراتان هو الدواء المختار للوقاية من سمية الجنتاميسين الكلوية عند مقارنته بالأميلوديبيين واللوزراتان وعقار Stevia rebaudiana Bertoni، ووجدت الدراسة تحسناً واضحاً في المعالم التشريحية كالالتهاب والتتخّر النسيبي وارتشاح الخلايا الالتهابية، وعزت الدراسة الاختلاف في تأثير كل من الفالزراتان واللوزراتان إلى الاختلاف في البنية الكيميائية بينهما والذي يعطي الفالزراتان قدرة أكبر على تفعيل مستقبلات الأنجيوتنسين II من النمط 2، حيث يؤدي تفعيلها إلى الزيادة في معاكسة تأثيرات الأنجيوتنسين II، كما أنّ الفالزراتان يعطي فعالية بشكل مباشر أما اللوزراتان فهو يتحوّل في الجسم لمستقلب أكثر فعالية من المركب الأصلي. وكانت قد وثّقن نتائج دراسة Saleh وزملائه لعام 2009 (Saleh et al, 2009) أثراً واثماً للوزراتان من الأذية الكلوية المحرّضة بالسيبلائين والتي يعتقد أنّها تعود لخواصه المضادة للأكسدة إضافة لحصره لمستقبلات الأنجيوتنسين II في نموذج للأذية الكلوية المحرّضة عند الجرذان بجرعة مفردة من السيبلائين، لكنّ دراسة أخرى لـ Rastghalam وزملائه لعام 2014 (Rastghalam et al, 2014) وثّقن أنّ اللوزراتان غير قادر على وقاية الكلية من

سمية السيبلائين الناتجة عن الإعطاء المستمر للسيبلائين وإنّما أدّى إلى مفاومة الفشل الكلوي، بينما استطاع الفالزراتان في دراستنا وقاية الكلية من السمية الكلوية الناتجة عن الإعطاء المستمر للسيبلائين. استقت نتائجنا مع نتائج Liu وزملائه لعام 2018 (Liu et al, 2019) التي وثّقت تأثير الفالزراتان الحامي للكلية في السمية الكلوية المحرّضة بالدوكسوروبيسين وتحسينه للإصابة الكبيبية، والذي يعود لخواصه المضادة للأكسدة. وتعارضت نتائجنا مع نتائج Esmalee وزملائه لعام 2020 (Esmalee et al, 2020) التي لم تجد تحسناً جوهرياً في الوظيفة الكلوية أو المعالم النسيجية، بل وجدت أنّ الفالزراتان فاقم من ارتفاع مستويات البولة والكرياتينين في نموذج للسمية الكلوية المحرّضة بالسيبلائين، وقد يعود هذا الاختلاف إلى اختلاف مده العلاج والجرعة المستخدمة والنموذج الحيواني المستخدم وبروتوكول تحريض الأذية الكلوية.

الاستنتاج:

سبب السيبلائين سمية كلوية تظاهرت بالمستويات المرتفعة للبولة والكرياتينين المصلين، تعود هذه السمية للأذية النسيبية التي يسببها السيبلائين والتي تظاهرت بتموت ونخر الخلايا النسيبية والضمور الكبيبي. أدّى إعطاء الفالزراتان قبل جرعة السيبلائين إلى حماية الكلية وظيفياً ونسجياً من التأثيرات السامة للسيبلائين.

قد يشكّل الفالزراتان دواءً واعداً للوقاية من السمية الكلوية المحرّضة بالسيبلائين عند المرضى المعالجين بالسيبلائين. لكن ما نزال بحاجة لمزيد من الدراسات لفهم الآليات الدقيقة لتأثير الفالزراتان واختبار تأثيره في الخلايا السرطانية والأورام المعالجة بالسيبلائين. فالمقاربة المثالية لوقاية الكلية تكون بحماية الكلية وتعزيز التأثيرات العلاجية

للسيبلائين على الخلايا السرطانية والأورام. يعتمد تطوير الخلايا الكلوية السليمة والخلايا السرطانية الخبيثة خلال مثل هذه المقاربة على استعراض الاختلافات الحرجة بين العلاج بالسيبلائين.

References

1. Abdullah, A., & Rusli, M. F. (2020). **Valsartan: a brief current review**. Pharmacophore, 1(11), 2.
2. Benigni, A., Cassis, P., & Remuzzi, G. (2010). **Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging**. EMBO molecular medicine, 2(7), 247-257.
3. Dandona, P., Kumar, V., Aljada, A., Ghanim, H., Syed, T., Hofmayer, D., ... & Garg, R. (2003). **Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor- κ B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an antiinflammatory action**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(9), 4496-4501.
4. Dasari, Shaloam and Tchounwou, Paul Bernard. (2014). **Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action**. Eur J Pharmacol, pp. 364–378.
5. Duffy, E. A., Fitzgerald, W., Boyle, K., & Rohatgi, R. (2018). **Nephrotoxicity: Evidence in patients receiving cisplatin therapy**. Clinical journal of oncology nursing, 22(2).
6. El-Sayed, E. S. M., Abd-Ellah, M. F., & Attia, S. M. (2008). **Protective effect of captopril against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats**. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 21(3).
7. Esmaeeli, A., Ebrahimi, F., Tanha, K., Assadi, M., & Seyedabadi, M. (2020). **Low-dose angiotensin AT 1 receptor β -arrestin-biased ligand, TRV027, protects against cisplatin-induced nephrotoxicity**. Pharmacological Reports, 72(6), 1676-1684.
8. Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., & Parker, K. L. (2008). **Manual of Pharmacology and therapeutics**. McGraw-Hill Medical.
9. Imig, J. D., Khan, M. A. H., Burkhan, A., Chen, G., Adebesein, A. M., & Falck, J. R. (2021). **Kidney-Targeted Epoxyeicosatrienoic Acid Analog, EET-F01, Reduces Inflammation, Oxidative Stress, and Cisplatin-Induced Nephrotoxicity**. International journal of molecular sciences, 22(6), 2793.
10. Jaiman, S., Sharma, A. K., Singh, K., & Khanna, D. (2013). **Signalling mechanisms involved in renal pathological changes during cisplatin-induced nephropathy**. European journal of clinical pharmacology, 69(11), 1863-1874.
11. Kadhim, S., Al-Rekabi, M., Mohammed, N., & Al Khafaji, B. (2021). **Potential Protective Effect Of Quercetin Against Cisplatin-Induced Acute Nephrotoxicity In Male Rats**. Systematic Reviews in Pharmacy, 12(2), 248-252.
12. Karasawa, T., & Steyger, P. S. (2015). **An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity**. Toxicology letters, 237(3), 219-227.
13. Kim, M. J., Moon, D., Jung, S., Lee, J., & Kim, J. (2020). **Cisplatin nephrotoxicity is induced via poly (ADP-ribose) polymerase activation in adult zebrafish and mice**. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 318(5), R843-R854.
14. Lassila, M., Finckenberg, P., Pere, A. K., Krogerus, L., Ahonen, J., Vapaatalo, H., & Nurminen, M. L. (2000). **Comparison of enalapril and valsartan in cyclosporine A-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats on high-sodium diet**. British journal of pharmacology, 130(6), 1339-1347.
15. LI, Q. X., JIANG, X. Y., WANG, X., & LI, J. (2021). **Protective Effects of Valsartan on Gentamicin Induced Tubular Injury through Down Regulation of Urinary N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase in Rats**. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 83(1), 69-75.
16. Liu, H. X., Li, J., & Li, Q. X. (2019). **Therapeutic effect of valsartan against doxorubicin-induced renal toxicity in rats**. Iranian journal of basic medical sciences, 22(3), 251.
17. Martínez, V. R., Aguirre, M. V., Todaro, J. S., Ferrer, E. G., & Williams, P. A. (2021). **Candesartan and valsartan Zn (ii) complexes as inducing agents of reductive stress: mitochondrial dysfunction and apoptosis**. New Journal of Chemistry, 45(2), 939-951.
18. Motamedi, F., Nematbakhsh, M., Monajemi, R., Pezeshki, Z., Talebi, A., Zolfaghari, B., ... & Ashrafi, F. (2014). **Effect of pomegranate flower extract on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats**. Journal of nephropathology, 3(4), 133.
19. Ozkok, A., & Edelstein, C. L. (2014). **Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury**. BioMed research international, 2014.

20. Pabla, N., & Dong, Z. (2008). **Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies.** *Kidney international*, 73(9), 994-1007.
21. Peres, L. A. B., & Cunha Júnior, A. D. D. (2013). **Acute nephrotoxicity of cisplatin: molecular mechanisms.** *Brazilian Journal of Nephrology*, 35, 332-340.
22. Raeisi, S., Ghorbanihaghjo, A., Argani, H., Dastmalchi, S., Ghasemi, B., Ghazizadeh, T., ... & Vatankhah, A. M. (2016). **The effects of valsartan on renal glutathione peroxidase expression in alleviation of cyclosporine nephrotoxicity in rats.** *BioImpacts: BI*, 6(3), 119.
23. Rani, N., Bharti, S., Tomar, A., Dinda, A. K., Arya, D. S., & Bhatia, J. (2016). **Inhibition of PARP activation by enalapril is crucial for its renoprotective effect in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats.** *Free radical research*, 50(11), 1226-1236.
24. Rastghalam, R., Nematbakhsh, M., Bahadorani, M., Eshraghi-Jazi, F., Talebi, A., Moeini, M., ... & Shirdavani, S. (2014). **Angiotensin type-1 receptor blockade may not protect kidney against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats.** *International Scholarly Research Notices*, 2014.
25. Rizwan, F., Yesmine, S., Banu, S. G., Chowdhury, I. A., Hasan, R., & Chatterjee, T. K. (2019). **Renoprotective effects of stevia (Stevia rebaudiana Bertoni), amlodipine, valsartan, and losartan in gentamycin-induced nephrotoxicity in the rat model: Biochemical, hematological and histological approaches.** *Toxicology reports*, 6, 683-691.
26. Saleh, S., Ain-Shoka, A. A., El-Demerdash, E., & Khalef, M. M. (2009). **Protective effects of the angiotensin II receptor blocker losartan on cisplatin-induced kidney injury.** *Chemotherapy*, 55(6), 399-406.
27. Shalkami, A. G. S., Hassan, M. I., & Abd El-Ghany, A. A. (2018). **Perindopril regulates the inflammatory mediators, NF- κ B/TNF- α /IL-6, and apoptosis in cisplatin-induced renal dysfunction.** *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 391(11), 1247-1255.
28. Stegbauer, J., Lee, D. H., Seubert, S., Ellrichmann, G., Manzel, A., Kvakhan, H., ... & Linker, R. A. (2009). **Role of the renin-angiotensin system in autoimmune inflammation of the central nervous system.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 10.
29. Szabó, C., Pacher, P., Zsengellér, Z., Vaslin, A., Komjáti, K., Benkő, R., ... & Kollai, M. (2004). **Angiotensin II-mediated endothelial dysfunction: role of poly (ADP-ribose) polymerase activation.** *Molecular Medicine*, 10(1), 28-35.
30. Wright, D. K., & Manos, M. M. (1990). **Sample preparation from paraffin-embedded tissues.** *PCR protocols: a guide to methods and applications*, 19, 153-159.
31. Zablocki, D., & Sadoshima, J. (2013). **Angiotensin II and oxidative stress in the failing heart.** *Antioxidants & redox signaling*, 19(10), 1095-1109.
32. Zahedi, A., Nematbakhsh, M., Moeini, M., & Talebi, A. (2015). **Role of endothelin receptor antagonist and bosentan in cisplatin-induced nephrotoxicity in ovariectomized estradiol treated rats.** *Journal of nephropathology*, 4(4), 134.