

ارزیابی سرولوژیکی تاثیر تجویز سولفات منیزیم بر عملکرد کلیه متعاقب

القا ایسکمی - رپرفیوژن در موش صحرایی

احمد اصغری^{۱*}، نگین جمشیدی^۲، مهرداد نشاط^۳، پژمان مرتضوی^۴

چکیده

مقدمه

ایسکمی رپرفیوژن عبارت است از بازگشت مجدد خون به بافت ایسکمیک. هدف از این تحقیق بررسی سرولوژیکی تاثیر تجویز سولفات منیزیم بر عملکرد کلیه متعاقب القا ایسکمی رپرفیوژن در موش صحرایی می‌باشد. در این مطالعه از ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار استفاده شد که بصورت تصادفی به ۵ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه sham موشهای این گروه هیچ دارویی دریافت نکرده و مساوی با سایر گروه‌ها آب مقطر گاوآژ گردید و پس از یک هفته، نمونه‌خونی اخذ گردید. گروه کنترل (IR) : این گروه تا زمان ایجاد ایسکمی رپرفیوژن هیچ دارویی دریافت نکرده و بعد از یک هفته محوطه بطنی آنها باز شد و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ۴۵ دقیقه آزاد شد و ۸ ساعت بعد از آن اخذ نمونه‌خونی صورت گرفت. گروه سوم: یک هفته قبل از القا ایسکمی، سولفات منیزیم (۲۵mg/kg) گاوآژ شد و بعد از یک هفته محوطه بطنی آنها باز شد، عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ۴۵ دقیقه آزاد گردید و ۸ ساعت پس از آن، نمونه‌خونی گرفته شد. گروه چهارم: یک هفته قبل از ایسکمی، سولفات منیزیم (۵۰mg/kg) گاوآژ شد و بعد از یک هفته محوطه بطنی آنها باز شده و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته شده و بعد از ۴۵ دقیقه آزاد گردید. سپس ۸ ساعت بعد از آن، اخذ نمونه‌خونی صورت گرفت. گروه پنجم: یک هفته قبل از ایجاد ایسکمی، سولفات منیزیم (۱۰۰mg/kg) گاوآژ شد و بعد از یک هفته محوطه بطنی آنها باز شده و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته شده و بعد از آن غیرضربه‌ای بسته شده و بعد از ۴۵ دقیقه آزاد گردید. سپس ۸ ساعت بعد از آن نمونه‌خونی اخذ شد. در روزهای صفر (قبل از تجویز دارو)، بعد از پایان ایسکمی و ۸ ساعت پس از بازخون‌رسانی، نمونه‌خونی جمع‌آوری شد و مقادیر تغییرات سرولوژیکی کراتینین سرم و BUN مورد بررسی قرار گرفت.

کلیه‌ها در خارج پرده‌ی صفاقی قرار دارند و از اعضای مهم بدن بوده که همواره در حال تنظیم ترکیبات شیمیایی، فشار اسمزی خون و حجم مایعات بدن می‌باشند. کلیه‌ها به راحتی تحت تاثیر عوامل مختلفی همچون عوامل فیزیکی، شیمیایی، باکتریایی و ویروسی قرار می‌گیرند و در نهایت بر اثر اختلالات ایجاد شده در کارکرد آنها، سایر قسمت‌های بدن نیز متاثر می‌شوند. ایسکمی کلیوی حادثه مهمی است که معمولاً می‌تواند متعاقب پیوند کلیه، همی نفرکتومی، شوک هموراژیک و بسیاری از بیماری‌های دیگر رخ دهد. به آسیب سلولی که بر اثر بازگشت مجدد خون به بافت ایسکمیک رخ می‌دهد، آسیب ایسکمی - رپرفیوژن گویند. ایسکمی رپرفیوژن به وسیله‌ی چهار مکانیسم سبب آسیب سلولی می‌شود: ۱- از طریق ایجاد آسیب جدید ۲- متابولیت‌های فعال اکسیژن ۳- التهاب ۴- کمپلمان‌ها. در صورتی که دوره‌ی ایسکمی فاز اول طولانی باشد، آسیب سلولی ناشی از ایسکمی رپرفیوژن برگشت ناپذیر خواهد بود و مرگ سلولی را در پی خواهد داشت. منیزیم یکی از عناصر حائز اهمیت در فعالیت‌های فیزیولوژیک می‌باشد. منیزیم در بیش از ۳۰۰ واکنش آنزیمی شرکت می‌کند، بخصوص در فرآیندهای مرتبط با تشکیل و بکارگیری ATP مهم می‌باشد (۱ و ۲). همچنین منیزیم یک عملکرد اندوکرینی مهم دارد و برای سنتز پروتئین مورد نیاز است. شواهد نشان می‌دهند که منیزیم یک نقش ضروری در عملکرد پمپ سدیمی - پتاسیمی غشاء سلولی ایفا می‌کند (۵).

داده‌های حاصل مورد آنالیز آماری قرار گرفت ($p < 0/05$). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سطوح BUN و کراتینین سرم در گروه‌های پیش‌درمان شده با سولفات منیزیم در مقایسه با گروه‌های درمان نشده، پایین‌تر بوده و سولفات منیزیم توانسته است از آسیب‌های وارده به کلیه متعاقب القا ایسکمی رپرفیوژن جلوگیری بعمل آورد.

واژگان کلیدی: کلیه، ایسکمی - رپرفیوژن، سولفات منیزیم، موش صحرایی.

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۱۰ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۱/۲۷

* گروه جراحی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. (dr.ahmad.asghari@gmail.com)

۲. دانش آموخته دکتری حرفه‌ای دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳. گروه علوم دامگاه دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

۴. گروه پاتولوژی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران نگهداری شدند. به منظور پرهیز از استرس و سازگار شدن حیوانات با محیط، هیچگونه آزمایشی به مدت یک هفته روی موش‌ها صورت نگرفت و تمامی حیوانات تحت شرایط محیطی و تغذیه‌ای یکسان (دما، رطوبت، نور، نوع جیره غذایی و تعداد دفعات غذای یکسان) نگهداری شدند و در چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شدند. تغذیه موش‌ها با استفاده از پلت آماده مخصوص حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت و آب نیز بصورت مصرف آزاد با استفاده از آب لوله کشی شهری تامین شده و در اختیار حیوانات قرار گرفت. مراحل این مطالعه مطابق اصول اخلاقی مورد تایید کمیته‌های بین المللی حمایت از حقوق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات انجام گرفت.

گروه‌های مورد مطالعه:

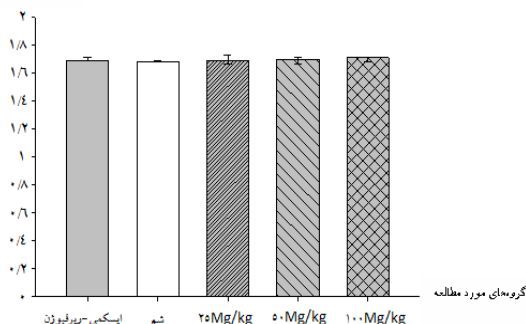
الف- گروه Sham: موش‌های این گروه هیچ دارویی دریافت نکرده و مساوی با سایر گروه‌ها آب مقطر گاوآژ گردید و بعد از یک هفته حیوانات بیهوش شدند و نمونه خونی اخذ شد. ب- گروه کنترل (IR): که تا زمان ایجاد ایسکمی رپرفیوژن هیچ دارویی دریافت نکردند و بعد از یک هفته حیوانات بیهوش شده و محوطه بطنی از رهیافت خط میانی شکم باز شده و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ۴۵ دقیقه آزاد شد و ۸ ساعت بعد از آن نمونه خونی اخذ شد (۱۸ و ۱۶). ج- گروه سوم که یک هفته قبل از ایجاد ایسکمی هر روز سولفات منیزیم (۲۵ mg/kg) گاوآژ شد و بعد از اتمام یک هفته، حیوانات بیهوش شده و سپس محوطه بطنی از رهیافت خط میانی شکم باز شده و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیر-ضربه‌ای بسته و بعد از ۴۵ دقیقه آزاد شد و ۸ ساعت بعد از آن نمونه خونی اخذ گردید. د- گروه چهارم که یک هفته قبل از ایجاد ایسکمی، هر روز سولفات منیزیم (۵۰ mg/kg) گاوآژ شد و بعد از اتمام یک هفته، حیوانات بیهوش شده، سپس محوطه بطنی از رهیافت خط میانی شکم باز شده و عروق کلیه‌ها

منیزیم یک یون ضروری است که برای فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها لازم است. این آنزیم‌ها شامل آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز، سنتز و شکست اسیدهای چرب و متابولیسم پروتئین و DNA می‌باشند. بعلاوه منیزیم برای فعالیت آدنیلات سیکلاز که سیگنال‌های هورمونی خارج سلولی را به درون سلول منتقل می‌کند مورد نیاز می‌باشد (۴). میزان منیزیم درون سلولی در سلول‌هایی که به سرعت در حال تکثیر می‌باشند، بالا می‌باشد که این موضوع اثبات می‌کند که انتقال منیزیم سلولی با فعالیت متابولیک سلول مرتبط است (۱۷). منیزیم یک نقش کلیدی در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی مانند متابولیسم انرژی سلولی، همانندسازی سلولی و سنتز پروتئین دارد (۱۳). همچنین نقش مهمی در متابولیسم کربوهیدرات و بنابراین در مدیریت و اداره دیابت ملیتوس ایفا می‌کند (۱۵). اهمیت منیزیم در حفظ تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها بخوبی مشخص شده است (۱۱) و یک نقش ضروری در واکنش‌های سلول‌های بنیادی ایفا می‌کند (۳). اهمیت فرآیندهای التهابی-ایمنی (Immunoinflammatory) در پاتولوژی کمبود منیزیم مشخص شده است (۱۹). با توجه به تاثیر بسزای رادیکال‌های آزاد در ایجاد آسیب‌های ایسکمی-رپرفیوژن به نظر می‌رسد منیزیم با دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و تاثیر بر روی پیش-سازهای التهابی در کاهش آسیب‌های حاصل از این فرآیند، موثر باشد. لذا در این مطالعه به بررسی سرولوژیکی تاثیر تجویز سولفات منیزیم بر عملکرد کلیه متعاقب القا ایسکمی-رپرفیوژن در موش صحرائی پرداخته شده است.

مواد و روش کار

در این مطالعه از ۲۵ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد که بصورت تصادفی به ۵ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. موش‌ها از بخش تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران تهیه و در قفس‌های مخصوص واقع در دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد

میلی گرم درمسی لیتر



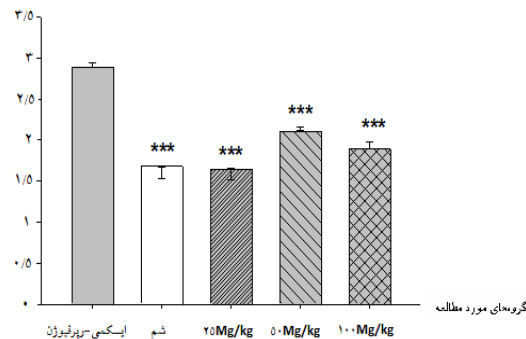
نمودار ۱- میزان کراتینین در گروه‌های مختلف در روز صفر

میزان کراتینین در گروه‌های مختلف بلافاصله بعد از پایان

ایسکمی

با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان کراتینین بعد از پایان ایسکمی مشخص گردید که گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری ($P < 0/005$) در کاهش میزان کراتینین در مقایسه با گروه IR وجود دارد (نمودار ۲).

میلی گرم درمسی لیتر



نمودار ۲- میزان کراتینین در گروه‌های مختلف بلافاصله بعد از پایان

ایسکمی

میزان کراتینین در گروه‌های مختلف ۸ ساعت بعد از پایان

ایسکمی

با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان کراتینین ۸ ساعت بعد از پایان ایسکمی مشخص گردید که گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری در کاهش میزان کراتینین در مقایسه با گروه IR وجود دارد (نمودار ۳).

توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ۴۵ دقیقه آزاد و ۸ ساعت بعد از آن نمونه خونی اخذ شد. ه- گروه پنجم که یک هفته قبل از ایجاد ایسکمی، هر روز سولفات منیزیم (mg/kg) (۱۰۰) گاوآژ شد و بعد از اتمام یک هفته، حیوانات بیهوش شده و سپس محوطه بطنی از رهیافت خط میانی شکم باز شد و عروق کلیه‌ها توسط پنس غیرضربه‌ای بسته و بعد از ۴۵ دقیقه آزاد شد و ۸ ساعت بعد از آن نمونه خونی اخذ شد.

روش جراحی:

بعد از گذشت یک هفته از خوردن داروها، تمامی حیوانات توسط داروهای کتامین هیدروکلراید (60 mg/kg) و زایلازین (10 mg/kg) با تزریق داخل صفاقی بیهوش شده و جهت ایجاد ایسکمی رپرفیوژن، خط میانی شکم برش داده شد، سپس عروق کلیوی توسط پنس غیر ضربه ای (Non-traumatic) بسته شده و بعد از ۴۵ دقیقه آزاد گردید (۱۸). جهت مرطوب نگاه داشتن ناحیه، از تامپون خیس شده با نرمال سالین گرم استفاده شد. پس از گذشت ۴۵ دقیقه، آن‌ها را برداشته و خط میانی شکم طبق روش‌های متداول (عضلات با نخ و ویکریل ۰-۴ و پوست با نخ نایلون ۰-۴) بخیه گردید.

آزمایشات سرولوژیکی:

در روز صفر (قبل از تجویز داروها) و بعد از پایان ایسکمی و ۸ ساعت پس از بازخونرسانی، نمونه خونی جمع‌آوری شده و مقادیر کراتینین سرم و BUN مورد بررسی قرار گرفت.

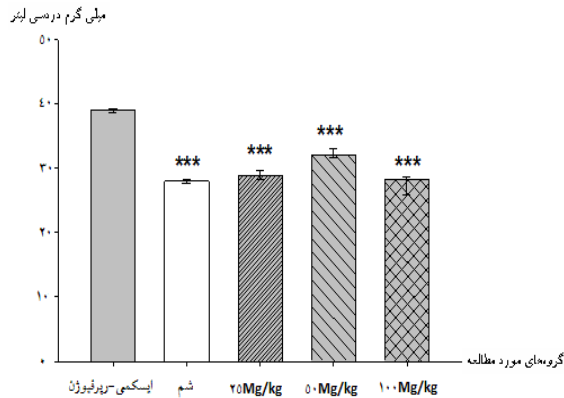
آنالیز آماری:

برای تحلیل داده‌ها از بسته نرم‌افزاری SPSS-16 استفاده شد. داده‌ها به روش one way anova آنالیز گردیدند و اختلافات در سطح $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی شدند.

نتایج سرولوژی

میزان کراتینین در گروه‌های مختلف در روز صفر

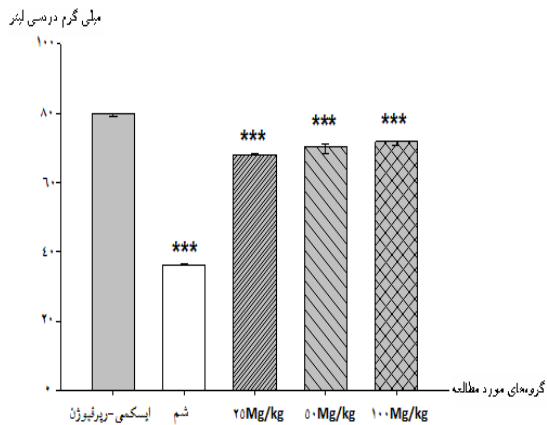
با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان کراتینین در روز صفر مشخص گردید بین گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد (نمودار ۱).



نمودار ۵- میزان BUN در گروه‌های مختلف بلافاصله بعد از پایان ایسکمی

میزان BUN در گروه‌های مختلف ۸ ساعت بعد از پایان ایسکمی

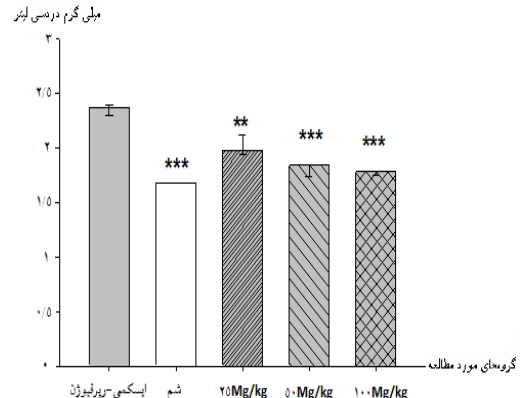
با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان BUN ۸ ساعت بعد از پایان ایسکمی مشخص گردید که گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری ($P < 0/005$) در کاهش میزان BUN در مقایسه با گروه IR وجود دارد (نمودار ۶).



نمودار ۶- میزان BUN در گروه‌های مختلف ۸ ساعت بعد از پایان ایسکمی

بحث

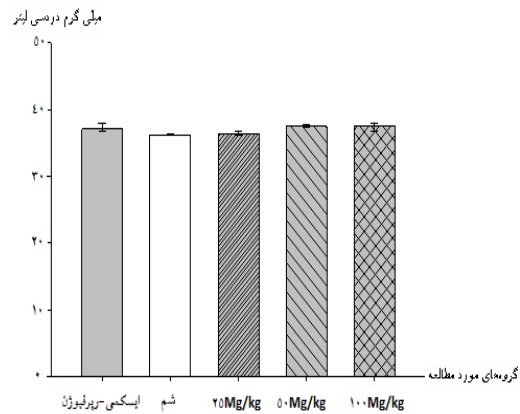
در این مطالعه تغییرات سرولوژیکی تاثیر تجویز سولفات منیزیم بر عملکرد کلیه متعاقب القا ایسکمی - رپرفیوژن در موش صحرائی بررسی شد و مشخص شد که سولفات



نمودار ۳- میزان کراتینین در گروه‌های مختلف ۸ ساعت بعد از پایان ایسکمی

میزان BUN در گروه‌های مختلف در روز صفر

با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان BUN در روز صفر مشخص گردید بین گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد (نمودار ۴).



نمودار ۴- میزان BUN در گروه‌های مختلف در روز صفر

میزان BUN در گروه‌های مختلف بلافاصله بعد از پایان ایسکمی

با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میزان BUN بعد از پایان ایسکمی مشخص گردید که گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری ($P < 0/005$) در کاهش میزان BUN در مقایسه با گروه IR وجود دارد (نمودار ۵).

لیپید پرواکسیداسیون می باشد کاهش می یابد. همچنین ویتامین E در پلاسما افزایش یافته که به خاطر کاهش استرس اکسیداتیو در موش های درمان شده با منیزیم می باشد (۶). نشان داده شده که منیزیم ظرفیت آنتی اکسیدانی بالایی دارد و در بیماران پره-اکلامپتیک (preeclamptic) درمان شده با سولفات منیزیم، لیپید پرواکسیداسیون کمتری نسبت به گروه درمان نشده داشتند. در تایید این مطلب مطالعات پیشین نشان داده که سولفات منیزیم می تواند آسیب مغزی ایجاد شده در اثر هایپوکسی در نوزاد خوکچه هندی و همچنین استرس اکسیداتیو القا شده به وسیله تشعشع در طناب نخاعی موش صحرایی را کاهش دهد. تولید گونه های واکنشگر اکسیژن (reactive oxygen species) ROS و نیتروژن که در اثر استرس اکسیداتیو القا می شود، منجر به اختلال در مسیرهای حیاتی مانند متابولیسم انرژی، پاسخ حیاتی - استرسی (survival/stress response) و آپوپتوز می شود. در حالیکه رت های درمان شده با منیزیم، غلظت پلاسمایی نیتریک اکساید (NO) و همچنین نیتریک-اکساید و MDA (Malondialdehyde) روی پایین تری در مقایسه با گروه درمان نشده داشتند. در ادامه مطرح می شود که استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی نقش اصلی را در پیشرفت جراحات ریوی ایجاد شده در اثر ایسکمی رپرفیوژن دارند. چون اکسیدانت ها و ارتشاح لکوسیت ها و مولکول های التهابی به صورت هم نیروزا عمل می کنند و موجب آسیب به سلول های اندوتلیال عروق ریز ریه (Microvascular Endothelial Cell) می شود که منجر به کاهش یکپارچگی این عروق و در نهایت تداخل در تبادل گازها و کاهش عملکرد ریه ها می شود. اما در گروه درمان شده با سولفات منیزیم میزان ارتشاح لکوسیت ها و غلظت پلاسمایی IL6 و مولکول های التهابی ریوی بسیار پایین تر از گروه درمان نشده بوده است. در واقع مکانیسم اصلی سولفات منیزیم برای کاهش دادن آسیب وارده به ریه، مهار کردن (L-type calcium channels) است و سولفات منیزیم برای اعمال اثر حفاظتی خود در برابر آسیب

منیزیم توانسته است کاهش معنی داری در میزان BUN و کراتینین سرم در مقایسه با گروه IR ایجاد کند. آسیب ایسکمیک - رپرفیوژن کلیوی علت اصلی نارسایی حاد کلیه را تشکیل می دهد (۱۲). مرگ سلولی به دنبال آسیب ناشی از بازگشت مجدد جریان خون کلیوی در ارتباط نزدیک با تولید رادیکال های آزاد و لیپید پراکسیداسیون ناشی از آن می باشد (۱۴). رادیکال های آزاد اتم ها یا ملکول هایی با یک یا تعداد بیشتر الکترون جفت نشده هستند. رادیکال های آزاد عناصر اکسیدکننده ای هستند زیرا که آنها تمایل به گرفتن الکترون از اتم ها و مولکول های دیگر دارند تا به صورت جفت الکترون در آیند. رادیکال های آزاد به DNA، پروتئین ها و لیپیدها از راه های مختلف صدمه می زنند که منجر به تخریب ژن ها، پروتئین های ساختمانی، آنزیم ها و سطح سلول ها می شوند. در چندین مطالعه به وضوح خواص آنتی اکسیدانی سولفات منیزیم علیه یکسری از گونه های واکنشگر اکسیژن تایید شده است که می توان استنباط کرد، پیش درمانی با سولفات منیزیم قبل از ایجاد ایسکمی رپرفیوژن سبب جلوگیری از ایجاد آسیب رادیکال های آزاد بر بافت می گردد. از جمله در مطالعه ای که دیابت تجربی به وسیله ی آلوکسان ایجاد شده بود و همراه با افزایش استرس اکسیداتیو بوده است، تامین منیزیم توانسته تا حدی پارامترهای آنتی اکسیدانی را احیا کند و استرس اکسیداتیو را کاهش دهد (۸). شواهدی وجود دارند که نشان می دهند منیزیم می تواند بعنوان یک آنتی اکسیدان عمل کند و منیزیم میزان تولید آنزیم خشی کننده رادیکال های آزاد و سوپراکسید دیسموتاز را افزایش داده (۱) در حالیکه کاهش منیزیم حساسیت سلولی به تخریب اکسیداتیو را افزایش داده (۷) و موجب افزایش تولید رادیکال های آزاد در مطالعات سلولی می شود (۶). همچنین تامین منیزیم، ویتامین C را در پلاسما و کبد موش های صحرایی دیابتیک افزایش داده که به خاطر نقش منیزیم در سنتز ویتامین C می باشد. به علاوه با تامین منیزیم سطح MDA (Malondialdehyde) که نشان دهنده ی میزان

ویتامین C و گلوکاتینون و یا کاهش استرس اکسیداتیو باشد. افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو بعد از تأمین منیزیم، نشان می‌دهد که منیزیم تمام ظرفیت آنتی‌اکسیدان‌ها را در حیوانات دیابتیک بازیابی می‌کند. مکانیسم اینکه منیزیم چگونه فعالیت آنزیم‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد مشخص نیست؛ اما احتمالاً منیزیم با متابولیزه کردن پروکسیدهای سلولی افزایش یافته، از فعالیت آنزیم‌ها محافظت می‌کند. همچنین موجب افزایش زمان فعالیت آنزیم‌ها می‌شود (۸).

طبق گزارش kruse، از نشانه‌های کمبود منیزیم، اتساع عروق محیطی به همراه پرخونی است که در ارتباط با دگرانوله شدن ماست سل‌ها و آزاد شدن هیستامین و واسطه‌های التهابی است. احتمالاً این پاسخ التهابی القاء شده در نتیجه‌ی کمبود منیزیم، یک روند التهابی نورولوژیک و به دلیل ترشح Substance P (SP) می‌باشد و به نظر می‌رسد که این پاسخ التهابی، عامل آسیب اکسیداتیو در کمبود منیزیم می‌باشد. احتمالاً (sp) اولین اتفاق پاتوفیزیولوژیکی است که منجر به تحریک سایتوکاین‌های التهابی در کمبود منیزیم می‌شود. ولی مشاهده کردند که بدون افزایش (sp)، IL6 زیاد می‌شود و ممکن است به دلیل کمبود منیزیم باشد و نه به دلیل افزایش (sp). در تایید این مطلب Weglicki در مطالعه‌ای نشان داد که در صورت کمبود منیزیم سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α و IL6 افزایش می‌یابد (۱۰). در مطالعه‌ای نشان داده شده که سولفات منیزیم اثر حفاظت‌کننده عصبی بر روی عملکرد آکسونی در موش‌ها دارد. همچنین سولفات منیزیم آپوپتوز نورونی در آسیب ایسکمی رپرفیوژن در مغز را کاهش می‌دهد. به علاوه سولفات منیزیم با سرکوب کردن افزایش لاکتات و MDA (malondialdehyde) از آسیب ایسکمی - رپرفیوژن در مغز جلوگیری می‌کند. سولفات منیزیم از طناب نخاعی در برابر آسیب در سگ‌هایی که دچار ایسکمی بوده‌اند محافظت کرده - است. به نظر می‌رسد تجویز عمومی سولفات منیزیم اندازه‌ی ناحیه‌ی تروما در حیوانات را محدود می‌کند (۲۱). با توجه به

ایسکمی - رپرفیوژن، به عنوان آنتاگونیستی علیه (L-type calcium channels) عمل می‌کند. (L-type calcium channels) اعضای مهمی از (Trans-membrane ion channel proteins) هستند که در نفوذ سیگنال کلسیم به داخل سلول‌های ایمنی دخیل هستند. مطالعات قبلی نشان دادند که (L-type calcium channels) در واسطه‌گری، افزایش سطح داخل سلولی کلسیم، که در اثر ایسکمی - رپرفیوژن القا شده، نقش دارند. این افزایش زودگذر سطوح کلسیم داخل سلول، می‌تواند مسیرهای پیام‌رسانی مانند فاکتور نسخه‌برداری - فاکتور هسته‌ای (NF-kB) و TLR (toll like receptor) را فعال نموده و متعاقباً پاسخ التهابی را القا کند. بیان مولکول‌های التهابی توسط فاکتور نسخه‌برداری - فاکتور هسته‌ای (NF-kB) تنظیم می‌شود و فعال شدن این فاکتور از طریق مسیرهای سیگنالی TLR، انجام می‌شود. بنابراین استرس اکسیداتیو از طریق فعال‌سازی TLR و متعاقباً (NF-kB) برای ایجاد پاسخ التهابی عمل می‌کند. از طرفی افزایش موقت سطوح کلسیم داخل سلولی، با مکانیسم‌هایی که موجب تداخل در عملکرد میتوکندری می‌شود، منجر به مرگ سلول، نکروز و آپوپتوز می‌شود. سولفات منیزیم با مهار کردن (L-type calcium channels)، از التهاب، نکروز و آپوپتوز جلوگیری می‌کند (۹). منیزیم برای رشد سلولی ضروری است و کمبود آن تکثیر سلولی را با Upregulate کردن فاکتورهای مهارکننده‌ی چرخه سلولی مانند p27 در سلول‌های اندوتلیال پستانداران و p21 در انسان مهار می‌کند. کمبود منیزیم تولید ROS (reactive oxidative species) و متعاقباً آسیب اکسیداتیو DNA را افزایش می‌دهد. همچنین کمبود منیزیم بعد از چند روز یک سندروم التهابی بالینی ایجاد می‌کند که مشخصه‌ی آن فعال شدن لکوسیت‌ها، ماکروفاژها، آزاد شدن سایتوکاین‌های التهابی و پروتئین‌های فاز حاد و تولید رادیکال‌های آزاد بیشتر است (۲۰). نشان داده شد که تأمین منیزیم در موش‌های دیابتیک، ویتامین C و total thiols را در پلاسما و کبد افزایش می‌دهد که احتمالاً به خاطر نقش منیزیم در سنتز

- mitigates lung injury induced by bilateral lower limb ischemia-reperfusion in rats. *J. Sur. Res.* 171(1): e97-e106.
10. Malpuech-Brugère, C., Nowacki, W., Daveau, M., Gueux, E., Linard, C., Rock, E. (2000): Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Bioch. Biophys. Acta (BBA)-Molecu. Basis. Dise.* 1501(2-3): 91-98.
11. Manuel y Keenoy, B., Moorkens, G., Vertommen, J., Noe, M., Neve, J., De Leeuw, I. (2000): Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *J. Amer. College. Nutr.* 19(3): 374-382.
12. Montagna, G., Hofer, C.G., Torres, A.M. (1998): Impairment of cellular redox status and membrane protein activities in kidneys from rats with ischemic acute renal failure. *Bioch. Biophys. Acta (BBA)-Molecu. Basis. Dise.* 1407(2): 99-108.
13. Noronha, J.L., Matuschak, G.M. (2006): Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *App. Physio. Intens. Care. Med. P.* 157-69.
14. Paller, M.S., Hoidal, J., Ferris, T.F. (1984): Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J. Clin. Inves.* 74(4): 1156.
15. Paolisso, G., Sgambato, S., Gambardella, A., Pizza, G., Tesouro, P., Varricchio, M. (1992): Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Amer. J. clin. nutr.* 55(6): 1161-1167.
16. Patel, N.S., Sharples, E.J., Cuzzocrea, S., Chatterjee, P.K., Britti, D., Yaqoob, M.M. (2004): Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo. *Kidney. internl.* 66(3) : 983-989.
17. Rude, R.K. (1933): Magnesium metabolism and deficiency. *Endo. Metab. Clin. North Amer.* 22(2): 377-395.
18. Vesey, D.A., Cheung, C., Pat, B., Endre, Z., Gobe, G., Johnson, DW. (2004): Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Neph. Dialy. Transp.* 19(2): 348-355.
- نتایج حاصل از پژوهش حاضر می‌توان چنین بیان کرد که سولفات منیزیم بدلیل دارا بودن خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی توانسته موجب کاهش آسیب کلیوی متعاقب القا ایسکمی - رپرفیوژن در کلیه موش صحرائی گردد.

فهرست منابع

1. Afanas' ev, I.B., Suslova, T.B., Cheremisina, Z.P., Abramova, N.E., Korkina, L.G. (1995): Study of antioxidant properties of metal aspartates. *Analyst.* 120(3): 859-862.
2. Bagnis, C., Beaufils, H., Jacquiaud, C., Adabra, Y., Jouanneau, C., Le Nahour, G. (2011): Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Neph. Dialy. Transp.* 16(5): 932-938.
3. Durlach, J., Bac, P., Durlach, V., Rayssiguier, Y., Bara, M., Guiet-Bara, A. (1998): Magnesium status and ageing: an update. *Magnesium research: official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium.* 11(1): 25.
4. Elin, R. (1987): Assessment of magnesium status. *Clin. Chem.* 33(11): 1965-1970.
5. Flatman, P.W., Lew, V.L. (1981): The magnesium dependence of sodium-pump-mediated sodium-potassium and sodium-sodium exchange in intact human red cells. *J. physio.* 315(1): 421-446.
6. Freedman, A.M., Atrakchi, A.H., Cassidy, M.M., Weglicki, W.B. (1990): Magnesium deficiency-induced cardiomyopathy: protection by vitamin E. *Bioche. Biophys. Res. Commun.* 170(3): 1102-1106.
7. Freedman, A.M., Mak, I.T., Stafford, R.E., Dickens, B.F., Cassidy, M.M., Muesing, R.A. (1992): Erythrocytes from magnesium-deficient hamsters display an enhanced susceptibility to oxidative stress. *Amer. J. Physio-Cell Physio.* 262(6): C1371-C5.
8. Hans, C.P., Chaudhary, D.P., Bansal, D.D. (2003): Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. *Magnes. Res.* 16(1): 13-9.
9. Kao, M.C., Jan, W.C., Tsai, P.S., Wang, T.Y., Huang, C.J. (2011): Magnesium sulfate

19. Weglicki, W.B., Phillips, T.M., MAK, I., Cassidy, M.M., Dickens, B.F., Stafford, R. (1994): Cytokines, Neuropeptides, and Reperfusion Injury during Magnesium Deficiency. *Annals . New Y . Acad. Sci.* 723(1): 246-257.
20. Wolf, F.I., Trapani, V., Simonacci, M., Boninsegna, A., Mazur, A., Maier, J.A. (2008): Magnesium deficiency affects mammary epithelial cell proliferation: involvement of oxidative stress. *Nutr. cancer.* 61(1): 131-136.
21. Yavuz, Y., Mollaoglu, H., Yürümez, Y., Uçok, K., Duran, L., Tünay, K. (2013): Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *Europ. rev. med. pharm. sci.* 17(suppl1): 28-33.