



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه

## عنوان:

بررسی اثر هارمین بر آسیب کلیوی ناشی از تجویز  
سیس پلاتین در موش کوچک آزمایشگاهی نر Balb/c

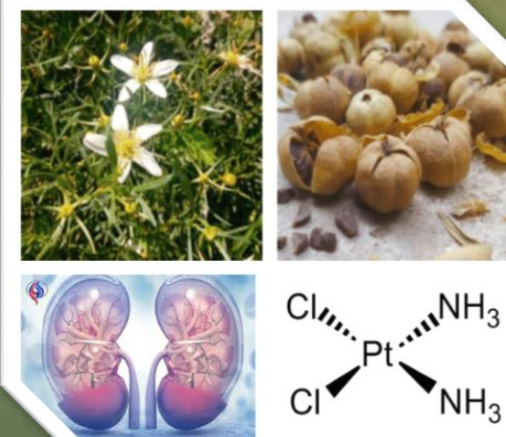
برگرفته از طرح شماره ۹۹۰۱۵۵

نام و نام خانوادگی استاد:

دکتر علی قنبری

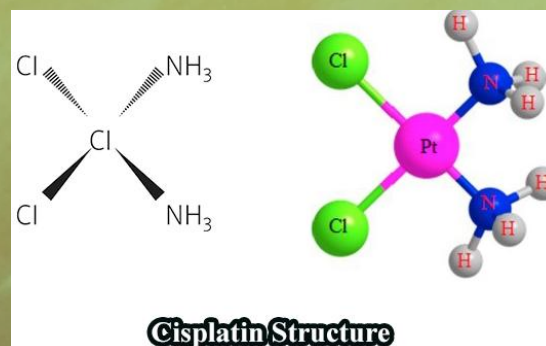
گروه:

علوم تشریحی



## داروی سیس پلاتین (cisplatin)

داروی ضد سرطان سیس دی آمینو- دی کلروپلاتینوم یا سیس پلاتین، یک کمپلکس معدنی آسیب رساننده به DNA است که در این کمپلکس از ترکیب فلز پلاتین و لیگاند های آمین و کلر به عنوان یک داروی شیمی درمانی استفاده می شود. فرمول مولکولی این دارو  $PtCl_2(NH_3)_2$ ، جرم مولکولی  $301/1$  و نیمه عمر  $30-100$  ساعت می باشد.



سیس پلاتین جهت درمان بسیاری از سرطان ها مانند سرطان های تخمدان، بیضه، پروستات، پستان و سر و گردن استفاده می شود.

بعد از ورود سیس پلاتین به سلول، لیگاند کلرید به وسیله مولکول آب جایگزین می شود. نتیجه این واکنش تشکیل و تجمع پلاتینیوم با بار مثبت است که با جایگاه هسته دوست روی مولکول DNA واکنش نشان می دهد. این کمپلکس از سنتز DNA با تشکیل اتصالات متقاطع داخل و بین رشته ای و دنا توره نمودن مارپیچ دوتایی جلوگیری می کند و در نهایت از تقسیم سلولی جلوگیری می کند.

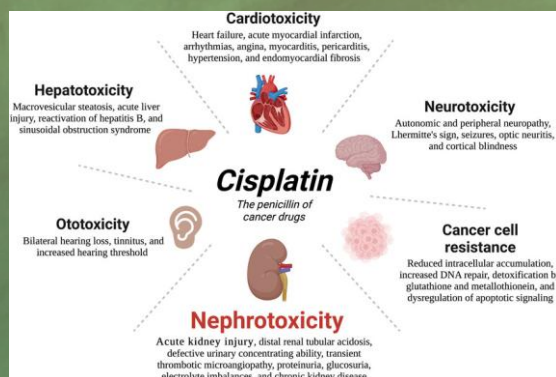
## عوارض جانبی سیس پلاتین

متأسفانه مشکل اصلی داروی سیس پلاتین این است که علاوه بر از بین بردن سلول های سرطانی، به بافت های سالم بخصوص بافت هایی که تقسیم میتوز دارند به طور ناخواسته آسیب می زند.

مهمترین اثر جانبی این دارو که مصرف این دارو را محدود می کند، خاصیت سمیت وابسته به دوز آن است.

سیس پلاتین دارای اثرات جانبی شامل نورو توکسیسیته (سمیت مغزی)، اتوتوکسیسیته (سمیت گوش)، گاستروتوکسیسیته (سمیت دستگاه گوارش)، واکنش های آلرژیک و از همه مهمتر نفروتوکسیسیته (سمیت کلیه) می باشد.

مهمترین محدودیت دوز سیس پلاتین مربوط به اثر جانبی آن نفروتوکسیسیته می باشد که در سال ۱۹۷۱ اولین گزارش از نفروتوکسیسیته سیس پلاتین اعلام شد.



نفروتوکسیسیته سیس پلاتین سبب آسیب بافت کلیه، مرگ سلولی لوله های کلیه و کاهش عملکرد کلیه می شود و در نهایت آسیب حاد کلیه را به دنبال دارد.



## اثر سیس پلاتین بر کلیه

کلیه اولین و مهمترین راه دفع مواد زاید سمی و یکی از اندام‌های متعادل‌کننده الکترولیت‌ها می‌باشد. به‌علاوه دفع متابولیت‌های حاصل از اختلالات سایر اندام‌ها نیز از طریق این ارگان انجام می‌پذیرد. بیماری‌های کلیوی یکی از مهمترین علل مرگ و میر در سراسر جهان هستند که به دو دسته نارسایی کلیوی حاد و مزمن تقسیم می‌شوند. سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین مهمترین عارضه جانبی و محدود کننده مصرف آن در درمان می‌باشد.

یکی از عوامل القا کننده نارسایی کلیوی حاد، داروی سیس پلاتین است. به‌طور معمول شروع نارسایی کلیه چند روز بعد از مصرف دارو آغاز می‌شود و افزایش غلظت کراتین و نیتروژن اوره خون را نشان می‌دهد. ادرار خروجی محتوی قند و مقدار کمی پروتئین می‌باشد که حاکی از اختلال در لوله پروگزیمال کلیه می‌باشد.

ادعا شده است که تولید رادیکال آزاد و اکسیداسیون چربی عامل اصلی در ایجاد مسمومیت کلیوی این دارو می‌باشد. تحقیقات قبلی نشان داده است که سمیت سیس پلاتین به طور قابل توجهی با عوامل ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی بهبود می‌یابد. از طرفی دیگر، ترکیبات طبیعی دارویی با وجود تأثیر کند، اثر بسیار پایدارتری در مقایسه با سایر داروها دارند. این مواد به علت دارا بودن مواد مؤثره گوناگون می‌توانند در درمان بسیاری از بیماری‌ها کاربرد داشته باشند، بدون آنکه مجموعه مواد مؤثره آنها با هم تداخل عمل داشته باشند.

## هارمین (Harmine)

گیاه اسپند با نام علمی *Peganum Harmala* عضوی از خانواده زیگوفیلایه است. این گیاه در بسیاری از کشورهای شمال آفریقا و خاورمیانه به‌طور گسترده می‌روید. در ترکیب این گیاه چند آلکالوئید وجود دارد که بیشتر در دانه‌ها و ریشه‌هاش یافت می‌شود.

هارمین ( $C_{13}H_{12}N_2O$ ) یک آلکالوئید گیاهی از خانواده بتا کربولین و یک فرم فعال گیاه اسپند است که اولین بار توسط Gobel در سال ۱۸۴۱ از دانه و ریشه این گیاه استخراج شد.

گزارش شده است که هارمین یک مهار کننده مونوآمینواکسیداز است و می‌تواند آنرا به طور برگشت‌پذیر مهار کرده و با افزایش میزان دوپامین مغز باعث ایجاد آرامش و اثرات ضدافسردگی می‌شود. علاوه بر این، مولکول هارمین نه تنها می‌تواند بر سیکل رفتاری، اضطراب و ترس مؤثر باشد، بلکه قادر است لرزش‌های عضلانی را نیز تحریک کند. مشخص شده است که گیاهان محتوای بتا کربولین دارای فعالیت ضد سرطانی بر روی سلول‌های سرطانی در شرایط *in vitro* می‌باشند. گزارشات حاکی از آن است که هارمین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی است. خواص دارویی هارمین در این شکل ارائه شده است.



## اثر هارمین بر روی نفروتوکسیسیتی القا شده ناشی از سیس پلاتین

با توجه به اثرات سمی سیس پلاتین و وجود گزارشاتی مبنی بر بهبود قابل توجه سمیت سیس پلاتین توسط ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و با در نظر گرفتن خصوصیات آنتی‌اکسیدانی هارمین، به نظر می‌رسد که هارمین می‌تواند سمیت سیس پلاتین را بهبود بخشد. لذا در مطالعه ما، اثرات هارمین بر آسیب بافت کلیه ناشی از داروی سیس پلاتین در موش نر مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که تجویز داروی سیس پلاتین عوارض سمی خود را بر کل بدن و بافت کلیه برجای گذاشت. با تجویز داروی سیس پلاتین بافت کلیه دچار آسیب می‌شود که این آسیب، خود را به صورت نامتعادل شدن توازن اکسیدان-آنتی‌اکسیدان بافت کلیه نشان داد. هارمین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی و قوی علاوه بر اینکه اثرات جانبی عمومی داروی سیس پلاتین بر کل بدن را کاهش می‌دهد به طور اختصاصی شاخص‌های هیستوپاتولوژیک در بافت کلیه را بهبود می‌بخشد. این بهبودی هم در جنبه‌های بافت‌شناسی و بیوشیمیایی قابل شناسایی بود

1- Ghanbari A, et al. Harmine mitigates cisplatin-induced renal injury in male mice through antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptosis effects. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2022;17(4):417-27.

2- Ghanbari A, et al. Harmine exhibits anti-apoptotic properties and reduces diabetes induced testicular damage caused by streptozotocin in rats. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2024;54:324-33.