جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

نقش پیش گیرانه و درمانی سیر (*Allium sativum*) در آسیبهای بافتی کلیه ناشی از دیابت ملیتوس در موشهای صحرایی

مصطفی راشکی کمک[۱]، علی گل[۱*]، شهریار دبیری[۲] و عبدالرضا جوادی[۲]

[۱] کرمان، دانشگاه شهید باهنر، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

[۲]کرمان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی افضلی پور، گروه پاتولوژی

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۲۰ تاریخ پذیرش: ۸۹/٤/۱٦

چکیده

از آنجا که تمامی تحقیقات صورت گرفته بر روی خواص مفید سیر بر بهبود آسیبهای کلیوی ناشی از دیابت همگی پس از ایجاد دیابت انجام گرفته است لذا مطالعه روی خواص پیش گیرانه سیر بر عوارض کلیوی ناشی از القاء دیابت توسط استرپتوزوتوسین ضروری به نظر می رسد. چهل سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (۲۰±۲۵۰) به ۵ گروه تقسیم شدند: ۱- گروه نرمال (N) ۲- گروه نرمال+سیر (N+G) که به مدت ٦ هفته افشره سیر دریافت کردند ۳- گروه دیابتی(D)، تزریق STZ با دز ٦۰ mg/kg BW /i.p. ٤- گروه دیابتی+ سیرقبل (D+Gb) (دریافت افشره سیر به مدت سه هفته قبل از تزریق STZ و ادامه به مدت ۳ هفته دیگر) ۵- گروه دیابتی+ سیر بعد (D+Ga) (دریافت افشره سیر بعد از تزریق STZ به مدت ۳هفته). افشره سیر با دز ۱ میلی لیتر به ازاء هر صد گرم وزن بدن توسط گاواژ به موشهای صحرایی خورانده شد. دیابت باعث تخریب بافت کلیه (هیپرتروفی گلومرولها و توبول‌پروگزیمال و آتروفی سلولهای پوششی توبول دیستال) شد. همچنین سبب کاهش وزن شدیدی در کلیه گردید. سیر موجب بهبود تغییرات ایجاد شده در دیابت شد. نکته قابل توجه در این مطالعه این بود که گروهی که سیر را قبل از دیابتی شدن دریافت کرده بودند بهبودی بیشتری نسبت به گروهی که آن را بعد از دیابتی شدن دریافت کردند نشان دادند. در این مطالعه برای اولین بار نشان داده شد که مصرف افشره سیر می تواند هر دو اثر پیش گیرانه و درمانی را در آسیبهای کلیوی ناشی از دیابت دارا باشد.

واژه های کلیدی: دیابت ملیتوس، سیر (*Allium sativum*)، آسیبهای کلیوی

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۳٤۱-۳۲۲۲۰۳۲ پست الکترونیکی: agol@mail.uk.ac.ir

مقدمه

نفروپاتی دیابتی یکی از مهم ترین عوامل تخریب بافت کلیه در طی دیابت می باشد و پیش بینی شده است که نفروپاتی بر کیفیت زندگی افراد دیابتی تأثیر زیادی می-گذارد (٤). نفروپاتی دیابتی توسط خصوصیاتی نظیر هیپرتروفی (۱۹)، افزایش ضخامت غشاء پایه (۱۹)، افزایش تورم در ماتریکس خارج سلولی گلومرولها و گسترش مزانشیم خارج سلولی که در نهایت منجر به گلومرولواسکلروز منتشر و ندولار (۱۱) و فیبروز توبولهای بینابینی می شود مشخص می شود. از اولین خصوصیات ویژه آسیبهای کلیوی ناشی از دیابت بزرگ شدن کلیه می باشد (۱۷) علاوه براین مشاهدات مورفومتریک که در این زمینه در دهه ۱۹۷۰ صورت گرفته مشخص کرده است که در طی دیابت فاکتورهای رشد افزایش یافته و در نتیجه ضخامت غشاء پایه افزایش و بالتبع گلومرولها و در نهایت کلیه‌ها دچار هیپرتروفی می شوند.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

با وجود اینکه برای کنترل دیابت از داروهای مختلفی استفاده می شود اما در طی سالهای اخیر استفاده از گیاهان دارویی و طب سنتی در این مورد رواج زیادی یافته است. اخیراً گزارشاتی مبنی بر خواص ضد دیابتی بودن سیر ارائه شده است بر همین اساس نشان داده شده که آلیسین موجود در سیر همانند انسولین و گلیبن کلامید موجب کاهش قند خون می شود. همچنین روغن سیر و ترکیبات موجود در سیر نظیر دی آلیل تری سولفید سبب بهبود قند خون در موشهای صحرایی دیابتی می شود (۱۲). بررسیهای انجام گرفته بر روی افشره سیر نشان داده که سیر سبب بهبود تغییرات بافتی ناشی از نفروپاتی در طی دیابت می شود (٦). پیشبرد آسیبهای کلیوی و افزایش فشار خون وابسته به استرس اکسیداتیو و نیتروساتیو می باشد و مصرف عصاره سیر و S- آلیل سیستئین (SAC) باعث کاهش فشار خون و آسیبهای کلیوی شده است که این عمل را از طریق تقویت سیستم آنتی اکسیدانی و به تأخیر انداختن آسیبهای کلیوی ناشی از دیابت انجام می دهد (۵).

همانطور که اشاره شد سیر و ترکیبات آن موجب کاهش قند خون، تقویت سیستم آنتی اکسیدانی و همچنین کاهش آسیبهای ناشی از نفروپاتی دیابتی در بافت کلیه می شود. با توجه به اینکه تمامی تحقیقات صورت گرفته بر روی تأثیرات ضد دیابتیک بودن سیر بعد از القاء دیابت بوده است و تا کنون در مورد خواص پیش گیرانه سیر تحقیقی صورت نگرفته است لذا در این تحقیق اثرات پیش گیرانه سیر بر آسیبهای بافتی کلیه در دیابت مورد بررسی قرار داده شد.

مواد و روشها

روش تهیه افشره سیر: افشره سیر بر اساس روشی که قبلاً توسط دِمرداش در سال ۲۰۰۵ (٦) توصیف شده بود تهیه گردید. پس از خریداری سیر از مغازه‌ای محلی پوست آن جدا گردید و پس از شستشو با آب مقطر به قطعات کوچکی برش داده شد. میزان ۱۰۰ گرم سیر با ۲۵۰ میلی لیتر آب مقطر در مخلوط کن ریخته شد و پس از ۱۰ دقیقه مخلوط حاصل از کاغذ صافی عبور داده شد و در نهایت افشره سیر در لوله‌های آزمایش ریخته و تا زمان مصرف در فریزر نگهداری گردید. میزان ماده خشک سیر ۰/٤ گرم در ۱ml بود.

روش القاء دیابت: برای ایجاد دیابت نوع I از استروپتوزوتوسین (STZ) خریداری شده از شرکت سیگمای آمریکا استفاده گردید. دز داروی به کار برده شده برای دیابتی کردن موشهای صحرایی ٦۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن بود که پس از حل کردن در سرم فیزیولوژیک ۹/. درصد به صورت داخل صفاقی به آنها تزریق گردید. سه روز پس از تزریق STZ، خونگیری از گوشه چشم آنها به عمل آمد و موشهایی که میزان قند خون آنها بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند.

حیوانات مورد مطالعه: در این آزمایش از ٤۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار که دارای میانگین وزنی ۲۰±۲۵۰ گرم بودند استفاده شد. حیوانات پس از تهیه در قفسهای استاندارد قرار داده شدند. جهت سازگاری، یک هفته قبل از آزمایش حیوانات مورد مطالعه در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و آب و غذای نرمال و دمای ۲±۲۳ درجه سلیسیوس قرار داده شدند. موشها به طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم گردیدند و دوره آزمایش برای هر گروه ٦ هفته بود. گروههای آزمایشی بدین شرح بودند: ۱- گروه نرمال (N) ۲- گروه نرمال+سیر (N+G) ۳- گروه دیابتی (D) ٤- گروه دیابتی+سیر قبل ($D+G_b$) ۵- گروه دیابتی+سیر بعد ($D+G_a$). گروه N: این گروه با شروع دوره به مدت ٦ هفته آب مقطر به میزان ۱ میلی لیتر به ازاء هر ۱۰۰ گرم وزن بدن توسط گاواژ دریافت نمودند. گروه N+G: این گروه با شروع دوره افشره سیر را به مدت ٦ هفته به میزان ۱

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

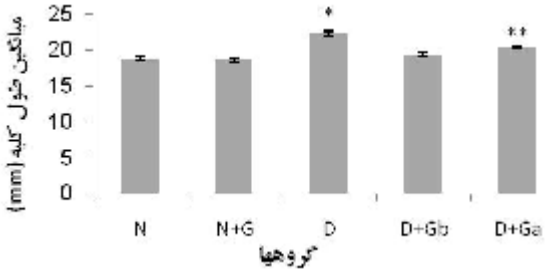
میلی لیتر به ازاء هر ۱۰۰ گرم وزن بدن توسط گاواژ دریافت کردند. گروه D: این گروه در پایان هفته سوم STZ دریافت نمودند. گروه $D+G_b$: این گروه با شروع دوره دریافت افشره سیر در آنها آغاز گردید و سپس در پایان هفته سوم STZ به آنها تزریق گردید و دریافت سیر به مدت ۳ هفته دیگر در آنها ادامه یافت. گروه $D+G_a$: دریافت افشره سیر در این گروه در پایان هفته سوم سه روز پس از تزریق STZ و اثبات دیابت در آنها آغاز گردید و به مدت ۳ هفته ادامه یافت. در نهایت پس از کشتن حیوانات با برشی در ناحیه خلفی شکمی حیوان کلیه چپ با دقت برداشته شد و سپس فوراً وزن و قطر و طول آن نیز اندازه گیری گردید و تا زمان تهیه لام و بررسیهای بافتی در فرمالین ۱۰ درصد نگهداری شد.

بررسی بافتی: پس از تثبیت کلیه در بافر فرمالین ۱۰ درصد قالب گیری از بافتها در پارافین صورت گرفت. برشهای ۵-۳ میکرومتری روی اسلایدهای شیشه ای مستقر گردیده و سپس پارافین زدایی و آب دهی مجدد شدند. اسلایدها توسط هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) به منظور بررسی میکروسکوپی رنگ آمیزی شدند. ۲۰ فیلد میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی٤۰x به طور تصادفی در هر لام انتخاب گردید و هر بار یک ناحیه خارج برش در نظر گرفته شد و توسط آن محدوده برش تعیین گردید و در طول محورهای X و Y حرکت صورت گرفت و نواحی مختلف لام بررسی شد. با استفاده از میکرومتر مستقر در روی لنز میکروسکوپ (کالیبره شده تا ۲ میلی متر در بزرگنمایی ٤۰۰x) بررسیهای مورفومتریک بر روی بافتها صورت گرفت. فاکتورهای مورفومتریکی مورد ارزیابی در این آزمایش شامل: قطر توبول پروگزیمال، قطر گلومرولها، ارتفاع دیواره پروگزیمال و تعداد دستجات گلومرولی در ۲۰ فیلد مختلف میکروسکوپ بودند (۹). همچنین بررسیهای توصیفی نظیر فقدان واکوئلهای اندوسیتی، اسکلروز مزانشیم، اسکلروز ندولار، هیپرتروفی گلومرولها، آتروفی فضای بینابینی، اتساع توبولهای دیستال و پروگزیمال، وجود مواد پروتیئنی کاست در داخل توبولها، وضعیت غشاء پایه و نکروز توبولی و آتروفی سلولهای پوششی توبول دیستال مورد بررسی قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۵ مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند. برای بررسی آماری از آنالیز واریانس یک طرفه و سپس از پس آزمون Tukey استفاده شد و $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

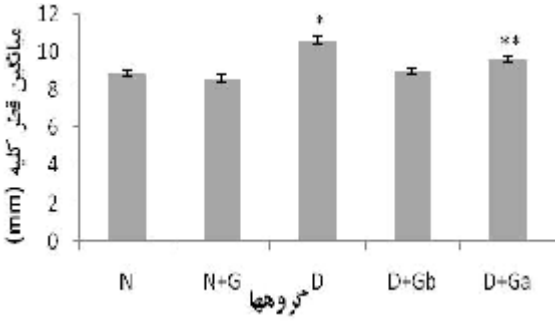
یافته ها: اندازه کلیه در گروه D افزایش معنی دار ($p<۰/۰۰۰۱$) در مقایسه با سایر گروهها نشان داد. مصرف سیر موجب کاهش در اندازه کلیه در گروه $D+G_b$ شد به طوری که اختلاف معنی دار با گروههای N و N+G نداشت. گروه $D+G_a$ اختلاف معنی داری را با گروههای N ($p<۰/۰۰۰۱$) و N+G ($p<۰/۰۰۱$) نشان داد (نمودار۱).

افزایش معنی داری در قطر کلیه در گروه D در مقایسه با گروههای N، N+G، $D+G_b$ ($p<۰/۰۰۰۱$) و $D+G_a$ ($p<۰/۰۱$) مشاهده شد. افزایش معنی داری در گروه $D+G_a$ در مقایسه با گروههای N ($p<۰/۰۰۰۱$) و N+G ($p<۰/۰۱$) مشاهده گردید. نکته قابل توجه در قطر کلیه این بود که اختلاف قابل توجهی در گروه $D+G_b$ در مقایسه با گروههای N و N+G مشاهده نشد (نمودار۲).

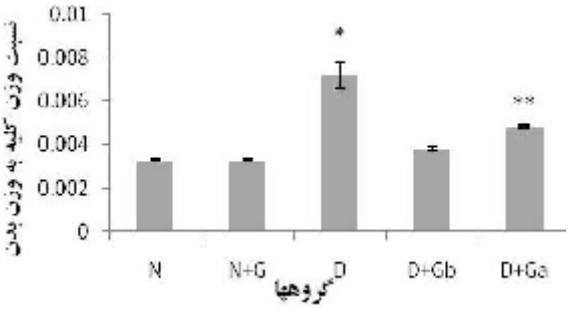


نمودار ۱- بررسی تأثیر افشره سیر بر میانگین طول کلیه در مقایسه با تمامی گروهها در موشهای صحرایی نر. هر ستون Mean ± SEM را نشان می دهد (n=۸). مصرف آب سیر باعث جلوگیری از افزایش

طول کلیه در گروه $D+G_b$ شد. * افزایش معنی دار (p<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروههای N، N+G، $D+G_b$ و $D+G_a$. ** افزایش معنی دار (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه N و (p<۰/۰۰۰۱) N+G.
N= نرمال، N+G= نرمال+سیر، D= دیابتی، $D+G_b$= دیابتی+سیر قبل، $D+G_a$= دیابتی+سیر بعد.

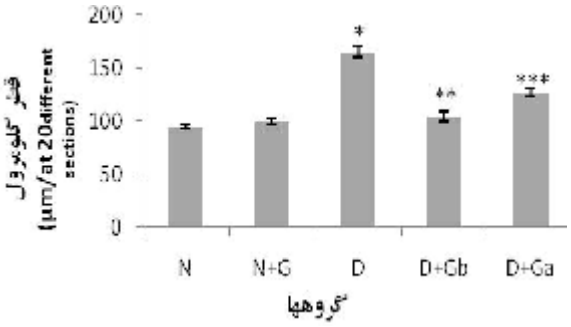


نمودار ۲- بررسی تأثیر افشره سیر بر میانگین قطر کلیه در مقایسه با تمامی گروهها در موشهای صحرایی نر. هر ستون Mean ± SEM را نشان می دهد (n=۸). مصرف آب سیر باعث جلوگیری از افزایش قطر کلیه در گروه $D+G_b$ شد. * افزایش معنی دار (p<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروههای N، N+G، $D+G_b$ و (p<۰/۰۱) $D+G_a$. ** افزایش معنی دار (p<۰/۰۱) در مقایسه با گروه N+G. N= نرمال، N+G= نرمال+سیر، D= دیابتی، $D+G_b$= دیابتی+سیر قبل، $D+G_a$= دیابتی+سیر بعد

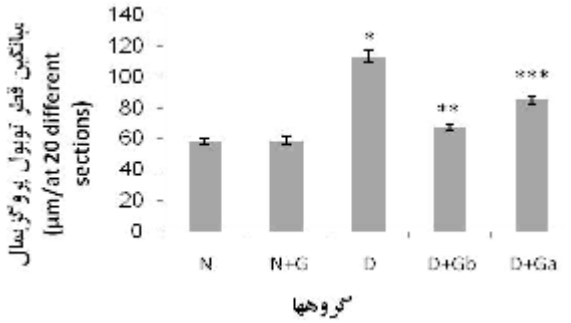


نمودار ۳- بررسی تأثیر افشره سیر بر نسبت وزن کلیه به وزن بدن در مقایسه با تمامی گروهها در موشهای صحرایی نر. هر ستون Mean ± SEM را نشان می دهد (n=۸). مصرف آب سیر باعث جلوگیری از افزایش نسبت وزن کلیه به وزن بدن در گروه $D+G_b$ شد. * افزایش معنی دار (p<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروههای N، N+G، $D+G_b$ و $D+G_a$. ** افزایش معنی دار (p<۰/۰۵) در مقایسه با گروههای N، N+G. N= نرمال، N+G= نرمال+سیر، D= دیابتی، $D+G_b$= دیابتی+سیر قبل، $D+G_a$= دیابتی+سیر بعد.

افزایش معنی داری در گروه D در مقایسه با گروههای N، N+G، $D+G_b$ و $D+G_a$ (p<۰/۰۰۰۱) مشاهده شد. افزایش معنی داری در گروه $D+G_a$ در مقایسه با گروههای N و N+G (p<۰/۰۵) مشاهده گردید.



نمودار ٤- بررسی تأثیر افشره سیر بر میانگین قطر گلومرولها در بخش قشری کلیه در مقایسه با تمام گروهها در موشهای صحرایی نر. هر ستون Mean ± SEM را نشان می دهد (n=۸). مصرف آب سیر باعث جلوگیری از افزایش قطر گلومرولها در گروه $D+G_b$ شد. * افزایش معنی دار (p<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروههای N، N+G، $D+G_b$ و $D+G_a$. ** کاهش معنی دار (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه$D+G_a$. *** افزایش معنی دار (p<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروههای N و N+G. N= نرمال، N+G= نرمال+سیر، D= دیابتی، $D+G_b$= دیابتی+سیر قبل، $D+G_a$= دیابتی+سیر بعد.



نمودار ۵- بررسی تأثیر افشره سیر بر میانگین قطر توبول پروگزیمال در بخش قشری کلیه در مقایسه با تمام گروهها در موشهای صحرایی نر. هر ستون Mean ± SEM را نشان می دهد (n=۸). مصرف آب سیر باعث جلوگیری از افزایش قطر توبول پروگزیمال در گروه $D+G_b$ شد. * افزایش معنی دار (p<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروههای N، N+G، $D+G_b$ و $D+G_a$. ** کاهش معنی دار (p<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروه $D+G_a$. *** افزایش معنی دار (p<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروههای N و N+G. N= نرمال، N+G= نرمال+سیر، D= دیابتی، $D+G_b$= دیابتی+سیر قبل، $D+G_a$= دیابتی+سیر بعد.

اختلاف معنی داری بین گروه $D+G_b$ با گروههای N و N+G مشاهده نشد (نمودار۳).

قطر گلومرول در ۲۰ فیلد مختلف میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت. افزایش معنی داری در گروه D در مقایسه با سایر گروهها ($p<۰/۰۰۰۱$) مشاهده شد.

جدول ۱- جدول مقایسه وزن کلیه چپ و تعداد کلافه های گلومرولی در گروههای مختلف. اعداد نشان دهنده میانگین ±خطای معیار است. * اختلاف معنی دار ($p<۰/۰۵$) با تمام گروهها. ** اختلاف معنی دار با گروه D+Ga ($p<۰/۰۰۰۱$) † اختلاف معنی دار با گروههای N و N+G ($p<۰/۰۰۰۱$).
N= نرمال، N+G= نرمال + سیر، D= دیابتی، $D+G_b$= دیابتی + سیر قبل، $D+G_a$= دیابتی + سیر بعد.

گروههای آزمایش / پارامترها	N	N+G	D	$D+G_b$	$D+G_a$
وزن کلیه (g)	0.87±0.40	0.86±0.034	1.15±0.20*	0.89±0.087	0.98±0.11
تعداد کلافه های گلومرولی	28.90±6.41	29.5±5.77	14.15±5.13 *	26.15±1.18**	18.40±2.58

گروه $D+G_b$ کاهش معنی داری را در قطر گلومرول در مقایسه با گروه $D+G_a$ ($p<۰/۰۰۱$) نشان داد. علاوه بر آن قطر گلومرول در گروه $D+G_a$ افزایش معنی داری را در مقایسه با گروههای N و N+G ($p<۰/۰۰۰۱$) نشان داد (نمودار ٤).

نمودار ۵ نشان دهنده قطر توبولهای پروگزیمال در ۲۰ فیلد مختلف میکروسکوپ نوری می باشد. افزایش معنی داری در گروه D در مقایسه با سایر گروهها ($p<۰/۰۰۰۱$) مشاهده شد. کاهش معنی داری در قطر توبول پروگزیمال در گروه $D+G_b$ در مقایسه با گروه $D+G_a$ ($p<۰/۰۰۰۱$) مشاهده گردید و این کاهش به حدی بود که اختلافی بین این گروه با گروههای N و N+G وجود نداشت. افزایش معنی داری در گروه $D+G_a$ در مقایسه با گروه N و N+G مشاهده شد.

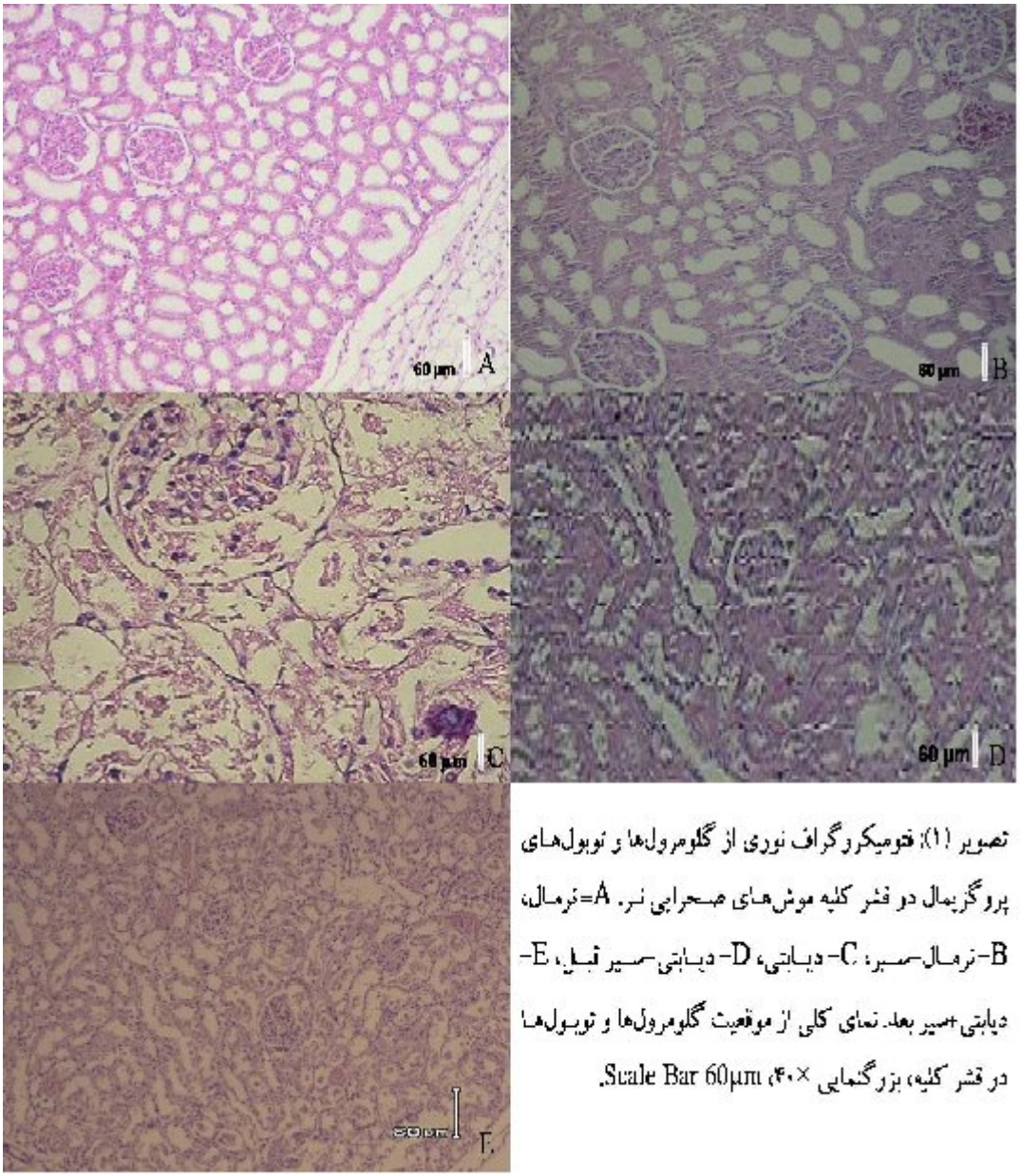
جدول ۱ نشان دهنده وزن کلیه چپ و تعداد کلافه‌های گلومرولی می باشد. اختلاف معنی داری در وزن کلیه چپ در مقایسه با سایر گروهها مشاهده شد. تعداد کلافه های گلومرولی کاهش معنی داری در گروه D در مقایسه با تمام گروهها مشاهده شد. مصرف سیر در گروه $D+G_b$ موجب افزایش معنی داری در مقایسه با گروه $D+G_a$ شد. علاوه بر آن در گروه $D+G_a$ کاهش معنی داری در تعداد گلومرولها در مقایسه با گروههای N و N+G مشاهده شد.

جدول ۲- جدول مقایسه تغییرات بافت کلیه در گروههای مختلف آزمایش. (-)= طبیعی، (+)= خفیف، (++)= متوسط، (+++)= شدید، (++++)= بسیار شدید. N= نرمال، N+G= نرمال+سیر، D= دیابتی، $D+G_b$= دیابتی+سیر قبل، $D+G_a$= دیابتی+سیر بعد.

گروههای آزمایش / پارامترها	N	N+G	D	$D+G_b$	$D+G_a$
افزایش غشاء پایه	-	-	+++	-	+
نکروز توبول پروگزیمال	-	-	++++	+	+++
نکروز توبول دیستال	-	-	++++	+	++
افزایش فضای بینابینی توبولها	-	-	++++	-	++
هیپرتروفی توبول دیستال	-	-	+++	-	+
هیپرتروفی گلومرولها	-	-	++++	+	++
هیپرتروفی توبول پروگزیمال	-	-	++++	+	++
تخریب مجاری	-	-	+++	-	++

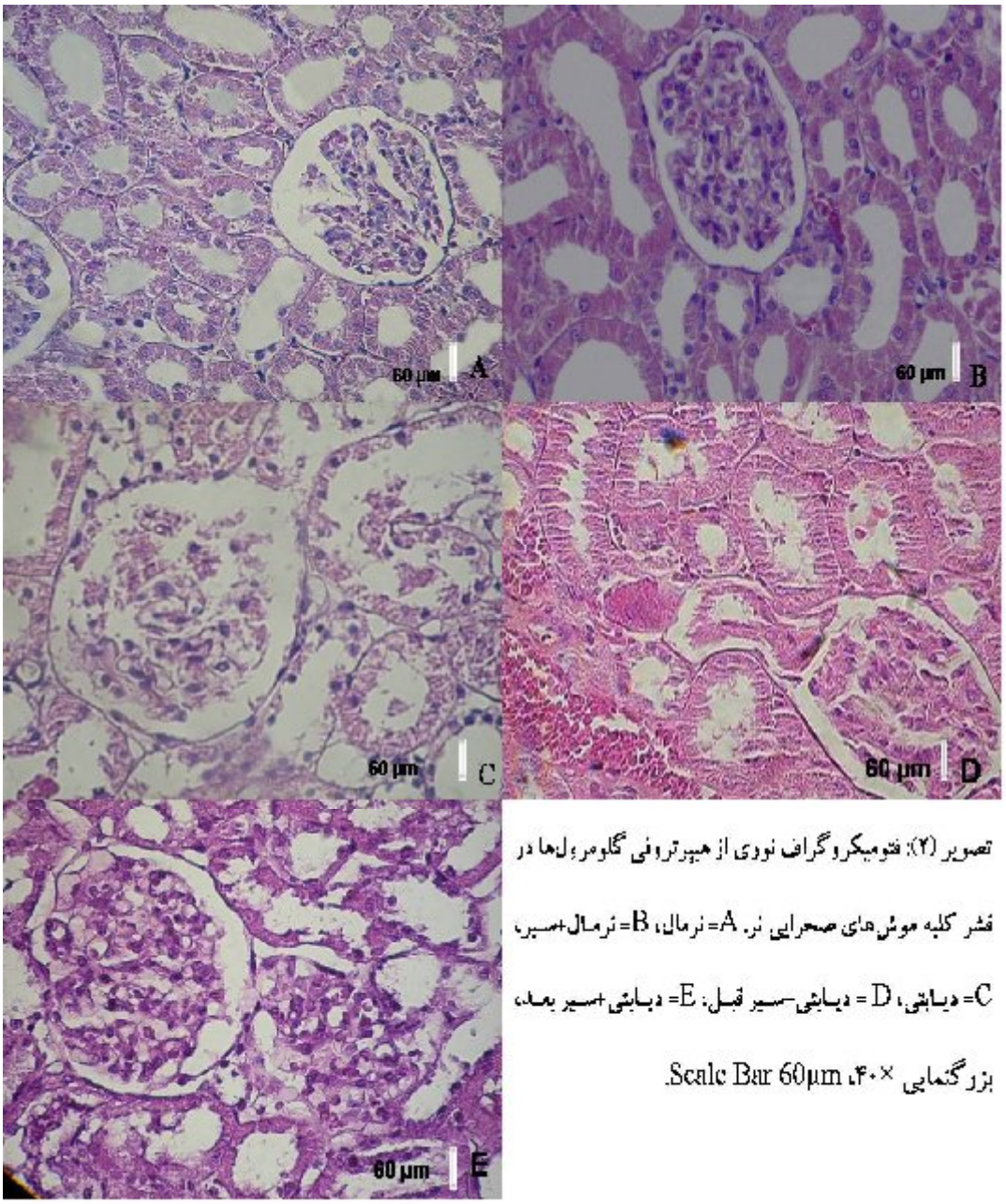
جمع کننده					
فقدان واکوئل‌های اندوسیتی	+	+	−	+	+
اسکلروز مزانشیم	−	−	++	−	+
اسکلروز ندولار	−	−	+++	−	+
مواد پروتئینی (کاست)داخل توبولها	−	−	+	−	−
آتروفی پوشش توبول دیستال	−	−	++++	+	+++

جدول ۲ نشان دهنده تغییرات توصیفی ایجاد شده در بافت کلیه در گروههای مختلف آزمایش می باشد. دیابت موجب افزایش شدیدی در ضخامت غشاء پایه، نکروز توبولهای پروگزیمال، دیستال و مجاری جمع کننده، فضای بینابینی بین توبولها، آتروفی سلولهای پوششی توبول دیستال، اتساع توبولها و گلومرولها، اسکلروز مزانشیم و ندولار، کاهش وزیکولهای اندوسیتی و همچنین وجود کاست در داخل توبولها و حضور کلاژن در بین توبولهای پروگزیمال و گلومرولها شد. مصرف سیر در گروه $D+G_a$ موجب کاهش ضخامت غشاء پایه گردید ولی تأثیر زیادی بر نکروز توبولهای پروگزیمال و دیستال نداشت و موجب کاهش اندکی در میزان نکروز توبولی گردید اما از افزایش فضای بینابینی بین توبولها جلوگیری به عمل آورد. سیر موجب کاهش اتساع توبولها و هیپرتروفی گلومرولها گردید.

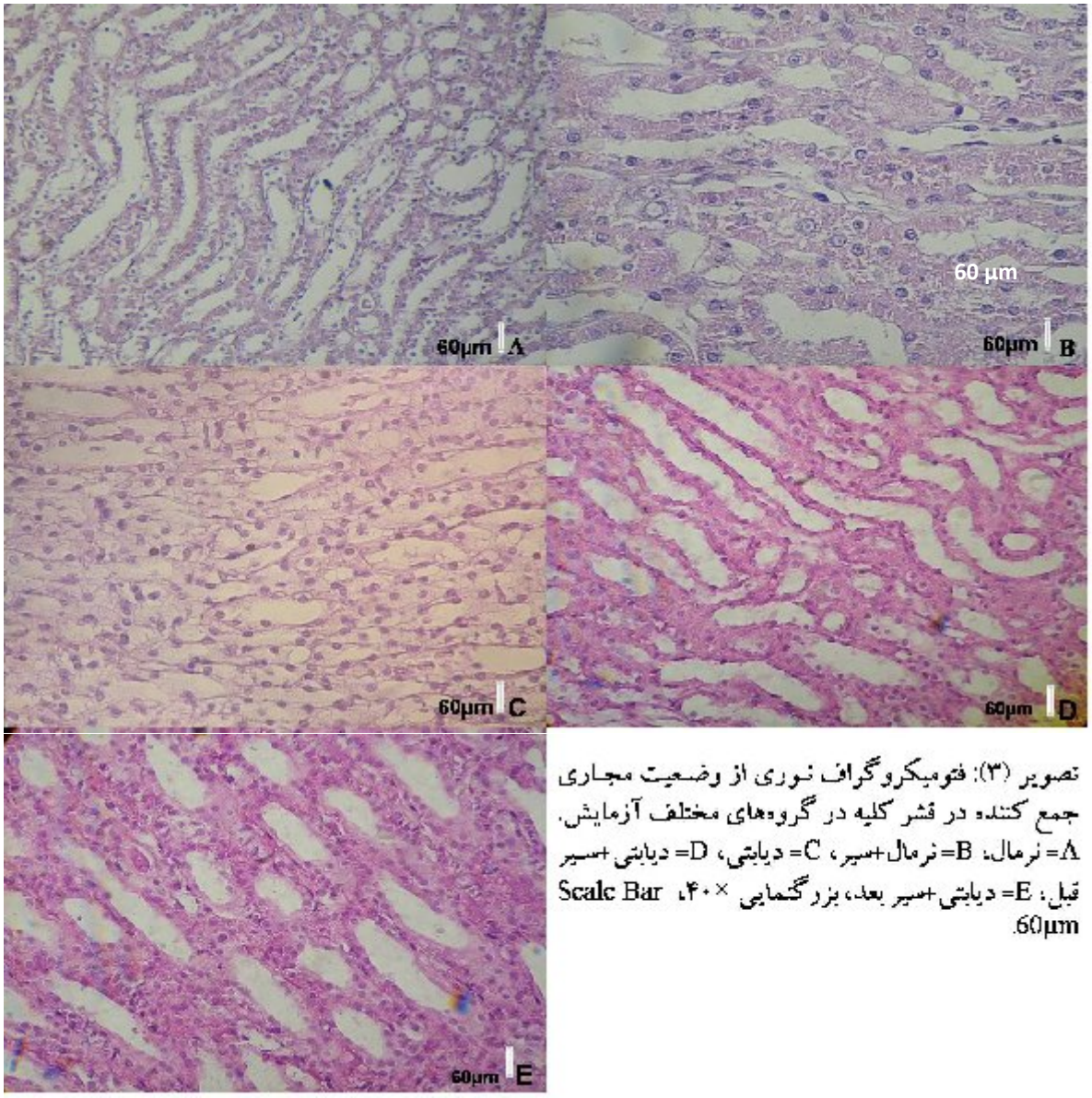


تصویر (۱): فتومیکروگراف نوری از گلومرول‌ها و توبول‌های پروگزیمال در قشر کلیه موش‌های صحرایی نر. A=نرمال، B-نرمال-سیر، C- دیابتی، D- دیابتی-سیر قبل، E- دیابتی+سیر بعد. نمای کلی از موقعیت گلومرول‌ها و توبول‌ها در قشر کلیه، بزرگنمایی ×۴۰، Scale Bar 60µm.

همچنین مواد پروتئینی کاست در توبولها مشاهده نشد. میزان اسکلروز مزانشیم و ندولار تاحدود زیادی کاهش یافت و واکوئلهای اندوسیتی نیز مشاهده گردید. با مصرف سیر قبل از ایجاد دیابت تأثیرات آن در گروه $D+G_b$ در مقایسه با گروه $D+G_a$ به حداقل کاهش یافت. مصرف سیر قبل از دیابت موجب کاهش ضخامت غشاء پایه تا حد نرمال گردید از طرفی موجب کاهش بسیار شدیدی در نکروز توبولهای پروگزیمال و دیستال و کاهش بسیار شدیدی در فضای بینابینی توبولها، کاهش اتساع توبولی، هیپرتروفی، و بهبودی تقریباً کامل اسکلروز مزانشیم و ندولار گردید و همچنین از کاهش میزان پوشش توبولهای دیستال تاحد زیادی جلوگیری به عمل آورد. مواد پروتئینی کاست در توبولها مشاهده نشد (تصاویر ۱ تا ٤).



تصویر (۲): فتومیکروگراف نوری از هیپرتروفی گلومرول‌ها در قشر کلیه موش‌های صحرایی نر. A= نرمال، B= نرمال+سیر، C= دیابتی، D = دیابتی-سیر قبل، E= دیابتی+سیر بعد، بزرگنمایی ×۴۰، Scale Bar 60µm.



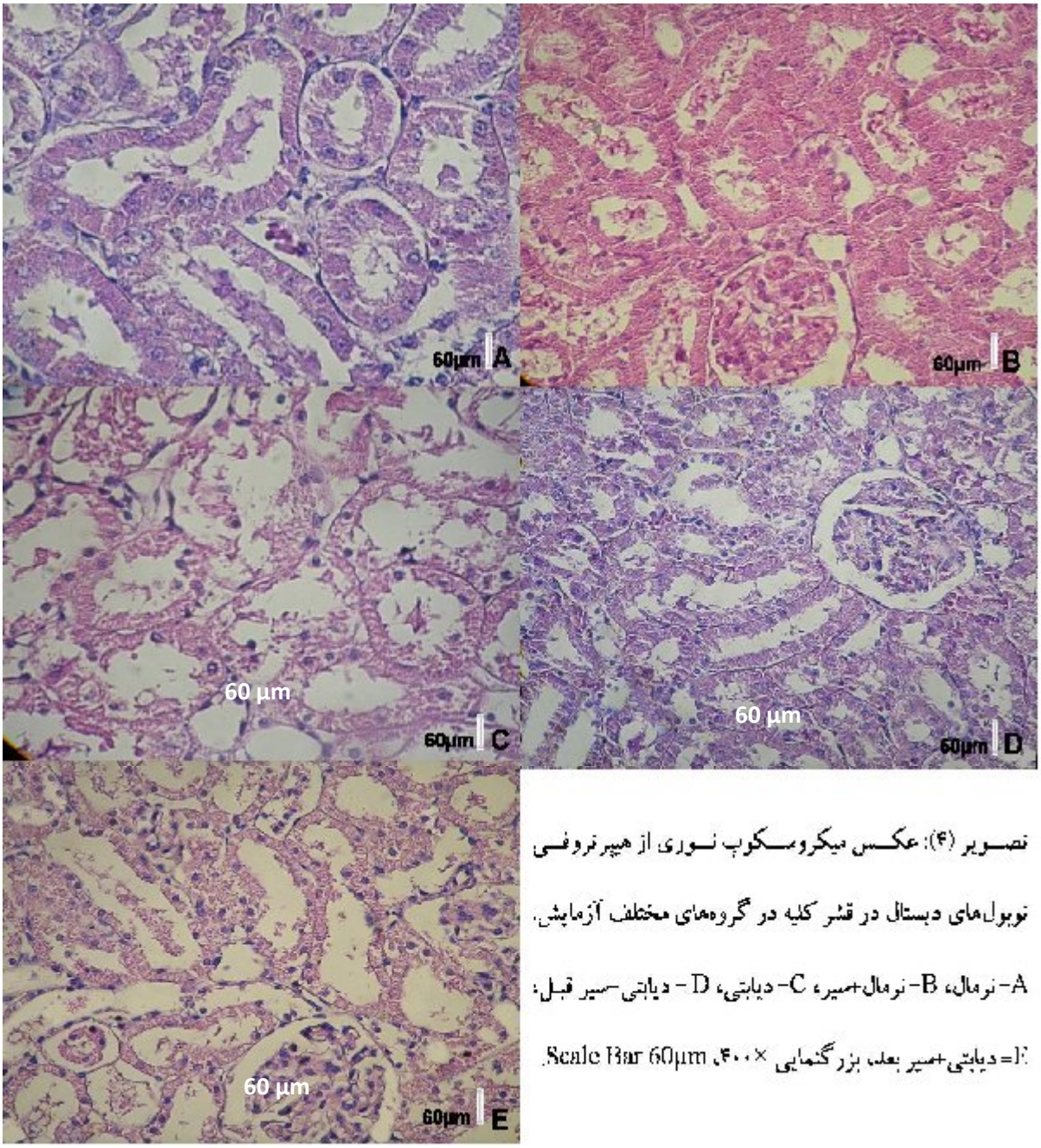
تصویر (۳): فتومیکروگراف نوری از وضعیت مجاری جمع کننده در قشر کلیه در گروههای مختلف آزمایش. A= نرمال، B= نرمال+سیر، C= دیابتی، D= دیابتی+سیر قبل، E= دیابتی+سیر بعد، بزرگنمایی ×۴۰، Scale Bar 60µm.

بحث

مرور مجدد بخش نتایج حاکی از آن است که مصرف سیر قبل از دیابت موجب کاهش قابل توجهی در آسیبهای ناشی از دیابت می شود به طوری که تغییرات ایجاد شده در زمان دیابت در برخی موارد به حداقل می رسد.

مطالعات نشان داده که در هنگام نفروپاتی دیابتی گلومرولها دچار هیپرتروف شده و ضخامت غشاء پایه نیز افزایش می یابد (۱۷). همچنین مشخص شده که در هنگام هیپرتروفی گلومرولها GFR نیز افزایش می یابد که این افزایش GFR به دلایل متعددی می تواند ایجاد شود که از جمله این عوامل می توان به افزایش فشار خون کلیه، جریان پلاسما و فشار هیدروستاتیک مویرگهای گلومرولی اشاره نمود (۱ و ۱۵). از طرفی رابطه بین دیابت و افزایش تشکیل رادیکالهای NO نیز به اثبات رسیده است به طوری که در هنگام دیابت تولید NO افزایش چشمگیری یافته و موجب تخریب بافت کلیه می شود (۳). مطالعات نشان داده که مصرف سیر و آنتی اکسیدانهایی نظیر ویتامین C موجب کاهش فشار خون کلیه و همچنین کاهش رها سازی و تعدیل NO در کلیه و به این ترتیب موجب کاهش

آسیبهای عروقی کلیه می شوند (١ و ١٦). نتایج این مطالعه نیز نشان داد که سیر از میزان آسیبهای گلومرولی تا حد زیادی می کاهد و احتمال می رود که سیر با کاهش تولید NO و کاهش فشار خون کلیه موجب کاهش آسیبهای گلومرولی شده باشد.



تصویر (۴): عکس میکروسکوپ نوری از هیپرتروفی توبول‌های دیستال در قشر کلیه در گروه‌های مختلف آزمایش. A- نرمال، B- نرمال+سیر، C- دیابتی، D- دیابتی-سیر قبل؛ E= دیابتی+سیر بعد، بزرگنمایی ×۴۰۰، Scale Bar 60µm.

همچنین افزایش قند خون در طی دیابت موجب القاء فاکتورهای رشدی و سیتوکینی می شود که نتیجه این امر افزایش رشد گلومرولها و گسترش ماتریکس خارج سلولی و ایجاد اسکلروز و در نهایت فیبروز بافت کلیه می باشد (١٤). مطالعات نشان داده که مصرف سیر موجب کاهش رها سازی فاکتورهای رشدی و سیتوکینی می شود و لذا می توان از دیگر مکانیزمهای احتمالی سیر در کاهش آسیبهای توبولی ممانعت از رها سازی فاکتورهای رشد و

سیتوکینی و همچنین کاهش فاکتورهای التهابی نام برد که در نتیجه موجب بهبود هیپرتروفی گلومرولها و توبولها می شود (۱۸).

استرس اکسیداتیو در طی دیابت افزایش قابل ملاحظه ای می یابد. همچنین القای استرس اکسیداتیو در کلیه با استفاده از جنتامایسین موجب افزایش تولید رادیکالهای آزاد در کلیه شده که پیامد این امر تخریب بافت کلیه (نکروز توبولهای پروگزیمال) می باشد. از طرفی تحقیقات نشان داده که سیر و ترکیبات آن دارای خواص آنتی اکسیدانی قدرتمندی می باشند و دلیل خواص آنتی اکسیدانی آن را حضور ترکیبات سولفوردار (نظیر S–آلیل سیستئین (۱۳) و دی آلیل تری سولفید (۱۲)) ذکر می نمایند و احتمال می رود که سیر با افزایش میزان آنتی اکسیدانها در کلیه موجب کاهش آسیبهای ناشی از نفروپاتی دیابتی می شود (۲۰).

همچنین مطالعات نشان داده که نسبت وزن کلیه به وزن بدن در دیابت افزایش زیاد می یابد (۸) از این رو نتایج در این تحقیق هم نشان داد که نسبت وزن کلیه به وزن بدن در طی دیابت افزایش می یابد و مصرف افشره سیر باعث کاهش این نسبت در گروههای دیابتی دریافت کننده سیر می شود.

بر طبق بررسیهای انجام گرفته توسط محققان مشخص شده که افزایش قند خون در دیابت موجب افزایش سنتز پروتئینهای داخل سلولی و کاهش کاتابولیسم پروتئینها می شود و این کاهش موجب افزایش در طول سلولها و افزایش حجم پروتئینهای سلولی می شود که نتیجه این اعمال هیپرتروفی گلومرولها و توبولها می باشد. از طرفی نشان داده شده که در دیابت میزان فعالیت و تولید پروتئازهای داخل سلولی همانند کاتپسین (۱۵) در اثر افزایش تولید فاکتورهایی نظیر TNF-α و آنژیوتانسین II کاهش قابل ملاحظه ای می یابد و باعث هیپرتروفی گلومرولها و بافت کلیه می شود. از آنجا که سیر موجب کاهش تولید سیتوکینها می شود (۱۰) لذا از این طریق نیز موجب جلوگیری از هیپرتروفی می گردد.

مطالعات دیگری که در زمینه پاتوژنز بیماریهای کلیوی در دیابت به انجام رسیده است مشخص کرده که آسیبهای کلیوی دیابت در ارتباط با تجمع و رسوب چربی در کلیه می باشند. متابولیسم غیر طبیعی چربیها در کلیه توسط وانگ در سال ۲۰۰۵ به اثبات رسیده است (۷). مشخص شده که سیر با دارا بودن خاصیت ضد چربی قوی خود موجب کاهش پراکسیداسیون چربی و آسیبهای ناشی از تجمع چربی در کلیه می شود (۲).

به طور کلی از پژوهش حاضر این طور نتیجه گیری می شود که افشره سیر می تواند در جلوگیری از تغییرات بافت کلیه در موشهای دیابتی شده با STZ مؤثر باشد و همچنین باعث بهبود عملکرد کلیه شده و از تخریب بافتی کلیه در جریان بیماری دیابت پیشگیری و ممانعت به عمل آورد.

منابع

1- Al-Qattan, K.K., Thomson, M., Al-Mutawa'a, S., Al-Hajeri, D., Drobiova, H., Ali, M. (2006). Nitric oxide mediates the blood-pressure lowering effect of garlic in the rat two-kidney, one-clip model of hypertension. J. Nutr. 136(3 Suppl), 774S-776S.

2- Anwar, M.M., Meki, A.R. (2003). Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. Comp. Biochem. Physiol A. Mol. Integr. Physiol. 135, 539-547.

3- Chiarelli, F., Cipollone, F., Romano, F., Tumini, S., Costantini, F., di Ricco, L., Pomilio, M., Pierdomenico, S.D., Marini, M., Cuccurullo, F., Mezzetti, A. (2000). Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration. Diabetes. 49, 1258-1263.

4- Cooper, M., Lindholm, P., Pieper, G., Seibel, R., Moore, G., Nakanishi, A., Dembny, K., Komorowski, R., Johnson, C., Adams, M., Roza, A. (1998). Myocardial nuclear factor-kappa-β activity and nitric oxide production in rejecting cardiac allografts. Transplantation. 66, 838–844.

5- Cruz, C., Correa-Rotter, R., Sánchez-González, D.J., Hernández-Pando, R., Maldonado, P.D., Martínez-Martínez, C.M., Medina-Campos, O.N., Tapia, E., Aguilar, D., Chirino, Y.I., Pedraza-Chaverri, J. (2007). Renoprotective and antihypertensive effects of S-allylcysteine in 5/6 nephrectomized rats. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 293, F1691-F1698.

6- El-Demerdash, F.M., Yousef, M.I., El-Naga, N.I.A. (2005). Biochemical study on the hyperglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. Food. Chem. Toxicol. 43, 57-63.

7- Guo, Z., Zhao, Z. (2007). Effect of N-acetylcysteine on plasma adiponectin and renal adiponectin receptors in streptozotocin-induced diabetic rats. Eur. J. Pharmacol. 558, 208–213.

8- Hamada, Y., Fukagawa, M. (2007). A possible role of thioredoxin interacting protein in the pathogenesis of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Kobe. J. Med. Sci. 53, 53-61.

9- Jimoh, S.A. (2003). Combined effect of Cisplatin therapy and analgesics administration of the Wistar rat kidney. M. Sc Anatomy thesis, Ibadan University of Ibadan, Nigeria, 2003.

10- Kalantarinia, K., Awad, A.S., Siragy, H.M. (2003). Urinary and renal interstitial concentrations of TNF-alpha increase prior to the rise in albuminuria in diabetic rats. Kidney. Int. 64, 1208-1213.

11- Kimmelstiel, P., Wilson, C. (1936). Increased lesions in glomeruli of the kidney. Am. J. Pathol. 12, 83-97.

12- Liu, C.T., Hse, H., Lii, C.K., Chen, P.S., Sheen, L.Y. (2005). Effects of garlic oil and diallyl trisulfide on glycemic control in diabetic rats. Eur. J. Pharmacol. 516, 165–173.

13- Maldonado, P.D., Barrera, D., Rivero, I., Mata, R., Medina-Campos, O.N., Hernández-Pando, R., Pedraza-Chaverrí, J. (2003). Antioxidant S-allylcysteine prevents gentamicin-induced oxidative stress and renal damage. Free. Radic. Biol. Med. 35, 317-324.

14- Mensah-Brown, E.P., Obineche, E.N., Galadari, S., Chandranath, E., Shahin, A., Ahmed, I., Patel, S.M., Adem, A. (2005). Streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats: the role of inflammatory cytokines. Cytokine. 31, 180-190.

15- O'Bryan, G.T., Hostetter, T.H. (1997). The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy. Semin. Nephrol. 17, 93-100.

16- Rodrigues, G.J., Lunardi, C.N., Lima, R.G., Santos, C.X., Laurindo, F.R., da Silva, R.S., Bendhack, L.M. (2007). Vitamin C improves the effect of a new nitric oxide donor on the vascular smooth muscle from renal hypertensive rats. Nitric. Oxide. 18, 176-183.

17- Seyer-Hansen, K. (1976). Renal hypertrophy in streptozotocin-diabetic rats. Clin. Sci. Mol. Med. Suppl. 51, 551-555.

18- Yin, M.C., Hsu, C.C., Chiang, P.F., Wu, W.J. (2007). Antiinflammatory and antifibrogenic effects of s-ethyl cysteine and s-methyl cysteine in the kidney of diabetic mice. Mol. Nutr. Food. Res. 51, 572-579.

19- Ziyadeh, F.N. (1993). The extracellular matrix in diabetic nephropathy. Am. J. Kidney. Dis. 22, 736-744.

20- Moreno, F.J., Corzo-Martı´nez, M., del Castillo, M.D., Mar, V. (2006). Changes in antioxidant activity of dehydrated onion and garlic during storage. Food. Res. Int. 39, 891–897.

Preventive and Therapeutic Role of Garlic (*Allium Sativum*) on Renal Complications in *Rat*s with Diabetes Mellitus

Rashki Kemmak M.[1], Gol A.[1], Dabiri Sh.[2], Javadi A.R.[2]

[1]Biology Dept., Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University, Kerman, I.R. of IRAN

[2]Pathology Dept., Afzalipour Medical School, Kerman, I.R. of IRAN

Abstract

As all previous studies on ameliorative effects of garlic in renal damages have been done after diabetes induction, It was dedecided to assess its preventive roles on renal complications in *rat*s with streptozotocin (STZ)-induced diabetes. Forty male wistar *rat*s (250±20) were divided into 5 groups as follows: 1- Group normal (N) 2- Group Normal+Garlic (N+G), received garlic juice for 6 weeks. 3- Diabetic (D) received STZ, 60 mg/kg BW /i.p. 4- Group diabetic+garlic before ($D+G_b$), received garlic juice for 3 weeks before STZ injection and continued for more three weeks. 5- Group diabetic+garlic after (D+Ga), three days after STZ injection, they received garlic juice for 3 weeks. Garlic juice was given by gavage (1ml /100g BW or (0.4 g/100gBW). Diabetes caused renal destruction (glomerular and proximal tubule hypertrophy, and atrophy of distal tubule epithelial cells). In addition, it leads to a decrease in renal weight. Garlic improved these changes so that the group receiving it before diabetes induction ($D+G_b$), showed more amelioration in variables than that receiving it after diabetes induction ($D+G_a$). In this study for the first time we showed that administration of garlic juice could play both preventive and therapeutic role on renal damage in diabetes.

Keywords: *diabetes mellitus, garlic (Allium sativum), renal damage*