اثرات حفاظتی درون و برون تنی ال-کارنیتین در برابر سمیت کلیوی ناشی از ترامادول با تعدیل استرس اکسیداتیو کلیه، اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز

فاطمه شکی[۱]، محمد شوکتی صیاد[۲*]، مهدی مختاری[۳]، مژگان عباسی[۴]، فرشته طالب پور[۵]

۱- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- دانشجوی دکتری تحصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- کارشناس ارشد، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، گروه مهندسی بافت و علوم کاربردی سلولی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵- دکتری تخصصی، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

محمد شوکتی صیاد: mohammad.shokati69@gmail.com

چکیده

هدف: ترامادول یک مسکن مخدر مصنوعی است که برای دردهای خفیف تا شدید طراحی شده است. کلیه‌ها اولین عضوی هستند که با ترامادول در تماس هستند و مصرف مزمن آن می‌تواند منجر به آسیب سلول‌های کلیه شود. ال-کارنیتین (LCA) از استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند و تنفس سلولی و فعالیت آنزیم‌های دخیل در استرس اکسیداتیو را تنظیم می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی مسیرهای استرس اکسیداتیو، آسیب میتوکندری و آپوپتوز در سمیت کلیوی ناشی از ترامادول در شرایط in vivo و in vitro و پتانسیل ال-کارنیتین به‌عنوان یک عامل محافظ بود.

موادو روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ ویستار در آزمایش in vivo مورد استفاده قرار گرفتند و گروه‌ها شامل :یک گروه کنترل، یک گروه دریافت کننده ترامادول (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، چهار گروه دریافت کننده ترامادول با دوزهای مختلف ال-کارنیتین (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ویتامین سی به مدت سه هفته. سپس تغییرات پاتولوژیک نشان‌گرهای کلیه (نیتروژن اوره خون و کراتی‌نین) مورد بررسی قرار گرفت. هم‌چنین، میتوکندری‌های کلیوی جداسازی و ارزیابی استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری انجام شد. رده سلولی HEK-293 برای مطالعه برون‌تنی مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا IC50 ترامادول تعیین شد. سپس، غلظت‌های ۵، ۲/۵، ۱ میلی‌مولار برای ارزیابی اثر محافظتی LCA در برابر سمیت سلولی ناشی از ترامادول استفاده شد. عوامل متعددی از جمله مرگ سلولی، نشان‌گرهای استرس اکسیداتیو و هم‌چنین آپوپتوز ارزیابی شدند.

یافته ها: یافته‌های پاتولوژیک و بیوشیمیایی نشان داد که آسیب کلیوی ناشی از ترامادول با LCA بهبود یافت. در رده سلولی HEK293، نیز قرار گرفتن در معرض LCA، سمیت سلولی، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز ناشی از ترامادول را مهار کرد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر محافظتی ال-کارنیتین در برابر سمیت کلیوی ناشی از ترامادول، می‌توان از آن‌ها برای پیش‌گیری از عوارض جانبی ترامادول استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: ترامادول، ال کارنیتین، استرس اکسیداتیو، سمیت سلولی، آپوپتوز

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-20]

In vivo and in vitro Protective effects of L-carnitine against tramadol-induced renal toxicity by Modulating Renal Oxidative Stress, mitochondrial dysfunction, and Apoptosis

Fatemeh Shaki[1], Mohammad Shokati Sayyad[2*], Mehdi Mokhtari[3], Mojgan Abbasi[4], Fereshteh Taleb Pour[5]

1- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
2- PhD student, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
3- MSc, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
4- PhD, Immunogenetics Research Center, Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
5- PhD, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Mohammad Shokati Sayyad: mohammad.shokati69@gmail.com

Introduction: Tramadol is a synthetic opioid analgesic designed for mild to severe pain. The kidneys are the first organ in contact with tramadol, and its chronic use can damage kidney cells. L-Carnitine (LCA) prevents oxidative stress and regulates cellular respiration and the activity of enzymes involved in oxidative stress. This study aimed to evaluate oxidative stress, mitochondrial damage, and apoptosis pathways in tramadol-induced nephrotoxicity in vivo and in vitro conditions and LCA potential as a protective agent.

Methods and Materials: Adult Wistar rats were used in the in vivo experiment, and groups included a control group, a group receiving tramadol (50 mg/kg), four groups receiving tramadol with different doses of LCA (100, 200, 300 mg/kg), and vitamin C for three weeks. Then, kidney markers (BUN, Cr) pathological changes were evaluated. Also, renal mitochondria were isolated, and oxidative stress and mitochondrial dysfunction were assessed. The HEK-293 cell line was used for in vitro study. First, IC50 of tramadol was determined. Then, concentrations of 1, 2.5, and 5 mM were used to evaluate the protective effect of LCA against tramadol-induced cytotoxicity. Several factors were evaluated, including cell death, oxidative stress markers, and apoptosis.

Results: Pathological and biochemical findings showed that tramadol-induced renal toxicity improved with LCA. Also, in the HEK293 cell line, LCA exposure inhibited tramadol-induced cytotoxicity, oxidative stress, and apoptosis.

Conclusion: Due to the protective effect of L-carnitine against tramadol-induced renal toxicity, they can be used to prevent the side effects of tramadol.

Keywords: Tramadol, L-carnitine, Oxidative stress, Cytotoxicity, Apoptosis

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-20]