

Effect of Resveratrol Treatment on Renal Function in Pyelonephritic Rats

Sattar Gorgani-Firuzjaee^{1*}

¹ Department of Medical Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Urinary tract infections are common causes of outpatient referrals to medical centers. Acute pyelonephritis is often treated by injectable antibiotics. Side effects, especially resistance to antibiotics, considered the use of non-antibiotic compounds. Resveratrol, which is found in grapes, is a powerful antioxidant, anti-inflammatory and anti-bacterial as well. In this study, the effect of resveratrol was evaluated on renal function in pyelonephritis rats.

Methods and Materials: Pyelonephritis was induced by direct injection and surgical method of ATCC25922 strain of E. Coli to the right kidney in 20 male Wistar rats. Induced urinary tract infection confirmed by urine culture. In addition, after 72 hours induction of pyelonephritis, rats treated with resveratrol (10 mg/kg) and ceftriaxone via intraperitoneal injection for a week. After 6 weeks, plasma markers of renal functions such as urea, creatinine, and cystatin C determined by Hitachi biochemistry auto-analyzer.

Results: Urea, creatinine, and cystatin C significantly increased in pyelonephritis which show the impaired renal function ($P < 0.001$). Resveratrol treatment almost neutralizes and reduces the effects of pyelonephritis and the plasma markers effectively. Resveratrol and Ceftriaxone combination therapy probably via synergistic effects improved renal function more effectively ($P < 0.05$).

Discussion and Conclusion: The findings demonstrated that resveratrol improved renal function of pyelonephritis rats. This study provides evidence that indicate an equal protective role of Resveratrol and ceftriaxone against pyelonephritis that induced kidney damages.

Keywords: Pyelonephritis, Resveratrol and renal function

*(Corresponding author) Sattar Gorgani-Firuzjaee, Department of Medical Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: s.gorgani@ajajums.ac.ir

اثر درمانی رزوراترول بر عملکرد کلیوی رت‌های مبتلا به پیلونفریت حاد

ستار گرگانی فیروزجایی^{۱*}

^۱ گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: عفونت ادراری یکی از شایع‌ترین علل مراجعات سرپایی بیماران به مراکز پزشکی می‌باشد. پیلونفریت حاد در اغلب موارد با آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی مورد درمان قرار می‌گیرند. عوارض دارویی و به خصوص مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها، استفاده از ترکیبات غیر آنتی‌بیوتیکی را به شدت مورد توجه قرار داده است. رزوراترول که به وفور در انگور و فراورده‌های آن وجود دارد یک ترکیب آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب و آنتی‌باکتریال نیز می‌باشد. در مطالعه حاضر اثر درمان با رزوراترول بر عملکرد کلیوی رت‌های دچار پیلونفریت مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: با استفاده از سویه ATCC 25922 باکتری E. Coli در ۲۰ سر رت نر ویستار پیلونفریت با استفاده از جراحی و تزریق سوسپانسیون باکتری در بافت کلیه راست ایجاد شده است. القا عفونت ادراری پس از ۲۴ ساعت به وسیله کشت ادرار تأیید شده و ۷۲ ساعت پس از القا پیلونفریت درمان با رزوراترول (۱۰ mg/kg) و آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت یک هفته انجام شده است. به مدت ۶ هفته حیوان نگهداری شده و سپس خون‌گیری انجام شده مارکرهای پلاسمایی عملکرد کلیه شامل اوره، کراتینین و سیستاتین C با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر بیوشیمی هیتاچی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

یافته‌ها: در گروه پیلونفریت اوره، کراتینین و سیستاتین C به صورت معنی‌دار افزایش یافته که بیانگر اختلال عملکرد کلیوی می‌باشد ($P < 0.001$). درمان با رزوراترول تقریباً اثر پیلونفریت را خنثی کرده و میزان مارکرهای پلاسمایی را به طور مؤثر در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده است. به طور قابل توجه درمان توأم با رزوراترول و سفتریاکسون بیانگر اثر سینرژیستی این دو دارو بوده و به طور مؤثرتر سبب بهبود عملکرد کلیوی می‌گردند ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: مجموعاً اثرات رزوراترول بر عملکرد کلیوی رت‌های مبتلا به پیلونفریت بیانگر توانمندی این دارو در بهبود عملکرد کلیوی رت‌های مبتلا به پیلونفریت می‌باشد. مطالعه حاضر شواهدی فراهم آورده که بیانگر نقش محافظتی تقریباً برابری رزوراترول با آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون در برابر آسیب‌های کلیوی القا شده توسط عفونت کلیوی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: عفونت باکتریایی، رزوراترول و عملکرد کلیوی

مقدمه

یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی است و با توجه به اینکه معمولاً تشخیص و درمان آن نیز با تأخیر صورت می‌گیرد، امکان تشکیل زخم‌های کلیوی و متعاقب آن فشار بالای خون و دفع ادراری پروتئین و در صورت وجود انسداد مختل شدن

رزوراترول یک ماده زیستی با خواص پزشکی متنوع است که به طور روزمره تحقیقات بیشتری در مورد آن انجام می‌شود و جایگاه مهم‌تری به خود اختصاص می‌دهد (۱). از آنجا که پیلونفریت حاد

دیابت، فشار خون بالا و اختلالات قلبی و عروقی است که می‌تواند به طور ثانویه کلیه‌ها را درگیر کند درخواست می‌شود (۷). سیستماتین C بهترین مارکر جهت بررسی عملکرد کلیه و بیماری‌های کلیوی در مراحل اولیه است زیرا برخلاف کراتینین سرم فاقد "area Blind" بوده و به محض بروز کاهش مختصر در میزان فیلتراسیون گلوبومرولی، که ناشی از اختلال عملکرد کلیه می‌باشد، به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد، که علت آن حساسیت بالای این شاخص بیولوژیک بوده، در حالی که کراتینین از چنین حساسیت و قابلیت برخوردار نمی‌باشد (۸). در مطالعه حاضر اثر محافظتی رزوراترول به عنوان یک آنتی‌اکسیدان بر عملکرد کلیوی رت‌های دچار پیلونفریت با اندازه‌گیری میزان اوره، کراتینین و سیستماتین C مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

مطالعه بر روی ۲۵ سر رت نژاد ویستار (تهیه شده از موسسه تحقیقاتی پاستور) با میانگین وزن 10 ± 260 گرم، انجام شد؛ همه اصول اخلاقی مطالعه، مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی و مطالعات انسانی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. حیوانات در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی ارتش در قفس‌های جداگانه ساخته شده از جنس پلی‌اتیلن شفاف، در شرایط استاندارد حیوان‌های آزمایشگاهی (دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتی‌گراد؛ رطوبت ۵۰-۴۰ درصد، سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند و آب و غذا به شکل آزادانه در اختیار رت‌ها گذاشته شد.

برای القا پیلونفریت از باکتری E. Coli سویه ATCC25922 خریداری شده از انستیتو پاستور ایران استفاده شده است (۹). برای بیهوشی حیوان جهت انجام عمل جراحی، به نسبت ۴:۱ دو داروی کتامین دی‌هیدروکلراید و زایلزین با هم مخلوط شده و از مخلوط به دست آمده، دو واحد انسولین که معدل ۰/۲ میلی‌لیتر می‌باشد به حیوانی با میانگین وزنی ۲۲۰ تا ۲۸۰ گرم به صورت زیر صفاقی تزریق شده است. پس از اطمینان از بیهوشی، برش پوست و لایه‌های عضلانی زیر آن کلیه نمایان شده و ۰/۳ میلی‌لیتر سوسپانسیون باکتری را با استفاده از سرنگ انسولین در سه قسمت از کلیه تزریق نمودیم. سپس موضع جراحی بخیه شده و محل جراحی با استفاده از محلول بتادین رقیق شده ضد عفونی و با سرم فیزیولوژی به صورت

عملکرد کلیه و پیدایش سایر امراض کلیوی بسیار بالاست و از طرفی مطالعات آزمایشگاهی در مدل‌های مبتلا به پیلونفریت حاد نشان داده است که استروئیدها، آنتی‌اکسیدان‌ها و عوامل ضدالتهابی و ترکیب این داروها، می‌توانند از التهاب کلیوی و تشکیل زخم در آن پیشگیری کنند (۲).

در حال حاضر درمان‌های آنتی‌بیوتیکی متعددی برای پیلونفریت وجود دارد که در اکثر موارد بیمار مجبور به بستری (گاهی تا چندین روز) و تحمل عوارض جانبی داروهاست؛ بنابراین با توجه به هزینه‌های بالای درمانی، عدم وجود امکانات کافی در بیمارستان‌ها و... الزام بررسی راه‌های جدید درمانی جهت کاهش طول مدت بستری و کاهش عوارض ناشی از پیلونفریت منطقی به نظر می‌رسد (۳). در سال‌های اخیر، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف که غالباً داروهای گرانی نیز می‌باشند به طور گسترده و بی‌رویه در درمان پیلونفریت، رواج یافته است که این امر در کنار تحمیل عوارض بیشتر و هزینه سنگین‌تر به بیمار می‌تواند به تدریج باعث بروز مقاومت در میکروارگانیسم‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های جدید و کاهش کارایی آن‌ها شود (۲). تست‌های آزمایشگاهی که به طور روتین جهت ارزیابی عملکرد کلیوی استفاده می‌گردند شامل اوره و کراتینین پلاسما می‌باشند مطالعات گذشته نشان داده‌اند که غلظت کراتینین سرم فقط هنگامی افزایش می‌یابد که میزان فیلتراسیون گلوبومرولی به مقدار بیش از ۵۰ درصد کاهش یابد.

امروزه با پیدایش روش‌های حساس آزمایشگاهی Immunoassay مانند نفلومتری، توربیدومتری و الایزا، سیستماتین C سرمی به عنوان جدیدترین بیومارکر ارزیابی فیلتراسیون گلوبومرولی، قابلیت جایگزینی اندازه‌گیری کلیرانس کراتینین را دارا می‌باشد (۴). سیستماتین C پروتئینی با ۱۲۲ اسید آمینه و وزن مولکولی ۱۳ کیلو دالتون، یک مهارکننده سیستمین پروتئیناز بوده و توسط سلول‌های هسته دار بدن تولید و در اغلب مایعات بدن نظیر پلاسما، شیر و مایع مفصلی یافت می‌شود (۵). سیستماتین C با وزن مولکولی پایین و بار مثبت از غشای گلوبومرولی آزادانه عبور کرده و در توبول پروکسیمال باز جذب و فقط مقدار مازاد آن از طریق ادرار دفع می‌گردد (۶). سیستماتین C برخلاف کراتینین تحت تأثیر سن، جنس، رژیم غذایی و توده عضلانی بدن قرار نمی‌گیرد (۶). این تست زمانی که فرد مظلون به بیماری کلیوی در مراحل اولیه است و یا دچار یک بیماری مانند

گروه پیلونفریت بدون مداخله درمانی مثبت می‌باشد با این تفاوت که در هفته چهارم به بعد تعداد کلنی رشد یافته کاهش یافته است. در گروه دریافت کننده آنتی‌بیوتیک تنها در هفته اول تعداد کمی کلنی باکتری رشد یافته است (کمتر از ۵۰۰ کلنی). گروه تیمار شده با رزوراترول از هفته سوم رشد باکتری منفی شده و رشد باکتری در هفته‌های اول و دوم در مقایسه با گروه پیلونفریت به مراتب کمتر می‌باشد ($P < 0/05$). علاوه بر این به میزان قابل توجه تیمار حیوان به صورت همزمان با آنتی‌بیوتیک و رزوراترول به طور معنی دار باعث منفی شدن کشت ادرار از هفته اول شده است. به نظر می‌رسد رزوراترول با آنتی‌بیوتیک دارای اثر سینرژیستی بوده است. اوره و کراتینین پلاسما به روش‌های مرسوم آزمایشگاهی با اتوآنالیزر بیوشیمی اندازه گرفته شده است و نتایج در شکل ۱ نشان داده شده است. در گروه پیلونفریت اوره خون به میزان ۵۴ درصد افزایش یافته اما درمان با آنتی‌بیوتیک سبب بهبود آن شده است. به طور قابل توجه درمان با رزوراترول تقریباً اثر پیلونفریت را خنثی کرده و میزان اوره پلاسما را در حد گروه کنترل کاهش داده است. علاوه بر این درمان همزمان رزوراترول و آنتی‌بیوتیک به طور معنی دار در مقایسه با گروه پیلونفریت اوره را کاهش داده اما در مقایسه با گروه درمان شده با رزوراترول تفاوت معنی داری نداشته است. تغییرات کراتینین پلاسما نیز مشابه اوره بوده به گونه‌ای که القا پیلونفریت سبب افزایش ۶۲ درصدی کراتینین پلاسما در مقایسه با گروه کنترل شده است. و درمان آنتی‌بیوتیک به صورت معنی دار سبب کاهش کراتینین پلاسما شده است ($P < 0/05$). و همچنین درمان با رزوراترول سبب کاهش بیشتر کراتینین پلاسما در رت‌های دچار پیلونفریت شده است ($P < 0/01$). به طور قابل توجه درمان توأم رزوراترول و سفتریاکسون بیانگر اثر سینرژیستی این دو دارو می‌باشد ($P < 0/001$).

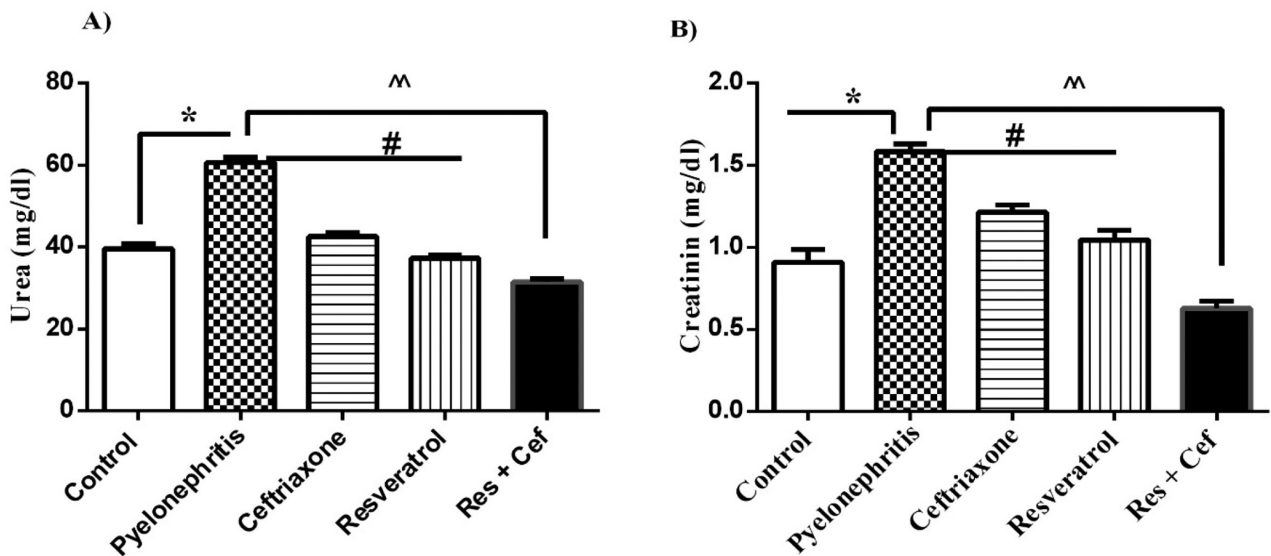
جهت بررسی اثر درمانی رزوراترول بر عملکرد کلیوی رت‌های پیلونفریتی سطح سرمی سیستاتین C مورد سنجش قرار گرفته و نتایج نشان داده (شکل ۲) که القا عفونت کلیوی (پیلونفریت) به میزان ۵۷٪ سبب افزایش سیستاتین C پلاسما در مقایسه با گروه کنترل شده ($P < 0/05$) و مداخله درمانی با رزوراترول به طور مؤثر سبب کاهش سطح سرمی سیستاتین C در گروه درمان با رزوراترول شده است. علاوه بر این تیمار همزمان رزوراترول و

روزانه به مدت یک هفته شست و شو شده است. ۲۴ ساعت پس از جراحی به منظور جمع آوری ادرار جهت کشت ادرار رت‌ها به قفس متابولیک منتقل شده و ادرار آن‌ها جمع آوری شده است. ادرار جمع آوری شده به صورت کشت تک مرحله‌ای روی محیط EMB کشت داده شد. و در انکوباتور ۳۷ درجه به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شده است. تیمار گروه‌های درمانی ۷۲ ساعت پس از عمل جراحی شروع شد، گروه‌های درمانی با آنتی‌بیوتیک، آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون را به صورت رقیق شده با آب مقطر از طریق تزریق داخل صفاقی با غلظت ۵۰ mg/kg (۱۰) دریافت کرده و گروه‌های درمانی با داروی رزوراترول به میزان ۱۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن (۱۱) mg/kg) به صورت داخل صفاقی تجویز شده است. برای تأیید حساسیت باکتری به آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون، تست آنتی‌بیوگرام انجام شده است. سیستاتین C، اوره و کراتینین سرم با استفاده از کیت پارس آزمون و دستگاه اتوآنالیزر بیوشیمی (هیتاچی) اندازه‌گیری شده است. تمام نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین (SEM) ارائه شدند. تفاوت میان گروه‌ها توسط تست One-way ANOVA و Tukey multiple comparison در نرم افزار SPSS تعیین گردید و سطح معنی دار بودن در $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

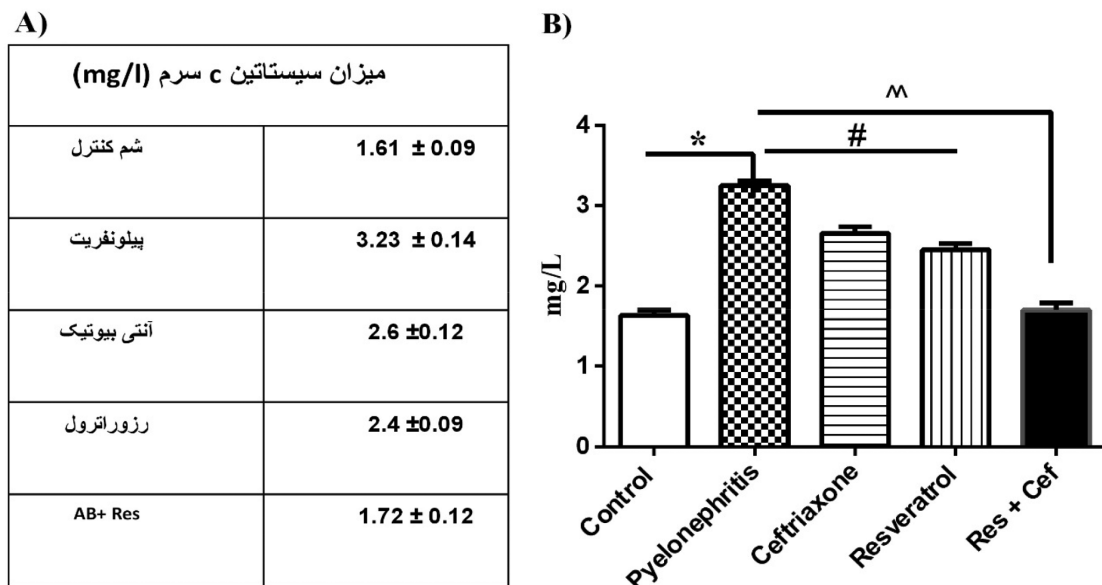
یافته‌ها

هدف اصلی مطالعه حاضر بررسی اثر درمانی رزوراترول بر عملکرد کلیوی در رت‌های مبتلا به پیلونفریت می‌باشد. به منظور تأیید القا پیلونفریت ۲۴ ساعت پس از جراحی و تزریق سوسپانسیون باکتری در بافت کلیه عفونت کلیوی با استفاده از کشت ادرار موش‌ها روی محیط EMB مورد تأیید قرار گرفته است. گروه‌هایی که در آن‌ها عفونت کلیوی القا شده است پس از کشت ۲۴ ساعته روی EMB بیانگر عفونت کلیوی بوده و گروهی که تحت عمل جراحی قرار گرفته اما عفونت کلیوی القا نشده بود کشت ادرار هم منفی بوده است. نتیجه این بخش نشان داده است که پیلونفریت به درستی القا شده است.

به منظور بررسی اثر رزوراترول بر عفونت باکتریایی القا شده در حیوان، کشت ادرار به صورت هفتگی انجام شده است. کشت نمونه ادرار در هر شش هفته برای گروه کنترل منفی بوده اما در



شکل ۱- اثر تیمار رزوراترول و آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون به صورت تزریق IP به مدت یک هفته بر میزان اوره پلاسما (A) میزان اوره پلاسما (B) میزان کراتینین پلاسما. داده‌ها به صورت میانگین \pm SEM گزارش شده و سطح معنی داری ($P < 0.05$) در نظر گرفته شده است. *: تفاوت معنی دار بین گروه کنترل گروه پیلونفریت # تفاوت معنی دار بین گروه مداخله درمانی و گروه پیلونفریت، **: تفاوت معنی دار بین گروه مداخله درمانی و گروه پیلونفریت.



شکل ۲- اثر تیمار رزوراترول و آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون به صورت تزریق IP به مدت یک هفته بر میزان سیستاتین c (A) جدول تغییرات سیستاتین c (B) نمودار تغییرات سیستاتین c. داده‌ها به صورت میانگین \pm SEM گزارش شده و سطح معنی داری ($P < 0.05$) در نظر گرفته شده است. *: تفاوت معنی دار بین گروه کنترل گروه پیلونفریت # تفاوت معنی دار بین گروه مداخله درمانی و گروه پیلونفریت، **: تفاوت معنی دار بین گروه مداخله درمانی و گروه پیلونفریت.

پایان هفته ششم مطالعه مورد سنجش قرار گرفته و نتایج نشان داده که تیمار با رزوراترول در مقایسه با گروه بدون مداخله درمانی سبب بهبود عملکرد کلیوی شده و حتی در مقایسه با گروه درمان شده با آنتی‌بیوتیک دارای اثر مشابه بوده است. علاوه بر این تیمار همزمان با رزوراترول و آنتی‌بیوتیک دارای اثر قوی‌تر بوده که به نظر می‌رسد رزوراترول و آنتی‌بیوتیک دارای اثر سینرژیستی می‌باشند.

آنتی‌بیوتیک بیانگر احتمال اثر سینرژیستی رزوراترول و آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

به منظور ارزیابی اثر رزوراترول بر عملکرد کلیوی رت‌های مبتلا به پیلونفریت اوره، کراتینین و سیستاتین C پلاسما رت‌ها در

رزوراترول سبب مهار حرکت (Swarming) و بیماری‌زایی باکتری *Proteus mirabilis* و *Proteus vulgaris* می‌گردد (۱۶). همچنین خواص آنتی باکتریال پلی فنل‌های دیگر مثل کورکومین و پلی فنل موجود در چای سبز نیز به اثبات رسیده است (۱۷). در حمایت از یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان به مطالعه Qing-Rong Pan اشاره کرد که نشان داده‌اند رزوراترول از طریق افزایش بیان پودوسین و نفرین و با مکانیسم وابسته به NFκB سبب آسیب کلیوی در رتهای تغذیه شده با رژیم غذایی پرچربی می‌گردند (۱۸). در این مطالعه نشان داده شد که میزان MDA به عنوان شاخصی از استرس اکسیداتیو در شرایط تغذیه با رژیم پرچرب در بافت کلیه افزایش یافته و تجویز رزوراترول به علت خواص آنتی اکسیدانی با این شرایط مقابله نموده و میزان آن را کاهش می‌دهد (۱۸). علاوه بر این Ara و همکاران در مطالعه دیگری نشان داده‌اند که تجویز رزوراترول سبب کاهش میزان MDA در کلیه رت‌های مبتلا به انسداد مجاری صفراوی نیز می‌گردد (۱۹). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۵ توسط Moridi و همکاران گزارش شده نشان داد تجویز دوزهای مختلف رزوراترول (۱، ۵ و ۱۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن) سبب کاهش MDA در بافت کلیه در رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل شده است (۲۰). علاوه بر این، تجویز رزوراترول از طریق کاهش التهاب سیستمیک سبب بهبود پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کلیه رت‌های دیابتی می‌گردد. همچنین این مطالعه نشان داده که رزوراترول لیپوکالین وابسته به ژلاتیناز نوتروفیلی التهاب سیستمیک را کاهش داده و به دنبال آن MDA به عنوان یکی از شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی کاهش می‌یابد (۲۱). به طور خلاصه مجموع اثرات رزوراترول بر عملکرد کلیوی رت‌های مبتلا به پیلونفریت بیانگر توانمندی این دارو در بهبود عملکرد کلیوی در رت‌های مبتلا به پیلونفریت می‌باشد. مطالعه حاضر شواهدی فراهم آورده که بیانگر نقش محافظتی تقریباً برابری رزوراترول با آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون در برابر آسیب‌های کلیوی الفا شده توسط عفونت کلیوی می‌باشد.

در تأیید نتایج مطالعه حاضر، wang و همکاران نشان داده‌اند تجویز رزوراترول از طریق افزایش توان تنفسی میتوکندریایی و کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین از طریق فعال کردن SIRT1 و افزایش بیان PGC1α سبب کاهش آسیب کلیوی به دنبال شوک هموراژیک در رت‌ها می‌گردد (۱۲). همچنین در مطالعه دیگری Saito و همکاران نشان داده‌اند رزوراترول از طریق کاهش بیان mRNA و پروتئین CD۸۶ به طور قابل توجه سبب کاهش عوارض ischemia/reperfusion می‌گردد (۱۳). علاوه بر این نشان داده شده است که رزوراترول از طریق فعال نمودن فاکتور رونویسی NRF۲ سبب افزایش بیان SIRT1 و مهار آبخار پیام‌رسانی mTOR می‌گردد (۱۳). رزوراترول دارای خواص ضد التهابی بوده که از طریق مهار فعالیت NFκB پاسخ‌های التهابی را کاهش می‌دهد. التهاب و استرس اکسیداتیو از عوامل مسبب بیماری‌های مزمن کلیوی می‌باشند. از آنجایی رزوراترول دارای خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی بوده می‌تواند در کنترل عوارض بیماری‌های مزمن کلیوی مفید باشد (۱۴). همچنین مطالعات گذشته نشان داده‌اند تجویز رزوراترول به موش‌های دچار عفونت کلیوی در مقایسه با گروه کنترل به شکل معنی دار سبب بهبود آن‌ها می‌گردد (۱۴). Paulo و همکاران در مطالعه‌ای به اثر آنتی باکتریال رزوراترول روی باکتری‌های گرم مثبت و منفی پرداخته و نشان داده‌اند که رزوراترول علاوه بر خواص آنتی اکسیدانی دارای خواص آنتی باکتریال نیز می‌باشد (۲). در مطالعه دیگری که توسط Hwang و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام شده به بررسی مکانیسم اثر آنتی باکتریال رزوراترول بر روی *E. coli* پرداخته و نشان داده‌اند رزوراترول از طریق مهار تشکیل حلقه Z (Z-ring formation) و بیان FtsZ (FtsZ expression) باعث محدود نمودن رشد باکتری می‌گردد (۱۵). در بررسی‌های انجام شده متأسفانه مطالعه‌ای به بررسی اثر رزوراترول بر روی پیلونفریت نپرداخته است اما به طور غیر مستقیم به شواهدی می‌توان اشاره کرد که از نتایج مطالعه حاضر حمایت می‌کنند. از جمله آن‌ها مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ انجام شده و نشان داده است که تیمار با

References

- 1- Braidy N, Jugder B-E, Poljak A, Jayasena T, Mansour H, Mohammad Nabavi S, et al. Resveratrol as a Potential Therapeutic Candidate for the Treatment and Management of Alzheimer's Disease. *Current topics in medicinal chemistry*. 2016;16(17):1951-60.
- 2- Paulo L, Ferreira S, Gallardo E, Queiroz JA, Domingues F.

- Antimicrobial activity and effects of resveratrol on human pathogenic bacteria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2010;26(8):1533-8.
- 3- Pajkrt D, Simoons-Smit A, Savelkoul P, van den Hoek J, Hack W, van Furth A. Pyelonephritis caused by *Actinobaculum schaalii* in a child with pyeloureteral junction obstruction. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;22(7):438-40.
 - 4- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;40(2):221-6.
 - 5- Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Annals of internal medicine*. 2006;145(4):237-46.
 - 6- Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney international*. 1995;47(1):312-8.
 - 7- Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clinical chemistry*. 2007;53(3):480-8.
 - 8- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney international*. 2009;75(6):652-60.
 - 9- Miller T, Robinson K. Experimental pyelonephritis: a new method for inducing pyelonephritis in the rat. *Journal of Infectious Diseases*. 1973;127(3):307-10.
 - 10- Sauve C, Azoulay-Dupuis E, Moine P, Darras-Joly C, Rieux V, Carbon C, et al. Efficacies of cefotaxime and ceftriaxone in a mouse model of pneumonia induced by two penicillin- and cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(12):2829-34.
 - 11- Zunino SJ, Storms DH, Newman JW, Pedersen TL, Keen CL, Ducore JM. Resveratrol given intraperitoneally does not inhibit the growth of high-risk t (4; 11) acute lymphoblastic leukemia cells in a NOD/SCID mouse model. *International journal of oncology*. 2012;40(4):1277-84.
 - 12- Wang H, Guan Y, Karamercan MA, Ye L, Bhatti T, Becker LB, et al. Resveratrol rescues kidney mitochondrial function following hemorrhagic shock. *Shock*. 2015;44(2):173-80.
 - 13- Saito M, Satoh S, Kojima N, Tada H, Sato M, Suzuki T, et al. Effects of a phenolic compound, resveratrol, on the renal function and costimulatory adhesion molecule CD86 expression in rat kidneys with ischemia/reperfusion injury. *Archives of histology and cytology*. 2005;68(1):41-9.
 - 14- Saldanha JF, Leal VdO, Stenvinkel P, Carraro-Eduardo JC, Mafra D. Resveratrol: why is it a promising therapy for chronic kidney disease patients? *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013.
 - 15- Hwang D, Lim Y-H. Resveratrol antibacterial activity against *Escherichia coli* is mediated by Z-ring formation inhibition via suppression of FtsZ expression. *Scientific reports*. 2015;5.
 - 16- Wang W-B, Lai H-C, Hsueh P-R, Chiou RY-Y, Lin S-B, Liaw S-J. Inhibition of swarming and virulence factor expression in *Proteus mirabilis* by resveratrol. *Journal of medical microbiology*. 2006;55(10):1313-21.
 - 17- LI L-I, LI S-q. The Long-term Effect Observational that The Combination Chinese and Western Medical Therapy Chronic Pyelonephritis. *Guide of China Medicine*. 2012;8:019.
 - 18- Pan Q-R, Ren Y-L, Zhu J-J, Hu Y-J, Zheng J-S, Fan H, et al. Resveratrol increases nephrin and podocin expression and alleviates renal damage in rats fed a high-fat diet. *Nutrients*. 2014;6(7):2619-31.
 - 19- Ara C, Karabulut AB, Kirimlioglu H, Coban S, Ugras M, Kirimlioglu V, et al. Protective effect of resveratrol against renal oxidative stress in cholestasis. *Renal failure*. 2005;27(4):435-40.
 - 20- Moridi H, Karimi J, Sheikh N, Goodarzi MT, Saidijam M, Yadegarazari R, et al. Resveratrol-dependent down-regulation of receptor for advanced glycation End-products and oxidative stress in kidney of rats with diabetes. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2015;13.
 - 21- Koca HB, Pektas MB, Koca S, Pektas G, Sadi G. diabetes-induced renal failure is associated with tissue inflammation and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: effects of resveratrol. *Arch Biol Sci*. 2016;68(4):747-752.