تازه‌های بیوتکنولوژی سلولی – ملکولی
دوره پنجم، شماره هفدهم، زمستان ۱۳۹۳

Research Article
مقاله تحقیقی

بررسی اثر سدیم کلراید در شرایط In Vitro بر روی پایداری خاصیت سایتوتوکسیسیتی سیس پلاتین در حلال دی متیل سولفوکساید بر روی رده سلولی G-292

سید کاظم باقرپور دون[۱]، عظیم اکبرزاده*[۲]، سهراب حلال خور[۳]، حسن ابراهیمی شاهم‌آبادی[۴]، سید ابراهیم علوی[۵]، مهری مرتضوی[۶]، زهرا صفاری[۶]، مریم فرحناک[۶]

۱. *کارشناسی ارشد، پایلوت بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، بخش بیوفیزیک و بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی بابل*
۲. *پرفسور ، بخش پایلوت بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران*
۳. *استادیار بخش بیوفیزیک و بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی بابل*
۴. *دکتری، بخش پایلوت بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران*
۵. *کارشناسی ارشد، دانشکده فنی و مهندسی گروه مهندسی شیمی گروه بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم و تحقیقات تهران*
۶. *کارشناسی ارشد، بخش پایلوت بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران*

چکیده

سابقه و هدف: سیس پلاتین (Cispt) یکی از داروهای ضدسرطان با انحلال پذیری پایین است. دی متیل سولفوکساید (DMSO) **در کنار** سدیم کلراید (NaCl) **به عنوان پایدار کننده** یکی از حلال‌های سیس پلاتین می‌باشد.

مواد و روش‌ها: جهت بررسی میزان سایتوتوکسیسیتی ترکیبات مختلف در محیط کشت از سلول G-292 و آزمون MTT استفاده شد. جهت بررسی ساختار شیمیایی سیس پلاتین و سیس پلاتین حل شده در DMSO، از آنالیز FTIR بهره گرفته شد.

یافته‌ها: میزان سایتوتوکسیسیتی در رقت های ۳۰۰ و ۹ ماکرومولار سیس پلاتین در فرمولاسیون Cispt+NaCl+DMSO به ترتیب برابر با ۷۸ و ۷ درصد، و در فرمولاسیون Cispt+DMSO به ترتیب برابر با ۷۹ و ۱۸ درصد تخمین زده شد.

بحث: بررسی ساختار شیمیایی سیس پلاتین و سیس پلاتین حل شده در DMSO نشان داد که سدیم کلراید نمی‌تواند بطور مؤثری باعث مهار اثر غیرفعال‌کنندگی DMSO بر روی سیس پلاتین گردد.

نتیجه‌گیری: این بررسی نشان داد که اثر حلال بر روی سیس پلاتین مستقل از حضور سدیم کلراید اعمال می‌شود. این یافته‌ها پیشنهادکننده مطالعات بیشتری است تا بتوان از این حلال، به‌عنوان حلالی مناسب برای سیس پلاتین استفاده کنیم.

کلمات کلیدی: دی متیل سولفوکساید، سدیم کلراید، سیس پلاتین، سایتوتوکسیسیتی

مقدمه

سیس پلاتین یک داروی حاوی پلاتینوم با فعالیت ضدتوموری گسترده است. این دارو به‌عنوان عاملی آلکیله کننده بر علیه تومورهای سفت بیضه، تخمدان، مثانه، بدخیمی‌های اپیتلیال و سرطان های مری، ریه و سر و گردن به‌کار می‌رود (۴،۱۴،۱۹). سیس پلاتین به‌وسیله انتشار وارد سلول می‌گردد. اتم کلر آن با آب جایگزین می‌شود، در نتیجه بار آن مثبت می‌گردد. کمپلکس حاوی بار مثبت می‌تواند با DNA واکنش داده و پل‌های عرضی داخل رشته‌ای (بین اتم‌های N ۷ بازهای مجاور) و بین‌رشته‌ای تشکیل دهد. این فرایند باعث مهار همانندسازی DNA می‌گردد (۴). هم‌چنین سیس پلاتین در سلول به گروه‌های آزاد سولفیدریل در توبولین متصل می‌شود و باعث دپلیمریزاسیون

*نویسنده مسئول : پرفسورعظیم اکبرزاده
پست الکترونیکی: azimakbarzadeh1326@gmail.com
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۷/۲۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۰۸/۳۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.2.6]

نسبی میکروتوبول‌ها می‌گردد (۱۶). این امر مونتاژ میکروتوبول را از طریق تغییر مستقیم توبولین تغییر می‌دهد (۳) و هم‌چنین باعث تغییراتی در الگوی اسکلت سلولی سلول‌های توموری می‌شود (۱۲). اگرچه این دارو دارای خاصیت ضدتوموری قوی است ولی عوارض جانبی آن مثل سمیت کلیه، سمیت اعصاب، تهوع و استفراغ باعث شده تا دوز تجویزی با محدودیت روبه‌رو شود (۸). از دیگر عوارض آن می‌توان به انحلال پذیری پایین و تزریق داخل رگی آن اشاره کرد (۲۴). به‌طوری‌که میزان انحلال پذیری آن در آب و در دمای ۲۵ درجه به g ۱۰۰ /g ۰/۲۵۳ می‌رسد (۲۲). جهت به‌دست‌آوردن غلظت‌های بالای دارو می‌توان از حلال‌های مناسب استفاده کرد. یکی از حلال‌های سیس پلاتین حلال DMSO می‌باشد (۱۹). سیس پلاتین سریعاً به DMSO وصل می‌شود و یک ترکیب اضافی DMSO را به‌وجود می‌آورد. در این فرایند DMSO جایگزین اتم کلر سیس پلاتین می‌گردد. اما استفاده از این حلال در مطالعات زیستی به‌دلیل کاهش شدید فعالیت سایتوتوکسیسیتی سیس پلاتین منتفی است (۲۰). از طرف دیگر مشخص شده پایداری سیس پلاتین در محلول‌های آبی، از طریق افزایش غلظت سدیم کلراید تا رسیدن به غلظت ۰,۹٪ افزایش می‌یابد. برعکس این حالت، در محلول‌های بازی مثل محلول‌های بیکربنات سدیم اتفاق می‌افتد و پایداری آن کاهش می‌یابد (۱۰،۱۴). بر همین اساس این احتمال وجود دارد که بتوان با افزایش غلظت سدیم کلراید از اثر منفی این حلال بر روی سیس پلاتین کاست. در این مطالعه جهت بررسی میزان سایتوتوکسیسیتی ترکیبات مختلف در محیط کشت، از سلول G-292 و آزمون MTT استفاده شد. سلول G-292 به‌دلیل سهولت در تهیه و فعالیت متابولیکی بالا استفاده شود. این سلول‌ها چسبنده هستند در نتیجه تهیه نمونه از آن‌ها آسان است و به‌راحتی در پلیت‌های ۹۶ خانه تکثیر می‌شوند بنابراین برای غربال‌گری با بازده بالا مناسب می‌باشند. هم‌چنین جهت بررسی ساختار شیمیایی سیس پلاتین و سیس پلاتین حل شده در DMSO، از آنالیز FTIR بهره گرفته شد. نتایج این مطالعه نشان داد سدیم کلراید نمی‌تواند به‌طور مؤثری مهارکننده اثر غیرفعال‌کنندگی DMSO بر روی سیس پلاتین باشد.

روش کار

مواد

سیس پلاتین، DMSO، سدیم کلراید از شرکت Merck آلمان تهیه شد. محیط کشت DMEM از شرکت PAA اتریش و FBS از شرکت Gibco آمریکا خریداری گردید. سلول G-292 از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. سایر مواد استفاده شده در این مطالعه از درجه آنالیتیکال برخوردار بودند. آب استفاده شده در سرتاسر مطالعه، آب مقطر بود.

تهیه ترکیبات مختلف سیس پلاتین

بر اساس جدول ۱ ترکیبات مختلف در محیط کشت DMEM حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاوی تهیه شدند. در مورد فرمولاسیون Cispt+NaCl+DMSO ترکیب DMSO آخرین ترکیبی بود که پس از حل شدن ترکیبات دیگر اضافه شد. هم‌چنین انکوباسیون در این فرمولاسیون و فرمولاسیون Cispt+DMSO به مدت سه ساعت صورت گرفت. این مدت زمان کافی است تا واکنش بین سیس پلاتین و DMSO کامل گردد (۷). غلظت NaCl استفاده شده در تمامی چاهک‌های حاوی این ترکیب برابر با ۱۰۰mOsmol بود. این غلظت یک سوم غلظت نرمال سالین است و در محیط زیستی کاملاً بی خطر می‌باشد (۵).

آزمون MTT

به منظور بررسی اثرات سایتوتوکسیسیتی این دو فرمولاسیون حاوی سیس پلاتین و مقایسه اثر آنها نسبت به یکدیگر از آزمون MTT استفاده شد. سلول G-292 با رقت ۱×۱۰^{۴} عدد به ازاء هر چاهک پلیت ۹۶ خانه، در محیط DMEM کشت داده شد. محیط کشت حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاوی و ۱٪ آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین/ استرپتومایسین، تحت شرایط ۱۰٪ دی‌اکسیدکربن و دمای ۳۷ درجه قرار گرفت. ۲۴ ساعت پس از کشت سلول‌ها و چسبیدن آن‌ها، محیط رویی بیرون ریخته شد. سلول‌ها با غلظت‌های یکسان ۰، ۹، ۱۸، ۳۷، ۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ ماکرومولار سیس پلاتین از هر دو فرمولاسیون تیمار شدند. ۴۸ ساعت پس از انکوباسیون، محیط‌های حاوی فرمولاسیون‌های دارویی برداشته شد و ۱۰۰ ماکرولیتر از محلول MTT (۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر PBS با pH برابر با ۷/۴) به هر چاهک اضافه شد. انکوباسیون به مدت سه ساعت در دمای ۳۷ درجه صورت گرفت. سپس محلول MTT برداشته و جهت حل شدن کریستال‌های فورمازان تشکیل شده، ۲۰۰ ماکرولیتر ایزوپروپانول ۱۰۰٪ به

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.2.6]

هر چاهک اضافه گردید. در مرحله بعد میزان جذب در ۵۷۰ نانومتر بوسیله دستگاه الایزا ریدر (BioTek Instruments, VT, U.S.A.) خوانده شد. آزمایشات بصورت سه تایی و سه بار تکرار شد. میزان سایتوتوکسیسیتی و درصد بقاء بر اساس فرمول‌های ۱ و۲ از نسبت جذب سلول‌های تیمارشده با فرمولاسیون‌های مختلف دارو، به جذب سلول‌های کنترل بهدست آمد (۱۵).

فرمول۱

$$\text{درصد سایتوتوکسیسیتی} = 1 - \frac{\text{میانگین جذب سلول های تیمار شده با ماده سمی}}{\text{میانگین جذب کنترل}} \times 100$$

فرمول۲

$$\text{درصد بقا} = 100 - \text{درصد سایتوتوکسیسیتی}$$

جدول ۱: فرمولاسیون‌های گوناگون به همراه غلظت اولیه اجزای تشکیل-دهنده آنها در محیط کشت جهت استفاده در آزمون MTT

غلظت سدیم کلراید	غلظت اولیه دی متیل سولفوکساید	غلظت اولیه سیس پلاتین	اجزاء فرمولاسیون / فرمولاسیون
۱۰۰ میلی اسمول	٪۱/۲۵ (حجمی/حجمی)	۳۰۰ ماکرومولار	سیس پلاتین+ سدیم کلراید +دی متیل سولفوکساید
-	٪۱/۲۵ (حجمی/حجمی)	۳۰۰ ماکرومولار	سیس پلاتین+دی متیل سولفوکساید

جدول ۲: غلظت ترکیبات استفاده شده در فرمولاسیون‌های مربوطه

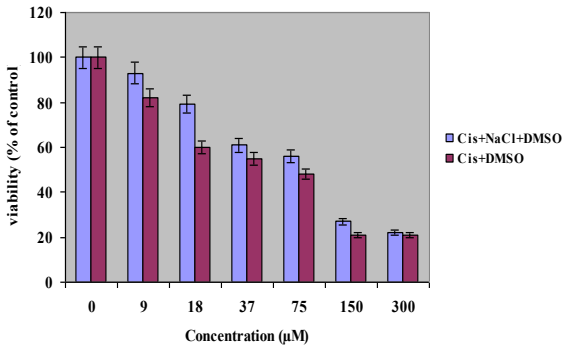
غلظت ترکیبات در همه فرمولاسیون‌ها	ترکیبات
۰، ۹، ۱۸، ۳۷، ۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ ماکرومولار	سیس پلاتین
۰، ۰/۰۴، ۰/۰۸، ۰/۱۷، ۰/۳۱، ۰/۶۲۵ و ۱/۲۵ درصد از حجم کل	دی متیل سولفوکساید
همه چاهک‌ها به غیر از کنترل حاوی ۱۰۰ میلی اسمول	سدیم کلراید

آزمون FTIR

با گذشت زمان و تبخیر DMSO در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، پودر سیس پلاتین به‌دست آمد. از این سیس پلاتین و سیس پلاتین اولیه قرص‌های بروماید پتاسیم تهیه شد. قرص‌های حاصل به‌وسیله دستگاه FTIR (Nicolet 740SX FTIR spectrophotometer USA) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج

DMSO به عنوان حلالی مناسب برای سیس پلاتین عمل می-کند. غلظت ۳۰۰ ماکرومولار سیس پلاتین محلول به آسانی در این حلال تهیه شد. مشخص شد NaCl نقش قابل ملاحظه‌ای در سایتوتوکسیسیتی دو فرمولاسیون Cispt+NaCl+DMSO و Cispt+DMSO اعمال می‌کند (شکل ۱). در حضور این ترکیب میزان سایتوتوکسیسیتی سیس پلاتین به میزان قابل ملاحظه-ای کاهش یافت. این تفاوت‌ها در غلظت‌های پایین سیس پلاتین مشهودتر بود. میزان سایتوتوکسیسیتی در رقت‌های ۱۸ و ۹ ماکرومولار سیس پلاتین در فرمولاسیون Cispt+NaCl+DMSO به ترتیب برابر با ۲۱ و ۷ درصد تخمین زده شد. این اعداد در همین غلظت‌ها برای ترکیب Cispt+DMSO به ترتیب برابر با ۴۰ و ۱۸ درصد محاسبه گردید.

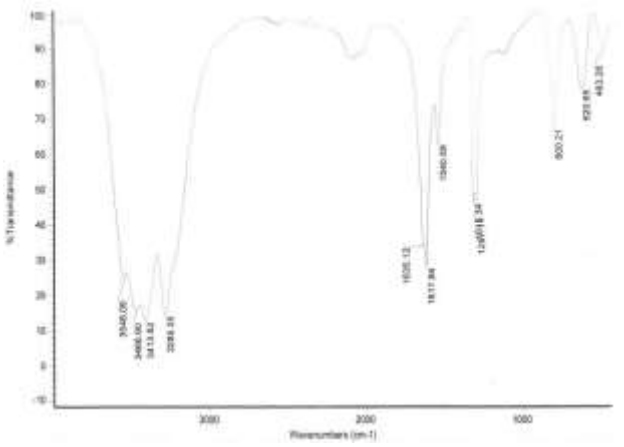


شکل ۱: اثرات سایتوتوکسیسیتی دو فرمولاسیون سیس پلاتین (Cispt+DMSO و Cispt+NaCl+DMSO) بر روی بقاء سلول G-292 پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون. نتایج به صورت میانگین ± ۵ درصد خطا از حداقل سه آزمایش مستقل ارائه گردید.

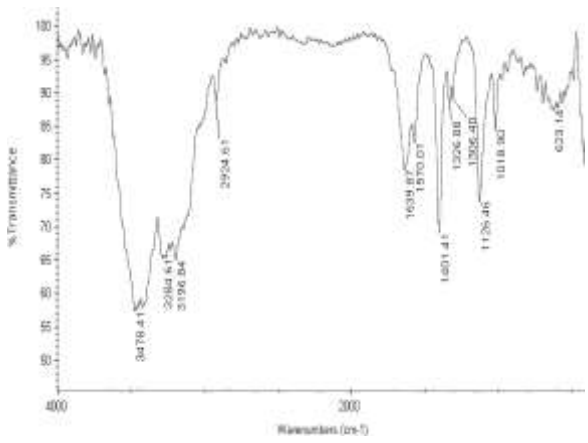
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.2.6]

ارزیابی طیف‌های حاصل از FTIR از دو سیس پلاتین حل شده در DMSO و سیس پلاتین اولیه، نشان‌دهنده اثر قابل ملاحظه حلال بر روی ساختار شیمیایی سیس پلاتین بود. در سیس پلاتین اولیه پیوند بین عنصر پلاتینوم و نیتروژن از لیگاندهای آمونیاک در cm^{-1} ۴۶۳ آشکار گردید. این مقادیر برای پیوندهای بین عناصر کلراید و پلاتینوم به ترتیب در cm^{-1} ۳۳۸ و cm^{-1} ۳۶۲ ظاهر شدند. همچنین ارتعاش‌های کششی مربوط به گروه‌های آمونیاک در نواحی بین cm^{-1} ۱۵۵۰-۱۶۸۰ و cm^{-1} ۳۳۰۰-۳۵۰۰ ظاهر گشت (شکل ۲). اما طیف حاصل از پودر سیس پلاتین به‌دست آمده پس از حل شدن در DMSO تفاوت قابل ملاحظه‌ای با سیس پلاتین اولیه داشت. مقایسه دو طیف حاصل نشان‌دهنده اثر حلال بر روی ساختار شیمیایی سیس پلاتین بود (شکل ۳).



شکل۲: طرح شماتیک حاصل از آنالیز FTIR مربوط به سیس پلاتین اولیه



شکل ۳: طرح شماتیک حاصل از آنالیز FTIR مربوط به سیس پلاتین حل شده در DMSO.

همان‌گونه که شکل نشان می‌دهد پیک‌های حاصل از این سیس پلاتین تفاوت چشم‌گیر نسبت به سیس پلاتین اولیه دارد.

بحث

از آنجائی‌که سیس پلاتین نمی‌تواند به آسانی در محلول‌های آبی حل شود دارو اغلب در DMSO به عنوان حامل جهت به‌دست‌آوردن غلظت‌های دقیق حل می‌گردد (۱،۲،۱۳). این عمل یک روش استاندارد است که اخیراً به‌وسیله انستیتو ملی سرطان برای مطالعه اثر زیستی سیس پلاتین منتشر شده است (۲۱). اما به هرحال مطالعاتی پیشنهاد می‌کنند که ترکیب شدن DMSO با سیس پلاتین منجر به کاهش اثرات سایتوتوکسیک دارو نسبت به سلول‌های توموری می‌شود (۵،۲۳). مکانیسم کار بدین صورت است که به دلیل مطلوب بودن واکنش‌های بین عنصر پلاتینوم از سیس پلاتین با عنصر گوگرد از DMSO، ملکول DMSO جایگزین یکی از کلرهای سیس پلاتین می‌شود. این امر منجر به تشکیل ترکیب اضافی سیس پلاتین- DMSO می‌گردد. این ترکیب به آسانی از غشاءهای سلولی عبور می‌کند و در داخل سلول تجمع می‌یابد. تشکیل این ترکیب، فعالیت سیس پلاتین علیه مولکول دورشته‌ای DNA را به دلیل ممانعت فضایی DMSO از بین‌می‌برد. این یافته‌ها منجر به این نتیجه شد که به‌دلیل شکل‌گیری سریع ترکیب اضافی سیس پلاتین - DMSO، داروی سیس پلاتین مورد استفاده برای درمان نباید در این حلال حل گردد (۶،۷،۱۱). مطالعه دیگری نشان داده سیس پلاتین دارویی است که در محیط‌های آبی ناپایدار است. اولین شکل از تجزیه آن مربوط به جایگزینی یون کلر می‌شود. افزایش غلظت یون کلر در محیط، افزایش پایداری سیس پلاتین را در محیط‌های آبی به دنبال دارد. در واقع مشخص شده سیس پلاتین در محلول سدیم کلراید ٪ ۰/۹ از پایداری خوبی برخوردار است (۱۸). هم‌چنین مطالعات دیگری در جوندگان نشان داده که تجویز سیس پلاتین در محلول NaCl باعث کاهش اصلی‌ترین عارضه سیس پلاتین یعنی آسیب سمیت کلیه می‌شود (۹). بر اساس همین یافته‌ها ما بر آن شدیم تا از طریق افزایش غلظت یون کلر در محیط به‌وسیله NaCl به فرمولاسیونی دست یابیم که اولاً مشکل محدودیت انحلال پذیری سیس پلاتین را مرتفع سازیم، ثانیاً باعث کاهش اثر غیرفعال کنندگی دارو به‌وسیله حلال DMSO گردیم. هم‌چنین فرمولاسیون حاصل بتواند عارضه آسیب کلیه کمتری را در نتیجه تجویز سیس

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.2.6]

پلاتین باعث شود. اما نتایج بررسی اثرات سایتوتوکسیسیتی سیس پلاتین اولیه و سیس پلاتین حل شده در DMSO در حضور NaCl نشان دهنده چیز دیگری بود. در حضور نمک سدیم کلراید نه تنها سایتوتوکسیسیتی افزایش نیافت بلکه کاهش معنی‌داری را نیز نشان داد. هم‌چنین نتایج حاصل از طیف سنجی FTIR نشان‌دهنده تغییر ساختار شیمیایی سیس پلاتین در حلال DMSO بود. در این مطالعه میزان سایتوتوکسیسیتی سیس پلاتین آزاد نیز پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون تخمین زده شد که به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به هر دو فرمولاسیون تهیه شده بیشتر بود. گذشته از این در بررسی جداگانه در این مطالعه مشخص شد NaCl در غلظت-هایی کمتر از ۱۰۰ میلی اسمول برای سلول بی‌خطر است. این موضوع نشان‌دهنده پاسخ متفاوت درون‌تنی و برون‌تنی به NaCl است. در محیط درون‌تنی غلظت ۳۰۰ میلی اسمول برای سلول بی‌خطر است (۱۷). بر اساس مشاهدات ما، مشخص شد سدیم کلراید نمی‌تواند باعث مهار اثر غیرفعال‌کنندگی حلال DMSO بر روی سیس پلاتین شود. برعکس در حضور این ترکیب، سیس پلاتین میزان سایتوتوکسیسیتی کمتری را نشان داد. هم‌چنین می‌توان این نتیجه را گرفت که اثر حلال بر روی سیس پلاتین مستقل از حضور سدیم کلراید اعمال می‌شود. این مشاهدات پیشنهاد کننده مطالعات بیشتری است تا شرایطی مهیا شود که بتوان در آن از DMSO به‌عنوان حلالی مناسب برای سیس پلاتین استفاده کنیم.

نتیجه‌گیری:

این بررسی نشان داد که اثر حلال بر روی سیس پلاتین مستقل از حضور سدیم کلراید اعمال می‌شود. این یافته‌ها پیشنهادکننده مطالعات بیشتری است تا بتوان از این حلال، به‌عنوان حلالی مناسب برای سیس پلاتین استفاده کنیم.

سپاسگزاری

این مطالعه در بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران انجام شد. بدین وسیله از تمامی همکاران محترم تشکر و قدردانی می شود.

منابع

1. Abedini MR, Qiu Q, Yan X, Tsang BK. Possible Role of FLICE-Like Inhibitory Protein (FLIP) in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells In Vitro. Oncogene, 2004; 23:6997-7004.
2. Axanova L, Morré DJ, Morré DM. Growth of LNCaP Cells in Monoculture and Coculture with Osteoblasts and Response to tNOX Inhibitors. Cancer Lett, 2005; 225:35-40
3. Boekelheide K, Arcila ME, Eveleth J. Cis-Diamminedichloroplatinum (II) (Cisplatin) Alters Microtubule Assembly Dynamics. , 1992; 116:146-151.
4. Chabner, B.A. et al. "Antineoplastic Agents" Chapter 51, p. 1233 in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. Hardman, J.G. et al. Eds. McGraw-Hill, New York, 1996.
5. Dernell WS, Straw RC, Withrow SJ, Powers BE, Fujita SM, Yewey GS, Joseph KF, Dunn RL, Whitman SL, Southard GL. Apparent Interaction of Dimethyl Sulfoxide with Cisplatin Released from Polymer Delivery Devices Injected Subcutaneously in Dogs. J Drug Target, 1998; 5:391-396.
6. Feng L, De Dille A, Jameson VJ, Smith L, Dernell WS, Manning MC. Improved Potency of Cisplatin by Hydrophobic Ion Pairing. Cancer Chemother Pharmacol, 2004; 54:441-448.
7. Fischer SJ, Benson LM, Fauq A, Naylor S, Windebank AJ. Cisplatin and Dimethyl Sulfoxide React to form an Adducted Compound with Reduced Cytotoxicity and Neurotoxicity. Neurotoxicology, 2008; 29:444-452.
8. Giaccone G. Treatment of thymoma and thymic carcinoma. Ann Oncol, 2000; 11: 3:245-246.
9. Hanigan MH, Deng M, Zhang L, Taylor PT Jr, Lapus MG. Stress Response Inhibits the Nephrotoxicity of Cisplatin. Am J Physiol Renal Physiol, 2005; 288:125-132.
10. Hincal AA, Long DF, Repta AJ. Cis-Platin Stability in Aqueous Parenteral Vehicles. J Parenter Drug Assoc, 1979; 33:107-116.
11. Kerrison SJS, Sadler PJ. J Chem Soc Chem Commun, 1977; 861–863.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.2.6]

12. Köpf-Maier P, Mühlhausen SK. Changes in the Cytoskeleton Pattern of Tumor Cells by Cisplatin In Vitro. Chem Biol Interact, 1992; 82:295-316.
13. Kranz D, Dobbelstein M. Nongenotoxic p53 Activation Protects Cells Against S-Phase-Specific Chemotherapy. Cancer Res, 2006; 66:10274-10280.
14. Graham Buckley. Martindale: the Extra Pharmacopoeia. Pharmaceutical Press, 31st ed. P.552.
15. Mokhtari MJ, Motamed N, Shokrgozar MA. Evaluation of Silibinin on the Viability, Migration and Adhesion of the Human Prostate Adenocarcinoma (PC-3)Cell Line. Cell Biol Int, 2008; 32:888-892.
16. Peyrot V, Briand C, Momburg R, Sari JC. In Vitro Mechanism Study of Microtubule Assembly Inhibition by Cis-Dichlorodiammine-Platinum(II). Biochem Pharmacol, 1986; 35:371-375.
17. Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic Metabolic Acidosis is a Predictable Consequence of Intraoperative Infusion of 0.9% Saline. Anesthesiology, 1999; 90:1247-1249.
18. Pujol Cubells M, Prat Aixela J, Girona Brumos V, Duran Pou S, Villaronga Flaque M. Stability of Cisplatin in Sodium Chloride 0.9% Intravenous Solution Related to the Container's Material. Pharm World Sci, 1993; 15:34-36.
19. Riley CM, Sternson LA. "Cisplatin" Analytical Profiles of Drug Substances, 1985; 14:77.
20. Sundquist WI, et al. Solvolysis Reactions of Cis->-and Trans- Diamminedichloroplatinum(II) in Dimethyl Sulfoxide. Structural Characterization and DNA Binding of Trans [Pt(NH3)2(Me2SO)Cl]+. Inorg Chem, 1987; 26:1524-1528.
21. Stern ST, Potter TM. LLC-PK1 Kidney Apoptosis assay. Nanotechnol Charact Lab, 2005; 1:1–8.
22. R L Maynard. The Merck Index: 12th edition 1996. Entry# 2378.
23. Uno Y, Morita M. utagenic Activity of Some Platinum and Palladium Complexes. Mutat Res, 1993; 298:269-275.
24. Wong E, Giandomenico CM. Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs. Chem Rev, 1999; 99:2451-2466.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.2.6]