تحقیقی

اثر محافظتی عصاره آبی گیاه گلرنگ بر مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن در موش سوری

آرش علاوش شوشتری*[1]، دکتر لعیا سادات خرسندی[2]، خیرالنساء احمدی[1]

۱- کارشناس ارشد علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- دکتری بافت شناسی، دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف : *استامینوفن یک داروی متداول ضد درد و ضد تب است که در دوزهای بالا منجر به نکروز کبدی و کلیوی در انسان و حیوان می‌گردد. گلرنگ گیاهی رنگی و ارزان است که اغلب به جای زعفران استفاده می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر محافظتی عصاره آبی گیاه گلرنگ بر مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن در موش سوری انجام شد.*

روش بررسی : *در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش سوری نر بالغ به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. به گروه اول (شاهد) ۱۵ روز سرم فیزیولوژی داده شد. گروه دوم عصاره گلرنگ را به میزان ۳۰۰ mg/kg روزانه به مدت ۱۵ روز از طریق گاواژ دریافت کردند. گروه سوم ۱۵ روز سرم فیزیولوژی دریافت کرد و در روز پانزدهم ۵۰۰ mg/kg استامینوفن به صورت گاواژ تجویز شد. به گروه‌های چهارم و پنجم به ترتیب ۱۵۰ mg/kg و ۳۰۰ mg/kg عصاره گلرنگ روزانه به مدت ۱۵ روز داده شد و در روز پانزدهم استامینوفن نیز داده شد. روز شانزدهم برای اندازه‌گیری BUN ، Cr و اسیداوریک خونگیری انجام شد و کلیه موش‌ها برای بررسی‌های بافت‌شناسی برداشته شد.*

یافته‌ها : *نکروز حاد کلیوی و سطح سرمی BUN ، Cr و اسیداوریک در موش‌های دریافت کننده استامینوفن، به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت (P<۰/۰۵). در گروه‌های دریافت کننده ۱۵۰ mg/kg و ۳۰۰ mg/kg عصاره گلرنگ و استامینوفن سطح سرمی BUN ، Cr و اسیداوریک کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه دریافت کننده استامینوفن به‌تنهایی نشان داد (P<۰/۰۵). عصاره گلرنگ همچنین نکروز توبولی کلیه ناشی از استامینوفن را کاهش داد.*

نتیجه‌گیری : *عصاره آبی گیاه گلرنگ اثرات محافظتی در مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن در موش سوری داشت.*

کلید واژه‌ها : *استامینوفن ، نکروز کلیوی ، گیاه گلرنگ ، موش سوری*

* نویسنده مسؤول : آرش علاوش شوشتری ، پست الکترونیکی arashalavash63@yahoo.com

نشانی : اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی، تلفن و نمابر ۰۶۱-۳۸۰۳۳۳۶۳

وصول مقاله : ۱۳۹٤/۲/۵ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹٤/۷/۱ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹٤/۷/۲۵

مقدمه

استامینوفن یک داروی متداول ضددرد و ضدتب است که در مقادیر بالا منجر به نکروز کبدی و کلیوی در انسان و حیوان می‌گردد (۱). اگرچه مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن نسبت به مسمومیت کبدی آن از شیوع کمتری برخوردار است؛ اما امکان ایجاد نارسایی حاد کلیوی حتی در غیاب آسیب کبدی وجود دارد (۲). داروی ان-استیل سیستئین (Nacetyle Cyctein-NAC) برای درمان مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن استفاده می‌شود. این دارو منجر به افزایش ذخایر گلوتاتیون کبدی می‌گردد؛ اما قادر به محافظت کلیه در برابر استامینوفن نیست (۳). از آنجایی که آسیب کلیوی ناشی از استامینوفن می‌تواند منجر به مرگ شود؛ دستیابی به ترکیبی که بتواند اثر آن را خنثی کند؛ ضروری به‌نظر می‌رسد. تاکنون در مطالعات متعددی اثرات محافظتی عصاره گیاهان متعددی در مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن بررسی شده است؛ اما هیچ‌یک از آنها باعث مهار کامل اثرات سوء استامینوفن در بافت کلیه نشده‌اند (۷-۴).

استفاده از گیاهان دارویی برای درمان بیماری‌ها از دیرباز در جوامع بشری معمول بوده و تا حدود نیم قرن پیش گیاهان یکی از مهم‌ترین منبع تامین دارو برای درمان دردها به‌شمار می‌رفتند. لزوم بررسی اصولی و واقع‌بینانه طب سنتی و گیاهان دارویی از مدت‌ها قبل در جوامع علمی کشور ایران احساس گردیده و محققان بسیاری به جستجوی خواص گیاهان از راه‌های علمی پرداخته‌اند و نتیجه تحقیقات اغلب با تایید نسخه‌های قدیم و ارزش‌های درمانی آنها همراه است (۸).

گلرنگ (*Carthamus tinctorius L.*) گیاهی از خانواده Compositae است که عمدتاً برای تولید روغن خوراکی و به عنوان

خوراک پرندگان مصرف می‌شود. پرچم گل‌های این گیاه برای رنگین کردن و مطلوب کردن محصولات غذایی و همچنین به‌عنوان دارو استفاده می‌شود. این گیاه از زعفران ارزان‌تر است و به همین علت به وفور از پرچم گل‌های آن برای رنگین کردن غذاهای سنتی ایرانی به‌ویژه در رستوران‌ها به‌جای زعفران استفاده می‌شود. از روغن دانه گلرنگ نیز به عنوان روغن نباتی مایع کم‌ضرر خیلی استقبال می‌شود. گلرنگ اثرات دارویی متعددی از قبیل اثر محافظتی بر قلب و اعصاب و همچنین فعالیت ضدتوموری دارد (۱۱-۹). اثرات مفید گلرنگ بر دستگاه ادراری نیز توسط محققین گزارش شده است (۱۴-۱۲). گلرنگ یک گیاه بومی ایران است که در مناطق غربی و مرکزی این کشور کشت داده می‌شود (۱۵) و علی‌رغم استفاده زیاد این گیاه، مطالعات بسیار اندکی در مورد خواص درمانی و مفید آن توسط محققین ایرانی صورت گرفته است. این مطالعه به منظور تعیین اثر محافظتی عصاره آبی گیاه گلرنگ بر مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن در موش سوری انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش نر نژاد NMRI با سن ۱۰ هفتگی و محدوده وزنی ۳۰-۲۵ گرم در دانشگاه علوم پزشکی اهواز طی سال ۱۳۹۳ انجام شد.

حیوانات به مدت یک هفته در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی اهواز در شرایط آزمایشگاهی استاندارد، در درجه حرارت محیط ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵درصد با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. قفس‌ها تمیز نگه داشته شد و غذا و آب به میزان کافی در دسترس حیوانات قرار گرفت. پروتکل بین‌المللی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد و در مراحل مختلف ضمن رعایت مسایل اخلاقی سعی شد از هر گونه آزار جسمی و روش غیرضروری اجتناب گردد.

گیاه گلرنگ از شهرستان اهواز تهیه و در دانشکده کشاورزی دانشگاه شهید چمران اهواز تایید شد. پرچم‌های گل گیاه گلرنگ به صورت پودر در آورده شد و در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر به مدت یک ساعت خیسانده شد. پس از جوشاندن، عصاره آن استخراج گردید. بعد از صاف کردن، عصاره در دمای ۱۲۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه اوتوکلاو گردید و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. مراحل عصاره‌گیری مشابه آنچه در آماده‌سازی غذای محلی استفاده می‌شود؛ انجام شد (۱۶).

عصاره گلرنگ در آب مقطر حل شد و به روش گاواژ به حیوان داده شد. دوز گلرنگ بر اساس مطالعات قبلی که اثرات مفید آن گزارش شده بود؛ انتخاب گردید (۱۰).

موش‌ها به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند.

گروه اول (شاهد): دریافت سرم فیزیولوژی به مدت ۱۵ روز.

گروه دوم : دریافت عصاره آبی گلرنگ روزانه به میزان ۳۰۰ mg/kg به مدت ۱۵ روز.

گروه سوم (استامینوفن) : دریافت سرم فیزیولوژی به مدت ۱۵ روز؛ سپس در روز ۱۵ علاوه بر سرم فیزیولوژی ۵۰۰ mg/kg استامینوفن (۵۰۰ mg/kg) (۶) نیز به صورت گاواژ دریافت نمود.

گروه چهارم (محافظت شده) : دریافت روزانه ۱۵۰ mg/kg عصاره آبی گیاه گلرنگ به مدت ۱۵ روز و تجویز استامینوفن (۵۰۰ mg/kg) در روز پانزدهم.

گروه پنجم (محافظت شده) : دریافت روزانه ۳۰۰ mg/kg عصاره آبی گیاه گلرنگ به مدت ۱۵ روز و تجویز استامینوفن (۵۰۰ mg/kg) در روز پانزدهم.

روز شانزدهم پس از بیهوش نمودن حیوانات از عروق ژوگولار گردن آنها برای اندازه‌گیری BUN ، Cr و اسیداوریک خونگیری شد. سپس موش‌ها از طریق جابجایی مهره‌های گردنی قربانی شدند و هر دو کلیه آنها برای بررسی‌های بافت‌شناسی در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. پس از ۴۸ ساعت، مراحل آماده‌سازی بافتی انجام گرفت و بلوک‌های پارافینی آماده و با استفاده از میکروتوم چرخشی مقاطع پارافینی به ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید. سپس با روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین برش‌ها رنگ‌آمیزی شدند و توسط میکروسکوپ نوری و به روش کور (Blind) مورد مطالعه قرار گرفتند. بدین ترتیب که لام‌ها توسط یکی از همکارها برچسب زده شد و دو همکار دیگر بدون اطلاع از این که هر لام مربوط به کدام گروه است؛ لام‌ها را بررسی و ثبت کردند. از هر حیوان ۶ لام برای بررسی تغییرات بافت‌شناسی استفاده شد. در هر لام حداقل ۱۰ فیلد با بزرگ‌نمایی ۴۰ در نظر گرفته شد و تعداد لوله‌ها و گلومرول‌های آسیب دیده و همچنین شدت آسیب ثبت گردید.

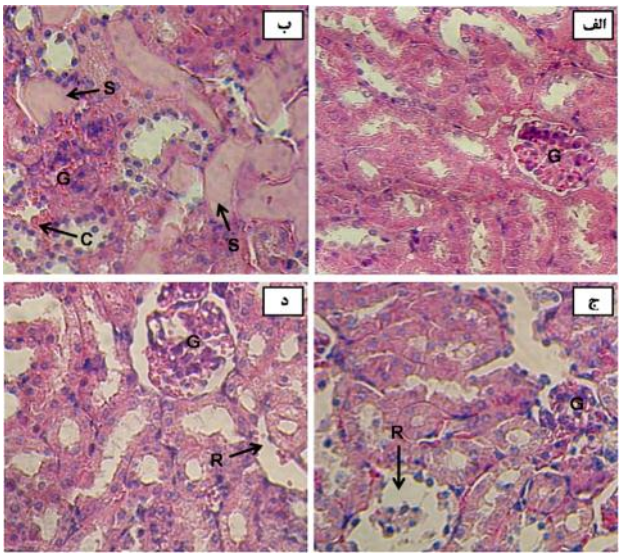
داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-15 تجزیه و تحلیل شدند. از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن آزمون توکی در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ استفاده گردید.

یافته‌ها

در گروه شاهد و گروه عصاره گلرنگ که به ترتیب سرم فیزیولوژی و ۳۰۰ mg/kg عصاره گلرنگ را به مدت ۱۵ روز دریافت نمود؛ از نظر بافت‌شناسی، کلیه طبیعی بود و هیچ‌گونه اثری از نکروز کلیوی مشاهده نگردید.

در گروهی از موش‌ها که تنها استامینوفن دریافت کردند؛ آسیب شدید در اغلب گلومرول‌ها و لوله‌های نزدیک مشاهده شد. احتقان گلبول‌های قرمز در قسمت‌های مختلف نمونه‌ها مشهود بود.آسیب گلومرولی شامل نکروز در گلومرول‌ها و پارگی در کپسول بومن

بود. تغییرات سلول‌های لوله‌های نزدیک شامل از بین رفتن حاشیه مسواکی و تورم سلولی و ایجاد نمای ابری شکل بود. لازم به ذکر است بروز نمای ابری شکل که در مدل حیوانی مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن ایجاد می‌شود؛ ناشی از تورم سلول‌های لوله‌های نزدیک است و بیانگر وقوع نکروز در این سلول‌ها است.



شکل ۱ : مقطع بافت‌شناسی در گروه‌های مختلف
الف- گروه کنترل: ساختار طبیعی بافت کلیه دیده می‌شود.
ب- گروه استامینوفن: آسیب شدید بافت کلیه شامل بهم‌ریختن ساختار گلومرولی (G)، تورم لوله‌های نزدیک (S) و احتقان گلبول‌های قرمز (C) مشاهده می‌شود.
ج- گروه سوم: میزان آسیب به میزان قابل توجهی کم شده است. احتقان گلبول‌های قرمز و تورم لوله‌های نزدیک مشاهده نمی‌شود؛ اما ریزش اپیتلیوم (R) در بعضی از لوله‌ها مشاهده می‌شود.
د- گروه چهارم: ساختار بافت کلیه به نظر طبیعی است و ریزش اپیتلیوم در تعداد اندکی از لوله‌ها مشاهده می‌شود.
رنگ‌آمیزی H&E ، بزرگ‌نمایی ۴۰۰×

در گروه‌های محافظت شده نمای بافت کلیه تقریباً شبیه نمونه طبیعی بود و نکروز لوله‌ها و آسیب گلومرولی تنها به میزان ناچیزی مشاهده شد. تورم و نمای ابری شکل در سلول‌های لوله نزدیک مشاهده نشد؛ اما ذرات و دانه‌های ناشی از پاره‌شدن سلول‌های اپیتلیالی در فضای داخل بعضی از لوله‌های کلیوی مشهود بود. آسیب گلومرولها و لوله‌های کلیوی در گروه محافظت شده با دوز ۳۰۰ mg/kg نسبت به دوز ۱۵۰ mg/kg کمتر بود. احتقان گلبول‌های قرمز نیز در گروه‌های محافظت شده به‌ویژه گروه ۳۰۰ mg/kg نسبت به گروه استامینوفن کاهش چشمگیری نشان داد (شکل-۱). لازم به ذکر است میزان و شدت تغییرات بافتی در همه لام‌های هر گروه الگوی مشابهی داشت.

نتایج بیوشیمیایی حاصل از اندازه‌گیری BUN، Cr و اسیداوریک در جدول یک آمده است. در گروه استامینوفن میزان BUN، Cr و اسیداوریک سرم افزایش معنی‌داری با گروه شاهد داشت (P<۰/۰۱). بین گروه عصاره گلرنگ و گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌داری یافت نشد. میزان BUN، Cr و اسیداوریک در گروه چهارم که ۱۵۰ mg/kg عصاره را دریافت کرد؛ نسبت به گروه استامینوفن کاهش آماری معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۵). این مقادیر در گروه پنجم که ۳۰۰ mg/kg از عصاره را دریافت کرد؛ در مقایسه با گروه چهارم (۱۵۰ mg/kg) کاهش بیشتری یافت (P<۰/۰۱).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر عصاره آبی گیاه گلرنگ به‌صورت وابسته به دوز باعث کاهش مسمومیت کبدی حاد ناشی از استامینوفن در موش سوری گردید. نتایج آزمایشات بیوشیمیایی بیانگر کاهش BUN، Cr و اسیداوریک در گروه‌های محافظت شده نسبت به گروه استامینوفن بود. در بیماری‌های کلیوی تجمع اوره ناشی از کاهش پاکسازی نسبت به تولید آن در پلاسما اتفاق می‌افتد. در حالی که افزایش کراتینین پلاسمایی در زمان آسیب به نفرون‌ها ایجاد می‌شود (۱۷).

نتایج مطالعات هیستولوژی نیز با یافته‌های بیوشیمیایی همسو بود و آسیب بافت کلیه ناشی از استامینوفن در گروه‌های تیمار شده با گلرنگ و استامینوفن به‌طور چشمگیری کاهش نشان داد. به‌ویژه در گروه دریافت کننده ۳۰۰ mg/kg مسمومیت حاصل از مصرف حاد استامینوفن یکی از شناخته شده‌ترین دلایل ایجاد آسیب کبدی و کلیوی است و متابولیک‌های سمی تولید شده در کبد و سایر ارگان‌ها به عنوان مکانیسم اصلی این سمیت شناخته می‌شود (۳).

شدت آسیب کلیوی ناشی از استامینوفن بستگی به سیستم

جدول ۱ : مقایسه میزان سرمی BUN ، Cr و اسیداوریک در گروه‌های دریافت کننده استامینوفن، عصاره آبی گیاه گلرنگ و مصرف توأم آنها در مقایسه با گروه کنترل در موش‌های آزمایشگاهی

گروه‌ها	میانگین و انحراف معیار		
	BUN (mg/L)	Cr (mg/L)	Uric acid (mg/L)
شاهد	۱۳٦±۱٦	٤/٤۷±۰/۰۳	۹/۸±۰/۱
عصاره آبی گیاه گلرنگ (۳۰۰ mg/kg)	۱۳٤±۱۳	٤/۳۹±۰/۰۲	۹/۵±۰/٤
استامینوفن (۵۰۰ mg/kg)	۲۱۰±۱۹ ***	۵/۸٤±۰/۰۱ ***	۱٦/۱±۰/۷ ***
۱۵۰ mg/kg عصاره آبی گیاه گلرنگ + استامینوفن (۵۰۰ mg/kg)	۱۷۸±۲۰ ** †	٤/۹٤±۰/۰۵ ** †	۱۲/۷±۰/۳ ** †
۳۰۰ mg/kg عصاره آبی گیاه گلرنگ + استامینوفن (۵۰۰ mg/kg)	۱۵۱±۱۱ *††	٤/٦۳±۰/۰٤ *††	۱۰/۱٤±۰/۵ ††

** P<۰/۰۵، ** P<۰/۰۱ ، *** P<۰/۰۰۱ نسبت به گروه کنترل*
† P<۰/۰۵، †† P<۰/۰۱ نسبت به گروه استامینوفن

سیتوکروم P-450 و ذخایر گلوتاتیون دارد. در کلیه سیتوکروم P-450 به‌طور عمده در لوله‌های نزدیک قرار دارد و تنها مقادیر اندکی از آن در گلومرول‌ها، لوله‌های دور و لوله‌های جمع کننده وجود دارد. از طرف دیگر به علت فعالیت جذب و ترشح لوله‌های نزدیک، غلظت متابولیت‌های سمی در این لوله‌ها بیشتر از سایر قسمت‌ها است (۲و۳). در این مطالعه نیز استامینوفن باعث آسیب شدید لوله‌های نزدیک گردید. به‌طوری که حاشیه مسواکی این سلول‌ها از بین رفتند و ریزش سلولی شدید مشاهده شد که بیانگر مرگ سلولی و احتمالاً آپوپتوز این سلول‌ها است که البته نیاز به اثبات دارد.

در این مطالعه نتایج بیوشیمیایی خون مشابه تحقیق Gulnaz و همکاران (۷) است که اثر محافظتی عصاره سیر را بر مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن بررسی کردند. در مقایسه با مطالعه‌ای که اثر عصاره زردچوبه بر مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن در موش سوری بررسی شد (۶)؛ به‌نظر می‌رسد گلرنگ از عصاره زردچوبه موثرتر است.

اثرات مفید گیاه گلرنگ بر دستگاه ادراری توسط محققین دیگر نیز گزارش شده است. Lin و همکاران نشان دادند عصاره گلرنگ از ایجاد سنگ‌های دستگاه ادراری موش صحرایی ممانعت می‌کند (۱۲). Yang و همکاران نشان دادند عصاره گلرنگ دارای اثرات ضدفیبروز کلیوی در موش صحرایی است (۱۳). Gao و همکاران گزارش کردند تجویز عصاره گلرنگ باعث بهبود مدل تجربی ایسکمی کلیوی در موش‌های صحرایی می‌شود (۱۴).

مکانیسم اثر محافظتی گلرنگ از نتایج این تحقیق مشخص نمی‌شود؛ اما اثر محافظتی ایجاد شده می‌تواند ناشی از مواد فعال موجود در عصاره باشد. مطالعات نشان داده‌اند گلرنگ حاوی غلظت‌های بالایی از گلیکوزیدها، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها، سروتونین و ساپونین است (۲۰-۱۸). از بین آنها به‌ویژه اثر محافظتی نفروتوکسیسیتی فلاونوئیدها در مدل حیوانی گزارش شده است. این اثر ناشی از فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن است. هر کدام از این ترکیبات می‌توانند مسؤول اثرات مشاهده شده در این مطالعه باشند. با توجه به مطالب ذکر شده یک مکانیسم احتمالی اثر گلرنگ می‌تواند از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن باشد. با این وجود این امر نیاز به اثبات دارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند استامینوفن باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود. اگرچه غلظت گلوتاتیون در این مطالعه بررسی نشد؛ اما امکان دارد عصاره گلرنگ از طریق افزایش ذخایر گلوتاتیون کلیوی اثرات محافظتی خود را اعمال کرده باشد که این امر نیز نیاز به اثبات دارد.

Salem و همکاران نشان دادند عصاره گلرنگ حاوی مقادیر قابل توجهی ترکیبات فلاونوئیدی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی است (۲۱). Wang و همکاران گزارش کردند عصاره گلرنگ آسیب اکسیداتیو در رده سلول‌های فئوکروموسایتومائی را از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی و همچنین مسیر آپوپتوزی Bax/ Bcl-2 مهار می‌کند (۲۲). Wu و همکاران نیز نشان دادند کارتانوس استخراج شده از گلرنگ اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظت کبدی در آسیب کبدی ناشی از تتراکلریدکربن در موش صحرایی دارد (۲۳).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره آبی گیاه گلرنگ در مسمومیت کلیوی ناشی از استامینوفن موثر است. اگرچه احتمالاً گلرنگ اثر محافظتی بر روی کلیه دارد؛ اما برای اثبات قطعی و همچنین بررسی مکانیسم اثر آن لازم است مطالعات وسیع‌تری در زمینه مولکولی و فراساختاری صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با هزینه شخصی و با استفاده از تجهیزات گروه علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام شد.

References

1. Ozkaya O, Genc G, Bek K, Sullu Y. A case of acetaminophen (paracetamol) causing renal failure without liver damage in a child and review of literature. Ren Fail. 2010; 32(9):1125-7. doi: 10.3109/0886022X.2010.509830

2. McGill MR, Williams CD, Xie Y, Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice: comparison of protein adducts, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the mechanism of toxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 2012 Nov; 264(3):387-94. doi: 10.1016/j.taap.2012.08.015

3. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. J Med Toxicol. 2008 Mar; 4(1):2-6.

4. Abdul Hamid Z, Budin SB, Wen Jie N, Hamid A, Husain K, Mohamed J. Nephroprotective effects of Zingiber zerumbet Smith ethyl acetate extract against paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. J Zhejiang Univ Sci B. 2012 Mar; 13(3):176-85. doi: 10.1631/jzus.B1100133

5. Adeneye AA, Benebo AS. Protective effect of the aqueous leaf and seed extract of Phyllanthus amarus on gentamicin and acetaminophen-induced nephrotoxic rats. J Ethnopharmacol. 2008 Jul; 118(2):318-23. doi: 10.1016/j.jep.2008.04.025

6. Khoursandi LS, Ourazizadeh M. Protective of effect of curcuma longa extract on Acetaminophen induced nephrotoxicity in mice. DARU. 2008; 16(3): 155-59.

7. Gulnaz H, Tahir M, Munir B, Sami W. Protective effects of garlice oil on acetaminophen induced hepatotoxicity in male albino rats. Biomedica. 2010; 26: 9-15.

8. Modarresi M. [Effect of alcholicextract of safflower plant (Carthamus tinctorius) on pituitary-gonad axis in laboratory mice]. J Zanjan Univ Med Sci. 2005; 13(4): 1-7. [Article in Persian]

9. Han SY, Li HX, Ma X, Zhang K, Ma ZZ, Tu PF. Protective effects of purified safflower extract on myocardial ischemia in vivo and in vitro. Phytomedicine. 2009 Aug; 16(8):694-702. doi: 10.1016/j.phymed.2009.02.019

10. Hiramatsu M, Takahashi T, Komatsu M, Kido T, Kasahara Y. Antioxidant and neuroprotective activities of Mogami-benibana (safflower, Carthamus tinctorius Linne). Neurochem Res. 2009 Apr; 34(4):795-805. doi: 10.1007/s11064-008-9884-5

11. Xi SY, Zhang Q, Liu CY, Xie H, Yue LF, Gao XM. Effects of hydroxy safflower yellow-A on tumor capillary angiogenesis in transplanted human gastric adenocarcinoma BGC-823 tumors in nude mice. J Tradit Chin Med. 2012 Jun; 32(2):243-8.

12. Lin WC, Lai MT, Chen HY, Ho CY, Man KM, Shen JL, et al. Protective effect of Flos carthami extract against ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. Urol Res. 2012 Dec; 40(6):655-61. doi: 10.1007/s00240-012-0472-4

13. Yang YL, Chang SY, Teng HC, Liu YS, Lee TC, Chuang LY, et al. Safflower extract: a novel renal fibrosis antagonist that functions by suppressing autocrine TGF-beta. J Cell Biochem. 2008 Jun; 104(3):908-19. doi: 10.1002/jcb.21676

14. Gao F, Wu XH, Luo CL, He YF, Zhang LS, Yang M. [Effect of saffor (Carthamus tinctorius) injection on renal ischemia/reperfusion injury in rats]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2006 Nov; 31(21):1814-8. [Article in Chinese]

15. Emongor V. Safflower (Carthamus tinctorius L.) the underutilized and neglected crop: a review. Asian J Plant Sci. 2010; 9(6): 299-306. doi: 10.3923/ajps.2010.299.306

16. Ghorbani E, Hasani Keleshteri R, Shahbazi M, Moradi F, Sadri M. Optimization of extraction yield of carthamine and safflower yellow pigments from safflower (Carthamus tinctorious L.) under different treatments and solvent systems. Research Journal of Pharmacognosy. 2015; 2(1): 17-23.

17. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. 2006 Jun; 354(23):2473-83.

18. Koyama N, Kuribayashi K, Seki T, Kobayashi K, Furuhata Y, Suzuki K, et al. Serotonin derivatives, major safflower (Carthamus tinctorius L.) seed antioxidants, inhibit low-density lipoprotein (LDL) oxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. J Agric Food Chem. 2006 Jul; 54(14):4970-6.

19. Yadava RN, Chakravarti N. Anti-inflammatory activity of a new triterpenoid saponin from carthamus tinctorius linn. J Enzyme Inhib Med Chem. 2008 Aug; 23(4):543-8. doi: 10.1080/14756360701715422

20. Katsuda S, Suzuki K, Koyama N, Takahashi M, Miyake M, Hazama A, et al. Safflower seed polyphenols (N-(p-coumaroyl)serotonin and N-feruloylserotonin) ameliorate atherosclerosis and distensibility of the aortic wall in Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic (KHC) rabbits. Hypertens Res. 2009 Nov; 32(11):944-9. doi: 10.1038/hr.2009.144

21. Salem N, Msaada K, Hamdaoui G, Limam F, Marzouk B. Variation in phenolic composition and antioxidant activity during flower development of safflower (Carthamus tinctorius L.). J Agric Food Chem. 2011 May; 59(9): 4455-63. doi: 10.1021/jf1049936

22. Wang CY, Liu Q, Huang QX, Liu JT, He YH, Lu JJ, et al. Activation of PPARγ is required for hydroxysafflor yellow A of Carthamus tinctorius to attenuate hepatic fibrosis induced by oxidative stress. Phytomedicine. 2013 May; 20(7):592-9. doi: 10.1016/j.phymed.2013.02.001

23. Wu S, Yue Y, Tian H, Li Z, Li X, He W, Ding H. Carthamus red from Carthamus tinctorius L. exerts antioxidant and hepatoprotective effect against CCl(4)-induced liver damage in rats via the Nrf2 pathway. J Ethnopharmacol. 2013 Jul; 148(2):570-8. doi: 10.1016/j.jep.2013.04.054

Original Paper

Protective effect of *Carthamus tinctorius L.* extract on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice

Alavash-Shooshtari A (M.Sc)*[1], Khorsandi LS (Ph.D)[2], Ahmadi Kh (M.Sc)[1]

[1]M.Sc in Anatomical Sciences, Ahwaz Jundi-Shapour University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran. [2]Assistant Professor, Cell and Molecular Research Center, Ahwaz Jundi-Shapour University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran.

Abstract

Background and Objective: Acetaminophen is a commonly used analgesic and antipyretic agent which, in high doses, causes liver and kidney necrosis in man and animals. *Carthamus tinctorius L.* (Safflower) is a colorful and cheap plant that used often instead of saffron. In this study, protective effects of *Carthamus tinctorius L.* aqueous extract on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice were investigated.

Methods: In this experimental study, forty adult NMRI male mice were randomly divided into five groups. Group 1 (control group) received normal salin for 15 days. Group 2 received 300 mg/kg Carthamus tinctorius L. extract for 15 days. Group 3 received normal salin for 15 days and 500 mg/kg acetaminophen was given in 15th day. Groups 4 and 5 received daily 150 and 300 mg/kg Carthamus tinctorius L. extract for 15 days, respectively, and acetaminophen was also given in 15th day. In 16th day, blood samples were taken for BUN (Blood Urea Nitrogen), Cr (Creatinine) and Uric acid tests, and the mice kidneys were removed for histopathology assessments.

Results: Acute renal necrosis and BUN, Cr and Uric acid levels were significantly increased in acetaminophen treated mice ($P<0.05$). BUN, Cr and Uric acid levels were significantly reduced in the Carthamus tinctorius L. treated groups in comparison to acetaminophen group ($P<0.05$) and this reduction was greater in group 5. Carthamus tinctorius L. extract also reduced tubular necrosis-induced by acetaminophen.

Conclusion: *Carthamus tinctorius L.* extract have protective effects on acute renal injury induced by acetaminophen.

Keywords: Acetaminophen, Renal necrosis, *Carthamus tinctorius L.*, Mouse

*** Corresponding Author: Alavash-Shooshtari A (M.Sc), E-mail: arashalavash63@yahoo.com**

Received 25 Apr 2015 **Revised** 23 Sep 2015 **Accepted** 17 Oct 2015

Cite this article as: Alavash-Shooshtari A, Khorsandi LS, Ahmadi Kh. [Protective effect of *Carthamus tinctorius L.* extract on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice]. J Gorgan Uni Med Sci. Autumn 2016; 18(3): 28-33. [Article in Persian]