مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علم پزشکی رفسنجان
دوره ششم، شماره چهارم، زمستان 1386-1387

اثر محافظتی عصاره زردچوبه (Curcuma longa) در مسمومیت کبدی حاد ناشی از استامینوفن در موش آزمایشگاهی

لیستاده خرمندی ۱، دکتر محمد طاهری مبارکه ۲، دکتر هیبت... کلاته‌رانی ۳

چکیده
زمینه و هدف: استامینوفن یک داروی متداول ضد درد و ضد تب است که در دو هزارا بالا منجر به تکرار گیاهی و کلیوی در انسان و حیوانات می‌گردد. آسیب کبدی ناشی از استامینوفن وابسته به فعالیت آنزیم‌های سیتوکروم P-450 است و به صورت نکروز مکرر لوبولی نظیر پیدا می‌کند. در تحقیق حاضر اثر محافظتی عصاره زردچوبه مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجویز ۶۴ موش نر با نرخ میانه ۴۱/۵ کگرم وزن توزان (NMRI) به صورت تصادفی به ۷ گروه تقسیم شدند. پس از یک شب درون‌نشینی با گروه نمونه، به گروه اول (C) سرم زردچوبه‌ی به گروه دوم (B) ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره زردچوبه و به گروه سوم (A) ۲۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم استامینوفن جاری کردند. به گروه‌های آزمایش استامینوفن ۷۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره زردچوبه با مقدار ۲۰۰۰، ۴۰۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به طور همزمان داده شد. پس از ساعت جهت انجام آزمایش‌های پیوندی، نمونه‌های خون از شریان زاویلار گرفته شد و کبد برای بررسی هیستوپاتولوژیک در فرمالین ۱۰٪ قرارداده شد.

یافته‌ها: سطح سرمی ترکیبات آنزیم‌های کبدی (AST و ALT) در گروه‌های دریافت کننده عصاره زردچوبه در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش قابل ملاحظه‌ای داشتند و اختلاف بین آنها معنی‌دار بود (p<0/05). از نظر مطالعات هیستوپاتولوژی، مناسب با آفزایش میزان دریافت زردچوبه، نکروز گیاهی کاهش نشان داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج تحقیق حاضر، احتمال دارد که عصاره زردچوبه به بهبود مسمومیت حاد کبدی ناشی از استامینوفن نقش داشته باشد و توصیه می‌شود پژوهش‌های بیشتری در این زمینه در سطح مولکولی و فرآیندی‌ای انجام شود.

واژه‌های کلیدی: زردچوبه، استامینوفن، مسمومیت کبدی، موش آزمایشگاهی

1- ارزش‌های اصلی از نویسنده، دانشگاه علوم پزشکی جنوب شیراز اهواز
layasadat@yahoo.com
2- استادیار گروه آموزشی پیش‌خوانی، دانشگاه علوم پزشکی جنوب شیراز اهواز
3- استادیار گروه آموزشی فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جنوب شیراز اهواز
مقدمه

در دهه‌ی گذشته مصرف استاتوینفون به شدت افزایش یپدید
کرده است و حدود ۴۰٪ از گرانی‌های که مصرف می‌شوند، حاوی
استاتوینفون هستند. علت این موضوع را می‌توان متابولیسم
آسان، امکان بهبود نسخه و قیمت ارزان آن دانستند. از
سوی دیگر سببیاری از زردوشکان از عوارض مسمومیت‌زا این
دارو و جزئیات درمان آن اطلاعات کافی نداشت، و پیش از حد
این دارو را در اختیار همگان قرار می‌دهند [۲۴]. استاتوینفون
توسط سیستم P-۲۴۶۰ سیستروم به یک متابولیت می‌شود
نام ان- استیل- بارانتوکین-ایمین (NAPQI).
این متابولیت با اتصال به گلوبولین‌های به‌سیستم مراکزیک
محلول در آب نیمه‌گرد و از طریق کلیه دفع می‌شود.
در مواردی که مقدار زیادی از این دارو مصرف شود تولید
بیش از حد متابولیت‌های سیمی، نسبت نمای شدن
گلوبولین‌های در دسترس می‌شود و ایجاد تکورز می‌کند
[۲۴].

در طی دهه‌ای آخر تشخیص‌های و انتقالات از محصولات
گیاهی و
تکریکات غنایی با عنوان محفظه کبدی مورد بررسی قرار
گرفته‌اند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که عوامل غنایی نقش
مهمی در بالا بودن توانایی کبد بررسی موارد عصبی
و داروی ایفام نمایند (۵، ۶). نشان داده، نگرش صرعی
عربی (Arabic gum)، تنکر کبدی و
افزایش حاد نارسایی‌های سرمی ناشی از استاتوینفون با
طور چشمگیری کاهش می‌دهد [۶]. اثر محتفظی عصاره گیاه
خاور مربی بر مسمومیت کبدی به دنبال نگرش استاتوینفون،
[۶].

استفاده از گیاهان برای مصارف گوناگون و حیاتی بشر از
قدیم معمول بوده و علاوه بر استفاده از آن برای تهیه مواد
غنایی، کاربردهای دیگر از جمله مصرف داروها هنوز هم
معلوم و مرسوم است. علم پزشکی یکی از علومی است که در
سال‌های اخیر پیشرفت شگرفی داشته است و هر روز برم
وست توانایی آن در شناخت بیماری‌ها و درمان‌ها می‌شود. در

۲۴۰

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۶، شماره ۴، سال ۱۳۸۵
آن‌ها داده شد. مویش‌ها به طور نسبی به ۷ گروه تایی تقسیم شدند [۱۲-۱۳] و شب قبل از آزمایش به مدت ۱۶-۲۴ ساعت گرسنگ نگه داشته شدند. سپس به گروه اول (کنترل) سرم C۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره زردچوبه و به گروه سوم (A) ۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استاتیمیفون خوراکی داده شد. به گروه‌های آزمایش (T۱، T۲) استاتیمیفون (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و عصاره زردچوبه به مقدار (۰۰۰/۲) میلی‌گرم بر کیلوگرم (T۳، T۴) به مقدار (۰۰۰/۲) میلی‌گرم بر کیلوگرم و به سرم ۲/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۱/۰۰٪ در ۱/۰۰٪ حجم کنترل به کار برده شد. [۱۷]

برای تجویز عصاره به طریق خوراکی و به میزان لازم، با پرسنل تیمی که تعیین شده بود در مدت ۳۴ ساعت از تجویز خوراکی پس از یک هفته بارها اقدام به مصرف سرم استاتیمیفون کردند و در دو زمان دو ساعت سرم به مدت ۴ ساعت به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه را به گردن وضع شده و سپس سرها جدا به گردن ترکیب از جمله AST و ALT آزمایشگاهی زیست شیمی اندازه‌گیری شدند. جهت بررسی هیستوپاتولوژیکی، پس از خوراکی، کبد مویش‌ها خارج شده و در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. پس از ۴۸ ساعت مراحل آماده‌سازی بانفی انجم گرفت، بلوک‌های بارفی‌تینه‌گی گردیدند و با استفاده از مایکروسکوپ جرخی‌پریشی‌برای یک‌بارفی‌تینه‌گی به نمایش گرفته شد. سپس با روش رنگ‌آمیزی همانوکسیلین- انتوثاین برش‌های زنگ‌آمیزی شدند و توسط مایکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از جمع‌آوری نتایج بیوشیمیایی، ابتدا برای برسی هم‌زمان تمام گروه‌ها از آنالیز واریانس و معنا‌دار بوده استفاده شد. نتایج

نتایج مطالعات هیستوپاتولوژیکی نشان داد که در گروه B که به ترتیب سرم و بیولوژی و ۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره زردچوبه دریافت کرده بودند، بافت کبدی طبیعی بوده و هیچ‌گونه اثری از تکرر کبدی مشاهده نگردید. در گروه A که تجربه استاتیمیفون دریافت کرده بودند، تکرر مکر زیبی، تجمع سلول‌های التهابی و احتقان شدیدی در سراسر لامه‌های مورد مطالعه مشاهده شد که به صورت از بین رفتن حذف سیتوپلاسم سلول‌های کبدی در مناطق تکرر شده و تغییرات در هسته سلول‌ها (لیز شدگی، طلغه قطعه شدن و حاله شدن هسته) نمایان بود (شکل ۱). نتایج حاصل از گروه‌های آزمایش به شرح زیر است:

شکل ۱ - مقطع بافت کبد پس از تجویز دور سرم استاتیمیفون (گروه A) که در گروه A که ۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استاتیمیفون دریافت نموده بودند، تکرر و سبب پوسیدگی کبدی می‌شود (شکل ۲).
در گروه $T_2$ (مصرف استاتینولون و 800 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره زردچوبه دریافت نموده بودند) نکروز پراکنده سلول های کبدی وجود داشت و محدوده نکروز نسبت به گروه قبل به مراتب کمتر بود. ضمناً تجمع سلول های التهابی و احتمالاً کمتر از گروه قبل بود (شکل 3).

در گروه $T_1$ (استاتینولون و 400 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره زردچوبه دریافت نموده بودند) نکروز پراکنده سلول های کبدی وجود نداشت و محدوده نکروز نسبت به گروه قبل به مراتب کمتر بود. ضمناً تجمع سلول های التهابی و احتمالاً کمتر از گروه قبل بود.

نتایج بیوشیمیایی حاصل از اندازه گیری آنزیم های AST در سرم 20 نفر دارای نشان داده است. در گروه $A$ میزان AST سرم افزایش حاد را نشان داد که نشان دهنده نکروز کبدی است و از نظر آماری تفاوت معنی داری یافته است.

در گروه $T_1$ (مصرف استاتینولون و 400 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره زردچوبه) نکروز به مراتب کمتر مشاهده می شد و بعضی از لوپول ها سالم بودند و تجمع سلول های التهابی و احتمالاً کمتر از گروه قبل بود (شکل 4).
جدول 1- مقایسه میزان سرمی AST و ALT در گروه‌های دریافت کننده استاتین‌ها و چونها در موش‌های آزمایشگاهی. نتایج به صورت Mean±SEM است.

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>AST (ویکینف)</th>
<th>ALT (ویکینف)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>گروه‌های</td>
<td>(واحد/بر/کیلوگرم)</td>
<td>(واحد/بر/کیلوگرم)</td>
</tr>
<tr>
<td>کنترل</td>
<td>231±8</td>
<td>163±13</td>
</tr>
<tr>
<td>عصاره زردجویه (A)</td>
<td>8±0.9</td>
<td>369±221</td>
</tr>
<tr>
<td>استاتین‌ها</td>
<td>259±123*</td>
<td>3785±211*</td>
</tr>
<tr>
<td>عصاره زردجویه (B)</td>
<td>97±83**</td>
<td>188±231**</td>
</tr>
<tr>
<td>استاتین‌ها + استاتین‌ها</td>
<td>431±119**</td>
<td>324±148**</td>
</tr>
<tr>
<td>عصاره زردجویه (C)</td>
<td>295±15**</td>
<td>295±5**</td>
</tr>
</tbody>
</table>

پیشنهادی می‌شود برای انتخاب داروهای عصاره زردجویه بر روی مسمومیت کبدی ناشی از تکنسین‌های موجود است [16-17].

در این مطالعه برای بررسی پیش‌بینی‌پذیری عملکرد کبد از آنزیم‌های آلین‌ت‌رانس (ALT) و آسپارتا نی-تراس (AST) در صورت استفاده شده است. این آنژیم‌ها به طور مطبوع در سلول‌های کبدی وجود دارند و هنگام ابتیال سلول‌ها به علت اختلال در ضخامت پلاسمه و یا متلاشی شدن، سلول‌ها به درون خون تخلیه شده و باعث افزایش سطوح سرمی این آلین‌ها می‌شوند. بنابراین افزایش غلظت این آلین در سلول‌های کبدی برای ارزیابی میزان اسپیل سلول‌های کبدی به شمار می‌رود [18].

نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز عصاره زردجویه کاهش عملکرد یا در افزایش حاد تراس آنژیم‌های سرمی ناشی از استاتین‌های ایجاد می‌کند. با مقایسه گروه‌های کنترل و آزمایش مشخص می‌شود که بین گروه‌های

هدف

سوا به متعددی برای اثر باز داروهای عصاره زردجویه بر روی مسمومیت کبدی ناشی از تکنسین‌های موجود است [16-17]. در این مطالعه برای بررسی پیش‌بینی‌پذیری عملکرد کبد از آنزیم‌های آلین‌ت‌رانس (ALT) و آسپارتا نی-تراس (AST) در صورت استفاده شده است. این آنژیم‌ها به طور مطبوع در سلول‌های کبدی وجود دارند و هنگام ابتیال سلول‌ها به علت اختلال در ضخامت پلاسمه و یا متلاشی شدن، سلول‌ها به درون خون تخلیه شده و باعث افزایش سطوح سرمی این آلین‌ها می‌شوند. بنابراین افزایش غلظت این آلین در سلول‌های کبدی برای ارزیابی میزان اسپیل سلول‌های کبدی به شمار می‌رود [18].
نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر با اینکه است که مصرف خوراکی عصاره زردجوبه، بر مسمومیت حاد کبدی ناشی از استاتامیتوفن در موس آزمایشگاهی تاثیر داشته و باعث به‌هم‌کردن نکروز کبدی و کاهش ترانس آمینزائه‌ها سرم می‌شود که این اثر واپس‌ب‌ه‌ده دوز می‌باشد. اگرچه اثر حفاظتی زردجوبه در این مطالعه نشان داده شده است، اما توصیه می‌شود برای این اثر و همچنین بررسی مکانیسم عمدکرد آن، مطالعات و سیع‌ت‌ری در سطح فراساختاری و مولکولی انجام گیرد.

References


The Protective Effects of *Curcuma longa* Extract on Acetaminophen-Induced Acute Hepatotoxicity in Mice

L.S. Khorsandi PhD Student¹, M. Taheri Mobarakheh PhD², H. Kalantari PhD³

Received: 21/05/06    Sent for Revision: 26/07/06    Received Revised Manuscript: 11/12/06    Accepted: 27/01/07

**Background and Objective:** Acetaminophen is widely used as an analgesic and antipyretic drug, and when given in high doses can cause hepatic and renal injury in both human and animal. The liver damage in form of centrilobular necrosis is induced by using acetaminophen, depends on the cytochrome P-450 activities. In the present study hepatoprotective effects of *Curcuma longa* extract on hepatic injuries in male NMRI mice was examined.

**Materials and Methods:** This is an experimental study in which fifty six NMRI male mice were randomly divided into 7 groups. After one night fasting, normal saline was given to the first group (C), the second group (B) received 1000 mg/kg *Curcuma longa* extract and the third group (A) were fed 700 mg/kg acetaminophen. The test groups were treated with 700 mg/kg acetaminophen and *Curcuma longa* extract in doses 200, 400, 800, 1000 mg/kg at the same time. After 24 hours the blood samples were collected from the jugular arteries of the mice's necks for biochemical tests. The livers were also removed and fixed in %10 formalin solution for further histopathology tests.

**Results:** The acute elevation of serum levels of transaminases (ALT, AST) were significantly (p<0.05) reduced in the *Curcuma longa* receiving groups compared to the positive group (A). The histopathologic observation revealed a decline in liver necrosis with increasing dose of *Curcuma longa* extract.

**Conclusion:** The results of this study indicated that the extract of *Curcuma longa* may protect liver against acute hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice. Further studies at the level of ultrastructural and molecular level are suggested in this field.

**Key words:** *Curcuma Longa*, Acetaminophen, Hepatotoxicity, Mice

**Funding:** This research was funded by Jondishapoour University of Medical Sciences.

**Conflict of interest:** None declared.

**Ethical approval:** The Ethics Committee of Jondishapoour University of Medical Sciences approved the study.

---

1- Phd Student, Dept. of Histology, Jondishapoour University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran  
(Corresponding Author) Tel: (0611)3038568, Fax: (0611)3351991 Email: lasasadat@yahoo.com

2- Assistant Prof., Dept. of Histology, Jondishapoour University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Assistant Prof., Dept. of Pharmacology, Jondishapoour University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran