

Effect of Hydroalcoholic Extract of *Curcuma longa* on Adriamycin-Induced Renal Damage in Rats

Mohebbati R.¹ MSc, Abbasnezhad A.A.² PhD, Khajavi Rad A.* MD, MPH,
Haghshenas M.¹ MSc, Khazdeir M.R.¹ MSc

*Physiology Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

¹Physiology Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

²Basic Sciences Department, Medicine Faculty, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

Abstract

Aims: Adriamycin is one of the anti-cancer medications. Nevertheless, the medication causes renal damage. *Curcuma longa* has anti-inflammatory and anti-oxidant effects. The aim of this study was to determine the effects of hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* on renal damage due to Adriamycin in the rat.

Materials & Methods: In the experimental study, 32 male Wistar rats were studied. Via simple random method, the rats were divided into four groups including control, Adriamycin (5mg/Kg), *Curcuma longa* extract (1000mg/Kg), and *Curcuma longa* extract with Adriamycin groups. The groups underwent 5-week treatment. 24-hour urine samples were collected at days 0, 6, 10, 14, 21, 28, and 35, to measure glomerular filtration rate. The left kidney of the animal was used to determine the renal damage percentage. Data was analyzed by SPSS 16 software using one-way ANOVA, Tukey's post-hoc, and paired T tests.

Findings: Mean of glomerular filtration rate in Adriamycin group significantly decreased at days 21 and 35 compared to days 0 and 6. In addition, it significantly increased in *Curcuma longa* extract group at days 10, 14, 21, and 28 ($p < 0.05$). The renal damage percentage significantly increased in Adriamycin ($p < 0.001$) and *Curcuma longa* extract with Adriamycin ($p < 0.01$) groups than control group. In addition, it significantly decreased in *Curcuma longa* extract group, as well as *Curcuma longa* extract with Adriamycin group, compared to Adriamycin group ($p < 0.001$).

Conclusion: Hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* reduces the renal damage percentage caused by Adriamycin in the rat, while improves glomerular filtration rate.

Keywords

Curcuma longa [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68030024>];
Renal Failures [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68051437>];
Glomerular Filtration Rate [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68005919>];
Adriamycin [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68004317>]

* Corresponding Author

Tel: +98 (51) 38828565

Fax: +98 (51) 38828564

Address: Department of Physiology, School of Medicine, Azadi Square, Mashhad, Iran. Postal Code: 917794-8564

khajavirada@mums.ac.ir

Received: January 12, 2015

Accepted: May 11, 2016

ePublished: October 1, 2016

اثر عصاره آبی - الکی زردچوبه بر آسیب کلیوی ناشی از آدریامایسین در موش‌های صحرایی

رضا محبتی MSc

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

عباسعلی عباس نژاد PhD

گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

ابوالفضل خواجوی راد MD, MPH*

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

میلاذ حق شناس MSc

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

محمدرضا خزدیر MSc

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

اهداف: آدریامایسین از داروهای مهم ضدسرطان است که باعث آسیب کلیوی می‌شود. در مطالعات متعددی اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی زردچوبه گزارش شده است. هدف این مطالعه، تعیین اثرات عصاره آبی-الکی زردچوبه بر آسیب کلیوی ناشی از آدریامایسین در موش‌های صحرایی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی ساده به چهار گروه؛ شاهد، آدریامایسین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، عصاره زردچوبه (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و عصاره زردچوبه به همراه آدریامایسین تقسیم شدند. گروه‌ها به مدت ۵ هفته تحت تیمار قرار گرفتند و در روزهای صفر، ۶، ۱۰، ۱۴، ۲۱، ۲۸ و ۳۵ نمونه ادرار ۲۴ ساعته آنها برای اندازه‌گیری میزان فیلتراسیون گلومرولی جمع‌آوری شد. برای تعیین درصد آسیب کلیوی از کلیه سمت چپ حیوانات استفاده شد. داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS 16 و توسط آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه، تعقیبی توکی و T زوجی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین فیلتراسیون گلومرولی در گروه آدریامایسین در روزهای ۲۱ و ۳۵ نسبت به روزهای صفر و ۶ کاهش معنی‌دار و در گروه عصاره زردچوبه در روزهای ۱۰، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ افزایش معنی‌دار داشت ($p < 0.05$). درصد آسیب کلیوی در گروه‌های آدریامایسین ($p < 0.001$) و عصاره زردچوبه به همراه آدریامایسین ($p < 0.01$) نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌دار و در گروه عصاره زردچوبه و گروه عصاره زردچوبه به همراه آدریامایسین نسبت به گروه آدریامایسین کاهش معنی‌دار نشان داد ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: عصاره آبی-الکی زردچوبه، درصد آسیب کلیوی ناشی از آدریامایسین در موش‌های صحرایی را کاهش داده و سبب بهبود میزان فیلتراسیون گلومرولی می‌شود.

کلیدواژه‌ها: زردچوبه، آسیب کلیوی، میزان فیلتراسیون گلومرولی، آدریامایسین

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۲/۲۲

*نویسنده مسئول: khajavirada@mums.ac.ir

مقدمه

نفریاتی عبارت است از کاهش نسبی عملکرد کلیه که با سندروم نفرتیک، نکرور گلومرولی، آلبومینوری، کاهش فیلتراسیون گلومرولی (GFR)، افزایش فشار خون و احتباس مایع همراه است [1]. نفریاتی توسط آسیب پودوسیت‌ها به دنبال نکرور گلومرولی، التهاب توبولی و فیبروز مشخص می‌شود [2]. یکی از مدل‌های ایجاد نفریاتی در حیوانات، استفاده از آدریامایسین است. آدریامایسین از آنتی‌بیوتیک‌های ضدسرطان بوده و در بسیاری از سرطان‌ها مانند سرطان مثانه، پستان، معده و تیروئید کاربرد دارد. یکی از عوارض مهم آدریامایسین، نفریاتی است [3].

فعالیت‌های بیولوژیک آدریامایسین مربوط به اتصال آن با دی‌اکسی‌ریبونوکلیک‌اسید (DNA) در بین جفت‌بازهای مجاور در ساختمان ماریچ مضاعف است. این خصوصیت سبب مهار آنزیم‌های درگیر در فرآیندهای رونویسی و همانندسازی DNA شامل پلی‌مرازهای وابسته به DNA و پلی‌مرازهای وابسته به ریبونوکلیک‌اسید (RNA) و همچنین مهار آنزیم توپوایزومراز نوع ۲ می‌شود و رادیکال‌های آزاد تولید می‌کند، زنجیره DNA را قطعه‌قطعه کرده و نیز سبب ازهم‌گسیختگی ساختمان غشا می‌شود. آدریامایسین در سطح سلولی دارای اثر مهاری سریع و وابسته به دوز روی فرآیند میتوز است. آدریامایسین همچنین دارای اثرات سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی است و در واکنش اکسیداسیون-احیا نیز نقش دارد [4].

آدریامایسین سبب افزایش دفع N-استیل‌گلوکزآمین (NAG)، گلیکوز‌آمینوگلیکان (GAG) و فیبرونکتین از ادرار، کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR)، کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان از قبیل گلوتاتیون و گلوتاتیون پراکسیداز، افزایش القای لیپیدپراکسیداسیون میکروزومی و میتوکندریایی و هیدروژن پراکسیداز می‌شود. افزایش التهاب و میزان لیپیدپراکسیداسیون، هیدروژن پراکسیداز و کاهش میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان از مهم‌ترین علل آسیب کلیوی هستند [5].

زردچوبه (*Curcuma longa*) از خانواده زنجبیل، گیاهی است علفی و پایا به ارتفاع ۱/۵-۱ متر و دارای ریزوم متورمی است که از آن چندین ساقه هوایی خارج می‌شود. قسمت مورد استفاده غذایی و دارویی این گیاه، ریزوم‌های خشک‌شده آن است. زردچوبه گیاه بومی نواحی گرم آسیا نظیر کشورهای هندوستان، پاکستان، اندونزی، جنوب چین و بومی آفریقا و آمریکای جنوبی است و در ایران رویش ندارد [7].

در زردچوبه یک ماده رزینی زردرنگ و یک ماده نارنجی زرد و قابل تبلور به نام کورکومین وجود دارد. همچنین حاوی تورمرون، زینچی‌برون و نوعی الکل به نام تورمرونول است [8].

در مقالات متعددی اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدسمیت، ضدالتهاب و ضدسرطانی کورکومین گزارش شده است [9]. تجویز زردچوبه موجب

این روش، بازده عصاره خشک ۳۰٪ بود. برای تهیه مقادیر مختلف برای استفاده در آزمایش، عصاره به‌دست‌آمده در آب مقطر حل شد. موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی ساده به چهار گروه ۸ تا ۱۱ شاهد سالم، آدریامایسین، عصاره زردچوبه و عصاره زردچوبه به‌همراه آدریامایسین تقسیم شدند؛ در گروه شاهد سالم، حیوانات در روز هفتم مطالعه معادل حجم مورد نیاز برای تزریق آدریامایسین، نرمال‌سالین به‌روش تزریق داخل‌وریدی دریافت کردند. برای گروه آدریامایسین، تزریق تک‌دوز آدریامایسین به‌میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم [15] به‌صورت داخل‌ورید دمی در روز هفتم مطالعه انجام شد. گروه عصاره زردچوبه به‌همراه آدریامایسین، عصاره هیدروالکی زردچوبه را به‌میزان ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت ۶ روز قبل از تزریق آدریامایسین (به‌صورت تک‌دوز وریدی ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در روز هفتم و سپس به‌مدت ۲۸ روز روزانه به‌صورت خوراکی دریافت کردند. گروه عصاره زردچوبه به‌تنهایی نیز عصاره هیدروالکی زردچوبه را به‌میزان ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم [16] بدون تزریق آدریامایسین دریافت نمودند.

گروه‌ها به‌مدت ۵ هفته تحت تیمار قرار گرفتند و در روزهای صفر، ۶، ۱۰، ۱۴، ۲۱، ۲۸ و ۳۵ نمونه ادرار ۲۴ ساعته آنها برای اندازه‌گیری میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) جمع‌آوری شد. حجم نمونه‌های به‌دست‌آمده توسط مزور اندازه‌گیری شد و سپس ادرار برای انجام آزمایشات در داخل میکروتیوپ و در دمای ۲۰°C- نگاهداری شد. اندازه‌گیری غلظت کراتینین ادرار به‌روش JAFFE براساس دستور کیت مربوطه (پارس‌آزمون؛ ایران) و توسط دستگاه فنومتر مدل ۱۰۰ (Convergys؛ آلمان) در طول موج ۵۰۵ نانومتر انجام شد. در این روش، کراتینین با آلکان‌پیکرات یک کمپلکس رنگی تشکیل می‌دهد که شدت رنگ ایجادشده متناسب با مقدار کراتینین در نمونه است [17]. به‌منظور بررسی نمونه‌های ادراری، ادرار به نسبت ۵۰+۱ با آب مقطر، رقیق و در نهایت عدد به‌دست‌آمده در ۵۱ ضرب شد. میزان فیلتراسیون گلومرولی (کلیرنس کراتینین بر حسب میلی‌لیتر در دقیقه) از طریق فرمول؛ "میزان کراتینین ادرار (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) × برون‌ده ادراری (میلی‌لیتر در دقیقه)" تقسیم بر "میزان کراتینین پلاسما (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)" محاسبه شد.

برای تعیین درصد آسیب کلیوی، از کلیه سمت چپ حیوانات استفاده شد. پس از توزین حیوانات، کلیه سمت چپ آنها از بدن، خارج و در یک برش طولی نصف شد. سپس دو نیمه با محلول فرمالین ۱۰٪ فیکس و پس از پردازش، در پارافین قرار داده شد و از آنها برش‌های ۳-۴ میکرومتر تهیه شد. برش‌ها روی اسلاید شیشه‌ای قرار گرفته و برای آنالیز توسط میکروسکوپ نوری، رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و اتوزین انجام شد. تغییرات پاتولوژیک کلیه با استفاده از یک مقیاس درجه‌بندی از صفر تا ۴ که توسط گورینگ و همکاران [18] مطرح شده، به این صورت ثبت شد: صفر=

کاهش میزان کلاسترول و تری‌گلیسرید خون و مهار اکسیداسیون LDL (لیپوپروتئین با چگالی پایین) نیز شده است [10]. همچنین زردچوبه سطح گلوکز خون را با مهار تولید گلوکز در سلول‌های کبدی کاهش می‌دهد [11]. احتمالاً بخشی از اثرات مثبت زردچوبه در بیماری‌هایی مانند آرتریت، آلرژی، آسم، آترواسکلروز، آلزایمر، قند خون بالا و سرطان به‌دلیل تاثیر این ماده بر سیستم ایمنی است [12, 13].

زردچوبه در حال حاضر به‌دلیل فعالیت‌های گوناگون بیولوژیک شامل فعالیت آنتی‌اکسیدانی، اثرات ضدکanser در سرطان‌ها، اثرات ضدالتهابی و درمان هیپرلیپیدمی مورد توجه قرار دارد [14]. به‌نظر می‌رسد با توجه به آسیب اکسیدانی و التهابی آدریامایسین بر کلیه، زردچوبه با داشتن خواص درمانی مفید متعدد بتواند در بهبود عوارض آدریامایسین بر کلیه نقش قابل توجهی ایفا نماید. در بررسی‌های صورت‌گرفته، در رابطه با اثرات زردچوبه بر آسیب کلیوی ناشی از آدریامایسین مطالعه‌ای مشاهده نشد.

با توجه به دردسترس بودن زردچوبه و نداشتن عوارض مربوط به استفاده از داروهای شیمی‌درمانی، در صورت مثبت‌بودن نتایج، این مطالعه کمک موثری به کاهش عوارض و سمیت کلیوی ناشی از آدریامایسین و هزینه‌های مرتبط با آن خواهد کرد. لذا هدف این مطالعه، تعیین اثرات عصاره آبی- الکی زردچوبه بر آسیب کلیوی ناشی از آدریامایسین در موش‌های صحرایی بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۳ در دانشگاه علوم پزشکی مشهد، از ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۳۰۰-۳۲۰ گرم که از اتاق حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تهیه شده بودند، استفاده شد. در طول مدت آزمایش، موش‌های صحرایی تحت شرایط استاندارد، در دمای ۲۲±۲°C و سیکل ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی نگاهداری شدند و تمام حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند. حقوق حیوانات در پژوهش براساس دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مشهد رعایت شد.

عصاره آبی- الکی زردچوبه به‌روش خیس‌انده تهیه شد. ابتدا زردچوبه از فروشگاه معتبر داروهای گیاهی در مشهد تهیه شد و توسط هرابریم گیاه‌شناسی دانشگاه فردوسی مشهد مورد تایید قرار گرفت. ۱۰۰ گرم از زردچوبه وزن شد و سپس در ۹۰۰ میلی‌لیتر محلول الکل اتیلیک ۷۰٪ به‌مدت ۷۲ ساعت در دمای ۳۵°C انکوبه شد. بعد از ۷۲ ساعت، محلول به‌دست‌آمده با استفاده از صافی‌های با سایزهای منافذ مختلف و در نهایت کاغذ صافی، صاف شد. برای حذف حلال، محلول به‌دست‌آمده در داخل آون در دمای ۴۰°C قرار داده شد تا حلال تبخیر شده و عصاره خشک به‌دست آید [12]. در

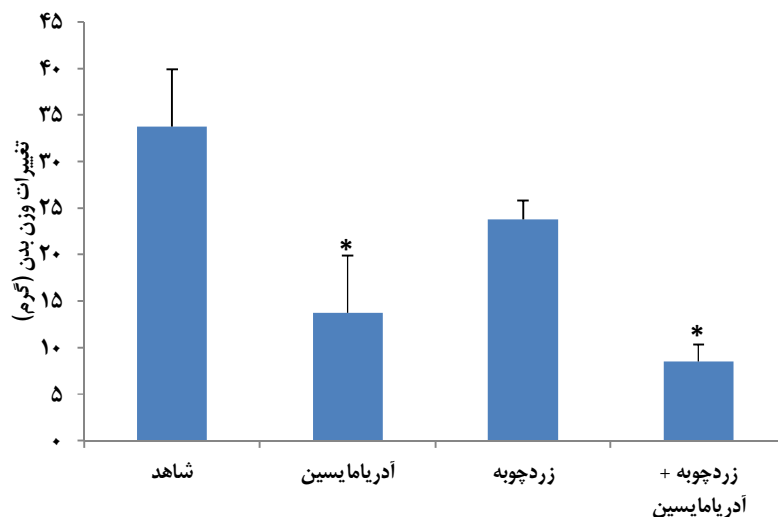
روزهای صفر و ۶ اختلاف معنی‌داری نشان نداد. در گروه عصاره زردچوبه به‌همراه آدریامایسین اختلاف معنی‌داری بین میانگین GFR در هر یک از روزهای ۱۰، ۱۴، ۲۱، ۲۸ و ۳۵ با روزهای صفر و ۶ مشاهده نشد (جدول ۱).

جدول ۱) اثر عصاره آبی-الکلی زردچوبه (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و آدریامایسین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر میانگین GFR (میلی‌لیتر بر دقیقه)

گروه شاهد	گروه آدریامایسین	گروه عصاره زردچوبه	گروه زردچوبه و آدریامایسین
روز صفر و ۶	۰/۳۶±۰/۰۳	۰/۴۷±۰/۰۶	۰/۳۳±۰/۰۱
روز ۱۰	۰/۳۸±۰/۰۱	۰/۳۵±۰/۰۵	۰/۷۳±۰/۰۴*
روز ۱۴	۰/۴۹±۰/۰۴	۰/۲۷±۰/۰۵	۰/۴۲±۰/۰۱*
روز ۲۱	۰/۴۹±۰/۰۴	۰/۱۹±۰/۰۳*	۰/۴۴±۰/۰۲*
روز ۲۸	۰/۳۳±۰/۰۸	۰/۲۳±۰/۰۴	۰/۴۱±۰/۰۲*
روز ۳۵	۰/۴۸±۰/۰۴	۰/۱۲±۰/۰۳*	۰/۳۶±۰/۰۳

* $p < 0.05$ در مقایسه با میانگین روزهای صفر تا ۶ در داخل گروه

تغییرات وزن در طول مطالعه در گروه دریافت‌کننده آدریامایسین و نیز در گروه دریافت‌کننده زردچوبه به‌همراه آدریامایسین در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (نمودار ۱).



نمودار ۱) بررسی تغییرات وزن در مقایسه با گروه شاهد با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی ($p < 0.05$) نسبت به گروه شاهد

درصد آسیب کلیوی در گروه عصاره زردچوبه و گروه عصاره زردچوبه به‌همراه آدریامایسین نسبت به گروه آدریامایسین کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0.001$; نمودار ۲).

غیرقابل تشخیص از شاهد، $n=1$ حداقل (کمتر و مساوی ۲۵٪ قشر تحت تاثیر قرار گیرد)، $n=2$ خفیف (بیشتر از ۲۵٪ و کمتر و مساوی ۵۰٪ قشر تحت تاثیر قرار گیرد)، $n=3$ متوسط (بیشتر از ۵۰٪ و کمتر و مساوی ۷۵٪ قشر تحت تاثیر قرار گیرد) و $n=4$ شدید (بیشتر از ۷۵٪ قشر تحت تاثیر قرار گیرد). آسیب‌شناسی کلیه با در نظر گرفتن درصد آسیب کلیوی براساس وجود واکنش‌های ایمنی، التهاب، هیالین کست توبولی، خونریزی، تورم سلولی، از بین رفتن یکپارچگی توبولی و گلومرولی، افزایش فضای گلومرولی، آتروفی شدن گلومرول و اتساع توبولی با بزرگ‌نمایی ۴۰ (مقیاس نمونه = ۲۰ میکرومتر) و در هر اسلاید ۳ فیلد مورد بررسی قرار گرفت.

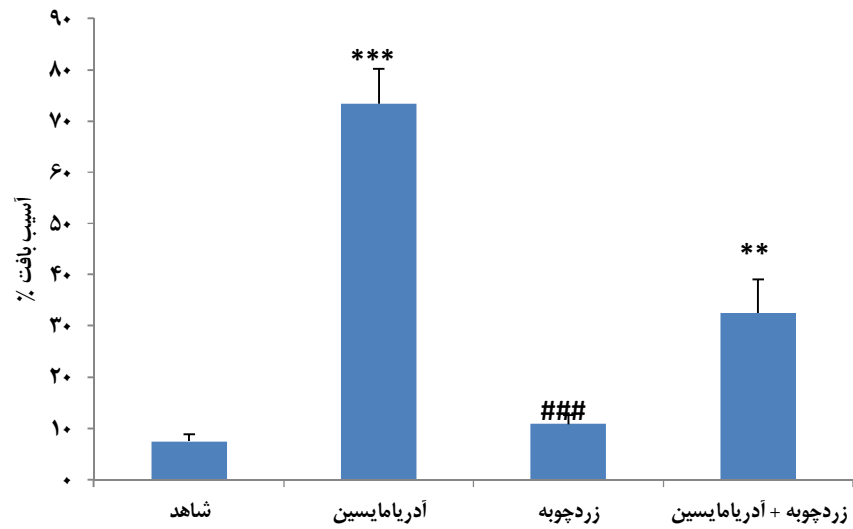
داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS 16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. به‌منظور مقایسه متغیرها در بین گروه‌ها از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی و برای مقایسه متغیرها در داخل گروه‌ها از آزمون آماری T زوجی استفاده شد.

یافته‌ها

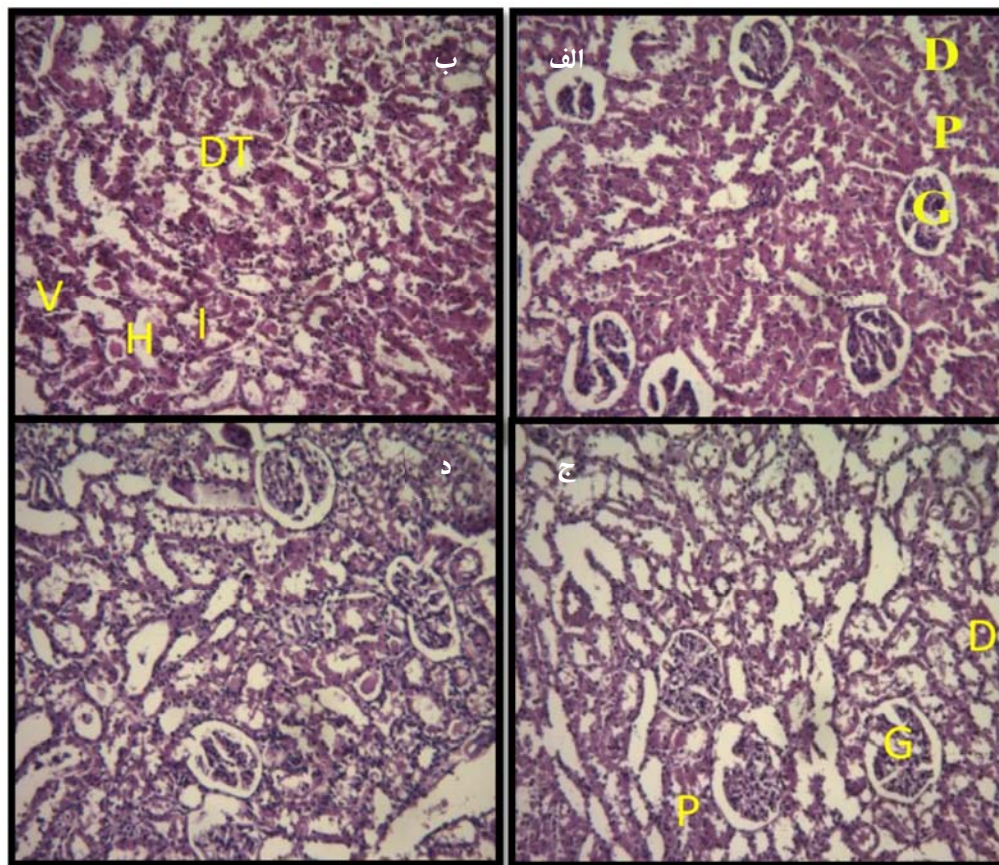
میانگین GFR در گروه شاهد در هر یک از روزهای ۱۰، ۱۴، ۲۱، ۲۸ و ۳۵ در مقایسه با روزهای صفر و ۶ اختلاف معنی‌داری نداشت. میانگین GFR در گروه آدریامایسین، تنها در روزهای ۲۱ و ۳۵ نسبت به روزهای صفر و ۶ کاهش معنی‌دار یافت، ولی در بقیه روزها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در گروه عصاره زردچوبه میانگین GFR در هر یک از روزهای ۱۰، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ نسبت به روزهای صفر و ۶ افزایش معنی‌دار داشت، ولی در روز ۳۵ با

درصد آسیب کلیوی در هر یک از گروه‌های آدریامایسین (۰/۰۰۱) و عصاره زردچوبه به‌همراه آدریامایسین (۰/۰۰۱) نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت. همچنین درصد

اثر عصاره آبی-الکلی زردچوبه بر آسیب کلیوی ناشی از آدریامایسین در موش‌های صحرایی ۳۴۱
 در بررسی مقطع میکروسکوپی ناحیه کورتکس، در گروه عصاره زردچوبه به‌همراه آدریامایسین بهبود نسبی در واکنولیزاسیون، التهاب، احتقان عروقی و اتساع فضای توبولی مشاهده شد (شکل ۱ الف، ب، ج و د).



نمودار ۲) میانگین درصد آسیب بافت کلیه در گروه‌های مختلف مورد مطالعه در مقایسه با گروه شاهد و گروه آدریامایسین با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی ($p < 0.001$ *** و $p < 0.01$ ** و $p < 0.001$ #### در مقایسه با گروه شاهد، $p < 0.001$ #### در مقایسه با گروه آدریامایسین)



شکل ۱) مقطع میکروسکوپی ناحیه کورتکس در گروه شاهد (الف)، گروه آدریامایسین (ب)، گروه عصاره زردچوبه (ج) و گروه عصاره زردچوبه+آدریامایسین (د): گلومرول (G)، توبول‌های پروگزیمال (P) و دیستال سالم (D)، کست‌هیالین (HC)، واکنولیزاسیون (V)، التهاب و احتقان عروقی (I)، اتساع توبولی (DT).

بحث

میانگین وزن حیوانات در پایان مطالعه در گروه دریافت‌کننده آدریامایسین در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کمتر بود. تغییرات وزن در گروه دریافت‌کننده زردچوبه و گروه دریافت‌کننده زردچوبه به‌همراه آدریامایسین در طول مطالعه در مقایسه با گروه شاهد کمتر بود، ولی تفاوت معنی‌داری نداشت.

کاهش وزن بدن می‌تواند به‌علت کاهش مصرف و جذب غذا ناشی از سمیت گوارشی به‌شکل تهوع، استفراغ و اسهال ایجاد شود. افزایش وزن کلیه می‌تواند ناشی از ادم بافتی و تجمع مایع در فضای میان‌بافتی کلیه به‌دلیل افزایش فشار اسمزی-کلوییدی مایع میان‌بافتی باشد. احتمالاً آدریامایسین با اثرات اکسیداتیو و التهابی خود موجب آسیب سلول‌های اندوتلیال عروق در کلیه و نشت پروتئین‌ها از درون رگ به مایع میان‌بافتی می‌شود [24]. اثرات التهاب‌زای آدریامایسین نیز می‌تواند منجر به ایجاد التهاب و افزایش وزن در بافت کلیه شده و از این طریق وزن بدن را افزایش دهد [25].

کاهش وزن بدن در مدل‌های حیوانی تزریق آدریامایسین در مطالعات نشان داده شده است. تزریق داخل‌وریدی دوبار آدریامایسین به‌فاصله ۱۴ روز موجب کاهش معنی‌داری در وزن حیوانات تیمار شده با آدریامایسین و همچنین افزایش میزان مرگ‌ومیر حیوانات طی دوره مطالعه شد [20]. در مطالعه‌ای دیگر که روی موش‌های صحرایی صورت گرفت نیز مشخص شد تجویز آدریامایسین سبب کاهش در وزن حیوانات تحت تیمار با آدریامایسین می‌شود [26].

نتایج این بررسی نشان داد تجویز عصاره زردچوبه باعث بهبود کاهش وزن حیوانات می‌شود که می‌تواند ناشی از اثر مفید عصاره زردچوبه بر عوارض آدریامایسین باشد. عصاره زردچوبه احتمالاً به‌دلیل اثرات متعدد از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، تنظیم‌کننده ایمنی و ضدآپوپتوزی باعث کاهش عوارض آدریامایسین و در نهایت بهبود وزن حیوانات می‌شود [27].

بررسی آسیب‌شناسی کلیه با در نظر گرفتن درصد آسیب کلیوی براساس وجود واکتولیزاسیون، التهاب، هیالین کست توبولی، خونریزی، تورم سلولی، از بین رفتن یکپارچگی توبولی و گلومرولی، افزایش فضای گلومرولی، آتروفی شدن گلومرول و اتساع توبولی انجام شد. درصد آسیب کلیوی در گروه‌های آدریامایسین و عصاره زردچوبه به‌همراه آدریامایسین در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری افزایش داشت. درصد آسیب بافتی در گروه‌های درمان با عصاره زردچوبه و عصاره زردچوبه به‌همراه آدریامایسین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه آدریامایسین بود. هم‌راستا با یافته‌های حاصل از این تحقیق، در مطالعه‌ای تزریق داخل‌صفافی آدریامایسین به‌صورت رقیق‌شده با حجم برابر به‌مدت ۴ هفته در موش‌های صحرایی موجب ادغام زواید پایی پودوسیت‌ها و ازهم‌گسیختگی غشای گلومرولی شد [28]. در مطالعه دیگر نیز تزریق داخل‌وریدی

آدریامایسین با کاهش عملکرد کلیه از طریق کاهش GFR، ناپایداری غشای پایه گلومرولی توسط هیپرلیپیدمی و کاهش ضخامت گلیکوکالیکس در اندوتلیوم گلومرول در اثر کاهش میزان سنتز پروتئوگلیکان، تغییر میزان بار و میزان اندازه اندوتلیوم گلومرولی سبب ایجاد التهاب می‌شود که ایجاد گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) و رادیکال‌های آزاد نیز به‌عنوان میانجی‌های اصلی در این زمینه ایفای نقش می‌کنند [19]. به‌نظر می‌رسد با توجه به آسیب اکسیدانی و التهابی آدریامایسین بر کلیه که در مطالعات قبلی نشان داده شده است، زردچوبه با داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی و التهابی بتواند عوارض آدریامایسین بر کلیه را کاهش دهد. لذا در این مطالعه اثرات عصاره آبی-الکلی زردچوبه بر آسیب کلیوی ناشی از آدریامایسین در کلیه موش‌های صحرایی و GFR آنها مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج مطالعه حاضر به‌طور مشخصی نشان داد که میانگین GFR در گروه آدریامایسین در مقایسه با گروه شاهد کاهش داشت که این کاهش در روزهای ۲۱ و ۳۵ مطالعه معنی‌دار بود. مطابق با مطالعات قبلی، در این مطالعه نشان داده شد که آدریامایسین موجب سمیت کلیوی می‌شود. مکانیزم‌های متعددی در این زمینه مطرح شده است که از آن جمله می‌توان به افزایش دفع GAG، NAG و فیبرونکتین از ادرار، کاهش GFR و کاهش میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان اشاره نمود [19].

مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که تزریق داخل‌وریدی دوبار آدریامایسین به‌فاصله ۱۴ روز موجب نکروز توبولی و ازهم‌گسیختگی غشای گلومرولی و افزایش سطح مالون‌دی‌آلدئید و کاهش میزان گروه‌های تام تیول در بافت کلیه شده است [20]. تزریق داخل‌وریدی آدریامایسین موجب ایجاد التهاب و ازهم‌گسیختگی غشای گلومرول، افزایش سطح مالون‌دی‌آلدئید و کاهش فعالیت آنزیم سوپراکسیددسموتاز در بافت کلیه می‌شود [21]. همچنین تجویز آدریامایسین موجب ایجاد اسکروز گلومرولی و آسیب و یکنواختی پودوسیت‌ها شد [22]. در مطالعه دیگری نیز که از آدریامایسین به‌صورت داخل‌وریدی استفاده شد، ازهم‌گسیختگی و کاهش تعداد زواید پایی پودوسیت‌ها به‌واسطه کاهش در بیان پروتئین‌های پودوسیتی نفرین و پدوسین ایجاد شد [23].

نتایج ما نشان داد میانگین GFR در گروه زردچوبه افزایش معنی‌دار داشته است و در گروه زردچوبه به‌همراه آدریامایسین تغییر معنی‌داری در GFR ایجاد نشد. بهبود وضعیت GFR می‌تواند به‌علت ترکیبات فنولی موجود در زردچوبه باشد که دارای اثرات آنتی‌اکسیدان بوده و از پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری می‌کند. نتایج حاصل از GFR نشان‌دهنده تاثیرات مطلوب عصاره‌های زردچوبه در جلوگیری از کاهش GFR در هفته‌های پایانی درمان نسبت به روز شاهد در همان گروه است.

حلال‌های دیگر و روش‌های تجویز متفاوت نیز مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

عصاره آبی - الکی زردچوبه، درصد آسیب کلیوی ناشی از آدریامایسین در موش‌های صحرایی را کاهش داده و سبب بهبود میزان GFR می‌شود.

تشکر و قدردانی: نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از حمایت‌های بی‌دریغ معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد سپاسگزاری نمایند.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

تاییدیه اخلاقی: تاییدیه اخلاقی این پژوهش از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد اخذ شده است.

منابع مالی: این مقاله حاصل یک طرح تحقیقاتی است و از حمایت‌های مالی معاونت محترم دانشگاه علوم پزشکی مشهد برخوردار بوده است.

منابع

- 1- Lee VW, Harris DC. Adriamycin nephropathy: A model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol*. 2011;16(1):30-8.
- 2- Balakumar P, Chakkarwar VA, Kumar V, Jain A, Reddy J, Singh M. Experimental models for nephropathy. *J Ren Angiotensin Aldosterone Syst*. 2008;9(4):189-95.
- 3- Mohebbati R, Abbasnezhad AA, Khajavi Rad A, Mosavi M, Haghshenas M. The effects of hydroalcoholic extract of *Nigella sativa* on doxorubicin-induced renal functional damage in rats. *Horizon Medi Sci*. 2015;21(4):1-10. [Persian]
- 4- Saito TE. Adriamycin: A review of its use, and guidelines for administration. *Cancer Nurs*. 1978;1(2):169-74.
- 5- Jeansson M, Björck K, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):114-22.
- 6- Venkatesan N, Punithavathi D, Arumugam V. Curcumin prevents adriamycin nephrotoxicity in rats. *Br J Pharmacol*. 2000;129(2):231-4.
- 7- Eigner D, Scholz D. *Ferula asa-foetida* and *Curcuma longa* in traditional medical treatment and diet in Nepal. *J Ethnopharmacol*. 1999;67(1):1-6.
- 8- Akram M, Shahab-Uddin AA, Usmanghani K, Hannan A, Mohiuddin E, Asif M. *Curcuma longa* and curcumin: A review article. *Rom J Biol*. 2010;55(2):65-70.
- 9- Huang MT, Wang ZY, Georgiadis CA, Laskin JD, Conney AH. Inhibitory effects of curcumin on tumor initiation by benzo [a] pyrene and 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene. *Carcinog*. 1992;13(11):2183-6.
- 10- Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, Quiles JL, Baro L, Ramirez-Tortosa CL, et al. Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has

دوبار آدریامایسین به فاصله ۱۴ روز موجب نکروز توبولی و ازهم‌گسیختگی غشای گلومرولی شد^[20]. همچنین تزریق داخل‌وریدی تک‌دوز آدریامایسین به میزان ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب ایجاد اتساع توبولی و هیالین‌کست شد^[29]. نتایج مطالعه دیگری نیز نشان داد تزریق داخل‌وریدی آدریامایسین به میزان عملی‌گرم بر کیلوگرم موجب ایجاد التهاب و ازهم‌گسیختگی غشای گلومرول می‌شود^[21]. نتایج مطالعات جدیدتر نیز نشان داد تجویز آدریامایسین موجب ایجاد اسکروز گلومرولی و آسیب و یکنواختی پودوسیت‌ها شد^[22]. تجویز داخل‌وریدی آدریامایسین موجب ازهم‌گسیختگی و کاهش تعداد زواید پای پودوسیت‌ها به واسطه کاهش در بیان پروتئین‌های پودوسیتی نفرین و پودوسین می‌شود^[23]. مطالعات بافت‌شناسی کلیه، تخریب کلیوی را در گروه آدریامایسین تایید می‌کنند. مطالعات بافت‌شناسی متعدد واکوئولیزه‌شدن گلومرولی، التهاب، تخریب و ریزش سلول اپی‌تلیالی، اتساع و هیالین‌کست در توبول‌های کلیوی را در گروه آدریامایسین نشان دادند^[30, 31].

در مطالعات گوناگون به خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی زردچوبه اشاره شده است. به نظر می‌رسد که این اثرات مطلوب عصاره‌های زردچوبه در افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسیددسموتاز و گروه‌های تام تیول و کاهش میزان مالون‌دی‌آلدئید، می‌تواند به دلیل بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش تشکیل پراکسیدهای لیپید ایجاد شود. احتمالاً اثر حفاظتی عصاره زردچوبه به علت وجود کورکومین موجود در زردچوبه و همچنین سایر فلاونوئیدها و ترکیبات پلی‌فنولی موجود در آن است که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی بوده و دارای فعالیت جمع‌کننده رادیکال آزاد هیدروکسیل است و از پراکسیداسیون لیپید جلوگیری می‌کند^[32]. لذا زردچوبه به علت داشتن ترکیبات پلی‌فنولی و خواص آنتی‌اکسیدانی ممکن است موجب بهبود تخریب بافتی در نروپاتی ناشی از سمیت ایجادشده توسط آدریامایسین شود که هماهنگ با یافته‌های ما در پژوهش حاضر است.

آسیب اکسیداتیو و اثرات التهابی نقش مهمی در نروپاتی ناشی از آدریامایسین ایفا می‌کنند^[33]. این عوامل به وسیله صدمه به غشاهای گلومرولی و از طریق صدمه به سلول‌های اندوتلیالی، سلول‌های پودوسیت و غیره باعث نروپاتی می‌شوند. مطالعات زیادی انجام شده که نشان می‌دهند آدریامایسین روی آنزیم‌های استرس اکسیداتیو تاثیر دارد و روند التهاب را تسریع می‌کند^[34]. نتایج این مطالعه نشان‌دهنده تاثیر پیشگیرانه عصاره زردچوبه بر فعالیت اکسیدانی و التهابی آدریامایسین در بافت کلیه است که در نهایت توانسته آسیب کلیوی ناشی از آدریامایسین را تا حدی کاهش دهد.

از محدودیت‌های این مطالعه، زمان‌بر بودن تهیه عصاره و کارهای پاتولوژی بود. پیشنهاد می‌شود دوزهای دیگر از عصاره زردچوبه با

- Qufeng Tongluo Recipe on expression of desmin and CD2AP proteins in adriamycin-induced nephropathy rats: An experimental research. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2014;34(2):203-8. [Chinese]
- 24- Hommel E, Mathiesen ER, Aukland K, Parving HH. Pathophysiological aspects of edema formation in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1990;38(6):1187-92.
- 25- You H, Lu Y, Gui D, Peng A, Chen J, Gu Y. Aqueous extract of *Astragalus Radix* ameliorates proteinuria in adriamycin nephropathy rats through inhibition of oxidative stress and endothelial nitric oxide synthase. *J Ethnopharmacol*. 2011;134(1):176-82.
- 26- Franco R, Gut A, Ferrari-Spadotto A, Georgette J, Gavras I, Gavras H. Pressor mechanisms in adriamycin-induced nephropathy with hypertension in rats. *Hypertension*. 1994;23(Suppl 1):246-9.
- 27- Kawamori T, Lubet R, Steele VE, Kelloff GJ, Kaskey RB, Rao CV, et al. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Res*. 1999;59(3):597-601.
- 28- Wu X, An P, Ye B, Shi X, Dang H, Fu R, et al. Artemisinin ameliorated proteinuria in rats with adriamycin-induced nephropathy through regulating nephrin and podocin expressions. *J Tradit Chin Med*. 2014;34(1):63-8.
- 29- Wei M, Sun W, He W, Ni L, Cai X, Cheng Z, et al. Qiguiyishen decoction reduced the accumulation of extracellular matrix in the kidneys of rats with adriamycin-induced nephropathy. *J Tradit Chin Med*. 2014;34(3):351-6.
- 30- Mohan M, Kamble S, Satyanarayana J, Nageshwar M, Reddy N. Protective effect of *Solanum torvum* on Doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats. *Int J Drug Dev Res*. 2011;3(3):131-8.
- 31- Elsherbiny NM, El-Sherbiny M. Thymoquinone attenuates Doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats: Role of Nrf2 and NOX4. *Chem Biol Interact*. 2014;223:102-8.
- 32- Sharma OP. Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochem Pharmacol*. 1976;25(15):1811-2.
- 33- Mohebbati R, Shafei MN, Soukhtanloo M, Mohammadian Roshan N, Khajavi Rad A, Anaigoudari A, et al. Adriamycin-induced oxidative stress is prevented by mixed hydro-alcoholic extract of *Nigella sativa* and *Curcuma longa* in rat kidney. *Avicenna J Phytomed*. 2016;6(1):86-94.
- 34- Koul A, Shubrant S, Gupta P. Phytomodulatory potential of lycopene from *Lycopersicon esculentum* against doxorubicin induced nephrotoxicity. *Indian J Exp Biol*. 2013;51(8):635-45.
- hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atheroscler*. 2000;147(2):371-8.
- 11- Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem*. 2005;53(4):959-63.
- 12- Antony S, Kuttan R, Kuttan G. Immunomodulatory activity of curcumin. *Immunol Invest*. 1999;28(5-6):291-303.
- 13- Gautam SC, Gao X, Dulchavsky S. Immunomodulation by curcumin. *Adv Exp Med Biol*. 2007;595:321-41.
- 14- Araujo CAC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(5):723-8.
- 15- Zima T, Tesar V, Crkowska J, Stejskalová A, Platenik J, Teminova J, et al. ICRF-187 (dexrazoxan) protects from adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(8):1975-9.
- 16- Khorsandi L, Orazizadeh M. Protective effect of *Curcuma longa* extract on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice. *DARU*. 2008;16(3):155-9.
- 17- Chromý V, Rozkošná K, Sedlak P. Determination of serum creatinine by Jaffe method and how to calibrate to eliminate matrix interference problems. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(8):1127-33.
- 18- Goering PL, Fisher BR, Noren BT, Papaconstantinou A, Rojko JL, Marler RJ. Mercury induces regional and cell-specific stress protein expression in rat kidney. *Toxicol Sci*. 2000;53(2):447-57.
- 19- Di Marco A, Arcamone F, Zunino F. Daunomycin (daunorubicin) and adriamycin and structural analogues: Biological activity and mechanism of action. In: Corcoran JW, Hahn FE, Snell JF, Arora KL, editors. *Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents [Volume 3]*. Berlin Heidelberg: Springer; 1975. pp. 101-28.
- 20- Sarhan M, El Serougy H, Hussein AM, El-Dosoky M, Sobh MA, Fouad SA, et al. Impact of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells on adriamycin-induced chronic nephropathy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2014;92(9):733-43.
- 21- Liang C-l, Wu J-b, Lai J-m, Ye S-f, Lin J, Ouyang H, et al. Protection effect of Zhen-Wu-Tang on adriamycin-induced nephrotic syndrome via inhibiting oxidative lesions and inflammation damage. *Evid Based Complement Altern Med*. 2014;2014:1-11.
- 22- Zhu C, Xuan X, Che R, Ding G, Zhao M, Bai M, et al. Dysfunction of the PGC-1 α -mitochondria axis confers adriamycin-induced podocyte injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(12):1410-7.
- 23- Wang Z, Liu JT, Sun WS, Li RP, Wang Y. Effect of