

## بررسی اثر حفاظتی عصاره هیدروالکلی بخش های هوایی گیاه الهاجی مائوروروم در برابر نفروتوکسیستی حاد القاء شده به واسطه جنتامایسین در موش صحرایی

فاطمه یعقوبیان<sup>۱</sup>، جواد چراغی<sup>۲\*</sup>، مینو محمودی<sup>۳</sup>

(۱) گروه فیزیولوژی بائوری، دانشگاه آزاد (اسلامی) همدان

(۲) دانشکده پیرادام پزشکی، دانشگاه ایلام

(۳) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد (اسلامی) همدان

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۲۹

تاریخ پذیرش: ۹۲/۷/۲۲

### چکیده

**مقدمه:** جنتامایسین، آنتی بیوتیک های آمینو گلیکوزیدی است که در درمان عفونت حاصل از باکتری های گرم منفی استفاده می شود. با وجود آثار درخشان جنتامایسین در درمان مشکلات کلیوی، به خاطر آثار جانبی استفاده از آن با محدودیت رو به رو است. ترکیبات آنتی اکسیدانی موجود در گیاهان دارویی کاندیدای مناسبی برای حفاظت و پیشگیری از اثرات پاتولوژیک جنتامایسین بر دستگاه ادراری محسوب می شوند. در تحقیق حاضر برای اولین بار اثر حفاظتی عصاره هیدروالکلی بخش های هوایی گیاه الهاجی مائوروروم (خارشتر) جهت مقابله با نفروتوکسیستی ناشی از جنتامایسین در موش صحرایی مورد ارزیابی قرار گرفت.

**مواد و روش ها:** ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (محدوده وزنی  $20 \pm 30$  گرم) به طور تصادفی به ۴ گروه (۷  $n$ ) تقسیم شدند. گروه ۱: گروه کنترل (Ctrl)، گروه ۲: دریافت کننده عصاره (Ext)، گروه ۳: دریافت کننده جنتامایسین (G)، و گروه ۴: گروهی که جنتامایسین به همراه عصاره گیاهی (G+Ext) دریافت نمود. موش های تحت آزمایش به مدت ۸ روز تمامی ترکیبات مورد نظر را دریافت کردند. در روز آخر نمونه های خونی تهیه و غلظت سرمی پارامترهای اوره، کراتینین، ازت اوره خون (BUN) و اسید اوریک مورد سنجش قرار گرفت.

**یافته های پژوهش:** جنتامایسین به طور معنی داری ( $P < 0.05$ ) موجب افزایش غلظت های اوره، BUN، کراتینین و اوریک اسید خون موش های صحرایی تحت آزمایش گردید. تزریق توأم جنتامایسین+عصاره گیاه خارشتر موجب تعدیل مقادیر افزایش یافته مارکرهای عملکرد کلیوی به سطوح نرمال خود گردید.

**بحث و نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه الهاجی مائوروروم (خارشتر) قادر است به طور مؤثری از اثرات جانبی جنتامایسین بر سیستم ادراری پیشگیری نماید. در نتیجه احتمال می رود پس از تهیه تجارتي ترکیبات مؤثره گیاه خارشتر، بتوان آن را به عنوان داروی طبیعی جهت حفاظت از کلیه ها به کار برد.

**واژه های کلیدی:** الهاجی مائوروروم، جنتامایسین، نفروتوکسیستی

\*نویسنده مسئول: دانشکده پیرادام پزشکی، دانشگاه ایلام

**Email:** J.cheraghi@ilam.ac.ir

## مقدمه

و پراکسیداسیون پروتئینی در بخش قشری کلیه، (۱۶)، قابل توجه باشد. بر اساس گزارش ها، جنتامایسین قادر است با کاهش دادن قابلیت و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان از جمله سوپراکسیددسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و گلوتاتیون (GSH) در کلیه، تخریب بافتی را موجب گردد. (۱۹-۱۷)

برخی از مطالعات نشان می دهد که مصرف آنتی اکسیدان ها سبب کاهش نفروتوکسیستی ناشی از جنتامایسین می گردد، (۲۰-۲۳). با کشف آنتی اکسیدان ها در چند دهه گذشته تمایل و خواست جامعه جهانی به سمت استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی زیاد شده است. چنان چه از گیاهان خانواده لگومینوز (Leguminosae) تاکنون طی تحقیقات گذشته استفاده های زیادی شده است و نشان داده شده که در بهبود عملکرد سیستم های فیزیولوژیک بدن نقش مهمی دارند. یکی از گیاهان این خانواده، گیاه خارشتر می باشد، که به زبان محلی در جنوب و غرب ایران و منطقه زاگرس «عاقول» یا «آوگول» نامیده می شود. نام علمی این گیاه، *Alhagi maurorum* است. در طب سنتی از این گیاه در درمان اختلالات گوارشی خصوصاً زخم معده و روماتیسم استفاده می شود، (۲۴، ۲۵)، مطالعات شیمی گیاهی صورت گرفته بر روی این گیاه، وجود استرول های غیراشباع، تری ترپن ها (triterpens)، تانن ها (tannins)، کربوهیدرات ها، فلاونوئیدها، (flavonoids)، (۲۶، ۲۷)، گلیکوزیدهای فلاوانون، (۲۷)، از قبیل الهاجیدین (Alhagidin) و الهاجیتین (Alhagitin) و پروآنتوسیانین و رزین ها را به اثبات رسانده است، (۲۸). مطالعات زیادی نشان داد که فلاونوئیدهای موجود در گیاه خارشتر کوئرستین (Quercetin) و کاتشین (Catechin) می باشند که دارای فعالیت آنتی اکسیدان هستند. (۲۹)

بنا بر این با توجه به اثرات مختلف گیاه خارشتر به علت وجود ترکیبات آنتی اکسیدان و کاتشین ... که هر کدام نقش خاص خود را دارند این تحقیق در نظر دارد با تجویز عصاره گیاه خارشتر در موش صحرایی، فعالیت فیزیولوژیک کلیه ها را بررسی نماید. در صورت مؤثر واقع شدن عصاره گیاهی مورد نظر و اثرات پیشگیری کننده آن، شاید بتوان آن را به عنوان یک عامل مؤثر در کاهش دادن آسیب های سیستم کلیوی ناشی از اثرات جانبی داروها معرفی نمود.

## مواد و روش ها

برای انجام تحقیق حاضر در فصل بهار گیاه الهاجی مائوروروم از دامنه کوه های استان ایلام جمع آوری شد.

بسیاری از داروها و یا مواد شیمیایی موجود در محیط موجب مسمومیت و به دنبال آن آسیب بافتی کلیه ها شده که در نهایت موجب نارسایی کلیوی می گردد. تخریب سلول های پوششی توبول ها یا نکرور توبولی یکی از علل ایجاد نارسایی حاد کلیوی است. از مهم ترین عوامل ایجاد نکرور توبولی می توان به کاهش شدید جریان خون و مسمومیت ناشی از مصرف داروهای شیمیایی اشاره کرد. فهرست بلندی از انواع سموم و داروها وجود دارد که می توانند به سلول های توبولی آسیب رسانده و از این طریق موجب نارسایی کلیوی حاد شوند. (۱)

جنتامایسین از دسته آنتی بوتیک های وسیع الطیف آمینوگلیکوزیدی است که جهت مقابله با عفونت های ناشی از باکتری های گرم منفی از قبیل سودوموناس، پروتئوس و... مورد استفاده قرار می گیرد، (۲). حتی در بسیاری موارد و در مقایسه با سایر آنتی بیوتیک ها که مقاومت باکتریایی ایجاد می کنند، تنها آنتی بیوتیک مؤثر به حساب می آید. (۳) داروها از طرق مختلف از جمله صدمه مستقیم عروقی، التهاب آلرژیک، آسیب غشای پایه گلمرولی سبب ایجاد نارسایی حاد کلیوی می شوند. برخی از داروها نیز با تاثیر بر مکانیسم های پایه تشکیل ادرار سبب محدودیت کار کلیه ها می گردند. افزایش BUN و کراتینین سرم از علائم آسیب نفرونی بوده که اغلب به دنبال اختلال در فیلتراسیون گلمرولی رخ می دهد. جنتامایسین یکی از علل شایع نارسایی حاد کلیوی می باشد و شواهدی مبنی بر ایجاد استرس اکسیداتیو، آپوپتوزیس، نکرور، افزایش اندوتلین-۱، افزایش درون پالایش مونوسیت/ماکروفاژها، (۴-۸)، و افزایش تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS)، (۹)، رادیکال های هیدروکسیل، پراکسید هیدروژن و گونه های واکنش پذیر نیتروژن Reactive Nitrogen Species (RNS) توسط جنتامایسین وجود دارد که در کلیه ها موجب آسیب بافتی می گردند. (۱۰)

بر اساس برخی گزارش ها، در نفروتوکسیستی ناشی از جنتامایسین، افزایش BUN، (۱۱، ۱۲)، و کراتینین سرم، (۱۱-۱۳)، اوره، (۱۳)، و کاهش میزان تصفیه گلمرولی مشاهده شده است. (۱۴)

تاکنون مکانیسم عمل جنتامایسین در ایجاد نفروتوکسیستی کاملاً شناخته نشده است. با این وجود به نظر می رسد که آسیب شناسی جنتامایسین در کلیه ها از طریق تولید رادیکال های آزاد، پراکسیداسیون لیپیدی، (۱۵)،

Ext). ۴- برای ارزیابی اثر حفاظتی عصاره گیاه الهاجی مائوروروم به گروه چهارم یا گروه تیماری ۴۰۰ mg/kg عصاره گیاهی خارشتر به علاوه ۱۰ mg/kg جنتامایسین (گروه G+Ext)، تجویز گردید. (۱۵ دقیقه قبل از تجویز جنتامایسین، حیوانات این گروه عصاره گیاهی دریافت می کردند) تجویز دارو و محلول ها به صورت تزریق داخل صفاقی و در ساعت ۱۲ ظهر، به طور روزانه انجام گرفت. حجم تزریق ۰/۵ میلی لیتر و مدت زمان انجام آزمایش ۸ روز متوالی به درازا کشید. در پایان روز هشتم از حیوانات خون گیری به عمل آمد.

به منظور ارزیابی عملکرد کلیه، غلظت سرمی اوره و BUN با روش بر تولت، کراتینین با روش ژافه و اسیداوریک با روش پاپ و با استفاده از روش نورسنجی توسط دستگاه (اسپکتروفتومتر Sinco) به کمک کیت های اختصاصی (شرکت پارس آزمون) اندازه گیری شد.

نتایج آزمایش با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند گروه بندی میانگین ها با استفاده از آزمون چند دامنه ای دانکن انجام شد و برای رسم نمودار از نرم افزار Excel استفاده شد.

#### یافته های پژوهش

بررسی نتایج حاصل از آنالیز واریانس داده ها نشان داد که در مقایسه با گروه کنترل، جنتامایسین سبب افزایش غلظت های سرمی اوره ( $P < 0.01$ )، اوریک اسید، BUN و کراتینین ( $P < 0.001$ ) گردید. (نمودارهای شماره ۱ تا ۴) مصرف توأم عصاره هیدروالکلی گیاه خارشتر و جنتامایسین در مقایسه با گروه کنترل سبب کاهش مقدار اوره و کراتینین سرمی (در سطح احتمال  $P < 0.05$ ) و BUN و اوریک اسید در سطح احتمال ( $P < 0.001$ ) گردید. مقایسه میانگین داده های حاصل از اثر توأم جنتامایسین و عصاره این گیاه نشان داد که دوز mg/kg ۴۰۰ عصاره هیدروالکلی گیاه خارشتر افزایش مقدار اوره سرمی ناشی از نفروتوکسیستی جنتامایسین را در سطح احتمال ( $P < 0.01$ ) کراتینین در سطح احتمال ( $P < 0.05$ )، اوریک اسید و BUN در سطح ( $P < 0.001$ ) تعدیل می نماید. (نمودارهای شماره ۱ تا ۴)

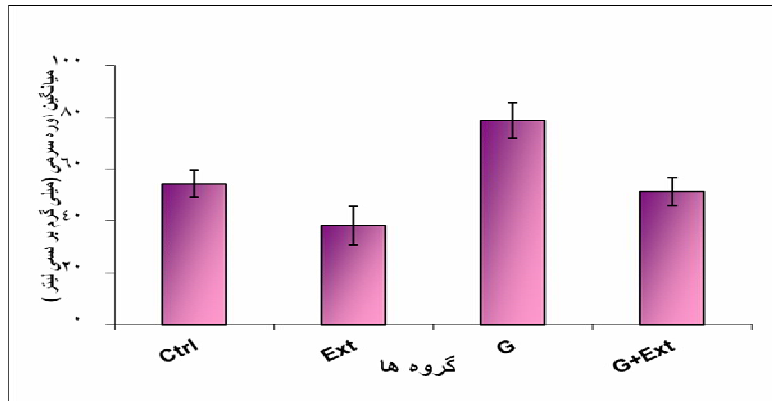
پس از شناسایی و تأیید گیاه توسط کارشناسان جهاد دانشگاهی استان ایلام بخش های هوایی گیاه از ریشه جدا و پس از آبکشی با آب سرد در سایه خشک گردید. سپس توسط آسیاب این بخش ها را به صورت پودر در آورده و از پودر حاصله برای تهیه عصاره استفاده شد.

برای تهیه عصاره هیدروالکلی گیاه، هر ۵۰ گرم پودر گیاه خارشتر را به ۸۰۰ میلی لیتر الکل اتیلیک ۵۰ درصد اضافه کرده و محلول حاصله به مدت ۴۸ ساعت در دستگاه سوکسله قرار داده شد. سپس عصاره به دست آمده را در فر (آون) ۵۵ درجه گذاشته، پس از تبخیر حلال، ماده باقی مانده که عصاره گیاه خار شتر است جمع آوری گردید.

در این تحقیق ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده و زنی  $300 \pm 20$  گرم که از حیوان خانه دانشکده پیرامان پزشکی دانشگاه ایلام تهیه شده بود، استفاده شد. حیوانات به مدت یک هفته در شرایط یکسان کنترل شده از نظر میزان نور (۱۲ ساعت روشنایی / تاریکی به طور متناوب) و دمای ۲۰ درجه سانتی گراد داخل قفس در آزمایشگاه تحقیقاتی دانشکده دام پزشکی دانشگاه ایلام نگه داری شدند. آب و غذا به طور آزادانه در اختیار حیوانات قرار داده شد. غذای موش ها از کارخانه خوراک دام شرکت به پرور کرج تهیه شد.

در این تحقیق از سرم فیزیولوژیک (شرکت Nasr Foriman)، جنتامایسین (شرکت Tamin)، دوز جنتامایسین بر اساس مطالعات انجام شده توسط سایرین ۱۰ mg/kg انتخاب گردید. (۳۰). جهت تهیه این دوز mg/kg ۸۰ جنتامایسین در ۶ میلی لیتر آب مقطر حل گردید. برای انتخاب دوز مؤثر عصاره هیدروالکلی گیاه الهاجی مائوروروم در یک مطالعه مقدماتی از بین پنج دوز ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰، دوز مؤثر mg/kg ۴۰۰ انتخاب گردید برای تهیه این دوز ۴۲ گرم از پودر تهیه شده از بخش های هوایی گیاه در ۱۷۵ میلی لیتر سرم فیزیولوژیک حل گردید.

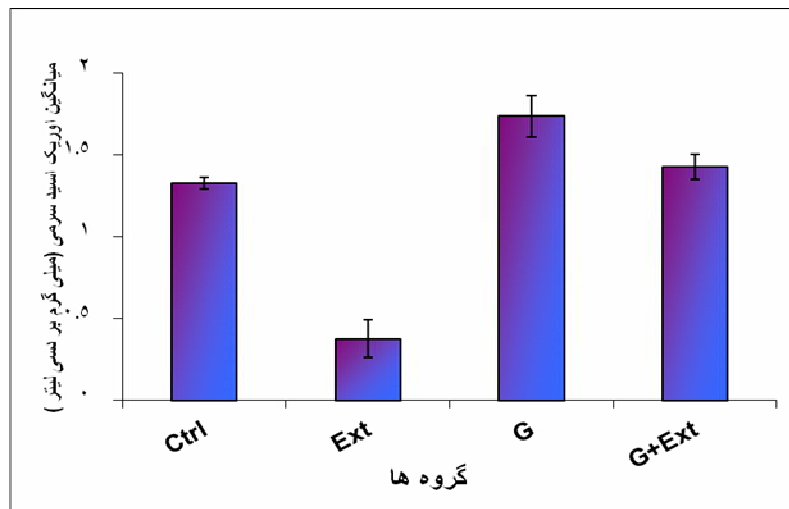
تمام حیوانات مورد آزمایش به طور تصادفی به ۴ گروه تیماری تقسیم شدند. ۱- گروه اول به عنوان گروه کنترل (گروه Ctrl) ۰/۵ میلی لیتر سرم فیزیولوژیک. ۲- به منظور ایجاد نفروتوکسیستی به گروه دوم جنتامایسین (گروه G) ۱۰ mg/kg. ۳- گروه سوم دریافت کننده عصاره (گروه



نمودار شماره ۱. تغییرات غلظت سرمی اوره

دریافت کننده جنتامایسین به تنهایی) گردید. گروه=Ctrl  
کنترل، گروه=Ext عصاره، گروه=G جنتامایسین،  
گروه=G+Ext عصاره توأم با جنتامایسین

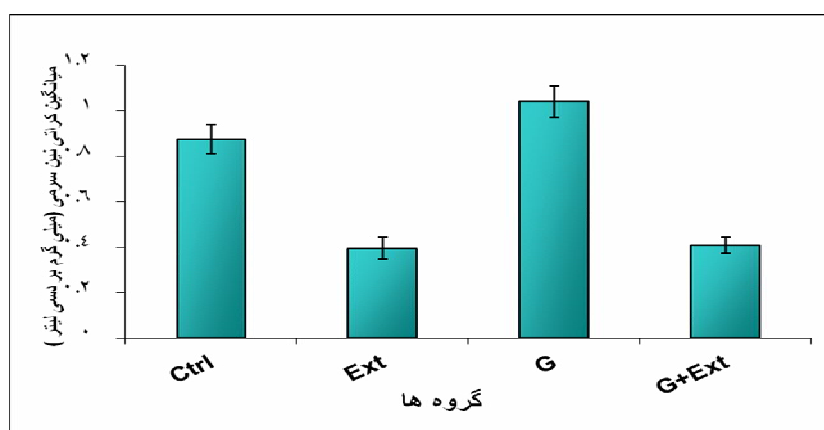
عصاره هیدروالکلی گیاه خارشتر به طور معنی  
داری ( $P < 0.05$ ) در گروه تیماری (G+Ext)، موجب کاهش  
اثر جنتامایسین بر غلظت اوره سرم (در مقایسه با گروه



نمودار شماره ۲. تغییرات غلظت سرمی اوریک اسید

دریافت کننده جنتامایسین به تنهایی) گردید. گروه=Ctrl  
کنترل، گروه=Ext عصاره، گروه=G جنتامایسین،  
گروه=G+Ext عصاره توأم با جنتامایسین

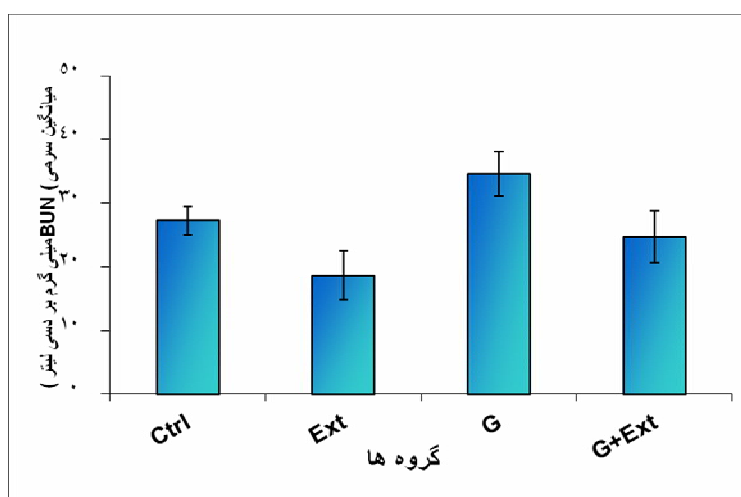
عصاره هیدروالکلی گیاه خارشتر به طور معنی  
داری ( $P < 0.001$ ) در گروه (G+Ext)، موجب کاهش اثر  
جنتامایسین بر غلظت اوریک اسید سرم (در مقایسه با گروه



نمودار شماره ۳. تغییرات غلظت سرمی کراتینین

دریافت کننده جنتامایسین به تنهایی) گردید. گروه=Ctrl  
کنترل، گروه=Ext عصاره، گروه=G جنتامایسین،  
گروه=G+Ext عصاره توأم با جنتامایسین

عصاره هیدروالکلی گیاه خارشتر به طور معنی  
داری ( $P < 0.05$ ) در گروه (G+Ext)، موجب کاهش اثر  
جنتامایسین بر غلظت کراتینین سرم (در مقایسه با گروه



نمودار شماره ۴. تغییرات غلظت سرمی BUN

### بحث و نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد، عصاره هیدروالکلی گیاه خارشتر قادر است اثرات جانبی آنتی بوتیک آمینوگلیکوزیدی جنتامایسین را بر کلیه ها کاهش دهد. مارکرهایی که نشان دهنده عملکرد کلیه ها می باشند، عبارتند از: اوره، BUN، اوریک اسید و کراتینین که معیاری بر برآورد عملکرد

عصاره هیدروالکلی گیاه خارشتر به طور معنی  
داری ( $P < 0.001$ ) در گروه (G+Ext)، موجب کاهش اثر  
جنتامایسین بر غلظت BUN سرم (در مقایسه با گروه  
دریافت کننده جنتامایسین به تنهایی) گردید. گروه=Ctrl  
کنترل، گروه=Ext عصاره، گروه=G جنتامایسین،  
گروه=G+Ext عصاره توأم با جنتامایسین

سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و افزایش پراکسیداسیون چربی را در القاء اثرات جانبی جنتامایسین مؤثر می دانند، (۱۷،۱۸). گزارش گردیده که جنتامایسین سبب تغییر ترکیب لیپیدی غشاهای سلولی در کلیه می شود، (۲۸،۳۳). احتمال دارد این تغییرات توسط فعالیت پراکسیداسیون لیپیدی رادیکال های آزاد میانجی گری گردد، (۳۵)، در تحقیق حاضر می توان میزان اوره، کراتینین، BUN و اسیداوریک را افزایش داد، که مشابه با نتایج حاصل از مطالعات ازره و همکاران (۲۰۰۵) می باشد، (۳۰). نتایج مطالعات انجام شده، داده های حاصل از این تحقیق و نفروتوکسیستی ناشی از جنتامایسین را تقویت می نماید.

ویتامین های E و C، دو ویتامین با خاصیت آنتی اکسیدانی می باشند، که نفروتوکسیستی ناشی از جنتامایسین را کاهش داده است نتایج ما نیز نشان داد عصاره الهاجی مائوروروم قادر است غلظت اوره، اسیداوریک، کراتینین و BUN افزایش یافته ناشی از جنتامایسین را برطرف کند. از طرفی گیاه الهاجی مائوروروم حاوی ترکیبات فلاونوئیدی (مثل کوئرستین) و ترکیبات گلیکوزیدی است، (۳۵)، و با توجه به وجود ترکیبات فلاونوئیدی در این گیاه می توان تصور نمود که بخشی دیگر از اثرات حفاظتی الهاجی مائوروروم از طریق تقویت سیستم آنتی اکسیدانی و مهار تولید رادیکال های آزاد اعمال گردد. به طور کلی، نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه الهاجی مائوروروم نه تنها کلیه ها را در برابر نفروتوکسیستی ناشی از جنتامایسین محافظت می کند بلکه در حالت طبیعی (بدون دخالت عوامل آسیب رسان) نیز در کاهش مقدار اوره، اسیداوریک، کراتینین و BUN خون نیز مؤثر است. (نمودارهای شماره ۱ تا ۴) از مزایای گیاهان دارویی و بومی منطقه در مقام مقایسه با داروهای صناعی و وارداتی، تهیه راحت، سهولت دستیابی و ناچیز بودن عوارض جانبی و ناخواسته آن ها را می توان برشمرد. با شناخت اولیه در رابطه نقش مفید گیاه خارشر در کاهش پارامترهای سمی کلیوی موجود در خون و اثرات پیشگیری کننده احتمالی در موارد نفروتوکسیستی، مطالعات وسیعی در خصوص شناسایی دقیق ترکیبات موجود در گیاه و اثر هر کدام از این ترکیبات به طور جداگانه ضروری به نظر می رسد. با بررسی های بیشتر و شناخت مکانیسم عمل ترکیبات گیاهی شاید بتوان در آینده گامی در جهت پیشرفت و تحول در زمینه داروهای گیاهی را شاهد بود.

فیزیولوژیک دستگاه اداری محسوب می شوند. عصاره گیاهی مورد استفاده در این مطالعه، از طریق کاهش غلظت بیومارکرهای کلیوی موجود در خون، احتمالاً موجب برگشت حالت فیزیولوژیک کلیه پس از تجویز داروی جنتامایسین (عامل آسیب رسان به بافت کلیه) شده است. مارکرهای شاخص عملکرد طبیعی کلیه ها در این بررسی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج به دست آمده از این مطالعه با نتایج (H. et al., Coskun Silan. et al. (2007) ، Yung-Hu H. et al. Parlakpinar al(2005) ، (2014) ، Yi-Chien L. et al.(2013) مطابقت دارد. (۸،۱۱،۱۲،۱۴)

آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی از جمله جنتامایسین به دلیل اثربخشی بالایی که در برابر عفونت های ناشی از باکتری های گرم منفی دارند، مکرراً مورد استفاده قرار می گیرند، (۳،۳۱،۳۲). شیوع نفروتوکسیستی ناشی از مصرف جنتامایسین از ۳ درصد در سال ۱۹۶۹ به ۲۰ درصد در دهه گذشته رسیده است. طبق نتایج جدید حدود ۳۰ درصد از افرادی که بیش از ۷ روز تحت درمان با جنتامایسین قرار می گیرند برخی از علائم نفروتوکسیستی را نشان می دهند. در این بررسی نیز حیوانات مورد آزمایش که مدت ۷ روز با جنتامایسین تحت تیمار قرار گرفتند، غلظت مارکرهای عملکرد کلیوی در آن ها افزایش قابل توجهی پیدا نمود. مصرف این نوع داروها با وجود تمام مزیت هایی که دارند، به دلیل عوارض جانبی با محدودیت روبرو است، (۸،۳۲). بر اساس بسیاری از مطالعات جنتامایسین سبب افزایش غلظت شاخص های بیوشیمیایی عملکرد کلیه از جمله کراتینین پلاسما می گردد، (۳۳-۳۱،۳۱)، که بر اساس گزارش ها با نتایج حاصل از این مطالعه مطابقت دارد. احتمال دارد این افزایش کراتینین به دلیل آسیب بافت گلوبولولی ایجاد شده توسط جنتامایسین باشد، (۳۱)، در کلیه ها جنتامایسین به راحتی تصفیه شده و در لوله خمیده نزدیک بازجذب می گردد. به همین دلیل نکرور سلولی ناشی از داروی جنتامایسین عمدتاً در لوله های خمیده ایجاد می شود، (۳۳،۳۴)، بر اساس یک گزارش افزایش کراتینین پلاسما ممکن است به خاطر آسیب وارده بر لوله ها و کاهش تصفیه گلوبولولی به علت انسداد مجاری توسط سلول های نکرور رخ داده باشد. (۳۴)

برخی از محققین افزایش تولید رادیکال های آزاد از جمله گونه های واکنش پذیر اکسیژن، آنیون های

## References

1. Peixoto NC, Pereira ME. Effectiveness of ZnCl<sub>2</sub> in protecting against nephrotoxicity induced by HgCl<sub>2</sub> in newborn rats. *Echotoxicol Environ Safety* 2007; 66: 441-6.
2. Balakumar P, Chakarwar VA, Kumar V, Jain A, Reddy J, Singh M. Experimental models for nephropathy. *J Renin Angiotens Aldosterone Syst* 2008; 9:189-95.
3. Salgado CM, Hernandez FL, Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of amino nucleosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 223: 86-98.
4. Geleilate TJ, Melo GC, Costa RS, Volpini RA, Soares TJ, Coimbra TM. Role of myofibroblasts, macrophages, transforming growth factor-beta endothelin, angiotensin-II, and fibronectin in the progression of tubulointerstitial nephritis induced by gentamicin. *J Nephrol* 2002; 15:633-42.
5. Ali BH. Gentamicin nephrotoxicity in humans and animals: some recent research. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1477-87.
6. Bledsoe G, Crickman S, Mao J, Xia CF, Murakami H, Chao L. Kallikrein/Kinin protects against gentamicin-induced nephrotoxicity by inhibition of inflammation and apoptosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:624-33.
7. Balakumar P, Rohillab A, Thangathirupathi A. Gentamicin-induced nephrotoxicity: do we have a promising therapeutic approach to blunt it? *Pharmacol Res* 2010; 63:179-86.
8. Coskun S. Gentamicin- Induced nephrotoxicity in rats ameliorated and healing effects of resveratril. *J Univ Med*; 30:79-83.
9. Li J, Li QX, Xie XF, Ao Y, Tie CR, Song RJ. Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin-induced renal tubular toxicity in rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 620:97-104.
10. Romero F, Pérez M, Chaves M, Parra G, Durante P. Effect of uric acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats –role of matrix metalloproteinases 2 and 9. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105: 416-24.
11. Yung-Ho H, Tso-Hsiao C, Mei-Yi W, Yuh-Feng L, Wen-Liang C, Tzu-Hung C, et al. Protective effects of Zhibai Dihuang Wan on renal tubular cells affected with gentamicin-induced apoptosis. *J Ethnopharmacol* 2014; 151: 635-42.
12. Yi-Chieh L, Yi-Min Sh, Jen-Ai L. Gentamicin caused renal injury deeply related to methylglyoxal and N<sup>ε</sup>- (Carboxyethyl) lysine(CEL). *Toxicol Lett* 2013; 219: 85-92.
13. Nanda S, Milan S, Pavle R, Slavimir V, Dragan M. Cytoprotective effect of vitamin C against gentamicin-induced acute kidney injury in rats. *Toxicol Lett* 2012; 64:69-74.
14. Parlakpınar H, Tasdemir S, Polat A, Bay-Karabulut A, Vardi N, Ucar M. Protective role of caffeic acid phenethyl ester(cafe) on gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Toxicology* 2005; 207: 169-77.
15. Sener G, Sehırlı AO, Altunbas HZ, Ersoy Y, Paskaloglu K, Arbak S. Melatonin protects against gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *J Pineal Res* 2002; 32:231-6.
16. Karadeniz A, Yildirim N, Simsek Y, Kalkan A, Celebi F. Spirulina platensis protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Phytother Res* 2008; 22:1506-10.
17. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Seraino I, Paola R, Britti D, et al. A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 450: 67-76.
18. Chiu PY, Leung H Y, Poon MK, Ko KM. *Biogerontology* 2006; 7:199-210.
19. Kadkhodae M, Khastar H, Arab HA, Ghaznavi R, Zahmatkesh M, Mahdavi M. Antioxidant vitamins preserve superoxide dismutase activities in gentamicin induced nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2007; 39: 864-5.
20. Kumar JV, Naidu MU, Anwar A, Ratnakar KS. Probucol protects against gentami-

- micin induced nephrotoxicity in rats. *Indian J Pharmacol* 2000; 32: 108-13.
21. Karahan I, Atessahin A, Yilmaz S, Cerbisat A.O, Sakin F. Protective effect of lycopene in induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology* 2005; 215:198-202.
22. Farombi EO, Ekor M. Curcumin attenuates gentamicin induced oxidative damage in rats. *Food chem Toxicol* 2006;44:1443-8.
23. Ghazan Far DA. Hand book of Arabian Medicinal Plants CRC press; 1994.
24. Batanouny KH, Wild medicinal plants in Egypt. An inventory to support conservation and sustainable. Zamalek, Cairo, and Egypt. The palm press; 1999.
25. Atta AH, Mounain SM. Antidiurhoal activity of Egyptian medicinal plant extracts. *J. Ethnopharma Col* 2004; 9: 303-9.
26. Atta AH. The antinociceptive effect of some Egyptain medicinal Plant extracts. *J Ethno Pharmacol* 2004; 95: 235-8.
27. Singh VP, Yadav B, Pandey VB, Flavanone glycosides from Alhagi Pseudoalhagi. *Phytochemistry* 1999; 51: 587-99.
28. Baktova ZA. The effect of proauthocianidins from Alhagi psedoalhagi. Des on Course of experimental myocardial infact. *EKSP Klin Farmakol* 1992; 55: 19-21.
29. Sairam K, Raocv, Dora-Babu M, Vijay-Kumar VK, Goel RK. Anti ulcerogenic effect of methanolic extract of *Emblca officenalis*: an experimental study. *Etnopharmacology* 2002;82: 1-9.
30. Azhar-Alam MM. Effect of *Rheum emodi* (Revand Hindi) on renal 36-functions in rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 96: 121-5.
31. Ihab T, Abdel-ghany AA, Ihsan Yaman G, Balikci E. Protective effects of *nigella sativa* against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Expe Toxicol Pathol* 2010; 62: 183-90.
32. Derakhshanfar A. L-methionine attenuates gentamicin nephrotoxicity in male Wistar rat: pathological and biochemical findings. *Iran J Veterin Res* 2009; 10:29-34.
33. Ajami KH. Wild medicinal plants in Egypt. An inventory to support conservation and sustainable. Zamalek, Cairo, and Egypt: The palm press; 1999.
34. Kadkhodae M, Khastar H, Faghihi M, Ghaznavi R, Zahmatkesh M. Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat. *Exp Physiol* 2005; 90: 571-6.
35. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorder-associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:193-202.



## Evaluating the Protective Effect of Hydroalcoholic Extract of Aerial Parts of *Alhagi Maurorum* on Gentamicin induced-acute Nephrotoxicity in Rat

Yaghoubian<sup>F1</sup>, Cheraghi J<sup>2\*</sup>, Mahmudi M<sup>3</sup>

(Received: May 19, 2013)

Accepted: October 14, 2013)

### Abstract

**Introduction:** Gentamycin is an aminoglycoside antibiotic used to treat infections of various Gram-negative organisms. Despite the brilliant effect of gentamicin in the treatment of kidney problems, its side effects accompanied with the administration of the antibiotics have limited its use. Antioxidant compounds found in medicinal plants are good candidate for protecting against the damaging of gentamicin. In the present study for the first time, the protective effect of hydroalcoholic extract of aerial parts of *Alhagi maurorum* against gentamicin-induced nephrotoxicity in rat was evaluated.

**Materials & Methods:** 28 male wistar rats (weight range of  $300 \pm 20$  g) were randomly divided into 4 groups (each group containing 7 rats). Group 1: Control group (Ctrl), group 2: only received extract (Ext), group 3: Gentamicin group (G), and group 4: received gentamicin together with extract (G+Ext). All rats received the desired compounds for 8 days. In the last day blood

samples were taken and serum concentrations of urea, uric acid, creatinine and BUN were measured.

**Findings:** Gentamicin caused a significant increase in serum urea ( $P < 0.05$ ), uric acid ( $P < 0.001$ ), creatinine ( $P < 0.05$ ) and BUN ( $P < 0.001$ ) levels of the rats under investigation. Coadministration of gentamicin plus *Alhagi maurorum* extract adjusted increased levels of the above biomarkers to normal values.

**Discussion & Conclusion:** Findings of this study showed that *Alhagi maurorum* extract can effectively prevents side effects of the gentamicin on the kidneys. Consequently, commercial extract of *Alhagi maurorum* may be used to prevent unwanted effects of gentamicin on kidneys.

**Keywords:** *Alhagi maurorum*, gentamicin, nephrotoxicity

1. Dept of Physiology, Islamic Azad University of Hamedan, Hamedan, Iran

2. Faculty of Para-Veterinary Medicine, University of Ilam, Ilam, Iran

3. Faculty of Science, Islamic Azad University of Hamedan, Hamedan, Iran

\* (Corresponding author)