

اثرات درمانی کورکومین بر آسیب‌های بافتی کلیوی ناشی از ایسکمی / خون‌رسانی مجدد در موش صحرایی

هوشنگ نجفی^{*۱} (Ph.D)، سعید چنگیزی آشتیانی^۲ (Ph.D)، سید حمید مدنی^۳ (M.D)، سجاد فخری^۴ (Pharm.D)، زینب محمدی یاریجانی^۱ (M.Sc)، مهدی حازم^۱ (B.Sc)

- ۱- دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی
- ۲- دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
- ۳- دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی، گروه پاتولوژی
- ۴- دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده داروسازی

چکیده

سابقه و هدف: کورکومین دارای خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد و هدف این مطالعه بررسی اثرات درمانی کورکومین بر آسیب‌های بافتی ناشی از ایسکمی / خون‌رسانی مجدد کلیوی بود. مواد و روش‌ها: در این تحقیق موش‌های صحرایی نر و بیستار در ۹ گروه مورد مطالعه قرار گرفتند که شامل گروه‌های شاهد ۲۴ ساعته، ایسکمی / خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته، ایسکمی / خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته دریافت‌کننده کورکومین با تک دوز ۱۰، ۲۰ یا ۳۰ mg/kg (i.p) نیم ساعت پس از ایسکمی، شاهد با دوره معادل خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته، ایسکمی / خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته، ایسکمی / خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته دریافت‌کننده تک دوز کورکومین ۲۰ mg/kg (i.p) و ایسکمی / خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته دریافت‌کننده سه دوز کورکومین (۲۰ mg/kg, i.p) هر ۲۴ ساعت بودند. در پایان دوره خون‌رسانی مجدد کلیه چپ خارج شد و جهت مطالعات بافت‌شناسی تحت رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین-آنوزین قرار گرفت. یافته‌ها: ایسکمی خون‌رسانی مجدد منجر به افزایش اندازه فضای بومن، نکروز توبولی، احتقان عروقی و قالب‌های داخل توبولی در کلیه گردید که درمان با کورکومین توانست تمام این آسیب‌ها را به‌طور نسبی بهبود بخشد. اما اثر آن در گروه‌های دارای دوره خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعت و دریافت‌کننده سه دوز کورکومین به‌طور معنی‌دار بیش‌تر از تک دوز و ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد در مقایسه با گروه شاهد مربوطه بود. نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد سه دوز متوالی کورکومین می‌تواند اثرات درمانی موثرتری نسبت به تک دوز آن بر آسیب‌های بافتی حاصل از ایسکمی / خون‌رسانی مجدد کلیوی در موش صحرایی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: کورکومین، نارسایی حاد کلیوی، ایسکمی، خون‌رسانی مجدد، آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدد، موش صحرایی

مقدمه

عصاره ریزوم آن کورکومینوئید نامیده می‌شود و شامل کورکومین، دمتوکسی کورکومین و بیس دمتوکسی کورکومین می‌باشد [۱]. کورکومین در آب و اتر نامحلول است ولی در

زردچوبه یک گیاه علفی است که از قسمت ریزوم آن به‌طور گسترده‌ای برای رنگ و طعم دادن به غذا استفاده می‌شود.

داخل رگی می‌گردند. آسیب‌های توبولی می‌توانند به صورت کشنده یا تحت کشنده باشند. ضایعات کشنده به فرم‌های نکروز یا آپوپتوز سلول‌های توبولی مشاهده می‌شوند، و ضایعات تحت کشنده شامل از بین رفتن اتصالات محکم بین سلول‌ها و اتصال طبیعی سلول‌های توبولی به غشاء پایه و ریزش این سلول‌ها و لبه‌های برسی غشاء اپیکال به داخل لومن می‌باشند. سلول‌های توبولی و لبه‌های برسی‌کننده شده با پروتئین‌ها تشکیل قالب‌های داخل توبولی (Intra tubular proteinaceous casts) را می‌دهند که با ممانعت در برابر جریان مایع در توبول‌ها باعث افزایش فشار داخل کپسول بومن می‌شوند. التهاب نیز با افزایش تولید موادی نظیر گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و پروکسی نیتريت (-ONOO) باعث تشدید آسیب‌های توبولی و عروقی می‌شود [۱۷-۱۹]. همان‌گونه که ذکر شد ضایعات سلولی حاصل از ایسکمی/خون‌رسانی مجدد کلیوی به‌واسطه ایجاد استرس اکسیداتیو و التهاب فضای بینابینی به‌وجود آمده و توسعه پیدا می‌کنند و مصرف درمانی کورکومین نیز به‌واسطه اثرات ضد التهابی و ضد استرس اکسیداتیو خود در برخی بیماری‌ها در حال گسترش می‌باشد. لذا هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات درمانی کورکومین بر آسیب‌های سلولی حاصل از نیم ساعت ایسکمی و ۲۴ یا ۷۲ ساعت خون‌رسانی مجدد در موش صحرائی و هم‌چنین تاثیر مصرف آن به‌صورت تک دوز و یا سه دوز متوالی به فاصله هر ۲۴ ساعت بود.

مواد و روش‌ها

این تحقیق تجربی بر روی ۶۳ سر موش صحرائی نر از نژاد ویستار و در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم انجام شد و در طی انجام آن کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مراعات گردید. همه حیوان‌های مورد آزمایش در محدوده دمای ۲۲-۲۴ درجه سانتی‌گراد، شرایط محیطی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد نگهداری شدند.

الکل، اسید استیک گلاسیال، مواد قلیایی و برخی روغن‌ها از جمله روغن زیتون حل می‌شود [۲] و به دلیل خواص بسیار زیاد آن در سیستم‌های زیستی، تحقیقات وسیعی بر روی آن صورت گرفته است. به‌طوری‌که نشان داده شده از طریق مهار ۵-لیپوکسیژناز و کاهش سطح سیتوکاین‌های مانند TNF- α ، IL-1 β و INF- γ دارای اثرات ضد التهابی [۳-۵] و نیز اثرات آنتی‌اکسیدانی [۶، ۷] می‌باشد. هم‌چنین کورکومین با مهار TGF- β و Caspase-3 دارای خاصیت مهارکنندگی آپوپتوز می‌باشد [۸]. در مطالعات مختلفی نیز نشان داده شده کورکومین دارای اثرات محافظت‌کننده در برابر اختلالات عملکردی، آسیب‌ها بافتی، استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از ایسکمی خون‌رسانی مجدد می‌باشد [۸-۱۱]. به نحوی که Awad و El-sharif در مطالعه خود نشان دادند مصرف خوراکی کورکومین سبب کاهش قابل ملاحظه فاکتورهای پیش‌التهابی و هم‌چنین آپوپتوز در بافت کلیه به‌دنبال اعمال ایسکمی/خون‌رسانی مجدد می‌گردد [۸] و Shoskes نشان داد پیش‌مراقبتی با کورکومین سبب کاهش آسیب‌های بافتی و التهاب کلیوی به‌دنبال نیم ساعت ایسکمی و ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد در موش صحرائی می‌گردد [۹].

اخیراً برای کورکومین کاربردهای کلینیکی نیز ذکر شده است که از جمله مهم‌ترین بیماری‌های آن‌ها کورکومین مورد استفاده قرار گرفته می‌توان به روماتوئید آرتریت [۱۲]، التهاب پس از جراحی [۱۳]، التهاب ایدیوپاتیک اوربیت [۱۴]، بیماری آلزایمر و مالتیپل میلوما [۱۵] و کانسر پانکراس و کولون [۱۶، ۱۵] اشاره کرد.

ایسکمی یکی از علل شایع نارسایی حاد کلیوی است که در نتیجه کاهش شدید یا قطع خون‌رسانی به کلیه ایجاد می‌گردد. ضایعات کلیوی حاصل از ایسکمی به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند، که شامل آسیب‌های لایه اندوتلیال عروق، آسیب‌های توبولی و التهاب فضای بینابینی هستند. آسیب‌های لایه اندوتلیال عروق با افزایش مواد منقبض‌کننده عروقی و ملکول‌های اتصالی باعث چسبیدن لکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز به اندوتلیوم و در نتیجه احتقان

در حجم کل نیم میلی‌لیتر به صورت داخل صفاقی تزریق شد و کلیه وسایل مورد استفاده در جراحی از قبل توسط اتوکلاو یا دکونکس استریل گردیدند [۲۴-۲۲]. لازم به ذکر است که در تمام طول دوره جراحی با قرار دادن یک یروب مقعدی درجه حرارت حیوان اندازه‌گیری و با استفاده از یک لامپ گرمایی و صفحه حرارتی، دمای بدن حیوان در محدوده ۳۷ درجه سانتی‌گراد حفظ گردید. پس از سپری شدن مدت زمان دوره خون‌رسانی مجدد، حیوان‌های تحت آزمایش مجدداً بی‌هوش شده و ناحیه شکمی باز شد. سپس کلیه چپ خارج و پس از دکپسوله شدن بر روی یخ خشک، به طور طولی به دو نیمه تقسیم و در محلول ۱۰ درصد فرمالین حفظ گردید تا جهت تهیه اسلاید و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اُوزین (H&E) مورد استفاده قرار گیرند. در پایان نیز با القای بی‌هوشی عمیق حیوان کشته شد [۲۴-۲۲].

روش مطالعه بافتی. جهت بررسی آسیب‌های هیستوپاتولوژی در کلیه، برش‌های رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین-اُوزین تهیه شد و نواحی کورتکس، مدولای خارجی و مدولای داخلی به‌طور جداگانه با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند. آسیب‌های بافتی از لحاظ میزان بزرگ شدگی فضای بومن، نکروز سلول‌ها، احتقان عروقی و تشکیل قالب‌های پروتئینی در لومن توبول‌ها درجه‌بندی گردیدند. درجه‌بندی آسیب‌های بافتی به این صورت انجام شد که افزایش اندازه فضای بومن در موش‌های صحرائی‌ای که شدیدترین میزان افزایش را نسبت به گروه شاهد نشان دادند به صورت صد در صد آسیب در نظر گرفته شد و در بقیه رت‌ها درصد اتساع در مقایسه با آن محاسبه گردید [۲۴-۲۲]. شایان ذکر است که در هر برش اندازه فضای بومن در ده گلوبومرول بزرگ با استفاده از لنز چشمی مدرج تعیین و میانگین آن‌ها به‌عنوان اندازه فضای بومن در آن حیوان محسوب می‌گردید. سایر تغییرات از جمله نکروز سلولی، احتقان عروقی و تشکیل قالب‌های پروتئینی داخل توبولی به صورت درصدی از کل ناحیه مورد مطالعه در زیر میکروسکوپ که دچار آسیب شده بود محاسبه گردید.

پروتکل آزمایش و گروه‌های مورد بررسی. حیوانات مورد بررسی در این تحقیق به‌طور تصادفی به ۹ گروه تقسیم شدند. (n=۷) گروه اول شاهد با دوره معادل خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته (Sham-24h) بود که تحت جراحی ولی بدون انسداد عروقی قرار گرفتند و نیم ساعت پس از اتمام دوره ایسکمی حلال کورکومین (DMSO) را با حجم کل نیم میلی‌لیتر و به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه دوم گروه ایسکمی / خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته (I/R-24h) بود که تحت جراحی و نیم ساعت ایسکمی دو طرفه کلیوی قرار گرفتند و مانند گروه شاهد حلال کورکومین دریافت نمودند. گروه‌های سوم تا پنجم نیز پروتکلی همانند گروه دوم سپری کردند اما کورکومین (سیگما-امریکا) را به ترتیب با دوز ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تک دوز و نیم ساعت پس از اتمام دوره ایسکمی دریافت نمودند. گروه ششم شاهد با دوره معادل خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته (Sham-72h) و گروه هفتم گروه ایسکمی / خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته (I/R-72h) بود که پروتکلی شبیه گروه‌های اول و دوم داشتند اما دوره خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعت سپری نمودند. گروه هشتم گروه ایسکمی / خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته دریافت‌کننده یک دوز کورکومین با موثرترین دوز (۲۰ mg/kg) به دست آمده در گروه‌های ۲۴ ساعته (I/R+C-72h, single dose) و گروه آخر گروه ایسکمی / خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته دریافت‌کننده ۳ دوز کورکومین به فاصله هر ۲۴ ساعت بود (I/R+C-72h, 3 dose).

پس از بی‌هوشی با اتر [۲۰، ۲۱] یک برش طولی با استفاده از الکتروکوتر در ناحیه خط وسط شکمی (linea alba) ایجاد گردید. سپس شریان و ورید هر دو کلیه با دقت از بافت‌های اطراف جدا شدند و به‌طور هم‌زمان به مدت ۳۰ دقیقه به وسیله کلمپ مسدود گردیدند. پس از اتمام دوره ایسکمی و رفع انسداد، ناحیه برش توسط نخ سیلک سوچور شد و حیوانات به قفس برگردانده شدند و آب و غذا به میزان دلخواه در اختیار آن‌ها قرار گرفت. نیم ساعت پس از اتمام دوره ایسکمی کورکومین و یا حلال آن بسته به گروه مربوطه

توانست شدت آین آسیب‌ها را به‌طور نسبی کاهش دهد که میزان کاهش در گروه دریافت‌کننده کورکومین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بیش‌تر از دو دوز دیگر بود (شکل C, D, E-1 و جدول ۱). در مجموع نیز درجه هیستوپاتولوژیکی کل در گروه I/R-24h برابر ۲۵/۰۱ بود که تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد داشت ($P < ۰/۰۰۱$). گرچه تجویز کورکومین با هر سه دوز توانست منجر به کاهش درجه هیستوپاتولوژیکی کل در گروه‌های با دوره ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد گردد اما این کاهش تنها در گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰ میلی‌گرم نسبت به گروه I/R-24h معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$).

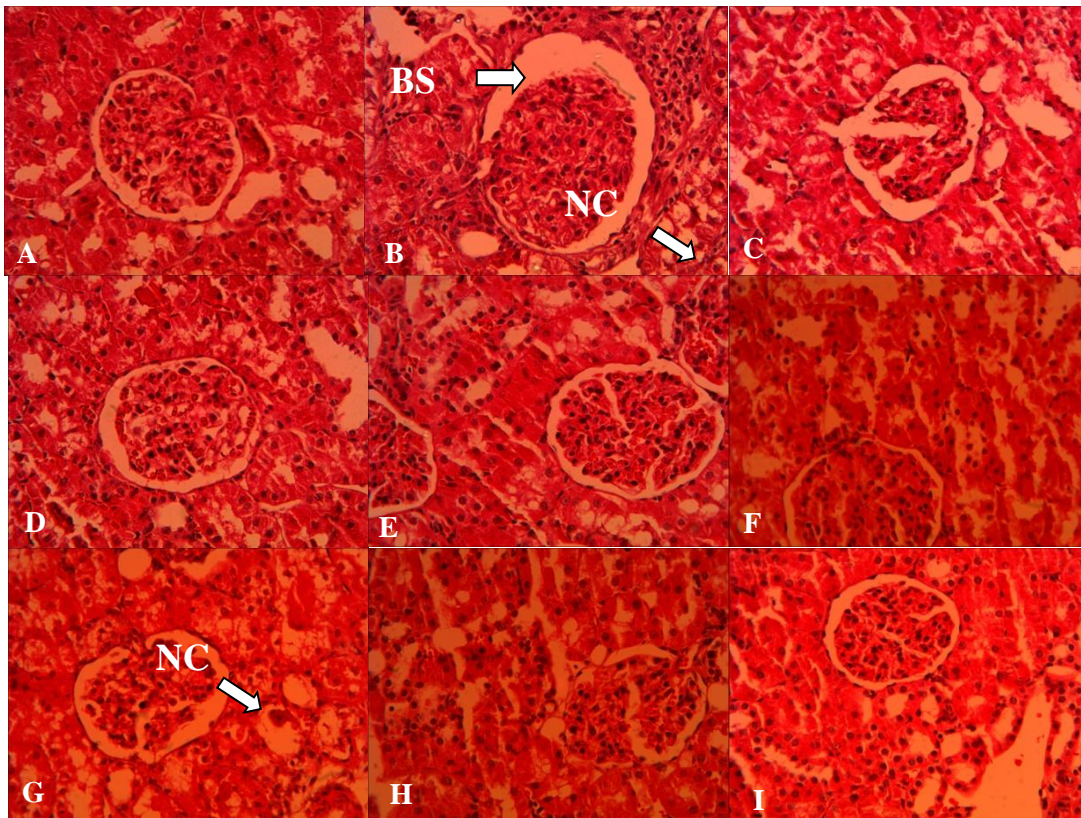
در ناحیه کورتکس گروه I/R-72h نیز اندازه فضای بومن با درجه ۵ افزایش یافت و توبول پروکزیمال و بخش ضخیم صعودی قوس هنله به‌ترتیب با درجه ۱/۷۲ و ۲/۱۴ دچار نکروز سلولی شدند (شکل F, G-1 و جدول ۲). هم‌چنین در مدولای خارجی نکروز در پارس رکنا با درجه ۲/۵۳ و در بخش ضخیم صعودی قوس هنله با درجه ۲/۶۵ مشهود بود و احتقان عروقی با درجه ۲/۹۱ و قالب‌های داخل توبولی با درجه ۲/۳۴ تشکیل شده بودند. در مدولای داخلی نیز احتقان عروقی و قالب‌های داخل توبولی به‌ترتیب با درجه ۲/۱۹ و ۲/۱۴ دیده شدند (شکل F, G-2 و جدول ۲). به‌کارگیری کورکومین در گروه‌های دارای دوره خون‌رسانی مجدد برابر ۷۲ ساعت توانست از شدت تمام این آسیب‌ها هم در ناحیه کورتکس (شکل H, I-1 و جدول ۲) و هم در ناحیه مدولای (شکل H, I-2 و جدول ۲) بکاهد که البته میزان کاهش در گروه دریافت‌کننده سه دوز کورکومین به‌طور قابل ملاحظه‌ای بیش‌تر از یک دوز منفرد بود. هم‌چنین نیم ساعت ایسکمی و ۷۲ ساعت خون‌رسانی مجدد باعث شد درجه هیستوپاتولوژیکی کل در گروه I/R-72h به‌طور شدیدی نسبت به گروه شاهد مربوطه افزایش یابد ($P < ۰/۰۰۱$) که به‌کارگیری کورکومین به‌صورت تک دوز و سه دوز هر دو توانست میزان آن را به‌طور معنی‌دار کاهش دهد که البته میزان کاهش در گروه دریافت‌کننده سه دوز شدیدتر بود ($P < ۰/۰۵$ Vs. $P < ۰/۰۰۱$).

سلول‌های به‌عنوان سلول نکروز شده در نظر گرفته شدند که هسته و سیتوپلاسم آن‌ها با مرز مشخص از اپی‌تلیوم جدا شده و به داخل توبول ریزش کرده باشند [۲۲-۲۴]. آنگاه این درصدها بدین‌صورت درجه‌بندی شدند که به نبود آسیب درجه صفر، ۱-۲۰ درصد آسیب درجه ۱، ۲۱-۴۰ درصد آسیب درجه ۲، ۴۱-۶۰ درصد آسیب درجه ۳، ۶۱-۸۰ درصد آسیب درجه ۴ و ۸۱-۱۰۰ درصد آسیب درجه ۵ تعلق گرفت. سپس درجه کل آسیب‌های هیستوپاتولوژیکی محاسبه گردید که برابر با مجموع تمام درجات آسیب‌های مختلف بود و آنالیز آماری تنها بر روی درجه کل آسیب‌ها صورت گرفت [۲۵].

آنالیز آماری. داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS-18 مورد آنالیز آماری قرار گرفتند و $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. جهت مقایسه درجه هیستوپاتولوژیکی کل در بین گروه‌ها از آزمون غیر پارامتریک کروسکال والیس (Non-parametric Kroskal-Wallis test) استفاده گردید و میزان دقیق P نیز توسط آزمون من‌ویتنی (Mann-Whitney test) محاسبه شد.

نتایج

نیم ساعت ایسکمی و ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد کلیوی در گروه I/R-24h باعث افزایش اندازه فضای بومن با درجه ۵ نسبت به گروه شاهد مربوطه گردید. هم‌چنین در ناحیه کورتکس گروه I/R-24h، نکروز سلولی در توبول پروکزیمال با درجه ۱/۸۶ و بخش ضخیم صعودی قوس هنله با درجه ۲/۱ ایجاد شد (شکل A, B-2 و جدول ۱). در ناحیه مدولای خارجی گروه I/R-24h نیز پارس رکنا با درجه ۲/۳۸ و بخش ضخیم صعودی قوس هنله با درجه ۲/۵۵ در مقایسه با گروه شاهد مربوطه دچار نکروز سلولی شدند. احتقان عروقی و قالب‌های پروتئینی داخل توبولی نیز در گروه I/R-24h به‌ترتیب با درجه ۳/۱۵ و ۲/۹ در مدولای خارجی و با درجه ۲/۶۷ و ۲/۴ در مدولای داخلی مشاهده شدند (شکل A, B-2 و جدول ۱). تجویز کورکومین با هر سه دوز مورد بررسی



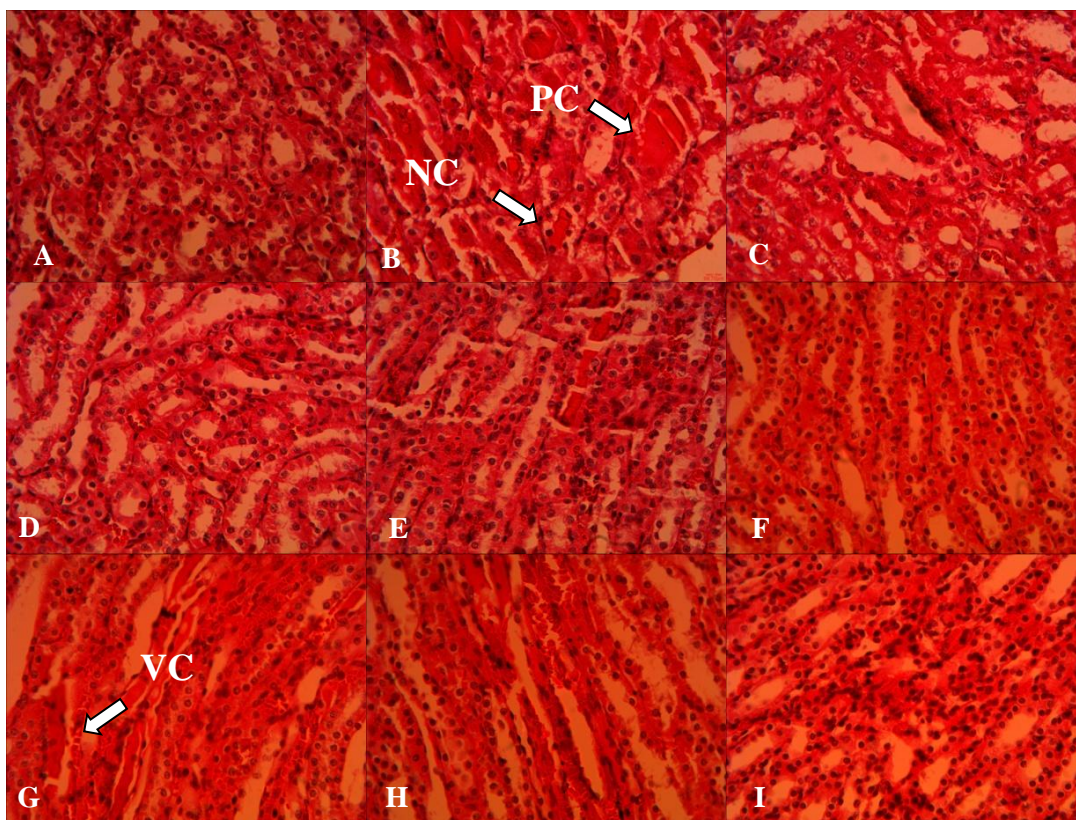
شکل ۱. مقطع عرضی کورتکس کلیه جهت نشان دادن اندازه فضای بومن (BS) و نکروز سلولی (NC) در گروه‌های (A) شاهد با دوره معادل خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته، (B) ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته، (C، D، E) به ترتیب شامل گروه‌های ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته دریافت‌کننده کورکومین با دوز ۱۰، ۲۰، ۳۰ میلی گرم، (F) شاهد با دوره معادل خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته، (G) ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته، (H) ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته دریافت‌کننده تک دوز کورکومین ۲۰ میلی گرم و (I) ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته دریافت‌کننده سه دوز کورکومین ۲۰ میلی گرم با بزرگنمایی ۴۰۰ و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین.

جدول ۱. خلاصه آسیب‌های بافتی کلیوی ناشی از نیم ساعت ایسکمی و ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد و تاثیر به کارگیری کورکومین بر آنها

گروه‌های آزمایشی					آسیب‌های هیستوپاتولوژیک	
I/R+C30	I/R+C20	I/R+C10	I/R	Sham		
3.17	3.10	3.89	5.00	0	افزایش اندازه فضای بومن	
1.51	1.56	1.74	1.86	0	آسیب توبول پروگزیمال	
1.93	1.85	2.05	2.10	0	آسیب بخش ضخیم صعودی قوس هنله	
2.20	2.15	2.11	2.38	0	آسیب قطعه پارس رکتا	
2.12	1.76	1.94	2.55	0	آسیب بخش ضخیم صعودی قوس هنله	
2.35	2.16	2.64	3.15	0	احتقان عروقی	
2.13	2.10	2.36	2.90	0	قالبه‌های پروتئینی داخل توبولی	
2.04	1.98	2.25	2.67	0	احتقان عروقی	
1.92	1.80	2.12	2.40	0	قالب‌های پروتئینی داخل توبولی	
19.37 ***	18.46 ***†	21.10 ***	25.01 ***	0	درجه کل آسیب هیستوپاتولوژیک	

درجات آسیب‌های هیستوپاتولوژیک در رت‌های قرار گرفته تحت جراحی ولی بدون انسداد عروقی دریافت‌کننده حلال کورکومین و دوره معادل خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعت (Sham)، نیم ساعت ایسکمی و ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد دریافت‌کننده حلال کورکومین (I/R)، و یا کورکومین با دوز ۱۰ میلی گرم (I/R+C10)، ۲۰ میلی گرم (I/R+C20)، و یا ۳۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن (I/R+C30). *** $P < 0.001$ در مقایسه با گروه شاهد، † $P < 0.05$ در مقایسه با گروه

I/R



شکل ۲: مقطع عرضی مدولای کلیه جهت نشان دادن نکروز سلولی (NC)، احتقان عروقی (VC) و قالبهای پروتئینی (PC) داخل توبولی در گروههای (A) شاهد با دوره معادل خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته، (B) ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته، (C، D) و (E) به ترتیب شامل گروههای ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته دریافت‌کننده کورکومین با دوز ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم، (F) شاهد با دوره معادل خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته، (G) ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته، (H) ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته دریافت‌کننده تک دوز کورکومین ۲۰ میلی‌گرم و (I) ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعته دریافت‌کننده سه دوز کورکومین ۲۰ میلی‌گرم با بزرگنمایی ۴۰۰ و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-اتوزین.

جدول ۲: خلاصه آسیب‌های بافتی کلیوی ناشی از نیم ساعت ایسکمی و ۷۲ ساعت خون‌رسانی مجدد و تاثیر بکارگیری کورکومین بر آنها.

گروه‌های آزمایشی				آسیب‌های هیستوپاتولوژیک	
I/R+C3	I/R+C1	I/R	Sham		
1.34	2.89	5.00	0	افزایش اندازه فضای بومن	
0.83	1.17	1.72	0	آسیب توبول پروکزیمال	
1.21	1.76	2.14	0	آسیب بخش ضخیم صعودی قوس هنله	
1.02	1.64	2.53	0	آسیب قطعه پارس رکتا	
0.98	1.97	2.65	0	آسیب بخش ضخیم صعودی قوس هنله	
0.86	1.58	2.91	0	احتقان عروقی	
1.38	2.08	2.34	0	قالبهای پروتئینی داخل توبولی	
0.94	1.85	2.19	0	احتقان عروقی	
0.88	1.65	2.14	0	قالبهای پروتئینی داخل توبولی	
16.59 ***†	23.62 ***	0	0	درجه کل آسیب هیستوپاتولوژیک	

درجات آسیب‌های هیستوپاتولوژیک در موش‌های صحرایی تحت جراحی قرار گرفته ولی بدون انسداد عروقی دریافت‌کننده حلال کورکومین و دوره معادل خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعت (Sham)، نیم ساعت ایسکمی و ۷۲ ساعت خون‌رسانی مجدد دریافت‌کننده حلال کورکومین (I/R)، و یا تک دوز (I/R+C1) یا سه دوز (I/R+C3) ۲۰ میلی‌گرمی کورکومین. *** $P < 0.001$ در مقایسه با گروه شاهد. † $P < 0.05$ ، †† $P < 0.01$ در مقایسه با گروه I/R.

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه با هدف کلی بررسی اثرات درمانی کورکومین بر آسیب‌های بافتی ناشی از اعمال I/R کلیوی طراحی و اجرا گردید. نتایج این تحقیق نشان داد به‌کارگیری داخل صفاقی کورکومین می‌تواند سبب بهبود نسبی آسیب‌های بافتی کلیه‌ها به‌دنبال نیم ساعت ایسکمی و ۲۴ یا ۷۲ ساعت خون‌رسانی مجدد در رت گردد که مصرف سه دوز آن موثرتر از یک دوز منفرد بود.

همان‌گونه که مشاهده شد در گروه شاهد هیچ‌گونه آسیب بافتی وجود نداشت، بنابراین می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که استرس ناشی از جراحی نتوانسته منجر به هر گونه تغییر بافتی در گروه‌های مورد مطالعه گردد و هر گونه تغییر مشاهده شده به‌واسطه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد می‌باشد. ایسکمی/خون‌رسانی مجدد کلیوی منجر به افزایش اندازه فضای بومن و نکروز توبولی آشکار در توبول پروگزیمال و بخش ضخیم بالارونده لوپ هنله در گروه‌های I/R دارای دوره خون‌رسانی مجدد ۲۴ و ۷۲ ساعت هر دو گردید. به‌علاوه، در مدولای خارجی این گروه‌ها نکروز توبولی در قطعه S3 و بخش ضخیم بالارونده، احتقان عروقی و قالب‌های داخل توبولی، و در مدولای داخلی احتقان عروقی و قالب‌های داخل توبولی آشکار بودند (جدول ۱ و ۲)، به‌نحوی که درجه هیستوپاتولوژیک کل در گروه‌های I/R شدیداً نسبت به گروه شاهد مربوطه افزایش یافته بود. تخلیه ATP سلولی به‌دنبال اعمال ایسکمی منجر به مختل شدن عملکرد میتوکندری، فعال شدن روندهای التهابی و کاهش مبادله کلسیم/سدیم می‌گردد. اختلال عملکرد میتوکندری نیز از طریق تولید ROS و در نتیجه آسیب DNA موجب نکروز می‌شود. افزایش غلظت کلسیم سیتوزول هم علاوه بر داشتن نقش انقباضی بر روی عروق، از طریق فعال کردن پروتئازها، اندونوکلازها و فسفولیپازها، باعث شکستن اسکلت سلولی و تداخل با متابولیسم انرژی میتوکندریایی شده و در نتیجه منجر به نکروز سلول‌های اپیتلیوم توبولی می‌گردد [۲۶]. پس از بازگشت جریان خون به‌دنبال اعمال ایسکمی نیز مدولای خارجی

به‌علت احتقان عروقی و انسداد عروق ریز هم‌چنان هیپوکسیک باقی می‌ماند که این هیپوکسی باعث آسیب طولانی سلول‌ها در قطعات توبولی این ناحیه خصوصاً قطعات S3 و بخش ضخیم بالارونده مدولاری، به‌خاطر نیاز بالای متابولیک آن‌ها، می‌گردد. سلول‌های توبولی و لبه‌های برسی‌کننده شده با پروتئین‌ها تشکیل قالب‌های داخل لومنی را می‌دهند که با ممانعت در برابر جریان مایع در توبول‌ها باعث افزایش فشار داخل کپسول بومن می‌شوند [۱۷]، که در این تحقیق به‌صورت افزایش اندازه فضای بومن خود را نشان داده است.

به‌کارگیری کورکومین در تحقیق حاضر توانست منجر به بهبود نسبی آسیب‌های بافتی حاصل از اعمال ایسکمی خون‌رسانی مجدد گردد که میزان بهبودی در گروه دارای دوره خون‌رسانی مجدد ۷۲ ساعت و دریافت‌کننده سه دوز کورکومین از همه بیش‌تر بود. شواهدی در دست می‌باشد که نشان می‌دهند کورکومین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ممانعت‌کننده از پروکسیداسیون لیپیدها [۲۷]، مهارکننده مسیر تیروزین کیناز [۲۸]، سرکوب بیان NF- κ B [۲۹، ۳۰]، بلوک پرولیفراسیون سلول‌های T [۳۱]، کاهش فعالیت سیکلوآکسیژناز-۲ (COX-2)، و مهار تولید TNF- α و اینترلوکین‌های پیش‌التهابی می‌باشد [۳۲، ۳۳]. همان‌گونه که قبلاً توضیح داده شد ایسکمی/خون‌رسانی مجدد از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و التهاب بافتی منجر به ایجاد و توسعه آسیب‌های بافتی می‌گردد و با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی شناخته شده برای کورکومین، ممکن است از طریق یک یا چند اثر مذکور بتواند میزان آسیب‌های بافتی را کاهش دهد. در ارتباط با مکانیسم اثرات کورکومین بیان شده که منجر به القا بیان آنزیم هم اکسیژناز ۱ (HO-1) در سلول‌های اپی‌تلیال کلیوی از طریق مسیر Nrf2/ARE می‌گردد [۳۴] که این نظریه در سلول‌های عضله صاف عروقی [۳۵] و سلول‌های اندوتلیال [۳۶] نیز تایید شده است. فاکتور رونویسی Nuclear factor-E2 related factor 2 (Nrf2) در حالت نرمال به‌صورت غیر فعال در سیتوپلاسم وجود دارد که به‌واسطه اتصال به Cytoskeleton associated protein

به خوبی در موش‌های که ژن HO-1 در آن‌ها ناک اوت شده مورد تایید قرار گرفته است [۴۹]. به نحوی که در مقایسه با گروه طبیعی این موش‌ها سطوح بالاتری از اکسیداسیون لیپیدها و پروتئین‌ها و هم‌چنین التهاب بیش‌تری دارا بودند. بنابراین احتمالاً کورکومین به واسطه اثرات فوق‌الذکر توانسته است با کاهش نکرور سلولی میزان ریزش سلول‌ها به داخل لومن توبولی را کم کند که نتیجه آن کاهش میزان تشکیل قالب‌های پروتئینی داخل توبولی می‌باشد و در این مطالعه نیز مشاهده گردید.

در کل می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً کورکومین از طریق تحریک تولید آنزیم هم‌اکسیژناز-۱ و در نتیجه تولید CO و بیلی‌روبین می‌تواند منجر به کاهش نسبی استرس اکسیداتیو و التهاب حاصل از ایسکمی خون‌رسانی مجدد در موش صحرایی گردد، که این عامل به‌نوبه خود می‌تواند آسیب‌های سلولی کلیدی و احتقان را التیام بخشیده و از شدت قالب‌های داخل توبولی نیز بکاهد. هم‌چنین، به‌کارگیری سه دوز کورکومین در طی دوره ۷۲ ساعته خون‌رسانی مجدد دارای اثر قوی‌تری نسبت به یک دوز منفرد و دوره خون‌رسانی مجدد ۲۴ ساعته می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج طرح تحقیقاتی شماره ۹۰۱۲۵ مصوب معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد که بدین‌وسیله از همکاری آن‌ها کمال تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

منابع

- [1] Jayaprakasha GK, Rao LJ, Sakariah KK. Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 3668-3672.
- [2] Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Med* 1991; 57: 1-7.
- [3] Srimal RC, Dhawan BN. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25: 447-452.
- [4] Ammon HP, Safayhi H, Mack T, Sabieraj J. Mechanism of anti-inflammatory actions of curcumin and boswellic acids. *J Ethnopharmacol* 1993; 38: 113-119.

Keap1 می‌باشد [۳۷]. عوامل متعددی می‌توانند منجر به جدا شدن Nrf2 از Keap1 و در نتیجه فعال شدن آن گردند که یکی از آن‌ها کورکومین است [۳۸] و گزارش شده که کورکومین از طریق فعال‌سازی مسیر P38 MAPK این اثر خود را اعمال می‌کند [۳۹،۳۸]. پس از جدا شدن، Nrf2 به هسته رفته و سبب جدا شدن BTB and CNC homologue 1 (Bach 1) از Antioxidant response element (ARE) شده که اتصال Nrf2 به ARE منجر به فعال‌سازی رونویسی از ژن HO-1 می‌گردد [۳۷]. آنزیم هم‌اکسیژناز نیز سبب شکسته شدن هم‌آزاد و تبدیل آن به مونواکسید کربن (CO)، بیلی‌وردین و آهن فروس می‌گردد که بیلی‌وردین سریعاً توسط آنزیم ردوکتاز به بیلی‌روبین تبدیل می‌شود. از آن‌جایی که هم‌آزاد خطرناک بوده و می‌تواند از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن اثرات سمی بر سلول‌ها داشته باشد [۴۰]، تخریب هم‌آزاد اولین اثر آنتی‌اکسیدان HO-1 محسوب می‌گردد. از طرف دیگر، فراورده‌های حاصل از کاتابولیسم هم‌آزاد دارای اثرات مفید می‌باشند. CO حاصل از هم‌آزاد اثرات ضد التهاب، ضد پرولیفراسیون، ضد آپوپتوز و گشادکنندگی عروقی بوده [۴۱،۴۲] و سبب مهار تجمع پلاکتی نیز می‌گردد [۴۳]. بنابراین احتمالاً کورکومین از این طریق بتواند با کاهش میزان انسداد عروقی شدت احتقان حاصل از ایسکمی و خون‌رسانی مجدد را کاهش دهد که در این تحقیق نیز مشاهده شد (جدول ۱ و ۲). هم‌چنین نشان داده شده که CO از طریق تحریک MAPK و در نتیجه تنظیم کاهشی تولید سبتوکاین‌های پیش‌التهابی دارای اثرات ضد التهاب می‌باشد [۴۴،۴۵]. نشان داده شده که بیلی‌روبین نیز در غلظت فیزیولوژیک سبب پاک‌سازی رادیکال‌های پروکسیل و پروکسی نیتريت، کاهش اینفیلتراسیون لکوسیت‌ها و مهار لنفوسیت‌های T شده و هم‌چنین تولید ROS را نیز کاهش می‌دهد [۴۶،۴۷]. هم‌چنین ادعا شده که کورکومین می‌تواند سبب مهار بیان ICAM-1 القا شده توسط TNF- α و در نتیجه مهار اینفیلتراسیون لکوسیت‌ها گردد که این اثر نیز از طریق تحریک HO-1 صورت می‌گیرد [۴۸]. این اثرات ضد التهابی و ضد استرس اکسیداتیو HO-1

- [28] Singhal RL, Yeh YA, Praja N, Olah E, Sledge GW, Weber G. Quercetin down-regulates signal transduction in human breast carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 208: 425-431.
- [29] Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferulolymethane). *J Biol Chem* 1995; 270: 24995-5000.
- [30] Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 787-809.
- [31] Namgoong SY, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim HP. Effects of naturally occurring flavonoids on mitogen-induced lymphocyte proliferation and mixed lymphocyte culture. *Life Sci* 1994; 54: 313-320.
- [32] Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009; 14: 141-153.
- [33] Zhou H, Beevers CS, Huang S. Targets of curcumin. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 332-347.
- [34] Prodjosudjadi W, Gerritsma JS, Klar-Mohamad N, Gerritsen AF, Bruijn JA, Daha MR, van Es LA. Production and cytokine-mediated regulation of monocyte chemoattractant protein-1 by human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1995; 48: 1477-1486.
- [35] Xu YX, Pindolia KR, Janakiraman N, Noth CJ, Chapman RA, Gautam SC. Curcumin, a compound with anti-inflammatory and anti-oxidant properties, down-regulates chemokine expression in bone marrow stromal cells. *Exp Hematol* 1997; 25: 413-422.
- [36] Balogun E, Hoque M, Gong P, Killeen E, Green CJ, Foresti R, et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J* 2003; 371: 887-895.
- [37] Pae HO, Jeong GS, Jeong SO, Kim HS, Kim SA, Kim YC, et al. Roles of heme oxygenase-1 in curcumin-induced growth inhibition in rat smooth muscle cells. *Exp Mol Med* 2007; 39: 267-277.
- [38] Jeong GS, Oh GS, Pae HO, Jeong SO, Kim YC, Shin MK, et al. Comparative effects of curcuminoids on endothelial heme oxygenase-1 expression: ortho-methoxy groups are essential to enhance heme oxygenase activity and protection. *Exp Mol Med* 2006; 38: 393-400.
- [39] Paine A, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Immenschuh S. Signaling to heme oxygenase-1 and its anti-inflammatory therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1895-1903.
- [40] Pae HO, Kim EC, Chung HT. Integrative survival response evoked by heme oxygenase-1 and heme metabolites. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 42: 197-203.
- [41] Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/ carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev* 2006; 86: 583-650.
- [42] Morita T, Mitsialis SA, Koike H, Liu Y, Kourembanas S. Carbon monoxide controls the proliferation of hypoxic vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 32804-32809.
- [43] Brüne B, Ullrich V. Inhibition of platelet aggregation by carbon monoxide is mediated by activation of guanylate cyclase. *Mol Pharmacol* 1987; 32: 497-504.
- [44] Pae HO, Oh GS, Choi BM, Chae SC, Kim YM, Chung KR, Chung HT. Carbon monoxide produced by heme oxygenase-1 suppresses T cell proliferation via inhibition of IL-2 production. *J Immunol* 2004; 172: 4744-4751.
- [45] Mannaioni PF, Vannacci A, Masini E. Carbon monoxide: the bad and the good side of the coin, from neuronal death to anti-inflammatory activity. *Inflamm Res* 2006; 55: 261-273.
- [46] Kapitulnik J. Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 773-779.
- [47] Ollinger R, Wang H, Yamashita K, Wegiel B, Thomas M, Margreiter R, Bach FH. Therapeutic applications of bilirubin and biliverdin in transplantation. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 2175-2185.
- [48] Youn GS, Kwon DJ, Ju SM, Choi SY, Park J. Curcumin ameliorates TNF- α -induced ICAM-1 expression and subsequent THP-1 adhesiveness via the induction of heme oxygenase-1 in the HaCaT cells. *BMC Rep* 2013; 46: 410-415.
- [49] Poss KD, Tonegawa S. Heme oxygenase-1 is required for mammalian iron reutilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 10919-10924.
- [5] Kuhad A, Pilkhwai S, Sharma S, Tirkey N, Chopra K. Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin induced experimental nephrotoxicity. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 10150-10155.
- [6] Masuda T, Hidaka K, Shimohara A, Maekawa T, Takeda Y, Yamaguchi H. Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: analysis of radical reaction products from curcumin. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 71-77.
- [7] Tirkey N, Kaur G, Vij G, Chopra K. Curcumin, a diferulolymethane, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rat kidney. *BMC Pharmacol* 2005; 15: 5-15.
- [8] Awad AS, El-Sharif AA. Curcumin immune-mediated and anti-apoptotic mechanisms protect against renal ischemia/reperfusion and distant organ induced injuries. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 992-996.
- [9] Shoskes DA. Effect of bioflavonoids quercetin and curcumin on ischemic renal injury: a new class of renoprotective agents. *Transplantation* 1998; 66: 147-152.
- [10] Bayrak O, Uz E, Bayrak R, Turgut F, Atmaca AF, Sahin S, et al. Curcumin protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidneys. *World J Urol* 2008; 26: 285-291.
- [11] Monadi Sefidan A, Mohajeri D. Preventive effects of turmeric (*Curcuma longa* linn) on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Adv Bio Res* 2013; 4: 40-46.
- [12] Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J Med Res* 1980; 71: 632-634.
- [13] Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24: 651-654.
- [14] Lal B, Kapoor AK, Agrawal PK, Asthana OP, Srimal RC. Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours. *Phytother Res* 2000; 14: 443-447.
- [15] Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1631-1652.
- [16] Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 10.
- [17] Clarkson MR, Friedewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute kidney injury. In: Brenner BM, Livine SA, Editors. *Brenner & Rector's the kidney*. Eighth ed. Philadelphia: WB Saunders, 2008: 943-986.
- [18] Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 30: 1448-1459.
- [19] Kribben A, Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of acute renal failure. *J Nephrol* 1999; 12: S142-S151.
- [20] Moosavi SM, Ashtiyani SC, Hosseinkhani S. L-carnitine improves oxidative stress and suppressed energy metabolism but not renal dysfunction following release of acute unilateral ureteral obstruction in rat. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 480-487.
- [21] Moosavi SM, Ashtiyani SC, Hosseinkhani S, Shirazi M. Comparison of the effects of L-carnitine and α -tocopherol on acute ureteral obstruction-induced renal oxidative imbalance and altered energy metabolism in rats. *Urol Res* 2010; 38: 187-194.
- [22] Ashtiyani SC, Najafi H, Kabirinia K, Vahedi E, Jamebozorky L. Oral omega-3 administration cause to reduction of renal dysfunction induced by ischemia/reperfusion in rats. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 275-283.
- [23] Ashtiyani SC, Najafi H, Firouzfar MR, Shafaat O. Grape seed extract for reduction of renal disturbances following reperfusion in rats. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7: 28-35.
- [24] Changizi Ashtiyani S, Najafi H, Jalalvandi S, Hosseinei F. Protective effects of rosa canina L fruit extracts on renal disturbances induced by reperfusion injury in rats. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7: 290-298.
- [25] Strenberg SS. *Diagnostic surgical pathology*. Third edition, Lippincott Williams & Wilkins 1996; 1701-1785.
- [26] Padanilam BJ. Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F608-F627.
- [27] Sreejayan, Rao MN. Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 1013-1016.

Therapeutic effects of *Curcumin* on renal tissue damages induced by ischemia reperfusion in rat

Houshang Najafi (Ph.D)^{*1}, Saeed Changizi Ashtiyani (Ph.D)², Seyed Hamid madani (M.D)³, Sajad Fakhri (Pharm.D)⁴, Zeynab Mohamadi yarijani (M.Sc)¹, Mehdi Hazem (B.Sc)¹

1 - Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

2 - Dept. of Physiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3 - Dept. of Pathology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

4 - School of pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received:18 Jan 2014; Accepted: 20 Jul 2014)

Introduction: Curcumin has anti-inflammatory and anti-oxidative properties, and the aim of this study was to investigate the therapeutic effects of Curcumin on tissue damages induced by renal ischemia/reperfusion.

Materials and Methods: In this research, male Wistar rats were studied in 9 groups which were include sham with 24h reperfusion period, ischemia followed by 24h reperfusion, ischemia/reperfusion-24h which received a single dose 10, 20, or 30 mg/kg (i.p), Curcumin 30 min after ischemia, sham with 72h reperfusion period, ischemia followed by 72h reperfusion, ischemia/reperfusion-72h which received a single dose 20 mg/kg (i.p), Curcumin and ischemia/reperfusion-72h which received three doses of Curcumin (20 mg/kg, i.p) every 24 hours. At the end of reperfusion period, the left kidney tissue were collected and after staining with hematoxylin-eosin, subjected to microscopic study.

Results: Ischemia/reperfusion leads to increased Bowman's space size, tubular necrosis, vascular congestion and intra-tubular proteinaceous casts in kidney; which Curcumin therapy could partially improve all of them. But its effect in groups with 72h reperfusion period and receiving 3 dose of Curcumin was significantly greater than those received single dose and 24h reperfusion in comparison with their own sham groups.

Conclusion: The results of this study demonstrated that three successive doses of curcumin can be more effective than single-dose treatment on tissue damages resulting from renal ischemia/ reperfusion in rat.

Keywords: Curcumin, Acute Kidney Injury, Ischemia/Reperfusion, Reperfusion Injury, Rat

* Corresponding author. Fax: +98 831 4274623; Tel: +98 831 4274618
houshang.najafi@gmail.com

How to cite this article:

Najafi H, Changizi Ashtiani S, Madani S, Fakhri S, Mohamadi yarijani Z, Hazem M. Therapeutic effects of Curcumin on renal tissue damages induced by ischemia reperfusion in rat. koomesh. 2015; 16 (2) :273-281

URL http://koomeshjournal.semums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-2303-1&slc_lang=fa&sid=1