Archive of SID

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
دوره ۱۴، شماره ۵۵ ، تابستان ۱۳۸۵، صفحات۲۳ تا ۲۹

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

لعیا سادات خرسندی*، دکتر محمد طاهری مبارکه**، دکتر هیبت الله کلانتری***

نویسنده‌ی مسئول: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز Layasadat@yahoo.com

دریافت: ۸۵/۲/۳ پذیرش: ۸۵/٤/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: *استامینوفن یک داروی متداول ضد درد و ضد تب است، که در دوزهای بالا منجر به نکروز کبدی و کلیوی در انسان و حیوان می‌گردد. آسیب کبدی ناشی از استامینوفن وابسته به فعالیت آنزیم‌های p-450 سیتوکروم است، که به صورت نکروز مرکز لوبولی تظاهر پیدا می‌کند. در تحقیق حاضر اثر محافظت کبدی عصاره‌ی زردچوبه مورد بررسی قرار گرفته است. کورکومین ترکیب فعال بیولوژیکی زردچوبه است که دارای خواص آنتی اکسیدان و سم زدایی می‌باشد.*

روش بررسی: *۵۸ موش نر با نژاد NMRI به طور تصادفی به ۷ گروه تقسیم شدند. پس از یک شب گرسنگی، به گروه اول (A) ۷۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استامینوفن ، به گروه دوم (B) ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی زردچوبه و به گروه سوم (C) سرم فیزیولوژی به طور خوراکی داده شد. به گروه‌های آزمایش، استامینوفن و عصاره‌ی زردچوبه با مقادیر۲۰۰، ٤۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت هم زمان داده شد. پس از ۲٤ ساعت جهت انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی، نمونه‌ی خون از شریان ژوگولار گرفته شد و کبد برای بررسی هیستوپاتولوژیک در فرمالین ۱۰ درصد قرارداده شد.*

یافته ها: *سطح سرمی ترانس آمینازهای کبدی(ALT و AST) در گروه‌های دریافت کننده‌ی زردچوبه در مقایسه با گروه کنترل مثبت، کاهش قابل ملاحظه‌ای داشته و اختلاف بین آن‌ها معنی دار بود ($P < ۰/۰۵$). از نظر مطالعات هیستوپاتولوژی ، متناسب با افزایش میزان دریافت زردچوبه نکروز کبدی کاهش نشان داد .*

نتیجه گیری: *با توجه به نتایج تحقیق حاضر عصاره‌ی زردچوبه در بهبود مسمومیت حاد کبدی ناشی از استامینوفن مؤثر بوده و به کارگیری آن توصیه می شود.*

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

مقدمه

استامینوفن پر مصرف ترین داروی ضد درد و تب است که به آسانی و بدون نیاز به تجویز پزشک در دسترس عموم قرار دارد. بنابراین احتمال مسمومیت با آن زیاد است. استامینوفن هنگامی که در مقادیر زیاد به قصد خود کشی یا به طور تصادفی توسط کودکان مصرف شود باعث نکروز شدید مرکز لوبولی در کبد می‌گردد. دریافت ۱۰ تا ۱۵گرم از این

*دانشجوی دکترای تخصصی بافت شناسی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
**دکترای تخصصی بافت شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
***دکترای تخصصی فارماکولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

Archive of SID
www.SID.ir

Archive of SID

دارو شواهد بالینی آسیب کبدی را آشکار می‌کند. استامینوفن توسط سیستم P-450 سیتوکروم به‌یک متابولیت سمی به نام ان- استیل- پارابنزوکینون- ایمین(N-Acetyle-P-benzoQuinoneimine[NAPQI]) تبدیل می‌گردد. این متابولیت با اتصال به گلوتاتیون به اسید مرکاپتوریک محلول در آب تبدیل شده و از طریق کلیه دفع می‌شود. در مواردی که مقادیر زیادی از این دارو مصرف شود تولید بیش از حد متابولیت‌های سمی، سبب تمام شدن گلوتاتیون‌های در دسترس می‌شود و موجب نکروز می‌گردد (۱). طی دهه‌ی اخیر تعداد زیادی از محصولات طبیعی و ترکیبات غذایی به عنوان محافظ کبدی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فاکتورهای غذایی نقش مهمی را در بالا بردن توانایی بدن برای سم زدایی مواد شیمیایی و داروها ایفا می‌نمایند (۲). زردچوبه گیاهی علفی و پایا از خانواده‌ی زنجبیل است که در نواحی شرقی آسیا (هندوستان و چین) می‌روید (۳). ریزوم زردچوبه حاوی ۳ تا ۵ درصد پیگمان‌های زردرنگ (کورکومینویید شامل کورکومین و مشتقات آن) است. کورکومین ترکیب فعال بیولوژیکی زردچوبه است و بیشتر خواص درمانی زردچوبه از جمله اثر آنتی اکسیدانی (٤)، ضد سرطانی(٥) و حفاظت کبدی (٦) آن مربوط به کورکومین است. از آن جا که زردچوبه موجب افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیون- S - ترانسفراز می‌گردد (۷)، بنابراین از طریق افزایش ذخایر گلوتاتیون کبدی و غیر فعال نمودن متابولیت سمی حاصل از استامینوفن، باعث بالا بردن ظرفیت سم‌زدایی کبد می‌شود. در تحقیقی که توسط دانشمندان چینی صورت گرفت، تأثیر محافظتی عصاره‌ی زردچوبه در مسمومیت کبدی حاد ناشی از بتا- د-گالاکتوز آمین مطالعه شد. نتایج به دست آمده نشان دادند که تجویز عصاره‌ی زردچوبه کاهش عمده‌ای در افزایش حاد ترانس آمینازهای سرم ناشی از هپاتوتوکسین‌ها ایجاد می‌کند (۸). هم‌چنین ثابت شده است که زردچوبه در نکروز کبدی ناشی از تتراکلریدکربن (۹) و آهن (۱۰) اثر محافظتی دارد. در طب سنتی از زردچوبه به عنوان گیاه مسهل صفراوی و محافظ کبدی نام برده شده است (۳). با توجه به شواهد موجود، تحقیق حاضر با هدف تعیین اثر محافظتی عصاره‌ی زردچوبه در مسمومیت حاد کبدی ناشی از استامینوفن در موش آزمایشگاهی در سال ۱۳۸٤ در دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز مورد بررسی قرار گرفت. لازم به ذکر است از نتایج این تحقیق می‌توان برای پیشگیری از مسمومیت کبدی در افرادی که به مدت طولانی استامینوفن مصرف می‌کنند بهره جست.

روش بررسی

در این پژوهش تجربی، حیوانات مورد آزمایش موش‌های آزمایشگاهی نر با نژاد ان- ماری (Natural Mouse Research Institute [NMRI]) در محدوده‌ی وزنی ۵±۲۰ گرم بودند که از موسسه‌ی سرم‌سازی رازی کرج تهیه شدند. موش‌ها در شرایط استاندارد از نظر نور، دما و رطوبت نگه‌داری شدند و به مدت چند روز قبل از آزمایش، آب و غذای کافی به آن‌ها داده شد. موش‌ها به طور تصادفی به ۷ گروه ۸ تایی تقسیم شدند و شب قبل از آزمایش (به مدت ۱۲ تا ۱٦ ساعت) را در گرسنگی به سر بردند. به گروه اول (A) ۷۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استامینوفن، به گروه دوم (B) ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی زرد چوبه و به گروه سوم (C) سرم فیزیولوژی به صورت خوراکی داده شد. به گروه‌های آزمایش به طور همزمان، استامینوفن ۷۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و عصاره‌ی زردچوبه با مقادیر ۲۰۰، ٤۰۰ ، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داده شد (گروه‌های T1 تا T4). برای این که پودر استامینوفن به صورت سوسپانسیون یکنواخت و قابل خوردن در آید، از حامل ۰/۵ درصد کتیرا در سرم فیزیولوژی استفاده شد (۱۱). برای تهیه‌ی عصاره‌ی زردچوبه از روش هضم استفاده گردید (۱۲). برای تجویز خوراکی از کاتتر و سرنگ انسولین استفاده شد و به منظور تجویز راحت‌تر، عصاره توسط آب مقطر رقیق شد. پس از گذشت ۲٤ ساعت از تجویز خوراکی و پس از بی‌هوشی،

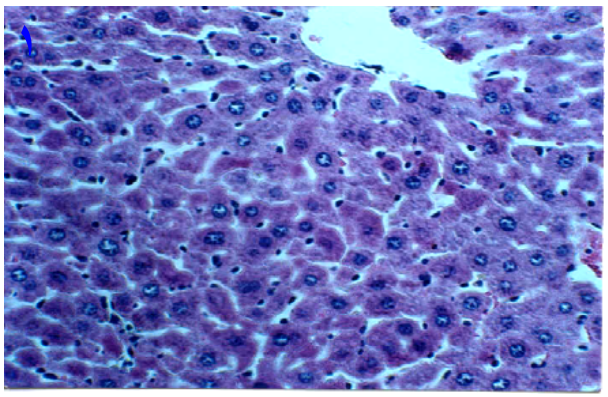
www.SID.ir

Archive of SID

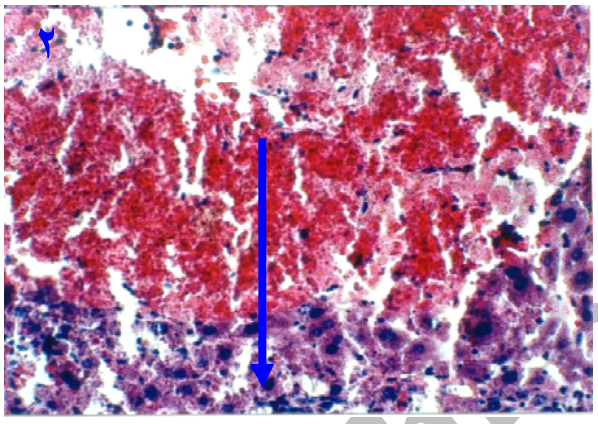
عروق گردن حیوان قطع گردید و خون خروجی به درون لوله‌های دوکی شکل منتقل شد. لوله‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و سپس سرم‌ها جدا و به ظروف نگه‌داری سرم انتقال داده شدند. آسپارتات ترانس آمیناز (Aspartate Transaminase [AST]) و آلانین ترانس آمیناز(Alanine Transaminase [ALT]) سرم‌ها به روش دستی و با استفاده از کیت آزمایشگاهی زیست شیمی اندازه‌گیری شدند. جهت بررسی‌های هیستوپاتولوژیک پس از خون‌گیری، کبد موش‌ها خارج و در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. پس از ۴۸ ساعت، مراحل آماده سازی بافتی انجام گرفت و بلوک‌های پارافینی تهیه گردیدند. با استفاده از میکروتوم چرخشی برش‌های پارافینی به ضخامت ۵ میکرون گرفته شدند، سپس با روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین برش‌ها رنگ‌آمیزی و توسط میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار آنزیم‌های کبدی گروه‌های مختلف با یکدیگر با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک عاملی(ANOVA) و به دنبال آن با استفاده از آزمون توکی مقایسه شدند.

یافته‌ها

مطالعات هیستو پاتولوژیک نشان دادند که در گروه C و B که به ترتیب سرم فیزیولوژی و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی زردچوبه دریافت کرده بودند، بافت کبدی طبیعی بوده و هیچ‌گونه اثری از نکروز در کبد مشاهده نگردید (تصویر۱). در گروه A که تنها استامینوفن دریافت کرده بود، نکروز مرکز لوبولی، تجمع سلول‌های التهابی و احتقان شدیدی در سراسر لام‌های مورد مطالعه مشاهده شد که به صورت از بین رفتن حدود سیتوپلاسمیک سلول‌های کبدی درمناطق نکروز شده و تغییراتی در هسته‌ی سلول‌ها (لیز شدگی، قطعه قطعه شدن و مچاله شدن هسته) نمایان بود (تصویر۲). نتایج حاصل از گروه‌های آزمون بدین شرح است:



تصویر۱: بافت کبدی طبیعی بوده و هیچ‌گونه اثری از نکروز در کبد مشاهده نمی‌شود (گروه کنترل و عصاره‌ی زردچوبه).

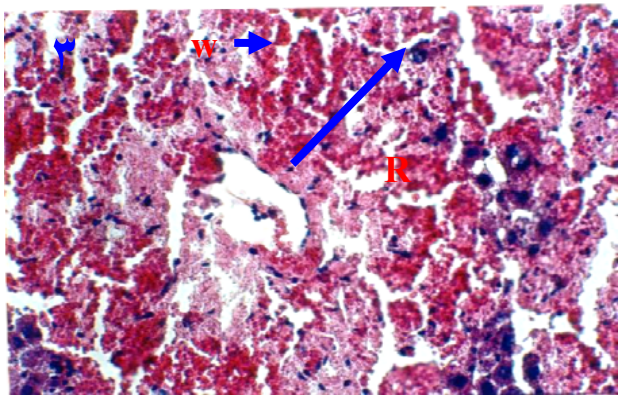


تصویر۲: مقطع بافت کبد پس از تجویز دوز سمی استامینوفن، نکروز مرکز لوبولی وسیعی (پیکان) همراه با احتقان شدید مشاهده می‌شود.

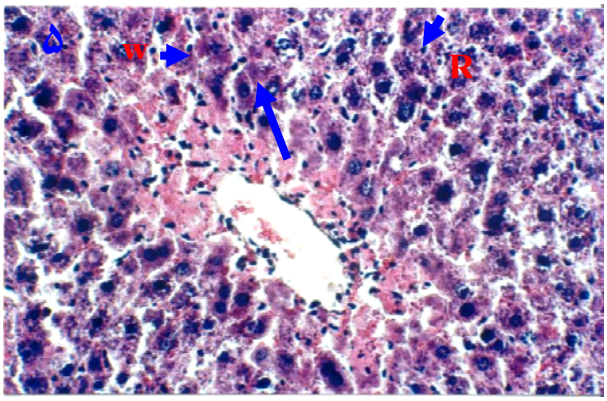
در گروه T_1 که ۷۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استامینوفن به همراه ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی زردچوبه به طور همزمان دریافت کرده بود، نکروز وسیع سلول‌های کبدی همراه با تجمع سلول‌های التهابی و احتقان شدیدی مشاهده گردید (تصویر۳). در گروه T_2 که استامینوفن و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی زردچوبه دریافت کرده بود، نکروز پراکنده‌ی سلول‌های کبدی وجود داشت و محدوده‌ی نکروز نسبت به گروه قبل به مراتب کمتر بود. در ضمن تجمع سلول‌های التهابی و احتقان، کمتر از گروه قبل بود (تصویر ٤).

www.SID.ir

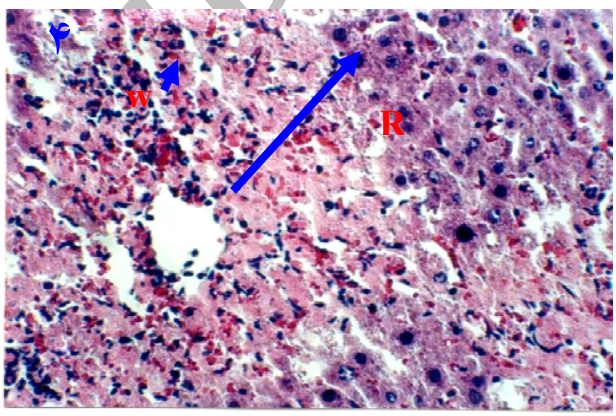
Archive of SID



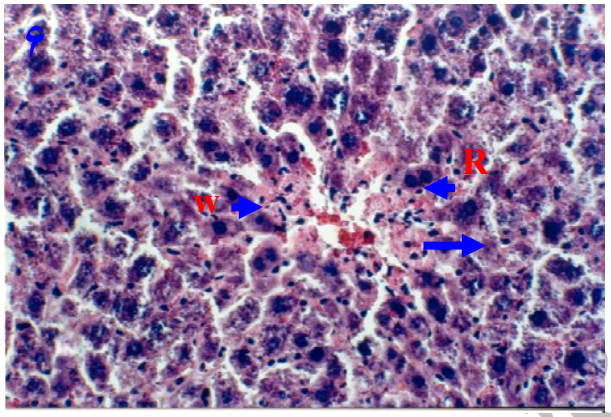
تصویر۳: نکروز وسیع مرکز لوبولی همراه با احتقان مشاهده می شود (گروه T_1).



تصویر۵: به محدوده‌ی نکروز سلول‌های التهابی (W) و گلبول‌های قرمز (R) توجه نمایید (گروه T3).



تصویر۴: محدوده‌ی نکروز کاهش‌یافته و احتقان کمتر شده است. به سلول‌های التهابی توجه نمایید (گروه T_2).



تصویر۶: محدوده‌ی نکروز نسبت به (T_3) تغییر چشمگیری نشان نمی‌دهد (گروه T4).

در گروه T_3 (استامینوفن و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی زردچوبه) نکروز به مراتب کمتر مشاهده شد و بعضی از لوبول‌ها سالم بوده و تجمع سلول‌های التهابی و احتقان بسیار کمتر از گروه قبل بود (تصویر۵). در گروهT_4 (استامینوفن و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی زردچوبه) محدوده‌ی نکروز به نظر کمتر از گروه قبل بود، اما تفاوت چشمگیری در احتقان و تجمع سلول‌های التهابی نسبت به گروه قبل در آن مشاهده نشد (تصویر۶).

نتایج بیوشیمیایی حاصل از اندازه گیری آنزیم‌های ALT وAST سرم در جدول ۱ نشان داده شده است. در گروه A میزان ALT و AST سرم افزایش حادی نشان داد، که نشان دهنده‌ی نکروز کبدی است و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با گروه C (گروه شاهد) داشت. تفاوت گروه T_1 با گروه A معنی دار نبود (P=۰/۲۵٤) اما بین گروه‌های آزمون T_2 ، T_3 وT_4 با گروه A اختلاف معنی‌داری وجود داشت (جدول ۱). از طرفی بین گروه T_3 و T_4 و بین گروه‌های B و C اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار آنزیم‌های سرمی در گروه‌های کنترل، استامینوفن و گروه‌های دریافت کننده‌ی عصاره‌ی زرد چوبه

گروه‌ها / آنزیم‌ها	ALT(IU)	AST(IU)	P-Value
کنترل (C)	۱۶۳ ± ۱۳	۲۳۱ ± ۸**	۰/۰۰۱
عصاره‌ی زردچوبه (B)	۸۰ ± ۶	۱۸۵ ± ۱۱*	۰/۲۴۳
استامینوفن (A)	۳۶۹۳ ± ۳۲۱ *	۲۵۹۳ ± ۱۲۳ *	۰/۰۰۱
عصاره‌ی زردچوبه ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + استامینوفن (T_1)	۳۲۷۵ ± ۳۱۱ *	۲۲۸۶ ± ۱۴۱ *	۰/۰۰۱
عصاره‌ی زردچوبه ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + استامینوفن (T_2)	۱۶۸۵ ± ۲۳۱ **	۹۷۶ ± ۴۳ **	۰/۰۳۹
عصاره‌ی زردچوبه ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + استامینوفن (T_3)	۳۸۳ ± ۱۲ **	۴۳۱ ± ۲۱ **	۰/۰۱۳
عصاره‌ی زردچوبه ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + استامینوفن (T_4)	۲۹۵ ± ۵ **	۳۹۴ ± ۱۵ **	۰/۰۰۲

$P<۰/۰۵$ نسبت به گروه کنترل و $P < ۰/۰۵$ ** نسبت به گروه استامینوفن سنجیده شده است.*

بحث

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که مصرف خوراکی عصاره‌ی زردچوبه، دارای اثر محافظتی بر مسمومیت حاد کبدی ناشی از استامینوفن می‌باشد و این اثر وابسته به دوز است. استامینوفن توسط سیستم P- 450 سیتوکروم به یک متابولیت سمی به نام NAPQI تبدیل می‌گردد. این متابولیت با اتصال به گلوتاتیون به اسید مرکاپتوریک محلول در آب تبدیل شده و از طریق کلیه دفع می‌گردد. در مواردی که مقادیر زیادی از این دارو مصرف شود، تولید بیش از حد NAPQI، سبب تمام شدن گلوتاتیون‌های در دسترس می‌شوند و NAPQI، به صورت کووالان به پروتئین‌های سلول‌های کبدی متصل شده و منجر به نکروز آن‌ها می‌شود(۱۳). مکانیسم نکروز کبدی ناشی از تشکیل NAPQI، تمام شدن ذخایر گلوتاتیون و پیوند کووالان NAPQI با پروتئین‌های سلولی به درستی شناخته نشده است (۱۳). با این وجود مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ماکروفاژها در پاسخ به آسیب بافتی، فعال شده و میانجی‌های سمی آزاد می‌کنند. از جمله میانجی‌های بسیار سمی و فعال می‌توان فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور- آلفا([Tumor Necrosing Factor-alpha[TNF-α)، اینترلوکین-۱([Interlukine- 1 [IL-1) و اکسید نیتریک را نام برد(۱۴). نتایج تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که غیر فعال کردن ماکروفاژها توسط دکستران سولفات (Dextran Sulphate) و گادولینیوم (Gadolinium) منجر به کاهش سمیت استامینوفن بر روی کبد موش می‌گردد (۱۷-۱۵). ماکروفاژ در واقع همان سلول کوپفر است که در سینوزوئیدهای کبدی قرار دارد. مطالعات نشان می‌دهند که تجمع این سلول‌ها و ترشح میانجی‌های سمی در مناطقی که هنوز نکروز نشده‌اند، در ایجاد سمیت کبدی نقش داشته و در واقع باعث تشدید نکروز کبدی می‌گردند .

در این تحقیق برای بررسی بیوشیمیایی عملکرد کبد از آنزیم‌های آلانین - ترانس آمیناز(ALT) و آسپارتات - ترانس آمیناز (AST) سرمی استفاده شده است. این آنزیم‌ها به طور طبیعی در سلول‌های کبدی وجود دارند و هنگام آسیب این سلول‌ها به علت اختلال در غشای پلاسمایی ویا متلاشی شدن آن‌ها به درون خون تخلیه شده و باعث افزایش سطوح سرمی این آنزیم‌ها می‌شوند (۱۸). بنابراین افزایش غلظت این دو آنزیم، معیار مناسبی برای ارزیابی میزان آسیب کبدی به شمار می‌رود. نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر نشان می‌دهد که تجویز عصاره‌ی زردچوبه کاهش عمده‌ای را در افزایش حاد

www.SID.ir

Archive of SID

ترانس آمینازهای سرم ناشی از استامینوفن ایجاد می‌کند. نتایج مطالعات هیستوپاتولوژیکی بایافته‌های فوق همسو می‌باشد و متناسب با افزایش میزان دریافت زردچوبه، نکروز کبدی، تجمع سلول‌های التهابی (ماکروفاژ و نوتروفیل) و احتقان کبدی کاهش می‌یابد.

اثر محافظتی زردچوبه ممکن است به علت اثرات آنتی‌اکسیدانی آن باشد. علاوه بر این زردچوبه موجب افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیون – S – ترانسفراز می‌گردد. بنابراین از طریق افزایش ذخایر گلوتاتیون کبدی و غیر فعال نمودن متابولیت سمی حاصل از استامینوفن(NAPQI) موجب بالا بردن ظرفیت سم زدایی کبد می‌شود (۷). از آن جا که TNF-α و IL-1 در ایجاد و تشدید نکروز کبدی نقش دارند، زردچوبه باعث مهار ترشح TNF-α (۱۹) و IL-1 (۲۰) از ماکروفاژ می‌گردد و سبب کاهش اثرسمیت استامینوفن می‌شود.

نتیجه گیری

مشاهدات تحقیق حاضر نشان دهنده‌ی آن است که عصاره‌ی زردچوبه در مسمومیت حاد کبدی ناشی از استامینوفن نقش محافظتی دارد. البته انجام مطالعات بیشتر و وسیع تر در این رابطه و بررسی اثر زرد چوبه در مسمومیت‌های مزمن و حاد کبدی ناشی از توکسین‌ها و عوامل مختلف دیگر توصیه می‌گردد.

منابع

1- Sean CS. ***Martindale: The complete Drug Reference.*** In: Bosede O, Susan L, Claire R, Rhoda C,editors. ***Monograph on Drugs and Ancillary substances.*** 33th ed. New York: Pharmacutical-Press; 2002, 72.

2- Pizorrono GE, Murray MT. ***Textbook of Natural Medicine,*** 2nd ed. London: Churichill, lingstone ; 1999 , 689 – 93.

۳-شمس اردکانی محمد رضا . ***راهنمای گیاه درمانی***. چاپ اول. تهران: انتشارات فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران ، ۱۳۷٤، صفحه ٦٤

4- Sewan R, Subrana L. The antioxidant activity of Curcuma longa. ***J EthnoPharmacol.*** 1995; 47 (2): 59- 67.

5- Aggrawal BB, Kumar A, Phatric AC. Anticancer potential of curcumin. ***Anticancer Res.*** 2003; 23 (1A): 363-78.

6- Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease:part 2. ***Altern Med Rev.*** 1999; 4(3): 178- 88.

7- Sharm RA, Ireson CR, Verscho RD. Effect of dietary curcumin on gluthation-S-transferase in rat liver. ***Clin Cancer Res.*** 2001; 7:1452- 8.

8- Lin SC. Protectine and trapeutic effect of Curcuma longa on B-D-Galactoseamin induced liver damage. ***Pharmacol Res.*** 1996; 10 (2):131-5.

9- Park EJ, Jeon CH, Kong G. Protective effect of curcumin in mice liver injury induced by carbon . tetrachloride. ***J pharmacol.*** 2000; 52: 437- 40.

www.SID.ir

Archive of SID

10- Ready AC, Lokesh BR. Effect of curcumin on iron-induced hepatic toxicity in rats. ***J Toxicol.*** 1999; 107(1): 39- 45.

۱۱- کیخائی رضا. بررسی اثر حفاظتی عصاره‌ی خار مریم بر مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن در موش صحرایی. ***پایان نامهٔ دکترای داروسازی***، اهواز : دانشکده داروسازی اهواز، ۱۳۸۱ ، صفحه۴۷.

12- Sahia P, Tiwar K, Akanchi A. Extraction and modification of bioactive material from curcuma longa. ***Planta Med.*** 1999; 19: 28-34.

13- Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. ***Crit Rev Toxicol.*** 2001; 31: 138-55.

14- Nelson SD. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. ***Semin Liver Dis.*** 1990; 10: 267-78.

15- Goldin RD, Ratnayaka ID, Breach CS, Brown IN, Wickramasinghe SN. Role of macrophages in acetaminophen (paracetamol)-induced hepatotoxicity. ***J Pathol.*** 1995; 179: 432- 5.

16- Michael SL, Pumford NR, Mayeux PR, Niesman MR, Hinson JA. Pretreatment of mice with macrophage inactivators decreases acetaminophen hepatotoxicity and the formation of reactive oxygen and nitrogen species. ***Hepatology.*** 1996; 30: 186- 95.

17- Laskin DL, Gardner CR, Price VF, Jollow DJ . Modulation of macrophage functioning abrogates the acute hepatotoxicity of acetaminophen. ***Hepatology.*** 1995; 21: 1045- 50.

18- Becq ME, Zarca O, Brechot GE. Liver function tests. ***J Hepatol.*** 1996; 23(1): 1030.

19- Cham M, Dra Y. Inhibition of tumor necrosis factor by curcumin. ***Biochem Pharmacol.*** 1995; 49 (11): 1551- 9.

20- Kang BY, Chung W. Inhibition of IL-1 production in macrophages by curcuma longa. ***Eur J Pharmacol.*** 1999; 382 (2): 191-5.

Archive of SID

www.SID.ir