

بررسی اثر افشره متانولی گیاه بومادران ویلهلمسی بر کارکرد کبد و کلیه در موش صحرائی

* رحام آرمند (MSc)^۱

^۲ نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیا (ص) بهبهان، بهبهان، ایران

پست الکترونیک: armandraham@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۰۹/۲ تاریخ ارسال جهت اصلاح: ۹۹/۰۲/۸ تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۲/۲۸

چکیده

مقدمه: عصاره سرشاخه های هوایی گیاه داروئی بومادران ویلهلمسی به عنوان ضدالتهاب، ضداسپاسم، کاهنده فشارخون و به صورت موضعی به عنوان داروی ضدشوره سر و مرطوب کننده پوست مورد استفاده قرار می گیرد. با توجه افزایش مصرف این گیاه داروئی در بین مردم، پژوهش آزمایشگاهی برای شناخت بیشتر ویژگی های سودمند و زیان-های احتمالی بایسته است.

هدف: بررسی اثر عصاره متانولی گیاه بومادران ویلهلمسی بر عملکرد کبد و کلیه در موش صحرائی

مواد و روش ها: ۲۰ موش صحرائی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به ۴ گروه (هر گروه ۵ سر) تقسیم شده و گروه ها به مدت ۷ روز با تیمارهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ mg/kg عصاره گیاهی بومادران ویلهلمسی بررسی شدند. سپس، میزان سرمی پارامترهای بیوشیمی کبدی و کلیوی اندازه گیری شد. بین گروه شاهد و تیمار با آزمون تی (t-test) و در سطح $P < 0/05$ با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ اختلاف معنی دار بدست آمد.

نتایج: تجویز خوراکی عصاره گیاه بومادران ویلهلمسی با دوز ۱۵۰ Mg/kg سبب افزایش چشمگیر آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز نسبت به گروه شاهد شد ($P < 0/05$). همچنین، آلکان فسفاتاز و کراتینین تنها در دوز ۱۵۰ Mg/kg نسبت به گروه شاهد افزایش معنی دار داشت، ولی بیلی روبین به همراه آلکان فسفاتاز و آلانین آمینوترانسفراز در دوز ۵۰ Mg/kg نسبت به گروه شاهد کاهش معنی دار نشان داد ($P < 0/05$). دریافت کنندگان دیگر دوزهای عصاره، اختلاف معنی دار نشان ندادند. تورم هیاتوسیت های کبد و تورم توپول های کلیه در دوز ۱۵۰ Mg/kg عصاره در بررسی های هیستوپاتولوژی کبد و کلیه چشمگیر بود.

نتیجه گیری: تجویز عصاره گیاه بومادران خوراکی در دوز ۵۰ Mg/kg باعث کاهش معنی دار، ولی در دوزهای بالا سبب افزایش معنی دار تست های کبدی و کلیوی شد.

کلید واژه ها: بومادران / کبد / کلیه / امتانول

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره ۲۹ شماره ۲ (پب درپی ۱۱۴)، صفحات: ۵۸-۵۰

مقدمه

استفاده داروئی دارد (۳و۴). صادقی و همکاران در پژوهشی نشان دادند که عصاره آبی-الکلی بخش های هوایی گیاه بومادران ویلهلمسی سبب کاهش گلوکز خون در موش های دیابتی می شود (۲). حیدری و همکاران اثر عصاره متانولی بخش های هوایی بومادران ویلهلمسی بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سفیدکوکچک را بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که این عصاره سبب کاهش شدت تشنج ژنرالیزه تونیک-کلونیک ناشی از پیکروتوکسین و همچنین، تأخیر مرگ می شود (۵). خواص داروئی و درمانی گونه های سرده بومادران مانند اثر ضد التهابی و ترمیمی آنها در درمان زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش صحرائی (۶)، اثر ضد قارچ در برابر قارچ کاندیدا آلبیکانس (Candida albicans) و باکتری های شایع دهانی (۷و۸)، اثر ضد میکروبی (۹)، اثر ضداسپاسمی، ضدآریتمی، ترشح اسید معده (۱۰و۱۱)، اثر

گونه بومادران ویلهلمسی (*Achillea wilhelmsii* C. Koch) گیاهی از تیره کاسنی یا گل ستاره ای ها به ارتفاع ۱۵ تا ۴۰ سانتی متر است (۱). این گیاه در ایران هم در مناطق گرمسیر و هم در مناطق سردسیر می روید، رویشگاه های طبیعی آن در استان های خراسان جنوبی، اصفهان، مرکزی، دامنه رشته کوه زاگرس (استان های ایلام، فارس و...) مانند استان کهگیلویه و بویراحمد است (۱و۲). در پزشکی نوین عصاره سرشاخه های بومادران ویلهلمسی به عنوان ضدالتهاب، ضد اسپاسم، کاهنده فشار خون، ضد عفونی کننده مجاری ادراری و به صورت موضعی به عنوان داروی ضد شوره سر و مرطوب کننده پوست استفاده می شود (۳). همچنین به دلیل داشتن تانن در بیماری های عصبی مانند ضعف اعصاب و صرع هم کاربرد دارد (۴). همه بخش های گیاه به ویژه سرشاخه های گلدار آن که بویی معطر، نافذ و تلخ مزه دارد،

قیف و کاغذ صافی صاف شده و به وسیله دستگاه تقطیر در خلاء در دمای 45°C تغلیظ شد. برای تهیه محلول خوراکی برای تجویز با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم (mg/kg) مقدار ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم از عصاره خشک شده را به صورت جداگانه در ۵ میلی لیتر سرم فیزیولوژی حل کرده و از این محلول ها به میزان ۱ میلی لیتر به ازای ۲۰۰ گرم وزن به روش گاواژ به حیوانات خوراندند. طراحی مطالعه: ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به ۴ گروه (هر گروه ۵ سر) تقسیم شده و گروه‌ها در طول ۷ روز تحت تیمارهای متفاوت قرار گرفتند: گروه شاهد: حیوانات این گروه ۱ میلی لیتر عصاره (mg/kg) ۲۰۰ گرم وزن بدن از نرمال سالین را در دوره آزمایش دریافت کردند.

گروه تیمار ۱: حیوانات این گروه ۱ میلی لیتر عصاره (mg/kg) ۲۰۰ گرم وزن بدن بصورت خوراکی در طی دروه آزمایش دریافت کردند.

گروه تیمار ۲: ۱ میلی لیتر از عصاره (mg/kg) ۱۰۰ را به ازای ۲۰۰ گرم وزن بدن بصورت خوراکی در طی دروه آزمایش دریافت کردند.

گروه تیمار ۳: ۱ میلی لیتر از عصاره (mg/kg) ۱۵۰ را به ازای ۲۰۰ گرم وزن بدن بصورت خوراکی در طی دروه آزمایش دریافت کردند. ۱۲ ساعت پس از آخرین دوز دریافتی عصاره های هیدروالکلی و نرمال سالین و خارج ساختن غذا از دسترس آنها، پس از بی هوشی با اتیل اتر خونگیری از قلب انجام و برای جدا کردن سرم، نمونه خونی به مدت ۱۰ دقیقه در 3000°C دور سانتریفیوژ شد. اندازه گیری آنزیم های ALP، ALT، AST و پارامترهای بیوشیمی بیلی روبین و کراتینین با استفاده از کیت های تشخیص آنزیمی شرکت پارس آزمون دستگاه اتوآنالیزور مدل BT-3000 ساخت شرکت بیوتکنیکای کشور ایتالیا صورت گرفت. پس از خونگیری، بافت کبد حیوانات از بدن خارج و با بافر سالین به دقت شستشو داده شد. برای تهیه لام آسیب شناسی و بررسی مورفولوژی بافت کبد و کلیه، بخشی از بافت کبد و کلیه بریده و به صورت جداگانه در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شده و برای رنگ آمیزی هماتوکسلین - ائوزین (H&E) مهیا شد.

کاهنده فشار خون، کاهش چربی و کلسترول خون (۱۲ و ۱۱) اثر تب بر (۱۳) و افزایش کارکرد دستگاه ایمنی بدن (سیستم هومورال) (۱۴) تاکنون بررسی شده است. از سویی تاکنون تاثیر گیاهان داروئی زیادی بر کارکرد کبد و کلیه انجام شده است. قنبری و همکاران (۱۳۹۶) بررسی تاثیر اسانس گل های *Achillea wilhelmsii* بر سمیت کبدی حاصل از سیس پلاتین را بررسی کرده اند که نتایج آن نشان داد اسانس گیاه بومادران سبب کاهش سطح سرمی فاکتورهای کبدی و بیلی روبین در برابر سیس پلاتین می شود (۴). با توجه افزایش مصرف این گیاه داروئی بین مردم، پژوهش آزمایشگاهی در شناخت بیشتر خواص مفید و مضرات احتمالی ضرورت دارد. نظر به این که در زمینه بررسی عصاره متانولی گونه بومادران و یلهلمسی منطقه چاروسا تاکنون پژوهشی انجام نشده است، هدف عمده در این پژوهش بررسی تغییر غلظت سرمی پارامترهای بیوشیمی مربوط به آزمون های عملکردی کبد و کلیه پس از مصرف عصاره متانولی گیاه داروئی بومادران و یلهلمسی بوده است.

مواد و روش ها

حیوانات: موش های صحرایی نر بالغ (۷ هفته ای) با وزن تقریبی ۲۱۰ تا ۲۳۰ گرم، از موسسه انستیتو پاستور ایران تهیه شد و در شرایط بهداشتی، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، رطوبت و دمای مناسب برای تطبیق با شرایط حیوان خانه به مدت ۱۰ روز نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

تهیه عصاره گیاهی: نمونه های گردآوری شده از منطقه چاروسای استان کهگیلویه و بویراحمد به مدت یک هفته در دمای اتاق سایه قرار داده شد تا کاملا خشک شوند. سپس، بخش های هوایی گیاه از ریشه جدا و با آسیاب برقی پودر شد. ۱۰۰ گرم پودر تهیه شده از بخش های هوایی گیاه به ظرف شیشه ای پرکولاتور منتقل و به آن یک لیتر متانول افزوده شد [علت استفاده از عصاره الکلی (متانولی) به جای هیدروالکلی، حل شدن بخش زیادی از مواد موثره گیاه در عصاره الکلی است] تا حلال سراسر روی پودر را ببوشاند. پس از ۷۲ ساعت عصاره متانولی از پرکولاتور خارج و با

دوز ۱۵۰ Mg/kg نسبت به گروه شاهد افزایش معنی دار داشت که این اثر با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ Mg/kg معنی دار نبود. اندازه گیری آلکالن فسفاتاز نشان دهنده کاهش معنی دار در دوز ۵۰ Mg/kg و افزایش معنی دار در دوز ۱۵۰ Mg/kg بوده ولی در دوز ۱۰۰ نسبت به شاهد اختلاف معنی دار ایجاد نشد (جدول ۱). بیلی روبین در دوز ۵۰ کاهش معنی دار و در سایر دوزها اختلاف معنی دار نداشت. کراتینین در دوز ۱۵۰ Mg/kg نسبت به گروه شاهد افزایش معنی دار ایجاد کرد (جدول ۲).

آنالیز آماری: داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار تنظیم و اختلاف معنی دار بین گروه کنترل و تیمار توسط آزمون تی (t-test) در سطح معنی داری $P < 0/05$ توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ تعیین شد.

نتایج

تجویز خوراکی عصاره گیاه بومادران با دوزهای ۵۰ Mg/kg کاهش معنی دار و با دوز ۱۵۰ Mg/kg باعث افزایش قابل ملاحظه آلانین آمینوترانسفراز نسبت به گروه شاهد می شود ($P < 0/05$) (جدول ۱). ولی آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز در

جدول ۱: اثر عصاره متانولی گیاه بومادران ویلهلمسی بر فاکتورهای کبدی موش

پارامترهای بیوشیمیایی گروه ها	آسپاراتات آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)	آلانین آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)	آلکالن فسفاتاز (واحد در لیتر)
گروه شاهد	۱۹۱/۱۵ \pm ۲۵/۴۱	۷۳/۲۰ \pm ۸/۳۴	۳۸۷/۴ \pm ۳۸
۵۰ Mg/kg	۱۵۹/۲۶ \pm ۴۶/۹۷	۶۹/۲۰ \pm ۱۱/۹*	۳۷۲/۱۲ \pm ۳۷/۳۹*
۱۰۰ Mg/kg	۲۱۹/۶۹ \pm ۱۷/۷۵	۹۱/۳۶ \pm ۱۰/۲۸	۴۳۹/۰۲ \pm ۱۳۸/۴۹
۱۵۰ Mg/kg	۳۴۴/۳۸ \pm ۱۲/۹۸*	۲۱۹/۴۱ \pm ۱۵/۹۳*	۴۷۳/۲ \pm ۴۷/۵۱*

مقادیر بصورت " میانگین \pm انحراف معیار " و وجود (*) در جدول نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P < 0/05$) نسبت به گروه شاهد است.

جدول ۲: اثر عصاره متانولی گیاه بومادران ویلهلمسی بر پارامترهای بیوشیمیایی و کلیوی موش

پارامترهای بیوشیمیایی گروه ها	بیلی روبین (میلی گرم در دسی لیتر)	کراتینین (میلی گرم در دسی لیتر)
گروه شاهد	۰/۳۶ \pm ۰/۰۱	۰/۴۸ \pm ۰/۰۹
۵۰ Mg/kg	۰/۳۵ \pm ۰/۰۱*	۰/۴۵ \pm ۰/۰۴
۱۰۰ Mg/kg	۰/۳۷ \pm ۰/۰۶	۰/۴۷ \pm ۰/۰۶
۱۵۰ Mg/kg	۰/۴۰ \pm ۰/۰۲	۰/۵۱ \pm ۰/۰۷*

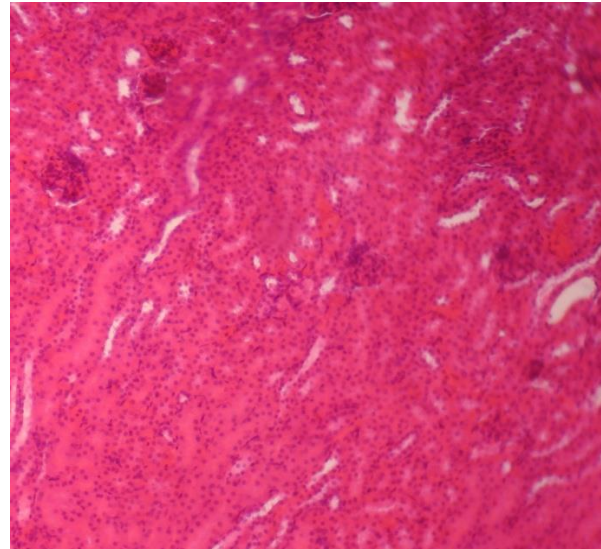
مقادیر بصورت " میانگین \pm انحراف معیار " و وجود (*) در جدول نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P < 0/05$) نسبت به گروه شاهد است.

نتایج هیستوپاتولوژی

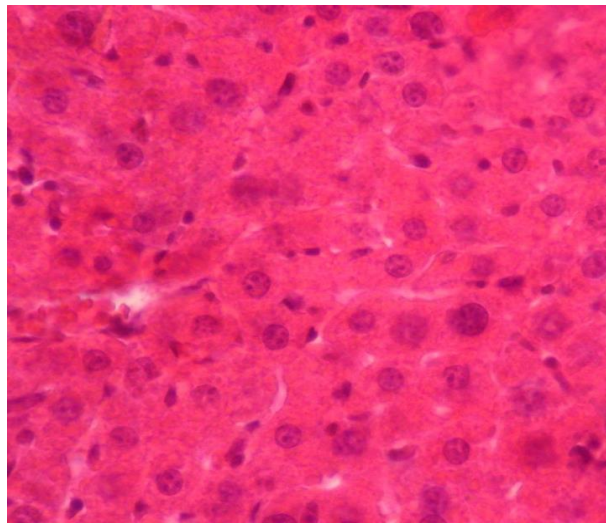
به صورت تکه تکه و کلوخ مانند بود. پرخونی نشان دهنده درگیری سیستم عروقی و خون در کبد است (شکل ۱). در کلیه بیشتر موش های دریافت کننده دوز ۱۵۰ Mg/kg، مواد شبه پروفینی در داخل توبول ها، تورم توبول ها، بسته شدن مجاری مرکزی توبولی و پر خونی در کورتکس و مدولا دیده می شد که نشانگر آسیب گلومرول است (شکل ۲).

هیستوپاتولوژی کبد و کلیه نشان داد که تنها در گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۱۵۰ Mg/kg تغییر قابل ملاحظه ای ایجاد شده و در دیگر دوزها این تغییر چشمگیر نبوده است. در کبد پرخونی و تورم هپاتوسیت ها و دژنراسیون چربی خفیفی دیده شد. اندازه و شکل هسته هپاتوسیت ها در بیشتر موش های دریافت کننده دوز ۱۵۰ Mg/kg بزرگتر از حد طبیعی شده بود و محتوای هسته نیز دربردارنده کروماتین غیرطبیعی

است (۱۵). افزایش مقدار این آنزیم ها در خون برپایه گزارش پژوهشگران می تواند نشانه سمی بودن کبد، انسداد مجاری صفراوی، بافت مردگی (Necrosis) کبدی، تخریب غشای هپاتوسیت ها، عملکرد نادرست غشای سلولی و نشت سلولی باشد (۱۶ و ۱۷ و ۱۸). همچنین، افزایش معنی داری آلکالین فسفاتاز در دوز ۱۵۰ Mg/kg و طبیعی بودن بیلی روبین در این دوز مطالعه می تواند نشان دهنده سمی بودن گیاه در دوز بالا و تاثیر آن بر اپی تلیوم مجاری صفراوی و ایجاد کلستاز باشد (۱۹) که طبق بررسی های بافت شناسی انوشا و همکاران (۱۳۹۷) علت افزایش آلکالین فسفاتاز تخریب سلول های کبدی و گشادگی سینوزوئیدها و پرخونی ورید مرکز لوبولی، آپوپتوز هپاتوسیت و انسداد مجاری صفراوی است (۲۰). افزایش نیافتن بیلی روبین با دوزهای متفاوت نسبت به گروه شاهد نشان می دهد که عصاره این گیاهان با دوزهای نامبرده اثر توکسیک بر کلیه موش صحرایی ندارد (۱۹) و چه بسا توان آنتی اکسیدانی بالا داشته باشد (۲۱). افزایش معنی دار کراتینین در دوز ۱۵۰ Mg/kg نسبت به گروه شاهد در این مطالعه را می توان به کاتابولیسم پروتئین و هیپولمی نسبت داد و به طور بایسته نمی تواند بازتاب آسیب کلیوی باشد (۲۲). گرچه تاکنون اثر عصاره متانولی بومادران ویلهلمسی بر عملکرد کبد و کلیه بررسی نشده است اما پژوهشگران اثر سایر گیاهان داروئی را بر کبد و کلیه بررسی کرده اند و نتایج مشابه نتایج مطالعه ما بدست آمده است. زاهدی و همکاران (۲۰۰۴) اثر دو گیاه داروئی سنبل طیب و گل گاوزبان را بر عملکرد کبد و کلیه در موش صحرایی بررسی نموده اند. نتایج آن نشان داد که گل گاوزبان اثر توکسیک کبدی بیشتری دارد و هر سه آنزیم آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز همچنین آلکالین فسفاتاز در دوز بالا (۲۰۰Mg/kg) افزایش معنی دار نسبت به شاهد داشتند (۱۹) که مشابه یافته های پژوهش ماست. در مطالعه دیگری حیدری و همکاران (۲۰۰۹) اثر عصاره متانولی گیاه کور را بر کبد و کلیه موش صحرایی بررسی نکردند، نتایج آن نشان داد که بیلی روبین در غلظت ۴۰۰Mg/kg معنی دار و در بالاترین غلظت (۸۰۰ Mg/kg) تفاوت معنی دار ندارد (۲۲) اما نتیجه مطالعه ما نشان داد که بیلی روبین در



شکل ۱: مقطع بافتی تهیه شده از کبد گروه تیمار شده با دوز ۱۵۰ mg/kg بومادران ویلهلمسی. تورم هپاتوسیت ها و هیپر کروماتیسیم و هسته های بزرگ و کوچک و تغییرات هسته. بزرگنمایی ۱۰۰X رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین.



شکل ۲: مقطع بافتی تهیه شده از کلیه گروه تیمار شده با دوز ۱۵۰ mg/kg بومادران ویلهلمسی. تورم توبولی. بزرگنمایی ۱۰۰X رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه با دوز ۱۵۰ Mg/kg مقادیر آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز همچنین آلکالین فسفاتاز و کراتینین نسبت به گروه شاهد افزایش معنی دار داشته است. افزایش میزان سرمی آنزیم های کبدی، نشانگر اختلال در عملکرد کبد و نفوذپذیری غشای سلول های کبدی

می‌شود. بنابراین، بایستی از مصرف همیشگی و زیاد این گیاه داروئی خودداری کرد.

این پژوهش مانند هر مطالعه دیگر با کاستی‌هایی همراه بود، در این مطالعه تنها غلظت سه دوز از عصاره الکلی (متانولی) بررسی شد که برای سنجش نتایج بدست آمده، بهتر است از عصاره هیدروالکلی هم در شرایط مشابه استفاده شود. همچنین، پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی اثر اسانس، توتال آلکالوئید، فلاونوئیدها و دیگر متابولیت‌های ثانویه گل نرگس به همراه مطالعات بافت شناسی بررسی شود.

سپاسگزاری و سپاسداری

از همه کسانی که در این پژوهش ما را یاری و پشتیبانی کردند بویژه گروه زیست شناسی و معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه سپاسگزاری می‌کنیم. این تحقیق با رعایت آیین نامه کمیته اخلاق معاونت تحقیقات وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام و با شماره ۱۲/۲/۲۵۲۳ در تاریخ ۱۳۹۷/۴/۹ در دانشگاه تصویب شد. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

غلظت های ۱۰۰ و ۱۵۰ Mg/kg معنی‌دار نیست ولی در غلظت ۵۰ Mg/kg کاهش معنی‌دار دارد. همچنین، طبق گزارش حیدری و همکاران کراتینین در بالاترین غلظت‌ها (۴۰۰ و ۸۰۰ Mg/kg) نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌دار نشان داد (۲۲) که با نتایج مطالعه ما یعنی افزایش معنی‌دار کراتینین در دوز ۱۵۰ Mg/kg مشابه بوده است.

امروزه استفاده از گیاهان داروئی و ترکیبات موثر آنها به عنوان منابع طبیعی، مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است. گونه های سرده بومادران، گیاهان داروئی هستند که پژوهش‌های گسترده ای در زمینه استخراج، شناسایی و تعیین ویژگی‌های داروئی و ترکیب موثر آنها صورت گرفته است. بومادران ویلهلمسی ترکیب‌هایی چون کامازولن (chamazulene)، پروتئین و کربوهیدرات، ترکیبات آروماتیک و فنلی، فلاونوئیدهایی چون ایزواورنتین (۲۳ و ۲۵)، آلکالوئید (۲۴) مونوترپنوئیدها و مومها (۱) دارد. بنابراین، وجود برخی مواد موثره در عصاره این گیاه را می‌توان دلیل این نتایج بیان کرد.

با توجه به یافته‌های این تحقیق، تجویز خوراکی عصاره گیاه بومادران در دوز ۵۰ Mg/kg باعث کاهش معنی‌دار، ولی در دوزهای بالا سبب افزایش معنی‌دار تست‌های کبدی و کلیوی

منابع

- Niazmand S, Erfanian Ahmadpour M, Hajzade M, Khoshnood E. The effects of aqueous-ethanol extract of *Achillea wilhelmsii* on gastric acid secretion at basal, vagotomized and vagal-stimulated conditions. *Feyz*. 2008; 12 (3):12-16.
- Sadeghi H, Radmanesh E, Akbartabar Turi M, Mohammadi R, Nazem H. Hypoglycemic Effects of *Achillea Wilhelmsii* in Normal and Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Armaghane danesh*. 2009; 14 (1):92-99.
- Ghasemi dehkordi N. Iranian herbal pharmacopoeia. Tehran, Food and Drug Administration ; 2003.
- Ghanbari S, Amjad L, Shahanipur K. The effect of essential oil of *Achillea wilhelmsii* flowers on cisplatin-induced hepatotoxicity. *Feyz*. 2017; 21 (5): 398-406.[Text in Persian]
- Heidari MR, Ebrahimi S, Mehrabani M, Pardakhti A, Vafazadeh J. Effects of methanolic extract of *Achillea wilhelmsii* C. Koh on seizure induced by picrotoxin in mice. *Journal of Babol University of Medical Sciences (Jbums)* Fall. 2005; 7(4):7-13.[Text in Persian]
- Rashidi I, Taherimoghadam M, Mozaffari A. Study of anti-inflammatory and healing effects of *Achillea millefolium* in the treatment of indomethacin-induced gastric ulcer in rat. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2005; 8(4): 9-13.[Text in Persian]
- Kordali S, Cakir A, Akcin TA, Mete E, Akcin A, Aydin T, Kilic H. Antifungal and herbicidal properties of essential oils and n-hexane extracts of *Achillea gypsicola* Hub-Mor and *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae). *industrial crops and products* 2009; 29: 562-570.
- Atai Z, Abdolahi H, Naderi Poor S, Mohamadi S. An in vitro study of the effects of Yarrow, Chamomile and Rhubarb herbal extracts on candida albicans and common oral bacteria. *The Journal of Islamic Dental Association of IRAN (JIDA)*. 2006; 18(3): 25-31.[Text in Persian]
- Chalabian F, Norouzi Arasi H, Moosavi S. A study of growth inhibitory effect of essential oils of seven species from different families on some kinds of microbes. *Journal of Medicinal Plants* September 2003; 2(7): 37-42.

10. Karamenderes C, Apaydin S. Antispasmodic effect of *Achillea nobilis* L. subsp. (O. Schwarz) Bassler on the rat isolated duodenum. *Journal of Ethnopharmacology* 2003; 84(2-3): 175-179.
11. Arzi A, Akhavan M. The effect of hydroalcoholic extract of *Achillea Millefolium* on analgesic effect of Morphine in rats. *JBUMS*. 2001; 3(4):11-14. [Text in Persian]
12. Nemeth E, Bernath J. Current pharmaceutical design (biological activities of *Yarrow* species) (*Achillea* spp.). Budapest; Bentham Science Publishers, 2008.
13. Garcia MD, Pureta R, Martinez S, Saenz MT. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects of *Achillea ageratum*. *Phytotherapy Research* 1997; 11: 376-379.
14. Rezaipoor R, Saeidnia S, Kamalinejad M. The immunosuppressive activity of *Achillea talagonica* on humoral immune responses in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; 65: 273-276.
15. Hoseini A, Vazini H, Mirazi N. The Protective effect of Hydro-Ethanollic Extract of *Tragopogon Pratensis* Leaves on Liver of Male Rats Receiving Lead Acetate. *Armaghane danesh*. 2017; 22(1):129-144. [Text in Persian]
16. Marzban A, Seyedalipour B, Mianabadi M, Taravati A. Investigation of the Enzyme activities of Alkaline Phosphatase, Lactate Dehydrogenase, Transaminase and Histopathological Changes of Liver after Exposure to NiO and NiO Nanoparticles in Rats. *JSSU*. 2017; 25 (5): 381-395.
17. Baghinia N1, Vaezi G, Malekirad AA, Baghinia M. The effects of bilberry and cinnamon on blood biochemical parameters of workers exposed to nickel and chromium contaminants. *Arak Medical University Journal* 2014; 17(92):1-8. [Text in Persian]
18. Horie M, Fukui H, Nishio K, Endoh S, Kato H, Fujita K et al. Evaluation of acute oxidative stress induced by NiO nanoparticles in vivo and in vitro. *J Occup Health* 2011; 53(2):64-74.
19. Zahedi MJ, Heidari MR, Mohajeri M. Study the Effect of *Valeriana Officinalis* and *Echium Amoenum* on the Liver and Renal Function Tests in Rats. *JKMU*. 2004; 10(1): 22-27. [Text in Persian]
20. Anoosha F, Seyedalipour B, Taravati A, Movahedi M. Comparative study on toxicity of Ni nanoparticle and Nickel chloride on liver enzymes and tissue in Rats. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2018; 25(5): 649-658. [Text in Persian]
21. Modaresi M, Mesri Por M, Ghobadi Por M. Effect of hydroalcoholic Zingiber extract on creatinine and blood urea nitrogen (BUN) of mice. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2006; 8(3): 48-53. [Text in Persian]
22. Heidari M, Mirshamsi M, Naghibi B, Heidari M, Vafazade J, Heidari M. Evaluation of Hepatotoxicity and Renal Toxicity of Methanolic Extract of *Capparis Spinosa* in Rats. *JSSU*. 2010; 18 (1): 47-55.
23. Dokhani Sh, Cottrell T, Khajeddin J, Mazza G. Analysis of aroma and phenolic components of selected *Achillea* species. *Plant Foods for Human Nutrition* 2005; 60: 55-62.
24. Southon IW, and Buringham J. *Dictionary of Alkaloids*. New York: Chapman and Hall; 1989.
25. Asgary S, Naderi GH, Sarafzadegan N, Mohamadifard N, Mostafavi S, Vakili R. Antihypertensiv and antihyperlipidemic effects of *Achillea wilhelmsii*. *Drugs* 2000; 26(3): 89-93.