

بررسی اثر حفاظتی گیاه *Salvia macrosiphon Boiss* بر سطح سرمی اوره و کراتینین ناشی از ایسکمی رپرفیوژن کلیوی

شادی حسینوندی^۱، فیروزه اسدی^۲، ایرج سلیمی کیا^{۳*}

۱- دانشجوی داروسازی، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۳ / تابستان ۱۴۰۰ / مسلسل ۸۸

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱/۲۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۲/۱

مقدمه: ایسکمی رپرفیوژن کلیوی به عنوان پاتوفیزیولوژی زمینه‌ی انواع اختلالات بالینی مانند کاهش نارسایی حاد کلیه شناخته شده است. با توجه به اهمیت گونه‌های فعال اکسیژن و استرس اکسیداتیو در طی ایسکمی رپرفیوژن، یکی از مهم‌ترین استراژی‌های درمان برای کاهش آسیب ایسکمی رپرفیوژن، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد. گیاهان جنس سالویا از جمله *Boiss. Salvia macrosiphon* غنی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی هستند. در مطالعه حاضر اثر حفاظتی این گیاه و فلاونوئید آن در جلوگیری از آسیب کلیوی ناشی از ایسکمی رپرفیوژن بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۲ رت در ۶ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل شم، کنترل و ۴ گروه درمانی بود که یک گروه با ماده استاندارد لوتئولین و ۳ گروه با غلظت‌های (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰) میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت روزانه با عصاره متانلی گیاه سالویا ماکروسیفون به مدت ۲۰ روز قبل از ایجاد ایسکمی پیش‌درمانی شدند. ۲۴ ساعت پس از ایجاد ایسکمی از رت‌ها خونگیری انجام شد و سطح سرمی کراتینین و اوره آنها اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره متانلی گیاه سالویا با اختلاف معناداری کمتر از ۰/۰۰۱ باعث کاهش سطح اوره و کراتینین شد. همچنین لوتئولین توانست به صورت معنی‌دار سطح هر دو فاکتور را کاهش دهد.

بحث و نتیجه‌گیری: در این مطالعه اثر مثبت و معنادار فلاونوئید لوتئولین و عصاره گیاه سالویا بر سطح اوره و کراتینین اثبات شد. این تأثیر مربوط به خاصیت آنتی‌اکسیدانی فلاونوئید و عصاره متانلی گیاه می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی رپرفیوژن، کلیه *Salvia macrosiphon Boiss*، لوتئولین.

*آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی.

پست الکترونیک: IrajSalimikia@yahoo.com

مقدمه

ایسکمی رپر فیوژن کلیوی به عنوان پاتوفیزیولوژی زمینه ای انواع اختلالات بالینی شدید مانند نارسایی حاد کلیوی شناخته شده است که در بیماران آسیب ناشی از ایسکمی کلیه می تواند در نتیجه ی پیوند کلیه، نفروکتومی پارشیال، خون رسانی مجدد شریان کلیه، تروما، هیدرونفروزیس، شوک، سپسیس، هایپر تنشن شدید و جراحی های اورولوژی ایجاد شود (۳-۱).

ایسکمی به عنوان نارسایی یا قطع جریان خون به یک ارگان اولین قسمت از آسیب ایسکمی رپر فیوژن است که با تغییر متابولیسم به سمت بی هوازی مشخص می شود و به دلایل مختلف همچون جراحی، ترومبوزیس، آترواسکلروزیس، هایپوولمی، سندرم حاد کرونری، پیوند عضو، انفارکتوس و سکتة اتفاق می افتد (۷-۴).

آسیب ایسکمی رپر فیوژن کلیوی می تواند منجر به نارسایی یا نقص عملکرد کلیه شود، این آسیب کلیوی یک علت شایع نارسایی حاد کلیوی است که با طیف وسیعی از مرگ و میر همراه است. همچنین یکی از نگرانی های مهم در هنگام پیوند کلیه، ایسکمی رپر فیوژن در بافت پیوندی و متعاقب آن رد پیوند است (۸). ایسکمی کلیه همچنین می تواند منجر به فشار خون بالا و نارسایی مزمن کلیه نیز شود (۹).

نارسایی حاد کلیوی سندرمی است که مشخصه آن کاهش سریع میزان فیلتراسیون گلومرولی احتباس مواد زائد نیتروژندار مثل ازت اوره خون، کراتینین سرم، اختلالات حجم مایع خارج سلولی، هوموستاز الکترولیت و اسید و باز و همچنین کاهش دفع ادرار می باشد (۱۰).

یکی از مکانیسم های بسیار مهم دخیل در ایجاد آسیب سلولی ناشی از فرآیند ایسکمی رپر فیوژن تولید گونه های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species: ROS) است. این گونه ها می توانند موجب آسیب اکسیداتیو ماکرومولکولهای سلولی مانند لیپیدهای غشائی، پروتئینها و اسیدهای نوکلئیک شوند (۱۱،۱۲). بنابراین یکی از مهم ترین استراتژی های درمان برای کاهش آسیب ایسکمی رپر فیوژن که مطالعات بیشتری

روی آن انجام شده، استفاده از آنتی اکسیدان ها است که با جمع آوری و خنثی کردن یا مهار رادیکال های آزاد از استرس اکسیداتیو جلوگیری می کنند (۱۳).

در سال های اخیر، علاقه به یافتن آنتی اکسیدان های طبیعی از مواد گیاهی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. فرآورده های گیاهی و محصولات آنها منابع غنی از انواع ترکیبات با فعالیت های بیولوژیکی متفاوت از جمله فعالیت های آنتی اکسیدانی و مهارکنندگی رادیکال های آزاد هستند. فلاونوئیدها یک دسته از ترکیبات پلی فنولیک در گیاهان مختلف از جمله گیاهان خانواده Lamiaceae هستند که توانایی جمع آوری ROS ها، مهار پراکسیداسیون لیپید و اثرات ضدالتهابی دارند (۱۴). جنس سالویا که عمدتاً در ایران با نام مریم گلی شناخته می شود، متعلق به خانواده لامیاسه است. این جنس در حدود ۷۰۰ گونه دارد که در سراسر جهان پراکنده اند و در ایران دارای ۵۸ گونه است که حدود ۱۷ گونه آنها بومی هستند (۱۵).

گیاه *Salvia macrosiphon* Boiss در ایران مرمرشک یا مریم گلی لوله ای نامیده می شود گونه ای از جنس سالویاست. در اندام هوایی گیاهان این جنس ترکیباتی از جمله انواع منو و دی ترپن ها و فلاونوئید ها از جمله مشتقات لوتئولین (شکل ۱) وجود دارند (۱۶). در سال های اخیر گزارشات مختلفی مبنی بر اثرات مفید ترکیبات پلی فنلی و آنتی اکسیدانی گیاهان بر روی ایسکمیک رپر فیوژن گزارش شده است. بنابراین هدف از انجام این تحقیق بررسی اثرات محافظتی عصاره متانلی و ترکیب لوتئولین موجود در اندام هوایی گیاه سالویا ماکروسیفون در آسیبهای ناشی از ایسکمی رپر فیوژن کلیوی در رت ها است (۱۷).

مواد و روش ها

مواد

در این مطالعه پودر لوتئولین ۱۰ میلی گرمی از شرکت سیگما، متانول و ویال کتامین و زایلازین از شرکت مرک خریداری شد.

جمع آوری و شناسایی گیاه

در این مطالعه اندام هوایی *Salvia macrosiphon* Boiss در فصل بهار در اطراف کرمانشاه جمع آوری شد. بعد از شناسایی توسط گیاه شناس نمونه ها در سایه خشک شدند و سپس با استفاده از آسیاب آزمایشگاهی خرد شدند.

عصاره گیری

حدود ۴۰۰ گرم از پودر خشک شده را با یک لیتر متانول به مدت ۲۴ ساعت خیسانده و فیلتر شد (سه بار و هر بار به مدت ۲۴ ساعت). محلول حاصل از فیلتراسیون را در دمای اتاق ۲۵ درجه سلسیوس با استفاده از دستگاه روتاری در زیر هود تقطیر شد و عصاره به جا مانده در ته ظرف جمع آوری شد. عصاره بدست آمده برای خشک شدن بهتر به مدت ۲۴ ساعت Freeze-dry شد. سپس میزان مورد نیاز از عصاره را در حلال مناسب (آب مقطر) حل کرده و طبق دوزاژ تعریف شده برای گاوآژ استفاده شد.

حیوانات آزمایشگاهی و گروه بندی

برای مطالعه ۴۲ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار، در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم، از مرکز تحقیقات خرم آباد تهیه شد. رت ها در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی گراد بمدت ۲۰ روز در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی لرستان واقع در کمالوند نگهداری شدند و به صورت زیر گروه بندی شدند.

۱- گروه Sham: گروهی که هیچ درمانی بر روی آن انجام نشده است

۲- گروه Control: گروهی که ایسکمیک رپرفیوژن در آن القا شده است و فقط آب مقطر دریافت کردند.

۳- گروه IR + MS 50: در این گروه پیش از ایجاد ایسکمیک در کلیه ها، رت ها به مدت ۲۰ روز به میزان ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم از عصاره متانلی به صورت خوراکی گاوآژ شدند و سپس در آنها ایسکمیک ایجاد شد.

۴- گروه IR+MS 100: در این گروه پیش از ایجاد

ایسکمیک در کلیه ها، رت ها به مدت ۲۰ روز به میزان ۱۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم از عصاره به صورت خوراکی گاوآژ شدند و سپس در آنها ایسکمیک ایجاد شد.

۵- گروه IR+ MS 150: در این گروه پیش از ایجاد

ایسکمیک در کلیه ها، رت ها به مدت ۲۰ روز به میزان ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم از عصاره به صورت خوراکی گاوآژ شدند و سپس در آنها ایسکمیک ایجاد شد.

۶- گروه IR+LT: در این گروه پیش از ایجاد ایسکمیک

در کلیه ها، رت ها به مدت ۲۰ روز به میزان ۱۰۰ μl / mg ۰/۱۲۵ روزانه به هر رت لوتولین بصورت داخل صفاقی تزریق شد و سپس در آنها ایسکمیک ایجاد شد.

القای ایسکمیک رپرفیوژن

پس از مشخص کردن محل دقیق جراحی در پهلو راست رت ها، ابتدا موهای ناحیه مورد نظر با استفاده از تیغ تراشیده شد و با بتادین استریل شد. با باز کردن پهلو و کنار زدن چربی ها، کلیه راست پیدا و پایکهای کلیوی مشخص شدند. عروق ناف کلیه راست با کلمپ با فشار ملایم به مدت ۴۵ دقیقه بسته شد (در این زمان رنگ کلیه سفید شد و با تأیید رنگ پدیدگی عمل ایسکمیک انجام شد). بعد از ۴۵ دقیقه ایسکمیک، کلمپ برداشته شد و قهوه‌ای شدن مجدد رنگ کلیه پیگیری شد (برافروختگی کلیه تأیید رپرفیوژن است). در طول ۴۵ دقیقه ایسکمیک، احشاء و کلیه با گاز استریل مرطوب و گرم با نرمال سالین حمایت شد. بعد از اطمینان از برقراری جریان خون کلیه لایه‌های پهلو حیوان توسط نخ سیلک دوخته شد (۹).

تجزیه و تحلیل داده ها

برای آنالیز آماری از نرم افزار SPSS استفاده شد. از آزمونهای آماری ANOVA یک طرفه برای بررسی داده های پارامتریک (Tukey post test) و از آزمون آماری Kruskal Wallis با Dunn's post test برای بررسی

داده های غیر پارامتریک استفاده شد. در تمام آزمون ها ی فوق $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بازده عصاره

در بخش گیاهی از ۴۰۰ گرم پودر خشک اندام هوایی گیاه حدود ۱۱ گرم عصاره به صورت پودر خشک و به کمک دستگاه فریز درایر به بدست آمد.

بررسی فاکتورهای عملکردی کلیه

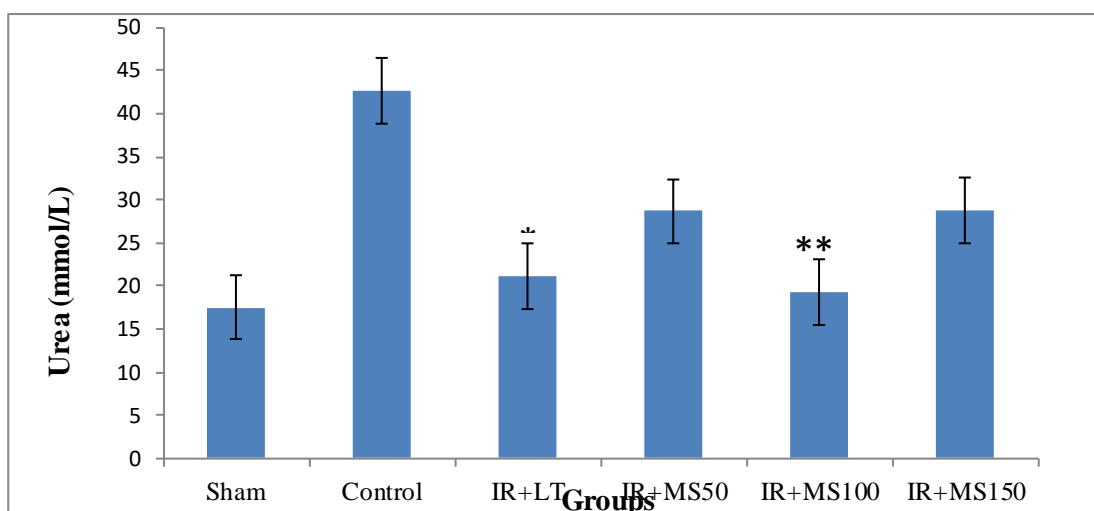
اوره و کراتینین سرم نیز جزء شاخص‌های عملکردی کلیه محسوب می‌شوند. که با استفاده از کیت سنجش مربوطه با دستگاه اتوآنالیزور اندازه گیری شدند.

بررسی و تعیین مقدار اوره

در بررسی فاکتور اوره سرمی میانگین سطح اوره بر حسب میلی مول بر لیتر در گروه شم $17/549 \pm 1/28$ و میانگین این پارامتر در رت های گروه کنترل که فقط ایسکمی رپرفیوژن بدون دارو شده بودند $22/250 \pm 42/610$ بود. میانگین و انحراف معیار اوره خون در گروه دریافت کننده لوتولین با غلظت

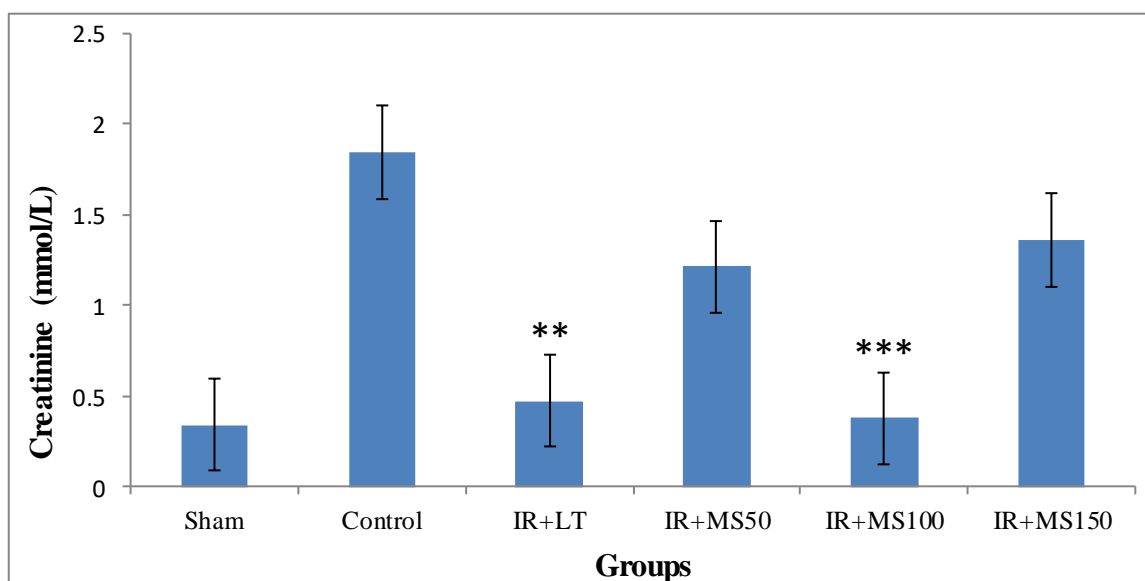
بررسی و تعیین مقدار کراتینین

در بررسی فاکتور کراتینین که آن نیز نشانگر میزان عملکرد کلیه هاست تجویز فلاونوئید لوتولین با غلظت $0/125 \text{ mg/day/rat}$ به صورت تزریقی با اختلاف معناداری $P < 0/01$ و غلظت 100 mg/kg/day از عصاره گیاه سالویا ماکروسیفون به صورت خوراکی با اختلاف معناداری $P < 0/001$ توانست سطح سرمی کراتینین را کاهش دهد نمودار ۲. سایر داده های مربوطه در جدول ۱ موجود می باشد.



نمودار ۱. نمودار مقایسه سطح سرمی اوره در گروه های مطالعه. * کاهش معنادار نسبت به گروه Control با $P\text{-value} < 0.05$ *** کاهش معنادار نسبت به گروه Control با $P\text{-value} < 0.001$.

Sham: گروهی که در مدت ۲۰ روز قبل از جراحی هیچ دارویی دریافت نکرد، طی بیهوشی شکم آن ها باز و بسته شد بدون ایجاد ایسکمی. Control: گروهی که دارو دریافت نکرد و تنها در آنها ایسکمی القا گردید. IR+LT: گروه دریافت کننده لوتولین ($0/125 \text{ mg/day/rat}$) به حجم $100 \mu\text{l}$. گروه های درمانی با عصاره متانولی گیاه سالویا ماکروسیفون که بعد از گذشت ۲۰ روز از پیش درمانی در آنها ایسکمی ایجاد شد؛ IR+MS50: گروه دریافت کننده 50 mg/kg/day از عصاره گیاه سالویا ماکروسیفون. IR+MS100: گروه دریافت کننده 100 mg/kg/day از عصاره گیاه. IR+MS150: گروه دریافت کننده 150 mg/kg/day از عصاره گیاه.



نمودار ۲. نمودار مقایسه سطح سرمی کراتینین در گروه های مطالعه. * کاهش معنادار نسبت به گروه Control با $P < 0.01$ *** کاهش معنادار نسبت به گروه Control با $P < 0.001$.

Sham: گروهی که در مدت ۲۰ روز قبل از جراحی هیچ دارویی دریافت نکرد، طی بیهوشی شکم آن ها باز و بسته شد بدون ایجاد ایسکمی. Control: گروهی که دارو دریافت نکرد و تنها در آنها ایسکمی القا گردید. IR+LT: گروه دریافت کننده لوتنولین (۱/۲۵ mg/day/rat) به حجم ۱۰۰ μl. گروه های درمانی با عصاره متانولی گیاه سالویا ماکروسیفون که بعد از گذشت ۲۰ روز از پیش درمانی در آنها ایسکمی ایجاد شد؛ IR+MS50: گروه دریافت کننده ۵۰ mg/kg/day از عصاره گیاه سالویا ماکروسیفون. IR+MS100: گروه دریافت کننده ۱۰۰ mg/kg/day از عصاره گیاه. IR+MS150: گروه دریافت کننده ۱۵۰ mg/kg/day از عصاره گیاه

جدول ۱. غلظت ± انحراف معیار سطح سرمی اوره و کراتینین در گروه های دریافت کننده عصاره گیاه و فلاونوئید لوتنولین.

گروهها	اوره	کراتینین
Sham	۱۷/۵۴۹ ± ۱/۲۸۰ ^c	۰/۳۴۴۳ ± ۰/۰۵۳۸۱ ^c
Control	۴۲/۶۱۰ ± ۲/۲۵۰	۱/۸۴۴ ± ۰/۰۸۵۴۱
IR+LT	۲۱/۱۶۹ ± ۰/۹۸۱۶ ^a	۰/۴۷۷۱ ± ۰/۰۶۴۷۳ ^b
IR+MS50	۲۸/۶۷۷ ± ۲/۳۲۷	۱/۲۱۴ ± ۰/۰۳۸۲۳
IR+MS100	۱۹/۲۷۰ ± ۰/۷۲۴۷ ^c	۰/۳۸ ± ۰/۰۲۱۶۰ ^c
IR+MS150	۲۸/۷۳۱ ± ۱/۳۹۴	۱/۳۶۳ ± ۰/۱۱۲۸

گروه های شم که هیچ مداخله درمانی نداشت، گروه Control که بمدت ۲۰ روز قبل از ایسکمی تنها با حاملی که عصاره گیاه در آن حل شده بود گاوژ شدند. گروه IR+LT ماده استاندارد، لوتنولین، را ۲۰ روز قبل از ایجاد ایسکمی به صورت تزریق داخل صفاقی به میزان ۱/۲۵ mg / ۱۰۰ μl، هر رت، روزانه دریافت کرد. گروه های درمانی IR+MS که با سه غلظت مختلف (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ mg/kg) از عصاره متانولی گیاه سالویا ماکروسیفون بمدت ۲۰ روز قبل از ایجاد ایسکمی گاوژ شدند. تعداد رت ها در تمام گروه ۷ عدد است. a: نشان دهنده وجود تفاوت معنادار با گروه Control ($P < 0.05$), b: نشان دهنده وجود تفاوت معنادار با گروه Control ($P < 0.01$), c: نشان دهنده وجود تفاوت معنادار با گروه Control ($P < 0.001$)

بحث و نتیجه گیری

بر اساس مطالعات انجام شده گونه های فعال اکسیژن ROS اثر تخریبی بالایی بر سلول های بدن دارند و در پاتوژنز بیماری ایسکمیک رپرپیوژن نقش اساسی دارند (۱۸). این

رادیکالهای آزاد موجب آسیب اکسیداتیو ماکرومولکولهای سلولی همانند اسیدهای نوکلئیک، پروتئینها و پراکسیداسیون چربیهای غیراشباع موجود در غشاهای سلولی می شوند که واکنش زنجیره ای اخیر منجر به

تولید رادیکالهای پراکسیل و لیپوپراکسیدها می شود. در نهایت این فرآیند موجب اختلال در عملکرد میتوکندری، متابولیسم انرژی، نفوذ پذیری انتخابی غشاء و هموستاز کلسیم می شود که با مرگ سلولی همراه است. همچنین می توانند موجب آسیب سلول های اندوتلیال، سلولهای مزانشیمال گلومرولی و سلول های اپیتلیال توبولهای کلیوی شده آپوپتوز را در این سلول ها القاء کنند (۱۹،۲۰).

همچنین سایر مطالعات نشان داده است عملکرد این گونه های فعال اکسیژن و رادیکال های آزاد تولید شده توسط آنها را میت وان با استفاده از ترکیبات آنتی اکسیدان و جمع کننده های رادیکال به حداقل رساند و در نتیجه اثر ایسکمیک رپرفیوژن را تا حد ممکن کم کرد (۲۱،۲۲). لیپید پراکسیداسیون همچنین منجر به اختلال در عملکرد آنزیم ها و رسپتور های متصل به غشا و در نهایت باعث اختلال عملکرد کلیه ها می شود. می توان با استفاده از پیش درمانی توسط آنتی اکسیدان ها، از وقوع این اثرات مخرب در هنگام ایسکمیک رپرفیوژن جلوگیری کرد (۲۳).

در مطالعه حاضر اثر محافظتی فلاونوئید لوتئولین و عصاره متانلی گیاه سالویا ماکروسیفون بر روی سطح سرمی اوره و کراتینین مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه در گروه کنترل (ایسکمیک رپرفیوژن بدون هیچ درمان خاص) نسبت به گروه شم که هیچ پروسه درمانی خاصی بر آنها اعمال نشده بود افزایش آشکار در سطح اوره و کراتینین سرمی دیده شد ($P < 0/001$)، جدول ۱ که نشان دهنده صحت انجام فرآیند ایسکمیک رپرفیوژن می باشد. همان گونه در نمودار ۱ مشاهده می شود تزریق فلاونوئید لوتئولین با اختلاف معنادار $P < 0/01$ نسبت به گروه کنترل باعث کاهش سطح اوره خون شده است. همچنین غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر گیلوگرم از عصاره توانسته با $P < 0/001$ سطح اوره خون را کاهش دهد.

گزارشات فراوانی از اثرات آنتی اکسیدانی لوتئولین وجود دارد (۲۴) که می توان اثرات مشاهده شده را به این خاصیت نسبت داد. وجود کاهش بیشتر در اوره سرمی در گروه ۱۰۰ میلی گرمی از عصاره نشان دهنده این حقیقت است که علاوه بر فلاونوئید ترکیبات دیگری از جمله انواع منوترپن ها وجود دارند که آنها نیز واجد اثرات آنتی اکسیدانی قابل ملاحظه هستند و میت وانند از افزایش اوره به دنیل ایسکمیک جلوگیری کنند (۲۵). به همین ترتیب لوتئولین و دوز ۱۰۰ میلی گرمی عصاره متانلی توانسته میزان کراتینین سرم را کاهش دهد. سطوح اوره و کراتینین نشانگر سلامت یا عدم سلامت کلیه ها و کاهش این دو متابولیت سمی در سرم نشان دهنده ی تاثیر مثبت تجویز داروها و بهبود عملکرد کلیه هاست. در طی آسیب ایسکمیک رپرفیوژن به دلیل آسیب رسیدن به بافت کلیه و اندوتلیال عروق میزان فیلتراسیون گلومرولی کاهش یافته و سطح سرمی کراتینین که تقریباً به طور کامل فیلتر می شود و همچنین اوره افزایش می یابد (۲۶،۲۷).

مطالعات نشان داده که سطح کراتینین سرم و نیتروژن اوره خون در رت های دچار ایسکمیک رپرفیوژن کلیوی نسبت به رت های گروه شم بسیار بیشتر بوده که در نتیجه اختلال کلیه بعد از ایجاد ایسکمیک رپرفیوژن ایجاد می شود. همچنین نتایج در این مطالعه نشان داده شد که پیش درمانی با عصاره گیاه *Salvia miltiorrhiza* باعث کاهش میزان سطح کراتینین سرم و نیتروژن اوره خون در گروه های تیمار می شود. بنابراین پیش درمانی با عصاره این گیاه در پیشگیری از اختلال ناشی از ایسکمیک رپرفیوژن مفید بوده است (۲۸). نکته جالب اینکه در مقایسه بین دوز های دریافتی کاهش میزان اوره و کراتینین در گروه دریافت کننده ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم از عصاره گیاه (IR+MS100)، نسبت به دو گروه دیگر بیشتر بود. این امر نشان می دهد که دوز بالاتر از

نویسندگان از جناب آقای ویسکرمی برای جمع آوری و شناسایی گیاه تقدیر و تشکر به عمل می آورند.

عصاره متانلی گیاه می تواند در کاهش میزان این دو فاکتور اثر معکوس و مضر داشته باشد.

تشکر و قدردانی

مطالعه فوق با کد اخلاق IR.LUMS.REC.1399.206

در دانشگاه علوم پزشکی لرستان تصویب شده است.

Reference

1. Liu F, Ni W, Zhang J, Wang G, Li F, Ren W. Administration of curcumin protects kidney tubules against renal ischemia-reperfusion injury (RIRI) by modulating nitric oxide (NO) signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(1):401-11.
2. Ertekin A, Apaydin Yildirim B. Protective Effects of Hesperidin and Coenzyme Q10 on Experimental Gastrocnemius Muscle Ischemia/Reperfusion Model in Rats. *Int J Vet Sci Res.* 2018;6(1):219-24.
3. Francis A, Baynosa R. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving Hyperb Med*. 2017;47(2):110.
4. Jiang G, Wang M, Wang L, Chen H, Chen Z, Guo J, et al. The protective effect of nesfatin-1 against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Ren Fail*. 2015;37(5):882-9.
5. Sedaghat Z, Kadkhodae M, Seifi B, Salehi E, Najafi A, Dargahi L. Remote per-conditioning reduces oxidative stress, downregulates cyclo-oxygenase-2 expression and attenuates ischaemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(2):97-103.
6. Hou X, Xiao H, Zhang Y, Zeng X, Huang M, Chen X, et al. Transient receptor potential channel 6 knockdown prevents apoptosis of renal tubular epithelial cells upon oxidative stress via autophagy activation. *Cell Death Dis*. 2018;9(10):1-15.
7. Basile D. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kid Int*. 2007;72(2):151-6.
8. Sun D, Wan X, Pan B-b, Sun Q, Ji X-b, Zhang F, et al. Bioinformatics Analysis of Genes and Pathways of CD11b+/Ly6C intermediate Macrophages after Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Cur Med Sci*. 2018;38(1):70-7.
9. Khalil AA, Aziz FA, Hall JC. Reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(3):1024-33.
10. Menting TP, Wever KE, Ozdemir-van Brunschot DM, Van der Vliet DJ, Rovers MM, Warle MC. Ischaemic preconditioning for the reduction of renal ischaemia reperfusion injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(3).
11. Paller MS, Hoidal J, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest*. 1984;74(4):1156-64
12. Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Ann Rev Med*. 2016;67:293-307.
13. Zweier JL, Talukder MH. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2006;70(2):181-90.
14. Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DE, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*. 2001. 25-418: (4) 74
15. Salimikia I, Aryanpour M, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Abdolghaffari AH,

- Samadi N, Sabbaghziarani F, Gholami M, Monsef-Esfahani HR. Phytochemical and wound healing effects of methanolic extract of *Salvia multicaulis* Vahl. in rat. *J. Med. Plants*. 2016 Mar 15;1(57):38-46.
16. Salimikia I, Monsef-Esfahani HR, Gohari AR, Salek M. Phytochemical analysis and antioxidant activity of *Salvia chloroleuca* aerial extracts. *Iran Red Crescent Med J*. 2016 Aug;18(8).
17. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015. 74-97:55.
18. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2007;376(1-2):1-43.
19. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19.
20. Hagihara M, Nishigaki I, Maseki M, Yagi K. Age-dependent changes in lipid peroxide levels in the lipoprotein fractions of human serum. *J gerontol*. 1984;39(3):269-72.
21. Girotti AW. Mechanisms of lipid peroxidation. *J Free Radic Biol Med*. 1985;1(2):87-95.
22. Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kid Int*. 2004;65(5):1714-23.
23. Guz G, Demirogullari B, Uluşu NN, Dogu C, Demirtola A, Kavutcu M, et al. Stobadine protects rat kidney against ischaemia/reperfusion injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(3):210-6.
24. Cos P, Ying L, Calomme M, Hu JP, Cimanga K, Van Poel B, et al. Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *J Nat Prod*. 1998;61(1):71-6.
25. Ekinci Akdemir FN, Gülçin İ, Karagöz B, Soslu R, Alwasel SH. A comparative study on the antioxidant effects of hesperidin and ellagic acid against skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(sup4):114-8.
26. Sahna E, Parlakpınar H, Cihan OF, Turkoz Y, Acet A. Effects of aminoguanidine against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Cell Biochemistry and Function: Cell biochem its mod active agents dis*. 2006;24(2):137-41.
27. Guz G, Demirogullari B, Uluşu NN, Dogu C, Demirtola A, Kavutcu M, et al. Stobadine protects rat kidney against ischaemia/reperfusion injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(3):210-6.
28. Chen G, Fu Y, Wu X. Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* extract against renal ischemia-reperfusion-induced injury in rats. *Molecules*. 2012;17(2):1191-202.

Evaluation of the Protective Effect of *Salvia macrosiphon* Boiss on the Serum Urea and Creatinine Levels in Renal Ischemia Reperfusion Injury

Hosivandi S¹, Asadi F², Salimikia I^{3*}

1. Pharmacy Student, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

2. Assistant Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

3. Assistant Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, Irajsalimikia@yahoo.com

Received: 11 April 2021

Accepted: 22 May 2021

Abstract

Background: Renal ischemia-reperfusion is known as the underlying pathophysiology of a variety of severe clinical disorders, such as acute renal failure. The use of antioxidants is one of the most important treatment strategies to reduce the ischemia-reperfusion induced injury due to the importance of reactive oxygen species and oxidative stress during ischemia reperfusion. *Salvia* species, especially *Salvia macrosiphon* Boiss, are rich in antioxidant compounds. The present study aimed to investigate the protective effects of these substances on renal ischemia reperfusion.

Materials and Methods: In this study, 42 Wistar rats were divided into six groups of seven animals per group. The groups included a sham, a control, and four treatments. One of the treatment groups was treated with luteolin, and the other three groups were treated with different concentrations (50, 100, 150 mg/kg) of *Salvia macrosiphon* Boiss methanolic extract for 20 days before ischemia. After 24 hours following ischemia, blood samples were taken from the rats, and their serum creatinine and urea levels were evaluated.

Results: *Salvia macrosiphon* Boiss extract (at the dose of 100 mg/kg) significantly reduced urea and creatinine levels ($P < 0.001$). Moreover, Luteolin decreased both creatinine ($P < 0.01$) and urea ($P < 0.05$) levels.

Conclusion: This study confirmed the positive and significant effect of *Salvia macrosiphon* Boiss extract and Luteolin on the studied factors. The observed effect could be in part due to the potential antioxidant properties of flavonoids and methanol extract of *Salvia macrosiphon* Boiss.

Keywords: Ischemia Reperfusion, Kidney, Luteolin, *Salvia macrosiphon* Boiss.

***Citation:** Hosivandi S, Asadi F, Salimikia I. Evaluation of the Protective Effect of *Salvia macrosiphon* Boiss on Serum Levels of Urea and Creatinine in Renal Ischemia Reperfusion Injury. *Yafte*. 2021; 23(3):79-88.