مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شمارهٔ ۲، بهمن ۱۳۹۲، صفحه ۴۸-۴۲

# تاثیر عصاره سیر بر درمان و پیشگیری از سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین در موش سفید صحرایی

حمید نصری(MD)[۱]، محمود رفیعیان(PhD)[۲*]

۱- گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

دریافت: ۹۲/۴/۱۸، اصلاح: ۹۲/۶/۱۳، پذیرش: ۹۲/۸/۱۵

## خلاصه

**سابقه و هدف:** نفروتوکسیسیتی ناشی از مصرف جنتامایسین منجر به تولید گونه های آزاد اکسیژنی (ROS) در کلیه می شود از آنجائیکه سیر دارای خواص آنتی اکسیدانی است در این مطالعه اثر سیر بر بهبود نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین با اندازه گیری میزان ترکیبات فنلی و ظرفیت آنتی اکسیدانی گیاه مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روشها:** در این تحقیق تجربی ۵۰ سر موش سفید صحرایی نر نژاد ویستار در ۵ گروه با تعداد مساوی تقسیم شدند: گروه I: بدون دریافت دارو; گروه II: گروه جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg به مدت ۱۰ روز); گروهIII: گروه عصاره سیر (۲۰mg/kg از طریق تزریق داخل صفاقی به مدت ۱۰ روز); گروه IV: ابتدا جنتامایسین و سپس عصاره سیر (۲۰mg/kg به مدت ۱۰ روز); گروه V: گروه جنتامایسین و عصاره سیر بطور همزمان. روز بعد از آخرین دوز دارو نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین (Cr) سرم اندازه گیری شده و گروهها مورد مقایسه قرار گرفتند.

**یافته ها:** نتایج دلالت بر آن داشت که جنتامایسین میزان Cr و BUN را به ترتیب حدود سه و چهار برابر افزایش داده ($p<0/05$) و مصرف سیر پس ازمصرف جنتامایسین سطوح این دو فاکتور را به سطح نرمال برگرداند. میزان فلاونوئید در عصاره سیر ۶/۱±۰/۵mg/g (معادل روتین) و مقدار ترکیبات فنولی ۱۲/۹±۰/۸mg/g (معادل گالیک اسید) بود. فعالیت انتی اکسیدانی (درصد بازدارندگی یا ظرفیت گیاه در جلوگیری از تولید پراکسید در لینولئیک اسید) برابر با ۵۲/۶٪ بود.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشان می دهد که سیر ضمن داشتن ترکیبات فنلی و خاصیت آنتی اکسیدانی می تواند در برگشت آسیب ناشی از جنتامایسین موثر باشد و مطالعات بیشتری به منظور کاهش آسیب توبولی سیر پیشنهاد می شود.

**واژه های کلیدی:** سیر، جنتامایسین، نفروتوکسیسیتی.

## مقدمه

جنتامایسین یکی از آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی است که در درمان عفونت ها، بخصوص علیه باکتری های گرم منفی استفاده می شود (۲و۱). نفروتوکسیسیتی یکی از عوارض جانبی جدی ناشی از مصرف جنتامایسین می باشد و اعتقاد بر این است که این اثر ناشی از تولید گونه های آزاد اکسیژنی (ROS=Radical) در کلیه می باشد (۵-۳). گونه های آزاد اکسیژنی منجر به وازوکانستریکشن و کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی می گردد. ROS همچنین از طریق پراکسیداسیون لیپید و تغییرات پروتئینی باعث آسیب سلولی و نکروز می شود (۸-۶). در حالی که بیشترین میزان دارو در ادرار دفع می شود، مقداری از آن در کورتکس کلیه تجمع پیداکرده و منجر به آسیب سلولی در کلیه می گردد (۹). جنتامایسین، منجر به تولید آنیون سوپر اکسید، هیدروژن پراکسید و رادیکال هیدروکسیل در میتوکندری های کلیه میشود (۱۱-۱۰). علاوه بر این، در کورتکس کلیه موشهای درمان شده با جنتامایسین تولید هیدروژن پراکسید، لیپوپراکسیداسیون و محتوای نیتروتیروزینکربونیل پروتئین افزایش و گلوتاتیون کاهش پیدا می کند (۱۴-۱۲). از این رو استفاده از ترکیباتی که اجزاء آنتی اکسیدان دارند (۱۵) می تواند شدت آسیب کلیوی ناشی از جنتامایسین را بهبود بخشند (۱۸-۱۶). بعلاوه، کلیه رت های درمان شده با جنتامایسین نسبت به اثرات ROS حساس تر است، چرا که کلیه آنها دچار کمبود آنزیم آنتی اکسیدان سوپر اکسید دسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز و کاتالاز است (۲۱-۱۹). بیشتر مردم بر این باورند که با مصرف سیر می توان از بیماری های مختلف پیشگیری کرد. در حالی که مطالعات کلینیکی و تجربی تائید می کند که

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۳۳۲-۷۵-۰۱-۱۳۸۹ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر محمود رفیعیان
آدرس: شهرکرد، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، تلفن: ۰۳۸۱-۳۳۴۶۶۹۲
e-mail:rafeian@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.2.7.5 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.2.42 ]

تجربیات باستان در ارتباط با اثرات سودمند سیر اعتبار خودش حتی در پیشگیری از اختلالات متعدد را حفظ نموده است (۲۵-۲۲)، بیشتر گزارشات گذشته به طور متقاعد کننده ای اشاره بر این دارند که سیر اثر ضد سرطان داشته، لیپیدهای نامتناسب پلاسما و اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پائین (LDL ) را کم کرده و تجمع نا مناسب پلاکتی و فشار خون بالا را تنظیم می کند (۲۸-۲۶). به نظر می رسد که مکانیسم حفاظتی گیاه، تحریک تولید نیتریک اکسید در سلولهای اندوتلیال باشد (۳۱-۲۹). سیر همچنین ممکن است یک محیط ضدالتهابی را به واسطه سیتوکین ها در خون انسان گسترش دهد (۳۴-۳۲). اثرات سیر از طریق تولید هیدروژن سولفید در بخش بزرگی میانجی گری می شود. پلی سولفیدهای مشتق شده از سیر به وسیله اریتروسیت ها به هیدروژن سولفید تبدیل می گردند که موجب شل شدن عضلات صاف عروق شده و به طور مشهودی فشار خون را کاهش می دهد. مشخص شده است که خواص سیر ناشی از وجود اجزائی مانند ارگانوسولفورهای محلول در آب، اس- الیل سیستئین و اجزاء محلول در چربی مانند دی الیل سولفید می باشد (۳۵).

هدف اول از انجام این مطالعه تعیین اثر پیشگیری کننده عصاره سیر بر روی نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین و شناسایی احتمال اثر درمانی سیر، بر روی آسیب کلیوی در رت ها، پس از ایجاد آسیب می باشد.

## مواد و روشها

**داروها و روش های شیمیایی:** پروتکل درمانی جنتامایسین استفاده شده در این مطالعه شامل ۱۰۰mg/kg جنتامایسین روزانه به روش تزریق داخل صفاقی بود (۲۱).

**تهیه عصاره اتانولی سیر:** سیر تازه رسیده از یک مزرعه در استان همدان خریداری شد. سیر خریداری شده تمیز و بطور جداگانه خرد و له گردید. سپس به مدت ۴۸ ساعت با اتانول ۹۶٪ خیسانده شد. پس از این مدت سیر خیسانده صاف و مواد باقی مانده به مدت ۵ دقیقه در ۳۰۰۰ سانتریفیوژ شد. مایع رویی نید فیلتر و به مایع اول اضافه گردید. سپس با دستگاه تقطیر در خلاء چرخان در ۴۰ درجه سانتی گراد تبخیر شد. عصاره در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی گراد ذخیره و موقع نیاز با محلول نرمال سالین غلظت های نهایی آماده شد.

**اندازه گیری فلاونوئید کل:** مقدار کل فلاونوئیدهای عصاره سیر با روش رنگ سنجی تعیین شد (۳۶). در این روش ۰/۵ میلی لیتر از عصاره سیر و یا روتین (استاندارد فلاونوئید) را با ۱/۵ میلی لیتر متانول، ۰/۱ میلی لیتر آلومینیم کلراید ۱۰٪ ۰/۱ میلی لیتر پتاسیم استات و ۲/۸ میلی لیتر آب مقطر مخلوط کرده و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شد. سپس میزان جذب در طول موج ۴۱۵ اندازه گیری گردید. منحنی استاندارد با غلظت های ۲۵ تا ۵۰۰ قسمت در میلیون روتین در متانول تهیه شد.

**اندازه گیری کل ترکیبات فنولیک:** مقدار ترکیبات فنولیک موجود در عصاره سیر به روش کلریمتریو با استفاده از معرف Folin-Ciocalteu اندازه گیری شد (۳۷). بطور خلاصه، ۵ میلی لیتر از عصاره سیر و یا گالیک اسید (ترکیب استاندارد فنولی) به نسبت ۱:۱۰ با معرف Folin-Ciocalteu و ۴ میلی لیتر محلول ۰/۱ مولار کربنات کلسیم مخلوط شد. مخلوط برای ۱۵ دقیقه نگهداشته شد و مقدار فنول کل با روش رنگ سنجی در۶۷۵ نانومتر اندازه گیری شد. منحنی استاندار با غلظت های صفر تا ۲۵۰ میلی گرم بر میلی لیتر از محلول گالیک اسید در متانول: آب (۵۰:۵۰vol/vol) تهیه شد. مقدار کل فنول بر حسب گالیک اسید مشخص شد (mg/g).

**تعیین فعالیت آنتی اکسیدانی:** روش فریک-تیوسیانات جهت تعیین فعالیت آنتی اکسیدانی عصاره سیر به کار گرفته شد (۴۰-۳۸). در یک ویال مناسب، ۵۰۰µg از عصاره سیر را در اتانول حل و به یک ترکیب شامل ۲/۸۸ mL لینولئیک اسید ۲/۵٪ و ۹ mL بافر فسفات ۴۰mM اضافه گردید. ویال برای مدت ۹۶ ساعت در دمای ۴۰°C انکوبه شد. ۰/۱ ml از محتوای ویال با ۹/۷ mL اتانول ۷۵٪، ۰/۱ mL آمونیوم تیوسیانات و ۰/۱ Ml کلرید آهن رقیق شد. میزان جذب نمونه در ۵۰۰ nm اندازه گیری و درصد بازدارندگی (ظرفیت جلوگیری از تولید پراکسید در لینولئیک اسید) با فرمول زیر محاسبه شد:

درصد بازدارندگی= [1-(مقدار جذب کنترل/ مقدار جذب نمونه)]×100

درصد بالای بازدارندگی دلالت بر یک فعالیت آنتی اکسیدانی بالا دارد. اتانول در داخل نمونه و بدون معرف به عنوان کنترل منفی استفاده شد.

**حیوانات:** نمونه های مطالعه شامل ۵۰ رت نر نژاد Wistar با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم بود. رت ها از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز خریداری شد. همه حیوانات در شرایط مشابه در لانه حیوانات مرکز تحقیقات نگهداری شدند و دسترسی کافی به آب و غذا داشتند. محیط نگهداری حیوانات دارای رطوبت و دمای کنترل شده به ترتیب ۶۰-۵۰٪ و ۲۵±۳C° بود. علاوه بر این آنها در یک سیکل ۱۲ ساعته تاریک-روشن (روشنایی در ساعت ۷ صبح) نگهداری شدندو دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. در طول مدت آزمایش سلامت کلی و فعالیت آنها نیز بطور کامل بررسی شد. آزمایش بر روی حیوانات طبق راهنمای انجمن ملی سلامت در ارتباط با حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت (۴۱).

**طراحی آزمایش:**

حیوانات بطور تصادفی در ۵ گروه با تعداد مساوی رت بشکل زیر تقسیم شدند:

گروه ۱ (کنترل): بدون دریافت دارو و با شرایط یکسان با سایر گروه ها برای مدت ۱۰ روز نگهداری شدند و سپس کشته شدند.

گروه II (کنترل مثبت): رت ها در این گروه ۱۰۰ mg/kg جنتامایسین از طریق تزریق داخل صفاقی به مدت ۱۰ روز متوالی دریافت کردند و سپس کشته شدند.

گروهIII (سیر): رت ها در این گروه ۲۰ mg/kg عصاره سیر از طریق تزریق داخل صفاقی به مدت ۱۰ روز دریافت کردند و سپس کشته شدند.

گروه IV (سیر+ جنتامایسین؛ ۲۰ روز): رت های این گروه به مدت ۱۰ روز جنتامایسین دریافت کردند (۱۰۰ mg/kg) سپس عصاره سیر (۲۰ mg/kg) را برای ۱۰ روز بعد دریافت و کشته شدند.

گروهV (سیر+ جنتامایسین؛ ۱۰ روز): رت های این گروه ترکیب جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg) و عصاره سیر (۲۰ mg/kg) را برای مدت ۱۰ روز دریافت کردند و سپس کشته شدند.

در اولین روز (قبل از شروع آزمایش) و در روز آخر (روز کشتن موش ها) جهت اندازه گیری، کراتینین و BUN از تمامی رت ها نمونه سرم تهیه شد. رتها به وسیله تزریق کتامین (داخل صفاقی) و تحت بیهوشی عمومی کشته شدند و کلیه آنها سریعا جهت بررسی های بافت شناسی برداشته شد.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.2.7.5 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.2.42 ]

**تعیین سطوح BUN و Cr سرم:** میزان BUN و Cr با روش رنگ سنجی و با استفاده از کیتهای تجاری توسط یک اتوآنالیزر اندازه گیری شد.

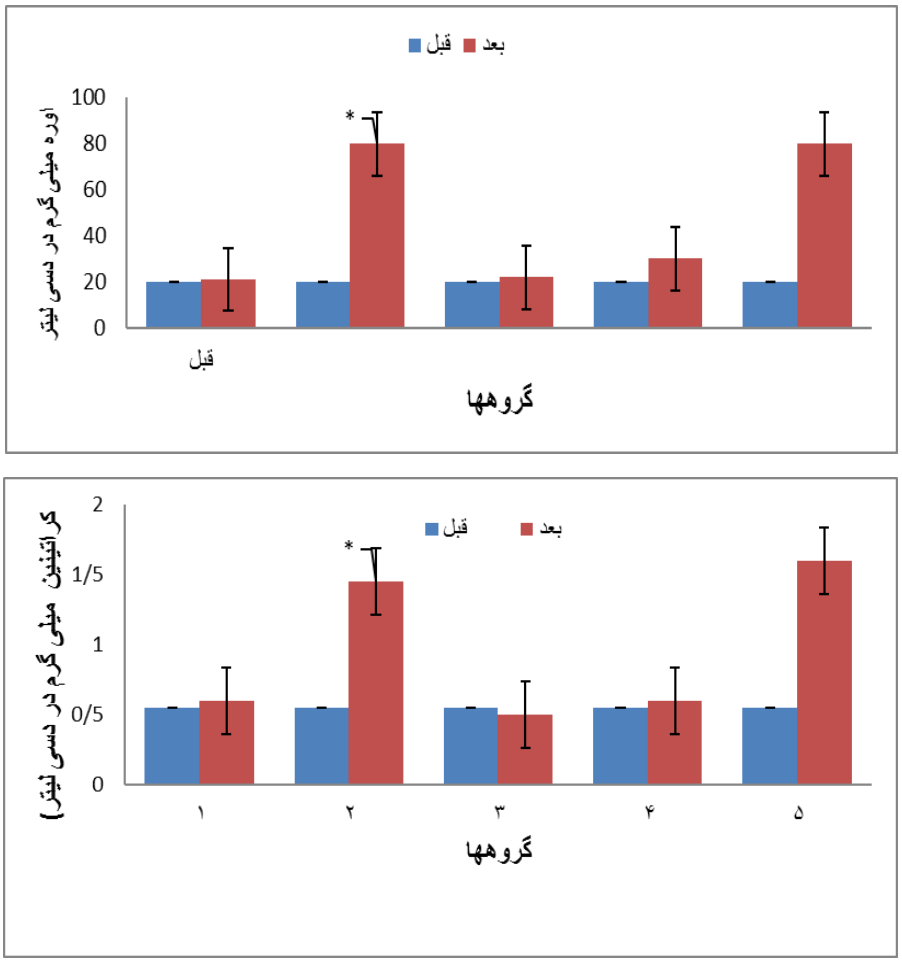
نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شد. از آزمون تی زوجی جهت مقایسه سطوح BUN و Cr قبل و بعد از آزمایش استفاده شد. روش ANOVA نیز جهت مقایسه سطوح BUN و Cr در گروه های مختلف به کار گرفته شد. جهت مقایسه درجه آسیب پاتولوژی در بین گروه ها از آزمون Mann-Whitney U-Test یا Kruskal-Wallis استفاده شد و $p<۰/۰۵$ نیز از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

## یافته ها

میزان فلاونوئید در عصاره سیر mg/g ۰/۵±۶/۱ (معادل روتین) و مقدار ترکیبات فنولی mg/g ۰/۸±۱۲/۹ (معادل گالیک اسید) بود. فعالیت آنتی اکسیدانی (درصد بازدارندگی یا ظرفیت گیاه در جلوگیری از تولید پراکسید در لینولئیک اسید) برابر با ۵۲/۶٪ بود.

**اثر عصاره سیر بر روی سطح BUN و Cr:** سطوح BUN, Cr اختلاف معنی داری قبل از مطالعه نداشت. سطوح این اجزاء در گروه شاهد (I) و گروه درمان شده با عصاره سیر تنها (III)، پس از مداخله نیز اختلاف معنی داری نداشت. گروه درمان شده با جنتامایسین (II) پس از در مقالسه با گروه مصرف کننده عصاره (IV) طبق انتظار افزایش معنی دار در سطح BUN ,Cr را نشان می داد ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۱).

سطح این پارامترها در گروه تحت درمان ۱۰ روزه عصاره سیر پس از درمان ۱۰ روزه جنتامایسین (IV) به طور معنی داری کمتر از مقادیر این پارامتر ها در گروه (II) و (V) گزارش شد ($p<۰/۰۵$).




**نمودار ۱. سطوح سرمی اوره و کراتینین قبل و بعد از مداخله در گروه های مورد مطالعه.**

گروه ۱: بدون دریافت دارو; گروه ۲: گروه جنتامایسین (mg/kg ۱۰۰ به مدت ۱۰ روز) ; گروه۳: گروه عصاره سیر (mg/kg۲۰ از طریق تزریق داخل صفاقی به مدت ۱۰ روز); گروه ۴: گروه جنتامایسین سپس عصاره سیر (mg/kg۲۰ به مدت ۱۰ روز); گروه ۵: گروه جنتامایسین و عصاره سیر $P<0.05$* در مقایسه به های ۱، ۳ و ۴. همانطور که مشاهده می شود مصرف همزمان جنتامایسین و سیر نتوانسته است از ایجاد آسیب سلولی توسط جنتامایسین جلوگیری کند.

## بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه جنتامایسین میزان Cr و BUN را به ترتیب حدود سه و چهار برابر افزایش داده و مصرف سیر پس از مصرف جنتامایسین سطوح این دو فاکتور را به سطح نرمال برگرداند. همچنین درجات آسیب پاتولوژی نشان می دهد که درمان با سیر پس از مصرف ۱۰ روزه جنتامایسین، درجه آسیب را به طور

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.2.7.5 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.2.42 ]

مشهودی کاهش می دهد. در حالی که درمان همزمان با جنتامایسین و سیر برای مدت ۱۰ روز نمی تواند آسیب ایجاد شده توسط جنتامایسین را کاهش دهد. جنتامایسین یکی از آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی است که هنوز علیه عفونتهای ناشی از باکتری های هوازی گرم منفی استفاده می شود. هر چند استفاده از آن به علت ایجاد اختلال در کلیه که در ۳۰٪ بیماران تحت درمان با آن ایجاد می شود، محدود شده است (۴۲). دارو ممکن است در سلول های اپی تلیال توبولی جمع شود و منجر به تغییراتی شود که با کاهش حاشیه مسواکی سلول اپی تلیالی شروع شده و به نکروز توبولی آشکار، فعال شدن آپوپتوز و پروتئولیز وسیع منتهی شود. جنتامایسین همچنین با تولید رادیکال های آزاد، تحریک رسپتورهای حساس به کلسیم خارج سلولی و کاهش جریان خون کلیه و التهاب باعث مرگ سلولی می شود (۳۹). داروهای آنتی اکسیدان به علت اثر مصونیت نسبی که دارند، موارد مناسبی برای بررسی بر روی انسان هستند. سیر، یک ماده غذایی شایع در سراسر جهان است و اثرات دارویی آن در زمان های گذشته و باستان به خوبی شناسایی شده است. سیر به علت خواص آنتی باکتریال، ضد سرطانزایی، کاهنده چربی خون، کاهنده قند خون، ضد قارچ و خواص ضد آترواسکلروز و انتی اکسیدانی علیه رادیکالهای آزاد شناخته شده است (۴۳). اثر محافظتی که آنتی اکسیدان مشتق شده از سیر، یعنی اس-آللیل سیستئین بر روی آسیب کلیوی و استرس اکسیداتیو تولید شده توسط ایسکمی و نیز بر قراری جریان مجدد خون کلیوی دارد، نشان داده شده است (۴۴). اثر سودمند آنتی اکسیدانی پودر سیر نیز آزموده شده و نفروتوکیسیتی ناشی از به کار بردن دی کرومات پتاسیم با استفاده از پودر سیر ۲٪ برای مدت یک ماه در رت ها اصلاح شده است (۴۵). اس-آللیل مرکاپتوسیستئین (یکی از ترکیبات ارگانوسولفوره محلول در آب که در عصاره سیر کهنه یافت می شود) رادیکالهای هیدروکسیل را در محیط آزمایشگاهی بر می دارد و نیز استرس اکیسداتیو و نیتروزاتیو و آسیب کلیوی ناشی از جنتامایسین را در بافت زنده کاهش می دهد (۱۴).

جنتامایسین سریعا و غالبا توسط فیلتراسیون گلومرولی دفع می شود و باز جذب مجدد دارو به مقدار کم اما جالب توجه از طریق توبول پروگزیمال منجر به تجمع آن در کورتکس کلیه می شود که توجیه کننده نفروتوکسیسیتی ناشی از جنتامایسین است (۴۸-۴۶). مکانیسمی که جنتامایسین به وسیله آن منجر به نفروتوکسیسیتی می شود ناشناخته باقی مانده است، هر چند این فرضیه وجود دارد که استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو در این فرآیند دخیل هستند (۴۸). مشخص شده است که OH, O2 و H2O2 در آسیب کلیوی ناشی از جنتامایسین درگیر هستند (۴۸). از این گذشته، جنتامایسین به وسیله میتوکندری منجر به تولید H2O2 می شود (۴۸). جهت یافتن اثر دی-آللیل سولفید (DAS)، یکی از مشتقات سیر با ترکیبات آنتی اکسیدانی، Pedraza-مطالعات دیگری انجام شده و نشان داده شد که مارکرهای استرس اکسیداتیو کلیه شامل نیتروتیروزین و کربونیل پروتئین که در گروه جنتاماسین تولید شده بود، توسط DAS در گروه DAS+ جنتامایسین اصلاح می شود. مکانیسمی که توسط آن DAS اثر حفاظتی بر روی نفروتوکسیتی ناشی از جنتامایسین ایجاد می کند، حداقل تا حدودی به کاهش استرس اکسیداتیو در کورتکس کلیه ارتباط داده شده است (۴۸). درحالی که اثر قابل قبول بهبود یابنده ای در درمان همزمان جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg) و عصاره سیر (۲۰ mg/kg) مشاهده نشد، کاهش واضحی در نفروتوکسیستی جنتاماسین به وسیله عصاره سیر هنگامی که رت ها ابتدا ۱۰ روز جنتامایسین را دریافت کردند و سپس برای ۱۰ روز بعدی تحت درمان با عصاره سیر به مقدار ۲۰ mg/kg از طریق داخل صفاقی قرار گرفتند، مشاهده شد.

در حد اطلاع ما، این اولین مطالعه ای است که یک پروتکول بعد درمان را اجرا می کند. ما رت ها را به مدت ۱۰ روز پس از مصرف جنتامایسین، با عصاره سیر درمان کردیم. به نظر می رسد که در ۱۰ روز اول ضایعات توبولی ایجاد شده توسط جنتامایسین گسترش پیدا کرده است و در ۱۰ روز بعدی درمان با عصاره سیر ضایعات اصلاح شدند و بهبود پیدا کردند.

مطالعه حاضر نشان می دهد که بکار بردن عصاره سیر پس از جنتامایسین، برای نارسایی حاد کلیه ناشی از جنتامایسین موثر است. بنابراین می توان فرض را بر این داشت که سیر یک داروی نفروپروتکتیو جهت کاهش آسیب توبولی ایجاد شده توسط جنتامایسین یا داروهای نفروتوکسیک دیگری است که با مکانیسمی شبیه آمینوگلیکوزید ها فعالیت می کنند.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و بدلیل حمایت مالی از تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.2.7.5 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.2.42 ]

# Preventive and Curative Effect of Garlic on Nephrotoxic Effect of Gentamicin in Rat

**H. Nasri (MD) [1], M. Rafieian-Kopaei (PhD) [2*]**

1. Department of Nephropathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. Medicinal Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

**J Babol Univ Med Sci; 16(2); Feb 2014; pp: 42-48**

**Received: Jul 9th 2013, Revised: Sep 4th 2013, Accepted: Nov 6th 2013.**

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE**: Nephrotoxicity due to gentamicin consumption has been attributed to reactive oxygen species. Garlic possesses antioxidant activity. This study was aimed to find out whether garlic has ameliorative effects on GM nephrotoxicity. The phenolic content and antioxidant activity of garlic were also determined.

**METHODS:** Fifty male Wistar rats were randomly divided into 5 equal groups as follows; I: Animals were kept in the same condition as others without receiving drugs. II: The rats were injected intraperitoneally (i.p.) 100 mg/kg of gentamicin for 10 consecutive days. Group III: Rats in this group received garlic juice 20 mg/kg i.p. for 10 days. IV: rats in this group received gentamicin for 10 days then received 20 mg/kg garlic i.p. for the next 10 days. V: Rats in this group received a combination of intraperitoneally gentamicin and garlic 20 mg/kg for 10 days. The day after this period, serum BUN and creatinine (Cr) were measured.

**FINDINGS:** Gentamicin treatment increased the serum levels of Cr and BUN about three and four times ($p<0.05$) and post administration of garlic after 10 days of gentamicin treatment attenuated the damage score significantly to normal level. The flavonoid level in garlic extract was 6.1±0.5 mg/g (Rutin equivalent) and phenolic level was 12.9± 0.8 mg/g (garlic acid equivalent). The antioxidant activity (The percentage of inhibition or capacity of the plant extract in prevention of peroxide production in linoleic acid) was 52.6%.

**CONCLUSION:** Garlic, having phenolic compounds and antioxidant activity, is effective in attenuating tubular injury induced by GM. Further studies are recommended to reduce tubular injury.

**KEY WORDS:** *Garlic, Gentamicin, Nephrotoxicity.*

**Please cite this article as follows:**

Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Preventive and curative effect of garlic on nephrotoxic effect of gentamicin in rat. J Babol Univ Med Sci 2014;16(2):42-48.

*Corresponding Author; **M. Rafieian-Kopaei (PhD)**

**Address:** Medicial Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

**Tel:** +98 381 3346692

**E-mail:** rafieian@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.2.7.5 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.2.42 ]

## References

1.Rafieian-Kopaei M, Nasri H, Nematbakhsh M, et al. Erythropoietin ameliorates genetamicin-induced renal toxicity: A biochemical and histopathological study. J Nephropathol 2012;1(2):109-16.

2.Nasri H. Acute kidney injury and beyond. J Ren Inj Prev 2012;1(1):1-2.

3.Kadkhodaee M. Erythropoietin; bright future and new hopes for an old drug. J Nephropathol 2012;1(2):81-2.

4.Asgary S, Moshtaghian SJ, Setorki M, et al. Hypoglycaemic and hypolipidemic effects of pumpkin (Cucurbita pepo L.) on alloxan-induced diabetic rats. Afr J Pharm Pharmacol 201l;5(23):2620- 6.

5.Tavafi M. Protection of renal tubules against gentamicin induced nephrotoxicity. J Ren Inj Prev 2012; 2(1):5-6.

6.Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Ginger and diabetic nephropathy. J Ren Inj Prev 2012; 2(1): 9-10.

7.Nasri H. Effect of garlic extract on blood glucose level and lipid profile in normal and alloxan diabetic rabbits. Adv Clin Exp Med. 2013; 22(3):449-50.

8.Baradaran A, Mahmoud Rafieian-Kopaei M. Histopathological study of the combination of metformin and garlic juice for the attenuation of gentamicin renal toxicity in rats. J Ren Inj Prev 2012;2(1):15-21.

9.Einollahi B. Are acquired cystic kidney disease and autosomal dominant polycystic kidney disease risk factors for renal cell carcinoma in kidney transplant patients? J Nephropathol 2012;1(2):65-8.

10.Rafieian-Kopaei M, Baradaran A, Rafieian M. Plants antioxidants: from laboratory to clinic. J Nephropathol 2013; 2(2):152-3.

11. Rafieian-Kopaie M. Medicinal plants for renal injury prevention. J Ren Inj Prev 2013;2(2):63-5.

12.Nasri H. Preventive role of erythropoietin against aminoglycoside renal toxicity inducednephropathy; current knowledge and new concepts. J Ren Inj Prev 2012;2(1):29-30.

13.Gheissari A, Mehrasa P, Merrikhi A, Madihi Y. Acute kidney injury: A pediatric experience over 10 years at a tertiary care center. J Nephropathol 2012;1(2):101-8.

14.Nasri H. Renoprotective effects of garlic. J Ren Inj Prev 2012;2(1):27-8.

15.Rafieian-Kopaei M, Baradaran A, Rafieian M. Oxidative stress and the paradoxical effects of antioxidants. J Res Med Sci 2013;18(7): 628

16.Sedighi M, Nasri H, Rafieian-kopaei M, Mortazaei S. Reversal effect of Achillea millefolium extract on ileum contractions. J HerbMed Pharmacol 2013;2(1):5-8.

17.Nasri H, Nematbakhsh M, Ghobadi S, Ansari R, Shahinfard N, Rafieian-Kopaei M. Preventive and curative effects of ginger extract against histopathologic changes of gentamicin-induced tubular toxicity in rats. Int J Prev Med 2013;4: 316-21.

18.Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Herbal medicine and diabetic kidney disease. J Nephropharmacol 2013;2(1):1-2.

19.Gheshlaghi F. Malignant drug-induced rhabdomyolysis. J Nephropathol 2012;1(1):59-60.

20.Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin improves diabetic kidney disease. J Nephropharmacol 2012;1(1):1-2.

21.Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. J Ren Inj Prev 2013;2(1): 59-62.

22.Nagourney RA. Garlic: medicinal food or nutritious medicine? J Med Food 1998;1(1):13-28.

23.Iwalokun BA, Ogunledun A, Ogbolu DO, Bamiro SB, Jimi-Omojola J. In vitro antimicrobial properties of aqueous garlic extract against multidrug-resistant bacteria and Candida species from Nigeria. J Med Food 2004;7(3):327-33.

24.Nasri H. On the occasion of the world diabetes day2013; diabetes education and prevention; a nephrology point of view. J Ren Inj Prev 2013;2(2):31-2.

25.Tolou-Ghamari Z. Nephro and neurotoxicity of calcineurin inhibitors and mechanisms of rejections: A review on tacrolimus and cyclosporin in organ transplantation. J Nephropathol 2012;1(1):23-30.

26.Rafieian-Kopaie M, Nasri H. Silymarin and diabetic nephropathy. J Ren Inj Prev 2012;1(1):3-5.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.2.7.5 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.2.42 ]

27.Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants and the human needs. J HerbMed Plarmacol 2012;1(1):1-2.
28.Islam MS, Choi H. Comparative effects of dietary ginger (Zingiberofficinale) and garlic (Allium sativum) investigated in a type 2 diabetes model of rats. J Med Food 2008;11(1):152-9.
29.Razo-Rodriguez AC, Chirino YI, Sinchez-Gonzalez DJ, Martinez CM, Cruz C, Pedraza-Chaverri J. Garlic powder ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress. J Med Food 2008;11(3):582-6.
30.Tayebi Khosroshahi H. Short history about renal transplantation program in Iran and the world: Special focus on world kidney day 2012. J Nephropathol 2012;1(1):5-10.
31.Mariee AD, Abd-Allah GM, El-Yamany MF. Renal oxidative stress and nitric oxide production in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats: the possible modulatory effects of garlic (Allium sativum L.). Biotechnol Appl Biochem 2009;52(Pt 3):227-32.
32.Pedraza-Chaverri J, Yam-Canul P, Chirino YI, et al. Protective effects of garlic powder against potassium dichromate-induced oxidative stress and nephrotoxicity. Food ChemToxicol 2008;46(2):619-27.
33.Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Comment on: Anti-Oxidative Stress Activity of Stachys lavandulifolia Aqueous Extract in Humans. Cell J 2013;15(3):272-3.
34.Chung LY. The antioxidant properties of garlic compounds: allyl cysteine, alliin, allicin, and allyl disulfide. J Med Food 2006;9(2):205-13.
35.Sener G, Sakarcan A, Yegen BC. Role of garlic in the prevention of ischemia-reperfusion injury. Mol Nutr Food Res 2007;51(11):1345-52.
36.Shirzad H, Kiani M, Shirzad M. Impacts of tomato extract on the mice fibrosarcoma cells. J HerbMed Pharmacol 2013; 2(1): 13-6.
37.Rafieian-Kopaie M. Metformin and renal injury protection. J Ren Inj Prev 2013;2(3):91-2.
38.Khajehdehi P. Turmeric: Reemerging of a neglected Asian traditional remedy. J Nephropathol 2012;21(1):17-22.
39.Shirzad H, Shahrani M, Rafieian-Kopaei M. Comparison of morphine and tramadol effects on phagocytic activity of mice peritoneal phagocytes in vivo. Int Immunopharmacol 2009;9(7-8):968-70.
40.Nasri H, Baradaran A, Ardalan MR, Mardani S, Momeni A, Rafieian-Kopaei M. Bright renoprotective properties of metformin: beyond blood glucose regulatory effects. Iran J Kidney Dis 2013;7(6):423-8.
41.Shirzad H, Taji F, Rafieian-Kopaei M. Correlation between antioxidant activity of garlic extracts and WEHI-164 fibrosarcomatumor growth in BALB/c mice. J Med Food 2011;14(9):969-74.
42.Nasri H, Nematbakhsh M, Ghobadi S, Ansari R, Shahinfard N, Rafieian-Kopaei M. Preventive and curative effects of ginger extract against histopathologic changes of gentamicin-induced tubular toxicity in rats. Int J Prev Med 2013; 4(3):316-21.
43.Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. Teucrium polium and kidney. J Ren Inj Prev 2012;2(1):3-4.
44.Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, et al. A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. Eur J Pharmacol 2002;450(1):67-76.
45.Rafieian-Kopaei M, Baradaran A, Merrikhi A, Nematbakhsh M, Madihi Y, Nasri H. Efficacy of co-administration of garlic extract and metformin for prevention of gentamicin–renal toxicity in Wistar rats: A biochemical study. Int J Prev Med 2013;4(3):258-64.
46.Shirzad H, Taji F, Pourgheysari B, Raisi S, Rafieian-Kopaei M. Comparison of antitumour activities of heated and raw garlic extracts on fibrosarcoma in mice. J Babol Univ Med Sci 2012;14(6):77-83. [in Persian]
47.Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. Mayo Clin Proc 1999;74(5):519-28.
48.Walker PD, Barri Y, Shah SV. Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. Ren Fail1999; 21:433-42.
49.Yang CL, Du XH, Han YX. Renal cortical mitochondria are the source of oxygen free radicals enhanced by gentamicin. Ren Fail 1995;17(1):21-6.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.2.7.5 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.2.42 ]