

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: ۸۵/۴/۱۹

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 میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی زردچوبه و به گروه سوم (C) سرم فیزیولوژی به طور خوراکی داده شد. به گروه‌های آزمایش، استامینوفن و عصاره‌ی زردچوبه با مقادیر ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت هم زمان داده شد. پس از ۲۴ ساعت جهت انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی، نمونه‌ی خون از شریان ژوگولار گرفته شد و کبد برای بررسی هیستوپاتولوژیک در فرمالین ۱۰ درصد قرارداد شد.

یافته‌ها: 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 ($P < 0.05$). 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 می‌شود.

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

مقدمه

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 ۱۵ گرم از این

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.

*دانشجوی دکتری 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

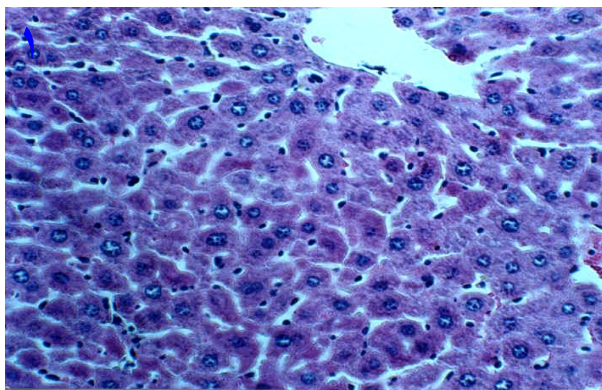
دارو شواهد بالینی آسیب کبدی را آشکار می‌کند. استامینوفن توسط سیستم P-450 سیتوکروم به یک متابولیت سمی به نام ان-استیل-پارابنزوکینون-ایمین (N-Acetyl-P-benzoQuinoneimine [NAPQI]) تبدیل می‌گردد. این متابولیت با اتصال به گلوپروتئین به اسید مرکاپتوریک محلول در آب تبدیل شده و از طریق کلیه دفع می‌شود. در مواردی که مقادیر زیادی از این دارو مصرف شود تولید بیش از حد متابولیت‌های سمی، سبب تمام شدن گلوپروتئین‌های 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 (کورکومینوید شامل کورکومین و مشتقات آن) است. کورکومین ترکیب فعال بیولوژیکی زردچوبه است و بیشتر خواص درمانی زردچوبه از جمله اثر آنتی اکسیدانی (۴)، ضد سرطانی (۵) و حفاظت کبدی (۶) آن مربوط به کورکومین است. از آن جا که زردچوبه موجب افزایش فعالیت آنزیم گلوپروتئین - S - ترانسفراز می‌گردد (۷)، بنابراین از طریق افزایش ذخایر گلوپروتئین 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 ۱۳۸۴ 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.

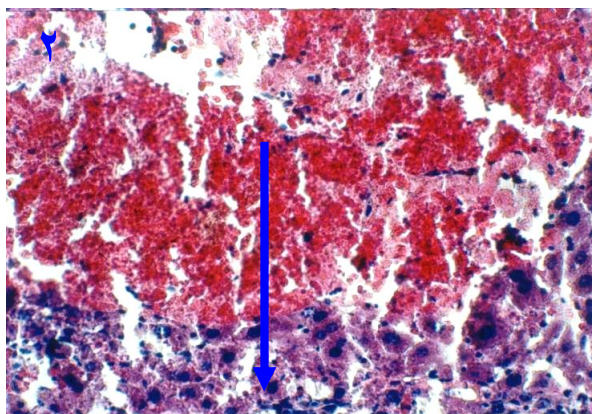
روش بررسی

در این پژوهش تجربی، حیوانات مورد آزمایش موش‌های آزمایشگاهی نر با نژاد ان-ماری (Natural Mouse Research Institute [NMRI]) در محدوده‌ی وزنی 20 ± 5 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 ۱۶ 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، ۴۰۰، 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 ۲۴ ساعت از تجویز خوراکی و پس از بی‌هوشی،

(تصویر ۲). نتایج حاصل از گروه‌های آزمون بدین شرح است:



تصویر ۱: بافت کبدی طبیعی بوده و هیچ‌گونه اثری از نکروز در کبد مشاهده نمی‌شود (گروه کنترل و عصاره‌ی زردچوبه).



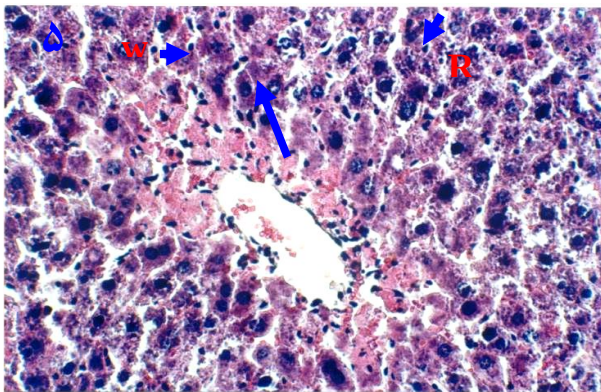
تصویر ۲: مقطع بافت کبد پس از تجویز دوز سمی استامینوفن، نکروز مرکز لوبولی وسیعی (پیکان) همراه با احتقان شدید مشاهده می‌شود.

در گروه T₁ 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 (تصویر ۳). در گروه T₂ 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 ۴).

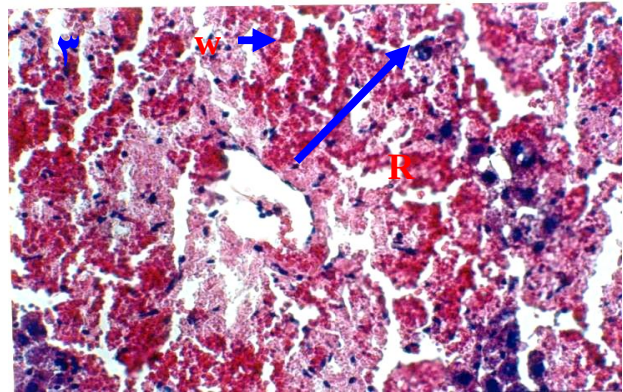
عروق گردن حیوان قطع گردید و خون خروجی به درون لوله‌های دوکی شکل منتقل شد. لوله‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و سپس سرم‌ها جدا و به ظروف نگهداری سرم انتقال داده شدند. آسپارات ترانس آمیناز (Aspartate Transaminase [AST]) و آلانین ترانس آمیناز (Alanine Transaminase [ALT]) سرم‌ها 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 آماده‌سازی 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-ئوزین 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

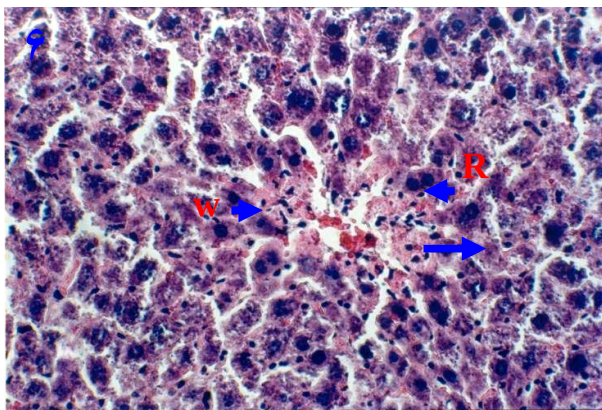
مطالعات هیستوپاتولوژیک نشان دادند که در گروه C و B که به ترتیب سرم فیزیولوژی و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی زردچوبه دریافت کرده بودند، بافت کبدی طبیعی بوده و هیچ‌گونه اثری از نکروز در کبد مشاهده نگردید (تصویر ۱). در گروه A که تنها استامینوفن دریافت کرده بود، نکروز مرکز لوبولی، تجمع سلول‌های التهابی و احتقان شدیدی در سراسر لام‌های مورد مطالعه مشاهده شد که به صورت از بین رفتن حدود سیتوپلاسمیک سلول‌های کبدی در مناطق نکروز شده و تغییراتی در هسته‌ی سلول‌ها (لیز شدگی، قطعه قطعه شدن و مچاله شدن هسته) نمایان بود



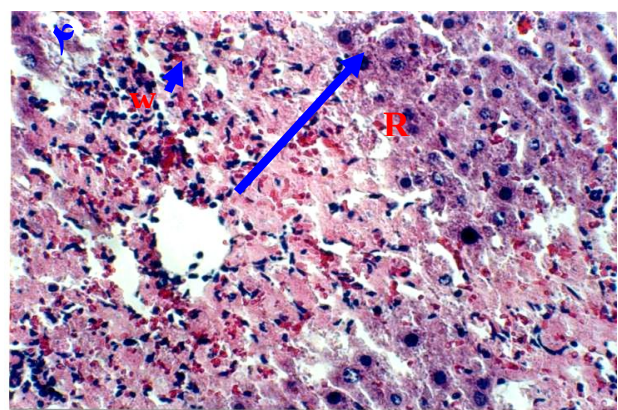
تصویر ۵: به محدوده‌ی نکروز سلول‌های التهابی (W) و گلبول‌های قرمز (R) توجه نمایید (گروه T3).



تصویر ۳: نکروز وسیع مرکز لوبولی همراه با احتقان مشاهده می‌شود (گروه T1).



تصویر ۶: محدوده‌ی نکروز نسبت به (T3) تغییر چشمگیری نشان نمی‌دهد (گروه T4).



تصویر ۴: محدوده‌ی نکروز کاهش یافته و احتقان کمتر شده است، به سلول‌های التهابی توجه نمایید (گروه T2).

نتایج بیوشیمیایی حاصل از اندازه‌گیری آنزیم‌های ALT و AST 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 T1 با گروه A معنی‌دار نبود ($P=0/254$) اما بین گروه‌های آزمون T2، T3 و T4 با گروه A اختلاف معنی‌داری وجود داشت (جدول ۱). از طرفی بین گروه T3 و T4 و بین گروه‌های B و C اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

در گروه T3 (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 (تصویر ۵). در گروه T4 (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 (تصویر ۶).

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)		163 ± 13	$231 \pm 8^{**}$	۰/۰۰۱
عصاره‌ی زردچوبه (B)		80 ± 6	$185 \pm 11^*$	۰/۲۴۳
استامینوفن (A)		$3693 \pm 321^*$	$2593 \pm 123^*$	۰/۰۰۱
عصاره‌ی زردچوبه ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم + استامینوفن (T ₁)		$3275 \pm 311^*$	$2286 \pm 141^*$	۰/۰۰۱
عصاره‌ی زردچوبه ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم + استامینوفن (T ₂)		$1685 \pm 231^{**}$	$976 \pm 43^{**}$	۰/۰۳۹
عصاره‌ی زردچوبه ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم + استامینوفن (T ₃)		$383 \pm 12^{**}$	$431 \pm 21^{**}$	۰/۰۱۳
عصاره‌ی زردچوبه ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم + استامینوفن (T ₄)		$295 \pm 5^{**}$	$394 \pm 15^{**}$	۰/۰۰۲

۰/۰۵ < P* نسبت به گروه کنترل و ۰/۰۵ < P** 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 گلوپروتئین به اسید مرکاپتوپوریک 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 گلوپروتئین‌های 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 گلوپروتئین 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 Necrosis Factor- α [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 (۱۵-۱۷). 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 آسپاراتات - 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 و یا 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

زردچوبه باعث مهار ترشح $TNF-\alpha$ (۱۹) و $IL-1$ (۲۰) از ماکروفاژ می‌گردد و سبب کاهش اثر سمیت 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.

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 گلوکوتایون - S - ترانسفراز می‌گردد. بنابراین از طریق افزایش ذخایر گلوکوتایون کبدی و غیر فعال نمودن متابولیت سمی حاصل از استامینوفن (NAPQI) موجب بالا بردن ظرفیت سم زدایی کبد می‌شود (۷). از آن جا که $TNF-\alpha$ و $IL-1$ در ایجاد و تشدید نکروز کبدی نقش دارند،

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: Pharmaceutical-Press; 2002, 72.
- 2- Pizzorrono GE, Murray MT. *Textbook of Natural Medicine*, 2nd ed. London: Churchill, Livingstone ; 1999 , 689 – 93.
- ۳- شمس اردکانی محمد رضا . *راهنمای گیاه درمانی*. چاپ اول. تهران: انتشارات فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران , ۱۳۷۴, صفحه ۶۴
- 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 glutathione-S-transferase in rat liver. *Clin Cancer Res*. 2001; 7:1452- 8.
- 8- Lin SC. Protective and therapeutic 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.

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 نامه** دکترای داروسازی، اهواز: دانشکده داروسازی اهواز، ۱۳۸۱، صفحه ۴۷.

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.