

بررسی نقش گیاهان دارویی در ایجاد عوارض سوء کلیوی: مطالعه‌ای مروری

الهه عبدالهی^۱، مارال خداپرست^۲، فاطمه کیشی^۳، محمود هورمند^{۴*}

۱- دانشجوی دکترای تخصصی فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- دانشجوی دکترای داروسازی، دانشکده علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- دانشجوی دکترای تخصصی فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- عضو هیأت علمی گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

*آدرس مکاتبه: تهران، بزرگراه شهید همت، نرسیده به تقاطع بزرگراه شهید چمران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

تلفن: ۸۶۷۰۳۱۱۹ (۰۲۱)، نمابر: ۸۸۶۲۶۹۶ (۰۲۱)

پست الکترونیک: hoormand.m@iums.ac.ir

doi: 10.29252/jmp.4.72.23

تاریخ تصویب: ۹۷/۱۱/۱۴

تاریخ دریافت: ۹۷/۱/۲۴

چکیده

استفاده از گیاهان دارویی قدمتی به درازای تاریخ بشری دارد. با توجه به این پیشینه کهن، کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماری‌ها همچنان جایگاه خود را در بسیاری از جوامع و فرهنگ‌ها حفظ کرده است. بسیاری از مردم در سراسر جهان بر این باورند که مصرف گیاهان دارویی اگر سودی نداشته باشد، زیانی هم ندارد. از این رو درباره اثرات مضر و عوارض سوء گیاهان دارویی کمتر گفته و البته نوشته می‌شود. از آنجاکه کلیه، اصلی‌ترین اندام در دفع مواد شیمیایی وارد شده به بدن از جمله ترکیبات شیمیایی موجود در گیاهان است، بررسی تأثیرات سوء احتمالی مصرف گیاهان دارویی بر ساختار و عملکرد کلیه اهمیتی ویژه می‌یابد. همچنین نقش آلاینده‌های محیطی و وجود تقلبات دارویی در ترکیب فرآورده‌های گیاهی و اثرات مضر آنها بر روی اندام‌های مختلف بدن از جمله کلیه‌ها، اهمیت موضوع را دوچندان می‌کند. این امر جایگاه سازمان‌های نظارتی و قانون‌گذار را در تدوین قانون‌های به روز برجسته می‌کند تا بدینوسیله بر تولید و مصرف فرآورده‌های گیاهی نظارتی دقیق‌تر به عمل آورند. این مقاله به مرور یافته‌ها و داده‌های موجود در مقالات سال‌های ۱۹۹۰ تا ژانویه ۲۰۱۸ در موتورهای جستجو pubmed و google scholar می‌پردازد.

کل‌واژگان: آلاینده‌های محیطی، تقلبات دارویی، عوارض سوء دارویی، کلیه، گیاهان دارویی



مقدمه

استفاده از گیاهان برای درمان بیماری‌ها قدمتی دیرینه دارد. به طوری که لوح‌های گلی مربوط به ۵۰۰۰ سال پیش، کاربرد حدود ۱۰۰۰ داروی گیاهی را در درمان بیماری‌ها نشان می‌دهد. امروزه نیز حدود ۸۰ درصد از جمعیت دنیا عمدتاً در کشورهای در حال توسعه از فرآورده‌های گیاهی استفاده می‌کنند [۱]. عدم موفقیت کامل داروهای شیمیایی، عوارض جانبی متعدد، خلاء داروهای شیمیایی در درمان بیماری‌های مزمن و صعب‌العلاج و همچنین سهولت دسترسی به فرآورده‌های گیاهی سبب افزایش مصرف ترکیبات با منشأ طبیعی بدون مراجعه به پزشک شده است. ریشه این پدیده در این باور نادرست اما رایج در نزد مردم نهفته است که داروهای گیاهی چون که طبیعی‌اند حتی اگر فایده‌ای نداشته باشند، ضرری نیز ندارند. در صورتی که گیاهان دارویی اگر زیر نظر افراد آگاه مصرف نشوند چه بسا می‌توانند حال بیمار را بدتر کنند. از سال ۱۹۸۳ تا ۲۰۰۹ بیش از ۲ میلیون مورد مسمومیت در نتیجه مصرف گیاهان به سازمان کنترل مسمومیت آمریکا گزارش که از این تعداد ۴۵ مورد منجر به مرگ شده است [۲].

با این حال تولید و فروش فرآورده‌های گیاهی در دنیا صنعتی چند میلیارد دلاری است. برخلاف داروها که قبل از ورود به بازار آزمایش‌های متعددی برای تعیین اثربخشی و بی‌خطری آنها انجام می‌شود، چنین کنترلی بر داروهای گیاهی وجود ندارد [۳]. تولیدکنندگان فرآورده‌های گیاهی، الزامی به اثبات سالم و مؤثر بودن محصولات و درج هشدارها و اثرات جانبی فرآورده‌های گیاهی در بروشور یا بسته‌بندی آنها ندارند. همچنین عدم تطابق نام گیاهان در سیستم‌های نام‌گذاری مختلف، حتی در یک زبان، موجب بروز اشتباه در شناسایی صحیح گیاهان می‌شود [۴]. گزارش‌های متعددی مبنی بر ناخالصی یک محصول گیاهی و آلوده شدن آن با مواد دیگر وجود دارد. از طرفی تعداد بسیاری از محصولات فاقد ترکیباتی بودند که بر بسته‌بندی آنها ذکر شده بود. یکی از دلایل مهم این معضل را می‌توان به نبود نظارت جامع و دقیق بر روند تولید صحیح و مناسب (GMP; Good Manufacturing Practice) این فرآورده‌ها دانست. بیش از ۴۵

درصد افراد در آمریکا فرآورده‌های گیاهی را کاملاً سالم، بدون هیچ عارضه جانبی و فاقد تداخل با داروهای دیگر تلقی می‌کنند [۵]. طبق بررسی FDA (Food and Drug Administration)، تنها ۱ درصد عوارض جانبی مکمل‌ها و گیاهان دارویی توسط بیماران گزارش می‌شود [۶]. این مسئله باعث شده که نتیجه‌گیری‌ها به تعداد اندکی از مطالعات موردی محدود شوند و این یافته‌های محدود، پایه یک نتیجه‌گیری کلی قرار گیرد و در نهایت پتانسیل گیاهان دارویی در ایجاد عوارض سوء، دست کم گرفته شود. از عوامل دیگری که می‌تواند ردیابی اثرات سوء گیاهان دارویی را دشوار کند، فاصله زمانی طولانی بین مصرف گیاه و بروز اثرات مخرب آن می‌باشد. مثال بارز این مورد پیرولیزیدین‌های (pyrrolizidine) موجود در برخی گیاهان هستند که می‌توانند باعث ایجاد سیروز و سرطان شوند [۴].

عوارض سوء ناشی از مصرف گیاهان دارویی بسیاری از اندام‌ها و دستگاه‌های بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یکی از حیاتی‌ترین اندام‌های بدن کلیه‌ها هستند که با توجه به نقش آنها در دفع مواد زائد و سطح اندوتلیال وسیع‌شان، مستعد آسیب حاد یا مزمن ناشی از مواجهه با ترکیبات مختلف شیمیایی هستند. هنگامی که این نکته را در کنار آمار بروز موارد جدید بیماران نارسایی مزمن کلیه (Chronic Kidney Disease ; CKD) و بیماران نیازمند به دیالیز کلیوی می‌گذاریم به اهمیت خطیر این موضوع پی می‌بریم. آمارها حاکی از آن است که بیش از ۳۵ درصد آسیب‌های حاد کلیوی در کشورهای در حال توسعه در نتیجه استفاده از درمان‌های محلی (folk) ایجاد می‌شود که بسیاری از آنها بر پایه گیاه درمانی استوار است [۷]. اگرچه در این رابطه گیاهان دارویی متهم اصلی در بروز این عوارض جلوه می‌کنند اما باید توجه داشت که در بسیاری از اوقات دلایل دیگری علت اصلی بروز عارضه هستند. از جمله این موارد می‌توان به جایگزینی و مخلوط شدن نمونه‌های گیاهی، انواع تقلبات، آلودگی با فلزات سنگین و آلاینده‌ها و آفت‌کش‌های گیاهی، سموم حاصل از آلودگی‌های قارچی و میکروبی اشاره کرد. با توجه به این نکات، این مقاله به تأثیر سوء گیاهان دارویی و فرآورده‌های دارویی و مکمل گیاهی بر



یا در طولانی مدت مصرف شود، ممکن است به دلیل اثرات شبه آلدوسترونی، باعث احتباس سدیم، دفع پتاسیم و متعاقب آن افزایش فشار خون و هیپوکالمی شود [۱۱، ۱۰]. هیپوکالمی اختلال خطرناکی است که در موارد شدید می‌تواند به رابدومیولیز، فلج، اختلالات ماهیچه‌ای - عصبی و آسیب حاد کلیوی بینجامد [۱۶ - ۱۲، ۳]. علاوه بر این گلیسیرتینیک اسید خود می‌تواند باعث توبولوپاتی در توبول پروگزیمال شود [۷].

در گزارشی مردی ۷۸ ساله که به مدت ۷ سال روزانه ۲۸۰ میلی گرم از شیرین بیان استفاده کرده بود، به علت درد عضلانی و بیماری حاد کلیوی بستری شد. بررسی‌ها حاکی از بروز این آسیب به علت رابدومیولیز ناشی از شیرین بیان بود. مورد دیگر در ارتباط با زنی ۲۹ ساله بود که روزانه ۳۰ قرص شیرین بیان به مدت ۴ ماه، برای کاهش وزن مصرف می‌کرد. این خانم دچار ضعف عضلانی، هیپوکالمی و افزایش کراتین فسفوکیناز (CPK; Creatine Phosphokinase) شد. بیوپسی کلیه نشانگر آسیب شدید سلول‌های توبولی و ایجاد تشکیلات واکوئلی (Intense vacuolar formations) متعدد بود [۱۷]. همچنین یک مورد توبولوپاتی فانکونی در نتیجه مصرف شیرین بیان گزارش شده است. گفته می‌شود که مکانیسم ایجاد توبولوپاتی فانکونی، سرکوب پمپ سدیم پتاسیم ATPase در سلول‌های توبول پروگزیمال بوده است [۶].

همچنین شیرین بیان و گونه‌ای دیگر از آن به نام *Glycyrrhiza radix* اثر مشابهی دارند و در ۷۴ درصد جای‌های گیاهی چینی یافت می‌شوند. برای به حداقل رساندن اثرات سوء این گیاه، توصیه می‌شود از گیاهان این خانواده بیش از ۴ تا ۶ هفته استفاده نشود [۱۸].

مطالعات نشان داده است که مصرف شیرین بیان فراهمی زیستی سیکلوسپورین را کاهش می‌دهد. گلیسیرتینیک اسید به صورت قابل توجهی فعالیت گلیکوپروتئین p و CYP3A4 را افزایش می‌دهد. پیش‌بینی می‌شود که شیرین بیان بر تاکرولیموس و راپامایسین (rapamycin)، که آنها نیز سوبسترای گلیکوپروتئین p و CYP3A4 هستند نیز اثر مشابهی داشته باشد. با توجه به موارد گفته شده مصرف شیرین بیان در بیماران پیوند کلیه توصیه نمی‌شود [۲۰، ۱۹].

کلیه‌ها می‌پردازد. بدین منظور در موتورهای جستجو pubmed و google scholar مقالات سال‌های ۱۹۹۰ تا ژانویه ۲۰۱۸ بررسی شد.

به طور کلی عوارض کلیوی ناشی از گیاهان دارویی را می‌توان به ۵ دسته تقسیم کرد. در زیر به این دسته‌بندی پرداخته می‌شود:

۱- گیاهانی که ممکن است باعث نکروز حاد توبولی (ATN; Acute Tubular Necrosis) شوند.

۲- گیاهانی که ممکن است باعث نکروز حاد بافت بینابینی کلیه (AIN; Acute Interstitial Nephritis) شوند.

۳- گیاهانی که امکان ابتلا به سنگ کلیه را افزایش می‌دهند.

۴- گیاهانی که ممکن است رابدومیولیز (Rhabdomyolysis) ایجاد کنند.

۵- گیاهانی که با مهار آنزیم سیکلوآکسیژناز (COX; Cyclooxygenase) ممکن است به کلیه آسیب برسانند.

گیاهانی که می‌توانند عوارض کلیوی ایجاد کنند

- گیاهانی که ممکن است باعث ATN شوند:

شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*)

در ایران این گیاه تقریباً در تمامی استان‌ها بویژه در کردستان، آذربایجان غربی، کرمانشاه، فارس، گلستان، سیستان و بلوچستان، هرمزگان، خراسان، تهران و یزد یافت می‌شود. شیرین بیان آنتی‌اکسیدان و ضدالتهاب بوده و در مشکلات التهابی کبد، التهاب و زخم‌های گوارشی و همچنین به عنوان ضدلک و روشن‌کننده پوست کاربرد دارد [۸].

ریشه شیرین بیان حاوی گلیسیریزیک اسید (glycyrrhizic acid) است که در بدن به گلیسیرتینیک اسید (glycyrrhetic acid) تبدیل می‌شود. این ماده می‌تواند آنزیم ۱۱- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (11-hydroxysteroid dehydrogenase) کلیوی را مهار کند. در نتیجه از غیرفعال شدن کورتیزول در کلیه جلوگیری می‌کند. تجمع کورتیزول در کلیه، گیرنده‌های آلدوسترون را در سلول‌های قشری مجاری جمع‌کننده تحریک می‌کند و در نتیجه سدیم بازجذب می‌شود [۹]. از این رو زمانی که این گیاه در دوزهای بالا



جنس افدرا (*Ephedra* sp)

این جنس که در فارسی از آن به نام‌های اُرمک، ریش بز و هوم نیز یاد می‌شود، در ایران ۱۲ گونه دارد. اگر چه این گیاهان به علت ترکیبات آلکالوئیدی خود، جنبه دارویی دارند اما به علت سمیت شدید جایگاهی در طب سنتی ایرانی ندارند. با این حال شکل وارداتی این گیاه با نام ما-هوانگ در ایران وجود دارد که مصارف سنتی آن شامل اختلالات تنفسی و آسم است. همچنین این گیاه برای لاغری و کاهش اشتها نیز استفاده می‌شود [۲۱]. گونه *Ephedra sinica* اثرات آدرنرژیک دارد و هشدارهایی مبنی بر امکان سمیت آن و ایجاد آسیب کلیوی در ارتباط با مصرف آن وجود دارد. مصرف افدرا در دنیا به عنوان ترکیبی مؤثر بر کاهش وزن و افزایش انرژی، متداول است. این گیاه توان افزایش فشار خون بخصوص در بیماران کلیوی را دارد [۱۷]. همچنین در صورت مصرف آن، امکان تولید سنگ‌های کلیوی متشکل از افرین یا متابولیت‌های آن وجود دارد [۲۴ - ۲۲، ۱۳]. مصرف افدرا به هیچ‌وجه برای بیماران کلیوی مناسب نیست. از سال ۱۹۹۴ سازمان غذا و دارو آمریکا حدود ۱۰۰۰ مورد گزارش، از اثرات سوء این گیاه دریافت کرده است. ۲ مورد از این گزارش‌ها مربوط به سنگ کلیه در دو مرد جوان بود که روزانه ۴۰ تا ۳۰۰۰ میلی‌گرم افدرا به مدت چندین ماه مصرف می‌کردند. آزمایش‌ها رسوبات افرین، نورافدرین و پسدوافدرین را در نمونه سنگ نشان داد. از آن زمان فروش این ماده در آمریکا ممنوع شده است [۱۷، ۲۲]. همچنین مصرف این گیاه می‌تواند نارسایی حاد کلیوی ایجاد کند [۲۴]. از عوارض کمتر شایع مصرف این گیاه رابدومیولیز و به دنبال آن نارسایی کلیوی ناشی از دفع میوگلوبین و نکروز حاد توبولی است [۲۵، ۱۳، ۶]. اهمیت این نکته وقتی دوچندان می‌شود که بدانیم مصرف آن به عنوان انرژی زا همراه با کراتین مونوهیدرات در ورزشکاران می‌تواند رابدومیولیز ایجاد کند [۲۴].

جنس درمنه (*Artemisia*)

جنس درمنه (*Artemisia*) در ایران قریب به ۳۵ گونه گیاهی دارد و می‌توان گفت که گیاهان این جنس در تمامی

نقاط ایران پراکنده هستند [۲۶]. این جنس دارای اثرات ضد مالاریا، سیتوتوکسیک، آنتی‌اکسیدان و محافظت کبدی است [۲۷]. دو گونه از این گیاه که انحصاراً در ایران می‌رویند *A. melanolepis* و *A. kermanensis* هستند [۲۶]. تعدادی از گیاهان این جنس در طب سنتی ایران جایگاه شناخته شده‌ای دارند. اثرات سمی چندین گونه از این جنس بر کلیه مشخص شده است. یکی از خطرناک‌ترین این گیاهان *Artemisia absinthium* است. این گونه در ایران به نام افسنتین شناخته می‌شود و در مازندران، گرگان، گیلان، آذربایجان شرقی، اردبیل و کردستان می‌روید. با وجود استفاده آن در طب سنتی، این گیاه می‌تواند به رابدومیولیز و نکروز حاد توبولی بینجامد، با این توضیح که بر طبق گزارش‌های موجود، در این موارد رابدومیولیز متعاقب تشنج ناشی از مسمومیت با گیاه افسنتین رخ داده است. لذا باید در مصرف دیگر گیاهانی که ممکن است موجب تشنج شوند محتاط بود [۳۰ - ۲۸، ۵]. از این دست گیاهان می‌توان به *Ephedra sinica*، یوهمبه *pausinyntalia yohimbe*، گرگ‌کش *Acontum napellus*، شوکران آبی *Cicuta virosa* اشاره کرد [۱۷، ۶].

جنس داتوره (*Datura*)

جنس داتوره، از خانواده سیب زمینی، دارای ۲۵-۱۵ گونه بوده که در اکثر مناطق معتدل جهان یافت می‌شود. این جنس همچنین به صورت علف هرز در غلات کشت شده وجود دارد [۳۱]. این جنس سرشار از آلکالوئیدهای تروپان (آلکالوئیدهای بلادونا) مانند آتروپین، هیوسيامین، اسکوپولامین است که یکی از مهم‌ترین اثرات آنها اثر آنتی‌کولینرژیک است [۳۲]. مشهورترین گونه این جنس *Datura stramonium* بومی آسیاست که در اکثر استان‌های ایران بویژه مازندران، خراسان، تهران، بلوچستان، گیلان، آذربایجان شرقی، چهارمحال و بختیاری می‌روید [۲۱]. یکی از نکات مهم درخصوص این جنس، سمیت ناشی از حضور ۲۸ آلکالوئید تروپان بخصوص آلکالوئیدهای آتروپین و اسکوپولامین است که با مصرف مقادیر بالای آن، به صورت خوراکی، استنشاقی و موضعی اتفاق می‌افتد [۳۲]. با توجه به اثرات آنتی‌کولینرژیکی این



خارخاسک (*Tribulus terrestris*)

این گیاه به صورت خودرو در نقاط مختلف مازندران، آذربایجان شرقی و غربی تا زنجان، لرستان و تهران می‌روید. در مصارف سنتی به عنوان مدر، مسکن، ملین به کار می‌رود و از میوه آن برای درمان سرفه، ناتوانی جنسی و امراض قلبی استفاده می‌شود [۲۶]. این گیاه به عنوان ضدسنگ دستگاه ادراری نیز به کار رفته است [۶]. در ایران این گیاه در مکمل‌های تقویت قوای جنسی و مکمل‌های ورزشی موجود است. با وجود اینکه این گیاه بدون عارضه تلقی می‌شود، موارد خطرناکی در ارتباط با مصرف آن گزارش شده است [۴۵]. مصرف این گیاه می‌تواند باعث نکروز حاد توبولی و یا نکروز حاد بافت بینابینی شود [۴۶، ۶]. همچنین در حیوانات مصرف‌کننده آن نفروتوکسیسیته، نفروتوکسیسیته و سندرم کبدی-کلیوی گزارش شده است [۴۶]. موردی از هیپر بیلیروبینمی (*Hyperbilirubinemia*) و نکروز حاد توبولی ناشی از آن در پی مصرف خارخاسک در مردی جوان گزارش شده است [۴۵]. همچنین گزارشی از بیمارستان امام خمینی تهران در ارتباط با مرد ۲۸ ساله‌ای که به علت مصرف زیاد این گیاه دچار اختلال عملکرد کبد، کلیه و اختلالات نورولوژیک شده بود، وجود دارد. این فرد به توصیه فروشنده، دو روز به جای آب معمولی از آب گیاه خارخاسک استفاده کرده بود [۴۶].

Cassia obtusifolia

جنس *Cassia* سرشار از ترکیبات پلی‌فنولی و آنتراکینون‌هاست. به علت حضور این ترکیبات، گونه‌های مختلف این جنس به عنوان ملین و مسهل استفاده می‌شوند. گونه *C. senna* یکی از گونه‌های موجود در ایران و بسیار پرکاربرد است ولی در مورد اثرات سمی این گونه اطلاعات کافی وجود ندارد. گونه *C. obtusifolia* در ایران وجود ندارد ولی در بررسی‌های انجام شده مشخص شد که می‌تواند منجر به آسیب و خونریزی کلیه شود. اگرچه در مدل‌های انسانی اطلاعاتی مبنی بر سمیت ترکیبات آنتراکینونی این جنس وجود

آلکالوئیدها علایم مسمومیت مانند کما، تب، تاکی کاردی، خشکی دهان و احتباس ادراری پس از مصرف گیاهان این جنس می‌تواند ایجاد شود [۲۱، ۱۸]. این علائم معمولاً ۱ تا ۴ ساعت پس از مصرف ظاهر شده و ممکن است ۲۴ تا ۴۸ ساعت ادامه یابد [۳۳]. البته شایان ذکر است که بین گونه‌های مختلف این جنس در نسبت آلکالوئیدهای تروپان تفاوت قابل توجهی وجود دارد [۳۴].

D. stromonium برای درمان آسم، برونشیت، آگزما و هموروئید استفاده می‌شود [۳۵]. از سوی دیگر به عنوان ماده‌ای توهم‌زا و سرخوشی‌آور (یوفوریک) به صورت سیگار به تنهایی یا در ترکیب با شاهدانه (کانابیس) استفاده می‌شود [۳۱] که این مورد مصرف گیاه متأسفانه در جوانان از جمله در ایران افزایش یافته است [۳۶]. عمده ترکیبات آنتی‌کولینرژیک (آلکالوئیدهای تروپان) در دانه گیاه تجمع یافته که بیشترین میزان آن ۰/۱ میلی‌گرم در هر دانه است [۳۲]. یک مورد نارسایی کلیه در فردی که از ریشه داتوره برای درمان هموروئید استفاده می‌کرده گزارش شده است [۳۷]. سمیت کلیوی داتوره مشابه با سمیت یک ترکیب آنتی‌کولینرژیک است که نتیجه آن نکروز حاد توبولی است. همچنین سایر احتمالات مانند ادم بافت بینابینی و سمیت مستقیم ترکیبات موجود در گیاه را نمی‌توان رد کرد [۳۸].

سورنجان (*Colchicum autumnale*)

ماده مؤثره اصلی سورنجان آلکالوئید کولشی‌سین است که به شکل قرص در درمان بیماری نقرس استفاده می‌شود. به علاوه این گیاه جهت بهبود دردهای مفصلی و سیاتیک، تقویت قوای جنسی و یبوست کاربرد دارد [۳۹]. اختلالات کبدی و کلیوی از عوارض جانبی آن می‌باشند [۲۱]. مواردی مبنی بر ایجاد رابدومیولیز و نکروز حاد توبولی پس از مصرف این گیاه گزارش شده است [۴۰، ۴۱].

البته افرادی که با این گیاه مسموم شده‌اند، بسته به دوز مصرفی ممکن است بهبود یابند اگرچه مواردی از مرگ نیز گزارش شده است [۴۴ - ۴۲، ۶].



ندارد ولی بروز سمیت کلیوی در مدل‌های حیوانی، احتمالاً به دلیل تجمع این ترکیبات در کلیه است [۴۷، ۴۸].

Taxus celebica

این گیاه ممکن است مستقیماً اثرات نفروتوکسیک داشته باشد و به التهاب حاد بافت بینابینی همراه با نکروز حاد توبولی منجر شود. همچنین به علت ایجاد همولیز می‌تواند سبب آسیب توبولی شود [۵۰، ۴۹، ۱۸]. دو مورد نکروز حاد توبولی در اثر مصرف ۱۲۰ تا ۱۵۰ گرم از این گیاه گزارش شده است [۵۱]. از میان گونه‌های مختلف این جنس فقط *Taxus baccata* در شمال ایران وجود دارد. جنس تاکسوس به علت دارا بودن ترکیبات آلکالوئیدی دی‌ترین بخصوص ترکیب تاکسول مورد توجه بوده که دارای اثرات قوی ضدسرطان می‌باشد [۵۲]. گزارش مستقیمی از اثرات نفروتوکسیسته این گونه وجود ندارد.

خرزهره زرد (*Thevetia peruviana*)

خرزهره زرد به صورت کاشته شده در نواحی جنوبی ایران از جمله آبادان، بندرعباس و جزایر جنوبی وجود دارد [۲۶]. این گیاه قبلاً در بیماری‌های قلبی به عنوان مدر استفاده می‌شده اما امروزه به علت گلیکوزیدهای قلبی بسیار سمی موجود در آن، کمتر کاربرد دارد [۵۳]. دفع پروتئین و خون که نشان دهنده آسیب گلوامرولی است در افرادی که در معرض خرزهره زرد قرار می‌گیرند، مشاهده شده است [۷]. از علائم مسمومیت با خرزهره زرد، زردی، قطع ادرار و تب، افزایش بیلی‌روبین سرم، کراتینین سرم و نیتروژن و اوره خون می‌باشد. یکی از مصرف‌کنندگان این ماده تحت دیالیز قرار گرفت و بعد از ۱ ماه بهبود یافت. بقیه بیماران به علت نارسایی چند اندامی مردند. بررسی‌های بعد از مرگ، نکروز توبولی کلیوی و مناطق واکوئله را در فضای گلوامرولی نشان داد [۱۷، ۵].

- گیاهانی که ممکن است باعث AIN کلیه شوند:

زراوند (*Aristolochia bottae*)

در ارتباط با اثرات فوق سمی این جنس گیاهی در بخش بعد توضیح داده خواهد شد. اما گونه نامبرده که در برخی مناطق ایران یافت می‌شود، برای تحریک سیستم ایمنی استفاده

می‌شود. این گیاه شامل مقادیر زیادی از آریستولوشیک اسید است که فعال‌سازی سیستم ایمنی بخصوص فاگوسیتوز و تولید لنفوکین را به آن نسبت می‌دهند [۲۱]. از این گیاه در طب سنتی ایران برای درمان سردرد، کمردرد و اضطراب استفاده شده است [۵۴]. این گیاه می‌تواند باعث نکروز شدید بافت بینابینی شده، ایجاد کارسینومای یوروتلیال کند [۱۸].

پنجه گربه (*Uncaria tomentosa*)

این گیاه در ایران نمی‌روید اما در مکمل‌های توصیه شده برای آرتریت در ایران وجود دارد [۲۶]. پنجه گربه گیاه دارویی مربوط به منطقه پرو است. از آن برای درمان مشکلات التهابی مانند آرتریت و التهاب‌های سیستم گوارش و همچنین در عفونت‌های مزمن ویروسی و باکتریایی استفاده می‌شود [۵۵]. مصرف این گیاه می‌تواند با افزایش فشار خون، التهاب حاد آلرژیک نفرونی در بافت بینابینی (*Acute allergic interstitial nephritis*) و نارسایی حاد کلیوی همراه باشد [۵۷، ۵۶، ۵۰، ۱۷، ۱۳، ۹]. برای مثال یک مورد التهاب نفرونی بافت بینابینی حاد پس از مصرف این ماده گزارش شده است. این مورد، بیماری مبتلا به لوپوس اریتماتوز بود که پس از مصرف این گیاه عملکرد کلیوی وی مختل شده و اختلالات رسوبی در ادرارش گزارش شد. بیوپسی انجام نشد اما التهاب آلرژیک بافت بینابینی در فرد تشخیص داده شد. عملکرد کلیوی ۱ ماه بعد از قطع مصرف ماده بهبود یافت [۵۸، ۱۸، ۱۷]. با این وجود به علت تعداد کم گزارش‌ها درباره‌ی عوارض جانبی این ماده و آستانه‌ی بالای سمیت آن از یک سو و اثرات مثبت گزارش شده برای آن از سوی دیگر، برای اظهار نظر به مطالعات بیشتری احتیاج است.

جنس بید (*Salix*)

این جنس شامل ۳۱ گونه در ایران می‌باشد که دو گونه از آنها (*S. purpurea* و *S. fragilis*) بومی ایران هستند. در استان‌های گیلان، گلستان، کرمانشاه، اصفهان، آذربایجان غربی، همدان و تهران پراکنش دارد. مشهورترین ترکیب این جنس سالیسیلیک اسید می‌باشد. این ترکیب به کاهش تب و بهبود سردرد و درد روماتیسم کمک می‌کند [۲۶، ۲۱]. چوب درخت



بسیاری از مناطق کاشته می‌شود. برگ‌های این گیاه حاوی انواع ویتامین‌ها، مواد معدنی، آنزیم‌ها، اسیدهای آمینه و قندهای طبیعی است. گفته می‌شود بیش از ۲۰۰ ماده فعال زیستی در ژل آلوئه‌ورا وجود دارد که خواص بیولوژیک عصاره برگ آلوئه‌ورا به دلیل اثرات سینرژیستی این ترکیبات است و نه یک ترکیب خاص [۶۱]. آلوئه‌ورا به عنوان ملین، ضدالتهاب، ضد میکروب، ضدکولیک و در فرآورده‌های آرایشی به عنوان ترمیم‌کننده و درخشان‌کننده پوست به کار می‌رود [۶۲، ۶۱]. گفته می‌شود که آلوئه‌ورا می‌تواند اثرات سمی بر کلیه داشته باشد. اثرات نفروتوکسیک آلوئه‌ورا در مدل‌های حیوانی بیشتر در دوزهای بالا و زمان‌های طولانی مصرف دیده شده است. عوارض جانبی از مصرف دوزهای پایین آن به ندرت گزارش شده است. در یک مورد گزارش شده که مصرف مکملی به نام CKLS که ترکیبی از چند گونه گیاهی از جمله آلوئه‌ورا است، سبب نکروز بافت بینابینی شده است. احتمال می‌رود آلوئه‌ورا موجود در این ترکیب به علت دارا بودن ترکیبات گلیکوزیدی آنتراکینونی دلیل این رخداد باشد [۶]. همچنین مصرف این گیاه می‌تواند باعث ایجاد سنگ‌های نفرونی پارانشیمی (parenchymatous nephritis) شود [۶۳]. علی‌رغم اثرات مضر کلیوی گفته شده برای آلوئه‌ورا چندین مطالعه حیوانی نشان داده است که عصاره آلوئه‌ورا می‌تواند در نفروپاتی دیابتی مؤثر باشد. این اثر به خاصیت پایین آورندگی قند خون و آنتی‌اکسیدانی گیاه (عصاره آلوئه‌ورا) منسوب شده است [۶۴، ۶۵].

– گیاهانی که امکان ابتلا به سنگ کلیه را افزایش می‌دهند: سنگ‌های کلیه معمولاً از جنس کلسیم، اگزالات، اورات، سیستین یا استروویت (Struvite) هستند. این سنگ‌ها در مسیر سیستم جمع‌کننده ادراری حرکت می‌کنند اما ممکن است بسیار بزرگ باشند و نتوانند از مجاری باریک عبور کنند. در این هنگام سبب انسداد و اختلال عملکرد کلیوی می‌شوند [۱۷]. ترکیبات مضر زمانی که به مقدار زیاد، مکرراً و بدون آب کافی مصرف شوند، ممکن است باعث ایجاد سنگ کلیه و

جنس بید، حاوی سالیسین (salicin) می‌باشد که در بدن به سالیسیلات (salicylate) تبدیل می‌شود [۳]. سالیسیلات‌ها با مهار پروستاگلندین‌ها و کاهش جریان خون کلیه باعث اختلال عملکرد کلیوی می‌شوند. همچنین این ترکیبات می‌توانند با انقباض عروق باعث کاهش جریان خون کلیوی و در نهایت آسیب ایسکمیک کلیوی شوند [۷]. بیشتر موارد گزارش شده بر روی یکی از اعضای این جنس به نام *S. dalphinodes* است که در ایران وجود ندارد. این گیاه ممکن است فیروز بافت بینابینی و نکروز پاپیلاری کلیه ایجاد کند و سبب بروز بیماری مزمن کلیوی شود. ایجاد سنگ‌های کربنات کلسیم در کالیکس بعد از مصرف این گیاه نیز مشاهده شده است [۷، ۵].

خارخاسک

بخش مربوط به «گیاهانی که ممکن است باعث ATN شوند، پاراگراف خارخاسک (*Tribulus terrestris*)» را مطالعه نمایید.

یوهمبه (*Pausinystalia yohimbe*)

یوهمبین آلکالوئید اصلی این گیاه است که از پوست درخت یوهمبه به دست می‌آید [۵۹]. خود گیاه یا ماده مؤثره آن در مکمل‌ها برای بهبود عملکرد جنسی استفاده می‌شود. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که یوهمبین می‌تواند اثرات مخربی بر کلیه داشته باشد [۶۰، ۵۹]. همچنین گفته می‌شود این گیاه می‌تواند باعث لوپوس اریتماتوز سیستمیک Systemic Lupus Erythematosus (SLE) شود. یک مورد ابتلا به سندرم مشابه SLE با دفع پروتئین و نارسایی کلیوی بعد از مصرف این گیاه گزارش شده است. موردی دیگر فرد ۴۲ ساله‌ای است که یک روز بعد از مصرف این گیاه با جراحات اریترودرمی، تب و افیوژن پلور و پریکارد به کلینیک مراجعه کرد. احتمالاً این بیماری لوپوس اریتماتوز ناشی از یوهمبین بوده که به نقص کارکرد کلیه انجامیده است [۱۷].

صبر زرد (*Aloe vera*)

این گیاه از سال‌های دور در ایران به عنوان گیاه دارویی مصرف می‌شده است. همچنین این گیاه به صورت زینتی در



التهاب مزمن بافت بینابینی شوند [۳]. در زیر چند نمونه از گیاهان با خاصیت ایجاد سنگ نام برده شده است:

کرن بری (*Vaccinium macrocarpon*)

این گونه در ایران وجود ندارد اما در مکمل‌های موجود در ایران از این گیاه برای درمان اختلالات مجاری ادراری و علائم ناشی از آن، درمان بیماری‌های مثانه و پیشگیری از تشکیل سنگ کلیه استفاده می‌شود. این گیاه مدت‌ها برای درمان و جلوگیری از عفونت‌های ادراری مصرف شده است. کرن بری دارای اغزالات است به همین علت مصرف آن احتمال تشکیل سنگ اغزالاته را در کلیه بالا می‌برد [۶، ۶۶]. در یک مطالعه آزمایش ادرار ۲۴ ساعته در ۵ داوطلب سالم، افزایش دفع ۴۳/۴ درصدی اغزالات را به دنبال مصرف کرن بری نشان داد [۱۸]. طبق مطالعه‌ای دیگر که بر روی ۱۲ فرد سالم و ۱۲ فرد مستعد ابتلا به سنگ کلیه انجام شد، مصرف این گیاه میزان کلسیم اغزالات ادراری را به صورت قابل توجهی افزایش داد و موجب افزایش ۱۸ درصدی اشباع ادراری اغزالات کلسیم شد. در این مطالعه مقدار سیترات ادراری بدون تغییر ماند و منیزیم ادراری اندکی افزایش یافت [۶۷]. با وجود این، در مطالعه‌ای دیگر اثری کاملاً متضاد برای این گیاه ذکر شد. طبق این مطالعه مصرف کرن بری باعث کاهش فسفات و اغزالات ادراری، کاهش اشباع اغزالات کلسیم و افزایش سیترات ادراری می‌شود. با وجود این تناقضات، مطالعات بیشتری برای اظهار نظر قطعی لازم است. از دیگر گونه‌های این گیاه در ایران *Vaccinium arctostaphylos* با نام بومی سیاه گیله وجود دارد که در گیلان می‌روید. این گیاه بسیار مفید بوده، میوه دم کرده این گیاه در طب سنتی برای کاهش پرفشاری و قند خون استفاده می‌شود [۲۶]. همچنین این گیاه به علت دارا بودن ترکیبات آنتوسیانینی فراوان، آنتی‌اکسیدانی قوی است و در عفونت‌های مجاری ادراری بخصوص عفونت ناشی از *E. coli* با کاهش چسبندگی باکتری به جدار مجاری ادراری و قلیایی کردن ادرار، باعث دفع میکروب می‌شود. با این حال این گیاه دارای مقادیر بالای اغزالات بوده و ممکن است در افراد مستعد ابتلا به سنگ کلیه ایجاد مشکل نماید [۲۱].

جنس ترشک (*Rumex*)

جنس *Rumex* یا ترشک حدود ۲۰۰ گونه را شامل می‌شود که تنها ۲۸ گونه آن مصرف پزشکی دارد. گونه‌های مختلف این جنس به علت حضور ترکیبات آنترائینونی مسهل و ملین بوده و جهت درمان یبوست استفاده می‌شوند. علاوه بر این در بهبود مشکلات پوستی و التهاب نیز مؤثر هستند. برخی از گونه های ترشک حاوی مقادیر بالایی اگزالیک اسید می‌باشند. مصرف طولانی مدت و بیش از حد اغزالات باعث کاهش جذب روده‌ای کلسیم شده و علاوه بر ایجاد هیپوکلسمی، می تواند سبب ایجاد مشکلات جدی مانند تشکیل سنگ اغزالات کلسیم در کلیه شود. میانگین دوز کشنده اسید اگزالیک برای بزرگسالان حدود ۱۵ تا ۳۰ گرم تخمین زده شده است [۶۹، ۶۸].

افدرا، ارمک، ریش بز، هوم (*Ephedra*)

بخش مربوط به «گیاهانی که ممکن است باعث ATN شوند، پاراگراف جنس اfdرا (*Ephedra sp*)» را مطالعه نمایید.

- گیاهانی که ممکن است رابدومیولیز ایجاد کنند:

رابدومیولیز یک اختلال جدی است که در اثر آسیب ماهیچه‌ها و آزاد شدن محتوای آنها به جریان خون ایجاد می‌شود. بافت ماهیچه‌ای تقریباً ۴۰ درصد حجم بدن را تشکیل می‌دهد. این بافت ممکن است به دلایل متعددی از جمله قرار گرفتن در معرض سموم، عفونت‌ها، اختلالات التهابی و متابولیک آسیب ببیند. نتیجه نهایی این آسیب‌ها می‌تواند رابدومیولیز باشد [۷۰]. این اختلال یک سندرم شناخته شده است که با میوگلوبینوری، اختلالات الکترولیتی و در اکثر مواقع آسیب حاد کلیوی همراه است [۷۱]. ایجاد آسیب کلیوی در پی رابدومیولیز مکانیسم‌های متعددی دارد. یکی از مهم‌ترین این مکانیسم‌ها، تجمع میوگلوبین در توبول‌های کلیوی است. میوگلوبین یکی از مهم‌ترین اجزای سازنده‌ی عضله است که طی آسیب شدید ماهیچه در جریان خون آزاد شده و به آسیب کلیوی منجر می‌شود. همچنین تجزیه میوگلوبین در داخل



سورنجان (*Colchicum autumnale*)

بخش مربوط به «گیاهانی که ممکن است باعث ATN شوند، پاراگراف سورنجان (*Colchicum autumnale*)» را مطالعه نمایید.

Commiphora mukul

Commiphora mukul می‌تواند باعث ایجاد رابدومیولیز شود. خود این گونه در ایران وجود ندارد. مکمل‌های دارای عصاره این گیاه به نام gugul وجود دارند که برای کاهش کلسترول خون و بهبود مشکلات التهابی مثل آرتريت استفاده می‌شوند [۸۱، ۸۰]. تعداد کمی از این مکمل‌ها در ایران وجود دارد. تحقیقات بیشتری در ارتباط با تأیید اثرات این گیاه لازم است. یکی دیگر از اعضای جنس این گیاه به نام *Comiphora molmol* در ایران به صورت وارداتی وجود دارد و با نام مرمکی یا میر شناخته می‌شود. این گونه اثر ضدالتهابی، ضدانگلی و ضد میکروبی دارد. قرص و پودر آن نیز در بازار موجود است [۸۲، ۸۱، ۱۷].

– گیاهانی که با مهار آنزیم COX می‌توانند به کلیه آسیب برسانند

آنزیم سیکلواکسیژناز حداقل دو ایزوform دارد: COX1، COX2
COX1 عمدتاً در سلول‌های غیرالتهابی بیان می‌شود، حال آنکه COX2 بیشتر در سلول‌های التهابی وجود دارد. علیرغم اثر COX2 در التهاب، این آنزیم با تولید پروستاگلندین‌ها در کلیه باعث حفظ همودینامیک کلیوی و در نتیجه حفظ فیلتراسیون گلومرولی می‌شود. هر گونه مهار این آنزیم می‌تواند با کاهش جریان خون کلیه سبب نارسایی در عملکرد کلیه شود. این همان عارضه‌ای است که به نفروپاتی ناشی از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs; Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs) معروف است. بنابراین هر ترکیبی که بر فعالیت آنزیم COX اثر مهاری داشته باشد، به صورت بالقوه می‌تواند سبب بروز عارضه نارسایی کلیه شود. خطر ایجاد آسیب کلیه در افرادی که از قبل بیماری کلیوی داشته‌اند بیشتر است [۸۴، ۸۳].

تویول‌ها باعث رها شدن آهن آزاد می‌شود. این فرایند با تولید رادیکال آزاد به آسیب ایسکمیک کلیه می‌انجامد [۷۲].

شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*)

بخش مربوط به «گیاهانی که ممکن است باعث ATN شوند، پاراگراف شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*)» را مطالعه نمایید.

ماریجوانا، شاهدانه، حشیش (*Cannabis sativa*)

این گیاه به عنوان ماده مخدر کشیدنی و خوردنی با نام‌های علف و گرس در ایران وجود دارد. چند مورد رابدومیولیز در اثر تزریق داخل وریدی عصاره گیاه ماریجوانا گزارش شده است [۷۴، ۷۳]. دقیقاً مشخص نیست که چه ترکیبی مقصر این اختلال بوده است. طبق آزمایش‌ها احتمالاً ترکیبات اصلی ماریجوانا یعنی کانابینوئیدها در بروز این اختلال نقشی نداشته‌اند. البته ممکن است دوز تزریقی بالای کانابینوئیدی مقصر بروز این وضع باشد [۷۴]. موردی از بروز گلومرولونفریت غشایی (membranous glomerulonephritis) گزارش شده که در آن فرد مبتلا به مدت طولانی از دوز بالای ماریجوانا استفاده می‌کرده است [۷۵]. به علت اندک بودن مطالعات در این مورد اظهارنظر دقیق امکان‌پذیر نیست. ماریجوانای سنتتیک – که نباید آن را با گیاه ماریجوانا اشتباه گرفت – نوعی ماده مخدر صنعتی است که با اتصال به گیرنده‌های کانابینوئیدی اثراتی مشابه اثرات ماریجوانا ایجاد می‌کند. گزارش‌های متعددی از رابدومیولیز و آسیب کلیوی ناشی از مصرف این ماده موجود می‌باشد [۷۶–۷۹].

افدرا، ارمک، ریش بز، هوم (*Ephedra*)

بخش مربوط به «گیاهانی که ممکن است باعث ATN شوند، پاراگراف جنس افدرا (*Ephedra sp*)» را مطالعه نمایید.

افستین (*Artemisia absinthium*)

بخش مربوط به «گیاهانی که ممکن است باعث ATN شوند، پاراگراف جنس درمنه (*Artemisia*)» را مطالعه نمایید.



در زیر به چند گیاه دارویی اشاره شده است:

عروس چمنزار اروپایی *Filipendula ulmaria*

این گیاه در ایران در استان‌های مازندران، کردستان و آذربایجان غربی می‌روید [۲۱]. همانند جنس بید، سالیسیلات‌ها از ترکیبات مهم این گیاه هستند که به کاهش تب و درد و بهبود مشکلات التهابی مثل آرتريت کمک می‌کنند [۸۸-۸۵]. از ترکیبات دیگر این گیاه می‌توان به فلاونوئیدها و تانن‌ها اشاره کرد که ضدالتهاب و قابض هستند [۲۱]. اگرچه سالیسیلات‌ها (salicylate) می‌توانند با مهار پروستاگلندین‌ها و کاهش جریان خون کلیه باعث اختلال عملکرد کلیوی شوند [۷]، اما موردی از آسیب کلیه ناشی از مصرف خود گیاه عروس چمنزار گزارش نشده است. هر چند که به علت محتوای بالای سالیسیلات آن باید محتاط بود.

زنجبیل *(Zingiber officinale)*

این گیاه به صورت وارداتی در ایران وجود دارد. طبق مطالعات، این گیاه در درمان مشکلات گوارشی، رفع تهوع ناشی از بیماری مسافرت و تهوع ناشی از شیمی درمانی مؤثر است. علاوه بر این به علت اثرات ضدالتهابی و ضددردی می‌تواند در مشکلات التهابی مانند آرتريت مفید واقع شود [۸۹]. این گیاه در افراد مستعد ابتلا به سنگ کلیه به خصوص سنگ‌های اگزالات کلسیم باید با احتیاط مصرف شود [۲۱]. گفته می‌شود که زنجبیل بیان بسیاری از ژن‌های مرتبط با التهاب از جمله ژن سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و COX2 را مهار می‌کند [۹۰، ۸۹].

در مطالعه انجام شده بر روی تعدادی از ترکیبات زنجبیل، اثر مهارکنندگی آنها بر COX2 سه برابر اثر آنها بر مهار COX1 گزارش شد [۹۱].

همانطور که گفته شد مهارکننده‌های COX2 می‌توانند باعث ایجاد آسیب‌های کلیوی شوند. با این حال در برخی از مطالعات اثر آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی و محافظتی نفرونی (nephroprotective) برای این گیاه گزارش شده است [۹۶-۹۲].

شاه بلوط هندی *(Aesculus hippocastanum)*

این گیاه به صورت کاشته شده در ایران وجود دارد. این گیاه در درمان واریس و بواسیر و مشکلات پوستی مانند اگزما مؤثر است. مصرف مستقیم دانه‌ها، برگ، پوسته و گل‌های نارس و خام شاه بلوط هندی ممکن است باعث مرگ شود [۲۱]. ترکیب آسکولتین (aesculetin) به عنوان مشتقی از کومارین در این گیاه یافت و گفته می‌شود به علت اثرات ضدانعقادی خود می‌تواند باعث خونریزی شود. در موردی مبتلا به آنژیومیولیپوما (angiomyolipoma) این گیاه باعث ایجاد خونریزی از این ضایعه شده است [۹۷].

مطالعات متعددی نشان داده است که شاه بلوط هندی به دلیل وجود ترکیبی از خانواده گلیکوزیدهای تری‌ترین به نام اسین (escin) دارای اثر ضدالتهابی خوبی است. اگرچه درباره‌ی مکانیسم اثر ضدالتهابی اسین توافق نظر وجود ندارد. در برخی مطالعات گفته می‌شود که اسین با مهار آنزیم COX و کاهش تولید پروستاگلندین‌ها اثر خود را اعمال می‌کند. در حالی که برخی مطالعات دیگر اثر ضدالتهابی آن را ناشی از فعال‌سازی گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی و مهار فاکتور رونویسی Nuclear Factor Kappa-light-chain- (NF-κB enhancer of activated B cells) می‌دانند. البته شاید بتوان این گونه نتیجه‌گیری کرد که از آنجا که فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی می‌تواند مسیرهای التهابی را از طرق مختلف از جمله مهار بیان COX2 مهار کند بنابراین ممکن است مهار COX2 به دلیل اثر اسین روی گیرنده گلوکورتیکوئیدی باشد [۹۸-۱۰۰].

یک مطالعه موردی از نفروتوکسیسیته ناشی از تزریق وریدی شاه بلوط هندی وجود دارد. این مساله احتمالاً به علت انقباض عروقی ناشی از دوز بالای اسین بوده است [۱۷]. در تعدادی از گزارش‌ها هم مصرف مقادیر بسیار بالای اسین به صورت خوراکی به نارسایی حاد کلیوی منجر شده است. البته طبق مطالعات حیوانی این ماده تا ۸ برابر دوز درمانی پیشنهاد شده هیچ عارضه‌ای نشان نداده است [۱۰۲، ۱۰۱].



بابونه گاوی (*Tanacetum parthenium*)

این گیاه در اکثر نواحی ایران بویژه استان‌های گیلان، مازندران، گلستان، یزد، البرز، سمنان و قزوین پراکنش دارد. از این گیاه برای درمان میگرن و دردهای روماتیسمی استفاده می‌شود [۲۱]. پارتنولید (parthenolide) یکی از متابولیت‌های ثانویه این گیاه می‌باشد. مطالعات نشان داده است که این متابولیت بیان ژن COX2 را مهار می‌کند [۱۰۴، ۱۰۳].

Curcuma longa

خود این گونه در ایران وجود ندارد. اما از اعضای جنس آن دو گونه زرد *Curcuma zedoaria* و زردچوبه *Curcuma domestica* در ایران وجود دارند. هر دو این گیاهان در ایران وارداتی هستند. زردچوبه دارای اثرات ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان و سیتوتوکسیک قوی است [۱۰۵]. گفته می‌شود اثرات سیتوتوکسیک زردچوبه به علت محتوای کورکومین آن است که این ترکیب از ابتلا به برخی سرطان‌ها بخصوص سرطان کولون جلوگیری می‌کند. همچنین کورکومین موجود در زردچوبه می‌تواند باعث کاهش بیان ژن مربوط به COX2 و مهار NF-κB شود [۱۰۹ - ۱۰۶]. از آنجا که اثرات سیستمیک کورکومین به علت فراهمی زیستی پایین آن محل سؤال است، ایجاد عوارض کلیوی هم به دور از ذهن می‌رسد. به علاوه در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده است یکی از اعضای خانواده زردچوبه به نام *Curcuma comosa* بر نوع خاصی از سمیت کلیوی اثر محافظتی نشان داده است [۱۱۰]. برای اظهار نظر در این باره به مطالعات بیشتری احتیاج است.

کندر (*Boswellia serrata*)

خود گیاه کندر درختچه‌ای است که گم رزین (صمغ) مشتق از تنه آن به عنوان فراورده گیاهی و به همین نام کندر در بازار به فروش می‌رود. اگرچه گونه *serrata* در ایران وجود ندارد اما از اعضای جنس آن *Boswellia carteri* در استان فارس دیده می‌شود که به درخت بنه معروف است. کندر با مهار TNF-α (Tumor Necrosis Factor-alpha) باعث کاهش تولید COX2 و بسیاری از دیگر مدیاتورهای التهابی

می‌شود [۱۱۱]. همچنین طبق مطالعات، کندر تولید NF-κB را نیز کاهش می‌دهد [۱۱۳، ۱۱۲] و از این طریق نیز می‌تواند باعث کاهش سطح COX2 شود. با این حال خود کندر اثر چندانی بر کاهش مستقیم COX2 ندارد [۱۱۴، ۱۱۲].

چای سبز (*Camellia sinensis*)

چای بیشتر در استان گیلان و مازندران کاشته می‌شود. چای سبز به علت اثر آنتی‌اکسیدانی قوی می‌تواند جهت پیشگیری از انواع سرطان، بیماری آلزایمر، پارکینسون و مشکلات قلبی عروقی استفاده شود [۱۱۷ - ۱۱۵]. عمده ترکیبات موجود در چای سبز، ترکیبات پلی‌فنولی بخصوص فلاونوئیدهایی مانند کاتشین هستند که مسئول اثرات مفید این گیاه هستند. سایر ترکیبات چای سبز آلکالوئیدهایی مانند کافئین، تیوفیلین و تیوبرومین است که می‌تواند باعث افزایش فشار خون و اثرات دیورتیک شوند. البته ذکر این نکته اهمیت دارد که میزان آلکالوئیدها در چای سبز در مقایسه با چای سیاه بسیار کمتر و میزان ترکیبات پلی‌فنولی آن بیشتر است. بنابراین عوارض آلکالوئیدها کمتر در چای سبز دیده می‌شود. ترکیبات موجود در این گیاه می‌توانند روند پیری را کند کرده و به کاهش قند خون و کاهش وزن در بیماران منجر شوند [۱۱۸]. یکی از مواد مؤثر این گیاه EGCG (Epigallocatechin Gallate) می‌باشد. با توجه به مطالعات این ماده می‌تواند موجب کاهش COX2 شود [۱۲۱ - ۱۱۹]. هر چند که از این ماده به استناد برخی از مقالات در بهبود انواع خاصی از نارسایی کلیه استفاده شده است [۱۲۲]. به این منظور مطالعات بیشتری برای اظهار نظر در ارتباط با امکان آسیب‌رسان بودن این ماده بر کلیه لازم است.

بید *Salix*

بخش مربوط به «گیاهانی که ممکن است باعث AIN کلیه شوند، پاراگراف جنس بید (*Salix*)» را مطالعه نمایید. جدول شماره ۱ خلاصه‌ای از فهرست گیاهانی را که ممکن است بر کلیه تأثیرات سوء بگذارند، نشان می‌دهد.



جدول شماره ۱ - گیاهانی که ممکن است بر کلیه تأثیرات سوء بگذارند.

نام فارسی گیاه	نام علمی گیاه	کاربرد گیاه	عارضه کلیوی گیاه
شیرین بیان	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	ضدالتهاب و زخم‌های گوارشی، ضدلک و روشن کننده پوست	هیپوکالمی، رابدومیولیز، ATN، توبولوپاتی در توبول پروگزیمال [۱۷ - ۳۰، ۷، ۳]
جنس افدرا	<i>Ephedra spp.</i>	بهبود اختلالات تنفسی و آسم، لاغری و کاهش اشتها، افزایش انرژی	ATN، سنگ کلیه، رابدومیولیز [۲۵ - ۲۲، ۱۷، ۱۳، ۶]
جنس درمنه	<i>Artemisia spp.</i>	ضدمالاریا، آنتی‌اکسیدان	رابدومیولیز، ATN [۳۰ - ۲۸، ۵]
جنس داتوره	<i>Datura spp.</i>	توهم زا، بهبود آسم و برونشیت	احتباس ادراری، ATN [۳۳، ۲۱، ۱۸]
سورنجان	<i>Colchicum autumnale</i>	دردهای مفصلی و سیاتیک، یبوست، نقرس	رابدومیولیز، ATN [۴۴ - ۴۰، ۶]
خارخاسک	<i>Tribulus terrestris</i>	افزایش میل جنسی، ضدسنگ دستگاه ادراری	ATN، AIN [۴۷، ۴۶، ۷]
این گونه در ایران وجود ندارد.	<i>Cassia obtusifolia</i>	ملین و مسهل	ATN [۴۷، ۴۸]
این گونه در ایران وجود ندارد.	<i>Taxus celebica</i>	ضدسرطان	ATN [۵۱ - ۴۹، ۱۸]
خرزهره زرد	<i>Thevetia peruviana</i>	قبلاً در بیماری‌های قلبی به عنوان مدر کاربرد داشته است.	ATN [۱۷، ۷، ۵]
زراوند	<i>Aristolochia spp.</i>	تحریک سیستم ایمنی	AIN، اثرات کارسینوژنیک بر کلیه و مجاری ادراری [۱۸، ۵]
پنجه گربه	<i>Uncaria tomentosa</i>	مشکلات التهابی مانند آرتریت و التهاب های سیستم گوارش	AIN [۵۸ - ۵۶، ۵۰، ۱۷، ۱۳، ۹]
جنس بید	<i>Salix spp.</i>	کاهش تب، بهبود درد روماتیسم، بهبود سردرد	AIN [۷، ۵]
یوهمبه	<i>pausinystalia yohimbe</i>	بهبود عملکرد جنسی	AIN [۶۰، ۵۹، ۱۷]
صبر زرد	<i>Aloe vera</i>	ملین، ضدالتهاب، ترمیم کننده پوست	AIN [۶]
کرن بری	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	جلوگیری و درمان عفونت‌های مجاری ادراری	سنگ کلیه [۶۷، ۶۶، ۱۸، ۶]
جنس ترشک	<i>Rumex spp.</i>	مسهل و ملین	سنگ کلیه [۶۹، ۶۸]
ماریجوانا، شاهدانه، حشیش	<i>Cannabis sativa</i>	ماده مخدر و توهم‌زا	رابدومیولیز [۷۵، ۷۴]
این گونه در ایران وجود ندارد.	<i>Commiphora mukul</i>	کاهش کلسترول خون و بهبود مشکلات التهابی مانند آرتریت	رابدومیولیز [۱۷]
عروس چمنزار اروپایی	<i>Filipendula ulmaria</i>	کاهش تب و درد و بهبود مشکلات التهابی مثل آرتریت	مهار آنزیم COX [۸۸ - ۸۵]
زنجبیل	<i>Zingiber officinale</i>	رفع تهوع، ضدالتهاب، ضد درد	مهار آنزیم COX [۹۱ - ۸۹]



ادامه جدول شماره ۱ -

نام فارسی گیاه	نام علمی گیاه	کاربرد گیاه	عارضه کلیوی گیاه
شاه بلوط هندی	<i>Aesculus hippocastanum</i>	درمان واریس، بواسیر و مشکلات پوستی مانند آگزما	مهار آنزیم COX [۹۸ - ۱۰۰]
بابونه گاوی	<i>Tanacetum parthenium</i>	درمان میگرن و دردهای روماتیسمی	مهار آنزیم COX [۱۰۳ - ۱۰۴]
	<i>Curcuma spp</i>	ضدالتهاب، آنتی اکسیدان	مهار آنزیم COX [۱۰۶ - ۱۰۹]
کندر	<i>Boswellia serrata</i>	تنظیم کننده سیستم ایمنی، ضدالتهاب و تقویت کننده حافظه	مهار آنزیم COX [۱۱۱ - ۱۱۳]
چای سبز	<i>Camellia sinensis</i>	آنتی اکسیدان قوی	مهار آنزیم COX [۱۱۹ - ۱۲۱]

ATN: Acute tubular necrosis

AIN: Acute interstitial nephritis

COX: Cyclooxygenase

فیتوشیمیایی ۱۲ نمونه مختلف از گیاهان ذکر شده، که بین سال های ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۲ به بلژیک فرستاده شده بود، نشان داد که تنها یک نمونه از گیاهان شامل *S. tetrandra* خالص بود. باقی نمونه ها همگی به اشتباه با اعضای خانواده ای *Aristolochia* آلوده شده بودند [۱۷]. دلیل اصلی این اشتباه، سیستم نام گذاری در طب چینی است که Pin-Yin نام دارد. در این سیستم، نام گیاهان از دو بخش تشکیل می شود. بخش اول نام خانواده درمانی گیاه و بخش دوم نام اختصاصی گیاه می باشد. *Stephonia tetrandra* در طب چینی Han Fang Ji نام دارد و احتمالاً به خاطر تشابه اسمی با نام چینی Guang Fang Ji که مربوط به گونه *Aristolochia fangchi* می باشد، اشتباه گرفته شده است [۳]. این نکته، کلید ماجرا و آن وجود ترکیبی به نام آریستولوشیک اسید بود. آریستولوشیک اسید در تعداد زیادی از گیاهان از جمله گیاهان جنس های *Asarum* و *Braganito* و *Aristolochia* یافت می شود [۹]. جنس *Aristolochia* شامل بیش از ۵۰۰ گونه گیاهی است که در مناطق گرم مدیترانه، آفریقا و آسیا وجود دارد. موارد متعددی از بیماری های کلیوی ناشی از مصرف گیاهان حاوی اسید آریستولوشیک در تمام دنیا گزارش شده است [۶]. ۶ سال بعد از جمع آوری نمونه های مشکل ساز حاوی گونه های *Aristolochia* از بازار بلژیک، بیش از ۱۰۰ مورد دیگر از نفروپاتی ناشی از آریستولوشیک اسید مشاهده شد. ۳۰ درصد مبتلایان دچار نارسایی کلیوی با

اشتباه در شناسایی، انتخاب و مخلوط شدن نمونه های گیاهی

استفاده از درمان های گیاهی به اطلاعاتی درباره گیاهان بومی، طرز تهیه و استفاده از آنها احتیاج دارد. با توجه به از بین رفتن تدریجی مناطق روستایی و به تبع آن از دست رفتن دانش بومی و محلی، به هنگام استفاده از این گیاهان، ممکن است اشتباهات خطرناکی صورت گیرد. اخیراً در یک مطالعه در کانادا برای آزمایش اصیل بودن نمونه های گیاهی از بارکدینگ DNA استفاده شد؛ نتایج حاکی از این بود که حدود ۶۰ درصد از نمونه ها (۳۰ مورد از ۴۴ نمونه) شامل DNA گیاهانی بود که با گیاهان ادعا شده بر روی محصول متفاوت بودند [۶]. در زیر به دو مورد مهم اشاره می شود که اشتباه در شناسایی گیاه به چه نتایجی ختم شده است.

جنس زراوند و ماجرای آریستولوشیک اسید (aristolochic acid)

در اوایل سال ۱۹۹۲ از بروکسل ۹ مورد فیروز بافت بینایی کلیه گزارش شد که در تمام موارد، بیماری به سرعت به نارسایی مرحله آخر کلیه (ESRD; End-stage Renal Disease) رسید. تمام این موارد زنانه بودند که در کلینیکی تحت رژیم لاغری خاصی قرار گرفته و قبل از شروع این رژیم کاملاً سالم بودند. دستورالعمل این رژیم غذایی در سال ۱۹۹۰ تغییر یافته بود و به آن قرصی شامل عصاره دو گیاه چینی *Magnolia officinalis* و *Stephonia tetrandra* اضافه شده بود. آنالیز



درجه متوسط شدند و ۷۰ درصد تحت دیالیز یا پیوند کلیه قرار گرفتند. بعد از اعلام عمومی این مسأله، موارد مشابهی در دنیا گزارش شد. ۴ نفر در فرانسه بعد از مصرف قرص‌های لاغری Arkomedika (که مشابه اتفاق بلژیک به جای گونه‌ی *S. tetrandra* شامل *Aristolochia fangchi* بود)، یک مورد در اسپانیا بعد از مصرف طولانی مدت محلول گیاهی شامل *Aristolochia pistolochia* دو مورد در انگلستان پس از مصرف داروی گیاهی چینی به نام Mu-Tang برای درمان آگزما و یک مورد مصرف ۵ ساله مخلوط گیاهان چینی به منظور درمان هپاتیت B نیز اعلام شد. در آمریکا و ژاپن نیز موارد مشابهی گزارش شد [۱۸]. دوز قابل تحمل گیاه *Mu-Tang*، ۳۰ گرم و برای گیاه *Aristolochia fangchi* ۶۰ گرم می‌باشد [۳]. گفته می‌شود که مصرف این گیاه با سندرم فانکونی نیز همراه است. در ژاپن ۴ مورد ابتلا به سندرم فانکونی به علت مصرف داروی گیاهی چینی Boui Mokutsu و در چین نیز ۶ مورد ابتلا به نارسایی کلیوی و سندرم فانکونی پس از مصرف *Aristolochia manshuriensis* گزارش شد. هر دو گیاه نام برده دارای آریستولوشیک اسید می‌باشند. سندرم فانکونی قابل برگشت در آلمان بعد از مصرف داروی گیاهی چینی گزارش شد که شامل گونه‌های *Alkebia* است که دارای آریستولوشیک اسید هستند [۱۸]. نمونه‌برداری‌های انجام گرفته بر روی ۴۱ نفر از مبتلایان به نفروپاتی ناشی از آریستولوشیک اسید که همگی پس از ابتلا به نارسایی کلیوی، کلیه‌ها و میزنانی شان خارج شده بود نشان داد که ۴۶ درصد افراد دچار کارسینومای یوروتلیال و ۴۴ درصد افراد دچار ضایعات یوروتلیال شده بودند [۵]. استفاده از آریستولوشیک اسید بیش از ۸ میلیون نفر را در تایوان و بیش از ۱۰۰ میلیون نفر را در چین درگیر کرده است [۶]. در ایران این جنس در مازندران، آذربایجان، کردستان، کرمانشاه، ایلام، لرستان، اصفهان، خوزستان و تهران مشاهده شده است. سه گونه از این خانواده در ایران بومی هستند: *Aristolochia maurorum* که در ایران به نام‌های زراوند، چپ‌ک و کلاغک شناخته می‌شود، *Aristolochia hircana* Davis که به نام چپ‌ک رودباری یا خزری معروف است، *Aristolochia olivieri Collengo* که به نام چپ‌ک زاگرس و

در استان خراسان به نام بادمجان وحشی خوانده می‌شود. گونه *Aristolochia bracteata* نیز در رشته کوه‌های البرز وجود دارد و به نام خربزه ابوچهل (با هندوانه ابوچهل اشتباه گرفته نشود) معروف است [۵۴]. گونه‌های گیاهی آریستولوشیا در طب سنتی هندی و ایرانی نقش مهمی داشته‌اند. گونه‌های مختلف این جنس به صورت سنتی برای بهبود مشکلات پوستی و تحریک سیستم ایمنی بدن استفاده می‌شده است ولی به علت ایجاد اثرات کارسینوژنیک کنار گذاشته شدند [۱۲۳]. ریشه گیاهان آریستولوشیا در طب ایرانی زراوند دراز نام دارد. در حال حاضر نیز این گیاه در عطاری‌ها یافت می‌شوند و تحت عناوین زراوند، زراوند مدحرج و نخود الوند برای سردرد، درد کمر، اضطراب و پاکسازی بدن به فروش می‌رسد [۳۴].

مصرف این خانواده گیاهی خطر بالایی در ایجاد سمیت کلیوی، کارسینومای یوروتلیال در بخش‌های فوقانی مجاری ادراری و مثانه دارد. مصرف بیش از ۲۰۰ گرم این ماده، خطر ابتلا به بدخیمی‌های یوروتلیال را به طور معناداری افزایش می‌دهد [۶]. همان‌طور که گفته شد، آریستولوشیک اسید یکی از مواده مؤثره اصلی ترکیب اصلی اعضای خانواده *Aristolochia* است. تأثیر آریستولوشیک اسید در در مدل‌های حیوانی و سلولی بررسی شده است [۵]. مکانیسم‌های متعددی برای آسیب‌زایی آریستولوشیک اسید به کلیه مطرح شده است. آریستولوشیک اسید با فعالسازی کاسپاز-۳ (Caspase-3) و افزایش نفوذپذیری میتوکندری، باعث آپوپتوز سلول‌ها در ناحیه توبولی کلیه می‌شود. از طرفی توانایی بازسازی بافت کلیه به دلیل تغییر بیان فاکتور رشد اپیتلیال (*Epidermal growth factor*) و فاکتور رشد اندوتلیال عروق (*Vascular endothelial growth factor*) مختل می‌شود [۳]. فیبروبلاست‌هایی که در داخل بافت وجود دارند نیز فعال شده و باعث فیروزه شدن بافت می‌شوند [۷]. درنهایت طی این روند تغییر بافت اپیتلیال به مزانشیم تسهیل می‌شود [۳].

ترکیبات نیتروژنی موجود در آریستولوشیک اسید، احیا شده و فرم فعال آریستولاکتام را به وجود می‌آورد. این ترکیب توانایی ایجاد پیوند با بازهای پورینی DNA را دارد. کمپلکس DNA- Aristolochic acid مستعد بروز جهش‌های ژنتیکی



می‌انجامد، اما نفروپاتی اندمیک بالکان در دوره‌ای ۲۰ تا ۳۰ ساله به مراحل انتهایی نارسایی کلیه می‌رسد [۳].

گیاه *Takaout Roumia*

Takeout El Badia یک رنگ موی سستی است. این رنگ مو از دانه‌ی یک درخت بومی با نام علمی *Tamaris orientalis* تهیه می‌شود. در کشور مراکش این مخلوط سستی در دسترس نیست و گاهی *Takaout Roumia* که بسیار سمی‌تر است، به عنوان جایگزین استفاده می‌شود که حاوی ماده پارافنیلن دی آمین (paraphenylenediamine) است. این جایگزینی اختلالات بسیاری از جمله رابدومیولیز و آسیب حاد کلیوی را به همراه دارد. آلوده شدن یا جایگزینی گیاهی با گیاهان دیگر در مواردی چون این مثال می‌تواند بسیار خطرناک باشد [۱۸].

آلودگی با فلزات سنگین و داروها

فلزات سنگین از طریق خاک یا آب آلوده به گیاهان منتقل می‌شوند. مسمومیت با فلزات سنگین در تمام سنین به همراه علائمی چون آنمی، نوروپاتی، فشار خون بالا، اختلال عملکرد کلیه یا کبد و سرطان همراه است [۱۲۴]. در یک مطالعه آماری، ۵۹ نمونه از گیاهان دارویی آسیایی موجود در بازار آمریکا بررسی شدند و مشخص شد که ۴۹ درصد آنها حاوی مقادیر سمی از فلزات سنگین بودند. هدف اصلی فلزات سنگین، سلول‌های اپیتلیال توبول پروگزیمال است. مکانیسم سمیت کلیوی ایجاد شده ناشی فلزات سنگین به درستی مشخص نیست. به نظر می‌آید که استرس‌های اکسیداتیو و آسیب میتوکندری ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد در سلول‌ها در این فرآیند دخیل باشند [۶]. یک تغذیه سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند این اثرات مضر را کاهش دهد [۱۲۴].

در یک مطالعه زنی ۳۴ ساله که برای بهبود وضع سلامت خود از یک مخلوط گیاهان چینی استفاده کرده بود، به سندرم فانکونی و دیابت بی‌مزه دچار شد. آزمایشات دفع کادمیم ادراری وی را ۵۰ برابر حالت عادی نشان دادند [۱۸]. مطالعات نشان می‌دهد که کادمیم خون و ادرار حتی اگر زیر سطح

هستند که می‌تواند به کارسینومای یوروتلیال بینجامد. از مهم‌ترین این جهش‌ها جهش $A:T > T:A$ در ژن مهارکننده تومور P53 می‌باشد. از آنجا که این کمپلکس DNA- Aristolochic acid سال‌ها باقی می‌ماند، می‌توان از آنها به عنوان یک مارکر خوب برای تشخیص بیماری کلیوی مرتبط با آریستولوشیک اسید استفاده کرد، حتی اگر مصرف این ماده به سال‌ها قبل بازگردد [۶].

باید در نظر داشت که تشخیص آسیب کلیوی ناشی از زرواند دشوار است و معمولاً به طور اتفاقی آن هم در مراحل انتهایی نارسایی کلیه به آن پی می‌برند. البته در این مواقع پیوند کلیه تنها راه درمانی باقی مانده به حساب می‌آید. گفته می‌شود آریستولوشیک اسید علت بروز بیماری فراگیری به نام نفروپاتی اندمیک بالکان بوده است.

نفروپاتی اندمیک بالکان

این بیماری در مناطق خاصی شامل رومانی، بوسنی، صربستان، بلغارستان مشاهده شده است. ۱۰ هزار نفر در معرض خطر و ۲۵ هزار نفر بیمار مبتلا به نفروپاتی بالکان وجود دارند. از آنجا که شباهت نفروپاتی اندمیک بالکان با نفروپاتی آریستولوشیک اسید بسیار زیاد است [۳] در سال ۱۹۹۱ ایوبیک پیشنهاد کرد که *Aristolochia clematitis* می‌تواند باعث ایجاد نفروپاتی اندمیک بالکان شود. این ادعا اخیراً پس از پیدا شدن ترکیبات Aristolactam-DNA (یک متابولیک آریستولوشیک اسید) در بافت کلیوی و تومورهای یوروتلیال موجود در بدن بیماران مبتلا به نفروپاتی بالکان تأیید شد. البته نفروپاتی اندمیک بالکان می‌تواند در اثر خوردن غذاهای آلوده به سموم قارچی مایکوتوکسین (mycotoxin)، اوکراتوکسین A (ochratoxin A) ایجاد شود [۹]. باید توجه داشت که هر دو نفروپاتی بسیار به هم شبیه هستند. هر دو این بیماری‌ها در مراحل انتهایی قابل شناسایی است و در مراحل اولیه علائمی ندارند. تفاوت اصلی نفروپاتی اندمیک بالکان و نفروپاتی ناشی از آریستولوشیک اسید در سرعت پیشروی آنهاست. بدین معنی که نفروپاتی آریستولوشیک اسید در عرض چند ماه تا حداکثر ۲ سال به مراحل انتهایی نارسایی کلیوی



آستانه باشد، خطر ابتلا به بیماری‌های کلیوی و دفع آلبومین را افزایش می‌دهد [۱۲۵].

سرب از دیگر فلزات سنگینی است که می‌تواند باعث آسیب‌های شدید کلیوی شود. مواجهه مزمن با سرب می‌تواند اندام‌های مختلفی را تحت تأثیر قرار دهد و در کلیه باعث التهاب مزمن نفرونی شود. همچنین ثابت شده است که در صورت وجود بیماری‌های مزمن کلیوی قبل از اینکه فرد در معرض سرب قرار گیرد این ماده بیماری را تشدید کرده و سیر بیماری به سوی مراحل نهایی را تسریع می‌کند [۱۲۶، ۶]. همچنین جیوه دیگر فلزی است که باعث آسیب توبول پروگزیمال و ایجاد اختلال در مسیر بیوستنز هم می‌شود [۱۷].

همان‌طور که گفته شد گیاهان می‌توانند به علت رشد در محیط آلوده، دارای فلزات سنگین باشند. اما نکته مهم دیگر وجود ترکیبات دارویی و به عبارت دیگر تقلبات دارویی در عرضه فرآورده‌های گیاهی است. طبق بررسی انجام شده از بین گیاهان دارویی آسیایی که در کانادا به فروش می‌رسند، بیش از ۳۲ درصد آنها شامل داروهایی از قبیل فناسستین (phenacetin)، متیل تستسترون (methyltestosterone)، کلرفنیرامین (chlorpheniramine)، بتامتازون (bethametazone)، افدرین (ephedrine)، سیلدنافیل (sildenafil)، فن فلورامین (fenfluramine) و استروئیدها (steroids) و ۱۰ تا ۱۵ درصد آنها شامل سرب، جیوه یا آرسنیک بوده‌اند [۱۸، ۴]. این کار مصداق تقلب دارویی با هدف افزایش اثربخشی فرآورده گیاهی بوده است و می‌تواند عوارض خطرناکی را برای مصرف‌کننده در پی داشته باشد [۱۲۴].

در سایر بررسی‌های متعدد انجام گرفته بر خلوص فرآورده‌های گیاهی، می‌توان به برخی فرآورده‌های مسکن یا ضدالتهاب گیاهی اشاره کرد که به آنها NSAID هایی مانند ایبوپروفن و مفنامیک اسید اضافه شده است. باید یادآور شد NSAID ها می‌توانند با مهار پروستاگلندین‌های کلیوی باعث تنگ شدن عروق و ایسکمی در کلیه شوند. در مصرف طولانی‌مدت، التهاب نفرونی بافت بینابینی و نکروز پاپیلاری نیز می‌تواند اتفاق بیافتد [۱۷].



در یک مورد گزارش شده، فردی پس از مصرف قرص گیاهی به نام Tung Shueh به نارسایی حاد کلیوی مبتلا شد و تحت دیالیز قرار گرفت. دفع آلبومین، پیوری میکروسکوپی و دفع خون از علائم وی بودند. نمونه‌گیری کلیوی، التهاب نفرونی حاد در بافت بینابینی را به همراه تراوش التهابی لنفوسیت‌ها و انوزینوفیل‌ها نشان داد. آنالیز قرص مذکور مشخص ساخت که در آن داروهای دیازپام و مفنامیک اسید وجود داشته است [۱۸].

نتیجه‌گیری

استفاده از گیاهان دارویی و فرآورده‌های گیاهی در نظام سلامت بسیاری از کشورهای جهان، از جمله ایران، رواج یافته است. این واقعیت در کنار این انگاره عامیانه که مصرف گیاهان دارویی به علت طبیعی بودن مفید و بی‌ضرر است، تبدیل به یکی از آفات بزرگ نظام سلامت شده است. تجارب و یافته‌های مختلف حاکی از آن است که برخی از گیاهان که برای مصارف دارویی و درمانی به کار می‌روند، خود سبب آسیب‌های جدی به کلیه می‌شوند و یا امراض کلیوی را تشدید می‌کنند. همچنین دو نکته مهم بویژه در استفاده از گیاهان دارویی وجود دارد. نخست آن که در بسیاری از موارد گیاه دارویی که به مقصود درمان یک عارضه یا بیماری به کار می‌رود از لحاظ طبقه بندی علمی آن گیاهی نیست که در طب گیاهی، سنتی و یا فولکلور بدان نیت استفاده شده است. دوم اینکه در بسیاری موارد فرآورده‌های گیاهی در طی روند کشت و بهره‌برداری آغشته و آلوده به آفت‌کش‌های شیمیایی، فلزات سنگین و آلودگی‌های قارچی می‌شود. موضوعی که از دو مورد فوق خطیرتر است، وجود تقلبات در فرآورده‌های گیاهی با هدف افزایش کارایی و ثمرات فارماکولوژیک است که آن فرآورده‌ها را با ترکیبات و داروهای فعال صنعتی آمیخته و آلوده می‌کنند تا بیمار اثربخشی فرآورده مصرفی را باور کند. تمامی این موارد لزوم بازنگری جدی و سخت‌گیرانه در قوانین ساخت، توزیع و مصرف فرآورده‌های گیاهی اعم از داروهای گیاهی و گیاهان دارویی و مکمل‌های حاوی عصاره یا ترکیبات فعال گیاهی را، از سوی مراجع نظارتی و قانون‌گذاری می‌طلبد. در

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری آقای دکتر منصور تراب در تدوین منابع این مقاله تشکر و قدردانی می‌شود.

آخر و از همه مهم‌تر با توجه به حجم بالای تبلیغات رسانه‌ای مبنی بر اثرات درمانی کارآمد و ایمن فرآورده‌ها و مکمل‌های گیاهی، آموزش و اطلاع‌رسانی از طرف مراجع ذی‌صلاح درباره مصرف درست و منطقی فرآورده‌های گیاهی با لحاظ خطرات و عوارض احتمالی آنها، ضروری است.

منابع

1. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* 2014; 10 (4): 177. doi: 10.3389/fphar.2013.00177.
2. Carmona F, Pereira AMS. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2013; 23 (2): 379 - 85.
3. Jha V. Herbal medicines and chronic kidney disease. *Nephrol.* 2010; 15 (s2): 10 - 7.
4. Huxtable RJ. The harmful potential of herbal and other plant products. *Drug Safety* 1990; 5 (1): 126 - 36.
5. Nauffal M and Gabardi S. Nephrotoxicity of natural products. *Blood Purification* 2016; 41 (1 - 3) 9 - 123.
6. Marcus DM, Grollman AP. Botanical medicines – the need for new regulations. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 2073-2076.
7. Luyckx VA and Naicker S. Acute kidney injury associated with the use of traditional medicines. *Nature Reviews Nephrol.* 2008; 4 (12): 664 - 671.
8. Parvaiz M, Hussain K, Khalid S, Hussain N, Iram N, Hussain Z and et al. A review: Medicinal importance of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae family). *GJP.* 2014; 8 (1): 8 - 13.
9. Singh NP and Prakash A. Nephrotoxic Potential of Herbal Drugs. *JIMSA.* 2011; 24 (2): 79-81.
10. zur Wiesch CS, Hahn K, Regier M, Sauer N, Beil F, Lebok P and et al. Hypertension with Hypokalemia in a Young Licorice Addict. *Ultrasound in Medicine & Biol.* 2011; 37 (8): S4 - S5.
11. Inuzuka Y, Kishimori T, Inoue T, Seki J, Nishio S, Takeda S and et al. Sodium Restriction in Japanese Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure. *J. Cardiac Failure* 2015; 21 (10): S183.
12. Dahl NV, editor Alternative Medicine and Nephrology Series Editor: Naomi V. Dahl: Herbs and Supplements in Dialysis Patients: Panacea or Poison? Seminars in dialysis; 2001, Wiley Online Library.
13. Luyckx VA. Nephrotoxicity of alternative medicine practice. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2012; 19 (3): 129 - 41.
14. Kamsu-Foguem B and Foguem C. Adverse drug reactions in some African herbal medicine: literature review and stakeholders' interview. *IMR.* 2014; 3 (3): 126 - 32.
15. Yasue H, Itoh T, Mizuno Y and Harada E. Severe hypokalemia, rhabdomyolysis, muscle paralysis, and respiratory impairment in a hypertensive patient taking herbal medicines containing licorice. *Internal Medicine* 2007; 46 (9): 575 - 8.
16. Clarke DR, Musa ARF, Fuelop T, Post-Parathyroidectomy State and Serum Albumin Levels in End-Stage Renal Disease Patients no Apparent Effect of Surgical Parathyroidectomy. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65 (4): A1-A93.



17. Gabardi S, Munz K and Ulbricht C. A review of dietary supplement-induced renal dysfunction. *CJASN*. 2007; 2 (4): 757 - 65.
18. Bagnis CI, Deray G, Baumelou A, Le Quintrec M and Vanherweghem JL. Herbs and the kidney. *AJKD*. 2004; 44 (1): 1 - 11.
19. Wang X, Zhang H, Chen L, Shan L ,Fan G and Gao X. Liquorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine: a review of its role in drug interactions. *J. Ethnopharmacol*. 2013; 150 (3): 781 - 90.
20. Hou Y-C, Lin S-P and Chao P-DL. Liquorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A. *Food Chem*. 2012; 135 (4): 2307 - 12.
21. Mozafar SM. The Herbal Encyclopedia. 1st ed. Abej-Ebnesina-Andisheavar Press. Iran. 2016, pp: 1272-8. [in Persian].
22. Bennett S, Hoffman N and Monga M. Ephedrine and guaifenesin-induced nephrolithiasis. *J. Alternative & Complementary Medicine* 2004; 10 (6): 967 - 9.
23. Powell T, Hsu FF, Turk J and Hruska K. Ma-huang strikes again: ephedrine nephrolithiasis. *AJKD*. 1998; 32 (1): 153 - 9.
24. Gabardi S, Cormier C, Cina J and Luyckx V. Renal dysfunction associated with herbal remedies and dietary supplements. *Nephrology Rounds* 2003; 2: 304 - 14.
25. Stahl CE, Borlongan CV, Szerlip H and Szerlip M. No pain, no gain: exercise-induced rhabdomyolysis associated with the performance enhancer herbal supplement ephedra. *Medical Science Monitor* 2006; 12 (9): CS81 - CS4.
26. Mozaffarian V. Identification of Medicinal and Aromatic Plants of Iran. 1st ed. Moaser press. Tehran 2013, pp: 1-40. [in Persian].
27. Bora KS and Sharma A. The genus *Artemisia*: a comprehensive review. *Pharmaceutical Biology*. 2011; 49 (1): 101 - 9.
28. Nguyen HT and Németh ZÉ. Sources of variability of wormwood (*Artemisia absinthium* L.) essential oil. *J. Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants* 2016; 3 (4): 143 - 50.
29. Lachenmeier DW, Emmert J, Kuballa T and Sartor G. Thujone—Cause of absinthism? *Forensic science international*. 2006; 158 (1): 1 - 8.
30. Weisbord SD, Soule JB and Kimmel PL. Poison on line—acute renal failure caused by oil of wormwood purchased through the Internet. *NEJM*. 1997; 337 (12): 825 - 7.
31. El Bazaoui A, Bellimam MA and Soulaymani A. Nine new tropane alkaloids from *Datura stramonium* L. identified by GC/MS. *Fitoterapia* 2011; 82 (2): 193 - 7.
32. Trancă SD, Szabo R and Cociş M. Acute poisoning due to ingestion of *Datura stramonium*—a case report. *Romanian J. Anaesthesia and Intensive Care* 2017; 24 (1): 65.
33. Disel NR, Yilmaz M, Kekec Z and Karanlık M. Poisoned after dinner: Dolma with *datura stramonium*. *Turkish J. Emergency Medicine* 2015; 5- 51: (1) 15.
34. Krenzelok EP. Aspects of *Datura* poisoning and treatment. *Clinical Toxicol*. 2010; 48 (2): 104 - 10.
35. Günaydın YK, Yıldız CG, Işıkoğlu V, Kokulu K, Muraçar N, Akıllı NB and et al. *Datura Stramonium* Poisoning: Two Case Reports. *Journal of Academic Emergency Medicine Case Reports/Akademik Acil Tip Olgu Sunumlari Dergisi (Acil Tip Uzmanlari Dernegi)*. 2017; 8 (1): 4-6.
36. Arefi M, Barzegari N, Asgari M, Soltani S, Farhidnia N and Fallah F. *Datura* poisoning, clinical and laboratory findings. Report of five cases. *Romanian J. Legal Medicine* 2016; 24 (4): 308 - 11.
37. Dubey P and Sanjeev O. Acute Renal Failure: A Complication of *Datura* Poisoning. *J. Kidney*. 2017; 3 (147): 2472-1220.1000147.
38. Naqvi R. Acute kidney injury from different poisonous substances. *World J. Nephrol*. 2017; 6 (3): 162.



39. Suhail S, Shakir Jamil S, Jilani S and et al. Phytochemical and Pharmacological Review of Suranjan Shireen (*Colchicum autumnale*). *Indo American Journal of Pharmaceutical Res.* 2017; 7 (04): 8492 – 6.
40. Klintschar M, Beham-Schmidt C, Radner H, Henning G and Roll P. Colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron (*Colchicum autumnale*): pathological and medicolegal aspects. *Forensic Science International.* 1999; 106 (3): 191 - 200.
41. Brvar M, Ploj T, Kozelj G, Mozina M, Noc M and Bunc M. Case report :fatal poisoning with *Colchicum autumnale*. *Critical Care.* 2004; 8 (1): R56.
42. Brnčić N, Višković I, Perić R, Đirlić A, Vitezić D and Cuculić D. Accidental plant poisoning with *Colchicum autumnale*: report of two cases. *CMJ.* 2001; 42 (6): 673 – 5.
43. Nagesh K, Menezes RG, Rastogi P, Naik N, Rasquinha JM, Senthilkumaran S and et al. Suicidal plant poisoning with *Colchicum autumnale*. *J. Forensic and Legal Medicine* 2011; 18 (6): 285 - 7.
44. Wollersen H, Erdmann F, Risse M and Dettmeyer R. Accidental fatal ingestion of colchicine-containing leaves–toxicological and histological findings. *Legal Medicine* 2009; 11: S498 - S9.
45. Ryan M, Lazar I, Nadasdy GM, Nadasdy T and Satoskar AA. Acute kidney injury and hyperbilirubinemia in a young male after ingestion of *Tribulus terrestris*. *Clinical Nephrol.* 2015; 83 (3): 177 - 83.
46. Talasaz AH, Abbasi M-R, Abkhiz S and Dashti-Khavidaki S. *Tribulus terrestris*-induced severe nephrotoxicity in a young healthy male. *NDT.* 2010; 25 (11): 3792 - 3.
47. Yagi S, El Tigani S and Adam S. Toxicity of *Senna obtusifolia* fresh and fermented leaves (kawal), *Senna alata* leaves and some products from *Senna alata* on rats. *Phytotherapy Res.* 1998; 12 (5): 324 - 30.
48. Vanderperren B, Rizzo M, Angenot L, Haufroid V, Jadoul M and Hantson P. Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides. *Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39 (7 - 8): 1353 - 7.
49. Cho BS, Kim SD, Choi YM and Kang HH. School urinalysis screening in Korea: Prevalence of chronic renal disease. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 1126-8.
50. Voss, D. Complementary medicines in predialysis patients. *Nephrology* 2005, 10: S201-S203.
51. Tewari I, Sood S and Gupta GL. Toxicities of herbal medicines: use with precautions. *JPR.* 2014; 4 (02).
52. Malik S, Cusidó RM, Mirjalili MH, Moyano E, Palazón J and Bonfill M. Production of the anticancer drug taxol in *Taxus baccata* suspension cultures: a review. *Process Biochem.* 2011; 46 (1): 23 - 34.
53. Bandara V, Weinstein SA, White J and Eddleston M. A review of the natural history, toxinology ,diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicon.* 2010; 56 (3): 273 - 81.
54. Ardalan MR, Khodaie L, Nasri H and Jouyban A. Herbs and hazards: risk of aristolochic acid nephropathy in Iran. *IJKD.* 2015; 9 (1): 14 - 7.
55. Valerio LG and Gonzales GF. Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and maca (*Lepidium meyenii*). *Toxicological Reviews* 2005; 24 (1): 11 - 35.
56. Singh N and Prakash A. Herbal drugs and acute renal injury. *Medicine Update* 2008; 18: 150 - 5.
57. Combet W, Newton M, Combet A and Kosier JH. Effects of herbal supplements on the kidney. *Urologic Nursing* 2005; 25 (5): 381.
58. Hilepo JN, Bellucci AG and Mossey RT. Acute renal failure caused by 'cat's claw'herbal



remedy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Nephron*. 1997; 77 (3): 361.

59. Yakubu MT, Bilbis LS, Lawal M and Akanji MA. Evaluation of selected parameters of rat liver and kidney function following repeated administration of yohimbine. *Biokemistri* 2003; 15 (2): 50 - 6.

60. Eweka A, Om'Iniabohs F and Momodu O. The histological effects of mixed diet containing Pausinystalia yohimbe ground stem bark on the kidney of adult Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Biol. Med*. 2010; 2 (1): 30-36.

61. Bahekar A, Ingle R and Kendre V. Efficacy of fungicides and bioagent against fungal pathogens of Aloe vera. *IJCS*. 2017; 5 (4): 1540 - 3.

62. Agarwal N, Sadhukhan P, Saha S and Sil PC. Therapeutic Insights against oxidative stress induced diabetic nephropathy: a review. *J. Autoimmune Disorders* 2015; 1 (1). doi: 10.21767/2471-8513.

63. Ekor M. Nephrotoxicity and Nephroprotective Potential of African Medicinal Plants in: Kuete V. Toxicological Survey of African Medicinal Plants. Elsevier. 2014, pp: 357 - 93.

64. Ramachandraiahgari Y, Madhavi R, Somesula SR, Adi PJ, Mannur IS, Enamala M and et al. Protective Role of Ethanolic Extract of Aloe vera Antioxidant Properties on Liver and Kidney of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *DJNB*. 2012; 7 (1): 175-184.

65. Dangi N, Gyanwali M, Gyanwali P, Sapkota H, Pandey A and Shrestha A. Evaluation of aloe vera leaves extract in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rat. *J. Chitwan Medical College* 2017; 5 (4): 55 - 63.

66. Kessler T, Jansen B and Hesse A. Effect of blackcurrant-, cranberry-and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. *European J. Clinical Nutrition* 2002; 56 (10): 1020.

67. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY and Pearle MS. Effect of cranberry juice

consumption on urinary stone risk factors. *The Journal of Urology* 2005; 174 (2): 590 - 4.

68. Vasas A, Orbán-Gyapai O and Hohmann J. The Genus Rumex: Review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol*. 2015; 175: 198 – 228.

69. Islam R, Mamat Y, Ismayil I, Yan M, Kadir M, Abdugheny A and et al. Toxicity of anthraquinones: differential effects of rumex seed extracts on rat organ weights and biochemical and haematological parameters. *Phytotherapy Res*. 2015; 29 (5): 777 - 84.

70. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney International*. 1996; 49 (2): 314 – 26.

71. Zimmerman JL and Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest*. 2013; 144 (3): 1058 - 65.

72. Vanholder R, Sever MS, Ereke E and Lameire N. Rhabdomyolysis. *JASN*. 2000; 11 (8): 1553 - 61.

73. Vaziri ND, Thomas R, Sterling M, Seiff K, Pahl MV, Davila J and et al. Toxicity with intravenous injection of crude marijuana extract. *Clinical Toxicol*. 1981; 18 (3): 353 - 66.

74. Brandenburg D and Wernick R. Intravenous marijuana syndrome. *Western J. Medicine* 1986; 145 (1): 94.

75. Bohatyrewicz M, Urasinska E, Rozanski J, Ciechanowski K. Membranous glomerulonephritis may be associated with heavy marijuana abuse. *Transplant Proc*. 2007; 39 (10): 3054-6.

76. Argamany JR, Reveles KR, Duhon B. Synthetic cannabinoid hyperemesis resulting in rhabdomyolysis and acute renal failure. *The American J. Emergency Medicine* 2016; 34 (4): 765. e1-. e2.

77. Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M and Mallappallil M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case Reports in Nephrol*. 2015; 2015.

78. Durand D, Delgado LL, Parra-Pellot DMdl and Nichols-Vinueza D. Psychosis and severe



rhabdomyolysis associated with synthetic cannabinoid use: a case report. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* 2013; 8 (4): 205 - 8.

79. Paul ABM, Simms L, Paul AE, Schmidseider C, Mahesan AA and Yorke J. Not safe for consumption :synthetic cannabinoids causing fatal acute rhabdomyolysis in two young men. *IJCRI*. 2016; 7 (7): 431 - 5.

80. Ulbricht C, Basch E, Szapary P, Hammerness P, Axentsev S, Boon H and et al. Guggul for hyperlipidemia :a review by the Natural Standard Research Collaboration. *Complementary therapies in Medicine* 2005; 13 (4): 279 - 90.

81. Singh BB, Mishra LC, Vinjamury SP and Aquilina N. The effectiveness of Commiphora mukul for osteoarthritis of the knee: an outcomes study. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2003; 9 (3): 74.

82. Shen T, Li G-H, Wang X-N and Lou H-X. The genus Commiphora: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 2012; 142 (2): 319 - 30.

83. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*. 2017;18(1):256.

84. Brunton L, Knollman B and Hilal-Dandan R. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition: McGraw-Hill Education. 2017.

85. Papp I, Simándi B, Blazics B, Alberti Á, Héthelyi É, Szőke É and et al. Monitoring volatile and non-volatile salicylates in *Filipendula ulmaria* by different chromatographic techniques. *Chromatographia* 2008; 68 (1): 125 - 9.

86. Blazics B, Papp I, Kéry Á. LC-MS qualitative analysis and simultaneous determination of six *Filipendula* salicylates with two standards. *Chromatographia* 2010; 71 (1): 61 - 7.

87. Denev P, Kratchanova M, Ciz M, Lojek A, Vasicek O, Blazheva D and et al. Antioxidant, antimicrobial and neutrophil-modulating activities of herb extracts. *Acta Biochimica Polonica* 2014; 61 (2): 359-367.

88. Harbourne N, Marete E, Jacquier JC and O'Riordan D. Effect of drying methods on the phenolic constituents of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) and willow (*Salix alba*). *LWT-Food Science and Technol.* 2009; 42 (9): 1468 - 73.

89. Ali BH, Blunden G, Tanira MO and Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food and chemical Toxicol.* 2008; 46 (2): 409 - 20.

90. Tjendraputra E, Tran VH, Liu-Brennan D, Roufogalis BD and Duke CC. Effect of ginger constituents and synthetic analogues on cyclooxygenase-2 enzyme in intact cells. *Bioorganic Chem.* 2001; 29 (3): 156 - 63.

91. Van Breemen RB, Tao Y and Li W. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Fitoterapia* 2011; 82 (1): 38 - 43.

92. Habib SHM, Makpol S, Hamid NAA, Das S, Ngah WZW and Yusof YAM. Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. *Clinics*. 2008; 63 (6): 807 - 13.

93. Stoilova I, Krastanov A, Stoyanova A, Denev P, Gargova S. Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chem.* 2007; 102 (3): 764 - 70.

94. Ramudu SK, Korivi M, Kesireddy N, Lee L-C, Cheng I-S, Kuo C-H and et al. Nephro-protective effects of a ginger extract on cytosolic and mitochondrial enzymes against streptozotocin (STZ)-induced diabetic complications in rats. *Chin. J. Physiol.* 2011; 54 (2): 79 - 86.

95. Almarshad HA, Tantawy AAE-H and Alenazi TA. The Nephroprotective Effect of *Zingiber Officinale* Extract against Azathioprine-Induced Renal Damage: An Experimental



Histopathological Study. *Aljounf University Medical J.* 2015; 300 (3803): 1 - 8.

96. Ramudu SK, Korivi M, Kesireddy N, Chen C-Y, Kuo CH and Kesireddy SR. Ginger feeding protects against renal oxidative damage caused by alcohol consumption in rats. *J. Renal Nutrition* 2011; 21 (3): 263-70.

97. Snow A, Halpenny D, McNeill G and Torreggiani WC. Life-threatening rupture of a renal angiomyolipoma in a patient taking over-the-counter horse chestnut seed extract. *J. Emergency Medicine* 2012; 43 (6): e401-e3.

98. Wang T, Jiang N, Han B, Liu W, Liu T, Fu Fand et al. Escin attenuates cerebral edema induced by acute omethoate poisoning. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2011; 21 (5): 400-5.

99. Wang H, Zhang L, Jiang N, Wang Z, Chong Y and Fu F. Anti-inflammatory effects of escin are correlated with the glucocorticoid receptor/NF- κ B signaling pathway, but not the COX/PGF2 α signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2013; 6 (2): 419-22.

100. Li M, Lu C, Zhang L, Zhang J, Du Y, Duan S and et al. Oral administration of escin inhibits acute inflammation and reduces intestinal mucosal injury in animal models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015; 2015; doi: 10.1155/2015/503617.

101. Grasso A and Corvaglia E. Two cases of suspected toxic tubulonephrosis due to Escine. *Gazz. Med. It.* 1976; 135: 581-4.

102. Baibado JT and Cheung HY. Seed Extract of Horse Chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) as Effective Medication for Chronic Venous Insufficiency and Other Health Benefits. *Hong Kong Pharmaceutical Journal* 2010; 17(4): 156-162.

103. Sur R, Martin K, Liebel F, Lyte P, Shapiro S and Southall M. Anti-inflammatory activity of parthenolide-depleted Feverfew (*Tanacetum parthenium*). *Inflammopharmacol.* 2009; 17 (1): 42-9.

104. Smolinski AT and Pestka JJ. Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb1 (ginseng) and parthenolide (feverfew). *Food and Chemical Toxicol.* 2003; 41 (10): 1381-90.

105. Akram M, Shahab-Uddin AA, Usmanghani K, Hannan A, Mohiuddin E and Asif M. Curcuma longa and curcumin: a review article. *Rom. J. Biol. Plant. Biol.* 2010; 55 (2): 65-70.

106. Shishodia S, Potdar P, Gairola CG and Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF- κ B activation through inhibition of I κ B α kinase in human lung epithelial cells: correlation with suppression of COX-2, MMP-9 and cyclin D1. *Carcinogenesis* 2003; 24 (7): 1269-79.

107. Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, Munks RJ, Kaptein A, Farrow S and et al. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF- κ B activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene.* 1999; 18 (44): 6013.

108. Binion DG, Otterson MF and Rafiee P. Curcumin inhibits VEGF-mediated angiogenesis in human intestinal microvascular endothelial cells through COX-2 and MAPK inhibition. *Gut.* 2008; 57 (11): 1509-17.

109. Lev-Ari S, Starr A, Vexler A, Karaush V, Loew V, Greif J and et al. Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. *Anticancer Res.* 2006; 26 (6B): 4423-30.

110. Chuncharunee A, Habuddha V and Chuncharunee A. Curcuma comosa ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity: COX-2 expression and ultrastructure changes. *J. Medicinal Plants Res.* 2016; 10 (34): 595-602.



111. Gayathri B, Manjula N, Vinaykumar K, Lakshmi B and Balakrishnan A. Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF α , IL-1 β , NO and MAP kinases. *International Immunopharmacol.* 2007; 7 (4): 473-82.
112. Singh D, Gupta R and Saraf SA. Herbs—are they safe enough? An overview. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2012; 52 (10): 876-98.
113. Balachandran P and Govindarajan R. Ayurvedic drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2007; 2 (12): 1631-52.
114. Du Z, Liu Z, Ning Z, Liu Y, Song Z, Wang C and et al. Prospects of boswellic acids as potential pharmaceuticals. *Planta Medica* 2015; 81 (04): 259-71.
115. Nakagawa T and Yokozawa T. Direct scavenging of nitric oxide and superoxide by green tea. *Food and Chemical Toxicol.* 2002; 40 (12): 1745-50.
116. Yokozawa T, Noh JS and Park CH. Green tea polyphenols for the protection against renal damage caused by oxidative stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2012; doi: 10.1155/2012/845917.
117. Crespy V and Williamson G. A review of the health effects of green tea catechins in in vivo animal models. *The Journal of Nutrition* 2004; 134 (12): 3431S-40S.
118. Namita P, Mukesh R and Vijay KJ. *Camellia sinensis* (green tea): A review. *Global J. Pharmacol.* 2012; 6 (2): 52-9.
119. Moseley VR, Morris J, Knackstedt RW and Wargovich MJ. Green tea polyphenol epigallocatechin 3-gallate, contributes to the degradation of DNMT3A and HDAC3 in HCT 116 human colon cancer cells. *Anticancer Res.* 2013; 33 (12): 5325-33.
120. Singh T and Katiyar SK. Green tea catechins reduce invasive potential of human melanoma cells by targeting COX-2, PGE2 receptors and epithelial-to-mesenchymal transition. *PLOS ONE* 2011; 6 (10): e25224.
121. Ahmed S, Rahman A, Hasnain A, Lalonde M, Goldberg VM and Haqqi TM. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits the IL-1 β -induced activity and expression of cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-2 in human chondrocytes. *Free Radical Biology and Medicine* 2002; 33 (8): 1097-105.
122. Khan SA, Priyamvada S, Farooq N, Khan S, Khan MW and Yusufi AN. Protective effect of green tea extract on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Pharmacological Res.* 2009; 59 (4): 254-62.
123. Heinrich M, Chan J, Wanke S, Neinhuis C and Simmonds MS. Local uses of *Aristolochia* species and content of nephrotoxic aristolochic acid 1 and 2—a global assessment based on bibliographic sources. *J. Ethnopharmacol.* 2009; 125 (1): 108-44.
124. Asif M. A brief study of toxic effects of some medicinal herbs on kidney. *Advanced Biomedical Res.* 2012; 1: 44.
125. Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturniolo A and Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006. *BMC Public Health* 2010; 10 (1): 304.
126. Smitherman J and Harber P. A case of mistaken identity: herbal medicine as a cause of lead toxicity. *American J. Industrial Medicine* 1991; 20 (6): 795-8.



Role of Medicinal Herbs in the Development of Renal Adverse Effects: A Review Study

Abdollahi E (Ph.D. Student)¹, Khodaparast M (Pharm.D. Student)², Kiashi F (Ph.D. Student)³,
Hoormand M (Ph.D.)^{1*}

1- Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University (IAUPS), Tehran, Iran

3- Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: +98-21-86703119, Fax: +98-21-88622696

Email: hoormand.m@iums.ac.ir

Abstract

The use of herbal medicines dates back to the beginning of the human history. Today, herbal medicines still play a significant role in the prevention and treatment of disease in many cultures and communities. There are few reports about adverse effects of herbal medicines. This is why many people around the world believe that herbal medicines can't cause adverse effects. They believe plants are safe, even if they're not efficient. This idea is wrong, regardless of how common it might be considered. Plants can be dangerous and even lethal in some cases. It is not just plant chemicals that might cause adverse effects. The role of environmental pollutants and the presence of fraud in form of alternation and adulteration in herbal preparations is another factor that might contribute to harmful effects on various organs of the body, including the kidneys. Kidneys are vital organs that filter blood, remove wastes and excrete the wastes in the urine. They are susceptible to injury because of their high exposure to different chemical substances including chemicals from the herbs. This is why studying the possible adverse effects of herbal medicines on kidney structure and function gets important. This issue highlights the role of regulatory and legislator organizations in providing up-to-date laws to help maintain a better regulation on the production and consumption of herbal products. This article reviews the findings on this case. We used papers published between 1990 and January 2018 in pubmed and google scholar databases.

Keywords: Adverse Drug Reactions, Drug adulteration, Environmental Pollutants, Herbal Medicines, Kidney

