زیست‌شناسی جانوری، سال سیزدهم، شماره دوم، زمستان ۹۹، صفحات ۳۸- ۲۹

مقاله پژوهشی

اثرات حفاظتی عصاره هیدروالکلی گیاه کاسنی (*Cichorium intybus* L.) بر سمیت کبدی داروی وین‌کریستین سولفات در موش صحرایی

ندا دهشت، بستان رودی*، ویدا حجتی

گروه زیست‌شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

*مسئول مکاتبات: Roudi@damganiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰٦/۱٤

چکیده

وین‌کریستین یک داروی ضد سرطان است که با رشد و گسترش سلول‌های سرطانی در بدن مبارزه می‌نماید. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات حفاظتی عصاره هیدروالکلی گیاه کاسنی (*Cichorium intybus* L.) بر سمیت کبدی داروی وین کریستین سولفات در موش صحرایی می‌باشد. در این تحقیق از موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار استفاده شد. تعداد ٥٦ سر موش به ۷ گروه هشت‌تایی تقسیم‌بندی شدند. تیمارها طی۱۵ روز به صورت درون‌صفاقی انجام شد. گروه کنترل شامل موش‌های سالم بود. گروه‌های تجربی ۱ و ۲ هر کدام شامل سه زیرگروه با غلظت‌های تعیین شده می‌باشد: گروه تجربی ۱a، ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی، ۰/۰۵ داروی وین کریستین سولفات و دوباره عصاره کاسنی دریافت کردند. گروه تجربی ۱b، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی، ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وین کریستین و مجدد عصاره کاسنی دریافت کردند. گروه تجربی ۱c، ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی، سپس وین کریستین با دوز ۰/۲ سپس مجدد عصاره کاسنی دریافت کردند گروه تجربی ۲a: ابتدا ۰/۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وین کریستین بعد عصاره کاسنی را با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مجدد وین کریستین دریافت کردند. تجربی ۲b: ابتدا ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وین کریستین سپس ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی و مجدد وین کریستین دریافت کردند. تجربی ۲c: ابتدا ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وین کریستین، ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی و مجدد وین کریستین دریافت کردند. پس از انجام مراحل فوق با بیهوش کردن حیوانات، خون‌گیری از موش‌ها، جداسازی سرم، جداسازی کبد، اندازه‌گیری سطح پارامترهای بیوشیمایی و آنزیم‌های کبدی و بافت کبد آنها مورد آزمایش قرار گرفت. در این بررسی افزایش معنی‌داری در آنزیم‌های ALT و AST در گروه‌های تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل و همچنین کاهش معنی‌دار گروه تجربی ۲ نسبت به گروه تجربی ۱ مشاهده گردید. **نتایج** نشان داد که تزریق زیرجلدی وین کریستین اثرات افزاشی در میزان آنزیم‌های کبدی در گروه تجربی ۱داشته اما عصاره کاسنی دارای خواص آنتی‌اکسیدانی بالا بوده و آنزیم‌های کبدی را کاهش معنی‌داری داده است

کلمات کلیدی: وین کریستین، عصاره کاسنی، آنزیم‌های کبدی، موش صحرایی.

مقدمه

وین کریستین دارویی ضد سرطان است که با رشد و گسترش سلول‌های سرطانی در بدن مبارزه می‌کند. وین کریستین در درمان انواع لوسمی، کارسینوم و سارکوم مصرف می‌شود. این داروی آنتی‌متابولیت میتوز سلول‌ها را در مرحله متافاز مهار می‌کند و ممکن است در متابولیسم اسیدهای آمینه نیز دخالت

نماید. وین کریستین به مقدار قابل‌توجهی از سد خونی ـ مغزی عبور نمی‌نماید. متابولیسم آن کبدی است و راه عمدی دفع آن صفرا (حدود ٦٧ درصد) است. از آنجا که مصرف هر دارویی ممکن است سبب بروز یکسری عوارض جانبی شود. یبوست و کرامپ‌های معدی، افزایش اسید اوریک در خون و نفروپاتی ناشی از آن، سمیت عصبی شامل دوبینی و اشکال در راه رفتن، ریزش موی موقت و تب و لرز از عوارض شایع وین کریستین است (۱).

کاسنی معمولی گیاهی دارویی با نام علمی *Cichorium intybus* گیاهی از تیره گل ستاره‌ای‌ها (Asteraceae) موجب کاهش رشد تومورهای سرطانی می‌گردد. پلی‌فنول‌ها و مواد موثره‌ی موجود در کاسنی، تاثیرات مثبتی در پیشگیری از سرطان سینه، سرطان‌های روده و تنظیم فعالیت‌های کبد نشان داده‌اند. از آنجا که از داروهای گیاهی مختلفی جهت کاهش عوارض مسمومیت کبدی استفاده می‌شود، گیاه کاسنی بعنوان محافظ کبد، کاهنده سمیت و التهاب کبدی مورد توجه خاصی قرار دارد. کاسنی شستشو دهنده کبد و کلیه، خون‌ساز و تقویت کننده کبد است (۱).

آنزیم‌ها، واکنش‌های شیمیایی را تسهیل و تسریع می‌کنند. از مهم‌ترین و پرمصرف‌ترین آنزیم‌های کبدی، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST یا SGOT) و آلانین ترانسفراز (ALT یا SGPT) می‌باشند (۲۰)

نقش این آنزیم‌ها تأمین اسیدهای آمینه ضروری و نیمه ضروری برای بافت‌های بدن است. در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها اهمیت دارد. آنزیم AST در سیتوپلاسم و میتوکندری سلول‌های بافت‌های دارای متابولیسم بالا مانند عضله قلب، کبد و در مقادیر کمی در کلیه، لوزالمعده، گلبول قرمز و مغز قرار دارد (۱۲). وقتی این سلول‌ها آسیب ببینند تخریب شده و AST آزاد می‌شود و سطح سرمی آن افزایش می‌یابد (۱۳). مقدار افزایش AST با تعداد سلول‌های آسیب‌دیده رابطه‌ی مستقیم دارد. میزان آن، ۸ ساعت بعد از آسیب سلولی افزایش یافته، ظرف ٣٦-٢٤ ساعت به حداکثر خود می‌رسد و پس از ۷ – ۳ روز به حد طبیعی خود باز می‌گردد. اگر آسیب سلولی مزمن باشد، سطح این آنزیم‌ها دائما بالا خواهد بود (١٦، ۲۰). بالاترین غلظت ALT در کبد و بعد از آن کلیه، قلب، عضله اسکلتی و پانکراس مشاهده می‌شود. غلظت آنزیم در کبد بیش از دو برابر غلظت آن در کلیه و شش برابر یا بیشتر از غلظت آن در قلب، عضله اسکلتی و پانکراس است (١٤، ۲۰). سنجش آنزیم ALT برای تشخیص بیماری‌های کبدی کاربرد دارد. افزایش مقادیر ALT در بیماری‌های هپاتوسلولار، یرقان انسدادی یا انسداد صفراوی، سیروز فعال، عفونت‌های ویروسی و سکته قلبی، مشاهده می‌شود. مقدار ALT همیشه متناسب با AST بالا نمی‌رود. ALT معمولاً بیش از AST در انسداد صفراوی خارج کبدی بالا می‌رود و برعکس AST بیشتر در بیماری‌های الکلی کبدی بالا می‌رود (۲۰). افزایش شدید آنزیم‌ها فقط در اختلالات وسیع سلول‌های کبدی ناشی از سموم یا داروها دیده می‌شود. در اکثر اختلالات حاد سلول‌های کبدی، ALT از AST بالاتر بوده یا با آن برابر است (۲۰).

آلبومین پروتئین اصلی پلاسمای انسان که حدود ٦٠ درصد پروتئین کل پلاسما را تشکیل می‌دهد. حدود ٤٠ درصد آلبومین در پلاسما و ٦٠ درصد باقیمانده در فضای خارج سلولی می‌باشد. این پروتئین توسط سلول‌های کبدی سنتز می‌شود. کبد روزانه ۱۲ گرم آلبومین می‌سازد که حدود ۲۵ درصد از کل پروتئین‌سازی کبد و نصف پروتئین‌های ترشحی آن را تشکیل می‌دهد. آلبومین دارای خاصیت جذب محصولات مضر مانند پروکسی که از واکنش آنیون پراکسیداز با اکسید نیتریک حاصل می‌گردد نیز می‌باشد (۷).

آلبومین در تنظیم فشار اسمزی کلوئیدی که به نوبه خود از خروج پلاسما از مویرگ‌ها جلوگیری می‌کند و PH خون سهم بسزایی دارد (۵). همچنین به لیگاندهای مختلف مثل اسیدهای چرب آزاد، کلسیم، هورمون‌های استروئیدی، بیلی‌روبین و بخشی از تریپتوفان پلاسما متصل می‌شود و نقش مهمی در انتقال مس در بدن دارد.

بیماری‌های کبدی با دفع شدید آلبومین از طریق ادرار یا مدفوع، غلظت آلبومین را کاهش می‌دهد. در این غلظت به علت کاهش فشار خون انکوتیک مایع خون به فضای میان بافتی نفوذ کرده و حالت ادم یا خیز به وجود می‌آید. کاهش آلبومین نسبت مواد متصل به آلبومین و مواد آزاد را بهم می‌زند وکاهش آن علاوه بر تاثیر در متابولیسم مواد آندروژن مانند کلسیم و بیلی‌روبین، اثر داروها و هورمون‌ها را نیز تغییر می-دهد (۱۷). هدف از این مطالعه، بررسی اثر عصاره هیدروالکلی کاسنی بر مسمومیت کبدی حاصل از داروی وین‌کریستین بوده است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق، ٥٦ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۳۰-۲۱۰ گرم از موسسه واکسن و سرم‌سازی رازی تهیه گردید. سن حیوانات بین ۲/۵ تا ۳ ماه بود. حیوانات در شرایط کنترل شده از نظر نور (۱۲ساعت روشنایی و۱۲ساعت تاریکی) و دمای اتاق ٢٤-٢٠ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ٦٠-٤٠ درصد در اتاق حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان نگهداری شدند و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. گیاه کاسنی تهیه و از نظر سیستماتیکی تایید گردید و سپس عصاره هیدروالکلی آن تهیه شد. داروی وین کریستین و محلول لازم تهیه شد. مدت مطالعه و تیمارموش‌ها ۱۵ روز بوده است. موش‌ها به ۷ گروه هشت‌تایی تقسیم-بندی شدند. تیمارها طی ۱۵روز و به صورت درون صفاقی انجام شد. گروه کنترل شامل موش‌های سالم بود. گروه‌های تجربی ۱ و ۲ هر کدام شامل سه زیرگروه با غلظت‌های تعیین شده می‌باشد: گروه تجربی 1a، ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی، ۰/۰۵ داروی وین کریستین سولفات و دوباره عصاره کاسنی دریافت کردند. گروه تجربی 1b، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی، ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وین کریستین و مجدد عصاره کاسنی دریافت کردند. گروه تجربی 1c، ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی، سپس وین کریستین با دوز ۰/۲ سپس مجدد عصاره کاسنی دریافت کردند گروه تجربی 2a: ابتدا ۰/۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وین‌کریستین بعد عصاره کاسنی را با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مجدد وین کریستین دریافت کردند. تجربی 2b: ابتدا ۰/۱ میلی-گرم بر کیلوگرم وین کریستین سپس ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی و مجدد وین کریستین دریافت کردند. تجربی 2c: ابتدا ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وین کریستین، بعد ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاسنی و مجدد وین کریستین دریافت کردند. پس از انجام مراحل فوق با بیهوش کردن حیوانات، خون‌گیری از موش‌ها، جداسازی سرم، راحت کشی جانوران و جدا کردن کبد، اندازه‌گیری سطح پارامترهای بیوشیمایی و آنزیم‌های کبدی آنها را مورد آزمایش و بررسی قرار می‌دهیم و نتایج لازم را استخراج می‌نماییم. از حیوانات در یک نوبت از روز پانزدهم خونگیری جهت سنجش برخی آنزیم‌های کبدی به عمل آمد، ابتدا حیوانات با تزریق مواد هوشبری کتامین – زایلیزین به صورت درون صفاقی بیهوش شدند. حیوانات به پشت قرار داده شدند و مستقیما از قلب آنها خون گرفته شد، خون گرفته شده درون لوله آزمایش ریخته شده و در دمای آزمایشگاه به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفت، تا تشکیل لخته دهد. نمونه ها به

مدت ۱۵دقیقه در دستگاه سانتریفوژ با دور rpm ٤۰۰۰ قرارگرفتند، تا سرم آنها جدا شود. سرم ها توسط سمپلر به لوله‌های اپندروف شماره گذاری شده منتقل گردیده و در فریزر ۲۰ درجه سانتی گراد قرار گرفتند. سپس نمونه‌ها جهت اندازه‌گیری میزان آلبومین سرم و بافت کبد نیز تحویل آزمایشگاه گردید. کیت اندازه گیری ASAT تا تغییرات جذب نوری ۰/۱٦ در دقیقه برای مواردی که مقدار تغییرات جذب نوری بیش از ۰/۱٦ در دقیقه باشد طراحیشده است. باید نمونه به نسبت ۱ بعلاوه ۹ با سرم فیزیولوژی رقیق و جواب آزمایش در عدد ۱۰ ضرب شود. از سانتریفوژ زاویه ثابت استفاده گردید. بررسی صحت فتومتری با استفاده از محلول دی کرومات پتاسیم، بیش از ۵۰ میلی‌گرم از دی کرومات پتاسیم را بمدت یک ساعت در درجه حرارت ۱۱۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده تا خشک شود . سپس با ترازوی کالیبره، دقیقا ۵۰ میلی‌گرم از ماده فوق را برداشته و در یک لیتر اسید سولفوریک ۰/۰۱ نرمال حل می‌گردد. سپس اسپکتوفوتومتری توسط بلانک اسید سولفوریک ۰/۰۱ نرمال در طول موج ۳۵۰ نانومتر صفر شده و جذب نوری محلول دی کرومات پتاسیم در اسید سولفوریک قرائت می گردد. جذب نوری در محدوده ۰/۰۰۵ تا ۰/۵۳٦ نشان دهنده صحت فتومتریک دستگاه می باشد.

داده‌ها با استفاده از آزمون آنووای یکطرفه و آزمون تکمیلی توکی تحت نرم‌افزار آماری SPSS 16 تحلیل شدند. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. سطح معنی‌داری آماری $p \leq$ ۰/۰۵، $p \leq$ ۰/۰۰۱ و $p \leq$ ۰/۰۱ در نظر گرفته شد. نمودارهای مربوطه با نرم‌افزار Excel 2003 رسم گردید.

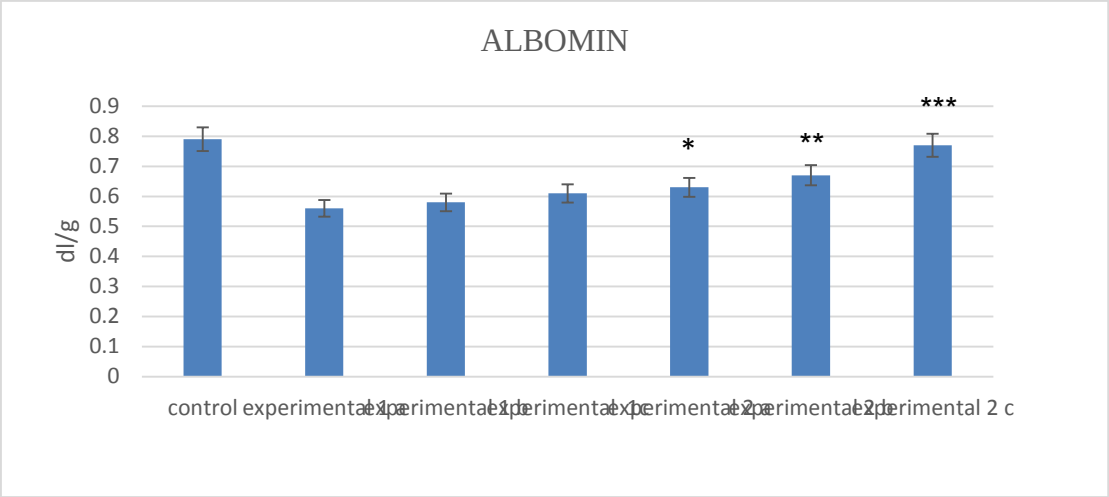
نتایج

نتایج تحقیق نشان داد که افزایش معنی‌داری در میزان آلبومین سرم در گروه تجربی اول نسبت به گروه کنترل وجود نداشت و در گروه تجربی دوم هرچه دوز دارو افزایش یافت افزایش معنی‌داری در میزان آلبومین سرم نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده گردید (نمودار ۱).

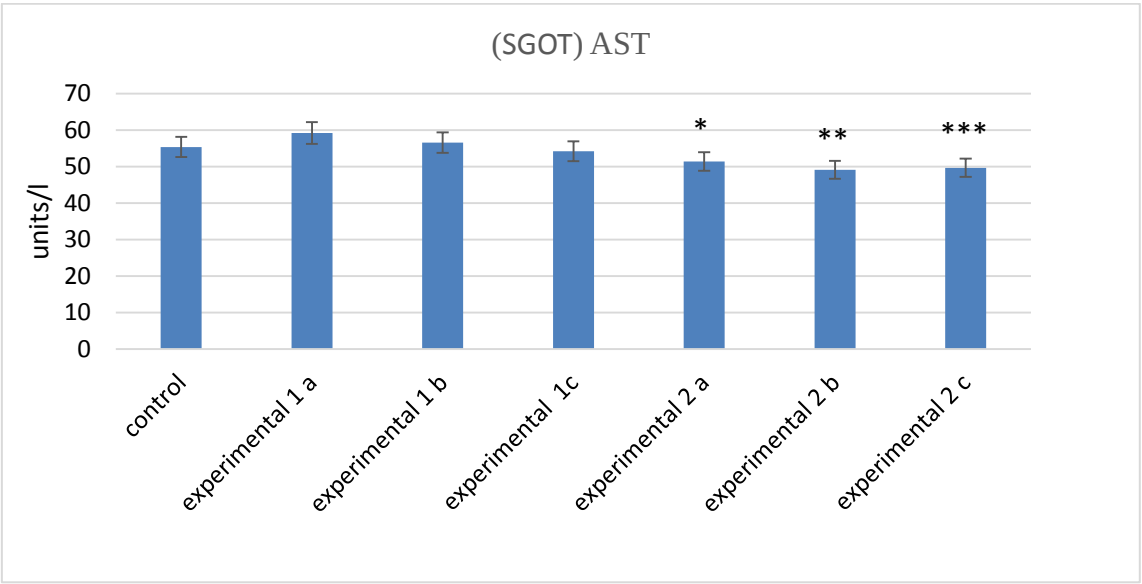
کاهش معنی‌داری در SGOT سرم در گروه تجربی ۲ a, b, c نسبت به گروه تجربی ۱ و کنترل وجود دارد (نمودار ۲).

افزایش معنی‌داری در SGPT سرم در گروه تجربی ۲ a,b,c نسبت به گروه‌های تجربی ۱a, b, c وجود دارد. همچنین کاهش معنی داری در میزان SGPT در گروه تجربی ۱a نسبت به گروه کنترل وجود دارد (نمودار ۳).

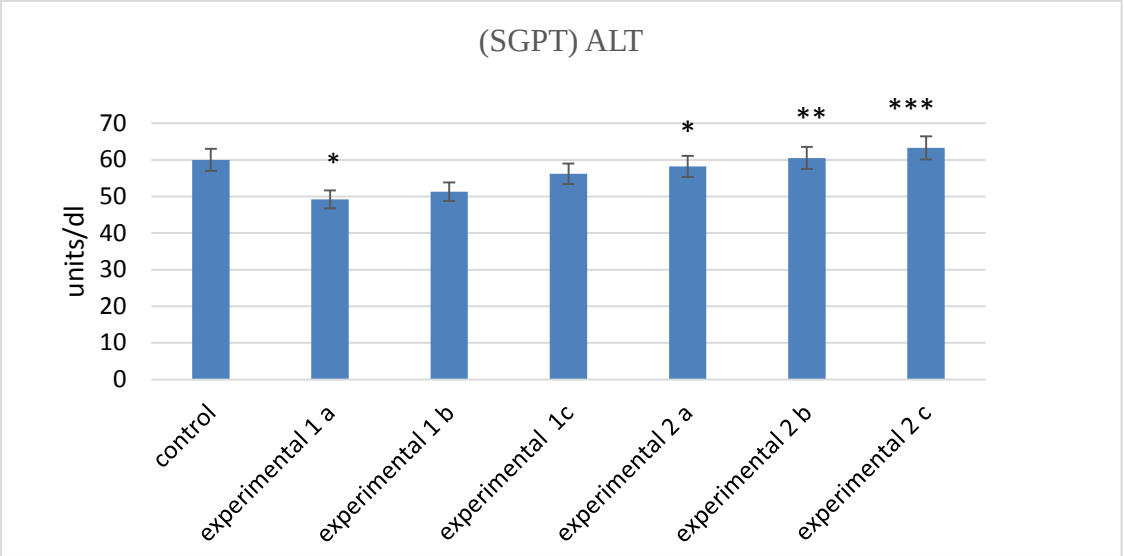
تغییرات بافتی در گروه‌های مورد آزمایش در شکل-های ۱ و ۲ مشاهده می‌شود. عصاره کاسنی باعث بهبود وضعیت سلول‌های باافت کبدی شده است.



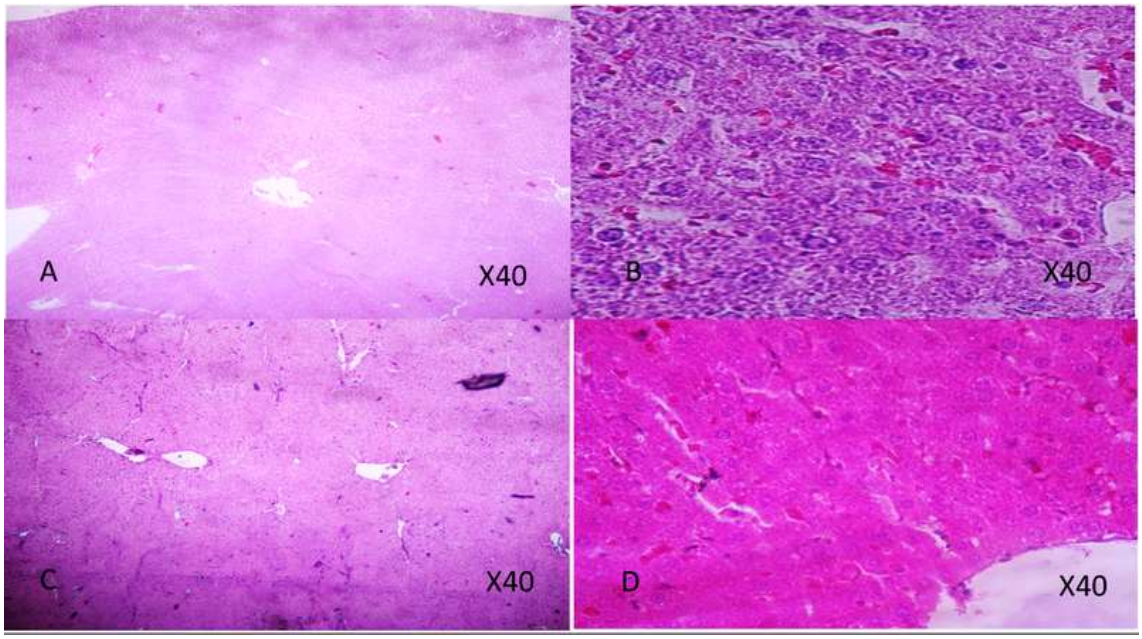
نمودار ۱- میانگین ± انحراف معیار تغییرات آلبومین بین گروه‌های کنترل، تجربی ۱ a b c و تجربی ۲a b c. *، ** و *** به ترتیب نشان دهنده‌ی معنی‌دار بودن بین گروه‌های مورد بررسی در سطح $p \leq ۰/۰۵$، $p \leq ۰/۰۵$ و $p \leq ۰/۰۰۱$ می‌باشد.



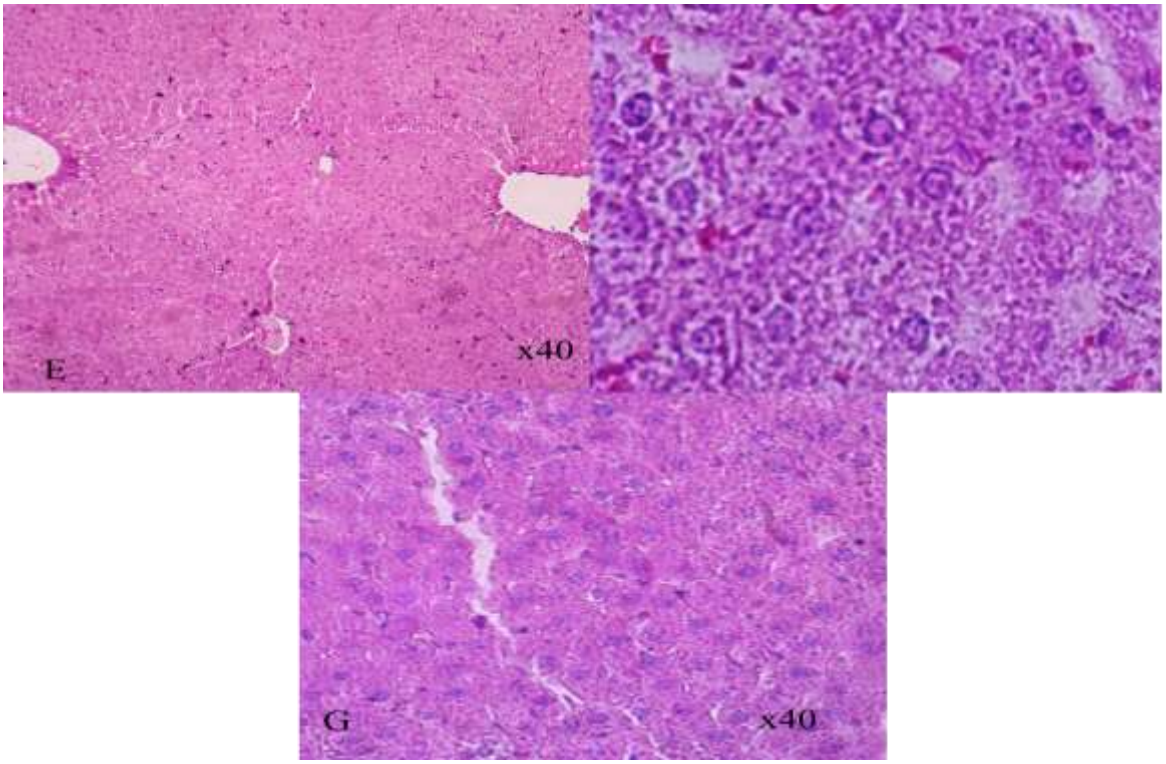
نمودار ۲- میانگین ± انحراف معیار تغییرات AST (SGOT) بین گروه‌های کنترل، تجربی ۱a b c و تجربی ۲a, b, c



نمودار ۳- مقایسه میانگین ± انحراف معیار تغییرات ALT (SGPT) بین گروه‌های کنترل، تجربی ۱a, b, c و تجربی ۲a, b, c



شکل ۱- فتومیکروگراف از برش کبد گروه کنترل و تجربی ۱ a b c با بزرگنمایی x40. A: گروه کنترل آرایش هپاتوسیت ها مناسب و هسته هپاتوسیت ها بسیار روشن و سیتوپلاسم آنها پر رنگ شده است. B: تجربی ۱a، C: تجربی ۱b، D: تجربی ۱ c تغییرات بافتی، بی نظمی و عدم آرایش هپاتوسیتی مشهود نمی‌باشد. در برخی نواحی فضای سینوزوئیدی متسع گردیده و فضای پورتال تحلیل نرفته است. درجات تغییر در هپاتوسیت‌ها کمتر می‌باشد.



شکل ۲- فتومیکروگراف از برش کبد گروه کنترل و تجربی ۲ a b c با بزرگنمایی x40. E: گروه کنترل آرایش هپاتوسیت‌ها مناسب و هسته هپاتوسیت‌ها بسیار روشن و سیتوپلاسم آنها پر رنگ شده است. F: تجربی ۱ a، C: تجربی ۱ b و G: تجر ۱c تغییرات بافتی، بی‌نظمی و عدم آرایش هپاتوسیتی مشهود نمی‌باشد. در برخی نواحی فضای سینوزوئیدی متسع گردیده و فضای پورتال تحلیل نرفته است. درجات تغییر در هپاتوسیت‌ها کمتر می‌باشد.

بحث

با توجه به سیر صعودی ابتلا به سرطان در جهان و همچنین در ایران و از آنجا که سرطان از شایع‌ترین علت مرگ و میر محسوب می‌شود، مطالعات بسیاری در زمینه استفاده از گیاهان دارویی به منظور درمان و پیشگیری از سمیت‌های ایجاد شده صورت گرفته است.

در بررسی تأثیر عصاره کلروفرمی گیاه کاسنی بر شاخص‌های عملکردی کبد و سطح سرمی TNF-α در مدل کلستاز انسدادی موش صحرایی مشخص شد عصاره کلروفرمی کاسنی در دوزهای پایین باعث حفاظت کبد در برابر آسیب ناشی از کلستاز انسدادی می‌شود (Amini). عصاره کلروفرمی کاسنی در دوزهای پایین باعث حفاظت کبد در برابر آسیب ناشی از کلستاز انسدادی شد (۱). رادیکال‌های آزاد بعد از تولید شدن در سلول‌ها حرصیانه به اسیدهای نوکلئیک و همچنین برخی از مولکول‌های غشا حمله کرده و آنها را تجزیه می‌کنند. علاوه بر این رادیکال-های آزاد واکنش‌های اتوکاتالیتیک را به راه می-اندازند. مولکول‌هایی که با رادیکال‌های آزاد واکنش می‌دهند به نوبه خود به رادیکال‌های آزاد تبدیل می-شوند که این امر زنجیره آسیب را تداوم می‌بخشد. تولید رادیکال آزاد نه فقط نتیجه‌ای از آزار شیمیایی و پرتوتابی محسوب می‌شود بلکه علاوه بر آن بخش طبیعی از فرآیند تنفس و سایر فعالیت‌های سلولی مانند دفاع میکروبی را نیز تشکیل می‌دهد. خوشبختانه رادیکال‌های آزاد به طور ذاتی ناپایدار بوده و عموماً به طور خود به خود دچار زوال می‌شوند. با افزایش غلظت این رادیکال‌های اکسیژنی و رسیدن آنها به

بافت‌های بدن شبکه‌ای از اثرات تخریبی بر مولکول-های زیستی شکل می‌گیرد که چنین فرآیندی نهایتا منجر به از کار افتادن اندام و مرگ موجود زنده می-شود (۳). شواهد موجود مشخص کرد که استرس اکسیداتیو در اثر اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و ماکرومولکول‌های دیگر مثل DNA اتفاق می‌افتد (٦، ۹، ۱۳، ۱۹، ۲۰).

عصاره کاسنی جمع‌کننده مستقیم رادیکال‌های آزاد بوده و یک آنتی اکسیدان غیر مستقیم نیز محسوب می‌شود. کاسنی بطور مستقیم رادیکال‌های هیدروکسیل، پراکسید هیدروژن، نیتریک اکسید، آنیون‌های پراکسی نیترات، اسید پراکسی نیتروس و اسید هیپوکلروس را سم‌زدایی می‌کند (۱۱).

همچنین کاسنی سیستم آنتی‌اکسیدانی داخلی را تحریک می‌کند و فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون S- ترانسفراز، سوپراکسید دیسموتاز و دیگر تیول‌ها را در خون، کبد و کلیه افزایش می‌دهد (۵). همچنین فعالیت گلوتاتیون پروکسیداز و کاتالاز را در کبد افزایش می‌دهد (٦).

رادیکال‌های آزاد اکسیژن باعث فراگمانتاسیون DNA گردید و با وارد شدن آسیب به DNA و تجزیه آنزیم پلی آدنوزین دی فسفات ریبوز (PARP) پلیمراز شدن به دو جزء ۸۹ و ٢٤ کیلودالتون، سلول نمی‌تواند وارد مسیر ترمیم DNA شده و بنابراین وارد مسیر آپوپتوز می‌شود. از طرف دیگر، افزایش میزان کلسیم سیتوزول می‌تواند با تاثیر بر پتانسیل نفوذپذیری غشاء میتوکندری‌ها و خروج سیتوکروم C منجر به القاء آپوپتوز و تخریب سلول‌های بتای پانکراس در نتیجه کاهش شدید ترشح انسولین و در نهایت افزایش قند خون شود. سطوح آنزیم‌های کبدی در گردش شامل آسپاراتات آمینو ترانسفراز، آلانین آمینو ترانسفراز و گاما گلوتامین ترانسفراز بطور شایعی در افراد بدون علامت مبتلا به بیمار کبد چرب غیرالکلی بالاست (۱۹).

معمولا بیماری‌های کبدی همراه با گلوگز بالای ۳۰۰ طی دو ماه اثرات بسیار مخربی بر بدن دارد که بدین علت در تحقیق حاضر مدت بیماری کبدی را دو ماه در نظر گرفتیم و طی ۱۵ روز نیز موش‌ها کاسنی را بصورت درون صفاقی دریافت کردند (۲).

آلبومین نقش انتقال مواد بیوشیمیایی خصوصا اسیدهای چرب و تعداد زیادی از کاتیون‌های فلزی را در سیستم گردش خون به عهده دارد و همچنین به عنوان یک پروتئین کوچک، یون‌های فلزی موجود در محیط زیست سلول‌ها را که باعث پیشرفت و گسترش واکنش‌های پراکسیداسیون سلولی می‌شوند، جذب نموده و دور می‌سازد (٤).

از این رو مصرف کاسنی به علت آنتی‌اکسیدان قوی باعث تنظیم آنتی اکسیدان و اکسیدان در بدن شده و میزان آلبومین سرم و افزایش معنی‌دار آن در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل و بیماری‌های کبدی گردید. استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان ژن فاکتور رشد در سلول‌های اندوتلیال، مزانشیمال در بافت کبد سبب افزایش میزان آنزیم‌های کبدی می-گردد و همچنین سبب افزایش بیان ژن فاکتورهای رشدی مختلف از جمله TGF-β، CTGF و PDGF در سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های مزانشیمی، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها می‌شوند. این فاکتورهای رشدی سبب افزایش بیان پروتئین‌های کلاژن، لامین و فیبرونکتین می‌شوند و بدین ترتیب باعث افزایش ماتریکس خارج سلولی و ضخیم شدن غشای پایه سلول‌های کبدی می‌شوند. این مساله باعث از دست رفتن خاصیت ارتجاعی غشای پایه شده و سبب اختلال در میزان آنزیم‌های کبدی می‌شوند (۱۲).

علت افزایش آنزیم‌های کبدی را می‌توان افزایش وزن کبد، تغییرات بافتی کبد و نکروز شدن کبد و آپپتوز

سلول‌های کبدی دانست. افزایش قند خون و هایپرگلایسمی به بدن موجب تشدید رادیکال‌های آزاد و افزایش آنزیم‌های AST و ALT می‌شود. استرس اکسیداتیو باعث مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در سلول‌های کبدی می‌شود. به دنبال آن سایر بافت-های بدن را نیز دچار اختلال و آسیب می‌کند. بیماری‌های کبدی مسیر مکانیسم عمل آمینوترانسفرازها را از طریق اختلال در تولید آنزیم پیروات فسفات و همچنین با تولید بیش از حد اکسیژن‌های واکنشگر و سویه‌های مختلف رادیکال-های آزاد از جمله ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین و ۸-هیدروکسی آدنین، و۷-متیل -۸ هیدروکسی گوانین، باعث آسیب به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها می‌شود (۱۰).

در سایر تحقیقات به تولید مستقیم اکسیژن فعال تحت تاثیر بیماری‌های کبدی بر بافت‌های بدن جانوران اشاره شده که موجب پیشبرد روند اکسیداسیون چربی در سلول‌ها می‌شود و شاید بتوان علت افزایش آنزیم-های کبدی را به استرس اکسیداتیو نیز ربط داد (۱۰، ۱۵).

بیماری‌های کبدی ممکن است در افزایش ورود اسیدهای چرب به کبد یا کاهش خروج تری گلسیریدها از کبد دخالت نماید و ضمن مهار سنتز پروتئین‌ها باعث کاهش AST، ALT و HDL می‌گردد که با نتایج این تحقیق همخوانی دارد (۲۱)

تحقیق حاضر نشان‌دهنده اثر حفاظتی کاسنی بر میزان آلبومین سرم و برخی آنزیم‌های کبدی است که طی ۱۵ روز، توانسته است عوارضی چون افزایش میزان آلبومین سرم و کاهش میزان آنزیم‌های کبدی به دنبال داشته باشد. با افزایش میزان دوز عصاره هیدروالکلی کاسنی این اثرات حفاظتی بیشتر بوده است.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که این آثار محافظت کننده ناشی از نقش کاسنی به عنوان جمع‌کننده رادیکال‌های آزاد، آنتی‌اکسیدان و نقش ضد آپوپتوتیک یا به عنوان عامل ضد التهابی بوده به نظر می‌رسد که کاسنی به عنوان یک عامل ایجاد کننده تعادل اکسیدان و آنتی‌اکسیدان درآینده نقش درمانی مهمی در کاهش آسیب‌های کبدی ایفا نماید.

منابع

1. Asadi-Noghabi A.A., Heshmati P. 1999. Comprehensive culture of generic and herbal medicines of Iran along with nursing-medical measures and dental considerations. Andisheh Rafi Publication, 1008 pp.

2. Berger AR, shaumburg H. 1994. Disorders of peripheral nervous system in : Textbook of clinical occupational and environmental medicine. 5th ed, Philadelphia, WB Sanders Co, 1994: 482-583.

3. Bice F., Andera H. 2003. Role of reactive oxygen species in lung injury and diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 34: 1507-1516.

4. Figge J., Rossing T.H., Fend V.J. 1991. The role of serum proteins in acid – base equilibria. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 117: 453-467.

5. Katti S.R., Sathyanesan A.G. 1986. Effects of captopil on membrane-associated enzymes in lead-induced hapatotoxicity in rats. *Neurotoxicology*,7:74-52

6. Kashiwagi A., Asahina T., Ikebuchi M., 1994. Abnormal glutathione metabolism and increased cytotoxicity caused by H2O2 in human umbilical vein endothelial cells cultured in high glucose medium. *Diabetologia*, 37: 264–269.

7. Khalil H.A., Belal T.S., El-Yazbi A.F., Hamdy D.A. 2016.The effect of increased lipoproteins levels on the disposition of

15. Molzemi S., Bolbol Haghighi N., Haratipor H., Molzemi Sh., Alamal-Hoda F., Ashenaii M.H., Mousavi S.R., Jafari M.R., HassanZade A., Sedighi M. 2015., Survey on Intra-Peritoneal Injection of Mercuric Chloride on Blood Albumin and Liver Enzymes, *Govaresh Journal*, 19(4): 236-241.

16. Oringer RJ, Howell TH, Ne vins ML, Reasner DS, Davis GH, se kler J, Fiorellini JP. 2001. Relationship between crevicular aspartate aminotransferase levels and periodontal disease progression. *Journal of Periodontology*, 72: 17-24.

17. Ozeki Y., Kurono Y. 1994. Effects of drug bin ding on the sterase activity of human serum albumin: inhibition modes and binding sites of anionic drugs. Chem. Pharm. Bulletin, 28: 535-540.

18. Peinharaf J.W. 1992. Side-effect: mercury contribution to body burden from dental amalgam. *Advanced Dental Research*, 6: 110-113.

19. Savafian, T.A., 1999. Methylmercury induced generation of free radicals: biological implications. *Metal Ions in Biological Systems*, 36: 415-444.

20. Shimada K., Mizuno T., Ohshio K., Kamaga M., Murai S., Ito K. 2000. Analysis of aspartate aminotransferase in gin gival crevicular fluid assessed by asing pocket watch: alongitudinal study with initial therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(11): 819-823.

21. Strubelt O., Hunter TC. 1996. Comparative studies the toxicity perfused rat liver. J*ournal of Toxicology and Environmental Health*, 47(3): 267-283.

vincristine in rat. *Lipids in Healthand Disease*, 15(1): 152.

8. Kobayashi T., Robinson J.M., Segachi H., 1998. Identification of intracellular sites of suproxide production in stimulated neutrophils. *Journal of Cell Science*, 111: 8-91.

9. Limdi J., Hyde G. 2003. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrade Medical Journal, 79: 307-312.

10. Lund B.A, Miler, D.M., Woods J.S. 1991. Mercury–induced H2o2 Formation and lipid Peroxidation in vitro in rat kidney mitoch on dria. *Biochemistry and Pharmacology*, 32: 181-187.

11. Magnsson I., Persson R.G., Page R.C. 1996. Amulti – centerclinical trial of a new chair side test in distinguishing between diseased and healthy periodontal sites II. Association between site type and test outcome before and after the rapy. *Journal of Periodontology*, 67: 589-96.

12. Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J. 1994. Importance of Seglutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. Free *Radical Biology and Medicine*, 17: 235–248.

13. Moloudi M.R., Hosseinzadeh K. Rohani Sh., Zandi F., Ahmadi A., Khalvatian P., Rostami A., Sheikhesmaeili F., Izadpanah E. 2009. The effect of chicory extract of chicory plant on liver function indices and serum TNF-α level in rat obstructive cholestasis model. *Journal of Kordestan University of Medical Sciences*, 19(4): 10-19.

14. Molzemi S. 2015. Review gavage Ritalin on blood albumin and some liver enzymes. *Govaresh Journal*, 20(4): 237-242.