Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
No 54, Volume 14, Issue 2

Research Article

Protective Effects of Hydroalcoholic Extract of *Alcea rosea* Aerial Parts on Hepatic Enzyme Dysfunction Induced by Cadmium Chloride in Adult Male Rats

Mernosh Ghavami [1], Mehrdad Shariati [1], Davood Moghadamnia [2,*]

[1] Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran
[2] Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University Shiraz, Iran

*** Corresponding author:** Davood Moghadamnia, Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University Shiraz, Iran. E-mail: davood.moghadamnia@gmail.com

DOI: 10.52547/nkums.14.2.95

How to Cite this Article:
Ghavami M, Shariati M, Moghadamnia D. Protective Effects of Hydroalcoholic Extract of *Alcea Rosea* Aerial Parts on Hepatic Enzyme Dysfunction Induced by Cadmium Chloride in Adult Male Rats. *J North Khorasan Univ Med Sci*. 2022;**14**(2):95-101. DOI: 10.52547/nkums.14.2.95

Received: 05 Jan 2022
Accepted: 24 May 2022
Keywords:
Alcea rosea
Cadmium Chloride
Hepatic Enzyme Dysfunction
Adult Male Rats

Abstract

Introduction: Cadmium chloride causes hepatic dysfunction. In the present study, the protective effects of hydroalcoholic extract of *Alcea rosea* aerial parts were investigated on the hepatic enzyme dysfunction induced by cadmium chloride in adult male rats.

Method: In this experimental study, 54 adult male Wistar rats were divided into six groups of 9 as follows; control group, sham group 1 received 0.2 ml/kg distilled water as a solvent, sham group 2 received 2 mg/kg cadmium chloride intraperitoneally for 21 days, and experimental groups 1, 2 and 3 received 2 mg/kg/day cadmium chloride intraperitoneally for 21 days and then respectively 150, 300 and 450 mg/kg hydroalcoholic extracts of aerial parts of *Alcea rosea* intraperitoneally for 30 days. At the end of the experiment, blood samples were taken from all animals to measure the levels of Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT), Alkaline Phosphatase (ALP), Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) and Lactate Dehydrogenase (LDH).

Results: Mean serum concentrations of ALT, AST, LDH, and GGT in all experimental groups showed a significant decrease compared to the sham group 2. The mean serum concentrations of ALP in experimental groups 2 and 3 significantly decreased compared to the sham group 2 ($P < 0.05$).

Conclusion: The hydroalcoholic extract of the aerial parts of *Alcea rosea* probably modifies hepatic enzyme dysfunction induced by cadmium chloride in male rats.

Copyright © *2022 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۴، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۱

مقاله پژوهشی

اثرات حفاظتی عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی (*Alcea Rosea*) بر اختلال عملکرد آنزیم‌های کبدی ناشی از سمیت کلرید کادمیوم در موش‌های صحرایی نر بالغ

مهرنوش قوامی [۱]، مهرداد شریعتی [۱]، داوود مقدم نیا [۲،*]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
[۲] گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

[*] **نویسنده مسئول:** داوود مقدم نیا، گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران. ایمیل: davood.moghadamnia@gmail.com

DOI: 10.52547/nkums.14.2.95

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۰۳
واژگان کلیدی:
گیاه ختمی
کلرید کادمیوم
اختلال عملکرد آنزیم کبدی
موش صحرایی نر بالغ

چکیده

مقدمه: کلرید کادمیوم باعث اختلال عملکرد کبدی می‌شود. در مطالعه حاضر، اثرات محافظتی عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی ختمی بر اختلال عملکرد آنزیم‌های کبدی ناشی از سمیت کلرید کادمیوم در موشهای صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۵۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به ۶ گروه ۹ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل، گروهشم ۱: ۰/۲ میلی لیتر بر کیلوگرم آب مقطر به عنوان حلال دریافت کردند. گروهشم ۲: ۲ میلی گرم بر کیلوگرم کلرید کادمیوم را به مدت ۲۱ روز به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳: به ترتیب ۲ میلی گرم بر کیلوگرم کلرید کادمیوم به مدت ۲۱ روز به صورت داخل صفاقی و سپس ۱۵۰ و ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی اندام هوایی گیاه ختمی به مدت ۳۰ روز به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در پایان آزمایش از تمامی حیوانات نمونه خون گرفته شد. نمونه خون برای اندازه گیری سطوح آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین غلظت سرمی LDH،AST،ALT GGT در تمام گروه‌های تجربی نسبت به گروهشم ۲ کاهش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی ALP در گروه تجربی ۲ و ۳ نسبت به گروهشم ۲ کاهش معنی داری نشان داد (P< ۰/۰۵).

نتیجه گیری: عصاره هیدروالکلی اندام هوایی گیاه ختمی احتمالاً اختلال عملکرد آنزیم کبدی ناشی از سمیت کلرید کادمیوم را در موش‌های صحرایی نر اصلاح می‌کند.

مقدمه

ختمی گیاهی متعلق به خانواده Malvaceae، بومی چین، جنوب اروپا، خاورمیانه، آسیای مرکزی و مدیترانه است. عصاره آبی دانه گل ختمی حاوی آلکالوئیدها، ترکیبات فنلی و فلاونوئیدها است، در حالی که عصاره متانولی حاوی تمام ترکیبات ذکر شده و همچنین گلیکوزیدها است. با این حال، عصاره کلروفرم فقط حاوی کربوهیدرات است [۱]. شکری که از ریشه‌ها و ساقه‌های گیاه ختمی جدا می‌شود شامل آرابینوز، رامانوز، زایلوز و گالاکتوز می‌باشد. میزان پکتین موجود در ساقه گیاه ختمی بیشتر از ریشه است [۲]. کوئرستین، میریستین، کافئیک اسید، پکتین، اسید p-کوماریک، کامپفرول، روتین و اسید فرولیک از بخشهای هوایی گیاه ختمی جدا شده‌اند [۳].

از گل‌ها و ریشه‌های ختمی برای درمان التهاب کلیه‌ها و رحم استفاده می‌شود. دانه‌های ختمی مدر هستند [۴]. عصاره اتانولی و آبی ۷۰ درصد گیاه ختمی از تشکیل سنگ در مجاری ادراری جلوگیری می کند. القای عصاره گیاه ختمی منجر به تصحیح افزایش اگزالات در ادرار القاشده توسط اتیلن گلیکول می‌شود [۵]. عصاره گل ختمی دارای اثرات محرک بر ماکروفاژهای سیستم ایمنی است [۶]. عصاره اتانولی ختمی دارای فعالیت کاهش دهنده قند خون است [۷]. گل‌های ختمی اثرات تنظیمی بر متابولیسم گلوکز دارند که ممکن است مربوط به دی هیدروفلاوون‌ها باشد [۸].

عصاره گیاه ختمی محتوای استروژن را کاهش می‌دهد، که نشان می دهد عصاره گیاه ختمی بر متابولیسم آستروئید تأثیر می‌گذارد [۹]. ختمی و بارهنگ (Plantago major) با مهار کیناز گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی، تغییر شکل سلول‌های نئوپلاستیک را کاهش دادند. این نتایج نشان می‌دهد که ختمی ممکن است یک استراتژی خوب برای شیمی درمانی باشد [۱۰]. کمپرس برگ ختمی همراه با انجام مداخلات روتین می‌تواند باعث بهبود ورم سینه شود [۱۱].

کبد از اندام‌های مهم بدن است، که اعمال زیادی انجام می‌دهد هر بیماری که بطور گسترده بافت کبد را فرا گیرد بطور محدود یا وسیع فعالیت‌های حیاتی را دچار اختلال می‌کند [۱۲]. کبد در بسیاری از اعمال متابولیکی بدن از جمله سنتز و ترشح صفرا، برداشتن گلبولهای

Copyright © 2022 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

قرمز فرسوده، سنتز پروتئین‌های مهم پلاسما از جمله فاکتورهای انعقاد خون، سنتز لیپوپروتئین‌های مهم پلاسما، سم زدائی، ترشح، کنترل متابولیسم و دفع شرکت دارد [۱۳].

کبد برای اکثر بیماری‌ها مستعد است. بیماری‌های عمومی کبد شامل هپاتیت A,B,C,E، صدمات الکلی، کبد چرب، سیروز، سرطان، صدمه دارویی، (به ویژه استامینوفن و داروهای ضد سرطانی) می‌باشند [۱۴]. چندین بیماری وراثتی کبدی وجود دارد که شامل انسداد مجاری صفراوی، و کلستاتیک کبدی پیشرونده، هیستوسیتوز سلولی لانگرهانس می‌باشند. بیماری‌های کبدی باعث اختلال در عملکرد کبدی می‌شوند که منجر به اختلال در فرایندهای کبدی می‌شوند [۱۵].

کادمیوم یک سم مهم صنعتی و زیست محیطی است که کاربردهای صنعتی متعددی دارد. انسان عموماً از طریق استنشاق و تزریق در معرض کادمیوم قرار می‌گیرد [۱۶]. مواجهه حاد با کادمیوم می‌تواند باعث آسیب سلول‌های کبدی و انقباض کبد شود [۱۷]. مطالعات آزمایشگاهی در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی و انسان‌ها نشان داده است که مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی نقش مهمی در سمیت کبدی ناشی از کادمیوم دارد [۱۸]. مطالعات نشان داده‌اند که کادمیوم ممکن است با تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در ارتباط باشد [۱۹]. کلرید کادمیوم از طریق استرس اکسیداتیو باعث آسیب DNA و مرگ برنامه ریزی شده سلولی در سلول‌های کبدی می‌شود [۲۰]. القای کلرید کادمیوم در موش‌ها منجر به افزایش سطح آنزیم‌های کبدی ALT، LDH، AST می‌شود [۲۱].

با توجه به استفاده از گیاه ختمی در طب سنتی و خواص درمانی فراوان آن و کمبود اطلاعات در مورد توانایی آن در درمان اختلالات کبدی، در این مطالعه، اثرات حفاظتی گیاه ختمی بر روی عملکرد آنزیم‌های کبدی ناشی از سمیت کلرید کادمیوم در موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفتند.

روش کار

تهیه عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی

بخشهای های هوایی گیاه ختمی از شهرستان کازرون در جنوب غربی ایران تهیه شد. نمونه گیاه توسط همکاران گیاه شناس و رفرنسهای تاکسونومیکی شناسایی شد و کد هرباریومی تأیید گونه در دانشگاه آزاد کازرون (IAUK-22) بود.

برای تهیه عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی (شامل ساقه، برگ و گل) از روش خیساندن استفاده شد. ابتدا بخشهای هوایی گیاه ختمی را جداگانه شستشو داده و در سایه قرار داده تا خشک شوند. سپس جداگانه توسط آسیاب برقی به پودر تبدیل گردیدند و جهت تهیه عصاره از روش پرکولاسیون استفاده شد. در این روش ۵۰ گرم از پودرهای حاصل را درون ظروف دستگاه پرکولاسیون (شرکت فناوران بایامد، ایران) ریخته شد. سپس به پودرهای موجود هیدوالکل ۷۰ درصد اضافه و به مدت ۷۲ ساعت در دمای آزمایشگاه نگه داری شدند. بعد از ۷۲ ساعت شیر دستگاه پرکولاتور را باز کرده و قطره قطره عصاره‌ها را جمع آوری کرده و همزمان از بالا بوسیله قیف جداکننده قطره قطره محلول هیدروالکل اضافه شد تا زمانیکه عصاره‌های بدست آمده رنگی از گیاه نداشته باشند. آنگاه عصاره‌های بدست آمده با دستگاه روتاری (طیف آزما طب، ایران) یا بن ماری (شیمی پژوه سمند، ایران) در دمای ۵۰-۴۰ درجه سلسیوس تغلیظ شدند و در ادامه برای اینکه عصاره‌ها کاملاً خشک شوند به مدت ۲۴ ساعت در دستگاه دسیکاتور قرار داده شدند. بازده عصاره ۷ درصد بود. در مرحله بعد مقادیر مورد نظر از عصاره‌های خشک شده در آب مقطر حل شدند تا غلظتهای مختلف بدست آمد.

حیوانات

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی بود و تمامی حیوانات مورد استفاده از محل پرورش موسسه سرم سازی رازی فارس تهیه شدند. مطالعه حاضر بر اساس کدهای اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی تدوین شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انجام شده است. کد اخلاقی پایان نامه IR.IAU.KAU.REC.1396.128 می‌باشد. در این مطالعه تجربی از ۵۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۰±۲۰۰ گرم و در محدوده سنی ۲/۵ تا ۳ ماه استفاده شد. حیوانات در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات به ابعاد ۳۰×۲۵×۱۵ سانتی متر و با سقف مشبک استیل نگهداری شدند. در تمام مدت طول دوره آزمایش، حیوانات در شرایط استاندارد با دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی گراد و چرخه نور ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار گرفت و به جز در طول آزمایش به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند و فقط یک بار مورد آزمایش قرار گرفتند.

تیمار حیوانات

در این مطالعه تجربی، حیوانات مورد آزمایش به ۶ گروه ۹ تایی تقسیم شدند:

گروه کنترل: موش‌های مورد مطالعه هیچ دارو یا حلال دریافت نکردند.

گروهشم ۱: موش‌های مورد مطالعه روزانه ۰/۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم آب مقطر را به‌عنوان حلال به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروهشم ۲: موش‌های مورد مطالعه روزانه ۲ میلی گرم بر کیلوگرم کلرید کادمیوم را به مدت ۲۱ روز به صورت داخل صفاقی دریافت کردند [۲۲].

گروه تجربی ۱: موش‌های مورد مطالعه روزانه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم کلرید کادمیوم را به‌مدت ۲۱ روز و سپس ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی ختمی را به‌مدت ۳۰ روز به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه تجربی ۲: موش‌های مورد مطالعه روزانه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم کلرید کادمیوم را به‌مدت ۲۱ روز و سپس ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی را به‌مدت ۳۰ روز به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه تجربی ۳: موش‌های مورد مطالعه روزانه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم کلرید کادمیوم را به‌مدت ۲۱ روز و سپس ۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی را به‌مدت ۳۰ روز به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند [۲۳].

۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق، حیوانات با اتر بیهوش شدند و نمونه خون مستقیماً از قلب گرفته شد. نمونه‌های خون به‌دست‌آمده به مدت ۲۰ دقیقه در آزمایشگاه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و

سپس با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ (ساخت آلمان) شد تا سرم جدا شود. در سرم حیوانات، فعالیت آنزیم‌های آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) با استفاده از کیت‌های تشخیصی شرکت پارس آزمون بر اساس دستورالعمل‌های شرکت سازنده آن‌ها و به کمک دستگاه اتوآنالیزور تمام اتوماتیک Technico RA- 1000 (ساخت کشور آمریکا) اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS18، آنالیز واریانس (ANOVA) و آزمون توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. حد استنباط آماری برای بررسی تفاوت معنی‌دار بین میانگین گروه‌های تجربی دریافت‌کننده مقادیر مختلف عصاره هیدروالکلی اندام هوایی ختمی در مقایسه با گروه‌های کنترل، شم ۱ و شم ۲ در سطح P < ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. در این تحقیق نتایج به دست آمده از آزمایشات به همراه محاسبات آماری مربوطه در قالب جداول ارائه شده است.

یافته‌ها

نتایج آزمایشات و تحلیل آماری نشان داد که میانگین غلظت سرمی آنزیم AST در گروهشم ۲ نسبت به گروه کنترل و شم ۱ افزایش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی آنزیم AST در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شم ۱ افزایش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی آنزیم AST در تمام گروه‌های تجربی نسبت به گروهشم ۲ کاهش معنی‌داری در نشان داد (P< ۰/۰۵)(جدول ۱).

میانگین غلظت آنزیم ALT سرم در گروهشم ۲ نسبت به کنترل و گروهشم ۱ افزایش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی آنزیم ALT در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شم ۱ افزایش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی آنزیم ALT در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به گروهشم ۲ کاهش معنی داری نشان داد (P< ۰/۰۵)(جدول ۱).

میانگین غلظت سرمی آنزیم ALP در گروه دریافت کننده کلرید کادمیوم شم گروه ۲ نسبت به کنترل و گروهشم ۱ افزایش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی آنزیم ALP در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شم ۱ تغییر معنی داری نشان نداد. میانگین غلظت سرمی آنزیم ALP در گروه‌های تجربی ۳ و ۲ نسبت به گروهشم ۲ کاهش معنی داری نشان داد (P< ۰/۰۵) (جدول ۱).

میانگین غلظت سرمی آنزیم GGT در گروهشم ۲ نسبت به گروه کنترل و گروهشم ۱ افزایش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی آنزیم GGT در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شم ۱ افزایش معنی‌داری در P< ۰/۰۵ نشان داد. میانگین غلظت سرمی آنزیم GGT در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به گروهشم ۲ در سطح P < ۰/۰۵ کاهش معنی داری نشان داد (P< ۰/۰۵) (جدول ۱).

میانگین غلظت سرمی آنزیم LDH در گروهشم ۲ نسبت به گروه کنترل و گروهشم ۱ افزایش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی آنزیم LDH در تمام گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شم ۱ افزایش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی آنزیم LDH در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به گروهشم ۲ کاهش معنی داری نشان داد (P< ۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه میانگین غلظت سرمی آنزیم‌های GGT و LDH و AST و ALT و ALP پس از دریافت مقادیر مختلف عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی در گروه‌های تجربی به دنبال مسمومیت با کلرید کادمیوم

گروه‌های مختلف	LDH (U/L) (mean ± SEM)	AST (U/L) (mean ± SEM)	ALT (U/L) (mean ± SEM)	ALP (U/L)(mean ± SEM)	GGT (U/L) (mean ± SEM)
گروه کنترل	۴۶۶/۵۵±۳/۵۳	۱۰۴/۲۲±۲/۹۲	۱۹۹/۱۱±۳/۵۶	۱۲۰۲/۸۸±۵/۵۹	۲/۵۰±۰/۱۰
گروهشم ۱	۴۶۹/۴۴±۴/۰۴	۱۰۳/۶۶±۴/۰۴	۱۹۸/۲۲±۴/۱۸	۱۲۰۰/۲۲±۵/۶۱	۲/۴۰±۰/۰۸
گروهشم ۲	[a]۸۱۱/۱۱±۷/۲۰	[a] ۲۰۸/۷۷±۱۳/۲۴	[a]۳۵۷/۷۷±۴/۵۸	[a]۱۲۷۵/۳۳±۱۱/۹۲	[a]۶/۰۳±۰/۱۰
گروه تجربی ۱	[bc]۷۲۷/۸۸±۳/۱۴	[bc]۱۹۶/۵۵±۳/۳۰	[bc]۳۳۳/۱۱±۳/۲۸	[b]۱۲۳۴/۲۲±۱۳/۶۴	[bc]۵/۳۶±۰/۱۳
گروه تجربی ۲	[bc]۶۶۵/۷۷±۱۵/۷۲	[bc]۱۶۵/۸۸±۴/۶۲	[bc]۳۱۰/۱۱±۳/۲۲	[b]۱۲۰۶/۳۳±۱۲/۱۳	[bc]۴/۳۴±۰/۱۲
گروه تجربی ۳	[bc]۵۸۷/۲۲±۶/۶۷	[bc]۱۲۶/۶۶±۲/۲۲	[bc]۲۲۱/۲۲±۶/۷۶	[b]۱۲۱۱/۳۳±۱۱/۷۳	[bc]۳/۴۰±۰/۱۶

حرف a نشان دهنده تفاوت معنی داری بین گروهشم ۲ با کنترل و شم ۱ در سطح P<۰/۰۵،

حرف b نشان دهنده تفاوت معنی داری بین گروهشم ۲ با گروههای تجربی در سطح P < ۰/۰۵،

حرف c نشان دهنده تفاوت معنی داری بین گروههای تجربی با گروههای کنترل و شم ۱ در سطح P < ۰/۰۵ است.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین غلظت‌های LDH، ALT، GGT و AST در تمامی گروه‌های تجربی دریافت‌کننده کلرید کادمیوم و عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی ختمی نسبت به گروه دریافت‌کننده کلرید کادمیوم کاهش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی ALP در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده کلرید کادمیوم و عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی با غلظت ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه دریافت‌کننده کلرید کادمیوم کاهش معنی‌داری نشان داد. این نتایج حاکی از اثر محافظتی عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی بر اختلال عملکرد آنزیم کبدی ناشی از کلرید کادمیوم می‌باشد که این اثرات وابسته به دوز می‌باشند.

در مطالعه Liaqat Hussian و همکاران در سال ۲۰۱۷، مشخص شد که عصاره متانولی ریشه و ساقه ختمی دارای اثرات محافظتی در برابر سمیت کبدی ناشی از استامینوفن است [۲۴]. این مطالعات تا حدودی با نتایج تحقیقات ما مطابقت دارد.

یکی از ترکیبات موجود در بخشهای هوایی گیاه ختمی کامپفرول است. کامپفرول با اصلاح فعالیت و بیان سیتوکروم CYP2E1 (سیتوکروم P450 خانواده ۲ زیرخانواده E 1) و تحریک سیستم آنتی اکسیدانی اثر محافظتی کبدی در برابر آسیب کبدی ناشی از الکل داشت [۲۵]. همچنین، کامپفرول از سمیت کبدی ناشی از سیتوکروم CYP2E1 ناشی از ریفامپیسین و ایزونیازید جلوگیری کرد. کامپفرول به طور قابل توجهی فعالیت آنزیم‌های کبدی ALT، AST ناشی از ریفامپیسین و ایزونیازید را کاهش داد و فعالیت سیتوکروم CYP2E1 را در موش مهار کرد [۲۶]. علاوه بر این، کامپفرول دارای اثرات محافظتی کبدی در برابر استرس اکسیداتیو القا شده توسط الکل + اسید چرب اشباع نشده (ΔPUFAs) بود [۲۷].

از دیگر ترکیبات موجود در بخشهای هوایی گیاه ختمی پکتین است. درمان با پکتین باعث کاهش محتوای سرب کبد، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و اصلاح پارامترهای متابولیسم لیپید در آسیب کبدی ناشی از استات سرب شد [۲۸]. همچنین، پکتین تولید هیدروژن را در روده بزرگ تحریک کرد و آسیب کبدی ناشی از ایسکمی خونرسانی مجدد را در موش‌ها کاهش داد [۲۹]. علاوه بر این، در مطالعه Abdu-Elsand و همکاران در سال ۲۰۱۶ مشخص گردید که پکتین بوسیله مهار گالیکتین-۳ و القا مرگ سلولی برنامه ریزی شده باعث توقف فیبروز کبدی می‌گردد که بخاطر اثرات آنتی اکسیدانتی اش می‌باشد [۳۰].

در بخشهای هوایی گیاه ختمی کوئرستین یافت می‌شود. کوئرستین با مهار سیتوکروم CYP2E1 از آسیب کبدی ناشی از دیابت نوع ۱ جلوگیری کرد [۳۱]. همچنین، تحقیقات نشان داده‌اند که نانوذرات کوئرستین با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد، اثرات محافظتی کبدی در برابر صدمه کبدی القاشده توسط آفلاتوکسین B1 دارند [۳۲]. علاوه بر این، کوئرستین دارای اثرات محافظتی در برابر آسیب کبدی حاد ناشی از D-گالاکتوزامین و لیپوپلی ساکارید در موش بود [۳۳]. در مطالعهWei و همکاران در سال ۲۰۱۷ مشخص گردید که کوئرستین صدمه کبدی القاشده توسط تریپتولید را اصلاح می‌کند [۳۴]. همچنین، در مطالعه Kasmi و همکاران در سال ۲۰۱۸ مشخص گردید که کوئرستین در پیشگیری از صدمه کبدی القاشده توسط دیفنوکونازول مؤثر می‌باشد [۳۵].

ترکیب دیگری که در بخش‌های هوایی گیاه ختمی مشاهده شده، میریسیترین است. پیش درمانی با میریسیترین آسیب کبدی ناشی از رپرفیوژن ایسکمی را در موش اصلاح کرد [۳۶]. همچنین، میریسیترین فعالیت ضد فیبروژنیک، ضد التهابی و آنتی اکسیدانی در موش‌های مسموم شده با تتراکلرید کربن دارد. علاوه بر این، میریسیترین به طور قابل توجهی سطح آنزیم‌های کبدی ALT، AST و تغییرات بافت کبد را در موش‌های مسموم شده با تتراکلرید کربن بهبود بخشید [۳۷].

ماده دیگری که در بخش‌های هوایی گیاه ختمی گزارش شده، کافئیک اسید است. کافئیک اسید از آسیب کبدی ناشی از استامینوفن از طریق فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی Keap1-Nrf2 جلوگیری کرد [۳۸]. همچنین، مشتقات کافئیک اسید دارای اثرات محافظتی بر مسمومیت کبدی اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندریایی در سلول‌های کبدی HepG2 ناشی از ترت بوتیل هیدروپراکسید می‌باشد [۳۹].

از جمله ترکیبات موجود در اندام هوایی ختمی p-کوماریک اسید است. p-کوماریک اسید ممکن است با افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و کاهش پارامترهای اکسیداتیو از مسمومیت کبدی جلوگیری کند [۴۰].

ترکیب دیگری که در بخش‌های هوایی گیاه ختمی مشاهده شده، فرولیک اسید است. فرولیک اسید با مهار مرگ برنامه ریزی شده سلول‌های کبدی و التهاب داخل کبدی از آسیب کبدی ناشی از Diosbulbin B جلوگیری کرد. فرولیک اسید سطوح مالون آلدئید و میلوپراکسیداز و اینترفرون گاما و فاکتور نکروز تومور تومور آلفا القا شده توسط Diosbulbin B کاهش داد [۴۱]. همچنین، فرولیک اسید می‌تواند اثرات محافظتی در برابر آسیب کبدی ناشی از استامینوفن داشته باشد. فرولیک اسید فعالیت فاکتور هسته‌ای کاپا را کاهش داد و فعالیت پراکسیداز و کاتالاز دیسموتاز و محتوای گلوتاتیون را تحریک کرد [۴۲].

به نظر می‌رسد ترکیبات موجود در بخشهای هوایی گیاه ختمی با خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، تحریک فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، اصلاح استرس اکسیداتیو اثرات محافظتی بر اختلال عملکرد آنزیم کبدی ناشی از کلرید کادمیوم داشته باشد.

با این حال، تحقیقات بیشتری برای شناسایی و جداسازی ترکیبات فعال در بخشهای هوایی عصاره هیدرو الکلی ختمی مورد نیاز است. در مطالعات آینده، بررسی آنزیم‌های آنتی اکسیدانی کبد و تغییرات مولکولی در ژن‌هایی که باعث مرگ سلولی می‌شوند، ضروری است تا به طور قطعی در مورد اثرات این گیاه بر بهبود اختلال عملکرد آنزیم‌های کبدی در موش صحرایی اظهار نظر شود.

نتیجه گیری

به طور کلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی در مدل موش‌های صحرایی دارای اختلال عملکرد آنزیم‌های کبدی باعث تغییرات مطلوب و مفید می‌شود. با تحقیقات بیشتر، در صورت تأیید نتایج فوق، می‌توان افزودن عصاره هیدروالکلی بخشهای هوایی گیاه ختمی را به رژیم غذایی افراد مبتلا به اختلال عملکرد آنزیم کبدی توصیه کرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله نویسندگان از همکاری صمیمانه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد کازرون برای انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌کنند. کد اخلاق پایان نامه IR.IAU.KAU.REC.1396.128 می‌باشد.

References

1. Fahamiya N. Pharmacological, physicochemical and phytochemical investigation of Althaea rosa. *IJPRD*. 2011;**4**(3):129-140.

2. Azizov UM, Mirakilova DB, Umarova NT, Salikhov SA, Rakhimov DA, Mezhlumyan LG. Chemical composition of dry

extracts from Alcea rosea. *Chemist Natural Compound*. 2007;**43**(5). **DOI:** 10.1007/s10600-007-0178-y
3. Ammar NM, El-Kashoury ES, Abou El-Kassem LT, Abd El-Hakeem RE. Evaluation of the phenolic content and antioxidant potential of Althaea rosea cultivated in Egypt. *J Arab Soc Med Res*. 2013;**8**(2):48. **DOI:** 10.4103/1687-4293.123786
4. Munir M, Hussain A, Ul-Haq I, Qureshi R, Munazir M, Rshad M, et al. Callogenesis potential of cotyledonary explants of Althaea rosea. from Pakistan. *Pak J Bot*. 2012;**44**:271-275.
5. Ahmadi M, Rad AK, Rajaei Z, Hadjzadeh MA, Mohammadian N, Tabasi NS. Alcea rosea root extract as a preventive and curative agent in ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. *Indian J Pharmacol*. 2012;**44**(3):304-307. **DOI:** 10.4103/0253-7613.96298 **PMID:** 22701236
6. Kim YS, Kim EK, Nawarathna W, Dong X, Shin WB, Park JS, et al. Immune-Stimulatory Effects of Althaea rosea Flower Extracts through the MAPK Signaling Pathway in RAW264.7 Cells. *Molecules*. 2017;**22**(5). **DOI:** 10.3390/molecules22050679 **PMID:** 28441343
7. Calderon-Montano JM, Burgos-Moron E, Perez-Guerrero C, Lopez-Lazaro M. A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Rev Med Chem*. 2011;**11**(4):298-344. **DOI:** 10.2174/138955711795305335 **PMID:** 21428901
8. Zhang Y, Jin L, Chen Q, Wu Z, Dong Y, Han L, et al. Hypoglycemic activity evaluation and chemical study on hollyhock flowers. *Fitoterapia*. 2015;**102**:7-14. **DOI:** 10.1016/j.fitote.2015.02.001 **PMID:** 25677352
9. Papiez M. Histochemical changes in the Leydig cells of rats drinking the aqueous hollyhock extract. *Folia Histochem Cytobiol*. 2001;**39**(2):219-220.
10. Choi ES, Cho SD, Shin JA, Kwon KH, Cho NP, Shim JH. Althaea rosea Cavanil and Plantago major L. suppress neoplastic cell transformation through the inhibition of epidermal growth factor receptor kinase. *Mol Med Rep*. 2012;**6**(4):843-847. **DOI:** 10.3892/mmr.2012.977 **PMID:** 22767187
11. Khosravan S, Mohammadzadeh-Moghadam H, Mohammadzadeh F, Fadafen SA, Gholami M. The Effect of Hollyhock (Althaea officinalis L) Leaf Compresses Combined With Warm and Cold Compress on Breast Engorgement in Lactating Women: A Randomized Clinical Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;**22**(1):25-30. **DOI:** 10.1177/2156587215617106 **PMID:** 26603219
12. Cullen JM, Stalker MJ. Liver and biliary system. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals. 2016;**2**:258-352. **DOI:** 10.1016/B978-0-7020-5318-4.00008-5
13. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017;**27**(21):R1147-R1151. **DOI:** 10.1016/j.cub.2017.09.019 **PMID:** 29112863
14. Sharma A, Nagalli S. Chronic liver disease. StatPearls [Internet].2020.
15. Barbosa M, Portmann D, Potena M, Rezende R, Maggio V. [Silent sinus syndrome--two cases report]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2012;**133**(2):101-103. **PMID:** 23393746
16. Mead MN. Cadmium confusion: do consumers need protection? *Environ Health Perspect*. 2010;**118**(12):a528-534. **DOI:** 10.1289/ehp.118-a528 **PMID:** 21123140
17. Fotakis G, Timbrell JA. Role of trace elements in cadmium chloride uptake in hepatoma cell lines. *Toxicol Lett*. 2006;**164**(2):97-103. **DOI:** 10.1016/j.toxlet.2005.11.016 **PMID:** 16406389
18. Lasfer M, Vadrot N, Aoudjehane L, Conti F, Bringuier AF, Feldmann G, et al. Cadmium induces mitochondria-dependent apoptosis of normal human hepatocytes. *Cell Biol Toxicol*. 2008;**24**(1):55-62. **DOI:** 10.1007/s10565-007-9015-0 **PMID:** 17610031
19. Wang S, Ren X, Hu X, Zhou L, Zhang C, Zhang M. Cadmium-induced apoptosis through reactive oxygen species-mediated mitochondrial oxidative stress and the JNK signaling pathway in TM3 cells, a model of mouse Leydig cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;**368**:37-48. **DOI:** 10.1016/j.taap.2019.02.012 **PMID:** 30796935
20. Renugadevi J, Prabu SM. Cadmium-induced hepatotoxicity in rats and the protective effect of naringenin. *Exp Toxicol Pathol*. 2010;**62**(2):171-181. **DOI:** 10.1016/j.etp.2009.03.010 **PMID:** 19409769
21. Sinha M, Manna P, Sil PC. Induction of necrosis in cadmium-induced hepatic oxidative stress and its prevention by the prophylactic properties of taurine. *J Trace Elem Med Biol*. 2009;**23**(4):300-313. **DOI:** 10.1016/j.jtemb.2009.03.010 **PMID:** 19747626
22. Morshedi R, Ahmadizadeh M, Ahmadi Angali K. Protective effects of zinc supplementation on renal toxicity in rats exposed to cadmium. *Jundishapur J Health Sci*. 2014;**6**(3). **DOI:** 10.5812/jjhs.21717
23. Rahimi Kazerouni S, Mokhtari M, Shariati M, Rahimi Kazerooni M. Hepatoprotective effect of hydro-alcoholic extract of Oliveria decumbens against hepatotoxicity induced by cadmium chloride in adult male rat. *Medical Sci*. 2015;**25**(2):105-111.
24. Hussain L, Akash MS, Tahir M, Rehman K, Ahmed KZ. Hepatoprotective effects of methanolic extract of Alcea rosea against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Bangladesh J Pharmacol*. 2014;**9**(3):322-327. **DOI:** 10.3329/bjp.v9i3.19068
25. Wang M, Sun J, Jiang Z, Xie W, Zhang X. Hepatoprotective effect of kaempferol against alcoholic liver injury in mice. *Am J Chin Med*. 2015;**43**(2):241-254. **DOI:** 10.1142/S0192415X15500160 **PMID:** 25787296
26. Shih TY, Young TH, Lee HS, Hsieh CB, Hu OY. Protective effects of kaempferol on isoniazid- and rifampicin-induced hepatotoxicity. *AAPS J*. 2013;**15**(3):753-762. **DOI:** 10.1208/s12248-013-9490-6 **PMID:** 23591749
27. Shakya G, Manjini S, Hoda M, Rajagopalan R. Hepatoprotective role of kaempferol during alcohol- and DeltaPUFA-induced oxidative stress. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2014;**25**(1):73-79. **DOI:** 10.1515/jbcpp-2013-0051 **PMID:** 23893680
28. Khotimchenko MY, Kolenchenko EA. Efficiency of low-esterified pectin in toxic damage to the liver inflicted by lead treatment. *Bull Exp Biol Med*. 2007;**144**(1):60-62. **DOI:** 10.1007/s10517-007-0254-0 **PMID:** 18256753
29. Nishimura N, Tanabe H, Sasaki Y, Makita Y, Ohata M, Yokoyama S, et al. Pectin and high-amylose maize starch increase caecal hydrogen production and relieve hepatic ischaemia-reperfusion injury in rats. *Br J Nutr*. 2012;**107**(4):485-492. **DOI:** 10.1017/S0007114511003229 **PMID:** 21762543
30. Abu-Elsaad NM, Elkashef WF. Modified citrus pectin stops progression of liver fibrosis by inhibiting galectin-3 and inducing apoptosis of stellate cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;**94**(5):554-562. **DOI:** 10.1139/cjpp-2015-0284 **PMID:** 27010252
31. Maksymchuk O, Shysh A, Rosohatska I, Chashchyn M. Quercetin prevents type 1 diabetic liver damage through inhibition of CYP2E1. *Pharmacol Rep*. 2017;**69**(6):1386-1392. **DOI:** 10.1016/j.pharep.2017.05.020 **PMID:** 29132096
32. Eftekhari A, Ahmadian E, Panahi-Azar V, Hosseini H, Tabibiazar M, Maleki Dizaj S. Hepatoprotective and free radical scavenging actions of quercetin nanoparticles on aflatoxin B1-induced liver damage: in vitro/in vivo studies. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;**46**(2):411-420. **DOI:** 10.1080/21691401.2017.1315427 **PMID:** 28423950
33. Peng Z, Gong X, Yang Y, Huang L, Zhang Q, Zhang P, et al. Hepatoprotective effect of quercetin against LPS/d-GalN induced acute liver injury in mice by inhibiting the IKK/NF-kappaB and MAPK signal pathways. *Int Immunopharmacol*. 2017;**52**:281-289. **DOI:** 10.1016/j.intimp.2017.09.022 **PMID:** 28963941
34. Wei CB, Tao K, Jiang R, Zhou LD, Zhang QH, Yuan CS. Quercetin protects mouse liver against triptolide-induced hepatic injury by restoring Th17/Treg balance through Tim-3 and TLR4-MyD88-NF-kappaB pathway. *Int Immunopharmacol*. 2017;**53**:73-82. **DOI:** 10.1016/j.intimp.2017.09.026 **PMID:** 29040945
35. Kasmi S, Bkhairia I, Harrabi B, Mnif H, Marrakchi R, Ghozzi H, et al. Modulatory effects of quercetin on liver histopathological,

biochemical, hematological, oxidative stress and DNA alterations in rats exposed to graded doses of score 250. *Toxicol Mech Methods*. 2018;**28**(1):12-22. **DOI:** 10.1080/15376516.2017.1351507 **PMID:** 28679351

36. Shen Y, Shen X, Cheng Y, Liu Y. Myricitrin pretreatment ameliorates mouse liver ischemia reperfusion injury. *Int Immunopharmacol*. 2020;**89**(Pt A):107005. **DOI:** 10.1016/j.intimp.2020.107005 **PMID:** 33045574
37. Domitrovic R, Rashed K, Cvijanovic O, Vladimir-Knezevic S, Skoda M, Visnic A. Myricitrin exhibits antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic activity in carbon tetrachloride-intoxicated mice. *Chem Biol Interact*. 2015;**230**:21-29. **DOI:** 10.1016/j.cbi.2015.01.030 **PMID:** 25656916
38. Pang C, Zheng Z, Shi L, Sheng Y, Wei H, Wang Z, et al. Caffeic acid prevents acetaminophen-induced liver injury by activating the Keap1-Nrf2 antioxidative defense system. *Free Radic Biol Med*. 2016;**91**:236-246. **DOI:** 10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.024 **PMID:** 26721592
39. Tsai TH, Yu CH, Chang YP, Lin YT, Huang CJ, Kuo YH, et al. Protective Effect of Caffeic Acid Derivatives on tert-Butyl Hydroperoxide-Induced Oxidative Hepato-Toxicity and Mitochondrial Dysfunction in HepG2 Cells. *Molecules*. 2017;**22**(5). **DOI:** 10.3390/molecules22050702 **PMID:** 28452956
40. Ekinci Akdemir FN, Albayrak M, Calik M, Bayir Y, Gulcin I. The Protective Effects of p-Coumaric Acid on Acute Liver and Kidney Damages Induced by Cisplatin. *Biomedicines*. 2017;**5**(2). **DOI:** 10.3390/biomedicines5020018 **PMID:** 28536361
41. Niu C, Sheng Y, Zhu E, Ji L, Wang Z. Ferulic acid prevents liver injury induced by Diosbulbin B and its mechanism. *Biosci Trends*. 2016;**10**(5):386-391. **DOI:** 10.5582/bst.2016.01152 **PMID:** 27773891
42. Yuan J, Ge K, Mu J, Rong J, Zhang L, Wang B, et al. Ferulic acid attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity though down-regulating the cytochrome P 2E1 and inhibiting toll-like receptor 4 signaling-mediated inflammation in mice. *America J Translat Res*. 2016;**8**(10):4205.