

## تأثیر عصاره کلروفرمی گیاه کاسنی بر شاخص های عملکردی کبد و سطح سرمی TNF- $\alpha$

### در مدل کلستاز انسدادی موش صحرایی

محمد رامان مولودی<sup>۱</sup>، کامبیز حسن زاده<sup>۲</sup>، شمیله روحانی<sup>۳</sup>، فرید زندی<sup>۴</sup>، عباس احمدی<sup>۵</sup>، پونه خلوتیان<sup>۶</sup>، امین رستمی<sup>۷</sup>، فرشاد شیخ اسماعیلی<sup>۸</sup>، اسماعیل ایزدپناه<sup>۹</sup>

۱. استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۲. استادیار، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۳. دانشجوی دکترای شیمی تجزیه، دانشکده علوم پایه، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.
۴. کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۵. دانشجوی Ph.D پزشکی مولکولی، عضو کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۶. کارشناس آزمایشگاه، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۷. دانشیار شیمی آلی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.
۸. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۹. استادیار، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مولف مسوول). تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۱۸۲۷۴۰۲  
eizadpanah2000@yahoo.com

### چکیده

مقدمه: کبد نقش مهمی در تولید صفرا، سمیت زدایی، دفع مواد خارجی و سنتز پروتئین های پلاسمایی دارد. یکی از اختلالات کبدی، کلستاز انسدادی می باشد که در نتیجه آن غلظت مواد اکسیدان و التهابی در بافت کبد افزایش می یابد. در طب سنتی از گیاه کاسنی بعنوان محافظ کبد، کاهنده سمیت و التهاب کبدی استفاده شده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر عصاره کلروفرمی کاسنی بر شاخص های عملکردی کبد و سطح سرمی TNF- $\alpha$  در مدل کلستاز انسدادی موش صحرایی بود.

**روشها:** در این مطالعه تجربی حیوانات به ۵ گروه (n=۶) شامل گروه Sham، گروه کنترل: (که با بستن مجرای صفراوی مدل کلستاز ایجاد شد) (BDL) Bile Duct Ligation + حامل عصاره و سه گروه BDL + عصاره کلروفرمی کاسنی (۲۰۰ mg/kg، ۴۰۰ و ۸۰۰ ip) تقسیم شدند. در گروه های فوق الذکر تیمار به مدت هفت روز انجام گرفت و در روز هشتم زمان پروترومبین (PT) اندازه گیری شد و مقادیر آلبومین سرم، آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، بیلی روبین مستقیم، بیلی روبین توتال، آلکالین فسفاتاز (ALP)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) بر مبنای روش کالریمتریک مورد ارزیابی قرار گرفت. اندازه گیری سطح TNF  $\alpha$  بوسیله کیت اختصاصی الیزا انجام شد. نتایج گروه های مختلف بوسیله آزمون ANOVA یک طرفه مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت.

**یافته ها:** نتایج این بررسی نشان داد که عصاره کاسنی در دوز ۱۰۰ mg/kg، میزان بیلیروبین مستقیم، AST، ALT و TNF- $\alpha$  را نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری کاهش داد (p<۰/۰۵). در دوز (۲۰۰ mg/kg) شاخص های PT، ALP، LDH و AST نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد (p<۰/۰۵). از طرفی میزان آلبومین سرم در دوز (۲۰۰ mg/kg) افزایش معنی داری (p<۰/۰۵) را نسبت به گروه کنترل نشان داد.

**نتیجه گیری:** بر اساس این نتایج عصاره کلروفرمی کاسنی در دوزهای پایین باعث حفاظت کبد در برابر آسیب ناشی از کلستاز انسدادی شد.

**واژگان کلیدی:** کلستاز انسدادی، کاسنی، تستهای عملکردی کبد.

وصول مقاله: ۹۳/۲/۹ اصلاحیه نهایی: ۹۳/۴/۲ پذیرش: ۹۳/۴/۷

## مقدمه

کبد نقش مهمی در سنتز و متابولیسم پروتئین‌های پلاسما، تولید صفرا، هوموستاز گلوکز، سمیت زدایی و غیر فعال کردن هورمون‌ها دارد (۱). اختلالات کبدی زمینه ساز بسیاری از عفونت‌ها و نارسایی‌ها است.

از جمله بیماری‌های کبدی، کلستاز است که از لحاظ عملکردی با کاهش جریان صفرا همراه است. از لحاظ مورفولوژیک کلستاز با تجمع صفرا در سلول‌های کبدی و کانال‌های صفراوی همراه است. همچنین کلستاز با تجمع خونی اسیدهای صفراوی و تمام موادی که به طور طبیعی از طریق صفرا دفع می‌شوند، همراه است. تظاهرات بالینی این بیماری شامل خارش، زردی، خستگی و استئاتوره است (۲). این بیماری ممکن است به صورت خارج کبدی در اثر انسداد مجاری صفراوی توسط سنگ و تومور و یا به صورت داخل کبدی به دلیل اختلال در تشکیل صفرا و یا اثر زیان آور برخی داروها ایجاد شود (۳ و ۴). در انسداد خارج کبدی، تجمع نمک‌های صفراوی در کبد، کاهش جریان خون باب و اکسیژن رسانی بافتی (۵) سبب افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها، القاء مسیرهای استرس اکسیداتیو در هپاتوسیت‌ها و در نهایت سمیت سلول‌های کبدی و تخریب آنها می‌شود (۶). داروهای رایج مورد مصرف در بهبود علائم کلستاز، شامل فنوباریتال، کلستیرامین، اورسو دزوکسی کولیک اسید، آنتاگونیست‌های اوپیوئید و سروتونین می‌باشند که دارای اثر علامتی بوده و سبب درمان قطعی بیماری نمی‌شوند (۷).

از طرفی در طب سنتی از گیاهان دارویی در درمان بیماری‌های گوارشی و کبدی استفاده‌های فراوانی شده است. یکی از این گیاهان گیاه کاسنی (Cichorium Intybus L) از تیره کاسنی (Asteraceae) است که از پودر ریشه آن به عنوان ملین، محرک اشتها و مقوی کبد استفاده می‌شود (۸). این گیاه در نواحی وسیعی از خاورمیانه و جنوب آسیا بعنوان محافظ کبد و تصفیه کننده

خون استفاده می‌شود (۹). برگ گیاه کاسنی منبع خوبی از آنتوسیانین‌ها، ویتامین‌های A و C است که باعث تحریک سیستم ایمنی و محدود نمودن عفونت و التهاب می‌گردد (۱۱ و ۱۰). همچنین استفاده از پودر گیاه کاسنی سبب کاهش سمیت کبدی و افزایش مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از پیش سازهای نیتروز آمین شده است (۱۲). در این رابطه، گزارش شده است که عصاره متانولی دانه گیاه کاسنی باعث کاهش عوارض سمیت کبدی در مدل سمیت کبدی ناشی از تترا کلرید کربن گردید (۱۳). همچنین گزارشات حاکی از آن است که عصاره گیاه کاسنی در محیط خارج از بدن و بدون تأثیر عوامل داخلی می‌تواند در پایین آوردن بیلی‌روبین نقش داشته باشد (۱۴). با این وجود مطالعاتی نیز وجود دارند که نتایج متفاوتی را گزارش نموده اند از جمله نصیریان و همکاران که گزارش کرده اند عصاره گیاه کاسنی تأثیر معنی داری بر روی سرم نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی نداشته است (۱۵).

بنابراین نظر به اینکه داروهای رایج مورد مصرف کنونی، تأثیری در درمان قطعی کلستاز نداشته و از طرفی به توجه به اثرات آنتی اکسیدان و ضد التهابی کاسنی و شواهدی از اثرات هپاتوپروتکتیوی آن، در این مطالعه اثر عصاره کلروفومی گیاه کاسنی بر عملکرد کبد در مدل کلستاز انسدادی موش صحرایی، مورد بررسی قرار گرفت.

## روش بررسی

حجم نمونه: در این مطالعه تجربی از ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (تهیه شده از مؤسسه رازی، کرج) در محدوده وزنی  $20 \pm 270$  گرم استفاده گردید. حیوانات در قفسه‌هایی از جنس پروپیلن و در اتاقی تحت دوره‌های روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ساعت ۸ صبح) با دمای  $2 \pm 23$  سانتیگراد و دسترسی آزادانه و یکسان به آب و غذا تا پایان آزمایش نگهداری شدند. روش

نمونه‌گیری و تقسیم حیوانات به طور تصادفی انجام گرفت. تمام آزمایش‌ها مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (نشریه موسسه ملی سلامت شماره ۲۳-۸۵، تجدید نظر شده ۱۹۸۵) انجام شد. در این مطالعه حیوانات به ۵ گروه (n=۶) شامل گروه Sham، گروه کنترل (که با بستن مجرای صفراوی مدل کلستاز ایجاد شد): Bile Duct Ligation (BDL) + حامل عصاره و سه گروه BDL + عصاره کلروفومی کاسنی (mg/kg, ip) ۴۰۰ و ۲۰۰، ۱۰۰ تقسیم شدند.

عصاره‌گیری: اندام هوایی گیاه جمع‌آوری و با آسیاب پودر شد. جهت استخراج ترکیبات گیاهی، از روش استخراج پیوسته با دستگاه سوکسیله و حرارت در نقطه جوش حلال (کلروفوم) استفاده شد. عصاره به دست آمده با دستگاه تبخیر در خلأ (روتاری اوپراتور) و در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک و به صورت پودر در ظروف شیشه‌ای در بسته در یخچال نگهداری می‌شد.

ایجاد مدل، تیمار و روش جمع‌آوری داده‌ها: ابتدا با تزریق ۵۰ mg/kg پنتوباریتال سدیم حیوانات بی‌هوش و ناحیه میانی شکم کاملاً تراشیده شده و با الکل ۷۰٪ و بتادین ضدعفونی شد. سپس یک شکاف طولی به اندازه ۳ سانتی‌متر در خط میانی شکم ایجاد و بعد از کنار زدن کبد و پیدا شدن مجرای صفراوی، با استفاده از نخ سیلک سه صفر در دو نقطه جداگانه مجرا مسدود و مجرای در بین آن دو نقطه، قطع گردید. بعد از آن جدار شکم بخیه شد. در گروه شم تمام مراحل بالا به غیر از بستن مجرای صفراوی انجام می‌شد. یک روز بعد از انجام عمل جراحی، تغییر رنگ ادرار و زرد شدن گوش‌های حیوان، نشان‌دهنده موفقیت در عمل کلستاز بود. در صورتی که موش‌ها فاقد این علائم بودند از مطالعه خارج می‌شدند (۱۶). در گروه شم و کنترل، ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی بمدت ۷ روز حلال عصاره یعنی دی‌متیل سولفو کساید (DMSO) به اضافه نرمال سالین به نسبت ۱ به ۲ تزریق می‌شد. در

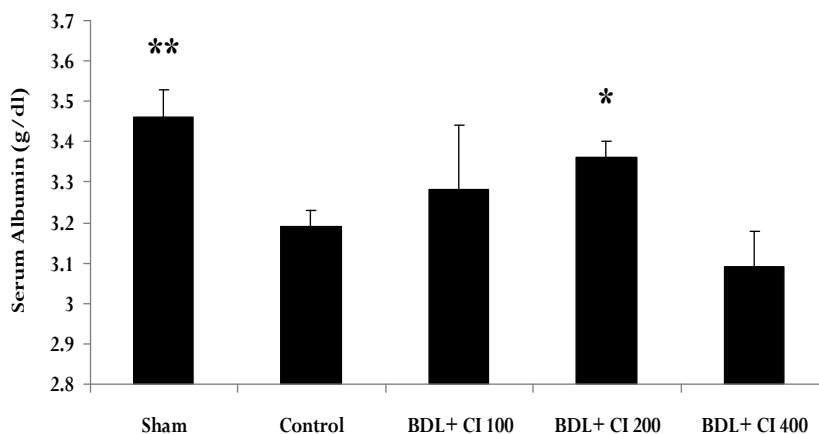
گروه‌های دریافت‌کننده عصاره، عصاره کلروفومی کاسنی با دوزهای (۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ mg/kg) و با حجم برابر به حیوانات تزریق گردید. در روز هشتم حیوانات بوسیله اتر بی‌هوش شده از شریان آئورت شکمی آنها، خونگیری بعمل می‌آمد. سپس از نمونه‌های حاصل جهت اندازه‌گیری زمان پروترومبین (Prothrombin time)، آلومین سرم (Serum albumin)، آلانین آمینو ترانسفراز (ALT or Alanine aminotransferase)، آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST or Aspartate aminotransferase)، بیلی‌روبین مستقیم (Direct bilirubin)، بیلی‌روبین توتال (Total bilirubin)، آلکالین فسفاتاز (ALP or alkaline phosphatase)، لاکتات دهیدروژناز (LDH or lactate dehydrogenase) و TNF- $\alpha$  استفاده شد. روش انجام آزمایش نیز در این مورد به صورت روش اسپکتروفتومتری بود. بیلی‌روبین پلاسما و آنزیم‌های کبدی به عنوان مارکر سرمی جهت نشان دادن وقوع کلستاز و آسیب سلول‌های کبدی مورد ارزیابی قرار گرفتند. اندازه‌گیری بیلی‌روبین و آنزیم‌های کبدی توسط کیت‌های شرکت زیست شیمی انجام شد که بر مبنای روش کالریمتریک و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتریک (Pharmacia Novaspec II) و Single beam صورت گرفت. اندازه‌گیری سطح TNF  $\alpha$  بوسیله کیت اختصاصی الیزا (cat#ab100784) انجام شد.

آنالیز آماری: نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد (SEM) شاخص‌ها در هر گروه بیان شد. آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و بدنبال آن آزمون تعقیبی Tukey's برای مقایسه‌های چندگانه استفاده شد. در همه تحلیل‌ها  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد. با توجه به اینکه تست‌های نرمالیتی و هموزنیتی واریانس‌ها معنی‌دار نبودند، بنابراین از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید.

## نتایج

اثر عصاره کلروفومی کاسنی بر میزان آلبومین سرم همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می شود، میزان آلبومین سرم در گروه کنترل نسبت به گروه شام کاهش معنی داری

داشت. از طرفی میزان آلبومین در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره کلروفومی کاسنی افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد.

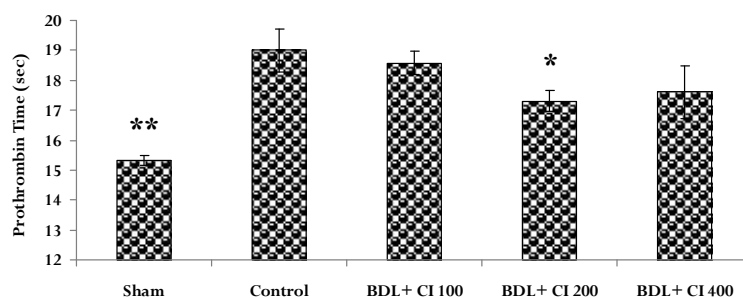


نمودار ۱. مقایسه میزان آلبومین سرم در گروههای شام، کنترل (BDL+ حامل عصاره) و گروههای BDL دریافت کننده دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg عصاره کلروفومی کاسنی. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  SEM برای نمونه خونی از شش سر موش صحرائی می باشد. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  نشانگر وجود رابطه معنی دار با گروه کنترل می باشد ( CI= Cichorium Intybus, BDL= Bile Duct Ligation).

## اثر عصاره کلروفومی کاسنی بر شاخص انعقادی زمان پروترومبین (PT)

در بررسی زمان پروترومبین (نمودار ۲) مشاهده گردید که این شاخص در گروه کنترل نسبت به گروه شام افزایش

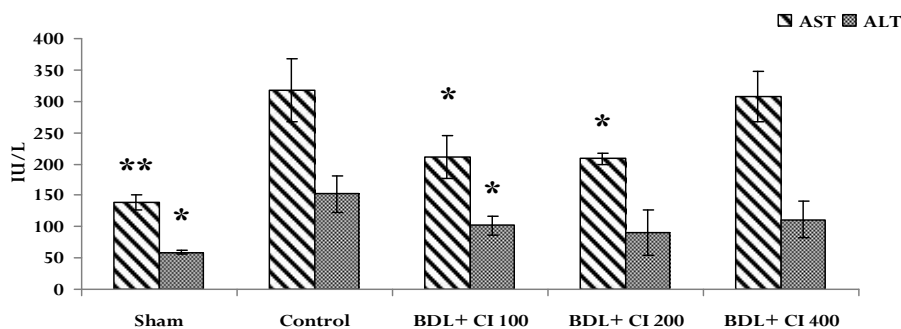
معنی داری داشت. از طرفی این شاخص در گروه دریافت کننده غلظت ۲۰۰ mg/kg عصاره کلروفومی کاسنی کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد.



نمودار ۲. مقایسه زمان پروترومبین در گروههای شام، کنترل (BDL+ حامل عصاره) و گروههای BDL دریافت کننده دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg عصاره کلروفومی کاسنی. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  SEM برای نمونه خونی از شش سر موش صحرائی می باشد. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  نشانگر وجود رابطه معنی دار با گروه کنترل می باشد ( CI= Cichorium Intybus, BDL= Bile Duct Ligation).

اثر عصاره کلروفومی کاسنی بر میزان AST و ALT سرم این شاخص ها در گروه کنترل نسبت به گروه شم افزایش معنی داری نشان دادند. از طرفی میزان این شاخص ها در گروه دریافت کننده دوز ۱۰۰ mg/kg عصاره کلروفومی کاسنی کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل داشت.

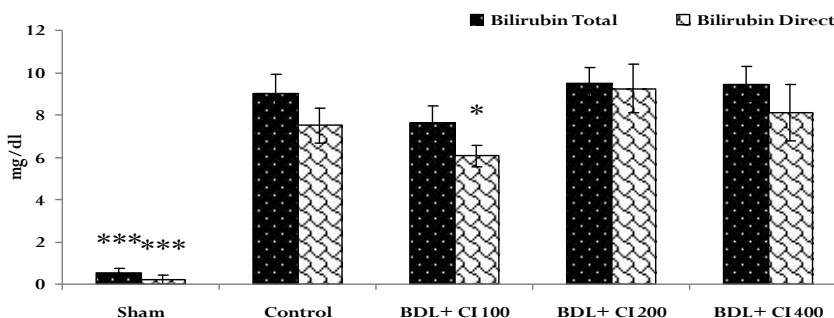
همچنین میزان AST سرم در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره کلروفومی کاسنی کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد (نمودار ۳).



نمودار ۳. مقایسه میزان AST و ALT سرم در گروههای شم، کنترل (BDL+ حامل عصاره) و گروههای BDL دریافت کننده دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg عصاره کلروفومی کاسنی. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  SEM برای نمونه خونی از شش سر موش صحرایی می باشد.  $p < 0.05$  \*،  $p < 0.01$  \*\* نشانگر وجود رابطه معنی دار با گروه کنترل می باشد (Cichorium = CI). (Intybus, BDL= Bile Duct Ligation).

اثر عصاره کلروفومی کاسنی بر میزان بیلی روبین توتال و مستقیم سرم همانطور که در نمودار ۴ مشاهده می شود، میزان بیلی روبین توتال و مستقیم در گروه کنترل نسبت به گروه شم افزایش

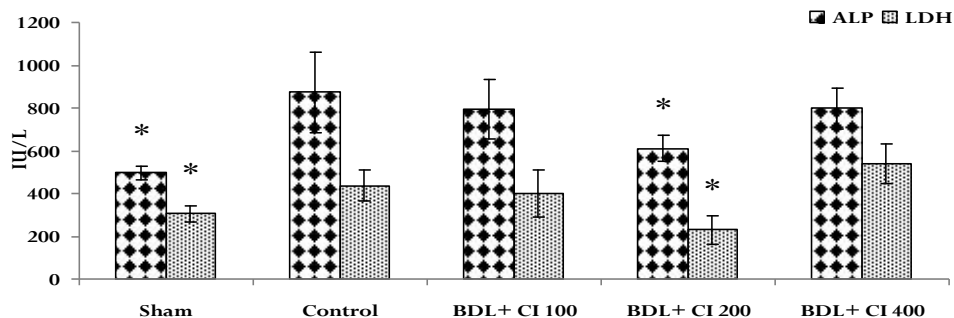
معنی داری نشان داد. اما میزان بیلی روبین مستقیم در گروه دریافت کننده غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره کلروفومی کاسنی کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد.



نمودار ۴. مقایسه میزان بیلی روبین توتال و مستقیم سرم در گروههای شم، کنترل (BDL+ حامل عصاره) و گروههای BDL دریافت کننده دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg عصاره کلروفومی کاسنی. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  SEM برای نمونه خونی از شش سر موش صحرایی می باشد.  $p < 0.05$  \*،  $p < 0.001$  \*\*\* نشانگر وجود رابطه معنی دار با گروه کنترل می باشد (Cichorium Intybus, BDL= Bile Duct Ligation).

دوز ۲۰۰ mg/kg از افزایش میزان ALP و LDH سرم جلوگیری نمود، بطوریکه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان دادند.

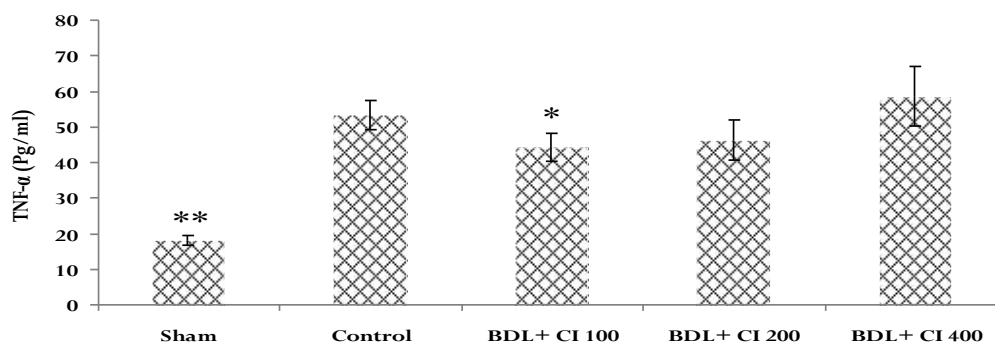
اثر عصاره کلروفومی کاسنی بر میزان ALP و LDH سرم داده های نمودار ۵ نشان می دهد، شاخص های ALP و LDH سرم در گروه کنترل نسبت به گروه شام افزایش معنی داری داشت. در حالیکه عصاره کلروفومی کاسنی در



نمودار ۵. مقایسه میزان ALP و LDH سرم در گروه های شام، کنترل (BDL+ حامل عصاره) و گروه های BDL دریافت کننده دوزهای mg/kg ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ عصاره کلروفومی کاسنی. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  SEM برای نمونه خونی از شش سر موش صحرایی می باشد.  $p < 0.05$ . \* نشانگر وجود رابطه معنی دار با گروه کنترل می باشد (CI= Cichorium Intybus, BDL= Bile Duct Ligation).

نشان داد. اما میزان TNF- $\alpha$  سرم در گروه دریافت کننده عصاره کلروفومی کاسنی با دوز ۱۰۰ mg/kg کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد.

اثر عصاره کلروفومی کاسنی بر میزان TNF- $\alpha$  سرم همانطور که در نمودار ۶ مشاهده می شود، میزان TNF- $\alpha$  سرم در گروه کنترل نسبت به گروه شام افزایش معنی داری



نمودار ۶. مقایسه میزان TNF- $\alpha$  سرم در گروه های شام، کنترل (BDL+ حامل عصاره) و گروه های BDL دریافت کننده دوزهای mg/kg ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ عصاره کلروفومی کاسنی. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  SEM برای نمونه خونی از شش سر موش صحرایی می باشد.  $p < 0.05$ ،  $p < 0.01$ . \*\* نشانگر وجود رابطه معنی دار با گروه کنترل می باشد (CI= Cichorium Intybus, BDL= Bile Duct Ligation).

۴۰۰ نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری افزایش نشان داد ( $p < 0/05$ ).

**اثر عصاره کلروفومی کاسنی بر میزان مرگ و میر حیوانات**  
جدول شماره ۱ درصد مرگ و میر حیوانات در گروههای مورد مطالعه را نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود درصد مرگ و میر در گروه دریافت کننده دوز mg/kg

جدول ۱. اثر عصاره کلروفومی کاسنی بر میزان مرگ و میر حیوانات

گروهها	% مرگ و میر
Sham	۰
Control(BDL+ Vehicle)	۱۶/۶%
BDL+CI <sub>100</sub>	۰
BDL+CI <sub>200</sub>	۱۶/۶%
BDL+CI <sub>400</sub>	۵۰%*

جدول ۱. مقایسه میزان مرگ و میر در گروههای شم، کنترل (BDL+ حامل عصاره) و گروههای BDL دریافت کننده دوزهای mg/kg ۴۰۰، ۲۰۰، ۱۰۰ عصاره کلروفومی کاسنی.  $p < 0/05$  \* نشانگر وجود رابطه معنی دار با گروه کنترل می باشد ( CI = Cichorium Intybus, BDL= Bile Duct Ligation).

### بحث

نتایج این بررسی نشان داد که انسداد مجاری صفراوی به روش بکار رفته در این مطالعه، سبب افزایش شاخص های معرف آسیب کبدی، از جمله AST، ALT، ALP و LDH شد. از طرفی کاهش معنی دار آلبومین سرم و افزایش PT نشانگر اختلال در عملکرد تولید پروتئین های پلاسمایی و انعقادی است که در مجموع مؤید آسیب کبدی و ایجاد مدل کلستاز می باشد. این یافته ها با نتایج بدست آمده از مطالعه نبوی زاده و همکاران در تأیید مدل فوق همخوانی دارد (۱۶).

در بخش دیگری از نتایج، مشخص شد که عصاره کاسنی در دوز mg/kg ۱۰۰، میزان بیلی روبین مستقیم، AST، ALT و TNF- $\alpha$  را نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری کاهش داد. همچنین در دوز (mg/kg) ۲۰۰ شاخص های PT، ALP، LDH و AST کاهش و میزان آلبومین سرم افزایش معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد. یکی از دلایل آسیب کبد در انسداد صفراوی، افزایش اسیدهای

صفراوی و تغییر در تعادل اکسیدان -آنتی اکسیدان است که با تحریک پراکسیداسیون لیپیدی منجر به عوارض متعدد می گردد. به علاوه میزان استرس اکسیداتیو معمولاً در سیروز افزایش می یابد (۱۷). برخی مطالعات اثر ترکیبات آنتی اکسیدانی مانند ویتامین C و E را در بهبود عوارض ناشی از کلستاز گزارش کرده اند (۱۸) و همانطور که در مقدمه اشاره شد عصاره برگ گیاه کاسنی حاوی مقادیر زیادی از آنتوسیانین ها، ویتامین های A و C است که سبب محدود نمودن التهاب می گردند (۱۰ و ۱۱). احتمالاً بخشی از اثراتی که عصاره کاسنی روی شاخص های التهابی و آسیبی کبد گذاشته است به وسیله همین عوامل بوده است. از طرفی Li و همکاران اثر عصاره هیدرو الکلی کاسنی را بر فیروز کبدی ناشی از ترا کلرید کربن مورد بررسی قرار دادند. آنها گزارش کردند که این عصاره از طریق کاهش فعالیت عوامل اکسیدان مانند MDA

کاسنی حاکی از اثرات ضد التهابی این عصاره می باشد. که در تایید این نتایج، مطالعات دیگری اثر ضد التهابی گیاه کاسنی در درمان التهاب لثه دندان را گزارش نموده اند (۲۱). همچنین مشخص شده است که تجویز عصاره آبی کاسنی به بیماران موجب کاهش میزان هیستامین خون می گردد (۲۲). در مطالعه دیگری در کشور ترکیه گزارش شده است که کاسنی دارای اثر محافظتی در پیشگیری از اثرات تخریبی الکل در معده بود (۲۳).

از طرفی تزریق داخل صفاقی عصاره کلروفومی کاسنی با دوز ۴۰۰ mg/kg در موشهای صحرایی نه تنها باعث بهبود شاخص های عملکردی کبد و سرولوژیک نسبت به گروه کنترل نشد، بلکه با توجه به روند افزایشی این شاخص ها و افزایش معنی دار مرگ و میر حیوانات، اثر سمی عصاره در این دوز قابل توجه بوده و نیاز به بررسی بیشتری دارد. در تایید این نتایج مطالعات حاکی از آن است که عصاره برگ کاسنی در غلظت های پایین در مسمومیت با تتراکلرید کربن خاصیت حفاظت کنندگی بر روی سلول های کبدی داشته اما در غلظت های بالا دارای اثرات سمی بوده است (۹). لازم به ذکر است در بعضی مطالعات بیان شده است که اثرات عصاره گیاه کاسنی با تغییر نوع عصاره و استفاده از بخش های مختلف گیاه تغییر می کند (۲۴). با این وصف در این مطالعه علیرغم متفاوت بودن نوع مدل آسیب کبدی و نوع عصاره، نتایج تقریباً مشابه با مطالعات قبلی بود که از دیگر عصاره های گیاه کاسنی در مدل مسمومیت کبدی با تتراکلرید کربن استفاده شده بود (۲۵ و ۲۶).

### نتیجه گیری

در مجموع نتایج مطالعه حاضر نشان داد که عصاره کلروفومی گیاه کاسنی، در دوزهای ۲۰۰ و ۱۰۰ mg/kg نتوانست شاخص های عملکردی و سرولوژی کبد را در مدل کلستاز انسدادی بهبود بخشد. بنابراین با توجه به اثرات

(malondialdehyde) و افزایش فعالیت عوامل آنتی اکسیدان مانند SOD (superoxide dismutase) و GSH (Glutathione) کبدی سبب حفاظت کبد در برابر فیروز ناشی از تتراکلرید کربن شد. همچنین آنها نشان دادند که سطح سرمی AST و ALT در اثر تیمار با عصاره کاسنی کاهش معنی داری پیدا کرد (۱۹). این مطالعه تأیید کننده نتایج ما در مدل کلستاز انسدادی می باشد. احتمالاً در مطالعه حاضر هم یکی از مکانیسم های دخیل در حفاظت کبد بوسیله کاسنی، کاهش عوامل اکسیدان و یا افزایش عوامل آنتی اکسیدان بوده باشد.

یکی از مواد اکسیدان که با تولید رادیکال های آزاد موجب تخریب و مسمومیت کبدی می شود، تیواستامید است. در این زمینه، مدنی و همکاران گزارش نمودند که استفاده از عصاره پلی فنلی گیاه کاسنی سبب حفاظت سلول های کبدی در برابر آسیب ناشی از رادیکال های آزاد تولید شده توسط تیواستامید شده است (۲۰). از طرفی همانطور که گفته شد پودر گیاه کاسنی سبب افزایش مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از پیش سازهای نیتروز آمین شده است (۱۲) و احتمالاً بخشی از این اثر محافظت کنندگی کاسنی در کبد به واسطه اثرات آنتی اکسیدانی آن بوده است.

همانگونه که پیشتر اشاره شد، میزان LDH در گروه کنترل نسبت به شم افزایش قابل توجهی پیدا کرد که نشان از آسیب بافتی می باشد. از طرفی عصاره بکار رفته با دوز ۲۰۰ mg/kg سبب کاهش معنی دار این شاخص نسبت به گروه کنترل شد به طوریکه میزان آن در گروه مذکور به سطح موجود در گروه شم رسید. با توجه به اینکه LDH یک شاخص معرف آسیب بافتی می باشد، بنابراین می توان چنین نتیجه گرفت که دوز بکار رفته توانسته است از آسیب ناشی از کلستاز به خوبی پیشگیری نماید.

در این مطالعه کاهش سطح سرمی TNF- $\alpha$  به عنوان یکی از سایتوکاین های کلیدی التهابی، توسط عصاره کلروفومی



محافظتی کاسنی بر کبد می توان پیشنهاد نمود که در مطالعات بالینی از این گیاه به عنوان مکمل استفاده گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بدینوسیله مراتب تشکر و سپاس خود را از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان، به خاطر حمایت های مالی اعلام می دارند. این مقاله از نتایج طرح مصوب با شماره ۱۳۹۰/۱۱۱ معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان استخراج گردیده است.

### References

1. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: cirrhotic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:329-337.
2. Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritis and fatigue in primary biliarycirrhosis. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000; 14:634.
3. Thomson ABR, Shaffer EA. First principles of gastroenterology, the basis of disease and an approach to management. 5th ed. Toronto: Janssen & Ortho, 2008: 514-519.
4. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular regulation of hepatocellular transport systems in cholestasis. *J Hepatol* 1999; 31: 165-178.
5. Alvaro D, Mancino MG, Glaser S, Gaudio E, Marzioni M, Francis H, et al. Proliferating cholangiocytes: aneuroendocrine compartment in the diseased liver. *Gastroenterology* 2007; 132: 415-431.
6. Spahr L1, Negro F, Leandro G, Marinescu O, Goodman KJ, Rubbia-Brandt L et al. Impaired hepatic mitochondrial oxidation using the 13C-methionine breath test in patients with macrovesicularsteatosis and patients with cirrhosis. *Med Sci Monit* 2003; 9: 6-11.
7. Dillon S, Tobias JD. Ondansetron to treat pruritus due to cholestatic jaundice. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18:241-6.
8. Zargary A. Herbal medicine. 6th ed. Tehran: Tehran University Press, 1996: 212-222.
9. Jamshidzadeha A, Khoshnooda JM, Dehghanib Z, Niknaha H. Hepatoprotective activity of *Cichoriumintybus* L. leaves extract against carbontetrachloride induced toxicity. *Iranian J Pharm Res* 2006; 1: 41-46.
10. Mulabagal V, Wang H, Ngouajio M, Nair M.G. Characterization and quantification of health beneficial anthocyanins in leaf chicory (*Cichoriumintybus*) varieties. *Eur Food Res Technol* 2009; 230: 47-53.
11. Nayeemunnisa A. Alloxan diabetes-induced oxidative stress and impairment of oxidative defense system in rat brain: neuroprotective effects of *Cichoriumintybus*. *Int J Diabetes Metabol* 2009; 17: 105-109.
12. Hassan HA, Yousef MI. Ameliorating effect of chicory (*Cichoriumintybus* L.)-supplemented diet against nitrosamine precursors-induced liver injury and oxidative stress in male rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48:2163-9.
13. Ahmed B, Tawfeq A, Al-Howiriny B, Siddiqui AB. Anti-hepatotoxic activity of seeds of *CichoriumIntybus*. *Journal of Ethnopharmacology* 2003; 87: 237-240.

14. Nabavizadeh SH, Safari M, Khoshnevisan F. The effect of herbal drugs on neonatal jaundice. *Iranian Journal of Pediatrics* 2005; 15: 133-138.
15. Nassirian H, Tarvij Eslami S. Effects of *Chichorium Intybus* on bilirubin. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 331-333.
16. Nabavizadeh F, Moloudi R, Dehpour AR, Nahrevanian H, Shahvaisi K, Salimi E. The effects of cholestasis and cirrhosis on gastric, acid and pepsin secretions in rat: involvement of nitric oxide. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2010; 13: 207-212.
17. Yamamoto Y, Yamashita S, Fujisawa A, Kokura S, Yoshikawa T. Oxidative stress in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma evaluated by plasma antioxidants. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 166-70.
18. Soylu AR, Aydogdu N, Basaran UN, Altaner S, Tarcin O, Gedik N, and et al. Antioxidants vitamin E and C attenuate hepatic fibrosis in biliary-obstructed rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6835-41.
19. Li GY, Gao HY, Huang J, Lu J, Gu JK, Wang JH. Hepatoprotective effect of *Cichoriumintybus L*, a traditional Uighur medicine, against carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20 : 4753-4760.
20. Madani H, Asghari S, Nadri Gh, Taleb Hosaini M. Effect of polyphenolic extract of *Chichorium Intybus* on hepatotoxicity of rat. *Journal of Medicinal Plants* 2005; 17: 32-38.
21. Patel VK. Effect of herbal medicine inflammatory response. *India Therap* 1983; 3: 405-14.
22. Peti TP. Inhibitory effect of mast-cell mediated type allergic reactions by *cichoriumintybus*. *Pharmacol Res* 1999; 40: 61-5.
23. Gürbüz I, Ustün O, Yeşilada E, Sezik E, Akyürek N. In vivo gastroprotective effect of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesion. *J Enteropharmacol* 2002; 83: 241-4.
24. Ghaderi R, Hassanpour M, Saadatjoo A. Comparison of antimicrobial effect of *Cichoriumintybus L*. with Gentamicin and Cephalexin. *Scientific Journal Birjand University of Medical Sciences* 2004; 14:40-46.
25. Ainechi Y. *Pharmacognosy and herbal medicine in Iran*. 3th ed. Tehran: Tehran University Press, 2012: 1015-1017.
26. Amin Gh. *Traditional medicinal plants of Iran*. Ministry of Health and Medical Education 1991.1: 53.