Effect of selegiline on liver cholestasis induced by bile duct ligation in rat

Izadpanah E., PhD[1], Hassanzadeh K., PhD[1], Yousefinejad V., MD[2], Shahveisi K., MD[3], Fatahi N., Medical Student[4], Moloudi M.R., PhD[2]

1. Associate Professor, Cellular and Molecular Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
2. Assistant Professor, Liver & Digestive Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (Corresponding Author), Tel:+98-87-33664674, x.moloudi@muk.ac.ir.
3. Assistant Professor, liver Disease Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
4. Medical Student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: Liver has a major role in protection of human against various toxins and drugs. Cholestasis can be defined as impairment of the bile flow which can lead to increased oxidant stress, hepatocyte damage and finally cirrhosis. Selegiline is commonly used in management of Parkinson's disease. It has neuroprotective, antiapoptic and antioxidant properties. The aim of this study was to evaluate the effect of selegiline on liver cholestasis induced by bile duct ligation (BDL) in the rats.

Material and Methods: 30 male Wistar rats were randomly divided into 5 groups (n= 6) including saline, sham + saline, BDL + saline, BDL + Selegiline (0.15 mg/kg) and Selegiline (0.15 mg/kg). Under general anesthesia and sterile condition, laparatomy was done, and bile duct was ligated. After 14 days, liver function tests, serologic tests and serum TNF-α were performed for all groups after taking blood samples. The results were analyzed by one-way ANOVA.

Results: The results of the this study showed that selegiline significantly increased Alb, AST, ALT and ALP in BDL selegiline group compared to BDL+ saline. Also, when compared to saline group, selegiline significantly increased PT.

Conclusion: Selegiline in cholestatic rat model did not show a protective effect on the liver cells and in some cases exacerbated the symptoms.

Key words: Liver damage, Cholestasis, Selegiline, TNF-alpha.

Received: May 25, 2015 **Accepted:** Jul 4, 2016

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست ویکم / آذر و دی ۱۳۹۵/ ۳۰-۲۰

بررسی اثر سلژیلین بر کلستاز کبدی ایجاد شده ناشی از انسداد مجرای صفراوی در موش صحرایی

اسماعیل ایزدپناه[۱]، کامبیز حسن زاده[۱]، وحید یوسفی نژاد[۲]، کاوه شاه ویسی[۳]، نیما فتاحی[۴]، محمد رامان مولودی[۲]

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۲. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۳۳۶۶۴۶۷۴-۰۸۷، x.moloudi@muk.ac.ir.

۳. استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای کبد، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۴. دانشجوی پزشکی، عضو کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

چکیده

مقدمه: کبد نقش عمده ای در محافظت انسان در مقابل سموم مختلف و داروها دارد. کلستاز عارضه‌ایست که با اختلال در جریان صفرا، منجر به افزایش عوامل اکسیدان، آسیب هپاتوسیت‌ها و نهایتاً سیروز می‌شود. سلژیلین دارویی است که عموماً در درمان بیماری پارکینسون بکار برده می‌شود و دارای خصوصیات نروپروتکتیو، ضدآپوپتوز و آنتی‌اکسیدانی است. این مطالعه به‌منظور بررسی اثر سلژیلین بر کلستاز کبدی ایجاد شده ناشی از انسداد مجرای صفراوی [۱] (BDL) در موش‌های صحرایی نر انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به ۵ گروه شامل: گروه سالین، شم + سالین، سالین +BDL، سلژیلین (۰/۱۵ mg/kg)+BDL و سلژیلین (۰/۱۵ mg/kg) تقسیم شدند. در شرایط استریل، حیوان بیهوش و لاپاراتومی به‌منظور BDL انجام شد. بعد از ۱۴ روز در تمام گروهها، نمونه خونی جهت بررسی تستهای عملکرد کبدی، سرولوژیک و اندازه‌گیری مقدار TNF-α [۲] گرفته شد. نتایج بوسیله آزمون آنالیز واریانس یکطرفه [۳] مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که سلژیلین در گروه سلژیلین+BDL بطور معنی‌داری باعث افزایش سطح ALP [۴]، ALT [۵]، AST [۶] و آلبومین در مقایسه با گروه سالین+BDL شد. بعلاوه در مقایسه با گروه سالین، سلژیلین PT [۷] را بطور معنی‌داری افزایش داد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که سلژیلین در مدل کلستازی، نه تنها اثر محافظتی بر روی سلول‌های کبدی ندارد بلکه باعث تشدید علائم نیز می‌شود.

کلید واژه ها: آسیب کبدی، کلستاز، سلژیلین و فاکتور نکروز دهنده توموری نوع آلفا

وصول مقاله:۹۵/۳/۵ اصلاحیه نهایی:۹۵/۴/۹ پذیرش:۹۵/۴/۱۹

[1] Bill duct ligation
[2] Tumor Necrosis Factor- alpha
[3] One-way ANOVA
[4] Alkaline Phosphatase
[5] Alanine Aminotransferase
[6] Aspartat Aminotransferase
[7] Prothrombin time

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]

مقدمه

کبد بدلیل سنتز و متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها و همچنین ذخیره‌سازی بسیاری از مواد مغذی ضروری، ویتامین‌ها و مواد معدنی نقش مهمی در حفظ هموستاز بدن برعهده دارد. سلول‌های کبد نه تنها موجب غیر فعال کردن هورمون‌ها، مواد سمی مانند آمونیاک و داروها می‌شوند، بلکه موادی مانند بیلی‌روبین که حاصل تخریب گلبول‌های قرمز پیر و فرسوده است را از خون گرفته و به همراه مواد دیگری مانند اسیدهای صفراوی و کلسترول به داخل مجاری صفراوی ترشح کرده و از این طریق بخشی از این مواد از بدن دفع می‌شود (۲و۱).

اختلال در عملکرد کبد و نقص در تولید، ترشح و جریان صفرا منجر به تجمع کبدی و سیستمیک ترکیبات موجود در صفرا می‌شود که در غلظت‌های غیرفیزیولوژیک، اثرات مخرب و سمی بر روی سلول‌های کبد و سایر بافت‌های بدن دارند (۳). تداوم این پدیده منجر به عارضه کلستاز کبدی می‌شود که طی آن افزایش غلظت صفرا موجب تحریک نوتروفیل‌ها به تجمع در کبد، تولید گونه‌های فعال اکسیژن[8] (ROS)، التهاب بافتی و توسعه استرس اکسیداتیو می‌شود که نهایتاً منجر به آپوپتوز و نکروز سلول‌های کبدی می‌شود (۵ و ۴). داروهای مورد استفاده در بهبود علائم کلستاز، عبارتند از: فنوباربیتال، کلستیرامین، اورسودزوکسی کولیک اسید، آنتاگونیستهای اُپیوئید و سروتونین که اثرات علامتی داشته و سبب درمان قطعی بیماری نمی‌شوند (۶). از طرفی داروهای مختلفی وجود دارند که بعلت اثرات گزارش شده آنها مانند اثرات آنتی‌اکسیدان، محافظت کبدی، ضدآپوپتوز و ضدالتهابی کاندید بالقوه جهت استفاده در تخفیف علائم یا بهبودی آسیب کبدی می‌باشند.

داروی سلژیلین مهار کننده غیر قابل برگشت آنزیم مونو آمین اکسیداز نوع B[9] (MAO-B) است که بعلت تقویت اثر دوپامین بطور معمول در درمان بیماری پارکینسون استفاده می‌شود (۷). مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که سلژیلین غیر از اثرات ذکر شده بر روی دوپامین اثرات سیستمیک دیگری نیز دارد. این اثرات شامل افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در مغز و دیگر اندام‌های حیاتی، اثرات ضد توموری، تعدیل کننده سیستم ایمنی و محافظت در برابر فرایند پیری است (۸). اثرات سلژیلین منحصر به تقویت عوامل آنتی‌اکسیدانی نبوده بلکه، تولید رادیکال‌های آزاد را کاهش داده (۹) و مانع آپوپتوز القاء شده ناشی از هیپوکسی و حذف فاکتورهای رشد در محیط کشت سلول می‌شود (۱۰). اثرات ضد آپوپتوزی در غلظت کم سلژیلین که برای مهار فعالیت MAO-B کافی نیست، روی می‌دهد (۱۲و ۱۱). از یک طرف مطالعات انجام شده در رابطه با اثرات سلژیلین بر روی کبد سالم و جوان حاکی از بالا رفتن ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و جلوگیری از تجمع چربی در کبد (۱۳) و مهار نفوذپذیری میتوکندری در برابر استرس اکسیداتیو (۱۴) و در کبد موش صحرایی پیر باعث کاهش استرس اکسیداتیو، آپوپتوز، پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز و می‌شود (۱۵). از طرف دیگر بیان شده که مهار کردن MAO در کبد باعث بلوک برخی از مسیرهای متابولیسمی مانند تیرامین رژیم غذایی می‌شود که غیر از اثرات موضعی مانند مهار آنزیم‌های میکروزمی و اختلال در عملکرد کبد، باعث اثرات سیستمیک مانند بحران فشار خون بالا می‌شود این اثرات در حالت‌های پاتولوژیک تشدید نیز می‌شود (۱۶) همچنین گزارش شده است که پیش درمانی با سلژیلین نه تنها منجر به تغییر ROS تولید شده در محیط کشت سلول تحت تاثیر LPS[10] نشد بلکه فاکتور التهابی نیتریک اکساید القایی را نیز در محیط کشت سلول افزایش داد (۱۷). با توجه به نتایج متفاوت گزارش شده در رابطه با اثرات آنتی - اکسیدان و ضد التهابی سلژیلین و شواهد مختلف از اثرات

[8] Reactive oxygen species
[9] Monoamine oxidase B
[10] Lipopolysaccharide

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]

آن بر کبد، در این مطالعه اثر سلژیلین بر آسیب کلستاز کبدی در مدل حیوانی ناشی از انسداد مجرای صفراوی، مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۳۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار (تهیه شده از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور) در محدوده وزنی ۲۰±۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات تحت دوره های روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته با ساعت شروع روشنایی ۸ صبح، دما (۲±۲۳ سانتیگراد)، رطوبت ثابت و دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. تمام آزمایش‌ها مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (نشریه موسسه ملی سلامت شماره۸۵-۲۳ ،تجدید نظر شده ۱۹۸۵) و دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شد. حیوانات در ۵ گروه ۶ تایی (تعداد نمونه‌ها بر اساس واریانس کم داده‌های نتایج مطالعات قبلی و مطالعات حیوانی انجام شده مشابه، انتخاب شد) بصورت کاملاً تصادفی شامل گروه سالین، شم+سالین، سالین+BDL، سلژیلین (۰/۱۵ mg/kg) +BDL و سلژیلین (۰/۱۵ mg/kg) تقسیم شدند (۱۹و ۱۸). دُز سلژیلین بکار رفته بر اساس مطالعاتی که در شرایط استرس اکسیداتیو اثر محافظتی آن مشاهده شده استفاده شد (۲۰).

القاء مدل: در دو گروه سالین+ BDL و سلژیلین+ BDL، ابتدا با تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین (50 mg/kg) و زایلازین (10 mg/kg) به نسبت حجمی ۵ به ۲، حیوانات بیهوش و ناحیه میانی شکم کاملاً تراشیده و ضد عفونی شد. یک شکاف طولی به اندازه ۳ سانتیمتر در خط میانی شکم ایجاد، پوست شکم باز شد. بعد از کنار زدن کبد و پیدا شدن مجرای صفراوی (با کمترین دستکاری احشاء اطراف)، با استفاده از نخ سیلک سه صفر در دو نقطه جداگانه مجرای صفراوی مسدود شده و مابین آن دو نقطه، بوسیله کوتر قطع گردید. بعد از آن جدار شکم بخیه شد. در گروه شم تمام مراحل بالا به غیر از بستن مجرای صفراوی انجام شد. یک روز بعد از انجام عمل جراحی، تغییر رنگ ادرار و زرد شدن گوش حیوان، نشان دهنده موفقیت در عمل BDL بود. در صورتی که موشها فاقد این علائم بودند از مطالعه خارج می‌شدند (۱۹). در گروههای سالین، شم+سالین و سالین+BDL، یک روز پس از عمل جراحی بمدت سیزده روز حلال داروی سلژیلین یعنی نرمال سالین با حجم یکسان بصورت داخل صفاقی تزریق شد.

نمونه گیری: در روز چهاردهم حیوانات بوسیله اتر بیهوش شده از ورید شکمی آنها، خونگیری بعمل آمد. سپس از نمونه‌های حاصل جهت اندازه‌گیری آلبومین سرم، PT، ALT، AST، ALP، LDH، بیلیروبین مستقیم[11] (DB) و بیلیروبین توتال[12] (TB) استفاده شد. آنزیمها با روش اسپکتروفتومتری (کیت شرکت زیست شیمی) و سطح TNF-α با استفاده از کیت اختصاصی الیزا (cat#ab100784) اندازه گیری شد (۲۱).

آنالیز آماری: نتایج به صورت میانگین±خطای استاندارد[13] (SEM) شاخص‌ها در هر گروه بیان شد. بعد از اطمینان از نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی(با استفاده ازآزمون کولموگروف-اسمیرنوف)، برای مقایسه‌های چندگانه از آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و بدنبال آن آزمون تعقیبی 'Tukeys برای مقایسه‌های چندگانه استفاده شد. در همه تحلیل‌ها P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در بررسی میزان آلبومین سرم در گروه‌های مختلف مورد آزمایش مشخص شد که BDL موجب کاهش (نمودار ۱، p<۰/۰۰۱) میزان سرمی آلبومین می‌شود و تجویز سلژیلین

[11] Direct Bilirubin
[12] Total Bilirubin
[13] Standard Error of Mean

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]
[DOI: 10.22102/20.5.21]

در گروههـای دریافـت کننـده باعـث افـزایش (نمـودار ۱،p<۰/۰۵) این فاکتور در مقایسه با گروه سالین شد.

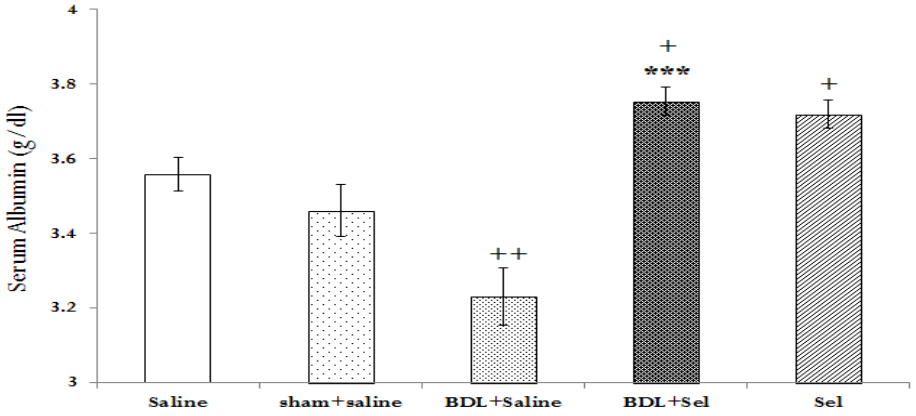
با مقایسه شاخص PT ما بین گروه‌ها مشـخص شـد کـه هـم BDL و هم تجویز سلژیلین، این شاخص را بطور معنی داری (نمودار ۲، p<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه سالین افزایش داد.

میزان سرمی آنزیم‌های ALT و AST در گروه‌های آزمایش همراه با تغییرات مهمی بـود. یکـی از ایـن تغییـرات افـزایش معنی‌دار (نمودار ۳، p<۰/۰۰۱) میزان این آنزیم‌ها در گروه-های BDL+سالین و BDL+سلژیلین نسبت بـه گـروه سـالین بود. دیگـر تغییـر قابـل توجـه افـزایش مشـخص (نمـودار ۳، p<۰/۰۰۱) میزان این آنزیم‌ها در گـروه BDL+سـلژیلین در مقایسه با گروه BDL+سالین بود.

نمودار ۴ نشان دهنده مقدار سرمی آنزیم‌های ALP و LDH گروه‌های مختلف مورد مطالعه است. مقدار آنزیم‌های ALP و LDH سرمی در اثر BDL، نسبت به گروه سالین بصـورت واضح (p<۰/۰۰۱) افزایش یافت. همچنـین در مقایسـه بـین گروه‌های BDL در آنزیم ALP، تغییرات ایجاد شده حـاکی از افزایش معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) مقدار سرمی این آنـزیم در اثر تجویز سلژیلین می‌باشد. در حالیکه ایـن پدیـده در مـورد آنزیم LDH صادق نیست، هرچنـد کـه تجـویز سـلژیلین بـه حیوانات سالم سـطح سـرمی ایـن آنـزیم را نسـبت بـه گـروه سالین بصورت معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) افزایش داد.

نمودار ۵ سطح بیلیروبین کل و مستقیم را در گروه‌های مورد آزمایش نشان می‌دهد. بر اساس داده‌های نمایش داده شـده، تجویز روزانه داخل صـفافی سـلژیلین بـه مـوش‌هـای سـالم، موجـب افـزایش معنـی‌دار سـطح سـرمی بیلیـروبین کـل (p<۰/۰۱) و مستقیم (p<۰/۰۵) نسبت به گروه سـالین شـد. همچنین BDL، بیلیروبین کل و مستقیم را در مقایسه با گـروه سالین به‌صورت معنی‌داری افزایش داد (p<۰/۰۰۱). تجـویز روزانه داخل صفافی سـلژیلین بـه مـوش‌هـای BDL، باعـث تشدید افزایش بیلیروبین کـل و مسـتقیم در مقایسـه بـا گـروه سالین شد (p<۰/۰۰۱).

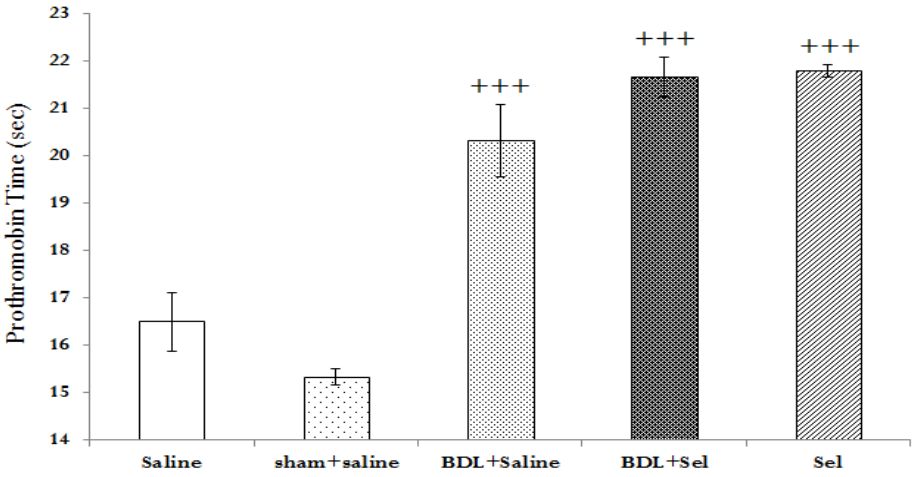
در بررسی سطح سرمی فاکتور TNF-α در گروه‌های مـورد آزمایش، مشاهده شد که گروه‌های BDL بطور معنـی‌داری (نمـودار شـماره ۶، p<۰/۰۰۱ و p<۰/۰۱) سـطح سـرمی بالاتری نسبت به گروه سالین دارند.



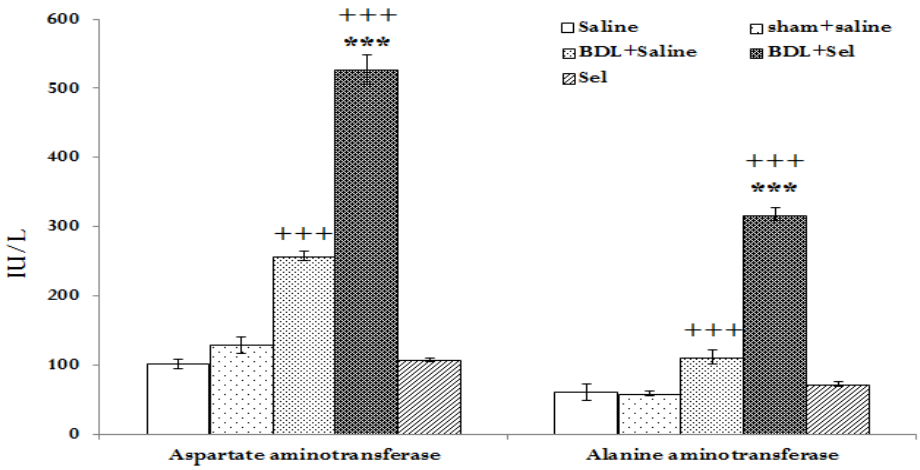
نمودار ۱. نمودار ستونی (Mean±SEM) مقایسه میزان آلبومین سرم در گروههای مختلف آزمایش(n=6). علائم $P<0.01^{++}$ و $P<0.05^{+}$ نشانگر وجود رابطه معنی‌دار با گروه سالین و $P<0.001^{***}$ نشانگر وجود رابطه معنی¬دار با گروه BDL+ سالین می¬باشد. (Sel= (Selegiline, BDL= Bile Duct Ligation

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]



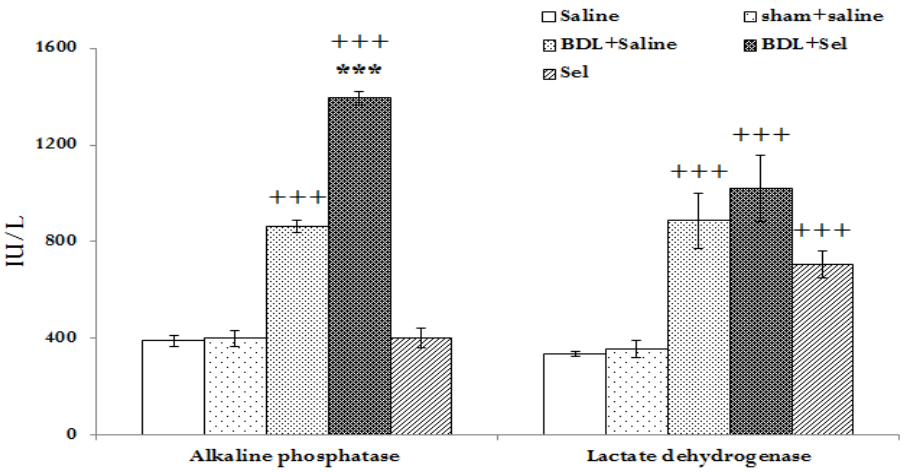
نمودار ۲. نمودار ستونی (Mean±SEM) مقایسه زمان پروترومبین در گروههای مختلف آزمایش(n=6). علامت $^{+++}P<0.001$ نشانگر وجود رابطه معنی‌دار با گروه سالین می‌باشد. (Sel= Selegiline, BDL= Bile Duct Ligation).



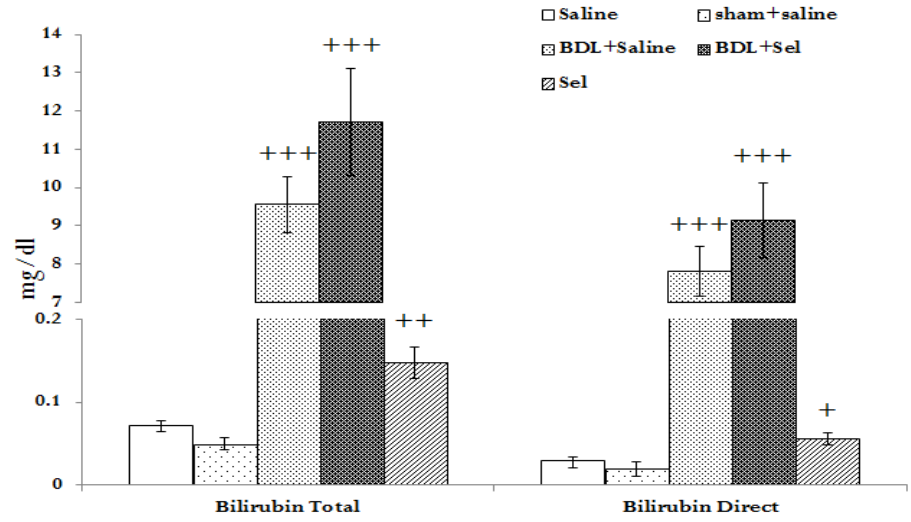
نمودار ۳. نمودار ستونی (Mean±SEM) مقایسه میزان AST و ALT سرم در گروههای مختلف آزمایش(n=6). علائم $^{+++}P<0.001$ نشانگر وجود رابطه معنی‌دار با گروه سالین و $^{***}P<0.001$ نشانگر وجود رابطه معنی¬دار با گروه BDL+ سالین می¬باشد. (Sel= Selegiline, BDL= Bile Duct Ligation)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]



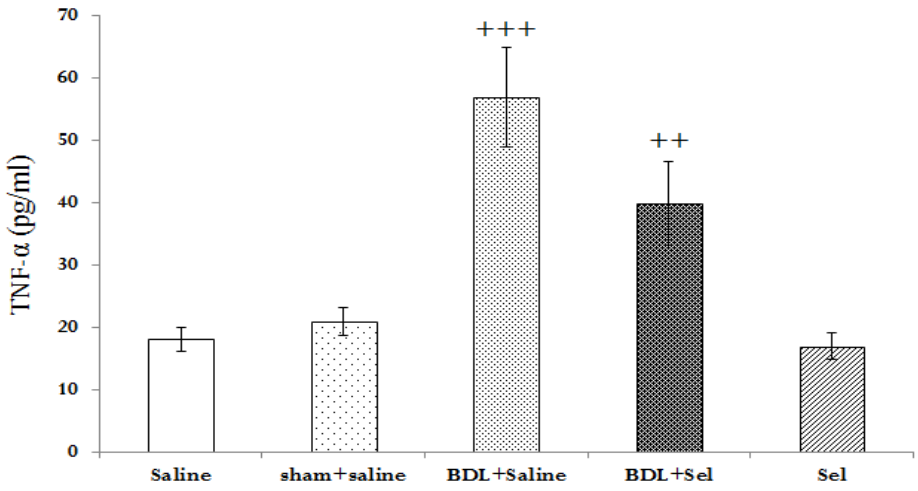
نمودار ۴. نمودار ستونی (Mean±SEM) مقایسه میزان ALP و LDH سرم در گروههای مختلف آزمایش (n=6). علائم $P<0.001^{+++}$ نشانگر وجود رابطه معنی‌دار با گروه سالین و $P<0.001^{***}$ نشانگر وجود رابطه معنی¬دار با گروه BDL+ سالین می¬باشد. (Sel= Selegiline, BDL= Bile Duct Ligation)



نمودار ۵. نمودار ستونی (Mean±SEM) مقایسه میزان بیلی روبین توتال و مستقیم در گروههای مختلف آزمایش (n=6). علائم $P<0.001^{+++}$، $P<0.01^{++}$ و $P<0.05^{+}$ نشانگر وجود رابطه معنی‌دار با گروه سالین می‌باشد.(Sel= Selegiline, BDL= Bile Duct Ligation)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]



نمودار ۶. نمودار ستونی (Mean±SEM) مقایسه سطح سرمی TNF-α در گروههای مختلف آزمایش(n=6). علائم $P<0.001^{+++}$ و $P<0.01^{+}$ نشانگر وجود رابطه معنی¬دار با گروه سالین می¬باشد. (Sel= Selegiline, BDL= Bile Duct Ligation)

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که انسداد مجرای صفراوی، سبب افزایش شاخص‌های عملکرد کبدی، از جمله AST، ALT ، ALP و LDH شد. از طرفی کاهش معنی دار آلبومین سرم و افزایش PT نشانگر اختلال در عملکرد تولید پروتئین‌های پلاسمایی و انعقادی در اثر BDL است. این وقایع بعلاوه افزایش سطح سرمی TNF-α در مجموع تایید کننده آسیب کبدی و ایجاد مدل کلستاز می‌باشد. این یافته ها نشان دهنده القای صحیح مدل کلستاز کبدی بوده و با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد (۱۹و ۲). از دیگر یافته - های این مطالعه این بود که سلژیلین نه تنها در غلظت بکار رفته باعث بهبود شاخص‌های عملکردی کبد نشد، بلکه بیشتر شاخص‌های بررسی شده را افزایش داد.

اثرات محافظتی گزارش شده از سلژیلین بر روی بافت‌های مختلف بدن نشان می‌دهد، سلژیلین دارای اثرات آنتی - اکسیدان، محافظت نورونی و ضدآپوپتوزی بوده و سلول - های عصبی را در اختلالات عصبی مرتبط با سن مانند بیماری پارکینسون محافظت می‌کند (۲۲). این اثرات منحصر به یک بافت یا ارگان خاص نبوده و تاثیر آن بر روی چرخه سلولی، تمایز و تکثیر سلولها بواسطه افزایش بیان فاکتورهای رشد سلولی عنوان شده است (۲۴و ۲۳). با این وجود مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان می‌دهند تجویز طولانی مدت سلژیلین باعث افزایش غلظت TNF-α و اینترلوکین -۱ در بافت‌های خارج مغزی مانند قلب، کلیه ها، غدد آدرنال و طحال می‌شود (۲۵). یکی از علل نتایج متفاوت گزارش شده در این مطالعه نسبت به مطالعات قبلی اینست که، زمانی که اختلال کبدی بوجود می‌آید، میزان فعالیت آنزیمهای متابولیزه کننده داروها بسته به شدت عارضه کاهش می‌یابد. این تغییر منجر به کاهش کلیرانس داروها شده و در این شرایط اثرات تجمعی دُز داروی تجویز شده نیز خود منجر به تشدید عارضه می‌شود (۲۶). به نظر می رسد اثرات محافظت بافتی سلژیلین تا حدود زیادی مربوط به قبل از ایجاد عارضه و نقش آن در جلوگیری از بوجود آمدن یا تخفیف علایم می‌باشد (۲۷) و در صورت ایجاد اختلال کبدی سلژیلین احتمالاً کارایی در رابطه با اثرات آنتی اکسیدانی و محافظت بافتی نداشته باشد (۲۸).

سلژیلین توسط آنزیم CYP_{450} و بر اساس مسیرهای وابسته، به سه متابولیت دس -متیل سلژیلین، ال مت آمفتامین و مت

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]

آمفتامین متابولیزه می‌شود. در این مسیر آنزیمهای CYP_{3A4}، CYP_{2C19} و CYP_{1A2} درگیر هستند (۳۰و ۲۹). این آنزیم‌ها گروهی از هِم_ پروتئین‌ها هستند که با متابولیسم اکسیداتیو باعث کاتالیز تبدیل ترکیبات مختلف درونزاد و برونزاد در کبد می‌شوند. سیتوکروم‌ها از طریق تبدیل داروها به مواد قابل دفع از بدن نقش مهمی در متابولیسم آنها برعهده دارند. این آنزیمها در مقابل عوامل مخرب و بسیاری از ریسک فاکتورها قدرت عملکردی و مقاومت قابل توجهی را دارا هستند. اما با ایجاد اختلال و بیماری و تداوم آن محتوای سیتوکروم‌ها و عملکرد آنها کاهش می یابد در نتیجه در مسیر متابولیسمی داروها اختلال بوجود آید (۳۱). از طرف دیگر در اختلالات کبدی اسیدهای صفراوی و بیلیروبین افزایش یافته، که خود بعنوان مهمترین عوامل شروع استرس اکسیداتیو در بافت کبد ذکر شده‌اند. اسیدهای صفراوی دارای پتانسیل بالقوه در مهار آنزیم CYP_{450} کبدی است که این اثر کاملاً وابسته به دُز بوده و با افزایش غلظت اسیدهای صفراوی تشدید می‌شود (۳۲). علیرغم نتایج مثبت محافظت بافتی منتشر شده ناشی از پیش درمانی با این دارو در جلوگیری از ایجاد عوارض و اختلالات عملکردی، تضعیف و مهار آنزیم CYP_{450} در نتیجه تجمع اسیدهای صفراوی و کلستاز کبدی از یک طرف و پنجره درمانی محدود[14] این دارو از طرف دیگر، ممکن است از علل احتمالی عدم کارایی این دارو در بهبود یا تخفیف علائم ضایعه ایجاد شده کبدی ناشی از انسداد مجرای صفراوی باشد(۳۳و ۱۷). در همین رابطه گزارش شده است که بعلت شاخص درمانی کوچک[15] با افزایش غلظت سلژیلین، نه تنها فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان تقویت نمی‌شود، بلکه در عمل بعلت افزایش و سمی شدن غلظت آن نتایج معکوس را نیز بدنبال دارد (۳۴). لذا یکی از دلایل مهم احتمالی نتایج متفاوت بدست آمده از سلژیلین در غلظت بکار برده شده در کلستاز کبدی، بر خلاف اثرات مثبت آن در سایر بافتها، مربوط به نوع مداخله در اکثر مطالعات قبلی است که موارد استفاده از آن بیشتر بصورت پیش درمانی بوده و اثرات محافظتی در جلوگیری از ایجاد عارضه بوده است. در حالیکه استفاده بصورت درمانی در بیماری کلستاز که در آن توانایی سلول‌های کبدی در غیر فعال سازی داروها کاهش یافته اثرات ناخواسته و تشدید علائم کلستاز ناشی از غلظت سمی سلژیلین را نیز در پی دارد (۲۸).

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که سلژیلین در مدل کلستازی، نه تنها اثر محافظتی بر روی سلول‌های کبدی ندارد بلکه باعث تشدید علائم نیز می‌شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بدینوسیله مراتب تشکر و سپاس خود را از مرکز تحقیقات گوارش و کبد و همچنین کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، به خاطر حمایت های مالی اعلام می دارند.

[14] Narrow Therapeutic Window
[15] Narrow therapeutic index

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]

Reference

1.Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: cirrhotic cardiomyopathy. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 2006;3:329-37.
2.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;13:207-12.
3.Crocenzi FA, Zucchetti AE, Boaglio AC, Barosso IR, Sanchez PE, Mottino AD, et al. Localization status of hepatocellular transporters in cholestasis. Frontiers in Bioscience (Landmark edition) 2011;17:1201-18.
4.Khastar H, Kadkhodaee M, Sadeghipour, H R, Seifi B, Hadjati J, Najafi A and et al. Liver oxidative stress after renal ischemia-reperfusion injury is leukocyte dependent in inbred mice. Journal of Basic Medical Sciences 2011;14:534-539.
5.Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: Present concepts. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2011;26:173-9.
6.Dillon S, Tobias JD. Ondansetron to treat pruritus due to cholestatic jaundice. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics 2013;18:241-346.
7.Magyar K, Palfi M, Tabi T, Kalasz H, Szende B, Szoko E. Pharmacological aspects of (-)-deprenyl. Current Medicinal Chemistry. 2004;11:2017-31.
8.Kitani K, Minami C, Isobe K-i, Maehara K, Kanai S, Ivy GO, et al. Why (-)deprenyl prolongs survivals of experimental animals: increase of anti-oxidant enzymes in brain and other body tissues as well as mobilization of various humoral factors may lead to systemic anti-aging effects. Mechanisms of Ageing and Development 2002;123:1087-100.
9.Izadpanah E, Fathi F, Hassanzadeh K, Asgari A. Assessment of simultaneous injection of neural stem cells and (-)-deprenyl to improve contusive spinal cord injury in rats. Yakhteh 2010;12:411-420.
10.Xu L, Ma J, Seigel GM, Ma J-x. L-Deprenyl, blocking apoptosis and regulating gene expression in cultured retinal neurons. Biochemical Pharmacology 1999;58:1183-90.
11.Izadpanah E, Fathi F, Rezaie M J, Asgari A. Assessment of functional recovery of contusive spinal cord injury by administration of (-)-deprenyl in rats Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2009;14: 1-10
12.Lu D, Johnson C, Johnson S, Tazik S, Ou X-M. The neuroprotective effect of antidepressant drug via inhibition of TIEG2-MAO B mediated cell death. Drug Discoveries & Therapeutics 2008;2:289.
13.Bekesi G, Tulassay Z, Lengyel G, Schaff Z, Szombath D, Stark J, et al. The effect of selegiline on total scavenger capacity and liver fat content: a preliminary study in an animal model. Journal of Neural Transmission 2012;119:25-30.
14.De Marchi U, Pietrangeli P, Marcocci L, Mondovì B, Toninello A. L-Deprenyl as an inhibitor of menadione-induced permeability transition in liver mitochondria. Biochemical Pharmacology 2003;66:1749-54.
15.Khastar H, Kadkhodaee M, Sadeghipour H R, Seifi B, Hadjati J, Delavari F and et al. Leukocyte involvement in renal reperfusion-induced liver damage. Renal Failure. 2011;33:79-83.
16.McCabe-Sellers BJ, Staggs CG, Bogle ML. Tyramine in foods and monoamine oxidase inhibitor drugs: a crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge. Journal of Food Composition and Analysis 2006;19:S58-S65.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]

17.Tsao C-M, Jhang J-G, Chen S-J, Ka S-M, Wu T-C, Liaw W-J, et al. Adjuvant potential of selegiline in attenuating organ dysfunction in septic rats with peritonitis. PloS One 2014;9:e108455.
18.Moloudi R, Nabavizadeh F, Nahrevanian H, Hassanzadeh G. Effect of different doses of GLP-2 (Teduglutide) on acute esophageal lesion due to acid-pepsin perfusion in male rats. Peptides 2011;32:2086-90.
19.Moloudi MR, Hassanzadeh K, Rouhani S, Zandi F, Ahmadi A, Khalwatian P, et al. Effect of chloroformic extract of Cichorium intybus on liver function tests and serum level of TNF-α in obstructive cholestasis in rat. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2014;19:10-9.
20.Kadkhodaee M, Khastar H, Seifi B, Najafi A, Delavari F. Renal oxidative injury after leukocyte transfer from ischemia-reperfusion- induced kidney damage in Balb/c mice Acta Physiologica Hungarica 2013;100:99-106.
21.Hassanzadeh A, Shahvaisi K, Hassanzadeh K, Izadpanah E, Amini A, Moloudi MR. Effects of rebamipide and encapsulating rebamipide with chitosan capsule on inflammatory mediators in rat experimental colitis. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2015;20:94-104.
22.de Lima MNM, Laranja DC, Caldana F, Grazziotin MM, Garcia VA, Dal-Pizzol F, et al. Selegiline protects against recognition memory impairment induced by neonatal iron treatment. Experimental Neurology 2005;196:177-83.
23.Hassanzadeh K, Moloudi R, Nikzaban M, Moghbel H, Izadpanah E. Selegiline increases the mouse neural stem cell differentiation into neurons. Journal of Isfahan Medical School 2014;32:212-9.
24.Hassanzadeh K, Nikzaban M, Moloudi MR, Izadpanah E. Effect of selegiline on neural stem cells differentiation: a possible role for neurotrophic factors. Iranian Journal of Basic Medical Sciences 2015;18:549-554.
25.Minami C, Kitani K, Maruyama W, Yamamoto T, Carrillo M, Ivy G, editors. Three different propargylamines share properties of increasing antioxidant enzyme activities in dopaminergic brain regions as well as extra-brain tissues in the rat. Abstr. 29th Annual Meeting of American Aging Asooc; 2000.
26.Elbekai RH, Korashy HM, El-Kadi AO. The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. Current Drug Metabolism 2004;5:157-67.
27.Horváthová F, Danielisová V, Domoráková I, SoláR P, Rybárová S, Hodorová I, et al. The effect of R-Deprenyl administration on antioxidant enzymes in rat testis. European Journal of Pharmacology 2016;788:21-8.
28.Ferro JM, Viana P, Santos P. Management of neurologic manifestations in patients with liver disease. Current Treatment Options in Neurology 2016;18:1-17.
29.Azzaro AJ, Ziemniak J, Kemper E, Campbell BJ, VanDenBerg C. Selegiline transdermal system: An examination of the potential for CYP450-dependent pharmacokinetic interactions with 3 psychotropic medications. The Journal of Clinical Pharmacology 2007;47:146-58.
30.Taavitsainen P, Anttila M, Nyman L, Karnani H, Salonen JS, Pelkonen O. Selegiline metabolism and cytochrome P450 enzymes: In vitro study in human liver microsomes. Pharmacology & Toxicology. 2000;86:215-21.
31.Bastien M-C, Leblond F, Pichette V, Villeneuve J-P. Differential alteration of cytochrome P450 isoenzymes in two experimental models of cirrhosis. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 2000;78:912-9.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]

32.Hrycay E, Forrest D, Liu L, Wang R, Tai J, Deo A, et al. Hepatic bile acid metabolism and expression of cytochrome P450 and related enzymes are altered in Bsep−/− mice. Molecular and Cellular Biochemistry 2014;389:119-32.
33.Anttila M, Sotaniemi EA, Pelkonen O, Rautio A. Marked effect of liver and kidney function on the pharmacokinetics of selegiline. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2005;77:54-62.
34.Carrillo M-C, Kanai S, Kitani K, Ivy G. A high dose of long term treatment with deprenyl loses its effect on antioxidant enzyme activities as well as on survivals of Fischer-344 rats. Life Sciences 2000;67:2539-48.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-03]

[DOI: 10.22102/20.5.21]