

اثر عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis*) بر آنزیم های کبدی در موش بزرگ آزمایشگاهی نر

مریم خسروی^۱، شهرزاد خاکپور^۲، گلناز تجدد^۱، فاطمه تکذبانی بلاسی^۳

^۱ استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال

^۲ استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۳ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال

چکیده

سابقه و هدف: استرس اکسیداتیو عامل بروز بسیاری از بیماری ها از جمله دیابت، سرطان، آرترواسکروز و آلزایمر است. در این مطالعه، اثر آنتی اکسیدانی عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، به منظور القای اثر استرس اکسیداتیو از داروی ایزونیازید استفاده شد که برای درمان بیماری سل مورد استفاده قرار می گیرد. موش های بزرگ آزمایشگاهی بالغ نر، با محدوده وزنی 180 ± 20 گرم در نه گروه هفت تایی قرار گرفتند. حیوانات با عصاره هیدروالکلی *Salvia officinalis* در سه دوز ۱۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و داروی ایزونیازید تیمار گشتند. داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان به صورت خوراکی (*Gavage*) و عصاره از طریق تزریق داخل صفاقی به مدت ۲۸ روز تجویز گشت. اثر آنتی اکسیدانی عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با دوزهای ۱۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوانات بر آنزیم های کبدی آسپارات آمینوترانسفراز (*AST*)، آلانین آمینوترانسفراز (*ALT*)، آلکالین فسفاتاز (*ALP*)، گاماگلوتامیل ترانسفراز (*GGT*) و بافت کبد بررسی شد.

یافته ها: با توجه به بررسی سطح آنزیم های *ALT*، *AST*، *GGT* و *ALP* و بررسی هیستوپاتولوژی بافت کبدی، به نظر می رسد برای کاهش سطح آنزیم های مورد نظر، دوز موثر عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis*) دوزهای ۱۰۰ و ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم باشند.

نتیجه گیری: عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی *Salvia officinalis* اثرات مفیدی در کاهش آسیب های حاصل از استرس اکسیداتیو دارد.

واژگان کلیدی: رادیکال آزاد، استرس اکسیداتیو، گیاه مریم گلی، آنزیم کبدی، موش.

مقدمه

رادیکال های آزاد موجب بروز انواع بیماری ها می شوند. رادیکال های آزاد اتمی با یک الکترون، در سطح خارجی می باشند. قدرت اکسیدکنندگی بالا و توانایی زیادی جهت آسیب زدن به اجزای حیاتی سلول از قبیل لیپیدها، DNA، پروتئین ها و آنزیم ها دارند. یکی از انواع رادیکال های آزاد فرم فعال اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS) است که در شرایط نامتعادل واکنش های اکسیداسیون و احیای درون سلولی تولید می شود. تجمع این دسته از مواد، عامل بسیار مهمی در بروز بسیاری از بیماری ها است (۱). موجودات زنده سیستم آنتی اکسیدانی پیچیده ای جهت مقابله با گونه های فعال رادیکال های آزاد و کاهش اثرات مخرب آنها دارند. سیستم آنتی اکسیدانی به صورت سیستم های دفاعی آنزیمی و غیر آنزیمی عمل می کنند.

ترکیبات آنتی اکسیدان موجود در مواد غذایی، ویتامین ها، پلی فنل ها و کاروتن ها می باشند (۲). در این تحقیق از داروی ایزونیازید یا نیکوتینیک اسید هیدرازین (INH) به منظور

رادیکال های آزاد موجب بروز انواع بیماری ها می شوند. رادیکال های آزاد اتمی با یک الکترون، در سطح خارجی می باشند. قدرت اکسیدکنندگی بالا و توانایی زیادی جهت آسیب زدن به اجزای حیاتی سلول از قبیل لیپیدها، DNA، پروتئین ها و آنزیم ها دارند. یکی از انواع رادیکال های آزاد فرم فعال اکسیژن

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، دکتر شهرزاد خاکپور

(email: shahrzad_khakpour@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۷/۲۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۱۱/۲۹

گیاهان دارویی در پل کردن کرج خریداری و مورد استفاده قرار گرفت.

روش تهیه عصاره

گیاه مریم گلی در شرایط بدون نور و رطوبت، خشک شد. سپس با استفاده از آسیاب برقی سر شاخه های گیاه را به صورت پودر درآورده و سپس جهت تهیه عصاره، از روش پرکولاسیون (Percolation) استفاده شد.

حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه از موش های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ، نژاد ویستار با محدوده ی وزنی 20 ± 180 گرم استفاده شد که از دانشگاه شهید بهشتی خریداری شده و در شرایط کنترل شده دما و نور و رطوبت در جعبه های پلاستیکی نیمه شفاف با سرپوش فلزی مشبک در حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران در گروه های ۷ تایی نگهداری شدند و از غذای فشرده Pellet و آب آشامیدنی برای تغذیه حیوانات استفاده شد.

گروه های مورد بررسی

- ۱- گروه کنترل: دریافت کننده آب و غذای کافی
- ۲- گروه شاهد: دریافت کننده حلال داروی ایزونیازید (سرم فیزیولوژی)
- ۳- گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوانات
- ۴، ۵ و ۶- گروه های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی به ترتیب با سه دوز ۱۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوانات
- ۷، ۸ و ۹- گروه های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی به ترتیب با سه دوز ۱۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوانات همراه با داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوانات

روش آزمایش

زمان شروع آزمایش اول خرداد ۱۳۹۰ و مدت تیمار حیوانات ۲۸ روز بود. حیوانات داروی ایزونیازید را به ازای ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن توسط سرنگ گاواژ مخصوص به صورت خوراکی دریافت کردند. عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی در سه دوز ۱۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان به صورت داخل صفاقی (IP) تزریق شد. تمام گروه ها در آخرین روز توسط کلروفرم در دسپکاتور بیهوش شدند. پس از بیهوشی از قلب حیوانات خون گیری انجام شد و سپس نمونه های خونی به منظور سنجش پارامترهای مختلف مورد

القای استرس اکسیداتیو استفاده شد که در درمان بیماری سل مورد استفاده قرار می گیرد (۳). این دارو از طریق تشکیل رادیکال های آزاد عوارض شدیدی برای سلول های کبدی به همراه دارد. ایزونیازید از جمله داروهایی است که نقش مهار سیتوکروم P450 میتوکندریایی را در کبد دارد. سیتوکروم P450 هموپروتئینی است که به طور وسیع در بافت های گیاهی و جانوری وجود دارد. نقش آن انتقال الکترون به بخش هم پروتئین هموگلوبین می باشد. بنابراین مهار سیتوکروم P450 سبب تولید رادیکال های آزاد در کبد می شود (۳).

در کبد، آنزیم های آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) وجود دارند و حضور AST و ALT در خون نشانه افزایش نفوذپذیری یا نکروزه شدن سلول های کبدی است. ALP و GGT در شرایط پاتولوژیک در خون رها می شوند، بنابراین میزان این آنزیم ها در خون یکی از شاخص های سلامت عملکرد کبد است (۴).

در حدود هزار سال پیش به وجود گیاه مریم گلی پی برده اند. گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis*) در کتب طب سنتی و به عربی «مریمیه» و «شالبیه» نام برده می شود. گیاهی است از خانواده نعنائیان Labiatae که نام علمی آن *Salvia officinalis* می باشد، گیاهی پر شاخه به ارتفاع ۳۰ تا ۶۰ سانتی متر دارای ظاهر پر پشت است. گل های این گیاه رنگ آبی مایل به بنفش و به ندرت سفیدند و در فاصله بین ماه های خرداد و تیر ظاهر می شوند. این گیاه با ارزش ترین نوع دارویی تیره نعنائیان است. برگ آن به علت دارا بودن اسانس و تانن، دارای اثر نیرو دهنده و مقوی است. به علاوه، تسهیل کننده عمل هضم، مدر، ضد تشنج، تب بر و کاهش دهنده قند خون است. در استعمال خارجی جهت التیام و ضد عفونی کردن زخم ها و جراحات استفاده می شود (۵).

در سال های اخیر در کشورهای پرتغال، ترکیه و ایران در مورد اثرات مختلف گیاه مریم گلی تحقیقاتی به عمل آمده است. با توجه به این مطلب که گیاهان داروی دارای عوارض کمتری نسبت به داروهای شیمیایی می باشند و اهمیت عملکرد آنتی اکسیدان ها، در این مطالعه اثر آنتی اکسیدانی عصاره گیاه مریم گلی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

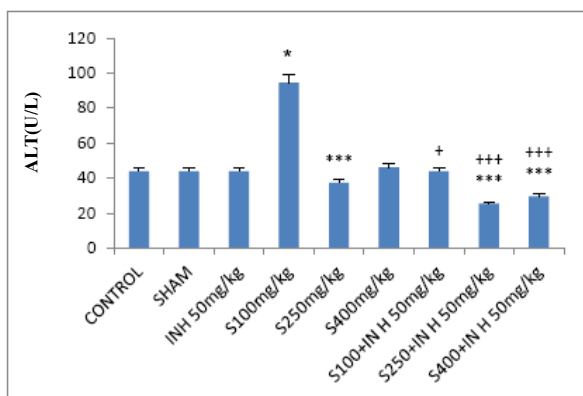
جمع آوری و شناسایی گیاه

در این تحقیق از سر شاخه و گل گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis*) استفاده شد. سرشاخه ها از مرکز ذخایر ژنتیکی

گروه کنترل و گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید افزایش معنی داری داشت. در حالی که سطح سرمی آنزیم آسپارات آمینوترانسفراز با تجویز مریم گلی با دوزهای ۲۵۰ و ۴۰۰ mg/kg در موش‌های تیمار شده با ایزونیازید تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشته و کاهش معنی داری نسبت به گروه ایزونیازید نشان می‌دهد که احتمالاً نمایانگر عملکرد آنتی اکسیدانی گیاه مریم گلی در حیوانات تیمار شده با ایزونیازید می‌باشد (نمودار ۱).

سطح سرمی آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (ALT) در سرم خون گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید و عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی در تمامی دوزها به ویژه در دوز ۲۵۰ mg/kg نسبت به گروه کنترل و گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ mg/kg کاهش معنی داری را نشان داد (نمودار ۲).

سطح آنزیم گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) در گروهی که به طور هم زمان داروی ایزونیازید و عصاره مریم گلی را با دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند، نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنی داری را نشان داد، در حالی که در دوزهای ۱۰۰ و ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره مریم گلی به تنهایی و یا در گروه های تیمار شده با ایزونیازید نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت، ولی نسبت به گروه ایزونیازید کاهش معنی داری را نشان داد که بیانگر اثر آنتی اکسیدانی و بهبود بخشی گیاه مریم گلی در گروه های تیمار شده با ایزونیازید است (نمودار ۳).



نمودار ۲- مقدار سرمی آنزیم آلانین آمینو ترانسفراز، در گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و در گروه های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با سه دوز ۲۵۰، ۴۰۰ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و دریافت هم زمان داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با سه دوز ۲۵۰، ۴۰۰ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل و گروه شاهد. هر ستون میانگین $\pm$ خطای معیار را نشان می‌دهد. $n=7$ *** $p<0.001$ علامت + برای مقایسه با گروه ایزونیازید؛ علامت * برای مقایسه با گروه کنترل *Salvia officinalis* S؛ INH: ایزونیازید

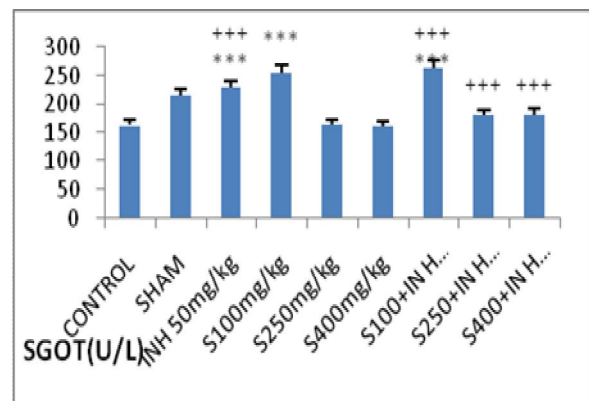
استفاده قرار گرفتند. نمونه‌های خونی که در لوله‌های آزمایش ریخته شدند به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند تا سرم از لخته جدا شده و سپس با استفاده از کیت‌های پارس آزمون مقدار آنزیم‌های کبدی اندازه‌گیری شد. کبد حیوانات نیز برای تهیه برش بافتی جدا گردید.

تحلیل آماری

برای تحلیل آماری داده‌ها از آزمون واریانس (ANOVA) و تست تعقیبی Tukey استفاده شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار ارائه گردید. اختلاف بین گروهها با $p<0.05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

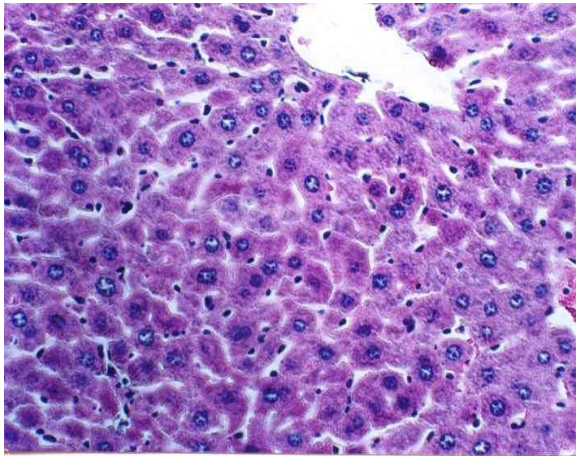
با توجه به توانایی عمل ترکیبات فنلی، به عنوان یک ماده دهنده الکترون و توانایی شلاته کنندگی یونهای فلزی، این ترکیبات می‌توانند فعالیت جذب یا مهار رادیکال‌های آزاد را از خود نشان دهند. فعالیت آنتی اکسیدانی عصاره گیاه مریم گلی احتمالاً مرتبط با ترکیبات فنلی آن می‌باشد (۶).



نمودار ۱- مقدار سرمی آنزیم آسپارات آمینو ترانسفراز، در گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و در گروه های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با سه دوز ۲۵۰، ۴۰۰ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و دریافت هم زمان داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با سه دوز ۲۵۰، ۴۰۰ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل و گروه شاهد. هر ستون میانگین $\pm$ خطای معیار را نشان می‌دهد. $n=7$ *** $p<0.001$ علامت + برای مقایسه با گروه ایزونیازید؛ علامت * برای مقایسه با گروه کنترل *Salvia officinalis* S؛ INH: ایزونیازید

در این مطالعه، سطح سرمی آنزیم آسپارات آمینوترانسفراز (AST) در گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید و عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با دوز ۱۰۰ mg/kg نسبت به

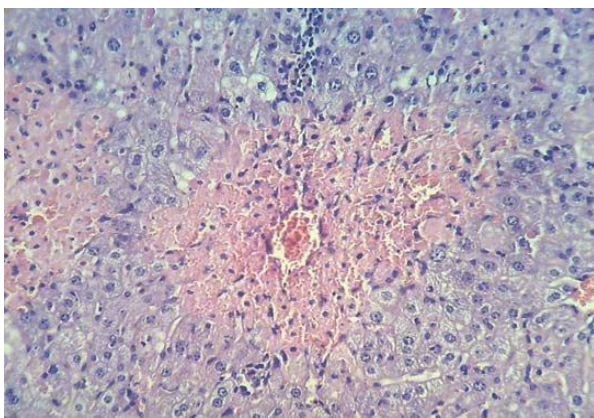
می شود (۷). بدین ترتیب می توان عنوان نمود که با وجود مصرف داروی ایزونیازید و ایجاد استرس اکسایشی، ترکیبات موجود در عصاره گیاه مریم گلی مانع افزایش آلکالین فسفاتاز شده اند.



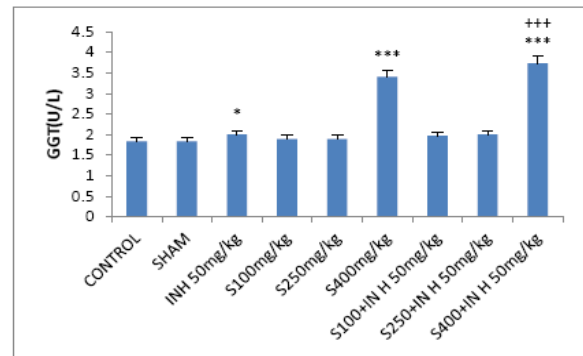
شکل ۱- نمای هیستوپاتولوژی کبد رت های گروه کنترل رنگ شده با H&E (بزرگنمایی ۴۰۰×). سینوزوئیدها و ورید مرکزی بدون اتساع و هپاتوسیت ها فاقد نکروز است.

نتایج حاصل از بررسی هیستوپاتولوژی کبد

به منظور بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی بر روی بافت کبد، پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، تغییرات آسیب شناسی مورد ارزیابی قرار گرفت. در شکل ۱ نمای هیستوپاتولوژی کبد رت های گروه کنترل نشان می دهد که سینوزوئیدها و ورید مرکزی بدون اتساع و هپاتوسیت ها فاقد نکروز است. در گروهی که به مدت ۲۸ روز داروی ایزونیازید را به صورت گاواژ دریافت کرده بودند، نکروز وسیع، اتساع در وریدچه مرکزی همراه با احتقان و التهاب مشاهده شد (شکل ۲).

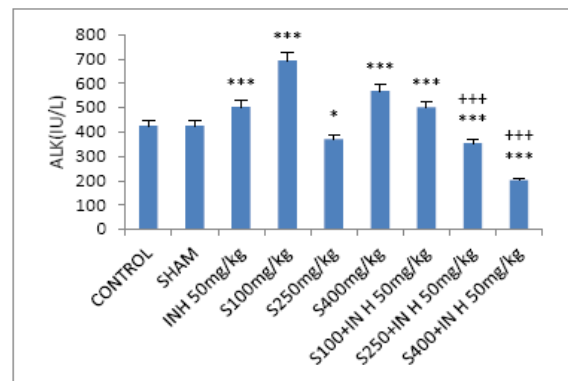


شکل ۲- نمای هیستوپاتولوژی کبد رت های گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم رنگ شده با H&E (بزرگنمایی ۲۰۰×). اتساع سینوزوئیدها، نکروز هپاتوسیت ها و التهاب و اتساع ورید مرکزی مشاهده می شود.



نمودار ۳- مقدار سرمی آنزیم گاما گلوتامیل ترانسفراز، در گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و در گروه های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با سه دوز ۲۵۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و دریافت هم زمان داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با سه دوز ۱۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل و گروه شاهد. هر ستون میانگین $\pm$ خطای معیار را نشان می دهد. $N=7$ *** $P<0.001$ علامت + برای مقایسه با گروه ایزونیازید؛ علامت * برای مقایسه با گروه کنترل INH: *ISALVIA OFFICINALIS*؛ S: عصاره ایزونیازید

مقدار آنزیم آلکالین فسفاتاز (ALP) در گروه های دریافت کننده ایزونیازید نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داد، در حالی که در گروه های دریافت کننده هم زمان ایزونیازید و عصاره گیاه مریم گلی با دوزهای ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاهش معنی دار این آنزیم مشاهده شد (نمودار ۴).



نمودار ۴- مقدار سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز در گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و در گروه های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با سه دوز ۲۵۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و دریافت هم زمان داروی ایزونیازید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با سه دوز ۱۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل و گروه شاهد. هر ستون میانگین $\pm$ خطای معیار را نشان می دهد.

بنابر نتایجی که کریستوا و همکارانش (۲۰۰۵) به دست آورده اند، گیاه مریم گلی موجب بهبود شرایط آنتی اکسیدان در کبد

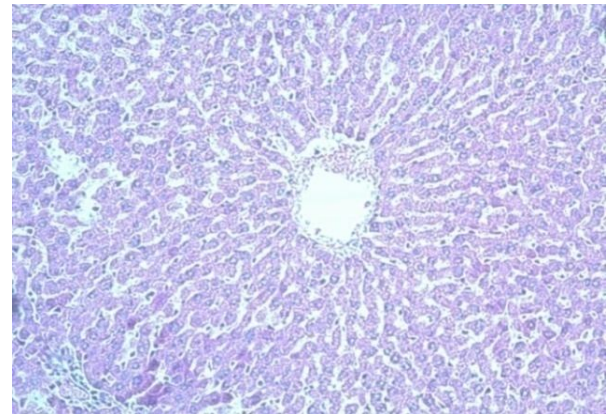
بحث

موجودات زنده، سیستم آنتی اکسیدانی گسترده و پیچیده‌ای جهت مقابله با گونه‌های فعال رادیکال آزاد و کاهش اثرات تخریبی آنها دارند. سیستم‌های دفاعی آنزیمی نظیر سوپر اکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پر اکسیداز، کالاتاز و غیر آنزیمی مثل ترکیبات آنتی اکسیدان موجود در مواد غذایی نظیر ویتامین‌ها، پلی‌فنل‌ها و کاروتن‌ها از مهم‌ترین و اصلی‌ترین سیستم‌های تدافعی بدن، جهت تنظیم میزان رادیکال‌های (ROS) آزاد اکسیژن تحت شرایط استرس می‌باشند (۲). فرم‌های فعال اکسیژن (ROS) شامل پراکسید هیدروژن، رادیکال‌های سوپر اکسید، رادیکال‌های هیدروکسیل و... مشتق از متابولیسم اکسیژن در شرایط نامتعادل اکسیداسیون و احیای درون سلولی می‌توانند آسیب‌های شدیدی به مولکول‌های درشت سلولی نظیر پروتئین‌ها، چربی‌ها و DNA وارد نمایند (۱). استرس اکسیداتیو در سیستم‌های زیستی برای اولین بار توسط سیز و همکاران در سال ۱۹۹۵ مطرح شد که استرس اکسیداتیو را ناشی از عدم تعادل در سیستم پرواکسیدان/آنتی اکسیدان بیان نمودند (۸).

بسیاری از داروهای شیمیایی دارای عوارض جانبی می‌باشند. داروی ایزونیازید (INH) برای درمان بیماری سل مورد استفاده قرار می‌گیرد، این دارو آنزیم سیتوکروم P450 را مهار می‌کند (۳). سیتوکروم P450 هموپروتنینی است که به فراوانی در بافت‌های گیاهی و جانوری یافت می‌شود و همانند اکسیداز انتهایی عمل می‌کند، بنابراین در کبد موجب عمل ضد سمی می‌شود (۹). در این مطالعه از داروی ایزونیازید برای القای اثر استرس اکسیداتیو استفاده شد. رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) با اثرات سمی خود موجب پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی می‌شوند و بدین ترتیب اثر تخریبی بر غشای سلول‌ها دارند. با توجه به مطالب ذکر شده، در این مطالعه به بررسی میزان آنزیم‌های کبدی، آسپارات آمینوترانسفراز (Ast)، آلانین آمینوترانسفراز (Alt)، آلکالین فسفاتاز (Alp)، گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) و هیستوپاتولوژی بافت کبد پرداخته شد.

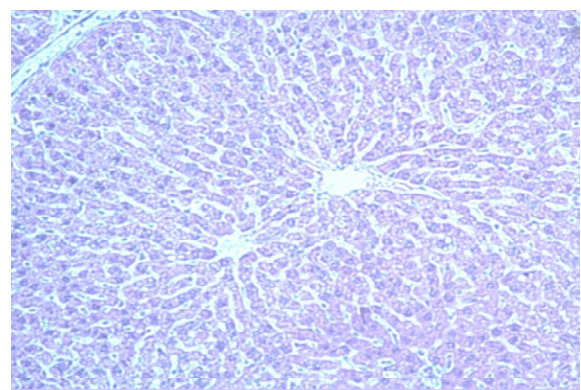
کبد بزرگ‌ترین اندام بدن انسان است و دارای هزاران عملکرد بیوشیمیایی نظیر پردازش مواد غذایی، دفع سموم و تولید اسیدهای صفراوی است (۱۰). کبد نقش محوری در تغذیه و متابولیسم ویتامین‌ها دارد. ساخت پروتئین‌های حیاتی مثل آلبومین، فاکتورهای انعقادی و آپروپروتئین‌ها در کبد صورت می‌گیرد (۱۰). از طرفی کبد به دلیل داشتن سلول‌های کوپفر،

در گروه دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم اتساع ملایمی در وریدچه مرکزی و سینوزوئیدها مشاهده شد (شکل ۳).



شکل ۳- نمای هیستوپاتولوژی کبد رت‌های گروه دریافت کننده عصاره مریم گلی با دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم رنگ شده با H&E (بزرگنمایی ۲۰۰×). اتساع ملایمی در سینوزوئیدها و ورید مرکزی مشاهده می‌شود.

در بین گروه‌های دریافت کننده همزمان داروی ایزونیازید و عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی با سه دوز ۱۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان، گروهی که داروی ایزونیازید و عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی را با دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به طور هم‌زمان دریافت کرده بودند، نسبت به دو گروه دیگر اتساع ملایم‌تر در وریدچه مرکزی و سینوزوئیدها داشتند (شکل ۴). احتمالاً خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی موجب کاهش آسیب‌های بافتی ناشی از استرس اکسیداتیو شده است.



شکل ۴- نمای هیستوپاتولوژی کبد رت‌های گروه دریافت کننده داروی ایزونیازید + عصاره مریم گلی با دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم رنگ شده با H&E (بزرگنمایی ۲۰۰×). اتساع ملایمی در سینوزوئیدها و ورید مرکزی مشاهده می‌شود.

در سال های اخیر استفاده از گیاهان دارویی به دلیل عوارض کمتر و دارا بودن ترکیبات فعال با خاصیت آنتی اکسیدانی، همواره مورد توجه بوده است. اسوا و کاتو در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که منابع گیاهی می توانند بافت ها را از آسیب های ناشی از وجود رادیکال های آزاد حفظ کنند (۱۱).

در این مطالعه از عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis*) در سه دوز ۱۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوانات استفاده شد. محققین خواص آنتی اکسیدانی گیاه مریم گلی را بیشتر به ترکیبات فنلی توین، سینئول و کامفر نسبت می دهند (۵). به نظر می رسد در موش های ایزونیازیدی تیمار شده با عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی به صورت وابسته به دوز این عصاره اثرات آنتی اکسیدانی داشته و با عملکرد ترکیبات فنلی توین سینئول و کامفر اثر سمیت یا اکسیدانی ایزونیازیدی را مهار کرده و بدین ترتیب با وجود مصرف داروی ایزونیازید و ایجاد رادیکال آزاد و استرس اکسایشی ترکیبات موجود در گیاه مانع اثرات زیان آور ایزونیازیدی و افزایش سطح سرمی آنزیم ها و آسیب بافت کبدی شدند.

با توجه به بررسی سطح آنزیم های ALT، AST، GGT و ALP و بررسی هیستوپاتولوژی بافت کبدی، به نظر می رسد که دوز موثر عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis*) دوز ۱۰۰ و ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم می باشد. البته لازم به ذکر است که برای پی بردن به اینکه این اثر مربوط به چه ترکیب یا ترکیباتی از گیاه است، مطالعات بیوشیمیایی و فارماکولوژیکی گسترده ای در جهت استخراج و خالص سازی ترکیبات، مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز تحقیقات علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران که امکانات این پژوهش را فراهم آوردند، تقدیر و قدردانی می شود.

REFERENCES

1. Juránek I, Bezek S. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species--cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys* 2005; 24:263-78.
2. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:S1315-21.
3. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic & clinical pharmacology. 12th Ed. McGraw-Hill Medical; 2011.
4. Soochan D, Keough V, Wanless I, Molinari M. Intra and extra-hepatic cystadenoma of the biliary duct. Review of literature and radiological and pathological characteristics of a very rare case. *BMJ Case Rep* 2012; 2012.
5. Zargary A, Editor. Pharmacogenosy. 4th ed. Tehran: Tehran University Publisher; 1990. P.4-59. [In Persian]

نقش مهمی در عملکرد سیستم ایمنی دارد (۱۰). یکی از مهم ترین اعمال کبد نقش آن در سم زدایی مواد آلوده کننده محیطی و داروهای شیمیایی است (۹، ۱۰). به طور کلی چندین هزار کارکرد بیوشیمیایی توسط کبد انجام می گیرد که تمام این اعمال توسط آنزیم ها صورت می گیرند. تغییر در میزان این آنزیم ها جهت ارزیابی عملکرد کبد مورد استفاده قرار می گیرد. اندازه گیری میزان آنزیم های آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) از مفیدترین آزمون ها برای تشخیص بیماری های هپاتوسلولی حاد، مانند هپاتیت، می باشد. ALT یک آنزیم اختصاصی است که فقط در بیماری های کبدی افزایش می یابد و AST در آسیب های پارانشیم کبدی و نیز صدمات قلبی یا ماهیچه ای افزایش می یابد. هنگامی که نفوذپذیری غشای سلول های کبدی به دلیل آسیب های وارده افزایش می یابد، این آنزیم ها به میزان بیشتری در خون رها می شوند (۴).

از جمله آنزیم های دیگر کبد، آنزیم آلکالین فسفاتاز (ALP) و گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) است. ALP آنزیم هیدرولیتیکی است که بیشترین میزان فعالیت آن در pH قلیایی مشاهده می شود و در خون به اشکال متفاوت وجود دارد. این آنزیم به میزان زیاد در کبد و استخوان و در سایر بافت ها مانند کلیه ها، جفت، جدار روده، غده تیموس، ریه و بیضه ها نیز یافت می شود (۴).

مقدار آلکالین فسفاتاز سرم خون در شرایط پاتولوژیک و در ضایعات استخوانی و کبدی افزایش می یابد. گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) آنزیمی است که در کبد و مجاری صفراوی، کلیه ها، پروستات و طحال یافت می شود. اندازه گیری این آنزیم به تشخیص بیماری های کبدی و صفراوی کمک می کند. سطح سرمی آنزیم های آلکالین فسفاتاز (ALP) و گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) معمولاً در کلستاز یا توقف جریان صفرا افزایش می یابد (۴).

6. Esmaili M A, Sombol A, Kanani MR, Sadeghi H, Karimian Pour N. Evaluation of the effect of *Salvia sahandica* on tissue damages induced by alcohol in oxidative stress conditions in the rat: effect on liver and kidney oxidative parameters. *Pharmalogical Sciences* 2008; 15: 315-22.
7. Lima CF, Andrade PB, Seabra RM, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. The drinking of a *Salvia officinalis* infusion improves liver antioxidant status in mice and rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 97:383-89.
8. Sies H. Oxidative stress introductory remarks oxidative stress. *New York Academic Journal* 1985; 5: 1– 8.
9. Majd A, Shariatzade M. Cellular and molecular biology. Arak: Arak University Publisher; 1998. P.12-18. [In Persian]
10. Hall JE, Editor. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. New York: Saunders; 2010. p.999-1006.
11. Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:440-51.
12. Rojhan MS, Editor. Medical histology .13th ed. Tehran: Chehr Publisher; 2005. P.378-91. [In Persian]
13. Morozov VI, Sakuta GA, Kalinski MI. Sphingosine-1-phosphate: distribution, metabolism and role in the regulation of cellular functions. *Ukr Biokhim Zh* 2013; 85:5-21.
14. Pizzale L, Bortolomeazzi R, Vichi S, Überegger E, Conte LS. Antioxidant activity of sage (*Salvia officinalis* and *S fruticosa*) and oregano (*Origanum monites* and *O. onites*) extracts related to their phenolic compound content. *J Sci Food Agric* 2002; 82: 1645–51.
15. Norman J. Antioxidants and disease, more questions than answers. *Nutr Res* 2000; 20: 449-59.
16. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344:721-24.
17. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem* 1991; 37: 1932-37.