مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره ۱۵، شماره۶/ بهمن و اسفند ۱۳۹۲/ ۹-۱

مقاله پژوهشی

اثر عصاره آبی میوه زرشک زرافشانی بر آسیب های کبدی ناشی از دیابت در موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

حسین اشرف*، صمد زارع، ندا فرناد

گروه زیست شناسی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۲۵ اصلاح نهایی: ۹۲/۶/۱۳ تاریخ پذیرش: ۹۲/۶/۱۶

چکیده:

زمینه و هدف: **فلاونوئیدهای موجود در میوه زرشک جزء آنتی اکسیدان ها به شمار می روند. این مطالعه با هدف ارزیابی اثرات عصاره آبی میوه زرشک زرافشانی بر آسیب های کبدی در موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می باشد.**

روش بررسی: **در این مطالعه تجربی ۲۸ سر موش صحرایی نر ویستار به طور تصادفی در ٤ گروه شامل گروه های سالم شاهد، دیابتی، دیابتی تیمار شده با ۲۵۰ mg/kg و ۵۰۰ mg/kg عصاره میوه زرشک توزیع شدند. کلیه تیمارها روزانه و از طریق گاواژ در مدت ٤۲ روز انجام شد. در پایان، سطح سرمی آنزیم های شاخص عملکرد کبد (آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز و آلکالین فسفاتاز)، بیلی روبین تام، آلبومین و پروتئین تام موش ها مورد سنجش قرار گرفت. آسیب شناسی بافتی نیز جهت ارزیابی درجات مختلف آسیب کبد انجام شد. داده ها با آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی در نرم افزار SPSS تحلیل شدند.**

یافته ها: **عصاره آبی میوه زرشک در دو دوز ۲۵۰ mg/kg و ۵۰۰ mg/kg به طور معنی داری میزان آنزیم های شاخص عملکرد کبدی (P<۰/۰۰۱)، بیلی روبین تام (P< ۰/۰۵ و P<۰/۰۰۱ به ترتیب) کاهش و سطح پروتئین تام سرم (فقط در دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین، افزایش (P<۰/۰۰۱) داد. اثر عصاره میوه زرشک بر آلبومین سرم نیز معنی دار نبود. عصاره آبی میوه زرشک در هر دو دوز، آسیب بافتی ناشی از دیابت را بهبود بخشید. نتایج هیستوپاتولوژی با یافته های بیوشیمیایی یکسان بود.**

نتیجه گیری: **میوه زرشک احتمالاً از طریق تعدیل آنزیم های سم زدایی کننده و فاکتورهای آنتی اکسیدانی، باعث بهبود آسیب های کبدی ناشی از دیابت ملیتوس در موش های صحرایی می شود.**

واژه های کلیدی: زرشک زرافشانی، دیابت، حفاظت کبدی، موش صحرایی

مقدمه:

در طی مطالعه های مختلف مشخص شده است که استرپتوزوتوسین (STZ) دارای اثرهای زیان آور بر کبد و کلیه است (۱). نقص در عملکرد کبد که با افزایش سطوح آنزیم های AST و ALT مشخص می شود، یک هفته بعد از تزریق STZ مشاهده می شود و در حدود ۴ هفته ی بعد وخیم تر می گردد (۲). آنزیم‌های کبدی مذکور، گاما گلوتامیل ترانسفراز و بیلی روبین به طور رایج به منظور بررسی عملکرد کبد اندازه گیری می‌شوند (۳). مینوترانسفرازها معرفی برای سلامت سلول های کبدی به شمار می روند، در حالی که میزان گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز بازتاب دهنده ی عملکرد مسیرهای صفراوی است. آلانین آمینو ترانسفراز اساسًا در کبد یافت می شود ولی آسپارتات آمینوترانسفراز و گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز بازتاب دهنده ی عملکرد مسیرهای صفراوی هستند و در بافت های دیگر نیز یافت می شوند، بنابراین جزء نشانگرهای کمتر اختصاصی کبد به شمار می روند (۴).

***نویسنده مسئول:** ارومیه، دانشگاه ارومیه، گروه زیست شناسی، تلفن: ۰۹۳۹۹۲۳۱٤۲۹، E-mail: hossain.ashraf@gmail.com*

www.SID.ir

کبد نقش مهمی در حفظ غلظت های طبیعی گلوکز در خلال موقعیت پس از صرف وعده ی غذایی بازی می کند. کبد همچنین جایگاه اصلی کلیرانس انسولین به شمار می آید (۴). با وجود اینکه انسولین و داروهای خوراکی صناعی پایین آورنده قند خون اساس درمان دیابت را تشکیل می دهند، لیکن اثرات جانبی مهمی دارند و نمی توانند مسیر عوارض دیابت را به طور قابل توجهی تغییر دهند (۵). هیپرگلیسمی مزمن می تواند ضایعات فراوان و جبران ناپذیری را در چشم ها، اعصاب، کلیه ها، قلب و عروق و سایر اعضای بدن بوجود آورد (۶).

گیاهان دارویی به علت سهولت دسترسی، کاهش عوارض جانبی و قیمت مناسب، به عنوان جایگزین های شایسته داروهای صناعی، همواره مورد توجه بوده و در چند دهه اخیر به طور خاص مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته اند. مواد بیولوژیک با منشأ گیاهی نیز شاخه ای از دارو درمانی مدرن بیماری ها را تشکیل می دهند. اگر چه عوامل دارویی متنوعی برای درمان انواع بیماری ها وجود دارد، لکن اغلب بیماران قادر به تحمل اثرات جانبی داروهای شیمیایی نیستند و از سوی دیگر اکثر گیاهان اثرات جانبی بسیار اندکی در بیماران به جای می گذارند (۷).

یکی از گیاهانی که دارای خاصیت دارویی بوده و می تواند در درمان بسیاری از بیماری ها مورد استفاده قرار گیرد زرشک می باشد. برای قسمت های مختلف گیاه زرشک زرافشانی با نام علمی *Berberis Integerrima* (۸) خواص گوناگونی ذکر شده است و علاوه بر اثرات آنتی اکسیدانی میوه این گیاه (۹)، از ریشه و پوست ساقه آن نیز، آلکالوئید های گوناگونی به دست آمده است که مهمترین آن ها بربرین (Berberin) می باشد (۱۰). بربرین موجود در زرشک، فعالیت جاروکنندگی رادیکال های آزاد را نشان می دهد که می تواند در کاهش آسیب اکسیداتیو نقش داشته باشد (۱۱). عصاره میوه زرشک حاوی انواع فلاونوئیدها از جمله کوئرستین، کریسانتمین، هایپروزید و پلارگونین است (۱۲). همچنین دارای ترکیباتی نظیر آسکوربیک اسید، آلفاتوکوفرول و بتاکاروتن است که همگی جزء آنتی اکسیدان ها به شمار می روند (۱۳). فلاونوئیدها و ترکیبات فنولیک در گیاهان دارویی دارای اثرات بیولوژیکی متعددی از جمله خواص آنتی اکسیدانی، جمع آوری رادیکال های آزاد و اثرات ضد التهابی و ضد سرطانی هستند (۱۴). اخیراً گزارش شده که گیاه زرشک زرافشانی باعث بهبود آسیب های کلیوی در موش های دیابتی شده با استرپتوژوتوسین شده است (۱۵). در گزارش دیگر اعلام شده که میوه زرشک سیاه کبد را در برابر مسمومیت ناشی از تتراکلرید کربن محافظت می کند (۱۶). مجد و همکاران نیز خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد سرطانی گیاه زرشک زرافشانی را گزارش نموده اند (۸). این مطالعه با هدف بررسی اثرات حفاظت کبدی گیاه زرشک زرافشانی در برابر آسیب های کبدی ناشی از دیابت در موش های صحرایی طراحی و اجرا شده است.

روش بررسی:

در این مطالعه تجربی ۲۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (با وزن ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم) از انستیتو پاستور تهران خریداری و در شرایط مناسب با درجه حرارت ۲۲ درجه سانتی گراد، دوره نوری ۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰ درصد نگه داری شدند. موش های صحرایی آزادانه به آب و غذای مخصوص دسترسی داشتند. جهت حصول سازش با شرایط محیط جدید، تمامی آزمایش ها پس از گذشت دو هفته از استقرار حیوان ها انجام شد.

میوه گیاه زرشک زرافشانی در آبان ماه ۱۳۹۰ از نمونه های وحشی این گیاه در اطراف شهرستان بوانات (استان فارس) جمع آوری گردید. جنس و گونه گیاه در بخش گیاه شناسی گروه زیست شناسی دانشگاه ارومیه مورد تایید قرار گرفت. نمونه هرباریومی از گیاه زرشک زرافشانی به شماره هرباریومی ۹۰۵۹ در هرباریوم گیاهان دارویی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه

Archive of SID

www.SID.ir

موجود می باشد.

برای تهیه عصاره آبی پس از جمع آوری گیاه، میوه آن در سایه و دمای ۳۰ درجه سانتی گراد خشک شد. میوه خشک شده پس از هسته گیری توسط آسیاب مکانیکی به پودر تبدیل شد. پودر حاصل، به مدت ۷۲ ساعت در آب مقطر (۵۰ گرم در ۵۰۰ میلی لیتر آب مقطر) برای تهیه عصاره آبی خیسانده شد و هر ۸ ساعت توسط یک همزن شیشه ای هم زده شد. پس از ۷۲ ساعت عصاره حاصل، صاف و تغلیظ گردید (۱۷). با اضافه کردن سرم فیزیولوژیک به وزن مشخصی از عصاره، غلظت های مورد نظر تهیه شد.

مدل تجربی دیابت قندی نوع ۱ (دیابت وابسته به انسولین) در موش های صحرایی نر با یک بار تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین به میزان ۶۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایجاد گردید و از بافر سیترات (pH= ۵/۴) به عنوان حلال استرپتوزوتوسین استفاده شد (۱۸). سه روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین، خونگیری از طریق بریدن نوک دم آن ها به عمل آمد و موش هایی که میزان قند خون آن ها بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند (۱۹).

برای انجام این مطالعه موش ها به صورت تصادفی به ۴ دسته ۷ تایی تقسیم شدند. گروه اول: شاهد غیر دیابتی، گروه دوم: شاهد دیابتی، گروه سوم: گروه دیابتی که به مدت ۶ هفته عصاره میوه زرشک را به میزان ۲۵۰ mg/kg وزن بدن از طریق گاواژ دریافت کردند و گروه چهارم: گروه دیابتی که به مدت ۶ هفته عصاره میوه زرشک را به میزان ۵۰۰ mg/kg وزن بدن از طریق گاواژ دریافت کردند. در تمامی مراحل آزمایش با حیوانات بر اساس قوانین بین المللی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی رفتار می شد (۲۰).

حیوانات پس از گاواژ در روز چهل دوم به مدت ۱۲ ساعت ناشتا نگه داری شدند. سپس توسط اتر بیهوش و از قلب آنها خون گیری به عمل آمد. نمونه ها پس از مکث ۳۰ دقیقه ای به منظور لخته شدن خون، در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد سانتریفوژ شده و سرم سریعاً جدا و در دمای ۳۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. میزان آنزیم هایALT ، AST و ALP و همچنین میزان توتال بیلی روبین، توتال پروتئین و آلبومین سرم توسط دستگاه اتوآنالیزور مدل RA۱۰۰۰ و کیت های مربوطه (زیست شیمی، تهران) و بر اساس دستورالعمل مربوطه مورد اندازه گیری قرار گرفت. همچنین پس از شکافتن قفسه سینه، بخشی از بافت کبد آن ها، خارج گردید و با محلول سرم فیزیولوژیک شسته شده و به منظور تثبیت در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. در مرحله ی بعدی از بافت ها آبگیری و سپس قالب گیری به عمل آمد، و برش های میکروتومی تهیه و به روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی گردید.

در نهایت نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. جهت اطمینان از نرمال بودن داده ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. برای مقایسه داده های گروه ها با یکد یگر از آزمون های آماری تحلیل واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد و P<۰/۰۵ به عنوان ملاک معنی دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

یافته ها:

سطح سرمی گلوکز در گروه دیابتی در مقایسه با گروه شاهد نرمال به طور معنی داری (P<۰/۰۰۱) افزایش یافت. هیچ گونه اختلاف معنی داری در گروه های دیابتی تحت تیمار با عصاره میوه زرشک در مقایسه با گروه شاهد دیابتی در هفته ششم مشاهده نشد (P>۰/۰۵) (جدول شماره ۱).

سطوح سرمی آنزیم های AST، ALT و ALP در گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی دار افزایش (P<۰/۰۰۱) و در گروه های تیمار شده با عصاره میوه زرشک در مقایسه با گروه شاهد دیابتی به طور معنی دار (P<۰/۰۰۱) کاهش یافت. از لحاظ عملکرد در کاهش دادن این فاکتور بین دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم عصاره میوه گیاه زرشک تفاوت

Archive of SID

www.SID.ir

معنی داری وجود نداشت (P>۰/۰۵). ضمناً بین دو گروه تیمار شده و شاهد غیر دیابتی نیز از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (P>۰/۰۵) (جدول شماره ۱).

سطح سرمی توتال بیلی روبین در گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی دار افزایش (P<۰/۰۰۱) و در گروه تیمار شده با عصاره میوه زرشک (۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) در مقایسه با گروه شاهد دیابتی به ترتیب به طور معنی دار (P<۰/۰۵ و P<۰/۰۰۱) کاهش یافت. از لحاظ عملکرد در کاهش دادن این فاکتورها بین دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم عصاره میوه گیاه زرشک تفاوت معنی داری وجود نداشت. ضمناً در گروه تیمار شده با میوه زرشک در دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با گروه شاهد غیردیابتی نیز از نظر آماری کاهش معنی داری (P<۰/۰۵) نشان داد (جدول شماره ۱).

سطح سرمی توتال پروتئین و آلبومین در گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی دار (P<۰/۰۰۱) کاهش یافت و در گروه تیمار شده با عصاره میوه زرشک (۵۰۰ mg/kg) در مقایسه با گروه شاهد دیابتی میزان توتال پروتئین به طور معنی دار (P<۰/۰۵) افزایش یافت. دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم میوه زرشک نتوانست افزایش معنی داری را در میزان توتال پروتئین در مقایسه با گروه شاهد دیابتی نشان دهد. ضمناً هر چند در گروه تیمار شده با عصاره میوه زرشک در دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با گروه شاهد دیابتی باعث افزایش معنی دار در سطح سرمی توتال پروتئین شد ولی نسبت به گروه شاهد غیر دیابتی همچنان کاهش معنی دار نشان داد (جدول شماره ۱).

در گروه های تیمار شده با عصاره میوه زرشک در مقایسه با گروه شاهد دیابتی هیچ گونه اختلاف معنی داری در افزایش آلبومین سرم مشاهده نشد (P>۰/۰۵) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: تاثیر عصاره آبی میوه زرشک بر تغییرات فراسنجه های بیوشیمیایی سرم درآسیب های کبدی در موش صحرایی دیابتی شده

متغیرها / گروه ها	گلوکز (mg/dl)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ALP (IU/L)	بیلی روبین تام (mg/dl)	پروتئین تام (mg/dl)	آلبومین (mg/dl)
شاهد سالم	^{a}۹۳/۶ ± ۳/۳	^{a}۲۵/۸ ± ۱/۶	^{a}۲۱/۱ ±۱/۵	^{a}۹۳/۸ ± ٤/۸	^{a}۰/۸ ±۰/۰۱	^{a}٦/۷ ±۰/۵	^{a}۳/۵ ±۰/۱۷
شاهد دیابتی	^{b}۳۳۷/۹ ± ۷/۸	^{c}٤۸/۹ ±۱/۹	^{b}٤٤/٦ ± ۲/۳	^{c}۱۸۰/۸ ± ۳/۲	^{c}۱/۳ ±۰/۰٦	^{c}۲/۷۵ ±۰/٤	^{b}۱/۹ ±۰/۱۵
دیابتی تیمار شده با عصاره ۲۵۰ mg/kg	^{b}۳۲۵/٤ ± ٦/۳	^{b}۳٦/۷ ±۱/۷	^{a}۲۵/۵ ± ۰/۷	^{b}۱٤٤/٦ ±٤/۹	^{b}۱/۱ ±۰/۰٦	^{c}٤/۲۳ ±۰/۵	^{b}۱/۸ ±۰/۱۳
دیابتی تیمار شده با عصاره ۵۰۰ mg/kg	^{b}۳۳۰/۲ ± ۵/۲	^{a}۲٤/۰ ±۱/۱	^{a}۲۳/۹ ± ۱/۵	^{a}۱۰۳/۰ ±۵/۹	^{ab}۰/۸ ±۰/۰۸	^{b}٤/٦۸ ±۰/۳	^{b}۲/۳۹ ±۰/۱۷

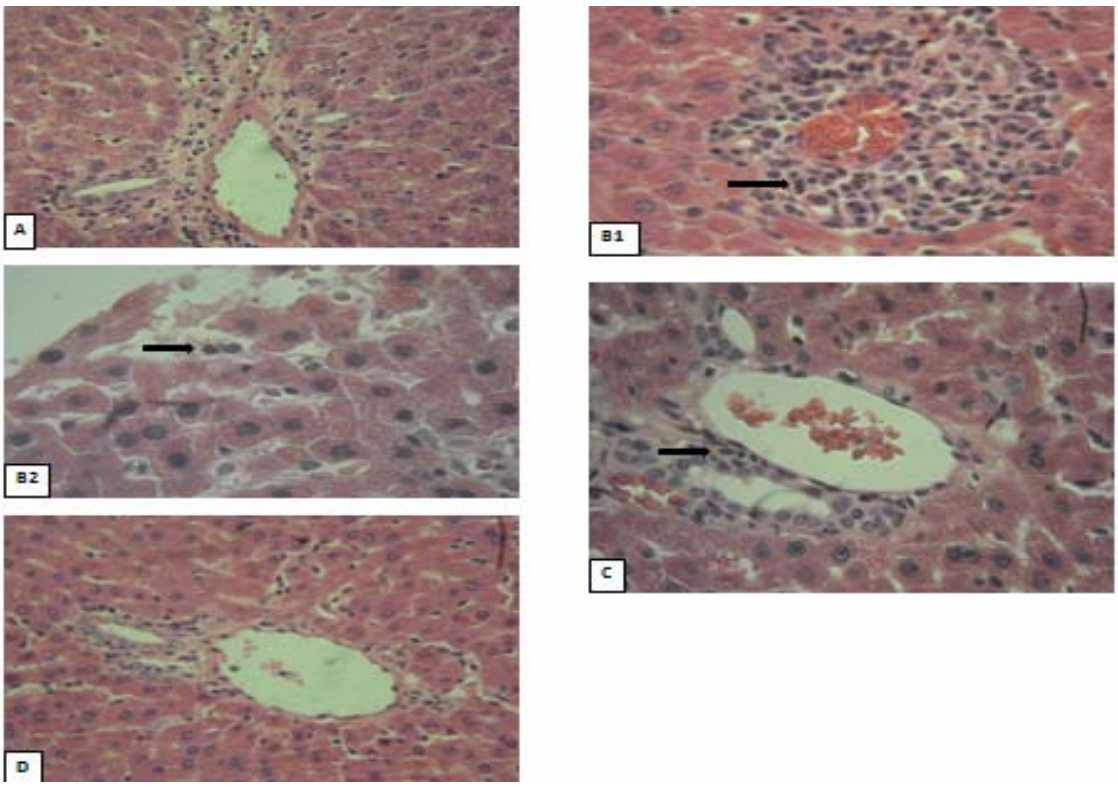
داده های جدول بر اساس "میانگین ± انحراف معیار" هشت سر رت در هر گروه آورده شده است. a ، b و c. حروف غیر مشابه در هر ستون نشانگر اختلاف معنی دار است (P<۰/۰۵).

ساختار لوبولی و سلولی کبد در موش های صحرایی گروه شاهد، طبیعی و سالم بود (تصویر شماره ۱- A). در کبد موش های صحرایی گروه شاهد دیابتی در برخی نقـاط نکروز هپاتوسیت ها مشاهده شد. همچنین کانون های پـــراکنده نکـــروز در قسمت های مختلف لوبول های کبدی، التهاب و حضور لنفوسیت ها در نواحی پورتی مشهود بود. بی نظمی رشته ها یا صفحه های کبدی نیز کاملاً واضـــح بود (تصویر شماره ۱- B1 و B2). در گروه های دریافت کننده عصاره در مقایسه با گروه شاهد دیابتی همه ی علایم مذکور بهبودی نشان دادند. هر چند در

Archive of SID

www.SID.ir

گروه دریافت کننده عصاره میوه در دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگـــرم وزن بدن هنوز بی نظمی صفحه های کبدی (رشته های رماک) و تا حدودی التهاب لنفوسیتی مشاهده شد شود (تصویر شماره ۱-C)؛ ولی در گروه دریافت کننده عصاره میوه در دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن تقریباً این تغییرات به سطح طبیعی برگشته بود و هیچ تغییر قابل ذکری در آن دیده نشد (تصویر شماره ۱-D).



تصویر شماره ۱: ساختار لوبولی و سلولی کبد در موش های صحرایی تحت مطالعه

گروه شاهد: A(ساختار طبیعی و سالم بافت کبد)، گروه کنترل دیابتی: B1 (التهاب و حـضور لنفوسـیت هـا در نـواحی پـورتی) و B2 (نکروز هپاتوسیت ها، بی نظمی رشته ها یا صفحه های کبدی)، گروه دریافت کننده عصاره میوه در دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلـو گـرم: C (بی نظمی اندک صفحه های کبدی تا حدودی التهاب لنفوسیتی)، گروه دریافت کننده عصاره میوه در دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم: D (ساختار طبیعی و سالم).

بحث:

نتـایج حاصـل از بررسـی هـای بیوشـیمیایی و هیستوپاتولوژی در مطالعه حاضر حاکی از آسـیب دیـدگی بافت کبد در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود. در مطالعه ی حاضر اثر عصاره آبی میوه زرشـک زرافـشانی بر تغییرات آنـزیم هـای کبـدی، توتـال بیلـی روبـین، توتـال پروتئین و آلبـومین سـرم و هیـستوپاتولوژی کبـد در جریـان بیماری دیابت بررسـی و دیـده شـد کـه دیابـت ایجـاد شـده ناشـی از تزریـق استرپتوزوتوسـین باعـث افـزایش معنی دار فعـالیت سرمـی آنزیم های AST، ALT، ALP و توتال بیلی روبین و کاهش معنی دار پروتئین تام و آلبومیـن سـرم در مـوش هـای دیـابتی شـده بـا استرپتوزوتوسـین در مقایسه با موش های سالم گروه شـاهد شـد. در گـروه هـای تحت تیمار با عصاره میوه زرشک در دوز هـای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی داری را در میزان فعالیت سرمی آنـزیم هـای کبدی، توتال بیلی روبین و افزایش معنی دار در میزان توتال پروتئین (فقط در دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) نشان داد و فعالیت این فاکتورها تا حـدود زیـادی بـه سـطح طبیعـی بازگشت. بررسـی هـای بافـت کبـد نیـز از یافتـه هـای فـوق حمایت نمود.

Archive

www.SID.ir

از آنجا که کبد محل اصلی سمیت زدایی داروها در بدن است و کاربرد مکرر STZ در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس، تنها گاهی اوقات سمیت کبدی القا می کند (۲۱). احتمالاً تغییرات مشاهده شده در کبد تنها به خاطر اثرات سمی داروی STZ نبوده بلکه بیشتر به واسطه ی عوارض ناشی از دیابت ایجاد شده است. استرپتوزوتوسین باعث ایجاد سمیت در کبد از طریق تولید رادیکال های آزاد و به دنبال آن پراکسیداسیون لیپیدها در غشای سلول های کبدی می شود (۲۲). از سویی دیگر افزایش شکل گیری گونه های فعال اکسیژن (ROS) توسط استرپتوزوتوسین احتمالاً باعث نقص عملکرد میتوکندری ها در موش ها می شود و هایپرتروفی هپاتوسیت ها که توسط افزایش چشمگیر تعداد میتوکندری ها و کاهش واضح در گرانول های گلیکوژن مشخص می شود، از جمله ویژگی هایی هستند که در موش های دیابتی، ۴ تا ۱۲ هفته بعد از کاربرد استرپتوزوتوسین، شناسایی و مشاهده شده است (۲۳). در مطالعه ی حاضر اثر تخفیف دهنده ی عصاره میوه زرشک بر چنین عوارضی در گروه دیابتی تحت تیمار با این عصاره ها به طور مشخص و بارزی مشاهده شد. همچنین تجویز میوه زرشک به موش های دیابتی، تغییرات دژنراتیو را کاهش داد و اثری از نکروز در موش های گروه تیمار با عصاره دیده نشد که این خود، اثرات محافظتی میوه زرشک در مقابل عوارض کبدی دیابت را نشان می دهد. احتمالاً این اثرات در ارتباط با خاصیت آنتی اکسیدانی ترکیبات موجود در این گیاه باشد. در مطالعه ای که توسط Hanachi و همکاران صورت گرفت نیز فعالیت آنتی اکسیدانی گیاه زرشک نشان داده شده است، به طوری که این گیاه میزان بقای سلول های سرطانی کبد را کاهش داده است (۲۴). این خاصیت آنتی اکسیدانی میوه زرشک به اجزای موجود در عصاره مانند ترکیبات بتاکاروتن، ویتامین C، هیدروکسی تولوئن بوتیله، ترکیبات فنولیک و فلاونوئیدها بستگی دارد (۲۵). بنابرین با توجه به این که فلاونوئیدهای گیاهی به عنوان ترکیبات پلی فنلی از مهم ترین آنتی اکسیدان ها محسوب می شوند (۲۶،۲۷) و نیز دارای اثرات محافظ کبدی هستند (۱۴) و همچنین با توجه به این که در مطالعه حاضر میوه زرشک زرافشانی نتوانست اثرات کاهش دهنده قند خون در موش های دیابتی از خود نشان دهد ولی توانست فاکتورهای شاخص آسیب کبدی (ALT، AST و ALP) را به طور معنی دار بهبود بخشید می توان این گونه نتیجه گیری کرد که اثر تخفیف دهنده آسیب های کبدی عصاره زرشک احتمالاً با فلاونوئیدهای موجود در آن مرتبط است.

نتیجه گیری:

عصاره میوه زرشک، اثرات محافظتی بر آسیب های کبدی ناشی از دیابت دارد که ممکن است با فلاونوئیدهای موجود در عصاره مرتبط باشند.

تشکر و قدردانی:

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه در سال ۱۳۹۱ می باشد که بدینوسیله از حمایت این معاونت تشکر می گردد.

منابع:

1. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ. 2005; 172(3): 367-79.

2. Yamatani K, Marubashi S, Wakasugi K, Saito K, Sato N, Takahashai K, et al. Catecholamine-induced camp response in streptozotocin- induced diabetic rat liver. Tohoku J Exp Med. 1994; 173(3): 311-20.

3. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liverenzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med. 2000; 342(17): 1266-71.

Archive of SID

www.SID.ir

4. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. Diabetes. 2002; 51(6): 1889-95.

5. Dey L, Attele AS, Yuan CS. Alternative therapies for type 2 diabetes. Altern Med Rev. 2002; 7(1): 45-58.

6. Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. Am Fam Physic. 1998; 55(6): 1355-62.

7. Mohajeri D, Doustar Y, Rezaei A, Mesgari-Abbasi M. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Crocus sativus* L. (Saffron) stigma in comparison with silymarin against rifampin induced hepatotoxicity in rats. Zahedan J Res Med Sci. 2011; 12(5): 53-9.

8. Majd A, Mehrabian S, Mostafai H. Antioxidant and anticancer effect of aqueous extract of berberis integerrima. J Biol Sci. 2008; 1(1): 31-8.

9. Sabir M, Akhter MH, Bhide NK. Further studies on pharmacology of berberin. Indian J Physiol Pharmacol. 1978 Jan-Mar; 22(1): 9-23.

10. Ivanovska N, Phlipov S. Study on the anti-inflammatory action of *Berberis vulgaris* root extract, alkaloid fractions and pure alkaloid. Int J Ethnopharmacol. 1999; 64(2): 161-66.

11. Kumar S, Kumar D, Rakash O. Evaluation of antioxidant potential, phenolic and flavonoid contents of *Hibiscus liliaceous* flowers. EJAF Che. 2008; 7(4): 2863-71.

12. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced neuro-dengenerative diseases: The need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. Neuropharmacol. 2001; 40(8): 959-75.

13. Ferre N, Camps K, Cabre M, Paul A, Joven J. Hepatic paraoxygenase activity alterations and free radical production in rats with experimental cirrhosis. Metabolism. 2001; 50(9): 997-1000.

14. Jamshidzadeh A, Niknahad H. Hepatoprotective activity of *Berberis integerrima* Bge extract in rats treated with CCl4: In vitro and in vivo studies. Toxicol Lett. 2006; 164(1): S310.

15. Ashraf H, Heidari R, Nejati V, Ilkhanipoo M. Aqueous extract of *Berberis integerrima* root improves renal dysfunction in streptozotocin induced diabetic rats. AJP. 2013; 3(1): 82-90.

16. Eidi A, Zarin Ghalam J, Rezazade Sh, Adeli R. Hepatoprotective effect of *Berberis vulgaris* L. extract on CCl4-induced toxicity in rats .Kowsar Med J. 2011; 16(3): 169-73.

17. Ahmad I, Beg AZ. Aantimicrobial and phytochemical studies on 45 Indian medicinal plants against multi-drug resistant human pathogens. J Etnopharmacol. 2001; 74(2): 113-23.

18. Sandesh Sancheti, Shruti Sancheti, Mayur Bafna, Sung-Yum Seo.Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and antioxidant effects of *Chaenomeles sinensis* fruit extract in streptozotocin induced diabetic rats. Eur Food Res Technol. 2010; 231: 415-21.

19. Hosseinzadeh H, Ramzani M, Danaei AR. Antihyperglysemic effect and acute toxicity of *Securigera securidaca* L. seed extracts in mice. Phytotheray Res. 2002; 16: 745-7.

20. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, D.C: National Academy Press; 1996, 9-36.

21. Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. NewYork: McGraw-Hill; 2001.

22. Ahn T, Yun CH, Oh DB. Tissue-specific effect of ascorbic acid supplementation on the expression of cytochrome P450 2E1 and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. Toxicol Lett. 2006; 166(1): 27-36.

23. Miyamoto A, Takeshita M, Pan-Hou H, Fujimori H. Hepatic changes in adenine nucleotide levels and adenosine 3'-monophosphate forming enzyme in streptozotocininduced diabetic mice. J Toxicol Sci. 2008; 33(2): 209-17.

Archive of SID

www.SID.ir

24. Hanachi P, Kua SH, Asmah R, Motalleb G, Fauziah O. Cytotoxic effect of Berberis vulgaris fruit extract on the proliferation of human liver cancer line (HepG2) and its antioxidant properties. Int J Cancer Res. 2006; 2(1): 1-9.

25. Hanachi P, Golkho SH. Using HPLC to determination the composition and antioxidant activity of *Berberis vulgaris*. Eur J Sci Res. 2009; 29(1): 47-54.

26. Pyo YH, Lee TC, Logendra L, Rosen RT. Antioxidant activity and phenolic compounds of *Swiss chard* (*Beta vulgaris* subspecies cycla) extracts. Food Chem. 2004; 85(1): 19-26.

27. Chattopadahyay RR. Possible mechanism of hepatoprotective activity of *Azadirachta indica* leaf extract: Part II. J Ethnopharmacol. 2003; 89(2-3): 217-9.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Shahrekord University of Medical Sciences
(J Shahrekord Univ Med Sci) 2014 Feb, March; 15(6): 1-9.

Original article

The effect of aqueous extract of barberry fruit on liver damage in streptozotocin - induced diabetic rats

Ashraf H (MSc), Zare S (PhD), Farnad N (MSc)
Biology Dept., Uromia University, Uromia, I.R. Iran
Received: 14/Apr/2013 Revised: 4/Sep/2013 Accepted: 8/Jan/2014

Background and aims: The flavonoids existent in barberry fruit (*Berberis integerrima*) are considered as antioxidants. The aim of the present study was to assess the effect of aqueous extract of *Berberis integerrima* fruit (AEBIF) on liver damage in streptozotocin (STZ) - induced diabetic rats.

Methods: In this experimental study twenty eight male white Wistar rats were randomly designated into four groups. Group 1: nondiabetic control, Group 2: diabetic control, Group 3: diabetic rats treated with AEBIF (250 mg/kg) and Group 4: diabetic rats treated with AEBIF (500 mg/kg). Diabetic rats were treated with gavage injection for 6 weeks. At the end of experiment, levels of functional liver markers (AST, ALT and ALP), albumin, total bilirubin and proteins were assessed in the serum. Liver tissue samples were collected from the animals in all groups to be investigated. Data was analyzed by one way variance analysis and Tukey's test using SPSS software.

Results: In diabetic rats, AEBIF (250 and 500 mg/kg BW) significantly decreased the levels of serum biomarkers of hepatic injury ($P<0.001$) and total bilirubin ($P<0.05$ and $P<0.001$ respectively); and significantly increased ($P<0.001$) the levels of total proteins (only in dose 500 mg/kg). The effect of AEBIF on albumin serum was not significant. AEBIF reduced the tissue damages resulted from diabetes in both doses. Histopathologically, the changes were in the same direction with biochemical findings.

Conclusion: AEBIF may improve renal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by modulation of detoxification enzymes and its antioxidant effects.

***Keywords: Berberis integrrima*, Diabetes mellitus, Hepato protective, Rats.**

Arc

Cite this article as: Ashraf H, Zare S, Farnad N. The effect of aqueous extract of barberry fruit on liver damage in streptozotocin - induced diabetic rats. J Shahrekord Univ Med Sci. 2014 Feb, March; 15(6): 1-9.

[*] **Corresponding author:**
Biology Dept., Uromia University, Uromia, I.R. Iran , Tel: 00989399231429, E-mail: hossain.ashraf@gmail.com

www.SID.ir