

تأثیر مصرف عصاره آبی- الکی گیاه گلپر در دوران بارداری بر میزان آنزیم‌های کبدی، آلبومین و پروتئین تام در نوزادان موش‌های صحرایی نر

نویسندگان:

مختار مختاری^{۱*}، سعید خاتم‌ساز^۱، فهیمه بزمی^۱

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، کازرون، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 13, No.1, Spring 2015

چکیده:

مقدمه: کبد یکی از اندام‌های حیاتی بدن به شمار می‌رود که در تنظیم بسیاری از پدیده‌های فیزیولوژیک دارای نقش کلیدی است. در این مطالعه تأثیر مصرف عصاره آبی- الکی گیاه گلپر (*Heracleum persicum*) در دوران بارداری بر میزان آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای بیوشیمیایی خون در نوزادان موش‌های صحرایی نر بررسی شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر نوزاد موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شد که به پنج گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. مادران آن‌ها در دوران بارداری به سه گروه تجربی، یک گروه شاهد و یک گروه کنترل تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد. گروه شاهد فقط آب مقطر دریافت کرد و گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ به ترتیب مقادیر ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ mg/kg عصاره آبی- الکی گیاه گلپر، روزانه به مدت ۲۱ روز (طی دوره بارداری) به صورت خوراکی دریافت کردند. بعد از دوران بارداری و دوره ۲۵ روزه نوزادی از همه گروه‌های نوزاد نر نمونه خونی گرفته شد و مقدار آنزیم‌های کبدی آلانین ترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، الکالین فسفاتاز (ALP) و فاکتورهای بیوشیمیایی خون شامل آلبومین و پروتئین تام اندازه گرفته شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی توکی تحلیل شدند. $P < 0.05$ به عنوان سطح معناداری آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میزان آنزیم‌های AST و ALT در گروه‌های تجربی ۲ و ۳ نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد افزایش معناداری را نشان داد ($P < 0.05$). میزان آلبومین در گروه تجربی ۳ نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد افزایش معناداری داشت ($P < 0.05$). اختلاف معناداری در میزان آنزیم ALP و پروتئین تام بین گروه‌های تجربی، کنترل و شاهد مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: احتمالاً عصاره آبی- الکی گیاه گلپر به علت دارا بودن فرانوکومارین و ترانس آنتول باعث تغییر در عملکرد کبد و افزایش ALT، AST شده است. همچنین آکالوئیدها و فلاونوئیدهای این گیاه میزان آلبومین سرم را افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: گلپر، آلانین ترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلبومین، موش صحرایی

Par J Med Sci 2015;13(1):7-13

مقدمه:

از آنجاکه کبد اعمال متفاوت بیوشیمیایی، سنتتیک و ترشحی را بر عهده دارد از آنزیم‌های آن به‌عنوان شاخص‌های بیوشیمیایی در تشخیص نارسائی‌های کبدی استفاده می‌شود [۳،۲]. گیاه گلپر از خانواده چتریان و از تیره جعفری و بومی ایران است. نام علمی گلپر (*Heracleum persicum*) است [۴]. گلپر گیاهی

کبد بزرگ‌ترین اندام داخلی بدن است و در بسیاری از عملکردهای ضروری بدن مانند حذف گلبول‌های قرمز خون در هماهنگی با طحال، تولید صفرا، تنظیم سطح گلوکز از طریق ذخیره گلیکوژن و نیز کنترل هموستازی خون با ترشح عوامل لخته خون و پروتئین‌های سرم از قبیل آلبومین نقش دارد [۱].

* نویسنده مسئول، نشانی: کازرون، کیلومتر پنج جاده کازرون- شیراز ساختمان شماره ۳، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، گروه زیست‌شناسی
تلفن تماس: ۰۴۰-۰۷۲۱۲۲۴۳۹۳ داخلی ۳۷۶ شماره همراه ۰۹۱۷۱۸۱۱۹۶۳ پست الکترونیک: Mokhtar_Mokhtary@Yahoo.Com

پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۲۴

اصلاح: ۱۳۹۳/۱۲/۱۹

دریافت: ۱۳۹۳/۶/۱۱

به نسبت ۵۰/۵۰ برای مدت ۷۲ ساعت خیسانده و در طی این مدت چندین بار ظرف تکان داده می‌شد. سپس محلول را صاف کرده و عصاره آبی - الکلی به دست آمده در دستگاه سانتریفوژ با سرعت ۴۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۸ دقیقه قرار داده شد تا ذرات معلق آن جدا شود. بعد مایع به دست آمده را در آون با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده تا شیره غلیظی حاصل شود. در نهایت برای به دست آوردن غلظت‌های مختلف، مقادیر مشخصی از عصاره در آب مقطر حل شد [۱۲].

گروه‌بندی حیوانات

در این مطالعه تجربی ۴۰ سر نوزاد موش صحرایی نر نژاد ویستار به پنج گروه هشت‌تایی به شرح ذیل تقسیم شدند: گروه کنترل: موش‌های صحرایی نر که مادران آن‌ها در زمان بارداری بدون هیچ تیمار دارویی نگهداری شدند. گروه شاهد: موش‌های صحرایی نر که مادران آن‌ها در زمان بارداری روزانه ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به عنوان حلال دریافت کردند [۱۰].

گروه تجربی ۱، ۲ و ۳: موش‌های صحرایی نر که مادران آن‌ها روزانه به ترتیب مقدار ۲۰۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی-الکلی گلپر به مدت ۲۱ روز در زمان بارداری به کمک فیدر از راه دهان دریافت کردند [۴].

قبل از باروری، موش‌های ماده ابتدا هم سیکل شدند. برای این کار، آمپول استرادیول والرات ۱ سی‌سی با دوز ۱۰ میلی‌گرم را با ۲ میلی‌لیتر روغن زیتون در سرنگ ۵ سی‌سی مخلوط کرده به هر کدام از موش‌های ماده ۲ میلی‌لیتر به صورت عضلانی تزریق شد. ۴۸ ساعت بعد، آمپول پروژسترون ۱ سی‌سی در دوز ۲۵ با ۲ میلی‌لیتر روغن زیتون مخلوط و به وسیله سرنگ ۵ سی‌سی به هر کدام از موش‌های ماده به اندازه ۲ میلی‌لیتر تزریق کرده، پس از شش ساعت از واژن موش‌ها اسمیر تهیه شد. برای تهیه اسمیر، به وسیله پیت پاستور استریل شده مقداری سرم فیزیولوژیک به داخل واژن تزریق و با همان پیت سلول‌های شستشو شده از دیواره رحم جمع‌آوری شد. از ماده گرفته شده از واژن گسترش تهیه شد و پس از خشک کردن، گسترش‌ها توسط الکل تثبیت و با رنگ گیمسای (Englan d, BBDE) رقیق شده با نسبت ۱ به ۲۰ به مدت ۱۵ دقیقه رنگ‌آمیزی شدند. سپس نمونه‌ها به آرامی با آب مقطر شستشو و با میکروسکوپ نوری برای تأیید هم سیکل شدن مورد بررسی قرار گرفتند [۱۳، ۱۴]. نوزادان نر بعد از تولد همراه با مادر در قفس جداگانه نگهداری شدند و از ابتدا با شیر مادر تغذیه می‌شدند. نوزادان به تعداد ۴۰ سر و با وزن تقریبی ۱۰۰ گرم و سن ۲۵ روز بودند. هر سه روز یکبار کف قفس‌ها با احتیاط و

است ۲ ساله، ۳ ساله و یا پایا، دارای شش گونه مختلف، با ساقه توخالی و ضخیم، مستقیم، استوانه‌ای شکل، شیاردار و با کمی کرک که ارتفاع آن تا ۱۵۰ سانتی‌متر نیز می‌رسد. این گیاه ریشه ضخیم و برگ‌های کاملاً بریده دارد. زیستگاه گلپر نزدیک رودخانه و به عنوان گیاه زینتی با گونه‌های بسیار مضر و مهاجم می‌باشد [۵۶]. گیاه گلپر در ایران برای درمان صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد. میوه و برگ‌های آن به عنوان ضد عفونی کننده، ضد نفخ و گوارش دهنده و مسکن استفاده می‌شود [۷]. روغن گیاه گلپر به طور گسترده دارای خاصیت ضد باکتریایی و ضد قارچی است [۸]. گلپر به عنوان یک داروی پیشگیری از بارداری برای زنان توصیه شده است [۹]. پیشینیان برای آن خواص بسیاری بر شمرده‌اند. گلپر ترشحات معده را زیاد کرده و سموم بدن را دفع می‌کند. ضد عفونی کننده و میکروب‌کشی قوی است. خوردن آن شیر زنان را زیاد می‌کند و باعث افزایش ترشح عرق بدن می‌شود. دارویی ادرار آور است. در طب سنتی بیان شده است که مصرف بیش از اندازه گیاه گلپر در دوران بارداری باعث سقط جنین می‌شود [۱۰]. در پژوهش حاضر به بررسی دوزهای متفاوت از عصاره گیاه گلپر در دوران بارداری روی آنزیم‌های کبدی شامل آلانین ترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، الکالین فسفاتاز (ALP) و برخی فاکتورهای بیوشیمیایی خون همچون پروتئین تام و آلبومین نوزادان نر پرداخته شده است تا عوارض جانبی که ممکن است متعاقب سوء مصرف این گیاه در زمان بارداری برای نوزادان ایجاد شود مشخص شود.

روش کار:

در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی نر (۱۰ سر) و ماده (۲۵ سر) بالغ از نژاد ویستار استفاده شد. حیوانات از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه شدند. موش‌های ماده وزن تقریبی 180 ± 10 گرم و سن تقریبی ۷۰ روز و موش‌های نر وزن تقریبی 220 ± 20 گرم داشتند. موش‌ها از شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی برخوردار بودند و موش‌های نر فقط آب آشامیدنی شهری دریافت می‌کردند. دمای اتاق نگهداری موش‌ها بین ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد ثابت نگه‌داشته می‌شد. پس از ثبت وزن اولیه، هر پنج موش صحرایی ماده در یک قفس نگهداری می‌شدند [۱۰]. سپس دو موش نر بالغ به هر قفس پنج‌تایی از موش‌های ماده اضافه شدند و به مدت شش روز در قفس به منظور باروری ماده‌ها قرار گرفتند [۱۱].

برای تهیه عصاره آبی - الکلی گیاه گلپر، ابتدا مقداری میوه گلپر را در سایه خشک کرده، و سپس آن را در آسیاب برقی ریخته تا پودر شوند. پودر خشک شده با اتانول ۹۶٪ در آب مقطر

نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد (به ترتیب $371 \pm 27/10$ ، $430/55 \pm 13/64$) افزایش معناداری را نشان داد (جدول ۱) ($P < 0/05$).

همچنین میزان آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (ALT) در گروه‌های تجربی متوسط و حداکثر به ترتیب $8/89 \pm 7/61$ ، $120/55 \pm 7/61$ ، $142/33 \pm 1/40$ بود که نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد (به ترتیب $92/88 \pm 4/54$ ، $90/77 \pm 7/49$) افزایش معناداری داشت (جدول ۱) ($P < 0/05$).

اختلاف معناداری در میزان آنزیم الکالین فسفاتاز (ALP) در هیچ‌یک از گروه‌های تجربی (به ترتیب $1164/44 \pm 67/77$ ، $1320/91 \pm 59/98$ ، $130/100 \pm 96/40$) کنترل و شاهد ($1169/00 \pm 48/37$ ، $1138/22 \pm 44/05$) مشاهده نشد (جدول ۱).

اثر عصاره الکلی گیاه گلپر بر آلبومین و پروتئین تام

افزایش معناداری در میزان آلبومین در گروه تجربی حداکثر نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد مشاهده شد ($P < 0/05$) (جدول ۱).

میزان پروتئین تام در گروه‌های تجربی حداقل، متوسط و حداکثر به ترتیب $3/71 \pm 0/18$ ، $3/22 \pm 0/10$ ، $3/63 \pm 0/24$ بود که نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد $2/83 \pm 0/50$ ، $2/94 \pm 0/40$ اختلاف معناداری مشاهده نشد (جدول ۱).

بدون آسیب به نوزادان تعویض می‌شد. از نوزادان تا ۲۵ روزگی مراقبت شد. در پایان روز بیست و پنجم همه نوزادان نر با ترازوی دیجیتالی با دقت $0/01$ گرم وزن‌کشی شدند و سپس تحت تأثیر اثر بی‌هوش شدند و از قلب آن‌ها خون‌گیری شد. لوله‌های حاوی خون در دستگاه سانتریفوژ به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت 5000 دور در دقیقه سانتریفوژ و سرم آن جدا و تا زمان سنجش آنزیمی در دمای $20-20$ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. نمونه سرم‌ها برای سنجش میزان فعالیت آنزیم‌های کبدی (ALP-AST-ALT) و فاکتورهای بیوشیمیایی خون (آلبومین و پروتئین تام) به آزمایشگاه منتقل و با استفاده از کیت‌های مخصوص اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی مربوط به شرکت پارس آزمون ایران اندازه‌گیری شدند. برای مقایسه داده‌ها در گروه‌های مختلف از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن آزمون توکی برای مشخص کردن محل تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. برای رسم نمودارها از نرم‌افزار EXCEL استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معناداری آماری در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه شد.

یافته‌ها:

اثر عصاره الکلی گیاه گلپر بر میزان آنزیم‌های کبدی

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده، با افزایش دوز، میزان آنزیم آسپارات آمینوترانسفراز (AST) در گروه‌های تجربی متوسط و حداکثر به ترتیب $22/622/49/55 \pm 86$ ، $622/55 \pm 22/622/49/55$ بود که

جدول ۱: میزان سطح سرمی آنزیم کبدی (AST، ALT، ALP) و فاکتورهای بیوشیمیایی خون (آلبومین، پروتئین) بین گروه‌های آزمایش

گروه‌های آزمایش	AST (u/l)	ALT (u/l)	ALP (u/l)	آلبومین (mg/dl)	پروتئین (mg/dl)
	(Mean±SEM)	(Mean±SEM)	(Mean±SEM)	(Mean±SE)	(Mean±SEM)
کنترل	$371 \pm 27/10$	$90/77 \pm 7/49$	$1138/22 \pm 44/05$	$2/83 \pm 0/50$	$4/51 \pm 0/10$
شاهد (دریافت کننده ml 2 / آب مقطر)	$430/55 \pm 13/64$	$92/88 \pm 4/54$	$1169/00 \pm 48/37$	$2/72 \pm 0/40$	$4/52 \pm 0/70$
تجربی ۱) (دریافت کننده mg/kg 100 عصاره گیاه گلپر)	$490/111 \pm 57/06$	$100/55 \pm 0/40$	$1164/44 \pm 67/77$	$3/14 \pm 0/10$	$4/58 \pm 0/80$
تجربی ۲) (دریافت کننده mg/kg 200 عصاره گیاه گلپر)	$622/55 \pm 86$ *	$120/55 \pm 8/89$ *	$130/100 \pm 96/40$	$3/21 \pm 0/18$	$4/56 \pm 0/15$
تجربی ۳) (دریافت کننده mg/kg 400 عصاره گیاه گلپر)	$622/55 \pm 22/4$ *	$142/33 \pm 7/61$ *	$1320/91 \pm 59/98$	$3/92 \pm 0/16$ □	$4/57 \pm 0/12$

علامت(*) نشان دهنده اختلاف معنی داری بین گروه‌های تجربی با گروه‌های کنترل و شاهد می‌باشد. مقادیر براساس میانگین \pm خطای معیار میانگین (Mean±SEM) ارائه شده است.

بحث:

در این مطالعه تأثیر عصاره آبی-الکلی گیاه گلپر در دوران بارداری روی آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای بیوشیمیایی در موش‌های صحرایی نر نوزاد مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد میزان آنزیم‌های AST و ALT در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره با دوزهای متوسط و حداکثر نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد افزایش معناداری دارد. میزان آلومین نیز در گروه تجربی دریافت‌کننده عصاره با دوز حداکثر نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد افزایش نشان داشت. اختلاف معناداری در میزان آنزیم ALP و پروتئین تام در گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد مشاهده نشد.

آنزیم‌ها به‌عنوان کاتالیزورهای بیولوژیک، تمام واکنش‌های آنزیمی سلول‌های بدن را انجام می‌دهند. تغییرات کمی و کیفی در میزان این آنزیم‌ها منعکس‌کننده سلامتی یا بیماری است [۲]. مقدار بالای آنزیم‌های کبدی در سرم نشانه‌ای از آسیب به سلول‌های کبدی (نکروز گسترده کبد) و حتی مرگ کبد است [۲، ۱۵]. آلانین آمینو ترانسفراز یک آنزیم سلول کبدی است که به دنبال آسیب دیدن سلول به درون خون نشت می‌کند و در خون تجمع می‌یابد. افزایش این آنزیم باعث آسیب حاد کبد می‌شود. آسپاراتات آمینو ترانسفراز در سیتوپلاسم و میتوکندری سلول‌های بافت قلب، ماهیچه، کبد و قلب قرار دارد و در صورتی که این بافت‌ها دچار ضایعه شوند، میزان آن در سرم افزایش می‌یابد [۲، ۱۶]. آنزیم الکالین فسفاتاز از دسته هیدرولازها با نیمه‌عمر ۷ الی ۱۰ روز است که تولیدش توسط ژن‌های مختلف کد می‌شود. در حدود ۱۶ ایزوآنزیم الکالین فسفاتاز تاکنون شناسایی شده است. بیش‌ترین مقدار پلاسمايي این آنزیم توسط اثر ژن موجود روی کروموزوم شماره یک ایجاد می‌شود و ایزوآنزیم غیراختصاصی نسجی نام دارد که منشأ آن کلیه، کبد و استخوان است [۱۷].

یکی از مهم‌ترین ترکیبات موجود در عصاره گیاه گلپر کومارین و مشتقات آن است [۱۸]. کومارین یک گروه از محصولات طبیعی با فعالیت بیولوژیکی است. شواهد بالینی سمی بودن فرانکومارین را در برخی از غذاها و گیاهان نشان داده است [۱۹]. به‌منظور بررسی سمی بودن کبدی و کلیوی، فرانکومارین به‌صورت خوراکی به مدت ۲۸ روز به موش‌های صحرایی تجویز شد. یافت‌ها نشان داد در موش‌هایی که Isopsoralen (یکی از مشتقات کومارین) استفاده کردند میزان سرمی ترانس آلانین و آسپاراتات آمینو ترانسفرازها افزایش داشته است [۲۰]. علاوه بر این، فرانکومارین موجود در عصاره گریپ فروت بازدارنده بسیار قوی سیتوکروم P450 میکروزومال می‌باشد و باعث افزایش میزان سمی بودن سلولی می‌شود [۲۰].

فرانکومارین بازدارنده سیتوکروم P450A3 و دیگر ایزوآنزیم سیتوکروم هستند که این سیتوکروم‌ها نقش محوری در متابولیسم بسیاری از مواد مخدر و داروها بازی می‌کنند [۲۱]. در بافت کبد بیش‌ترین میزان سیتوکروم P450 در سلول‌های کبدی مرکز لوبولی است. مهار آنزیم سیتوکروم P450 از طریق اتصال با سیتوکروم P450 و وقفه در فعالیت NADP و رودکتاز شدن سیتوکروم است که باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، تولید گونه‌های فعال اکسیژن و آسیب ثانویه به غشاء سلولی و میتوکندری می‌شود [۲۱، ۲۲]. آنزیم‌های میکروزومال کبدی روی بسیاری از داروها تأثیر گذاشته و باعث تغییر در فارماکولوژی آن‌ها می‌شوند [۲۰، ۲۲] ثابت شده است کومارین به‌عنوان مهارکننده CYP2B باعث مهار متابولیسم داروها و استروئیدها می‌شود. همچنین مشتقات کومارین باعث مهار فعالیت CYP1A1، CYP1A2 در کبد می‌شود [۲۱]. فرانکومارین دارای خواص فتو توکسیک نیز هستند و می‌توانند بین جفت باز DNA به شکل غیر کووالانسی کمپلکس پسرالان ایجاد کرده، تشکیل مونواداکت سیکلوبوتان در جایگاه پریمیدین دهند که باعث جهش در سلول می‌شود [۱۹، ۱۸]. علاوه بر این، فرانکومارین تحت تأثیر اشعه UV ممکن است اکسیژن به‌صورت آزاد یا کمپلکس ایجاد کند. این اکسیژن به چربی موجود در غشاء سلول حمله می‌کند و باعث کاهش میزان سیالی غشاء سلولی و نشت آنزیم‌های کبدی به درون خون می‌شود. اکسیژن به پروتئین‌ها و DNA متصل شده و پراکسیداسیون لیپیدی ایجاد می‌کند و باعث کاهش آنزیم گلوکوتایون و ایجاد رادیکال آزاد می‌شود. از طرف دیگر فرانکومارین باعث آسیب لیزوزوم‌های درون سلول در هنگام شکل‌گیری نیز می‌شود [۱۹، ۲۰]. مطالعات نشان داده‌اند که یکی دیگر از ترکیبات موجود در گیاه گلپر اتیل استات است [۲۳]. اتیل استات در خرگوش باعث افزایش خفیف ALT و AST سرم می‌شود [۲۳]. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که عصاره گلپر باعث افزایش نیتریک اکساید (NO) توسط ماکروفاژها می‌شود. نیتریک اکساید سبب مهار عملکرد پروتئین ترمیم‌کننده DNA می‌شود و از این طریق سبب مهار توانایی سلول در ترمیم DNA می‌شود. تخریب DNA و جهش آن در کبد باعث افزایش ALT و AST سرم می‌شود [۴، ۲۴، ۲۵]. مطالعات محققین نشان داده است که عصاره گیاه گلپر دارای ماده‌ای به نام آنتول می‌باشد [۷]. در موش‌هایی که با ترانس آنتول تغذیه شده‌اند، افزایش اندکی از ضایعات پرولیفراتیو کبد و همچنین شیوع کمی از نئوپلاسمی کبدی دیده شد که با افزایش دوز میزان نئوپلاسمی کبد افزایش یافت. یافته‌ها نشان داد ترانس آنتول در محدوده دوز مصرفی برای انسان خطر سرطان‌زایی ندارد، ولی می‌تواند باعث افزایش

پراکسیداسیون می‌شود [۳۰،۳۱]. مطالعات نشان داده‌اند که الکالوئیدها باعث تغییر و نفوذپذیری در غشاء پلاسمایی اندامها شده و عملکرد طبیعی، ترشح نرمال، سنتز و دفع را در اندامها ایجاد می‌کند که این خود باعث افزایش غلظت سرمی آلومین می‌شود [۳۲]. افزایش معنادار در بیوسنتز آلومین نشان‌دهنده پایداری غشاء پلاسمایی است. بنابراین احتمال می‌رود که گیاه گلپر به دلیل داشتن فلاونوئیدها، کورستین و الکالوئیدها با تغییر در نفوذپذیری غشاء باعث افزایش آلومین سرم شود [۷].

نتیجه‌گیری:

گیاه گلپر به دلیل ترکیباتی همچون اتیل استات، ترانس آنتول و کومارین و مشتقات آن باعث افزایش میزان آنزیم‌های کبدی AST، ALT می‌شود. همچنین به علت دارا بودن ترکیباتی همچون الکالوئیدها و فلاونوئیدها با تغییر در نفوذپذیری غشاء پلاسمایی اندامها باعث افزایش میزان آلومین سرم می‌شود.

تشکر و قدردانی:

بدین‌وسیله از مسئولین محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون که زمینه انجام این تحقیق را فراهم کردند، صمیمانه قدردانی به عمل می‌آید.

تعارض منافع:

به اطلاع می‌رساند نویسندگان این مقاله هیچ تعارض منافع با توجه به تالیف و یا انتشار این مقاله اعلام نکرده‌اند.

تومورهای کبدی در دوز بالا و افزایش ALT و AST شود [۲۶،۲۷] در این تحقیق اختلاف معناداری در میزان آنزیم ALP در گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد مشاهده نشد. تحقیقات انجام‌گرفته نشان می‌دهد، Isopsoralen یکی از مشتقات کومارین باعث افزایش الکلین فسفاتازها شده است [۱۹]. همچنین مطالعات نشان داده است که اتیل استات باعث افزایش ALP در خرگوش‌ها می‌شود. از آنجاکه گلپر حاوی اتیل استات است [۷]، با توجه به مطابقت نتایج این تحقیق با سایر تحقیقات، احتمالاً افزایش دوز عصاره در دوران بارداری اختلاف معناداری را ایجاد خواهد کرد. در این مطالعه، غلظت آلومین در دوز حداکثر با افزایش همراه بوده است. آلومین سرم یک پروتئین کروی است که در انسان توسط ژن ALP کدگذاری می‌شود. نیمه‌عمر آلومین در بدن ۲۰ روز است و روزانه نزدیک به چهار درصد تخریب و جایگزین می‌شود [۲۸]. عملکرد اصلی آلومین تنظیم فشار اسمزی کلونیدی خون است. مقدار آلومین تابع تولید، تخریب، وضع تغذیه، مقدار فشار آنکوتیک پلازما، سیتوکین‌ها و هورمون‌ها است [۲۸]. گیاه گلپر دارای ترکیباتی همچون فلاونوئیدها و الکالوئیدها است (۷). کورستین یکی از فلاونوئیدهای اصلی موجود در رژیم غذایی انسان با طبیعت گسترده‌ای از خواص بیولوژیکی است که در گیاه گلپر وجود دارد [۷]. کورستین دارای خواص ضدالتهاب و ضد سرطان بوده [۲۹] و با تأثیر بر ژن P53 باعث کاهش قابل‌توجهی از استرس اکسیداتیو می‌شود. درمان با کورستین منجر به افزایش قابل‌توجهی در میزان نسبی mRNA آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز، فعالیت آنزیم Gpx کبد و غلظت گلوکوتایون کبد می‌شود [۲۹]. فعالیت و افزایش گلوکوتایون سبب غیرفعال شدن واکنش لیپید

References:

- Sharafzadeh Sh, Alizadeh O, Some Medicinal Plants Cultivated in Iran. J Appl Pharmaceutical Sci 2012; 2 (1): 134-137.
- Diehl-Jones WL, Askin DF. The neonatal liver. Part 1: embryology, anatomy, and physiology. Neonatal Netw 2002; 21(2): 5-12.
- Kew MC. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. Lancet. 2000 Feb 19; 355(9204): 591-2.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342: 1266-1271.
- Naeni A, Shokri H, Khosravi AR. Immunostimulatory Effects of Aqueous Extract of *Heracleum persicum* Desf. on Mouse Peritoneal Macrophages. Jundishapur J Microbiol 2013; 6(4): e5373. DOI: 10.5812/5373.
- Klimaszyk P, Klimaszyk D, Piotrowiak M. Unusual complications after occupational exposure to giant hogweed (*Heracleum mantegazzianum*): a case report. Int J Occup Med Environ Health 2014; 27(1): 141-4.
- Feng T, Downie SR, Zhang X, et al. Molecular systematics of *Angelica* and allied genera (Apiaceae) from the Hengduan Mountains of China based on nrDNA ITS sequences: phylogenetic affinities and biogeographic implications. J Plant Res 2009; 122(4): 403-14.
- Asgarpanah J, Dadashzadeh Mehrabani G, Ahmadi M, et al. Pharmacology and medicinal properties of *Heracleum persicum* Desf. J Med Plants, 2012 6(10): 1813-1820.
- Daughtrey WC, Eutermoser M, Thompson SW, Biles RW. A subchronic toxicity study of octyl acetate in rats. Fundam Appl Toxicol 1989; 12(2): 313-20.
- Razzaghi-Abyaneh M, Saberi R, et al. Effects of *Heracleum persicum* ethyl acetate extract on the

- growth, hyphal ultrastructure and aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus parasiticus*. *Mycotoxin Res* 2013;29(4):261-9.
11. Torbati Ma, Nazemiyeh H, Lotfipour F, et.al. Composition and Antibacterial Activity of *Heracleum Transcaucasicum* and *Heracleum Anisactis* Aerial Parts Essential Oil. *Adv Pharm Bulletin* 2013;3(2), 415-418.
 12. Hemati A, Azamia M, Nabiuni M. Effect of the Hydroalcoholic Extract of *Heracleum persicum* (Golpar) on Folliculogenesis in Female Wistar Rats. *Cell J* 2012; 14(1): 47-52.
 13. Barzegari Firouzabadi F, Mirhosseini M, Noor University P. Effect of Persian hogweed (*Heracleum persicum*) on the morphological changes in mice testes and the level of hormone testosterone. *RJMS* 2012 ; 19(99): 18-24(persian)
 14. Yakubu MT1, Bukoye BB. Abortifacient potentials of the aqueous extract of *Bambusa vulgaris* leaves in pregnant Dutch rabbits. *Contraception* 2009 ;80(3):8-13 .
 15. Germanò MP, D'Angelo V, Sanogo R, et.al. Hepatoprotective activity of *Trichilia roka* on carbon tetrachloride induced liver damage in rats. *J Pharm Pharmacol* (2001) ; 53(11):1569-74.
 16. Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz J Biol* 2002; 609-614.
 17. Care AS, Ingman WV, Moldenhauer LM, et.al. Ovarian Steroid Hormone-Regulated Uterine Remodeling Occurs Independently of Macrophages in Mice. *Biol Reprod* 2011, S:4..
 18. Singh A, Tej K Bhat, Om P Sharma. Clinical Biochemistry of Hepatotoxicity. Singh, *J Clinic Toxicol* 2011, S:4.
 19. Demetris AJ, Schiff M. Functional Anatomy of the Normal Liver. *Lect* 2008 Dec 8.
 20. Lange PH, Millan JL, Stigbrand T, et.al. Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for seminoma. *Cancer Res* 1982; 42 (8): 3244-7.
 21. Aynehchi Y, Aliabadi Z, Surmaghi MH. Fouranocoumarins in roots of *Heracleum persicum*. *Acta Hort* 1978; 73: 103-107.
 22. Messer A, Raquet N, Schrenk D. Major furocoumarins in grapefruit juice II: phototoxicity, photogenotoxicity, and inhibitory potency vs. cytochrome P4503A4 activity. *Food Chem Toxicol* 2012;50(3-4):756-60.
 23. Wang X, Lou YJ, Wang MX, et.al. Furocoumarins affect hepatic cytochrome P450 and renal organic ion transporters in mice. *Toxicol Lett* 2012 Feb 25;209(1):67-77.
 24. Ho PC, Saville DJ, Wanwimolruk Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J Pharm Pharm Sci* 2001;4(3) ,217-272.
 25. Ping-chuenho, Dorothy J, Saville, Inhibition of Human CYP3A4 Grapefruit Flavonoids Furanocoumarins and Compounds . *J Pharm Pharm Sci* 2001,4(3) ,217-272.
 26. Kanter M, Demir H, Karakaya C . Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol* 2005;11(42):6662-6.
 27. Zahid A, Abidi Ts. Effect of Chloroquine on Liver Weight of developing Albino Rats. *J Pak Med Assoc* 2003; 53(1):21-3 .
 28. Kim SG, Liem A, Stewart BC, et.al. New studies on trans-anethole oxide and trans-asarone oxide. *Carcinog* 1999;20(7):1303-7.
 29. Newberne PM, Carlton WW, Brown WR. Histopathological evaluation of proliferative liver lesions in rats fed trans-anethole in chronic studies. *Food Chem Toxicol* 1989 Jan;27(1):21-6 .
 30. Monacelli F , Storace D, D'Arrigo C, et.al. Structural Alterations of Human Serum Albumin Caused by Glycative and Oxidative Stressors Revealed by Circular Dichroism Analysis. *Int J Mol Sci* 2013; 14, 10694-10709.
 31. Seufi AM, Ibrahim SS, Elmaghraby TK, et al. Preventive effect of the flavonoid, quercetin, on hepatic cancer in rats via oxidant/antioxidant activity: molecular and histological evidences. *J Exp Clin Cancer Res* 2009 11;28:80. doi: 10.1186/1756-9966-28-80.
 32. Murota K, Terao J. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism. *Arch Biochem Biophys* 2003;417(1):12-7.
 33. Bakhshaeshi M, Khaki A, Fathiazad F, et.al. Antioxidative role of quercetin derived from *Allium cepa* on aldehyde oxidase (OX-LDL) and hepatocytes apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rat. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012;2(7):528-31.
 34. Yakubu MT, Fakai M. Liver and Kidney Functional Indices of Pregnant Rats Following the Administration of the Crude Alkaloids from *Senna alata*. *Iranian J Toxicol* 2012;16 ; 615-625 .

Effect of hydro- alcoholic extract of *Heracleum persicum* during pregnancy on liver enzymes (AST-ALT-ALP) and biochemical factors (Albumin and protein) of infant male rats

Mokhtari Mokhtar^{1*}, Khatamsaz Saed¹, Bazmi Fahimeh¹

Received: 9/2/2014

Revised: 3/10/2015

Accepted: 3/15/2015

1. Dept of Biolog, Islamic Azad universit, Kazerun Branch ,Kazerun, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 13, No.1, Spring 2015

Par J Med Sci 2015;13(1):7-13

Abstract

Introduction:

Liver is one of the vital organs in the body with a key role in regulating many physiological mechanisms. The present study was conducted to examine the effect of the hydroalcoholic extract of *Heracleum persicum* administered to the mother rats during pregnancy on liver enzymes and blood biochemical factors in their infant male rats.

Materials and Methods:

The present experimental study was conducted on 40 infant male Wistar rats divided into 5 groups of 8, whose mothers were then divided into 5 groups of 8 during their pregnancy, including a negative control group, a sham control group and three experimental groups. The negative control group did not receive any treatments while the sham control group received only distilled water. Experimental groups 1, 2 and 3 received, respectively, 100, 200 or 400 mg/kg oral doses of *Heracleum persicum* on a daily basis for a period of 21 days (the pregnancy term). At the end of the pregnancy and when the male infant rats were 25 days old, the infant rats' blood samples were taken and their liver enzymes (alanine transaminase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] and alkaline phosphatase [ALP]) and biochemical factors (Albumin and total serum protein) were measured. The data obtained were analyzed using the ANOVA and Tukey's post-hoc test. $P < 0.05$ was taken as the level of statistical significance.

Results:

The AST and ALT levels had increased significantly in experimental groups 2 and 3 compared to in the negative and sham control groups ($P < 0.05$). The Albumin level had also increased significantly in experimental group 3 compared to in the negative and sham control groups ($P < 0.05$). There was also a significant difference between ALP and serum protein levels in the experimental groups and the negative and sham control groups.

Conclusion:

The hydroalcoholic extract of *Heracleum persicum* may have changed the liver function and increased ALT and AST as a result of its furanocoumarin and trans-anethole content. The extract's alkaloid and flavonoid content also increase serum Albumin levels.

Keywords: *Heracleum Persicum*, AST, ALT, Albumin, Rat

* Corresponding author, Email: Mokhtar_Mokhtary@Yahoo.Com