



کاهش اثرات سمیت کبدی ناشی از مواجهه حاد با کادمیوم توسط عصاره آبی-الکلی کاکوتی در موش صحرایی

حسین خواستار^۱، مونا فخارپور^۲، صفدر مهدی زاده شرمه^۳، علی زارعی محمودآبادی^۴، رقیه بیگزاده^۵، مسلم جعفری ثانی^{۶*}، ایمان صادقی^۷
 ۱- دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران.
 ۲- کارشناس ارشد بیوشیمی- دانشکده علوم پایه- دانشگاه آزاد تهران شمال- تهران- ایران.
 ۳- کارشناسی ارشد سم‌شناسی- دانشکده دامپزشکی- دانشگاه تهران- تهران- ایران.
 ۴- استاد، دکترای تخصصی بیوشیمی- گروه بیوشیمی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله- تهران- ایران.
 ۵- کارشناس ارشد بیوشیمی- مرکز تحقیقات سرطان- بیمارستان امام خمینی (ره)- تهران- ایران.
 ۶- استادیار- دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران
 ۷- دکترای تخصصی ژنتیک- مرکز تحقیقاتی بیوتکنولوژی، ناپولی، ایتالیا.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۹/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۱۸

چکیده

مقدمه: کادمیوم یک فلز سنگین بسیار سمی است که با القای استرس اکسیداتیو در کبد افراد اثرات سمی از خود بجا می‌گذارد. هدف از مطالعه حاضر کاهش اثرات سمیت کبدی ناشی از مواجهه با کادمیوم با استفاده از عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی بود.

مواد و روش‌ها: این پژوهش یک مطالعه مداخله‌ای - تجربی بود که در آن تعداد ۳۰ سر موش صحرایی در شش گروه (۵ موش) به مدت ۵ روز هر ۲۴ ساعت یک بار مورد تزریق داخل صفاقی کادمیوم ۳۰۰ میکرومولار به میزان ۲ ml/Kg وزن بدن قرار گرفتند. پس از تزریق پنجم؛ تیمار موش‌ها با استفاده عصاره کاکوتی در دوزهای ۱۰۰ و ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت یک ماه هفته‌ای یک بار، انجام شد. سپس موش‌ها کشته شده، کبد آنها استخراج و میزان پروتئین، گلوتاتیون، مالون دی‌الدهید، مقادیر SOD و شکست ژنوم در آن بررسی شد. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری تجزیه و تحلیل واریانس تجزیه و تحلیل شدند و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: در گروه کادمیوم در مقایسه با کنترل افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی، و کاهش مقادیر گلوتاتیون ($P < 0/05$) کاهش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز ($P < 0/01$) گلوتاتیون ردوکتاز ($P < 0/003$) و گلوتاتیون پراکسیداز ($P < 0/005$) و افزایش مقادیر مالون دی‌الدهید ($P < 0/001$) مشاهده شد. در گروه‌های تحت تیمار با عصاره هیدروالکلی کاکوتی کاهش فعالیت آنزیم‌های کبدی، افزایش مقادیر گلوتاتیون ($P < 0/05$)، سوپراکسید دیسموتاز ($P < 0/001$) و کاهش مقادیر مالون دی‌الدهید ($P < 0/001$) در مقایسه با گروه کادمیوم مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: عصاره هیدروالکلی کاکوتی با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی منجر به کاهش اثرات سمی ناشی از تجمع کادمیوم در کبد موش صحرایی شد.

واژه‌های کلیدی: کادمیوم، کاکوتی، آنتی‌اکسیدان، استرس اکسیداتیو، سمیت کبدی.

*نویسنده مسئول: شاهرود، میدان هفت تیر، دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی. تلفن: ۹۸۹۳۶۵۹۹۸۴۲۶، نمابر: ۰۲۳۳۲۳۹۵۰۰۳
 Email: moslem.jafarisani@gmail.com

ارجاع: خواستار حسین، فخارپور مونا، مهدی‌زاده شرمه صفدر، زارعی محمودآبادی علی، بیگزاده رقیه، جعفری‌ثانی مسلم، صادقی ایمان. کاهش اثرات سمیت کبدی ناشی از مواجهه حاد با کادمیوم توسط عصاره آبی-الکلی کاکوتی در موش صحرایی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳۹۷؛ ۱۳(۴): ۵۶-۶۲.

مقدمه

کادمیوم به صورت‌های مختلفی در آلاینده‌های صنعتی وجود دارد و از دسته فلزات سنگین و خطرناک محسوب می‌شود. یکی از پیامدهای ناخوشایند صنعتی شدن و تمایل به کسب درآمد بیشتر در کشورهای دنیا افزایش آلاینده‌ها با فلزات سنگین و در پی آن بروز فجایع زیست محیطی است. بروز مشکلات بهداشتی در انسان به علت تجمع فلزات سنگین در بدن ناشی از تنفس و یا مصرف مواد آلوده گزارش شده است (۱). آلودگی حاد با فلزات سنگین در کوتاه مدت باعث مرگ فرد می‌شود اما آلودگی مزمن منجر به تجمع این فلزات در برخی از بافت‌ها من جمله کبد و مغز استخوان می‌شود (۲ و ۳). استفاده از کادمیوم در جوشکاری‌های صنعتی و باتری‌سازی‌ها و استنشاق بخارات حاصله همچنین استعمال دخانیات باعث افزایش میزان این عنصر سمی در خون شده و می‌تواند باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو گردد (۴). آلودگی آب و هوا با کادمیوم به دنبال فرآیندهای ذوب، ریخته‌گری فلزات، استفاده از سوخت‌های فسیلی و دیگر فعالیت‌های صنعتی روبه گسترش است. مقادیر مجاز برای مواجهه با کادمیوم ۲۵ میکروگرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در ماه است و مقدار مجاز آن در آب ۳ میکروگرم در لیتر می‌باشد.

موارد متعدد از آسیب‌های بافتی و اختلال عملکرد عضو ناشی از مسمومیت با کادمیوم در انسان و حیوان گزارش شده است با این وجود مواجهه حاد با کادمیوم متعاقب تجمع آن در کبد اثرات هپاتوتوکسیسیته شدیدی از خود بجای می‌گذارد (۵). شواهد فرآیندها مطالعات نشان می‌دهند که مکانیسم سمیت ناشی از این فلز طی دو مرحله رخ می‌دهد. اولین مرحله آن اثرات مستقیم حضور یون فلزی است که شامل ایسکمی و اختلالات یونی می‌شود و در مرحله بعد ایجاد التهاب متعاقب فرآیند تولید رادیکال‌های آزاد و پروسه استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد (۶). ایجاد استرس اکسیداتیو مشخصاً توسط القای مسیر فنتون-هابروایس رخ می‌دهد و با ایجاد رادیکال‌های آزاد و آسیب‌های وارده به پروتئین‌ها، لیپیدها و حتی ژنوم سلول مسیره‌های التهابی القا و فرآیند پیچیده‌تر می‌شود. از همین رو مطالعات نشان داده اند که مسیر NF-kB از جمله مسیره‌های پیام‌رسانی دخیل در آسیب شناسی ناشی از سمیت با کادمیوم است که با القای آپتوز و التهاب می‌گردد (۷). همچنین کامیوم به علت تمایل بالا به گروه‌های سولفیدریل (-SH) باعث غیر فعال شدن آنتی‌اکسیدان‌های حاوی عامل سولفوری (تیول) می‌شود و با کاهش قدرت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود و از این طریق باعث القاء سمیت کبدی و کلیوی می‌گردد (۸).

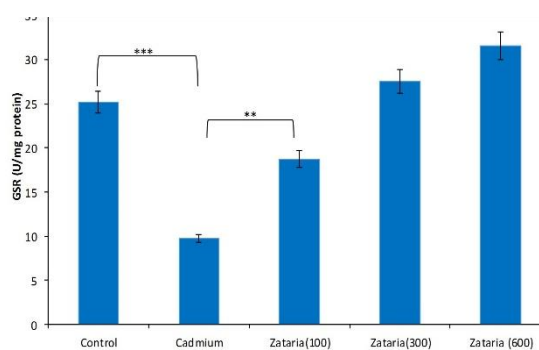
مواجهه با این فلز در دنیای امروزی اجتناب‌ناپذیر است با این وجود می‌توان از اثرات سمی آن کاست. از جمله روش‌ها استفاده از ترکیبات با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است که به صورت طبیعی یا سنتزی موجود می‌باشد. امروزه مطالعات پیرامون یافتن ترکیبات طبیعی با خواص مطلوب آنتی‌اکسیدانی در جهت محافظت در برابر استرس اکسیداتیو رایج است. گیاه کاکوتی (*Ziziphora tenuior*) متعلق به تیره *Lamiaceae* راسته *Lamiales* و زیر رده *Asreridae* گیاه‌هیست علفی یکساله با ساقه کوتاه است که به صورت بومی در کشور ما رویش دارد (۹). از دیرباز مصرف این گیاه به عنوان افزودنی در نوشیدنی‌ها و یا به صورت دم کردنی رایج بوده است (۱۰). از طرفی مطالعات متعدد در ترکیبات مؤثره آن ترپن‌ها که دارای خواص فراوان هستند را شناسایی کرده‌اند (۱۱) از جمله این خواص اثرات آنتی‌اکسیدانی است که به این ترکیبات نسبت داده شده است. از طرفی مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مصرف این گیاه در حفاظت کبد برابر سموم مختلف مؤثر بوده است (۱۲).

از آنجا که مکانیسم ایجاد عوارض سمی ناشی از مواجهه با کادمیوم به استرس اکسیداتیو نسبت داده می‌شود و نیز این گیاه دارای خواص آنتی‌اکسیدانی اثبات شده است لذا در مطالعه حاضر هدف بر آن است که بتوان با استفاده از سامانه آنتی‌اکسیدانی (ترکیبات آنتی‌اکسیدانی) موجود در عصاره این گیاه اثرات سمیت کبدی ناشی از مواجهه حاد با کادمیوم را کاست.

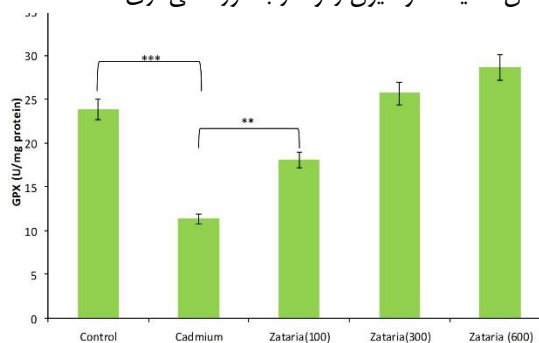
مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مداخله‌ای- تجربی است که در آن تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر ویستار از حیوان‌خانه دانشگاه بقیه الله (عج) تهیه شد. موش‌ها به‌طور تصادفی در ۵ گروه و هرگروه شامل ۶ موش تقسیم شدند. گروه کنترل (فقط سرم فیزیولوژی)، گروه ۲ (تیمار با کادمیوم و درمان با سرم فیزیولوژی)، گروه سرم تا پنج گروه‌های مورد بودند که کادمیوم و درمان با دوزهای ۱۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ mg/kgB.W را دریافت کرده بودند. پس از نگهداری موش‌ها به مدت یک هفته در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، رژیم غذایی استاندارد) قرار گرفتند.

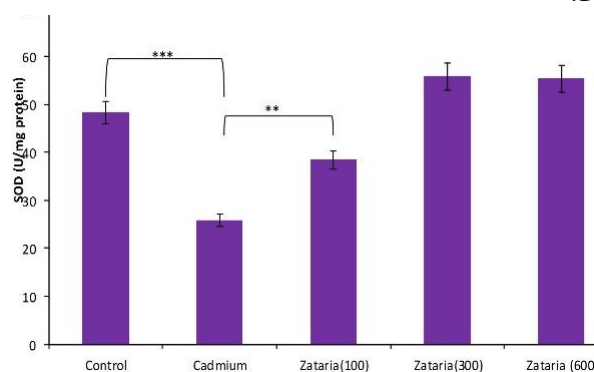
بعد از یک هفته به موش‌ها وزن سنجی شدند و به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در حجم ۵۰۰ میکرولیتر به‌صورت داخل صفاقی و به مدت ۵ روز هر ۲۴ ساعت یک بار تزریق گردید. سپس به‌صورت یکروز در میان و به مدت یک ماه (۱۵ مرتبه) عصاره آبی-الکلی کاکوتی در غلظت‌های ۱۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در حجم ۵۰۰ میکرولیتر سرم فیزیولوژی به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. یک روز پس از آخرین تزریق موش‌ها بیهوش شدند و نمونه خون قلب



شکل ۲- مقایسه فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز بافت کبد در موش‌های مواجهه یافته با کادمیوم و درمان شده با دوزهای مختلف عصاره آبی-الکلی کاکوتی نتایج از کاهش معنی‌دار فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز در گروه کادمیوم در مقایسه با کنترل حکایت دارد در صورتی‌که تیمار با عصاره از شدت کاهش فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز به‌طور معنی‌داری کاسته است.



شکل ۳- مقایسه فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز بافت کبد در موش‌های مواجهه یافته با کادمیوم و درمان شده با دوزهای مختلف عصاره آبی-الکلی کاکوتی نتایج از کاهش معنی‌دار فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز در گروه کادمیوم در مقایسه با کنترل حکایت دارد در صورتی‌که تیمار با عصاره از شدت کاهش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز به‌طور معنی‌داری کاسته است.



شکل ۴- مقایسه فعالیت SOD بافت کبد در موش‌های مواجهه یافته با کادمیوم و درمان شده با دوزهای مختلف عصاره آبی-الکلی کاکوتی

جهت آزمایشات بیوشیمیایی و هماتولوژیک و نیز نمونه بافت کبد جهت آزمایشات استرس اکسیداتیو جدا گردید.

از نمونه خون اخذ شده از موش‌ها، سرم جدا شد و فاکتورهای فعالیت کبدی شامل ALT, AST, ALP, Alb, Bill توسط کیت پارس آزمون (ایران) بر طبق راهنمای شرکت سنجش شد.

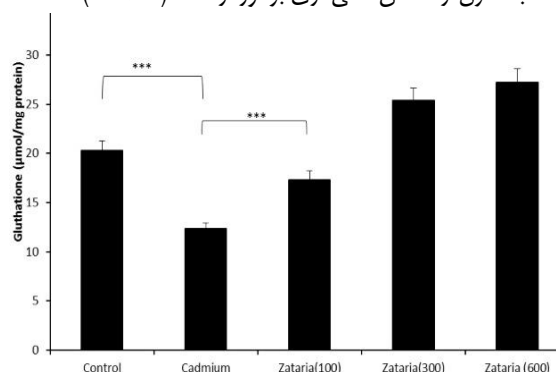
از نمونه‌های کبد جدا شده هموژن بافتی تهیه شد و پس از رسوب با سانتریفیوژ مایع رویی آن جهت سنجش پروتئین، اندازه‌گیری غلظت مالون دی‌آلدهید (MDA)، گلوتاتیون، سنجش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و گلوتاتیون ردوکتاز (GSR) و سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) جدا گردید. سنجش‌ها با استفاده از کیت‌های تجاری (Biovision, USA) بر طبق راهنمای کاربری کیت انجام شد.

داده‌های مختلف این پژوهش با کمک نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $P < 0.03$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

آزمایشات بیوشیمیایی نشان می‌دهد که در گروه مواجهه یافته با کادمیوم آسیب اکسیداتیو به کبد وارد شده و منجر به افزایش معنی‌دار شتخص‌های استرس اکسیداتیو در مقایسه با گروه کنترل گردیده است.

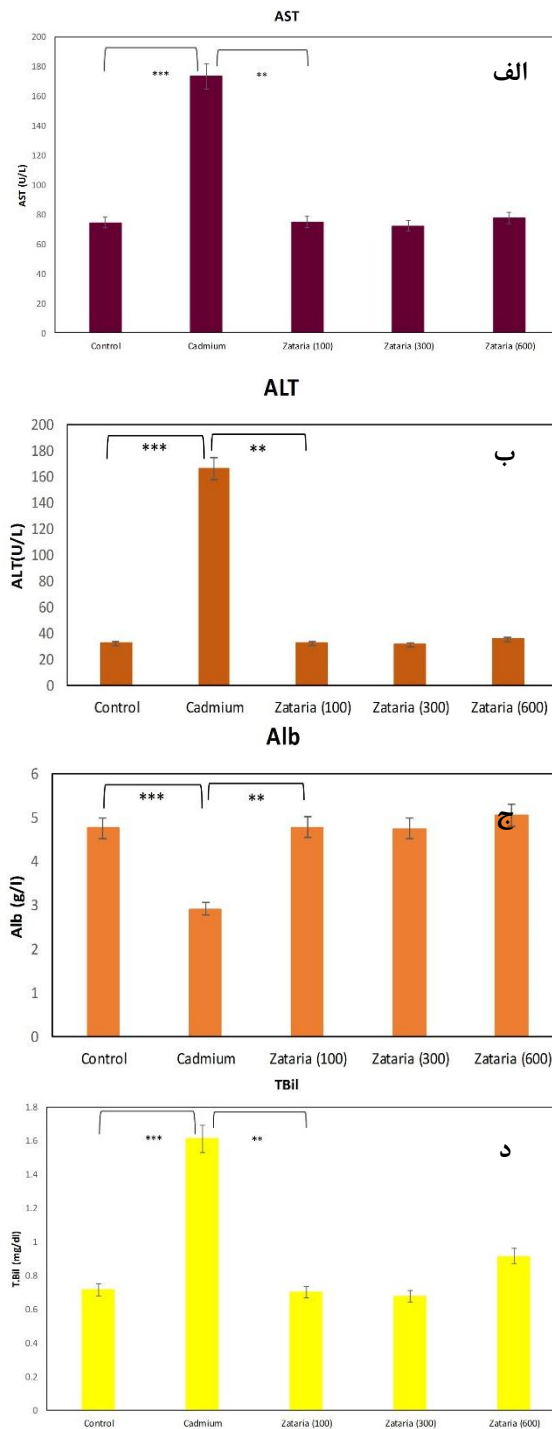
همان‌طور که شکل ۱ نشان می‌دهد مقادیر گلوتاتیون در گروه کادمیوم در مقایسه با کنترل از کاهش معنی‌داری برخوردار است ($P < 0.05$).



شکل ۱- مقایسه میزان گلوتاتیون بافت کبد در موش‌های مواجهه یافته با کادمیوم و درمان شده با دوزهای مختلف عصاره آبی-الکلی کاکوتی نتایج از کاهش معنی‌دار غلظت گلوتاتیون در گروه کادمیوم در مقایسه با کنترل حکایت دارد در صورتی‌که تیمار با عصاره از شدت کاهش گلوتاتیون به‌طور معنی‌داری کاسته است.

این شرایط همین‌طور در مورد فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون ردوکتاز (شکل ۲) ($P < 0.03$) و گلوتاتیون پراکسیداز (شکل ۳) ($P < 0.05$) و نیز سوپر اکسید دیسموتاز (شکل ۴) ($P < 0.01$) نیز دیده می‌شود.

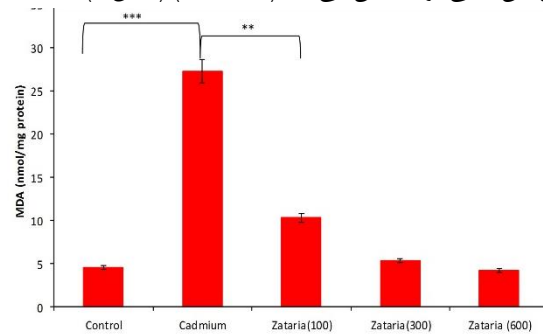
کنترل حکایت دارد در صورتی که تیمار با عصاره از شدت این تغییرات به‌طور معنی‌داری کاسته است.



شکل ۵- مقایسه MDA بافت کبد در موش‌های مواجهه‌یافته با کادمیوم و درمان شده با دوزهای مختلف عصاره آبی-الکلی کاکوتی

نتایج از کاهش معنی‌دار فعالیت SOD در گروه کادمیوم در مقایسه با کنترل حکایت دارد در صورتی که تیمار با عصاره از شدت کاهش فعالیت SOD به‌طور معنی‌داری کاسته است.

همچنین در گروه کادمیوم مقادیر MDA در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد ($P < 0.001$) (شکل ۵)



شکل ۶- مقایسه MDA بافت کبد در موش‌های مواجهه‌یافته با کادمیوم و درمان شده با دوزهای مختلف عصاره آبی-الکلی کاکوتی

نتایج از کاهش معنی‌دار MDA در گروه کادمیوم در مقایسه با کنترل حکایت دارد در صورتی که تیمار با عصاره از شدت کاهش MDA به‌طور معنی‌داری کاسته است.

از شکل ۱ آنگونه برمی‌آید مقادیر گلوکوتایتون در گروه تحت تیمار با عصاره آبی الکلی به‌صورت وابسته به دوز باعث افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه کادمیوم گردیده است ($P < 0.03$) ولی در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت که معنی‌دار نبود ($P < 0.05$). همچنین در تصویر دو مشخص می‌شود که تیمار با عصاره آبی-الکلی کاکوتی به‌صورت وابسته به دوز باعث افزایش معنی‌دار فعالیت گلوکوتایتون ردوکتاز در مقایسه با گروه کادمیوم شده است ($P < 0.03$) در صورتی که اختلاف با کنترل معنی‌دار نبود. این تغییرات در مورد فعالیت گلوکوتایتون پراکسیداز (شکل ۳) و نیز سوپراکسید دیسموتاز (شکل ۴) دیده می‌شود. از طرفی هم راستا با تغییرات افزایشی فعالیت آنزیم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی، غلظت MDA به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کادمیوم به‌صورت وابسته به دوز نشان می‌داد.

همچنین میزان فعالیت آنزیم‌های کبدی متعقب آسیب کبدی ناشی از استرس اکسیداتیو در گروه کادمیوم در مقایسه با کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد که در تیمار با کاکوتی به‌صورت وابسته به دوز کاهش یافته بود (شکل ۶، الف-ب). از طرفی مقادیر آلبومین به معنی فعالیت هپاتوسیت‌ها کاهش معنی‌داری در گروه کادمیوم در مقایسه با کنترل از خود نشان داد (شکل ۶ ج).

نتایج از افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های کبدی (الف، ب) و کاهش آلبومین (ج) و نیز افزایش بیلی روبین (د) در گروه کادمیوم در مقایسه با

باتوجه به افزایش فعالیت شاخص‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی وابسته به دوز در گروه‌های تحت درمان امکان‌پذیر است. در این مطالعه نشان داده شد که گروه کادمیوم سطوح بالایی از استرس اکسیداتیو و آسیب کبدی ناشی از آن را دارا هستند در صورتی که این تغییرات در گروه‌های تحت درمان در مقایسه با کنترل معنی‌دار نبود ولی در مقایسه با گروه کادمیوم معنی‌دار بود.

آنچه از نتایج مطالعه حاضر استنباط می‌شود این است که عصاره آبی الکی کاکوتی که یک گیاه معطر بومی است می‌تواند باتوجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود از ایجاد اثرات سمی کادمیوم در کبد جلوگیری کند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه کسانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌کنیم.

References

- Zhang R, Liu Y, Xing L, Zhao N, Zheng Q, Li J, et al. The protective role of selenium against cadmium-induced hepatotoxicity in laying hens: Expression of Hsps and inflammation-related genes and modulation of elements homeostasis. *Ecotoxicol Environ Saf* 2018;159:205-12. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.05.016
- Almeer RS, Alarifi S, Alkahtani S, Ibrahim SR, Ali D, Moneim A. The potential hepatoprotective effect of royal jelly against cadmium chloride-induced hepatotoxicity in mice is mediated by suppression of oxidative stress and upregulation of Nrf2 expression. *Biomed Pharmacother* 2018;106:1490-8. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.089
- Refaie MM, El-Hussieny M, Zenhom NM. Protective role of nebulivol in cadmium-induced hepatotoxicity via downregulation of oxidative stress, apoptosis and inflammatory pathways. *Environ Toxicol Pharmacol* 2018;58:212-9. doi: 10.1016/j.etap.2018.01.011
- Messaoud H, Mesbah L, Mouloud Y, Aimène MM. Effects of propolis on cadmium-induced hepatotoxicity in rats. *Transylvanian Review* 2018;1:.
- Aladeyelu S, Onyejike D, Ogunlade O, Adeoye O, Gbadamosi M, Ogunlade B, et al. Hepatoprotective role of Moringa oleifera ethanolic leaf extract on Liver functions (Biomarker) in cadmium chloride induced hepatotoxicity in Albino wistar rats. *International Journal of Basic, Applied and Innovative Research* 2018;7:12-7.
- Kamenova K, Gluhcheva Y, Vladov I, Stoykova S, Ivanova J. Ameliorative effect of the anticancer agent salinomycin on cadmium-induced hepatotoxicity and renal dysfunction in mice. *Environmental Science and Pollution Research* 2018;25:3616-27.
- Wang Y, Mandal AK, Son Y-O, Pratheeshkumar P, Wise JT, Wang L, et al. Roles of ROS, Nrf2, and autophagy in cadmium-carcinogenesis and its prevention by sulforaphane. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018;353:23-30. doi: 10.1016/j.taap.2018.06.003
- Morabito R, Remigante A, Arcuri B, Marino A, Giammanco M, La Spada G. Effect of cadmium on anion exchange capability through Band 3 protein in human erythrocytes. *Journal of Biological Research-Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale*. 2018;91:1-7. doi: 10.4081/jbr.2018.7203
- Nazemismalman B, Vahabi S, Yazdinejad A, Haghghi F, Jam MS, Heydari F. Comparison of antimicrobial effect of Ziziphora tenuior, dracocephalum moldavica, ferula gummosa, and prangos ferulacea essential oil with chlorhexidine on Enterococcus faecalis: An in vitro study. *Dent Res J* 2018;15:111-6.

همچنین هم راستا با افزایش فعالیت آنزیم‌ها غلظت بیلی روبین نیز در گروه کادمیوم افزایش یافته بود که در مقایسه با کنترل معنی‌دار بود و در گروه تیمار به‌صورت وابسته به دوز کاهش یافته بود (شکل ۶د).

نتایج

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مواجهه حاد با کادمیوم باعث ایجاد آسیب کبدی شده و این آسیب با اختلال عملکرد کبد همراه است به‌طوری‌که باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی در سرم موش‌ها شده بود. مکانیسم دخیل در ایجاد این آسیب به افزایش فعالیت استرس اکسیداتیو نسبت داده می‌شود. به‌طوری‌که با درمان با عصاره آبی-الکی گیاه کاکوتی این اثر کاهش معنی‌داری نشان داد.

مطالعات مختلف گزارش کردند که مواجهه یافتن با کادمیوم باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود (۱۶-۱۳). پاری و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند تزریق ۳ گرم بر کیلوگرم بر حسب وزن موش در روز و به مدت ۳ هفته افزایش معناداری در پراکسیداسیون لیپیدی ایجاد می‌کند (۱۵). هاستون و همکاران در مطالعه خود گزارش کرد کادمیوم به علت تمایل بالای ترکیب با گروه‌های تیول و آنتی اکسیدان‌های حاوی سولفور باعث کاهش سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود (۱۷).

پاتک و همکاران گزارش کردند که مواجهه یافتن با کادمیوم باعث افزایش سازش آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود (۱۶). بابو و همکاران گزارش کردند پراکسیداسیون لیپیدی پلاسما در این افراد در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری دارد (۱۴).

آنچه از مطالعات مشابه استنباط می‌شود مکانیسم ایجاد آسیب کبدی در مواجهه حاد با کادمیوم، القای سیستم استرس اکسیداتیو است به‌طوری‌که احتمالاً از طریق واکنش فنتون-هابروایس و ایجاد رادیکال‌های آزاد این آسیب پیش می‌رود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که درمان با عصاره آبی-الکی به‌دلیل دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی که در مطالعات محققان به اثبات رسیده بود توانسته در برابر استرس اکسیداتیو القا شده توسط کادمیوم کلراید مقاومت کرده و از آسیب بافتی در کبد جلوگیری کند. این مسأله در اختلاف معنی‌دار نتایج آنزیم‌های کبدی در گروه‌های تحت تیمار با گروه کادمیوم مشخص بود و البته این فرآیند حالت وابسته به دوز داشت. این‌گونه استنباط می‌شود که ترکیبات این عصاره با خواص آنتی اکسیدانی که دارا هستند توانسته‌اند در برابر استرس اکسیداتیو القا شده ناشی از کادمیوم مقابله نموده و از آسیب بافتی بکاهند و لذا افزایش معنی‌داری در مقایسه با کنترل نداشته باشیم. از طرفی فعالیت طبیعی کبد با مشاهده مقادیر آلبومین و بیلی روبین با اختلاف غیر معنی‌دار در مقایسه با کنترل خود را نشان می‌دهد به‌طوری‌که این تغییرات در مقایسه با گروه کادمیوم معنی‌دار بود. توجه این مکانیسم پیشنهادی

11. Ghanadian M, Shamaeezadeh N, Mohammadi P, Mohajeri M. A new validated high-performance liquid chromatography method for standardization of rosmarinic acid in *Salvia* extracts. *Journal of Herbmmed Pharmacology* 2018;7:44-50. doi: 10.15171/jhp.2018.08
12. Upadhyay P, Mishra SK, Purohit S, Dubey G, Singh Chauhan B, Srikrishna S. Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic potential of silver nanoparticles synthesized using flavonoid rich alcoholic leaves extract of *reinerwardtia indica*. *Drug and Chemical Toxicology* 2018:1-11.
13. Latinwo LM, Badisa VL, Ikediobi CO, Odewumi CO, Lambert A-TT, Badisa RB. Effect of cadmium-induced oxidative stress on antioxidative enzymes in mitochondria and cytoplasm of CRL-1439 rat liver cells. *International journal of molecular medicine*. 2006;18:477-81.
14. Babu KR, Rajmohan HRR, Rajan BKM. Plasma lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes status in workers exposed to cadmium. *Toxicology and industrial health*. 2006;22:329-35.
15. Pari L, Murugavel P, Sitasawad S, Kumar KS. Cytoprotective and antioxidant role of diallyl tetrasulfide on cadmium induced renal injury: an in vivo and in vitro study. *Life sciences*. 2007;80:650-8.
16. Pathak N, Khandelwal S. Role of oxidative stress and apoptosis in cadmium induced thymic atrophy and splenomegaly in mice. *Toxicology letters*. 2007;169:95-108.
17. Houston MC. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med*. 2007;13:S128-S33.
10. Dalar A, Mukemre M, Unal M, Ozgokce F. Traditional medicinal plants of ađri province, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology* 2018;226:56-72. doi: 10.1016/j.jep.2018.08.004



Reduce the Cadmium-Induced Hepatotoxicity Using Hydro-Alcoholic Extract of Zataria

Hossein Khastar (Ph.D.)¹, Mona Fakharpour (M.Sc.)², Safdar Mehdizadeh Shermeh (M.Sc.)³, Ali Zarei Mahmoudabadi (Ph.D.)⁴, Roghayeh Beygzadeh ()⁵, Moslem Jafariani (Ph.D.)^{6*}, Iman Sadeghi (Ph.D.)⁷

1- Dept. of Physiology, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Sahroud, Iran.

2- Dept. of Biochemistry, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran. Iran.

3- Dept. of Toxicology, Veterinary School, Tehran University, Tehran, Iran.

4- Dept. of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Baghiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran.

6- Clinical Biochemistry, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Sahroud, Iran.

7- Dept. of Genetic, Ceinge Biotechnologia Avanzate, Napoli, Italy.

Received: 2018/12/9, Accepted: 2019/1/9

Abstract:

Introduction: Cadmium is a very toxic heavy metal that can be toxic by inducing oxidative stress in the liver. The aim of this study was to reduce the effects of liver toxicity due to exposure to cadmium using hydrocarbon extract of Zataria tenuior plants.

Methods: This study was an experiment-interventional study in which 30 rats were injected intraperitoneally with 300 μ M cadmium in 5 ml rats in 5 groups (5 mice) at a dose of 2 ml/kg body weight for 5 days. After the fifth injection, the treatment of the rats was performed using a Zataria extract at doses of 100, 300 and 600 mg/kg body weight for one month. Then, the liver was extracted and the amount of protein, glutathione, malondialdehyde, SOD and the genome failure was examined. The results were analyzed using ANOVA and the significance level was less than 0.05.

Results: Liver toxicity was associated with increased activity of liver enzymes, increased oxidative stress due to reduction of glutathione levels ($P < 0.05$) and superoxide dismutase ($P < 0.001$) and increased levels of malondialdehyde ($P < 0.001$) glutathione reductase ($P < 0.003$) and glutathione peroxidase ($P < 0.005$) in cadmium group compared to controls. In groups treated with hydroalcoholic extract of Zataria, reduction of liver toxicity decreased with decreased activity of liver enzymes, decreased oxidative stress due to increased levels of glutathione ($P < 0.05$), superoxide dismutase ($P < 0.001$) and decreased levels of malondialdehyde ($P < 0.001$) compared to the cadmium group.

Conclusion: Hydroalcoholic extract of zataria increased the antioxidant capacity by strengthening the antioxidant defense system, reducing the toxic effects of cadmium accumulation in rat liver.

Keywords: Cadmium, Zataria, Antioxidant, Oxidative stress, Liver toxicity

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: M. Jafarisani, Email: moslem.jafarisani@gmail.com.

Citation: Khastar H, Fakharpour M, Mehdizadeh Shermeh S, Zarei Mahmoudabadi A, Beygzadeh R, Jafariani M, Sadeghi I. Reduce the cadmium-induced hepatotoxicity using hydro-alcoholic extract of Ziziphora tenuior. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2019;13 (4):56-62.