Original Article

The effect of essential oil of *Achillea wilhelmsii* flowers on cisplatin-induced hepatotoxicity

Ghanbari S[1], Amjad L[2*], Shahanipur K[3]

1- Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, I. R. Iran.
2- Department of Biology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, I. R. Iran.
3- Department of Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, I. R. Iran.

Received December 22, 2016; Accepted July 9, 2017

Abstract:

Background: The essential oil of *Achillea wilhelmsii* has anti-inflammatory and antioxidant properties. Cisplatin is one of the most important anticancer drugs that are widely used to treat various types of cancers. This study aimed at examining the effects of the essential oil of *A. wilhelmsii* flowers on cisplatin-induced hepatotoxicity in rats.

Materials and Methods: In this study, 36 male Wistar rats weighing 200-250 g were divided into 6 groups: 1) control, 2) cisplatin (0.4 mg/kg), 3) cisplatin and essential oil (30 mg/kg), 4) cisplatin and essential oil (60 mg/kg), 5) essential oil (30 mg/kg) and 6) essential oil (60 mg/kg).The injection was performed in the groups every day for 8 weeks. Then, serum levels of liver enzymes were measured and the liver tissue was removed for histopathological studies.

Results: The results showed no significant changes in the albumin level ($P>0.05$). However, the activities of hepatic factors ALT, AST, ALP and bilirubin were decreased significantly in the groups received essential oil 30 and 60 mg/kg + cisplatin and in groups only received the essential oil 30 and 60 mg/kg compared to the cisplatin group ($P<0.05$). Histopathological analysis of liver showed a significant difference in all groups compared to the control group, which this difference in the group received essential oil 60 mg/kg + cisplatin was higher than other groups.

Conclusion: The essential oil of *A. wilhelmsii* decreases serum levels of liver factors and bilirubin against cisplatin.

Keywords: *Achillea wilhelmsii*, Essential oil, Cisplatin, Liver

* **Corresponding Author.**
Email: amjad.leila@gmail.com
Tel: 0098 913 327 3349
Fax: 0098 313 742 0135

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2017; Vol. 21, No 5, Pages 398-406

Please cite this article as: Ghanbari S, Amjad L, Shahanipur K. The effect of essential oil of *Achillea wilhelmsii* flowers on cisplatin-induced hepatotoxicity. ***Feyz*** 2017; 21(5): 398-406.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-08]

بررسی تاثیر اسانس گل‌های گیاه بومادران (*Achillea wilhelmsii*) بر سمیت کبدی حاصل از سیس‌پلاتین

سحر قنبری [۱]، لیلا امجد [۲*]، کهین شاهانی پور [۳]

خلاصه:

سابقه و هدف: اسانس گل‌های گیاه *Achillea wilhelmsii* دارای اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی است. سیس‌پلاتین یکی از مهم‌ترین داروهای ضدسرطان است که به‌وفور برای درمان انواع مختلف سرطان‌ها به‌کار برده می‌شود. هدف از انجام این تحقیق بررسی تاثیر اسانس گل‌های گیاه *Achillea wilhelmsii* بر سمیت کبدی سیس‌پلاتین در موش‌های صحرایی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم به ۶ گروه زیر تقسیم شدند: کنترل؛ سیس-پلاتین (۰/۴ mg/kg)؛ سیس‌پلاتین و اسانس (۳۰mg/kg)؛ سیس‌پلاتین و اسانس (۶۰mg/kg)؛ اسانس (۳۰mg/kg) و اسانس (۶۰mg/kg). تزریق به گروه‌ها به‌مدت ۸ هفته هر روز انجام شد. سپس سطح سرمی آنزیم‌های کبدی مورد سنجش قرار گرفت و بافت کبد نیز جهت مطالعات هیستوپاتولوژیکی خارج گردید.

نتایج: تغییرات معنی‌داری در میزان آلبومین مشاهده نشد ($P>0/05$)، درحالی‌که در فعالیت فاکتورهای کبدی ALP، AST، ALT و بیلی‌روبین کاهش معنی‌داری در گروه‌های دریافت کننده اسانس ۶۰ mg/kg و ۳۰ به‌همراه سیس‌پلاتین و گروه‌های اسانس به‌تنهایی نسبت به گروه سیس‌پلاتین مشاهده شد ($P<0/05$). مطالعات بافت شناسی کبد نیز اختلاف در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل را نشان داد که این اختلاف در گروه دریافت‌کننده اسانس ۶۰ mg/kg به‌همراه سیس‌پلاتین از سایر گروه‌ها بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: اسانس گیاه بومادران موجب کاهش سطح سرمی فاکتورهای کبدی و بیلی‌روبین در مواجهه با سیس‌پلاتین می‌گردد.

واژگان کلیدی: بومادران، اسانس، سیس‌پلاتین، کبد

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۶، صفحات ۴۰۶-۳۹۸

مقدمه

سیس‌پلاتین یکی از مهم‌ترین داروهای ضدسرطان است که به‌وفور برای درمان انواع مختلف سرطان‌ها به‌کار برده می‌شود. این دارو دارای خاصیت قوی ضدسرطانی علیه طیف وسیعی از بدخیمی‌ها، از جمله سرطان‌های تخمدان، بیضه، ناحیه گردن، مثانه، ریه و همچنین سایر تومورهای مقاوم به رژیم درمانی ضدسرطان می‌باشد. باوجود اثرات مفید بالینی سیس‌پلاتین در درمان سرطان، این دارو دارای اثرات جانبی توکسیک متعددی نظیر اثرات نفرو-توکسیک، نوروتوکسیک و توکسیک سیستم شنوایی می‌باشد. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو نقش مهمی در برابر سمیت کبدی ایفا می‌کند؛ بنابراین مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها در رژیم غذایی روزانه بسیار حائز اهمیت است [۲،۱].

مواد بیولوژیک با منشا گیاهی به‌علت سهولت دسترسی، کاهش عوارض جانبی و قیمت مناسب به‌عنوان جایگزین‌های شایسته داروهای صناعی همواره مورد بحث بوده و از چنددهه اخیر به‌طور خاص موردتوجه محققین قرار گرفته‌اند [۳]. گیاه بومادران (*Achillea wilhelmsii*) از تیره کاسنی محسوب می‌شود. این تیره با داشتن حدود ۱۰۰۰ جنس و ۲۰۰۰۰ گونه در تمام سطح کره زمین پراکنده است و در مناطق معتدل و سرد به فراوانی می-روید [۴]. بومادران در مناطق مختلف اروپا و شمال آمریکا و نواحی معتدل آسیا از جمله ایران رشد می‌کند. عصاره الکلی سرشاخه‌های گل‌دار آن پایین‌آورنده چربی و فشار خون است [۵] عصاره آبی- الکلی آن اثر مهاری بر ترشح اسید معده از طریق مهار عصب واگ معده دارد [۶]. عصاره آبی این گیاه دارای اثرات تحریک کننده‌ای در ایمنی هومورال و سلولار است [۷]. سرشاخه-های گل‌دار این گیاه سرشار از فلاونوئید و سزکوئی‌ترپن لاکتون بوده [۸] و گرده‌های آن نیز به شدت آلرژی‌زا است [۹]. این گیاه به دلیل دارابودن تانن و مواد تلخ و معطر، مقوی اعصاب و قلب است؛ به‌طوری‌که در موارد درمانی مختلف مانند خستگی عمومی، ضعف و التهاب ماهیچه‌های قلبی و همچنین در بیماری‌های عصبی مانند ضعف اعصاب و صرع مفید بوده و مورد استفاده قرار گرفته است [۱۱،۱۰]. این گیاه دارای ساقه ضخیم و استوانه‌ای کم‌وبیش

[۱] کارشناسی ارشد بیوشیمی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

[۲] استادیار، گروه زیست شناسی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

[۳] استادیار، گروه بیوشیمی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**
اصفهان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، دانشکده علوم زیستی، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۳۳۲۷۳۳۴۹ **دورنویس:** ۰۳۱۳۷۴۲۰۱۳۵

پست الکترونیک: amjad.leila@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۰/۳ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۶/۴/۱۸

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-08]

ایستاده و مختصرا کرک‌پوش است، موسم گل‌دهی آن اردیبهشت و خرداد ماه است [۱۲]. اسانس گل‌های بومادران حاوی کامازولن، سینئول و بورنئول است که خواص ضد التهابی، ضد اسپاسم، ضد شوره سر، تحریک رشد مو و التیام موضعی پوست را نشان می‌دهد [۱۴،۱۳]. از گونه‌های دیگر گیاه بومادران می‌توان به -fragrantssi ma اشاره نمود که مصرف آن باعث افزایش تغییرات قابل توجهی در پروتئین کل و گلبولین و کاهش معنی‌دار آنزیم کبدی آلکالن فسفاتاز، اوره و کراتینین می‌گردد [۱۵]. کبد دومین اندام بزرگ در بدن انسان است و جایگاه اصلی برای سوخت‌وساز و دفع مواد از بدن می‌باشد. تنظیم هموستاز بدن نقش شگفت‌آوری است که کبد با درگیر شدن در اکثر مسیرهای بیوشیمیایی آن را به عهده دارد [۱۶]. استفاده از آنزیم‌ها در تشخیص بیماری‌های کبدی مورد توجه بوده و مشخص شده است که در اثر ضایعات سلولی و متلاشی شدن آن‌ها آنزیم‌های مختلف درون این سلول‌ها وارد جریان خون می‌شوند. آسپارتات آمینوترانسفراز یا گلوتامیک اگزالواستیک ترانس‌آمیناز در سیتوپلاسم و میتوکندری سلول وجود داشته و با غلظت‌های بسیار بالا در بافت‌های مختلف از جمله قلب، کبد، ماهیچه، کلیه و گلبول قرمز توزیع شده است. آلانین آمینوترانسفراز یا گلوتامیک پیرورویک ترانس‌آمیناز به مقدار زیادی در کبد و به مقدار کمتر در ماهیچه‌های عضلانی وجود دارد. این آنزیم نیز یک آنزیم سیتوزولی است که در بالاترین غلظت خود در کبد یافت می‌شود. آلکالن فسفاتازها گروهی از آنزیم‌ها هستند که عمل هیدرولیز فسفاتازها را انجام می‌دهند؛ این آنزیم‌ها به‌طور وسیعی در بافت‌های مختلف توزیع شده‌اند. نقش اصلی آنزیم آلکالن فسفاتاز به‌درستی مشخص نیست، اما چون در غشا سلول جای دارد به‌نظر می‌رسد در عمل تبادل غشا سلولی دخالت داشته باشد. افزایش فعالیت آلکالن فسفاتاز سرمی از منشا کبد و استخوان می‌باشد [۱۷]. با بررسی منابع مشخص گردید مطالعه‌ای روی اثرات محافظتی اسانس بومادران در برابر سمیت کبدی ناشی از سیس‌پلاتین انجام نگرفته است. بنابراین، مطالعه حاضر برای اولین‌بار انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش آزمایشگاهی طی سال ۱۳۹۴ در مرکز تحقیقاتی دانشگاه آزاد اسلامی فلاورجان انجام گرفت. به همین منظور ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم از محل پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی فلاورجان خریداری شدند و به شکل تصادفی در ۶ گروه ۶ تائی شامل ۱-کنترل (شاهد سالم)؛ ۲-سیس‌پلاتین با غلظت ۰/۴ mg/kg (شاهد مسموم)؛ ۳- سیس-پلاتین به‌همراه اسانس با غلظت ۳۰mg/kg؛ ۴- سیس‌پلاتین به-همراه اسانس با غلظت ۶۰mg/kg؛ ۵- اسانس با غلظت ۳۰mg/kg؛ و ۶- اسانس با غلظت ۶۰mg/kg توزیع گردیدند. شرایط نگهداری برای تمام حیوانات یکسان درنظر گرفته شد و پس از یک هفته سازگاری با محیط، آزمایش‌ها روی آن‌ها انجام گرفت. گیاه بومادران در اردیبهشت و خردادماه سال ۱۳۹۴ از منطقه سامان شهرکرد جمع‌آوری گردید و توسط کارشناسان هرباریوم گیاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان تائید شد. سپس، نمونه سرشاخه‌های گل‌دار گیاه از ساقه آن جدا گردید و در محیط تاریک در دمای اتاق قرارداده شد تا خشک شوند. پس از خشک شدن توسط آسیاب برقی پودر شده و در ظرف شیشه‌ای درب‌دار قرار داده شد، در فویل آلومینیومی جهت جلوگیری از برخورد نور پیچیده شد و تا زمان استفاده در دمای خنک قرار داده شد. سپس، از اندام‌های برداشت شده اسانس‌گیری انجام گرفت. در هربار اسانس‌گیری از گیاه آسیاب شده توسط دستگاه کلونجر و به‌روش تقطیر با آب به‌مدت ۳ ساعت اسانس‌گیری انجام شد و اسانس تهیه شده در یخچال نگهداری شد. برای تهیه اسانس با غلظت‌های ۶۰ mg/kg و ۳۰ باتوجه به وزن تقریبی موش‌ها و غلظت اسانس، حجم حلال (مخلوط Tween 80 (ساخت Merck) و نرمال سالین به نسبت ۱ به ۴) و حجم اسانس را مشخص کرده و باهم مخلوط نمودیم و غلظت مورد نظر را تهیه کردیم. سپس، روزانه و به‌مدت ۸ هفته به‌ترتیب ترکیبات زیر به شکل داخل صفاقی به حیوانات تزریق گردید: گروه ۱، نرمال سالین ۲ میلی‌لیتر؛ گروه ۲، نرمال سالین ۲ میلی‌لیتر به‌همراه سیس-پلاتین ۰/۴ mg/kg (ساخت Sigma) به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر؛ گروه ۳، سیس‌پلاتین ۰/۴ mg/kg به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر به‌همراه اسانس ۳۰ mg/kg به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر؛ گروه ۴، سیس‌پلاتین ۰/۴ mg/kg به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر به‌همراه اسانس ۶۰mg/kg به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر؛ گروه ۵، اسانس ۳۰mg/kg به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر؛ و گروه ۶، اسانس ۶۰ mg/kg به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر. بعد از ۲۴ ساعت از آخرین تزریق برای بررسی فاکتورهای کبدی آلانین‌آمینو ترانسفراز (ALT)، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالن فسفاتاز (ALP)، بیلی‌روبین و آلبومین نمونه خون از قلب موش‌ها گرفته شد [۱۸]. برای جداسازی سرم لوله‌های حاوی خون درون دستگاه سانتریفوژ به‌مدت ۱۵ دقیقه قرار داده شد و پس از آن جداسازی سرم انجام گرفت. سپس، با اضافه نمودن معرف‌ها به سرم فاکتورهای مورد نظر سنجش شد. از هر گروه ۲ سر موش صحرایی به‌طور کاملا تصادفی تشریح شدند و بافت کبد آن‌ها

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-08]

جهت مطالعه هیستوپاتولوژیکی خارج شد. از هر گروه ۲ مقطع بافتی جدا گردید و مراحل رنگ‌آمیزی که به‌ترتیب شامل قراردادن بافت کبد درون فرمالین ۱۰ درصد، آب گیری در اتانول، قرار دادن نمونه درون گزیلول، قرار دادن نمونه داخل پارافین مذاب، قالب-گیری، برش نمونه توسط دستگاه میکروتوم، قرار دادن برش‌ها روی لام حاوی ژلاتین، حذف پارافین توسط گزیلول و آب‌دهی، رنگ آمیزی لام‌ها با هماتوکسیلین و ائوزین، آب‌گیری در الکل، چسباندن لام، مطالعه با میکروسکوپ نوری و تهیه عکس بود، روی بافت انجام شد. نتایج حاصل از این مطالعه با استفاده از نرم-افزار SPSS ویرایش ۲۱ و به‌کارگیری آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه (One Way ANOVA)، آنالیز واریانس چندمتغیره (MANOVA) و آزمون LSD مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در تمامی آزمون‌ها سطح معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) در نظر گرفته شد.

نتایج

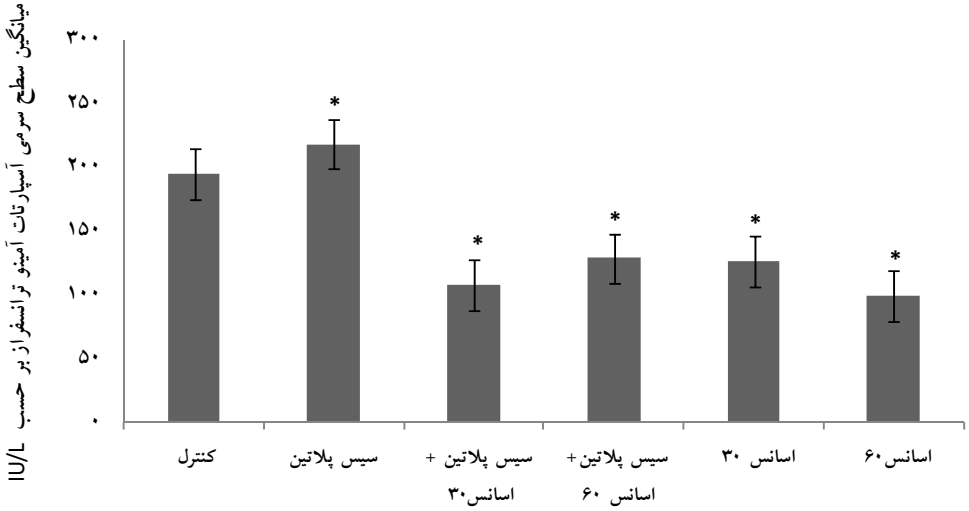
باتوجه به جدول شماره ۱ می‌توان گفت که در موش‌های گروه ۲ که دریافت‌کننده سیس‌پلاتین بودند، سطح سرمی آنزیم‌های آسپارتات آمینو ترانسفراز، آلانین آمینو ترانسفراز، آلکالن فسفاتاز، و بیلی روبین در مقایسه با گروه شاهد سالم افزایش معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) داشته و میزان آلبومین سرمی نیز افزایش نشان داد که البته این افزایش معنی‌دار نبود ($P>۰/۰۵$). در گروه ۳ که سیس-پلاتین (۰/۴ mg/kg) و غلظت پایین اسانس (۳۰ mg/kg) را دریافت کردند، سطح سرمی آنزیم‌های آسپارتات آمینو ترانسفراز، آلانین آمینو ترانسفراز، آلکالن فسفاتاز کاهش معنی‌داری نسبت به گروه‌های شاهد سالم و شاهد مسموم نشان داد ($P<۰/۰۵$) (نمودارهای شماره ۱ تا ۳)، اما میزان بیلی‌روبین نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معنی‌دار داشته و نسبت به گروه شاهد مسموم کاهش معنی‌داری را به‌همراه داشت ($P<۰/۰۵$) (نمودار شماره ۴)، ضمن اینکه سطح سرمی آلبومین نیز در این گروه نسبت به گروه شاهد سالم افزایش و نسبت به گروه شاهد مسموم کاهش نشان داد که معنی‌دار نبود ($P>۰/۰۵$) (نمودار شماره ۵). در گروه ۴ که سیس‌پلاتین (۰/۴ mg/kg) و غلظت بالای اسانس (۶۰mg/kg) را دریافت کردند میزان آنزیم‌های آسپارتات آمینو ترانسفراز، آلانین آمینو ترانسفراز و آلکالن فسفاتاز نسبت به گروه‌های شاهد سالم و مسموم کاهش نشان داد که برای آسپارتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز این کاهش معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$) و برای آلکالن فسفاتاز معنی‌دار نبود. همچنین، سطح سرمی بیلی‌روبین در این گروه نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معنی‌دار و نسبت به گروه شاهد مسموم کاهش معنی‌دار نشان داد ($P<۰/۰۵$). سطح سرمی آلبومین در این گروه نیز نسبت به گروه شاهد سالم افزایش و نسبت به گروه شاهد مسموم کاهش نشان داد که معنی-دار نبود. در گروه ۵ که دریافت‌کننده اسانس با غلظت پایین (۳۰ mg/kg) بودند، سطح سرمی آنزیم‌های آسپارتات آمینو ترانسفراز، آلانین آمینو ترانسفراز و آلکالن فسفاتاز نسبت به گروه-های ۱ و ۲ کاهش نشان دادند که این کاهش در مورد آسپارتات آمینو ترنسفراز و آلکالن فسفاتاز معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$) و در مورد آلانین آمینو ترانسفراز معنی‌دار نبود. همچنین، میزان بیلی-روبین در این گروه نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معنی‌دار و نسبت به گروه شاهد مسموم کاهش معنی‌دار نشان داد ($P<۰/۰۵$). سطح سرمی آلبومین در این گروه نسبت به گروه شاهد سالم افزایش و نسبت به گروه شاهد مسموم کاهش نشان داد که معنی-دار نبود. در گروه ۶ که دریافت کننده اسانس با غلظت بالا (۶۰mg/kg) بودند، سطح سرمی آنزیم‌های آسپارتات آمینو ترانسفراز، آلانین آمینو ترانسفراز و آلکالن فسفاتاز نسبت به گروه‌های شاهد سالم و مسموم کاهش معنی‌دار نشان داد، ضمن اینکه میزان بیلی‌روبین در این گروه نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معنی‌دار و نسبت به گروه شاهد مسموم کاهش معنی‌دار نشان داد ($P<۰/۰۵$). همچنین، سطح سرمی آلبومین نیز در این گروه نسبت به گروه ۱ افزایش و نسبت به گروه ۲ کاهش نشان داد که معنی‌دار نبود. مطالعه آسیب‌شناسی بافت کبد در تمامی گروه‌ها نشان داد که موش‌های گروه ۱ ساختار طبیعی و سالم کبد را دارا هستند (شکل شماره ۱-الف). نمونه بافت کبد گروه‌های ۳ و ۴ (سیس‌پلاتین + اسانس با غلظت ۶۰ و ۳۰ mg/kg) تخریب و تغییرات بافتی شدیدتری را نسبت به سایر گروه‌ها از خود نشان دادند که البته آسیب بافتی در گروه ۴ که دریافت کننده سیس-پلاتین و اسانس با غلظت بیشتر بود، شدیدتر از گروه ۳ بود (شکل شماره‌های ۱-ج و ۱-د). در نمونه‌های بافتی کبد موش‌هایی که سیس‌پلاتین دریافت کردند تغییرات بافتی متوسطی مشاهده گردید که این تغییرات نسبت به گروه‌های دریافت کننده اسانس و سیس-پلاتین کمتر و نسبت به گروه‌های دریافت کننده اسانس به‌تنهایی بیشتر بود (شکل شماره ۱-ب). در بافت کبد گروه‌های ۵ و ۶ (اسانس با غلظت ۶۰ و ۳۰ mg/kg) تخریب بافتی ضعیف‌تری نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده گردید که البته این تخریب در گروه ۵ که دریافت کننده اسانس با غلظت کمتر بود، ضعیف‌تر از گروه ۶ بود (شکل‌های شماره ۱-ه و ۱- و).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-08]

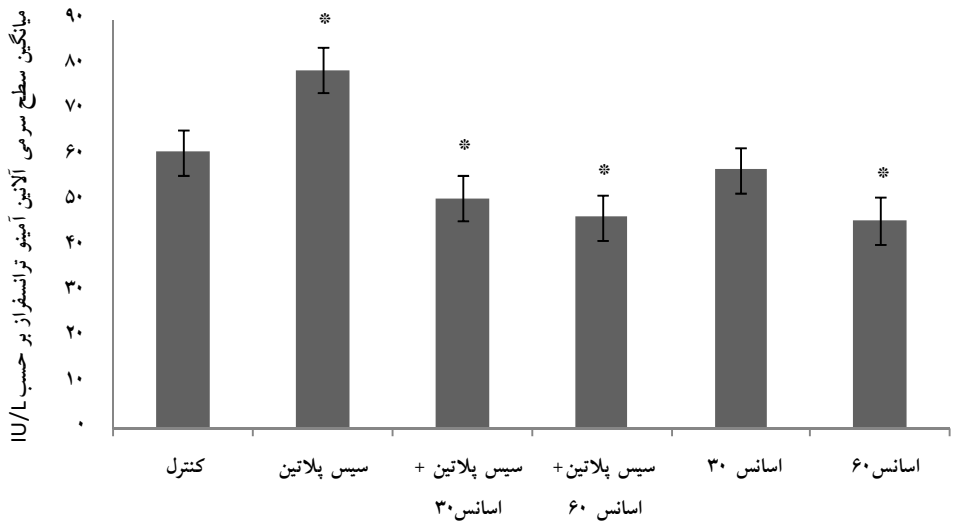
جدول شماره ۱- تاثیر اسانس بومادران بر پارامترهای بیوشیمیایی سرم موش‌صحرایی در آسیب کبدی ناشی از سیس‌پلاتین

گروه/پارامترشیمیایی	آسپارتات آمینو ترانسفراز (U/L)	آلانین آمینو ترانسفراز (U/L)	آلکالن فسفاتاز (U/L)	بیلی روبین (mg/dL)	آلبومین (g/dL)
کنترل	۱۹۴/۸۳±۲۳/۵۶ [b]	۶۱/۰۰±۶/۹۵ [b]	۵۶۶/۱۶±۱۵۲/۷۸ [b]	۰/۸۷±۰/۰۰ [b]	۳/۲۸±۰/۱۱
سیس‌پلاتین	۲۱۸/۵۰±۱۷/۶۶ [a]	۷۹/۱۶±۸/۵۱ [a]	۷۳۱/۰۰±۴۵/۴۳ [a]	۰/۹۴±۰/۰۱ [a]	۳/۴۷±۰/۱۳
سیس‌پلاتین+اسانس (۳۰mg/kg)	۱۰۷/۸۳ ±۲۰/۲۸[ab]	۵۰/۸۳±۱۱/۴۶ [ab]	۲۳۶/۵۰±۱۹/۲۱ [ab]	۰/۹۱±۰/۰۱ [ab]	۳/۳۸±۰/۳۲
سیس‌پلاتین+اسانس (۶۰mg/kg)	۱۲۸/۵۰±۲۳/۹۴ [ab]	۴۶/۵۰±۵/۵۴ [ab]	۴۵۱/۰۰±۱۴۱/۸۷ [b]	۰/۹۳±۰/۰۱ [a]	۳/۴۱±۰/۲۴
اسانس (۳۰mg/kg)	۱۲۵/۸۳±۱۰/۹۶ [ab]	۵۷/۰۰±۱۰/۱۳ [b]	۳۵۸/۵۰±۶۷/۳۲ [ab]	۰/۹۲±۰/۰۱ [a]	۳/۴۰±۰/۱۶
اسانس (۶۰mg/kg)	۹۹/۶۶±۶/۰۵ [ab]	۴۵/۸۳±۴/۰۷ [ab]	۳۱۵/۰۰±۶۷/۸۸ [ab]	۰/۹۲±۰/۰۲ [a]	۳/۳۶±۰/۳۰

مقادیر به‌صورت میانگین±انحراف معیار برای ۶ سر موش صحرایی در هر گروه ارائه شده است. a: اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ و b: اختلاف معنی‌دار با گروه ۲ ($P<0/05$).

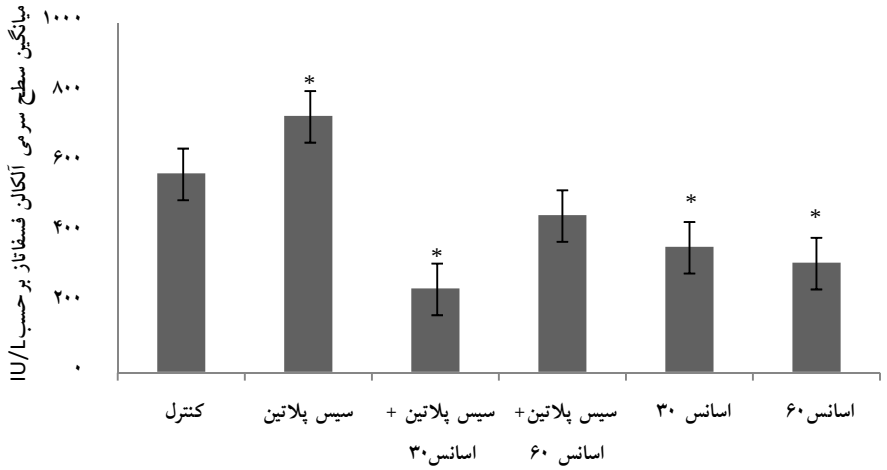


نمودار شماره ۱- اثر اسانس گل‌های گیاه بومادران بر سطح سرمی AST در موش‌های صحرایی به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل * ($P<0/05$).

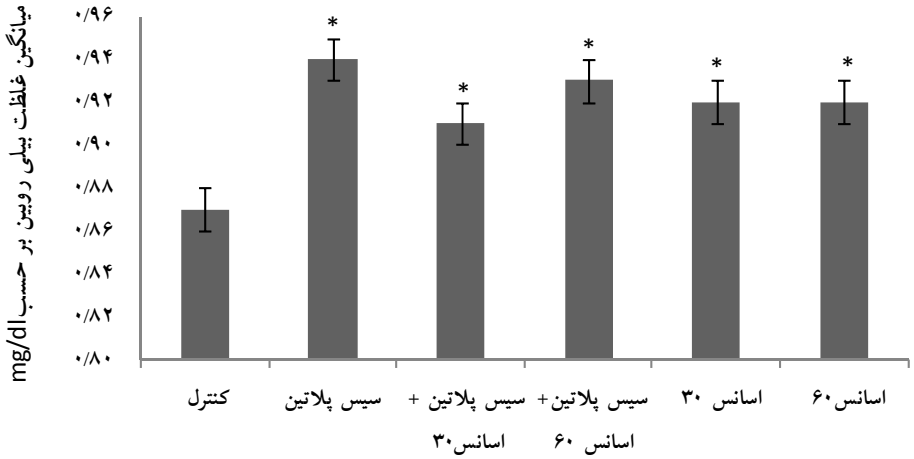


نمودار شماره ۲- اثر اسانس گل‌های گیاه بومادران بر سطح سرمی ALT در موش‌های صحرایی به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل * ($P<0/05$).

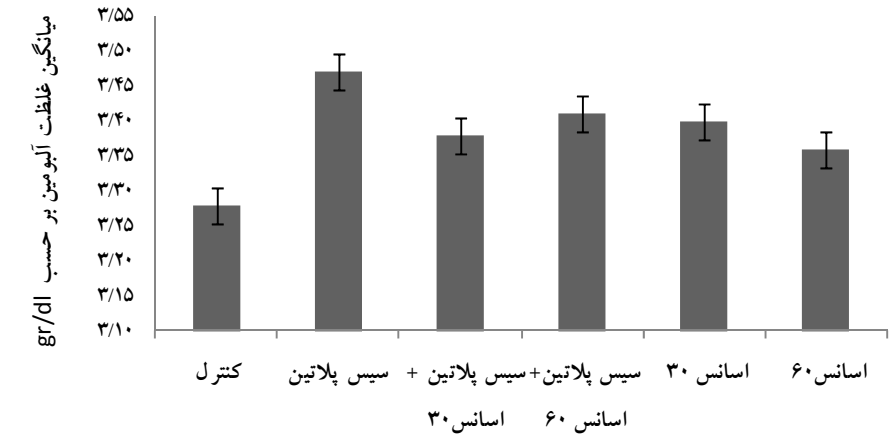
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-08]



نمودار شماره ۳- اثر اسانس گل‌های گیاه بومادران بر سطح سرمی ALP در موش‌های صحرایی به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل * ($P<۰/۰۵$).

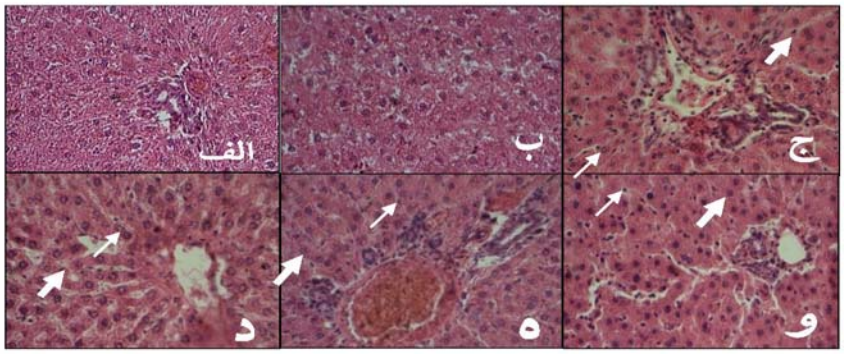


نمودار شماره ۴- اثر اسانس گل‌های گیاه بومادران بر سطح سرمی بیلی‌روبین در موش‌های صحرایی به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل * ($P<۰/۰۵$).



نمودار شماره ۵- اثر اسانس گل‌های گیاه بومادران برسطح سرمی آلبومین در موش‌های صحرایی به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل* ($P<۰/۰۵$).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-08]



شکل شماره ۱- نمای هیستوپاتولوژیکی کبد حیوانات گروه‌های مختلف مطالعه با بزرگ نمایی۴۰۰×

نمای کبد گروه شاهد سالم که ساختار آن طبیعی است (الف). نمای کبد گروه سیس‌پلاتین (شاهد مسموم) که با نکروز و ناپدید شدن سینوزوئیدها همراه است (ب). نمای کبد گروه سیس‌پلاتین و اسانس با غلظت پایین که همراه با تخریب و فاقد هسته شدن هپاتوسیت‌ها (پیکان نازک)، تجمع شدید سلول التهابی و حضور سلول‌های کوپفر در سینوزوئیدها (پیکان ضخیم) بود (ج). نمای کبد گروه سیس‌پلاتین و اسانس با غلظت بالا که حضور سلول التهابی، لیز شدن و خروج هسته هپاتوسیت‌ها و قرارگرفتن دو هسته در کنارهم (پیکان نازک)، رسوب مواد فیبری در دیواره سینوزوئیدها (پیکان ضخیم) قابل رویت است (د). نمای بافت کبد گروه اسانس با غلظت پایین که همراه با تخریب دیواره سیاهرگ مرکز لوبولی، تجمع سلول کوپفر و التهابی (پیکان نازک) و تحلیل و تخریب شدن هسته هپاتوسیت‌ها (پیکان ضخیم) بود (ه). نمای بافت کبد گروه اسانس با غلظت بالا که پرخونی در سینوزوئیدها و سیاهرگ مرکز لوبولی، تجمع سلول کوپفر و التهابی (پیکان نازک)، تراکم بازوفیل اطراف سیاهرگ کبدی، تخریب و بی‌هسته شدن هپاتوسیت‌ها (پیکان ضخیم) و بزرگی بیش از حد هسته برخی هپاتوسیت‌ها و تغییر کروماتین در آن‌ها دیده می‌شود (و).

بحث

نتایج بررسی حاضر نشان‌دهنده آسیب توکسیک کبد در اثر سیس‌پلاتین می‌باشد. این سم با ایجاد آسیب در غشا سلول و هپاتوسیت‌ها باعث رهاشدن آنزیم‌های کبدی از جمله آسپارتات آمینو ترانسفراز، آلانین آمینو ترانسفراز و آلکالن فسفاتاز به داخل خون می‌شود. در این مطالعه سیس‌پلاتین سبب افزایش معنی‌دار مقادیر AST، ALT، ALP و بیلی‌روبین نسبت به گروه شاهد سالم گردید. تغییرات معنی‌دار در مقادیر سرمی AST، ALT، LDH، بیلی‌روبین تام و آلبومین متعاقب تیمار با سیس‌پلاتین در مطالعات مشابه گزارش شده است [۱۸،۱۷]. به‌نظر می‌رسد افزایش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی، بیلی‌روبین و آلبومین نشان‌گر بروز اختلال در عملکرد کبد بعد از مصرف سم می‌باشد و در واقع فعالیت سموم به غلظت و زمان استفاده از آن بستگی دارد. شاید در مطالعه حاضر عامل تاثیر سیس‌پلاتین بر فاکتورهای کبدی علاوه بر مصرف طولانی‌مدت، اندازه‌گیری آنزیم‌ها ۲۴ ساعت بعد از آخرین تزریق بوده که باعث حذف اثر سم نشده است. تغییرات معنی‌دار در مقادیر سرمی آنزیم‌های کبدی در پژوهش مهاجری و دوستار روی اثر حفاظتی عصاره الکلی کلاله زعفران در برابر سمیت کبدی سیس‌پلاتین، مطالعه El-Banna و همکاران روی اثر اسانس دو گیاه *Thymus captatus* و *Salvia officinal* در سمیت با استامینوفن در موش صحرایی، پژوهش Maheswari و همکاران روی اثر عصاره گیاه *Syzygium Cumini* L. بر سمیت ناشی از سیس‌پلاتین و مطالعه Joydeep و همکاران روی نقش حفاظتی اسانس *Nigella sativa* بر سمیت ناشی از ایزونیازید در موش صحرایی با تحقیق حاضر مشابه بوده است [۲۳-۱۹]؛ در این مطالعات استفاده از اسانس و عصاره توانسته آسیب وارد شده به غشا و هپاتوسیت‌های کبدی را کم کرده و سطح سرمی آنزیم‌های کبدی افزایش یافته در خون را کاهش دهد. بازگشت سطح افزایش‌یافته آنزیم‌های کبدی به مقادیر طبیعی خود توسط اسانس بومادران متعاقب آسیب ناشی از مصرف سیس‌پلاتین، احتمالا در اثر ممانعت از نشت آنزیم‌های داخل سلولی به دلیل ایجاد پایداری در غشا سلولی از طریق جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی حاصل شده است. به نظر می‌رسد در این تحقیق تاثیر اسانس از لحاظ محافظت از کبد در برابر سمیت سیس‌پلاتین وابسته به غلظت بوده و با مصرف اسانس با غلظت ۳۰mg/kg نتایج مطلوب‌تری عاید گردیده است که شاید این اتفاق به این دلیل رخ داده که سیس-پلاتین به‌همراه اسانس با غلظت بالا حالت سینرژیسم ایجاد کرده-اند و اسانس نتوانسته سمیت را کاهش دهد و در مقابل اسانس با غلظت کمتر موفق‌تر عمل کرده است. برخلاف پژوهش حاضر نتایج مطالعه شهرکی و همکاران نشان داد که سطح سرمی آنزیم-های کبدی با مصرف عصاره آبی کلپوره افزایش معنی‌داری داشته که خود نشان‌گر حضور ترکیباتی در عصاره گیاه می‌باشد که موجب تخریب هپاتوسیت‌ها و افزایش سطح سرمی آنزیم‌ها شده است [۲۴]. به‌نظر می‌رسد در این پژوهش که از دو غلظت مختلف ۳۰ و ۶۰ mg/kg استفاده گردیده است، اسانس با غلظت بالاتر توانسته به شکل موثرتری سطح سرمی آنزیم‌های کبدی را کاهش دهد؛ پس می‌توان این اتفاق را این‌گونه تفسیر کرد که در اسانس گیاه بومادران حتی با غلظت بالا نیز وجود ترکیباتی نظیر کامفن، ۱

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-08]

و ۸ سینئول و آلفا- پینن که نقش محافظت کبدی را ایفا می‌کنند [۲۱] باعث کاهش آسیب به بافت کبد شده است. مطالعات بافت-شناسی از کبد موش‌ها نشان داد که گروه دریافت‌کننده سیس-پلاتین اختلالاتی را به‌همراه داشته است که این اختلالات در مطالعات مشابه نیز مشاهده گردیده است [۲۲،۲۱]. به‌نظر می‌رسد استفاده از سموم حتی با غلظت کم و مدت زمان کوتاه نیز آسیب بافتی در سینوزوئیدها و هپاتوسیت‌های کبدی ایجاد می‌کند. در بررسی بافت کبد گروه‌های دریافت‌کننده سیس‌پلاتین و اسانس تغییراتی مشاهده گردید که این تغییرات نسبت به گروه شاهد مسموم وسیع‌تر بود، ضمن اینکه این تغییرات در گروه سیس‌پلاتین و اسانس با غلظت بالاتر بیشتر بوده است. در بررسی گیلانی و همکاران پس از استفاده از سم، عصاره گیاه با غلظت مشخص توانسته آسیب بافتی ایجاد شده توسط سم را کاهش دهد [۲۵] که باتوجه به تفاوت نتایج آن‌ها با این تحقیق به‌نظر می‌رسد در پژوهش حاضر اسانس گیاه بومادران به‌ویژه با غلظت بالا به‌همراه سم سینرژیسم ایجاد کرده و اختلالات بافتی ایجاد شده توسط آن-ها نسبت به گروه شاهد مسموم بیشتر بوده است. در مطالعه کلانتری و همکاران در سال ۲۰۱۳ نیز نتایج مشابه مشاهده گردید و در اثر مصرف غلظت‌های مختلف عصاره به‌تنهایی، تغییرات هیستوپاتولوژیکی در بافت کبد موش‌ها به‌وجود آمد [۲۶]. باوجود اینکه اختلالاتی در بافت کبد گروه‌های دریافت‌کننده اسانس به تنهایی دیده شد، اما میزان آسیب بافتی وارده به گروه دریافت‌کننده سیس‌پلاتین و اسانس با غلظت بالا نسبت به گروه دریافت‌کننده اسانس به‌تنهایی بیشتر بود که به‌نظر می‌رسد به‌دلیل سینرژیسم بین اسانس با غلظت بالا و سم این اتفاق رخ داده است. یافته‌های این پژوهش نشان داد که اسانس گیاه بومادران توانسته با خواص آنتی-اکسیدانی خود کبد موش‌ها را در برابر اثرات سمی سیس‌پلاتین محافظت کند و سطح سرمی آنزیم‌های کبدی را در برابر سیس-پلاتین کاهش دهد. بنابراین با شناخت دقیق مواد موثره و اصلی اسانس این گیاه و تعیین مکانیسم‌های موثر در عملکرد آن، این اسانس می‌تواند در موارد شیمی‌درمانی با سیس‌پلاتین جهت پیشگیری از آسیب‌های کبدی به‌عنوان یک داروی گیاهی با خواص آنتی‌اکسیدانی توصیه گردد. لازم به‌ذکر است چگونگی تاثیر غلظت‌های مختلف اسانس و اینکه اسانس این گیاه می‌تواند عامل کاهش اثرات درمانی سیس‌پلاتین گردد یا نه نامعلوم بوده و نیاز به پژوهش‌های بیشتر و گسترده‌تری دارد.

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که اسانس گیاه بومادران موجب کاهش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین در برابر سمیت با سیس‌پلاتین می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از رساله کارشناسی ارشد بیوشیمی در گروه زیست شناسی واحد فلاورجان می باشد. بدین وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود و همکاران را از معاونت پژوهشی و مرکز تحقیقاتی دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان ابراز می دارم و از همکاری آن‌ها صمیمانه قدردانی می کنم.

References:

[1] Mohajeri D, Doustar Y. The protective effect of alcoholic extract of saffron against liver toxicity of cisplatin in rat. ***Med Sci J Islamic Azad Univer Tehran Med Bran*** 2011; 21(4): 251-61. [in Persian]

[2] Farooqui Z, Afsar M, Rizwan S, Ahmed Khan A, Khan F. Oral administration of *Nigella sativa* oil ameliorates the effect of cisplatin on membrane enzymes, carbohydrate metabolism and oxidative damage in rat liver. ***Toxicol Rep*** 2016; 3: 328–35.

[3] Izadi Z, Sorooshzadeh A, Modarres Sanavi SA, Esna-Ashari M, Davoodi P. Investigation on antimicrobial effects of essential oil of purple coneflower (*Echinacea purpurea* L.) and identification of its chemical compounds. ***Iranian South Med J*** 2014; 17(1): 58-69. [in Persian]

[4] Amjad L, Anther Developmental Stages, Microsporogenesis, Allergy-forming Properties and Anti-allergy Plant *Achillea wilhelmsii* [Dissertation]. Tehran. Islamic Azad University, Science and Research. 2008.

[5] Asgary S, Naderi GH, Sarrafzadegan N, Mohammadifard N, Mostafavi S, Vakili R. AntIhypertensive and Antihyperlipidemic effect of *Achillea wilhelmsii*. ***Drugs Exp Clin Res*** 2000; 26(3): 89-93.

[6] Niazmand S, Erfanian Ahmadpour M, Hajzade M, Khoshnood E. The effects of aqueous-ethanol extract of Achillea wilhelmsii on gastric acid secretion at basal, vagotomized and vagal-stimulated conditions. Feyz 2008; 12(3): 12-6. [in Persian]

[7] Sharififar F, Pournourmohammadi S, Arabnejad M. Immunomodulatory actirity of aqueous extract of *Achillea wilhelmsii* C. Koch in mice. ***Indian J Exp Biol*** 2009; 47(8): 668-71.

[8] Azadbakht M, Morteza-Semnani K, Khansari N. The essential oils composition of *Achillea wilhelmsii* C. Koch leaves and flowers. ***J Med Plan*** 2003; 2(6): 55-8. [in Persian]

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-08]

[9] Amjad L, Majd A, Fallahian F, Saadatmand S. Comparative study of allergenicity of mature and immature pollen grains of *Achillea wilhelmsii*. ***Arak Univ Med Sci J*** 2008; 11(2): 1-9. [in Persian]
[10] Zargari A. Medicinal plants. Tehran: Tehran University Press; 1992. [in Persian]
[11] Omidbeygi R. Processing of medicinal plants. Mashhad: Behnashr; 2005. [in Persian]
[12] Ghahreman A. Flore Iran. Tehran: Research Institute of Forests and Rangelands; 1989. [in Persian]
[13] Pieroni A, Quave CL, Villanelli ML, Mangino P, Sabbatini G, Santini L, et al. Ethnopharmacognostic survey on the natural ingredientsused in folk cosmetics, cosmeceuticals and remedies for healing skin diseases in the inland Marches, Central-Eastern Italy. ***J Ethnopharmacol*** 2004; 91(2): 331-4.
[14] Mohammadi-Sichani M, Amjad L, Mohammadi-Kamalabadi M. Antibacterial activity of methanol extract and essential oil of *Achillea wilhelmsii* against pathogenic bacteria. ***Zahedan J Res Med Sci*** 2011; 13(3): 9-14. [in Persian]
[15] Mandour MA, Al-Shami SA, Al-Eknah MM, Hussein YA, El-Ashmawy IM. The acute and lomg-term safety evaluation of aqueous methanolic and ethanolic extracts of *Achillea fragrantissima*. ***Afr J Pharm Pharmacol*** 2013; 7(32): 2282-90.
[16] Habibi E, Shokrzadeh M, Chabra A, Naghshvar F, Keshavarz-Maleki R, Ahmadi A. Protective effects of Origanum vulgare ethanol extract against cyclophosphamide-induced liver toxicity in mice. ***Pharm Biol*** 2015; 53(1): 10–15.
[17] Moshtaghi AA. Clinical Biochemistry blood and urine. Tehran: Chahar; 1990. [in Persian]
[18] Aragon G, Younossi ZM. When and how to evaluated mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. ***Clevel Clin J Med*** 2010; 77(3): 195-204.
[19] Mohajeri D, Doustar Y, Mousavi G. Protective and antioxidant activities of turnip root ethanolic extract against cisplatin induced hepatotoxicity in rats. ***Zahedan J Res Med Sci*** 2012; 13(9): 8-15. [in Persian]
[20] Yousef MI, Saad AA, El-Shennawy LK. Protective effect of grape seed proanthocyanidin extract against oxidative stress induced by cisplatin in rats***. Food Chem Toxicol*** 2009; 47(6): 1176-83.
[21] El-Banna H, Soliman M, Al-wabel N. Hepatoprotective effects of *Thymus* and *Salvia* essential oil on paracetamol- induced toxicity in rats. ***J Phy Pharm Adv*** 2013; 3(2): 41-7.
[22] Maheswari R, Manohari S. *Syzygium cumini* (L.) seeds extract ameliorates cisplatin induced hepatotoxicity in male wistar rats. ***Int J Pharm Sci Res*** 2015; 6(2): 444-50.
[23] Joydeep P, Nasiruddin M, Ali Khan R, Saydeeul HA. Protective role of *Nigella sativa* oil in isoniazid induced hepatotoxicity in rats. ***Eur J Pharm Med Res*** 2016; 3(10): 307-312.
[24] Shahraki MR, Miri Moghadam E, Palan MJ, Mirshekari H, Shahraki E. The survey of *Teucrium Polium* toxicity effect on liver and serum lipoproteins in normoglycemic male rats***. Zahedan J Res Med Sci*** 2006; 8(3): 227-32.
[25] Gilani AH, Janbaz KH. Protective effect of *Artemisia scoparia* extract against acetaminophen-induced hepatotoxicity. ***General Pharmacol Vascular System*** 1993; 24(6): 1455-1458.
[26] Kalantari H, Galehdari H, Zaree Z, Gesztelyi R, Varga B, Haines D, et al. Toxicological and mutagenic analysis of *Artemisia dracunculus* extract. ***Food Chem Toxicol*** 2013; 51: 26-32.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-08]