Original Article

The protective effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seed powder on acetaminophen-induced hepatotoxicity in male rats

Mohammadzadeh A[1], Gol A[1*], Javadi AR[2]

1- Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, I. R. Iran.
2- Department of Pathology, Faculty of Medicine, Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

Received April 13, 2016; Accepted July 13, 2016

Abstract:

Background: Acetaminophen overdose is the most prevalent cause of drug-induced liver injury. Many traditional treatments are recommended as the complementary and alternative options for treating various diseases. In this study the effect of fenugreek seed powder on the acetaminophen-induced hepatotoxicity is investigated.

Materials and Methods: In this experimental study, male Wistar rats (no=24, weight 250-280 g) were divided into four groups: Control (C), Fenugreek seed powder (T); Acetaminophen (A); and Acetaminophen+Fenugreek seed powder (A+T). After 24 h of fasting, A and A+T groups received Acetaminophen (1000 mg/kg by gavage), and the other two groups received Saline. After six hours, C and A groups received Saline, whereas T and A+T groups received Fenugreek seed powder (1000 mg/kg via gavage). Twelve hours after the second gavage, the rats were sacrificed and the liver tissue was fixed with formalin and then assessed. Results were analyzed using ANOVA and Tukey post-test.

Results: Serum ALT and AST levels were significantly increased in group A compared to C (P<0.001 and 0.01, respectively). In addition, Acetaminophen resulted in liver tissue injury (necrosis, apoptosis, bleeding, and hyperemia). Treatment with fenugreek reversed the changes toward normal.

Conclusion: Fenugreek can have protective effects on hepatic injury induced by Acetaminophen.

Keywords: Fenugreek Powder, Acetaminophen, Hepatotoxicity, Rat

* **Corresponding Author.**
Email: agol@mail.uk.ac.ir
Tel: 0098 913 299 0713
Fax: 0098 343 325 7432

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, October, 2016; Vol. 20, No 4, Pages 306-314

Please cite this article as: Mohammadzadeh A, Gol A, Javadi AR. The protective effect of fenugreek (Trigonella foenum-graecum) seed powder on acetaminophen-induced hepatotoxicity in male rats. ***Feyz*** 2016; 20(4): 306-14.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

بررسی اثر حفاظتی پودر دانه شنبلیله (*Trigonella foenum-graecum*) بر مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن در موش‌های صحرایی نر

عقیله محمدزاده [۱]، علی گل [*۱]، عبدالرضا جوادی [۲]

خلاصه:

سابقه و هدف: مصرف بیش از حد استامینوفن شایع‌ترین علت آسیب کبدی ناشی از دارو می‌باشد. بسیاری از درمان‌های سنتی به‌عنوان درمان مکمل و جایگزین برای بیماری‌های مختلف توصیه شده است. دانه شنبلیله دارای خاصیت آنتی اکسیدانی می‌باشد. در این مطالعه اثر پودر دانه شنبلیله بر مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۸۰-۲۵۰ گرم به ۴ گروه کنترل (C)، پودر دانه شنبلیله (T)، استامینوفن (A)، استامینوفن+پودر دانه شنبلیله (A+T) تقسیم شدند. بعد از ۲۴ ساعت گرسنگی، گروه‌های A و A+T، استامینوفن با دوز ۱۰۰۰ mg/kg به‌صورت گاواژ دریافت کردند و دو گروه دیگر نرمال سالین دریافت نمودند. پس از گذشت ۶ ساعت گروه‌های C و A، نرمال سالین و گروه‌های T و A+T، پودر دانه شنبلیله با دوز ۱۰۰۰ mg/kg را به‌صورت گاواژ دریافت کردند. دوازده ساعت پس از گاواژ دوم، موش‌ها کشته شده و بافت کبدی در فرمالین تثبیت و بررسی گردید.

نتایج: فعالیت آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) گروه A نسبت به گروه C افزایش یافت (به‌ترتیب $P<0/001$ و $P<0/01$). هم‌چنین، استامینوفن باعث آسیب بافت کبد (نکروز، آپوپتوز، خونریزی و پرخونی) شد. تیمار موش‌های صحرایی با پودر دانه شنبلیله سبب بازگشت این تغییرات به سمت نرمال گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که پودر دانه شنبلیله می‌تواند نقش محافظتی در برابر آسیب کبدی ناشی از استامینوفن داشته باشد.

واژگان کلیدی: دانه شنبلیله، استامینوفن، مسمومیت کبدی، موش صحرایی

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۵، صفحات ۳۱۴-۳۰۶

مقدمه

کبد اندام حیاتی است که دارای عملکردهای مختلف بیو-شیمیایی در بدن است. امروزه، آسیب کبدی حاد به یکی از بیماری‌های مهم و مؤثر بر سلامت انسان در جهان تبدیل شده است. علت آن را می‌توان به عوامل مختلف از جمله عفونت ویروس هپاتیت، القاء توسط داروها و سموم نسبت داد [۱]. تحقیقات انجام شده در بخش گوارش و کبد بیمارستانی نشان داده است که ۹ درصد از پذیرش‌ها به اثرات جانبی ناشی از مصرف دارو مرتبط بوده و در این میان سمیت کبدی مشکل اصلی می‌باشد [۲]. حداقل دو مکانیسم در سمیت کبدی ناشی از دارو درگیر می-باشد: سمیت کبدی مستقیم و ایدیوسنکراتیک [۳]. هپاتوتوکسین-های مستقیم مانند استامینوفن باعث آسیب سلول‌های کبدی به-صورت وابسته به دوز با سیری قابل پیش بینی می‌شود.

در مقابل، بسیاری از داروها باعث سمیت کبدی ایدیوسنکراتیک که غیرقابل پیش‌بینی می‌باشد، می‌شود [۴]. درحالی‌که بیش از ۸۰۰ دارو با سمیت کبدی در ارتباط است، تاکنون شایع‌ترین علت آسیب کبدی ناشی از دارو، مصرف بیش از حد استامینوفن بوده است [۵]. استامینوفن (N-acetyl-p-aminophenol یا Paracetamol) از پاراآمینوفنول مشتق شده و به‌عنوان داروی ضد درد و تب استفاده می‌شود [۶]. این دارو متعاقب تخلیه معده به‌سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود [۷]. استامینوفن به‌طور عمده در کبد متابولیزه می‌شود و به‌صورت کونژوگه با سولفات و گلوکورونید قابل دفع می‌باشد [۸]. تنها درصد کمی از دارو در دوزهای درمانی توسط واکنش‌های فاز ۱ با سیتوکروم P450 (CYP) متابولیزه می‌شود. سولفاتاسیون و گلوکورونیداسیون استامینوفن مسیرهای عمده متابولیسم هستند و منجر به تولید متابولیت‌های غیرسمی می-شوند. در دوزهای بالا، به‌علت اشباع شدن این مسیرها یا زمانی‌که CYP2E1 القا می‌شود، مقدار زیادی از استامینوفن توسط آنزیم-های CYP به متابولیت واکنشی N-استیل p-بنزوکوئینون ایمین (NAPQI) تبدیل می‌شود که ترکیبات افزایشی کوالانسی با پرو-تئین‌های سیتوزولی و میتوکندری تشکیل می‌دهد [۹] و منجر به آسیب و نارسایی کبد می‌شود [۱۰]. برای مثال، Hamza و همکاران (۲۰۱۵) نشان داده‌اند که استامینوفن در موش‌های

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، ایران

[۲] گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**
کرمان، دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۳۲۹۹۰۷۱۳ **دورنویس:** ۰۳۴۳۳۲۵۷۴۳۲

پست الکترونیک: agol@mail.uk.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۲۵ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۵/۴/۲۳

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

کوچک موجب آسیب اکسیداتیو و نیز افزایش آسپارتات آمینو-ترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) می‌شود [۱۱]. هم‌چنین، در مطالعه‌ای که Ajith و همکاران (۲۰۰۷) روی موش-های ماده انجام دادند، مشاهده شد که استامینوفن منجر به افزایش AST و ALT می‌شود [۱۲]. Yakubu و همکاران (۲۰۱۳) نیز نشان دادند که استامینوفن باعث آسیب کبدی در موش‌های صحرایی می‌شود [۱۳]. بسیاری از درمان‌های سنتی به‌عنوان درمان مکمل و جایگزین برای بیماری‌های مختلف توصیه شده است. آنها ممکن است از بیماری پیشگیری کرده، خطر بیماری در حال توسعه را کاهش داده یا سلامت عمومی را افزایش دهند. شنبلیله (*Trigonella foenum-graecum*) گیاهی خودگرده‌افشان است که از گیاهان بومی شبه‌قاره هند و منطقه شرق مدیترانه می‌باشد [۱۴]. دانه شنبلیله معمولا در مصر و دیگر کشورها به‌دلیل عطر و طعم قوی آنها به‌عنوان ادویه استفاده می‌شود [۱۵]. گزارش شده است که دانه شنبلیله باعث کاهش قند خون، کاهش چربی خون، ضد آندروژن، ضد درد و التیام زخم می‌شود و منبع خوبی از فیبرهای غذایی است [۱۶]. دانه‌های شنبلیله حاوی فلاونوئیدها، کاروتنوئیدها و کومارین‌ها می‌باشند [۱۴]. شواهد نشان می‌دهد که فعالیت آنتی‌اکسیدانی شنبلیله را می‌توان به‌وجود فلاونوئیدها که به‌عنوان جاروب‌گرهای گونه‌های اکسیژن واکنشی عمل می‌کنند، نسبت داد [۱۷]. Mohan و همکاران (۲۰۱۰) نشان داده‌اند که آسیب به کبد را می‌توان به‌طور موفقیت آمیزی توسط مکمل دارای مواد آنتی‌اکسیدانی با منشا گیاهی جلوگیری و کنترل کرد [۱۸]. هم‌چنین، مطالعات دیگری نشان داده‌اند که آنتی‌اکسیدان‌ها با سرکوب فعالیت AST و ALT از مسمومیت کبدی جلوگیری می‌کند [۱۹]. از آنجا که تاکنون اثر دانه شنبلیله بر روی مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن بررسی نشده است، لذا هدف مطالعه حاضر بررسی نقش محافظتی این گیاه در چنین مسمومیتی در موش‌های صحرایی نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

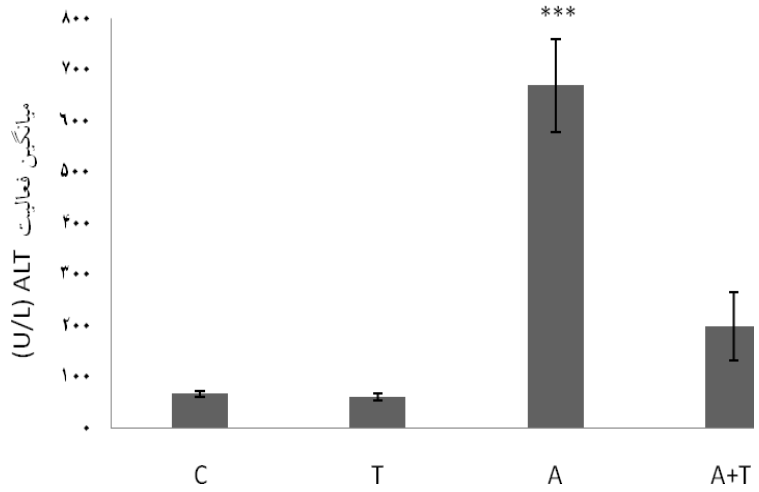
در این مطالعه تجربی از ۲۴ سر موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۸۰-۲۵۰ گرم که از خانه حیوانات دانشگاه شهید باهنر تهیه شده و در همان مرکز نیز نگهداری شدند، استفاده شد. موش‌ها در شرایط استاندارد از نظر نور، دما و رطوبت نگهداری شدند و به‌مدت چند روز قبل از آزمایش، آب و غذای کافی به آنها داده شد. دانه شنبلیله از عطاری تهیه و توسط متخصص گیاه‌شناسی تایید شد. میزان ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پودر دانه شنبلیله در نرمال سالین حل گردید و از طریق گاواژ به موش‌ها خورانده شد (این دوز بر اساس مطالعات گذشته و مطالعه مقدماتی تعیین گردید). پودر استامینوفن خالص استفاده شده در این مطالعه از شرکت داروپخش تهیه شده، سپس در نرمال سالین حل گردیده و از طریق گاواژ خورانده شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند؛ گروه کنترل (C): موش‌ها بعد از ۲۴ ساعت گرسنگی از طریق گاواژ نرمال سالین دریافت کردند، سپس ۶ ساعت بعد نیز از طریق گاواژ به آنها نرمال سالین خورانده شد؛ گروه پودر دانه شنبلیله (T): موش‌ها بعد از ۲۴ ساعت گرسنگی از طریق گاواژ نرمال سالین دریافت کردند، سپس ۶ ساعت بعد مجددا از طریق گاواژ ۱۰۰۰ mg/kg پودر دانه شنبلیله به آن‌ها خورانده شد؛ گروه استامینوفن (A): موش‌ها بعد از ۲۴ ساعت گرسنگی از طریق گاواژ ۱۰۰۰ mg/kg استامینوفن دریافت کردند، سپس ۶ ساعت بعد مجددا از طریق گاواژ نرمال سالین به آنها خورانده شد؛ و گروه استامینوفن+پودر دانه شنبلیله (A+T): موش‌ها بعد از ۲۴ ساعت گرسنگی از طریق گاواژ استامینوفن دریافت کردند، سپس ۶ ساعت بعد از طریق گاواژ پودر دانه شنبلیله به آنها خورانده شد. پس از گذشت ۱۲ ساعت از گاواژ دوم و پس از بیهوش نمودن موش‌ها، سر حیوانات توسط گیوتین قطع گردید و نمونه‌های خونی جهت بررسی آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) جمع-آوری گردید. به‌منظور جداسازی سرم نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده در لوله‌های آزمایش به‌مدت ۲۰ دقیقه در دمای محیط قرار داده شد و سپس به‌مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ (۳۵۰۰ g) گردید. بعد از جداسازی، سرم در دمای ۲۰- سانتی‌گراد نگهداری شد. فعالیت ALT و AST در سرم با استفاده از کیت‌های شرکت درمان‌کاو مورد بررسی قرار گرفت. در روش ارایه شده برای اندازه‌گیری AST از اسید آسپارتیک و اسید آلفاکتوگلوتاریک و برای ALT از آلانین و اسید آلفاکتوگلوتاریک به‌عنوان سوبسترا استفاده شد. اسید اگزال استیک و پیروات که به‌ترتیب از دو واکنش بالا حاصل می‌شوند با ۲، ۴ دی نیتروفنیل هیدرازین ایجاد هیدرازن زرد رنگ می‌نمایند که در حضور سود ۰/۴ نرمال به کمپلکس قهوه‌ای رنگ تبدیل می‌گردند. رنگ حاصل با اکتیویته آنزیم‌ها نسبت مستقیم دارد. به‌منظور بررسی هیستوپاتولوژیک، پس از جمع‌آوری نمونه‌های خونی، موش‌ها کالبد شکافی شدند و نمونه-ای از کبد آن‌ها جهت بررسی بافتی جدا گردید و در محلول فرمالین ۱۰ درصد برای مدت زمان ۷۲ ساعت نگهداری شد. مراحل آماده نمودن بافت‌ها بدین ترتیب بود: ۱- آب‌گیری: برای انجام این عمل بافت در درجات پایین به بالای الکل (۷۰، ۸۰، ۹۶ و ۱۰۰) به‌مدت ۱ ساعت آغشته می‌گردد؛ ۲- شفاف کردن و

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

الکل‌گیری: برای این منظور از گزیلن برای مدت ۳ ساعت (در دو ظرف هرکدام ۱/۵ ساعت) استفاده شد؛ ۳- آغشتگی به پارافین: برای این منظور از پارافین با نقطه ذوب ۴۵ تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد و گرم خانه برای ۳ ساعت استفاده شد؛ و ۴- قالب‌گیری: برای نگهداری نمونه و سادگی برش، نمونه‌ها در توده پارافینی توسط قالب لوکهارت (Leukhardt) قالب‌گیری شد. برش بافت توسط دستگاه میکروتوم انجام گردید و برش‌هایی با ضخامت ۳ تا ۵ میکرون از آنها تهیه شد. اسلایدهای تهیه شده با روش هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ آمیزی شده و مورد بررسی قرار گرفتند. در نهایت تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۰ انجام شد. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها توسط آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (one-way ANOVA) مورد ارزیابی قرار گرفت. هم‌چنین، جهت مقایسه دوبه‌دو گروه‌ها از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. معیار استنتاج آماری، سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

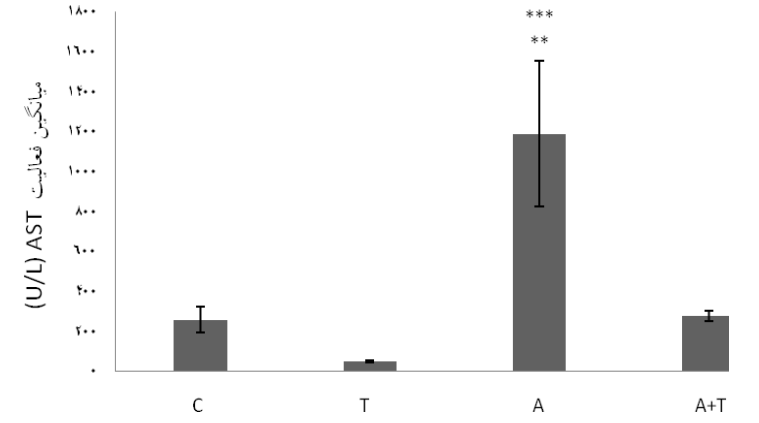
نتایج

میانگین فعالیت آلانین آمینوترانسفراز ALT گروه A افزایش معنی‌داری ($P<$۰/۰۰۱) را نسبت به هر سه گروه C، T و A+T نشان داد (نمودار شماره ۱). هم‌چنین، میانگین فعالیت آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) گروه A افزایش معنی‌داری را نسبت به هر سه گروه T ($P<$۰/۰۰۱)، C و A+T ($P<$۰/۰۱) نشان داد (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱- مقایسه تغییرات فعالیت ALT در گروه‌های مورد آزمایش. هر ستون نمایانگر $\overline{X}\pm SEM$ و n=۶ می‌باشد.

*** اختلاف معنی‌دار ($P<$۰/۰۰۱) با گروه‌های C، T و A+T. C= **کنترل**، T= **پودر دانه شنبلیله**، A= **استامینوفن**، A+T= **استامینوفن+ پودر دانه شنبلیله**

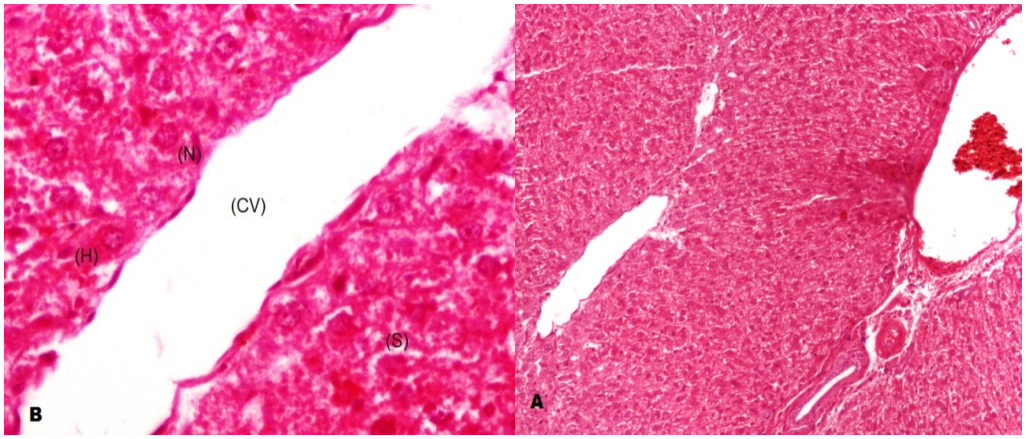


نمودار شماره ۲- مقایسه تغییرات فعالیت AST در گروه‌های مورد آزمایش. هر ستون نمایانگر $\overline{X}\pm SEM$ و n=6 می‌باشد.

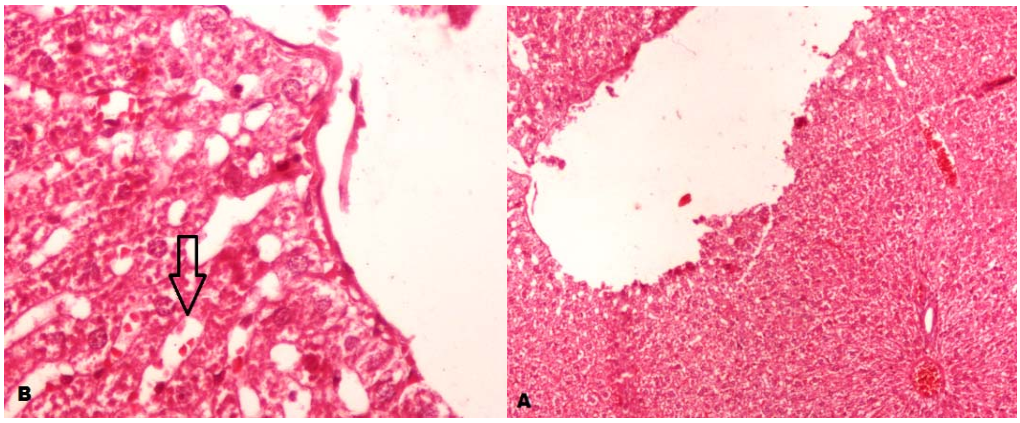
*** اختلاف معنی‌دار ($P<$۰/۰۰۱) با گروه T. *** اختلاف معنی‌دار ($P<$۰/۰۱) با گروه‌های C و A+T. C= **کنترل**، T= **پودر دانه شنبلیله**، A= **استامینوفن**، A+T= **استامینوفن+ پودر دانه شنبلیله**

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

در این مطالعه برای بررسی هیستوپاتولوژی کبد، نکروز آسینوس کبدی، آپوپتوز، پرخونی، و خونریزی مورد بررسی قرار گرفته و میزان آسیب بافتی به‌صورت درجه‌بندی از صفر تا سه (صفر= طبیعی، یک= خفیف، دو= متوسط و سه= شدید) نشان داده شده است. در گروه کنترل (C) بافت کاملا طبیعی بوده و هیچ اثری از نکروز در هپاتوسیت‌ها مشاهده نمی‌شود. هم‌چنین، در این شکل مجرای مرکزی کاملا طبیعی دیده می‌شود (درجه صفر، تصویر شماره ۱). در گروه دانه شنبلیله (T) کمی پرخونی مشاهده می‌شود اما به بافت آسیبی نرسیده است (درجه صفر، تصویر شماره ۲). همان‌گونه که در تصویر شماره ۳ مشاهده می‌شود گروه استامینوفن (A) دچار نکروز ناحیه II و III، پرخونی و خونریزی شده و به بافت آسیب رسیده است (درجه سه). در گروه استامینوفن و دانه شنبلیله (A+T) بعضی لبول‌های ناحیه III دچار نکروز شده‌اند و این نکروز به‌صورت سلول منفرد می‌باشد. هم‌چنین، بعضی لبول‌ها واکوئله شده‌اند و آسیب وارد شده به بافت متوسط می‌باشد (درجه یک، تصویر شماره ۴).

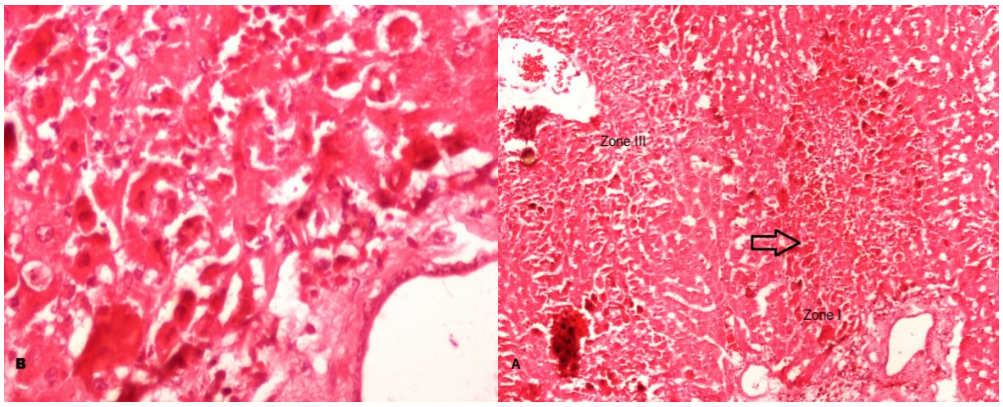


تصویر شماره ۱- نمای هیستولوژی کبد موش صحرایی گروه کنترل با رنگ آمیزی H&E. A: با درشت‌نمایی ۱۰۰X، B: هپاتوسیت (H) با هسته‌های طبیعی آن‌ها (N)، سینوزوئید (S) و ورید مرکزی (CV) با درشت‌نمایی ۴۰۰X

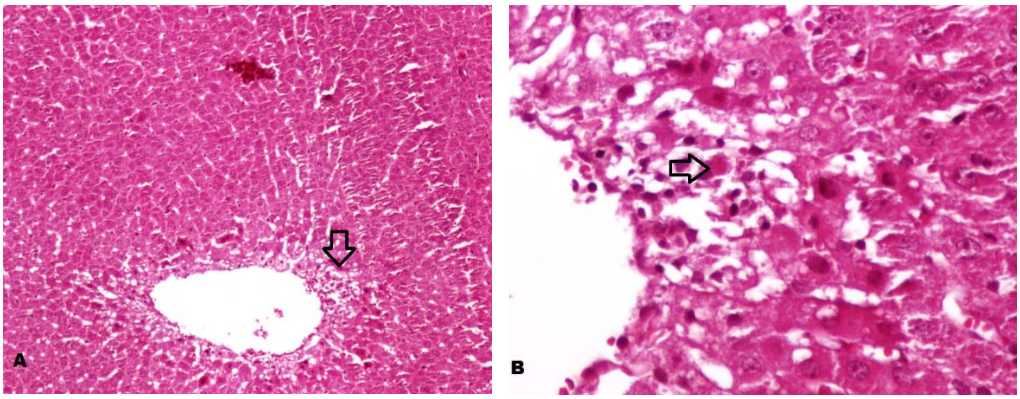


تصویر شماره ۲- نمای هیستولوژی کبد موش صحرایی گروه شنبلیله با رنگ آمیزی H&E. A: تریاد باب کبدی طبیعی به‌نظر می‌رسد، اما مجرای شریان کبدی پرخونی را نشان می‌دهد، درشت‌نمایی ۱۰۰X، B: ورید مرکزی و سینوزوئیدهای کبدی به‌دلیل پرخونی متسع شده‌اند (پیکان)، درشت‌نمایی ۴۰۰X.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]



تصویر شماره ۳- نمای هیستولوژی کبد موش صحرایی گروه استامینوفن با رنگ آمیزی H&E. A: نکروز منتشر سلول‌های کبدی (پیکان) در ناحیه I و II لبول‌های کبدی و ارتشاح التهابی افزایش یافته، درشت‌نمایی ۱۰۰X، B: نکروز وسیع سلول‌های کبدی در ناحیه III به طرف ناحیه II توسعه می‌یابد که در همه لبول‌ها دیده می‌شود، درشت‌نمایی ۴۰۰X.



تصویر شماره ۴- نمای هیستولوژی کبد موش صحرایی گروه استامینوفن+ دانه شنبلیله با رنگ آمیزی H&E. A: نکروز سلول منفرد و واکوئوله شدن در برخی نواحی لبول‌های مرکزی وجود دارد، درشت‌نمایی ۱۰۰X، B: Balloonzoning هپاتوسیت‌های لبول‌های مرکزی و اجسام آپوپتوزی کانسیلمن قابل شناسایی می‌باشند (پیکان)، درشت‌نمایی ۴۰۰X.

بحث

استامینوفن رایج‌ترین داروی مورد استفاده است که به‌هنگام استفاده در دوزهای درمانی عوارض جانبی کمی دارد. حدود ۸۰ تا ۸۵ درصد از دوزهای درمانی استامینوفن در کبد گلوکورونیده و سولفاته شده و دفع می‌شود. درصد کمی از استامینوفن به‌صورت متابولیکی توسط سیتوکروم P450 به‌شکل واسطه واکنشی سمی N-استیل p-بنزوکوئینون ایمین (NAPQI) فعال می‌شود که بلافاصله با گلوتاتیون کونژوگه می‌شود [۲۰]. بنابراین، دوز بالای استامینوفن باعث کاهش چشم‌گیر سطح گلوتاتیون سلولی در کبد می‌شود و در نتیجه منجر به استرس اکسیداتیو میتوکندری می‌شود [۲۱]. پیشرفت استرس اکسیداتیو سلول‌های کبدی و در نتیجه آن، کاهش توانایی آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها باعث آسیب سلولی شدید در سلول‌هایی می‌شود که در آنها تخریب غشا رخ داده است و آنزیم‌ها به جریان خون آزاد می‌شوند. ALT و AST جزو آنزیم‌های نشانگر مورد استفاده در ارزیابی عملکرد و یکپارچگی سلول‌های کبدی هستند. افزایش سطح این آنزیم‌ها در سرم نشان می‌دهد نفوذپذیری و آسیب یا نکروز سلول‌های کبدی افزایش یافته است [۲۲]. در مطالعه حاضر افزایش معنی‌دار در فعالیت آنزیم‌های ALT و AST گروه استامینوفن مشاهده می‌شود که با مطالعه Saxena و همکارانش در توافق است؛ ایشان از موش‌های صحرایی با وزن ۱۰±۱۶۰ گرم استفاده نموده و استامینوفن با دوز ۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت دهانی تجویز کردند، بیست و چهار ساعت بعد از تجویز استامینوفن، میزان فعالیت ALT و AST گروه استامینوفن نسبت به گروه نرمال به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود [۲۳]. هم‌چنین، He و همکاران نشان داده‌اند که تزریق استامینوفن با دوز ۷۰۰ mg/kg به موش‌های خانگی در محدوده وزنی ۲۶-۲۴ گرم، منجر به افزایش فعالیت این آنزیم‌ها در کبد می‌شود [۲۴]. مطالعه ما نشان داد که تیمار موش‌های صحرایی استامینوفن با پودر دانه شنبلیله (۱۰۰۰ mg/kg) از افزایش فعالیت ALT و AST جلوگیری می-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

کند. این نتایج با کاهش فعالیت ALT و AST در دیگر مطالعات مطابقت دارد؛ نشان داده شده است که تیمار موش‌های صحرایی با روغن دانه شنبلیه در هپاتوکسیسیتی ناشی از آکریلامید فعالیت آنزیم‌های ALT و AST را اصلاح می‌کند [۲۵]. Sushma و همکاران نیز گزارش کرده‌اند که عصاره آبی دانه شنبلیله باعث کاهش فعالیت این آنزیم‌ها در آسیب کبدی ناشی از سیپرمترین می‌شود [۲۶]. محققین دیگر نیز نقش محافظتی شنبلیله را در آسیب‌هایی همچون استرس اکسیداتیو ناشی از آلوکسان [۲۷]، آسیب کبدی ناشی از آدریمایسین [۲۸] و دیابت شیرین [۲۹] نشان داده‌اند. همان‌طور که در بالا توضیح داده شد پیشرفت استرس اکسیداتیو سلول‌های کبدی باعث کاهش توانایی آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها و در نتیجه آسیب سلول می‌شود. Mitchell و همکاران نشان داده‌اند که دانه‌های شنبلیله سرشار از فلاونوئیدهای پلی‌فنولی است که به افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کمک می‌کند [۳۰]. چندین فلاونوئید از جمله کوئرستین و نارینجنین در دانه شنبلیله وجود دارد [۳۱]. کوئرستین فراوان‌ترین فلاونوئید می‌باشد. در یک مطالعه اثر کوئرستین در سمیت کبدی ناشی از استامینوفن بررسی شده است؛ در این مطالعه که از دوز ۶۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استامینوفن برای ۱۵ روز استفاده شد، مشاهده گردید که فعالیت آنزیم‌های ALT و AST بهبود یافته‌اند [۳۲]. به‌طور ویژه نشان داده شده است که کوئرستین به‌عنوان لیگاند طبیعی به‌طور مستقیم به گیرنده‌های AhR (Aryl hydrocarbon receptor) متصل می‌شود و در نتیجه القاء عناصر پاسخ‌دهنده به زنوبیوتیک‌ها را در خانواده CYP450 تحریک می‌کند [۳۳]. Myhrstad و همکاران نشان داده‌اند که فلاونوئیدهایی مانند کوئرستین بیان آنزیم‌های محدود کننده در سنتز گلوتاتیون مانند گاماگلوتامیل سیستئین سنتاز را افزایش می‌دهند [۳۴]. برخی ترکیبات پلی‌فنلی با سیستم‌های دفاع سلولی مانند آنزیم‌های سم زدایی فاز I (آنزیم‌های اصلی کمپلکس CYP450) و II (گلوتاتیون ترانسفراز و گلوکورونیل ترانسفراز) ارتباط برقرار می‌کنند [۳۵]. اثر نارینجنین به‌صورت پیش‌مداوا نیز بر آسیب کبدی ناشی از استامینوفن در موش‌های کوچک مورد بررسی قرار گرفته است. مشاهده شده است که نارینجنین می‌تواند از افزایش فعالیت آنزیم‌های ALT و AST نسبت به گروه استامینوفن (۲۵۰ mg/kg) جلوگیری کند [۳۶]. در این مطالعه مشاهده شد که بافت کبد در گروه استامینوفن دچار تغییراتی مانند نکروز، پرخونی و خونریزی شده است که با نتایج مطالعه Blazka و همکاران تطابق دارد [۳۷]. Sakr و همکاران نیز نشان داده‌اند که عصاره دانه شنبلیله می‌تواند آسیب کبدی ناشی از آدریمایسین را بهبود بخشد [۳۸]. هم‌چنین، مشاهده شده است که کوئرستین می‌تواند آسیب کبدی ناشی از استامینوفن را کاهش دهد [۳۹]. به‌علاوه، Lv و همکاران نشان داده‌اند که نارینجنین می‌تواند آسیب بافتی را نسبت به گروه استامینوفن کاهش دهد [۳۶].

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پودر دانه شنبلیله می‌تواند سبب بهبود بافتی و کاهش فعالیت آنزیم‌های ALT و AST در آسیب کبدی ناشی از استامینوفن شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از ریاست دانشکده علوم و پرسنل گروه زیست‌شناسی دانشگاه شهید باهنر کرمان که همکاری صمیمانه‌ای را در اجرای این تحقیق داشتند و تمامی کسانی که ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

[1] Sun H, Chen L, Zhou W, Hu L, Li L, Tu Q, et al. The protective role of hydrogen-rich saline in experimental liver injury in mice. ***J Hepatol*** 2011; 54(3): 471- 80.

[2] Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. ***Sem Liv Dis*** 2002; 22(2): 145-55.

[3] Davern TJ. Drug-induced liver disease. ***Clin Liver Dis*** 2012; 16(2): 231-45.

[4] Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. ***Semin Liver Dis*** 2009; 29(4): 364-72.

[5] Holt M, Ju C. Drug-induced liver injury. ***Handb Exp Pharmacol*** 2010; (196): 3- 27.

[6] Aghababian RV. Essentials of emergency medicine. Burlington 2nd ed. Jones & Bartlett Publishers; 2011. p. 814.

[7] Nelson SD, Tirmenstein MA, Rashed MS, Myers TG. Acetaminophen and protein thiol modification. ***Adv Exp Med Biol*** 1991; 283: 579-88.

[8] Nanji AA, Jokelainen K, Fotouhinia M, Rahemtulla A, Thomas P, Tipoe GL, et al. Increased severity of alcoholic liver injury in female rats: role of oxidative stress, endotoxin, and chemokines. ***Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*** 2001; 281(6): G1348-56.

[9] Han D, Hanawa N, Saberi B, Kaplowitz N. Mechanisms of liver injury.III. Role of glutathione

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

redox status in liver injury. ***Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*** 2006; 291(1): 1-7.
[10] Jollow DJ, Mitchell JR, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalent binding in vivo. ***J Pharmacol Exp Ther*** 1973; 187(1): 195–202.
[11] Hamza RZ, Al-Harbi MS. Amelioration of paracetamol hepatotoxicity and oxidative stress on mice liver with silymarin and Nigella sativa extract supplements. ***Asian Pac J Trop Biomed*** 2015; 5(7): 521–31.
[12] Ajith TA, Hema U, Aswathy MS. Zingiber officinale Roscoe prevents acetaminophen-induced acute hepatotoxicity by enhancing hepatic antioxidant status. ***Food Chem Toxicol*** 2007; 45 (11): 2267-72.
[13] Yakubu N, Oboh G, Olalekan AA. Antioxidant and Hepatoprotective Properties of Tofu (Curdle Soymilk) against Acetaminophen-Induced Liver Damage in Rats. ***Biotechnol Res Int*** 2013; 2013: 230142.
[14] Basu TK, Srichamroen A. Health Benefits of Fenugreek. In: Watson RR, Preedy VR editors. Bioactive Foods in Promoting Health. 1st ed. Academic Press; 2010. p. 425-35.
[15] Kaviarasan S, Naik GH, Gangabhagirathi R, Anuradha CV, Priyadarsini KI. In vitro studies on antiradical and antioxidant activities of fenugreek (Trigonella foenum graecum) seeds. ***Food Chem*** 2007; 103(1): 31-7.
[16] Abou El-Soud NH, Khalil MY, Hussein JS, Oraby FSH, Farrag ARH. Antidiabetic effect of fenugreek alkaloid extract in streptozotocin-induced hyperglycemic rats. ***J Appl Sci Res*** 2007; 3(10): 1073–83.
[17] Belguith-Hadriche O, Bouaziz M, Jamoussi K, El Feki A, Sayadi S, Makni-Ayedi F. Lipid lowering and antioxidant effects of an ethyl acetate extract of fenugreek seeds in high-cholesterol-fed rats. ***J Agric Food Chem.*** 2010; 58(4): 2116-22.
[18] Mohan M, Kamble S, Gadhi P, Kasture S. Protective effect of Solanum torvum on doxorubicininduced nephrotoxicity in rats. ***Food Chem Toxicol*** 2010; 48(1): 436–40.
[19] Adam GO, Rahman MM, Lee SJ, Kim GB, Kang HS, Kim JS, et al. Hepatoprotective effects of Nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative Stress. ***Asian Pac J Trop Med*** 2016; 9(3): 221-7.
[20] Song ZY, McClain CJ, Chen T. S-adenosylmethionine protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. ***Pharmacology*** 2004; 71(4): 199-208.
[21] Hsu CC, Lin CC, Liao TS, Yin MC. Protective effect of s-allyl cysteine and spropyl cysteine on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. ***Food Chem Toxicol*** 2006; 44(3): 393-7.
[22] Pari L, Suresh A. Effect of grape (Vitis vinifera L.) leaf extract on alcohol induced oxidative stress in rats. ***Food Chem Toxicol*** 2008; 46(5): 1627-34.
[23] Saxena M, Shakya AK, Sharma N, Shrivastava S, Shukla S. Therapeutic Efficacy of Rosa damascena Mill. on Acetaminophen-Induced Oxidative Stress in Albino Rats. ***J Environ Pathol Toxicol Oncol*** 2012; 31(3): 193-201.
[24] He M, Zhang S, Jiao Y, Lin X, Huang J, Chen C, et al. Effect and mechanisms of rifampin on hepatotoxicity of acetaminophen in mice. ***Food Chem Toxicol*** 2012; 50(9): 3142-9.
[25] Abdel-Daim MM, Abd Eldaim MA, Hassan A G.A. Trigonella foenum-graecum ameliorates acrylamide-induced toxicity in rats: Roles of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and DNA damage. ***Biochem Cell Biol*** 2015; 93(3): 192-8.
[26] Sushma N, Devasena T. Aqueous extract of Trigonella foenum graecum (Fenugreek) prevents cypermethrin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. ***Hum Exp Toxicol*** 2010; 29(4): 311-9.
[27] Al-Wabel NA, Mousa HM, Omer OH, Abdel-Salam AM. Biological evaluation of aqueous herbal extracts and stirred yoghurt filterate mixture against alloxan-induced oxidative stress and diabetes in rats. ***Int J Pharmacol*** 2008; 1: 1–5.
[28] Hassan AM, Khalil WKB, Ahmed KA. Effect of fenugreek oil extract on the efficiency of ovarian and liver tissues. ***Afr J Biotechnol*** 2006; 5: 477–83.
[29] Khalil EAM. Biochemical and histopathological studies on the influence of aqueous extract of fenugreek seed (Trigonella foenum graecum) on alloxan diabetic male rats. ***Egypt J Hospital Med*** 2004; 15: 83–94.
[30] Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen- induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. ***J Pharmacol Exp Ther*** 1973; 187(1): 185-94.
[31] Rietjens IM, Boersma MG, Haan Ld, Spenkelink B, Awad HM, Cnubben NH, et al. The pro-oxidant chemistry of thenatural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. ***Environ Toxicol Pharmacol*** 2002; 11(3-4): 321-33.
[32] Yousef MI, Omar SA, El-Guendi MI, Abdelmegid LA. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. ***Food Chem Toxicol*** 2010; 48(11): 3246-61.
[33] Moskaug JØ, Carlsen H, Myhrstad MC, Blomhoff R. Polyphenols and glutathione synthesis regulation. ***Am J Clin Nutr*** 2005; 81(1 Suppl): 277-83.
[34] Myhrstad MC, Carlsen H, Nordström O, Blomhoff R, Moskaug JØ. Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the gamma glutamyl cysteine synthe-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]

tase catalytical subunit promoter. ***Free Radic Biol Med*** 2002; 32(5): 386- 93.
[35] Raucy JL. Regulation of CYP3A4 expression in human hepatocytes by pharmaceuticals and natural products. ***Drug Metab Dispos*** 2003; 31(5): 533- 9.
[36] Lv Y, Zhang B, Xing G, Wang F, Hu Z. Protective effect of naringenin against acetaminopheninduced acute liver injury in metallothionein (MT)-null mice. ***Food Funct*** 2013; 4(2): 297-302.
[37] Blazka ME, Elwell MR, Holladay SD, Wilson RE, Luster MI. Histopathology of acetaminophen-induced liver changes: role of interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha. ***Toxicol Pathol*** 1996; 24(2): 181-9.
[38] Sakr SA, Abo-El-Yazid SM. Effect of fenugreek seed extract on adriamycin- induced hepatotoxicity and oxidative stress in albino rats. ***Toxicol Ind Health*** 2012; 28(10): 876-85.
[39] Yousef MI, Omar SA, El-Guendi MI, Abdelmegid LA. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. ***Food Chem Toxicol*** 2010; 48(11): 3246- 61.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-19]