

The Synergistic Effects of Hydroalcoholic Extracts of Cinnamon and Ginger on the Biochemical Parameters of CCl₄-Intoxicated Rats

Ojarudi M¹, Mazani M², Hajihosseini R¹, Moradi A³, Rezagholizadeh L^{*2}

1. Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran.

2. Department of Biochemistry, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

3. Department of Physiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

* *Corresponding author.* Tel: +984533514357, Fax: +984533510057, E-mail: reza34055@gmail.com

Received: Oct 22, 2018 Accepted: Dec 21, 2018

ABSTRACT

Background & objectives: Considering the importance of liver toxicity due to drugs and toxins as a major cause of liver damage, this study was conducted to evaluate the effects of the combination of cinnamon and ginger extracts on serum biochemical parameters in carbon tetrachloride (CCl₄)-intoxicated rats.

Methods: In this experimental study, forty-two male Wistar rats were divided into 7 groups (n=6). Three control groups including normal control, combined extract control and damaged control were designated that received distilled water, a mixture of cinnamon and ginger extracts and distilled water respectively for 14 days.

Other 4 groups were pre-treatment groups which were treated with cinnamon (50 mg/kg/d), ginger (250 mg/kg/d), cinnamon + ginger (25+125 mg/kg/d) and silymarin (100 mg/kg/d) respectively for 14 days before being damaged by intraperitoneal injection of CCl₄ (1 ml/kg, 1:1 in olive oil). Fifty - two hours after CCl₄ injection, blood sampling was performed and biochemical parameters were measured in serum of rats.

Results: The results of this study showed that the injection of CCl₄ significantly increased the ALT and AST enzymes activity, cholesterol, triglyceride, and LDL levels and decreased the blood albumin and HDL levels in damaged rats compared to the normal control group ($p < 0.001$). However, pre-treatment with the cinnamon and ginger extracts, especially combination of extracts significantly improved these values compared to the CCl₄ damage group ($p < 0.001$).

Conclusion: The results suggest that simultaneous use of cinnamon and ginger extracts has more significant protective effects against CCl₄-induced hepatotoxicity.

Keywords: Cinnamon; Ginger; Carbon Tetrachloride; Biochemical Parameters; Synergistic Effect; Rat

بررسی اثر هم‌افزایی عصاره هیدروالکلی دارچین و زنجبیل بر پارامترهای بیوشیمیایی خون در رت‌های آسیب دیده با تتراکلرید کربن

مسعود اجارودی^۱، محمد مازنی^۲، رضا حاجی حسینی^۱، علیرضا مرادی^۳، لطف‌اله رضاقلی‌زاده^{۲*}

۱. گروه بیوشیمی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور واحد تهران شرق، تهران، ایران

۲. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۱۴۳۵۷ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۱۰۰۵۷ پست الکترونیک: reza34055@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به اهمیت سمیت کبدی ناشی از دارو و سموم به‌عنوان یکی از عوامل آسیب‌رسان به بدن، این مطالعه با هدف ارزیابی اثرات ترکیب حاصل از عصاره‌های دارچین و زنجبیل بر پارامترهای بیوشیمیایی سرم در موش‌های صحرایی آسیب‌دیده توسط تتراکلرید کربن (CCl_4) انجام گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۷ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. سه گروه کنترل شامل کنترل نرمال، کنترل ترکیب عصاره‌ها و کنترل آسیب، که روزانه به مدت ۱۴ روز به ترتیب آب مقطر، ترکیبی از عصاره‌های دارچین- زنجبیل و آب مقطر دریافت کردند. ۴ گروه بعدی، گروه‌های پیش‌درمانی بودند که به ترتیب عصاره دارچین، عصاره زنجبیل، ترکیب عصاره‌ها و سیلی‌مارین به صورت روزانه و تک دوز دریافت نمودند. در روز ۱۴ به گروه‌های کنترل آسیب و پیش‌درمانی مقدار 1 ml/kg تتراکلرید کربن حل شده در روغن زیتون (1:1 v/v) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. به گروه‌های ۱ و ۲ فقط روغن زیتون تزریق گردید. ۵۲ ساعت بعد از تزریق CCl_4 خون‌گیری انجام گرفت و سرم آنها جداسازی شد.

یافته‌ها: تزریق CCl_4 سبب افزایش معنی‌دار در میزان فعالیت آنزیم‌های ALT و AST، سطوح کلسترول، تری‌گلیسرید و LDL، و همچنین کاهش سطوح آلبومین و HDL سرم رت‌های آسیب‌دیده نسبت به گروه کنترل نرمال شد ($p < 0.001$). پیش‌درمان با عصاره دارچین و زنجبیل بصورت جداگانه و توأم سبب بهبود معنی‌دار این مقادیر در مقایسه با گروه آسیب‌دیده گردید ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: مصرف همزمان دارچین و زنجبیل اثرات محافظت‌کنندگی بهتری در مقابل آسیب‌های ناشی از تتراکلرید کربن نشان داد.

واژه‌های کلیدی: دارچین، زنجبیل، تتراکلرید کربن، پارامترهای بیوشیمیایی، اثر هم‌افزایی، رت

پذیرش: ۱۳۹۷/۰۹/۳۰

دریافت: ۱۳۹۷/۰۷/۳۰

مقدمه

کشاورزان و یا شاغلین در منازل به علت فقدان آگاهی‌های کافی در زمینه استفاده از داروها و سموم اجتناب‌ناپذیر است. انباشت این ترکیبات در بدن پدیده‌ای به نام استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کند. این

مسمومیت ناشی از سموم و داروها شایع‌ترین علت بروز مسمومیت در جهان است. وقوع مسمومیت حاد در برخی از بیماران، کارگران صنایع شیمیایی،

توجه به این که عصاره بسیاری از گیاهان دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی فراوانی می‌باشد، به نظر می‌رسد استفاده از آن‌ها در جلوگیری از آسیب‌های ایجاد شده توسط رادیکال‌های آزاد می‌تواند مفید باشد [۹]. از این گیاهان می‌توان به دارچین و زنجبیل اشاره کرد.

Cinnamomum verum (Syn. zeylanicum) یکی از مهم‌ترین گونه‌های دارچین است و ادویه دارچین بیشتر از این گونه تهیه می‌شود [۱۰]. دارچین دارای خواص ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضد دیابتی، ضد ویروسی و... می‌باشد. از ترکیبات فنولی و غیر فنولی فرار پوسته دارچین که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشند، می‌توان به سینامالدهید، اوجنول، ϵ -ترینئول و کامفن اشاره کرد. همچنین ترکیبات آنتی‌اکسیدانی فنولی و غیر فرار دارچین شامل سیناکاسیل‌ها، بتاسیسترول، اپی‌کاتچین، کریدین، سینامیک اسید، کومارین و وانلیک اسید هستند [۱۱]. گیاه زنجبیل نیز با نام علمی *Zingiber Officinale* خانواده *Zingiberaceae* می‌باشد. در طب قدیم از زنجبیل به‌عنوان دارو در درمان درد معده یا شکم، اسهال و تهوع استفاده می‌شد. بیش از ۶۰ ترکیب اصلی فعال در زنجبیل وجود دارد که به طور گسترده‌ای به ترکیبات فرار و غیر فرار تقسیم می‌شوند. هیدروکربن‌ها اغلب از نوع مونوترپنوئید و سزکوئی‌ترپنوئیدها جزء ترکیبات فرار زنجبیل هستند. ترکیبات غیر فرار نیز شامل جینجرول‌ها، شوگوآل‌ها، پارادول‌ها و زینجرون می‌باشند. ترکیبات اخیر در فعالیت آنتی‌اکسیدانی زنجبیل نقش مهمی ایفا می‌کنند [۱۲، ۱۳]. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ توسط عیدی و همکارانش بر روی مدل‌های آسیب‌کبدی ایجاد شده توسط CCl_4 انجام شد، نشان داد که عصاره دارچین مقادیر آنزیم‌های کبدی را در گروه‌های درمان شده با این عصاره نسبت به گروه درمان نشده به میزان قابل‌توجهی کاهش داد و همچنین فعالیت‌های

فرایند نقش مهمی در پیشرفت بیماری‌های مزمن و دژنراتیو مانند سرطان، آب مروارید، آرتریت روماتوئید، بیماری‌های قلبی و عروقی و عصبی ایجاد می‌کند [۳-۱].

تتراکلرید کربن یک‌هالومتان هیپاتوتوکسین است که قادر به تخریب چربی در سلول‌های هیپاتوسیت و باعث ایجاد نکروز سنتری‌لوبولار در انسان و حیوانات می‌شود. همچنین اثرات سمی CCl_4 در سایر بافت‌ها از جمله کلیه، بیضه و مغز نیز مشاهده شده است [۴، ۵]. منابع بسیاری برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS^1) شناسایی شده‌اند؛ در میان آن‌ها از CCl_4 در مطالعه حاضر به‌عنوان تولید کننده داخل سلولی ROS استفاده شده است. در سلول‌های حیوانی متابولیسم CCl_4 تشکیل ROS را از طریق تولید رادیکال‌های آزاد تری‌کلرومتیل (CCl_3^*) توسط سیستم سیتوکروم P450 القا می‌کند [۶]. رادیکال آزاد تری‌کلرومتیل در حضور اکسیژن به رادیکال آزاد پراکسی تری‌کلرومتیل (CCl_3OO^*) تبدیل می‌شود که این رادیکال نسبت به رادیکال CCl_3^* بسیار واکنش‌پذیرتر می‌باشد. رادیکال‌های پراکسی تری‌کلرومتیل مشتق از CCl_4 ، پروتون را از اسیدهای چرب غیراشباع می‌گیرند و منجر به پراکسیداسیون لیپیدی و مهار آنزیم‌های اکسیداتیو می‌شوند. با مهار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، انباشت O_2 و H_2O_2 در سلول باعث پدیده آبشار تشکیل رادیکال‌های آزاد و آسیب به سلول می‌شود [۷]. بنابراین نیاز به ترکیبات برونزاد (اگزوزن) که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشند برای خنثی کردن رادیکال‌های آزاد و جلوگیری از اثرات مخرب آن‌ها امری ضروری است. همچنین تحقیقات گذشته نشان داده است که مصرف آنتی‌اکسیدان‌های سنتتیک دارای عوارض جانبی بسیاری مانند تومورزایی می‌باشند. از این رو امروزه توجه به استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی برای جلوگیری از اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد معطوف شده است [۸]. با

¹ Reactive Oxygen Species

تهیه گیاهان و عصاره گیری

ریزوم زنجبیل و پوست دارچین، از فروشگاه گیاهان دارویی خریداری و پس از تایید جنس و گونه گیاهان توسط کارشناس هرباریوم مرکز تحقیقات کشاورزی دانشگاه محقق اردبیلی، به قطعات کوچکتر خرد شده، با استفاده از آسیاب خانگی به شکل پودر درآمده، سپس به مدت ۴ روز در متانول و آب مقطر به نسبت ۷۰ به ۳۰ قرار گرفتند. استفاده از حلال هیدروالکلی موجب استخراج آنتی اکسیدان های قطبی و غیر قطبی در حلال شده و بدین ترتیب عصاره از نظر داشتن مواد آنتی اکسیدانی غنی تر می گردد [۱۶]. عصاره های به دست آمده از صافی عبور داده شدند. محتویات باقی مانده در بالای صافی دوباره در داخل متانول و آب مقطر قرار داده شدند تا عصاره به طور کامل خارج شود. سپس در ظروف شیشه ای ریخته شده و در دمای محیط به مدت ۳ روز قرار گرفتند تا حلال آنها تبخیر شود و در نهایت برای تبخیر الکل باقی مانده، عصاره ها در دمای ۳۷ درجه قرار گرفتند و این فرآیند چند بار تکرار شد. در نهایت عصاره های تغلیظ شده جمع آوری گردید [۱۷].

گروه بندی حیوانات

۱- گروه کنترل نرمال: ۱۴ روز آب مقطر (به صورت خوراکی) دریافت کردند. در روز چهاردهم ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روغن زیتون به صورت داخل صفاقی (IP) تزریق شد.

۲- گروه کنترل ترکیب عصاره: ۱۴ روز ترکیب عصاره های دارچین و زنجبیل (به ترتیب ۲۵ و ۱۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت خوراکی دریافت کردند. در روز چهاردهم ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روغن زیتون به صورت IP تزریق شد.

۳- گروه کنترل آسیب: ۱۴ روز آب مقطر (به صورت خوراکی) دریافت کردند. در روز چهاردهم ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، مخلوط

آنزیم های SOD و CAT در گروه درمان شده به طور معنی داری بیشتر از گروه درمان نشده بود [۱۴]. مطالعه انجام گرفته توسط ساکر و همکاران درباره اثرات محافظت کنندگی زنجبیل بر روی سمیت کبدی القاشده توسط آدریامایسین در موش های صحرایی نشان داد که درمان با عصاره زنجبیل باعث بهبود تغییرات بافتی ناشی از آدریامایسین همراه با کاهش قابل توجهی در فعالیت AST و ALT می شود. بعلاوه زنجبیل شاخص آنتی اکسیدان ها را بهبود می بخشد [۱۵]. با توجه به ترکیبات موثر و آنتی اکسیدانی این گیاهان به نظر می رسد ترکیب حاصل از دارچین و زنجبیل بتوانند اثرات بهتری در خنثی کردن رادیکال های آزاد داشته و از ایجاد آسیب بیشتر توسط داروها و سموم جلوگیری کنند. بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی اثرات هم افزایی عصاره های هیدروالکلی دارچین و زنجبیل بر پروفایل های بیوشیمیایی در رت های آسیب دیده با تراکلرید کربن می باشد.

روش کار

در این مطالعه تجربی، ابتدا ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار، با سن ۴ هفته از شرکت مدزیست سامانه پیشرو خریداری و جهت تطبیق با محیط و شرایط جدید به مدت دو هفته بدون هیچ مداخله تحقیقاتی در حیوان خانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل نگهداری شدند تا وزن آنها به ۲۵۰-۲۰۰ گرم برسد. حیوانات در دمای حدود ۲۲ درجه سانتیگراد، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در بستری از پوشال نگهداری شدند. این تحقیق از نظر رعایت موازین اخلاقی، مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه پیام نور بوده و دارای کد شناسایی IR.PNU.REC.1396.4 از مرکز ثبت کارآزمایی بالینی جمهوری اسلامی ایران می باشد.

هفتگی با استفاده از ترازوی دیجیتالی اندازه‌گیری شد. ۵۲ ساعت بعد از تزریق تتراکلریدکربن [۱۸]، رت‌ها با استفاده از دی‌اتیل‌اتر بیوش شدند و خون‌گیری مستقیماً از قلب انجام گرفت [۱۸]. خون به مدت ۲۰ دقیقه بدون حرکت در دمای آزمایشگاه باقی ماند. سپس با استفاده از سانتریفیوژ سرم آن‌ها جدا گردید. سرم مربوط به هر نمونه در میکروتیوب‌های نیم میلی‌لیتری توزیع شد و تا انجام آزمایشات بعدی به فریزر انتقال داده شدند.

آنالیز بیوشیمیایی سرم

بررسی فعالیت آنزیم‌های ALT و AST، همچنین اندازه‌گیری میزان آلبومین و پروتئین‌های لیپیدی شامل تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL با استفاده از کیت‌های تشخیصی شرکت پارس آزمون مطابق با دستورالعمل مشخص شده در هر کیت و با استفاده از فتومتر (Ependorf, Ecom-E6125) به روش دستی انجام گرفت.

آنالیز آماری

تمام نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد و تجزیه و تحلیل از طریق آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و با تست تعقیبی LSD انجام گرفت. سطح معنی‌داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. تمامی تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS-16 انجام گرفت.

یافته‌ها

تأثیر پیش‌درمان با عصاره‌ها بر وزن بدن رت‌ها

جدول ۱ نشان‌دهنده تغییرات وزن بدن رت‌ها در گروه‌های مورد مطالعه است. همانطور که در جدول مشاهده می‌شود در گروه‌های سوم و پنجم وزن بدن رت‌ها در هفته دوم نسبت به وزن روز اول به طور معنی‌دار ($p < 0.05$) افزایش یافته است و در بقیه گروه‌ها افزایش معنی‌داری نسبت به روز اول دیده نمی‌شود.

تتراکلریدکربن و روغن زیتون (1:1 v/v) به صورت IP تزریق شد.

۴- گروه پیش‌درمان با عصاره دارچین: ۱۴ روز عصاره دارچین (۵۰ میلی‌گرم [۱۴] به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت خوراکی دریافت کردند. در روز چهاردهم ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، مخلوط تتراکلریدکربن و روغن زیتون (1:1 v/v) به صورت IP تزریق شد.

۵- گروه پیش‌درمان با عصاره زنجبیل: ۱۴ روز عصاره زنجبیل (۲۵۰ میلی‌گرم [۱۵] به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را به صورت خوراکی دریافت کردند. در روز چهاردهم ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، مخلوط تتراکلریدکربن و روغن زیتون (1:1 v/v) به صورت IP تزریق شد.

۶- گروه پیش‌درمان با ترکیب عصاره‌های دارچین و زنجبیل: ۱۴ روز ترکیب عصاره‌های دارچین و زنجبیل (به ترتیب ۲۵ و ۱۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت خوراکی دریافت کردند. در روز چهاردهم ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، مخلوط تتراکلریدکربن و روغن زیتون (1:1 v/v) به صورت IP تزریق شد.

۷- گروه پیش‌درمان با سیلی‌مارین^۱: ۱۴ روز سیلی‌مارین (یک داروی محافظ کبدی استاندارد) به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر وزن بدن به صورت خوراکی دریافت کردند. در روز چهاردهم ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، مخلوط تتراکلریدکربن و روغن زیتون (1:1 v/v) به صورت IP تزریق شد.

نحوه ایجاد آسیب اکسیداتیو

جهت ایجاد مدل آسیب توسط رادیکال‌های آزاد، تتراکلریدکربن با نسبت برابر در روغن زیتون حل شد و سپس از مخلوط حاصل ۱ میلی‌لیتر به ازای وزن بدن رت‌ها به شکل داخل صفاقی تزریق گردید. در تمامی گروه‌ها وزن موش‌های صحرائی به صورت

^۱ Silymarin

جدول ۱. مقایسه تغییرات وزن رت‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	وزن بدن در روز اول (گرم)	وزن بدن در روز هفتم (گرم)	وزن بدن در روز چهاردهم (گرم)
شاهد	۲۲۶/۰۰ ± ۱۲/۹۸	۲۳۴/۶۲ ± ۱۱/۴۵	۲۳۴/۷۷ ± ۱۲/۲۷
کنترل ترکیب عصاره دارچین (۲۵ mg/kg) و زنجبیل (۱۲۵ mg/kg)	۲۳۲/۶۳ ± ۱۷/۶۳	۲۴۸/۰۰ ± ۲۲/۲۹	۲۳۶/۸۸ ± ۲۲/۰۸
کنترل آسیب با CCl ₄	۲۲۰/۵۰ ± ۲۰/۹۲	۲۴۶/۷۵ ± ۳۱/۰۴	۲۵۲/۰۰ ± ۲۸/۷۱*
پیش‌درمان با عصاره دارچین (۵۰ mg/kg)	۲۲۴/۱۳ ± ۱۷/۰۵	۲۴۲/۱۳ ± ۱۵/۱۷	۲۴۱/۸۸ ± ۲۳/۶۴
پیش‌درمان با عصاره زنجبیل (۲۵۰ mg/kg)	۲۲۱/۵۰ ± ۱۸/۱۷	۲۳۲/۰۰ ± ۱۶/۳۱	۲۴۰/۰۰ ± ۱۶/۲۹*
پیش‌درمان با ترکیب عصاره دارچین (۲۵ mg/kg) و زنجبیل (۱۲۵ mg/kg)	۲۲۶/۴۳ ± ۱۶/۰۶	۲۴۳/۰۰ ± ۲۰/۳۴	۲۴۰/۱۴ ± ۱۵/۷۲
پیش‌درمان با سیلی‌مارین (۱۰۰ mg/kg)	۲۲۸/۷۱ ± ۱۳/۵۹	۲۳۹/۰۰ ± ۱۹/۷۸	۲۲۴/۵۷ ± ۲۰/۱۵

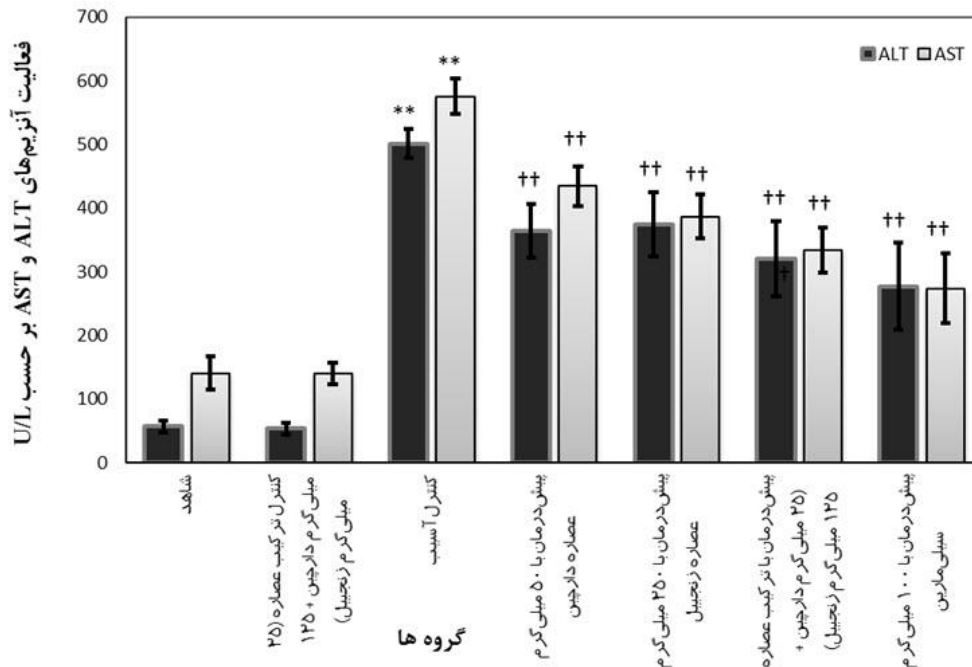
اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار (N=6) گزارش شده است. * نشان دهنده معنادار بودن (P<0.05) نسبت به گروه روز اول.

تأثیر پیش‌درمان با عصاره‌ها بر فعالیت آنزیم‌های ALT و AST سرم

تزریق یک میلی‌لیتر مخلوط تتراکلرید کربن و روغن زیتون به شکل معنی‌دار ($p < 0.001$) سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی ALT و AST سرم شد. پیش‌درمان با عصاره‌های دارچین، زنجبیل و ترکیب این دو عصاره موجب کاهش معنی‌دار فعالیت این آنزیم‌ها در سرم گردید ($p < 0.001$) (نمودار ۱).

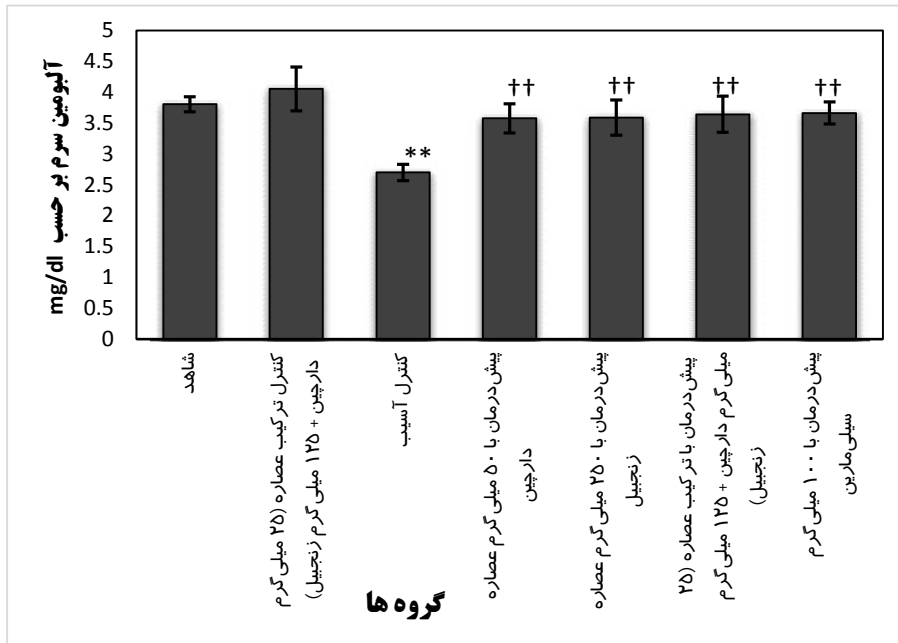
تأثیر پیش‌درمان با عصاره‌ها بر میزان سطوح آلبومین

نمودار ۲ نشان‌دهنده میزان آلبومین سرم در گروه‌های مختلف است. تزریق تتراکلرید کربن به طور معنی‌دار سبب کاهش سطوح آلبومین خون شد ($p < 0.05$)، که پیش‌درمان با عصاره‌های دارچین، زنجبیل و ترکیب آن‌ها به طور معنی‌دار موجب افزایش سطوح آلبومین در گروه‌های مربوطه شد ($p < 0.001$).



نمودار ۱. تأثیر عصاره‌های دارچین، زنجبیل و ترکیب آن‌ها بر روی فعالیت آنزیم‌های ALT و AST سرم.

اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار (n=6) گزارش شده است. ** نشان دهنده معنادار بودن ($p < 0.001$) نسبت به گروه شاهد. †† نشان دهنده معنادار بودن ($p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل آسیب می‌باشد.



نمودار ۲. تاثیر عصاره های دارچین، زنجبیل و ترکیب آن ها بر میزان آلبومین سرم

اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار (n=6) گزارش شده است. ** نشان دهنده معنادار بودن (P<0.001) نسبت به گروه شاهد. †† نشان دهنده معنادار بودن (P<0.001) نسبت به گروه کنترل آسیب می باشد.

تاثیر پیش درمان با عصاره ها بر پروفایل های لیپیدی سرم

($p < 0.001$). پیش درمان با عصاره های دارچین، زنجبیل و ترکیب آن ها باعث بهبود کلسترول و تری گلیسرید ($p < 0.001$) شد. علی رغم اثر کاهندگی هر سه ترکیب بر میزان LDL، اثر زنجبیل معنی دار ($p < 0.05$) بود. تاثیر ترکیب دو عصاره بر HDL دارای معنی داری بیشتر ($p < 0.001$) نسبت به عصاره تکی دارچین و زنجبیل بود ($p < 0.05$).

جدول ۲ نشان دهنده تاثیر عصاره های دارچین و زنجبیل بر روی سطوح کلسترول، تری گلیسرید، LDL و HDL سرم گروه های مورد مطالعه می باشد. رت های آسیب دیده با تتراکلرید کربن افزایش معنی دار در سطوح تری گلیسرید، کلسترول، LDL و کاهش معنی دار را در سطح HDL نشان دادند

جدول ۲. مقایسه سطوح پروفایل های لیپیدی سرم در گروه های مورد مطالعه

گروه ها	CHO (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL/HDL
شاهد	62/80 ± 3/96	67/00 ± 4/18	7/33 ± 0/51	40/20 ± 2/38	0/18 ± 0/01
کنترل ترکیب عصاره دارچین (۲۵ mg/kg) و زنجبیل (۱۲۵ mg/kg)	93/00 ± 2/54**	149/60 ± 3/97**	13/00 ± 1/22**	38/00 ± 3/57	0/18 ± 0/03
کنترل آسیب با CCl ₄	78/87 ± 3/13††	98/50 ± 3/93††	12/20 ± 1/48	30/00 ± 3/65†	0/50 ± 0/08**
پیش درمان با عصاره دارچین (۵۰ mg/kg)	77/60 ± 2/70††	105/33 ± 4/84††	10/60 ± 1/34†	31/80 ± 3/83†	0/40 ± 0/03†
پیش درمان با عصاره زنجبیل (۲۵۰ mg/kg)	74/20 ± 2/77††	104/60 ± 3/20††	11/75 ± 1/50	35/00 ± 3/74††	0/33 ± 0/06††
پیش درمان با ترکیب عصاره دارچین (۲۵ mg/kg) و زنجبیل (۱۲۵ mg/kg)	71/50 ± 2/64††	89/75 ± 4/11††	8/50 ± 1/29††	36/50 ± 2/64††	0/23 ± 0/05††
پیش درمان با سیلی مارین (۱۰۰ mg/kg)					

اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار (n=6) گزارش شده است. ** نشان دهنده معنادار بودن (P<0.001) نسبت به گروه شاهد. † نشان دهنده معنادار بودن (P<0.05) نسبت به گروه کنترل آسیب. †† نشان دهنده معنادار بودن (P<0.001) نسبت به گروه کنترل آسیب می باشد. CHO: کلسترول، TG: تری گلیسرید، LDL:

لیپوپروتئین با چگالی پایین، HDL: لیپوپروتئین با چگالی بالا

بحث

خواص درمانی گیاهان دارچین و زنجبیل از دیرباز شناخته شده و علاوه بر مصارف روزمره به عنوان چاشنی غذایی، در درمان بسیاری از امراض مانند بیماری‌های کبدی [۱۹،۲۰]، دیابت [۲۱،۲۲] و سایر بیماری‌ها کم و بیش مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به مطالعه بسیار کم در زمینه اثرات مصرف توام این دو گیاه بر سلامت و خواص محافظتی ترکیب دارچین و زنجبیل، سعی شده است تا ضمن بررسی اثرات تک‌تک عصاره‌ها، مقایسه‌ای بین اثرات ترکیب حاصل از این دو گیاه با هر کدام از عصاره‌ها انجام گیرد.

پیش‌درمان با عصاره دارچین، ترکیب عصاره‌های دارچین و زنجبیل و همچنین سیلی‌مارین مانع از افزایش معنی‌دار وزن رت‌ها در هفته آخر نسبت به هفته اول شد که با توجه به افزایش معنی‌دار وزن رت‌ها در سایر گروه‌ها می‌توان گفت که عصاره دارچین دارای اثرات ضد چاقی است، همچنین مشخص شده است که سینامالدهید موجود در دارچین از طریق فعال‌سازی TRAP1^۱ می‌تواند بر متابولیسم اثر گذاشته و از طریق ترشح آدرنالین و تنظیم دمای اتونومیک مصرف انرژی را بهبود بخشد [۲۳] که احتمالاً دارچین از طریق این مکانیسم مانع از افزایش معنی‌دار وزن رت‌ها شده است.

آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) مارک‌های بیوشیمیایی نشان دهنده نکرز و التهاب هپاتوسیت‌ها هستند [۲۴] که میزان فعالیت سرمی این آنزیم‌ها برای نشان دادن آسیب کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۵]. با این حال، AST نیز یک مارکر کمتر اختصاصی برای آسیب‌های کبدی است زیرا می‌تواند توسط سایر اندام‌ها و سلول‌ها مانند قلب، عضله اسکلتی، کلیه‌ها و ریه‌ها نیز ترشح شود [۲۶]. در این مطالعه تزریق

داخل صفاقی تتراکلریدکربن باعث افزایش سطح فعالیت سرمی این آنزیم‌ها شد که احتمالاً نشان‌دهنده اختلال در نفوذپذیری غشای سلولی و آسیب هپاتوسیت‌ها می‌باشد [۲۷] که این یافته مطابق با یافته‌های سایر محققین می‌باشد [۲۸،۲۹]. پیش‌درمان با عصاره‌های دارچین، زنجبیل توانست از افزایش مقادیر ALT و AST سرم جلوگیری کند [۲۰،۳۰]. ترکیبی حاصل از نصف دو عصاره در مطالعه حاضر، اثرات محافظتی بهتری نسبت به هر کدام از عصاره‌ها نشان داد که نشان‌دهنده فعالیت محافظتی بهتر مصرف توام عصاره این گیاهان در برابر آسیب اکسیداتیو ایجاد شده توسط تتراکلریدکربن است.

آلبومین سرم، پروتئین مهم پلاسما است که در هپاتوسیت‌ها توسط پلی‌زوم‌های موجود بر روی شبکه اندوپلاسمی خشن تولید می‌شود. اکثریت این پروتئین بلافاصله به گردش خون منتقل می‌شود. شواهد علمی نشان از اهمیت اندازه‌گیری آلبومین سرم برای ارزیابی پیش‌آگهی بیماری‌های مختلف دارد [۳۱،۳۲]. در این مطالعه از سطح آلبومین جهت ارزیابی عملکرد کبدی و آسیب اکسیداتیو استفاده شده است. تزریق تتراکلریدکربن به طور قابل ملاحظه‌ای سبب کاهش سطح آلبومین سرم رت‌های آسیب دیده شد. رادیکال‌های تولید شده توسط تتراکلریدکربن می‌توانند با اتصال به ریبوزوم‌ها و mRNA پروتئین‌ها باعث اختلال در عملکرد سنتز پروتئین شوند و از این طریق سنتز آلبومین را مختل سازند. پیش‌درمان با عصاره‌های مورد نظر باعث افزایش معنادار میزان آلبومین سرم رت‌ها شد، که به نظر می‌رسد مواد آنتی‌اکسیدان موجود در عصاره‌ها با جلوگیری از تولید رادیکال‌های آزاد یا خنثی کردن آن‌ها از کاهش سنتز آلبومین جلوگیری کرده‌اند.

کبد محل اصلی متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین است و عملکرد آن شامل بیوسنتز لیپید، لیپوپروتئین، دسته‌بندی، انتقال، ترشح جذب و تجزیه لیپوپروتئین‌ها

¹ TNF Receptor Associated Protein 1

شده با عصاره این گیاهان نیز از طریق همین مکانیسم باشد. همچنین مشاهده شد که پیش‌درمان با ترکیب حاصل از دو عصاره زنجبیل و دارچین در بیشتر موارد اثرات بهتری در جلوگیری از آسیب ایجاد شده توسط تتراکلریدکربن داشته و قابل مقایسه با اثرات سیلی‌مارین (داروی استاندارد کبدی) می‌باشد. این مطالعه شامل محدودیت‌هایی بود که امکان تعمیم نتایج را دشوارتر می‌کند. از محدودیت‌های این طرح می‌توان به عدم امکان انجام طرح با دوزهای متفاوت ترکیب عصاره‌ها و همچنین عدم امکان طولانی‌تر نمودن پیش‌درمان اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که تتراکلریدکربن با آسیب به بافت کبد موجب افزایش آنزیم‌های آن و نیز افزایش لیپیدهای مضر سرم می‌گردد. عصاره‌های دارچین و زنجبیل می‌توانند بافت‌ها را تا حدود زیادی از اثرات مخرب تتراکلریدکربن محافظت نمایند. همچنین ترکیب حاصل از نصف هر کدام از عصاره‌ها می‌تواند اثرات محافظتی مشابه و در برخی موارد اثرات بهتری داشته باشد که این نشان‌دهنده اثر هم‌افزایی عصاره دارچین و زنجبیل می‌باشد. در این طرح، اثرات عصاره در آسیب حاد بررسی گردید. پیشنهاد می‌گردد که مطالعه مشابهی در حالت آسیب‌های مزمن و طولانی‌مدت انجام شده و نتایج آن با این مطالعه مقایسه گردد.

می‌باشد [۳۳]. CCl_4 باعث افزایش انتقال استات به داخل سلول‌های کبدی می‌شود و سنتز اسیدهای چرب و تری‌گلیسریدها از استات و همچنین میزان استریفیکاسیون لیپیدها را افزایش داده بعلاوه، سنتز کلسترول نیز تشدید می‌شود [۳۴]. هیپرلیپیدمی به صورت بالینی با سطوح بالایی از تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL و سطح پایین HDL مشخص می‌شود و همچنین گزارش شده است که پیشرفت بیماری هیپرلیپیدمی و عوارض آن می‌تواند توسط استرس اکسیداتیو از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تسریع گردد [۳۵]. تزریق تتراکلریدکربن سبب افزایش قابل توجهی در سطوح کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و کاهش HDL سرم رت‌های آسیب دیده شد که این یافته‌ها مطابق با یافته‌های محمودزاده و همکارانش بود [۹]. پیش‌درمان با عصاره‌های دارچین، زنجبیل و ترکیب آن‌ها باعث بهبود مقادیر افزایش یافته کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و بهبود مقدار کاهش یافته HDL شد.

در نهایت به نظر می‌رسد که ترکیبات موثر فنلی، فلاونوئیدی و آنتی‌اکسیدانی موجود در زنجبیل و دارچین که دارای گروه هیدروکسیل می‌باشند، می‌توانند با انتقال الکترون به رادیکال‌های آزاد مانع از اثرات مخرب آن‌ها شوند و در نتیجه از آسیب اکسیداتیو جلوگیری کنند. احتمالاً همه اثرات ایجاد شده در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو کبد و بهبود پروفایل‌های بیوشیمیایی سرم در رت‌های پیش‌درمان

References

- 1- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007 Jan ;39(1):44-84.
- 2- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010 Jul-Dec; 4(8): 118-126.
- 3- Kehrer JP, Klotz LO. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. *Crit Rev Toxicol.* 2015 Sep; 45(9): 765-98.
- 4- Khan TH, Sultana S. Antioxidant and hepatoprotective potential of *Aegle marmelos* Correa. against CCl_4 -induced oxidative stress and early tumor events. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2009 Apr; 24(2): 320-7.

- 5- Hismiogullari AA, Hismiogullari SE, Karaca O, Sunary FB, Parsoy S, Can M, et al. The protective effect of curcumin administration on carbon tetrachloride (CCl₄)-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Rep.* 2015 Jun; 67(3): 410-6.
- 6- Naji KM, Al-Shaibani ES, Alhadi FA, Al-Soudi SA, D'souza MR. Hepatoprotective and antioxidant effects of single clove garlic against CCl₄-induced hepatic damage in rabbits. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Aug; 17(1): 411.
- 7- Dutta S, Chakraborty AK, Dey P, Kar P, Guha P, Sen S, et al. Amelioration of CCl₄ induced liver injury in swiss albino mice by antioxidant rich leaf extract of *Croton bonplandianus* Bail. *PLOS ONE.* 2018 Apr; 13(4): e0196411.
- 8- Mazani M, Mahmoodzadeh Y, Rezagholizadeh L. The protective effects of *Tanacetum parthenium* extract on CCl₄-induced myocardium injury in rats. *SJKU.* 2018 May-Jun. 23(2): 70-80. [Full text in Persian]
- 9- Mahmoodzadeh Y, Mazani M, Rezagholizadeh L. Hepatoprotective effect of methanolic *Tanacetum parthenium* extract on CCl₄-induced liver damage in rats. *Toxicol Rep.* 2017 Aug. 4: 455-462.
- 10- Thomas J, Kuruvilla KM. *Handbook of Herbs and Spices*, 2nded. Cambridge England: Woodhead Publishing, 2012: 182-196.
- 11- Kuete V. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*, 1sted. London England: Academic Press is an imprint of Elsevier, 2017: 385-395.
- 12- Yilmaz N, Seven B, Timur H, Yorganci A, Inal HA, Kalem MN, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) might improve female fertility: A rat model. *J Chin Med Assoc.* 2018 Oct; 81(10): 905-911.
- 13- Cifci A, Tayman C, Yakut HI, Halil H, Çakır E, Çakır U, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) prevents severe damage to the lungs due to hyperoxia and inflammation. *Turk J Med Sci.* 2018 Aug; 48(4): 892-900.
- 14- Eidi A, Mortazavi P, Bazargan M, Zaringhalam J. Hepatoprotective activity of cinnamon ethanolic extract against CCl₄-induced liver injury in rats. *Excli J.* 2012 Aug; 11: 495-507.
- 15- Sakr SA, Mahran HA, Lamfon HA. Protective effect of ginger (*Zingiber officinale*) on adriamycin-induced hepatotoxicity in albino rats. *J Med Plants Res.* 2011 Jan ;5(1):133-40.
- 16- Thouri A, Chahdoura H, Arem EA, Hichri AO, Hassin RB, Achour L. Effect of solvents extraction on phytochemical components and biological activities of Tunisian date seeds (var. Korkobbi and Arehti). *BMC Complement Altern Med.* 2017 May; 17(1): 248.
- 17- Kalantari H, Danesh Pajou M, Kheradmand P, Goodarzi M, Zeidooni L. Nephroprotective Effect of Hydroalcoholic Extract *Allium jesdianum* Boiss against Carbon Tetrachloride Induced Nephrotoxicity via Stress Oxidative in Mice. *Pharm Sci.* 2018 Jun; 24(2):89-96.
- 18- Mazani M, Mahmoodzadeh Y, Chinifroush Asl MM, Banaei S, Rezagholizadeh L. Renoprotective effects of the methanolic extract of *Tanacetum parthenium* against carbon tetrachloride-induced renal injury in rats. *AJP.* 2018 Jul-Aug; 8(4): 370-379.
- 19- Abdel-Azeem AS, Hegazy AM, Ibrahim KS, Farrag AR, El-Sayed EM. Hepatoprotective, antioxidant, and ameliorative effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and vitamin E in acetaminophen treated rats. *J Diet Suppl.* 2013 Sep; 10(3):195-209.
- 20- Moselhy SS, Ali HK. Hepatoprotective effect of cinnamon extracts against carbon tetrachloride induced oxidative stress and liver injury in rats. *Biol Res.* 2009 Jun; 42(1): 93-8.
- 21- Sahib AS. Anti-diabetic and antioxidant effect of cinnamon in poorly controlled type-2 diabetic Iraqi patients: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2016 Mar-Apr; 5(2): 108–113.
- 22- Jafri SA, Abass S, Qasim M. Hypoglycemic effect of ginger (*Zingiber officinale*) in alloxan induced diabetic rats (*Rattus norvegicus*). *Pak Vet J.* 2011 Jan ;31(2):160-2.
- 23- Iwasaki Y, Tanabe M, Kobata K, Watanabe T. TRPA1 agonists--allyl isothiocyanate and cinnamaldehyde--induce adrenaline secretion. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008 Oct; 72(10): 2608-14.
- 24- Anderson FH, Zeng L, Rock NR, Yoshida EM. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2000 Jul; 18(1): 63-71.
- 25- Van Beek JH, de Moor MH, de Geus EJ, Lubke GH, Vink JM, Willemsen G, et al. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST. *Behav Genet.* 2013 Jul; 43(4): 329-39.

- 26- Liu CF, Zhou WN, Lu Z, Wang XT, Qiu ZH. The associations between liver enzymes and the risk of metabolic syndrome in the elderly. *Exp Gerontol.* 2018 Jun; 106: 132-136.
- 27- Muriel P, Alba N, Pérez-Álvarez VM, Shibayama M, Tsutsumi VK. Kupffer cells inhibition prevents hepatic lipid peroxidation and damage induced by carbon tetrachloride. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2001 Oct; 130(2): 219-226.
- 28- Abdel-Kader MS, Abulhamd AT, Hamad AM, Alanazi AH, Ali R, Alqasoumi SI. Evaluation of the hepatoprotective effect of combination between hinokiflavone and Glycyrrhizin against CCl₄ induced toxicity in rats. *Saudi Pharm J.* 2018 May; 26(4):496-503.
- 29- Abdelhafez OH, Fawzy MA, Fahim JR, Desoukey SY, Krischke M, Mueller MJ, et al. Hepatoprotective potential of malvaviscus arboreus against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *PloS one.* 2018 Aug; 13(8):e0202362.
- 30- Atta AH, Elkoly TA, Mouneir SM, Kamel G, Alwabel NA, Zaher S. Hepatoprotective effect of methanol extracts of *Zingiber officinale* and *ciChorium intybus*. *Indian J Pharm Sci.* 2010 Sep; 72(5): 564-570.
- 31- Spinella R, Sawhney R, Jalan R. Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepatol Int.* 2016 Jan; 10(1):124-32.
- 32- Infusino I, Panteghini M. Serum albumin: accuracy and clinical use. *Clin Chim Acta.* 2013 Apr; 419:15-8.
- 33- Niemann R. The effects of xenobiotics on hepatic lipid and lipoprotein metabolism. *Exp Pathol.* 1990 Mar-Apr; 39(3-4): 213-32.
- 34- Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol.* 2003 Mar-Apr; 33(2): 105-36.
- 35- Yang Z, Wang J, Li J, Xiong L, Chen H, Liu X, et al. Antihyperlipidemic and hepatoprotective activities of polysaccharide fraction from *Cyclocarya paliurus* in high-fat emulsion-induced hyperlipidaemic mice. *Carbohydr Polym.* 2018 Mar; 183: 11-20.