

## تأثیر لاموتریزین و عصاره هیدروالکلی بادرنبجویه بر میزان آنزیم‌های کبدی و تغییرات پاتولوژی آن در موش‌های صرعی تجربی با پنتیلن تترازول

لاله هریزچی<sup>۱\*</sup>، فرح فرخی<sup>۲</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** یکی از وظایف اصلی کبد در بدن، سم‌زدایی داروها می‌باشد. در این مطالعه اثر عصاره بادرنبجویه بر بافت کبد در موش‌های مدل کیندلینگ مورد بررسی قرار گرفت.

**روش بررسی:** در این تحقیق، ۴۸ سر موش صحرایی ماده به‌طور تصادفی به ۸ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. دو گروه از موش‌ها به‌عنوان کنترل سالم در نظر گرفته شدند که یک گروه آب و غذای معمولی دریافت کردند و گروه دوم لاموتریزین را (با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) به‌صورت خوراکی دریافت کردند. گروه تیمار پس از القای صرع به‌وسیله پنتیلن تترازول (PTZ) (با دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به‌صورت تزریق داخل صفاقی به ۵ گروه تقسیم شدند. یک گروه از موش‌های صرعی با آب و غذای معمولی تیمار شدند (کنترل - شم) و گروه صرعی دوم به‌وسیله لاموتریزین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تیمار شدند. گروه صرعی سوم و چهارم با عصاره بادرنبجویه (دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تیمار شدند. گروه صرعی پنجم و ششم توأماً لاموتریزین و بادرنبجویه را دریافت کردند. پس از ۴ هفته تیمار، موش‌ها بیهوش شده و پس از خونگیری، جهت انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی، کبد آنها جدا گردید. در ادامه، بعد از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین لامها به‌وسیله میکروسکوپ نوری بررسی شدند. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری،  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در گروه تیمار شده با عصاره، کاهش معنی‌داری در آنزیم‌های کبدی، تری گلیسرید و کلسترول مشاهده گردید ( $p < 0.05$ ). همچنین ضایعات بافتی کبد در مقایسه با موش‌های صرعی و تیمار شده با لاموتریزین بهبود یافت.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد عصاره بادرنبجویه، کبد را در برابر آسیب‌های ناشی از لاموتریزین محافظت می‌کند.

**کلید واژه‌ها:** صرع؛ بادرنبجویه؛ کبد؛ لاموتریزین؛ پنتیلن تترازول.

<sup>۱</sup> دانشجوی ارشد بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

<sup>۲</sup> دانشیار بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

لاله هریزچی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:  
laleh.herizchi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۴/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۲/۷/۶

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Herizchi L, Farokhi F. The effects of lamotrigine and hydroalcoholic extract of melissa on the levels of liver enzymes and histopathological changes in experimental epileptic rats induced by pentylenetetrazol. Qom Univ Med Sci J 2015;8(5):48-56.

## مقدمه

بیماری صرع (Epilepsy)، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورولوژیک است (۱)، که با وقوع مکرر حملات ناگهانی (Seizures) ناشی از اختلال در سلول‌های مغزی روی می‌دهد و با تظاهراتی مانند وقایع حسی، حرکتی، پدیده‌های اتونوم، اختلال و یا عدم اختلال در سطح هوشیاری مشخص می‌شود (۲). کیندلینگ مدلی از صرع‌زایی است که با تحریک مکرر مغز به وسیله محرک الکتریکی یا شیمیایی در حیوان ایجاد تشنج می‌کند. یکی از مزیت‌های این مدل، دارا بودن ویژگی خودبه‌خودی و بازگشت تشنجات است که مشابه ویژگی صرع در انسان می‌باشد، همچنین امکان بررسی پارامترهای رفتاری ناشی از صرع در این مدل امکان‌پذیر است (۳). قبل از کشف داروهای ضد تشنج، درمان بیماران صرعی به وسیله جراحی مغز و یا با استفاده از گیاهان دارویی انجام می‌شد. نخستین درمان دارویی صرع در سال ۱۸۵۷ با بروم و پتاسیم صورت گرفت و در سال ۱۹۱۲ فنوباریتال به عنوان اولین داروی ضد صرع وارد بازار شد (۴). لاموتریزین (LTG)، یکی از جدیدترین داروهای ضد صرع است که علاوه بر درمان صرع، برای درمان بیماری‌های دوقطبی و میگرن نیز استفاده می‌شود (۵). امروزه، با توجه با اثرات جانبی و هزینه زیاد داروهای شیمیایی، مطالعه بر روی گیاهان مورد استفاده در طب در اولویت قرار گرفته است. گیاهان دارویی دارای مواد طبیعی هستند که احتمال عوارض جانبی آنها کمتر است. بسیاری از این گیاهان دارای منابع غنی از آنتی اکسیدان‌های طبیعی بوده که می‌توانند اثرات ناشی از اکسیدان‌ها یا برخی بیماری‌ها را کاهش دهند (۶).

استفاده از گیاه بادرنجبویه (*Melissa officinalis*) در درمان اختلالات عصبی از جمله استرس، اضطراب و تحریک‌پذیری توصیه شده است (۷). این گیاه با محافظت از سلول‌های عصبی، رادیکال‌های آزاد را از بین می‌برد (۸). ترکیبات شناسایی شده در گیاه بادرنجبویه شامل: آلدئیدهای مونوترپنئوئید، فلاونوئیدها و ترکیبات پلی فنلی از قبیل رزمارینیک اسید و گلیکوزیدهای مونوترپن می‌باشد (۹، ۱۰). کبد به عنوان بزرگترین ارگان داخلی بدن، نقش سم‌زدایی مواد آلوده کننده محیطی و داروهای شیمیایی را داراست.

اما در بعضی مواقع، متابولیت‌های حاصل از سموم موجب آسیب به سلول‌های کبدی می‌شود (۱۱). یکی از شاخص‌های معتبر در تشخیص بیماری‌های کبدی، سنجش میزان آنزیم‌های ALT (آلانین آمینو ترانسفراز) و AST (آسپارات آمینو ترانسفراز)، همچنین تری گلیسرید و کلسترول است (۱۲، ۱۳). گزارش شده است در بیماران مبتلا به صرع، استفاده از داروی لاموتریزین باعث سمیت کبدی در بیماران می‌شود (۱۴). در این تحقیق اثر عصاره هیدروالکلی بادرنجبویه بر روی بافت کبد موش‌های رت ماده مدل صرعی آزمایشگاهی که با لاموتریزین تیمار شده بودند، بررسی گردید.

## روش بررسی

در این مطالعه، از ۴۸ موش رت ماده با وزن حدود ۲۴۰-۳۴۰ گرم استفاده شد. موش‌ها از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه تهیه شدند. حیوانات با رژیم غذایی استاندارد (غذای پلت استاندارد) و آب در شرایط اتاق (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) و دمای بین ۲۵-۲۰ درجه سانتیگراد با رطوبت نسبی ۳۰-۲۵٪ نگهداری شدند. موش‌ها قبل از شروع تیمار، به مدت ۷ روز در شرایط محیط قرار گرفتند تا به آن عادت کنند. پس از سپری شدن این دوره، موش‌ها به صورت ۸ گروه ۶ تایی دسته‌بندی شدند. جهت تهیه عصاره الکلی بادرنجبویه، ابتدا برگ‌ها و سرشاخه‌های جوان آن تهیه و پس از تأیید توسط گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه در هر باریوم (با شماره ۳۳۲۴)، شسته شده و در اتاقی تاریک با دمایی نسبتاً ثابت روی ملافه‌ای سفید پهن و خشک شدند، سپس به وسیله آسیاب برقی خرد شده و از آن ۵۰۰ گرم پودر تهیه گردید. پودر تهیه شده به وسیله آسیاب به نسبت ۱ به ۱۰ با اتانول ۷۰٪ مخلوط و به مدت ۴۸ ساعت بر روی شیکر در دمای آزمایشگاه قرار داده شد. آنگاه با کاغذهای صافی بزرگ و کوچک فیلتر شدند. در ادامه، مایع صاف شده در روتاری و انکوباتور تغلیظ گردید. در نهایت، عصاره‌ای با قوام عسلی به دست آمد. در مرحله بعد، با نرمال سالین غلظت‌های متفاوت مورد نیاز بر حسب میلی گرم بر کیلو گرم وزن حیوان تهیه گردید.

نمونه‌های بافتی مناسب از کبد جدا شد و در محلول بافر فرمالین ۱۰٪ پایدار قرار گرفت. پس از تثبیت، بافت‌ها با الکل آبگیری و در گزیلول شفاف‌سازی شدند. در ادامه، پس از تهیه بلوک‌های پارافینی، مقاطعی به قطر ۶ میکرون آماده شد که بعد از رنگ‌آمیزی با پرئودیک اسید شیف (PAS) با میکروسکوب نوری مورد مطالعه قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری،  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین مقادیر آنزیم‌های ALT و AST در موش‌های صرعی و در گروه‌های تیمار شده با لاموتریزین (CL و EL) در مقایسه با گروه کنترل (C)، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ( $p < 0/05$ )، درحالی‌که در موش‌های صرعی تیمار شده با عصاره بادرنبویه (با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) (EB1 و EB2) این مقادیر نسبت به گروه‌های تیمار شده با لاموتریزین (CL و EL) به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. در مقایسه میانگین مقادیر ALT، بین تمام گروه‌های مورد آزمایش اختلاف معنی‌داری داشت و در مقایسه میانگین مقادیر AST، تنها در گروه صرعی تیمار شده با لاموتریزین و عصاره بادرنبویه (با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) با گروه‌های صرعی تیمار شده با عصاره بادرنبویه (با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) (EB1 و EBL1) اختلاف معنی‌داری نداشت، بین بقیه گروه‌ها، اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید.

مقایسه میانگین مقادیر کلسترول و تری‌گلیسرید در گروه‌های مختلف آزمایش نشان داد این مقادیر در موش‌های صرعی (E) و گروه‌های تیمار شده با لاموتریزین (EL) نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است ( $p < 0/05$ ). درحالی‌که در موش‌های تیمار شده با عصاره بادرنبویه (EB1 و EB2)، این مقادیر کاهش معنی‌داری نشان داد و با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، کاهش چشمگیرتر بود. در مقایسه از نظر مقادیر کلسترول و تری‌گلیسرید، بین تمام گروه‌های مورد آزمایش، اختلاف معنی‌داری وجود داشت (جدول).

برای ایجاد صرع در حیوانات از روش کیندلینگ شیمیایی استفاده شد. در همه موش‌ها، کیندلینگ شیمیایی به‌وسیله تزریق ۹ نوبت پنتیلن تترازول (با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به روش داخل صفاقی هر ۴۸ ساعت یک‌بار انجام شد. در نوبت دهم از پنتیلن تترازول (با دوز چالش ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) که القاکننده فاز بالای تشنج است، استفاده شد. فعالیت‌های تشنجی در طول ۳۰ دقیقه پس از تزریق پنتیلن تترازول با استفاده از دوربین‌های فیلمبرداری ضبط و ارزیابی شد. تزریقات در این دو گروه ادامه یافت تا هر حیوان ۳ بار پشت سرهم، مرحله پنجم تشنج را از خود نشان دهد و بدین ترتیب این حیوان به‌عنوان کیندل در نظر گرفته شد.

موش‌ها به‌طور تصادفی به ۸ گروه تقسیم شدند و در هر گروه ۶ موش ماده قرار گرفت. دو گروه از موش‌ها به‌عنوان کنترل سالم در نظر گرفته شدند که یک گروه (C) آب و غذای معمولی دریافت کردند؛ گروه دوم (CL) لاموتریزین را (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) به‌صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند؛ گروه تیمار که پس از القای صرع به‌وسیله پنتیلن تترازول (با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از طریق تزریق داخل صفاقی به ۵ گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

۱- گروه موش‌های صرعی که با آب و غذای معمولی پلیت تیمار شدند (CE)؛ ۲- گروه صرعی که به‌وسیله لاموتریزین (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یک‌بار در روز از طریق دهان تیمار شدند (EL)؛ ۳- گروه صرعی سوم و چهارم که به‌وسیله عصاره بادرنبویه (با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یک‌بار در روز از طریق دهان تیمار شدند (EB1) (EB2)؛ ۴- گروه صرعی پنجم که به‌وسیله لاموتریزین و بادرنبویه (با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به روش مشابه تیمار شدند (LEB2) (LEB1). همه رت‌ها پس از اتمام دوره تیمار با کلروفورم بیهوش و خونگیری از قلب آنها صورت گرفت. نمونه‌های خونی در لوله‌های هپارینه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند و نمونه‌های سرمی جدا گردید. سطوح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، کلسترول و تری‌گلیسرید براساس دستورالعمل کیت‌های اختصاصی (زیست شیمی، ایران) با روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شدند.

جدول: آنزیم‌های کبدی، کلسترول و تری‌گلیسرید در موش‌های صرعی شده براساس گروه‌های تجربی

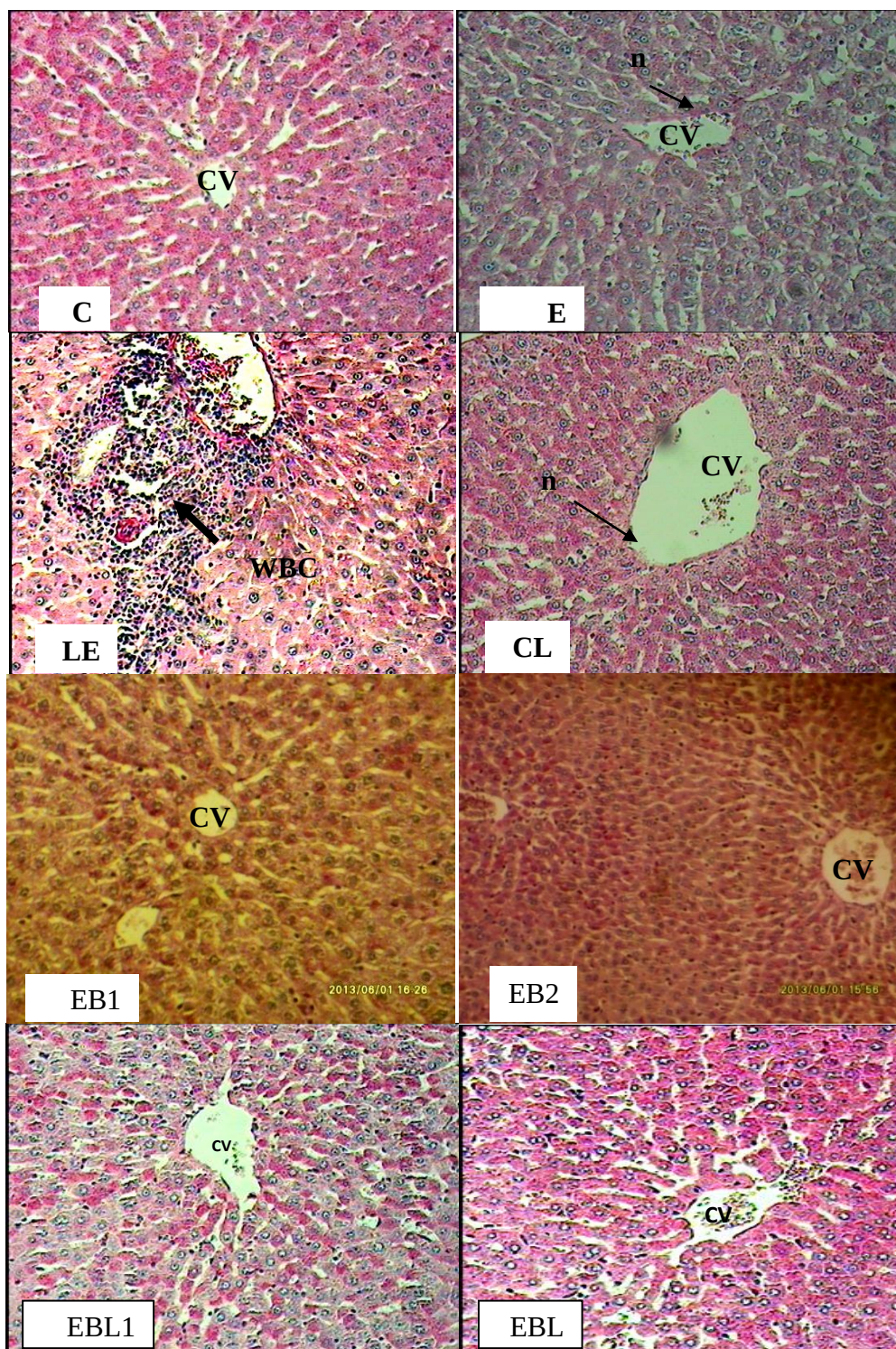
| گروه‌ها           | آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) | اسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) | کلسترول                  | تری‌گلیسرید              |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| (U/L)             | (U/L)                        | (mg/dl)                         | (mg/dl)                  | (mg/dl)                  |
| C <sup>1</sup>    | 31/5±0/4 <sup>a</sup>        | 84/1±0/4 <sup>a</sup>           | 111/2±0/4 <sup>a</sup>   | 70/7±0/4 <sup>a</sup>    |
| E <sup>2</sup>    | 42/2±0/2 <sup>b</sup>        | 116/0/4±0/4 <sup>e</sup>        | 132/2±0/3 <sup>f</sup>   | 117/0/8±0/1 <sup>f</sup> |
| EL <sup>3</sup>   | 73/1±0/1 <sup>h</sup>        | 120/2±0/6 <sup>f</sup>          | 136/3±0/3 <sup>h</sup>   | 130/0/2±0/5 <sup>h</sup> |
| CL <sup>4</sup>   | 66/4±0/4 <sup>g</sup>        | 118/5±0/5 <sup>f</sup>          | 134/3±0/3 <sup>g</sup>   | 124/5±0/3 <sup>g</sup>   |
| EB1 <sup>5</sup>  | 48/3±0/3 <sup>d</sup>        | 95/6±0/2 <sup>c</sup>           | 121/1±0/3 <sup>c</sup>   | 82/7±0/2 <sup>c</sup>    |
| EBL1 <sup>6</sup> | 52/1±0/1 <sup>f</sup>        | 99/2±0/2 <sup>d</sup>           | 128/6±0/2 <sup>e</sup>   | 87/7±0/1 <sup>e</sup>    |
| EB2 <sup>7</sup>  | 46/7±0/1 <sup>c</sup>        | 93/2±0/2 <sup>b</sup>           | 119/0/1±0/2 <sup>b</sup> | 79/7±0/2 <sup>b</sup>    |
| EBL2 <sup>8</sup> | 50/4±0/1 <sup>e</sup>        | 97/2±0/1 <sup>cd</sup>          | 125/3±0/2 <sup>d</sup>   | 85/1±0/3 <sup>d</sup>    |

\* کنترل سالم (C)؛ ۲- گروه کنترل صرعی با تزریق پنتیلین تترازول (E)؛ ۳- گروه صرعی تیمار شده با لاموتریزین (EL)؛ ۴- گروه سالم تیمار شده با لاموتریزین (CL)؛ ۵- گروه صرعی تیمار شده با بادرنجبویه (دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز)؛ ۶- گروه صرعی تیمار شده با بادرنجبویه (دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) و لاموتریزین (EBL1)؛ ۷- گروه صرعی تیمار شده با بادرنجبویه (دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) (EB2)؛ ۸- گروه صرعی تیمار شده با بادرنجبویه (دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) و لاموتریزین (EBL2).  
\*\*\* حروف غیر یکسان لاتین در هر ستون دارای اختلاف آماری معنی دار در سطح  $p < 0/05$  می باشد.

هیپاتوسیت‌ها و کاهش کربوهیدرات‌ها قابل رؤیت است. در گروه صرعی تیمار شده با عصاره بادرنجبویه (دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) (EB1)؛ اتساع ورید مرکزی وجود ندارد و ذخایر کربوهیدراتی افزایش یافته است. در گروه صرعی تیمار شده با عصاره بادرنجبویه (دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) (EB2)؛ افزایش ذخایر کربوهیدرات در سلول‌های کبدی و فقدان سلول‌های دفاعی مشاهده شده و ساختار بافت کبد مشابه گروه کنترل می باشد.

در شکل مقاطع عرضی تهیه شده از بافت کبد در گروه کنترل سالم (C)؛ ساختار لوپول‌های کبدی و هیپاتوسیت‌ها در اطراف ورید مرکزی با ذخایر کربوهیدراتی، نرمال است. در گروه صرعی (E)؛ اتساع ورید مرکزی، وجود نکروز و کاهش ذخایر کربوهیدراتی قابل مشاهده می باشد. در گروه صرعی تیمار شده با لاموتریزین (LE)؛ حضور سلول‌های دفاعی در اطراف ورید مرکزی، اتساع آن و کاهش ذخایر گلیکوژنی دیده می شود. در گروه کنترل تیمار شده با لاموتریزین (LC)؛ وجود نکروز در





شکل: مقطع عرضی از کبد در موش‌های صرعی شده براساس گروه‌های تجربی (رنگ آمیزی PAS و بزرگنمایی 100X)

شکل C: مقطع بافتی کبد گروه کنترل سالم (C)؛ شکل E: مقطع بافتی کبد گروه صرعی شده با پنتیلین تترازول (E)؛

کاهش ذخایر کربوهیدراتی، n وجود نکروز را نشان می‌دهد.

شکل LE: مقطع بافتی کبد گروه صرعی تیمار با لاموتریزین (EL)؛ حضور سلول‌های دفاعی در اطراف ورید مرکزی و اتساع ورید مرکزی را نشان می‌دهد.

شکل CL: مقطع بافتی کبد گروه لاموتریزین سالم (LC)؛ وجود نکروز در اطراف ورید مرکزی و اتساع ورید مرکزی را نشان می‌دهد.

شکل EB1: مقطع بافتی کبد گروه صرعی تیمار شده با بادرنجبویه (دوز 100 میلی گرم بر کیلوگرم) (EB1).

شکل EB2: مقطع بافتی کبد گروه صرعی تیمار شده با بادرنجبویه (دوز 200 میلی گرم بر کیلوگرم) (EB2).

شکل EBL1: مقطع بافتی کبد گروه صرعی تیمار شده با لاموتریزین و بادرنجبویه (دوز 100 میلی گرم بر کیلوگرم) (EB1).

شکل EBL2: مقطع بافتی کبد گروه صرعی تیمار شده با لاموتریزین و بادرنجبویه (دوز 200 میلی گرم بر کیلوگرم) (EB2).

## بحث

کبد بزرگترین ارگان داخلی بدن است. یکی از وظایف کبد سم‌زدایی مواد آلوده‌کننده محیطی و داروهای شیمیایی است. متابولیت‌های حاصل از سموم، موجب آسیب به سلول‌های کبدی می‌شود (۱۱). آنزیم‌های ALT و AST به مقدار فراوان در کبد وجود دارد و با آسیب سلول‌های کبدی، میزان این آنزیم‌ها در خون بالا می‌رود. آنزیم‌های کبدی در ارزیابی اختلالات کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. افزایش در فعالیت این آنزیم‌ها، منعکس‌کننده آسیب کبدی است و با هر اختلال التهابی در سلول‌های کبدی، این ترانس آمینازها افزایش می‌یابد (۱۵، ۱۶). ALT نشانگر اختصاصی برای آسیب کبدی است (۱۷). در تحقیق حاضر، میزان فعالیت آنزیم‌های ALT و AST در موش‌های صرعی، افزایش معنی‌داری یافت و در بافت کبد نیز افزایش تعداد و اندازه سلول‌های کوپفر، کاهش ذخایر کربوهیدراتی و وجود نکروز مشاهده گردید. استفاده از داروهای ضدتشنج برای درمان بیماران مبتلا به صرع معمولاً همراه با افزایش حساسیت به این داروها بوده که باعث ایجاد واکنش‌های آلرژیک در سیستم ایمنی بدن می‌شود (۱۴). در تحقیق حاضر نیز در گروه تیمار شده با لاموتریزین حضور سلول‌های دفاعی قابل مشاهده بود.

در مطالعه‌ای که توسط مشکی‌بافت و همکاران در مورد اثرات لاموتریزین بر عملکرد کبد انجام داد، مشخص گردید لاموتریزین باعث افزایش آنزیم‌های ALT و AST با دوز درمانی می‌شود و افزایش این آنزیم‌ها در دوز سمی، بسیار بالا و قابل توجه است و LTG نیز باعث آسیب سلول‌های کبدی و نکروز شده و ممکن است منجر به هپاتیت گردد (۱۸). در پژوهشی دیگر بر روی عوارض بالینی لاموتریزین بر روی کبد، آسیب کبدی گزارش شد و در نمونه‌برداری از بافت کبد، حدود ۵۰٪ نکروز وجود داشت (۱۹). با این حال هنوز مکانیسم تأثیر لاموتریزین بر ایجاد نارسایی کبدی مشخص نشده است.

Mark معتقد بود رادیکال‌های آزاد شده به وسیله داروهای ضدصرع از جمله LTG دارای اثرات سمی برای فرد مصرف‌کننده است و عنوان نمود. مصرف این دارو موجب ساخته شدن رادیکال‌های آزاد می‌شود که به عنوان دهنده الکترون عمل کرده و برای تکمیل الکترون‌های حلقه خارجی خود به پروتئین‌ها و

لیپوپروتئین‌های غشای سلولی متصل و اثر سیتوتوکسیک ایجاد می‌کنند (۲۰). کیندلینگ شیمیایی با پنتیلین ترازول نیز باعث افزایش رادیکال‌های آزاد می‌شود (۲۱). در تحقیق حاضر نیز تیمار موش‌ها با لاموتریزین موجب افزایش آنزیم‌های کبدی شد و در بافت کبد، با ایجاد اتساع ورید مرکزی، هپاتوسیت‌ها خالی از گلیکوژن شده و در اطراف ورید مرکزی نکروز دیده شد. در مطالعه حاضر، تیمار موش‌های صرعی شده با عصاره بادرنبویه نشان داد میزان آنزیم‌های ALT و AST در این گروه‌ها نسبت به گروه صرعی کنترل و گروه صرعی تیمار شده با لاموتریزین کاهش یافته است، تغییرات هپاتوسیت‌ها نیز بهبود یافته بود و اثری از وجود نکروز مشاهده نشد که احتمالاً این اثرات فوق را می‌توان به تأثیر آنتی‌اکسیدانی موجود در عصاره بادرنبویه نسبت داد. مشخص شده است عصاره بادرنبویه در موش‌های هایپرلیپیدمیک باعث کاهش کلسترول، آنزیم‌های ALT و AST در سرم و Lpo (سطح پراکسیداسیون چربی) در بافت کبد، همچنین افزایش سطح گلووتاسیون در این بافت می‌شود (۲۲)، که نتایج این تحقیق با پژوهش حاضر مطابقت داشت. آنتی‌اکسیدان‌ها به طور مستقیم یا غیرمستقیم سلول‌ها را در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند (۲۳). یکی از خواص دارویی بادرنبویه خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن است (۲۴). همچنین عصاره این گیاه حاوی ترکیبات شیمیایی از جمله ژانویل، اوژنول، اسید رزماریک، فلاونوئید، تری‌ترین و تانن‌ها می‌باشد (۲۵) ثابت شده است فلاونوئیدها اثر حفاظتی در برابر آسیب‌های ناشی از سموم کبدی و رادیکال‌های آزاد دارند (۲۶) ترکیبات فنلی از جمله فلاونوئیدها از طریق مهار سیستم سیتوکروم P<sub>450</sub> باعث کاهش رادیکال‌های آزاد می‌شوند (۲۷). در مطالعات انجام شده بر روی فلاونوئیدها مشخص گردید این ترکیبات با افزایش ظرفیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (گلووتاسیون، گلووتاسیون ردوکتاز، گلووتاسیون پراکسیداز و کاتالاز) باعث احیای سلول‌های آسیب‌دیده و در نتیجه حفاظت از این سلول‌ها می‌شوند (۲۸). مطالعات متعددی نشان داده‌اند ترکیبات فنلی موجود در عصاره گیاهان می‌توانند از اثرات سمی بر روی کبد جلوگیری کرده و باعث کاهش آنزیم‌های کبدی شوند (۲۹).

همچنین اسید رزماریک خاصیت پاک‌سازی (Scavenger) رادیکال‌های اکسیژن را دارد (۳۰). اوزنول ضداسپاسم و دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی است (۳۱). مطالعات نشان داده است کوئرستین موجود در عصاره بادرنجبویه باعث مهار پراکسیداسیون لیپیدی و تثبیت غشای لیپیدی سلول می‌شود و به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان در مهار رادیکال‌های آزاد در بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های کبدی نقش دارد (۳۲). نرال و ژرنانیول موجود در عصاره بادرنجبویه نیز در کاهش میزان آنزیم‌های ALT و AST نقش دارند (۳۳). از این رو کاهش آنزیم‌های کبدی در گروه‌های تیمار با عصاره بادرنجبویه در این پژوهش قابل‌توجه است. در یک مطالعه بر روی کارگرانی که در معرض آلومینیوم بودند، مشاهده گردید عصاره بادرنجبویه باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) و کاهش قابل‌توجهی در میزان تری‌گلیسرید، کلسترول و AST می‌شود (۳۴). بادرنجبویه دارای خواص ضدالتهابی است (۳۵). مشخص شده است رابطه‌ای مستقیم بین مقدار چربی و لپتین وجود دارد. علاوه بر این، با افزایش سطح سرمی چربی‌ها و رسوب آنها در کبد، سطح آنزیم‌های کبدی افزایش یافته که در نتیجه باعث افزایش لپتین می‌شود (۳۶، ۳۷). ترشح لپتین موجب افزایش التهاب، همچنین افزایش پاسخ‌های ایمنی سلولی و خونی می‌گردد (۳۸)، که در این حالت میزان ترشح  $TNF-\alpha$  نیز افزایش می‌یابد (۳۹). ثابت شده است افزایش  $TNF-\alpha$  در پی نکرز کبدی باعث افزایش آنزیم‌های کبدی می‌شود (۴۰). در مطالعه حاضر نیز در گروه‌های تیمار شده با لاموتریزین؛ حضور سلول‌های دفاعی، وجود نکرز و افزایش

میزان ALT و AST مشاهده گردید، درحالی‌که در گروه‌های تیمار شده با بادرنجبویه، فقدان حضور سلول‌های دفاعی، عدم وجود نکرز و کاهش میزان آنزیم‌های کبدی دیده شد که این اثرات با توجه به خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی بادرنجبویه قابل‌توجه است. مطالعات انجام‌شده بر روی بادرنجبویه نشان می‌دهد این گیاه حاوی آلکانوئیدهای فنلی است که این مواد مانع سنتز کلسترول می‌شود (۳۲). بادرنجبویه به‌عنوان کاهنده چربی، مانع از سنتز چربی در کبد شده که احتمالاً این عمل ناشی از وجود Eugenol در عصاره بادرنجبویه است و با کاهش بیان ژن‌های درگیر و با سنتز اسیدهای چرب، مانع افزایش کلسترول و تری‌گلیسرید می‌شود (۴۱). همچنین عصاره بادرنجبویه در Hypocholesterolaemic با ممانعت از رونویسی آنزیم 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase به‌وسیله Geraniol مانع سنتز کلسترول می‌شود (۴۲). Lee و همکاران در پژوهشی بر روی موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی با چربی بالا مشاهده کردند استفاده از عصاره حاوی مخلوطی از توت سفید، بادرنجبویه و درمنه در این حیوانات باعث کاهش TC و TGS شده که این نتیجه می‌توانست ناشی از تغییر در بیان ژن‌های هدف  $PPAR\alpha$  در پراکسیزوم کبدی باشد (۴۳).

### نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد بادرنجبویه با داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدتشنجی خود می‌تواند آسیب‌های ناشی از داروهای شیمیایی را کاهش داده و از بافت کبد محافظت کند.

### References:

1. de Souza EA, Salgado PC. A psychosocial view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8(1):232-8.
2. Dekker PA. *Epilepsy, a manual for medical and clinical officers in Africa*. Revised edition. Geneva: World Health Organization; 2002.
3. McNamara RK, Kirkby RD, dePape GE, Skelton RW, Corcoran ME. Differential effects of kindling and kindled seizures on place learning in the Morris water maze. *Hippocampus* 1993;3(2):149-52.
4. Hemmatkhah F. *Family doctor guide to epilepsy*. 5<sup>th</sup> ed. Tehran: Asreketab Press; 2006. p. 5-63. [Text in Persian]



5. Bowden CL. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(10):1513-19.
6. Ahmed B, Alam T, Varshney M, Khan SA. Hepatoprotective of two plants belonging to the Apiaceae and the Euphorbiaceae family. *J Ethnopharmacol* 2002;79(3):313-6.
7. Bisset NG, Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart: Medpharm GmbH Scientific Publishers; 2001.
8. Lopez V, Martin S, Gomez-Serranillos MP, Carretero ME, Jager AK, Calvo MI. Neuroprotective and neurological properties of *Melissa officinalis*. *Neurochem Res* 2009;34(11):1955-61.
9. Carnat AP, Carnat A, Fraisse D, Lamaison JL. The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *officinalis*) tea. *Pharm Acta Helvetiae* 1998;72(5):301-5.
10. Hohmann J, Zupko I, Redei D, Csanyi M, Falkay G, Mathe I, et al. Protective effects of the aerial parts of *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis* and *lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation. *Planta Med* 1999;65(6):576-8.
11. Hasan FAM, Salim O. Interpretation on Liver chemistry tests. *Bull Kuwait Inst Med Spec* 2003;2:27-310.
12. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *CMAJ* 2005;127(3):367-79.
13. Liu TY, Lu SN, Su WP, Chang WY, Wang LY, Hsieh MY, et al. Prediction of fatty liver from serum TG levels and body weight index. *Gaoxing Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1990;6(6):289-94.
14. Mecarelli O, Pulitano P, Mingoia M, Ferretti G, Rossi M, Berloco PB, et al. Acute hepatitis associated with lamotrigine and managed with the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia* 2005;46(10):1687-9.
15. Foreston WC, Tedesco FJ, Starnes EC, Shaw CT. Marked elevation of serum transaminase activity associated with extrahepatic biliary tract disease. *J Clin Gastroenterol* 1985;7(6):502-5.
16. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986;21(1):109-13.
17. Aniya Y, Koyama T, Miyagi C, Miyahira M, Inomata C, Kinoshita S, et al. Free radical scavenging and hepatoprotective actions of the medicinal herb, *Crassocephalum crepidioides* from the Okinawa Islands. *Biol Pharm Bull* 2005;28(1):19-23.
18. Meshkibaf MH, Ebrahimi A, Ghodsi R, Ahmadi A. Chronic effects of lamotrigine on liver function in adult male rats. *Indian J Clin Biochem* 2006;21(1):161-4.
19. Overstreet K, Costanza C, Behling C, Hassanin T, Masliah E. Fatal progressive hepatic necrosis associated with lamotrigine treatment: A case report and literature review. *Dig Dis Sci* 2002;47(9):1921-25.
20. Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004 Feb; 71(Suppl 2):s25-s37.
21. Kutluhan S, Naziroğlu M, Celik O, Yilmaz M. Effects of selenium and topiramate on lipid peroxidation and antioxidant vitamin levels in blood of pentylenetetrazol-induced epileptic rats. *Biol Trace Elem Res* 2009; 129(1-3):181-9.
22. Bolkent S, Yanardag R, Karabulut-Bulan O, Yesilyaprak B. Protective role of *Melissa officinalis* L extract on liver of hyperlipidemic rats: A morphological and biochemical study. *J Ethnopharmacol* 2005;99(3):391-8.
23. Biesalski HK, Frank J. Antioxidants in nutrition and their importance in the anti-oxidative balance in the immune system. *Immun Infekt* 1995;23(5):166-73.
24. Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res* 2006 Feb; 20(2):96-102.



25. Bahtiyarcabagdat R, Coşge B, Tarihi G. The essential oil of lemon balam (*Melissa officinalis* L.), its components and using fields. *J Fac Agric OMU* 2006;21(1):116-21.
26. Perez-Carreón JI, Cruz-Jimenez G, Licea-Vega JA, Arce Popoca E, Fattel Fazenda S, Villa-Trevino S. Genotoxic and antigenotoxic properties of *Calendula officinalis* extract in rat liver cell cultures treated with diethylnitrosamine. *Toxicol In Vitro* 2002;16(3):235-58.
27. Cordova CA, Siqueira IR, Netto CA, Yunes RA, Volpato AM, Cechinel Filho V, et al. Protective properties of butanolic extract of the *Calendula officinalis* L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger. *Redox Rep* 2002;7(2):95-102.
28. Bahrami-Karkevandi M, Moshtaghian SJ, Madani SH, Mahzoni P, Adibi Sh, Kazemi S. The effects of hydroalcoholic extract of *Artemisia Aucheri* on bleomycin induced pulmonary fibrosis in rats. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2011;12(4):33-40. [Full Text in Persian]
29. Taheri S, Zarei A, Ashtiyani S, Rezaei A, Zaheiri S. Evaluation of the effects of hydroalcoholic extract of *Berberis Vulgaris* root on the activity of liver enzymes in male hypercholesterolemic rats. *Avicenna J Phytomed* 2012;2:153-61.
30. Petersen M, Simmonds MS. Molecules of interest rosmarinic acid. *Phytochemistry* 2003;62(2):121-5.
31. Lahlou S, Figueiredo AF, Magalhaes PJ, Leal-Cardoso JH, Gloria PD. Cardiovascular effects of methyleugenol, a natural constituent of many plant essential oils, in normotensive rats. *Life Sci* 2004;74(19):2401-12.
32. Pereira RP, Fachineto R, de Souza Prestes A, Puntel RL, Santos da Silva GN, Heinzmann BM, et al. Antioxidant effects of different extracts from *Melissa Officinalis*, *Matricaria recutita* and *cymbopogon citratus*. *Neurochem Res* 2009;34(5):973-83.
33. Chung MJ, Cho SY, Bhuiyan MJ, Kim KH, Lee SJ. Anti-diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose- and lipid-regulating enzymes in type 2 diabetic mice. *Br J Nutr* 2010;104(2):180-8.
34. Fazli D, Malekiran AA, Pilevarian AA, Salehi H, Zerratpishe A, Rahzani K, Abdollahi M. Effects of *Melissa officinalis* L. on oxidative status and biochemical parameters in occupationally exposed workers to aluminum: A before after clinical trial. *Int J Pharmacol* 2012;8(5):1811-7775.
35. Peake PW, Pussell BA, Martyn P, Timmermans V, Charlesworth JA. The inhibitory effect of rosmarinic acid on complement involves the C5 convertase. *Int J Immunopharmacol* 1991;13(7):853-7.
36. Saeb M, Nazifi S, Sabet M, Nazem H, Gheisari HR. Effect of dietary wild pistachio oil on serum thyroid hormones lipids and leptin concentration in experimental hyperthyroidism in male Rat. *J Gorgan Univ Med Sci* 2010;11:8-15. [Full Text in Persian]
37. Bush BM. Interpretation of laboratory results for small animal clinicians. New York: Wiley-Blackwell Publication; 1992. p. 408-10.
38. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(25):14564-68.
39. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: Does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007;62(10):1205-13.
40. Shariati M, Zarei A. The study of physalis alkekengi extract on liver function. [MSc Thesis]. Kazeran: Azad University of Kazeran; 2006. [Text in Persian]
41. Karimi I, Hayatgheybi H, Razmjo M, Yosefi M, Dadyan A, Hadipor M. Anti-hyperlipidaemic effects of an essential oil of *Melissa officinalis* L. in cholesterol-fed rabbits. *J Appl Biol Sci* 2010;4(1):17-22.
42. Clegg RJ, Middleton B, Bell D, White DA. The mechanism of cyclic monoterpene inhibition of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vivo in the rat. *J Biol Chem* 1982;257(5):2294-9.
43. Lee J, Chae K, Ha J, Park BY, Lee HS, Jeong S, Kim MY, et al. Regulation of obesity and lipid disorders by herbal extracts from *Morus alba*, *Melissa officinalis*, and *Artemisia capillaris* in high fat diet-induced obese mice. *J Ethnopharmacol* 2008;115(2):263-70.