

A Review of Protective Effects of Iranian Native Medicinal Plants Against CCl₄ Induced Liver Toxicity

Mehdi Valipour¹,
Akram Valipour²,
Mohammad Ali Ebrahimzadeh³

¹ Ph.D student in Medicinal Chemistry, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² PhD Student in Chemistry, Faculty of Basic Sciences, Ilam University, Ilam, Iran

³ Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 8, 2018 ; Accepted August 8, 2021)

Abstract

Background and purpose: Liver is a vital organ in the body that plays key roles in metabolism and secreting enzymes. A better understanding of this vital organ for better care has always been of interest to researchers. Carbon tetrachloride (CCl₄) is one of the most known liver toxins. This compound is used in scientific studies as a well-known model to evaluate the hepatoprotective effects of various compounds. Iranian researchers in recent years have investigated the hepatoprotective effects of some native medicinal plants. These plants are abundantly found in Iran. This review aimed at exploring protective effects of different medicinal plants against CCl₄ induced hepatotoxicity.

Materials and methods: This review summarizes some of the most important research published in recent years on hepatoprotective effects of native Iranian medicinal plants against CCl₄-induced hepatotoxicity. Carbon tetrachloride, hepatotoxicity, hepatoprotective effects, and medicinal plants were the search keywords. Google Scholar, SID, Pubmed, and Scienccdirect were electronic databases searched. Emphasis was placed on native plants of Iran.

Results: Medicinal plants are considered as rich sources of antioxidants in treatment of hepatotoxicity caused by hepatotoxins including CCl₄. To counteract the hepatotoxin-induced hepatotoxicity, antioxidant compounds can be used to inhibit free radicals.

Conclusion: Medicinal plants containing antioxidant compounds can be very effective in preventing carbon tetrachloride hepatotoxicity due to their ability to inhibit free radicals.

Keywords: liver, carbon tetrachloride, hepatotoxicity, antioxidants, medicinal plants, Iran

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (201): 192-212 (Persian).

* Corresponding Author: Mohammad Ali Ebrahimzadeh - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: zadeh20@gmail.com)

مروری بر اثرات حفاظتی برخی از گیاهان دارویی بومی ایران در مقابل سمیت کبدی القا شده توسط تتراکلرید کربن

مهدی ولی پور^۱
اکرم ولی پور^۲
محمد علی ابراهیم زاده^۳

چکیده

سابقه و هدف: کبد یک اندام حیاتی در بدن است که نقش‌های مهمی از جمله متابولیسم کردن مواد و ترشح آنزیم‌ها دارد. شناخت هرچه بیش‌تر این اندام حیاتی جهت مراقبت بهتر از آن همواره مورد توجه محققان بوده است. تتراکلرید کربن (CCl_4) یکی از شناخته شده ترین سموم کبدی است. از این ترکیب در مطالعات علمی به‌عنوان یک مدل شناخته شده جهت ارزیابی اثرات محافظ کبدی ترکیبات مختلف استفاده می‌شود. در سالیان اخیر، پژوهشگران ایرانی در مطالعات متعددی اثرات حفاظت کبدی برخی گیاهان دارویی بومی ایران را بررسی کرده‌اند. به دلیل سهولت دسترسی به گیاهان دارویی متعدد در کشور ایران، امکان انجام تحقیقات فراوان در رابطه با اثرات حفاظتی گیاهان دارویی مختلف علیه سمیت کبدی ناشی از CCl_4 وجود دارد، که در این مطالعه مروری به بررسی مهم‌ترین آن‌ها پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری، خلاصه‌ای از مهم‌ترین پژوهش‌های منتشر شده در سالیان اخیر مرتبط با اثرات حفاظت کبدی گیاهان دارویی بومی ایران علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 ارائه شده است. تتراکلرید کربن، سمیت کبدی، اثرات حفاظت کبدی، گیاهان دارویی به‌عنوان کلمات کلیدی در نظر گرفته شد. از گوگل اسکالر، SID، Pubmed و Scindirect به منظور جستجو استفاده شد. تاکید بر گیاهان بومی ایران بود.

یافته‌ها: گیاهان دارویی به‌عنوان منابع غنی از آنتی‌اکسیدان‌ها، جهت درمان سمیت کبدی ناشی از سموم کبدی از جمله CCl_4 در نظر گرفته می‌شوند. جهت مقابله با سمیت کبدی ناشی از هپاتوتوکسین‌ها می‌توان از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی به منظور مهار رادیکال‌های آزاد مخرب استفاده کرد.

استنتاج: گیاهان دارویی حاوی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی به دلیل داشتن قابلیت مهار رادیکال‌های آزاد، می‌توانند در ممانعت از سمیت کبدی تتراکلرید کربن بسیار موثر باشند.

واژه‌های کلیدی: کبد، تتراکلرید کربن، سمیت کبدی، آنتی‌اکسیدان، گیاهان دارویی، کشور ایران

مقدمه

کبد یکی از حیاتی‌ترین اندام‌های بدن است که در فعالیت‌های متابولیسمی بدن نقش کلیدی دارد. یکی از شناخته شده ترین سموم کبدی، تتراکلرید کربن (CCl_4) است که به دلیل اثبات اثرات سمیت کبدی ناشی از آن، به صورت گسترده به عنوان یک مدل آزمایشگاهی برای مطالعات مربوط به سمیت کبد استفاده می‌شود (۱). CCl_4

مؤلف مسئول: محمد علی ابراهیم زاده - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دستیار شیمی دارویی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

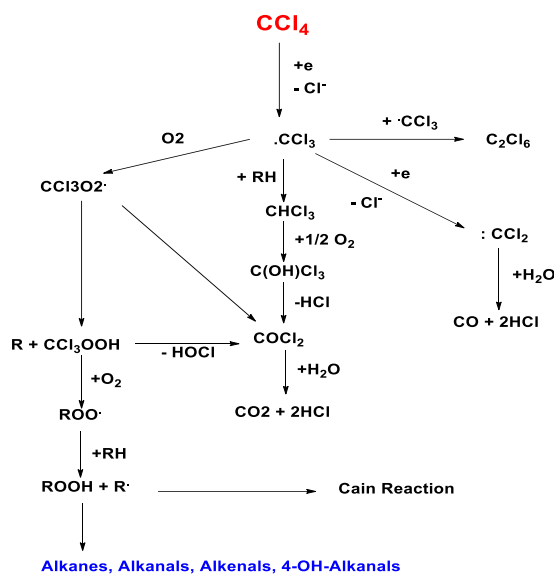
۲. دانشجوی دکتری شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

۳. استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۶/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۵/۱۷

یک ترکیب شیمیایی با شکل ظاهری مایع و بی‌رنگ است و در آزمایشگاه و صنعت به عنوان حلال غیرقطبی برای انجام واکنش‌ها و تولید برخی مواد کاربرد گسترده دارد. تراکلرید کربن در بدن غالباً توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود. سمیت متابولیت‌های رادیکالی این ترکیب بدلیل برهمکنش‌های کووالانسی آن‌ها با مولکول‌های حیاتی بدن است (۲). کبد محل اصلی برای اثرات ناشی از CCl_4 است، ولی در این اندام هیچ گیرنده شناخته شده‌ای برای این ترکیب وجود ندارد (۳). بروز تغییرات پاتولوژیک در کبد پس از مسمومیت با CCl_4 به خوبی قابل مشاهده است. میتوکندری، رتیکولوم اندوپلاسمیک، غشاهای پلاسمایی و دستگاه گلژی، ساختارهای زیرسلولی هپاتوسیت‌هایی هستند که در اثر مسمومیت با CCl_4 به صورت جدی آسیب می‌بینند. پس از تجویز خوراکی CCl_4 ، غلظت آن در کبد پس از ۱ الی ۲ ساعت به بالاترین میزان خود می‌رسد و پس از آن به تدریج کاهش می‌یابد (۴). همچنین اولین شواهد هیستولوژیک به صورت نکروز بافت ۵ الی ۶ ساعت پس از تجویز پدیدار می‌گردد (۵). با گذشت حدود ۱۲ ساعت پس از تجویز خوراکی، نکروز ناحیه مرکزی کبد به صورت واضح اتفاق می‌افتد و پس از ۲۴ الی ۴۸ ساعت، میزان نکروز به بالاترین مقدار خود می‌رسد (۶). پس از ورود CCl_4 به داخل بدن، سیستم حفاظتی بدن برای مقابله و حذف این ترکیب فعال می‌شود. متابولیسم CCl_4 توسط آنزیم‌های کبدی سیتوکروم P450 از نوع $2B1$ ، $2B2$ ، $2E1$ و $3A4$ به تولید رادیکال فعال CCl_3 منجر می‌شود. این رادیکال می‌تواند با مولکول‌های بزرگی مثل نوکلئیک اسیدها، پروتئین‌ها و لیپیدها واکنش دهد و باعث آسیب‌های فراوان شود. برای مثال از برهمکنش این رادیکال با اکسیژن، رادیکال بسیار فعال تری کلرو متیل پروکسی Cl_3COO ایجاد می‌شود که می‌تواند سبب بروز سرطان شود (۷). همچنین این رادیکال می‌تواند باعث واکنش‌های زنجیره‌ای پراکسیداسیون لیپیدها شود که این فرایند خود باعث

تخریب اسیدهای چرب اشباع نشده مرتبط با فسفولیپیدها می‌شود (۹۸). این فرایندها در مجموع روی میزان نفوذپذیری میتوکندریایی رتیکولوم اندوپلاسمیک غشاهای پلاسمایی اثر می‌گذارد و باعث از دست رفتن کلسیم سلول و هموستاز می‌شود. تخریب اسیدهای چرب اشباع نشده مرتبط با فسفولیپیدها در پی فرایندهای ذکر شده رخ می‌دهد که به آسیب‌های سلولی بعدی منجر می‌شود (۹). در تصویر شماره ۱ متابولیسم CCl_4 در حضور اکسیژن و ترکیبات آلی به تصویر کشیده شده است. رادیکال‌های آزاد تولید شده در مسیر متابولیسم CCl_4 می‌توانند به سایر مولکول‌های حیاتی بدن حمله کنند و سبب بروز آسیب‌های متعدد شوند (۱۰).



تصویر شماره ۱: متابولیسم تراکلرید کربن در حضور اکسیژن و ترکیبات آلی (۱۱)

در سالیان اخیر تحقیقات متعددی توسط دانشمندان ایرانی در مورد اثرات CCl_4 بر روی فرایندهای مختلف از جمله فرایندهای متابولیک در کبد و بررسی اثرات حفاظتی ترکیبات مختلف علیه این سمیت صورت پذیرفته است که همگی موید اثرات سمی و مخرب این ترکیب هستند (۱۲). علاوه بر این دانشمندان ایرانی در مطالعات

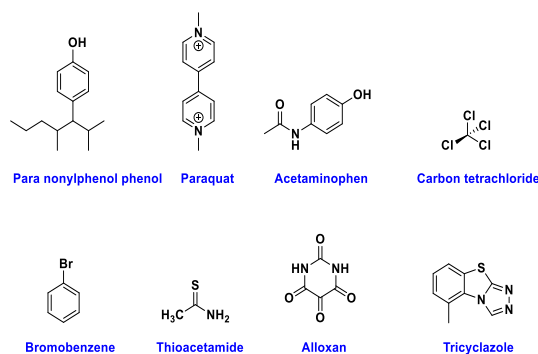
جدول شماره ۱: برخی از مهم ترین گیاهان دارویی بومی و قابل کاشت در کشور ایران دارای اثرات آنتی اکسیدانی

اسم علمی	اسم رایج در کشور ایران	مراجع
<i>Anethum graveolens</i>	شوید	(۲۳ و ۲۲)
<i>Allium sativum</i>	سیر	(۲۵ و ۲۴)
<i>Crocus sativus</i>	زعفران	(۲۷ و ۲۶)
<i>Cuminum cyminum</i>	زیره سبز	(۲۸-۳۰)
<i>Cannabis sativa</i>	شاهدانه	(۳۳ و ۳۱)
<i>Calendula officinalis</i>	گل همیشه بهار	(۳۳-۳۵)
<i>Coriandrum sativum</i>	گشنیز	(۳۶-۳۸)
<i>Descurainia sophia</i>	خاکشیر	(۳۹)
<i>Echium amoenum</i>	گل گاوزیان	(۴۱ و ۴۰)
<i>Elaeagnus angustifolia</i>	سنگد ایرانی	(۴۲-۴۴)
<i>Fumaria parviflora</i>	شاهره	(۴۶ و ۴۵)
<i>Foeniculum vulgare</i>	رازیانه	(۴۸ و ۴۷)
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	شیرین بیان	(۵۰ و ۴۹)
<i>Lowsonia inermis</i>	حنا	(۵۲ و ۵۱)
<i>Linum usitatissimum</i>	کتان	(۵۳ و ۵۲)
<i>Matricaria recutita</i>	بابونه	(۵۶ و ۵۵)
<i>Melissa officinalis</i>	بادرنجبویه	(۵۸ و ۵۷)
<i>Nigella sativa</i>	سیاهدانه	(۶۰ و ۵۹)
<i>Plantago ovata</i>	اسفرزه	(۶۱)
<i>Rhus coriaria</i>	سناق	(۶۲)
<i>Rubia tinctorum</i>	روناس	(۶۳ و ۶۴)
<i>Rheum palmatum</i>	ریواس	(۶۵)
<i>Salix aegytiaca</i>	پیدمشک	(۶۶)
<i>Satureja hortensis</i>	مرزه	(۶۸ و ۶۷)
<i>Thymus vulgaris</i>	آویشن باغی	(۷۰ و ۶۹)
<i>Valeriana officinalis</i>	سنبل طب	(۷۱)
<i>Ziziphus jujuba</i>	عناب	(۷۲ و ۷۳)
<i>Salvia officinalis</i>	مریم گلی	(۶۹ و ۷۴)

مواد و روش ها

در این مطالعه مروری، مطالعات صورت پذیرفته در زمینه اثرات حفاظتی گیاهان دارویی مختلف بومی کشور ایران بر روی سمیت کبدی القا شده ناشی از CCl_4 بررسی شد. بدلیل این که اکثر مقالات بررسی شده توسط محققین ایرانی انجام شده و به زبان فارسی چاپ شده‌اند، لذا برای یافتن آن‌ها غالباً از کلمات کلیدی کبد، تراکلرید کربن، سمیت کبدی، اثرات حفاظت کبدی، گیاهان دارویی در پایگاه www.scholar.google.com، <https://www.civilica.com> و <https://www.sid.ir> و همین‌طور آدرس مستقیم برخی ژورنال‌های دانشگاهی داخلی استفاده شد. علاوه بر آن از برخی مقالات چاپ شده در مجلات بین‌المللی نمایه شده در پایگاه‌های Pubmed و Scencedirect که مرتبط با موضوع بودند مانند مقالاتی که در رابطه با اثرات حفاظتی سایر ترکیبات بر روی سمیت کبدی ناشی از CCl_4 و حتی

مشابهی اثرات حفاظتی ترکیبات طبیعی مختلف روی سایر سموم کبدی (Hepatotoxins) از جمله هپاتو توکسین‌های بروموبنزن (۱۳)، پارانونایل فنول (۱۴)، پاراکوات (۱۵)، تیواستامید (۱۶)، سیس پلاتین (۱۷)، تری سیکلازول (۱۸)، استامینوفن (۱۹)، آلوکسان (۲۰) و برخی ترکیبات دیگر بررسی کرده‌اند. در تصویر شماره ۲ ساختار شیمیایی تراکلرید کربن و برخی از مهم ترین هپاتو توکسین‌های کاربردی در مدل‌های آزمایشگاهی آورده شده است.



تصویر شماره ۲: ساختار شیمیایی تراکلرید کربن و برخی دیگر از مهم ترین هپاتو توکسین‌های کاربردی در مدل‌های آزمایشگاهی

مهم ترین استراتژی‌های مقابله با آسیب‌های کبدی ناشی از هپاتو توکسین‌ها، استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و به‌خصوص آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی است (۲۱). کشور ایران به دلیل نوع اقلیم خاص و تنوع آب و هوایی مطلوب، یکی از غنی‌ترین زیستگاه‌های گیاهان دارویی در جهان است. در جدول شماره ۱، نام تعدادی از مهم ترین گیاهان دارویی بومی و قابل کاشت در کشور ایران آورده شده است. از این رو به دلیل سهولت دسترسی به گیاهان دارویی متعدد در این کشور امکان انجام تحقیقات فراوان در رابطه با اثرات حفاظتی گیاهان دارویی مختلف علیه سمیت کبدی ناشی از CCl_4 وجود دارد. بر این اساس مطالعات و تحقیقات متعددی بویژه در سال‌های اخیر توسط دانشمندان ایرانی در رابطه با این موضوع صورت پذیرفته است که در این مطالعه به بررسی مروری مهم ترین آن‌ها می‌پردازیم.

هپاتو توکسین‌های دیگر نیز استفاده شد. به دلیل وجود مطالعات فراوان در این زمینه، در این مطالعه مروری سعی شد بیش‌تر از مقالاتی استفاده شود که دارای ارتباط موضوعی عمیق‌تر و مهم‌تر با عنوان تحقیق باشند. در نهایت از مقالات انتخاب شده، تعداد حدود ۵۰ مقاله انتخاب شد که اکثراً به زبان فارسی بوده و از بین این مقالات، حدود ۳۰ مقاله دارای ارتباط مستقیم با عنوان مقاله و بقیه هم دارای ارتباط مفید و کاربردی در جهت تکمیل مقاله علمی- پژوهشی بودند. علاوه بر این، از مقالات دیگری جهت تکمیل متن مقاله استفاده شد. مروری بر مطالعات صورت گرفته بر روی اثرات محافظتی گیاهان دارویی بومی کشور ایران در برابر سمیت کبدی ناشی از سموم کبدی نشان می‌دهد که اغلب مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفته است و تاکنون مطالعات چندانی بر روی اثر محافظتی گیاهان دارویی علیه سمیت کبدی هپاتو توکسین‌ها در انسان صورت نگرفته است.

اثرات محافظتی گیاهان دارویی مختلف بومی کشور ایران علیه سمیت کبدی ناشی از CCl_4

یکی از مهم‌ترین استراتژی‌های مقابله با آسیب‌های کبدی ناشی از هپاتو توکسین‌ها که امروزه مورد توجه قرار گرفته است، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی و طبیعی است. بر این اساس مطالعات و تحقیقات متعددی توسط دانشمندان داخل کشور در دانشگاه‌ها و مراکز علمی مختلف صورت پذیرفته است که به بررسی و مرور نتایج برخی از مهم‌ترین آن‌ها می‌پردازیم.

اثرات محافظت کبدی عصاره صمغ پسته *Pistacia vera* علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4

Pistacia vera، یکی از گیاهان تیره *Anacardiaceae* می‌باشد که به‌طور وسیع در خراسان، کرمان و سمنان رویش دارد. عصاره صمغ پسته به دلیل داشتن فلاونوید، ساپونین و تانن پتانسیل بالایی برای اثرات آنتی‌اکسیداتی

دارد (۷۵). از آن‌جایی که در برخی از مطالعات، این اثرات برای بعضی از گونه‌های پسته گزارش شده است، در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۱ توسط پرورده و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی عصاره هیدرو الکلی صمغ پسته علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 بررسی شد. در این مطالعه تجویز تراکلرید کربن با دوز $1/25 \text{ mg/kg}$ باعث القای سمیت و ایجاد آسیب کبدی شده و میزان ترانس آمینازهای خون را به میزان قابل توجهی افزایش داد. تجویز عصاره هیدرو الکلی صمغ پسته با دوزهای $0/5$ و 1 g/kg قبل از تراکلرید کربن به طور مشخصی از بالا رفتن سطح آنزیم ترانس آمیناز (ALT) جلوگیری کرد ولی اثر چندانی روی بالا رفتن سطح آنزیم آسپاراتات ترانس آمیناز (AST) نداشت. میزان متوسط دوز کشنده (LD_{50}) و همین‌طور حداکثر دوز قابل تحمل عصاره مذکور در این مطالعه به ترتیب $3/77$ و 1 g/kg وزن موش به صورت داخل صفاقی اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه به خوبی نشان داد که عصاره صمغ پسته در برابر آسیب کبدی ایجاد شده توسط CCl_4 اثرات محافظتی داشته است (۷۶).

اثرات حفاظت کبدی عصاره شاتره *Fumaria parviflora* L.

علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4

شاتره، از خانواده *Fumariaceae*، گیاهی است علفی و یک ساله که برگ‌های آن دارای بریدگی‌های بسیار است. شاتره حاوی حدود یک درصد آلکالوئید است که اکثراً از مشتقات بنزیل اینتروکینولین هستند. مهم‌ترین این آلکالوئیدها شامل فومارین (پروتوئین)، فوماریلین و سیناکسین هستند. از دیگر ترکیبات مهم آن می‌توان فلاونوئیدها و اسیدهای گیاهی به ویژه اسید فوماریک و موسیلاژ را نام برد. همچنین شاتره دارای ترکیبات غیر آلکالوئیدی پنتاتریاکونتان، گلوکوزید، تانن، اسید فوماریک و آلکالوئید فومارین است (۷۷). از جمله کاربردهای درمانی شاتره می‌توان به اثرات ضد هایپر گلیسمی (۷۸)، ضد آگزمای مزمن دست (۷۹)،

تسهیل کننده گوارش (۸۰) و درمان اختلالات کبدی (۸۱) اشاره کرد.

با توجه به اثرات درمانی ذکر شده گیاه شاتره، در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۳ توسط جمشیدزاده و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی عصاره هیدرو الکلی گیاه شاتره علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 بررسی شد. در این مطالعه سلول‌های بدی موش صحرایی نر، با استفاده از آنزیم کلاژناز توسط دستگاه پرفیوژن، جدا شدند و اثر عصاره هیدرو الکلی شاتره و سم CCl_4 بر روی سلول‌های جدا شده کبد در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در حضور گاز کربوژن به مدت ۳ ساعت بررسی شد. همچنین سمیت سلولی با استفاده از نفوذ رنگ تریپان بلو به درون سلول مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که وقتی عصاره ۲۰ دقیقه قبل از اضافه کردن ۱۰ mM از CCl_4 ، به سوسپانسیون سلولی افزوده شود، در محدوده غلظت $700 \mu\text{g}/\text{ml}$ تا غلظت $3/5 \text{ mg}/\text{ml}$ ، اثر حفاظتی بر روی سلول‌ها در مقابل سم از خود نشان می‌دهد. کم‌تر از این محدوده غلظت، در سمیت ایجاد شده توسط سم، تغییری ایجاد نمی‌کند و بالاتر از این محدوده، باعث افزایش مرگ و میر سلول‌ها می‌شوند. نتیجه این که عصاره گیاه شاتره در محدوده غلظت خاص اثر خوبی در حفاظت کبد در برابر سمیت ناشی از CCl_4 در شرایط برون تن (Invitro) دارد است (۸۲).

اثرات حفاظت کبدی روتین (Rutin) علیه سمیت کبدی القاء شده توسط CCl_4

روتین (3, 3', 4', 5', 7-pentahydroxyflavone-3-rhamnoglucoside)، یکی از فلاونوئیدهای مهم موجود در بسیاری از گیاهان دارویی است که از جمله در گندم سیاه، گل ساعتی، مارچوبه، چای سیاه و سیب به وفور یافت می‌شود. از خواص دارویی گزارش شده برای روتین، می‌توان به اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانتی و همین‌طور اثرات ضد استرس اکسیداتیو آن اشاره کرد (۸۴، ۸۳). با توجه به اثرات ذکر شده، در مطالعه‌ای که در سال

۱۳۸۹ توسط ضیائی و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی روتین علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 بررسی شد. در این مطالعه اثرات حفاظت کبدی روتین در دوزهای ۱۰، ۲۰ و $40 \text{ mg}/\text{kg}$ در رت‌های مسموم شده با تترا کلرید کربن مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه عملکرد کبدی موش‌های مسموم شده با تتراکلرید کربن و تحت درمان با روتین از طریق سنجش سطوح آنزیم‌های ALT و آلکالین فسفاتاز (ALP) و همین‌طور از طریق مطالعات هیستوپاتولوژیک مورد ارزیابی قرار گرفت. نتیجه این بررسی‌ها این بود که سطوح آنزیم‌های ALT و ALP پس از ۸ هفته درمان با دوزهای ۲۰ و $40 \text{ mg}/\text{kg}$ روتین به شکل چشمگیری کاهش یافت. نتایج این تحقیق نشان داد روتین به صورت بالقوه دارای اثرات حفاظت کبدی است که این ویژگی روتین می‌تواند به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی و به دام‌اندازی رادیکال‌های آزاد آن باشد (۸۵).

اثرات حفاظت کبدی عصاره زرشک زرافشانی *Berberis*

***integerrima* علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4**

زرشک از خانواده *Berberidaceae* درختچه‌ای

است دارای ساقه‌ای خاردار که ارتفاع آن تا ۴ متر نیز می‌رسد. در تمام قسمت‌های این گیاه آلکالوئیدهای بربرین (Berberine)، اکسیاکانتین (Oxyaconthine) و برامین (Berbamine) وجود دارد. مقدر آلکالوئید در پوست ریشه زرشک بیش‌تر از قسمت‌های دیگر این گیاه است. میوه زرشک دارای اسید مالیک و اسید تارتاریک و مقداری صمغ می‌باشد (۸۶). برای گیاه زرشک خواص گوناگونی از جمله ضد التهابی، ضد تشنجی و حفاظت کبدی گزارش شده است (۸۷-۸۹). با توجه به اثرات ذکر شده، در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۲ توسط رفیعی و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی عصاره متانولی میوه زرشک زرافشانی علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 بررسی شد. در این مطالعه، از عصاره مذکور با دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش

افزایش معنی دار لیپید پراکسیداسیون و افزایش سطوح آنزیم‌های کبدی می‌شود. همین‌طور نتایج بافت‌شناسی تایید کرد که CCl_4 توانسته منجر به بروز ضایعات کبدی بارز و به صورت نکروز گردد. پس از تجویز عصاره عدس قرمز به موش‌های مسموم شده با CCl_4 ، این عصاره به‌طور معنی‌داری باعث کاهش فعالیت آنزیم‌های کبدی در مقایسه با گروه CCl_4 شد. نتایج مطالعه نشان داد که عصاره عدس قرمز اثر محافظتی روی سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 را دارد (۹۳).

اثرات حفاظت کبدی عصاره گل همیشه‌بهار *Calendula*

persica علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4

گل همیشه‌بهار، گیاهی علفی و پایا از جنس *Calendula* است. این گیاه دارای ساقه‌ای به طول ۲۰ تا ۵۰ سانتی‌متر است و برگ‌هایی ساده بیضوی، دراز، پوشیده از کرک، با کناره‌های موجدار و به رنگ سبز، مایل به قهوه‌ای روشن دارد. همیشه‌بهار در ایران از جمله در بلندی‌های بالای ۲۵۰۰ متر در استان کهگیلویه و بویراحمد می‌روید. از خواص مهم این گیاه، داشتن اثرات آنتی‌اکسیدانی است (۹۴). به دلیل داشتن این اثرات اثبات شده، در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۳ توسط بهشتی مقدم و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی عصاره روغنی گل همیشه‌بهار در دوزهای ۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۵۰ mg/kg علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 روی جوجه‌های گوشتی بررسی شد. در این مطالعه عصاره گل همیشه‌بهار توانست به خوبی اثرات منفی ناشی از CCl_4 را که باعث افزایش آنزیم‌های ALT ، ALP و AST شده بود را تقلیل دهد. همچنین شاخص‌های مربوط به سنجش سیستم ایمنی، سطح ایمنوگلوبولین G در حیواناتی که علاوه بر تتراکلرید کربن، سطح ۳۰۰ میلی‌گرم عصاره گل همیشه‌بهار را دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل منفی و غلطت ۱۵۰ همیشه‌بهار به صورت معنی‌داری بالاتر بود. از طرفی در بررسی تغییرات هیستوپاتولوژی کبد، مشاهده شد که گروه

برای پیشگیری و درمان آسیب‌های کبدی ناشی از CCl_4 استفاده شد. در پایان آزمایش، میزان آنزیم‌های سرمی ALT ، AST و پروتئین تام، آلبومین سرم و همین‌طور میزان آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکسید دسموتاز، مالون دی‌آلدئید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما (FRAP) در هموزنات بافت کبد موش صحرایی سنجیده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره مذکور باعث کاهش قابل توجه میزان آنزیم‌های سرمی ALT ، AST و ALP و میزان مارکر مالونیل دی‌آلدئید (MDA) می‌شود. نتایج هیستوپاتولوژیک انجام شده در این مطالعه نیز با نتایج بیوشیمیایی به‌دست آمده مطابقت داشت. در نتیجه عصاره میوه زرشک افشانی احتمالاً به دلیل داشتن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی می‌تواند اثرات حفاظت کبدی داشته باشد (۹۰).

اثرات حفاظت کبدی عصاره عدس قرمز *Lens culinaris*

علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4

عدس قرمز از تیره *Leguminosae* از جمله حبوبات پرخاصیتی است که نه تنها منبع عالی از مواد مغذی مانند پروتئین، اسیدهای چرب، فیبرها و کربوهیدرات است بلکه همچنین حاوی ترکیباتی مانند فلاونوئیدها، اسیدهای فنولیک، اسید فتیک و تانن‌ها می‌باشد (۹۱). از آنجایی که مطالعات متعددی نشان داده‌اند عدس قرمز دارای ترکیبات پلی‌فنولی فراوان می‌باشد، لذا انتظار می‌رود این ماده خوراکی دارای اثر آنتی‌اکسیدانی باشد (۹۲). به دلیل داشتن این ویژگی مهم، در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۲ توسط رحمانی و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی عصاره عدس قرمز در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 روی موش سفید و کوچک بررسی شد. نمونه‌های کبد و خون همه حیوانات جمع‌آوری و فعالیت سرمی آنزیم‌های ALT ، ALP و AST و میزان لیپید پراکسیداسیون در بافت کبد اندازه‌گیری شد. سپس یافته‌های بیوشیمیایی با نتایج هیستوپاتولوژی تطبیق داده شد. بررسی‌های این تحقیق نشان داد که CCl_4 باعث

کنترل مثبت از لحاظ وضعیت سیاهرگ مرکزی، هپاتوسیت‌ها، سینوزوئیدها و تریادپورت بیش‌ترین میزان آسیب بافتی و گروه کنترل منفی کم‌ترین میزان آسیب دیدگی را داشتند. اما در تیمارهایی که همراه با CCl_4 ، عصاره گل همیشه بهار را دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه کنترل مثبت، بهبود بیش‌تری در بافت مشاهده شد. این نتایج نشان‌دهنده اثر حفاظتی عصاره گل همیشه بهار بر کبد می‌باشد که احتمالاً به واسطه فلاونوئیدهای موجود در گیاه و توانایی آن‌ها در مهار متابولیسم CCl_4 است (۹۵).

اثرات حفاظت کبدی برگ گیاه پنیرک Malva neglecta L.

علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4

پنیرک گیاهی دو ساله و پایا از تیره *Malvaceae* است. این گیاه دارای اثرات درمانی مناسبی جهت رفع التهاب می‌باشد (۹۶). از مهم‌ترین ترکیبات موجود در عصاره این گیاه، لینولنیک اسید، لینولنیک اسید، پالمیتیک اسید و اولئیک اسید هستند (۹۷).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۴ توسط تروید و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی برگ گیاه پنیرک علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 بررسی شد. در این مطالعه ابتدا گروه‌های تیمار توسط تراکلرید کربن مسموم شده، سپس (دو ساعت بعد) توسط عصاره برگ‌های گیاه پنیرک با دوز ۳۰۰ و ۶۰۰ mg/kg روزانه و به مدت چهار روز به صورت درون صفاقی تیمار شدند. نتایج بررسی‌های هیستوپاتولوژیک نشان داد که تراکلرید کربن بافت کبد را ملتهب و دچار نکروز می‌کند. اما تجویز عصاره پنیرک به دلیل داشتن ترکیبات آنتی‌اکسیدانتی و فلاونوئیدی فراوان، اثرات سمی تراکلرید کربن را در کبد کاهش می‌دهد (۹۸).

اثرات حفاظت کبدی عصاره برگ گیاه آویشن شیرازی

Zataria multiflora علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4

گیاه آویشن شیرازی، متعلق به خانواده *Laminaceae* از جمله گیاهان مهم بومی کشورهای

ایران، پاکستان و افغانستان می‌باشد. عصاره این گیاه حاوی مواد مهمی مثل انواع فنول‌ها، تیمول‌ها و کارواکول‌ها هستند که این ترکیبات به عنوان مکمل فعالیت فلاونوئیدها شناخته می‌شوند. فلاونوئیدهای موجود در عصاره این گیاه به دلیل داشتن گروه‌های هیدروکسیل مناسب، امکان برهمکنش با رادیکال‌های آزاد فعال را دارند و باعث کاهش اثرات مخرب آن‌ها می‌شوند (۹۹). به دلیل داشتن این خصوصیت مهم (آنتی‌اکسیدانتی)، عصاره گیاه مذکور دارای اثرات درمانی محافظت کبدی می‌باشد (۱۰۰).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۴ توسط میرزاجانی همت آبادی و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی عصاره برگ گیاه آویشن شیرازی علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 در موش در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg بررسی شد. برای سنجش میزان اثرات حفاظتی عصاره مذکور، میزان سطوح سرمی آنزیم‌های ALP، ALT و AST و همینطور بیومارکرهای گلوکوتایون و MDA اندازه‌گیری شد. نتایج تحقیق فوق به خوبی نشان داد که عصاره مذکور می‌تواند باعث پایین آمدن سطوح سرمی آنزیم‌های ALP، ALT و AST و همین‌طور بیومارکر MDA و افزایش گلوکوتایون شود (۱۰۱).

اثرات حفاظت کبدی عصاره شنگک Tragopogon

graminifolius L. علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4

گیاه شنگک، یکی از گیاهان دارویی بومی کشور ایران (خصوصاً استان کرمانشاه) و از خانواده *Asteraceae* است. به دلیل داشتن خواص آنتی‌اکسیدانتی، از عصاره این گیاه در درمان اختلالات کبدی استفاده می‌شود (۱۰۲).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۴ توسط ندایی و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی عصاره هیدرو اتانولی گیاه شنگک در دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 بررسی شد. بررسی‌های پاتولوژی بافت کبد و پارامترهای بیوشیمیایی سرمی مثل (سطوح سرمی آنزیم‌های ALP،

همینطور آنزیم‌های کبدی را به طور معنی‌داری تعدیل کند. نتیجه این که به دلیل وجود ترکیبات آنتی‌اکسیدانتهی و فلاونوئیدی فراوان در عصاره برگ گیاه حرا، این عصاره می‌تواند اثرات حفاظتی خوبی علیه سمیت کبدی ناشی از CCl_4 داشته باشد (۱۰۶).

اثرات حفاظت کبدی عصاره گلپر ایرانی (*Heracleum (H.)*

persicum علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 گلپر ایرانی از خانواده *Apiaceae*، گیاهی گلدار، علفی و چندساله از تیره چتریان است. این گیاه، بومی ایران است و در نواحی نمناک کوهستانی ایران و مناطق پیرامونی می‌روید. این گیاه به عنوان یک گیاه دارویی بومی، دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قابل توجی است (۱۰۸، ۱۰۷). به دلیل داشتن اثرات آنتی‌اکسیدانتهی و ضدالتهابی اثبات شده، در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۵ توسط روشنایی و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی اسانس گلپر ایرانی در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 روی موش سفید و کوچک بررسی شد. در این بررسی، پس از تجویز مقادیر مشخص از اسانس مذکور به موش‌های مسموم شده با CCl_4 ، اندازه‌گیری گلوتاتیون (GSH)، توتال آنتی‌اکسیدانت (FRAP)، پراکسیداسیون لیپیدها (MDA) و آنزیم‌های کبدی ALT و AST انجام شد. پس از تزریق اسانس به دست آمده از گلپر ایرانی در هر دو دوز مورد مطالعه، این اسانس توانست اختلال در فاکتورهای دخیل در استرس اکسیداتیو و آنزیم‌های کبدی ناشی از CCl_4 ، به طور معنی‌داری تعدیل کند. این نتایج نشان‌دهنده اثر حفاظتی اسانس گلپر ایرانی می‌باشد که احتمالاً به واسطه ظرفیت آنتی‌اکسیدانی این گیاه می‌باشد (۱۰۹).

اثرات حفاظت کبدی ماشک کلاغی (*Vicia cracca*

علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 ماشک کلاغی از خانواده *Papilionaceae* یکی از گیاهان دارویی بومی کشور ایران است. برخی گیاهان

ALT و AST) در بین گروه‌های مورد تیمار با مخلوط عصاره اتانولی گیاه مذکور در دوزهای مختلف در مقاسه با گروه‌های کنترل انجام شد. نتایج این تحقیق نشان داد دریافت CCl_4 موجب نکرروز و التهاب حاد در کبد موش‌ها می‌شود. تیمار موش‌های مسموم شده با عصاره مذکور منجر به کاهش وابسته به دوز معنی‌دار در تمامی پارامترهای بیوشیمیایی و هیستولوژیکی بافت کبد حیوان مورد آزمایش شد. عصاره مذکور به دلیل داشتن ترکیبات شیمیایی محافظت‌کننده‌ای نظیر آنتی‌اکسیدان‌ها و فلاونوئیدها، قادر است با مکانیسم‌هایی نظیر مقابله با استرس اکسیداتیو، کبد را در برابر آسیب‌های کبدی ناشی از مسمومیت با CCl_4 محافظت کند (۱۰۳).

اثرات حفاظت کبدی عصاره گیاه حرا (*Avicennia marina*

علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 حرا، گیاهی از خانواده *Avicenniaceae* است که بومی مناطق جنوبی کشور (سواحل خلیج فارس) است. به دلیل داشتن اثرات آنتی‌اکسیدانتهی و ضدالتهابی اثبات شده این گیاه (۱۰۵، ۱۰۴) در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۴ توسط غلامی و همکاران انجام شد، اثرات حفاظت کبدی عصاره هیدروالکلی برگ‌های حرا در دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg (به مدت ۴ روز و هر روز یک بار تزریق) علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl_4 روی موش سوری بررسی شد. در پایان این تحقیق، از همه حیوانات تحت آزمایش خون‌گیری مستقیم از داخل قلب تهیه و سرم آن جهت اندازه‌گیری آلبومین، توتال پروتئین، توتال بیلی روبین و آنزیم‌های کبدی ALT، ALP و AST جداسازی شد. نتیجه این پژوهش به این صورت بود که CCl_4 باعث کاهش قابل توجه آلبومین و توتال پروتئین و افزایش توتال بیلی روبین و آنزیم‌های کبدی ALT، ALP و AST شد. پس از تزریق عصاره هیدروالکلی برگ‌های گیاه حرا در دوزهای مورد مطالعه، این عصاره توانست اختلال بوجود آمده در سطوح آلبومین، توتال پروتئین و توتال بیلی روبین و

موجود در این جنس فعالیت آنتی‌اکسیدانی اثبات شده‌ای دارند (۱۱۰).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۶ توسط شکرزاده و همکاران انجام شد، فعالیت آنتی‌اکسیدانی ماشک کلاغی و اثر حفاظتی آن علیه سمیت کبدی القا شده توسط تترا کلرید کربن در کبد موش سوری بررسی شد. در این مطالعه فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره مذکور با سه روش به دام اندازی رادیکال آزاد DPPH (دی فنیل پیکریل هیدرازین)، نیتریک اکساید و تست احیاکنندگی مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس اثر حفاظت کبدی آن در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg بدن حیوان مورد ارزیابی قرار گرفته و میزان گلو‌تاتیون کبدی و همچنین میزان آنزیم‌های سرمی ALP، AST و ALT اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره متانولی ماشک کلاغی، دارای اثر آنتی‌اکسیدانی متوسطی است اما اثر حفاظت کبدی بسیار خوبی دارد. در این مطالعه تمامی اثرات، وابسته به دوز بوده و نتایج حاصل از مطالعه هیستوپاتولوژی کبد، کاهش قابل ملاحظه‌ای در التهاب و نکروز نشان داد (۱۱۱).

اثرات حفاظت کبدی الزی Allium paradoxum علیه سمیت کبدی القا شده توسط CCl₄

گیاه الزی از جنس Allium L. و از خانواده Alliaceae است که این خانواده شامل بیش از ۷۰۰ گونه است و در نواحی کوهستانی جنوب غربی و مرکزی آسیا مانند قلمرو ایران یافت می‌شود (۱۱۲). جنس آلیوم دارای گونه‌های با کارایی اقتصادی، زینتی و دارویی زیادی می‌باشد که برای درمان بیماری‌های متعددی می‌تواند به کار رود (۱۱۳، ۱۱۴). این گیاه به‌عنوان یک سبزی محلی با نام الزی بصورت خام یا پخته در استان‌های شمالی ایران مخصوصاً مناطق جنگلی پایین دست استان مازندران مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱۲). این گیاه دارای ترکیبات β-پینن، لیمونن، Z-نرولیدول، اسپاتونول، α-بیزابولول، فیتول، n-دوکوزان و n-

تریکوزان می‌باشد و مقادیری از آهن، منگنز و سولفور در این گیاه گزارش شده است. همچنین گزارش شده است که الزی حاوی سیستمین سولفو کسیداز، فعالیت آلیناز، آنتی‌اکسیدان، حفاظت کبدی و عنصرهای مس، آهن، روی، کروم، نیکل، سرب و منگنز است. این گیاه شامل مقادیر بالایی از فنول و فلاوونوئید در اندام هوایی و پیاز خود می‌باشد (۱۱۲، ۱۱۳). اثرات ضد توکسوپلاسموزیس این گیاه گزارش شده است (۱۱۴). این گیاه دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی بالایی است (۱۱۲، ۱۱۳).

نبوی و همکاران اثرات محافظت کبدی این گیاه را گزارش نموده‌اند (۱۱۵). تجویز تترا کلرید کربن (۳ mg/kg، زیر جلدی) باعث افزایش سمیت کبدی قابل توجهی در سطح آمینو ترانسفراز سرمی آسپاراتات (AST) (به میزان ۵۵۵ درصد) و آلکالین فسفاتاز (ALP) (۱۹۰ درصد) در مقایسه با گروه نرمال سالیین شد ($P < 0/001$). در گروه تجویز شده عصاره متانولی اندام هوایی الزی، موش‌های تحت درمان تفاوت کمی با موش‌های گروه کنترل داشتند. تجویز عصاره در دوزهای ۵۰۰ و ۷۵۰ mg/kg موجب کاهش معنی‌دار سطح آنزیم‌ها شد. سطح AST سرم به ترتیب تنها ۳۷/۳ و ۷/۸ درصد و سطح ALP تنها ۴۷/۷ و ۱۵/۱ درصد با گروه نرمال سالیین اختلاف داشت. تجویز عصاره متانولی پیاز نیز در موش‌های تحت درمان تاثیر خوبی نشان داد و تفاوت کمی با موش‌های گروه کنترل داشت. تجویز عصاره پیاز گیاه در دوزهای ۵۰۰ و ۷۵۰ mg/kg در روز موجب کاهش معنی‌دار سطح آنزیم‌ها شد. سطح AST سرم به ترتیب تنها ۱۸۵/۹ و ۱۰۳/۰ درصد و سطح ALP تنها ۵۲/۸ و ۱۵/۸ درصد با گروه نرمال سالیین اختلاف داشت. بر این اساس عصاره اندام هوایی تاثیر بیش‌تر در کاهش سطح آنزیم‌های افزایش یافته داشت. بررسی بافت کبدی نشان داد که عصاره در دوز ۵۰۰ mg/kg به‌طور موثری آسیب کبدی ناشی از تزریق CCl₄ را مهار می‌کند (۱۱۵).

بحث

که گیاهان دارویی حاوی ترکیبات فعال آنتی‌اکسیدانی قادرند آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد را کاهش داده و میزان آسیب‌های کبدی مربوطه را به حداقل برسانند (۱۱۹، ۱۲۰). مکانیسم‌های پیشنهاد شده برای اثرات حفاظتی گیاهان دارویی عموماً دارای ارتباط عمیق با فرایندهای مهارکننده رادیکال‌های آزاد می‌باشند (۱۲۱). تاکنون اثرات مثبت تعداد زیادی از گیاهان دارویی در جهت تعدیل اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد نشان داده شده است. کشور ایران از لحاظ تنوع آب و هوایی و جغرافیایی، یکی از بهترین مناطق جهان در زمینه رویش و پرورش گیاهان دارویی محسوب می‌شود و در گذشته هم منبع تولید و مصرف گیاهان دارویی بوده است (۱۲۲). دانشمندان و طبیبان ایرانی از قدیم‌الایام کتاب‌های مفصلی درباره گیاهان دارویی نوشته‌اند که مورد توجه جهانیان بوده است. در قرن هشتم تا دهم میلادی ابوعلی سینا، محمد زکریای رازی و دیگران به دانش درمان با گیاه رونق زیادی دادند و گیاهان بیش‌تری را در این رابطه

همان‌گونه که قبلاً ذکر شد، تتراکلرید کربن یکی از شناخته شده‌ترین هپاتو توکسین‌هاست که در صورت مواجهه با آن آسیب‌های کبدی جدی ایجاد می‌شود. تتراکلرید کربن از طریق ایجاد رادیکال‌های سمی باعث بروز سمیت کبدی می‌شود. مهم‌ترین سد مقابله با اثرات مخرب این رادیکال‌ها، ترکیبات آنتی‌اکسیدانی هستند (۱۱۶). برخی از این آنتی‌اکسیدان‌ها جزو سیستم ایمنی طبیعی بدن هستند، اما برخی دیگر از طرق مختلف از جمله مواد غذایی طبیعی، مکمل‌ها و ویتامین‌ها و یا حتی برخی از داروها وارد بدن می‌شوند. برخی از ترکیبات طبیعی، بخصوص گونه‌های متعددی از گیاهان دارویی به‌عنوان منابعی ارزشمند از مواد آنتی‌اکسیدانی همواره در دسترس بوده‌اند (۱۱۷، ۱۱۸). نتایج برخی از مهم‌ترین پژوهش‌های انجام شده در رابطه با اثرات حفاظتی گیاهان دارویی بومی کشور ایران علیه سمیت کبدی ناشی از CCl₄ در جدول ۲ آمده است. در مطالعات مختلف مشاهده شده

جدول شماره ۲. نتایج برخی از مهم‌ترین پژوهش‌های انجام شده در رابطه با اثرات حفاظتی گیاهان دارویی بومی کشور ایران علیه سمیت کبدی

ناشی از CCl₄

نام علمی گیاه	نام بومی	زیست بوم	عصاره	میزان دوز	مهمترین نتایج	رفرنس
<i>Pistacia vera</i>	پسته	خراسان، کرمان و سمنان	هیدرو الکلی	۵۰۰ و ۱۰۰۰ mg/kg	عصاره به طور مشخصی از بالا رفتن سطح آنزیم ALT جلوگیری کرد ولی اثر چنانچه روی بالا رفتن سطح آنزیم AST نداشت.	(۷۶)
<i>Fumaria parviflora L.</i>	شازه	دامنه های زاگرس	هیدرو الکلی	۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ mg/kg	شازه احتمالاً به واسطه داشتن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی اثرات حفاظت کبدی دارد.	(۸۲)
<i>Berberis integerrima</i>	زرنجک افشانی	خراسان	متانولی	۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg	احتمالاً از طریق تعدیل آنزیم های سم زدا پی کنده و فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی و جاروکنندگی رادیکال های آزاد سبب حفاظت کبدی می‌شود.	(۹۰)
<i>Red Lentil</i>	عدس قرمز	بخش هایی از آذربایجان و کردستان	اتانولی	۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg	عصاره عدس قرمز، به طور معنی داری باعث کاهش فعالیت آنزیم های کبدی در مقایسه با گروه تتراکلرید کربن می‌شود.	(۹۳)
<i>Calendula persica</i>	گل همیشه بهار	کهگیلویه و بویر احمد	عصاره روغنی خربداری شده	۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۵۰ mg/kg	عصاره گیاه اثر محافظت کبدی در برابر آسیب های ناشی از CCl ₄ داشته است که این اثر احتمالاً در ارتباط با خاصیت آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدهای موجود در این گیاه می‌باشد.	(۹۵)
<i>Malva neglecta L.</i>	بنبرک	اکثر مناطق ایران	هیدرو الکلی	۳۰۰ و ۶۰۰ mg/kg	بنبرک دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدان تی و فلاونوئیدی است و اثرات سمی تتراکلرید کربن را در کبد کاهش می‌دهد.	(۹۸)
<i>Avicennia marina L.</i>	حرا	جنوب ایران	هیدرو الکلی	۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg	حرا دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدان تی و فلاونوئیدی فراوانی است که احتمالاً می‌تواند اثرات سمی تتراکلرید کربن را در کبد کاهش دهد.	(۱۰۵)
<i>Tragopogon graminifolius L.</i>	شنگ	غرب کشور	هیدرو اتانولی	۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg	عصاره حاوی ترکیبات شیمیایی محافظت کننده ای نظیر آنتی‌اکسیدان ها و فلاونوئیدها است که قادرند با مکانیسم های نظیر مقابله با استرس اکسیداتیو، کبد را در برابر آسیب های کبدی ناشی از مسومیت با تتراکلرید کربن محافظت کنند.	(۱۰۲)
<i>Heracleum (H.) persicum</i>	گلبدریانی	استان های آذربایجان غربی، تهران، فارس، همدان	عصاره آبی	۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg	تزیق اسانس به دست آمده از گلبدریانی توانست اختلال در فاکتورهای دخیل در استرس اکسیداتیو و آنزیم های کبدی ناشی از CCl ₄ را به طور معنی داری تعدیل کند.	(۱۰۸)
<i>Heracleum (H.) persicum</i>	ماشک کلاغی	مناطق مختلف کشور از جمله مازندران	عصاره متانولی	۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg	عصاره متانولی ماشک کلاغی، دارای اثر آنتی‌اکسیدانی متوسطی است اما اثر حفاظت کبدی بسیار خوبی دارد.	(۱۱۰)
<i>Allium paradoxum</i>	الزی	مازندران	عصاره متانولی	۵۰۰ و ۷۰۰ mg/kg	موجب کاهش معنی دار ASP و الکالین فسفاتاز شد. آسیب بافت کبدی کاهش یافت	(۱۱۴)

شده توسط CCl_4 شدند. نکته مهمی که به نظر برای انجام مطالعات بعدی در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد این است که بهتر است از گیاهانی استفاده شود که دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی باشند (۱۲۳، ۱۲۴). چون همان‌گونه که ذکر شد، متابولیزه شدن تتراکلرید کربن و تولید رادیکال‌های آزاد، مهم‌ترین دلیل آسیب و تخریب بافت کبد است. همچنین برای سنجش اثرات حفاظت کبدی گیاهان مختلف، بهتر است سطوح همه بیوماکرهای دخیل در اختلالات کبدی از جمله آنزیم‌های AST، ALT و ALP، سوریتول دهیدروژناز (SDH)، لاکتات دهیدروژناز (LD)، گلوکومات دهیدروژناز (GD) و مالون دی آلدئید (MDA) که از مهم‌ترین مارکرهای تشخیصی استرس اکسیداتیو است را مورد سنجش و بررسی قرار داد.

معرفی کردند و کتاب‌های قانون و الحاوی را به رشته تحریر در آوردند. در قرن سیزدهم ابن بیطار مطالعت فراوانی را در مورد گیاهان دارویی انجام داد و خصوصیات بیش از ۱۴۰۰ گونه را در کتاب "المغنی فی الادویه المفرده" ذکر کرده است. همه این موارد نشان‌دهنده ظرفیت بالای امکان استفاده از گیاهان دارویی بومی در ارتقای سلامت مردم کشور ایران است. دانشمندان ایرانی در دوران جدید، در تحقیقات مختلفی که در داخل کشور انجام داده‌اند، به بررسی اثرات محافظتی گیاهان دارویی متعددی علیه سمیت کبدی ناشی از انواع هپاتوتوکسین‌ها بخصوص تتراکلرید کربن پرداخته‌اند. همان‌گونه که در این مطالعه مروری بررسی شد، بسیاری از گیاهان دارویی بومی کشور به شکل قابل توجهی باعث کاهش آسیب‌های کبدی القا

References

- Jeong TB, Kwon D, Son SW, Kim SH, Lee Y-H, Seo M-S, et al. Weaning mice and adult mice exhibit differential carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity. *Antioxidants* 2020; 9(3): 201.
- Zhang Y, Zhou J, Liu J, Li S, Zhou S, Zhang C, et al. RNA-Seq analysis of the protection by *Dendrobium nobile* alkaloids against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 137: 111307.
- Calvert DN, Brody TM. Role of the sympathetic nervous system in CCl_4 hepatotoxicity. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1960; 198(3): 669-676.
- Reynolds ES. Liver parenchymal cell injury. *J Cell Biol* 1963; 19(1): 139-157.
- Lockard VG, Mehendale HM, O'Neal RM. Chlordecone-induced potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity: a light and electron microscopic study. *Experimental and Molecular Pathology* 1983; 39(2): 246-255.
- Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Drugs* 1978; 16(1): 25-45.
- Tomasi A, Albano E, Banni S, Botti B, Corongiu F, Dessi M, et al. Free-radical metabolism of carbon tetrachloride in rat liver mitochondria. A study of the mechanism of activation. *Biochem J* 1987; 246(2): 313-317.
- Gillette JR, Mitchell JR, Brodie BB. Biochemical mechanisms of drug toxicity. *Annual Review of Pharmacology* 1974; 14(1): 271-288.
- De Groot H, Noll T. The crucial role of low steady state oxygen partial pressures in haloalkane free-radical-mediated lipid peroxidation: Possible implications in haloalkane liver injury. *Biochem Pharmacol* 1986; 35(1): 15-19.
- Al-Tamimi J, Ebaid H, Hassan I, Alhazza IM, Hailan W, Al-Khalifa M. Samsun ant venom protects against carbon tetrachloride-induced acute spleen toxicity in vivo. *Environ*

- Sci Pollut Res Int 2021; 28(24): 31138-31150.
11. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical Reviews in Toxicology* 2003; 33(2): 105-136.
 12. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Review of the protective effects of rutin on the metabolic function as an important dietary flavonoid. *J Endocrinol Invest* 2014; 37(9): 783-788.
 13. Rahmani A, Rashidi nooshabadi M, Houshmand G, Goudarzi M. Study of the protective effect of hydroalcoholic extract microemulsion of *Teucrium polium*.L against bromobenzene-induced hepatotoxicity in mice. *Yafte* 2015; 16(3): 93-101 (Persian).
 14. Soleimani Mehranjani M, Shariatzadeh MA, solati A. Stereological study on the protective effect of *Nigella sativa* oil on the mice testis tissue following Para-Nonylphenol induced toxicity. *The Journal of Urmia Medical* 2016; 27(6): 503-514 (Persian).
 15. Ranjbar A, Khajavi F, Hossini Zijoud S, Ghasemi H, Mohsenzadeh F, Chehregani A. Effects of Hydroalcoholic Extract *Matricaria chamomilla* L. on Paraquat-induced Blood Oxidative Toxicity in Rat. *J Med Plants* 2014; 13(50): 73-82 (Persian).
 16. Asgary S, Madani H, Naderi G, Toori S, Taleb-Alhoseini M. Hepatoprotective effect of *Silybum marianum*(L.) Gaertn. and *Glycyrrhiza glabra* L. in the rats. *J Med Plants* 2005; 4(1): 18-24 (Persian).
 17. Mohajeri D, Doustar Y. Protective effect of ethanolic extract of *Crocus sativus* L. (Saffron) stigma against Cisplatin induced hepatotoxicity in rats. *Med Sci J* 2012; 21(4): 251-261 (Persian).
 18. Fattahi E, Jahromi VH. Protective Effects of *Eryngium Caucasicum* Trautv Hydroalcoholic Extract on Tricyclazole Induced Hepatotoxicity in Mice. *J Arak Uni Med Sci* 2016; 19(8): 67-78.(Persian)
 19. Mohammadzadeh A, Gol A, Javadi A. The protective effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seed powder on acetaminophen-induced hepatotoxicity in male rats. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2016; 20(4): 306-314 (Persian).
 20. Asgary S, Kazemi S, Moshtaghian SJ, Rafieian M, Bahrami M, Adelnia A. The protective effect of *Cucurbita pepo* L. on liver damage in alloxan- induced diabetic rats. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2010; 11(4): 59-65 (Persian).
 21. Saleem TM, Chetty CM, Ramkanth S, Rajan V, Kumar KM, Gauthaman K. Hepatoprotective herbs—a review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 2010; 1(1): 1-5.
 22. Shyu Y-S, Lin J-T, Chang Y-T, Chiang C-J, Yang D-J. Evaluation of antioxidant ability of ethanolic extract from dill (*Anethum graveolens* L.) flower. *Food Chemistry* 2009; 115(2): 515-521.
 23. Hamza LF. *Anethum graveolens*: Physicochemical properties, medicinal uses, antimicrobial effects, antioxidant effect, anti-inflammatory and analgesic effects: A review. *world* 2017; 5: 7.
 24. Bozin B, Mimica-Dukic N, Samojlik I, Goran A, Igc R. Phenolics as antioxidants in garlic (*Allium sativum* L., Alliaceae). *Food chemistry* 2008; 111(4): 925-929.
 25. Capasso A. Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules* 2013; 18(1): 690-700.

26. Papandreou MA, Kanakis CD, Polissiou MG, Efthimiopoulos S, Cordopatis P, Margarity M, et al. Inhibitory activity on amyloid- β aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2006; 54(23): 8762-8768.
27. Karimi E, Oskoueian E, Hendra R, Jaafar HZ. Evaluation of *Crocus sativus* L. stigma phenolic and flavonoid compounds and its antioxidant activity. *Molecules* 2010; 15(9): 6244-6256.
28. El-Ghorab AH, Nauman M, Anjum FM, Hussain S, Nadeem M. A comparative study on chemical composition and antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale*) and cumin (*Cuminum cyminum*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010; 58(14): 8231-8237.
29. Rebey IB, Jabri-Karoui I, Hamrouni-Sellami I, Bourgou S, Limam F, Marzouk B. Effect of drought on the biochemical composition and antioxidant activities of cumin (*Cuminum cyminum* L.) seeds. *Industrial Crops and Products* 2012; 36(1): 238-245.
30. Bettaieb I, Bourgou S, Wannas WA, Hamrouni I, Limam F, Marzouk B. Essential oils, phenolics, and antioxidant activities of different parts of cumin (*Cuminum cyminum* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010; 58(19): 10410-10418.
31. Ali N, Hadi F, Ali M. Growth Stage and Molybdenum Treatment Affect Cadmium Accumulation, Antioxidant Defence and Chlorophyll Contents in *Cannabis sativa* Plant. *Chemosphere* 2019; 236: 124360.
32. Nafis A, Kasrati A, Jamali CA, Mezrioui N, Setzer W, Abbad A, et al. Antioxidant activity and evidence for synergism of *Cannabis sativa* (L.) essential oil with antimicrobial standards. *Industrial Crops and Products* 2019; 137: 396-400.
33. Verma PK, Raina R, Sultana M, Singh M, Kumar P. Total antioxidant and oxidant status of plasma and renal tissue of cisplatin-induced nephrotoxic rats: protection by floral extracts of *Calendula officinalis* Linn. *Renal Failure* 2016; 38(1): 142-150.
34. Ercetin T, Senol FS, Orhan IE, Toker G. Comparative assessment of antioxidant and cholinesterase inhibitory properties of the marigold extracts from *Calendula arvensis* L. and *Calendula officinalis* L. *Industrial Crops and Products* 2012; 36(1): 203-208.
35. Bernatoniene J, Masteikova R, Davalgiene J, Peciura R, Gauryliene R, Bernatoniene R, et al. Topical application of *Calendula officinalis* (L.): Formulation and evaluation of hydrophilic cream with antioxidant activity. *J Med Plants Res* 2011; 5(6): 868-877.
36. Deepa B, Anuradha C. Antioxidant potential of *Coriandrum sativum* L. seed extract. 2011.
37. Darughe F, Barzegar M, Sahari M. Antioxidant and antifungal activity of Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil in cake. *International Food Research Journal* 2012; 19(3): 1253-1260.
38. Tang EL, Rajarajeswaran J, Fung SY, Kanthimathi M. Antioxidant activity of *Coriandrum sativum* and protection against DNA damage and cancer cell migration. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2013; 13(1): 347.
39. Rahman MJ, de Camargo AC, Shahidi F. Phenolic profiles and antioxidant activity of defatted camelina and sophia seeds. *Food Chemistry* 2018; 240: 917-925.
40. Ranjbar A, Khorami S, Safarabadi M, Shahmoradi A, Malekirad AA, Vakilian K, et al. Antioxidant activity of Iranian *Echium amoenum* Fisch & CA Mey flower decoction

- in humans: a cross-sectional before/after clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3(4): 469-473.
41. Safaeian L, Javanmard SH, Ghanadian M, Seifabadi S. Cytoprotective and antioxidant effects of *Echium amoenum* anthocyanin-rich extract in human endothelial cells (HUVECs). *Avicenna Journal of Phytomedicine* 2015; 5(2): 157-166.
 42. Chen Q, Chen J, Du H, Li Q, Chen J, Zhang G, et al. Structural characterization and antioxidant activities of polysaccharides extracted from the pulp of *Elaeagnus angustifolia* L. *Int J Mol Sci* 2014; 15(7): 11446-11455.
 43. Cansev A, Sahan Y, Celik G, Taskesen S, Ozbey H. Chemical properties and antioxidant capacity of *Elaeagnus angustifolia* L. fruits. *Asian J Chem* 2011; 23(6): 2661-2665.
 44. Okmen G, Turkcan O. A study on antimicrobial, antioxidant and antimutagenic activities of *Elaeagnus angustifolia* L. leaves. *Afr J Tradit Complement Alternative Med* 2014; 11(1): 116-120.
 45. Rizvi W, Fayazuddin M, Singh O, Syed SN, Moin S, Akhtar K, et al. Anti-inflammatory effect of *Fumaria parviflora* leaves based on TNF- α , IL-1, IL-6 and antioxidant potential. *Avicenna J Phytomed* 2017; 7(1): 37-45 (Persian).
 46. Hussain T, Siddiqui HH, Fareed S, Sweetey K, Vijayakumar M, Rao CV. Chemopreventive effect of *Fumaria indica* that modulates the oxidant-antioxidant imbalance during N-nitrosodiethylamine and CC14-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2012; 2(2): S995-S1001.
 47. Miguel MG, Cruz C, Faleiro L, Simões MT, Figueiredo AC, Barroso JG, et al. *Foeniculum vulgare* essential oils: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities. *Natural Product Communications* 2010; 5(2): 1934578X1000500231.
 48. Senatore F, Oliviero F, Scandolera E, Tagliatalata-Scafati O, Roscigno G, Zaccardelli M, et al. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of anethole-rich oil from leaves of selected varieties of fennel [*Foeniculum vulgare* Mill. ssp. *vulgare* var. *azoricum* (Mill.) Thell]. *Fitoterapia* 2013; 90: 214-219.
 49. Tohma HS, Gulçin I. Antioxidant and radical scavenging activity of aerial parts and roots of Turkish liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.). *International Journal of Food Properties* 2010; 13(4): 657-671.
 50. Yin G, Cao L, Xu P, Jeney G, Nakao M, Lu C. Hepatoprotective and antioxidant effects of *Glycyrrhiza glabra* extract against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatocyte damage in common carp (*Cyprinus carpio*). *Fish Physiology and Biochemistry* 2011; 37(1): 209-216.
 51. Hsouna AB, Trigui M, Culioli G, Blache Y, Jaoua S. Antioxidant constituents from *Lawsonia inermis* leaves: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity. *Food Chemistry* 2011; 125(1): 193-200.
 52. Hossain CM, Maji HS, Chakraborty P. Hepatoprotective activity of *Lawsonia inermis* Linn, warm aqueous extract in carbon tetrachloride induced hepatic injury in Wistar rats. *Asian J Pharm Clin Res* 2011; 4(3): 106-109.
 53. Herchi W, AMMAR KB, Bouali I, Abdallah IB, Guetet A, Boukhchina S. Heating effects on physicochemical characteristics and antioxidant activity of flaxseed hull oil (*Linum usitatissimum* L.). *Food Sci Technol* 2016; 36(1): 97-102.
 54. Wang H, Wang J, Guo X, Brennan CS, Li T, Fu X, et al. Effect of germination on

- lignan biosynthesis, and antioxidant and antiproliferative activities in flaxseed (*Linum usitatissimum* L.). *Food Chemistry* 2016; 205: 170-177.
55. Sebai H, Jabri M-A, Souli A, Rtibi K, Selmi S, Tebourbi O, et al. Antidiarrheal and antioxidant activities of chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2014; 152(2): 327-332.
 56. Roby MHH, Sarhan MA, Selim KA-H, Khalel KI. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* L.) and chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Industrial Crops and Products* 2013; 44: 437-445.
 57. Koksall E, Bursal E, Dikici E, Tozoglu F, Gulcin I. Antioxidant activity of *Melissa officinalis* leaves. *Journal of Medicinal Plants Research* 2011; 5(2): 217-222.
 58. Meftahizade H, Sargsyan E, Moradkhani H. Investigation of antioxidant capacity of *Melissa officinalis* L. essential oils. *J Med Plant Res* 2010; 4(14): 1391-1395.
 59. Gholamnezhad Z, Keyhanmanesh R, Boskabady MH. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory aspects of *Nigella sativa* for its preventive and bronchodilatory effects on obstructive respiratory diseases: A review of basic and clinical evidence. *Journal of Functional Foods* 2015; 17: 910-927.
 60. Mohammed NK, Manap A, Yazid M, Tan CP, Muhiaddin BJ, Alhelli AM, et al. The effects of different extraction methods on antioxidant properties, chemical composition, and thermal behavior of black seed (*Nigella sativa* L.) oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016; 2016: 1-10.
 61. Divani A, Bagherzadeh-Kasmani F, Mehri M. *Plantago ovata* in broiler chicken nutrition: Performance, carcass criteria, intestinal morphology, immunity, and intestinal bacterial population. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2018; 102(1): e353-e363.
 62. Salimi Z, Eskandary A, Headari R, Nejati V, Moradi M, Kalhori Z. Antioxidant effect of aqueous extract of sumac (*Rhus coriaria* L.) in the alloxan-induced diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 2015; 59(1): 87-93.
 63. Essaidi I, Snoussi A, Ben Haj Koubaier H, Casabianca H, Bouzouita N. Effect of acid hydrolysis on alizarin content, antioxidant and antimicrobial activities of *Rubia tinctorum* extracts. *Pigment & Resin Technology* 2017; 46(5): 379-384.
 64. Siva R, Palackan MG, Maimoon L, Geetha T, Bhakta D, Balamurugan P, et al. Evaluation of antibacterial, antifungal, and antioxidant properties of some food dyes. *Food Science and Biotechnology* 2011; 20(1): 7-13.
 65. Shia C-S, Juang S-H, Tsai S-Y, Chang P-H, Kuo S-C, Hou Y-C, et al. Metabolism and pharmacokinetics of anthraquinones in *Rheum palmatum* in rats and ex vivo antioxidant activity. *Planta Medica* 2009; 75(13): 1386-1392.
 66. Enayat S, Banerjee S. Comparative antioxidant activity of extracts from leaves, bark and catkins of *Salix aegyptiaca* sp. *Food Chemistry* 2009; 116(1): 23-28.
 67. Shojaaee-Aliabadi S, Hosseini H, Mohammadifar MA, Mohammadi A, Ghasemlou M, Ojagh SM, et al. Characterization of antioxidant-antimicrobial κ -carrageenan films containing *Satureja hortensis* essential oil. *International Journal of Biological Macromolecules* 2013; 52(1): 116-124.
 68. Serrano C, Matos O, Teixeira B, Ramos C, Neng N, Nogueira J, et al. Antioxidant and antimicrobial activity of *Satureja montana* L. extracts. *Journal of the Science of Food and*

- Agriculture 2011; 91(9): 1554-1560.
69. Roby MHH, Sarhan MA, Selim KA-H, Khalel KI. Evaluation of antioxidant activity, total phenols and phenolic compounds in thyme (*Thymus vulgaris* L.), sage (*Salvia officinalis* L.), and marjoram (*Origanum majorana* L.) extracts. *Industrial Crops and Products* 2013; 43: 827-831.
 70. El-Nekeety AA, Mohamed SR, Hathout AS, Hassan NS, Aly SE, Abdel-Wahhab MA. Antioxidant properties of *Thymus vulgaris* oil against aflatoxin-induced oxidative stress in male rats. *Toxicon* 2011; 57(7-8): 984-991.
 71. Dugaheh MA, Meisami F, Torabian Z, Sharififar F. Antioxidant effect and study of bioactive components of *Valeriana sisymbriifolia* and *Nardostachys jatamansii* in comparison to *Valeriana officinalis*. *Pak J Pharm Sci* 2013; 26(1): 53-58.
 72. Zhang H, Jiang L, Ye S, Ye Y, Ren F. Systematic evaluation of antioxidant capacities of the ethanolic extract of different tissues of jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) from China. *Food and chemical toxicology* 2010; 48(6): 1461-1465.
 73. Sun YF, Liang ZS, Shan CJ, Viernstein H, Unger F. Comprehensive evaluation of natural antioxidants and antioxidant potentials in *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex HF Chou fruits based on geographical origin by TOPSIS method. *Food Chemistry* 2011; 124(4): 1612-1619.
 74. Walch SG, Ngaba Tinzoh L, Zimmermann BF, Stühlinger W, Lachenmeier DW. Antioxidant capacity and polyphenolic composition as quality indicators for aqueous infusions of *Salvia officinalis* L. (sage tea). *Front Pharmacol* 2011; 2: 79.
 75. Bozorgi M, Memariani Z, Mobli M, Salehi Surmaghi MH, Shams-Ardekani MR, Rahimi R. Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): a review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *Sci World J D* 2013; 219815.
 76. Parvardeh S, Niapoor M, Hosseinzadeh H. Hepatoprotective activity of *Pistacia vera* L. gum extract in rats. *J Med Plants* 2002; 4(4): 27-34 (Persian).
 77. Heidari R, Mandgary A, Enayati M. Antinociceptive effects and toxicity of *Fumaria parviflora* Lam. in mice and rats. *Daru Journal OF Faculty OF Pharmacy* 2004; 12(4): 136-140 (Persian).
 78. Akhtar M, Khan Q, Khaliq T. Effects of *Euphorbia prostrata* and *Fumaria parviflora* in normoglycaemic and alloxan-treated hyperglycaemic rabbits. *Planta Med* 1984; 50(02): 138-142.
 79. Jowkar F, Jamshidzadeh A, Yazdi AM, Pasalar M. The effects of *fumaria parviflora* L extract on chronic hand eczema: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* 2011; 13(11): 824-828 (Persian).
 80. Al-Shaibani I, Phulan M, Shiekh M. Anthelmintic activity of *Fumaria parviflora* (Fumariaceae) against gastrointestinal nematodes of sheep. *Int J Agric Biol* 2009; 11(4): 431-436.
 81. Gilani AH, Janbaz KH, Akhtar MS. Selective protective effect of an extract from *Fumaria parviflora* on paracetamol-induced hepatotoxicity. *General Pharmacology* 1996; 27(6): 979-983.
 82. Jamshidzadeh A, Nikmahad H. Hepatoprotective Effects of *Fumaria parviflora* L. on CCl₄-induced hepatotoxicity. *J Med Plants* 2006; 5(19): 34-39.
 83. Sikder K, Kesh SB, Das N, Manna K, Dey S. The high antioxidative power of quercetin

- (aglycone flavonoid) and its glycone (rutin) avert high cholesterol diet induced hepatotoxicity and inflammation in Swiss albino mice. *Food & Function* 2014; 5(6): 1294-303.
84. Ostrakhovitch EA, Afanas'ev IB. Oxidative stress in rheumatoid arthritis leukocytes: suppression by rutin and other antioxidants and chelators. *Biochem Pharmacol* 2001; 62(6): 743-746.
 85. Ziaee A, Zamansoltani F, Nassiri-Asl M, Hadigol T, Ghasemi M. Study of hepatoprotective effects of rutin on acetaminophen and carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Pharm Sci* 2011; 7: 35-42 (Persian).
 86. Sadraei H, Ghannadi A, Takei-bavani M. Effects of *Zataria multiflora* and *Carum carvi* essential oils and hydroalcoholic extracts of *Passiflora incarnata*, *Berberis integerrima* and *Crocus sativus* on rat isolated uterus contractions. *International Journal of Aromatherapy* 2003; 13(2-3): 121-127.
 87. Jamshidzadeh A, Niknahad H. Hepatoprotective activity of *Berberis integerrima* Bge extract in rats treated with CCl₄: In vitro and in vivo studies. *Toxicology Letters* 2006; 164: S310.
 88. Ashraf H, Heidari R, Nejati V, Ilkhanipoor M. Effects of aqueous extract of *Berberis integerrima* root on some physiological parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2013; 12(2): 425-434 (Persian).
 89. Küpeli E, Koşar M, Yeşilada E, Başer KHC. A comparative study on the anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish *Berberis* species. *Life Sciences* 2002; 72(6): 645-657.
 90. Rafiee F, Heidari R, Ashraf H, Rafiee P. Protective Effect of *Berberis integerrima* Fruit Extract on Carbon-Tetrachloride Induced Hepatotoxicity in Rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences* 2013; 3(3): 179-187 (Persian).
 91. Wang N. Effect of variety and crude protein content on dehulling quality and on the resulting chemical composition of red lentil (*Lens culinaris*). *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2008; 88(5): 885-890.
 92. Amarowicz R, Estrella I, Hernández T, Robredo S, Troszyńska A, Kosińska A, et al. Free radical-scavenging capacity, antioxidant activity, and phenolic composition of green lentil (*Lens culinaris*). *Food Chemistry* 2010; 121(3): 705-711.
 93. Rahmani A, Goudarzi M, Rashidi Nooshabadi M, Houshmand GR, Khadem Haghghian H. Protective Effect of Red Lentil (*Lens Culinaris*) Extract against Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Mice. *Journal of Babol University Of Medical Sciences* 2014; 16(2): 49-55 (Persian).
 94. Arora D, Rani A, Sharma A. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus *Calendula*. *Pharmacognosy Reviews* 2013; 7(14): 179-187.
 95. Beheshti MS, Kermanshahi H, Vahed R, Nasiri MH. The protective effects of marigold (*calendula officinalis*) extract in liver damage by ccl₄ in broiler chicken. *Veterinary Researches Biological Products* 2016; 4(109): 60-69 (Persian).
 96. Güder A, Korkmaz H. Evaluation of in-vitro antioxidant properties of hydroalcoholic solution extracts *Urtica dioica* L., *Malva neglecta* Wallr. and their mixture. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2012; 11(3): 913-923.
 97. Mavi A, Terzi Z, Özgen U, Yildirim A, Coşkun M. Antioxidant properties of some

- medicinal plants: *Prangos ferulacea* (Apiaceae), *Sedum sempervivoides* (Crassulaceae), *malva neglecta* (malvaceae), *Cruciata taurica* (Rubiaceae), *Rosa pimpinellifolia* (Rosaceae), *Galium verum* subsp. *verum* (Rubiaceae), *urtica dioica* (urticaceae). *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2004; 27(5): 702-705.
98. Terohid S, Mirazi N, Sarihi A. Study of Hepatoprotective Effect of *Malva neglecta* L. Hydroethanolic Leaf Extract in Male Rat Induced with Carbon Tetrachloride. *Journal of Cell & Tissue* 2015; 6(1): 31-42 (Persian).
99. Sharififar F, Moshafi M, Mansouri S, Khodashenas M, Khoshnoodi M. In vitro evaluation of antibacterial and antioxidant activities of the essential oil and methanol extract of endemic *Zataria multiflora* Boiss. *Food control* 2007; 18(7): 800-805.
100. Shokrzadeh M, Chabra A, Ahmadi A, Naghshvar F, Habibi E, Salehi F, et al. Hepatoprotective effects of *Zataria multiflora* ethanolic extract on liver toxicity induced by cyclophosphamide in mice. *Drug Res* 2015; 65(4): 169-175.
101. Farzaei MH, Khanavi M, Moghaddam G, Dolatshahi F, Rahimi R, Shams-Ardekani MR, et al. Standardization of *Tragopogon graminifolius* DC. extract based on phenolic compounds and antioxidant activity. *Journal of Chemistry* 2014; 2014.
102. Nedaii L, Mirazi N. Hepato protective effect of hydroethanolic extract of *Tragopogon graminifolius* in rats induced with CCl_4 . *Journal of Cell & Tissue* 2016; 7(2): 131-140.
103. Caregnato FF, Koller CE, MacFarlane GR, Moreira JC. The glutathione antioxidant system as a biomarker suite for the assessment of heavy metal exposure and effect in the grey mangrove, *Avicennia marina* (Forsk.) Vierh. *Mar Pollut Bull* 2008; 56(6): 1119-1127.
104. Jithesh M, Prashanth S, Sivaprakash K, Parida A. Monitoring expression profiles of antioxidant genes to salinity, iron, oxidative, light and hyperosmotic stresses in the highly salt tolerant grey mangrove, *Avicennia marina* (Forsk.) Vierh. by mRNA analysis. *Plant Cell Reports* 2006; 25(8): 865-876.
105. Gholami M, Mirazi N. Study Of Hepato Protective Effects Of *Avicenniamarina* Hydro Ethanolic Leaves Extract In Male Rats Induced With Carbone Tetrachloride. *Armaghane Danesh* 2016; 20(10): 858-872 (Persian).
106. Coruh N, Celep AS, Özgökçe F. Antioxidant properties of *Prangos ferulacea* (L.) Lindl., *Chaerophyllum macropodum* Boiss. and *Heracleum persicum* Desf. from Apiaceae family used as food in Eastern Anatolia and their inhibitory effects on glutathione-S-transferase. *Food Chemistry* 2007; 100(3): 1237-1242.
107. Hajhashemi V, Sajjadi SE, Heshmati M. Anti-inflammatory and analgesic properties of *Heracleum persicum* essential oil and hydroalcoholic extract in animal models. *J Ethnopharmacol* 2009; 124(3): 475-480.
108. Roshanaei K, Dadkhah A, Fatemi F, Dini S. The Protective Effects of Iranian Golpar (*Heracleum persicum*) Essential Oil in Liver Damages Induced by CCl_4 in Wistar Rats. *Journal of Medicinal Plants* 2017; 16(10): 110-122 (Persian).
109. Zhang F, Zhang H, Wang G, Xu L, Shen Z. Cadmium-induced accumulation of hydrogen peroxide in the leaf apoplast of *Phaseolus aureus* and *Vicia sativa* and the roles of different antioxidant enzymes. *J Hazard Mater* 2009; 168(1): 76-84.

110. Shokrzadeh M, Rahimi F, Ziar A, Ebrahimzadeh MA. Antioxidant and Hepatoprotective Properties of *Vicia cracca* Against Carbon Tetrachloride Induced Oxidative Stress in Mice. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018; 27(156): 50-65 (Persian).
111. Khodadadi S, Nejdassattari T, Naqinezhad A, Ebrahimzadeh MA. Diversity in antioxidant properties and mineral contents of *Allium paradoxum* in the Hyrcanian forests, Northern Iran. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity* 2015; 16(2): 281-287 (Persian).
112. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM, Eslami B. Antihemolytic and antioxidant activities of *Allium paradoxum*. *Central European Journal of Biology* 2010; 5(3): 338-345.
113. Ebrahimzadeh MA, Taheri MM, Ahmadpour E, Montazeri M, Sarvi S, Akbari M, et al. Anti-Toxoplasma effects of methanol extracts of *Feijoa sellowiana*, *quercus castaneifolia*, and *Allium paradoxum*. *J Pharmacopuncture* 2017; 20(3): 220-226.
114. Nabavi SM, Moghaddam AH, Fazli M, Bigdellou R, Mohammadzadeh S, Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA. Hepatoprotective activity of *Allium paradoxum*. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012; 16: 43-46 (Persian).
115. Mohammad K, Sodabah S, Farshad N. The hepatoprotective effects of corn silk against dose-induced injury of ecstasy (MDMA) using isolated rat liver perfusion system. *Iranian Journal of Toxicology* 2013; 7(20): 808-815 (Persian).
116. Rabiei K, Bekhradnia S, Nabavi SM, Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA. Antioxidant activity of polyphenol and ultrasonic extracts from fruits of *Crataegus pentagyna* subsp. *elburensis*. *Natural Product Research* 2012; 26(24): 2353-2357.
117. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami B, Ehsanifar S. Antioxidant activity of *Hyoscyamus squarrosus* fruits. *Pharmacologyonline* 2009; 2: 644-650.
118. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami B. Free radical scavenging ability of methanolic extract of *Hyoscyamus squarrosus* leaves. *Pharmacologyonline* 2009; 2: 796-802.
119. Zhang C, Zhao J, Famous E, Pan S, Peng X, Tian J. Antioxidant, hepatoprotective and antifungal activities of black pepper (*Piper nigrum* L.) essential oil. *Food Chemistry* 2021; 346: 128845.
120. Kunnaja P, Chansakaow S, Wittayapraparat A, Yusuk P, Sireeratawong S. In Vitro Antioxidant Activity of *Litsea martabanica* Root Extract and Its Hepatoprotective Effect on Chlorpyrifos-Induced Toxicity in Rats. *Molecules* 2021; 26(7): 1906.
121. Binish Z, Bibi Y, Zahara K, Nisa S, Manaf A, Qayyum A, et al. Protective Effect of *Kickxia ramosissima* (Wall.) Janchn Extracts Against Pathogenic Bacterial Strains and Free Radicals. *Arabian Journal for Science and Engineering* 2021; 46(1): 83-91.
122. Heydari P, Yavari M, Adibi P, Asghari G, Ghanadian S-M, Dida GO, et al. Medicinal properties and active constituents of *Dracocephalum kotschyi* and its significance in Iran: a systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2019; 2019.
123. Sadashiva C, Hussain HF, Nanjundaiah S. Evaluation of hepatoprotective, antioxidant and cytotoxic properties of aqueous extract of turmeric rhizome (*Turmesac*). *Journal of Medicinal Plants Research* 2019; 13(17): 423-430.

124. Meng X, Tang G-Y, Liu P-H, Zhao C-J, Liu Q, Li H-B. Antioxidant activity and hepatoprotective effect of 10 medicinal herbs

on CCl₄-induced liver injury in mice. World J Gastroenterol 2020; 26(37): 5629-5645.