ORIGINAL ARTICLE

Betaine reduces valproic acid-induced hepatotoxicity

Amin Hasanvand[1],
Parian Mahmoudi[2],
Ali Rashidiani-Rashidabadi[3],
Mohsen Mohammadi[4],
Alimohammad Maleki[5],
Sirous Jafari Zafarabadi [6],
Hamidreza Mohammadi[7]

[1] Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
[2] Pharmacy Student, Student Research Committee, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
[3] Department of Anatomical Sciences, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
[4] Department of Pharmaceutical Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
[5] Department of Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
[6] Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran
[7] Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Razi Herbal Medicine Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

(Received June 15, 2025; Accepted September 29, 2025)

Abstract

Background and purpose: Antiepileptic drugs cause a wide range of side effects in patients, including hepatotoxicity particularly associated with valproic acid. In this study, the effects of administering the amino acid betaine in a model of liver damage caused by valproic acid in rats were investigated.

Materials and methods: In this experimental study, 60 male Wistar rats weighing approximately 180 to 220 grams were used and divided into 6 groups. Liver damage was caused by administering 500 mg/kg of valproic acid for 14 consecutive days. Different doses of betaine, 10, 50, and 100 mg/kg, were administered VPA-treated rats. At the end of the intervention period, liver damage caused by valproic acid was assessed by examining serum biochemical parameters, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), and bilirubin. The levels of reactive oxygen species (ROS), glutathione (GSH) reserves, total antioxidant ferric reducing antioxidant power (FRAP), and lipid peroxidation (LPO) were evaluated.

Results: The results of this study showed that valproic acid (VPA) caused liver damage in rats, which was manifested as a significant increase in liver injury biomarkers such as ALT, AST, Bilirubin, and ALP. In the group that received only valproic acid, an increase in lipid peroxidation (LPO) and reactive oxygen species (ROS), along with a decrease in glutathione (GSH) reserves and total hepatic antioxidant capacity (FRAP), were observed. On the other hand, administration of betaine at different doses significantly reduced this liver damage.

Conclusion: The findings of this study suggest that betaine can be potentially beneficial in the in the management or prevention of liver injury induced by valproic acid through the reduction of oxidative stress.caused by valproic acid and its consequences by reducing oxidative stress.

Keywords: Liver injury, betaine, valproic acid

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (250): 15-23 (Persian).

Corresponding Author: Hamidreza Mohammadi - Faculty of Pharmacy, Razi Herbal Medicine Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran (E-mail: hamidrezamohammadi65@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۵۰ آبان سال ۱۴۰۴ (۲۳-۱۵)

بتائین سمیت کبدی القاء شده ی توسط داروی والپروئیک اسید را کاهش می دهد

امین حسنوند[۱]
پریان محمودی[۲]
علی رشیدیانی رشیدآبادی[۳]
محسن محمدی[۴]
علی محمد ملکی[۵]
سیروس جعفری ظفرآبادی[۶]
حمیدرضامحمدی[۷]

چکیده

سابقه و هدف: داروهای ضد صرع عوارض جانبی وسیعی در بیماران مصرف کننده ایجاد می‌نمایند که در مورد والپروئیک اسید می‌توان به سمیت کبدی آن اشاره کرد. این مطالعه با هدف بررسی اثرات تجویز اسید آمینه بتائین در مدل آسیب کبدی ناشی از والپروئیک اسید در موش‌های صحرایی، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۶۰ رت نر از نژاد ویستار با وزن حدود ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم، در ۶ گروه مورد استفاده قرار گرفتند. آسیب کبدی با تجویز mg/kg ۵۰۰ والپروئیک اسید برای مدت ۱۴ روز متوالی ایجاد شد. دوزهای مختلف بتائین ۱۰، ۵۰ و mg/kg ۱۰۰ به موش‌های بیمار تجویز شد. در پایان دوره مداخله آسیب کبدی ناشی از والپروئیک اسید با بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی سرم آسپارتات آمینو ترانسفراز (AST) آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) آلکالین فسفاتاز (ALP) و بیلی روبین انجام گرفت. میزان گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، ذخایرگلوتاتیون (GSH)، ظرفیت کل آنتی اکسیدانی (FRAP)، لیپیدپراکسیداسیون (LPO) مورد ارزیابی قرارگرفت.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که والپروئیک اسید منجر به بروزآسیب کبدی درموش‌ها شد که خود را به صورت افزایش معنی‌دار بیومارکرهای آسیب کبدی مانند ALT، AST، Billirubin، ALP نشان داد. در گروهی که تنها والپروئیک اسید را دریافت کرده بودند افزایش لیپید پراکسیداسیون، گونه‌های فعال اکسیژن وکاهش ذخایرگلوتاتیون و ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی کبدی مشاهده شد و از طرف دیگر تجویز بتائین در دوزهای مختلف به طور چشمگیری این آسیب کبدی را کاهش داد.

استنتاج: بتائین از طریق کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند در درمان آسیب کبدی ناشی از داروی والپروئیک اسید و پیامدهای ناشی از آن بسیار کمک کننده باشد.

واژه های کلیدی: آسیب کبدی، بتائین، والپروئیک اسید

مولف مسئول: حمیدرضا محمدی–لرستان: مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران **Email:** hamidrezamohammadi65@yahoo.com
۱. دانشیار،گروه فارماکولوژی و فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۲. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۳. استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۴. دانشیار گروه فارماکوگنوزی و بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۵. استادیار، گروه فارماکوتراپی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۶. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
۷. استادیار، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۳/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۴/۷ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۷/۷

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

مقدمه

کبد یکی از ارگان های کلیدی در اعمال متابولیکی و ترشحی و خارج کردن سموم از بدن است. یکی از مهم‌ترین اعمال کبد علاوه بر سوخت و ساز مواد مختلف، سم زدایی مواد آلوده کننده محیطی و داروهای شیمیایی می‌باشد(۱). والپرویک اسید دارویی است که به طور گسترده در درمان انواع تشنج استفاده می شود و همچنین برای بیماری های دیگری همچون اختلال دوقطبی و میگرن هم کاربرد دارد(۲). والپروئیک اسید به طور وسیعی توسط کبد متابولیزه می شود و عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شود(۳). اگر چه والپروئیک اسید اثرات فارماکولوژی خوبی دارد و از نظر ایمنی نسبتا مطلوب است، اما عوارض دارویی متعددی در رابطه با درمان با این دارو گزارش شده است. افزایش وزن، خواب آلودگی گذرا، ریزش مو، لرزش دست و بازو در حالت استراحت و فعالیت، ترومبوسیتوپنی برگشت‌پذیر هم‌چنین عوارض خطرناک مانند سمیت کبدی، انسفالوپاتی، اختلالات انعقادی، پانکراتیت و سرکوب مغز استخوان درمسمومیت با این دارو گزارش شده است(۴). سمیت کبدی عارضه جانبی شناخته شده والپروئیک اسید است(۵). در حال حاضر تعداد داروهایی که برای درمان اختلالات کبدی استفاده می شوند بسیار کم هستند و عوارض قابل توجهی نیز به همراه دارند، بنابراین استفاده از گیاهان دارویی در درمان اختلالات کبدی حائز اهمیت است. بتائین به عنوان یک ترکیب چهارتایی آمونیوم که به اسامی تری متیل گلیسین، گلیسین بتائین و اکسی نورین هم شناخته شده است در میکروارگانیسم‌ها، گیاهان و حیوانات وجود دارد. این ماده به مقدار زیاد در چغندرقند یافت می‌شود(۶). به طور کلی فعالیت آنتی‌اکسیدانی بتائین در بدن انسان در کبد و کلیه‌ها فراوان است و در سطح کم‌تر در مغز، قلب و ماهیچه های اسکلتی دیده شده است(۳). بتائین به عنوان دهنده گروه متیل و آنتی‌اکسیدان در کاهش پیچیدگی های ناشی از استرس اکسیداتیو می تواند مؤثر باشد. نقش حفاظتی بتائین در سلول‌های بافت کبد در برابر آسیب‌های کبدی الکلی و غیر الکلی، نیز گزارش شده است(۷). مشاهده شده است که استئاتوهپاتیت غیر الکلی(Nonalcoholic steatohepatitis) و فیبروزیس با تجویز بتائین در انسان و جوندگان بهبود می‌یابند(۱۰ - ۸). بتائین می تواند سمیت کبدی ناشی از فلزات سنگین را با کاهش استرس اکسیداتیو بهبود بخشد(۱۱). با توجه به شواهد موجود در مطالعات گذشته و اثر بخشی بتائین، در این مطالعه برای اولین بار اثرات حفاظتی کبدی بتائین در برابر سمیت ناشی از دارویی والپروئیک اسید مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

دراین مطالعه تجربی، از ۶۰ سر موش صحرایی بالغ نر نژاد ویستار ۲۲۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. موش‌های صحرایی در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی لرستان و در شرایط استاندارد و دمای کنترل شده نگهداری شدند. پروتکل پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان با کد اخلاق IR.LUMS.REC.1401.032 مورد تأیید قرار گرفت. حیوانات در طول دوره آزمایش به غذای مخصوص حیوانات آزمایشگاهی و آب آشامیدنی شهری دسترسی داشتند. موش های صحرایی به طور مساوی به شش گروه مساوی در هرگروه ۱۰ موش تقسیم شدند. گروه ۱، گروه کنترل که فقط نرمال سالین دریافت کردند، گروه ۲، گروه کنترل بیمارکه فقط والپروئیک اسید را برای ۱۴روز متوالی ۵۰۰mg/kg/day دریافت نمودند، گروه ۳، گروه والپروئیک اسید + بتائین (۱۰ mg/kg/day) دریافت کردند، گروه ۴، گروه والپروئیک اسید + بتائین (۵۰mg/kg/day) دریافت کردند، گروه ۵، گروه والپروئیک اسید + بتائین (۱۰۰mg/kg/day) دریافت کردند و گروه ۶، گروهی که بالاترین دوز بتائین (برای ۱۴روز متوالی۵۰mg/kg/day) جهت حصول اطمینان از بی ضرر بودن دوز به کار رفته است، دریافت کردند. شایان ذکر است که در طول انجام تست های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

آزمایشگاهی و از آنجا که وزن حیوانات نوسان زیادی داشته است(۲۲۰-۱۸۰) و وزن احشاء نیز در ارتباط مستقیم با وزن کلی بدن می باشد. قبل از تجویز دارو حیوانات را وزن کرده و مقدار دوز دارو بر اساس وزن حیوان تجویز شد.

روش ایجاد آسیب کبدی

به منظور القای نارسایی وآسیب حاد کبدی در حیوانات مورد مطالعه، والپروئیک اسید با دوز mg/kg ۵۰۰ به صورت تزریق داخل صفاقی و به مدت چهارده روز متوالی به موش‌های صحرایی تجویز شد(۱۲). سپس ۲۴ ساعت پس از آخرین دوز والپروئیک اسید آزمایشات مورد نظر بر روی حیوانات انجام گرفت. لازم به ذکر است ابتدا القای سمیت کبدی ایجاد شد و تجویز بتائین یک ساعت بعد به صورت گاواژ صورت گرفت.

سنجش پارامترهای بیوشیمیایی

در پایان دوره آزمایش از قلب موش ها خونگیری شد. نمونه‌های خون بلافاصله به آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی لرستان منتقل شده و سانتریفیوژ گردیدند. سطح سرمی آنزیم های کبدی (ALT، AST، LDH، Bilirubin) با استفاده از دستگاه اتوآناالیزر (Selectra Pro M) و براساس دستورالعمل کیت آنزیمی پارس آزمون اندازه گیری شد.

سنجش پراکسیداسیون لیپیدی: این روش توانایی واکنش MDA با تیوباربیتوریک اسید در شرایط اسیدی ارزیابی می کند که در نهایت منجر به تولید رنگ صورتی می گردد. به طور خلاصه ابتدا ۰/۵ میلی لیتر از مخلوط هموژن را در یک میکروتیوب قرار داده و به میزان ۳ میلی لیتر فسفریک اسید ۱ درصد و ۱میلی‌لیتر تیوباربیتوریک اسید ۰/۶ درصد به آن اضافه شد. این مخلوط باید در دمای ۱۰۰ درجه و به مدت ۴۵ دقیقه حرارت داده شد. سپس مخلوط را خنک کرده و میزان ۴ میلی لیتر ان-بوتانول به آن اضافه گردید. بعد از سانتریفیوژ کردن، میزان جذب فاز ان-بوتانول در ۵۳۲ نانومتر قرائت شد(۱۳، ۱۴).

سنجش میزان گلوتاتیون: گلوتاتیون به دو فرم اکسید (GSSG) و احیا (GSH) در بافت‌های مختلف وجود دارد و GSSG توسط آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز به GSH تبدیل می‌شود. برای سنجش میزان گلوتاتیون ابتدا ۲۰۰ میلی گرم از کبد موش را در ۸ میلی‌لیتر مخلوط خنک شده‌ی Kcl هموژنه گردید. سپس ۴ میلی‌لیتر از مخلوط کبد هموژن شده را با ۴ میلی‌لیتر آب و ۱ میلی‌لیتر تری کلرو استیک اسید (TCA) ۵۰ درصد (w/v)، مخلوط کرده و خوب هم زده شد. مخلوط به دست آمده را در دور ۴۰۰۰ و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. ۲ میلی لیتر از مایع‌رویی را برداشته و با ۴ میلی لیتر از بافر تریس ۰/۴ مولار و ۰/۱ میلی لیتر دیتیوبیس (۲-نیتروبنزوئیک اسید (DTNB) ۰/۰۱ مولار مخلوط شد، خوب تکان داده و پس از ۵ دقیقه جذب آن را در ۴۱۲ نانومتر قرائت گردید(۱۵).

سنجش میزان تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS): برای انجام این تست ابتدا ۵۰۰ میلی گرم از بافت کبد را وزن کرده و به ۵ میلی‌لیتر بافرخنک تریس - هیدروکلراید (۴۰ میلی‌مولار، pH=۷/۴ و دمای ۴ درجه سانتی گراد) اضافه گردید و سپس با دستگاه هموژنایزر هموژن شد در مرحله بعد ۱۰۰ میکرولیتر از این مخلوط هموژن را به ۱ میلی‌لیتر بافر خنک تریس-هیدروکلراید (۴۰ میلی‌مولار، pH=۷/۴) اضافه شد. سپس، به میزان ۱۰ میکرولیتر ۷,۲′-دی کلرو فلورسین دی استات (غلظت نهایی ۱ میکرومولار) به نمونه‌ها اضافه کرده و برای مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه و در تاریکی انکوبه شدند. در نهایت شدت فلوروسانس نمونه‌ها در طول موج تحریک ۴۸۵ نانومتر و نشر ۵۲۵ نانومتر با استفاده از دستگاه فلوریمتر اندازه‌گیری شد(۱۴).

سنجش ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (FRAP): ۱۰۰ میکرولیتر از مخلوط هموژن بافت کبد به ۳ میلی‌لیتر از محلول FRAP (حاوی، ۲/۵ میلی‌لیتر بافر استات (۳۰۰mM)، ۰/۲۵ میلی‌لیتر محلول کلریدآهن دوآبه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

(۲۰ mM) و ۰/۲۵ میلی‌لیتر محلول TPTZ) افزوده و در دمای اتاق به مدت ۵ دقیقه انکوبه شد. پس از سانتریفیوژ (۱ دقیقه، g ۱۰۰۰۰)، جذب نمونه‌ها در طول موج ۵۹۳ نانومتر ثبت گردید. در پایان، یافته‌های حاصل از دستگاه اسپکتروفتومتری در فرمول منحنی استاندارد گذاشته و با ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (میکرومولار ویتامین C) محاسبه شد(۱۶).

نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شدند. مقایسه در بین گروه های مختلف با استفاده از تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) انجام شد. برای بررسی وجود تفاوت بین گروه‌های مختلف از آزمون تکمیلی توکی استفاده شد. P<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار Prism Graphpad ۸ انجام شد.

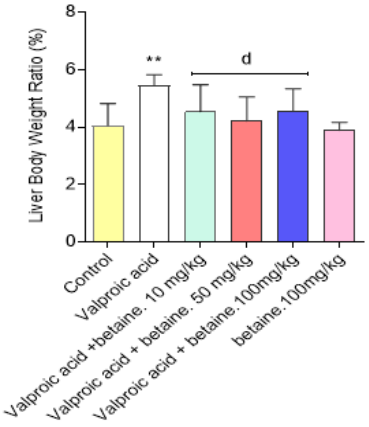
یافته‌ها

نتایج مربوط به وزن کبد حیوانات در میان گروه های درمان و کنترل

تیمار موش‌های صحرایی با والپروئیک اسید به طور معنی‌داری وزن کبد حیوانات را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد (P <۰/۰۰۱)، درحالی که تجویز بتائین در گروه های دریافت کننده داروی والپروئیک اسید توانست از افزایش وزن کبد حیوانات نسبت به گروه دریافت کننده والپروئیک اسید جلوگیری کند (P <۰/۰۵) (نمودار شماره ۱).

نتایج مربوط به میزان فعالیت آنزیم‌های ALT، AST، ALP و Bilirubin در سرم حیوانات و تاثیر تجویز بتائین

تیمارحیوانات با والپروئیک اسید افزایش معنی داری در فعالیت آنزیم ها نسبت به گروه کنترل نشان داد (P <۰/۰۵). در حالی که تجویز بتائین درگروه‌های دریافت کننده داروی والپروئیک اسید توانست از افزایش فعالیت آنزیم ها نسبت به گروه دریافت کننده والپروئیک اسید جلوگیری کند (P <۰/۰۵). در نتایج مربوط به غلظت بیلی روبین توتال بین گروه دریافت کننده والپروئیک اسید و گروه کنترل افزایش معنی‌داری در سطح (P <۰/۰۵) وجود دارد، اما در گروه دریافت کننده بتائین در دوزهای مختلف میزان بیلی‌روبین کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه دریافت کننده والپروئیک اسید نشان نداد که این می‌تواند به دلیل کم بودن زمان مطالعه در کاهش بیلی روبین از خون باشد (نمودار شماره ۲).

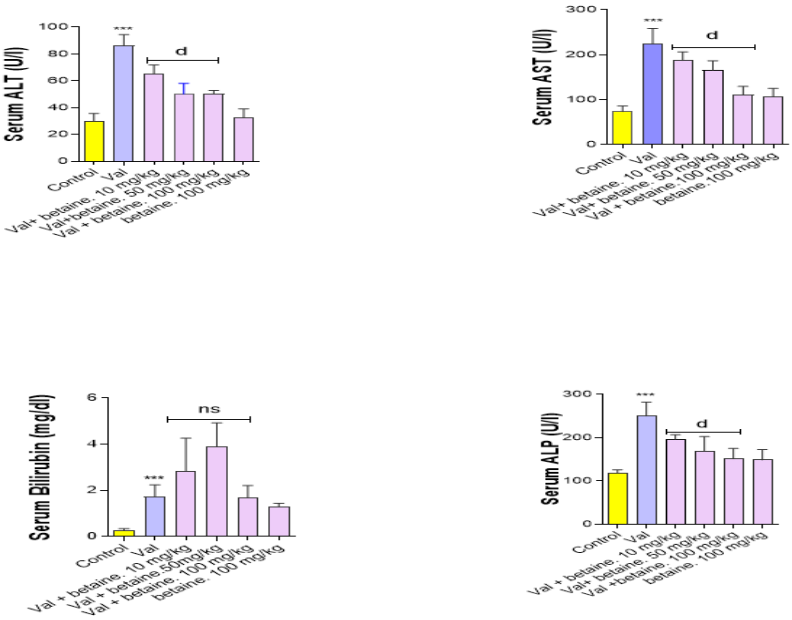


نمودار شماره ۱: اثرات تیمار با والپروئیک اسید و بتائین بر وزن کبد حیوانات در میان گروه های درمان و کنترل، داده ها به صورت Mean ± SD برای ده حیوان در هر گروه نمایش داده شده اند، **: وجود تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم (P <۰/۰۱)، d: تفاوت معنی دار با گروهی که تنها والپروئیک اسید، (betaine) دریافت کرده اند، تفاوت در مقادیر P <۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

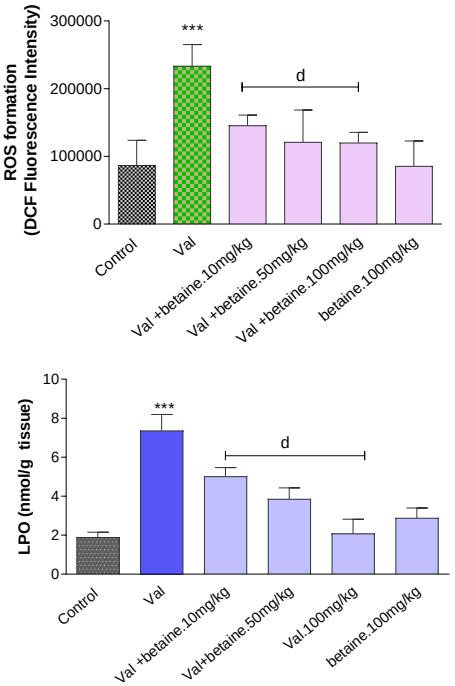
نتایج مربوط به شاخص‌های استرس اکسیداتیو آسیب کبدی حیوانات (ROS و LPO) در کبد حیوانات و تاثیر تجویز بتائین

لیپید پراکسیداسیون (LPO) و گونه های فعال اکسیژن (ROS) به طور معنی‌داری در موش های تحت تیمار به والپروئیک اسید در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت (P <۰/۰۰۱). پس از تجویز بتائین غلظت لیپید پراکسیداسیون و گونه های فعال اکسیژن در موش های تحت تیمار در مقایسه با گروه دریافت کننده والپروئیک اسید کاهش یافت (P <۰/۰۵) (نمودار شماره ۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]



نمودار شماره ۲: تغییرات بیوشیمیایی سرم در حیوانات و تاثیر تجویز بتائین، داده ها به صورت Mean ± SD برای ده حیوان در هر گروه نمایش داده شده اند. ***: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم است (P <۰/۰۰۱). d: تفاوت معنی‌دار با گروهی است که به تنهایی والپروئیک اسید دریافت کرده است (P <۰/۰۵). ns: نشانه عدم تفاوت معنی‌دار می باشد (P >۰/۰۵).



نمودار شماره ۳: اثرات تیمار با والپروئیک اسید و بتائین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو آسیب کبدی حیوانات (ROS و LPO). داده‌ها به صورت Mean ± SD برای ده حیوان در هر گروه نمایش داده شده اند. ***: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم است (P <0.001). d: تفاوت معنی‌دار با گروهی است که به تنهایی والپروئیک اسید دریافت کرده است (P <۰/۰۵).

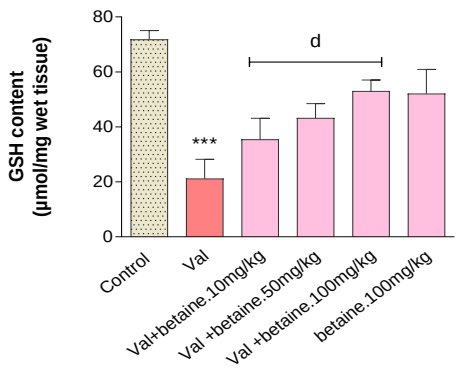
نتایج مربوط به شاخص‌های استرس اکسیداتیو آسیب کبدی حیوانات (GSH و FRAP) در کبد حیوانات و تاثیرتجویز بتائین

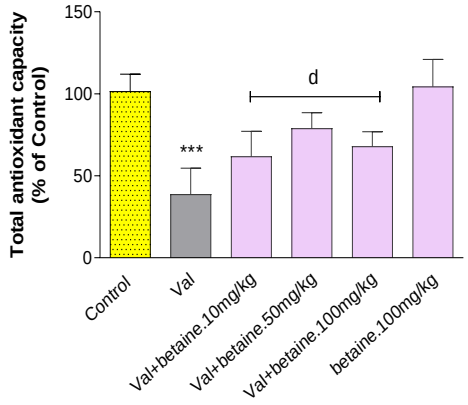
میزان گلوتاتیون (GSH) و ظرفیت آنتی اکسیدانتی (FRAP) به طور معنی‌داری در موش‌های تحت تیمار به والپروئیک اسید در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (P <۰/۰۰۱). در حالی که تجویز بتائین در گروه‌های دریافت کننده داروی والپروئیک اسید توانست ازکاهش میزان گلوتاتیون و ظرفیت آنتی اکسیدانتی حیوانات نسبت به گروه دریافت‌کننده والپروئیک اسید جلوگیری کند (P <۰/۰۵) (نمودار شماره ۴).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان می دهد که تیمار حیوانات با دارویی والپروئیک اسید، مسمومیت کبدی ایجاد می‌کند، به طوری که میزان آنزیم های شاخص کبدی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش می‌یابند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]





نمودار شماره ٤: اثرات تیمار با والپروئیک اسید و بتائین برمیزان گلوتاتیون و ظرفیت کل آنتی اکسیدانی حیوانات در میان گروه‌های درمان و کنترل (تعداد ۱۰ موش در هر گروه). ***: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم است (P <۰/۰۰۱). d: تفاوت معنی‌دار با گروهی است که به تنهایی والپروئیک اسید دریافت کرده است (P <۰/۰۵).

از آن‌جایی که این آنزیم‌ها درون سلولی هستند و در مواردی که آسیب سلول رخ می‌دهد به سرم وارد می‌شوند، چنین نتیجه‌گیری می‌شود که والپروئیک اسید موجب آسیب سلول‌های کبدی شده است(۱۷). در مطالعه حاضر مشخص گردیدکه بتائین سطح آنتی اکسیدانی کبد را افزایش و بالطبع آن لیپید پراکسیداسیون را کاهش می دهد. نتایج نشان دادند که درمان با والپروئیک اسید به عنوان دارو در درمان بیماری صرع استرس اکسیداتیو را در بافت کبد القاء می‌کند. در مقابل، بتائین به عنوان یک ماده آنتی‌اکسیدان در استرس اکسیداتیو القاء شده به وسیله والپروئیک اسید در کبد عمل کند.

در مطالعه‌ای که توسط Legault و همکاران انجام شد، مشخص شد که بتائین خوراکی می‌تواند به عنوان یک عامل پیشگیرانه در استرس اکسیداتیو ناشی از اتانول بر مخچه موش‌ها عمل کند به طوری که بتائین با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی عمدتاً GPx منجربه کاهش استرس اکسیداتیو و هموسیستئین در مخچه موش‌های صحرایی شد و این نتیجه در توافق با مطالعه حاضر است(۱۸).

در پژوهش حاضر مشاهده شد که مصرف والپروئیک اسید به طور معنی داری غلظت مالون دی آلدهید را به عنوان شاخص لیپید پراکسیداسیون در موش ها را نسبت به گروه کنترل افزایش داد و درمان با بتائین توانست این غلظت افزایش یافته را نزدیک به گروه کنترل بازگرداند. نتایج لیپید پراکسیداسیون در این مطالعه به خوبی با مطالعه Tongو همکاران در خصوص ارتباط نزدیک بین سمیت کبدی والپروئیک اسید و افزایش لیپیدپروکسیداسیون اسید در موش های صحرایی، همخوانی وجود دارد(۱۹).

در مطالعه ای که به بررسی اثر الاژیک اسید به عنوان یک آنتی اکسیدان بر سمیت کبدی والپروئیک اسید پرداخته شد به این نتیجه رسیدند که والپروئیک اسید باعث افزایش قابل توجهی در فعالیت‌های آنزیم‌های سرم، AST، ALT، ALP و GGT می‌شود و هم‌چنین منجر به کاهش قابل توجهی در محتوای GSH می‌شود که این مطالعه با نتایج پژوهش فعلی همخوانی دارد(۲۰). در این پژوهش دریافته شد که هم زمان با افزایش سطح سرمی شاخص‌های آسیب بافتی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و ذخایر گلوتاتیون بافت کبد کاهش معنی‌داری پیدا کرد. از سوی دیگر، مقدار قابل توجه‌ای گونه‌های فعال اکسیژن و هم‌چنین افزایش معنی‌دار ذخایرگلوتاتیون اکسید شده و میزان لیپید پراکسیداسیون در بافت کبد آسیب دیده در موش‌های صحرایی مشاهده شد. تمامی مشاهدات این پژوهش در راستای نتایج مقالات پیشین بود در رابطه با نقش استرس اکسیداتیو در آسیب به کبد را نشان می‌دهد(۲۳ - ۲۱). نقش مفید بتائین به عنوان یک آنتی اکسیدان دربافت کبد در مطالعات پیشین به آن اشاره شده است(۲۶ - ۲۴).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

در این مطالعه مشخص شد که دوزهای مختلف بتائین (۱۰-۵۰-۱۰۰ mg/kg)، پتانسیل آنتی‌اکسیدانی محافظت‌کننده در پیشگیری از استرس اکسیداتیو در کبد موش‌های صحرایی را دارد. با توجه به این که افرادی که صرع دارند به‌صورت طولانی مدت از این داروها استفاده می‌کنند تجویز این آنتی‌اکسیدان می‌تواند برای این افراد بسیار کمک کننده باشد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی لرستان به خاطر حمایت مالی از این پژوهش قدردانی می‌گردد. نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی با انتشار این مقاله ندارند.

References

1. Mitra S, Venkataranganna M, Sundaram R, Gopumadhavan S. Protective effect of HD-03, a herbal formulation, against various hepatotoxic agents in rats. J Ethnopharmacol 1998; 63(3): 181-186. PMID: 10030721.
2. Samrani LM, Dumont F, Hallmark N, Bars R, Tinwell H, Pallardy M, et al. Nervous system development related gene expression regulation in the zebrafish embryo after exposure to valproic acid and retinoic acid: A genome wide approach. Toxicol Lett 2023; 384: 96-104. PMID: 37451652.
3. Silva M, Aires C, Luis P, Ruiter J, IJlst L, Duran M, et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. J Inherit Metab Dis 2008; 31(2): 205-216. PMID: 18392741.
4. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. Clin Biochem 2013; 46(15): 1323-1338. PMID: 23792104.
5. Nau H, Loscher W. Valproic acid and metabolites: pharmacological and toxicological studies. Epilepsia 1984; 25(Suppl 1): S14-S22. PMID: 6325140.
6. Kidd M, Ferket P, Garlich J. Nutritional and osmoregulatory functions of betaine. Worlds Poult Sci J 1997; 53(2): 125-139.
7. Chen W, Xu M, Xu M, Wang Y, Zou Q, Xie S, et al. Effects of betaine on non-alcoholic liver disease. Nutr Res Rev 2022; 35(1): 28-38. PMID: 33818349.
8. Kawakami S, Han K-H, Nakamura Y, Shimada K-I, Kitano T, Aritsuka T, et al. Effects of dietary supplementation with betaine on a nonalcoholic steatohepatitis (NASH) mouse model. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2012; 58(5): 371-375. PMID: 23327974.
9. Zhang W, Wang L-W, Wang L-K, Li X, Zhang H, Luo L-P, et al. Betaine protects against high-fat-diet-induced liver injury by inhibition of high-mobility group box 1 and Toll-like receptor 4 expression in rats. Dig Dis Sci 2013; 58(11): 3198-3206. PMID: 23861108.
10. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Am J Gastroenterol 2001; 96(9): 2711-2717. PMID: 11569700.
11. Ommati MM, Heidari R. Betaine, heavy metal protection, oxidative stress, and the liver. Toxicology 2021; 456: 387-395. PMID: 29635131.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

12. Koroglu OF, Gunata M, Vardi N, Yildiz A, Ates B, Colak C, et al. Protective effects of naringin on valproic acid-induced hepatotoxicity in rats. Tissue Cell 2021; 72: 101526. PMID: 33756270.
13. Valizadeh R, Mohammadi H, Ghaffarian Bahraman A, Mohammadi M, Ghasemian Yadegari J. Protective Effects of Cinnamon Bark Hydroalcoholic Extract on Inhibition of Isoniazid-Induced Liver Damage in Male Wistar Rats. J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33(227): 1-12.
14. Jashni Z, Ghaffari Nasab M, Salimi Kia I, Maleki A, Abdollahi S, Mohammadi H. Investigating the Protective Effects of Rutin on Cholemic Nephropathy in Cholestatic Rats. J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34(238): 72-80.
15. Peiravi P, Mohammadi H, Rashidiani-Rashidabadi A, Mohammadi M, Adineh A. The Protective Effect of Betaine on Inhibition of Rifampin-Induced Liver Damage in Rats. J Babol Univ Med Sci 2024; 26(1): 1-10.
16. Mohammadi H, Momeni F, Amraei M, Adineh A. Investigating the Effects of Ellagic Acid on Thioacetamide-Induced Acute Liver Damage and Subsequent Encephalopathy in Rats. J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33(226): 157-163. PMID: 2564368.
17. Cotariu D, Zaidman J. Valproic acid and the liver. Clin Chem 1988; 34(5): 890-897. PMID: 3131043.
18. Legault L-M. Identification de dérèglements épigénétiques embryonnaires associés à une exposition prénatale à l'alcool pendant la période préimplantatoire. Montreal: University of Montreal; 2018.
19. Tong V, Teng XW, Chang TK, Abbott FS. Valproic acid I: time course of lipid peroxidation biomarkers, liver toxicity, and valproic acid metabolite levels in rats. Toxicol Sci 2005; 86(2): 427-435. PMID: 15858223.
20. Abdelkader NF, Elyamany M, Gad AM, Assaf N, Fawzy HM, Elesawy WH. Ellagic acid attenuates liver toxicity induced by valproic acid in rats. J Pharmacol Sci 2020; 143(1): 23-29. PMID: 32139333.
21. Li S, Tan H-Y, Wang N, Zhang Z-J, Lao L, Wong C-W, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. Int J Mol Sci 2015; 16(11): 26087-26124. PMID: 26540040.
22. Conde de la Rosa L, Goicoechea L, Torres S, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC. Role of oxidative stress in liver disorders. Livers 2022; 2(4): 283-314.
23. Masarone M, Rosato V, Dallio M, Gravina AG, Aglitti A, Loguercio C, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. Oxid Med Cell Longev 2018; 2018: 9547613. PMID: 29991976.
24. Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. J Inherit Metab Dis 2011; 34(1): 3-15. PMID: 20446114.
25. Oliva J, Bardag-Gorce F, Tillman B, French SW. Protective effect of quercetin, EGCG, catechin and betaine against oxidative stress induced by ethanol in vitro. Exp Mol Pathol 2011; 90(3): 295-299. PMID: 21352821.
26. Lee I. Betaine is a positive regulator of mitochondrial respiration. Biochem Biophys Res Commun 2015; 456(2): 621-625. PMID: 25498545.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]