

Review

A Review of Protective Effect of Natural Products Against Carbon Tetrachloride-induced Liver Damage

Motahare Koohsari¹, Seyed Mohammad Javad Hosseinizadeh², Mehdi Valipour^{3*}

1. Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
 2. Shahid Beheshti University, Medicinal Plants and Drugs Research Institute, Evin, Tehran, Iran.
 3. Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
- *. Corresponding Author: E-mail: Vp.Mehdi4@gmail.com

(Received 9 February 2018; Accepted 25 April 2018)

Abstract

Liver, is the main organ of metabolism and excretion. Liver injury induced by hepatotoxins, such as CCl₄ (carbon tetrachloride) has been well recognized as a toxicological problem in the world. Several studies have been shown that Carbon Tetrachloride produces hepatotoxicity in human as well as in various experimental animals. During the process of CCl₄ poisoning, generation of reactive intermediate metabolites from the metabolism of hepatotoxins, and the occurrence of Reactive Oxygen and Nitrogen Species during the inflammatory reaction account for a variety of pathophysiologic pathways leading to cell death. The general strategy for prevention and treatment of liver damage includes reducing the production of reactive metabolites by using antioxidants. On the other hand, In various investigations it has been shown that natural products such as Medicinal plants, have always been considered as a rich source of new effective compounds for treatment of toxicity induced by CCl₄. in this article we will try to have a review of important studies about protective effect of natural products on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity.

Keywords: Liver, carbon tetrachloride, Hepatoprotective effects, Natural products.

Clin Exc 2018; 7(4): 13-27 (Persian).

مروری بر اثرات محافظتی ترکیبات طبیعی مختلف علیه سمیت کبدی القاء شده توسط تتراکلریدکربن

مطهره کوهساری^۱، سید محمد جواد حسینی زاده^۲، مهدی ولی پور^{۳*}

چکیده

کبد، یک اندام کلیدی است که وظیفه آن ترشح بسیاری از آنزیم‌ها و همچنین متابولیزه کردن مواد مختلف در بدن است. آسیب‌های کبدی ناشی از مواد شیمیایی و سمومی مانند تتراکلریدکربن (CCl_4) در دوران معاصر، به یکی از چالش‌های زندگی بشر تبدیل شده است. مطالعات حیوانی مختلف نشان داده‌اند که تتراکلریدکربن اثرات مخربی بر روی کبد دارد. طی متابولیسم این ماده در بدن جاندار زنده، متابولیت‌های سمی رادیکالی و همین‌طور گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن تولید می‌شوند که این متابولیت‌های سمی مسئول بروز بسیاری از آسیب‌های پاتوفیزیولوژیک و مرگ سلولی هستند. یکی از راهکارهای مهم جهت پیشگیری و درمان آسیب‌های کبدی، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها برای کاهش تولید رادیکال‌های فعال در بدن است. در این مطالعه نشان داده می‌شود ترکیبات طبیعی متعددی از جمله انواع گیاهان دارویی، می‌توانند به‌عنوان منبعی غنی از آنتی‌اکسیدان‌ها برای درمان آسیب‌های کبدی ناشی از هیپاتوتوکسین‌های مختلف بخصوص تتراکلریدکربن مورد استفاده قرار گیرند. در این مقاله مروری خواهیم داشت بر مهم‌ترین مطالعاتی که تاکنون در مورد اثرات حفاظتی ترکیبات طبیعی علیه سمیت کبدی القاء شده توسط تتراکلریدکربن انجام شده است.

واژه‌های کلیدی: کبد، تتراکلرید کربن، اثرات حفاظت کبدی، ترکیبات طبیعی.

۱. گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲. انبستتو تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه شهید بهشتی، اوین، تهران، ایران.

۳. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: ساری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۱/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۵

E-mail: Vp.Mehdi4@gmail.com

مقدمه

کبد یکی از حیاتی‌ترین اندام‌های بدن است که در فعالیت‌های متابولیسمی بدن نقش کلیدی دارد. از حساس‌ترین و پرکاربردترین آنزیم‌های کبد در کارهای تشخیصی، آنزیم‌های AST، ALT و ALP هستند.

علاوه بر آنزیم‌های فوق، اندازه‌گیری بیومارکرهای دیگر از جمله سوریتول دهیدروژناز^۱، لاکتات دهیدروژناز^۲، گلوتامات دهیدروژناز^۳ و مالونیل‌دی‌آلدهاید (MD) برای بررسی کارایی کبد مفید هستند. زمانی که کبد دچار آسیب می‌شود، سلول‌های کبدی این آنزیم‌ها را وارد جریان خون می‌کنند. بالا رفتن غیرطبیعی سطح این آنزیم‌ها در خون نشانه آسیب کبدی است. بالاترین سطوح آنزیم‌های کبدی به علت نکرروز بافت کبد ایجاد می‌شود. از مهم‌ترین دلایل بروز نکرروز کبد، اثرات مخرب هپاتوتوکسین‌ها بر روی این بافت حیاتی است (۱). یکی از شناخته‌شده‌ترین هپاتوتوکسین‌ها تتراکلریدکربن است. تتراکلریدکربن مایعی بی‌رنگ است که به‌عنوان یک حلال غیر قطبی در آزمایشگاه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین به دلیل اثبات اثرات سمیت کبدی ناشی از آن، به‌صورت گسترده به‌عنوان یک مدل آزمایشگاهی برای مطالعات مربوط به سمیت کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). سمیت کبدی ناشی از این ترکیب بسته به دوز و مدت‌زمان قرار گرفتن در معرض آن متفاوت است. این هپاتوتوکسین در دوزهای کمتر، غالباً باعث کاهش جذب یون کلسیم، اختلال و هموستاز لیپید، آزادسازی سایتوکاین‌ها و وقایع آپتوزی در سلول‌ها می‌شود. اما در دوزهای بالاتر می‌تواند سبب بروز مشکلات جدی‌تر از جمله فیروز و سیروز کبدی و یا حتی بروز انواع مختلف سرطان شود. در دوزهای بالای تتراکلریدکربن، وقتی که میزان نکرروز سلول‌های کبدی نسبت به ظرفیت زایش و ترمیم کبد بیشتر می‌شود، آسیب و تخریب کبد اتفاق می‌افتد (۳-۲). به دلیل بروز مشکلات کبدی فراوان افراد در

معرض تماس با هپاتوتوکسین‌ها (از جمله تتراکلریدکربن)، تحقیقات متعددی در مورد اثرات تتراکلریدکربن بر روی فرایندهای مختلف از جمله فرایندهای متابولیک در کبد با استفاده از مطالعات حیوانی صورت پذیرفته است که همگی مؤید اثرات سمی و مخرب این ترکیب هستند (۴). از مهم‌ترین استراتژی‌های مقابله با آسیب‌های کبدی ناشی از هپاتوتوکسین‌ها، استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و بخصوص آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی و طبیعی است (۵). بر این اساس مطالعات و تحقیقات گسترده‌ای در سراسر جهان در رابطه با این موضوع صورت پذیرفته است که در این مقاله به بررسی مروری مهم‌ترین آن‌ها می‌پردازیم.

روش کار

در این مطالعه مروری به‌منظور بررسی مطالعات صورت پذیرفته در زمینه اثرات حفاظتی ترکیبات طبیعی مختلف بر روی سمیت کبدی القاشده ناشی از تتراکلریدکربن، از جستجوی مقالات پایگاه‌های علمی معتبر از جمله ISI, Scopus, Science Direct, PubMed, science از سال ۱۹۸۰ میلادی تاکنون استفاده شد. علاوه بر آن به مقالاتی که مرتبط با موضوع بودند از جمله مقالاتی که در رابطه با اثرات حفاظتی سایر ترکیبات بر روی سمیت کبدی ناشی از تتراکلریدکربن و حتی هپاتوتوکسین‌های دیگر نیز توجه شد و در مواردی از یافته‌های این پژوهش‌ها استفاده شد. به دلیل وجود مقالات زیاد، در این مطالعه مروری سعی شد بیشتر از مقالاتی استفاده شود که دارای ارتباط موضوعی عمیق‌تر و مستقیم با عنوان تحقیق باشند و همین‌طور در مجلات معتبرتر به چاپ رسیده باشند. در نهایت از مقالات انتخاب‌شده، تعداد ۵۵ مقاله انتخاب گردید که همگی به زبان لاتین بوده و از بین این مقالات، حدود ۳۸ مقاله دارای ارتباط مستقیم با عنوان مقاله و بقیه هم دارای ارتباط مفید و کاربردی در جهت تکمیل مقاله علمی-پژوهشی بودند.

¹. Sorbitol dehydrogenase: SDH

². Lactate dehydrogenase: LD

³. Glutamate dehydrogenase: GD

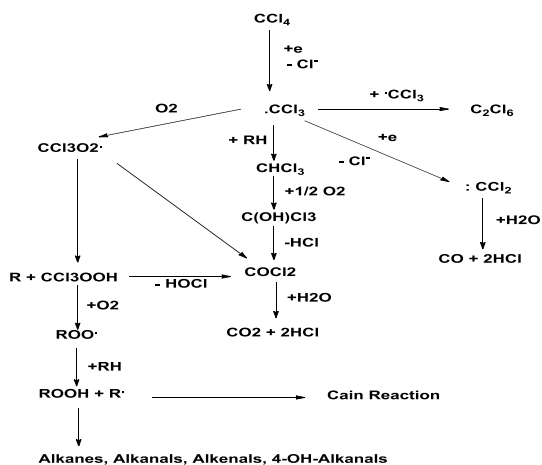
تتراکلرید کربن

تتراکلرید کربن در بدن غالباً توسط اکسیدازهای چند کاره متابولیزه می‌شوند. سمیت متابولیت‌های فعال این ترکیب به دلیل برهم‌کنش‌های کووالانسی آن‌ها با مولکول‌های حیاتی بدن از جمله اسیدهای نوکلئیک، لیپیدها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها است. هرچند کبد محل اصلی برای اثرات ناشی از تتراکلرید کربن است، اما در این اندام گیرنده شناخته‌شده‌ای برای تتراکلرید کربن وجود ندارد (۲). بروز تغییرات پاتولوژیک در کبد پس از مسمومیت با تتراکلرید کربن به‌خوبی قابل مشاهده است. غشاهای پلاسمایی، میتوکندری، رتیکولوم اندوپلاسمیک و دستگاه گلژی، ساختارهای زیر سلولی هیپاتوسیت‌هایی هستند که در اثر مسمومیت با تتراکلرید کربن آسیب می‌بینند (۶). مشاهده شده است که پس از تجویز خوراکی تتراکلرید کربن، غلظت آن در کبد پس از ۱-۲ ساعت به بالاترین میزان خود می‌رسد و پس از آن به تدریج کاهش می‌یابد (۷). اولین شواهد هیستولوژیک به صورت نکروز بافت ۵-۶ ساعت پس از تجویز پدیدار می‌گردد (۸). با گذشت حدود ۱۲ ساعت پس از تجویز خوراکی، نکروز ناحیه مرکزی کبد به صورت واضح اتفاق می‌افتد و پس از ۲۴-۴۸ ساعت، میزان نکروز به بالاترین مقدار خود می‌رسد (۹). البته آسیب‌های خفیف سلول‌های کبدی پس از یک دوره تعمیر و بازسازی توسط کبد قابل جبران هستند. آسیب کبدی ناشی از تتراکلرید کربن به طرق مختلف قابل شناسایی هستند. برای مثال کاهش ترشح تری‌گلیسریدها از رتیکولوم اندوپلاسمیک پلازما و همین‌طور کاهش آنزیم‌های میکروزومال کبدی از دیگر نشانه‌های آسیب کبدی ناشی از تتراکلرید کربن است که حدود ۲ ساعت پس از تجویز اتفاق می‌افتد (۱۰-۱۱). همین‌طور افزایش لیپیدهای میکروزومال کبدی که حدود ۳ ساعت پس از تجویز تتراکلرید کربن اتفاق می‌افتد گواه خوبی است. پس از گذشت زمان طولانی‌تری آسیب‌های میتوکندریایی در سلول‌های کبدی نیز اتفاق می‌افتند. به صورت کلی اثرات پاتولوژیک تتراکلرید کربن بر روی

میتوکندری شامل فسفوریلاسیون اکسیداتیو و اختلال در انتقال یون کلسیم است (۱۲).

متابولیسم تتراکلرید کربن و تولید متابولیت‌های سمی در بدن

متابولیسم تتراکلرید کربن توسط آنزیم‌های کبدی سیتوکرم P450 از نوع 2B1، 2B2، 2E1 و 3A4 به تولید رادیکال فعال CCl3 منجر می‌شود (۱۳). این رادیکال می‌تواند با سوپرامولکول‌هایی مثل نوکلئیک اسیدها، پروتئین‌ها و لیپیدها واکنش دهد و باعث آسیب‌های فراوان به فرایندهای سلولی مهم شود. برای مثال برهم‌کنش رادیکال CCl3 با DNA، آغازگر بروز سرطان کبد است. همچنین از برهم‌کنش رادیکال CCl3 با اکسیژن، رادیکال بسیار فعال تری‌کلرومتیل‌پروکسی Cl3COO ایجاد می‌شود (۱۴). این رادیکال می‌تواند باعث واکنش‌های زنجیره‌ای پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود که این فرایند خود باعث تخریب اسیدهای چرب اشباع‌نشده مرتبط با فسفولیپیدها می‌شود (۱۵-۱۶). این فرایندها روی نفوذپذیری میتوکندریایی رتیکولوم اندوپلاسمیک غشاهای پلاسمایی اثر می‌گذارد و باعث از دست رفتن کلسیم سلول و هموستاز می‌شود. تخریب اسیدهای چرب اشباع‌نشده مرتبط با فسفولیپیدها در پی فرایندهای ذکر شده رخ می‌دهد که می‌تواند به آسیب‌های سلولی بعدی منجر شود (۱۶).

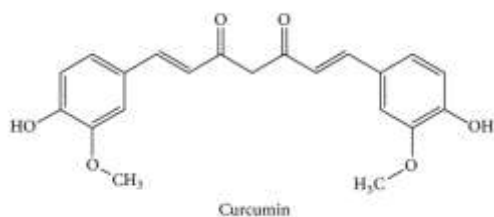


شکل ۱: متابولیسم تتراکلرید کربن در حضور اکسیژن و ترکیبات آلی (۱۶).

دهیدروژناز^۴ و آنزیم آلکالین فسفاتاز^۵ به شکل چشمگیری افزایش پیدا می کنند. در این مطالعه بررسی های هیستوپاتولوژیک هپاتوسیت ها در موش های مسموم شده با تتراکلرید کربن نشان داد که عصاره ی هیدروالکلی گیاه *Zingiber officinale* با غلظت ۰/۳ میلی گرم در هر میلی لیتر به خوبی از نکروز، تغییرات دجنراتیو و انسداد کانال های عروقی در کبد جلوگیری می کند (۲۳).

اثرات حفاظتی کور کومین

کور کومین، ماده موثره اصلی گیاه *Crucoma Longa* است. این گیاه یکی از گیاهان دارویی مهم است که به صورت گسترده در نواحی گرمسیری آسیا و بخصوص کشور هندوستان کشت می شود. کور کومین دارای طیف گسترده ای از اثرات درمانی است (۲۴). یکی از مهم ترین اثرات این ترکیب، اثرات آنتی اکسیدانی آن است که با توجه به ساختار پلی فنولیک آن قابل پیش بینی است (شکل شماره ۲).



شکل شماره ۲: ساختار شیمیایی کور کومین (۲۵)

به دلیل داشتن همین ویژگی مهم، در یک مطالعه انجام شده توسط E.J.Park و همکاران در سال ۲۰۰۰، اثرات محافظتی کور کومین بر روی سمیت کبدی حاد و تحت حاد القا شده توسط تتراکلرید کربن در رت بررسی شد. بر اساس این مطالعه، در رت هایی که به صورت حاد تحت مسمومیت با تتراکلرید کربن قرار گرفته بودند، پس از ۴ روز درمان با کور کومین با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، میزان ALT سرم آن ها به میزان ۵۳-۵۲ درصد و میزان AST سرم آن ها به مقدار ۶۲ درصد کاهش یافته بود. همچنین در

در سطوح مولکولی، تتراکلرید کربن باعث فعال شدن NO ، $\text{TNF}\alpha$ و فاکتورهای رشد $\text{TGF}\alpha$ و $\text{TGF}\beta$ می شود. این فرایندها می توانند سبب خود تخریبی و فیروز سلول شوند. $\text{TNF}\alpha$ سلول را به سمت آپاپتوز سوق می دهد، در حالی که TGF آلفا و بتا مستقیماً باعث حرکت سلول به سمت فیروز می شوند (۱۷). استفاده از آنتی اکسیدان ها، از طریق بازگشت به متیلاسیون سلولی می تواند سبب توقف بسیاری از فرایندهای تخریبی ناشی از تتراکلرید کربن در کبد گردد (۱۸).

بحث

اثرات حفاظتی ترکیبات طبیعی علیه سمیت کبدی

یکی از مهم ترین استراتژی های مقابله با آسیب های کبدی ناشی از هپاتوتوکسین ها که امروزه مورد توجه قرار گرفته است، استفاده از آنتی اکسیدان های گیاهی و طبیعی است. بر این اساس مطالعات و تحقیقات گسترده ای در سراسر جهان در رابطه با این موضوع صورت پذیرفته است که به بررسی و مرور برخی از مهم ترین آن ها می پردازیم.

اثرات محافظتی *Zingiber officinale*

گیاه *Zingiber officinale* یکی از شناخته شده ترین ادویه جات است که دارای اثرات درمانی شناخته شده ای از جمله در درمان سرفه، سرماخوردگی، رفع احتقان بینی، تحریک ترشح بزاق، تسکین درد دندان، درمان آریتمی و از بین بردن عفونت ها است (۱۹-۲۲). از دیگر اثرات درمانی خوب این گیاه، اثرات هپاتوپروتکتیو آن علیه هپاتوتوکسین های مختلف است. در یکی از مطالعات صورت پذیرفته توسط Yemitan و همکاران در سال ۲۰۰۶، اثرات حفاظتی عصاره ی اتانولی این گیاه علیه سمیت کبدی القا شده توسط تتراکلرید کربن در موش بررسی شد. در این مطالعه مشاهده شد که در موش هایی که تحت مسمومیت با تتراکلرید کربن قرار گرفته بودند، آنزیم های آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز، سوریتول دهیدروژناز، لاکتات دهیدروژناز، گلو تامات-

⁴. Glutamate dehydrogenase

⁵. Alkaline phosphatase: ALP

همچنین این عصاره اثرات آنتی‌اکسیدانی خوبی علیه پروکسیداسیون لیپیدی القاء شده توسط FECI2-آسکوربات در کبد موش و همین‌طور به دام انداختن رادیکال‌های سوپراکسید نشان داد. داده‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کنند که مکانیسم درمانی عصاره مذکور علیه سمیت کبدی القاشده توسط تتراکلرید کربن ناشی از توانایی آن در محار بیواکتیواسیون تتراکلرید کربن توسط آنزیم سیتوکروم P450 2E1 و همین‌طور اثرات آنتی‌اکسیدانی این عصاره است (۲۸).

اثرات محافظتی *Lycium chinense*

Lycium chinense (Solanacea) یکی از گیاهان معروف در طب سنتی شرقی است که به دلیل داشتن اثرات آنتی‌اکسیدانی فراوان، به‌صورت گسترده برای جلوگیری از پیری استفاده می‌شود (۲۹). در برخی از مطالعات صورت پذیرفته، اثرات هپاتوپروتکتیو عصاره میوه این گیاه بررسی شده است (۳۰). در مطالعه‌ای که توسط Ki-Tae Ha و همکارانش در سال ۲۰۰۵ صورت پذیرفت، اثرات حفاظتی عصاره میوه این گیاه روی سمیت کبدی القاء شده در رت و همین‌طور مکانیسم اثر این سمیت بررسی شد. نتایج این مطالعه به‌وضوح اثرات مؤثر عصاره میوه این گیاه را روی کاهش آنزیم‌های ALT، AST و ALP نشان می‌دهد. اثرات حفاظتی عصاره مذکور توسط مشاهدات هیستولوژیک نیز تأیید گردید. از دیگر تأثیرات مهم این عصاره، جلوگیری از افزایش سطوح مالون دی‌آلدهاید کبدی و همین‌طور ممانعت از کاهش محتوای گلوتاتیو و فعالیت آنزیم کاتالاز در کبد رت‌های مسموم شده با تتراکلرید کربن بود. همچنین اثرات به دام اندازی رادیکال هیدروکساید توسط عصاره مذکور از طریق تکنیک رزونانس اسپین الکترونی^۸ به‌صورت وابسته به دوز مشاهده شد. در این مطالعه همچنین مشاهده شد این عصاره اثرات واضحی در کاهش سطح mRNA مربوط به آنزیم سیتوکروم P450 2E1 که مهم‌ترین آنزیم متابولیزه‌کننده تتراکلرید کربن و تولید

رت‌های با آسیب کبدی تحت حاد که تحت درمان با کورکومین قرار گرفته بودند، میزان فعالیت ALT و ALP آن‌ها به ترتیب به مقدار ۳۴ و ۵۴ درصد کاهش یافته بود. بعلاوه مشاهده شد میزان محتوای هیدروکسی‌پرولین^۶ و مالون دی‌آلدهید^۷ آن‌ها به ترتیب به مقدار ۴۸ و ۶۷ درصد کاهش یافته است (۲۶).

اثرات محافظتی *Platycodil radix*

Platycodil radix یکی از گیاهان معروف در طب سنتی شرقی است که در گذشته از عصاره ریشه آن یعنی *Platycodi radix B* جهت درمان برخی بیماری‌ها استفاده شده است. در مطالعات گذشته سودمند بودن عصاره‌ی ریشه این گیاه در درمان بیماری‌های مختلف بزرگ‌سالان بررسی شده است (۲۷). به دلیل اثبات اثرات آنتی‌اکسیدانی عصاره این گیاه، در یک مطالعه اثرات مفید آن روی درمان آسیب‌های کبدی ناشی از هپاتوتوکسین تتراکلرید کربن در موش بررسی شد. در این مطالعه مشاهده شده که درمان با عصاره مذکور به‌خوبی از افزایش سطوح و فعالیت آنزیم‌های سرمی AST و ALT به‌صورت وابسته به دوز جلوگیری می‌کند. همچنین درمان با عصاره *Platycodi radix B* به شکل واضحی از افزایش تولید مالون دی‌آلدهاید کبدی و همین‌طور از کاهش محتوای گلوتاتیو در موش‌های مسموم شده با تتراکلرید کربن جلوگیری می‌کند.

بررسی‌های هیستوپاتولوژیک انجام شده در این مطالعه نیز اثرات حفاظتی بسیار خوب عصاره ریشه این گیاه را در برابر سمیت کبدی القاء شده توسط تتراکلرید کربن تأیید کرد. در این مطالعه اثرات عصاره مذکور روی آنزیم سیتوکروم P450 2E1 که اصلی‌ترین آنزیم مؤثر در بیواکتیواسیون تتراکلرید کربن در بدن است، نیز بررسی شد که مشخص شد این عصاره به شکل واضحی باعث کاهش هیدروکسیلاسیون پارانیتروفنول و آنیلین توسط سیتوکروم P450 2E1 می‌شود.

6. Hydroxyproline: HP

7. Malondialdehyde: MD

8. Electron Spin Resonance: ESR

اثرات حفاظتی *Nigella sativa* Linn

Nigella sativa Linn. از گیاهان بومی مناطق ساحلی مدیترانه است. دانه‌های این گیاه که به سیاه‌دانه^{۱۳} مشهور هستند، در مطالعات متعددی اثرات درمانی نویدبخشی برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله فشارخون، دیابت، آسم برونشی، آگزما و روماتیسم نشان داده‌اند (۳۵). در یک مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۱، اثرات محافظتی اجزای مختلف روغن‌های فرار سیاه‌دانه به نام تیموکینون، P-Cymene و آلفا پینن علیه سمیت کبدی القاء شده توسط تتراکلریدکربن صورت پذیرفت. در این مطالعه تجویز تک‌دوز تتراکلریدکربن باعث بروز سمیت کبدی (به صورت افزایش غلظت آنزیم‌های ALT، AST، ALP، LDH، افزایش سطوح MDA و کاهش غلظت خونی سولفیدریل غیر پروتئینی) پس از ۲۴ ساعت شد. تجویز تیموکینون با دوزهای متفاوت به حیوان مورد آزمایش یک ساعت قبل از تزریق تتراکلریدکربن، اثرات حفاظتی بسیار خوبی علیه سمیت کبدی القا شده توسط این هپاتوتوکسین نشان داد. گواه این ادعا کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی سرم و همچنین کاهش محتوای MDA کبدی و افزایش واضح غلظت سولفیدریل غیر پروتئینی کبدی بود. درمان موش‌های مسموم شده با P-Cymene و آلفا پینن تغییری در میزان ALT سرم ایجاد نکرد. یافته‌های این تحقیق نشان‌دهنده نقش کلیدی تیموکینون به‌عنوان آنتی‌اکسیدان اصلی در حفاظت از کبد در برابر تتراکلریدکربن است. البته افزایش بیش از حد دوز تیموکینون خود باعث القای استرس اکسیداتیو و آسیب کبدی می‌شود (۳۶). در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۰۳ توسط Al-Ghamdi صورت گرفت، اثرات محافظتی عصاره دانه‌ی این گیاه بر روی آسیب کبدی ایجاد شده توسط روی موش صحرائی نژاد ویستار بررسی شد. در این مطالعه مشاهده شد که در گروه‌هایی که به مدت ۵ روز متوالی تتراکلریدکربن ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند، سطوح بیومارکرهای کبدی نظیر AST و ALT به صورت

کننده‌ی رادیکال‌های آزاد خطرناک است، دارد. نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که مکانیسم اثرات محافظتی عصاره گیاه مذکور از طریق تنظیم بیان ژن سیتوکروم P450 2E1 و همین‌طور اثرات آنتی‌اکسیدانی آن است (۳۱).

اثرات محافظتی *Ficus carica* Linn.

Ficus carica Linn. یکی از درختان برگ‌ریز بومی جنوب شرق آسیا و کشور هندوستان است و در نواحی گرمسیری این مناطق می‌روید. بررسی‌های شیمیایی عصاره‌ی برگ‌های این درخت، نشان‌دهنده‌ی حضور ترکیبات مهمی از جمله اسیدهای چرب کامپسترول^۹، استیگماسترول^{۱۰}، سیتوسترول^{۱۱} و تری‌ترین‌های مختلف است. در طب سنتی هندوستان از ریشه‌های این درخت جهت درمان بیماری‌ها و اختلالات پوستی و از میوه‌های آن جهت درمان تب‌خال و برخی اختلالات التهابی استفاده می‌شود (۳۲). از کاربردهای درمانی دیگر این درخت، استفاده از آن در درمان اختلالات و آسیب‌های کبدی است. با توجه به اثبات اثرات درمانی کبدی آن در مطالعات گذشته (۳۳)، در یک مطالعه اثرات حفاظتی عصاره متانولی برگ‌های این درخت علیه سمیت کبدی القا شده توسط تتراکلریدکربن بررسی شد. در این مطالعه، عصاره‌ی خوراکی برگ‌های درخت مذکور با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم اثرات محافظتی کبدی واضحی از طریق کاهش سطوح آنزیم‌های ALT، AST، ALP، TBS و میزان MDA کبدی نشان داد. این مشاهدات بیوشیمیایی از طریق بررسی‌های هیستوپاتولوژیک بافت کبد در حیوانات مورد آزمایش نیز تأیید شد. یافته‌های این مطالعه، فعالیت هپاتوپروتکتیو عصاره‌ی مذکور را معادل فعالیت یکی از معروف‌ترین هپاتوپروتکتیوها یعنی سیلیمارین^{۱۲} گزارش می‌کند (۳۴).

9. Campesterol

10. Stigmasterol

11. Sitosterol

12. Silymarin

13. Black seed

اثرات حفاظتی عصاره برگ‌های درخت *Ziziphus mauritiana*

درخت *Ziziphus mauritiana* یکی از درختان بومی کشور هندوستان است که دارای برخی خواص دارویی و درمانی شناخته شده است. از عصاره‌ی برگ‌های این گیاه در درمان اسهال، آبرسه، مبارزه با عفونت‌ها، گنوره و آسیب‌های کبدی استفاده می‌شود (۴۰). به دلیل استفاده مکرر از عصاره‌ی برگ‌های این گیاه در درمان بیماری‌ها کبدی، در یک مطالعه تصمیم گرفته شد اثرات حفاظتی عصاره برگ‌های این گیاه علیه سمیت کبدی القاء شده توسط تتراکلرید کربن در رت بررسی شود. تجویز دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم عصاره مذکور در موش‌های مسموم شده با تتراکلرید کربن باعث کاهش قابل توجه آنزیم‌های ALT، AST، ALP و بیلیروبین کل و همین‌طور کاهش سطوح پروکسیدلیپید شد. تجویز عصاره مذکور در هر دو دوز ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم باعث افزایش چشمگیر و واضح سطوح گلوکوتایون و ویتامین E در موش‌های تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل شد. کاهش پروکسیدآسیون لیپید به همراه افزایش سطوح ویتامین E و گلوکوتایون در این مطالعه نشان‌دهنده‌ی اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی عصاره مذکور است. از طرفی بررسی‌های فیتوشیمیایی عصاره برگ‌های *Ziziphus mauritiana* نشان‌دهنده‌ی وجود انواع فلاونوئیدها، ترکیبات فنولی، تانین‌ها و ساپونین‌ها در این عصاره است که خود باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی عصاره مذکور می‌شوند (۴۱).

اثرات محافظتی عصاره ریشه گیاه *Cichorium glandulosum*

گیاه *Cichorium glandulosum* متعلق به خانواده‌ی Asteraceae است که به صورت وسیع در طب سنتی چین از ریشه و بخش‌های هوایی آن به منظور بهبود عملکرد کبد استفاده می‌شود (۴۲). مطالعات فیتوشیمیایی انجام شده نشان داده است که اینولین^{۱۴} موجود در گیاه مسئول بروز خواص آنتی‌اکسیدانی گیاه است (۴۳). در مطالعه‌ای که

قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه کنترل افزایش و سطح LDH کاهش یافت. از طرفی در مطالعات بافت‌شناسی این مطالعه نیز ایجاد التهاب متعاقب دریافت تتراکلرید کربن مشاهده شد. پس از دریافت سوسپانسیون آبی دانه‌ی گیاه سیاه‌دانه با دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در ۵ روز متوالی به صورت پیش‌درمان توسط گروهی از موش‌ها، مشاهده شد سطح سرمی AST و ALT نسبت به گروه دریافت‌کننده تتراکلرید کربن کاهش وابسته به دوز قابل توجهی داشته و همچنین سطح LDH نیز افزایش داشته است. همچنین در مطالعات بافت‌شناسی بافت کبد موش‌های دریافت‌کننده عصاره سیاه‌دانه هیچ‌گونه اثراتی از التهاب و توده‌ی چربی در نمونه‌ها دیده نشد که همه‌ی این مشاهدات نشان‌دهنده اثرات محافظتی مؤثر عصاره این گیاه علیه سمیت کبدی القاء شده توسط تتراکلرید کربن است (۳۷).

اثرات حفاظتی میوه درخت *Phoenix dactylifera*

درخت *Phoenix dactylifera* که با نام Date palm هم شناخته شده می‌شود، یکی از گونه‌های درخت خرما است که در مناطق خاورمیانه رشد و پرورش می‌یابد و دارای میوه‌های شیرینی است که خواص دارویی متعددی هم برای آن‌ها گزارش شده است (۳۸). در یک تحقیقی که در سال ۲۰۰۴ انجام شد، اثرات حفاظتی عصاره آبی میوه‌های این درخت بر روی سمیت کبدی القاشده توسط تتراکلرید کربن در رت نژاد ویستار انجام شد. کبد موش‌هایی که در این مطالعه تحت سمیت با تتراکلرید کربن قرار گرفته بودند، آسیب جدی دیده بود که این آسیب‌ها به صورت افزایش بیلیروبین کل (TB) و همین‌طور افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP نمایان شد. مطالعات مورفولوژیک و هیستولوژیک بافت کبد این رت‌ها قبل و بعد از دریافت تتراکلرید کربن نشان‌دهنده اثرات حفاظتی و درمانی قابل توجه عصاره‌ی میوه درخت *Phoenix dactylifera* روی کبد رت‌ها بود (۳۹).

14. Inoline

دریافت‌کننده‌ی عصاره نسبت به گروه دریافت‌کننده تراکلرید کربن اکسیداسیون کمتری داشته است (۴۷).

اثر محافظتی عصاره گیاه *Salvia miltiorrhiza*

گیاه *Salvia miltiorrhiza* به صورت رسمی در فارماکوپه چینی برای درمان التهاب و اختلالات قلبی و عروقی ذکر شده است. همچنین مشخص شده است که ترکیبات فنولی موجود در عصاره این گیاه دارای اثرات محافظتی برای آنزیم‌های کبدی است (۴۸). از سوی دیگر سلیمارین که یک فلاونوئید استخراج شده از این گیاه است در آسیا و اروپا برای درمان بیماری‌های کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴۹). در مطالعه‌ای که توسط Yan-Lee و همکاران بروی موش‌های صحرایی با سمیت حاد کبدی القا شده توسط تراکلرید کربن صورت گرفت، مشاهده شد که در موش‌هایی که ۳ ساعت بعد از مواجهه با تراکلرید کربن دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از عصاره گیاه مذکور را دو بار در روز و برای مدت ۲ روز متوالی به صورت گاوژ دریافت کردند، سطح آنزیم‌های کبدی کاهش یافته و هم‌چنین سطح گلوکوتایون بافتی بعد از دریافت عصاره گیاه نسبت به گروهی که تنها تراکلرید کربن دریافت کردند، افزایش چشم‌گیری داشت. همچنین مشاهده شد سطح آنزیم سایتوکروم P450 در گروه دریافت‌کننده تراکلرید کربن کاهش داشته، در حالی که در گروه دریافت‌کننده عصاره گیاه سطح آنزیم افزایش چشم‌گیری داشت. از طرفی علیرغم افزایش سطح نیتریک اکساید (به‌عنوان یک بیومارکر التهابی) در گروه دریافت‌کننده تراکلرید کربن، میزان این بیومارکرها در گروه تحت درمان با عصاره گیاه کاهش چشم‌گیری داشت (۵۰).

اثرات محافظتی عصاره گیاه *Platycodon grandiflorum*

Platycodi Radix اسم رایج ریشه‌ی گیاه *Platycodon grandiflorum* است که به علت دارا بودن مقادیر بالایی از ساپونین‌ها، دارای خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی

توسط H.Upur و همکاران در سال ۲۰۰۹ بروی موش‌هایی که با دریافت تراکلرید کربن طی ۷ روز متوالی دچار سمیت حاد کبدی شده بودند انجام گرفت، اثرات محافظتی ریشه‌ی این گیاه در دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مورد ارزیابی قرار گرفت. در سنجش سرم حیوانات تحت آزمایش، بیومارکرهاى ALT و AST به صورت قابل توجهی در گروه مصرف‌کننده عصاره این گیاه کاهش یافت و از سوی دیگر MDA که فاکتور بیانگر اکسیداسیون لیپیدی است، نیز در این گروه‌ها کاهش چشم‌گیری داشت. نتایج این تحقیق بیانگر کاهش چشمگیر آسیب کبدی متعاقب درمان با عصاره‌ی ریشه‌ی این گیاه است (۴۴).

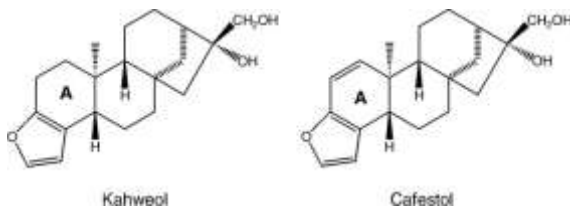
اثرات محافظتی عصاره گیاه‌های *Nigella sativa* و *Urtica dioica*

گیاه علفی سیاه‌دانه با نام علمی *Nigella sativa* سالیان متوالی برای درمان آسم در خاورمیانه و شمال آفریقا کاربرد داشت، که امروزه مطالعات بالینی نشان داد می‌توان خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی این گیاه را به مونوترپن‌های فراوان این گیاه نظیر P-cymene و α pinen نسبت داد (۴۵). همچنین گیاه گزنه با نام علمی *Urtica dioica* که به صورت وسیع در ترکیه کشت می‌شود دارای مقادیر بالایی Pinoresinol می‌باشد و از این سو از آن برای درمان سرطان‌های پیشرفته استفاده می‌شود (۴۶). در مطالعه‌ای که توسط Kanter و همکاران بروی اثرات محافظتی این دو گیاه بروی موش‌های صحرایی تحت سمیت کبدی حاد با تراکلرید کربن صورت گرفت، نشان داد که در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره‌های *Nigella sativa* و *Urtica dioica* در طی ۶۰ روز متوالی سطح آنزیم‌های کبدی: ALT، AST و ALP نسبت به گروه تراکلرید کربن کاهش چشم‌گیری داشته و از سوی دیگر سطوح بیومارکرهاى استرس اکسیداتیو نظیر MDA کاهش یافته و میزان به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان ذخیره‌ای بین گروه‌های

سطح سرمی ALT، AST، ALP و TG را تا ۱۳ درصد و سطح MDA را تا ۲۲ درصد نسبت به گروهی که تنها تتراکلریدکربن دریافت کرده بودند کاهش دهد و از طرفی در این مطالعه مشاهده شد درمان با روغن دانه‌ی این گیاه میزان فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دسموتاز، گلوکاتایون پروکسیداز، گلوکاتایون ردوکتاز و همچنین سطح گلوکاتایون بافتی را تا ۳۴ درصد نسبت به گروه تتراکلریدکربن افزایش می‌دهد (۵۳).

اثرات حفاظتی دی‌ترین‌های موجود در دانه‌ی قهوه

کاول^{۱۶} و کافستول^{۱۷} از جمله دی‌ترین‌های شناخته‌شده در دانه‌ی قهوه می‌باشند که دارای اثرات افزایش‌دهنده کلسترول، سرکوب‌کننده سلول‌های سرطانی و همچنین کاهش‌دهنده ریسک ابتلا به سرطان کولون هستند (۵۴).



شکل ۳ شماره ۵: ساختار شیمیایی کاول و کافستول (۵۵)

در مطالعه‌ای که توسط Lee و همکاران در سال ۲۰۰۷ بر روی اثرات آنتی‌اکسیدانتی کاول و کافستول در سمیت کبدی ناشی از تتراکلریدکربن در موش صورت گرفت، مشاهده شد که تجویز کاول و کافستول قبل از ایجاد سمیت با تتراکلریدکربن در کبد موش‌ها می‌تواند به صورت چشمگیری از افزایش سطح ALT و AST جلوگیری کند و هم‌چنین به صورت وابسته به دوز از ایجاد استرس اکسیداتیو (با کاهش سطح اکسیداسیون در گلوکاتایون و لیپیدها) جلوگیری می‌کند. هم‌چنین نتایج این مطالعه نشان داد درمان با کاول و کافستول سطح آنزیم کبدی سایتوکروم P450 2E1 که آنزیم اصلی فعال‌کننده تتراکلریدکربن در بدن است را نسبت به گروه تتراکلریدکربن کاهش می‌دهد (۵۶).

قابل توجهی است (۵۱). در مطالعه‌ای که توسط Jin Lee و همکارانش در سال ۲۰۰۸ بروی موش‌هایی که با تتراکلریدکربن سمیت کبدی در آن‌ها القاء شده بود، اثرات محافظت کبدی عصاره ریشه‌ی این گیاه مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات پاتولوژی نشان داد که پیش‌درمان با دوزهای ۰/۵، ۲ و ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن از عصاره ریشه‌ی این گیاه برای مدت ۳ روز متوالی و به صورت گاواژ در موش‌های تحت سمیت با تتراکلریدکربن، توانست به صورت قابل‌ملاحظه‌ای تخریب بافت کبد را نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی تتراکلریدکربن کاهش دهد و همچنین التهاب در بافت کبد را به حداقل برساند. در سرم نیز با دریافت عصاره‌ی گیاه سطح آنزیم‌های کبدی نسبت به گروه تتراکلریدکربن کاهش داشت و همچنین میزان MDA و اکسیداسیون گلوکاتایون نیز به‌عنوان بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره، کاهش یافتند. فعالیت آنزیم کاسپاز^{۱۵} ۳ و ۹ در مسیر آپوپتوز نیز در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره کاهش چشم‌گیری نشان داد (۵۲).

اثرات محافظتی روغن دانه‌ی گیاه سنجد تلخ (*Hippophae rhamnoides* L.)

گیاه سنجد تلخ با نام علمی *Hippophae rhamnoides* L، درختچه‌ای است که به صورت گسترده در مناطق اروپا، چین و هند رشد می‌کند. فلاونوئیدها که جزو آنتی‌اکسیدانت‌های طبیعی موجود در عصاره این گیاه هستند، از تجمع پلاکت‌ها در خون جلوگیری کرده، التهاب را کاهش داده و از رشد و گسترش سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کنند. در مطالعه‌ای که توسط Hsu و همکاران در سال ۲۰۰۹ بروی اثرات محافظتی سنجد تلخ در سمیت کبدی ناشی از تتراکلریدکربن در موش صورت گرفت، نتایج نشان داد که تجویز خوراکی روغن دانه‌ی سنجد تلخ در دوزهای ۰/۲۶، ۱/۳۰ و ۲/۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن برای مدت ۸ هفته توانست

¹⁶. Kahweol

¹⁷. Cafestol

¹⁵. Caspase

متابولیت‌های رادیکالی سمی باعث بروز سمیت کبدی می‌شود. این رادیکال‌های فعال از مهم‌ترین دلایل پدیده پروکسیداسیون غشاهای لیپیدی هستند (۵۹). مهم‌ترین سد مقابله با اثرات مخرب این رادیکال‌های سمی در بدن، ترکیبات آنتی‌اکسیدانی هستند (۶۰). 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 (۵۵). از این رو در تحقیقات مختلف اثرات محافظتی آن‌ها علیه سمیت کبدی ناشی از انواع هپاتوتوکسین‌ها بخصوص تراکلریدکربن استفاده شده است که بسیاری از این مطالعات نتایج امیدوارکننده‌ای نیز به همراه داشته‌اند. با توجه به نتایج تحقیقات مختلفی که در این مطالعه بررسی شد، به نظر می‌رسد برای بررسی جامع و دقیق اثرات محافظت کبدی ترکیبات طبیعی، بهتر است تغییرات همه بیومارکرهای مرتبط با فعالیت کبد مثل: آنزیم‌های AST، ALT و ALP، سوربیتول دهیدروژناز، لاکتات دهیدروژناز، گلوتامات دهیدروژناز و مالونیل دی‌آلد‌هاید بررسی شوند. همچنین می‌توان اثرات حفاظت کبدی سایر ترکیبات طبیعی که در گذشته خواص آنتی‌اکسیدانی آن‌ها ثابت شده است را علیه سمیت کبدی ناشی از تراکلریدکربن را مورد تحقیق قرار داد. همان‌گونه که در این پژوهش مروری بررسی شد، بسیاری از این ترکیبات طبیعی که اغلب حاوی آنتی‌اکسیدان‌ها بودند، به شکل قابل توجهی باعث کاهش آسیب‌های کبدی القاء شده توسط تراکلریدکربن شدند. از این رو ضروری به نظر می‌رسد با انجام مطالعات بیشتر جهت شناخت مؤثرترین و قوی‌ترین ترکیبات محافظ کبد و همین‌طور انجام استخراج، خالص‌سازی و فرمولاسیون مناسب مواد مؤثره آن‌ها، بتوان به ترکیبات مؤثری جهت درمان آسیب‌های کبدی ناشی از هپاتوتوکسین‌ها و اکسیدان‌های مختلف دست یافت.

اثرات محافظتی عصاره‌ی ریشه *Aralia continentalis*
Aralia continentalis گیاهی است که در طب سنتی کره برای درمان دردهای مفصلی و روماتیسم مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مطالعات صورت پذیرفته روی عصاره این گیاه، اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن را به ساپونین‌های آن نسبت می‌دهند (۵۷). در مطالعه‌ای که توسط Hwang و همکاران در سال ۲۰۰۹ روی اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی عصاره ریشه گیاه مذکور روی سمیت حاد کبدی القاء شده با تراکلریدکربن صورت گرفت، مشاهده شد که پیش‌درمان با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت یک‌بار در روز و به مدت ۳ روز متوالی اثرات قابل‌ملاحظه‌ای روی کاهش بیومارکرهای استرس اکسیداتیو نظیر MDA و اکسیداسیون گلوتاتیون دارد. همچنین در این مطالعه مشاهده شد سطح آنزیم‌های کبدی در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره نسبت به گروه کنترل به صورت وابسته به دوز کاهش می‌یابد. در مطالعات پاتولوژی نیز آسیب هپاتوسیت‌ها در گروه دریافت‌کننده عصاره به صورت چشم‌گیری کاهش یافته بود. از سوی دیگر در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره سطح گلوتاتیون بافتی و فعالیت آنزیم گلوتاتیون-S-ترانسفراز^{۱۸} افزایش یافت (۵۸).

نتیجه‌گیری

تراکلریدکربن یکی از شناخته‌شده‌ترین هپاتوتوکسین‌هاست که در صورت مواجهه با آن آسیب‌های کبدی جدی ایجاد می‌شود. این آسیب‌ها در ابتدا عمدتاً به صورت پروکسیداسیون لیپیدی، کاهش سطوح آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی بدن (به‌خصوص گلوتاتیون) و بالا رفتن آنزیم‌های کبدی نمایان می‌شود (۶). تحقیقات متعددی در گذشته ارتباط بین پروکسیداسیون لیپیدی و آسیب‌های کبدی از جمله فیروز را اثبات کرده‌اند. بنابراین همواره از تراکلریدکربن به‌عنوان یک هپاتوتوکسین برای مطالعات و بررسی‌های سمیت کبدی استفاده می‌شود. تراکلریدکربن از طریق ایجاد

18. Glutathione-S-transferase

References

1. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological sciences*. 2002;65(2):166-176.
2. Recknagel RO. Carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Pharmacological Reviews*. 1967; 19(2): 145-208.
3. Curtis LR, Williams WL, Mehendale HM. Potentiation of the hepatotoxicity of carbon tetrachloride following preexposure to chlordecone (Kepone) in the male rat. *Toxicology and applied pharmacology*. 1979; 51(2): 283-293.
4. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M, Review of the protective effects of rutin on the metabolic function as an important dietary flavonoid. *Journal of endocrinological investigation*. 2014; 37(9): 783-788.
5. Saleem, TM, Chetty CM, Ramkanth SVST, Rajan VST, Kumar KM, Gauthaman, K. Hepatoprotective herbs—a review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2010. 1(1): 1-5.
6. 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.
7. Reynolds, ES. Liver parenchymal cell injury. *The Journal of cell biology*. 1963; 19(1): 139-157.
8. 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): 230-245.
9. Zimmerman, H.J., Drug-induced liver disease. *Drugs*. 1978; 16(1): 25-45.
10. Recknagel RO, Lombardi B, Studies of biochemical changes in subcellular particles of rat liver and their relationship to a new hypothesis regarding the pathogenesis of carbon tetrachloride fat accumulation. *Journal of Biological Chemistry*, 1961; 236(2): 564-569.
11. Glende EA, Hruszkewycz AM, RO, Recknagel. Critical role of lipid peroxidation in carbon tetrachloride-induced loss of aminopyrine demethylase, cytochrome P-450 and glucose 6-phosphatase. *Biochemical pharmacology*. 1976;25(19): 2163-2170.
12. Slater T, Delaney V. Liver adenosine triphosphate content and bile flow rate in the rat. *Biochemical Journal*, 1970. 116(2):303-308.
13. Paul BB, Rubinstein D. Metabolism of carbon tetrachloride and chloroform by the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.1963;141(2):141-148.
14. Tomasi A., et al., Free-radical metabolism of carbon tetrachloride in rat liver mitochondria. A study of the mechanism of activation. *Biochemical Journal*. 1987; 246(2): 313-317.
15. Gillette JR, Mitchell JR, Brodie BB. Biochemical mechanisms of drug toxicity. Annual review of pharmacology. 1974; 14(1): 271-288.
16. 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. *Biochemical pharmacology*. 1986; 35(1): 15-19.
17. Nieto N, Dominguez-Rosales JA, Fontana L, Salazar A, Armendariz-Borunda J, Greenwel P, Rojkind M. Rat hepatic stellate cells contribute to the acute-phase response with increased expression of $\alpha 1$ (I) and $\alpha 1$ (IV) collagens, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and matrix-metalloproteinase-2 messenger RNAs. *Hepatology*. 2001; 33(3): 597-607.
18. Cheeseman K, Davies MJ, Emery S, Maddix SP, Slater TF. Effects of α -tocopherol on carbon tetrachloride metabolism in rat liver microsomes. *Free radical research*

- communications. 1987; 3(1-5): 325-330.
19. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food and chemical Toxicology*. 2008; 46(2): 409-420.
 20. Atta A, Elkoly TA, Mounair SM, Kamel G, Alwabel NA, Zaher S. Hepatoprotective effect of methanol extracts of *Zingiber officinale* and *Cichorium intybus*. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2010; 72(5): 564.
 21. Bordia A, Verma S, Srivastava K. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1997; 56(5): 379-384.
 22. Rehman R, Akram M, Akhtar N, Jabeen Q, Shah SA, Ahmed K, Avaliable N. *Zingiber officinale* Roscoe (pharmacological activity). *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011; 5(3).
 23. Yemitan OK, Izebu MC. Protective effects of *Zingiber officinale* (*Zingiberaceae*) against carbon tetrachloride and acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Phytotherapy Research*. 2006; 20(11): 997-1002.
 24. Maheshwari, RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life sciences*. 2006; 78(18): 2081-2087.
 25. Kunchandy E, Rao M. Oxygen radical scavenging activity of curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*. 1990; 58(3): 237-240.
 26. PARK EJ, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Protective effect of curcumin in rat liver injury induced by carbon tetrachloride. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2000; 52(4): 437-440.
 27. Park MH, Son GM, Bae MJ. Effect of *Platycodi radix* and *Platycodi radix* Saponin on Liver Lipid in Rats on a Fed High Fat Diet. *The Korean Journal of Food And Nutrition*. 1995; 8(3): 222-229.
 28. Lee KJ, Jeong HG. Protective effect of *Platycodi radix* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Food and chemical toxicology*. 2002; 40(4): 517-525.
 29. Potterat O. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. *Planta medica*. 2010; 76(01): 7-19.
 30. Chin YW, Lim SW, Kim SH, Shin DY, Suh YG, Kim YB, Kim J. Hepatoprotective pyrrole derivatives of *Lycium chinense* fruits. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2003; 13(1): 79-81.
 31. Ha KT, Yoon SJ, Choi DY, Kim DW, Kim JK, Kim CH. Protective effect of *Lycium chinense* fruit on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Journal of ethnopharmacology*. 2005; 96(3): 529-535.
 32. Ali B, Mujeeb M, Aeri V, Mir SR, Faiyazuddin M, Shakeel F. Anti-inflammatory and antioxidant activity of *Ficus carica* Linn. leaves. *Natural product research*. 2012; 26(5): 460-465.
 33. Patil V, Patil V. *Ficus carica* Linn. An overview. *Research Journal of Medicinal Plant*. 2011; 5(3): 246-253.
 34. Krishna Mohan G, Pallavi E, Ravi KB, Ramesh M, Venkatesh S. Hepatoprotective activity of *Ficus carica* Linn. leaf extract against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Daru*. 2007; 15(3): 162-166.
 35. Khan MA. Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn. *Inflammopharmacology*. 1999; 7(1): 15-35.
 36. Mansour M, Ginawi OT, El-Hadiyah T, El-Khatib AS, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA. Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone. *Research Communications in Molecular*

- Pathology and Pharmacology. 2001; 110(3-4): 239-252.
37. Al-Ghamdi MS. Protective effect of *Nigella sativa* seeds against carbon tetrachloride-induced liver damage. The American journal of Chinese medicine. 2003; 31(05): 721-728.
 38. Baliga MS, Baliga BRV, Kandathil, SM, Bhat HP, Vayalil PK. A review of the chemistry and pharmacology of the date fruits (*Phoenix dactylifera* L.). Food research international. 2011; 44(7): 1812-1822
 39. Al-Qarawi AA, Mousa HM, Ali BH, Abdel-Rahman H, El-Mougy SA. Protective effect of extracts from dates (*Phoenix dactylifera* L.) on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. Int J Appl Res Vet Med. 2004; 2(3): 176-180.
 40. Goyal M, Sasmal D, Nagori BP. Review on Ethnomedicinal uses, Pharmacological activity and Phytochemical constituents of *Ziziphus mauritiana* (Z. jujuba Lam., non Mill). Spatula DD-Tamamlayıcı Tıp ve İlaç Geliştirme Alanında Hakemli Dergi. 2012; 2(2):107-116.
 41. Dahiru D, William E, Nadro M. Protective effect of *Ziziphus mauritiana* leaf extract on carbon tetrachloride-induced liver injury. African Journal of Biotechnology. 2005; 4(10).
 42. Chau CF, Wu SH. The development of regulations of Chinese herbal medicines for both medicinal and food uses. Trends in food science & technology. 2006; 17(6): 313-323.
 43. Aisa HA, Xin X. *Cichorium glandulosum* Bioss. Et Huet 菊苣 (Juju, Chicory), in Dietary Chinese Herbs. Springer. 2015: 711-720.
 44. Upur H, Amat N, Blažeković B, Talip A. Protective effect of *Cichorium glandulosum* root extract on carbon tetrachloride-induced and galactosamine-induced hepatotoxicity in mice. Food and Chemical Toxicology. 2009; 47(8): 2022-2030.
 45. Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. Phytotherapy research. 2000; 14(5): 323-328.
 46. SAID AAH, Otmani IS, Derfoufi S, Benmoussa A. Highlights on nutritional and therapeutic value of stinging nettle (*Urtica dioica*). Int J Pharm Pharm Sci. 2015; 7(10): 8-14.
 47. Kanter M, Coskun O, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. World journal of gastroenterology: WJG. 2005; 11(42): 6684.
 48. Amin A, Hamza A. Hepatoprotective effects of *Hibiscus*, *Rosmarinus* and *Salvia* on azathioprine-induced toxicity in rats. Life Sciences. 2005; 77(3): 266-278.
 49. Park EJ, Zhao YZ, Kim YC, Sohn, DH. Preventive effects of a purified extract isolated from *Salvia miltiorrhiza* enriched with tanshinone I, tanshinone IIA and cryptotanshinone on hepatocyte injury in vitro and in vivo. Food and chemical toxicology. 2009; 47(11): 2742-2748.
 50. Lee TY, Mai LM, Wang GJ, Chiu JH, Lin YL, Lin HC. Protective mechanism of *salvia miltiorrhiza* on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. Journal of pharmacological sciences. 2003; 91(3): 202-210.
 51. Lee JY, Hwang WI, Lim ST. Antioxidant and anticancer activities of organic extracts from *Platycodon grandiflorum* A. De Candolle roots. Journal of Ethnopharmacology. 2004; 93(2-3): 409-415.
 52. Lee KJ, Choi JH, Kim HG, Han EH, Hwang YP, Lee YC, Jeong H.G, et al. Protective effect of saponins derived from the roots of *Platycodon grandiflorum* against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice. Food and Chemical Toxicology. 2008; 46(5): 1778-1785.
 53. Hsu YW, Tsai CF, Chen WK, Lu FJ. Protective effects of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed oil against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. Food and Chemical Toxicology. 2009; 47(9): 2281-2288.

54. Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, Constable A, Huber WW, Schilter B. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food and Chemical Toxicology*. 2002; 40(8): 1155-1163.
55. Lam LK, Sparnins VL, Wattenberg LW. Effects of derivatives of kahweol and cafestol on the activity of glutathione S-transferase in mice. *Journal of medicinal chemistry*. 1987; 30(8): 1399-1403.
56. Lee KJ, Choi JH, Jeong HG. Hepatoprotective and antioxidant effects of the coffee diterpenes kahweol and cafestol on carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2007; 45(11): 2118-2125.
57. Jun HS, Kim SE, Sung MK. Protective effect of soybean saponins and major antioxidants against aflatoxin B1-induced mutagenicity and DNA-adduct formation. *Journal of medicinal food*. 2002; 5(4): 235-240.
58. Hwang YP, Choi JH, Jeong HG. Protective effect of the *Aralia continentalis* root extract against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2009; 47(1): 75-81.
59. Lettéron P, Labbe G, Degott C, Berson A, Fromenty B, Delaforge M, Pessayre D, et al. Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice: evidence that silymarin acts both as an inhibitor of metabolic activation and as a chain-breaking antioxidant. *Biochemical pharmacology*. 1990; 39(12): 2027-2034.
60. Ghanem MT, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Phenolic compounds from *Foeniculum vulgare* (Subsp. *Piperitum*)(Apiaceae) herb and evaluation of hepatoprotective antioxidant activity. *Pharmacognosy research*. 2012; 4(2): 104.