

The protective effect of hydroalcoholic extract of *Teucrium polium* .L against bromobenzene-induced hepatotoxicity in mice

Kalantari H¹. PhD, Motaharitarab E.* MSc, Goudarzi M¹. PhD, Rashidi MR¹. PhD

*Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishpur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

¹Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishpur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Abstract

Aims: *Teucrium polium* is used in Iranian traditional medicine for different diseases. In the present study, protective effect of *Teucrium polium* L. extract was investigated on bromobenzene-induced hepatotoxicity in mice.

Methods: This experimental study was performed on 48 male albino mice. The animals were randomly divided into six groups. Groups 1 and 2 received normal saline and extract of *Teucrium polium* (500 mg/kg) orally for 10 days, respectively; group 3 received bromobenzene (0.36 ml/kg, ip) only on the 10th day; groups 4-6 received ethanolic extract orally in doses of 125, 250 and 500 mg/kg, respectively, during 10 days and bromobenzene (0.36 ml/kg, ip) on the 10th day 1 hour after the last dose of extract. Blood and liver samples were collected 24 hours after bromobenzene injection. Then, serum activity of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) and directed and total bilirubin were measured. Finally, the biochemical findings were matched with histopathological verifications, the significance of the differences between groups was compared with one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's posttesting with P-values <0.05.

Results: The results showed a significant increase in liver enzyme activity by bromobenzene. The treated groups with *Teucrium polium* showed significant decrease in liver enzyme activity in doses of 125, 250 and 500 mg/kg (p<0.05). Histological observations also confirmed the results.

Conclusion: The results revealed that hydroalcoholic extract of *Teucrium polium* has protective effect on liver toxicity induced by bromobenzene.

Keywords: Bromobenzenes, Drug-Induced Liver Injury, *Teucrium polium* L, Mice

مطالعه اثر حفاظتی عصاره هیدروالکلی گیاه مریم نخودی (*Teucrium polium*) در سمیت کبدی ناشی از برموبنزن در موش سفید کوچک

هیبت الله کلاتری PhD

استاد سم شناسی دارویی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

عیسی مطهری تبار* MSc

دانشجوی کارشناسی ارشد سم شناسی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی

مهدی گودرزی PhD

دانشجوی دکتری سم شناسی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

محمدرضا رشیدی نوش آبادی PhD

دانشجوی دکتری فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

چکیده

اهداف: گیاه مریم نخودی در طب سنتی ایران جهت بیماری‌های مختلفی به کار می‌رود. در این مطالعه اثر حفاظتی عصاره گیاه مریم نخودی در مقابل سمیت کبدی ایجاد شده توسط برموبنزن در موش کوچک سفید مورد مطالعه قرار گرفت. **روش‌ها:** این مطالعه تجربی بر روی ۴۸ موش سفید کوچک نر انجام شد. حیوانات به صورت تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند. گروه یک و دو به ترتیب سرم فیزیولوژی و عصاره مریم نخودی (۵۰۰ mg/kg) به مدت ۱۰ روز خوراکی دریافت کردند. گروه سه تنها در روز دهم برموبنزن (۰/۳۶ ml/kg) به صورت داخل صفاقی و گروه چهار تا شش به ترتیب دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg از عصاره اتانولی مریم نخودی به مدت ۱۰ روز خوراکی و سپس ۱ ساعت پس از آخرین تجویز، برموبنزن دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد، نمونه‌های کبد و خون همه حیوانات جمع‌آوری شد و فعالیت سرمی آلانین ترانس آمیناز (ALT)، آسپارات ترانس آمیناز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، بیلی روبین مستقیم و تام اندازه‌گیری شد. در نهایت، یافته‌های بیوشیمیایی با نتایج هیستوپاتولوژی تطبیق داده شد. جهت مقایسه میانگین سطح متغیرها از آنالیز واریانس یک طرفه با سطح معنی داری $p < 0.05$ استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز برموبنزن سبب افزایش معنادار فعالیت آنزیم‌های کبدی می‌گردد. مصرف عصاره در دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg باعث کاهش معنی دار آنزیم‌های کبدی گردید. مشاهدات بافت شناسی نیز نتایج این مطالعه را تأیید کرد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه مریم نخودی اثر محافظتی روی سمیت کبدی القا شده توسط برموبنزن را داراست.

کلیدواژه‌ها: برموبنزن، سمیت کبدی، مریم نخودی، موش سفید

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۲۷

تاریخ پذیرش: ۹۲/۱/۵

*نویسنده مسئول: E.motaharitarbar@yahoo.com

مقدمه

کبد یکی از اندام‌های حیاتی بدن انسان است که عمل سم زدایی ترکیبات خارجی، داروها، سموم را انجام می‌دهد، در حین انجام این عمل ممکن است صدمه ببیند و منجر به بیماری‌های کبدی گردد [۱].

امروزه، گرایش به مصرف داروهای گیاهی و استفاده از این داروها در درمان و پیشگیری از بیماری‌ها در سطح جهان و به‌خصوص ایران به‌طور چشم‌گیری افزایش یافته است. بسیاری از گیاهان دارای ترکیبات مختلف آنتی اکسیدانی از جمله پلی فنل‌ها هستند [۲-۶]. پلی فنل‌ها به‌ویژه ترکیبات فلاونوئیدها در برابر آسیب‌های کبدی ایجاد شده از سموم اثر حفاظتی دارند. اکسید شدن فلاونوئیدها به وسیله رادیکال‌های آزاد منجر به ایجاد رادیکال‌هایی با فعالیت کمتر و پایداری بیشتر می‌شود و افزایش واکنش گروه هیدروکسیل موجود در فلاونوئیدها، رادیکال‌ها را غیرفعال می‌کند [۷، ۸]. یکی از گیاهانی که در طب سنتی حتی توسط بقراط و جالینوس مورد توجه قرار گرفته، گیاه کلپوره است. کلپوره یا مریم نخودی (*Teucrium polium*) از تیره نعناع (Labiatae)، گیاهی علفی است که در سال‌های اخیر اثرات ضد دیابت، ضد اسپاسم و ضد درد، ضد التهاب و خاصیت آنتی اکسیدان آن گزارش شده است [۹-۱۴]. برموبنزن (مونوبروموبنزن، برموبنزلول) یک ماده خام صنعتی است که به‌طور وسیعی در ساخت مواد شیمیایی و داروها مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۵]. این ماده توسط سیتوکروم P450 در کبد اپوکسیده می‌شود (در فاز I)، واکنش اپوکسیدها موجب استرس اکسیداتیو می‌گردد که در نتیجه آن مولکول‌های زیستی نابود می‌شوند [۱۶، ۱۷]. ما در این مطالعه از برموبنزن برای ایجاد سمیت کبدی آزمایشگاهی استفاده کردیم، زیرا در مطالعات دیگری که بر روی موش سفید کوچک انجام شده بود برموبنزن به‌صورت معناداری سبب پروکسیده شدن فسفولیپیدهای سلول‌های کبدی نسبت به سایر ترکیبات سمیت زای کبدی مثل تتراکلریدکربن شده است [۱۸].

از آنجایی که کاربرد گیاهان دارویی در درمان بیماری‌های کبدی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و به لحاظ نقش حیاتی کبد در بدن، در این مطالعه سمیت کبدی حاصل از برموبنزن و اثرات محافظتی گیاه مریم نخودی (*Teucrium polium*) بر سمیت القاء شده در این اندام مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

برای انجام این مطالعه تجربی از موش سفید کوچک نر، جنس آلبینو در محدوده وزنی ۲۰-۲۵ گرم استفاده گردید. موش‌ها از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز خریداری شدند. حیوانات در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات در دمای 25 ± 2 درجه سانتی گراد در سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲

ساعت تاریکی نگهداری شدند و توسط غذای فشرده مخصوص خریداری شده از شرکت خوراک دام و آب لوله‌کشی شهری تغذیه گردیدند. برای سازگاری بیشتر با محیط آزمایشگاه یک هفته پیش از شروع مطالعه حیوانات در شرایط مذکور قرار داده شدند. در این مطالعه از عصاره خشک گیاه مریم نخودی استفاده گردید که روش تهیه آن بدین صورت می‌باشد: گیاه در فصل بهار از منطقه لارستان در جنوب استان فارس جمع‌آوری شد و پس از شناسایی و تأیید نام علمی، خشک و سپس آسیاب گردید. پس از آن به مدت ۳ روز در حلال هیدروالکلی (۲۰ آب: ۸۰ اتانول) قرار گرفت، سپس عصاره به‌دست آمده از کاغذ صافی عبور داده شد و محلول صاف شده توسط دستگاه روتاری تغلیظ گردید و پس از قرار دادن در فور ۳۰-۴۰ درجه سانتی‌گراد عصاره خشک به‌دست آمد. از این عصاره خشک، ۳ دوز متفاوت (۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰) به صورت محلول در سرم فیزیولوژی تهیه شد و در هر گروه به ازای هر گرم وزن بدن موش سفید کوچک به اندازه ۱ واحد سرنگ انسولین از ماده مورد نظر (مثلاً برای موش ۲۵ گرمی، ۲۵ واحد سرنگ انسولین معادل ۰/۲۵ ml) به صورت گاواژ داده شد.

به منظور ایجاد سمیت کبدی از دوز ۰/۳۶ ml/kg بروموبنزن (۰/۳۶ ml) بروموبنزن خالص ۱۰۰٪ با روغن زیتون (حلال) به حجم ۱۰ ml (رقیق شد) و به ازای هر گرم وزن بدن موش، ۱ واحد انسولین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. حیوانات به طور تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند و هر گروه متشکل از ۸ موش بود.

-گروه یک (کنترل منفی): دریافت محلول سرم فیزیولوژی به صورت خوراکی برای مدت ۱۰ روز -گروه دو (شاهد): دریافت عصاره خام مریم نخودی (۵۰۰ mg/kg) به صورت خوراکی برای مدت ۱۰ روز.

-گروه سه (کنترل مثبت): دریافت محلول سرم فیزیولوژی به صورت خوراکی برای مدت ۱۰ روز و سپس تزریق ۰/۳۶ ml/kg بروموبنزن به صورت تک دوز ۱ ساعت پس از تجویز آخرین دوز سرم فیزیولوژی.

-گروه چهارم، پنجم و ششم: دریافت عصاره به ترتیب دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ از عصاره گیاه مریم نخودی به صورت خوراکی به مدت ۱۰ روز، سپس تزریق داخل صفاقی ۰/۳۶ ml/kg بروموبنزن یک ساعت پس از تجویز آخرین دوز عصاره.

۲۴ ساعت بعد از تجویز آخرین دوز عصاره و پس از القاء بیهوشی، از شریان کاروتید موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و همچنین کبد آن‌ها جهت مطالعات بافت شناسی جدا گردید و در محلول فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت. خون جمع‌آوری شده به مدت ۴۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه قرار گرفت تا لخته شود، سپس جهت جداسازی سرم با دوز ۲۵۰۰ rpm و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ گردید.

سرم‌های جمع‌آوری شده برای بررسی میزان فعالیت آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز، آسپارات آمینوترانسفراز و آلکالین فسفاتاز آن‌ها و همچنین تعیین غلظت بیلی روبین مستقیم و تام سریعاً به آزمایشگاه تخصصی فرستاده شد. بافت کبدی به مدت یک هفته در محلول فرمالین با استفاده از مراحل متوالی قرار گرفتن در اتانول آبزایی شد. سپس در پارافین قرار گرفته و پس از آن به صورت لایه‌های ۵ میکرومتری برش زده شد و با رنگ هماتوکسلین و اتوزین رنگ آمیزی گردید. و در نهایت اسلایدها با استفاده از میکروسکوپ نوری مشاهده شدند. تغییرات بافت شناسی مشاهده شده شامل: نکروز، تغییرات چربی، التهاب و تجمع لنفوسیت‌ها و سلول‌های کوپفر بود. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۶ انجام شد. برای هر گروه از موش‌ها میانگین سطح متغیرها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ محاسبه شد. برای مقایسه میانگین‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه در محدوده $p < 0.05$ استفاده گردید.

نتایج

سطح سرمی آنزیم‌های ALP, ALT, AST و غلظت بیلی روبین به صورت غیر مستقیم نشان دهنده آسیب کبدی در اثر برموبنزن می‌باشد. اثر محافظتی دوزهای مختلف عصاره مریم نخودی بر سطح سرمی آنزیم‌های مذکور و بیلی روبین در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

نتایج نشان می‌دهد که پس از تجویز برموبنزن، موش‌ها دچار سمیت شدید کبدی شدند که با افزایش معنی دار آنزیم‌های کبدی در مقایسه با گروه کنترل منفی مشخص می‌شود ($p < 0.05$). همچنین در این گروه غلظت بیلی روبین مستقیم و کامل افزایش پیدا کرد (جدول ۱). تجویز عصاره مریم نخودی در دوزهای (۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg) به صورت معنی داری باعث کاهش فعالیت آنزیم‌های کبدی در گروه‌های ۴-۶ در مقایسه با گروه کنترل مثبت شد که این کاهش به صورت وابسته به دوز بود. بیلی روبین مستقیم و کامل نیز با تجویز عصاره مریم نخودی کاهش پیدا کرد. در گروهی که صرفاً دریافت کننده عصاره (۵۰۰ mg/kg) بود سطح آنزیم‌های کبدی و بیلی روبین تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت.

تصاویر بافت شناسی کبد در گروه کنترل منفی و همچنین گروهی که صرفاً عصاره مریم نخودی دریافت کرده بود، نشان دهنده ساختار طبیعی سلول‌های کبدی، سینوزوئیدها و ورید مرکزی می‌باشد (شکل ۱A و ۱B). ولی گروه دریافت کننده برموبنزن تغییرات شدید بافتی را نشان می‌دهد که شامل: التهاب، تجمع لنفوسیت‌ها و نکروز می‌باشد (شکل ۱C). دریافت ۱۲۵ میلی‌گرم عصاره باعث کاهش ضایعات ذکر شده گردید چنان‌که

التهاب، نکروز و به هم ریختگی نظم لبولی به صورت محدودتری مشاهده می‌شود (شکل D) و با افزایش دوز عصاره بهبودی بیشتری حاصل شد به گونه‌ای که در دوز

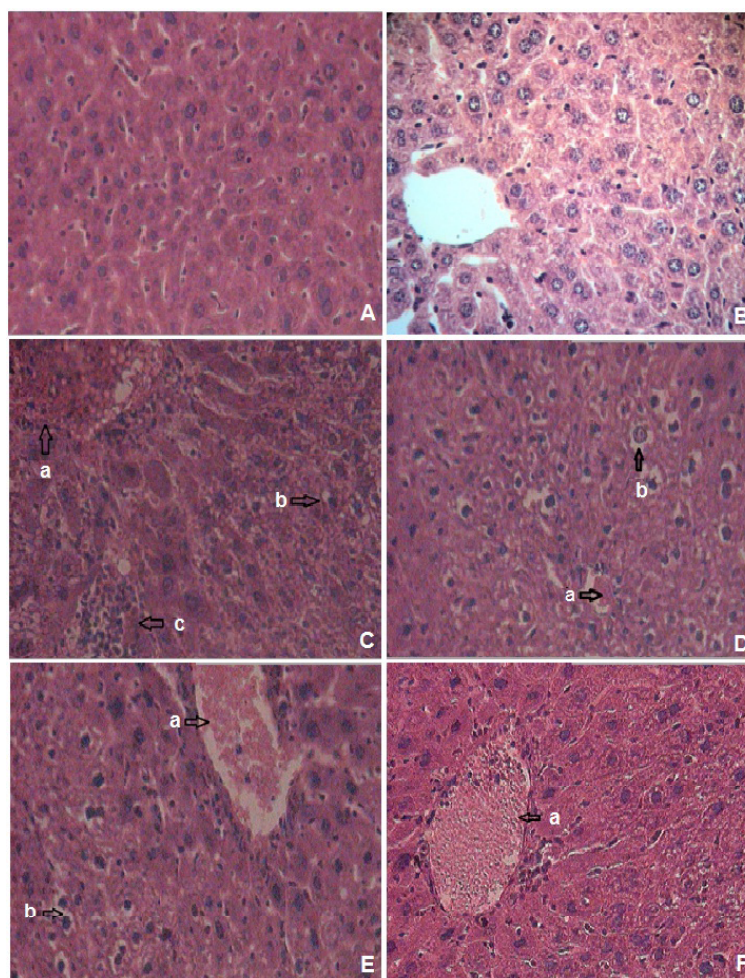
جدول ۱) اثر حفاظتی عصاره گیاه مریم نخودی بر فعالیت آنزیم‌های ALT, AST, ALP و میزان بیلی روبین مستقیم و تام در سمیت کبدی ناشی از برموبنزن

گروه‌ها	ALT (U/l)	AST (U/l)	ALP (U/l)	Total Bili (mg/dl)	Direct Bili (mg/dl)
دریافت سرم فیزیولوژی	۲۰۵/۹ ± ۷/۵ ^b	۳۰۸ ± ۱۵/۱ ^b	۱۰۳ ± ۲۲/۴ ^b	۰/۵۴ ± ۰/۱۴ ^b	۰/۲۹ ± ۰/۱۵ ^b
دریافت عصاره گیاه	۲۰۷/۷ ± ۹/۸ ^b	۳۰۵/۴ ± ۲۱/۹ ^b	۱۰۵ ± ۲۲ ^b	۰/۵۱ ± ۰/۱۷ ^b	۰/۲۶ ± ۰/۰۸ ^b
دریافت برموبنزن	۳۵۹/۲ ± ۳۸ ^a	۵۵۰/۲ ± ۵۰/۱ ^a	۱۷۸/۶ ± ۲۹/۳ ^a	۰/۸۱ ± ۰/۱۲ ^a	۰/۴۹ ± ۰/۱۳ ^a
دریافت عصاره ۱۲۵ mg/kg + برموبنزن	۲۷۰/۵ ± ۴۴/۳ ^{a,b}	۳۵۳ ± ۳۹/۳ ^b	۱۳۵/۵ ± ۲۶/۶ ^b	۰/۶۳ ± ۰/۲۱	۰/۴۷ ± ۰/۱۴
دریافت عصاره ۲۵۰ mg/kg + برموبنزن	۲۱۹/۷ ± ۳۷/۵ ^b	۳۲۱/۵ ± ۳۷/۷ ^b	۱۱۸/۵ ± ۲۳/۸ ^b	۰/۶۰ ± ۰/۱۸	۰/۴۱ ± ۰/۱۶
دریافت عصاره ۵۰۰ mg/kg + برموبنزن	۲۱۱/۶ ± ۳۰/۸ ^b	۳۱۰/۲ ± ۳۸/۸ ^b	۱۰۹/۱ ± ۲۶ ^b	۰/۵۸ ± ۰/۱۳	۰/۳۷ ± ۰/۱۱

تمام مقادیر بر اساس میانگین Mean ± SD می‌باشد.

a: اختلاف معنی دار با گروه دریافت کننده سرم فیزیولوژی ($p < 0/05$)

b: اختلاف معنی دار با گروه دریافت کننده برموبنزن ($p < 0/05$)



شکل ۱) مشاهدات بافت شناسی (مقطع بافت کبدی رنگ آمیزی شده با هماتوکسلین و ائوزین، بزرگمایی $\times 40$) نشان دهنده اثر عصاره گیاه مریم نخودی در سمیت کبدی ناشی از برموبنزن

(A) گروه کنترل؛ (B) گروه دریافت کننده عصاره (۵۰۰ mg/kg)؛ (C) گروه کنترل مثبت، دریافت کننده برموبنزن (۰/۳۶ ml/kg)؛ (D)، (E) و (F) گروه‌های دریافت کننده به ترتیب ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ از عصاره مریم نخودی و برموبنزن (۰/۳۶ ml/kg)؛
a: احتقان، b: تغییر چربی در هپاتوسیت‌ها، c: تجمع لنفوسیت و نکروز بافتی در شکل نشان داده شده است.

بحث

کبد یکی از بزرگترین اندام‌های بدن می‌باشد که دارای عمل کرد گسترده‌ای می‌باشد که شامل سم‌زدایی، سنتز پروتئین‌ها، تولید مواد لازم جهت هضم غذا و جایگاه اصلی متابولیسم و دفع مواد می‌باشد [۱۹]. بیماری‌های کبدی یکی از عومل اصلی ناخوشی و مرگ و میر در سراسر جهان محسوب می‌شود و سمیت با مواد شیمیایی، مهم‌ترین عامل دخیل در این مورد می‌باشد [۲۰]. برموبنزن یک ماده سمیت‌زای کبدی شناخته شده است که به‌طور گسترده‌ای جهت ایجاد سمیت کبدی استفاده می‌شود. در اثر متابولیسم برموبنزن رادیکال‌های آزادی تولید می‌شوند که ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب سلول‌های کبدی می‌کنند، این تغییرات با اندازه‌گیری سطح آنزیم‌های بیوشیمیایی مثل ALT, AST, ALP و بیلی روبین قابل شناسایی می‌باشد [۱۶, ۱۷]. بر پایه بعضی گزارشات گیاه مریم نخودی دارای خاصیت آنتی اکسیدان و ضد التهاب قابل قبولی می‌باشد [۹, ۲۱]. در مطالعه‌ای فعالیت حفاظت کبدی این گیاه در مقابل تتراکلراید کربن در موش‌های صحرایی بررسی شد. از شاخص‌های گلوکوتایون پر اکسیداز و سوپر اکسید دسموتاز برای ارزیابی آسیب کبدی استفاده گردید. عصاره الکلی گیاه مریم نخودی با دوز ۲۵ mg/kg به صورت داخل صافی تجویز شد که توانست میزان آنزیم‌های ذکر شده را در گروه درمانی به سطح طبیعی نزدیک کند. این مطالعه نشان داد گیاه مریم نخودی دارای خاصیت حفاظت کبدی و آنتی اکسیدانی می‌باشد همچنین کبد را در مقابل پر اکسیداسیون لپیدها محافظت نمود [۲۲]. حسنی و همکارانش با بررسی فعالیت آنتی اکسیدانی عصاره اتانولی مریم نخودی در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg به این نتیجه رسیدند که عصاره مریم نخودی در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ به طور معناداری ظرفیت آنتی اکسیدانی را در حیوانات در مقایسه با گروه کنترل بالا می‌برد [۲۳]. در مطالعه‌ای که شریفی فر و همکاران به بررسی خاصیت آنتی اکسیدانی عصاره و فراکسیونهای T. Polium پرداختند، نتایج مطالعه نشان داده است که عصاره و فراکسیون‌های T. polium دارای اثر مهارری روی پراکسیداسیون لپیدها، پتانسیل احیاء کنندگی و خاصیت جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد می‌باشند [۲۱]. این ویژگی‌ها باعث گردید تا خاصیت حفاظتی این گیاه در مقابل سمیت کبدی ناشی از برموبنزن مورد بررسی قرار گیرد. نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که عصاره مریم نخودی توان پیشگیری از آسیب ایجاد شده توسط برموبنزن را داشته است، چنان‌چه به صورت معنی‌داری باعث کاهش آنزیم‌های کبدی (ALT, AST و ALP) و

بیلی روبین در گروه‌های محافظتی گردید (جدول ۱). یافته‌های بافت‌شناسی نیز مؤید اثر ترمیمی این گیاه در سمیت کبدی ناشی از برموبنزن می‌باشد. همچنین اثر محافظتی به صورت وابسته به دوز می‌باشد چنان‌که در دوز ۵۰۰ mg/kg بیشترین میزان اثر بخشی مشاهده می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط کلانتری و همکاران بر روی اثر محافظتی گیاه کاسیا فاسچولا (*Cassia fistula*) در سمیت کبدی ناشی از برموبنزن انجام شده بود نیز به این نتیجه رسیدند که گیاه کاسیا فاسچولا با دارا بودن ترکیبات آنتی اکسیدانی توانسته از ایجاد سمیت کبدی ناشی از برموبنزن محافظت کند [۲۴].

نتیجه‌گیری

هر چند گیاه مریم نخودی به صورت معنی‌داری کبد را از ایجاد آسیب توسط برموبنزن محافظت کرد ولی نتوانست کاملاً از ایجاد آسیب جلوگیری کند. در مجموع گیاه مریم نخودی (*Teucrium polium*) پتانسیل بالقوه‌ای در مقابل آسیب ایجاد شده توسط برموبنزن دارد.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از کلیه همکاران و عزیزانی که ما را در مراحل مختلف انجام این پژوهش یاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

منابع

- 1- Sherlock S, Dooley J. Drugs and the liver. In: Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. Blackwell Science. 1997; 337-69.
- 2- Dhiman RK, Chawla YK. Herbal medicines for liver diseases. Dig dis sci. 2005; 50(10): 1807-12.
- 3- Gebhardt R, Fausel M, Henke B. Polyphenols and flavonoids as antioxidants and hepatoprotective principles of artichoke leaf extracts. Cell Biol Toxicol. 1997; 13:57... 1997; 13: 57-57.
- 4- Rice-evans CA, Miller NJ, Bolwell PG, Bramley PM, Pridham JB. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. Free radic res. 1995; 22(4): 375-83.
- 5- Yanishlieva NV, Marinova E, Pokorný J. Natural antioxidants from herbs and spices. Eur J Lipid Sci Tech. 2006; 108(9): 776-93.
- 6- Dimitrios B. Sources of natural phenolic antioxidants. Trends in Food Science & Technology. 2006; 17(9): 505-12.
- 7- Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. J nat prod. 2000; 63(7): 1035-42.
- 8- Ishige K, Schubert D, Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by

- 1971; 6(1): 41-55.
- 17- Den Besten C, Brouwer A, Rietjens IM, van Bladeren PJ. Biotransformation and toxicity of halogenated benzenes. *Hum expe toxicol*. 1994; 13(12): 866.
- 18- Casini A, Pompella A, Comporti M. Liver glutathione depletion induced by bromobenzene, iodobenzene, and diethylmaleate poisoning and its relation to lipid peroxidation and necrosis. *Am J pathol*. 1985; 118(2): 225-37.
- 19- Curtis D. Klaassen, P.D., Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons. 7th ed. New York: McGraw-Hill Press; 2008: p 557.
- 20- Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology*. 2006; 44(3): 521-26.
- 21- Sharififar F, Dehghn-Nudeh G, Mirtajaldini M. Major flavonoids with antioxidant activity from *Teucrium polium* L. *Food chem*. 2009; 112(4): 885-8.
- 22- Panovska T, Kulevanova S, Gjorgoski I, Bogdanova M, Petrushevska G. Hepatoprotective effect of the ethyl acetate extract of *Teucrium polium* L. against carbontetrachloride-induced hepatic injury in rats. *Acta Pharm*. 2007; 57(2): 241-8.
- 23- Hasani P, Yasa N, Vosough-Ghanbari S, Mohammadirad A, Dehghan G, Abdollahi M. In vivo antioxidant potential of *Teucrium polium*, as compared to α -tocopherol. *Acta pharm*. 2007; 57(1): 123-9.
- 24- Kalantari H, Jalali M, Jalali A, Mahdavinia M, Salimi A, Juhasz B, Tosaki A, et al. Protective effect of *Cassia fistula* fruit extract against bromobenzene-induced liver injury in mice. *Hum exp toxicol*. 2011 30(8): 1039-44.
- three distinct mechanisms. *Free Radic Biolo Med*. 2001; 30(4): 433-46.
- 9- Tariq M, Ageel AM, al-Yahya MA, Mossa JS, al-Said MS. Anti-inflammatory activity of *Teucrium polium*. *Int j tissue react*. 1989; 11(4):185-88.
- 10- Abdollahi M, Karimpour H, Monsef-Esfehani HR. Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L. total extract and essential oil in mouse writhing test. *Pharmacological research*. 2003; 48(1): 31-35.
- 11- Gharib Naseri MK, Omid Birgani F. Antispasmodic effect of *Teucrium polium* leaf extract on rat ileum. *Pajouhandeh Journal*. 2007; 12(1): 59-67.
- 12- Ljubuncic P, Dakwar S, Portnaya I, Cogan U, Azaizeh H, Bomzon A. Aqueous extracts of *Teucrium polium* possess remarkable antioxidant activity in vitro. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2006;3(3): 329-38.
- 13- Karimi F, Abbasi S, Bateni A. The effect of *Teucrium polium* on blood glucose in diabetes mellitus type 2; a comparison with glibenclamide. *Iranian South Medical Journal (ISMJ)*. 2002; 4(2): 96-103.
- 14- Gharaibeh MN, Elayan HH, Salhab AS. Hypoglycemic effects of *Teucrium polium*. *J ethnopharmacolo*. 1988; 24(1): 93-99.
- 15- Brautbar N, Williams J. Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors and mechanisms. *Int J Hyg environ health*. 2002; 205(6): 479-91.
- 16- Reid W, Christie B, Krishna G, Mitchell JR, Moskowitz J, Brodie BB. Bromobenzene metabolism and hepatic necrosis. *Pharmacology*.