JOAVM
Journal of
Alternative Veterinary Medicine
joavm.kazerun.iau.ir

مقاله پژوهشی

Islamic Azad University
Kazerun Branch
Fars, Iran

بررسی تاثیر گالیک اسید بر سطح آنزیم های کبدی و برخی پارامترهای بیوشیمیایی خون در موش صحرایی نر تیمار شده با اس‌سیتالوپرام

لیلا سنجابی، مختارمختاری*

گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۲۵ اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۰۵/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: اس سیتالوپرام دارویی است که برای مدیریت و درمان اختلالات افسردگی اساسی و اضطراب فراگیر استفاده می شود. این مطالعه با هدف بررسی اثرات محافظتی گالیک اسید بعنوان یک آنتی اکسیدان با دوزهای مختلف در موشهای صحرایی تیمار شده با اس سیتالوپرام انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، موشهای صحرایی به ۷ گروه ۷تایی شامل: گروه کنترل، گروه شاهد (۱ ml آب مقطر بعنوان حلال دارو)، گروه های تجربی ۱ (۱۰ mg/kg اس سیتالوپرام) و ۲ (۲۰ mg/kg گالیک اسید)، گروه های تجربی ۳، ۴ و ۵ (ابتدا ۱۰ mg/kg اس سیتالوپرام و سپس به ترتیب ۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg گالیک اسید) بصورت گاواژ به مدت ۲۸ روز دریافت نمودند. در انتهای مطالعه، سنجش آنزیمهای کبدی (ALT، AST، GGT) و پارامترهای بیوشیمیایی خون (ALP، آلبومین، پروتئین تام و بیلی روبین تام) انجام شد.

یافته‌ها: تجویز اس سیتالوپرام در گروه تجربی ۱ موجب افزایش سطح سرمی ALT، AST، GGT، ALP، آلبومین و بیلی روبین تام در مقایسه با گروه های کنترل و شاهد گردید (P<۰/۰۵) اما سطح سرمی پروتیین تام کاهش معنی دار (P<۰/۰۵) نشان داد. تجویز گالیک اسید در دوزهای مختلف (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در موشهای صحرایی تیمار شده با اس سیتالوپرام در مقایسه با گروه تجربی ۱ موجب کاهش سطح سرمی ALT، AST، GGT، ALP، آلبومین و بیلی روبین تام گردید (P<۰/۰۵) اما سطح سرمی پروتیین تام افزایش معنی دار نشان داد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: اس سیتالوپرام می تواند در دوز ۱۰ mg/kg باعث اختلال در آنزیمهای کبدی و پارامترهای بیوشیمیایی خون شود. با این حال گالیک اسید بعنوان یک آنتی اکسیدان بویژه در دوز حداکثر (۲۰ mg/kg) می تواند موجب بهبود سطوح سرمی پروفایل کبدی و پارامترهای بیوشیمیایی خون در موشهای صحرایی نر تیمار شده با اس‌سیتالوپرام شود.

واژه های کلیدی: *اس سیتالوپرام، گالیک اسید، آنزیم های کبدی، پروفایل لیپیدی، بافت کبد، موش صحرایی*

لیلا سنجابی، مختارمختاری. بررسی تاثیر گالیک اسید بر سطح آنزیم های کبدی و برخی پارامترهای بیوشیمیایی خون در موش صحرایی نر تیمار شده با اس‌سیتالوپرام. مجله طب دامپزشکی جایگزین. ۱۴۰۳؛ ۷(۲۱): ۱۲۱۲-۱۲۲۵.

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

CC BY NC

* نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران.
Orcid: https://orcid.org/ 0000-0002-9051-6590 ، Email: m.mokhtari246@yahoo.com

مقدمه

افسردگی شایع ترین اختلال روانپزشکی در جهان است که ۴/۴ درصد از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار می دهد (World Health Organization, 2017). علیرغم مجموعه ای از روش های درمانی، مدیریت اختلالات افسردگی به دلیل بسیاری از عوامل از جمله میزان عود نسبتا بالا در حین درمان و عوارض جانبی نامطلوب داروهای موجود، همچنان دشوار است (Yang *et al.,* 2010; Clevenger *et al.,* 2018). مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین خط اول دارو درمانی برای اکثر بیماران مبتلا به افسردگی هستند زیرا در مقایسه با سایر داروهای ضد افسردگی موثرتر و به طور کلی قابل تحمل تر هستند. مکانیسم اصلی عمل مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین مهار بازجذب پیش سیناپسی سروتونین در ناقل سروتونین و متعاقبا افزایش سروتونین در غشای پس سیناپسی در سیناپس سروتونرژیک است (Chu & Wadhwa, 2020). جالب است که اثرات درمانی مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین را نمی توان به طور کامل با مهار ساده ناقل سروتونین خلاصه کرد و به این ترتیب مکانیسم های عمل بیشتری باید در کار باشد. یک نظریه فعلی بیان می کند که استرس عصبی ناشی از مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین باعث تغییر در هموستاز مغز می شود که منجر به کاهش ناقلین سروتونین در برخی از مناطق مغز و تنظیم مثبت در برخی دیگر می شود (Santarsieri & Schwartz, 2015). این مکانیسم ممکن است توضیح دهد که چرا اثرات درمانی کامل مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین چهار تا شش هفته پس از شروع، با وجود تغییرات فوری قابل توجه در میزان سروتونین محقق نمی شود. بنابراین واضح است که استفاده طولانی مدت از مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین می تواند اثرات نامطلوبی بر اندامهای مختلف بدن داشته باشد (Ng *et al.,* 2019).

اس سیتالوپرام با فرمول ساختاری $C_{20}H_{21}FN_2O$، ایزومر S ترکیب راسمیک سیتالوپرام است که یک مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین است که به طور گسترده در درمان های روانپزشکی و مراقبت های اولیه برای درمان افسردگی استفاده می شود. (Owens *et al.,* 2002; PubChem, 2004a). اس سیتالوپرام در انسان توسط ۳ آنزیم کبدی سیتوکروم (CYP 450) متابولیزه می شود که هر کدام سهم نسبتاً قابل مقایسه ای در کلیرانس ذاتی دارو دارند: CYP2C19 (36%)، CYP2D6 (30%) و CYP3A4 (34%) (von Moltke *et al.,* 2001). دی متیلاسیون اکسیداتیو N توسط سیستم آنزیمی CYP منجر به ایجاد دو متابولیت S-desmethylcitalopram (S-DCT) و S-didesmethylcitalopram (S-DDCT) می شود. این متابولیت ها به فعالیت دارویی اسیتالوپرام کمک نمی کنند و در مقادیر کم در پلاسما وجود دارند (PubChem, 2004a).

در میان تمام اندام های بدن انسان، کبد بیشترین تعداد عملکرد را انجام می دهد. فعالیت های چندگانه کبد مهم است و بر تمام سیستم های بدن از جمله سیستم عصبی تاثیر می گذارد. نارسایی کبد زمانی اتفاق می‌افتد که بخش‌های بزرگی از کبد آسیب می‌بینند و کبد دیگر قادر به فعالیت نیست. آسیب کبدی ناشی از دارو چهارمین عامل مهم بیماری کبدی در کشورهای غربی است (Schuster *et al.,* 2005).

گالیک اسید (۳،۴،۵- تری هیدروکسی بنزوئیک اسید) یک ترکیب طبیعی و پلی فنول است که در برگ‌های گندم،

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

سوماک، فندق، برگ‌های چای، پوست بلوط و سایر گیاهان یافت می‌شود (Sourani *et al.*, 2016; Esmaeilzadeh *et al.*, 2020). گالیک اسید آنتی اکسیدان قوی است که دارای فعالیت‌های ضد جهش زایی و ضد سرطان می‌باشد. اسید گالیک، از طریق مهار فعالیت تیروزین کینازی، فعالیت‌های ضد باکتریایی، ضد ویروسی، ضد التهابی و آنتی اکسیدانی خود را اعمال می‌کنند همچنین، اسید گالیک با کاهش اثر کلسیم درون سلولی در هموستاز کلسیم نقش دارد و از این رو اثرات ضد التهابی و ضد آپوپتوزیسی دارد (Sourani *et al.*, 2016).

با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای در خصوص تاثیر گالیک اسید و اس‌سیتالپرام بر عملکرد فیزیولوژیک کبد انجام نشده است بنابراین این مطالعه با هدف تاثیر گالیک اسید با دوزهای مختلف بر تغییرات فیزیولوژیک کبد در موشهای صحرایی نر بالغ تیمار شده با اس‌سیتالوپرام طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

حیوانات

حیوانات مورد استفاده در این مطالعه تجربی، ۴۹ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰±۲۲۰ گرم و سن حدود۸۰-۹۰ روز بود که از خانه پرورش حیوانات طب مقایسه ای دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری گردیدند و در خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی کازرون نگهداری شدند. پروتکل این پژوهش براساس قوانین و مقررات کار با حیوانات آزمایشگاهی به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون (شماره کد اخلاق: IR.IAU.KAU.REC.1401.050) رسید. قبل از شروع مطالعه جهت کاهش استرس و سازگاری با محیط نگهداری، حیوانات به مدت ۱ هفته در کنار یکدیگر نگهدار شدند. حیوانات در دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتیگراد، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبیت ۷۰٪ نگهداری شدند. حیوانات در قفس هایی از جنس پلی کربنات با ابعاد ۱۴×۲۱×۲۷ سانتی متر با سقفی مشبک از جنس استیل نگهداری شدند. در هر کدام از قفسها ۷ سر موش صحرایی نر بالغ نگه داری شد. غذای حیوانات به صورت غذای فشرده مخصوص موش ها بود که از شرکت دام و طیور استخر تهیه شد و آب و غذا به طور یکسان دریافت نمودند.

پروتکل مطالعه

حیوانات بصورت تصادفی به ۷ گروه معادل (n=7) گروه بندی شدند. گروه کنترل تیمار دارویی دریافت نکرد. گروه شاهد روزانه ۱ میلی لیتر آب مقطر بعنوان حلال دارو بصورت گاواژ دریافت نمود. گروه تجربی ۱، اس‌سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت گاواژ دریافت نمود. گروه تجربی ۲، گالیک اسید با دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت گاواژ دریافت نمود. حیوانات گروه تجربی ۳، هر روز ساعت ۹ صبح اس‌سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت گاواژ و سپس ساعت ۱۶ بعد از ظهر گالیک اسید با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت گاواژ دریافت نمودند. حیوانات گروه تجربی ۴، هر روز ساعت ۹ صبح اس‌سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت گاواژ و سپس ساعت ۱۶ بعد از ظهر گالیک اسید با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت گاواژ و دریافت نمودند و حیوانات گروه تجربی ۵، هر روز ساعت ۹ صبح اس‌سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت گاواژ و سپس ساعت ۱۶ بعد از ظهر گالیک اسید با دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

دریافت نمودند. وعده داوریی در تمام حیوانات به مدت ۲۸ روز بود. در انتهای مطالعه حیوانات با اتر (مرک، آلمان) بیهوش شدند و سپس با باز نمودن قفسه سینه و استفاده از سرنگ ۵ سی سی خونگیری بصورت مستقیم از بطن چپ قلب انجام شد. حدود ۵ سی سی خون از هر حیوان دریافت شد. نمونه به مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد نگهداری شدند تا فرآیند آگلوتیناسیون کامل شود. سپس، به مدت ۵ دقیقه و با دور ۳۰۰۰ سانتیریفیوژ شدند تا سرمها جدا گردد. سرمهای جدا شده در میکروتیوبهای برچسب دار ریخته شدند و تا زمان اندازه گیری سطوح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارتات ترانس‌آمیناز (AST)، گاماگلوتامین ترانسفراز (GGT)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، آلبومین، پروتیین تام و بیلی روبین تام در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردیدند.

اس سیتالوپرام

تجویز اس‌سیتالوپرام (دکتر عبیدی، ایران) براساس مطالعات قبلی و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت گاواژ یک بار در روز بود. از آب مقطر بعنوان حلال و رقت سازی اس‌سیتالوپرام استفاده شد (Ahmed *et al.,* 2020; Ng *et al.,* 2019; İlgin *et al.,* 2020).

گالیک اسید

تجویز گالیک اسید (Merck، آلمان) براساس مطالعات قبلی (Rakshit *et al.,* 2020) و با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت گاواژ و یک بار در روز بود. از آب مقطر بعنوان حلال و رقت سازی این دارو استفاده شد.

روش سنجش آنزیمهای کبدی و پارامترهای بیوشیمیایی خون

سطح سرمی ALT، AST، GGT، ALP، آلبومین، پروتیین تام و بیلی روبین تام با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر مدل RA-1000 (Technicon, USA) اندازه گیری شد. سطح سرمی ALT وAST براساس روش IFCC (international federation of clinical chemistry) و بدون افزودن Pyridoxal-50phosphate اندازه گیری شد. سطح سرمی ALP با استفاده از روش PGKC (Deutsche Gesellschaft Fur Klinische Chemie) و سطح سرمی GGT به روش آنزیماتیک طبق روش SZASZ اندازه گیری شدند. براساس روش فتومتریک، سطح سرمی پروتیین تام و آلبومین به ترتیب بر اساس روشهای Biuret و BCG (Bromocresol-Green) اندازه گیری شد. همچنین، سطح سرمی بیلی روبین تام با استفاده از روش فتومتریک و با استفاده از دیازو ۲ و ۴ دی کلرو آنیلین (DCA) اندازه‌گیری شد (Farashbandi *et al,.* 2021). آنزیمهای کبدی و پارامترهای بیوشیمیایی براساس دستورالعمل کیت شرکت سازنده (پارس آزمون، ایرن) اندازه گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

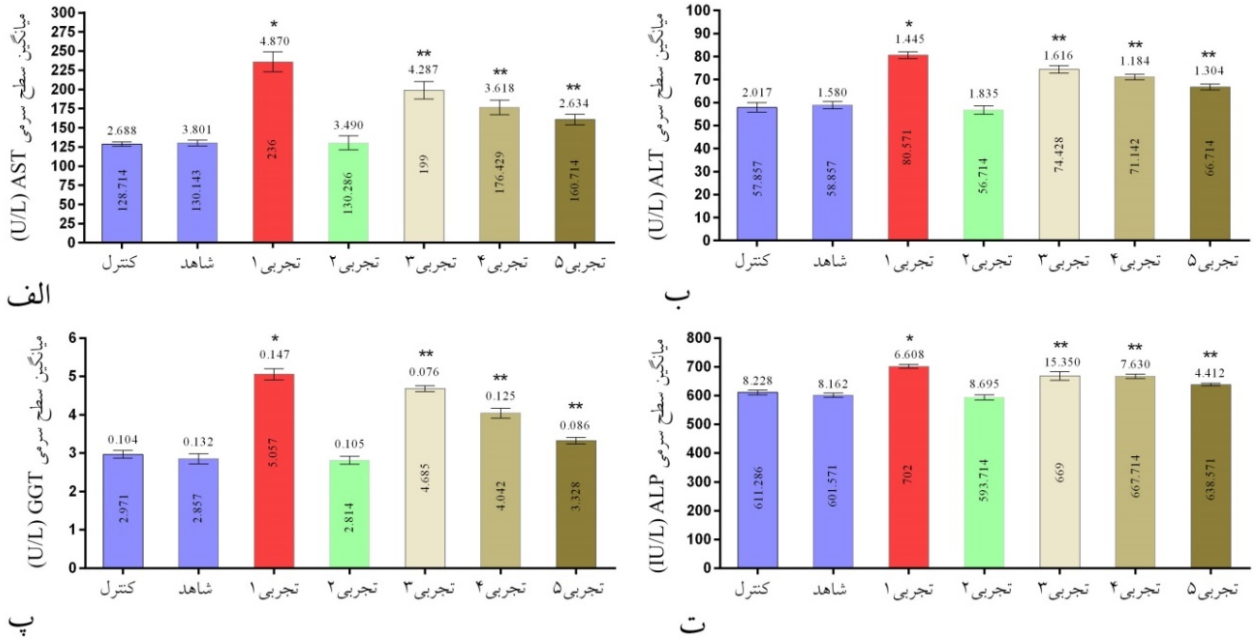
داده های حاصل با استفاده از نرم افزاری آماری SPSS ورژن ۲۰ (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) تجزیه و تحلیل شدند. از روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD برای مقایسه میانگین داده‌ها استفاده شد و مقادیر حاصل بصورت Mean±SEM در نمودارها بیان گردید و سطح معناداری $P<0.05$ در نظر گرفته شد. از نرم افزار Ghraphpad ورژن ۶ (GraphPad Prism, Inc.,

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

San Diego, CA, USA) برای رسم نمودارها استفاده گردید.

نتایج

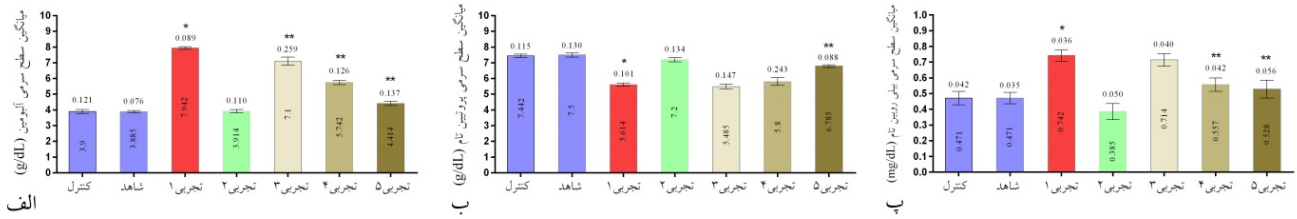
تجویز اس سیتالوپرام در گروه تجربی ۱ موجب افزایش سطح سرمی ALT، AST، GGT و ALP در مقایسه با گروه های کنترل و شاهد گردید (P<۰/۰۵). تجویز همزمان گالیک اسید و اس سیتالوپرام در گروه های تجربی ۳، ۴ و ۵ در مقایسه با گروه تجربی ۱ موجب کاهش سطح سرمی ALT، AST، GGT و ALP گردید (P<۰/۰۵) (شکل ۱ الف-ت).



شکل ۱. مقایسه میانگین و انحراف معیار از میانگین سطوح سرمی AST (الف)، ALT (ب)، GGT (پ) و ALP (ت) در گروه های مختلف. *: در مقایسه با گروه های کنترل و شاهد. **: در مقایسه با گروه تجربی ۱.

تجویز اس سیتالوپرام در گروه تجربی ۱ موجب افزایش سطح سرمی آلبومین در مقایسه با گروه های کنترل و شاهد گردید (P<۰/۰۵). تجویز همزمان گالیک اسید و اس سیتالوپرام در گروه های تجربی ۳، ۴ و ۵ در مقایسه با گروه تجربی ۱ موجب کاهش سطح سرمی آلبومین گردید (P<۰/۰۵) (شکل ۲ الف). تجویز اس سیتالوپرام در گروه تجربی ۱ موجب کاهش سطح سرمی پروتیین تام در مقایسه با گروه های کنترل و شاهد گردید (P<۰/۰۵). تجویز همزمان گالیک اسید و اس سیتالوپرام در گروه های تجربی ۵ در مقایسه با گروه تجربی ۱ موجب افزایش سطح سرمی آلبومین گردید (P<۰/۰۵) (شکل ۲ ب). تجویز اس سیتالوپرام در گروه تجربی ۱ موجب افزایش سطح سرمی بیلی روبین تام در مقایسه با گروه های کنترل و شاهد گردید (P<۰/۰۵). تجویز همزمان گالیک اسید و اس سیتالوپرام در گروه های تجربی ۴ و ۵ در مقایسه با گروه تجربی ۱ موجب کاهش سطح سرمی بیلی روبین تام گردید (P<۰/۰۵) (شکل ۲ پ).

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]



شکل ۲. مقایسه میانگین و انحراف معیار از میانگین سطوح سرمی آلبومین (الف)، پروتیین تام (ب)، GGT (پ) و بیلی روبین تام (پ) در گروه های مختلف. *: در مقایسه با گروه های کنترل و شاهد. **: در مقایسه با گروه تجربی ۱.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز اس سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم موجب افزایش سطح آنزیمهای کبدی (AST، ALT و GGT) و ALP در موشهای صحرایی گردید. بسته به الگوی آسیب کبدی، آسیب کبدی ناشی از دارو را می توان به عنوان آسیب به سلول های کبدی، کلستاتیک یا مختلط طبقه بندی کرد. آسیب سلول های کبدی با افزایش ALT سرم همراه با افزایش اندک یا بدون افزایش سطح ALP مشخص می شود. سطح بالای بیلی روبین سرم که در موارد آسیب سلولی شدید کبدی یافت می شود، نشان دهنده پیش آگهی ضعیف است (Aithal *et al.*, 2011). در حالی که آسیب کبدی کلستاتیک با افزایش قابل توجه ALP سرم و فقط کمی بالاتر از سطح ALT طبیعی مشخص می شود. در موارد آسیب مختلط، هر دو سطح ALT و ALP افزایش می یابد (Ng *et al.*, 2019).

با توجه به پاتوفیزیولوژی آسیب کبدی ناشی از دارو، تصور می شود که به دلیل سمیت کبدی مستقیم، غیر مستقیم یا خاص باشد. در مورد اس سیتالوپرام که به طور گسترده توسط کبد و عمدتاً از طریق سیستم سیتوکروم P450 (CYP3A4، CYP2C19 و تا حدی CYP2D6) متابولیزه می شود سمیت کبدی ممکن است به دلیل واسطه های سمی باشد (Ng *et al.*, 2019). تصور می‌شود که آسیب کبدی ناشی از دارو مستقل از دوز رخ می دهد اما ممکن است برخی جنبه‌های وابسته به دوز نیز وجود داشته باشد زیرا آسیب کبدی ناشی از دارو تمایل دارد در دوزهای متوسط و بالا رخ دهد (Friedrich *et al.*, 2016).

مسمومیت دارویی می تواند پیامدهای فاجعه باری مانند نارسایی اندام های حیاتی و مرگ داشته باشد (Pereira *et al.*, 2011, Huh *et al.*, 2012). در مورد داروهای ضد افسردگی، این معضل به دلیل پنجره درمانی باریک آنها و عوارض جانبی شدید قلبی و عصبی در مصرف بیش از حد مشخص می شود (Grundemar *et al.*, 1997). آنزیم کلیدی در متابولیسم آنها سیتوکروم P450 (CYP450) است (Xu *et al.*, 2016). با توجه به شواهد ذکر شده در بالا، هرگونه کاهش در عملکرد کبد می تواند باعث افزایش سطح سرمی این داروها و در نتیجه مصرف بیش از حد یا مسمومیت شود. علاوه بر این، نشان داده شده است که برخی از این داروها مانند مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین ممکن است مستقیما سمیت کبدی ایجاد کنند. این مکانیسم ترکیبی سمیت مستقیم و کاهش دفع می تواند به طور چشمگیری خطر مصرف بیش از حد و مسمومیت را افزایش دهد (Capella *et al.*, 1999; Friedenberg & Rothstein, 1996). به منظور ارزیابی میزان اختلال عملکرد کبد، در این مطالعه ترانس آمینازهای سرم اندازه

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

گیری شد، آنزیم هایی که در دوره التهاب کبدی و آسیب های سمی کبدی افزایش می یابند و می توانند به عنوان یک شاخص دقیق از تجزیه در غشاهای سیتوپلاسمی و/یا میتوکندری استفاده شوند. افزایش سطح ALT یک شاخص حساس بیماری کبدی است و به دلیل محل سیتوپلاسمی آن برای آسیب های کبدی در مقایسه با سطوح AST اختصاصی تر است. سلول‌های کبدی سطوح بالاتری از AST نسبت به ALT ذخیره می‌کنند، اما ALT عمدتا در سیتوپلاسم وجود دارد، جایی که غلظت آن بیشتر از AST است، در حالی که AST در هر دو مکان سیتوپلاسمی و میتوکندری وجود دارد (Feldman *et al.*, 2006). التهاب تقریبا به دنبال هر گونه آسیب بافتی/ارگانی در داخل بدن است. اکثر سلول های التهابی، ROS را به عنوان یک سلاح زیستی برای ایجاد یک محیط اکسیداتیو برای از بین بردن پاتوژن ها حمل می کنند. از آنجایی که کنترل تعادل ردوکس (اکسایش/کاهش) برای زندگی حیاتی است، GGT می تواند بعنوان یک نشانگر زیستی در گردش خون معرفی شود. در واقع، مطالعات نشان داده اند که GGT می تواند یک نشانگر زیستی برای بیماری های مختلف انسانی باشد (Hannuksela *et al.*, 2007). برای چندین دهه، افزایش فعالیت GGT در گردش خون به عنوان یک نشانگر زیستی برای بیماری های کبدی صفراوی در نظر گرفته شده است. اعتقاد بر این است که GGT از سلول های مرده کبد به دلیل آسیب های کبدی به دست می آید (Wang *et al.*, 2016). با این حال، GGT می تواند توسط هر بافتی غیر از کبد تولید شود (Franzini *et al.*, 2009). همچنین، مطالعات منتشر شده نشان داده است که افزایش GGT سرم نشانگرهای زیستی مستقلی از فعال شدن التهاب سیستمیک و افزایش استرس اکسیداتیو است (Bai *et al.*, 2022). استرس اکسیداتیو به سیروز کمک می کند. در استرس اکسیداتیو، گلوتاتیون اکسید شده افزایش می یابد و بیان کبدی GGT القا می شود (Irie *et al.*, 2012).

گالیک اسید یک ترکیب فنلی طبیعی با فعالیت های آنتی اکسیدانی شناخته شده است (Tung *et al.*, 2009). نشان داده شده است که گالیک اسید دارای اثرات آنتی اکسیدانی، محافظ کبدی و ضد التهابی است که توسط کاهش سطوح آنزیمهای آنتی اکسیدانی، کاهش سطوح آنزیمهای کبدی پلاسما و بیان نشانگرهای پیش التهابی ناشی از اس سیتالوپرام پشتیبانی می شود. بنظر می رسد اس سیتالوپرام توانایی آسیب کبدی را دارد که به طور آنزیمی توسط سیتوکروم P450 کبدی (CYP2E1) به متابولیت های حدواسط خود S-DCT و S-DDCT تبدیل می شود تا رادیکال های آزاد را تولید کنند (Ng *et al.*, 2019). رادیکالهای آزاد پراکسیداسیون لیپیدی غشای شبکه آندوپلاسمی را آغاز می کنند و باعث آسیب اکسیداتیو می شود. همچنین، تغییراتی در عملکرد انتقال و نفوذپذیری غشاء در کبد آسیب دیده وجود دارد که منجر به نشت آنزیم ها و سایر مولکول های حیاتی از سلول ها به جریان خون می شود. بنابراین، غلظت بیش از حد آنزیم های کبدی در جریان خون نشان دهنده آسیب حاد کبدی ناشی از مسمومیت با اس سیتالوپرام است (Ng et al., 2019; Ahn et al., 2007). در این مطالعه، اس سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش قابل توجه سطوح AST، ALT، ALP و GGT در مقایسه با گروه کنترل در موش‌های صحرایی شد. نتایج این مطالعات با مطالعات قبلی (Oriakhi *et al.*, 2017; Ng *et al.*, 2019) همبستگی دارد. برعکس، درمان با گالیک اسید در دوزهای پایین و بالاتر، افزایش فعالیت آنزیم‌های سرمی را در

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

آسیب کبدی ناشی از اس سیتالوپرام در موش‌های صحرایی کاهش داد، که با گزارش سایر مطالعات مطابقت دارد که اسید گالیک باعث کاهش AST پلاسما و سطوح ALT که در اثر آسیب حاد کبدی ایجاد شده‌اند، می‌شود (Locatelli *et al.*, 2013). Wang و همکاران مشاهده کردند که گالیک اسید (۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم) سطوح ALT، AST و GGT را در مقایسه با گروه آسیب دیده با CCl4 را کاهش داد (Wang *et al.*, 2014). تجویز یک فلاونوئید شناخته شده، در دوزهای روتین در درمان مدل موش القا شده با CCl4 کبدی، نتایج مشابهی با کاهش قابل توجه فعالیت آنزیم های ALT، AST و GGT سرم نشان داد (Jadon *et al.*, 2007). پتانسیل محافظت کبدی گالیک اسید می تواند با تثبیت غشاء و بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی از نشت آنزیم های داخل سلولی جلوگیری کند. علاوه بر این، گالیک اسید که یک آنتی اکسیدان است ممکن است رادیکال های آزاد تولید شده در پراکسیداسیون لیپیدی تحریک شده توسط CCl4 در داخل بدن را از بین ببرد و در فرآیند مهار زنجیره واکنش ها انجام شود. همچنین گزارش شده است که اسید گالیک به طور برگشت پذیری فعالیت CYP3A (Cytochrome P450, family 3, subfamily A) را در میکروزوم های کبدی انسان در شرایط آزمایشگاهی مهار می کند (Perazzoli et al., 2017).

آنتی اکسیدان ها گونه های فعال اکسیژن ناشی از آسیب سلولی را پاک می کنند و در نتیجه سلول ها را از آسیب محافظت می کنند. تحقیقات قبلی پیشنهاد می کنند که آنتی اکسیدان‌ها با مهار تولید گونه‌های اکسیژن فعال با سرکوب فعال‌سازی زیستی CytP450 از مواد شیمیایی و داروها به متابولیت‌های فعال، فعالیت خود را در داخل بدن اعمال می‌کنندآنتی اکسیدان ها همچنین مکانیسم اثر خود را با از بین بردن مستقیم رادیکال های آزاد با تنظیم کردن بیان ژن های کد کننده سوپراکساید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز انجام می دهند، فرآیندی که به عنوان پاکسازی شناخته می شود. اسید گالیک ممکن است به صورت کووالانسی به گروه‌های سولفیدریل روی Keap 1 متصل شود و باعث فعال شدن Nrf2 شود، در این فرآیند، عناصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی مرتبط با NRF2 را تحریک می‌کند. بنابراین، استفاده از ترکیباتی که قادر به فعال کردن مسیر NRF2-KEAP1 و القای ژن های دخیل در دفاع آنتی اکسیدانی هستند، به نظر می رسد یک استراتژی ممکن در بیماری های کبدی باشد (Ojeaburu *et al.*, 2021).

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز اس سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم موجب افزایش سطوح آلبومین و بیلی روبین تام و کاهش پروتیین تام در گروه تجربی ۱ گردید. با این حال و با تجویز گالیک اسید در گروه های تجربی ۳، ۴ و ۵ کاهش سطوح آلبومین و بیلی روبین تام و افزایش پروتیین تام مشاهده گردید. به دلیل واکنش پذیری، ROS به راحتی با همه ماکرومولکول های سلولی تعامل دارد. ROS پیوندهای فسفودی استری را که بازهای موجود در RNA و DNA را در کنار هم نگه می دارند، می شکند و ساختار زنجیره ای RNA و DNA را می شکند. اسیدهای چرب چند غیراشباع نیز در فرآیندی به نام پراکسیداسیون لیپیدی که ساختار طبیعی غشاء را مختل می کند و منجر به نکروز می شود، یک هدف اصلی برای اکسیداسیون توسط ROS هستند. علاوه بر این، ROS، به ویژه رادیکال هیدروکسیل، گروه SH از باقی مانده های سیستئین پروتئین ها را به دی سولفیدها یا سولفوکسید یا اسید سولفونیک اکسید می کند. از آنجایی که فعالیت آنزیمی

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

به سیستئین بستگی دارد، آنزیم ها توسط ROS غیرفعال می شوند. همچنین استرس اکسیداتیو با افزایش سیتوکین های مضر مانند تبدیل فاکتور بتا رشد یافته (TGF-β)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) به فیبروژنز کمک می کند (Muriel & Gordillo, 2016). بنابراین اختلال در سطوح پروتیین تام، آلبومین و بیلی روبین تام در این مطالعه می تواند توجیه پذیر باشد.

گالیک اسید یک مولکول مسطح متشکل از یک حلقه معطر با سه گروه هیدروکسیل فنلی است که ROS و RNS (گونه های فعال نیتروژن) را از بین می برد و از کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی برای جلوگیری از استرس اکسیداتیو جلوگیری می کند. گالیک اسید گونه‌های فعال و رادیکال‌های آزاد را از بین می‌برد و از مرگ سلولی جلوگیری می‌کند. یکی دیگر از اثرات مفید گالیک اسید، کاهش انتشار گلوتامات و جریان های کلسیم درون سلولی است که از استرس درون سلولی در میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی جلوگیری می کند. همه این مکانیسم‌ها می‌توانند کمک کنند که گالیک اسید تا حدی از مرگ سلولی و آپاپتوزیس جلوگیری کند. پیشنهاد شده است که مکانیسم محافظت عصبی دیگری از گالیک اسید شامل پیشگیری از استرس شبکه آندوپلاسمی است، که در آن نتایج نشان داد که گالیک اسید سطح بیان ژنهای مرتبط با آپاپتوزیس و تکثیر سلولی مانند Bax، BCl2 و p53 را تنظیم می‌کند. همچنین، ارتباط گالیک اسید با کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی پشتیبانی می‌شود و درمان با گالیک اسید می تواند در حفظ پروتئوستاز دخیل باشد (Blas-Valdivia *et al.*, 2021). نتایج حاصل از سطوح پروتیین تام، آلبومین و بیلی روبین تام در گروه های تجربی ۳، ۴ و ۵ بیانگر این مساله است که گالیک اسید با فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی خود توانسته است از آسیب سیتوکسیک اس سیتالوپرام بر بافت کبد جلوگیری کند.

از محدویتهای این مطالعه می توان به عدم بررسی هیستوپاتولوژیک کبد، دوره کوتاه مطالعه و عدم اندازه گیری فاکتورهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و التهاب مانند مالون دی آلدهید و TNF-α اشاره نمود. بنابراین پیشنهاد می گردد در مطالعات بعدی این موارد مد نظر قرار گیرد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق و مطالعات سایر محققان به نظر می رسد گالیک اسید با دارا بودن پلی فنولها که دارای اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی هستند می تواند با اثرات مخرب استرس اکسیداتیو متابولیت های اس سیتالوپرام مقابله کند. هر چند تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان برخود لازم می دانند از تمام افرادی که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند مراتب تشکر و قدردانی خود را ابراز نمایند.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می دارند که تضاد منافعی ندارند.

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

References

Ahmed LA., Shiha NA. and Attia AS. Escitalopram ameliorates cardiomyopathy in type 2 diabetic rats via modulation of receptor for advanced glycation end products and its downstream signaling cascades. Front Pharmacol, 2020; 11: 579206. doi: 10.3389/fphar.2020.579206.

Ahn TH., Yang YS., Lee JC., Moon CJ., Kim SH., Jun W., et al. Ameliorative effects of pycnogenol on carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative damage in rats. Phytother Res, 2007; 21: 1015-1019.

Aithal GP., Watkins PB., Andrade RJ., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H., et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther, 2011; 89: 806-815.

Bai C., Zhang M., Zhang Y., He Y., Dou H., Wang Z., et al. Gamma-glutamyltransferase activity (GGT) is a long-sought biomarker of redox status in blood circulation: a retrospective clinical study of 44 types of human diseases. Oxid Med Cell Longev, 2022 6; 2022: 8494076.

Blas-Valdivia V., Franco-Colín M., Rojas-Franco P., Chao-Vazquez A. and Cano-Europa E. Gallic acid prevents the oxidative and endoplasmic reticulum stresses in the hippocampus of adult-onset hypothyroid rats. Front Pharmacol, 2021; 12: 671614.

Capella D., Bruguera M., Figueras A. and Laporte, J. Fluoxetine- induced hepatitis: Why is postmarketing surveillance needed?. Eur J Clin Pharmacol, 1999; 55: 545-546.

Chu A. and Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2020.

Clevenger SS., Malhotra D., Dang J., Vanle B. and IsHak WW. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. Ther Adv Psychopharmacol, 2018; 8: 49-58. doi: 10.1177/2045125317737264.

Esmaeilzadeh M., Heidarian E., Shaghaghi M., Roshanmehr H., Najafi M., Moradi A., et al. Gallic acid mitigates diclofenac-induced liver toxicity by modulating oxidative stress and suppressing IL-1β gene expression in male rats. Pharm Biol, 2020; 58(1): 590-596. doi: 10.1080/13880209.2020.1777169.

Farashbandi AL., Shariati M. and Mokhtari M. Comparing the protective effects of curcumin and ursodeoxycholic acid after ethanol-induced hepatotoxicity in rat liver. Ethiop J Health Sci, 2021; 31(3): 673-682. doi: 10.4314/ejhs.v31i3.25.

Feldman M., Friedman LS. And Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed, Saunders Elsevier, 2006.

Franzini M., Corti A., Fornaciari I., Balderi M., Torracca F., Lorenzini E., et al. Cultured human cells release soluble gamma-glutamyltransferase complexes

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

tetrachloride induced damage in albino rats. J Ethnopharmacol, 2007; 109: 214-218.

Locatelli C., Filippi-Monteiro FB. and Creezynski-pasa TB. Alkyl esters of gallic acid as anticancer agents: a review. Eur J Med Chem, 2013; 20: 233-239.

Muriel P. and Gordillo KR. Role of Oxidative Stress in Liver Health and Disease. Oxid Med Cell Longev, 2016; 2016: 9037051.

Ng QX., Yong CSK., Loke W., Yeo WS. and Soh AYS. Escitalopram-induced liver injury: A case report and review of literature. World J Hepatol, 2019; 11(10): 719-724. doi: 10.4254/wjh.v11.i10.719.

Ojeaburu SI. and Oriakhi K. Hepatoprotective, antioxidant and, anti-inflammatory potentials of gallic acid in carbon tetrachloride-induced hepatic damage in Wistar rats. Toxicol Rep, 2021; 8: 177-185.

Oriakhi K., Uadia PO. and Eze G. Hepatoprotective potential of methanol extract of Tetracarpidum conophorum seeds in carbon tetrachloride induced liver damage. Clin Phytoscience, 2017; 4: 25.

Owens MJ and Rosenbaum JF. Escitalopram: a second-generation SSRI. CNS Spectrums. 2002; 7(suppl 1): 34-39.

Perazzoli MRA., Perondi CK., Baratto CM., Winter E., Creczynski-Pasa TB. and Locatelli C. Gallic acid and dodecyl gallate prevents carbon tetrachloride-induced acute and chronic hepatotoxicity

corresponding to the plasma b-GGT. Biomarkers, 2009; 14(7): 486-92. doi: 10.3109/13547500903093757.

Friedenberg FK., Rothstein KD. Hepatitis secondary to fluoxetine treatment. Am J Psychiatry, 1996; 153: 580.

Grundemar L., Wohlfart B., Lagerstedt C., Bengtsson F. and Eklundh G. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. Lancet, 1997; 349: 1602.

Hannuksela ML., Liisanantti MK., Nissinen AET. and Savolainen MJ. Biochemical markers of alcoholism. CCLM, 2007; 45(8): 953-961.

Huh D., Leslie DC., Matthews BD., Huh D., Leslie DC., Matthews BD., et al. A human disease model of drug toxicity-induced pulmonary edema in a lung-on-a-chip microdevice. Science Translational Medicine, 2012; 4(159): 159ra147.

İlgin S., Dagasan F., Burukoglu Donmez D., Baysal M. and Atli Eklioglu O. Evaluation of the hepatotoxic potential of citalopram in rats. Istanbul J Pharm, 2020: 50(3): 188-194.

Irie M., Sohda T., Iwata K., Kunimoto H., Fukunaga A., Kuno S., et al. Levels of the oxidative stress marker γ-glutamyltranspeptidase at different stages of nonalcoholic fatty liver disease. J Int Med Res, 2012; 40(3): 924-33. doi: 10.1177/147323001204000311.

Jadon A., Bhadauria M. and Shukla S. Protective effect of Terminalia belerica Roxb and gallic acid against carbon

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

Tung Y., Wub J., Huang C., Peng H., Chen Y. and Yang S. Protective effects of Acacia confusa bark extract and its active compound gallic acid against carbon tetrachloride-induced chronic liver injury in rats. Food Chem Toxicol, 2009; 3: 21-27.

von Moltke LL., Greenblatt DJ., Giancarlo GM., Granda BW., Harmatz JS. and Shader RI. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. Drug Metab Dispos, 2001; 29(8): 1102-9.

Wang D., Zhao Y., Sun Y. and Yang X. Protective effect of Ziyang tea polysaccharides on CCl4 –induced oxidative liver damage in mice. Food Chem, 2014; 143: 371-378.

World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2017.

Xu H., Zhang Y., Zhang F., Yuan SN., Shao F. and Wang W. Effects of duloxetine treatment on cognitive flexibility and BDNF expression in the mPFC of adult male mice exposed to social stress during adolescence. Front Mol Neurosci, 2016; 9: 95.

Yang H., Chuzi S., Sinicropi-Yao L., Johnson D., Chen Y., Clain A., et al. Type of residual symptom and risk of relapse during the continuation/maintenance phase treatment of major depressive disorder with the selective serotonin reuptake inhibitor

by enhancing hepatic antioxidant status and increasing p53 expression. Biol Pharm Bull, 2017; 40: 425-434.

Pereira GC., Silva AM., Diogo CV., Carvalho FS., Monteiro P. and Oliveira PJ. Drug-induced cardiac mitochondrial toxicity and protection: From doxorubicin to carvedilol. Current Pharmaceutical Design, 2011; 17(20): 2113-2129.

PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 146570, Escitalopram; [cited 2023 June 9].

Rakshit S., Nirala SK. and Bhadauria M. Gallic acid protects from acute multiorgan injury induced by lipopolysaccharide and d-galactosamine. Curr Pharm Biotechnol, 2020; 21(14): 1489-1504. doi: 10.2174/1389201021666200615165732.

Santarsieri D. and Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: A quick guide for clinicians. Drugs Context, 2015; 4: 212290. doi: 10.7573/dic.212290.

Schuster D., Laggner C. and Langer T. Why drugs fail--a study on side effects in new chemical entities. Curr Pharm Des, 2005; 11: 3545-3559.

Sourani Z., Pourgheysari B., Beshkar P., Shirzad H. and Shirzad M. Gallic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in lymphoblastic leukemia cell line (C121). Iran J Med Sci, 2016; 41(6): 525-530.

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

fluoxetine. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2010; 260: 145-150. doi: 10.1007/s00406-009-0031-3.

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

JOAVM
Journal of
Alternative Veterinary Medicine
joavm.kazerun.iau.ir

Research Article

Islamic Azad University
Kazerun Branch
Fars, Iran

Investigating the Effect of Gallic Acid on the Level of Liver Enzymes and Some Blood Biochemical Parameters in Male Rats Treated with Escitalopram

Leila Sanjabi, Mokhtar Mokhtari*

Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Received: 16/Jul/2023 Revised: 23/Aug/2023 Accepted: 16/Oct/2023

Abstract

Background and aim: Escitalopram is a drug that is used for the management and treatment of major depression and generalized anxiety disorders. This study aimed to investigate the protective effects of gallic acid as an antioxidant with different doses in rats treated with escitalopram.

Materials and Methods: In this experimental study, rats were divided into 7 groups including: control group, control group (1 ml of distilled water as drug solvent), experimental groups 1 (10 mg/kg of escitalopram) and 2 (mg 20/kg gallic acid), experimental groups 3, 4 and 5 (first 10 mg/kg escitalopram and then 5, 10 and 20 mg/kg gallic acid respectively) received by gavage for 28 days. At the end of the study, liver enzymes (ALT, AST and GGT) and blood biochemical parameters (ALP, albumin, total protein and total bilirubin) were measured.

Results: Escitalopram administration in experimental group 1 increased the serum levels of ALT, AST, GGT, ALP, albumin, and total bilirubin compared to the control and control groups ($P<0.05$), but the serum total protein level decreased significantly ($P<0.05$). The administration of gallic acid in different doses (5, 10 and 20 mg/kg) in rats treated with escitalopram decreased the serum levels of ALT, AST, GGT, ALP, albumin and total bilirubin compared to experimental group 1 ($P<0.05$), but the total protein serum level showed a significant increase ($P<0.05$).

Conclusion: Escitalopram in a dose of 10 mg/kg can cause disturbances in liver enzymes and blood biochemical parameters. However, gallic acid as an antioxidant, especially at the maximum dose (20 mg/kg), can improve serum levels of liver profile and blood biochemical parameters in male rats treated with escitalopram.

Keywords: *Escitalopram, Gallic acid, Liver enzymes, Lipid profile, Liver, Rat*

Cite this article as: Leila Sanjabi, Mokhtar Mokhtari. Investigating the effect of gallic acid on the level of liver enzymes and some blood biochemical parameters in male rats treated with escitalopram. J Altrn Vet Med. 2024; 7(21): 1212-1225.

[Downloaded from joavm.kazerun.iau.ir on 2025-04-04]

**** Corresponding Author***
Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran.
E-mail: m.mokhtari246@yahoo.com, Orcid: https://orcid.org/0000-0002-9051-6590