

The Effect of Harmaline on Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase, and Albumin in Normal and Diabetic Rats

Sahar Molzemi¹, Nahid Bolbolhaghighi^{2,*}, Amirhosein Toozandeh Jani³, Amir Hossin Ashnaei¹, Hanie Ghodrati nia³, Omid Moridpur³

¹ School of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

² Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran

³ Department of Medical Radiation Engineering, Faculty of Engineering, Islamic Azad University, Shahrood Branch, Shahrood, Iran

ABSTRACT

Background:

Currently, diabetes is one of the most common diseases that has a devastating effect on the body and causes free radicals in the body. One of the most important organs in the body that metabolizes and analyzes hormones and various substances is the liver (the largest gland of the body). Therefore, in order to cope with the damaging effects of diabetes and its effect on some liver enzymes, strong antioxidants have been needed. In this study, we tried to assess the effects of harmaline on albumin and some liver enzymes.

Materials and Methods:

In this study, 35 male vistar rats with a weight range of 180-200 g were divided into five groups of seven in control group (that received citrate buffer as they became diabetic) and case group (diabetic with intraperitoneal injection of 55 mg/kg streptozotocin), experimental group 1 (diabetic and subcutaneously receiving 10 mg/kg harmaline), experimental group 2 (diabetic and received subcutaneous dose of 15 mg/kg of harmaline), and experimental group 3 (diabetic and received 20 mg/kg of harmaline subcutaneously) and After two months of becoming diabetic, rats received subcutaneous medication of various doses of harmaline for two weeks. Then, anesthesia was achieved in rats with ketamine and zylazine, and blood sampling was conducted directly from the heart. After separating serum to measure glucose and insulin, samples were delivered to the laboratory.

Results:

In this study, a significant decrease was observed in the amount of albumin in the experimental groups compared with the control group and a significant increase was observed in the amount of aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase enzymes in experimental groups compared with the control group. In experimental diabetic groups, the amount of albumin has also shown no significant changes compared with the other diabetic groups.

Conclusion:

This study showed that taking harmaline caused a disturbance in the balance of liver enzymes and elevated serum albumin levels in healthy and diabetic rats. has changed the balance of liver enzymes and increased blood albumin in healthy rats, while liver enzymes increased in diabetic groups as dosage increased.

Keywords: Harmaline, Albumin, Liver Enzymes

please cite this paper as:

Molzemi S, Bolbolhaghighi N, Toozandeh Jani AH, Ashnaei AH, Ghodrati nia H, Moridpur O. The Effect of Harmaline on Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase, and Albumin in Normal and Diabetic Rats. *Govaresh* 2019;24:40-45.

*Corresponding author:

Nahid Bolbol haghighi, M.SC
Shahrood University of Medical Sciences, School of
Nursing and Midwifery, Shahrood, Iran
Telefax: + 98 23 32242304
E-mail: nbhaghighi349@yahoo.com

Received: 06 Dec. 2018

Edited: 01 Mar. 2019

Accepted: 02 Mar. 2019

بررسی اثر هارمالین بر میزان آنزیم های آسپارات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز و میزان آلبومین در موشهای سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

سحر ملزمی^۱، ناهید بلبل حقیقی^{۲*}، امیر حسین توننده جانی^۲، امیر حسین آشنایی^۱، هانیه قدرتی نیا^۲، امید مریدپور^۲

^۱ گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود، ایران
^۲ گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران
^۳ گروه مهندسی پرتوپزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

در دنیای امروز دیابت یکی از شایع ترین بیماری ها بوده و اثرات مخرب فراوانی بر بدن می گذارد و باعث ایجاد رادیکال آزاد در بدن می شود. یکی از ارگان های مهم بدن که متابولیسم و آنالیز هورمون ها و مواد مختلف در بدن را بر عهده دارد کبد (بزرگترین غده بدن) است از این رو برای مقابله با اثرات مخرب دیابت و تأثیر آن بر برخی آنزیم های کبدی نیاز به آنتی اکسیدان قوی بوده است که در این تحقیق سعی در بررسی اثرات هارمالین بر آلبومین و برخی آنزیم های کبدی خواهیم کرد.

روش بررسی:

در این مطالعه ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار، با محدوده وزنی ۲۰-۱۸۰ گرم به ۵ گروه ۷ تایی در گروه های کنترل (که همزمان با دیابتی شدن موش ها بافر سیتراک دریافت کردند)، گروه شاهد (دیابتی، با ۵۵ میلی گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین که بصورت درون صفاقی دیابتی شدند)، گروه تجربی ۱ (دیابتی و دریافت دارو بصورت زیر جلدی با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم هارمالین) و گروه تجربی ۲ (دیابتی و دریافت دارو بصورت زیر جلدی با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم هارمالین) و گروه تجربی ۳ (دیابتی و دریافت دارو بصورت زیر جلدی با دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم هارمالین) تقسیم شدند و سپس بعد از گذشت دو ماه دیابتی شدن موش ها دارو با دوزهای مختلف بصورت زیر جلدی به مدت ۲ هفته تزریق شد. بعد از آن موش ها را با کتامین و زایلیزین بیهوش کرده خونگیری مستقیم از قلب انجام داده و بعد از جداسازی سرم برای سنجش آنزیم های کبدی و آلبومین، نمونه ها را تحویل آزمایشگاه شد.

یافته ها:

در این بررسی کاهش معنی داری در میزان آلبومین گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل و همچنین افزایش معنی داری در میزان آنزیم های SGOT و SGPT در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد.

نتیجه گیری:

این تحقیق نشان داد که مصرف هارمالین باعث بر هم زدن تعادل آنزیم های کبدی و افزایش میزان آلبومین خون در موش های سالم گردید و در گروه دیابتی هرچه دوز دارو افزایش یافت میزان آنزیم های کبدی نیز افزایش یافت.

کلید واژه: هارمالین، بافت کبد، موش صحرایی رت، نژاد ویستار

گوارش/ دوره ۲۴، شماره ۱/ بهار ۱۳۹۸-۴۵-۴۰

زمینه و هدف:

هارمالین (هارمیدین، هارمالول میتل به فرمول C₁₃H₁₄N₂O، به وزن مولکولی ۲۱۴/۲۶۳ مول/گرم و با نام علمی 7-methoxy-1-methyl-4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b]indole است)، از دانه اسپند (P.h) و همچنین از دانه دیگری به نام Banisteria caapi spruce که از تیره Malpighia ceae است استخراج و مشابهت این ماده با هارمیدین در سال ۱۹۶۵ توسط روبینسون^۱ محقق گردید. و نشر آن توسط اسپات^۲

*نویسنده مسئول: ناهید بلبل حقیقی

گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

تلفن و نمابر: ۰۲۳-۳۲۲۴۲۳۰۴

پست الکترونیک: nbhaghghi349@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۹/۱۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۷/۱۲/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۲/۱۱

1. Robinson
2. Spath

محدوده وزنی 20 ± 200 گرم، خریداری شده از موسسه پاستور آمل استفاده گردید. نمونه ها به منظور انطباق با محیط، از یک هفته قبل از شروع آزمایش، در محیط آزمایشگاه با دمای 2 ± 22 درجه سلسیوس قرار گرفته و به طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

سپس موش ها به طور تصادفی به ۷ گروه ده تایی تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل: شامل ۷ سر موش که به منظور حفظ تعادل بافر سیرتات را بصورت درون صفاقی دریافت کردند.

۲- گروه شاهد: شامل ۷ سر موش که با دوز ۵۵ میلی گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین که بصورت درون صفاقی دیابتی شدند.

۳- گروه تجربی اول: شامل ۷ سر موش که پس از گذشت دو ماه از دیابتی شدن دریافت دارو بصورت زیر جلدی با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم هارمالین دریافت کردند.

۴- گروه تجربی دوم: شامل ۷ سر موش که پس از گذشت دو ماه از دیابتی شدن دریافت دارو بصورت زیر جلدی با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم هارمالین دریافت کردند.

۵- گروه تجربی سوم: شامل ۷ سر موش که پس از گذشت دو ماه از دیابتی شدن دریافت دارو بصورت زیر جلدی با دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم هارمالین دریافت کردند.

در پایان پس از بیهوشی با مخلوط کتامین - زایلین از تمام نمونه ها خون گیری از قلب به عمل آمده و سرم بدست آمده برای انجام آزمایش های بیوشیمیایی به آزمایشگاه انتقال یافت. خون گرفته شده درون لوله آزمایش ریخته شده و در دمای آزمایشگاه به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفت، تا تشکیل لخته دهد.

نمونه ها به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ با دور ۴۰۰۰ rpm قرار گرفتند، تا سرم آنها جدا شود.

سرم ها توسط سمپلر به لوله های اپندروف شماره گذاری شده منتقل گردیده و در فریزر منهای ۲۰ درجه سانتی گراد قرار گرفتند. سپس نمونه ها جهت اندازه گیری میزان آلبومین سرم تحویل آزمایشگاه گردید.

اندازه گیری آلبومین بوسیله کیت آلبومین شرکت پارس آزمون به روش فتومتریک انجام شد. ملزومی و همکاران در مقاله ای تحت عنوان بررسی اثر خوراکی ریتالین بر میزان آلبومین خون و برخی آنزیم های کبدی بیان داشتند که مصرف خوراکی ریتالین باعث بر هم زدن تعادل آنزیم های کبدی و افزایش میزان آلبومین خون گردید و در تحقیق آنها تقسیم بندی گروه ها با تقسیم بندی گروه های تحقیق حاضر یکسان بوده است. (۱۲)

آنالیز آماری:

برای بررسی تغییرات آنزیم های کبدی و میزان آلبومین در گروه های مختلف براساس آزمون One way anova و آزمون تکمیلی Tukey تحت نرم افزار آماری spss با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج آزمایش ها به صورت $Mean \pm SD$ گزارش شد. مرز استنتاج آماری نتایج ($P \leq 0/05$) و ($P \leq 0/01$) و ($P \leq 0/001$) در نظر گرفته شد. در نهایت هیستوگرام های مربوطه با استفاده از نرم افزار Excel 2010 رسم گردید.

و لدر^۱ انجام شد. (۱) هارمالین اولین بار توسط گویی گویپزل^۲ در سال ۱۸۴۱ از ریشه دانه های اسپند جدا شده و عمده ترین آلکالوئید اسپند است. (۳ و ۲) در سال ۱۹۳۰ اولین بار توسط هاسنفراتز^۳ سنتز شد بلورهای آن بصورت منشورهای بی رنگ و یا زرد کم رنگ بوده و از نظر نوری غیرفعال هستند. بطور جزئی در آب، الکل و اتر حل می شود، در الکل داغ و اسیدهای رقیق کاملاً محلول است. (۴) فرم هیدروکلراید آن به صورت بلورهای سوزنی شکل زرد رنگ بوده و نسبتاً در آب محلول است و در اثر اکسایش به هارمین در اثر احیاء به مشتق تتراهیدرو تبدیل می شود. (۵ و ۶) نوشیدنی که به طور سنتی در آمریکای جنوبی از گیاه بی کاپی^۴ و گیاهان توهم زا دیگر تهیه می شود حاوی آلکالوئید N,N دی متیل تریپتامین است. (۷ و ۸) استفاده از گیاهان حاوی آلکالوئید-N,N دی متیل تریپتامین (DMT) عامل توهم زا باعث ابتلا به بیماری روانی می شود. با این حال مصرف خوراکی آن تا دوز ۱۰۰۰ میلی گرم غیرفعال است. تزریق بیش از ۲۵ میلی گرم آن اثر روانگردانی دارد. (۹ و ۱۰) آلکالوئیدها باعث متابولیسم کردن مونوآمین اکسیداز به متابولیت های غیرفعال می شوند. ساقه و پوست گیاه بی کاپی نیز دارای بتا کربولین هارمین و هارمالین است. (۱۱) این بتا کربولین ها روانگردان نیستند، اما آنها آنزیم مونوآمین اکسیداز را مهار می کنند. ترکیباتی از هر دو گیاه بی کاپی و اسپند منجر به آثار روانگردانی می شود. گیاه اسپند در یک مرد ۲۵ ساله مبتلا به دیابت بعد از مصرف عصاره گیاهی باعث مرگش شد. خون او حاوی N,N دی متیل-تریپتامین و بتا کربولین ها بود. علاوه بر این در خون ۵-متوکسی N,N- دی متیل تریپتامین شناسایی شد که در گیاه اسپند وجود ندارد، بنابراین گیاه اسپند نمی تواند مسمومیت کشنده ایجاد کند N,N- دی متیل-تریپتامین و بتا کربولین ها معمولاً باعث بیماری جدی نمی شوند و زندگی را تهدید نمی کنند، و مصرف دوزهای بالینی و مجاز آنها می تواند اثرات قابل توجهی در رفتار و کبد داشته باشد. (۱۱) افراد دیابتی زیادی از هارمالین و عصاره اسپند برای شل کننده عضلانی استفاده می کنند. با توجه به این که دیابت باعث بر هم زدن تعادل آنزیم های کبدی و متابولیسم بدن می شود، بر آن شدیم که به بررسی اثر هارمالین بر برخی آنزیم های کبدی و آلبومین خون افراد سالم و دیابتی بپردازیم.

هارمالین از سد خونی مغزی عبور و در نتیجه می تواند کولین استراز مغزی را نیز مهار و باعث افزایش استیل کولین در مغز شود که افراد زیادی برای درمان سختی عضلانی از عصاره اسپند بعنوان شل کننده عضلانی استفاده می کنند. (۱۱)

از این رو با توجه به این که دارو در کبد متابولیسم می شود، بر آن شدیم که در طی پژوهشی به بررسی اثر مصرف هارمالین برخی آنزیم های کبدی و آلبومین خون در موش صحرایی نر نژاد ویستار بپردازیم.

روش بررسی:

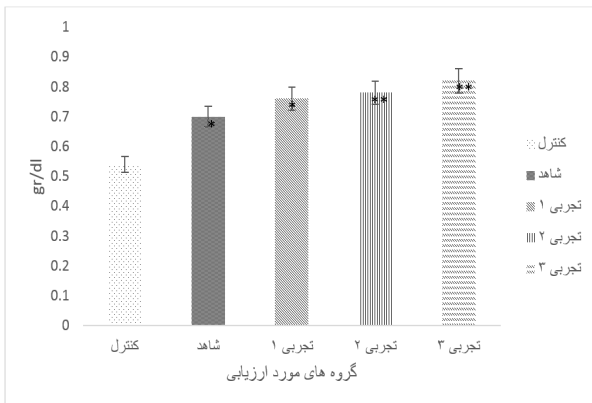
در این مطالعه از ۳۵ سر موش صحرایی نر بالغ، نژاد ویستار با

1. Lederer
2. Gobe Goegel
3. Hasenfratz
4. B.Caapi

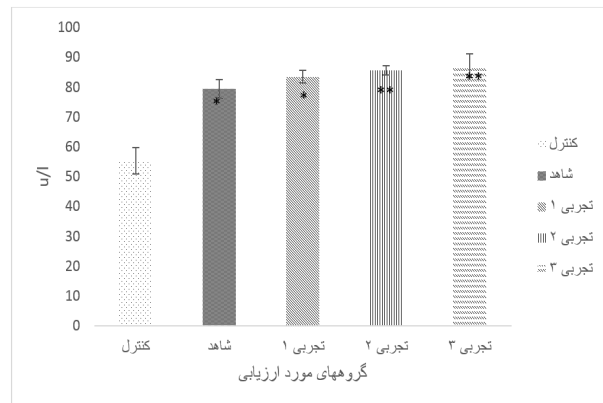
جدول ۱: تغییرات البومین و آنزیمهای کبدی

پارامترها	آسپاراتات آمینو ترانسفراز سرم U/L SGOT	آلانین آمینو ترانسفراز سرم U/L SGPT	آلبومین سرم g/dl
کنترل	70/02 ± 4/2	55/4 ± 4/43	0/54 ± 0/06
شاهد	82/04 ± 3/2**	79/4 ± 3/03**	0/7 ± 0/01*
تجربی ۱	85/3 ± 4/8*	83/5 ± 2/2*	0/76 ± 0/04*
تجربی ۲	88/43 ± 3/9**	85/6 ± 1/6**	0/78 ± 0/05**
تجربی ۳	89/67 ± 4**	87/1 ± 4/01**	0/82 ± 0/01**

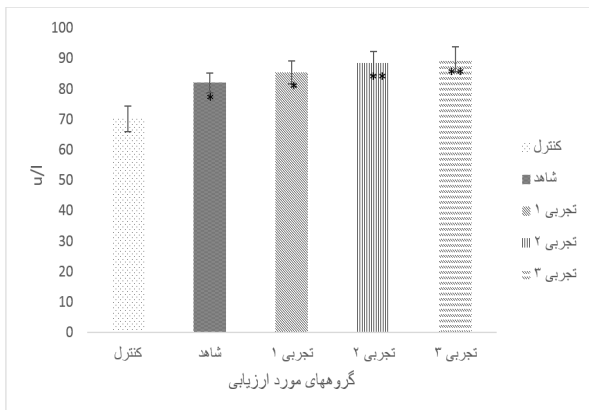
علامت * و ** نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه های مورد بررسی در سطح $P \leq 0/05$ و $P \leq 0/01$ می باشد.



نمودار ۱: تغییرات البومین



نمودار ۲: تغییرات آنزیم SGPT



نمودار ۳: تغییرات آنزیم SGOT

یافته ها:

جدول ۱ اعداد مربوط به تغییرات آلبومین و آنزیم های کبدی را نیز نشان می دهد.

نمودار ۱، مقایسه میانگین \pm انحراف معیار تغییرات آلبومین بین گروه های مورد ارزیابی را نتایج نشان می دهد، افزایش معنی داری در مقدار آلبومین سرم شاهد نسبت به کنترل مشاهده گردید و افزایش معنی داری در مقدار آلبومین سرم، در گروه های تجربی نسبت به کنترل و شاهد دیده شد. (علامت * و ** و *** نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه های مورد بررسی در سطح $P \leq 0/05$ و $P \leq 0/01$ و $P \leq 0/001$ می باشد).

نمودار ۲، مقایسه میانگین \pm انحراف معیار تغییرات SGPT بین گروه های مورد ارزیابی را نتایج نشان می دهد، افزایش معنی داری در مقدار SGPT سرم شاهد نسبت به کنترل مشاهده گردید و افزایش معنی داری در مقدار SGPT سرم، در گروه های تجربی نسبت به کنترل و شاهد دیده شد. (علامت * و ** و *** نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه های مورد بررسی در سطح $P \leq 0/05$ و $P \leq 0/01$ و $P \leq 0/001$ می باشد).

نمودار ۳، مقایسه میانگین \pm انحراف معیار تغییرات SGOT بین گروه های مورد ارزیابی نتایج نشان می دهد، افزایش معنی داری در مقدار SGOT سرم گروه شاهد نسبت به کنترل مشاهده گردید و همچنین افزایش معنی داری در مقدار SGOT، گروه های تجربی نسبت به کنترل دیده شد. (علامت * و ** و *** نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه های مورد بررسی در سطح $P \leq 0/05$ و $P \leq 0/01$ و $P \leq 0/001$ می باشد).

بحث:

هارمالین از مشتقات بتا کربولین بوده و در برخی از دوزها منجر به اختلال در حرکات مهارتی گردیده، لرزش عضلانی ایجاد می کند، اکثر این اختلالات نتیجه اثر هارمالین بر مسیر زیتونی مخچه ای است، این مولکول ها با اثر بر نورون های مخچه که همزمان و منظم عمل می کنند، در عملکرد مخچه اختلال بوجود می آورند. شواهد نشان داد که هارمالین می تواند کولین استراز را مهار کند و افراد بسیاری برای کاهش سختی عضلات از هارمالین استفاده می کنند (۱۳)، در نتیجه

در این پروژه نیز به بررسی میزان برخی آنزیم های کبدی چون آسپارات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز نیز پرداخته شد. به علت وجود بتا کربولین و بر هم زدن مکانیسم عمل آمینوترانسفراز ها، هرچه دوز دارو بیشتر می شد میزان آنزیم های کبدی نیز افزایش می یافت. استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان ژن فاکتور رشد در سلول های اندوتلیال، مزانشیمال در بافت کبد سبب افزایش میزان آنزیم های کبدی می گردد (جدول ۱) (۱۶) و همچنین سبب افزایش بیان ژن فاکتور های رشدی مختلف از جمله $TGF-\beta$ و $CTGF$ و $PDGF$ در سلول های اندوتلیال، سلول های مزانشیمی، فیبروبلاست ها و ماکروفاژ ها می شوند (نمودار ۲ و ۳). (۱۸ و ۱۷)

در گروه های تجربی دیابتی نیز میزان آنزیم های کبدی نسبت به شاهد افزایش معنی داری یافت که بعلت وجود دیابت تیپ ۱ که با تخریب سلول های بتای پانکراس با استرپتوزوتوسین می باشد، ایجاد شده است. بویترگر^۲ و همکاران بیان داشتند که هارمالین آنزیم کولین استراز عضله را مهار می کند، بنابراین نمی تواند استیل کولین را هیدرولیز کند، بنابراین باعث افزایش تجمع استیل کولین و افزایش نیروی انقباض عضله و میزان انقباض افزایش و میزان شل شدگی عضله کاهش می یابد. اما اگر مقدار هارمالین افزایش یابد، افزایش تجمع استیل کولین، باعث تحریک بیشتر عضله، ایجاد خستگی و شل شدگی آن می شود. (۱۹)

پرووین^۳ و همکاران در پژوهش های خود بیان داشتند که هارمالین باعث کاهش جریان کانال های کلسیمی حساس به ولتاژ می شود شاید بتوان علت شل شدگی عضلات بوسیله هارمالین را به اثر آن بر کانال های کلسیمی پایانه عصبی در محل اتصال عصبی عضلانی و کاهش نفوذ یون کلسیم و ممانعت از اتصال وزیکول های استیل کولین به پایانه عصبی و خروج استیل کولین به فضای سیناپسی نسبت داد و در نهایت مانع انقباض و در نتیجه شل شدگی عضلات مخطط می شود. (۲۰)

به طور کلی بر اساس سوابق پژوهش های انجام شده؛ این مطالعه، اولین گزارشی است که نشان دهنده اثر هارمالین بر بررسی آنزیم های کبدی و آلبومین سرم در موش های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین است، که طی ۱۵ روز (دراز مدت)، توانسته است عوارض زیادی را بر آنزیم های کبد بدنبال داشته باشد و علت انتخاب دوره دراز مدت این است که، در طی تزریق زیر جلدی دارو اثرات خود را در بدن بگذارد.

بنابراین با توجه به یافته های پژوهش حاضر، دوزهای مختلف هارمالین اعم از ۱۰ و ۱۵ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم برای افراد با سختی عضلانی توصیه نمی گردد چراکه آسیب های جدی به کبد بر هم زدن تعادل آنزیم های کبدی خواهد شد. هدف از این مطالعه بررسی اثر طولانی مدت و مکرر هارمالین بر آنزیم های کبدی و آلبومین سرم در موشهای رت نر نژاد ویستار بوده است.

انتظار می رود که به طور تئوریک مهار کولین استراز باعث افزایش انقباض شود، اما گزارش های محدودی وجود دارد که نشان می دهد که در برخی از دوزهای هارمالین قادر است اثر شل کنندگی داشته باشد با توجه به این که هارمالین داروی گیاهی است و عوارض کمی در کاربرد کلینیکی دارد و بیماری های متفاوت وجود دارد که برای درمان نیاز به شل شدن عضله دارند و افراد زیادی در رژیم های غذایی خود با مصرف اسپند که دارای ماده مؤثره هارمالین نیز می باشند سعی در کاهش وزن و موارد دیگر را دارند که از جمله آن می توان به کم کردن سرعت پیری و افزایش انرژی، آنتی اکسیدان، مدوله ایمنی بدن، ضد التهاب، ضد زخم معده، مقوی تنفسی (۳)، تنظیم کننده پلاکت، ضد هیپرلیپیدمی، تنظیم کننده کلسترول، ضد چاقی، کاهش تری گلیسرید، محافظ قلب و عروق، ضد ترومبوز^۱، اشاره کرد (۲۰۱) که البته جز خواص برتر هارمالین می باشد اما در پژوهش حاضر به بررسی آثار هارمالین بر آنزیم های کبدی و آلبومین سرم پرداختیم که محل اصلی آنالیز داروها و مواد غذایی در کبد می باشد:

هارمالین از سد خونی مغزی عبور می کند در نتیجه می تواند کولین استراز مغزی را نیز مهار و باعث افزایش استیل کولین در مغز شود. (۱۱) تحقیقات پیشین نشان دادند هر ماده ای که بتواند استیل کولین را در مغز افزایش دهد قادر است قدرت حافظه فرد را بهبود بخشیده و بدلیل افزایش حافظه گاها افراد دیابتی و سالم نیز به همین منظور از هارمالین استفاده می نمایند.

هارمالین از طریق اختلال در تولید pyridoxal phosphate enzyme و همچنین با تولید بیش از حد اکسیژن های واکنشی و سوبه های مختلف رادیکال های آزاد از جمله ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین (8-OH-DG) و ۸-هیدروکسی آدنین، و ۷-متیل ۸-هیدروکسی گوانین، باعث آسیب به DNA، پروتئین ها و لیپید ها می شود. در مجموع آسیب های پروتئینی ایجاد شده توسط ROS در محیط های طبیعی و داخلی بدن مهم است، چرا که بر عملکرد رسپتورها، آنزیم ها و پروتئین های انتقالی اثر می گذارد و در تخریب های ثانویه دیگر بیومولکول ها از طریق غیرفعال کردن آنزیم های دفاعی آنتی اکسیدانی و آنزیم های بازسازی کننده هم شرکت دارند. (۱۱ و ۱۰)

آلبومین نقش انتقال مواد بیوشیمیایی را در سیستم گردش خون به عهده دارد و همچنین به عنوان یک پروتئین کوچک، یون های فلزی موجود در محیط زیست سلول ها را که، باعث پیشرفت و گسترش واکنش های پراکسیداسیون سلولی می شوند، جذب نموده و دور می سازد. (۱۲ و ۱۳) از این رو مصرف هارمالین بصورت دراز مدت به علت اختلال در تولید و ترشح آلبومین باعث عدم تعادل میزان آلبومین سرم و افزایش معنی داری آن در گروه شاهد نسبت به کنترل گردید و همچنین سبب افزایش آلبومین سرم در گروههای تجربی نسبت به شاهد نیز گشت چرا که در بیماری دیابت کلیه ها نیز دچار اختلال شده و پروتئین بیشتری دفع کرده و بدن را مجبور به جبران کمبود پروتئین کرده و میزان آلبومین نیز افزایش می یابد (نمودار ۱). (۱۴ و ۱۵)

2. Boettger
3. Pervin

1. Thrombosis

REFERENCES:

1. Cigdem T, Gamze A. Effect of palmatine on periodontal tissue destruction in experimental periodontitis rat model. *J Clin Analyt Med* 2017;8:390-4.
2. Campos R, Rocha C, Batista J, Sampaio L, Bruna F, de Moraes M, et al. Antifungal Activity of Palmatine against Strains of *Candida* spp. Resistant to Azoles in Planktonic Cells and Biofilm. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2018;7:3657-69.
3. Kaline S, Chaves M, Mendes Feitosa C. Pharmacological activities palmatine alkaloid compound isolated from *Guatteria friesiana* prospects for new drug development. *Asian J Biomed Pharmaceut Sci* 2016;6:35-39.
4. Kaufmann D, Kaur Dogra A, Tahrani A, Herrmann F, Wink M. Extracts from Traditional Chinese Medicinal Plants Inhibit Acetylcholinesterase, a Known Alzheimer's Disease Target. *Molecules* 2016;21:E1161.
5. Zhou JT, Li CL, Tan LH, Xu YF, Liu YH, Mo ZZ, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* and Its Associated Urease by Palmatine: Investigation on the Potential Mechanism. *PLoS One* 2017;12:e0168944.
6. Yan B, Wang D, Dong S, Cheng Z, Na L, Sang M, et al. Palmatine inhibits TRIF-dependent NF- κ B pathway against inflammation induced by LPS in goat endometrial epithelial cells. *Int Immunopharmacol* 2017;45:194-200.
7. Iseri PK, Karson A, Gullu KM, Akman O, Kokturk S, Yardymoglu M, et al. The effect of memantine in harmaline-induced tremor and neurodegeneration. *Neuropharmacology* 2011;61:715-23.
8. Hilber P, Chapillon P. Effects of harmaline on anxiety-related behavior in mice. *Physiol Behav* 2005;86:164-7.
9. Pinner E, Padan E, Schuldiner S. Amiloride and harmaline are potent inhibitors of Nhab, a NA⁺/H⁺ antiporter from *Escherichia coli*. *FEBS Lett* 1995;365:18-22.
10. Krahl SE, Martin FC, Handforth A. Vagus nerve stimulation inhibits harmaline-induced tremor. *Brain Res* 2004;1011:135-8.
11. Beyer JI, Drummer OH, Maurer HH. Analysis of toxic alkaloids in body samples. *Forensic Sci Int* 2009;185:1-9.
12. Bolbolhaghghi N, Molzemi S, Karimi Mohamadi M, Molzemi SH. Effect of Ritalin on Blood Albumin and Liver Enzymes in Rat. *Govaresh* 2016;20:237-42.
13. Adhami HR, Farsam H, Krenn L. Screening of Medicinal Plants from Iranian Traditional Medicine for Acetylcholinesterase Inhibition. *Phytother Res* 2011;25:1148-52.
14. Hilber P, Chapillon P. Effects of harmaline on anxiety-related behavior in mice. *Physiol Behav* 2005;86:164-7.
15. Berrougui H, Herrera-Gonalea MD, Marhuenda E, Etti A, Hmamouchi M. Relaxant activity of methanolic extract from seeds of *Peganum harmala* on isolated rat aorta. *Therapie* 2002;57:236-41.
16. Berrougui H, Martin-Cordero C, Khalil A, Hmamouchi M, Ettaib A, Marhuenda E, et al. Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from *Peganum harmala* L. seeds in isolated rat aorta. *Pharmacol Res* 2006;54:150-7.
17. Miserendino MJ, Sananes CB, Melia KR, Davis M. Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdale. *Nature* 1990;345: 716-8.
18. Krahl SE, Martin FC, Handforth A. Vagus nerve stimulation inhibits harmaline-induced tremor. *Brain Res* 2004;1011:135-8.
19. Boettger SA, McClintock JB. Acetyl cholinesterase activity and muscle contraction in the sea urchin *Lytechinus variegatus* (Lamarck) following chronic phosphate exposure. *Environ Toxicol* 2012;27:193-201.
20. Iseri PK, Karson A, Gullu KM, Akman O, Kokturk S, Yardymoglu M, et al. The effect of memantine in harmaline-induced tremor and neurodegeneration. *Neuropharmacology* 2011;61:715-23.