

اثر عصاره آبی گیاه مفرو بر کولیت زخمی در موش‌های صحرایی نر بالغ

نویسندگان:

حکیمه کوه‌پیما^۱، مهدی عباس نژاد^{۱*}، سعیده احمدی نژاد^۱، علی مصطفوی^{۲،۳}، امین درخشان فر^۴

- ۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران
 ۲- گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران
 ۳- هسته تحقیقاتی گیاهان دارویی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران
 ۴- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 14, No.1, Spring 2016

چکیده:

مقدمه: کولیت زخمی یک بیماری مزمن التهابی است که مخاط و زیر مخاط را در کولون و رکتوم تحت تأثیر قرار می‌دهد. اتیوپاتولوژی این بیماری را به عدم تعادل پاسخ‌های ایمنی مخاط و فلور باکتریایی مقیم مخاط و همچنین عوامل محیطی و ژنتیک مرتبط می‌دانند. گیاه مفرو به‌عنوان دارو به‌طور سنتی برای بیماری‌های گوارشی استفاده می‌شود. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره آبی این گیاه بر کولیت زخمی است.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۸۰-۳۳۰ گرم مورد آزمایش قرار گرفتند. موش‌ها پس از القای کولیت به گروه‌های دوزهای متفاوت عصاره (۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰ mg/kg)، گروه شاهد، گروه داروی پردنیزولون و گروه کنترل تقسیم شدند. القاء کولیت به کمک اسید استیک ۴٪ از طریق مقعد انجام شد.

یافته‌ها: نسبت وزن به طول کولون در سه گروه عصاره با دوزهای ۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰ mg/kg عصاره گیاه مفرو و گروه پردنیزولون در مقابل گروه شاهد و شدت و میزان التهاب در گروه‌های عصاره با دوز ۲۰۰ mg/kg و پردنیزولون در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت. غلظت مالون دی‌الدهید (MDA) در گروه بیمار با اسید استیک افزایش و در گروه‌های تحت درمان با عصاره گیاه مفرو و پردنیزولون کاهش داشت.

بحث و نتیجه‌گیری: عصاره گیاه مفرو در درمان کولیت القاء شده به‌وسیله اسید استیک مؤثر است.

واژگان کلیدی: کولیت زخمی، اسید استیک، موش صحرایی

Par J Med Sci 2016;14(1):9-17

مقدمه:

پروستاگلاندین‌ها شده و مهار آن می‌تواند در کنترل التهاب مؤثر باشد [۴]. امروزه از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی همچون پردنیزولون برای درمان کولیت زخمی استفاده می‌شود که مانع از رونویسی ژن آنزیم‌های سنتز کننده اکسید نیتریک (NO)، سیکلواکسیژناز (COX)، ترومبوکسان A2 و عامل هسته‌ای کاپا (NF-Kappa B) شده و تولید سایتوکاین‌های التهابی (IL1, TNF) و کموکاین‌ها (IL-8) را متوقف می‌کند [۵]. گیاه مفرو (*Dracocephalum polychaetum*) از خانواده نعناعیان با پنجاه گونه مختلف است که هشت گونه علفی آن در ایران وجود دارد. این گونه یکی از هشت گونه جنس *Dracocephalum* است که تنها در ایران و منحصراً در استان کرمان می‌روید [۶].

اتیوپاتولوژی کولیت زخمی را به عدم تعادل ایمنی مخاط، فلورباکتریایی مقیم مخاط و همچنین عوامل محیطی و ژنتیک نسبت می‌دهند [۱]. باوجود فعال شدن بسیاری از سلول‌های ایمنی مخاطی در بیماری‌های التهابی روده‌ای، مطالعات اخیر روی سلول‌های سیتوتوکسیک T (سلول‌های CD4 T- مرکز داشته که یافته‌های آن می‌تواند در کنترل التهاب مهم باشد [۲]. بر اساس شواهد تأییدشده در تمام اندام‌ها و از جمله روده، سیتوکین‌ها و برخی کموکاین‌ها شامل TNF- α ، پروستاگلاندین-ها و لوکوترین‌ها پاسخ‌های التهابی را واسطه‌گری می‌کنند [۳]. در سلول‌های اپی-تلیالی روده (IECs) سنتز آنزیم COX2 نقش مهمی در التهاب‌زایی دارد و باعث افزایش

* نویسنده مسئول، نشانی: کرمان، دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

پست الکترونیک: mabbas@mail.uk.ac.ir

تلفن تماس: ۰۹۱۳۱۴۰۹۰۰۹

پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۴

اصلاح: ۱۳۹۴/۱۲/۲۰

دریافت: ۱۳۹۴/۶/۱۶

لوتولین که در مهار سیتوکین های التهابی از جمله COX2، IL1،6 و TNF- α نقش تأیید شده دارند و همچنین استفاده از این گیاه به صورت سنتی توسط افراد بومی برای مداوای ناهنجاری های گوارشی، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر عصاره گیاه مذکور روی درمان کولیت القا شده توسط اسید استیک انجام شد.

روش کار:

در این مطالعه، تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۸۰-۳۳۰ گرم از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید باهنر کرمان تهیه و به طور تصادفی در شش گروه هشت تایی تقسیم و مورد بررسی قرار گرفتند. حیوانات یاد شده تحت شرایط یکسان و مناسب نوری، ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۳+۱ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در تمامی مراحل انجام پژوهش رعایت و مورد توجه قرار گرفت.

موش های صحرایی گروه های ۱، ۲ و ۳ دوزهای مختلف عصاره (۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰، ۵۰) به مدت شش روز پس از القاء زخم دریافت کردند [۸]. گروه شاهد محلول نرمال سالین و یک گروه نیز پردنیزولون [۱۹] به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه ششم به عنوان گروه کنترل، دست نخورده در نظر گرفته شد.

برای القاء کولیت به کمک اسید استیک [۱۶]، موش های صحرایی به مدت ۳۶ ساعت در حالت محرومیت از غذا با دسترسی آزاد فقط به آب در قفس های جداگانه سیمی با کف توری (برای جلوگیری از خوردن فضولاتشان)، نگهداری شدند. سپس به هر موش تحت یک بی هوشی خفیف با CO₂، به وسیله یک لوله پلاستیکی با قطر داخلی ۲/۵ میلیمتر و به طول ۸ سانتیمتر، از طریق مقعد مقدار دو میلی لیتر اسید استیک ۴٪ داخل کولون تزریق شد [۲۰]. موش ها در داخل همان قفس های سیمی به مدت ۲۴ ساعت دیگر نگهداری شدند. در طی این مدت رنگ و قوام مدفوع و وجود خون در آن دال بر القاء کولیت در نظر گرفته شد. پس از ایجاد زخم و گذشت شش روز از دوره درمان با عصاره، موش ها با رعایت اصول اخلاقی با اتر کشته شدند و کولون آن ها از راه حفره شکمی برای مطالعه بعضی از شاخص های التهابی خارج شد. وزن تمام موش ها از زمان شروع تا پایان آزمایش، در ساعات مشخصی از روز ثبت می شد.

ارزیابی زخم توسط دو فردی که اطلاعی از تحقیق نداشتند انجام شد. بدین منظور وزن مرطوب هشت سانتیمتر از کولون که از فاصله سه سانتیمتری مقعد جدا شده و به صورت طولی برش و با نرمال سالین سرد شسته شده بود، محاسبه شد [۱۶].

گیاه مفرو ارتفاع پسند و خاص خاک های سنگلاخی، پر شاخه و بوته ای با بن چوبی به ارتفاع بیست سانتی متر است. این گیاه بومی منطقه کرمان است و در کوه های اطراف مثل کوهپایه، کوه لاله زار و کوه هزار پراکندگی بیش تری دارد. گیاه مذکور از کرک های کوتاه و سفید همراه با غده های معطر فراوان پوشیده شده و تحت عنوان بادرنجوبیه کرمانی یا لاله زاری نیز شناخته می شود [۷]. این گیاه معطر در طب سنتی منطقه کرمان به عنوان داروی ضد درد و نفخ و در درمان اختلالات گوارشی و همچنین به عنوان یک آرام بخش با نام مفرو کاربرد دارد. علاوه بر این در درمان اختلالات کلیه، دندان درد، سرماخوردگی، اختلالات کبدی و احتقان نیز استفاده می شود. فعالیت آنتی اکسیدانی نیز به این گیاه نسبت داده شده است [۸].

ترکیبات گیاه مفرو را می توان به دو دسته ترکیبات فرار (اسانس) و ترکیبات غیر فرار شامل فلاونوئید ها تقسیم کرد. مهم ترین ترکیبات اسانس این گیاه شامل سزکوئی ترین های، دلتا کادنین، کریوفیلین اکسید است. همچنین عصاره گیاه شامل مونوترپن ها همچون لیمونن، سیس لیمونن اکسید، ترپینن ۴ آل، پریل الدید، الفا ترپینول، ترانس کاروفول، کارون، پرگجرن، لیمونن ۱۰ آل، آلفا ترپینن و تعدادی الکان است. از ترکیبات غیر فرار آن می توان به فلاونوئید های مختلف اشاره کرد که از سرشاخه های هوایی آن جدا و تاکنون لوتولین و آپیزنین شناسایی شده است. از اجزای اصلی اسانس گیاه مفرو می توان به لیمونن با ۱۶/۵ درصد و پریل الدید با ۶۹/۶ درصد که هر دو از خانواده مونوترپن ها هستند اشاره کرد [۹]. لیمونن موجود در عصاره دارای اثر خنثی کنندگی اسید معده [۱۰]، ضد توموری، آرامش بخش و ضد اضطراب است [۸]. پریل الدید که تقریباً ۶۹/۶۰ درصد از اسانس گیاه مفرو را تشکیل می دهد از جمله مونوترپن هایی است که تاکنون در هیچ یک از گونه های مورد تحقیق گزارش نشده است و اثر گشاد کننده عروقی و بلوکر کانال های کلسیمی دارد [۸]. آلفا ترپینول یک الکل مونوترپنوئید فرار است که خواص ضد التهابی دارد [۱۱]. همچنین ترپینن موجود در عصاره خاصیت ایمنومدلاتوری دارد [۱۲]. همچنین لوتولین یکی دیگر از ترکیبات مهم این گیاه است که اثرات ضد التهابی قابل توجهی برای آن گزارش شده است [۱۳، ۱۴، ۱۵]. آپیزنین نیز یک ترکیب ضد التهابی دیگر در این گیاه است که به عنوان یک عامل شیمیوپروتکتیو با خاصیت آنتی اکسیدانی شناخته شده است و اثر خود را از طریق مداخله عوامل TNF-IL6، IL8، COX2 اعمال می کند [۱۶، ۱۷، ۱۸].

با توجه به خاصیت باکتری کشی لیمونن و پریل الدید به عنوان دو جزء عمده اسانس به خاطر وجود ترکیبات مؤثری مانند آلفا ترپینول کارون و فلاونوئید های همچون آپیزنین و

سپس نسبت وزن به طول کولون و همچنین مساحت زخم در کولون برای هر حیوان محاسبه و به عنوان شاخص زخم لحاظ شد [۱۶].

فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز با کمک رابطه زیر تعیین شد:

$$\text{MPO activity (U g-1)} = X/\text{weight of the piece of tissue taken}$$

تغییر جذب نوری در هر دقیقه $\times 10$

حجم برداشته از سوپر ناتانت در واکنش نهایی

همچنین غلظت مالون دی آلدئید از رابطه زیر با لحاظ مقدار جذب اولیه در زمان صفر تعیین شد:

$$A = \varepsilon BC$$

که در آن

A: جذب نوری خوانده شده در ۵۳۲ نانومتر

E: ضریب خاموشی برحسب $(\mu \text{ mol Cm-1})$

B: قطر کووت یک سانتی متر

C: غلظت برحسب $\mu \text{ mol g-1}$ است.

تحلیل‌های آماری به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک طرفه به همراه آزمون تعقیبی توکی با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 17 انجام شد. همچنین به منظور تأیید ایجاد زخم در گروه شاهد در مقایسه با گروه کنترل از آزمون آماری تی یک نمونه‌ای استفاده شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنادار بودن اختلاف بین گروه‌ها در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار میانگین (SEM) بیان شدند.

یافته‌ها:

مشاهده‌ها نشان دهنده زخم‌های خونریزی دهنده با وسعت زیاد و بعضاً نکروز فراوان بافتی در گروه شاهد بود. از طرفی، در گروه کنترل (گروهی که اسید استیک دریافت نکرده بود) هیچ گونه زخم و التهابی مشاهده نشد. از این رو، داده‌های مربوط به عامل‌های سطح، شدت، شاخص اولسر و همچنین داده‌های مربوط به مشاهدات پاتولوژی شامل میزان و شدت التهاب و درصد ناحیه درگیر در این گروه صفر است و بنابر این ستون‌های مربوط به این عوامل از نمودارهای مختص این گروه حذف شده است.

از دست دادن وزن یکی از ویژگی‌های مورفولوژی مشهود در کولیت اولسروز است. همان گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود تغییرات وزن بدن در گروه کنترل در مقایسه با گروه

شاهد کاهش معناداری ($P < 0.05$) را نشان می‌دهد. (نمودار ۱)

با توجه به نمودار ۲، نسبت وزن به طول کولون در گروه‌های دوز ۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg ($P < 0.001$) و گروه با دوز ۵۰ mg/kg ($P < 0.01$) کاهش معناداری نسبت به گروه شاهد دارد. (نمودار

۲)

در شاخص مساحت سطح زخم‌های خفیف کولون کاهش معناداری بین گروه شاهد با پردنیزولون (۱۰ mg/kg) ($P < 0.01$)

و گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰

($P < 0.05$) مشاهده می‌شود. همچنین در شاخص مساحت سطح

زخم‌های شدید کولون کاهش معناداری بین گروه شاهد با

پردنیزولون (۱۰ mg/kg) ($P < 0.01$) و گروه دریافت کننده دوز

۲۰۰ mg/kg ($P < 0.05$) دیده می‌شود.

تفاوت معناداری در تغییرات شاخص اولسر بین گروه شاهد با

گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg) ($P < 0.001$) نسبت به گروه‌های

دریافت کننده دوز ۲۰۰ mg/kg ($P < 0.01$) و دوز ۱۰۰ mg/kg

($P < 0.05$) وجود دارد (نمودار ۳).

درصد ناحیه درگیر در زخم در نمودار ۴ نشان داده شده است.

همان طور که ملاحظه می‌شود تفاوت معناداری بین گروه شاهد

با گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg) ($P < 0.001$) و گروه‌های

دریافت کننده دوز ۲۰۰ mg/kg ($P < 0.01$) و دوز ۱۰۰ mg/kg

($P < 0.05$) وجود دارد. (نمودار ۴)

همان طور که از نمودار ۵ مشخص می‌شود در جذب فعالیت

آنزیم میلوپراکسیداز بین گروه شاهد با گروه‌های کنترل و

پردنیزولون (۱۰ mg/kg) ($P < 0.01$) تفاوت معناداری مشاهده

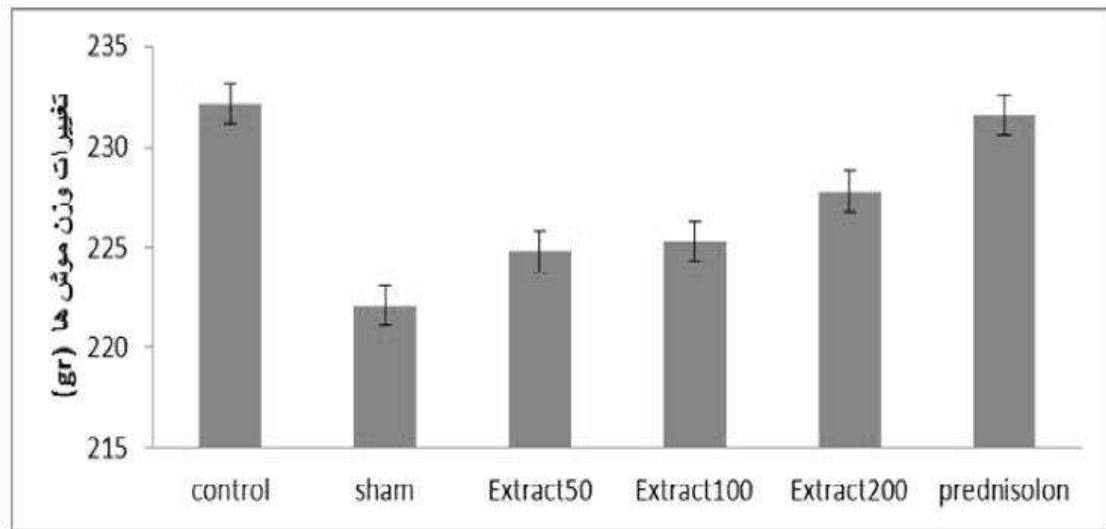
می‌شود. (نمودار ۵)

همچنین تفاوت معناداری بین گروه شاهد با گروه‌های کنترل و

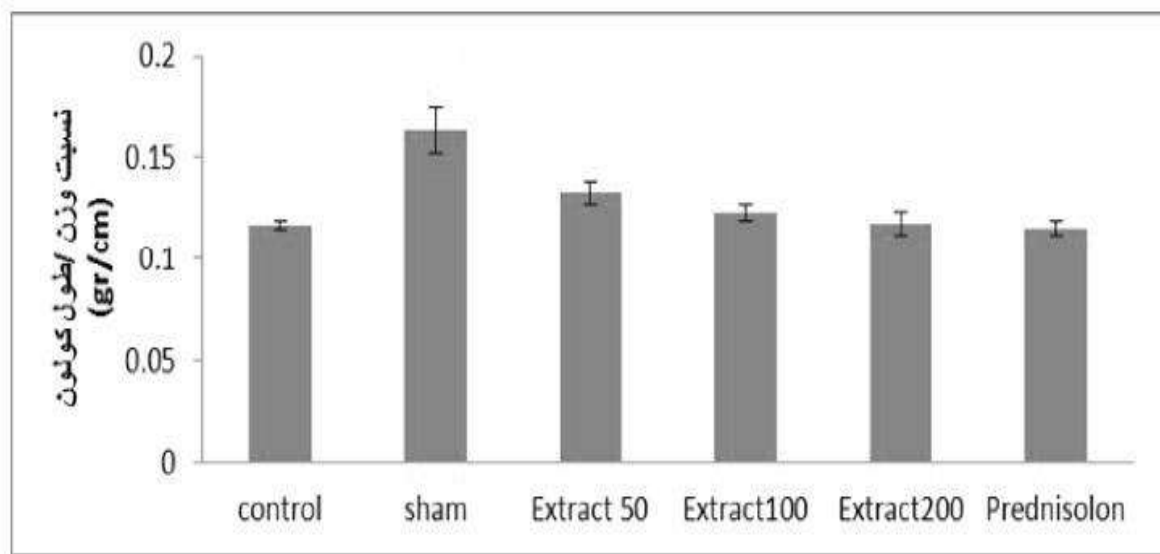
پردنیزولون ($P < 0.01$) و گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ mg/kg

($P < 0.05$) در میزان غلظت ترکیب مالون دی آلدئید دیده می

شود (نمودار ۶).



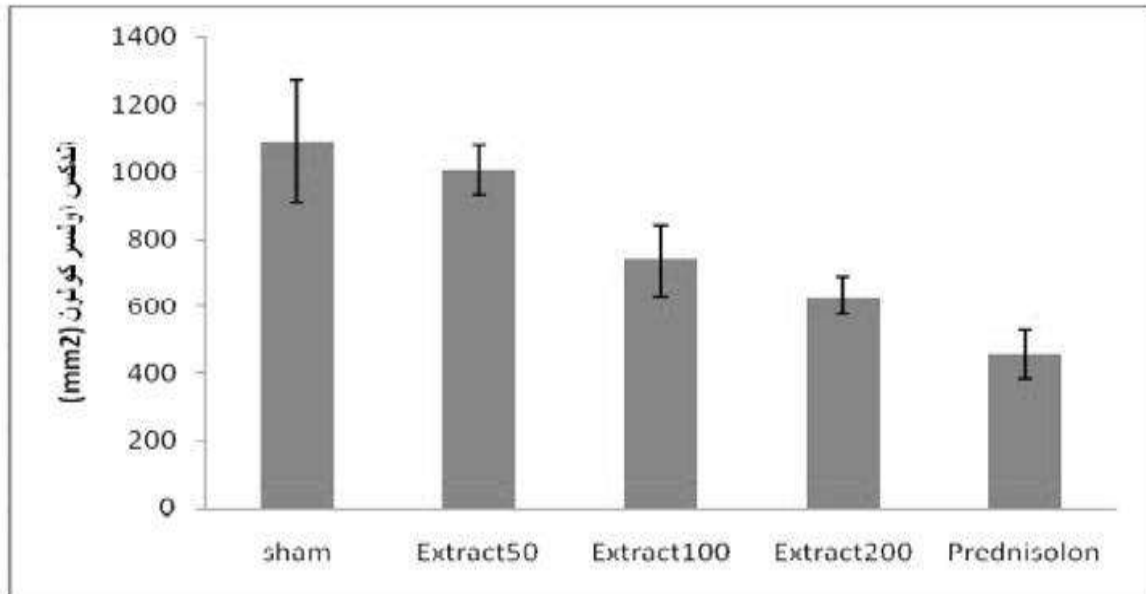
نمودار ۱: مقایسه وزن موش (g) در گروه‌های عصاره (۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg)، گروه شاهد و کنترل. هر ستون نمایانگر میانگین \pm خطای استاندارد و (n=8) است. تفاوت معناداری بین گروه کنترل و گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg) در مقایسه با گروه شاهد وجود دارد ($P < 0.05$).



نمودار ۲: تغییرات نسبت وزن به طول (g/cm) بافت جدا شده کولون در گروه‌های عصاره (۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg)، گروه شاهد و کنترل. هر ستون نمایانگر میانگین \pm خطای استاندارد و (n=8) است. تفاوت معناداری بین گروه شاهد با گروه کنترل و پردنیزولون (۱۰ mg/kg) و دریافت کنندگان دوزهای ۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg عصاره ($P < 0.001$) و اختلاف معناداری بین گروه شاهد و گروه با دوز ۵۰ mg/kg عصاره ($P < 0.01$) وجود دارد.

اختلاف معنادار با گروه دوز ۵۰ mg/kg ($P < 0.01$).

*** اختلاف معنادار با گروه کنترل، گروه پردنیزولون و گروه با دوز ۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg عصاره ($P < 0.001$).

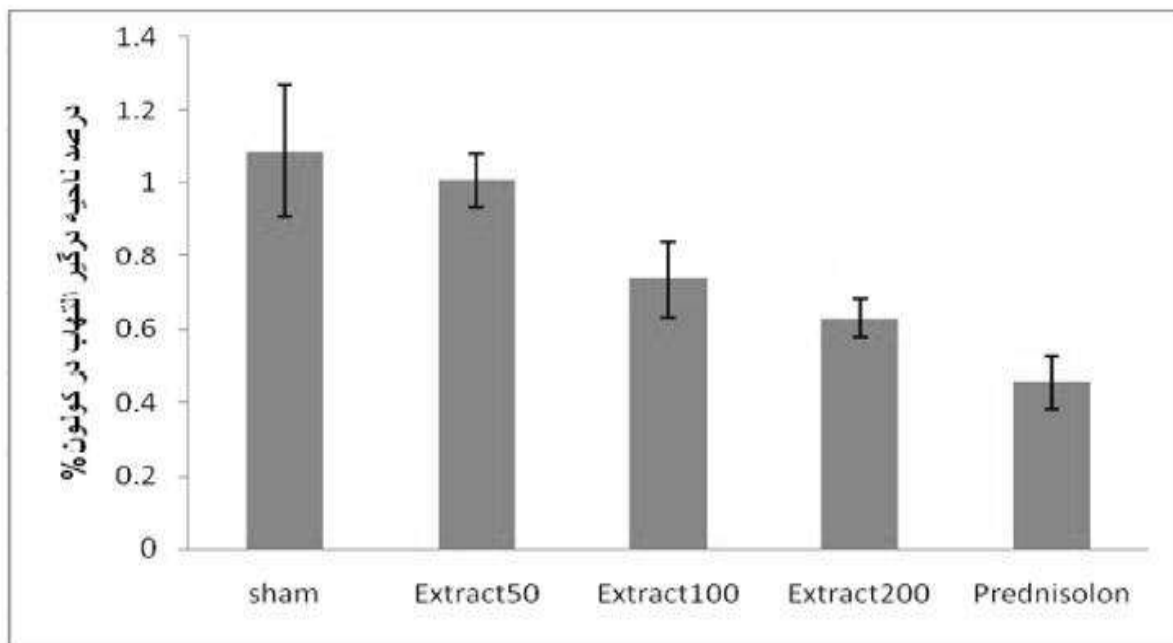


نمودار ۳: تغییرات شاخص اولسر در گروه‌های عصاره (۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، ۱۰ mg/kg)، گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg)، گروه شاهد. هر ستون نمایانگر میانگین \pm خطای استاندارد و (n=8) است. تفاوت معناداری بین گروه شاهد با گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg) ($P < 0.001$) و اختلاف معناداری بین گروه شاهد با دریافت‌کنندگان دوز ۲۰۰ mg/kg ($P < 0.01$) و گروه دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ mg/kg وجود دارد. ($P < 0.05$)

* اختلاف معنادار با گروه دوز ۱۰۰ mg/kg ($P < 0.05$).

** اختلاف معنادار با گروه دوز ۲۰۰ mg/kg ($P < 0.01$).

*** اختلاف معنادار با گروه پردنیزولون ($P < 0.001$).

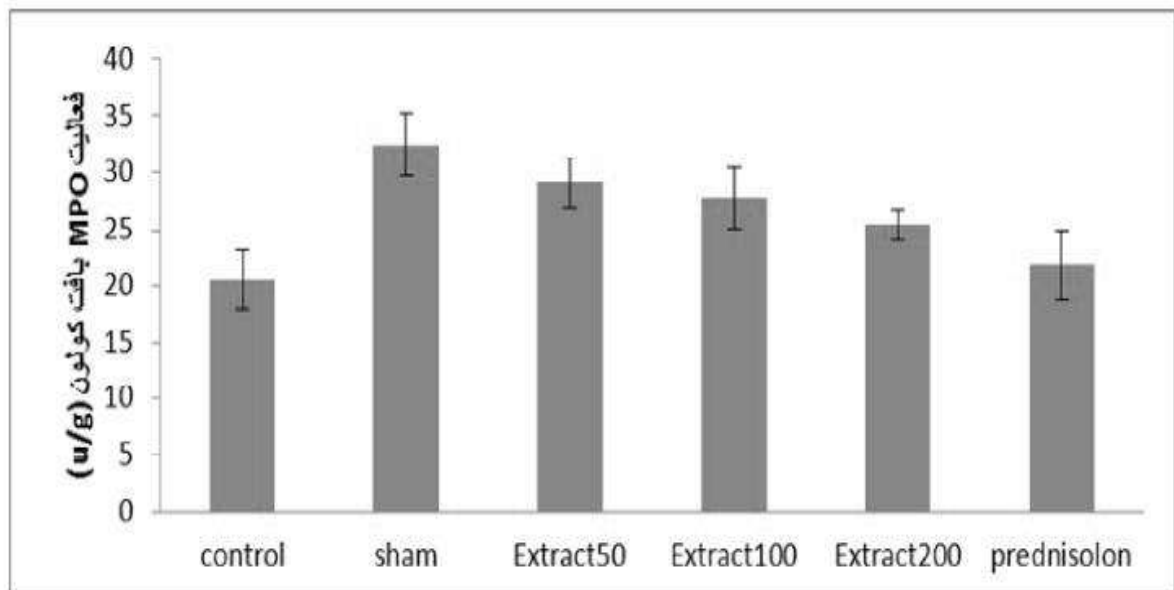


نمودار ۴: تغییرات درصد ناحیه درگیر در گروه‌های عصاره (۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، ۱۰ mg/kg)، گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg)، گروه شاهد. هر ستون نمایانگر میانگین \pm خطای استاندارد و (n=8) است. تفاوت معناداری بین گروه شاهد با گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg) ($P < 0.001$) و اختلاف معناداری بین گروه شاهد با دریافت‌کنندگان دوز ۲۰۰ mg/kg ($P < 0.01$) و گروه دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ mg/kg وجود دارد. ($P < 0.05$)

* اختلاف معنادار با گروه دوز ۱۰۰ mg/kg ($P < 0.05$).

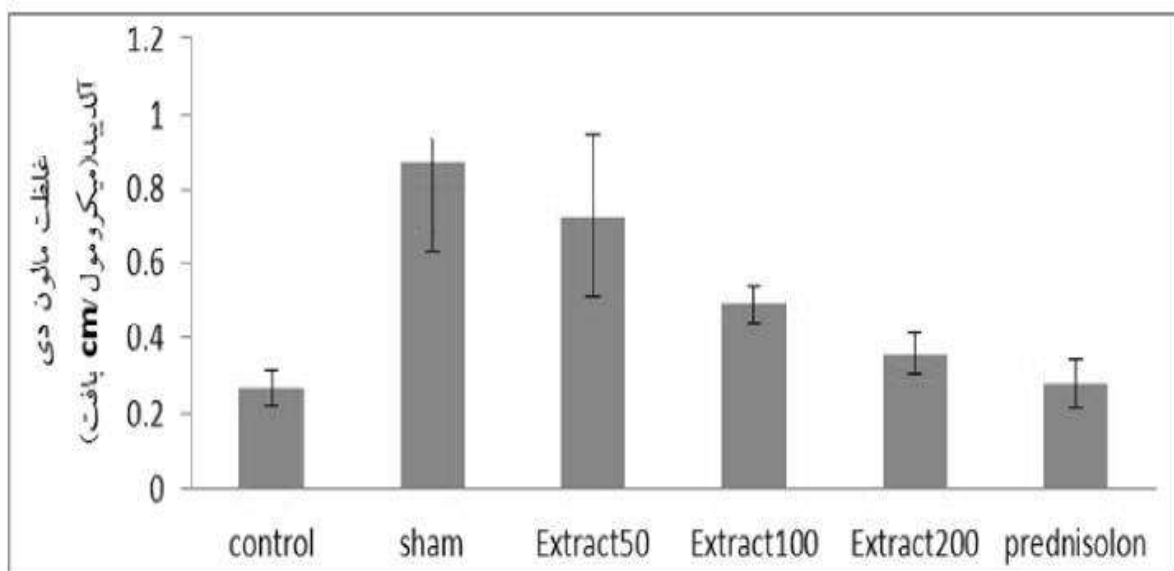
** اختلاف معنادار با گروه دوز ۲۰۰ mg/kg ($P < 0.01$).

*** اختلاف معنادار با گروه پردنیزولون ($P < 0.001$).



نمودار ۵: میزان تغییر در جذب فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز در گروه‌های عصاره (۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، ۱۰ mg/kg)، گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg)، گروه شاهد و کنترل. هر ستون نمایانگر میانگین \pm خطای استاندارد و (n=8) است. تفاوت معناداری بین گروه شاهد با گروه کنترل و گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg) در سطح ($P < 0.01$) وجود دارد.

*اختلاف معنادار با گروه کنترل و پردنیزولون ($P < 0.01$).



نمودار ۶: میزان غلظت ترکیب مالون دی آلدئید در گروه‌های عصاره (۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، ۱۰ mg/kg)، گروه پردنیزولون (۱۰ mg/kg)، گروه شاهد و کنترل. هر ستون نمایانگر میانگین \pm خطای استاندارد و (n=8) است. تفاوت معناداری بین گروه شاهد با کنترل و پردنیزولون در سطح ($P < 0.01$) و اختلاف معناداری بین گروه شاهد با گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ mg/kg در سطح ($P < 0.05$) وجود دارد.

*اختلاف معنادار با گروه دوز ۲۰۰ mg/kg ($P < 0.05$).

#اختلاف معنادار با گروه کنترل و گروه پردنیزولون ($P < 0.01$).

بحث:

نتایج نشانگر آن است که عصاره آبی مفرو توانسته است از میزان برخی تغییرات عامل‌های ماکروسکوپی کولون و درگیر در کولیت (وزن مرطوب کولون، نسبت وزن به طول کولون، مساحت زخم و شاخص اولسر) و عوامل آنزیمی (فعالیت MPO و میزان MDA) تا حدی بکاهد. این کاهش در گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره آبی مفرو چشمگیرتر و نسبت به گروه تیمار شده با پردنیزولون قابل مقایسه است.

امروزه به دلیل سبک زندگی نامناسب و تغذیه نادرست، شیوع بیماری‌های التهابی گوارشی که یکی از نمونه‌های بارز آن کولیت زخمی است رو به افزایش است. به خاطر نبود درمان اختصاصی برای کنترل این بیماری از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مانند پردنیزولون استفاده می‌شود. همان‌طور که نتایج مطالعات قبلی همسو با مطالعه حاضر نشان داده است گلوکوکورتیکوئیدها از جمله پردنیزولون با مهار سیتوکاین‌های التهابی TNF، NO، IL1، 8، التهاب را کاهش می‌دهند که نمایانگر کاهش درصد ناحیه درگیر در التهاب و فعالیت میلوپراکسیداز است [۵].

در بیماری‌های التهابی مزمن از جمله کولیت زخمی القاشده توسط اسید استیک، مقدار پروستاگلاندین I2، ترومبوکسان A2 و پروستاگلاندین E2 [۲۱] و همچنین بیان آنزیم COX2 به‌عنوان یکی از مراحل کلیدی در التهاب زایی لوله گوارش به‌طور چشم گیری افزایش می‌یابد [۸]. اگرچه به علت محدودیت‌های تجهیزاتی و مالی در مطالعه حاضر جداسازی عامل یا عوامل مؤثر بر التهاب از عصاره تام فراهم نبود، اما گزارش شده است که ترکیبات لیمونن، پریل آلدئید، آپی ژنین، لوتولین [۲۲، ۲۳] و همچنین آلفا تریپینول [۲۰] اثرات ضدالتهابی چشم‌گیری دارند. البته گیاه مورد مطالعه نسبت به گونه‌های گیاهی دیگر و حتی جنس‌های دیگر میزان پریل آلدئید بسیار بالایی دارد [۸] و این وجه مشخصه آن است. همان‌طور که در مقدمه گفته شد پریل آلدئید فعالیت ضدالتهابی و ضد اسپاسمی دارد که این دو فعالیت در کاهش ضایعات و درد کولیت زخمی بسیار اهمیت دارند.

با توجه به این که عصاره مفرو در آزمون فرمالین (آزمون درد) فقط در فاز دوم درد (فاز التهابی) اثر ضد دردی دارد، از این رو به نظر می‌رسد این گیاه عمدتاً اثر ضد دردی خود را از طریق اثر ضدالتهابی بروز می‌دهد [۸]. از طرفی مطالعات قبلی نشان داده است که عصاره تام گیاه حاضر فعالیت آرامش‌بخش و ضد اضطرابی دارد [۸] و همان‌طور که میدانیم در کولیت و

بیماری‌های التهابی روده ویژگی‌های استرسی و اضطرابی نقش کلیدی دارند [۱۶]. از این رو می‌توان گفت شاید عصاره تام این گیاه از طریق القاء آرامش به حیوان، بخشی از اثر ضدالتهابی خود را القاء کرده باشد.

MPO و غلظت TBARS از شاخص‌های استرس اکسیداتیو در کولیت زخمی می‌باشند و اندازه گیری آن در مطالعه حاضر نشان داد که تزریق خوراکی عصاره مفرو مخصوصاً در دوز ۲۰۰ می‌تواند وضعیت استرس اکسیداتیو درون سلولی را تقلیل دهد. بنابر این می‌توان با در نظر گرفتن نتایج حاصل و به دلیل وجود ترکیبات مؤثر ضدالتهابی و ضد استرس اکسیداتیو همچون لیمونن، پریل آلدئید، الفاترپینول و فلاونوئیدهایی از جمله آپی ژنین و لوتولین در این عصاره که اثر آن‌ها قبلاً در بسیاری از پژوهش‌ها در مهار سیتوکین‌های التهابی از جمله COX2، IL1، TNF α اثبات شده است، این گیاه را به‌عنوان ضد التهاب برای بیماری مذکور قلمداد کرد. همان‌طور که گفته شد به علت محدودیت‌های موجود در مطالعه حاضر امکان استخراج مواد مؤثر گیاه فراهم نبود و پیشنهاد می‌شود که ترکیب اصلی عصاره تام یعنی پریل آلدئید در مرحله اول و سایر اجزاء تشکیل‌دهنده در مطالعات تکمیلی برای پی بردن به سازوکار دقیق اثر درمانی عصاره تام بر کولیت مورد ارزیابی قرار گیرند.

نتیجه گیری:

با توجه به وجود ترکیبات مؤثر ضدالتهابی و ضد استرس اکسیداتیو در گیاه مفرو می‌تواند برخی عامل‌های التهابی را کاهش و در درمان التهاب کولیت مؤثر باشد. بدیهی است برای نتیجه‌گیری قطعی‌تر نیاز به مطالعات بیشتر در زمینه‌های بافت‌شناسی و پاتولوژی است.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از اساتید، مشاورین و مسئولان محترم دانشگاه شهید باهنر کرمان برای فراهم نمودن امکان انجام این تحقیق سپاسگزاری می‌شود.

تعارض و منافع:

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکردند.

References:

1. Fei K, Praveen K, Liu Z. Herbal Medicine in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol* 2012; 18: 3-10.
2. Motoi U, Hiroki I, Hiroki M, et al. surgical procedure for sporadic colorectal cancer in patients with mild ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2012; 6: 635-642.
3. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs* 2005; 65: 2253–2286.
4. Singer II, Kawka DW, Schloemann S, et al. Cyclooxygenase-2 is induced in colonic epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 1998; 115: 297-306.
5. Amir K, Rami E. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease. *Pharm* 2010; 3: 1084-1092
6. Mehrabani M, Rouholahi S, Foroumadi AR. Phytochemical studies of *Dracocephalum Polychaetum* Bornm. *Med Plants* 2005; 4(16): 42-36(Persian).
7. Rechinger KH. *Flora Iranica: flora des Iranischen Hochlandes und der umrahmenden gebirge*. Graz, Austria: Akademische Druck; 1963.
8. Khodami M, Abbasnejad M, Sheibani V, et al. Evaluation of the analgesic and anxiolytic effects of *Dracocephalum polychaetum*. *Physiol Pharmacol* 2011; 15(2): 444-454(Persian).
9. Loftus JR. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influence. *Gastroenterol* 2004; 126:1504-1517.
10. Jidong S. D-limonene: safety and clinical applications. *Altern Med* 2007; 12: 3.
11. Hassan SB, Gali-Muhtasib H, Goransson H, et al. Alpha terpineol: a potential anticancer agent which acts through suppressing NF-kappaB signalling. *Anticancer Res* 2010; 30(6): 1911-9.
12. Friedrich K, Delgado IF, Santos LM, et al. Assessment of sensitization potential of monoterpenes using the popliteal lymph node assay. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 1516-1522.
13. Hyong J. Major in Biomodulation, Department of Agricultural Biotechnology. Seoul: Seoul National University.
14. Yi-Ching L, Chung-Hsin Y, Ming-Ling Y, et al. Luteolin Suppresses Inflammatory Mediator Expression by Blocking the Akt/NFκB Pathway in Acute Lung Injury Induced by Lipopolysaccharide in Mice. *Hindawi Publishing Corporation* 2011; 8.
15. Kim SH, Shin KJ, Kim D, et al. Luteolin inhibits the nuclear factor-κB transcriptional activity in Rat-1 fibroblasts. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 955–63.
16. Masoumi-ardakani Y, Abbasnejad M, Derakhshanfar A, et al. Effect of *Matricaria recutita* L. aqueous extract on acetic acid-induced ulcerative colitis in adult male rats. *Physiol Pharmacol* 2010; 14(3): 268-280.
17. Dong-Yeul K, Dae-Ki J, Young-Hwa K, et al. Antibacterial and synergistic effects of *Kochia scoparia* extracts against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *African J Microbiol Res* 2012; 6(10): 2455-2461.
18. Sanjeev S, Sanjay G. Apigenin: A Promising Molecule for Cancer Prevention. *Pharm Res* 2010; 27(6): 962-978.
19. Sylvie Hugbers. Prednisolon-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *Physiol Gastrointest liver physiol* 2007; 292: 99-97
20. Liao M, Lin R, Chen F, et al. Luteolin attenuates the pulmonary inflammatory response involves abilities of antioxidation and inhibition of MAPK and NFκB pathways in mice with endotoxin-induced acute lung injury. *Food Chemical Toxicol* 2011; 49: 2660–2666.
21. Kubes P, McCafferty DM. Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am J Med* 2000; 109: 150–158.
22. Gehrman J, Bonnekoh P, Miyazawa T, et al. Immunocytochemical study of an early microglial activation in ischemia. *Blood Flow Metab* 1992; 12: 257–269.
23. Noa M, Mas R, Carbajal D, et al. Effect of D-002 on acetic acid induced colitis in rats at single and repeated doses. *Pharmacol Res* 2000; 41:391-395.

The effect of aqueous extract of *Dracocephalum polychaetum* Burnm on ulcerative colitis in adult male rats

Kohpyma Hakimeh¹, Abbasnejad Mahdi^{1*}, Ahmadinejad Saeedeh¹, Mostafavi Ali^{2,3}, Derakhshanfar Amin⁴

Received:

Revised:

Accepted:

1. Dept of Biolog, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2. Dept of chemistr, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

3. Medicinal Plants Research Nucleus, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

4. Dept of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz, Shiraz, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 14, No.1, Spring 2016

Par J Med Sci 2016;14(1):9-17

Abstract

Introduction:

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease that affects mucosa and submucosa of the colon and rectum. Its etiopathology is attributed to the imbalance of the mucosal immune response to the resident bacterial flora together with genetic and environmental factors. *Dracocephalum polychaetum* has traditionally been used to treat digestive tract diseases. Therefore, the present study aimed to evaluate the effect of this herbal aqueous extract on ulcerative colitis.

Materials and Methods:

This experimental study was conducted on 48 male Wistar rats (230-280 g). After inducing ulcerative colitis, rats were divided into the following groups: experimental groups with different doses of extract (50, 100, 200 mg/kg bw), vehicle, prednisolon and control. Ulcerative colitis was induced through acetic acid 4% enema.

Results:

The colon weight/length ratio was significantly reduced in the prednisolone group and the extract group at different doses of the extract: 50 mg/kg ($P < 0.01$), 100 mg/kg ($P < 0.001$), and 200 mg/kg ($P < 0.001$) compared with the vehicle group. The severity and extent of inflammation significantly decreased in the extract group at the dose of 200 mg/kg ($P < 0.05$) as compared with the vehicle group. The concentration of malondialdehyde increased in acetic acid-treated groups, while it decreased in the groups treated with *D. polychaetum* extract and prednisolon.

Conclusion:

It is concluded that the aqueous extract of *D. polychaetum* Burnm is effective in treating acetic acid-induced ulcerative colitis.

Keywords: Ulcerative colitis, Acetic Acid, Rat

* Corresponding author, Email: mabbas@mail.uk.ac.ir