مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل

دوره بیستم، شمارهٔ ۹، شهریور ۱۳۹۷، صفحه ۱۳-۷

اثرات تعدیلی عصاره آبی گیاه قان تپر برمیزان اسید معدی و سایتوکاین های روده ای در مدل کولیت اولسراتیو

زکیه کشاورزی (MD)[۱]، مسعود نظری (PhD)[۲]، زهره رزمی (MSc)[۳]، مرتضی بهنام فر [۴*]

۱-گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۲-گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۳-گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

دریافت: ۹۶/۸/۴، اصلاح: ۹۶/۱۱/۳، پذیرش: ۹۶/۱۲/۴

خلاصه

سابقه و هدف: بیماری التهابی روده یک بیماری مزمن دستگاه گوارش با اتیولوژی نامشخص است که شامل بیماری کرون و کولیت اولسراتیو (UC) می باشد. از آنجائیکه تاکنون درمان موثری یافت نشد لذا این مطالعه به منظور بررسی اثرات عصاره آبی گیاه قان تپر بر تغییرات التهابی کولون در موش های صحرایی نر انجام گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم در چهار گروه ۸ تایی سالم دست نخورده (Intact)، گروه کولیت اولسراتیو، عصاره آبی قان تپر (بصورت خوراکی)، گروه درمان با سولفاسالازین استفاده شد. در هر گروه مقادیر اسیدی معدی و تغییرات سایتوکاین های TNF-α و IL-10 در بافت روده ای آنها در ۸ روز بعد از القای کولیت اولسراتیو مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: غلظت اسید معده در گروه القای کولیت ۲/۴۵۳۳±۰/۹۵ mEq/15 min بود که در گروه درمان با عصاره قان تپر میزان اسید معدی ۰/۴۴±۰/۱۷ کاهش یافت (p=۰/۰۰۰). همچنین تغییرات TNF- α نیز در گروه کولیت و عصاره به ترتیب ۴۲/۷۱ ±۲۷۹/۶۸ و ۲۸/۷۹±۱۶۰/۳۵ بود که این تفاوت نیز معنی‌دار بود(p=۰/۰۰۰). غلظت IL-10 در گروه کولیت ۳۱/۸۹±۳۴۹/۷۵ بود که بعد از تزریق عصاره قان تپر به ۶۶/۴۶±۳۵۳/۷۵ افزایش یافت (p=۰/۰۱۵).

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که عصاره آبی قان تپر در دوز (۲۰۰ میلی گرم در کیلوگرم) بر التهاب کولون تاثیر گذار است و باعث بهبودی آن می‌شود.

واژه‌های کلیدی: قان تپر، کولیت اولسراتیو، سایتوکاین، موش صحرایی.

مقدمه

بیماری التهابی روده یک بیماری مزمن دستگاه گوارش است و شامل بیماری کرون و کولیت زخمی (*Ulcerative colitis*) می باشد که در ایران رایج تر است (۲و۱).کولیت زخمی با التهاب محدود به لایه مخاطی روده بزرگ مشخص می شود که تقریبا همیشه شامل رکتوم می شود و ممکن است بخش های دیگری از روده بزرگ را نیز شامل شود. کولیت زخمی در بزرگسالان جوان بیشتر است؛ بنابراین بیماران برای مدت طولانی بیماری خود را اداره می کنند. مهم ترین علائم و نشانه ها عبارت از اسهال، خونریزی، در موارد شدید نیز علائمی مانند بی اشتهایی، کاهش وزن، تب و تاکی کاردی می باشد (۴و۳). تشخیص بر اساس یافته های آندوسکوپی و تایید پاتولوژیک است(۵). اولسر معدی به علت عدم هماهنگی بین فاکتورهای دفاعی و تهاجمی معدی ایجاد می شود که از فاکتور های تهاجمی معدی می توان اسید و پپسین و از فاکتور های دفاعی می توان به موکوس و بی کربنات اشاره کرد. شناخت الگوی عود بیماری نقش مهمی در تصمیم‌گیری در مورد درمان و پیگیری بیماران دارد. هرچند درمان های متعددی برای بیماری التهابی روده وجود دارد، لیکن تاکنون در مان موثری برای این شرایط یافت نشده است. از جمله درمان ها شامل آمینو سالیسیلات ها، آنتی بیوتیک ها، کورتیکو استروییید ها و ایمونو ساپرسیو ها هستند که مصرف آنها همراه با عوارض جانبی گسترده می باشد (۸-۶). بنابراین نیاز به درمان های جدیدتر، ارزانتر و موثرتر می باشد. از طرفی در مطالعات مشخص گردیده افرادی که بیماری التهابی روده دارند دارای زخم معده شده اند که این مکانیسم از طریق اسید معده صورت گرفته است(۹). TNF- α یک سایتوکاین Proinflammatory قوی است و به نظر می رسد که در پاتوژنز بیماری التهاب روده نقش کلیدی دارد. اهمیت TNF-α در پاتوژنز کولیت اولسراتیو توسط نتایج قابل توجهی از آزمایشات بالینی با هدف TNF-α مشخص شده است. از طرفی، سطح TNF-α با شدت بیماری همبستگی دارد (۱۲-۱۰). اثرات مفید کلینیکی متعاقب ایمونوتراپی که منجر به کاهش و یا مهار تولید TNF-α می شود در بیماری التهاب روده ای گزارش شده است (۱۳). در سال‌های اخیر استفاده ازگیاهان دارویی توجه خاصی را به خود معطوف کرده است. یکی از گیاهانی که که

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۱۰۴۸پ۹۶ دانشگاه علوم خراسان شمالی می باشد.

* مسئول مقاله: مرتضی بهنام فر

آدرس: بجنورد، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، کمیته تحقیقات دانشجویی. تلفن: ۳۲۲۶۳۶۰۴ -۰۵۸

E-mail: morteza.behnamfar@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.9.1.5]

[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.9.7]

دارای اثرات بهبود دهنده گسترده ای است گیاه قان تپر می باشد. خانواده Geraniaceae در ایران پنج جنس دارد و یکی از آنها Biebersteinia است. Biebersteinia دارای چهار گونه در جهان است. B. multifida DC تنها گونه ای است که در ایران رشد می کند. این گیاه در بسیاری از استان های ایران یافت می شود و همچنین در قفقاز، آسیای مرکزی، افغانستان، عراق و لبنان یافت می شود(۱۵و۱۴). B. multifida دارای گل های زرد و ریشه ضخیم و ارتفاع ۷۰-۲۰ سانتی متر است (۱۶). در طب سنتی، ریشه های B. multifida برای از بین بردن درد عضلانی استفاده می شود که ممکن است به خواص ضد التهابی و ضد درد این گیاه نسبت داده شود (۱۷). همچنین برای درمان شب ادراری کودکان، ترس و اضطراب استفاده می شود (۱۸). نشان داده شده است که B. multifida در بازسازی شکستگی های استخوانی و کاهش شدت کاتاتونی پس از درمان با داروهای ضد اضطراب موثر است (۱۹). داده های قبلی نشان از حضور پلی ساکارید ها، پپتید، آلکالوئیدها مانند واسکینون و فلاونوئیدها از جمله ۷-گلوکوزید های آپی ژنین، لووتئولین و تریستین و همچنین ۷-ریتینوزید آپی ژنین و لووتئولین در این گیاه می باشد(۲۱و۲۰). گزارشات مربوط به فعالیت آپوپتوزی B. multifida وجود ندارد. لذا باتوجه به اینکه بیماری کولیت اولسراتیو در واقع یک اختلال پیچیده ای است که می تواند بسیاری از بافت ها از جمله معده را درگیر کند، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات عصاره آبی گیاه قان تپر بر میزان ترشح اسید معدی و تغییرات التهابی کولون به دنبال کولیت اولسراتیو القا شده با اسیداستیک در موش های صحرایی نر می باشد.

مواد و روش ها

حیوانات: در این مطالعه تجربی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بجنورد با کد IR.NKUMSREC.1396.62 از ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط دمایی ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی گراد و دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته در حیوانخانه دانشکده پزشکی نگهداری می شدند و آب و غذا آزادانه در اختیار آنها قرار داشت. حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه ۸ تایی، تقسیم شدند و در هر گروه مقادیر اسیدی معدی و تغییرات سایتوکاین بافت روده ای آنها در ۸ روز بعد از القای کولیت اولسراتیو مورد بررسی قرار گرفت. گروه های تحت مطالعه شامل موارد زیر بود.

۱-سالم دست نخورده (Intact): موش های صحرایی نر سالم که شاخص‌های فوق در آنها بررسی گردید.

۲-گروه کولیت اولسراتیو در حیوانات با استفاده از استیک اسید القا گردید و سپس در هشت روز بعد از القای کولیت، شاخص ها در آنها ارزیابی گردید.

۳-گروه درمان با قان تپر، عصاره آبی قان تپر در دوز (۲۰۰ میلی گرم در کیلوگرم) به مدت ۸ روز بعد از القای اولسر از طریق خوراکی به حیوان داده و شاخص ها در روز هشتم بعد از القای اولسر ارزیابی گردید.

۴-گروه درمان با سولفاسالازین به عنوان درمان استاندارد ، سولفاسالازین را در دوز (۵۰۰ میلی گرم در کیلوگرم) به حیوان داده به طوری که درمان را به صورت خوراکی دو روز قبل از القا کولیت شروع کرده و به مدت ۵ روز بعد از القای اولسر ادامه داده و شاخص ها بعد از درمان ارزیابی گردید.

روش القای کولیت اولسراتیو حاد: ۲۴ ساعت قبل از آزمایش حیوان از خوردن غذا محروم شد ولی دسترسی آزاد به آب وجود داشت. هر حیوان را با اتر بیهوش کرده ، سپس در وضعیت خوابیده به پشت قرار داده، یک لوله پلی اتیلن با قطر خارجی ۲ میلیمتر را از طریق رکتوم تا ۸ سانتی متر وارد کرده ۲ میلی‌تر استیک اسید (۳ درصدحجمی/حجمی در سالین ۰/۹ در صد) به داخل کولون وارد شد. استیک اسید به مدت ۳۰ ثانیه در کولون نگه داشته و سپس اجازه خروج داده شد. در انتهای آزمایش (روز هشتم بعد از از القای کولیت اولسراتیو) حیوانات را کشته، سپس جهت مطالعات لازم، بیوپسی های کولونی از ۱۰ سانتی متری قسمت انتهایی آن انجام شد.

روش اندازه گیری سطح سایتوکاین: نمونه بافت روده بلافاصله پس از کشتن حیوان جمع آوری و تا زمان آنالیزهای بعدی به مدت یک هفته در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. پس از تهیه هموژن بافتی، سطح اینترلوکین ۱۰ و فاکتور نکروز دهنده تومور توسط کیت الایزا طبق دستورالعمل شرکت سازنده تعیین گردید. نتایج بر طبق منحنی استاندارد محاسبه شد.

روش اندازه گیری سطح اسید معده: ۲۴ ساعت قبل از آزمایش حیوان از خوردن غذا محروم شد ولی دسترسی آزاد به آب وجود داشت. جهت حذف اثر ریتم‌های شبانه روزی هر روز آزمایش راس ساعت ۸ صبح شروع شد. در این مطالعه از تیوپنتال سدیم (۵۰ mg/kg , ip) جهت بیهوشی استفاده گردید. پس از بیهوش نمودن حیوان، جهت جلوگیری از ورود ترشحات دهان به درون نای، حیوان تراکئوستومی و همزمان مری نیز مسدود گردید. سپس حیوان لاپاراتومی شده و با ایجاد سوراخی در دئودنوم، کانولی وارد دئودنوم گشته و تا معده پیش رانده شد. برای اندازه گیری غلظت اسید معده از روش Washout بمدت ۱۵ دقیقه استفاده شد. در روش washout برای هر غلظت دو نمونه با فاصله ۱۵ دقیقه گرفته شد که تا حد ممکن از خطاهای آزمایش کاسته شود. تیتراسیون در آزمایشگاه و بلافاصله پس از نمونه گیری صورت گرفت و حدود ۰/۵ ml از ترشح معدی نمونه گیری صورت گرفت و حدود ۰/۰۱ نرمال تیتر گردید و با استفاده از فرمول N1V1=N2V2 نرمالیته ترشحات معده را بدست آورده، که بیانگر غلظت اسید معده بود. برای اندازه گیری مقدار کل اسید قابل تیتر از دستگاه تیتراتور ئستی با دقت ۰/۲ ml استفاده شد.

نحوه تهیه و تجویز عصاره: مقدار مشخصی گیاه قان تپر خشک شده را در آسیاب برقی ریخته تا پودر شود. پودر خشک شده را به مدت حداکثر ۴۸ ساعت خیسانده و در آب حل کرده و در طی این مدت چندین بار ظرف تکان داده شده تا آب به راحتی تبخیر شود. بعد آن را صاف کرده و عصاره آبی بدست آمده را در لوله آزمایش ریخته و در دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۴۵۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۸ دقیقه قرار داده تا ذرات معلق در آن جدا شود. بعد از سانتریفیوژ مایع بدست آمده را در آون و در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد قرار داده تا شیره غلیظی باقی بماند. رسوبات خشک شده را وزن نموده تا وزن مقدار ماده حل نشده بدست آید و با کم نمودن از مقدار اولیه وزن ماده حل شده محاسبه گردید. سپس عصاره به صورت خوراکی به حیوان داده شد.

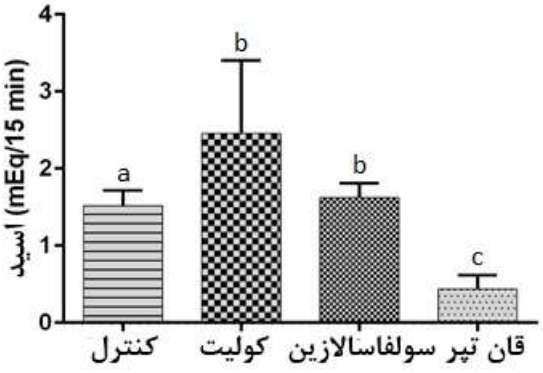
ملاحظات اخلاقی: به منظور رعایت ملاحظات اخلاقی و جلوگیری از زجر حیوان، تمامی آنها قبل از انجام اعمال جراحی بیهوش شدند و سعی گردید در حین کار با حیوانات همه اصول مطرح شده راجع به اخلاق پژوهش های حیوانی رعایت شود. در انتهای کار جهت حفظ اصول اخلاقی کار، حیوان با تزریق داخل قلبی KCl کشته شد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.9.1.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.9.7]

تجزیه و تحلیل داده ها: نتایج مربوط به مقادیر سایتوکاین ها به صورت میانگین±خطای معیار (Mean±SEM) معیار بیان شد و جهت مقایسه متغیر های کمی بین گروه مختلف از آزمون ANOVA(Tukey) استفاده شد و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

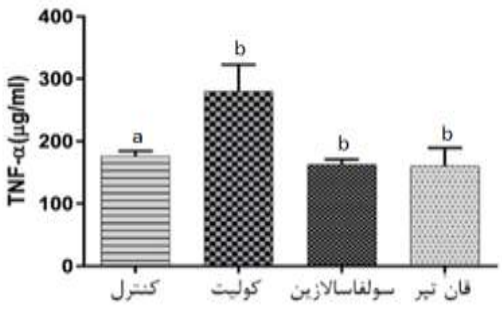
یافته ها

تغییرات غلظت اسید معده: غلظت اسید معده در گروه سالم mEq/15 min ۱/۵۲±۰/۱۹ بود که بعد از القای کولیت این مقدار به ۲/۴۵۳۳±۰/۹۵ افزایش یافت (p=۰/۰۰۶). درمان با عصاره قان تپر میزان اسید معدی را به ۰/۴۴±۰/۱۷ کاهش داد (p=۰/۰۰۰). و همچنین این مقدار در سولفاسالازین به ۱/۲۶۲±۰/۱۸ رسید که این نیز معنی دار بود (p=۰/۰۱۳).



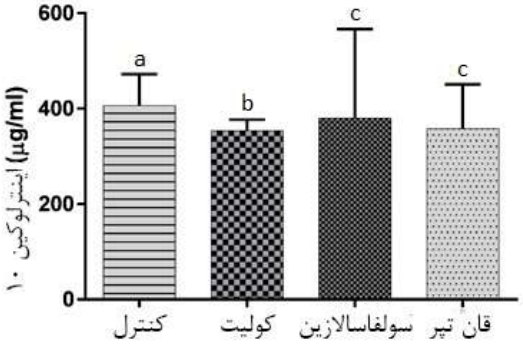
نمودار ۱: مقایسه میانگین غلظت اسید معدی (mEq/15 min) در گروه های ۱- کنترل، ۲- گروه کولیت اولسراتیو القا شده با اسید استیک، ۳- گروه درمان با سولفاسالازین ، ۴- گروه درمان با قان تپر به مدت ۸ روز.

تغییرات TNF- α: مقدار TNF- α در گروه سالم ۸/۵۳±۱۷۶/۰۶ میکروگرم بر میلی لیتر بود که بعد از القای کولیت این مقدار به ۴۲/۷۱±۲۷۹/۶۸ افزایش یافت(p=۰/۰۰۰) و همچنین در گروه های سولفاسالازین و عصاره قان تپر نیز به ترتیب به مقدار های ۹/۱۶±۱۶۲/۹۰ و ۲۸/۷۹±۱۶۰/۳۵ کاهش یافت (p=۰/۰۰۰) که در تمامی این گروه ها این کاهش معنی دار بود که البته در گروه قان تپر بیشتر کاهش یافت.



نمودار ۲. مقایسه میانگین TNF- α (µg/ml) در گروه های ۱- کنترل، ۲- گروه کولیت اولسراتیو القا شده با اسید استیک، ۳- گروه درمان با سولفاسالازین، ۴- گروه درمان با قان تپر به مدت ۸ روز.

تغییرات IL-10: غلظت IL-10 در گروه سالم ۶۰/۳۵±۴۰۶/۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر بود که بعد از القای کولیت این مقدار به ۲۱/۸۹±۳۴۹/۷۵ کاهش یافت (p=۰/۰۷۱) و این مقادیر در گروه سولفاسالازین به ۹۳/۸۴±۳۷۸/۵ (p=۰/۰۰۱) و در عصاره قان تپر به ۶۶/۴۶±۳۵۳/۷۵ (p=۰/۰۱۵). افزایش یافت که البته این افزایش در هر دو گروه معنی دار بود.



نمودار ۳. مقایسه میانگین IL-10 (µg/ml) در گروه های ۱- کنترل، ۲- گروه کولیت اولسراتیو القا شده با اسید استیک، ۳- گروه درمان با سولفاسالازین ، ۴- گروه درمان با قان تپر به مدت ۸ روز.

ارزیابی ماکروسکوپی کولیت: تجویز داخل رکتومی اسید استیک باعث ایجاد علائم ماکروسکوپی کولیت شد که نمره ماکروسکوپیک در گروه کنترل ۰/۱±۱، در گروه کولیت ۰/۳±۳ و در گروه سولفاسالازین و قان تپر به ترتیب ۰/۲±۲/۲ و ۰/۳±۲/۲۵ شد. مقادیر ماکروسکوپی گروه قان تپر (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و گروههای تحت درمان با سولفاسالازین، نسبت به گروه کولیت به طور معنی داری کاهش یافت(p<۰/۰۵).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه نشان داده شد که تجویز خوراکی قان تپر باعث کاهش آسیب ایجاد شده به دنبال تزریق داخل کولونی اسید استیک گردید، و همچنین کاهش ترشح اسید را نیز دربر داشت. نتایج نشان داد عصاره آبی قان تپر در دوز (۲۰۰ میلی گرم در کیلوگرم) بر التهاب کولون تاثیر گذار است و باعث بهبودی آن می‌شود. در خصوص سایتوکاینها نیز این مطالعه مشخص کرد که عصاره قان تپر سایتوکاین IL-10 را که در القای کولیت کاهش یافته بود به طور غیرمعنی داری افزایش داد و همچنین سایتوکاین TNF- α که در مراحل القای کولیت افزایش یافته بود را به صورت معنی داری کاهش داد. سیتوکین IL-10یک سیتوکین مهار کننده ایمنی است که توسط انواع لکوسیت ها و سلول های غیر خونی ایجاد می شود و نقش مهمی در تنظیم هوموستازی مخاطی روده و پیشگیری از بیماری التهاب روده ای دارد. با این حال، طبق مقالات منتشر شده، میزان IL-10 در بافت روده ملتهب افزایش می یابد(۲۴-۲۲).

TNF- α یک سایتوکاین Proinflammatory قوی است و به نظر می رسد که در پاتوژنز بیماری التهاب روده نقش کلیدی دارد. اهمیت TNF-α در پاتوژنز کولیت اولسراتیو توسط نتایج قابل توجهی از آزمایشات بالینی با هدف

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.9.1.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.9.7]

TNF-α مشخص شده است. از طرفی، سطح TNF-α با شدت بیماری همبستگی دارد(۱۲-۱۰). اثرات مفید کلینیکی متعاقب ایمونوتراپی که منجر به کاهش و یا مهار تولید TNF-α می شود در بیماری التهاب روده ای گزارش شده است (۱۳)که در بررسی حاضر قان تپر باعث کاهش قابل ملاحظه و معنی دار سطح بافتی TNF-α در کولیت اولسراتیو ناشی از اسید استیک شده است.

مطالعه همسو به دنبال مصرف قان تپر در مدل کولیت مشاهده نشد. از طرفی در مطالعاتی در خصوص گیاه قان تپر Golshan و همکاران نشان دادند که قان تپر تاثیر سیتوتوکسیک بر سلول های بدخیم و سلول های HEK293 طبیعی را به صورت وابسته به دوز داشته و به طور قابل توجهی باعث کاهش میزان زنده ماندن سلولی (IC50 در بین ۱۹۹/۲ تا ۹/۲ میکروگرم در میلی‌لیتر) شد(۱۵). Nabavi و همکاران نشان دادند که ریشه دارای محتوای فنول بالا (۸۰/۱ ± ۳/۱ میلی گرم در میلی لیتر) (-۱) بود و بیشترین فعالیت را در فعالیت رادیکال DPPH (۹/۹۵ +/- ۲/۳ میکروگرم در میلی لیتر -۱) نشان داد. همچنین کاهش قدرت را بهتر از سایر قطعات نشان داد. در نتیجه این مطالعه نشان داد عصاره های قان تپر سطوح مختلف فعالیت های آنتی اکسیدانی و ضد قارچی را در تمام مدل های آزمایش شده نشان می دهد(۲۵).

Farsam و همکاران فعالیت مشابهی بین عصاره ریشه قان تپر (۱۰ mg /kg i.p؛ ۴ mg/ kg i.p؛) و اندومتاسین مشاهده شد. نتایج آزمایش فرمالین نشان داد که فعالیت ضد درد عصاره ریشه (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) با مورفین (10 mg /kg mg /kg) در مرحله اول آزمون فرمالین قابل مقایسه است(۱۷). Monsef-Esfahani و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که عصاره ریشه دارای اثرات ضد دیازپام، با طول مدت بیشتر بود. این اثرات پایدار عصاره خام برای مدت ۹۰ دقیقه پایدار بوده و بعد از تزریق ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم حتی بیشتر شد و اثر دیازپام ۹۰ دقیقه کاهش یافت. در نتیجه برای اولین بار، تقسیم بندی بیولوژیک عصاره ریشه ای B. multifida نشان دهنده اثرات پایدار ضد اضطراب است که منجر به جداسازی مشتقات سه کومارین با اثرات مهاری و ضد اضطراب قوی شناخته شده می شود. این داده ها به استفاده سنتی مبتنی بر شواهد از ریشه B. multifida برای اختلالات اضطراب کمک می کند(۱۸). همچنین Roth و همکاران در مطالعه ای با عنوان اثرات زغال اخته در بیان سایتوکاین ها در روده بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو نشان دادند که بیماران مبتلا به درمان زغال اخته موفق به افزایش سطح سلول های اختصاصی سلول Th17-اختصاصی سیتوکین IL-22 و سلول های ایمنی تنظیم کننده سیتوکین IL-10 و همچنین کاهش سطح سرمی TNF-α و MCP-1 شدند. داده ها نشان داد درمان زغال اخته در بیماران مبتلا به *Ulcerative colitis* باعث اثرات ضد التهابی و متعادل ساختن سیتوکین های سلول T و مهار انتقال IFN-γ شد(۲۶). Park و همکاران گزارش کردند که عصاره آبی از قطعات هوایی بنتام کابین Pogostemon (PCW) التهاب کولون را متوقف کند. درمان با PCW موجب مهار مؤثر عامل غشای تومور α- (TNF) شده، علاوه بر این، PCW باعث کاهش بیان IL-8، MCP-1 و IL-6 ناشی از TNBS در کولون موش شد. در مجموع، نتایج این مطالعه نشان داد که PCW موجب سرکوب التهاب کولون شده است.که این نتایج از نظر مکانیسمی با مطالعه ما همخوانی دارد(۲۷). در خصوص اسید معده Niazmand و همکاران در مطالعه ای با عنوان اثر عصاره آبی گیاه کلپوره (Teucrium Polium L.) بر میزان ترشح اسید معده در شرایط پایه، واگوتومی و تحریک عصب واگ انجام داد که نتایج نشان داد غلظتهای مختلف عصاره آبی کلپوره در هر سه شرایط، تفاوت معنی داری در میزان ترشح اسید معده ایجاد نمی کند(۸) که بر خلاف آن در مطالعه ما گیاه قان تپر بر روی ترشح اسید معده اثر معنی داری داشت. با توجه به اثرات متعدد این گیاه و همچنین اثر رفع مشکلات التهابی کولون و معده و کاهش اسید معده و همچنین اثرات آن بر روی سایتوکاین ها می توان از این گیاه در اختلالات گوارشی و کولیت اولسراتیو استفاده نمود. همچنین پیشنهاد می گردد خواص دیگر این گیاه مورد ارزیابی قرار گیرد تا بتوان در آینده از این گیاه به عنوان یک دارو جایگزین داروهای شیمیایی گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت دانشگاه علوم پزشکی بجنورد به دلیل حمایت مالی از این تحقیق و از کلیه پرسنل بخش فیزیولوژی تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.9.1.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.9.7]

The Modulatory Effects of Aqueous Extract of the Plant Biebersteinia Multifida on the Gastric Acid Level and Intestinal Cytokines in Ulcerative Colitis Model

Z. Keshavarzi (MD)[1], M. Nazari (PhD)[2], Z. Razmi (MSc)[3], M. Behnamfar [*4]

1-Department of Physiology and Pharmacology, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, I.R.Iran
2-Department of Radiology, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, I.R.Iran
3-Department of Physiology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran
4-Student Research Committee, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 20(9); Sep 2018; PP: 7-13
Received: Oct 26, 2017; Revised: Jan 23, 2018; Accepted: Feb 23, 2018.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Inflammatory bowel disease is a chronic disease of the gastrointestinal tract with unknown etiology, which includes crohn's disease and ulcerative colitis (UC). Because an effective treatment has not been found so far, the present study was designed to investigate the effects of aqueous extracts of Biebersteinia multifida plant on inflammatory changes of the colon following acetic acid- induced ulcerative colitis in male rats.

METHODS: In this experimental study, 32 male wistar rats weighing 200-250 g were used in vivo. Animals were randomly assigned into four groups (each group consisting of 8 rats): 1- Intact; 2- Acetic acid-induced ulcerative colitis; 3- Biebersteinia multifida aqueous extract (200 mg /Kg); 4- Sulfasalazine treatment group (500 Mg /kg). In each group, the amount of gastric acid and intestinal TNF-α and IL-10 cytokines were measured at 8 days after of ulcerative colitis induction.

FINDINGS: The concentration of gastric acid in the induction group of colitis was 2/4533 ± 0.95 mEq / 15 min, which in the treatment group with Biebersteinia multifida extract decreased the level of gastric acid to 0.4400 ± 0.17 (p = 0.000). Also, TNF-α changes in the colitis and extract group were 279.68±42.71 and 160.35±28.79, respectively, which was significant (p=0.000). The concentration of IL-10 in the colitis group was 349.75±31.89, which increased to 353.75±66.46 after injection of the extract (p=0.015).

CONCLUSION: The results showed that aqueous extract of Biebersteinia multifida in a dose of 200 mg / kg has an effect on colon inflammation and it can be improved.

KEY WORDS: *Biebersteinia Multifida, Ulcerative Colitis, Cytokine, Rat.*

Please cite this article as follows:
Keshavarzi Z, Nazari M, Razmi Z, Behnamfar M. The Modulatory Effects of Aqueous Extract of the Plant Biebersteinia Multifida on the Gastric Acid Level and Intestinal Cytokines in Ulcerative Colitis Model. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(9):7-13.

[*]**Corresponding Author: M. Behnamfar**
Address: Student Research Committee, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, I.R.Iran
Tel: +98 58 32263604
E-mail: morteza.behnamfar@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.9.1.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.9.7]

References

1.Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20(11):1691-5.

2.Mir-Madjlesi SH, Forouzandeh B, Ghadimi R. Ulcerative colitis in Iran: a review of 112 cases. Am J Gastroenterol. 1985;80(11):862-6.

3.Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology. 1994;107(1):3-11.

4.Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 1999;28(2):255-81.

5.Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflamm Bowel Dis. 2006; 12 (Suppl 1):S3-9.

6.Keshavarzi Z, Khaksari Hadad M, Zahedi MJ, Bahrami A. The effects of female sex steroids on gastric secretory responses of rat following traumatic brain injury. Iran J Basic Med Sci. 2011;14(3):231-9.

7.Konturek PC, Duda A, Brzozowski T, Konturek S, Kwiecien S, Drozdowicz D, et al. Activation of Genes for Superoxide Dismutase, Interleukin-1ß, Tumor Necrosis Factor-a, and Intercellular Adhesion Molecule-1 during Healing of Ischemia-Reperfusion-Induced Gastric Injury. Scandn J Gastroenterol. 2000;35(5):452-63.

8.Sa'id N, Al-Reza Hazam, Zakia Kap. The effect of Teucrium Polium L aqueous extract on gastric acid secretion in baseline conditions, vagotomy and vagal nerve stimulation.

9.Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine(Baltimore). 1976;55(5):401-12.

10.Bamias G, Martin C, Marini M, Hoang S, Mishina M, Ross WG ,et al. Expression, localization, and functional activity of TL1A, a novel Th1-polarizing cytokine in inflammatory bowel disease. J Immunol. 2003;171(9):4868-74.

11.Reimund J-M, Wittersheim C, Dumont S, Muller C, Baumann R, Poindron P, et al. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. J Clin Immunol. 1996;16(3):144-50.

12.Sanchez-Muñoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008;14(27):4280.

13.MacDonald TT, Biancheri P, Sarra M, Monteleone G. What's the next best cytokine target in IBD? I Inflamm Bowel Dis. 2012;18(11):2180-9.

14.Muellner A ,Vassiliades D, Renner S. Placing Biebersteiniaceae, a herbaceous clade of Sapindales, in a temporal and geographic context. Plant System Evol. 2007;266(3):233-52.

15.Golshan A, Hassanzadeh S, Mojdekanloo M, Tayarani-Najaran Z. Effects of Biebersteinia multifida hydro-ethanol extract on proliferation and apoptosis of human prostate cancer and human embryonic kidney cells. Avicenna J Phytomed. 2016;6(6):671.

16.Kubitzki K. Flowering Plants. Eudicots: Sapindales, Cucurbitales, Myrtaceae. Springer; 2010.

17.Farsam H, Amanlou M, Dehpour AR, Jahaniani F. Anti-inflammatory and analgesic activity of Biebersteinia multifida DC. root extract. J Ethnopharmacol. 2000;71(3):443-7.

18.Monsef-Esfahani HR, Amini M, Goodarzi N, Saiedmohammadi F, Hajiaghaee R, Faramarzi MA, et al. Coumarin compounds of Biebersteinia multifida roots show potential anxiolytic effects in mice. DARU. 2013;21(1):51.

19.Khakpour S, Akhlaghdoust M, Naimi S, Mirlohi S, Seyed-Forootan NS, Foroughi F. Effect of Biebersteinia multifida DC. root extract on cholesterol in mice. Zahedan J Res Med Sci. 2013;15(11):49-51.

20.Greenham J, Vassiliades DD, Harborne JB, Williams CA, Eagles J, Grayer RJ, et al. A distinctive flavonoid chemistry for the anomalous genus Biebersteinia. Phytochemistry. 2001;56(1):87-91.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.9.1.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.9.7]

21.Omurkamzinova V, Maurel' N, Bikbulatova T. Flavonoids of Biebersteinia multifida. Chem Nat Compd. 1991;27(5):636-7.

22.Shouval DS, Biswas A, Goettel JA, McCann K, Conaway E, Redhu NS, et al. Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. Immunity. 2014;40(5):706-19.

23.Marlow GJ, van Gent D, Ferguson LR. Why interleukin-10 supplementation does not work in Crohn's disease patients. World J Gastroenterol. 2013;19(25):3931-41.

24.Lindsay J, Hodgson H. The immunoregulatory cytokine interleukin-10—a therapy for Crohn's disease? Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(11):1709-16.

25.Nabavi S, Ebrahimzadeh M, Nabavi S, Eslami B, Dehpour A. Antihemolytic and antioxidant activities of Biebersteinia multifida. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010;14(10):823-30.

26.Roth S, Spalinger MR, Gottier C, Biedermann L, Zeitz J, Lang S, et al. Bilberry-derived anthocyanins modulate cytokine expression in the intestine of patients with ulcerative colitis. PLoS One. 2016; 11(5):e0154817.

27.Park SY, Neupane GP, Lee SO, Lee JS, Kim MY, Kim SY, et al. Protective effects of Pogostemon cablin Bentham water extract on inflammatory cytokine expression in TNBS-induced colitis in rats. Arch Pharm Res. 2014; 37(2): 253-62.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.9.1.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.9.7]