Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دوم ، شماره سوم پاییز ۸۷

بررسی اثرکورکومین بر التهاب و تغییرات سطح سرمی پروتئین‌های فاز حاد در موش‌های مبتلا به آرتریت سال ۱۳۸۷ – ۱۳۸۶

فاطمه آقایی بوراشان*، مینو ایلخانی پور**، سیّدمحمد هاشمی***، فرح فرخی****

*دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
**استادیار فیزیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
***استادیار رادیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
****استادیار بافت شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

چکیده

زمینه وهدف

آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن است که با تورم مفصل و التهاب بافت سینوویال مشخص می‌شود. پروتئین واکنشی C (CRP) و سرولوپلاسمین به عنوان بیومارکرهای مهم برای بسیاری از بیماری‌های التهابی شناخته شده است. کورکومین ترکیب بسیار فعال و مسئول رنگ زرد زردچوبه و دارای خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. در این مطالعه اثر کورکومین بر روی التهاب پنجه و میزان سرمی CRP و سرولوپلاسمین در موش‌های آرتریتی بررسی گردید.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی آرتریت در موش‌های صحرایی نر با تزریق زیر جلدی اجوانت کامل فروند در کف پای راست حیوانات القا شد. گروه‌ها به ترتیب شامل: کنترل، آرتریتی دریافت‌کننده حامل، آرتریتی که ۷ روز قبل از القای بیماری ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین دریافت کردند، آرتریتی تحت تیمار با ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین و آرتریتی تحت تیمار با ۳ میلی گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین بودند. در گروه‌های، ۲، ۴ و ۵ درمان ۷ روز بعد از القای بیماری شروع و روزانه به مدت ۱۴ روز به حیوانات خورانده شد. ضخامت پنجه در روزهای (قبل از تزریق) ۱، ۵، ۱۰، ۱۵ و۲۰ بعد از تزریق اجوانت اندازه‌گیری شد. در پایان دوره آزمایش موش‌ها کشته شده و نمونه خونی از آن‌ها جمع‌آوری گردید. نتایج با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و پس آزمون Tukey تجزیه و تحلیل شدند. شرط $P<0/05$ اختلاف معنی‌دار منظور گردید.

یافته‌ها

کورکومین به طور معنی‌داری باعث کاهش تورم پنجه ($P<0/05$) و کاهش میزان سرولوپلاسمین و CRP افزایش یافته در موش‌های آرتریتی نسبت به موش‌های آرتریتی تحت تیمار با حامل گردید ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده اثرات ضد التهابی و احتمالاً ضد آرتریتی کورکومین را در درمان آرتریت روماتوئید تأیید می‌نماید.

کلید واژه‌ها: آرتریت روماتوئید؛ فروند کامل اجوانت؛ سرولوپلاسمین؛ پروتئین واکنشی C.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران؛
تلفن: ۰۹۱۴۴۴۷۸۳۹۸ آدرس پست الکترونیکی: aghaei.fatemeh@yahoo.com

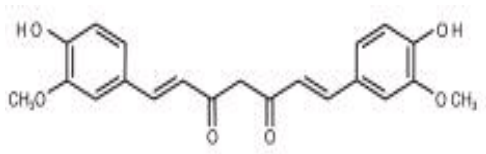
تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۱۷ تاریخ پذیرش: ۸۷/۹/۲۳

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis (RA بیماری التهابی مزمن سیستمیک است که عمدتاً مفاصل را مبتلا می‌کند و منجر به تخریب غضروف و ایجاد ضایعات استخوانی می‌گردد. حدود ۱٪ جمعیت دنیا به آن مبتلا بوده و میزان ابتلای زنان حدوداً ۳ برابر مردان است (۱). در التهاب مزمن، میانجی‌های شیمیایی مختلفی از قبیل لوکوترین‌ها، سیتوکاین‌ها، کینین‌ها، هیستامین، متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، رادیکال‌های آزاد اکسیژن، اکسید نیتریک (No) و ماده P نقش اساسی دارند (۴-۲). فسفولیپیدهای غشا که منبع غنی از اسید آراشیدونیک هستند توسط فسفولیپاز A_2 هیدرولیز می‌شوند. اسید آراشیدونیک آزاد شده توسط سه نوع متفاوت از اکسیژنازها شامل سیکلواکسیژناز (COX)، لیپواکسیژناز (LOX) و سیتوکروم P_{450} متابولیزه می‌شوند (۵). در RA سطوح انواعی از واکنش‌گرهای فاز حاد از جمله سرولوپلاسمین و پروتئین واکنشی C (CRP) افزایش می‌یابد که معمولاً با فعالیت بیماری و احتمال آسیب پیشرونده مفصل همراه است (۱،۶). اینترلوکین یک (IL-1) به صورت یک عامل پاتولوژیک، برای شرکت در التهاب و فعال کردن پاسخ ایمنی و آسیب مفصلی در RA و آرتریت‌های التهابی دیگر حضور دارد. IL-1 مونوکاین مترشحه از منوسیت‌ها و ماکروفاژهای تحریک شده است که به دنبال بروز التهابات، عفونت‌ها و بدخیمی‌ها میزان آن افزایش می‌یابد (۹-۷). این ماده نه تنها نقش کلیدی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی دارد بلکه به طور غیرمستقیم، بسیاری از سلول‌ها چون فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و لمفوسیت‌های تحریک شده را وادار به تولید و ترشح اینترلوکین ۶ (IL-6) کرده، در نتیجه موجب افزایش ساخت پروتئین‌ها یا واکنش‌گرهای فاز حاد (Acute Phase Reactants) می‌شود. در واقع IL-6 با اثر بر روی سلول‌های کبدی نه تنها بعضی از پروتئین‌ها مثل پروآلبومین، آلبومین، ترانسفرین و فیبرونکتین را کاهش می‌دهد، بلکه موجب تسریع ساخت بعضی از پروتئین‌های پلاسمایی می گردد، که به واکنش‌گرهای فاز حاد موسوم می‌باشند (۱۰-۷). با توجه به این‌که درمان‌های دارویی از جمله داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی که برای کنترل علایم RA مصرف می‌شود با تمام کارایی مورد توجه، با عوارض جانبی نامطلوب و ناگوار بسیاری مانند مشکلات گوارشی همراه هستند (۱۱)، به همین دلیل امروزه بازگشت به استفاده از گیاهان دارویی مورد توجه بسیار قرار گرفته است و از آن‌جا که مواد مؤثر موجود در داروهای گیاهی به دلیل همراه بودن آن‌ها با مواد دیگر از یک حالت تعادل بیولوژیکی برخوردار هستند، لذا در بدن انباشته نشده و فاقد عوارض جانبی یا عوارض جانبی کمتری می‌باشند و از این لحاظ برتری قابل ملاحظه‌ای نسبت به داروهای شیمیایی دارند. زردچوبه با نام علمی Curcuma Long*a* L از خانواده Zingiberaceae، یکی از قدیمی‌ترین رستنی‌ها است. این گیاه از قدیم در طب سنتی کاربردهای فراوانی داشته و از آن برای تصفیه خون، هضم غذا، آرتریت، کلسترول بالا، محافظت کبد، ضد التهابی و نیز به صورت موضعی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های پوست و التیام زخم استفاده شده است. پودر آسیاب شده ریزوم خشک آن نیز قرن‌ها به عنوان چاشنی، نگه‌دارنده غذا و ماده رنگی استفاده می‌شود (۱۲،۱۳). رنگ زرد زردچوبه ناشی از ماده‌ای به نام کورکومین (Curcumin) است که ۴ - ۳٪ زردچوبه را تشکیل می‌دهد (۱۴). کورکومین مشتقی از متان است که به وسیله دوبنیان اسید فرمیک استخلاف شده است(شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱: ساختار شیمیایی کورکومین

کورکومین یا دی‌فرولویل‌متان (Diferuyolmethan) به فرمول $C_{21}H_{20}O_6$، به صورت پودر متبلور و با نقطه ذوب ۱۷۷ - ۱۷۶ درجه سانتی‌گراد، در آب و اتر غیرمحلول ولی در الکل، کلروفرم، اسید استیک، مواد قلیایی و نیز در برخی روغن‌ها قابل حل می باشد (۱۷-۱۵). کورکومین با مهار فسفوریلاسیون فسفولیپاز A_2 (PLA_2)، کاهش بیان ژن COX-2 و مهار فعالیت کاتابولیت ۵- LOX بر روی متابولیسم اسید آراشیدونیک اثر می‌گذارد. این اثرات باعث فعالیت و خاصیت ضد التهابی کورکومین و آنالوگ های آن می‌شود (۵). علاوه بر این کورکومین بیان سایتوکین‌های التهابی گوناگون مثل IL-1، TNFα، IL-6 و کموکین‌ها را کاهش می‌دهد (۱۸). کورکومین دارای خواص ضد التهابی مشابه با داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی می‌باشد (۱۹). مطالعات و بررسی‌های in Vivo و in Vitro ۱۳ (SCW) را کاهش داده است (۲۰). هم‌چنین پژوهش‌گران گزارش نموده‌اند که کورکومین خیز التهابی ناشی از کاراگینین و کائولین را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد (۲۱،۲۲). با توجه به این‌که کورکومین بر روی فاکتورهای التهابی اثر دارد، بنابراین باید قادر به کاهش التهاب و آرتریت ناشی از تزریق FCA باشد. از آن‌جا که CRP و CP به

www.SID.ir

Archive of SID

عنوان بیومارکرهای مهم برای بسیاری از بیماری‌های التهابی شناخته شده است (۶). در این مطالعه اثرات دو نوع تیمار کورکومین بر میزان واکنش‌گرهای فاز حاد در موش‌های آرتریتی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

مواد شیمیایی مصرفی این مطالعه شامل Freund's Complete Adjuvant (FCA)، کورکومین، ایندومتاسین (شرکت سیگمای انگلستان) و اتر (شرکت مرک آلمان) کتامین هیدروکلرید (Germany Rotex Medica)، زایلازین (Alfasan Holland Woerden)، کیت CRP (Holland Medco-ERP Ltd) بود.

این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد آلبینو ویستار با وزن تقریبی ۲۲۰-۱۸۰ گرم انجام گرفت. حیوانات در حیوان‌خانه دانشکده علوم دانشگاه ارومیه با درجه حرارت ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد و در شرایط تاریکی- روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و آب و غذا آزادانه در اختیار آن‌ها بود. یک هفته قبل از شروع آزمایشات به حیوانات اجازه داده شد تا با محیط سازگار شوند. برای ایجاد التهاب مزمن از روش Newbould با کمی تغییرات استفاده شد (۲۳). جهت القای بیماری در حیوانات، پس از بی‌هوشی با تزریق داخل صفاقی کتامین (۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، ۰/۵ میلی‌لیتر از محلول اجوانت کامل فروند FCA سرنگ انسولینی به شماره ۲۶، به صورت زیر جلدی در کف پای راست حیوان تزریق شد. استفاده از این روش یک مدل پذیرفته شده برای التهاب مزمن است که واکنش‌های التهابی شبیه آرتریت روماتوئید در انسان ایجاد می‌کند (۲۴). FCA ترکیبی از سوسپانسیون مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (Mycobacterium Tuberculosis) کشته و خشک شده در روغن معدنی می‌باشد (۲۵). حیوانات به پنج گروه آزمایشی تقسیم شدند. کنترل سالم (A)، کنترل آرتریتی (B)، آرتریتی پیش تیمار با ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز کورکومین (C)، آرتریتی پس تیمار با ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز کورکومین (D)، آرتریتی پس تیمار با ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز ایندومتاسین (E). گروه پیش تیمار ۷ روز قبل از القای بیماری، کورکومین را روزانه تا آخر دوره تیمار دریافت کرد. در روز اول تمامی حیوانات بی‌هوش و به همه آن‌ها FCA به طریق زیر جلدی در پای راست تزریق گردید، برای گروه کنترل، به جای FCA هم حجم آن، سالین تزریق شد. ۷ روز بعد از تزریق، درمان شروع شد به این ترتیب که برای گروه کنترل سالم هیچ تیماری صورت نگرفت، گروه کنترل آرتریتی ۰/۲ میلی‌لیتر سالین، گروه آرتریتی پیش تیمار هم‌چنان کورکومین دریافت کرد، گروه آرتریتی پس تیمار با ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین محلول در ۰/۲ میلی‌لیتر روغن ذرت و گروه بعدی ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین محلول در ۰/۲ میلی‌لیتر سالین را دریافت کردند. داروها روزانه تا روز بیست و یکم بعد از تزریق اجوانت کامل فروند به وسیله نیدل مخصوص گاواژ به حیوانات خورانده شد.

در این مطالعه برای ارزیابی شدت و میزان التهاب، تغییرات ضخامت پنجه با استفاده از یک کولیس با دقت ۰/۰۲ میلی‌متر اندازه‌گیری گردید. ضخامت پنجه راست در روزهای یک (قبل از تزریق)، ۵، ۱۵، ۱۰ و ۲۰ بعد از تزریق در گروه‌های مختلف اندازه گیری شد و تغییرات قبل و بعد از تزریق با یکدیگر مقایسه گردید. در روز بیست و دوم از القای بیماری، حیوانات با اتر بی‌هوش شده و خونگیری از داخل بطن قلبی انجام گرفت. خون در لوله‌های مخصوص EDTA جمع‌آوری شد و پلاسمای آن‌ها بلافاصله جداسازی شده و میزان CRP و CP اندازه‌گیری گردید. به طوری که CRP بر اساس واکنش ایمونولوژیک بین آنتی‌بادی (علیه CRP) متصل شده به ذرات لاتکس و آنتی‌ژن (CRP) موجود در نمونه مورد آزمایش اندازه‌گیری شد. سرولوپلاسمین بر اساس روش Ravin و با استفاده از خاصیت آمین‌اکسیدازی با مصرف پارافنیلین دی‌آمین به عنوان سوبسترا اندازه‌گیری گردید (به روش کالریمتری و رنگ‌سنجی آنزیمی و در طول موج ۵۳۰ انجام شد) (۲۶).

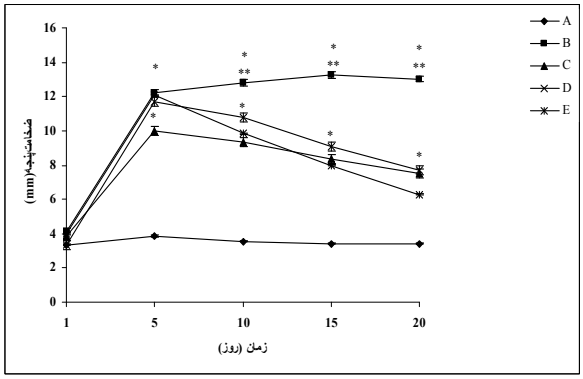
نتایج به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و پس آزمون Tukey تجزیه و تحلیل شدند. داده‌های همه آزمایشات به صورت Mean ± SEM نشان داده شد و شرط $P<0/05$ اختلاف معنی‌دار منظور گردید.

یافته‌ها

بعد از تزریق FCA ضخامت پنجه در حیوانات نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P<0/05$) و بعد از شروع درمان در گروه‌ها میزان افزایش یافته ضخامت پنجه کاهش معنی داری نسبت به گروه آرتریتی تحت تیمار با حامل نشان داد ($P<0/05$). در گروه سوم میزان افزایش ضخامت نسبت به سایر گروه‌ها کمتر بود (نمودار شماره ۱).

www.SID.ir

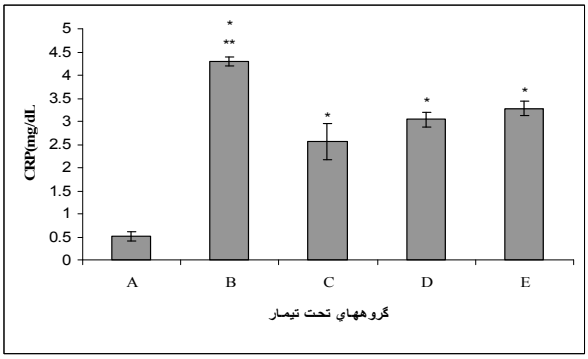
Archive of SID



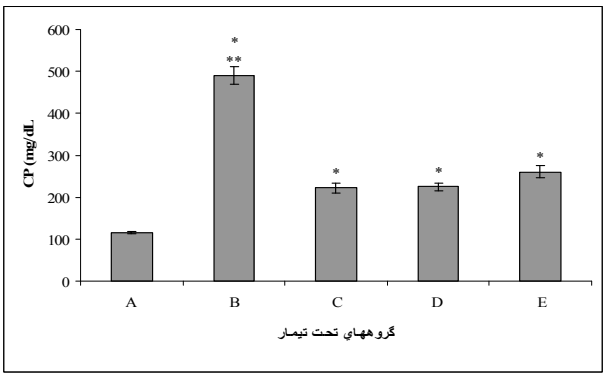
نمودار شماره ۱: تغییرات ضخامت پنجه موش صحرایی (میانگین ± خطای معیار n=۸) گروه کنترل(A) -♦-، گروه دریافت‌کننده ۰/۲ میلی لیتر حامل (B)-■-، گروه دریافت‌کننده ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین (پیش تیمار) (C)-▲- و پس تیمار(D)-×- ، گروه دریافت کننده ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین (E)-ж-. P<۰/۰۵ * در مقایسه با گروه کنترل و P<۰/۰۵ **در مقایسه با گروه‌های تحت تیمار با دارو

میزان CRP در موش‌های آرتریتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافت (P<۰/۰۵). در گروه‌های تحت تیمار با کورکومین و ایندومتاسین میزان سرولوپلاسمین در مقایسه با موش‌های آرتریتی کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵). اما در مورد گروه‌های تحت تیمار با کورکومین نتایج نشان دادند که میزان کاهش در گروه سوم نسبت به گروه چهارم بیشتر بوده اما در حد معنی‌داری مشاهده نگردید. میزان CRP در موش‌های آرتریتی در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری یافت. در گروه‌های تحت تیمار با داروها این میزان افزایش یافته نسبت به گروه آرتریتی کاهش معنی‌داری را نشان داد (نمودارهای شماره ۲ و ۳).

نمودار شماره ۲: میزان CP در موش‌های آرتریتی تحت تیمار با داروها



در مقایسه با گروه کنترل (میانگین ± خطای معیار n=۸). گروه کنترل (A)، گروه دریافت‌کننده ۲/ میلی‌لیتر حامل (B)، گروه دریافت‌کننده ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین (پیش تیمار) (C) و پس تیمار(D)، گروه دریافت‌کننده ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین (E). P<۰/۰۵* در مقایسه با گروه کنترل و P<۰/۰۵ **در مقایسه با گروه های تحت تیمار با دارو



نمودار شماره۳: میزان CRP در موش‌های آرتریتی تحت تیمار با داروها در مقایسه با گروه کنترل (میانگین ± خطای معیار n=۸). گروه کنترل (A)، گروه دریافت‌کننده ۰/۲ میلی‌لیتر۰ حامل (B)، گروه دریافت کننده ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر کورکومین (پیش تیمار) (C) و پس تیمار (D)، گروه دریافت‌کننده ۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر ایندومتاسین (E). P<۰/۰۵* در مقایسه با گروه کنترل و P<۰/۰۵ **در مقایسه با گروه‌های تحت تیمار با دارو

بحث

در این مطالعه اثرات کورکومین بر روی التهاب پنجه و میزان پلاسمایی برخی واکنش‌گرهای فاز حاد مثل CRP و سرولوپلاسمین در آرتریت تجربی در موش‌های صحرایی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق داخل کف پایی (Subcutaneous) اجوانت کامل فروند (FCA) در پای راست حیوانات، باعث افزایش معنی‌داری در ضخامت پنجه می شود. اجوانت کامل فروند معمولاً برای القای آرتریت در حیوانات استفاده می‌گردد، که تغییرات کلینیکی و پاتولوژیکی مشابه انسان را نشان می‌دهد (۲۷،۲۸). FCA احتمالاً از طریق افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها (PG) به وسیله سیکلواکسیژناز (۳۰)، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سوپر اکسیدها (۲۵) آرتریت مفصلی را ایجاد نموده است. ادویه‌جاتی مثل کورکومین، سنتز واسطه‌گرهای پیش التهابی چون سایتوکین‌ها، Cox-2، PG ها و لوکوترین‌ها را مهار می‌کند (۷). کورکومین اثرات بهبود بخشی را در علایم آرتریتی هم در انسان و هم در حیوانات نشان داده است (۱۰). احتمالاً کورکومین خاصیت ضد التهابی خود را به واسطه خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود اعمال می‌نماید (۳۰). نتایج این تحقیق نشان داد که کورکومین در دو حالت پیش تیمار و پس تیمار ورم ناشی از FCA را کاهش می‌دهد. مکانیسمی که از طریق آن‌ها کورکومین اثر ضد التهابی خود را اعمال می‌نماید شامل: اثر مهاری بر روی فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز و به دنبال آن کاهش لوکوترین‌ها (۳۱)، مهار پروتئین کیناز C به عنوان یک واسطه‌گر التهاب (۳۲)، کاهش تولید ایکوزانوئیدهایی مثل پروستاگلاندین‌ها و خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن (۳۳) می‌شود. نتایج حاصل از این

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعه با نتایج مطالعات پژوهش‌گران دیگر هماهنگ می‌باشد. به طوری که Benerjee و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نشان دادند که مصرف کورکومین به غلظت ۳۰۰–۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در جوندگان باعث کاهش التهاب پنجه می‌شود (۳۴). Funk و همکارانش در سال ۲۰۰۶ در یک بررسی که بر روی اثرات کورکومینوئیدها (کورکومین و مشتقات آن) در RA ناشی از تزریق SCW در کف پنجه حیوان انجام دادند، گزارش نمودند که تزریق داخل صفاقی کورکومینوئیدها در غلظت ۴۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۲۸ روز باعث کاهش معنی‌دار در میزان تورم و تولید سایتوکین‌هایی چون TNFα، کموکین‌ها و PGE_2 در مفاصل گردید (۲۰). علاوه بر این نتایج مطالعات سایر پژوهش‌گران نیز اثر ضد التهابی کورکومین را در خیز پنجه ناشی از تزریق کاراگینین (۳۳) و کائولین (۲۲) و نیز مهار التهاب اپیدرم ناشی از اسید آراشیدونیک در گوش خرگوش (۳۱) را یادآور شدند. در این مطالعه، در مقایسه‌ای که بین اثر ضد التهابی کورکومین و ایندومتاسین انجام شد، آشکار گردید که اثر مهاری کورکومین روی افزایش ضخامت پنجه با اثر مهاری ایندومتاسین مشابه است، قابل مقایسه بودن اثر کورکومین با ایندومتاسین حاکی از این است که شاید یکی از ساز و کارهای اصلی عمل التهابی کورکومین مهار مسیر تولید متابولیت‌های اسید آراشیدونیک باشد، همان‌طورکه این مسیر توسط ایندومتاسین مهار می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط Haung و همکارانش انجام شد، گزارش شده است که اثر ضد التهابی کورکومین اندکی بیشتر از فعالیت ضد التهابی ایندومتاسین است (۳۱). این مطالعه نشان داد که FCA تغییراتی را در میزان پروتئین واکنشیC و سرولوپلاسمین ایجاد نموده است. بر اساس مطالعات گذشته، گزارش شده که غلظت پروتئین‌های فاز حاد مثل سرولوپلاسمین، α گلیکو پروتئین اسید، یک– α آنتی‌ترپسین، هاپتوگلوبین، CRP و آمیلوئید A در سرم به طور معنی‌داری در طی التهاب و نیز در بیماران RA نسبت به افراد سالم افزایش می‌یابد (۳۷ – ۳۵). در مطالعه حاضر مشاهده شد که واکنش‌گرهای فاز حاد CRP و سرولوپلاسمین به طور مشخصی با پیشرفت بیماری مرتبط بوده و به طور معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) میزان آن‌ها در مقایسه با موش‌های کنترل افزایش می‌یابد که با نتایج مطالعات قبلی هم‌خوانی دارد. مصرف کورکومین هم در حالت حفاظتی (پیش تیمار) و هم در حالت درمانی (پس تیمار) سطح افزایش یافته سرولوپلاسمین و CRP را در مقایسه با موش های آرتریتی گروه دوم به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. در این زمینه نیز اثرات کورکومین مشابه ایندومتاسین مشاهده گردید، اما این میزان کاهش در هر سه گروه تحت تیمار با داروها با گروه سالم اختلاف معنی‌داری دارد. اگرچه نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ماده زرد رنگ زردچوبه (کورکومین) به نوعی باعث کاهش التهاب و کاهش میزان واکنش‌گرهای فاز حاد گردیده است اما مطالعات بیشتری چون جدا کردن بافت مفصل و مطالعه بیان ژن واسطه گرهای التهابی مورد نیاز است تا بتوان مکانسیم عمل زردچوبه و استفاده از آن را در کاهش علایم و عوارض آرتریت روماتوئید بهتر نشان داد. علاوه بر این کورکومین و زردچوبه به دلیل دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی می‌توانند آرتریت و درد مفصلی ناشی از آن را کاهش دهند، بنابراین، اندازه‌گیری میزان آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در بافت مفصل و خون نیز در مطالعات بعدی پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به مشاهده خاصیت ضد التهابی مشابه کورمومین با ایندومتاسین، نتایج این تحقیق استفاده از کورکومین را در درمان آرتریت روماتوئید تأیید می‌کند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش به عنوان طرح تحقیقاتی از سوی شورای دانشکده علوم دانشگاه ارومیه تصویب شده و از حمایت مالی این دانشگاه برخوردار بوده است. لذا از مسئولان ذی‌ربط قدردانی به عمل می آید.

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1. Faunce AS، Braunwald E. Harrison's Principle of Internal Medicine, 15th ed. New York: Mc Grew Hill Companies; 2001 (vol 2). p. 1928-37.
2. Bacin KB, Westwick J, Camp RD. Potent and Sinhibition of IL-8, IL-1 Alpha-and IL-1 Beta-Induced in Vitro Human Lymphocyte Migration by Calcium Channel Antagonists. Biochem Biophys Res Commun[serial online]1989Nov;165(1):349-54. Available from: http://www.ionchannels.org/showabstract. Accessed May 23, 2008.
3. Chang J, Blaze KE, Carlson RP. Inhibition of Phospholipase A2 (PLA2) Activity by Nifedipine and Nisoldipine is Independent of their Calcium-Channel Blocking Activity. Information [serial online] 1987 Sep;11(3):353-64. Available From: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3115895. Accessed February 15, 2008.
4.Mendelowitz D,Bacal K,Kunze DL. Bradykinin-Activated Calcium Influx Pathway in Bovine Aortic Endothelial Cells .Am J Physiol [serial online] 1992;262(4P+2): H942-8. Available from: http://ajpheart.physiology.org/cgi/content/abstract/262/4/H942. Accessed March 26, 2008.
5. Jungil H, Mousumi B, Jihyeuny J, Jae-Ha R, Xiaoxin C, Shengmin S, et al. Modulation of Arachidonic Acid Metabolism by Curcumin and Related B-Diketone Derivatives: Effect on Cytosolic Phospholipase A, Cyclooxygenases and 5-lipoxygenase .Carcinogenesis [serial online] 2004;25(9):1671-1679. Available from: http://carcin.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/25/9/1671. Accessed April 12, 2008.
6. Cai X, Wong YF, Zhou H, Xie Y, Liu ZQ, Jiang ZH, et al. The Comparative Study of Sprague-Dawely and Lewis Rats in Adjuvant-Induced Arthritis. Arch Pharmacol [serial online] 2006 May;373:140-147. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703402. Accessed May 28, 2008.
7. Nouri A, Panaki G. Cytokines and the Chronic Inflammation of Rheumatic Disease. The Presence of Interleukin-1 in Synovial Fluids. J Clinic Exp Immunol [serial online] 1985 February;55:[295-302]. Available from: http://www.Pubmedcentral.nih.gov/articlerender. Accessed April 10, 2008.
8. Burtis CA، Ashwood ER. Tietz Text Book of Clinical Chemistry. Saunders Pub; 1994. p. 674-714.
9. Guillen M, Blanes M, Gomez-Lechon J, Castell JV. Cytokine Signaling During Myocardial Infarction: Sequential Appearance of IL-1 and IL-6. Am J Physiol [serial online] 1995;269:229-235. Available from: http://ajpregu.physiology.org/cgi/content/abstract/269/2/R229. Accessed May 25, 2008.
10. Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Sunders Pub; 1996.p. 244-249.
11. Piettila K, Harmoinen A, et al. Acute Phase Reaction, Infract Size and in Hospital Morbidity in Myocardial Infarct. Ann Med [serial online] 1991;23(5):529-535. Available from: http://www.informaworld.com/index/792602924. *Accessed May 19, 2008.*
12. Rennie K,Hughes J,Lang R,Jebb SA.Nutritional Management of Rheumatoid Arthritis: A Review of the Evidence. J Hum Nutr Diet [serial online] 2003 Apr;16:97-109. Available from: http://www3.interscience.wiley.com/journal/118888658. Accessed April 8, 2008.
13. Ammon HP, Wah MA. Pharmacology of Curcuma Longa.Planta Med[serial online] 1991 Feb;57(1):1-7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi. *Accessed December 26, 2007.*
14. Banevjee A, Nigam SS. Antimicrobial Efficacy of the Essential Oil of Curcuma Longa. Indian J Med Res [serial online] 1978 Nov;(68):864-866. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query. *Accessed April 19, 2008.*
15. Ruby AJ. Antitumor and Antioxidant Activity of Natural Curcuminoids. Cancer Lett [serial online] 1995 Jul;94:79-83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621448. Accessed December 26, 2007.
16. Ishita C, Kaushik B, Uday BR. Banerjee. Turmeric and Curcumin; Biological Actions and Medicinal Applications. Current Science [serial online] 2004 Jul;87(1):44-53. Available from: http://*www.iisc.ernet.in/currsci. Accessed February 15, 2008.*
17.KrishnaswamyK,Raghuramulu N.Bioactive Phytochemicals with Emphasis on Dietary Practices. Indian J Med Res [serial online] 1998 Nov;108:167-181. Available from: *http://*www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9863273. *Accessed July 14, 2008.*
18. Lindamood C, Cope FO, Dilliehay DL, Everson MP, Giles HD, Lamon ED, et al. Pharmacological and Toxicological Properties of Arotinoid SMR-2 and Mice. Fundom Appl Toxicol [serial online] 1990;14:15-29. Available from: http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/14/1/15. Accessed March 10, 2008.
19. Gaddipati JP, Sundar SV, Calemine J, Seth P, Sidhu GS, Maheshwari RK. Differential Regulation of Cytokines and Transcription Factors in Liver by Curcumin Following Hemorrhage/resuscitation. Shock [serial online] 2003 Feb;19:150–156. Available from:

www.SID.ir

Archive of SID

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578124. Accessed April 29, 2008.
20. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary Study onAntiRheumatic Activity of Curcumin (Diferuolymethane). Indian J Med Res [serial online] 1980;71:632–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7390600.
Accessed May 6, 2008.
21. Funk J, Frye J, Oyarzo J, Wilson J, McCaffrey G, Staffod G, et al. Efficacy and Mechanism of Action of Turmeric Supplements in the Treatment of Experimental Arthritis. Arthritis & Rheumatism [serial online] 2006;54(11):3452-64. Available from:
http://www3.interscience.wiley.com/journal/113446042. Accessed Februory 25, 2008.
22. Brouct I, Ohshima H. Curcumin, an Antitumor Promoter and Anti-Inflammatory Agent, Inhibits Induction of Nitric Oxide Synthase in Activated Macrophages. Biochem Biophys Res Commun [serial online] 1995 Jan;206(2): 533–40. Available from: http://www.Sciencedirect.com. Accessed May 15, 2008.
23. Khaksari M, Nikkho S, Amiri A. Inhibitory Effects of Curcumin, Lawsonia and Ginger on Paw Edema-induced Kaolin in Rat. J Rafsanjan Med Science [serial online] 2002;1(2):99-107. Available from:
http://www.Sid.ir. Accessed June 26, 2008.[Full Text in Persian]
24. Newbould BB. Chemotherapy of Arthritis Induced in Rats by Mycobacterial Adjuvant. Brit J Pharmacol [serial online] 1963 August;21:127-136. Available from:
http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1703866. Accessed July 11, 2008.
25. Mcdougall JJ, Karimian SM, Ferrell WR. Prolonged Alteration of Vasoconstrictor and Vasodilator Responses in Rat Knee Joints by Adjuvant Monoarthritis. Exp Physiol [serial online] 1995;80(3):344-57. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543761. *Accessed April 27, 2008.*
26. Fahim AT, Abd-el Fattah AA, et al. Effect of Pumpkin-Seed Oil on the Level of Free Radical Scavenger in Induced During Adjuvant-Arthritis in Rats. Pharmacol Res [serial online] 1995;31(1):73-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7784309. Accessed Jun 6, 2008.
27. Ravin HA. An Improved Colorimetric Enzymatic Assay of Ceruloplasmin. J Lab Clin Med [serial online] 1961 Jul;58:161-168. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13739892. Accessed June 15,2008.
28. Kim HK, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim HP. Inhibition of Rat Adjuvant-Induced Arthritis by Ainkgetin, A Biflavone from Ginkgo Biloba Leaves. Planta Med [serial online] 1999;65(5): 465-467. Available from:
http://grande.nal.usda.gov/ibids/index. Accessed February 2, 2008.
29. Philippe L, Gegaut Pottie P, Guingamp C, Bordji K, Terlain B, Netter P, et al. Relations Between Functional, Inflammatory and Degeneratic Parameters During Adjuvant Arthritis in Rats. Am J Physiol [serial online] 1997 October;273(4pt2):[R1550-1556]. Available from:
http://ajpregu.physiology.org/cgi/content/full/273/4/R1550. Accessed March 2, 2008.
30. Anderson GD, Hauser SD, McGarity KL, Bremer ME, Isakson PC, Gregory SA. Selective Inhibition of Cyclooxygenase (COX)-2 Reverses Inflammation and Expression of COX-2 and Interleukin 6 in Rat Adjuvant Arthritis. J Clin Invest [serial online] 1996 June1;97(11):[2672–2679]. Available from:
http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=507355. Accessed April 16, 2008.
31. Jagetia GC, Aggarwal BB. Spicing up of the Immune System by Curcumin. J Clin Immunol [serial online] 2007 Jan;27(1):19-35. Available from:
http://www.springerlink.com/content/e373955u47283521. Accessed June 18, 2008.
32. Haung NT, Lysz T, Ferraro T, Abidi TF. Inhibitory Effect of Curcumin on in Vitro Lipooxygenase and Cyclooxygenase Activities in Mouse Epidermis. Cancer Res [serial online]

1991;51(3):813-819. Available from:
http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/51/3/813. Accessed Novemder 25, 2008.
33. Liu JY, Lin SJ, Lin JK. Inhibitory Effects of Curcumin
on Protein Kinase C Activity Induced by 12-O Tetardecanyol-Phorbol-13-Acetate in NIH3T3 Cells. Carcinogenesis [serial online] 1993 May;14(5):857-861. Available from: http://carcin.oxfordjournals.org/cgi. Accessed April 18, 2008
34. Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of Ginger (Zingiber Officinale Rose) and Fenugreele (Trigonella Foenumgraecum L) on Blood Lipids, Blood Suger and Platelet Aggregation in Patients with Coronary Artery Disease. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids [serial online] 1997;56(5): 379-389. Available from:
http://www.plefa.com/search/quick. Accessed May 12, 2008.
35. Banerjee M, Tripathi LM, Srivastava VM, Puri A, Shukla R. Modulation Of Inflammatory Mediators By Ibuprofen And Curcumin Treatment During Chronic Inflammation In Rat. Immunopharmacol Immunotoxicol [serial online] 2005 January;25:213-24. Available from:
http://www.informaworld.com/smpp/content~content=a713633543. Accessed July 20, 2008.

www.SID.ir

Archive of SID

36. Kiziltune A, Cogagil S, Cerrahoglu L. Carnitine and Antioxidant Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. Scand J Rheumatol [serial online] 1998;27:441-50. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9855215. Accessed July 28, 2008.
37. Oztuk HS, Cimen MY, Cimen OB, Kacmaz M, Durak, I. Oxidant/Antioxidant Status of Plasma Samples from Patients with Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Int [serial online] 1999;19:35-70. Available from: http://www.springerlink.com/content/a7wc5kj0p45n17pw. Accessed April 11, 2008.
38. Narendhirakannan RT, Subramanian S, Kandaswamy M. Free Radical Scavenging Activity of Cleome Gynandra L. Leaves on Adjuvant Induced Arthritis in Rats. Molecular and Cellular Biochemistry [serial online]
2005;276:[71-80]. Available from: www.springerlink.com/index/G44030858K147731. *Accessed March 16, 2008.*

www.SID.ir